

Müller-Goymann / Schubert

Bauer / Frömming / Führer Pharmazeutische Technologie

Mit Einführung in
Biopharmazie und Biotechnologie

Begründet von

Kurt H. Bauer

Karl-Heinz Frömming

Claus Führer

Weitergeführt von

Christel Müller-Goymann, Braunschweig

Rolf Schubert, Freiburg

Stephan Reichl, Braunschweig

Heiko Alexander Schiffter-Weinle, Leverkusen

Unter Mitarbeit von

Jörg Breitzkreutz, Düsseldorf | Frauke Gaedcke, Koblenz | Christine

Hoffmann, Braunschweig | Harald G. Schweim, Köln | Janna K.

Schweim, Köln | Nora Urbanetz, Unterföhring

11., völlig neu bearbeitete Auflage

Mit 315 Abbildungen und 116 Tabellen

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 11. Auflage	V	3	Kinetik	54
Vorwort zur 1. Auflage	VI	3.1	Allgemeines	55
Abkürzungsverzeichnis	XIII	3.1.1	Lineare Kinetik	55
		3.1.2	Nichtlineare Kinetik	61
		3.1.3	Heterogene Reaktionen	62
1 Einführung in die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und in die Qualitätssicherung	1	3.2	Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik	63
1.1 Allgemeines, Richtlinien und Entwicklung	2	4 Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen	67	
1.1.1 Arzneimittel	2	4.1 Allgemeines	68	
1.1.2 Arzneimittel(neu)entwicklung	15	4.2 Einphasen-Systeme	69	
1.1.3 Die Phasen der Arzneimittelentwicklung	16	4.2.1 Flüssigkeiten	69	
1.2 Qualitätsmanagement	22	4.2.2 Feststoffe	76	
1.2.1 Arzneimittel- und Wirkstoff-Herstellungsverordnung (AMWHV)	22	4.2.3 Lösungen	84	
1.2.2 Qualitätsmanagementhandbuch (QMH)	24	4.3 Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen	96	
1.2.3 Qualitätsmanagementsystem (QMS) in der Apotheke	25	4.3.1 Phasendiagramme einfacher Stoffmischungen	96	
2 Statistische Methoden zur Planung und Auswertung	31	4.3.2 Grenzflächenphänomene	102	
2.1 Fehlerrechnung	32	4.4 Kolloide	108	
2.2 Normal- bzw. Gauß-Verteilung	33	4.4.1 Allgemeines	108	
2.2.1 Klasseneinteilung und graphische Darstellung	33	4.4.2 Molekülkolloide	109	
2.2.2 Normalverteilte Messwerte	33	4.4.3 Assoziationskolloide	110	
2.2.3 Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte ..	33	4.4.4 Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasendiagramme	117	
2.2.4 Prüfung auf Normalverteilung	35	4.5 Disperse Mehrphasen-Systeme	120	
2.2.5 Konfidenzintervall einer Stichprobe und Vergleich mit dem Sollwert	36	4.5.1 Allgemeines	120	
2.2.6 Lineare Regression und Korrelation	36	4.5.2 Viskosität disperser Mehrphasen-Systeme	121	
2.2.7 Statistische Versuchsplanung	37	4.5.3 Sedimentation und Aufrahmung	124	
2.3 Statistische Prüfverfahren	40	4.5.4 Elektrostatische Erscheinungen	125	
2.3.1 Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier	40	4.5.5 Koagulation	126	
2.3.2 Erstellen von Hypothesen	40	4.5.6 Emulsionen	128	
2.3.3 Fehler 1. und 2. Art	41	4.5.7 Suspensionen	132	
2.3.4 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Varianzen (<i>F</i> -Test)	41	5 Verfahren und Grundoperationen einschließlich Steuerung und Regelung	136	
2.3.5 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Mittelwerten (<i>t</i> -Test)	42	5.1 Allgemeines	137	
2.4 Bioäquivalenzprüfungen	44	5.2 Stofftrennung	137	
2.5 Inprozess-Kontrolle	46	5.2.1 Zerkleinern	137	
2.6 Endprüfungen	47	5.2.2 Versprühen und Zerstäuben	143	
2.6.1 Prüfung nach Variablen	47	5.2.3 Sieben	144	
2.6.2 Prüfung nach Attributen	47	5.2.4 Sichten	145	
2.6.3 Produzenten- und Konsumentenrisiko	50	5.2.5 Filtrieren	145	
2.6.4 Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplans	51	5.2.6 Trocknen	155	
		5.2.7 Kristallisation	168	

