

Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen

Lehrbuch für Studierende der Pharmazie
Nachschlagewerk für Apotheker in Offizin, Krankenhaus
und Forschung

von

Prof. Dr. rer. nat. Rainer H. Müller

o. Universitätsprofessor für Pharmazeutische Technologie
der Freien Universität Berlin

und

Dr. Gesine E. Hildebrand

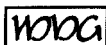
Schering AG, Berlin

mit Beiträgen von:

- | | |
|--|--|
| Prof. Dr. K. H. Bauer, Freiburg | Prof. Dr. H. Martiny, Berlin |
| Dr. G. Borchard, Saarbrücken | Dr. W. Mehnert, Berlin |
| Dr. M. Bröker, Chiron Behring, Marburg | Dr. A. Meinzer, Sandoz AG, Basel |
| Prof. Dr. R. Daniels, Braunschweig | Prof. Dr. H. P. Merkle, Zürich |
| Prof. Dr. M. Dittgen, Jenapharm, Jena | Prof. Dr. B. W. Müller, Kiel |
| Prof. Dr. A. Fahr, Marburg | Prof. Dr. C. C. Müller-Goymann,
Braunschweig |
| Prof. Dr. K.-H. Frömming, Berlin | Prof. Dr. H. Schilcher, Berlin |
| Prof. Dr. C. Führer, Braunschweig | Dr. J. Schmitt, B. Braun Melsungen AG. |
| Prof. Dr. R. Gröning, Münster | Prof. Dr. R. Schubert, Freiburg |
| Dr. M. Ghyczy, Nattermann Phospholipid
GmbH, Köln | Dr. R. Schuhmann, KVP Pharma- und
Veterinär-Produkte GmbH, Kiel |
| Dr. P. Holzner, Chapel Hill | Prof. Dr. P. P. Speiser, Zürich |
| Prof. Dr. T. Kissel, Marburg | Prof. Dr. H. Sucker, Basel |
| Prof. Dr. S. Keipert, Berlin | Dr. habil. H. Viernstein, Wien |
| Prof. Dr. J. Kreuter, Frankfurt | Dr. W. Weitschies, Institut für
Diagnostikforschung (IDF), Berlin |
| Prof. Dr. C.-M. Lehr, Saarbrücken | |
| Prof. Dr. B. C. Lippold, Düsseldorf | |

2. durchgesehene und erweiterte Auflage

147 Abbildungen und 72 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998

Inhaltsverzeichnis

TEIL I: Neue Arzneiformen auf dem pharmazeutischen Markt

1 Moderne feste Arzneiformen	1
1.1 Präparate mit erhöhter Wirkstofffreigabegeschwindigkeit.....	2
1.2 Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.....	5
1.3 Literatur	15
2 Cyclodextrine - eine vielseitig verwendbare Gruppe neuer Hilfsstoffe	13
2.1 Eigenschaften von Cyclodextrinen	13
2.2 Herstellung von CD-Einschlußverbindungen	13
2.3 Pharmazeutische Einsatzgebiete von CD und CD- Einschlußverbindungen.....	14
2.4 Fertigarzneimittel mit CD.....	16
2.5 Literatur	17
3 Arzneistoffzufuhr über die Mundschleimhaut - Moderne orale Haftarzneiformen	23
3.1 Besonderheiten des Applikationsortes, Einflüsse auf die Resorption	24
3.2 Charakteristik der Arzneiformen, Vor- und Nachteile.....	25
3.3 Bioadhäsive Tabletten	26
3.4 Bioadhäsive Polymerlamine und Haftfilme.....	28
3.5 Orale Haftarzneiformen in der Entwicklung und klinischen Prüfung	30
3.6 Literatur	31
4 Bioadhäsion und bioadhäsive Arzneiformen	35
4.1 Definitionen und Ziele	35
4.2 Mucoadhäsive Polymere.....	39
4.3 Zukunftsaussichten: Lektine als spezifische Bioadhäsiva der zweiten Generation.....	43
4.4 Literatur	46
5 Aerosole - Pulverinhalatoren auf dem Pharmazeutischen Markt.....	47
5.1 Definitionen	47
5.2 Konstruktionsprinzipien von Pulverinhalatoren	47
5.3 Vor- und Nachteile von Pulverinhalatoren.....	56

