

Inhalt

1	Innovative Arzneiformen und moderne Galenik	1
1	Innovation und innovative Arzneimittel	2
1.1	Innovation	2
1.1.1	Innovation aus Sicht der Wissenschaft	2
1.1.2	Innovation aus Sicht der Industrie	3
1.1.3	Innovation aus Sicht der Patienten	4
1.2	Beurteilung innovativer Arzneimittel	4
1.2.1	Sprunginnovationen	5
1.2.2	Schrittinnovationen	5
1.2.3	Innovative Arzneiformen als Schrittinnovationen	6
1.2.4	Scheininnovationen	6
1.2.5	Methode zur Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG	6
2	Galenische Innovationen	6
2.1	Erfolgreiche Marktstrategien	8
2.1.1	Negativ verlaufene Produkteinführungen	8
2.1.2	Positiv verlaufene Produkteinführungen	9
	Überblick über die folgenden Kapitel dieses Buches	10
2	Neue Hilfsstoffe – Mehrwert oder nur Mehrkosten?	13
1	Grundlegendes zu Hilfsstoffen	14
1.1	Anforderungen an Hilfsstoffe	14
1.2	Anwendungsmöglichkeiten in Beispielen	14
1.3	Koprozessierte Hilfsstoffe	17
2	Anorganische Hilfsstoffe	18
2.1	Hochdisperses und hydrophobiertes Siliciumdioxid	19
2.2	Calciumphosphate	19

2.3	Magnesium-Aluminium-Silikate	20
3	Lipide und Surfactants	21
3.1	Lipide	21
3.2	Multifunktionale Hilfsstoffe und ihre Besonderheiten	21
3.2.1	Sucroseester (Saccharoseester)	21
3.2.2	Vitamin E TPGS	22
3.2.3	Pegylierte Lipide	24
3.2.4	Phytantriol®	26
3.3	Stärken und Schwächen der Lipidhilfsstoffe	26
4	Cellulosen	27
5	Stärken	28
6	Weitere Polysaccharide (natürliche Polymere)	29
7	Synthetische Polymere	31
	Literatur	35
3	Schnell zerfallende orale Arzneiformen	37
1	Definition und Nomenklatur	38
1.1	Nomenklatur in Literatur und im Europäischen Arzneibuch	38
1.2	Hilfsstoffe und Herstellungstechnologie	39
2	Hilfsstoffe	39
2.1	Im Mund schnell zerfallende Tabletten (Orodispersible tablets)	39
2.2	Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	41
2.3	Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films)	42
3	Technologie	42
3.1	Im Mund schnell zerfallende Tabletten (Orodispersible tablets)	42

3.1.1	Orasolv®- und Durasolv®-Technologie ...	42	3.4	Lipidnanopartikel	62
3.1.2	Wowtab®-Technologie	43	4	Therapievor teile	62
3.1.3	FlashTab®- und andere Technologien ...	43	4.1	Verbesserung der Bioverfügbarkeit	62
3.2	Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	44	4.2	Selektive Wirkstofffreisetzung am Wirkungsort	64
3.3	Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films)	45	5	Marktpräparate	64
3.3.1	Solvent-Casting-Methode	45	Literatur	65	
3.3.2	Schmelzextrusion	46	5	Mikroemulsionen zur peroralen Anwendung	67
3.3.3	Eigenschaften wirkstoffhaltiger Filme ...	46	1	Zur Entwicklung von Mikroemulsionen	68
4	Bedarf und Therapievor teile	48	2	Hilfsstoffe	69
5	Marktpräparate	49	2.1	Lipophile Komponente	69
5.1	Im Mund schnell zerfallende Tabletten (Orodispersible tablets)	50	2.1.1	Natürliche Öle und Fette	69
5.2	Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	50	2.1.2	Halbsynthetische Lipide	70
5.3	Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films)	51	2.2	Hydrophile Komponente und Kosolvenzien	70
Literatur	52	2.3	Emulgatoren	70	
4	Nanopartikel zur oralen Wirkstoffapplikation	53	3	Grundlagen	71
1	Grundlegendes zum Einsatz	54	3.1	Mikroemulsionstheorie	71
1.1	Definition und Einsatzgebiete	54	3.2	Klassifizierung von Lipidformulierungen	71
1.2	Nanopartikel und der Gastrointestinaltrakt	54	3.2.1	Typ I: Ölige Lösungen	71
1.3	Partikeltransport an der gastrointestinalen Barriere	56	3.2.2	Typ II: Lipidformulierungen (z. B. SEDDS)	71
2	Hilfsstoffe	58	3.2.3	Typ III: Lipidformulierungen (z. B. SMEDDS)	71
3	Technologien zur Herstellung von pharmazeutisch relevanten Nanopartikeln	59	3.2.4	Typ IV: Lipidfreie Formulierungen	72
3.1	Nassmahlung durch Kugelmöhlen (z. B. NanoCrystal®-Technologie)	59	3.3	Physikalisch-chemische Grundlagen	72
3.2	Zerkleinerung durch Hochdruck homogenisation (z. B. „Insoluble Drug Delivery (IDD®)“-Technologie)	60	3.4	Physiologische Grundlagen	73
3.3	Herstellung von Nanopartikeln aus Lösungen und Emulsionen	61	3.4.1	Dispersion, Verdauung und Solubilisierung wirkstoffhaltiger oraler Lipidformulierungen	73
			3.4.2	Wirkstoffresorption	74
			3.4.3	Lymphatische Resorption	75
			3.4.4	Nahrungseffekte	75

4 Technologie	76	6 Herstellung fester Arzneiformen durch Extrusion	89
4.1 Wirkstoffauswahl	76	1 Tabletten – einzeldosierte feste Arzneiformen	90
4.2 Löslichkeitsuntersuchungen und Wirkstoffbeladung	77	2 Hilfsstoffe	90
4.3 Optimierung der Zusammensetzung mithilfe von Phasendiagrammen	77	3 Technologie	91
4.4 Chemische und Physikalische Instabilität	78	3.1 Schmelzextrusion in der pharmazeutischen Technologie	92
4.5 Charakterisierung von SMEDDS	78	3.2 Schmelzextrusion	92
4.5.1 Verdünnungsverhalten (Dispersionsverhalten)	78	4 Therapievorteile durch Schmelzextrusion	95
4.5.2 In-vitro-Lipolyse-Modell	79	5 Marktpräparate	96
4.5.3 Freisetzungverhalten	80	Literatur	97
4.6 Formulierungsaspekte	81	7 Retardarzneiformen – physiologische Hürden und galenische Strategien	99
4.6.1 Solubilisierungsvermögen	81	1 Einleitung	100
4.6.2 Ausfällung des Wirkstoffs – übersättigbare Lipidformulierungen	82	2 Physiologische Grundlagen	102
4.6.3 Dispersität der Formulierung, Tröpfchengröße	83	2.1 Der Magen	103
4.6.4 Umgehung des First-pass-Effekts durch gezielte lymphatische Resorption	83	2.2 Der Dünndarm	106
4.6.5 Herstellung, Verkapselung	83	2.3 Der Dickdarm	108
4.7 In-vivo-Charakterisierung anhand von Tiermodellen	83	3 Magenverweilformen	110
5 Therapievorteil	84	3.1 Flotierende Systeme	111
5.1 Beschreibung der Wirksubstanz Ciclosporin und der Sandimmun®-Formulierung	84	3.2 Expandierende Systeme	112
5.2 Theoretisches Design einer adaptierten Formulierung für Ciclosporin	85	3.3 Bioadhäsive Systeme	113
5.3 Vorteile der Mikroemulsionsformulierung Sandimmun® Optoral	86	4 Arzneiformen mit verzögerter Dünndarmpassage	114
5.3.1 Reduktion der pharmakokinetischen Variabilität	86	5 Arzneiformen zur gezielten Nutzung des Dickdarms als Resorptionsort	114
5.3.2 Reduzierte Abhängigkeit der Resorption von Gallensalzen	86	5.1 Systeme mit pH-kontrollierter Freisetzung	115
6 Marktprodukte	87	5.2 Zeitkontrollierte Systeme	115
Literatur	88	5.3 Zeit- und pH-kontrollierte Freisetzungssysteme	115

5.4	Gastrointestinaler Druck	117	3.6.4	Abfüllen in einen Trinkhalm	130
5.5	Enzymbasierte Systeme	117	3.6.5	Tablettieren	131
	Literatur	118		4 Therapievorteile	131
8	Pellets	119		5 Marktpräparate (Auswahl)	132
	1 Definition und Verwendung	120		Literatur	134
	1.1 Definition	120	9	Freisetzungsmechanismen in Retard- und Depot- arzneiformen	135
	1.2 Verwendung	120		1 Funktionsablauf der zeitlichen Kontrolle	136
	1.3 Anforderungen an Pellets	121		2 Diffusionskontrollierte Systeme	138
	2 Hilfsstoffe	122		2.1 Reservoirsysteme	139
	2.1 Zur Herstellung durch Beschichten	122		2.2 Monolithische Systeme	139
	2.1.1 Starterkerne aus Zucker und Stärke	122		2.3 Gemischte Systeme	140
	2.1.2 Starterkerne aus mikrokristalliner Cellulose (MCC)	122		3 Quellungskontrollierte Systeme	140
	2.1.3 Starterkerne aus anderen Materialien	122		4 Löslichkeitskontrollierte Systeme	141
	2.1.4 Flüssigkeit zur Aufbringung der Beschichtungen	122		5 Erosions- oder degradations- kontrollierte Systeme	143
	2.2 Zur Herstellung durch Extrudieren und Sphäronisieren	122		6 Systeme mit überlagerten Effekten	144
	2.2.1 Mikrokristalline Cellulose (MCC)	122		6.1 HPMC-basierte Matrixtabletten	144
	2.2.2 Carrageenan	123		6.2 PLA- oder PLGA-basierte Mikropartikel	145
	2.2.3 Stärke	124		7 Handelspräparate	147
	2.2.4 Andere Hilfsstoffe zum Extrudieren und Sphäronisieren	124		Literatur	148
	2.2.5 Flüssigkeiten zum Extrudieren und Sphäronisieren	124	10	Liposomen	149
	2.3 Zur Herstellung durch Direktpelletieren	124		1 Typen von Liposomen	150
	2.3.1 Mikrokristalline Cellulose (MCC)	124		1.1 Kleine unilamellare Vesikel (Small unilamellar vesicles, SUV)	150
	2.3.2 Kaolin	124		1.2 Große unilamellare Vesikel (Large unilamellar vesicles, LUV)	150
	3 Technologie	125		1.3 Große oligolamellare Vesikel (Oligolamellar large vesicles, OLV) und multivesikuläre Vesikel (Multivesicular vesicles, MVV)	150
	3.1 Beschichten	125			
	3.2 Extrudieren und Sphäronisieren	126			
	3.3 Direktpelletieren (Granulieren)	128			
	3.4 Tablettieren	129			
	3.5 Überziehen von Pellets	130			
	3.6 Verarbeitung von Pellets	130			
	3.6.1 Lose Abfüllung	130			
	3.6.2 Abfüllen in Sachets oder Stickpacks	130			
	3.6.3 Abfüllen in Kapseln	130			

1.4	Große multilamellare Vesikel (Multilamellar large vesicles, MLV)	151
1.5	Vesikuläre Phospholipidgele	151
1.6	Virosomen	151
1.7	Ultraflexible Liposomen	151
1.8	pH-sensitive Liposomen	152
1.9	Nichtionische Vesikel	152
2	Membranlipide als Hilfsstoffe	152
3	Technologie	154
3.1	Herstellungsverfahren für liposomale Strukturen	154
3.1.1	Spontane Vesikelbildung	154
3.1.2	Mechanische Verfahren	154
3.1.3	Verwendung organischer Lösungsmittel	155
3.1.4	Verwendung von Detergenzien	155
3.2	Einarbeitung von Wirkstoffen	156
3.2.1	Lipophile Wirkstoffe	156
3.2.2	Hydrophile Wirkstoffe	156
3.2.3	Amphiphile Wirkstoffe	156
3.2.4	Erhöhung der Einschlusseffizienz von Wirkstoffen	156
3.3	Anforderungen an die Liposomenqualität	157
3.3.1	Einsatz als parenterale Zubereitungen	157
3.3.2	Bestimmung von Durchmesser und Lamellenzahl der Liposomen	157
3.4	Lagerstabilität	157
3.4.1	Maßnahmen zur Erhöhung der Lagerstabilität von Liposomen	157
3.4.2	Abtrennung von nicht liposomal verkapseltem Wirkstoff	158
3.4.3	Rekonstitution von Membranproteinen	158
3.4.4	Modifizierung der Oberflächen	158
4	Verwendung von Liposomen	159
4.1	Liposomen als Membranmodelle	160
4.2	Liposomen als Wirkstoffträger	160
4.2.1	Verwendung von Liposomen in der Dermatologie und Kosmetik	160
4.2.2	Verwendung von Liposomen in parenteralen Zubereitungen	161
4.3	Therapievorteile von liposomalen Arzneiformen	161
5	Marktpräparate	162
	Literatur	163
11	Nukleinsäuren als moderne Wirkstoffe	165
1	Nukleinsäuren	166
1.1	Nukleinsäuren und deren therapeutische Verwendung	166
1.1.1	DNA	167
1.1.2	mRNA	169
1.1.3	Oligonukleotide	169
1.1.4	Ribozyme	170
1.1.5	siRNA	170
1.1.6	Aptamere	170
1.2	Transfer von Nukleinsäuren in Zellen	172
1.2.1	„Virale“ Gentransfersysteme	172
1.2.2	„Nichtvirale“ Gentransfersysteme	173
1.3	Zelluläre Aufnahme nichtviraler Genvektoren	176
1.3.1	Makropinozytose	176
1.3.2	Clathrin-abhängige Endozytose	176
1.3.3	Caveolae-abhängige Endozytose	176
2	Pharmazeutische Hilfsstoffe für die Formulierung von Nukleinsäuren	178
2.1	Lipide	178
2.2	Polymere	181
3	Technologische Verfahren zur Herstellung nichtviraler Gentherapeutika	181
4	Biodistribution und Pharmakokinetik nichtviraler Genvektoren	182
5	Stand der klinischen Entwicklung und erste Marktpräparate	183
5.1	Stand der klinischen Entwicklung	183
5.2	Erste Marktpräparate	184
5.3	Ausblick in die Pipeline	184
	Literatur	186

12	Lipidsysteme zur parenteralen Anwendung – Nanoemulsionen und Lipidnanopartikel	187	5.1.2	Wirkstoffhaltige parenterale Fette emulsionen	204
	1 Einleitung	188	5.1.3	Squalenemulsion als Adjuvans	204
	2 Hilfsstoffe	188	5.2	Andere nanopartikuläre Lipidsysteme ..	205
	2.1 Matrixlipide	189		Literatur	206
	2.2 Glyceride	189	13	Kontrollierte Freisetzungssysteme in Biomaterialien	207
	2.3 Weitere Lipide	189		1 Definition und Problematik	208
	2.4 Emulgatoren	191		2 Freisetzungsmechanismen aus Biomaterialien	208
	2.5 Phospholipide	191		2.1 Diffusion	209
	2.6 Gallensalze und Fettsäuren	191		2.2 Erosion	211
	2.7 Poloxamere	192		2.3 Quellung	212
	2.8 Polysorbate und Sorbitanfettsäureester	193		2.4 Kontrolle der Gesamtkinetik	213
	2.9 Weitere Emulgatoren	193		3 Strategien zur Beladung von Biomaterialien mit Wirkstoffen	213
	2.10 Sonstige Hilfsstoffe	193		3.1 Beladung des Materialbulks	213
	3 Technologie	193		3.1.1 Beladung über Lösungen	213
	3.1 Parenterale Fette emulsionen	193		3.1.2 Beladung durch thermische Bearbeitung	214
	3.1.1 Zusammensetzung und Herstellung	194		3.1.3 Beladung während der Polymerisation ..	214
	3.1.2 Charakteristika parenteraler Fette emulsionen	194		3.1.4 Beladung über Diffusion	214
	3.1.3 Kolloidale Fette emulsionen als Wirkstoffträgersysteme	195		3.2 Beladung von Poren	214
	3.2 Adjuvansemulsion MF59	196		3.3 Beladung von Materialoberflächen	214
	3.3 Feste Lipidnanopartikel	197		4 Auf dem Markt befindliche Präparate	217
	3.3.1 Zusammensetzung und Herstellung	197		4.1 Wirkstoffbeschichtete Biomaterialien ..	217
	3.3.2 Charakteristika von festen Lipidnanopartikeln	198		4.2 Biomaterialien mit wirkstoffbeladenem Bulk	217
	3.3.3 Wirkstoffbeladung	199		4.3 Biomaterialien mit wirkstoffbeschichteten Oberflächen	219
	3.4 Nanostrukturierte Lipidcarrier	200		Literatur	220
	3.5 Unterkühlt-smektische Lipidnanopartikel	200	14	Parenteral verabreichte Proteinwirkstoffe	221
	3.6 Nanopartikel auf Basis lyotrop-flüssigkristalliner Phasen	201		1 Definition und Entwicklung	222
	4 Therapievorteile	202			
	5 Marktpräparate	203			
	5.1 Parenterale Lipidemulsionen	203			
	5.1.1 Emulsionen zur parenteralen Ernährung	203			

2 Eigenschaften von Proteinwirkstoffen	222
2.1 Proteinstruktur	222
2.2 Biopharmazeutische und pharmakokinetische Aspekte	223
2.2.1 Resorption	223
2.2.2 Verteilung	224
2.2.3 Metabolismus und Elimination	225
2.3 Immunogenität	226
3 Herstellung von Biopharmazeutika ..	228
3.1 Upstream-Herstellungsprozesse	228
3.2 Downstream-Herstellungsprozesse	229
4 Formulierung von Biopharmazeutika	229
5 Analytik	231
6 Marktpräparate	232
Literatur	233

15 Parenterale Depotarzneiformen – Mikropartikel	235
1 Definitionen	236
2 Polymere Hilfsstoffe	238
2.1 Allgemeines	238
2.2 Bioabbau der polymeren Hilfsstoffe	239
2.3 Herstellung polymerer Hilfsstoffe	240
2.4 Nachteile polymerer Hilfsstoffe	243
3 Technologie der Mikroverkapselung	245
3.1 Phasentrennverfahren – Koazervation ..	245
3.2 Emulsionsverfahren mit Lösungsmittelverdampfung und Lösungsmittelextraktion	247
3.3 Sprühtrocknung	249
3.4 Zusammenfassende Betrachtung der beschriebenen Herstellungsverfahren	250
3.5 Sterilisation der parenteralen Depotarzneiformen	250

4 Therapievorteile	251
5 Marktpräparate	252
5.1 Decapeptyl® Depot	252
5.2 Lupron Depot®	254
5.3 Suprecur® MP	256
5.4 Sandostatin® LAR®	257
5.5 Risperdal® Consta®	259
Literatur	262

16 Inhalative Verabreichung von Proteinen und Peptiden ...	263
1 Zukunft der Inhalationstechnologie ..	264
2 Hilfsstoffe	264
3 Inhalationstechnologie	264
3.1 Was ist Exubera®?	264
3.2 Die Exubera®-Formulierung	264
3.3 Das Exubera®-Inhalationsgerät	267
4 Therapievorteile – Therapienachteile: eine kritische Betrachtung von inhalativem Insulin	268
4.1 Warum ist Exubera® wichtig?	268
4.2 Warum ist Exubera® gescheitert?	268
4.3 War Exubera® aus Sicht des Patienten zu kompliziert und zu teuer?	268
4.4 Gab es Therapievorteile gegenüber der subkutanen Insulintherapie?	269
4.4.1 Das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen	270
4.4.2 Die Bildung von Insulinantikörpern	271
4.4.3 Die Beeinflussung von Lungenfunktionsparametern	271
4.4.4 Ein erhöhtes Risiko von Lungenkrebs? ..	271
5 Gibt es ganz sichere Technologien, um Insulin inhalativ zu verabreichen?	272
5.1 AERx® iDMS	272
5.2 AIR® Inhaled Insulin System	273
5.3 Technosphere®-Insulin	274

6 Gibt es eine Zukunft für inhalative Protein- bzw. Peptidtherapeutika? .. 276	7 Verschiedene Inhalationsgeräte 294
Literatur 280	7.1 Vernebler 294
17 Pulmonal applizierte Therapeutika – ein Blick in die Pipeline 281	7.2 Dosieraerosole 294
1 Inhalativtherapie – anatomisch physiologische Aspekte der Lunge ... 282	7.3 Pulverinhalatoren 295
2 Allgemeine Aspekte der inhalativen Therapie 284	7.4 Moderne Systeme 295
3 Entwicklungen in der Therapie von Asthma bronchiale und COPD 285	7.4.1 eFlow®-Vernebler 295
3.1 Asthma bronchiale 285	7.4.2 Mystic™ Inhaler 297
3.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung – COPD 287	7.4.3 Respimat® Soft Inhaler 297
4 Inhalierbare Antinfektiva und Impfstoffe 287	7.4.4 AKITA® Inhalationssystem 298
4.1 Inhalierbare Antinfektiva 287	Literatur 299
4.1.1 Antibiotika 287	18 Transdermale therapeutische Systeme 301
4.1.2 Virustatika und Antimykotika 288	1 Dermale Applikation von Wirkstoffen 302
4.2 Impfstoffe 288	2 Hilfsstoffe für TTS 302
5 Inhalierbare niedermolekulare Wirkstoffe mit lokaler oder systemischer Wirkung 289	2.1 Polymere als Folienbildner 303
5.1 Pulmonale Hypertonie 289	2.2 Polymere als Matrixbestandteile 304
5.2 Bronchialkarzinom 289	2.2.1 Polyisobutylene 304
5.3 Lungentransplantation 290	2.2.2 Silikonpolymere 305
5.4 Schmerzen und Migräne 290	2.2.3 Acrylestercopolymer 305
5.5 Osteoporose 291	2.2.4 Kautschukartige Polymere 306
5.6 Sexuelle Dysfunktion 291	2.2.5 Klebeharze 306
5.7 Thromboembolie 291	2.2.6 Ölkomponenten 306
5.8 Mukoviszidose 292	2.2.7 Sonstige Bestandteile 307
6 Inhalation von rekombinanten Proteinen 292	3 Technologie und Aufbau von TTS 307
6.1 Allgemeine Aspekte 292	3.1 Allgemeines 307
6.2 Beispiele aus der Praxis 293	3.1.1 Historischer Abriss 309
	3.1.2 Thermodynamische und kinetische Faktoren 309
	3.2 Systemkontrolle durch Membranen 310
	3.3 Matrixschichten mit „innerer Phase“ 311
	3.4 Verfahrensbedingte Aufbauvarianten ... 312
	3.5 Klebkraft- und okklusionsbedingte Aufbauten 313
	3.6 Aktivierung von Wirkstoffen, Einzelverpackung 313
	3.7 Integration von Sondertechniken 313

4	Therapievorleite	314
4.1	Allgemeines	314
4.2	Medizinisch-therapeutische Vorteile	314
4.3	Pharmakokinetische Vorteile und Besonderheiten	315
4.4	Praktische Vorteile	316
4.5	Pharmakoökonomische Aspekte	317
4.6	Biopharmazeutische Konzepte und pharmakokinetische Modellbildung	317
4.7	Methoden der In-vitro-Freisetzung	318
4.8	Klebeeigenschaften	319
5	Marktpräparate	320
	Literatur	321
19	Ophthalmika – neue Formulierungskonzepte	323
1	Problematik von Wirkstoffen am Auge	324
1.1	Anatomie und Physiologie des Auges	324
1.2	Verabreichung von Arzneimitteln am Auge	325
1.3	Pharmakokinetik topisch applizierter Ophthalmika	325
2	Formulierung und Herstellung von Augenpräparaten	327
2.1	Wirksamkeit	327
2.2	Verträglichkeit	327
2.3	Sterilität	327
2.4	Stabilität	329
2.4.1	Antioxidanzien	329
2.4.2	Metallkomplexbildner	329
2.4.3	Konservierungsmittel	330
2.4.4	Moderne Behältnisse	331
2.5	Entwicklung von Augenpräparaten	332
2.5.1	Isotonisierung (Tonizität, Isoosmose)	332
2.5.2	pH-Einstellung (Euhydrie)	335
2.5.3	Schwebstofffreiheit	336
2.5.4	Viskositätserrhöhung	336
2.5.5	Qualitätsprüfung	336

3	Ophthalmika im Europäischen Arzneibuch	337
3.1	Augentropfen	337
3.2	Augenbäder	337
3.3	Pulver für Augentropfen und Augenbäder	338
3.4	Halbfeste Zubereitungen	338
3.5	Augeninserte	339
4	Neuartige Applikationen und Produkte	340
4.1	Wässrige Gele	340
4.2	Kolloidale Darreichungsformen: Nanopartikel, Liposomen, Mikroemulsionen	342
4.3	Implantate	342
4.4	Sonstige Produkte	342
4.5	Iontophorese	343
	Literatur	344
20	Neue Arzneiformen – Bilanz, aktuelle Trends und Ausblick	345
1	Problemstellung	346
2	Auswahl innovativer therapeutischer Konzepte	346
2.1	Nanosysteme	347
2.2	Pulmonale Systeme	347
2.3	Elektronisch und biologisch kontrollierte Freisetzungssysteme	348
2.4	Fazit	348
3	Trends in der Arzneimitteltherapie	348
4	Bedeutung der Reinraumproduktion	349
4.1	Sterilität und Reinraumproduktionsprozess	350
4.1.1	Produkte, die im Endbehältnis sterilisiert werden können	350
4.1.2	Aseptische Produktion	350

4.2	Produktionsräume	351	6.1.3	Herstellung von Mikrobläschen	357
4.2.1	Keimzahl in der Luft und auf den Oberflächen	351	6.1.4	Einsatzmöglichkeiten	358
4.2.2	Anforderungen an die Partikelzahl in der Luft	352	6.1.5	Ausblick	359
4.2.3	Anforderungen an den Überdruck	353	6.2	Magnetische Nanopartikel – Nanomagnesole	359
4.2.4	Konzepte zur Raumhygiene, Personalhygiene und reinraum- gerechten Bekleidung	353	6.2.1	Generierung und Einsatz von Nanomagnesolen	359
4.2.5	Lüftungstechnik und Luftfilter	354	6.2.2	Einsatzmöglichkeiten und Ausblick	360
4.2.6	Räumlichkeiten und Schleusen	354	6.3	Spinnenseiden als neue Hilfsstoffe	360
4.3	Gammasterilisation	355	6.3.1	Gentechnologische Herstellung	360
5	Formulierungsprobleme bei innovativen niedermolekularen Wirkstoffen	356	6.3.2	Potenzielle Einsatzmöglichkeiten	361
6	Potenzielle innovative Arzneiformen der Zukunft	357	6.3.3	Ausblick	362
6.1	Mikrobläschen – winzige Wirkstoffcontainer	357		Literatur	363
6.1.1	Ultraschall zur Steigerung der Wirkstoffaufnahme	357		Anhang	
6.1.2	Geeignete Hilfsstoffe als Hüllmaterial	357		Hilfsstoffe im Europäischen Arzneibuch	365
				Sachregister	370
				Die Herausgeber	401