5.3	Stoffvereinigung.....	169	7.3	Resorptionsprozess.....	252
5.3.1	Mischen.....	170	7.4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz.....	252
5.3.2	Rühren.....	175	7.4.1	Definitionen.....	252
5.3.3	3D-Drucken.....	176	7.4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit bzw. Bioäquivalenz.....	254
5.4	Wasseraufbereitung.....	176	7.5	Arzneiform und Nebenwirkungen.....	268
5.4.1	Trinkwasser.....	177	7.6	In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freisetzung, In-vitro/In-vivo-Korrelation (IVIVC).....	269
5.4.2	Wasser für pharmazeutische Zwecke.....	177	7.6.1	Ziele und Aufgaben.....	269
5.4.3	Anlagen zur Wasseraufbereitung.....	178	7.6.2	Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit bzw. Freisetzung.....	269
5.5	Sterilität und Sterilisation.....	183	7.6.3	Auswertung der Ergebnisse.....	271
5.5.1	Sterilisationsverfahren.....	184	7.6.4	In-vitro/In-vivo-Korrelation (IVIVC).....	272
5.5.2	Andere Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen.....	190	7.6.5	Kritische Wertung der In-vitro-Freisetzungs-Prüfungen zur Voraussage des In-vivo-Verhaltens.....	276
5.5.3	Prüfung auf Sterilität (Ph. Eur.).....	192	8	Flüssige Arzneiformen.....	278
5.6	Desinfektion.....	192	8.1	Allgemeines, Definitionen.....	279
5.7	Konservierung und mikrobielle Reinheit.....	195	8.2	Flüssige Lösungen.....	279
5.7.1	Mikrobielle Reinheit.....	195	8.2.1	Lösungsmittel.....	279
5.7.2	Konservierungsmittel.....	195	8.2.2	Hilfsstoffe in Lösungen.....	280
5.8	Steuerungs- und Regelungstechnik.....	198	8.2.3	Eigenschaften von Lösungen, Vor- und Nachteile.....	282
5.8.1	Grundlagen, Allgemeines.....	198	8.2.4	Maßnahmen zur Erhöhung der Wirkstoff-löslichkeit in flüssigen Lösungen.....	282
5.8.2	Beispiele von Steuerungen.....	199	8.3	Suspensionen und Emulsionen.....	283
5.8.3	Beispiele von Regelungen.....	200	8.3.1	Suspensionen.....	283
6	Hilfsstoffe.....	204	8.3.2	Emulsionen.....	285
6.1	Allgemeines.....	205	8.4	Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen.....	287
6.2	Anforderungen an Hilfsstoffe.....	205	8.5	Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle.....	288
6.3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe.....	206	8.6	Zubereitungen zur Anwendung am Ohr.....	289
6.3.1	Zucker und Zuckeralkohole.....	206	8.7	Zubereitungen zur nasalen Anwendung.....	290
6.3.2	Makromolekulare und oligomere Hilfsstoffe..	209	8.8	Weitere Monographien.....	294
6.3.3	Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe.....	222	8.9	Biopharmazeutische Aspekte.....	295
6.3.4	Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze.....	228	8.10	Qualitätsprüfung.....	295
6.3.5	Anorganische Hilfsstoffe.....	231	9	Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe.....	297
6.3.6	Spezielle Hilfsstoffe.....	233	9.1	Allgemeines.....	298
7	Biopharmazie.....	235	9.2	Herstellung von Parenteralia.....	298
7.1	Pharmakokinetische Grundlagen.....	236	9.2.1	Maßnahmen zur Keimzahlminderung.....	298
7.1.1	LADME-Modell.....	236	9.2.2	Konservierungsmittel.....	299
7.1.2	Kompartimente.....	236	9.2.3	Pyrogene.....	299
7.1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe.....	240	9.2.4	Isotonisierung.....	300
7.2	Anatomie und Physiologie der Applikationsorte.....	243	9.2.5	Isohydrie, Euhydrie.....	301
7.2.1	Gastrointestinaltrakt.....	243	9.2.6	Partikuläre Verunreinigungen.....	301
7.2.2	Vagina und Uterus.....	246			
7.2.3	Auge.....	246			
7.2.4	Nase.....	248			
7.2.5	Lunge.....	249			
7.2.6	Ohr.....	249			
7.2.7	Haut.....	249			
7.2.8	Der parenterale Applikationsweg.....	251			