5.4	Literatur	57
6 FCKW-freie Aerosole und Dispersiersysteme..... 59		
6.1	HFA-Dosieraerosole.....	59
6.2	Omron U1® Niedrigfrequenz-Ultraschallvernebler	61
6.3	Respimat®	62
6.4	AERx® Technologie	64
6.5	Spiros® System.....	65
6.6	Literatur	65
7 Nasale Darreichungsformen für die systemische Therapie mit Peptiden 67		
7.1	Hilfsstoffe und Herstellungsverfahren	67
7.2	Bedeutung der nasalen Darreichung	68
7.3	Anatomie und Physiologie der Nasenhöhle.....	68
7.4	Nasalepithel	70
7.5	Permeation durch die Nasenschleimhaut	70
7.6	Absorptionsverbesserung.....	72
7.7	In vivo und in vitro Modelle zur nasalen Applikation	74
7.8	Darreichungsformen.....	74
7.9	Literatur	75
8 Ophthalmika: etablierte Arzneiformen und neue Konzepte..... 77		
8.1	Einleitung.....	77
8.2	Problematik der okularen Applikation	78
8.3	Verminderung der systemischen Wirkungen.....	79
8.4	Optimierung von Ophthalmika	81
8.5	Resümee und Ausblick.....	95
8.6	Literatur	96
9 Phytopharmaka: Qualitätssicherung und -kontrolle, neue Verfahren und Zubereitungen..... 99		
9.1	Amtliche Definition.....	99
9.2	Gesetzgeberische Unterteilung der Phytopharmaka des Marktes.....	100
9.3	Neue Aspekte zur Qualitätsverbesserung, Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle von Rohdrogen	101
9.4	Neue Möglichkeiten der Bekämpfung von Vorratsschädlingen.....	103
9.5	Neue galenische Zubereitungsformen	105
9.6	Neuere Herstellungsverfahren	105
9.7	Literatur	107

10 Phytopharmaka - Vergleichende Qualitätsbeurteilung	109
10.1 Definitionen	109
10.2 Besonderheiten von Phytopharmaka	110
10.3 Beurteilung von Phytopharmaka	114
10.4 Literatur	117
10.5 Weiterführende Literatur	117
11 Alkoholische Pflanzenextrakte	119
11.1 Pflanzenextrakte zur Therapie von Unterkühlungen.....	119
11.2 Rezeptur	119
11.3 Qualitätssicherung der Ausgangsmaterialien.....	120
11.4 Durchführung des Mazerationsprozesses	120
11.5 Literatur	120
12 Arzneimittel mit Flüssigkristallen	121
12.1 Flüssigkristalle - Definition und Entstehung	121
12.2 Flüssigkristalline Topika	123
12.3 Applikationsinduzierte Flüssigkristallbildung	127
12.4 Topika mit flüssigkristallinen Strukturbestandteilen	128
12.5 Flüssigkristalline Arzneistoffe	130
12.6 Flüssigkristalle in Kosmetika.....	131
12.7 Literatur	131
13 Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)	133
13.1 Charakteristik der TTS, Kontrolle der Arzneistoffzufuhr zur Haut.....	133
13.2 Besonderheiten des Applikationsortes Haut, Permeationspromotoren	141
13.3 Vor- und Nachteile der TTS	142
13.4 Einsatzgebiete der TTS.....	143
13.5 TTS in der Entwicklung oder klinischen Prüfung	152
13.6 Literatur	154
14 Therapeutische Nagellacke und Nagelpflaster	157
14.1 Die menschliche Nagelplatte als Diffusionsbarriere.....	157
14.2 Nagellacke als Drug Delivery Systeme	158
14.3 Nagellacke zur Behandlung von Nagelerkrankungen	158
14.4 Nagelpflaster	159
14.5 Literatur	160
15 Mikroemulsionen als neue Wirkstoff-Trägersysteme	161
15.1 Was sind Mikroemulsionen?	161
15.2 Historisches.....	162

