

3 Disperse Arzneiformen: Lösungen, Emulsionen, Suspensionen

In den folgenden Kapiteln wird auf die speziellen Arzneiformen des ersten Pharmazeutischen Prüfungsabschnitts eingegangen, und zwar vornehmlich auf die Arzneiformen, die im Apotheken-Maßstab gefertigt werden. Die industrielle Massenfertigung, zum Beispiel von Tabletten oder Kapseln (Stückzahlen von bis zu einer Million pro Stunde), wird im ersten Prüfungsabschnitt nicht abgefragt. Die Kapitel sind nach Konsistenz der Arzneiformen gegliedert und beginnend mit flüssigen, gefolgt von den halbfesten und festen Formen. Dabei werden in den Kapiteln die biopharmazeutischen Hintergründe dargestellt. Dann werden die jeweiligen Hilfsstoffe, Grundoperation und Verfahren beschrieben. Anschließend erfolgt ein Verweis auf die im Arzneibuch beschriebenen Arzneiformen. Zum Abschluss werden die speziellen Prüfungen für die Arzneiformen vorgestellt.

An erster Stelle möchten wir die dispersen Arzneiformen beschreiben.

3.1 Einleitung

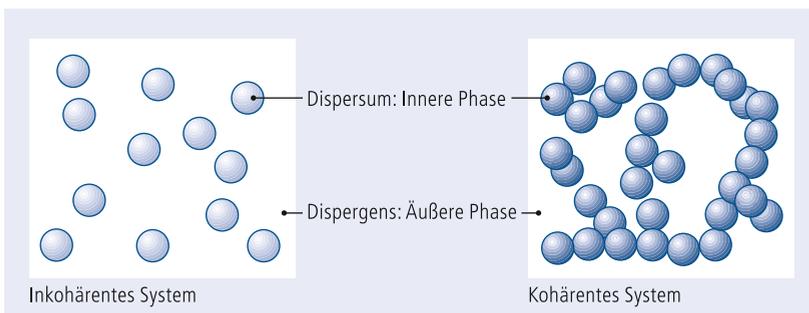
Im physikalischen Sinne stellen viele Arzneiformen disperse Systeme dar. Disperse Systeme sind feinste Verteilungen, bei denen die disperse Phase (Dispersum) mit dem Dispersionsmittel (Dispersens) das Dispersoid bildet (● Abb. 3.1).

Die Arzneiform als disperses System

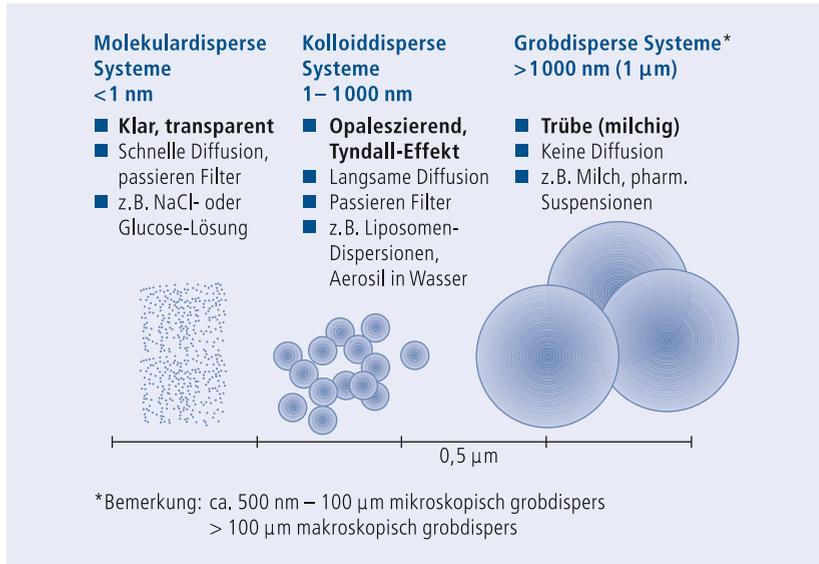
3.2 Einteilung disperser Systeme

Man unterscheidet nach der Teilchengröße in molekulardisperse, kolloiddisperse und grobdisperse Systeme (● Abb. 3.2). Molekulardisperse Systeme sind Lösungen von Ionen und Molekülen in Wasser, die disperse Phase ist kleiner 1 nm. Die kolloiddispersen Systeme besitzen eine disperse Phase von einem

Entscheidend ist die Teilchengröße des Dispersums



● **Abb. 3.1** Zusammensetzung des Dispersoids – dabei wird die innere, disperse Phase (Dispersum) von einer äußeren, kohärenten Phase (Dispersens) zerteilt.



● **Abb. 3.2** Klassifizierung disperser Systeme und einige physikalische Eigenschaften

Durchmesser von ca. 1–1000 nm, sie sehen opaleszierend aus und zeigen den so bezeichneten Tyndall-Effekt. Die disperse Phase von grobdispersen Systemen ist größer als 1000 nm, sie sehen trübe aus. Typische Beispiele sind Milch oder pharmazeutische Suspensionen. Dieses Einteilungsprinzip ist nur grobschematisch, da keine sprunghaften Veränderungen der Eigenschaften von einem System zum anderen auftreten. Die Klassifizierung bezieht sich streng genommen nur auf kugelförmige Partikel. Bei den physikalischen Eigenschaften disperser Systeme hat auch die Teilchenform einen wesentlichen Einfluss.

Sind die dispergierten Partikel im Dispersionsmittel verteilt, ohne dass sie sich berühren, bildet also nur das Dispersionsmittel eine zusammenhängende Phase, dann liegt ein inkohärentes System vor. Typische Beispiele sind Emulsionen oder Suspensionen. In kohärenten Systemen berühren sich die dispergierten Teilchen gegenseitig und bilden eine räumliche Gerüststruktur, sodass sich beide Phasen des Systems durchdringen (● Abb. 3.2). Derartige Verhältnisse liegen bei pharmazeutischen Gelen vor. Die Systeme können auch als bikohärente Systeme bezeichnet werden, da sowohl innere als auch äußere Phase zusammenhängende Strukturen darstellen.