9.3	Hilfsstoffe	302	11.4	Normaldruck-Dosierinhalatoren.....	330
9.3.1	Wasser	302	11.5	Pulverinhalatoren	331
9.3.2	Nichtwässrige Lösungsmittel.....	302	11.6	Biopharmazeutische Probleme	332
9.3.3	Lösungsvermittlung, Löslichkeitsverbesserung	303	11.7	Prüfung von Druckgas-aerosolen, Pulverinhalatoren und Verneblern	333
9.3.4	Hilfsstoffe und Maßnahmen zur chemischen Stabilisierung.....	303	12	Halbfeste Arzneiformen einschließlich transdermaler Pflaster	335
9.3.5	Adjuvanzien	304	12.1	Allgemeines.....	336
9.4	Parenterale Arzneiformen	304	12.2	Hydrophobe Salben	338
9.4.1	Injektionen	304	12.2.1	Kohlenwasserstoff-Grundlagen	338
9.4.2	Infusionen	305	12.2.2	Triglycerid-Grundlagen	341
9.4.3	Konzentrate zur Herstellung von Injektionen oder Infusionen	306	12.3	Hydrophile Salben (Macrogol- bzw. PEG-Salben).....	342
9.4.4	Pulver zur Herstellung von Injektionen oder Infusionen	306	12.4	Wasser aufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen).....	343
9.4.5	Gele zur Injektion.....	306	12.4.1	W/O-Absorptionsgrundlagen	343
9.4.6	Implantate	306	12.4.2	O/W-Absorptionsgrundlagen	344
9.5	Spezielle Parenteralia	306	12.5	Cremes, wasserhaltige Salben.....	345
9.5.1	Plasmaersatzmittel und Plasmaexpander	306	12.6	Gele.....	347
9.5.2	Zubereitungen zur parenteralen Ernährung.....	307	12.7	Pasten und Umschlagpasten	349
9.5.3	Peritonealdialyselösungen (Ph. Eur.)	308	12.8	Wirkstoffhaltige Pflaster und kutane Pflaster zur lokalen Therapie	349
9.5.4	Zytostatikalösungen	308	12.9	Transdermale Pflaster.....	350
9.5.5	Radioaktive Arzneimittel (Ph. Eur.)	308	12.10	Herstellung von Salben, Cremes und Pasten.....	353
9.5.6	Kontrastmittel zur Röntgen-, Magnetresonanz- und Ultraschalldiagnostik.....	309	12.11	Biopharmazeutische Probleme	354
9.5.7	Blutzubereitungen	309	12.12	Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen	355
9.5.8	Sera und Impfstoffe	311	13	Suppositorien, Zubereitungen zur vaginalen und intrauterinen Anwendung.....	358
9.5.9	Genstransfer-Arzneimittel	312	13.1	Allgemeines.....	359
9.6	Behältnisse bei der Herstellung und zur Lagerung von Parenteralia.....	312	13.2	Herstellung von Suppositorien und Vaginalovula.....	361
10	Darreichungsformen zur Anwendung am Auge	315	13.3	Spezielle Freisetzungssysteme zur vaginalen und intrauterinen Anwendung	362
10.1	Allgemeines, Definitionen	316	13.4	Biopharmazeutische Aspekte	363
10.2	Biopharmazeutische Herausforderungen.....	316	13.5	Qualitätsprüfungen	363
10.3	Anforderungen an Augenarzneimittel.....	317	14	Feste Arzneiformen	366
10.4	Allgemeine Herstellungsvorschriften.....	319	14.1	Allgemeines, feste Arzneiformen als disperse Systeme.....	367
10.5	Spezielle Darreichungsformen	321	14.2	Pulver	367
10.6	Behältnisse	323	14.2.1	Messtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften	367
10.7	Qualitätsprüfung.....	323			
11	Inhalationen, Aerosole.....	324			
11.1	Allgemeines.....	325			
11.2	Vernebler	325			
11.3	Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren	326			
11.3.1	Treibgase	327			
11.3.2	Abfüllen von Druckgas-Aerosolzubereitungen.....	330			
11.3.3	Aerosolbildung	330			

