

Halbfeste Zubereitungen

Salben

- Zubereitungen zur kutanen Anwendung mit lokaler Wirkung
- Streichfähige, wasserfreie Zubereitungen

Hydrophobe Salbe	Wasseraufnehmende Salbe	Hydrophile Salbe
Grundlagen: Vaseline, Paraffin, pfl. Öle, Fette, Glyceride, Wachse, Polyalkylsiloxane	Grundlagen: Vaseline, Paraffin, pfl. Öle, Fette, Glyceride, Wachse, Polyalkylsiloxane + W/O Emulgator: Wollwachs, Wollwachs- alkohole, Sorbitanester, Monoglyceride, Fettalkohole	Grundlagen: PEG = Polyethylenglykole (Macrogole)
Beispiel: Ungentum Majoranae: Weißes Vaseline	Beispiel: Wollwachsalkoholsalbe: Weißes Vaseline Wollwachsalkohole (W/O) Cetylstearylalkohole (W/O)	Beispiel: Polyethylenglykolsalbe: PEG 300 PEG 1500
Eigenschaften: - bei chronischen Erkrankungen - wärmend - für trockene Haut		Eigenschaften: - bei akuten Erkrankungen - kühlend - für fette Haut

Creμες

- mehrphasige Zubereitungen

Hydrophobe Cremes	Amphiphile Cremes	Hydrophile Cremes
Grundlagen: Vaseline, Paraffin, pfl. Öle, Fette, Glyceride, Wachse, Polyalkylsiloxane W/O Emulgator	Basiscreme DAC 1986	
Beispiel: Pantothenylalkohol- Salbe Wollwachsalkoholsalbe Wasser	Überfettete O/W-Emulsion	O/W Emulgator Beispiel: Wasserhaltige Hydrophile Salbe Nichtionische Hydrophile Creme Weißes Vaseline Wasser Polysorbat 60 (O/W)

Gele

- durch Quellmittel gelierte Flüssigkeiten
- kühlen durch verdunstendes Wasser
- Gelbildner bilden ein Gerüst, in dem die Flüssigkeit immobilisiert wird

Hydrophobe Gele (Oleogele)	Hydrophile Gele (Hydrogele)
Grundlagen: flüssiges Paraffin + Polyethylen, fette Öle + Siliciumdioxid o. Aluminium- u. Zinkseifen	Grundlagen: Wasser, Glycerol, Propylenglykol, + Stärke, Cellulosederivate, Polyacrylsäure $\rightarrow OH^-$
Beispiel:	Beispiel: Antihydrotisches Gel Wasser Propylenglykol Hydroxyethylcellulose 300

Paste

- großer Anteil fein dispergierten Pulvers
- Grundlagen wie bei Salben

Beispiel:

Weiche Zinkpaste
Dickflüssiges Paraffin
Weiße Vaseline
Gebleichtes Wachs
Zinkoxid

Hilfsstoffe

- Feuchthaltemittel (verhindern das Austrocknen der Arzneiform):
Sorbitol, Glycerol, Propylenglykol
- Penetrationsverbesserer (helfen dem Wirkstoff beim Eindringen in die Haut):
DMSO Dimethylsulfoxid, Ölsäureoleylester
- Konservierungsmittel:
p-Hydroxy-Benzoesäureester = Parabene, Sorbinsäure, Benzylalkohol, Ascorbinsäureester
- Antioxidantien:
Butylhydroxyanisol, Vitamin E, Vitamin C
- Konsistenzgeber:
Weißes Wachs

- **Emulgatoren (Amphiphile, Tenside):**

Bancroft: die Phase wird die äußere, in der der Emulgator löslich ist

HLB: hydrophilic lipophilic balance: bei nichtionischen Emulgatoren, gibt das Verhältnis der beiden Phasen an

Ionogene Emulgatoren		
Anionenaktive	Kationenaktive	Amphotere
Alkylsulfate: Na-stearylsulfat (W/O) Alkalisalze von Fettsäuren: Na-palmitat (O/W) Erdalkalisalze von Fettsäuren: Ca-stearat (W/O)	Quartäre Ammoniumverbindungen: Benzalkoniumchlorid (O/W) Quartäre Pyridiniumverbindungen: Cetylpyridiniumchlorid (O/W)	Phospholipide: Lecithin (O/W,W/O)
Nichtionische Emulgatoren		Komplexemulgatoren
Fettalkohole: Cetylalkohole (W/O) Sorbitanfettsäureester (Span): Sorbitanmonopalmitat(Span 40) (W/O) Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (Tween): Polysorbat 60 (O/W)		Emulgierender Cetylstearylalkohol Lanette N (O/W)

Suppositorien

- sind einzeldosierte Arzneiformen zur rektalen Anwendung
- mit einem oder mehreren Wirkstoffen
- mit lokaler oder systemischer Wirkung z.B.: Hämorrhoidenzäpfchen, Paracetamolzäpfchen
- wiegen zwischen 1g und 3g
- **Grundlagen:** Kakaobutter, Hartfett, Macrogole (PEG) oder Gelatine, Glycerol und Wasser
- Letzteres wird zur Herstellung von Vaginalzäpfchen (Globuli) benutzt, die zwischen 1g und 15g wiegen (1 Teil Gelatine, 2 Teile Wasser und 5 Teile Glycerol)
- **Herstellungsverfahren:** Klarschmelze, Cremeschmelze und Pressverfahren (größere Gewichtsschwankungen) bei temperaturempfindlichen Arzneistoffen
- **Methoden:**

1. mit Verdrängungsfaktor:

$$MN = N * (E^{\wedge} - f * A)$$

MN = erforderliche Menge an Grundmasse

N = Anzahl der Suppositorien

$$E^{\wedge} = \text{Eichwert} \quad E^{\wedge} = \frac{E}{N}$$

$$f = \text{Verdrängungsfaktor} \quad f = \frac{P_{\text{Grundmasse}}}{P_{\text{Arzneistoff}}}$$

A = Arzneistoffmenge pro Suppositorium

2. nach Münzel:

Wirkstoffe werden in einem Teil der Grundmasse suspendiert, dann werden die Formen teilweise ausgegossen, der Rest mit Grundmasse aufgefüllt und erneut eingeschmolzen und ausgegossen.

3. nach Starke bzw. König (mit markiertem Gießbecher)
4. Supposit STADA

Flüssige Zubereitungen

Disperse Systeme:

- eine Komponente ist in einer anderen verteilt
- können eine oder zwei Phasen haben
- Einteilung nach Zerteilungsgrad:
 1. molekulardispers < 1 nm
 2. kolloidaldispers 1 – 500 nm
 3. grobdispers > 500 nm

Phase:

- Gesamtheit aller Volumenanteile, die in sich homogen sind, den gleichen Aufbau und die gleichen physikalischen Eigenschaften besitzen
- daraus folgt ein sprunghafter Wechsel der Eigenschaften an der Phasengrenze
- es gibt wesentlich mehr Moleküle im Phaseninnern als an der Grenze

Lösungen:

- homogene molekulardisperse Verteilung von mindestens zwei Stoffen
- echte Lösung: z.B.: NaCl-Lsg.
- kolloidale Lösung: z.B.: Stärkelösung 1-500 nm

Löslichkeit:

- maximale Konzentration eines Stoffes in einem Lösungsmittel die bei gegebener Temperatur möglich ist
- Verbesserung durch
 1. Umwandlung des Arzneistoffes in sein Salz
 2. OH-Gruppenanlagerung
 3. Komplexbildung
 4. Emulgatoren -> Mizellen

Lösungsgeschwindigkeit:

- Konzentrationsänderung pro Zeiteinheit bis zum Erreichen der Löslichkeit
- Beeinflußbar durch:
 1. Partikelgröße
 2. Rührgeschwindigkeit
 3. Struktur: amorph ist besser als kristallin
 4. Lösungsmittel, aus dem auskristallisiert wurde
 5. besser nach Gefriertrocknung

Lösungsprozess:

1. Überwindung der Gitterenergie
2. Solvatation

Wäßrige Droгенаuszüge

- sind obsolet

Tinkturen:

- Droгенаuszüge, die unter Verwendung von Ethanol geeigneter Konzentration hergestellt werden

Extrakte:

- konzentrierte Zubereitungen von flüssiger, zähflüssiger oder trockener Beschaffenheit
- werden unter Verwendung von Ethanol gewonnen
- Arten:
 1. Fluidextrakte (1 Teil Droge 1 Teil Extrakt)
 2. Dickextrakte (Extraktionsmittel wird teilweise verdampft)
 3. Trockenextrakte

Mazeration:

- Übergießen der Drogen mit Extraktionsflüssigkeit
- 5 Tage bei Raumtemperatur lagern
- mehrmals umschütteln
- es stellt sich ein Konzentrationsgleichgewicht ein
- Andere Mazerationsverfahren:
 1. Digestion: höhere Temperatur
 2. Remazeration: zwei Hälften
 3. Bewegungs- oder Schüttelmazeration: 12-24h
 4. Wirbel- oder Turboextraktion: Bewegung, Temperatur, Zerkleinerung 5-10 min

Perkolation:

- durch ständiges Konzentrationsgefälle vollständige Extraktion
- Verfahren:
 1. Reperkolation: mehrere Anteile
 2. Diakolation: Überdruck
 3. Evakolation: Unterdruck
 4. Gegenstromextraktion

Emulsionen:

- disperse Systeme aus nicht mischbaren Flüssigkeiten
- O/W z.B.: Milch
- W/O z.B.: Butter
- flüssige O/W zur äußerlichen Anwendung nennt man Lotion

Suspensionen:

- grobdisperse Systeme fest in flüssig
- Partikelgröße: $0,1\mu m - 100\mu m$
- schnelle Wirkstofffreigabe
- Hinweis: Vor Gebrauch schütteln!

Sedimentation:

- Stokes Gesetz: $v = \frac{2}{9} * \frac{r^2 * g * \Delta P}{\mu} \left[\frac{m}{s} \right]$
 μ = dynamischer Viskositätskoeffizient

Feste Arzneiformen

Pulver:

- zweiphasige disperse Systeme (fest in gasförmig)
- in einem Haufwerk berühren sich die festen Teilchen
- 1 μm bis 1 mm

Puder:

- Pulver zur kutanen Anwendung
- < 100 μm (Reizarm)
- sterilisierbar und gute Adsorptionseigenschaft

Grundlagen:

- Talkum, Zinkoxid, Weißer Ton, Magnesiumoxid, Titandioxid
- Stärke, Laktose

Prüfung auf Reinheit:

- Teilchengröße, Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts

Wahre Dichte:

- Luftvergleichspyknometer (Beckman-Gerät) basiert auf dem Boyle-Mariott'schen Gesetz
- $p \cdot V = \text{konst.}$

Scheinbare Dichte:

- Flüssigkeits-Pyknometer
- Dichte Pulver =
$$\frac{m_{\text{Pulver}}}{\frac{m_{\text{verdrängteFl}}}{\rho_{\text{Fl}}}}$$

Hausnerfaktor:

- $\frac{\text{Stampfdichte}}{\text{Schüttdichte}}$ Werte zwischen 1 und 1,2

Porosität:

- $\frac{\text{Hohlraumvolumen}}{\text{Gesamtvolumen}}$

Fließeigenschaften:

- beeinflusst durch Kohäsionskräfte
 1. Van der Waals-Kräfte (proportional zum Radius)
 2. Gravitationskraft (proportional zu r^3)
 3. Elektrostatische Wechselwirkungen
 4. Flüssigkeitsbrücken
- Verbesserung durch Aerosil (0,5% - 5%)

Beschreibung des Fließverhaltens:

- Böschungswinkel
- Abrutschwinkel
- Fließgeschwindigkeit
- Auslaufverhalten: Massenfluß oder Kernfluß

Mischen:

- ideale Homogenität ist nicht erreichbar
- statt dessen stochastische Homogenität

Anforderungen an den Mischer:

- Raumvolumen muß ein Expandieren des Pulverbettes ermöglichen
- Konvektionsbewegungen, Diffusionsbewegungen, Scherbewegungen provozieren viele Platzwechsel pro Zeiteinheit

Anforderungen an das Pulver:

- geringe Korngrößenunterschiede
- Dichten möglichst ähnlich

Mischmaschinen:

1. Wälzmischer: z.B.: Kubusmischer (Rotation, Bewegungsunterbrecher)
2. Schüttelmischer: z.B.: Turbula-Mischer (beschleunigende und abbremsende Bewegungen)
3. Rührmischer: z.B.: Planetenmischer
4. Knetter: z.B.: Eweka-Mischknetter (Scherbewegungen)

Beurteilung:

$$- S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad \text{und} \quad S_{rel} = \frac{S * 100}{\bar{x}}$$

Granulate:

- feste Zubereitungen, durch Agglomeration kleiner Pulverpartikel
- 0,6 bis 2,0 mm
- enge Korngrößenverteilungen
- Krustengranulate durch Ethanol oder Wasser
- Klebstoffgranulate durch Polymere
- Gründe:
 1. bessere Fließeigenschaften, kleinerer Staubanteil
 2. Erhöhung der Hafteigenschaften bei Tablettierung, durch Restfeuchte
 3. „Konservierung“ keine Entmischung
 4. Depotwirkung
- Methoden:
 1. Aufbaugranulation (Feuchtgranulation)
 2. Abbaugranulation (Trockengranulation, Feuchtgranulation)
- Bindemechanismen:
 1. elektrostatische Kräfte
 2. Van der Waals - Kräfte
 3. Flüssigkeitsbrücken
 4. Kohäsion durch anhaftende Flüssigkeit
 5. formschlüssige Packung
 6. Feststoffbrücken: Klebstoff oder Sinterbindungen (Krusten)

Tabletten:

- durch Pressen eines konstanten Volumens
- Sorten:
 1. Dragees (Zuckerüberzug 50% - 150%)
 2. Filmtabletten (Polymerfilm)
 3. magensaftresistente Tabletten
 4. Retardtabletten (Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreigabe)
 5. nicht überzogene Tabletten
 6. Lutsch- und Kautabletten (zur Anwendung in der Mundhöhle)
 7. Brausetabletten

Exzenterpresse (Antriebswelle):

- bis 5000/h

Rundläufer (mehrere Stempelpaare):

- bis 1 Mio/h

Hilfsstoffe zur Tablettierung:

Füllmittel	Bindemittel	Zerfallhilfsmittel	Gleitmittel
Tablettose Stärke, Lactose, Saccharose, Mannitol, mikrokristalline Cellulose (Avicel), Dicalciumphosphat	- Feuchtbindemittel: Gelatine, Stärkekleister, Celluloseether - Trockenbindemittel: Polyvinylpyrrolidon, Luviskol VA 64	- Quellmittel: Stärke, mikrokristalline Cellulose, quervernetztes PVP - Gasentwickler: NaHCO ³ , MgO ² - Benetzbarkeit Natriumlaurylsulfat	Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Paraffin, Cetylalkohol, Aerosil, Glycerin

Kapseln:

- feste Arzneiformen mit harter oder weicher Hülle
- enthalten eine Einzeldosis eines Wirkstoffes
- werden peroral eingenommen
- folgende Arten werden unterschieden:
 1. Hartkapseln
 2. Weichkapseln
 3. Magensaftresistente Kapseln
 4. Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreigabe
- bestehen fast vollständig aus Gelatine, wobei Hartkapseln einen höheren Wassergehalt haben als Weichkapseln
- Weichkapseln enthalten zusätzliche Weichmacher (Glycerol, Sorbitol, Propylenglykol)
- Weichkapseln werden mit dem „Rotary-Die-Verfahren“ hergestellt
- Prüfungen auf:
 1. Gleichförmigkeit der Masse
 2. Gleichförmigkeit des Gehaltes