Tyndall-Effekt kolloiddisperser Systeme

Der Tyndall-Effekt ist benannt nach seinem Entdecker John Tyndall. Es handelt sich hierbei um die Lichtstreuung von kolloiddispersen Systemen. Die dispersen Phasen besitzen Abmessungen ähnlich der Lichtwellenlänge, und das Licht wird aus einem durchtretenden Strahlenbündel seitlich herausgestreut. Dadurch wird der Lichtstrahl auch von der Seite her sichtbar. Dieser Effekt kann zum Beispiel auch bei Filmvorführungen in Kinos beobachtet werden, wo Schwebeteilchen im Lichtkegel des Kinoprojektors sichtbar sind.

Keine sprunghaften Veränderungen

Bikohärente Systeme: Beide Phasen durchdringen sich

Lichtstreu-Effekt

- **MERKE** Disperse Systeme bestehen im Allgemeinen aus einer dispersen (zer- teilten) und einer kohärenten (zusammenhängende) Phase. Anhand der Größe der dispersen Phase (Größenangabe in der Klammer) können die Sys- teme in molekulardisperse Systeme (kleiner 1 nm), kolloiddisperse (ca. 1–1 000 nm) und grobdisperse Systeme (größer 1 000 nm) unterschieden wer- den. Die Übergänge hierbei sind eher fließend. Die Systeme besitzen unter- schiedliche physikalische Eigenschaften. Molekulardisperse Systeme sind klar, kolloiddisperse Systeme opaleszierend trübe und zeigen den Tyndall-Effekt (Lichtstreuung), während die grobdispersen Systeme milchig trübe sind.

3.3 Biopharmazeutische Hintergründe

Bei dispersen Arzneiformen handelt es sich um mehr oder weniger flüssige Zubereitungen, die zur Anwendung an der Haut, an Schleimhäuten oder zur innerlichen Verabreichung vorgesehen sind. Die Grundvoraussetzung für die Resorption von Wirkstoffen ist das Vorliegen von gelösten Wirkstoffmolekü- len. Unter Resorption versteht man die Aufnahme eines Wirkstoffs vom Appli- kationsort in Körperflüssigkeiten (Blutbahn, Lymphe). Je nach Arzneiform geschieht dies vor allem über die Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts (z. B. Säfte) oder über die Haut (z. B. Salben, Cremes). Da die Wirkstoffe in den dis- persen Arzneiformen häufig schon gelöst sind, kann mit einer schnellen Resorption und einem vergleichsweise schnellen Wirkungseintritt, verglichen mit festen Arzneiformen, gerechnet werden.

Dem Resorptionsvorgang liegen verschiedene physiologische Mechanismen zugrunde: die passive Diffusion, die carriervermittelte Diffusion und der aktive Transport (unter Energieverbrauch) sowie die Phagozytose bzw. Pinozytose.

Die Resorption wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Neben den che- misch-physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs sind besonders physiologi- sche Faktoren von Bedeutung, wie Größe und Zustand der Resorptionsfläche, die Durchblutung an der Resorptionsfläche und die Kontaktzeit mit der Resorptionsfläche.

Anwendung:
Haut, Schleimhaut
und innerlich

Vorteile gegen-
über festen
Arzneiformen
Wirkstoff in der
Regel in der
Arzneiform gelöst

3

3.4 Hilfsstoffe zur Herstellung disperser Arzneiformen

Neben dem wichtigsten pharmazeutischen Hilfsstoff, dem Wasser (►Kap. 2.4), werden verschiedene andere Lösungsmittel zur Herstellung der dispersen Arz- neiformen eingesetzt. Hier sind in erster Linie die im Arzneibuch aufgeführten Alkohole zu nennen. Daneben werden auch Hilfsstoffe eingesetzt, welche die Löslichkeit der Wirkstoffe oder eine Emulsionsbildung in dem Lösungsmittel ermöglichen.

3.4.1 Organische Lösungsmittel

Ethanol und 2-Propanol

Volumenkontraktion bei Mischung mit Wasser

Die beiden einwertigen Alkohole Ethanol und 2-Propanol werden in wässrigen Mischungen als Cosolvens oder Konservierungsmittel eingesetzt. Bei der Mischung von Ethanol mit Wasser kommt es zur Wärmeentwicklung. Ein viel wichtigerer Aspekt ist die Volumenkontraktion, die bei der Mischung von Ethanol und 2-Propanol mit Wasser auftritt und die bei der Herstellung flüssiger Arzneiformen berücksichtigt werden muss. Anhand von Tabellenwerken können die benötigten Massen an Alkoholen abgelesen werden, die mit einer entsprechenden Wassermenge aufgefüllt werden müssen, um ein Alkohol-Wasser-Gemisch von definierter Volumenkonzentration (V/V) zu erhalten. Eine Tabelle für Ethanol-Verdünnungen ist im DAB beschrieben, während eine Tabelle für 2-Propanol-Verdünnungen im DAC zu finden ist.

Glycerol (Glycerin, Propan-1,2,3-triol)

Mischbar mit Wasser und Ethanol
Konservierende Eigenschaften

Die weitgehend farblose, sirupartige, sich fettig anfühlende Flüssigkeit schmeckt süß und ist stark hygroskopisch. Die Viskosität von Glycerol und der süße Geschmack führten auch zu seinem Namen, der von gr. *glykys* (süß) und lat. *cera* (Wachs) herrührt. Glycerol kann petrochemischer oder pflanzlicher Herkunft sein und kommt entweder als wasserfreies Glycerol oder als Glycerol 85 % in den Handel. Mit Wasser und Ethanol ist Glycerol unbegrenzt mischbar, während es in Ether sowie fetten und ätherischen Ölen praktisch unlöslich ist. Es ist bis 180 °C thermisch stabil, darüber beginnt die langsame Zersetzung. Glycerol wird gelegentlich als reines Lösungsmittel verwendet, dient daneben aber als Cosolvens, Konservierungsmittel, Viskositätserhöher, Feuchthaltemittel, Anreibemittel und Weichmacher in Weichkapseln.

