

Galenische Prüfungen von pharmazeutischen Produkten

MEDIKAMENTENENTWICKLUNG Der Name Galenik stammt von dem griechischen Arzt und Apotheker Galenos von Pergamon (131 bis 201 n. Chr.), der empfahl, verschiedene Wirkstoffe und Hilfsstoffe miteinander zu kombinieren, um eine insgesamt noch bessere Wirksamkeit von Medikamenten zu erreichen.

In den Anfängen der Galenik ging es hauptsächlich darum, Arzneimittel so zuzubereiten, dass sie der Mensch überhaupt einnehmen konnte, in erster Linie ging es dabei um geschmackliche Verbesserungen durch Hilfsstoffe.

Galenik ist heute ein wesentliches Teilgebiet der Pharmazie und befasst sich mit den Fragen nach dem Wirkstoff und der Wirksamkeit, Toxizität, Verträglichkeit, Sicherheit und Darreichungsform eines Arzneimittels. Vor allem die präklinische Entwicklung, die klinischen Studien der Phasen I und II sowie die pharmazeutische Entwicklung beschäftigen sich intensiv mit galenischen Fragestellungen.

In der präklinische Entwicklung ist der Hauptfokus auf die Synthese oder Isolierung eines potenziellen Arzneistoffes ausgerichtet. Nach erfolgreicher Herstellung des Wirkstoffs erfolgen die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen wie z.B.

ermitteln. Bei der pharmazeutischen Entwicklung wird in dieser Form eine einfache Darreichungsform z.B. in Form einer Pulvermischung in Kapseln in einem Labor-massstab von 10 bis 1000 Einheiten produziert.



Bestimmung der Rotationsviskosität nach Ph. Eur.

ED50, LD50, therapeutische Breite, akute Toxizität, Mutagenität, Kanzerogenität sowie lokale Verträglichkeit. In dieser Phase werden auch die ersten Kenntnisse über die physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs wie Löslichkeit, Benetzbarkeit, Polymorphie, Stabilität, Kompatibilität mit Hilfsstoffen und Verarbeitbarkeit gewonnen.

In der klinischen Phase I geht es vor allem um das Monitoring der Aufnahme des Wirkstoffes sowie dessen (Neben-) Wirkungen an Probanden. Ziel dieser Studie ist es, die Verträglichkeit, den Wirkmechanismus und die Resorption an Probanden zu

Während der klinischen Phase II konzentrieren sich die Studien auf die Wirkung und Nebenwirkung des Wirkstoffes, mit dem Ziel, die richtige Dosierung für Phase III der klinischen Prüfung festlegen zu können. Hier werden die Entwürfe eines Therapie-schemas skizziert. Die pharmazeutische Entwicklung hat hier die Aufgabe, therapiegerechte Formulierungen, wie z.B. eine Tablette mit besonderer Freigabecharakteristik, bereitzustellen. Die gewählte Formulierung sollte hier schon weitestgehend dem zukünftigen Marktpräparat entsprechen.

In den klinischen Phasen III und IV steht die Darreichungsform schon weitgehend fest, hier geht es vor allem um den Nachweis der Wirksamkeit an Patienten und dem Nachweis der Sicherheit anhand von Verfahrensentwicklung und Validierung des Herstellverfahrens.