14.2.2	Pulverförmige Arzneizubereitungen	378	16	Darreichungsformen mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung.....	446
14.3	Granulate.....	378	16.1	Definitionen und Begriffsbestimmungen	447
14.3.1	Granuliertechiken und Granulatherstellung	379	16.2	Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile.....	448
14.3.2	Bindung in Granulaten	384	16.3	Biopharmazeutische Grundlagen.....	450
14.4	Tabletten	386	16.4	Wirkstoffkriterien	452
14.4.1	Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	387	16.5	Verlängerung der Wirkungsdauer von Arzneistoffen	452
14.4.2	Basisrezepturen für Tabletten.....	387	16.5.1	Einfluss von Applikationsort und -art.....	452
14.4.3	Tablettengrößen und Tablettenmassen	391	16.5.2	Eingriff in das pharmakokinetische Verhalten	452
14.4.4	Tablettiermaschinen	391	16.5.3	Chemische Veränderung des Wirkstoffs	453
14.4.5	Herstellung von Tabletten.....	394	16.5.4	Physikalisch-chemische Veränderungen des Wirkstoffs	454
14.5	Überzogene feste Arzneiformen	402	16.5.5	Galenische Maßnahmen.....	455
14.5.1	Überzüge mit Zuckern.....	402	16.6	Arzneiformen und ihre Herstellung.....	462
14.5.2	Überziehen mit Polymeren	404	16.6.1	Depot-Parenteralia.....	462
14.5.3	Geräte zum Überziehen	411	16.6.2	Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung.....	467
14.6	Pastillen	414	16.6.3	Osmotische Systeme	474
14.7	Wirkstoffhaltige Kaugummis.....	414	16.6.4	Darreichungsformen mit pulsatilem Wirkstoff- Freisetzung.....	476
14.8	Kapseln	414	16.6.5	Implantierbare Infusionspumpen.....	477
14.8.1	Hartgelatine kapseln	415	16.6.6	Externe, tragbare Infusionspumpen.....	478
14.8.2	Weichgelatine kapseln	419	16.7	Qualitätsprüfung.....	478
14.8.3	Nachbehandlung von Gelatine kapseln.....	426	17	Kindgerechte Arzneizubereitungen	480
14.9	Biopharmazeutische Probleme	426	17.1	Allgemeines.....	481
14.10	Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen.....	427	17.2	Kriterien für kindgerechte Arznei- zubereitungen.....	482
15	Mikropartikel und nanopartikuläre Systeme als Wirkstoffträger	432	17.3	Biopharmazeutische Besonderheiten	483
15.1	Allgemeines.....	433	17.4	Applikationswege und Arzneiformen.....	484
15.2	Mikropartikel	433	17.5	Toxikologische Unbedenklichkeit.....	488
15.2.1	Herstellungsverfahren von Mikropartikeln	433	17.6	Kindgerechte Arzneistoffdosen.....	491
15.2.2	Praktische Verwendung und Aspekte von Mikropartikeln	435	17.7	Kindgerechte Verabreichung	492
15.2.3	Biopharmazeutische Aspekte von Mikropartikeln	435	17.8	Organoletische Eigenschaften.....	492
15.3	Nanopartikuläre Systeme	436	17.9	Kindergesicherte Verpackungen	493
15.3.1	Generelle biopharmazeutische Aspekte von NPS.....	436	18	Pflanzliche Drogenzubereitungen.....	495
15.3.2	Kleine NPS	439	18.1	Allgemeines, Definitionen	496
15.3.3	Polymer-Nanopartikel.....	440	18.2	Drogenzubereitungen aus Frischpflanzen	505
15.3.4	Lipid-Nanopartikel (LNP)	441	18.3	Drogenzubereitungen aus getrockneten Drogen und Drogenteilen	508
15.3.5	Vesikel	441	18.3.1	Ganzdrogen.....	508
15.3.6	Komplexe Nanopartikel	444	18.3.2	Zerkleinerte Drogen	509
15.3.7	Nanosuspensionen (Nanokristalle).....	444	18.3.3	Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen.....	512
15.3.8	Anorganische Nanopartikel.....	444	18.3.4	Zähflüssige Extrakte und Trockenextrakte aus Drogen und Drogenteilen	520
15.4	Charakterisierung und Maßnahmen zur Stabilisierung und parenteralen Anwendung der nanopartikulären Systeme.....	444			

18.4	Qualitätsprüfung.....	523	21.3	Spezielle Primärpackmittel	580
19	Homöopathische Zubereitungen	526	21.4	Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln ...	581
19.1	Allgemeines	527	21.5	Qualitätssicherung bei Packmitteln.....	581
19.2	Rechtliche Regelungen	528	22	Kompatibilität und Stabilität	583
19.3	Ausgangsstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe	529	22.1	Allgemeines.....	584
19.3.1	Ausgangsstoffe.....	529	22.1.1	Kompatibilität und Inkompatibilität.....	584
19.3.2	Arzneiträger, Hilfsstoffe	530	22.1.2	Stabilität und Instabilität	584
19.4	Zubereitungen	530	22.2	Ursachen von Inkompatibilitäten	586
19.5	Darreichungsformen	531	22.2.1	Chemische Ursachen	586
19.6	Homöopathisches Potenzieren	531	22.2.2	Physikalische Ursachen	593
19.6.1	Potenzieren von Flüssigkeiten	531	22.3	Ursachen von Instabilitäten	595
19.6.2	Potenzieren von Feststoffen	532	22.3.1	Chemische Ursachen	595
19.7	Herstellungsvorschriften	532	22.3.2	Physikalische Ursachen	597
19.8	Stabilität und Lagerung	536	22.3.3	Mikrobiologische Ursachen	598
19.9	Wie wirkt ein homöopathisches Arzneimittel?	536	22.4	Klimazonen und Lagerungsbedingungen.....	601
20	Medizinprodukte		22.4.1	Klimazonen	601
	und In-vitro-Diagnostika.....	538	22.4.2	Mittlere kinetische Temperatur und relative Luftfeuchte	602
20.1	Einführung	539	22.5	Ermittlung der Haltbarkeit.....	602
20.2	Juristischer Exkurs.....	540	22.5.1	Stabilitätsprüfung	603
20.3	Medical Device Regulation (MDR) und In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)	540	22.5.2	Vorhersage der Haltbarkeit	606
20.3.1	Orientierung	540	22.5.3	Folgestabilität.....	609
20.3.2	Begriffsbestimmungen und Geltungsbereich	542	22.6	Gegenmaßnahmen.....	609
20.3.3	Bereitstellung auf dem Markt und Inbetrieb- nahme von Produkten, Pflichten der Wirtschaftsakteure und CE-Kennzeichnung... ..	547	22.6.1	Vermeiden von Inkompatibilitäten	609
20.3.4	Identifizierung und Rückverfolgbarkeit.....	553	22.6.2	Stabilisierung.....	610
20.3.5	Klassifizierung, Konformitätsbewertung und Benannte Stellen.....	554	23	Biotechnologie	615
20.3.6	Klinische und Leistungsbewertung, klinische Prüfung und Leistungsstudien	559	23.1	Allgemeines.....	616
20.3.7	Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Vigilanz und Marktüberwachung	565	23.2	Proteine.....	616
20.4	Abgrenzung Medizinprodukte, Hilfs- und Heilmittel, Kosmetika.....	568	23.2.1	Stabilitätsprobleme	616
20.4.1	Heilmittel.....	568	23.2.2	Maßnahmen zur Proteininstabilisierung	616
20.4.2	Heilmittel.....	568	23.2.3	Spezielle Proteine – Impfstoffe	617
20.4.3	Kosmetika	568	23.2.4	Spezielle Proteine – therapeutische Antikörper.....	618
21	Primärpackmittel.....	570	23.3	RNA-Therapeutika	619
21.1	Allgemeines.....	571	23.3.1	Aptamere.....	619
21.2	Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	572	23.3.2	Antisense-Oligonukleotide	620
21.2.1	Glas	572	23.3.3	Lipoplexe und Polyplexe	620
21.2.2	Kunststoffe, Polymere	576	23.4	Tissue Engineering und regenerative Medizin	620
21.2.3	Metalle.....	580	24	Pharmazeutisch-technologische Heraus- forderungen der Zukunft	621
21.2.4	Porzellan und glasiertes Steingut	580	24.1	Entwicklungstendenzen	622
			24.2	3D-Druck von festen Darreichungsformen und Implantaten	622

24.3	Parenterale Arzneiformen	622	24.8	Optimierung von Herstellungsprozessen.....	626
24.3.1	Implantate	622	24.9	Verbesserung biopharmazeutischer	
24.3.2	Gele.....	622		Modelle	627
24.3.3	Mikropartikel	622		Bildnachweis	628
24.3.4	Nanopartikuläre Systeme	623		Sachregister	629
24.4	Orale und perorale Arzneiformen	624		Die Autorinnen und Autoren	669
24.5	Transdermale Systeme	624		Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter	670
24.6	Trägersystem für Nukleinsäuren	625			
24.7	Darreichungsformen für Peptide und Proteine	626			