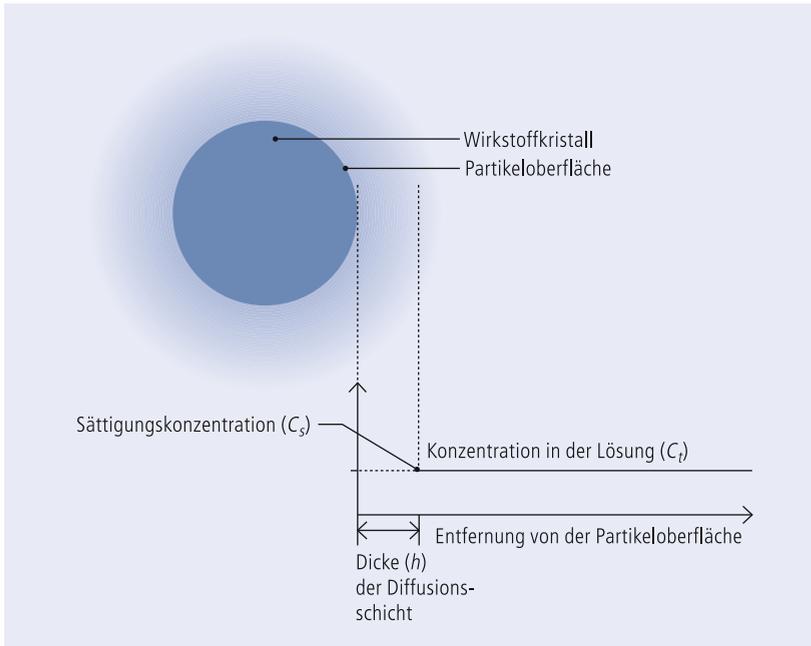
Isopropylmyristat

Einsatz in Kosmetika
Einsatz bei Läusebefall, aufgrund läuseabtötender Wirkung

Isopropylmyristat ist ein Ester der Myristinsäure und gehört damit zur Gruppe der Carbonsäureester. Es handelt sich um eine farblose Flüssigkeit mit niedriger Viskosität, die sogar gut über die Haut aufgenommen werden kann. Isopropylmyristat wird als Hilfsstoff in Salben und Cremes eingesetzt. Außerdem findet die Substanz bei der Formulierung von Kosmetika als Spreit- und Rückfettungsmittel in Lippenstiften, Sonnenschutzöl und ähnlichen Kosmetikprodukten Verwendung. In Parfüms wird Isopropylmyristat als Lösungsvermittler eingesetzt. Darüber hinaus wird es auch aufgrund seiner nachgewiesenen pedikuloziden Wirkung zur topischen Therapie der PedikULOse therapeutisch eingesetzt.

Monographien über organische Lösungsmittel (Ph. Eur.)

- Ethanol 96 %, lat. Ethanolum (96 per centum),
- Wasserfreies Ethanol, lat. Ethanolum anhydricum,
- 2-Propanol, lat. Alcohol isopropylicus,
- Glycerol 85 %, lat. Glycerolum (85 per centum),
- Glycerol, lat. Glycerolum,
- Isopropylmyristat, lat. Isopropyliis myristas.

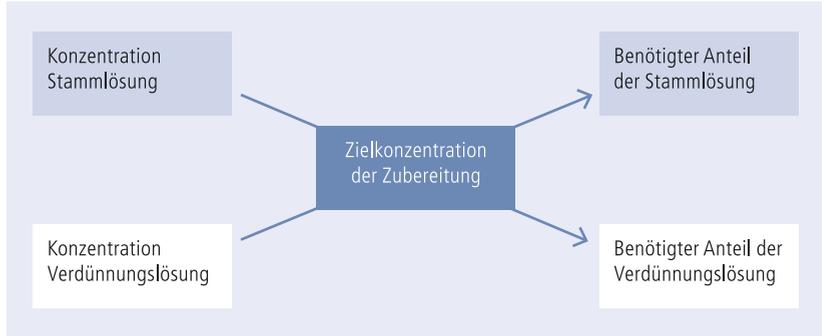


• **Abb. 3.20** Ausbildung einer ungerührten Diffusionsschicht bei der Auflösung eines Wirkstoffkristalls in einem Lösungsmittel

Auf der linken Seite des Mischungskreuzes werden die bekannten Ausgangskonzentrationen der zu mischenden Zubereitungen angegeben (• Abb. 3.21). Die Konzentration der zu verdünnenden Stammlösung wird üblicherweise nach oben und die Konzentration der Verdünnungslösung nach unten geschrieben. In die Mitte des Mischungskreuzes schreibt man die Zielkonzentration der herzustellenden Zubereitung.

Die erforderlichen Anteile an Stamm- und Verdünnungslösung sind zu berechnen. Die benötigten Anteile an Stammlösung werden berechnet, indem man die Konzentration der Verdünnungslösung von der Zielkonzentration der Zubereitung subtrahiert. Das Ergebnis wird in die rechte obere Ecke des Mischungskreuzes geschrieben. Die benötigten Anteile an Verdünnungslösung berechnet man durch Subtraktion der Zielkonzentration von der Konzentration der Stammlösung. Das Ergebnis wird in die rechte untere Ecke des Mischungskreuzes geschrieben.

Aus diesen berechneten Mischungsanteilen der Stamm- und Verdünnungslösung kann man nun die entsprechenden Volumina bzw. Massen bei der Mischung berechnen. Bei der Herstellung definierter alkoholischer Konzentrationen, die in der Regel in Volumenprozenten angegeben werden, empfiehlt sich der Einsatz von Ethanol- und 2-Propanol-Mischungstabellen des Arzneibuchs bzw. des DAC.



• **Abb. 3.21** Allgemeine Darstellung des Mischungskreuzes zur Berechnung von benötigten Anteilen an Stammlösung bzw. Stammverreibung und Verdünnungslösung

Berechnungsbeispiel für das Mischungskreuz:

Aus einer 20 %igen Wirkstoff-Stammlösung in Wasser sollen in der Rezeptur 150 ml einer 8 %igen Wirkstoff-Zubereitung angefertigt werden. Wie viel Wirkstoff-Stammlösung muss mit reinem Wasser verdünnt werden?