Bei der pharmazeutischen Entwicklung



20 Bestimmung der Schüttdichte von Hilfsstoffen nach Ph. Eur.

Galenische Prüfungen

Darreichungsform	Anwendung	Gebräuchlichste galenische Prüfungen, Messtechnik
Brausetablette	Brausetabletten werden in Wasser aufgelöst. Der Wirkstoff wird zusammen mit der Flüssigkeit schnell in den Dünndarm transportiert. Dadurch ist der Wirkstoff schnell verfügbar	Zerfallszeit, Ph. Eur. 2.9.1. Freisetzungsprüfung, Ph. Eur. 2.9.3. Bruchfestigkeit, Ph. Eur. 2.9.8.
Cremes	Cremes sind Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Mischungen. Dadurch ziehen sie im Gegensatz zu Salben wesentlich schneller in die Haut ein. Sie haften relativ lange auf der Haut oder Schleimhaut und geben dabei ihren Wirkstoff langsam frei.	Rotationsviskosimetrie, Ph. Eur. 2.2.10. Tropfpunkt: Ph. Eur. 2.2.17.
Dragees	Dragees bestehen aus einem Kern, der den Wirkstoff enthält, und einer glatten Hüllschicht, meistens Zucker oder Zuckersirup, die den Kern schützt. Diese Hüllschicht kann so gestaltet sein, dass die Dragees erst im Magen- oder Darmmilieu zerfallen. So kann die Freisetzung der Wirkstoffe gezielt erfolgen. Bei Verwendung von mehreren Schichten wird eine Retardwirkung erzielt.	Freisetzungsprüfung, Ph. Eur. 2.9.3. Zerfallszeit, Ph. Eur. 2.9.1. Gleichförmigkeit der Masse/ Gleichförmigkeit des Gehalts Ph. Eur. 2.9.40.
Hilfsstoffe	Die bei der Herstellung eingesetzten Hilfsstoffe sind wichtig, denn die eigentlichen Wirksubstanzen sind nur in derart geringen Mengen vorhanden, dass zusätzliche Stoffe erforderlich sind, um dem Medikament überhaupt eine handhabbare Form und Struktur zu geben. Dazu müssen die Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff kompatibel (verträglich) sein und sie in der gewünschten Form halten.	Schütt- und Stampfvolumen, Ph. Eur. 2.9.34., siehe Abb. 1. Siebanalyse, Korngrößenverteilung, Ph. Eur. 2.9.34.
Kapseln	Kapseln haben eine Hülle, die überwiegend aus Gelatine oder Cellulose besteht. Darin enthalten ist der Wirkstoff in der Formulierung. Im Fall von Hartgelatinekapseln liegt die Füllung in Form von Granulaten oder Tabletten vor, Weichgelatinekapseln enthalten den Wirkstoff in Form einer Flüssigkeit. Erst im Magen oder Darm löst sich die Kapsel mehr oder weniger schnell auf und gibt den Inhalt frei.	Freisetzungsprüfung, Ph. Eur. 2.9.3. Zerfallszeit, Ph. Eur. 2.9.1.
Kautabletten	Bei Kautabletten wird der Wirkstoff bereits teilweise in der Mundschleimhaut gelöst, bevor er im Magen ankommt. Der Wirkstoff wird so schneller aufgenommen.	Freisetzungsprüfung, Ph. Eur. 2.9.3. Friabilität, Ph. Eur. 2.9.7. Bruchfestigkeit, Ph. Eur. 2.9.8.
Salben	Salben unterscheiden sich von der Creme oder Emulsion dadurch, dass sie wasserfrei sind. Sie wird auf die Haut oder Schleimhaut aufgetragen. Salben können aus ein- oder mehrphasigen Systemen von Wasser-in-Öl-Emulsionen sein. Die Wirkstoffe sind in die Lösung oder Dispersion eingearbeitet.	Rotationsviskosimetrie, Ph. Eur. 2.2.10. (1-Punkt und Profile) Tropfpunkt: Ph. Eur. 2.2.17.
Tabletten	Tabletten bestehen aus einem oder mehreren Wirkstoffen und Hilfsstoffen, die in pulverisierter oder granulierter Form gepresst sind und dann mit oder ohne Flüssigkeit geschluckt werden. Sie lösen sich z.B. im Magen oder Darm auf und setzen den Wirkstoff frei. Verschiedene Tablettenformen sind zum Beispiel Kau-, Lutsch-, Brause-, Film- oder Lacktabletten, ausserdem Retardtabletten.	Freisetzungsprüfung, Ph. Eur. 2.9.3. (1-Punkt und Profil) Zerfallszeit, Ph. Eur. 2.9.1. Gleichförmigkeit des Gehalts (z. B: HPLC, Mass Variation), Ph. Eur. 2.9.40. Bruchfestigkeit Ph. Eur. 2.9.8.
Transdermales Therapeutisches System (TTS)	Es handelt sich hier um Systeme, bei denen ein wirkstoffhaltiges Pflaster auf die Haut geklebt wird. Die Wirkstoffe gelangen kontrolliert und direkt über die Haut in das Blutgefässsystem, ohne im Magen-Darm-Trakt metabolisiert zu werden.	Gleichförmigkeit des Gehalts (z. B: HPLC, Mass Variation), Ph. Eur. 2.9.40. Freisetzungsprüfung, Ph. Eur. 2.9.4.
Tropfen	Bei Tropfen handelt es sich um Lösungen oder Suspensionen, die eingenommen oder in Augen, Ohren oder Nase eingebracht werden. Beim Einnehmen haben Tropfen den Vorteil, dass sie sich aufgrund des bereits verteilten Wirkstoffes im Magen nicht mehr auflösen müssen und dadurch schnell ihre Wirkung entfalten.	Viskositätsprüfung, Ph. Eur. 2.2.9. Osmolarität, Ph. Eur. 2.2.25. Partikuläre Verunreinigungen, Ph. Eur. 2.9.20.
Zäpfchen (Suppositorien)	Zäpfchen werden in den Darm oder auch in die Scheide (Vaginalzäpfchen) eingebracht. Sie umgehen Magen, Darm und Leber und wirken daher sehr schonend, direkt und schnell. Sie werden auch häufig bei Säuglingen und Kleinkindern angewendet, denen andere Medikamente schlecht darzureichen sind. Aufgrund ihrer besonderen Zusammensetzung (Paraffine) sind sie bei Raumtemperatur fest, schmelzen aber bei Körpertemperatur und geben dann ihren Wirkstoff ab.	Zerfallszeit, Ph. Eur. 2.9.2. Gleichförmigkeit der Masse, Ph. Eur. 2.9.5. Tropfpunkt: 2.2.17.