15.3	Eigenschaften	162
15.4	Steuermechanismus für den Wirkstofftransport	164
15.5	Mikroemulsionen auf dem Markt.....	167
15.6	Literatur	168

16 Perorale Mikroemulsionsformulierung - Sandimmun Optoral® / Neoral® 169

16.1	Warum perorale Mikroemulsionen	169
16.2	Optimiertes orales Formulierungsprinzip für Ciclosporin A.....	170
16.3	Beispiele für das <i>in vivo</i> Verhalten der Mikroemulsionsformulierung Sandimmun Optoral®.....	175
16.4	Zusammenfassung	176
16.5	Literatur	177

17 Präparate zur parenteralen Ernährung..... 179

17.1	Einleitung.....	179
17.2	Parenterale Ernährung	180
17.3	Bestandteile der totalen parenteralen Ernährung	181
17.4	Herstellung von TPN-Mischungen	186
17.5	Literatur	187

18 Parenterale Fettemulsionen als Arzneistoffträger..... 189

18.1	Eignung von O/W-Emulsionen als Wirkstoffträger.....	189
18.2	Vorteile durch den Einsatz parenteraler Fettemulsionen	189
18.3	Anästhetika in wirkstoffhaltigen Fettemulsionen	190
18.4	Herstellung und Stabilitätsuntersuchungen wirkstoffhaltiger Fettemulsionen	190
18.5	Zusammenfassung, Überblick.....	192
18.6	Literatur	193

19 Multiple Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W) in Kosmetika 195

19.1	Definition multipler Emulsionen	195
19.2	Herstellungsverfahren.....	195
19.3	Stabilitätsprobleme und Maßnahmen zur gezielten Stabilitäts- erhöhung ..	197
19.4	Zulassungsstatus der für multiple Emulsionen eingesetzten Hilfsstoffe... 200	
19.5	Vorteile multipler Emulsionen bei kosmetischen Präparaten.....	203
19.6	Multiple Emulsionen im Lebensmittelbereich.....	204
19.7	Multiple Emulsionen für Pharmazeutika.....	204

19.8	Marktrelevante kosmetische W/O/W-Produkte auf Basis der PPSI-Technologie.....	205
19.9	Zusammenfassung.....	205
19.10	Literatur.....	205

20 Arzneimittel mit Phosphatidylcholin und Liposomen: Entwicklung, Bewertung, Perspektiven.....	207
--	------------

20.1	Zusammenfassung.....	207
20.2	Biologische Membranen, Phospholipide, Liposomen.....	208
20.3	Phosphatidylcholin.....	208
20.4	Liposomen in der Grundlagenforschung.....	209
20.5	Analyse der wichtigsten Aspekte liposomaler Arzneimittel.....	213
20.6	Haben liposomale Arzneimittel eine Zukunft?.....	215
20.7	Literatur.....	217

21 Liposomen in Arzneimitteln.....	219
---	------------

21.1	Liposomentypen.....	219
21.2	Verwendungsmöglichkeiten.....	222
21.3	Auswahlkriterien für die Liposomenlipide.....	227
21.4	Herstellungsmethoden.....	227
21.5	Einarbeitung von Wirkstoffen und Lagerstabilität.....	230
21.6	DaunoXome®.....	232
21.7	AmBisome®.....	233
21.8	Fettemulsion mit Amphotericin B.....	234
21.9	Andere lipidhaltige Präparate mit Amphotericin B: Abelcet® und Amphocil®.....	235
21.10	Alveofact®.....	235
21.11	Pevaryl®-Lipogel.....	236
21.12	HeparinPur®.....	237
21.13	Literatur.....	237

22 Mikropartikel und Implantate: Arzneiformen zur parenteralen Applikation.....	243
--	------------

22.1	Partikuläre Injektionen: Warum?.....	243
22.2	Darreichungsformen auf Polymerbasis.....	244
22.3	Der Begriff „Mikroverkapselung“.....	245
22.4	Mikroverkapselung: Die Technik.....	246
22.5	Die Polymermatrix.....	249
22.6	Sterilisation.....	251
22.7	Das Wirkstoff-Freigabeverhalten.....	251

22.8	Charakterisierung der Mikropartikel	254
22.9	Darreichungsformen	255
22.10	Zusammenfassung und Ausblick	256
22.11	Literatur	256
23 Kontrastmittel für die bildgebende medizinische Diagnostik.....		259
23.1	Einleitung.....	260
23.2	Kontrastmittel für Röntgenverfahren	264
23.3	Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie	271
23.4	Kontrastmittel für Ultraschallverfahren	276
23.5	Radiodiagnostika.....	279
23.6	Kontrastmittel für optische Verfahren	289
23.7	Literatur	291
24 Formulierung von Humanvakzinen.....		293
24.1	Einleitung.....	293
24.2	Lebendvakzinen	294
24.3	Inaktivierte Erreger.....	297
24.4	Kombinationsvakzinen	299
24.5	Rekombinante Antigene	301
24.6	Polysaccharid-Konjugate.....	302
24.7	DNA-Vakzinen	303
24.8	Adjuvantien.....	304
24.9	Liposomen	306
24.10	Mikro- und Nanopartikel.....	307
24.11	Pulsatile Freisetzung	307
24.12	Literatur	308
25 Vaginale und intrauterine Arzneistoffzufuhr - bioadhäsive und langwirkende Freigabesysteme.....		311
25.1	Besonderheiten der Applikationsorte, Einflüsse auf die Resorption	311
25.2	Charakteristik der Arzneiformen, Vor- und Nachteile.....	314
25.3	Vaginale Arzneiformen	315
25.4	Intrauterin pessare	317
25.5	Lokal wirksame vaginale Arzneiformen.....	319
25.6	Literatur	319
26 Mikroorganismenhaltige Arznei- und Nahrungsmittel		321
26.1	Allgemeine Betrachtungen	321
26.2	Mikroorganismen unter einzelnen Rechtsvorschriften	322
26.3	Technologische Verarbeitung von Mikroorganismen.....	323

26.4	Stellenwert der Mikroorganismen im Pharmazie-, Veterinär- und Nahrungsmittelbereich	325
26.5	Handelspräparate	326
26.6	Literatur	329

27 Arzneiformen zur Desinfektion 331

27.1	Aktualisierte Bewertung klassischer Desinfektionsmittel	331
27.2	Bioabbau von Desinfektionsmitteln	335
27.3	Literatur	336

TEIL II: Neue Arzneiformen in der Entwicklung

28 Nanopartikel 339

28.1	Was sind Nanopartikel ?	339
28.2	Herstellungsverfahren	339
28.3	Potentielle Einsatzmöglichkeiten	347
28.4	Eigenschaften	349
28.5	Zusammenfassung	354
28.6	Literatur	355

29 Feste Lipidnanopartikel (SLN) 357

29.1	Defintion	357
29.2	SLN im Vergleich zu anderen kolloidalen Carriern	357
29.3	Geschichtliche Entwicklung: Vom Wachspellet zu SLN	359
29.4	Herstellung von SLN	360
29.5	Arzneistoffliberation	362
29.6	Vorteile von SLN als Wirkstoffträger	363
29.7	Mögliche Einsatzgebiete für SLN	364
29.8	Literatur	365

30 Lipid-Prodrugs und Pharmacosomen 367

30.1	Was sind Pharmacosomen ?	367
30.2	Herstellung: vom Drug zum Lipid-Prodrug und Pharmacosom	369
30.3	Vorteile des Lipid-Prodrug	376
30.4	Nachteile des Lipid-Prodrug	376
30.5	Biologische Eigenschaften	377
30.6	Zusammenfassung	380
30.7	Literaturnachweis:	381

31 Hydrosole, eine Alternative für die parenterale Anwendung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen	383
31.1 Eigenschaften von Kolloiden.....	383
31.2 Herstellung der Hydrosole durch Ausfällen.....	385
31.3 Bestimmung der Stabilität der Hydrosollösungen.....	386
31.4 Ergebnisse.....	388
31.5 Biopharmazeutische Ergebnisse.....	389
31.6 Literatur.....	390
32 Nanosuspensionen - eine neue Formulierung für schwerlösliche Arzneistoffe	393
32.1 Probleme der schwerlöslichen Wirkstoffe.....	393
32.2 Definition und Herstellung der Nanosuspensionen.....	394
32.3 Eigenschaften der Nanosuspensionen.....	396
32.4 Arzneiformen mit Nanosuspensionen.....	398
32.5 In vivo Performance von Nanosuspensionen.....	398
32.6 Literatur.....	399
33 Polymerstabilisierte Submikron-Emulsionen als Arzneiträgersysteme	401
33.1 Definition und Einleitung.....	401
33.2 Polymeremulgatoren.....	401
33.3 Emulsionsstabilisierung mit Polymeren.....	404
33.4 Herstellung und Charakterisierung.....	407
33.5 Anwendungsperspektiven.....	410
33.6 Literatur.....	411
34 Arzneistofftransport an der Bluthirnschranke	413
34.1 Einleitung.....	413
34.2 Morphologie der Bluthirnschranke.....	414
34.3 Transportwege durch die Bluthirnschranke.....	415
34.4 Carriersysteme für den Arzneistofftransport an der Bluthirnschranke.....	416
34.5 Literatur.....	418
35 Die Lunge als Applikationsort für Peptide, Proteine und Gentherapeutika	419
35.1 Pulmonale Applikation von Makromolekülen - warum?.....	419
35.2 Anatomische und zellbiologische Grundlagen.....	420
35.3 Alveolare Absorption von Proteinen und Peptiden.....	423
35.4 Liposomen zur pulmonalen Applikation von Arzneistoffen.....	425

35.5	Gentransfersysteme zur Therapie der Mukoviszidose	425
35.6	Literatur	429

36 Colon Delivery, Arzneistoffabgabe im Dickdarmbereich 431

36.1	Einführung	431
36.2	Physiologische Voraussetzungen für die gezielte Arzneistoffabgabe im Dickdarm	432
36.3	Prodrugs, die im Dickdarm in die aktive Form überführt werden	434
36.4	Prüfung der Dickdarm-Abbaubarkeit	435
36.5	Neue Hilfsstoffe zur Formulierung von Colon-Delivery-Arzneiformen ..	435
36.6	Arbeiten über weitere spezielle Arzneiformen für das Colon Delivery....	438
36.7	Ausblick	439
36.8	Literatur	439

37 Arzneiformen mit elektronisch gesteuerter Freisetzung 441

37.1	Einleitung	441
37.2	Aufbau elektronisch gesteuerter Arzneiformen	442
37.3	Freisetzungsteuerung durch Elektrolyse	443
37.4	Transdermalsysteme	445
37.5	Freisetzungsteuerung durch Elektrophorese	446
37.6	Literatur	448

38 Biologische Steuerung der Arzneistofffreisetzung („Biocomputer“)

38.1	Einleitung	449
38.2	Aufbau biologisch gesteuerter Arzneiformen	449
38.3	Glukosegesteuerte Insulinfreisetzung	451
38.4	Ausblick	453
38.5	Literatur	453

39 Danksagung 455

40 Stichwortverzeichnis 457