Berechnung des Volumenanteils der Stammlösung:

$$\frac{150 \text{ ml}}{20 \text{ Teile}} \cdot 8 \text{ Teile} = 60 \text{ ml}$$

Berechnung des Volumenanteils der Verdünnungslösung (Wasser):

$$\frac{150 \text{ ml}}{20 \text{ Teile}} \cdot 12 \text{ Teile} = 90 \text{ ml}$$

Alkohol-Verdünnungstabellen aus DAB und DAC

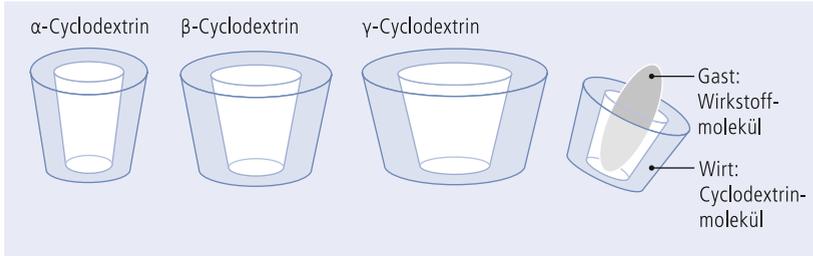
Beachten der
Volumen-
kontraktion

Beim Herstellen von alkoholischen Lösungen tritt eine Volumenkontraktion auf, die bei der Herstellung von Verdünnungen berücksichtigt werden muss. Anhand der Alkohol-Verdünnungstabellen im DAB (Ethanoltablette) und DAC (2-Propanoltablette) können problemlos Alkohol-Wasser-Mischungen hergestellt werden, bei denen diese Volumenkontraktion berücksichtigt wird. So geben die Alkoholtabellen an, wie hoch bei der jeweiligen Volumen-Konzentration (V/V , in %) die Massen-Konzentration (m/m , in %) ist. Um eine gewünschte Volumenkonzentration zu erhalten, muss man die der gewünschten Volumenkonzentration zugehörige Masse aus der Tabelle auf 100,0 g mit Wasser auffüllen. Außerdem gibt die Tabelle die relative Dichte der Mischung an.

Erhöhung der Löslichkeit von Wirkstoffen

Voraussetzung für
Resorption

Wirkstoffe können nur in Wasser gelöst resorbiert werden. Durch chemische und technologische Maßnahmen lässt sich die Löslichkeit von Wirkstoffen erhöhen. Eine Erhöhung der Löslichkeit kann durch Veränderung am Wirkstoffmolekül erreicht werden, durch chemische Maßnahmen, wie Salzbildung



• **Abb. 3.22** Darstellung der Cyclodextrin-Moleküle und Bildung von Gast-Wirt-Komplexen mit Wirkstoffmolekülen. Nach Voigt (Fahr) 2015

gut löslicher Salze oder durch Einführung hydrophiler Gruppen. Eine pharmazeutisch-technologische Möglichkeit ist die Optimierung des pH-Werts der Lösung oder der Zusatz von Lösungsvermittlern, wie Komplexbildnern, Cosolvenzen oder Tensiden. Die wichtigste Grundvoraussetzung für den Einsatz von Lösungsvermittlern ist die pharmakologische Unbedenklichkeit und eine ausreichende Verträglichkeit mit dem Wirkstoff.

Optimierung des pH-Werts: Durch Einstellung des geeigneten pH-Werts kann eine erhebliche Löslichkeitsverbesserung erzielt werden. Bei der Wahl des pH-Werts müssen allerdings die physiologische Verträglichkeit und chemische Stabilität sowie die Auswirkungen auf das biopharmazeutische Verhalten berücksichtigt werden.

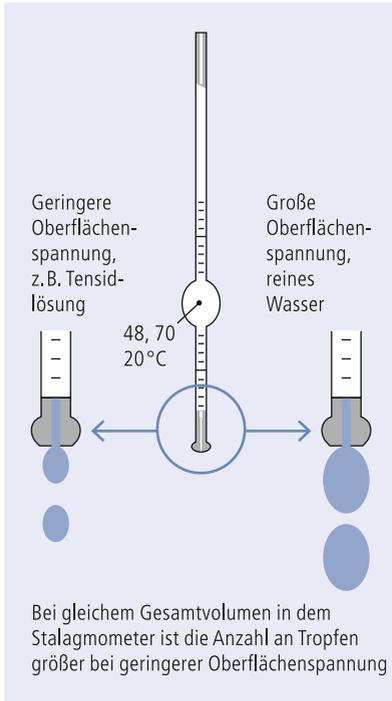
Komplexbildung: Unter Komplexen sind hier Verbindungen zu verstehen, die unter anderem durch Wasserstoffbrücken oder Dipol-Dipol-Kräfte, häufig auch durch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen sowie zwischen Wirkstoffen und ausgewählten Hilfsstoffen zustande kommen.

Gast-Wirt-Komplexe

Eine erhebliche Löslichkeitsverbesserung lässt sich durch den Einsatz von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrinen erreichen. Je nach Ringgröße werden sie als α - (6 Glucoseeinheiten), β - (7 Glucoseeinheiten) oder γ -Cyclodextrin (8 Glucoseeinheiten) bezeichnet. Die äußere Fläche des Hohlzylinders ist hydrophil, während seine innere Fläche hydrophobe Eigenschaften besitzt und mit unpolaren Wirkstoffmolekülen Wechselwirkungen eingehen kann. Da der ringförmige Hohlraum ein begrenztes Volumen aufweist (0,45–0,85 nm), können jedoch nur Wirkstoffe mit entsprechender Struktur und Molekülgröße eingeschlossen werden. In den meisten Fällen bilden sich 1:1-Komplexe, wobei auch nur ein Teil des Gastmoleküls vom Cyclodextrinmolekül umschlossen sein kann (• Abb. 3.22). Für zahlreiche schwer lösliche Wirkstoffe wird durch Komplexbildung mit Cyclodextrinen eine wesentliche Erhöhung der Löslichkeit und Lösegeschwindigkeit erzielt. Darüber hinaus kann der Einschluss empfindlicher Wirkstoffe zu einer Stabilitätsverbesserung führen.

Solubilisierung: In der Regel wird unter Solubilisierung eine Löslichkeitsverbesserung durch oberflächenaktive Verbindungen verstanden, die in der Lage sind, schlecht wasserlösliche oder wasserunlösliche Wirkstoffe in klare, höchstens opaleszierende wässrige Lösungen zu überführen. Die hierfür eingesetzten Tenside werden als Solubilisatoren bezeichnet. Die Solubilisationsfähigkeit von

Einschluss in Mizellen



• **Abb. 3.25** Prinzip der Messung der Oberflächenspannung mit der Stalagmeter-Methode. Es wird immer das gleiche Gesamtvolumen in den Stalagmeter gegeben. Bei größerer Oberflächenspannung entstehen größere Tropfen, deshalb tropft das gleiche Gesamtvolumen mit weniger Tropfen aus. Nach Bauer, Frömming, Führer (Lippold et al.) 2017

physikalisch exakt zu beschreiben. Daher führt man in der Praxis häufig Relativmessungen mit Wasser als Kalibrierflüssigkeit durch. Hierbei wird die Proportionalität genutzt, die zwischen der Oberflächen- bzw. Grenzflächenspannung einerseits und Masse, Volumen oder Zahl der sich bildenden Tropfen andererseits besteht. Je größere Tropfen sich bilden, d. h. je kleiner die Tropfenanzahl pro Messvolumen ist, desto größer ist die Oberflächenspannung. Aus der Tropfenzahl eines gegebenen Volumens der Untersuchungsflüssigkeit z_x und der Kalibrierflüssigkeit z_k lässt sich die Oberflächen- bzw. Grenzflächenspannung der Untersuchungsflüssigkeit σ_x berechnen (• Gleichung 3.5).

Bestimmung der Oberflächenspannung mit der Stalagmeter-Methode

$$\frac{\sigma_x}{\sigma_k} = \frac{m_x}{m_k} = \frac{V_x \cdot \rho_x}{V_x \cdot \rho_k} = \frac{z_k}{z_x} \cdot \frac{\rho_x}{\rho_k}$$

Gleichung 3.5

Die Oberflächenspannung lässt sich aus der Tropfenzahl von Untersuchungs- und Kalibrierflüssigkeit und den Dichten der beiden Flüssigkeiten bestimmen:

$$\sigma_x = \frac{z_k}{z_x} \cdot \frac{\rho_x}{\rho_k} \cdot \sigma_k$$

σ_x Oberflächenspannung der Untersuchungslösung

σ_k Oberflächenspannung der Kalibrierflüssigkeit

m_x Tropfenmasse der Untersuchungslösung

m_k	Tropfenmasse der Kalibrierflüssigkeit
V_x	Tropfenvolumen der Untersuchungslösung
V_k	Tropfenvolumen der Kalibrierflüssigkeit
ρ_x	Dichte der Untersuchungslösung
ρ_k	Dichte der Kalibrierflüssigkeit
z_x	Tropfenzahl der Untersuchungslösung
z_k	Tropfenzahl der Kalibrierflüssigkeit

Messung der Oberflächenspannung mit der Kapillarmethode

Krümmungsdruck
proportional der
Oberflächen-
spannung

Die Methode beruht auf einer Druckmessung in einer Kapillare, aus deren Öffnung eine Luftblase in eine Flüssigkeit gedrückt wird. Dabei wird ausgenutzt, dass der Druck in der Blase von ihrem Radius abhängt. Er wird als Krümmungsdruck bezeichnet. Dieses Phänomen wird mit der Gauß-Laplace-Gleichung beschrieben (• Gleichung 3.6).

Der Krümmungsdruck der Blase und der durch die Eintauchtiefe bestimmte, auf sie einwirkende hydrostatische Druck, stehen im Gleichgewicht mit dem zur Blasenbildung aufgewendeten mechanischen Gegendruck. Im Verlauf der Blasenbildung nimmt der Krümmungsradius der Blase kontinuierlich ab, sodass der Krümmungsdruck stetig ansteigt (• Abb. 3.26). Er wird maximal, wenn der Radius der Blase den der Kapillare erreicht. Aus dem gemessenen Maximaldruck vor dem Blasenabriss lässt sich die Oberflächenspannung der Flüssigkeit berechnen. Durch Einleiten einer anderen Flüssigkeit anstelle von Luft kann auch die Grenzflächenspannung zwischen zwei Flüssigkeiten bestimmt werden.

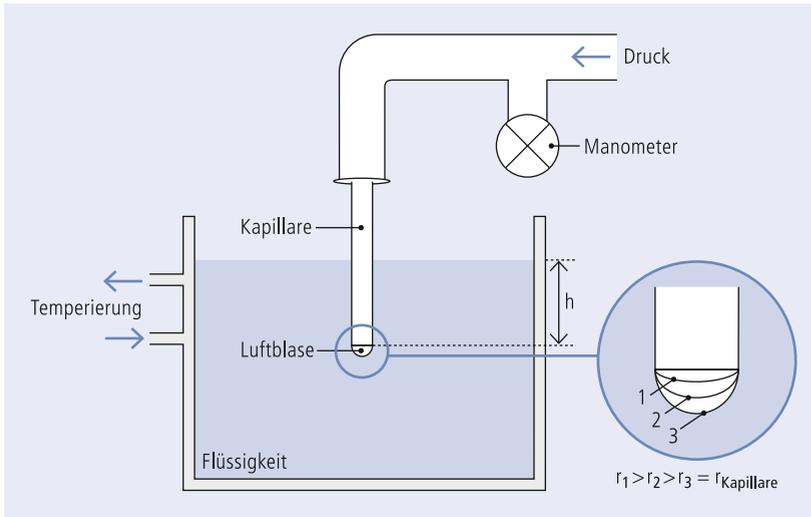
Gauß-Laplace-Gleichung und Berechnung der Oberflächenspannung nach der Kapillarmethode

Die Gauß-Laplace-Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen Krümmungsdruck (p_k), Oberflächenspannung (σ) und Krümmungsradius einer Blase (r).

Durch Messung des maximalen Drucks vor dem Blasenabriss lässt sich die Oberflächenspannung der Flüssigkeit berechnen nach:

$$\rho_m = \rho_k + \rho_h = \frac{2\sigma}{r} + \rho \cdot g \cdot h \quad \text{bzw.} \quad \sigma = \frac{r}{2} \cdot (\rho_m - \rho \cdot g \cdot h) \quad \text{Gleichung 3.6}$$

p_m	mechanischer Gegendruck,
p_h	hydrostatischer Gegendruck,
ρ	Dichte der Flüssigkeit,
h	Eintauchtiefe,
g	Erdbeschleunigung.



• **Abb. 3.26** Messung der Oberflächenspannung mit der Blasendruckmethode

■ **MERKE** Die Oberflächenspannung ist ein physikalisches Phänomen, das sich durch kohäsive Wechselwirkungen unter den Flüssigkeitsmolekülen ergibt. Die Messung der Oberflächenspannung ermöglicht Rückschlüsse auf die Tensidkonzentration in einer Flüssigkeit. Die Messung der Oberflächenspannung ist mit verschiedenen Methoden möglich. Bei der Abreißmethode wird die Kraft einer abreißenden Lamelle gemessen, die Kraft ist proportional der Oberflächenspannung. Die Messung erfolgt mit einer Drahtbügelapparatur oder anderen Messkörpern wie einem Platinring oder einer vertikalen Platte. Alternative Messmethoden sind das Auslaufen der Messflüssigkeit aus einem Stalagmometer oder die Messung mit der Blasendruckmessung bei der Kapillarmethode.

3

3.8.2 Ethanolgehalt und Ethanolgehaltstabelle

Der Ethanolgehalt von flüssigen Zubereitungen wird durch Destillation bestimmt. Die zu analysierende Zubereitung wird mit einer im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Destillationsapparatur in einen 100-ml- oder 250-ml-Messkolben destilliert. Das Ethanol-Wasser-Destillat wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt und anschließend mit einem definierten Volumen an destilliertem Wasser verdünnt. Bei einer Temperatur von $20 \pm 0,1$ °C wird die Dichte mit dem Pyknometer oder Aräometer bestimmt. Anhand der im Arzneibuch abgedruckten Ethanol-Wasser-Tabelle wird der Ethanolgehalt der Zubereitung aus der Dichtebestimmung erhalten.

Destillative
Trennung

Prüfung auf Methanol und 2-Propanol

Methanol und 2-Propanol sind zwei Alkohole, die als Verunreinigungen in ethanolhaltigen Zubereitungen auftreten können. Die Vorschrift zu dieser Prü-

Gaschromatogra-
phische Methode

fung beschreibt die Gehaltsbestimmung von Methanol und 2-Propanol in einer ethanolhaltigen Prüflösung. Die Bestimmung erfolgt mittels Gaschromatographie und Flammenionisationsdetektion. Das Europäische Arzneibuch beschreibt neben der gaschromatographischen Methode die Bereitung der internen Standardlösung mit 1-Propanol, zweier Referenzlösungen mit Methanol und 2-Propanol und der Untersuchungslösung.

3.9 Multiple-Choice-Fragen

MC 14

Welche Aussage trifft **nicht** zu?

Emulgierender Cetylstearylalkohol Typ A (Ph. Eur.)

- a) ist ein O/W-Komplexemulgator
- b) ist ein Bestandteil der Wasserhaltigen hydrophilen Salbe (DAB)
- c) enthält neben Cetylalkohol und Stearylalkohol auch Natriumdodecylsulfat
- d) kann als wachsartige Masse vorliegen
- e) ist praktisch unlöslich in kaltem Wasser

MC 15

Bei welchem Stoff bzw. welcher Lösung ist am ehesten mit mikrobiellen Stabilitätsproblemen zu rechnen?

- a) Paraffinöl
- b) Macrogol 400
- c) Ethanol-Wasser-Mischung 50 %
- d) 0,1 %ige wässrige Benzalkoniumchloridlösung
- e) 5%ige wässrige Glucoselösung

MC 16

Welche Aussagen treffen zu?

Die Lösungsgeschwindigkeit von Saccharose in Wasser kann erhöht werden durch

- 1. Zerkleinerung der Saccharose-Kristalle
 - 2. Erhöhung der Temperatur
 - 3. Rühren des Ansatzes
 - 4. Zugabe von Ethanol
- a) nur 2
 - b) nur 4
 - c) nur 1 und 3
 - d) nur 1,2 und 3
 - e) 1–4 (alle)

MC 17

Wodurch kann die Flotation eines Arzneistoffs in wässriger Suspension am ehesten verhindert werden?

- a) Zusatz von Rizinusöl
- b) Zusatz von Polysorbat 60
- c) Zusatz von Ascorbinsäure
- d) Zusatz von 5% Saccharose
- e) Verkleinerung der Partikelgröße des Arzneistoffs

MC 18

Welche Aussagen treffen zu?

Bei einer behinderten Sedimentation

1. ist das Sediment leicht aufschüttelbar
 2. nimmt das Sedimentvolumen mit der Zeit zu
 3. lagern sich einzelne Partikel zu Flocken zusammen
- a) nur 1
 - b) nur 2
 - c) nur 3
 - d) nur 1 und 3
 - e) 1–3 (alle)

7 Arzneiformen zur Anwendung am Auge

Das Arzneibuch unterscheidet grundsätzlich in sterile und nicht sterile Arzneiformen. Während nicht sterile Arzneiformen in ihrer Keimzahl lediglich limitiert werden, müssen sterile Arzneiformen der Prüfung auf Sterilität entsprechen. Bei den sterilen Arzneiformen handelt es sich um parenterale Zubereiten und Ophthalmika. In diesem Kapitel werden die Ophthalmika, Arzneiformen zur Anwendung am Auge, beschrieben, da diese als Rezeptur in der Apothekenpraxis noch gelegentlich vorkommen. Die Ophthalmika sind nicht Teil des Gegenstandskatalogs für den ersten Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und besitzen somit keine Relevanz für das erste Staatsexamen. Für die Apothekenpraxis und das Praktikum Arzneiformenlehre der Universitäten ist das Thema allerdings von hoher Relevanz.

7.1 Biopharmazeutische Hintergründe

7.1.1 Anforderungen an Ophthalmika

Technologisch stellen Ophthalmika eine Herausforderung in der Formulierung dar. Ein wesentliches Problem stellt die Kontaktzeit des Wirkstoffs mit dem Auge dar. Aufgrund des Tränenflusses werden Formulierungen bzw. Wirkstoffe relativ schnell wieder aus dem Auge ausgespült und können deshalb nur in geringem Umfang oder gar nicht wirken. Das Auge verfügt nur über eine geringe Volumenaufnahmefähigkeit. Bedenkt man, dass das typische Volumen der Tränenflüssigkeit ca. 7–10 µl beträgt, während ein wässriger Tropfen bereits ein Volumen von 25–50 µl (ca. fünffaches Volumen) besitzt. Bei der Applikation ist deshalb rasch mit einem Abfluss eines relativ hohen Anteils des applizierten Tropfens zu rechnen, welcher in der Regel durch eine sofortige Steigerung der Tränenproduktion aufgrund der applizierten Arzneiformen forciert wird.

Wirkstoffe
beeinflussen
den Tränenfluss

Hilfsstoffe
beeinflussen
den Tränenfilm

Ein weiterer kritischer biopharmazeutischer Faktor ist die Beeinflussung des Tränenflusses durch die Wirkstoffe bei der Anwendung am Auge. So führt beispielsweise Timolol zur Reduktion des Tränenflusses, während Pilocarpin den Tränenfluss erhöht. Beide Wirkstoffe werden häufig bei Glaukom (Grüner Star) eingesetzt. Aber auch Hilfsstoffe beeinflussen die Konsistenz des Tränenfilms; so führt Benzalkoniumchlorid aufgrund seiner Oberflächenaktivität zum Zerreißen des Tränenfilms, und viskositätserhöhende Zusätze wie Methylcellulose und Polyvinylalkohol erhöhen sie Stabilität des Tränenfilms.

7.1.2 Komplexität der Formulierungen

Da das menschliche Auge sehr empfindlich und leicht reizbar ist, müssen hohe Anforderungen an Ophthalmika gestellt werden, um eine möglichst reizfreie

oder zumindest reizarme Applikation der Arzneiformen zu ermöglichen. Gerne wird hier die Abkürzung SIPKI als Eselsbrücke herangezogen:

- Sterilität
- Isotonie
- Partikelfreiheit
- Konservierungsmittel
- Isohydrie

Weitere wichtige Aspekte sind die Stabilität (oft empfindliche Wirkstoffe) und eine optimierte Bioverfügbarkeit (oft vorteilhaft: viskose Zubereitungen).

Anforderungen an
Ophthalmika:
Eselsbrücke SIPKI

Sterilität

Definitionsgemäß bedeutet Sterilität das Freisein von vermehrungsfähigen Keimen, wie Mikroorganismen, und Viren. Bei der Anwendung mikrobiell kontaminierter Augenzubereitungen kann es zu Reizzuständen kommen. Es sind Fälle von Augenschädigungen bis hin zur Erblindung bekannt. Mikroorganismen können durch kontaminierte Wirk- und/oder Hilfsstoffe, durch den Herstellungsprozess bzw. durch eine fehlende Sterilisation am Ende des Herstellungsprozesses in die Arzneiform eingebracht werden. Ein weiteres, mitunter erhebliches Risiko, stellt die Rekontamination durch den Patienten bei der Anwendung dar.

Definition des
Begriffs Sterilität

Kontaminations-
quellen: Wirk-
und Hilfsstoffe
oder durch den
Patienten

Die unverletzte Hornhaut (Kornea) stellt an sich eine gute Barriere gegen Mikroorganismen sämtlicher Art dar, bietet aber auch zugleich einen guten Nährboden für Mikroorganismen. Als absoluter Problemkeim im Bereich der Augenarzneien gilt *Pseudomonas aeruginosa*, welcher ein Korneakollagen abbauendes Enzym besitzt. Weitere häufig auftretende Mikroorganismen sind diverse Bakterien (*Escherichia coli*, *Pyocyanus* und *Subtilis species*), Pilze (*Aspergillus fumigatus*) sowie Viren (Adenoviren), die zu Erkrankungen am Auge führen können.

Problemkeime in
Augenarzneien,
können zur
Erblindung führen

Aus diesem Grund gilt für Augenarzneien die strikte Forderung der Sterilität und die Volumina werden sehr niedrig gehalten (Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen maximal 10 ml), damit die Zubereitungen möglichst zügig aufgebraucht werden. Zudem erhöht eine eher kleine Packung mit geringem Volumen die Motivation beim Patienten, die Zubereitung nach Anbruch zeitnah zu entsorgen und nicht über Monate oder sogar Jahre in der Hausapotheke für eine eventuelle erneute Verwendung zu lagern! Unabhängig davon ist eine Aufbewahrungsfrist nach Anbruch einzuhalten.

Kleine Volumina:
Kürzerer
Verbrauchszeit-
raum

Isotonanz bzw. Tonizität

Die Tränenflüssigkeit enthält Elektrolyte und verschiedene Kolloide und verfügt über einen osmotischen Druck vergleichbar dem Blut und den Gewebeflüssigkeiten. Der osmotische Druck der Tränenflüssigkeit entspricht dem einer 0,9 %igen Natriumchloridlösung, was einer Gefrierpunktniedrigung $\Delta T = 0,52$ K gegenüber reinem Wasser entspricht. Das Auge besitzt einen relativ großen Toleranzbereich bezüglich der Tonizität von $\Delta T = 0,4$ – $0,8$ K, entsprechend einer Natriumchloridlösung von 0,7–1,45 %. In dieser Konzentration werden eingebrachte Lösungen schmerzfrei vertragen und verursachen keinen

Osmotischer Druck
der Tränenflüssig-
keit entsprechend
0,9 %ige Koch-
salzlösung

Hypertonische
Lösungen werden
besser vertragen

Tränenfluss, der ein züliges Ausspülen des Wirkstoffs zur Folge hätte. Prinzipiell werden hypertonische Lösungen ($> 0,9$ %ige Kochsalzlösung) besser vertragen als hypotonische Lösungen ($< 0,9$ %ige Kochsalzlösung).

Augentropfen, die am unverletzten Auge eingesetzt werden, müssen also nicht zwingend isotonisch sein, während Augentropfen zum Einsatz am operierten oder verletzten Auge möglichst isotonisch sein sollten. Als Isotonisierungszusätze werden Natriumchlorid, aber auch Kaliumnitrat und Borsäure eingesetzt.

Mechanische
Reizung des Auges
durch Partikel

Partikelfreiheit

Partikel verschiedener Natur können durch mechanische Reizungen ein Fremdkörpergefühl und einen verstärkten Tränenfluss auslösen. Aus diesem Grund sollten Augenarzneien möglichst partikelfrei sein. Sowohl im großtechnischen Maßstab, als auch im Apothekenmaßstab werden Lösungen deshalb filtriert. Gelegentlich kommen auch Suspensionen zum Einsatz, welche nicht filtriert werden können. Hier muss ein Kompromiss zwischen einer möglichst reizarmen und technologisch sinnvollen Partikelgröße gefunden werden.

Continous Mono
Dose: COMOD®-
System von
Ursapharm,
Saarbrücken

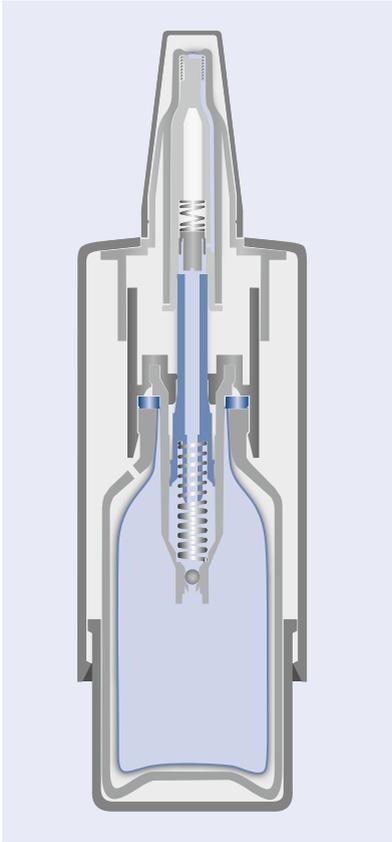
Konservierung

Augenarzneien, die keine antimikrobiellen Eigenschaften besitzen und in Mehrdosenbehältnissen abgegeben werden, müssen konserviert werden. Somit soll die Rekontamination bei der Anwendung durch den Patienten verhindert werden. Mittlerweile gibt es auch, zum Teil berechnete, Kritik an der Konservierung von Augenarzneien. Man geht davon aus, dass die in diesem Bereich eingesetzten Konservierungsmittel (teilweise Quecksilberverbindungen) gesundheitsschädliche Wirkungen haben. Deshalb haben sich in den letzten Jahrzehnten, im Bereich der Fertigarzneimittel, spezielle Applikationssysteme durchgesetzt. So stellt beispielsweise das COMOD®-System (● Abb. 7.1) die Sterilität der enthaltenen Augentropfen, auch ohne Konservierung, über bis zu sechs Monate sicher. Zubereitungen die am verletzten Auge oder nach chirurgischen Eingriffen eingesetzt werden, sind grundsätzlich als Einzeldosisarzneimittel herzustellen und dürfen nicht konserviert werden.

Auge: Carbonat-
und Phosphat-
Puffersystem

Isohydrie – Euhydrie

Die Tränenflüssigkeit des Auges hat eine wesentlich geringere Pufferkapazität als das Blut. Während das Blut über das Hämoglobin-Oxyhämoglobin-Puffersystem verfügt, besitzt das Auge nur die Möglichkeit, über die Carbonat- und Phosphat-Puffersysteme sowie diverse Proteine den pH-Wert der Tränenflüssigkeit zu regulieren. Der schmerzfreie pH-Bereich des Auges liegt bei 7,3–9,7, als tolerabel gilt ein pH-Bereich von 5,5–11,4. Eine Einstellung auf den als isohydric bezeichneten pH-Wert von 7,4 wäre bei der Formulierung von Augenarzneien erstrebenswert, allerdings ist das häufig nicht möglich. Oft ist es erforderlich den pH-Wert so zu optimieren, dass die Wirkstoffe überhaupt wirken können oder eine ausreichende Löslichkeit und/oder Lagerstabilität aufweisen. Insofern stellt der eingestellte pH-Wert der ophthalmologischen Formulierung



● **Abb. 7.1** COMOD®-System:
Als Beispiel für ein Applikationssystem,
das keine Konservierung des Inhalts
nötig macht.

einen Kompromiss aus physiologischen und technologischen Formulierungsparametern dar und wird als euhydrischer Wert bezeichnet. Mitunter sind typische ophthalmologische Wirkstoffe, beispielsweise Alkaloide die bei Glaukom zum Einsatz kommen, nur bei sauren pH-Werten von 2–4 lagerstabil. Auch hierfür wurden im Bereich der Fertigarzneimittel spezielle Applikationssysteme entwickelt, die den pH-Wert bei Lagerung im stabilen pH-Bereich halten und unmittelbar vor der Applikation durch Pufferzusatz in den euhydrischen Bereich anheben und somit eine relativ reizarme Applikation ermöglichen. Als Pufferlösungen werden häufig Natriumacetat-Essigsäure-Puffer und Phosphat-Puffer verwendet.

Sofern der pH-Wert der Formulierung außerhalb des physiologischen Wertes liegt, sollte auf jegliches Puffersystem verzichtet werden, da die Tränenflüssigkeit den pH-Wert schnell auf den physiologischen pH-Wert angleichen kann. Bei der Verträglichkeit von ophthalmologischen Formulierungen besteht ein enger Zusammenhang zwischen Isotonie und Euhydrie. Annähernd isotonische Lösungen werden selbst bei nicht optimalen (euhydrischen) pH-Wert oftmals relativ reizlos vertragen.

Formulierung:
Kompromiss aus
physiologischen
und technologi-
schen Parametern!

7

Isotone Lösungen
mit ungünstigem
pH-Wert: Meist
gut verträglich