Quelle: Qualimedica⁽⁴⁾

geht es um die Formulierung des fertiges Arzneimittels. Der Wirkstoff sollte bei der pharmazeutischen Entwicklung in eine geeignete Arzneiform gebracht werden, welche die Wirkungsart und den Ort der Medikamentenwirkung aktiv steuert. Die Konzentration am Wirkort im Körper sowie der Zeitpunkt und die Dauer der Wirkung können ebenfalls durch die Wahl der Darreichungsform beeinflusst werden.

Bei der Wahl der besten Darreichungsform fließen auch Überlegungen ein, wie der Patient das Medikament möglichst einfach einnehmen kann.

Wichtige Kriterien bei der Wahl der Darreichungsform sind u.a.:

- ▶ Wo soll der Wirkstoff wirken?
- ▶ Gibt es aufgrund des Wirkortes Unterschiede in der Verträglichkeit?
- ▶ Soll der gesamte Wirkstoff sofort oder

über längere Zeit freigesetzt werden?

- ▶ In welcher Form lässt sich eine möglicherweise winzige Wirkstoffmenge am besten einnehmen?

Je nach Wahl der geeigneten Darreichungsform existieren im Europäischen Arzneimittelbuch (Ph. Eur.) und im Amerikanischen Arzneimittelbuch (USP) verschiedene galenische Prüfmethoden, um die Anwendung am Patienten möglichst

praxisnah analytisch belegen zu können. Die Tabelle gibt eine Auflistung der gebräuchlichsten Darreichungsformen sowie typischen Prüfungen wieder:

Im Anschluss an die Formulierungsentwicklung und Festlegung der geeignetsten Darreichungsform werden die Spezifikationen festgelegt und die galenischen Methoden – sofern möglich – nach den Richtlinien der ICH für analytische Methoden validiert. Beispielsweise kann man die Viskositätseigenschaften von Salben definieren und für galenische Untersuchungen im Verlauf von Stabilitätsstudien verwenden, indem man ein Messprogramm der Rotationsviskosimetrie (z.B. mit Kegelplatte) festlegt, in der die Anfangs- und Endviskosität bestimmt wird (siehe Abb. 2).

Für die Validierung der Rotationsviskosität kann dann die Anfangsviskosität als Minimumwert, die Viskosität der Haltezeit als Spezifikationsbereich und die Endviskosität als Minimumwert festgelegt werden.

Nach erfolgreicher Validierung der jeweiligen galenischen Methode wird die Haltbarkeit des neuen Medikaments in Technischen Stabilitätsstudien untersucht. Ziel von solchen Technischen Stabilitätsstudien ist es, die Haltbarkeit des neuen

Medikaments besser abschätzen zu können.

Die Lagerung bei unterschiedlichen Klimabedingungen über einen Zeitraum von mehreren Jahren lässt Rückschlüsse zu, inwieweit die Komponenten der Darreichungsform miteinander kompatibel sind.

Gleichzeitig werden auch Erkenntnisse gewonnen, welche Kombination von Primär- und Sekundärverpackung die Darreichungsform über einen möglichst langen Zeitraum unverändert erhalten kann.

Verändern sich Parameter im Verlauf von Studien in dem Masse, dass eine Gefährdung der Patienten nicht ausgeschlossen werden kann, so muss gegebenenfalls die Studie abgebrochen werden und die Formulierung und die galenischen Methoden neu entwickelt und validiert werden. Ein typischer Grund für den Abbruch von Studien, in denen galenische Parameter geprüft werden, sind vor allem auf Veränderungen von Aussehen, Tropfpunkt, Bruchfestigkeit, Ausfällungen, Entmischungen und Viskositätsänderungen zurückzuführen.

Nach einer erfolgreich abgeschlossenen Technischen Stabilitätsstudie, werden die

gewonnenen Erkenntnisse in Bezug auf Haltbarkeit verwendet, um die optimalste Darreichungsform herauszufinden und diese Haltbarkeit in einer Registrierungsstabilitätsstudie zu belegen.

Nach erfolgreicher Registrierungsstabilität schliesst sich die Entwicklung der Herstellverfahren (Scale-up- und Prozessvalidierung an), bevor die Dokumente zur Zulassung eingereicht werden.

Weitere Informationen:

Dr. Rainer Walz
Leiter Analytik Pharma
UFAG Laboratorien AG
CH-6210 Sursee
Telefon +41 (0)58 43 44300
rainer.walz@ufag-laboratorien.ch
www.ufag-laboratorien.ch

Literatur:

- [1] Chemische Rundschau 10/2009, Freisetzungsprüfungen
- [2] Pharmind 9/2008, Stabilitätsprüfungen
- [3] ICH-Guidelines zu Stabilitätsprüfungen
- [4] Galenik-Herstellung von Arzneimitteln, Qualimedica



europa forum luzern
Wirtschaft, Wissenschaft
und Politik im Dialog

Bildung, Forschung, Innovation

Der Industriestandort Schweiz in Europa und der Welt

19. internationales Europa Forum Luzern
8./9. November 2010
KKL Luzern

Öffentliche Veranstaltung
Montag, 8. November 2010
17.30 – 19.50 Uhr, Eintritt frei

Symposium
Dienstag, 9. November 2010
09.00 – 17.15 Uhr, CHF 280 / Euro 210

Mit Forschungs- und Industrieausstellung

Jetzt anmelden!
www.europa-forum-luzern.ch

Unter anderen mit



Doris Leuthard
Bundespräsidentin, Vorsteherin EVD



Mauri Pekkarinen
Wirtschaftsminister Finnland

Neben einer Grundsatzdiskussion über die Zukunft des Schweizer Forschungs- und Industriestandortes werden Voraussetzungen und Rahmenbedingungen für Innovationen an internationalen und nationalen Beispielen analysiert und schliesslich ein Ausblick auf die Wachstumspotentiale unserer Industrie gewagt.



Mauro Dell'Ambrogio
Staatssekretär für Bildung und Forschung, Eidg. Departement des Innern



Nick Hayek
CEO, Swatch Group



Romeo Paioni
Leiter Wissenschafts- und Aussenbeziehungen, Novartis Pharma AG



Gerd Folkers
Leiter Collegium Helveticum, Forschungsrat Schw. Nationalfonds



Sylvia Schwaag-Serger
Direktorin VINNOVA, Schwedische Agentur für Innovationsförderung

Hauptpartner



Integrationsbüro EDA/EVD

Goldpartner



Partner of Excellence



Partner

Credit Suisse
Europafachstelle Kanton Zürich
Förderagentur für Innovation KTI
Schweizerischer Nationalfonds
Syngenta

Netzwerkpartner

BVMW
FASMED
KMU-Portal
SATW
SGCI

Swiss Biotech
Swissmem
SwissT.net
VSUD
Zentralschweizerische Handelskammer HKZ

Medienpartner:




