

INNOVATIVE ARZNEIFORMEN

erarbeitet von Apothekerin Christiane Kutter
Eisenacher Str. 27, 04155 Leipzig

Mai 2002

I. GRUNDLAGEN DER PHARMAKOKINETIK

Pharmakokinetik:

Zeitabhängige Verteilung der Wirkstoffe und ihrer Metaboliten in biologischen Flüssigkeiten, Geweben und Exkreten
Darstellung mit dem LADME- Modell möglich

Liberation:

Freigabe des Wirkstoffs aus der Zubereitung nach der Verabreichung, d.h. die Überführung in eine resorptionsfähige, gelöste Form

Absorption (bzw. Resorption):

Folgende Aufnahme des Wirkstoffs durch biologische Membranen (z.B. Magenschleimhaut, Muskelgewebe) in die Blutbahn oder das Lymphgefäßsystem

Distribution:

Wirkstoffverteilung zwischen Blutkreislauf und anderen „Körperbereichen“ oder „Räumen“ wie Geweben, Organen,...

Metabolismus (bzw. Biotransformation):

Überführung lipophiler Moleküle in besser wasserlösliche Stoffe durch biochemische, enzymkatalysierte Reaktionen

Exkretion:

Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff und von Metaboliten (über Niere, Galle, Darm, Lunge, Haut, Speichel)

Bioverfügbarkeit

Ausmaß und Geschwindigkeit, mit denen ein therapeutisch wirksamer Bestandteil aus einer Arzneiform freigesetzt, resorbiert und letztlich am Wirkort verfügbar wird

(bedeutend, da in Deutschland bezugnehmende Zulassung möglich ist: bei Nachweis der Bioäquivalenz, d.h. der gleichen Bioverfügbarkeit des Präparates kann Bezug auf die klinischen Studien des Originals genommen werden)

AUC (Area Under the Curve)

Maß für die bioverfügbare Arzneistoffdosis

Freisetzungs- (Liberations-) Kinetiken

	<u>Liberation 1. Ordnung</u>	<u>Liberation 0. Ordnung</u>
Liberationsgeschwindigkeit	Ist abhängig von der Zeit (wird mit fortschreitendem Freisetzungsprozeß geringer)	Zeitunabhängig
Freigesetzte Menge	Abhängig von der Zeit (kumulativ)	Freisetzung linear

II. MODIFIZIERUNG DER FREISETZUNG

Modifizierung der Freisetzung möglich

- zeitlich (Retardierung, Beschleunigung)
- örtlich (Zielorientiertheit)

A) Retardierung

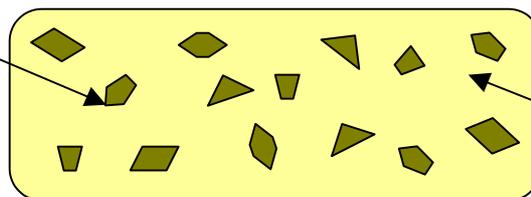
Namenszusätze	Bedeutung	FAM-Beispiele
retard	Retardatio (lat. Verzögerung, Verlangsamung)	Falicard® retard
SR	Slow Release (engl. langsame Freigabe)	Natrilix® SR
SRO	Slow Release Oral	Lomir® SRO

Mögliche Namenszusätze retardierter Arzneizubereitungen

1. Retardierung schwerlöslicher Arzneistoffe

Aufbau von Adalat® retard:

Nifedipinkristalle



Tablettenmatrix

Die Tablettenmatrix enthält luftstrahlgemahlene Nifedipinkristalle. Nach Zerfall der Tablette kommt es zu einem langsamen Auflösen des schlecht wasserlöslichen Wirkstoffs, d.h. zur Retardierung. Die Auflösungsgeschwindigkeit wird über die Oberfläche der Kristalle gesteuert, d.h. es müssen Kristalle definierter Größe eingesetzt werden.

Wirkungseintritt: verzögert nach ca. 1 Stunde (aufgrund langsamer Nifedipinauflösung), langsamer Wirkungsanstieg bis ca. 3 Stunden

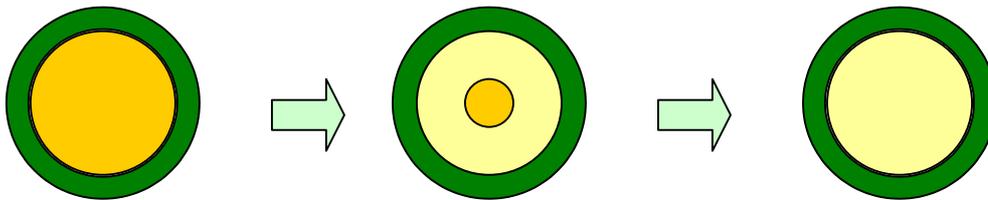
2. Retardierung durch Gelmatrix

- Retardtablette quillt bei Kontakt mit Flüssigkeit und bildet ein durchscheinendes Gel
- in Folge des Abbaus der Gelschicht wird der Wirkstoff langsam und kontrolliert freigesetzt
- gleichmäßige Wirkung über 24 Stunden, *Einnahme einmal täglich*
- Bsp.: CSE-Hemmer Fluvastatin (Cranoc® 80, Local® 80)
- es existiert ein aktives Transportsystem in die Leber ausschließlich für Fluvastatin
- Arzneistoff genau in der Menge freigesetzt, wie zur Sättigung der Transportpumpe nötig
- Vorteil: Vermeidung hoher Plasmakonzentrationen, *Nebenwirkungsrisiko vermindert*
- Plasmaspitzen korrelieren direkt mit dem Risiko für Rhabdomyolyse (=Muskelauflösung), der gefährlichsten Nebenwirkung der CSE-Hemmer

3. ZOK

- **Zero Order Kinetic** (Kinetik nullter Ordnung)
- Metoprololsuccinat: β_1 -selektiver Rezeptorenblocker
- Warum Zok? in Dauertherapie möglichst konstanter Wirkstoffspiegel erwünscht, deshalb pharmakokinetisch ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Elimination und Wirkstofffreisetzung einzustellen versucht
- Elimination ist in der Regel Kinetik 1. Ordnung, deshalb ist die Eliminationsgeschwindigkeit \sim Plasmakonzentration
- deshalb konstante Plasmakonzentration erwünscht
- Aufbau einer Zok-Tablette:
 - Pellets von ca. 0,5 mm Durchmesser
 - Pellets enthalten Arzneistoff, umgeben von Polymermembran
 - Pellets eingebettet in tablettenbildende Substanz
- *Teilung ist möglich, aber kein Zerkauen oder Zerkleinern*
- *großer Vorteil bezügl. Compliance: 1x täglich*

Arzneistoff-Pellets von Beloc-Zok® im Magen:



- Phase 1: Die Polymermembran umgibt den festen Arzneistoff.
- Phase 2: Die Polymermembran quillt und ermöglicht das Eindringen von Wasser in das Innere der Pellets. Es bildet sich eine gesättigte Arzneistofflösung im Innern der Pellets. Von dort wird der Arzneistoff durch die Membran konstant freigesetzt.
- Phase 3: Es ist eine ungesättigte Lösung entstanden, aus der entsprechend der abnehmenden Konzentration der Lösung eine Verlangsamung der Freisetzung erfolgt.
- Solange eine gesättigte Lösung im Kern vorhanden ist, kann eine konstante Wirkstofffreisetzung aufrechterhalten werden.

- Nachteil bzw. Problem grundsätzlicher Art:
Idealerweise sollte bei einem Präparat, das unmittelbar nach der Applikation die Freigabekinetik nullter Ordnung aufbaut und das kurz nach Auflösung des letzten Wirkstoffanteils sich erschöpft, genau zu diesem Zeitpunkt neu appliziert werden. Der Zeitpunkt ist mit Sicherheit kaum voraussagbar, so dass durchaus bei zu später bzw. zu früher Folgeapplikation die Gefahr eines zu tiefen/ zu hohen Wirkstoffspiegels besteht.
- ZOK als Warenzeichen patentgeschützt, die Technologie nicht seit Anfang 2002 neue Präparate großer Generikahersteller auf dem Markt:
 - Metoprolol-ratiopharm® 0.K. 50/100/200 mg Retardtabletten
(Wirkstoff: Metoprololtartrat) *Es handelt sich um eine Matrixtablette, die hochmolekulares Polyethylenoxid (Macrogol) enthält. Diese bildet in wässriger Umgebung eine hochviskose, gelartige Struktur. Diese kontrolliert die Freisetzung des Wirkstoffes dadurch, dass das zwischen dem Polyethylenoxid eingelagerte Metoprololtartrat sich bei Kontakt mit Wasser löst und dann durch die Gel-Schicht hindurch langsam mit konstanter Geschwindigkeit aus der Tablette hinausdiffundiert.*
 - Metoprolol ZOT Stada®
 - Metoprolol-ZK AL 50 retard

- Meto-Isis NT 50 mg retard
- Metodura Z 50 mg retard

Sind diese Präparate (im Hinblick auf die neue aut idem Regelung) vorbehaltlos gegeneinander auszutauschen?

Indikationen für Beloc Zok®	Indikationen für Metoprolol ZOT Stada®
<ul style="list-style-type: none"> - Hypertonie - Koronare Herzkrankheit (Angina pectoris) - Funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom) - Tachykarde Arrhythmien - Langzeitbehandlung bei und nach Herzinfarkt - <i>Vorbeugende Behandlung der Migräne</i> - <i>Stabile chronische gering bis mäßig stark ausgeprägte Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion, zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika, und ggf. Herzglykosiden</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Koronare Herzkrankheit (Angina pectoris) - Funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom) - Tachykarde Arrhythmien - Reinfarktprophylaxe

Hat die ZOK-Galenik einen klinischen Vorteil gegenüber konventionellen Retardgaleniken?

- bei Hypertonie und koronarer Herzkrankheit Vorteil durch Studien nicht nachgewiesen
- Austausch durch ein konventionell retardiertes Präparat durch den Arzt wäre möglich, da gute Therapieüberwachung durch Blutdruckkontrolle möglich
- anderer Stellenwert der Galenik bei Herzinsuffizienz
- hier ist gleichmäßige Hemmung des Sympathikustonus möglicherweise von größerer Bedeutung
- klinische Datenlage spricht hier für ZOK: einzige große Endpunktstudie, in der Mortalitätssenkung durch Metoprolol bei Herzinsuffizienz nachgewiesen wurde, wurde mit ZOK-Galenik durchgeführt
- **Aber:** Generika mit dieser Galenik können zwar als bioäquivalent eingeschätzt werden, haben aber keine Zulassung für diese Indikation (s.o.)

4. PP

- **Push** (engl. drücken, drängen, treiben) and **Pull** (engl. ziehen, zerren)
- Aufbau aus 2 Schichten:
 1. wirkstofffreie Push-Schicht mit einem Quell-Gel (Hypromellose)
 2. osmotisch aktive Wirkstoffschicht (Polyethylenglycol)
 3. beide umhüllt von einem semipermeablen (d.h. nur in einer Richtung für Wasser durchlässigen) Zelluloseacetatmantel mit einer lasergebohrten Austrittsöffnung
- Freisetzung des Arzneistoffes beruht auf dem Prinzip der osmotischen Pumpe und erfolgt in 2 Schritten:
 1. Pull-Vorgang:
Durch die semipermeable Membran dringt Wasser in das System ein. Die Quellschicht dehnt sich aus.

2. Push-Vorgang:

Da sich das Volumen der Tablette nicht verändern kann, wird auf die Wirkstoffschicht ein Druck ausgeübt. Durch die Öffnung wird hierbei der Wirkstoff mit einer konstanten Geschwindigkeit freigesetzt. Geschwindigkeitsbestimmend ist die Größe der Bohrung.

- Folge: *Tablette scheinbar unverändert (und damit für den Patienten scheinbar unwirksam!) ausgeschieden*
- *Tablette nicht teilen oder zerstören*
- Zweck einer gleichmäßigeren Freisetzung: First-Dose-Phänomen mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen vermeiden

5. Insuline: NPH-Insuline, Insulin Glargin

Altinsulin = Normalinsulin:

- Wirkbeginn nach: 15-30 min
- Wirkungsdauer: bis 8 h (6-8 h)
- Wirkgipfel: nach 1-4 h

Für eine intensivierete Insulintherapie, die den normalen physiologischen Gegebenheiten möglichst nahe kommt, benötigt man verzögert anflutende Insuline, die der vom Körper produzierten Basalrate entsprechen.

Verzögerungsinsulin = Depotinsulin = Basalinsulin :

- Wirkbeginn nach: 45 – 120 min
- Wirkungsdauer: bis 24 h
- Wirkgipfel: 4-6 h

Gewinnung von Verzögerungsinsulinen:

- 1) NPH-Insuline
- 2) Insulin-Zink-Suspensionen (Bildung amorpher Zink-Insulin-Ausfällungen durch hohe Zinkkonzentration)
- 3) Surfen-Insuline (salzartige Verbindung, bei saurem pH in klarer Lösung, fällt nach Applikation amorph aus)
- 4) Insulin glargin (gentechnologisch verändertes Insulin)

Intermediär wirksame Insulinzubereitung (NPH-Insuline)

FAM: Insulin Protaphan®, Huminsulin Basal®, Insuman Basal®, Berlinsulin® H Basal

- **Neutrales Protamin Hagedorn**
- Bindung des Insulins an basische Eiweißkörper, in diesem Fall an Protamin
- Insulin-Protamin-Zink-Komplexe liegen in kristalliner Form vor
- in der Formulierung suspendierte Kristalle stabförmig, Länge 1-60 µm
- *Suspension ist trübe, muß durch Rollen zwischen den Händen resuspendiert werden*
- *nicht schütteln! (Gefahr von Schaumbildung und Denaturierung des Proteins Insulin)*
- Mischung mit Altinsulin ist möglich

Insulin glargin

FAM: Lantus®

- Austausch der Aminosäure an Position 21 der A-Kette durch **Glycinrest**, Anfügen von 2 **Argininresten** an B-Kette

- Modifikation nicht relevant für Rezeptorbindung, verschiebt aber isoelektrischen Punkt in neutralen Bereich, so dass Insulin im sauren Bereich löslich ist
- → klares, leicht saures Insulinpräparat (Insulinanalogon) mit besonders langer Wirkung

Erklärung:

- bedingt durch Strukturvariationen ist Insulin Glargin im physiologischen pH-Bereich (pH=7,4) schwer, in schwach saurer Lösung (pH=4) jedoch vollständig löslich
- Präzipitation nach Injektion in Subkutangewebe und Bildung stabilisierter Hexamere-Assoziat
- Schwerlöslichkeit des Mikropräzipitats ist eine erste Voraussetzung für verzögerte Aufnahme in Blutkreislauf
- für stark verlängerte Wirkung sind zusätzliche Faktoren ausschlaggebend, die sich aus Kristallstruktur im subkutanen Depot ergeben
- Wirkbeginn nach 3-4 h, Wirkdauer: 24 h, muss nur *1x tgl. injiziert* werden
- Verlängerte Absorptionsdauer bedingt gleichmäßige Wirkdauer ohne Peaks über eine Dauer von 24 h, aber auch schlechtere Steuerbarkeit der Therapie
- bessere Nüchternblutzuckerwerte, weniger Hypoglykämien, vor allem in der Nacht sowohl in der intensivierten konventionellen Insulintherapie bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern als auch in Kombination mit oralen Antidiabetika bei Typ 2
- *Dosierungsfehler durch ungenügende Durchmischung ausgeschlossen, da klares Insulin*
- Zu bedenken: Es gibt keine Daten zu Langzeiteffekten gentechnologisch veränderter Insuline.

B) Freisetzungsbeschleunigung

1. Schmelztabletten

- Plättchen werden durch Gefriertrocknung hergestellt, sind lyophilisierte Arzneistoff-/Hilfsstoff-Suspensionen
- Vorteil gegenüber Normalformulierung nur, wenn Wirkstofffreigabe der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der gesamten pharmakokinetischen Kette ist

Gefriertrocknung

1. Einfrieren durch Abkühlung unter die eutektische Temperatur des Gemisches
2. Primärtrocknung: Evakuieren bei niedrig gehaltener Temperatur; die sublimierten Phasen werden am Kondensator abgeschieden
3. Sekundärtrocknung: Trocknung bei erhöhter Temperatur; damit sind die Trocknungsbedingungen verbessert

Die Lösung wird vor dem Trockenprozeß in Einzeldosen in Formen – vorzugsweise direkt in eine Blisterpackung – ausgegossen. Endprodukte sind poröse „Kuchen“ mit sehr großer innerer Oberfläche, die nach Zusatz von Wasser augenblicklich wieder in die ursprüngliche flüssige Zubereitung überführt werden.

Wegen dieser außergewöhnlichen Lösungsgeschwindigkeit wird das Verfahren als **Lyophilisation** („lösungsfreundlicher machen“) bezeichnet.

- zerfallen bei Kontakt mit Speichel innerhalb weniger Sekunden, aber auch sofortiges Verschlucken als Ganzes ist möglich

- Einnahme im Liegen und ohne Flüssigkeit ist möglich
- Lyophilisate 20mg leicht → geringere mechanische Festigkeit
- Feuchtigkeitsempfindlichkeit → nicht aus der Blisterpackung drücken, sondern erst nach Abziehen der Blisterfolie mit trocknen Fingern entnehmen

FAM: Imodium lingual®, Tavor 1,0/2,5 mg Expidet®, AscoTop® Schmelztablette

2. Brausetabletten

- enthalten neben dem Arzneistoff eine Brausemischung aus Säurekomponente (Citronensäure oder Weinsäure) und Hydrogencarbonaten oder Carbonaten
- $\text{NaHCO}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{Na}^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2\uparrow$
- Tabletten zerfallen unter Gasentwicklung
- Brausetabletten sind *sehr feuchtigkeitsempfindlich* → trockene Lagerung wichtig
- sind einzelverpackt (z.B. Aspirin plus C®) oder in dichtschießenden Röhrchen (z.B. Thomapyrin® Brausetabletten, ASS + C ratiopharm®, ACC akut®)
- Vorteil: Der Auflösungsprozeß im Magen entfällt, der Wirkstoff gelangt schneller in den Magen und führt somit zu einem *schnelleren Wirkungseintritt*.
- gut geeignet für Menschen, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben
- erhöhte Flüssigkeitszufuhr unterstützt bei manchen Präparaten die Wirkung (z. B. Acetylcystein-haltige Präparate)

3. Cyclodextrin-Einschlußverbindungen

- cyclische Oligosaccharide
- gebildet durch enzymatischen Abbau von Stärke
→ es entsteht ein Gemisch aus α -, β - und γ -CD

	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
Zahl der aufbauenden Glucosemoleküle	6	7	8
Innere Durchmesser (in nm)	0,45	0,7	0,8-0,9
Löslichkeit in Wasser bei 25°C (g/100ml)	14,5	1,58	23,2

- Molekül bildet einen Hohlraum, der in wässriger Lösung und im festen Zustand andere (Arzneistoff-)Moleküle aufnehmen kann
- Hohlraumdurchmesser setzt Begrenzungen für Arzneistoff → Variabilität durch drei verschiedene Arten der CD
- Hohlraum hat stärker lipophile Eigenschaften → Arzneistoff muß ausreichend lipophil sein
- Verfahren zur Herstellung:
 - a) Kopräzipitation (In vielen Fällen genügt es, die erwärmten Lösungen beider Komponenten zu mischen; bei anschließendem Abkühlen fallen die Komplexe mehr oder weniger schnell aus.)
 - b) Gefriertrocknung
 - c) Knetverfahren (Kneten einer wässrigen, pastenförmigen Suspension aus CD und Arzneistoff)

- Einsatzgebiete von Cyclodextrinen und Cyclodextrineinschlußverbindungen:
 - a) Erhöhung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit insbesondere schwer wasserlöslicher Arzneistoffe (Brexidol® -Piroxicam/CD-Einschlußverbindung: schnelleres Auflösen als Piroxicam allein, schnellere Resorption, analgetische Wirkung früher)
 - b) Erhöhung der Stabilität eingeschlossener Arzneistoffe (prostavasin® -Prostaglandin E₁(Alprostadiol)/CD- α -Einschlußverbindung -Überführung in festen Komplex, der als Lyophilisat gelagert wird)
 - c) Verwendung als Lösungsvermittler
 - d) Überdeckung unangenehmen Geruchs und Geschmacks (Tegra® -Knoblauchzwiebelöl/CD- β -Einschlußverbindung: Minderung des Geruchs der Darreichungsform, nicht aber der Geruchsabgabe durch die Haut)
 - e) Überführung flüssiger Stoffe in feste Darreichungsformen (Tegra®: Überführung des flüssigen Öls in die feste Form)

4. Insuline: Lispro, Aspart

Insulin Lispro

FAM: Humalog®

- Fa. Lilly; Einführung 1996
- Austausch der Aminosäuren Prolin und Lysin in Position 28 und 29 der B-Kette zu **Lys₂₈/Pro₂₉**
- Neigung zur Selbstassoziation (zu Hexameren bzw. Dimeren) ist deutlich geringer, deshalb ist die Resorption schneller

Insulin Aspart

FAM: NovoRapid®

- Fa. Novo Nordisk; Einführung 1999
- Austausch der Aminosäure Prolin in Position 28 der B-Kette gegen **Asparaginsäure**
- Applikation kurz vor oder sogar nach dem Essen
 - Wirkbeginn: sofort (*kein Spritz-Ess-Abstand nötig!*)
 - Wirkdauer: 2-3 h
 - Wirkgipfel: nach 1 h

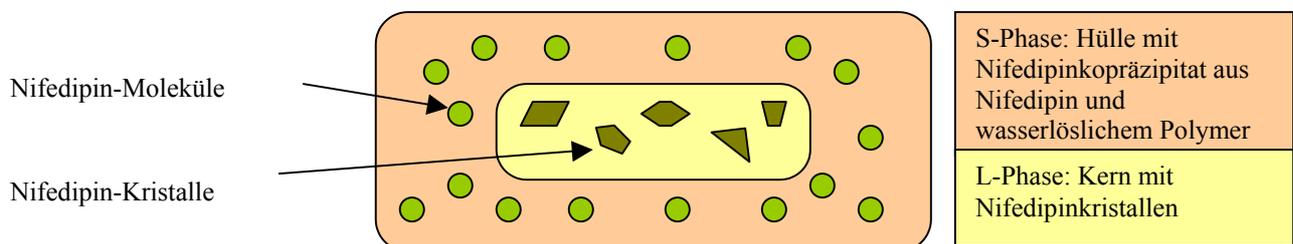
Der Vorteil einer Applikation unmittelbar vor der Mahlzeit ist für einige Diabetologen eher von theoretischer Natur, da auch Humaninsulin in der täglichen Praxis meist zum Essen angewendet wird. Zum Teil wird ein fixer Spritz-Ess-Abstand als überholt angesehen, weil Parameter wie die Zusammensetzung der jeweiligen Mahlzeit sowie präprandiale Blutzuckerspiegel eine individuellere Handhabung bedingen. Die Frage, ob eine Reduktion postprandialer hyperglykämischer Phasen positive Wirkungen auf Mortalität oder diabetische Folgeschäden hat, ist derzeit nicht geklärt und wird aller Voraussicht nach auch schwer zu beweisen sein.

C) Zwei- oder mehrphasige Wirkstofffreigabe

1. SL

- ein Teil der Tablette setzt den Wirkstoff schnelle (**S**) frei, retardierter Teil der Zubereitung liberiert den Wirkstoff langsam (**L**)
- in der Regel Mehrschicht- oder Mantelsysteme
- Wann sind solche Systeme angezeigt?
 - *bei einmaliger Dosierung*: wenn der gewünschte Plasmaspiegel möglichst schnell erreicht werden soll und gleichzeitig durch eine verzögerte Freisetzung die Wirkung in die Länge gezogen werden soll
 - *bei Dauertherapie*: wenn bei langen Dosierungsintervallen (z.B. 24h) gegen Ende des Intervalls die minimale Wirkkonzentration unterschritten wird. Durch die rasche initiale Wirkstofffreisetzung der Folgetablette wird der Plasmaspiegel schnell wieder in den erforderlichen Bereich gebracht.
- *Teilung der Tablette nicht möglich*

Aufbau von Adalat® SL (als Beispiel für eine Manteltablette):



Die gut wasserlösliche Hülle enthält den Arzneistoff nicht in kristalliner, sondern in molekulardisperser Verteilung, im Magen entfällt daher der Auflösungsprozess für Nifedipin. Die Freisetzung von Nifedipin in molekulardisperser (=gelöster) Form hängt nur von der Lösungsgeschwindigkeit des gut wasserlöslichen Polymer ab, es kommt zum schnellen (**S**) Anfluten des Wirkstoffes ins Blut. Der Kern enthält Kristalle definierter Größe und Oberfläche, die sich nach dem Zerfall der Tablettengrundmasse langsam (**L**) auflösen. Die Applikation erfolgt 2x täglich.

2. ID

- **Initial und Depotwirkung**
- Prinzip der Freisetzung entspricht einer SL-Zubereitung, aber da diese Bezeichnung geschützt ist, vertreibt Hexal seine Präparate unter dem Namenszusatz **ID**
- FAM-Bsp.: Diclac ID®, Tramadol ID®

3. Verzögerte Freisetzungsgeschwindigkeit in der 1. Phase und erhöhte in der 2. Phase

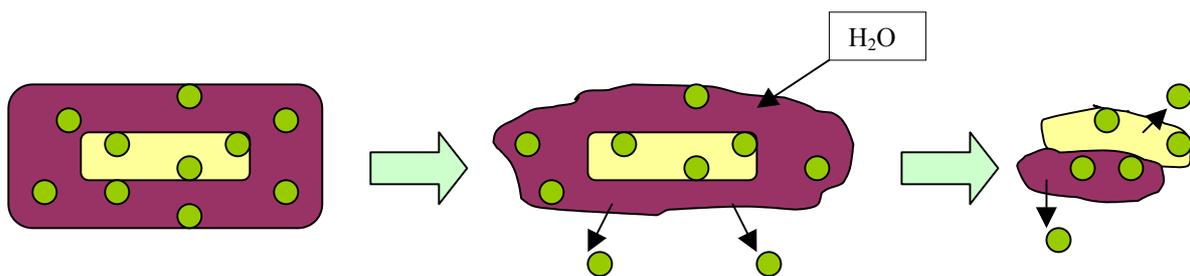
- notwendig, wenn Resorptionsgeschwindigkeit in verschiedenen Darmabschnitten unterschiedlich ist
- ist z. B. Dickdarmresorption deutlich verlangsamt gegenüber Dünndarmresorption, kann es trotz konstanter Wirkstofffreigabe zur Unterschreitung der minimalen Wirkkonzentration kommen
- Lösung: Freisetzung einer normalen, unretardierten Einzeldosis aus einem getrennten Depot innerhalb einer retardierten Darreichungsform gegen Ende des Auflösungsprozesses
- Beispiel: Adalat® Eins (=einmalige Applikation pro Tag)

	Wirkstoffgehalt im Kern	Wirkstoffgehalt in der Hülle
Adalat® Eins 30	5 mg Nifedipin	30 mg Nifedipin
Adalat® Eins 60	10 mg Nifedipin	60 mg Nifedipin

Weitere Fertigarzneimittelbeispiele für diesen Aufbau:

- Nifedipin Basics 30/60 mg Uno: Basics ist Bayer-Generika-Tochterunternehmen → entspricht Adalat® Eins 30 bzw. 60 mg, d.h., Konzern produziert sein eigenes Generikum
- Baymycard® RR 10/20/30 mg: Wirkstoff: Nisoldipin, ebenfalls ein Calciumantagonist, Hersteller: Bayer → „me too“-Präparat mit gleichem Profil wie Adalat® Eins
- Nifehexal 30/60 Uno: vergleichbares Präparat des Generikaproduzenten Hexal → ca. 15% billiger als Adalat® Eins

Aufbau und Funktionsweise von Adalat® Eins (Kern-Mantel-Tablette):



Der äußere Mantel besteht aus einem hydrophilen Polymergerüst, in das feinstverteiltes Nifedipin eingearbeitet ist. Der Mantel quillt unter schichtweiser Erosion, wobei eine langsame Freisetzung erfolgt. Erreicht der Erosionsprozeß den Kern, so wird aus diesem schnell freigesetzt. Dies kompensiert die im Vergleich zum restlichen Darm langsamere Resorption von Nifedipin im unteren Darmabschnitt (vorzugsweise Kolon).

Wirkungsbesonderheit: kein Abfallen, sondern Verlängerung des Plasmaspiegelniveaus am Ende der Liberationszeit (auf Grund der „burst“-Freisetzung am Ende)

4. Manteltabletten mit verschiedenen Wirkstoffen in Kern und Mantel

	Wirkstoff im Kern	Wirkstoff im Mantel
Arthotec®	50 mg Diclofenac	0,2 mg Misoprostol
Arthotec® akut	50 mg Diclofenac	0,2 mg Misoprostol
Arthotec® forte	75 mg Diclofenac	0,2 mg Misoprostol

- Diclofenac als NSAR mit bekannten Nebenwirkungen auf die Magenschleimhaut (durch die unspezifische Prostaglandinsynthesehemmung)
- Misoprostol als Prostaglandin-E-Derivat (Monopräparat: Cytotec®) erhöht die Schleimproduktion und die Hydrogencarbonatsekretion im Magen, steigert die lokale Durchblutung (und hemmt in höheren Konzentrationen durch Inhibition der Adenylatcyclase die Säureproduktion)
- schleimhautprotektiver Effekt des Misoprostols soll schleimhautschädigende Eigenschaften des Diclofenacs nivellieren
- wegen höherer Kosten (4-5x höher als Diclofenac allein) in praxi sicher Problempatienten vorbehalten

5. Andere Gründe für die Formulierung von Manteltabletten

- Zytostatika zur oralen Applikation: Ummantelung bietet Schutz vor dem Kontakt mit dem Zytostatikum an nicht vorhergesehenen Körperstellen bzw. bei dritten Personen
- Bsp.: Alkeran® 2/5 mg (Wirkstoff: Melphalan), Ixoten® 50 mg (Wirkstoff: Trofosfamid)

D) Gezielte Arzneistoffabgabe (Targeting)

Freisetzungsmodifikation ist möglich

- zeitgesteuert (Zerfall nach einer bestimmten Zeit)
- ortsgesteuert (Zerfall aufgrund bestimmter Bedingungen am Zielort, z.B. pH-Wert)

pH-Werte und Absorptionsflächen im Gastrointestinal-Trakt:

- Magen: pH 1-2; Oberfläche 0,1 - 0,2 m²
- Dünndarm: pH 6,5 – 7,0; Oberfläche 100 m²
- Dickdarm: pH 7 – 7,5; Oberfläche 0,5 – 1,0 m²
- Rektum: pH 7,2 - 7,4; Oberfläche 0,04 – 0,07 m²

1. Magensaftresistente Zubereitungen

Magensaftresistente Kapseln bzw. Tabletten

- Hartgelatinekapseln mit z.B. säureempfindlichen Arzneistoffen oder Tabletten werden mit dünndarmlöslichen, aber magensaftresistenten Filmbildnern (z.B. Celluloseacetatphtalat) überzogen
- FAM: Mutaflor®, Typhoral®, verschiedene Omeprazol-Generika

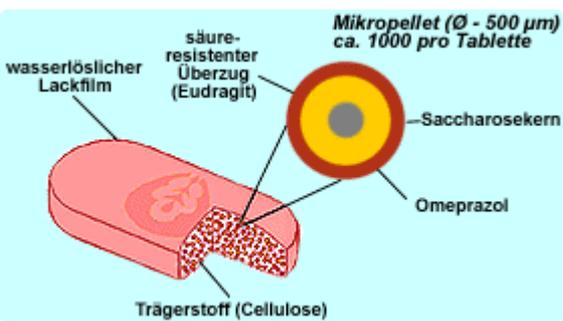
- Nachteile:

1. empfindlich für mechanische Belastungen (vor allem Hartgelatinekapseln am Übergang von Kapseloberteil zu Kapselunterteil → *nicht aus der Blisterpackung drücken, sondern nach Abziehen oder Aufreißen der Alufolie ohne stärkeren Druck entnehmen; Omeprazol-Generika deshalb oft in Schraubbehältnissen*)
2. Wärmebelastungen beeinflussen die Stabilität der Überzugsfilme (Mehrere Wochen über 30°C führen zu deutlich geändertem Freigabeverhalten.) → *nicht längere Zeit höheren Temperaturen aussetzen*
3. Kapseln müssen Magen ganz passieren, überwinden als relativ große Partikel aber schwer den Pylorus (den „Pfortner“) zum Duodenum → *Kapseln müssen nüchtern eingenommen werden (d.h. 1 h vor oder 2 h nach einer Mahlzeit), weil sonst die Kapsel auf dem Speisebrei aufschwimmt und nicht zum Freigabeort Dünndarm gelangt*

→ Strategie zur Umgehung dieser Probleme:

MultiplePelletSystem- Galenik

1. Vertreter: Protonenpumpenblocker Antra MUPS®



- Omeprazol als Magnesiumsalz
- günstige Kristallform erlaubt die Herstellung von Mikropellets (Durchmesser 0,5 mm)
- Magnesiumsalz vereint darüber hinaus den Vorteil einer höheren Stabilität bei der Aufbewahrung mit leichter Löslichkeit

- Antra MUPS® -Tabletten enthalten in einer Cellulose-Matrix rund 1000 (10, 20 mg) bzw. 2000 (40 mg) Mikropellets mit einem Durchmesser von 0,5 mm, die mit einem magensaftresistenten Überzug (Eudragit) versehen sind
- Im Magen werden die einzelnen Mikropellets aus der Cellulose-Matrix sehr schnell freigesetzt, passieren aufgrund der geringen Größe rasch den Magen und werden in den Dünndarm weitertransportiert, wo der Wirkstoff freigesetzt und resorbiert wird.
- Mikropellets mit ihrem geringen Durchmesser können den Pylorus frei passieren und werden nicht als Nahrung erkannt
- *Einnahme auf nüchternen Magen ist nicht mehr so elementar wichtig wie bei magensaftresistent überzogenen Kapseln*
- *auch Zerfallenlassen und Suspendieren in Flüssigkeit ist möglich*
- *schnelle pharmakologische Wirkung bereits nach 30 Minuten*

NT

- Bezeichnung MUPS patentrechtlich geschützt
- Omeprazol NT Ratiopharm: Neue Technologie
- in der Kapsel befinden sich magensaftresistente Mikrotabletten

2. Dickdarmtargeting bzw. Colon Delivery

- Dünndarm als Resorptionsorgan bekannt, Dickdarm galt lange Zeit hauptsächlich als Eindickungs- und Entwässerungsorgan
- Resorption aus dem Dickdarm notwendig für zuverlässig lang wirksame, stark retardierte Zubereitungen (Resorption aus Dün- und Dickdarm notwendig)
- exakt gezielte (target: engl. Ziel, Zielscheibe) Arzneistoffabgaben vor allem aber notwendig zur topischen Behandlung entzündlicher Dickdarmerkrankungen

Bei fast allen Krankheiten soll die Einnahme von Tabletten zu einer Aufnahme des Arzneistoffes in das Blut führen, wo dieser dann wirken kann. Bei der Therapie der chronisch - entzündlichen Darmerkrankungen mit 5-ASA-Präparaten (**5-Aminosalicylsäure**) liegt die gegenteilige Situation vor. Die Aminosalicylsäure soll nicht in das Blut resorbiert, also aufgenommen werden, sondern zu einem möglichst großen Anteil im Darm verbleiben, um direkt dort vor Ort die Entzündung zu hemmen, und dabei im Körper insgesamt möglichst wenig Nebenwirkungen auszulösen. Dass 5-ASA so "topisch" oder lokal wirkt, zeigt die Behandlung mit rektalen Einläufen (Klysmen): Die Abheilung der Entzündung reicht hierbei genauso weit, wie sich die Einläufe ausbreiten.

- → denkbare Lösungsansätze:
 1. pH-gesteuerte Freisetzung (Hüllsubstanzen)
 2. Enzymkontrollierte Freisetzung (Darmbakterien)
 3. Zeitkontrollierte Freisetzung (lange Transitzeit)
 4. Druckkontrollierte Freisetzung (Druck im Dickdarm ist etwas höher)
- heutige Methode: magensaftresistente Überzüge werden einfach dicker aufgetragen, so dass sie gerade soviel mehr Zeit zum Auflösen benötigen, wie sie zum Erreichen des Dickdarms brauchen
- Methode ist relativ unsicher, da die Verweilzeiten zu unterschiedlich sind

Prodrugs, die im Dickdarm in ihre aktive Form überführt werden (2.)

- im Dickdarm existiert ein Enzymkomplex, der u. a. Azoverbindungen spaltet (Azoreduktase)
- Arzneistoff 5-Aminosalicylsäure = **Mesalazin** wird über eine **Azogruppe** mit einem Sulfonamid **Sulfapyridin** verknüpft → **Sulfasalazin**
- Sulfasalazin ist wirkungslos, unlöslich, wird praktisch nicht resorbiert, gelangt so unverändert in den Dickdarm (Kolon)
- dort Spaltung durch die Azoreduktase und Freisetzung des antientzündlichen Wirkstoffs 5-Aminosalicylsäure in feinstdispenser Form
- FAM: Azulfidine®, Colo-Pleon®
- weitere Möglichkeit: **Olsalazin** (Dipentum®), wo zwei 5-ASA-Moleküle so miteinander verbunden sind, dass sie erst im Dickdarm (durch Bakterien) in zwei einzelne, dann vor Ort wirksame 5-ASA-Moleküle gespalten werden
- Indikationen: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Strahlencolitis, kollagene Colitis
- Einnahme: *während der Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit*

Umhüllung mit magensaftresistenten Überzügen (1..3.)

- In den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Systems liegt natürlicherweise ein unterschiedlicher Säuregrad vor: Magen stark sauer, Dünndarm und Dickdarm s. o.)
- Mit einer Ummantelung, die sich nur bei einem bestimmten pH-Wert (Säuregrad) auflöst, gelingt es, den Arzneistoff unbeschadet zum gewünschten Ort zu bringen. Die Auflösung der Hüllstoffe hängt daneben auch von der im Magen-Darm-System verbrachten Zeit ab.

FAM	Umhüllung mit Kunstharz	pH-Bereich der Auflösung	Ort der Auflösung	Einnahmezeitpunkt und -hinweise
Salofalk®, Claversal®	Eudragit L (=leicht löslich)	6,5-7,0	Mittleres Duodenum	Wegen der Tablettengröße dieser Präparate variiert ihre Entleerung aus dem Magen und findet teilweise nur im Nüchternzustand statt.
Asacolin®	Eudragit S (=schwer löslich)	6,5-7,0	Übergangsbereich Dünndarm zu Dickdarm (wegen längerer Transitzeit eher in tieferen Abschnitten)	<i>Einnahme daher 3 mal täglich, jeweils eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, unzerteilt!</i>
NEU! Salofalk® Granu-Stix®	Wirkstoffkern umhüllt von Eudragit L und quellender Gleitschicht mit Vanille-Aroma; Ø 1mm (!)	> 6,0	ab terminalem Ileum	Präparat kann aufgrund der geringen Größe der Mikrogranula <i>unabhängig von den Mahlzeiten</i> eingenommen werden, <i>Umhüllung erleichtert das Schlucken</i>
Pentasa®	Wirkstoff in Form kleinster, mit Ethylcellulose ummantelter Kapseln (Mikrokapseln)	Tabletten zerfallen bereits auf dem Weg in den Magen in viele kleine Kügelchen, Weitertransport aus dem Magen gewährleistet	Mikrokapseln lösen sich zeitabhängig bereits in den oberen Abschnitten des Magen-Darm-Systems auf. Es nicht zu einer zeitlich verzögerten Abgabe des Wirkstoffes in den tieferen Darmabschnitten, sondern zu einer kontinuierlichen, aber langsamen Freisetzung. Wirkung nur im Dünndarm	Präparat kann aufgrund der geringen Größe der Mikrokapseln <i>unabhängig von den Mahlzeiten</i> eingenommen werden, <i>unzerkaut(!) mit Flüssigkeit, auch Dispergieren in Wasser oder Fruchtsaft möglich</i>

Umhüllte Mesalazin-Zubereitungen

III. ALTERNATIVE APPLIKATIONSWEGE

A) Nasale Applikation für systemische Therapie mit Peptiden

Die nasale Mukosa bietet auf etwa 160 cm² eine relativ große Resorptionsfläche. Weitere Vorteile sind geringe Enzymaktivität, hohe Vaskularisierung, d.h. gute Durchblutung, und direkten Zugang zur systemischen Zirkulation unter Umgehung des Leber-First-pass-Effektes. Applizierte Peptide sind Hormone oder Hormonanaloga.

1. Desmopressin

- Vasopressin (Adiuretin, ADH = Antidiuretisches Hormon) wird im Hypothalamus gebildet und führt an der Niere zur Wasserretention, zur Konzentrierung des Harns und außerdem vasokonstriktorisch
- Desmopressin = synthetisch abgewandeltes Vasopressin, stärker und länger wirksam
- FAM: Minirin®, Desmogalen®
- Indikationen: als Antidiuretikum bei Diabetes insipidus (Diabet-: Wortteil mit der Bedeutung hindurchgehen, aus dem Griechischen; insipidus: lat. Insapere nicht süß schmecken); zur Behandlung der primären Enuresis nocturna („Bettnässen“); als Diagnostikum
- Lagerung aufrecht und bei Raumtemperatur
- Hinweis für Patienten bzw. deren Eltern:
Übermäßige Flüssigkeitsaufnahme ist zu vermeiden. Bei Erbrechen und Durchfall sollte die Anwendung so lange unterbrochen werden, bis der Flüssigkeitshaushalt wieder normalisiert ist.

2. Gonadorelin und Analoga

- Gonadorelin: Peptidhormon, das sich im Hypothalamus findet und ist physiologische Freisetzungshormon für Lutropin (LH) und Follitropin (FSH)

Wirkstoff	Aminosäuren	Fertigarzneimittel	Indikationen	Dosierung
Gonadorelin (synthetisch)	10	Kryptocur®	Ein- und beidseitiger Hodenhochstand	3x täglich 1 Sprühstoß
Buserelin	9	Suprecur®	Endometriose, Ovulationsinduktion, Prostatakarzinom	4-6 Sprühstöße
Nafarelin	10	Synarela®	Endometriose, In-Vitro-Fertilisation	2x täglich 1-2 Sprühstöße

3. Oxytocin

- Hypophysenhinterlappenhormon mit 9 Aminosäuren, das die Kontraktionsfrequenz als auch die kontraktile Kraft der Uterusmuskulatur stimuliert und außerdem myoepitheliale Zellen im Bereich der Brustdrüse kontrahiert
- da Gebärmutterreaktion auf nasal verabreichtes Oxytocin zu unterschiedlich, keine Applikation zur Wehenstimulierung
- Indikation: schmerzhafter Milcheinschuß, Milchstauung
- FAM: Syntocin®

4. Calcitonin

- Polypeptid mit 32 Aminosäuren
- regelt zusammen mit Parathormon (als physiologischem Gegenspieler: Serum-Calciumspiegel wird erhöht) und Vitamin D die Calciumhomöostase; senkt den Serum-Calciumspiegel, hemmt die Knochenresorption, vermindert Knochenabbau und -umbau, hat eigenen analgetischen Effekt
- Indikationen: Vermeidung des beschleunigten Knochensubstanzverlustes der Wirbelsäule bei gesunden postmenopausalen Frauen, bei denen Risikofaktoren für eine Osteoporose erkennbar sind
- FAM: Karil®, Calcitonin v.ct, Calcitonin-ratiopharm®, Calcitonin Azu® Nasenspray
- 1 Sprühstoß enthält 100 I.E. Calcitonin (vom Lachs, hat höchste biologische Aktivität)
- *Kühlagerung (+2-+8°C), Haltbarkeit nach Anbruch 30 Tage*

Grundsätzliche Hinweise zur Applikation von Peptid-Nasensprays:

- *hochwirksame Arzneistoffe, deshalb ist Dosiergenauigkeit sehr wichtig*
- *Ansaughübe bei erstmaligem Gebrauch nicht vergessen*
- *leichtes Einatmen während des Inhaliervorganges und Ausatmen durch den Mund im Interesse einer guten Verteilung auf der Nasenschleimhaut*
- *angebrochenes Fläschchen aufrecht stehend und ohne starkes Schütteln aufbewahren, damit keine Luft in den Ansaugschlauch gelangen kann (Dosiergenauigkeit)*
- *Schnupfen hat i.d.R. keinen Einfluß auf die Resorption*

5. Estradiol

- FAM: Aerodiol®, seit Oktober 2001 zugelassen
- Estrogen zur postmenopausalen Estrogentherapie
- 1 Dosierspray enthält 4,2 ml entsprechend 60 Sprühstößen (0,07 ml) à 150 µg Estradiol
- tägliche Dosis: 300 µg, d.h. 1 Sprühstoß pro Nasenloch

Estrogen:

- first pass-Effekt bei oraler Applikation 90%, Plasma-HWZ 50 min
 - Wirkungen:
 - Prägung der weiblichen Geschlechtsmerkmale
 - fördern Wachstum der weiblichen Sexualorgane
 - Aufbau der Uterusschleimhaut
 - Bildung der Endometriumdrüsen
 - schwach anabol
 - steigern Calciumresorption und Einlagerung von Calcium in die Knochen
 - Vergrößern der subkutanen Fettdepots
 - Wasser- und Natriumchloridresorption (in höheren Dosen)
-
- Linderung der Wechseljahresbeschwerden und Normalisierung des Knochenstoffwechsels vergleichbar effektiv wie 2 mg Estradiol peroral oder 50 µg transdermal
 - Vergleichbarkeit mit oraler bzw. transdermaler Applikation nach Bewertung des arzneitelegamms nicht durch die Studie belegt

 - Pharmakokinetik ist völlig unterschiedlich: TTS, oral → relativ konstante Blutspiegel
 - Nasenspray: 10 – 30 min nach Applikation maximale Serumspiegel; nach 2 Stunden auf ein Zehntel gesunken, nach 12 Stunden Ausgangswert → „gepulste“ Estrogentherapie
 - Vorteile:
 - tendenziell weniger Zwischenblutungen (in Studien)
 - signifikant seltener: Mastodynie (Spannungs- und Schwellungsgefühl in den Brüsten)
 - keine Triglyceridspiegelerhöhung, aber HDL steigt auch nicht an (im Gegensatz zu oraler Gabe)
 - Nebenwirkungen: Kribbeln, Jucken, Niesen, Nasenfluß (>10%); Nasenbluten (1-10%); langfristige Effekte an der Nasenschleimhaut nicht untersucht
 - Anwendung kontinuierlich 21-28 Tage, gefolgt von 2-7-tägiger Pause
 - Frauen, denen der Uterus nicht entfernt wurde, müssen zusätzlich pro Zyklus 12-14 Tage lang ein Gestagen einnehmen
 - Hinweise für die Anwenderinnen:
 - *bei Schnupfen: Applikation in Mundhöhle vorübergehend möglich*
 - *Abstand zu anderen Nasensprays mindestens ½ Stunde*
 - *nach Gestagenapplikation kommt es meistens zu einer Abbruchblutung*
 - Kombispray Estrogen plus Gestagen ist in Entwicklung
 - Verteuerung der Behandlung gegenüber TTS um 36-100%, gegenüber oraler per os um 100%

6. Perspektiven: Insulin

- nasale Absorption von Insulin (M_r 6000, 51 AS in 2 Ketten) ist nur dann zu erzielen, wenn gleichzeitig Penetrationsvermittler verabreicht werden, welche die Durchlässigkeit des nasalen Epithels für Insulin erhöhen bzw. die Verweildauer der Zubereitung in der Nasenhöhle erhöhen
- dazu verwendet werden: Gallensalze, Phospholipide, Emulgatoren (z.B. Laureth-9), Fettsäurederivate, Chelatbildner wie EDTA
- wässrige Insulinlösung wird zusammen mit dem Penetrationsvermittler in die Nase gesprüht

Nachteile

- Bioverfügbarkeit im Vergleich zur s.c. Injektion gering
- bei Langzeitanwendung der Penetrationsvermittler Schädigung der nasalen Mukosa und der Zilien

Neuere Forschungen konzentrieren sich deshalb auf bioadhäsive Mikropartikel aus z.B. Albumin, Stärke, oder (dem kationischen Polysaccharid) Chitosan.

B) Arzneistoffzufuhr über die Mundschleimhaut

Die Mundschleimhaut ist insgesamt ein geeignetes Resorptionsorgan für niedrig dosierte, lipophile Wirkstoffe, obgleich je nach genauem Applikationsort durch die unterschiedliche Dicke und Keratinisierung der Schleimhaut erhebliche Unterschiede bestehen. Durch die Applikation über die Mundschleimhaut lässt sich der First-pass-Effekt umgehen.

1. Zerbeisskapseln

- Weichgelatine kapseln mit flüssigem Inhalt
- Kapsel wird zerbissen, kann geschluckt oder ausgespuckt werden
- Flüssigkeit dient der systemischen Wirkstoffzufuhr → Kontaktzeit mit der Schleimhaut sollte möglichst lange sein, deshalb *nicht sofort schlucken und nicht kurz vor dem Essen oder Trinken zu sich nehmen*
- *bei verminderter Kaufähigkeit ist Anstechen der Kapsel und Spritzen der Flüssigkeit in die Mundhöhle möglich*
- i.d.R. für *glyceroltrinitrathaltige Zubereitungen* genutzt, *welches leicht flüchtig ist* → *Aufbewahrung unter 25°C empfehlenswert (Außentasche der Kleidung)*

FAM: Corangin® Nitrokapseln, Nitrangin® ISIS Zerbeisskapseln, Nitrolingual® Kapseln

2. Spray

- vergleichbar den Zerbeisskapseln zur systemischen Wirkstoffzufuhr
- werden *bei angehaltenem Atem in den Mund, am besten auf oder unter die Zunge gesprüht; Verbleiben der Flüssigkeit möglichst lange (mindestens 1-2 Minuten)*
- bei Pumpsprays *vor erstmaligem Gebrauch ca. 3 Ansaughübe* zum Füllen der Pumpe und des Steigrohres

FAM: Corangin® Nitrospray, Nitrangin® Pumpspray, Nitrolingual® Spray/Pumpspray

3. Sublingual- und Bukkaltabletten

- *kein Zerbeißen oder Lutschen, sondern Zergehenlassen unter der Zunge bzw. in der Wangentasche*
- *verschiedene Präparate alternativ zur peroralen oder zur sublingualen Anwendung geeignet*, z.B. Isoket® 5/10; Lendormin®

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Indikationen
Imodium® lingual/ Imodium® akut lingual	Loperamid	Diarrhoe
Ixsense 2/3 mg	Apomorphin	Erektionsstörungen
Uprima 2/3 mg	Apomorphin	Erektionsstörungen
Subutex®	Buprenorphin	Opiatentzugsbehandlung (nicht zur Schmerztherapie!)
Temgesic®/ Temgesic® forte sublingual	Buprenorphin	Opioidanalgetikum
Zofran® 4/8 mg Zydys lingual	Ondansetron	Zytostatikabedingtes Erbrechen

4. Actiq®

- erstes oral-transmukosales therapeutisches System (Drug Delivery System)
- in Deutschland seit 03/2002 auf dem Markt
- in Dosierungen zu 200, 400, 600, 800, 1200 und 1600 µg
- als „Add-on-Analgetikum“ bei Durchbruchschmerzen bei auf langwirksame Opioide eingestellten Patienten
- Stick mit dem Wirkstoff Fentanyl in einer Zuckermatrix (Dextrose, Maltose, Saccharose)
- Mit Hilfe eines Applikators wird die Matrix an der Wangenschleimhaut bewegt. Sie löst sich auf, der Wirkstoff wird freigesetzt und ca. 25% sofort durch die Wangenschleimhaut resorbiert. Aus den restlichen 75%, die abgeschluckt werden, soll enteral nochmals ein Drittel resorbiert werden, so dass sich eine Gesamtbioverfügbarkeit von 50% der Fentanyl-dosis ergibt.
- Wirkung (im Mittel) nach 5 Minuten (vergleichbar schnell wie i.v. appliziertes Morphin)
- Ziel bei der Applikation: möglichst viel Kontakt mit der Mundschleimhaut
- *Lutschen über 15 Minuten, wenn Wirkung nicht ausreichend, nach 15 Minuten neuen Lutscher der gleichen Stärke*
- Lutschtablette enthält Phosphatpuffer, trotzdem *während und kurz nach der Anwendung keine sauren Getränke zu sich nehmen (Zitrusfruchtsaft, Kaffee)*
- *Lutschtablette nicht zerbeißen oder kauen*

5. Kaumasse

- Nikotin (zur Unterstützung bei der Entwöhnung der Nikotinsucht)
- Nicorette®

C) Lunge als Applikationsort für systemische Therapie

Warum pulmonale Applikation von Makromolekülen?

- durch Entwicklung von DNA-Technologien stehen heute eine Vielzahl höhermolekularer Wirkstoff zur Verfügung (Peptide, Proteine, Gentherapeutika), die parenteral verabreicht werden müssen
- Injektionen sind schmerzhaft und u.U. risikobehaftet
- zur Injektion ist medizinisches Fachpersonal notwendig
- schlechte Patientencompliance, vor allem bei Langzeittherapie

- orale und nasale Applikation unterliegen starken Einschränkungen: Nasalepithel relativ klein, rasche Entfernung des Stoffes durch Ziliartätigkeit und Sekretbildung; oral applizierte Peptide werden durch Proteasen im Gastrointestinaltrakt abgebaut

Vorteile des Lungenepithels:

- hoher Durchblutungsgrad, dünne Alveolarwände
- geringe enzymatische Aktivität (im Vergleich zum GI-Trakt)
- große Oberfläche (> 70-100 m²), deshalb keine Penetrationsvermittler nötig)
- kein First-pass-Effekt, da Umgehung des Portalvenenkreislaufs

1. Dornase alfa (Pulmozyme®)

- Proteintherapeutikum (rekombinante humane Desoxyribonuklease, rhDNAse)
- Indikation: zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose)
- Wirkung: reduziert die Viskosität des Sputums von CF-Patienten erheblich

Dornase alfa ist gentechnische Variante des natürlich beim Menschen vorkommenden Enzyms Desoxyribonuklease, welches extrazelluläre DNA spaltet, die in hoher Konzentration im eitrigen Sekret von Mukoviszidosepatienten vorkommt.

- *Inhalation mit Düsen-Verneblungsgeräten (z.B. PariBoy®)*
- Ultraschallvernebler nicht geeignet, möglicherweise Inaktivierung des Arzneistoffs
- *Kühllagerung bei 2-8°C, lichtgeschützt*

2. Insulin

- schnellere Absorption bei Inhalation im Vergleich zu s.c. Injektion
- aufgenommene Insulinmengen waren sogar besser reproduzierbar als bei s.c. Injektion

Zwei Wege zum Insulinaerosol:

- 1) Verneblung einer flüssigen Insulinzubereitung
- 2) Zerstäubung einer festen Pulver-Insulin-Zubereitung

- Verluste durch Rückstände im Gerät (70-80%), durch Ausatmung und Niederschläge von Tröpfchen im Mund (80%), durch Rückstände, die nicht aus der Lunge aufgenommen werden (20-40%)
- großer Nachteil: geringe Effizienz - hoher Insulinverlust bezogen auf die Ausgangsmenge im Applikationsgerät (nur 1-8% kommen zur Wirkung)
- Man muß für die Inhalation ca. 10x soviel Insulin einsetzen wie für die s.c. Injektion!
- außerdem: unklar, wie jahrelange Insulininhalation verkraftet wird
- nicht klar, ob auch für Raucher oder Bronchitispatienten geeignet
- intelligentes Applikationssystem elementar wichtig, um hohe Dosiergenauigkeit zu erreichen
- seit November 1998: Kooperation von Aventis, Pfizer und Fa. Inhale Therapeutic Systems (San Carlos, Kalifornien)
- seit Juni 1999 ist inhalierbares Insulin in Phase III der klinischer Prüfung
- Spritzen eines Basalinsulins und mehrmalige Inhalation von Insulin ca. 10 Minuten vor den Mahlzeiten
- 1 mg inhaliertes Insulinpulver entsprechen 3 I.U. injiziertem Insulin
- „Bedrohungspotential“ von inhaliertem Insulin geringer, deshalb wäre eine Hoffnung, dass die Insulinierung früher erfolgt und somit Folgeschäden verringert werden könnten

3. Arzneistoffe, bei denen eine pulmonale Applikation denkbar wäre

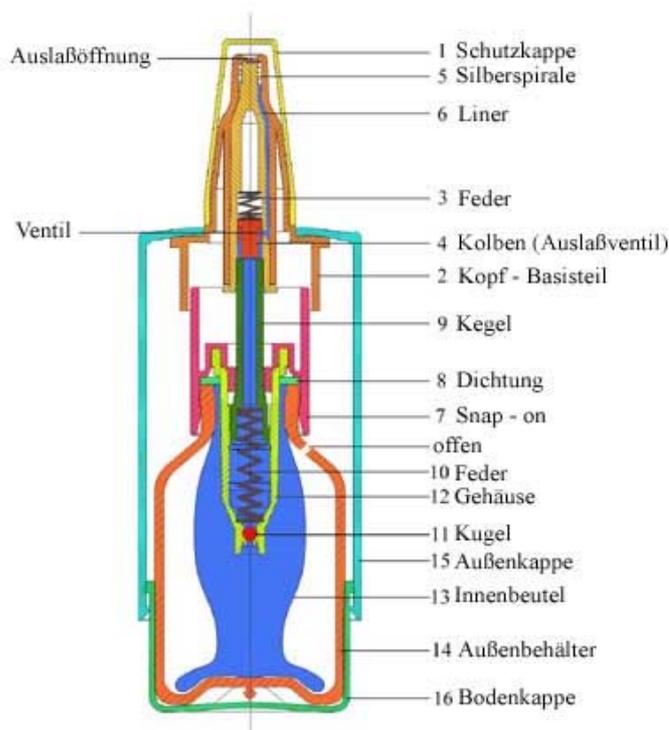
Biotherapeutikum	Anwendung bei/als
Vasopressinanaloga	Enuresis (Bettnässen)
Calcitonin	Osteoporose, Morbus Paget
Parathyroides Hormon	Osteoporose, Morbus Paget
Somatotropin	Hypophysärer Minderwuchs
Glukagon (Insulin“gegenspieler“)	Hormonersatztherapie

IV. NEUE APPLIKATIONSSYSTEME

A) Konservierungsmittelfreie Systeme

1. COMOD

- **C**ontinuous **M**ono**D**ose



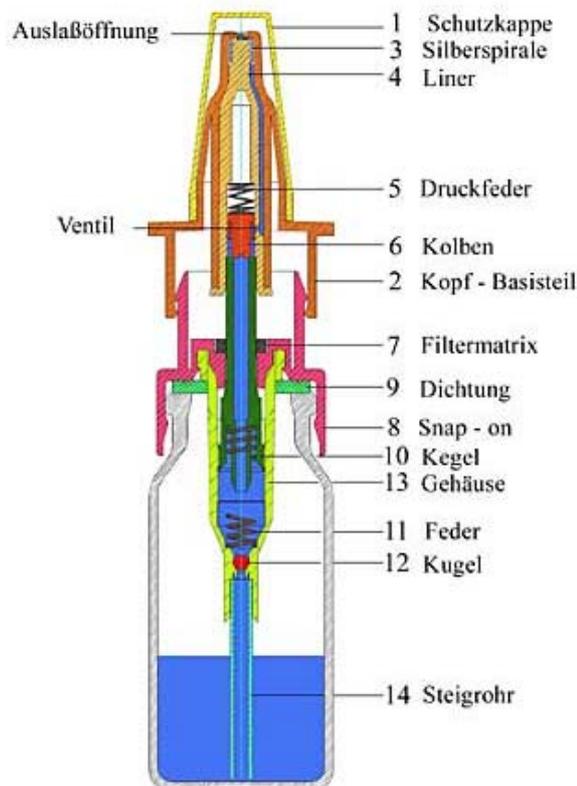
- Dosiersprayfläschchen besitzt keine Luftansaugöffnung
- Arzneimittellösung wird mittels „Airless-Dosiersprühpumpe“ aus einem Polyethylenbeutel abgepumpt, dosiert und zerstäubt
- Beutel faltet sich mit zunehmender Entnahme zusammen, deshalb ist keine Luftzufuhr notwendig → deshalb auch keine Konservierungsmittel nötig
- Konstruktionsbedingt kommt jede Flüssigkeit im Bereich der Auslaßöffnung mit der Silberspirale in Kontakt. Durch die Positionierung und die größtmögliche Oberfläche der

Silberspirale kommt es zu einer signifikanten Keimreduktion im Bereich der Auslaßöffnung.

- bei Dosiersprühpumpen generell: vor erstmaligem Gebrauch einige Male außerhalb der Nase betätigen
- erst nach 3-7 Starthüben wird ein feindisperser, gewichtskonstanter Sprühnebel erhalten (je nach Hubvolumen der Pumpe und Füllvolumen des gesamten Systems)
- Vorteil: Entleerung in jeder beliebigen Position möglich
- FAM-Beispiele: Allergocrom COMOD®, Rhinomer®, Hylo-COMOD® (Hyaluronsäure als Medizinprodukt), Hysan® (Wirkstoff: Natriumhyaluronat zur Befeuchtung der Nasenschleimhaut als Arzneimittel), Nasivin® Dosiertropfer

2. 3K

- 3-Kammer-System



- Durch die Betätigung der Pumpe wird auf das in der Pumpe befindliche Produkt ein Druck ausgeübt, der bei ca. 3 bar das Ventil öffnet und einen Sprühstrahl freigibt. Nach Beendigung des Sprühvorganges schließt das Ventil das System, wodurch eine gleichmäßige und exakte Dosierung gewährleistet wird. Durch das Loslassen des Sprühkopfes wird die Pumpe wieder in die Ausgangsposition befördert und gleichzeitig Produkt aus dem Behältnis angesaugt. Der im Behältnis vorübergehend auftretende Unterdruck wird durch nachströmende Luft ausgeglichen, die dabei ein spezielles Filter, das außerhalb der Produktführung angebracht ist, passiert.
- FAM: Nasenspray E ratiopharm® konservierungsmittelfrei

3. UD, EDO

- Unit Dose
- Ein Dosis Ophtiolen
- *konservierungsmittelfreie* Einzeldosisbehältnisse
- *günstig für gelegentliche Arzneimittelapplikation*: Einzeldosis für einen Tag verwendbar und ausreichend; restliche Menge einer ganzen Flasche müßte nach 4 oder 6 Wochen verworfen werden

Systeme zur Arzneistoffinhalation

Wie können Wirkstoffe in die Lunge gebracht werden?

- Aerosol: fein verteilte Dispersionen von festen, flüssigen oder flüssigkristallinen Partikeln in einem Gas
- (Mikronisiertes) Pulver

Was beeinflusst die Ablagerung (=Deposition) inhaliertes Partikel?

4. Partikelgröße
 - $> 10\mu\text{m}$: Prallabscheidung (Impaktion) für Teilchen größerer Masse
 - $1-5\mu\text{m}$: Sedimentation
 - $< 0,5\mu\text{m}$: Diffusion
5. Partikelgeschwindigkeit
 - bei „alten“ Dosieraerosolen und ohne Spacer ca. 100 km/h
 - größter Teil des Medikamentes landet an der hinteren Rachenwand
 - durch Kältereiz des Treibgases ziehen sich die Stimmbänder zusammen, lassen nur noch wenig Medikament zu den Bronchien
 - lokale Reizwirkung wie Heiserkeit
6. Geometrie der Atemwege
 - $> 10\mu\text{m}$: Teilchenaufprall im Nasen- und Rachenraum
 - $5-10\mu\text{m}$: Trachea, Bronchien (große Atemwege)
 - $5-1\mu\text{m}$: Alveolen (kleine Atemwege)
7. Inhalationstechnik
 - Nichtgeschulte Patienten: 10 %
 - Optimale Inhalationstechnik: 15 %
 - Vorgeschalteter Spacer: 20 % Lungendeposition der freigesetzten Aerosolmenge

→ technologisches Ziel: Partikelgröße ca. $0,5 - 3 (5)\mu\text{m}$

Dosieraerosole – druckverdichtete Treibgase

1. FluorChlorKohlenWasserstoffe

- konstanter Sprühdruk
- immer Suspensionen
- eigentlich ab 01/2001 verboten, aber immer wieder Aufschübe
- auf jeden Fall für kurzwirksame β^2 -Sympathomimetika seither verboten
- Bsp.: Atrovent®, Budesonid ratiopharm®, Cromohexal®, Respicort®

2. FluorKohlenWasserstoffe

- stabiler Sprühdruk
- oft Lösungen
- vernebeln früh, Verdunstungskälte geringer, Sprühdruk geht zurück

- erheblich verbesserte Lungendeposition (evt. auch ohne Spacer), deshalb Dosisreduktion (z.B. 1 Sprühstoß AeroBec® 250 µg entspricht 1 Sprühstoß AeroBec® N 100 µg)
- Produktstabilität gegenüber FCKW i.d.R. reduziert
- Bsp.(Lösungen): Ventolair®, Junik®, Berotec N®
- Bsp. (Suspensionen): Aarane N®, Bronchospray Novo®, Sultanol N®, Atemur N®

Technologien zur Erzeugung inhalierbarer Pulverzubereitungen

Problem: Mikronisierte Pulverpartikel sind erforderlich, um die kleineren Atemwege zu erreichen, neigen aber zur Agglomeration und sind sehr feuchtigkeitsempfindlich.

1. Interaktive Pulvermischungen

- die sehr geringe Menge mikronisierten Wirkstoffs wird an Trägerstoffe (meist Lactose, auch Glucose) gebunden
- damit gute Stabilisierung
- aber: begrenzte Beladung (max. 10 – 15 %), hygroskopisch, evt. Reizungserscheinungen durch Träger
- *Inhalation wird gespürt*
- Bsp.: Easyhaler, Diskus, Rotadisk

2. Kontrollierte Agglomeration

- pelletisierte Wirkstoffpartikel, die nur aus Wirkstoff oder aus Wirkstoff und mikronisiertem Hilfsstoff bestehen
- Bsp.: Turbohaler, Inhalationskapseln
- *Inhalationserlebnis fehlt*

Bei beiden Technologien erfolgt die Partikelfreisetzung durch den Atemzug des Patienten!

Übersicht über Inhalationssysteme mit ihren Vor- und Nachteilen

Inhalationsgerät	Merkmale, Besonderheiten	Vorteile	Nachteile
Dosieraerosole			
Dosieraerosole mit FCKW-Treibmittel	<ul style="list-style-type: none"> • für kurzwirksame β_2-Sympathomimetika seit 01/2001 verboten • Spacer eigentlich zwingend 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Minimum flow gering 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspension, → Schütteln notwendig - Kältereiz - Synchronisation notwendig - umweltschädlich
Dosieraerosole ohne FCKW		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Minimum flow gering ✓ kein Kältereiz mehr ✓ langsamere Partikelgeschwindigkeit beim Sprühen ✓ umweltverträglicher 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>meiste</u> DA sind Lösungen, → kein Schütteln mehr notwendig - Synchronisation notwendig

Autohaler		✓ atemzugsinduziert	- Spacereinsatz nicht möglich
Easybreathe®		✓ atemzugsinduziert	- Spacereinsatz nicht möglich
Pulverinhalatoren, Mehrdosenbehälter			
Turbohaler	<ul style="list-style-type: none"> • mikronisierter Wirkstoff in Pellets (kontrollierte Agglomeration) • ohne Hilfsstoff • Geräusch beim Schütteln durch Trockenmittel 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ vom Einatmen des Wirkstoffes merkt man fast nichts ✓ keine Koordinationsprobleme 	<ul style="list-style-type: none"> - feuchtigkeitsempfindlich - Minimum flow 60, Optimal flow 90 → hohe Ströme zur Desagglomeration notwendig - Handlungsfehler beim Laden möglich
Easyhaler®	<ul style="list-style-type: none"> • mikronisierter Arzneistoff an Lactose gebunden (interaktive Pulvermischung) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ keine Koordinationsprobleme 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactose bei Einatmung gespürt - feuchtigkeitsempfindlich
Novolizer®	<ul style="list-style-type: none"> • mikronisierter Arzneistoff/ Lactose 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nachfüllsystem mit austauschbaren Wirkstoffpatronen ✓ Minimal flow 35 ✓ sehr gute (3fach: optisch, akustisch, sensorisch) Inhalationskontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactosegeschmack - unsachgemäßes Einsetzen möglich - Meldungen über Fehlbedienungen beim Novolizer (PZ 6/2002): unsachgemäßes Einsetzen der Patrone und damit Auslösen der Wirkstoffdosis verhindert → Abhilfe durch Herausnehmen und Wiedereinsetzen der Wirkstoffpatrone und Beachten der Reinigungsvorschriften
MAGhaler® (seit Ende 2001)	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanischer Aerosol Generator • Jede Inhalationsdosis wird „frisch“ von einer Ringtablette (MAGtab®) abgerieben. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ umweltfreundlich ✓ nachfüllbar ✓ vom Einatmen des Wirkstoffes merkt man fast nichts ✓ keine Mobilisierung und Desagglomeration des Pulvers nötig → geringer Atemfluß nötig 	<ul style="list-style-type: none"> - bisher noch wenige Erfahrungen mit Verlässlichkeit der Mechanik
Pulverinhalatoren, einzeldosierte Pulver in Blisterpackungen			
Diskus	<ul style="list-style-type: none"> • mikronisierter Arzneistoff an 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Feuchtigkeitsschutz ✓ Minimal flow 30, 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht nachfüllbar, → Müll

	Lactose gebunden • 60 Einzeldosen auf Blisterscheibe	optimal flow 30	
Diskhaler	• mikronisierter Arzneistoff/ Lactose	✓ Feuchtigkeitsschutz ✓ Blisterscheiben nachfüllbar	
Pulverinhalatoren, einzeldosierte Pulver in Hartgelatinekapiteln			
Spinhaler		✓ guter Feuchtigkeitsschutz	- Minimal flow 60, Optimal flow 120
Inhalator M	Berodual	✓ Kapseln in Nachfüllpackungen	
Aerolizer	Foradil, Cromolyn		
Vernebler			
Druckluftvernebler	• größer, billiger • z. B. PariBoy	✓ sehr hohe Lungengängigkeit	- lange Inhalationszeiten (sehr verdünnte Lösungen) - Hygienemaßnahmen - Lösungen nicht für alle Geräte geeignet
Ultraschallvernebler	• klein, teuer	✓ auch für Kinder geeignet ✓ Möglichkeit zur Gabe von Antibiotika und von sehr großen Arzneistoffmengen	

B) Transdermale Therapeutische Systeme

1. Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)

- realisieren eine definierte Arzneistoffzufuhr zur Haut
- überwinden die Barrierefunktion der Haut und führen dem Körper Arzneistoffe für eine systemische Wirkung zu

Voraussetzungen für transdermale therapeutische Systeme (TTS):

1. hochwirksamer Arzneistoff
2. ausreichende Permeationsfähigkeit durch die Haut

Penetration: Eindringen des Arzneistoffes in die Haut

Permeation: Hautdurchtritt des Arzneistoffes

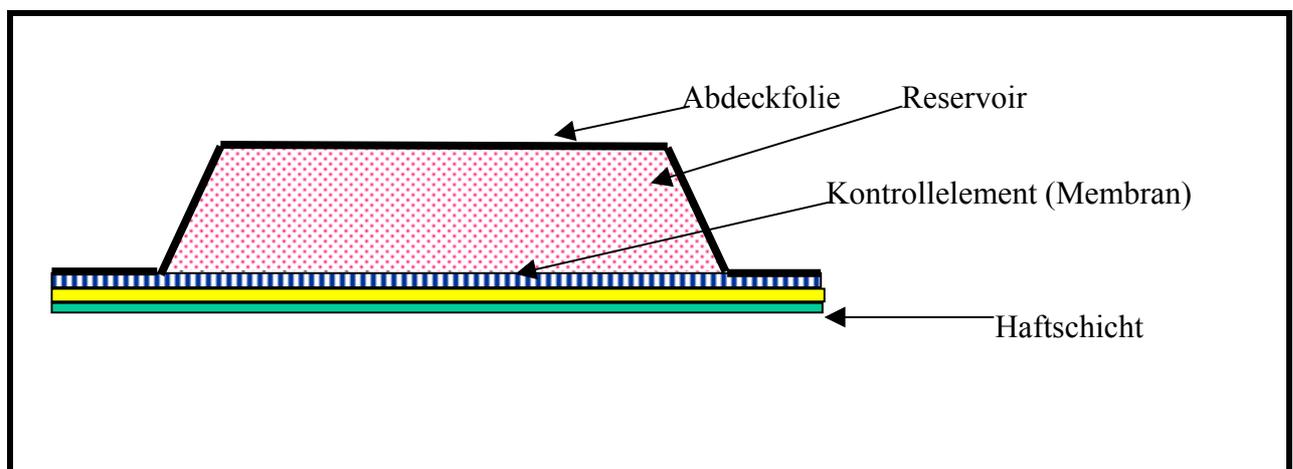
Resorption: Aufnahme des Arzneistoffes in Blut oder Lymphgefäße

Vorteile von TTS	Nachteile von TTS
+ nahezu konstante Blutspiegel für die Zeit, in der das TTS aufgeklebt ist	- Nur für begrenzte Zahl von Arzneistoffen möglich (Molekülgröße, Hautreizung, Sensibilisierung, ...)
+ Umgehung des Gastrointestinaltraktes	- In Langzeittherapie Beeinflussung von Hautflora und Hautenzymen, damit
+ Gute Steuermöglichkeiten durch Fläche des TTS	

<ul style="list-style-type: none"> + Möglichkeit zur Verlängerung der Wirkdauer von Arzneistoffen mit kurzer biologischer HWZ + Bessere Compliance + Jederzeit Therapieunterbrechung durch Entfernen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Hautschädigung möglich - Allergisierungsgefahr durch Hilfsstoffe und Haftschicht - Verzögerter Wirkungseintritt (bedingt durch zuerst notwendige Hautsättigung)
---	---

2. Membran-Permeationskontrolle

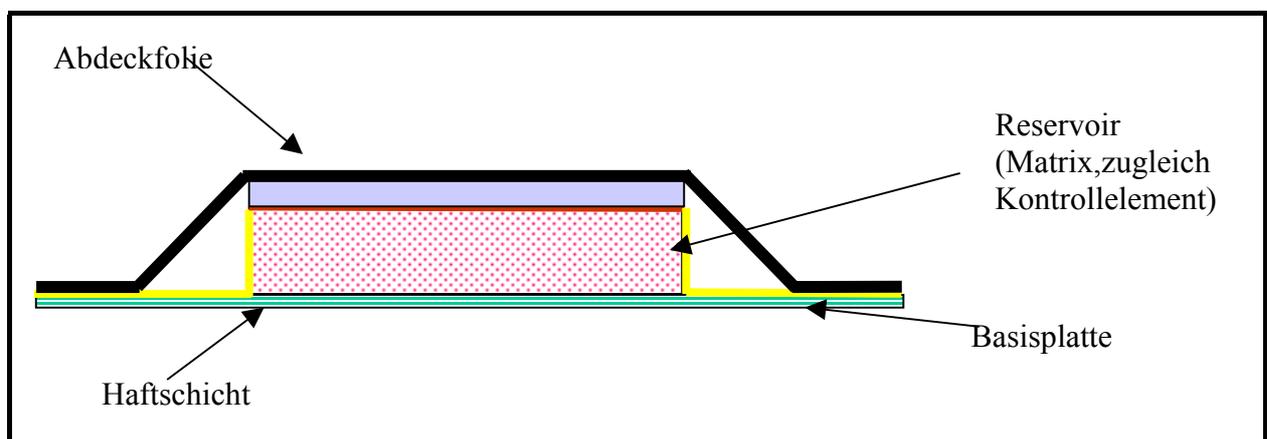
- Reservoirprinzip:
Eine Polymermembran kontrolliert die Permeation des Arzneistoffes aus einem Wirkstoffreservoir in die Haut.



- Vorteil: relativ konstante Liberation
- Nachteil: Möglichkeit der schlagartigen Freigabe des gesamten Arzneistoffs bei mechanischer Verletzung des Systems („Dose dumping“ = „Sturzentleerung“)

3. Matrix-Diffusionskontrolle

- kein separates Kontrollelement, Arzneistofffreigabe durch eine lipophile oder hydrophile Polymermatrix kontrolliert
- Arzneistoff ist in der Matrix gelöst (monolithisches System) oder dispergiert



- Herstellung:
 1. Mischen von Arzneistoff und viskosem flüssigen oder halbfestem Polymer bei Raumtemperatur und anschließendes Vernetzen der Polymerketten
 2. Mischen von Arzneistoff und erweichtem Polymer bei höherer Temperatur (Hot melt technique)
 3. Mischen beider in organischem Lösungsmittel gelöster Komponenten und anschließende Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum (Solvent evaporation)
- Vorteil: kein „dose dumping“ möglich → sicherer bei hochaktiven Pharmaka
- Nachteil: Liberation nicht immer zeitkonstant

4. Einsatzgebiete und Fertigarzneimittelbeispiele für TTS

Besondere Hinweise:

- Duschen und Baden nach sachgemäßem Aufkleben bei einigen Pflastern möglich, aber:
- Hitzeeinwirkung (Sauna, Infrarotstrahlung) vermeiden → auf Stellen kleben, die normalerweise von Kleidung bedeckt sind
- günstige Anwendungsorte: Bauch, hinterer Hüftbereich
- nicht auf Körperstellen, die sich bei Bewegung stark falten
- Estrogenpflaster nicht auf die Brust kleben
-

<i>Membranpflaster</i>			<i>Matrixpflaster</i>		
AFW	Wirkstoff	Freigabe	AFW	Wirkstoff	Freigabe
<i>Nitrattherapie bei Angina pectoris</i>					
Nitroderm®	Glyceroltrinitrat	5/10 (mg in 24h)	MinitranS®	Glyceroltrinitrat	5/15 (mg in 24h)
			Deponit®	Glyceroltrinitrat	5/10
			Nitro Dur®	Glyceroltrinitrat	5/7,5/10
<i>Kinetose (Reise-, Bewegungskrankheiten)</i>					
Scopoderm®	Scopolamin	0,5 (mg in 72h)			
<i>Schmerz- und Entzündungsbehandlung</i>					
Durogesic®	Fentanyl	25/50/75/100 µg/h; Wechsel nach 3 Tagen	Transtec®	Buprenorphin	35/52,5/70 µg/h, Wechsel nach 3 Tagen
<i>Hormonsubstitution</i>					
Estraderm®	Estradiol	25/50/100 µg/24h	Estraderm® MX	Estradiol	25/50/100 µg/24h
			Fem7®	Estradiol	50/75/100 µg/24h
Estracomb® ¹⁾	Estradiol + Norethisteron-acetat	50 bzw. 50/250 µg/24h	Fem7® Combi ²⁾	Estradiol + Levonorgestrel	50 bzw. 50/10 µg/24h
			Estradot® ³⁾	Estradiol	37,5/50/75/100 µg/24h
Androderm®	Testosteron	2,5 mg/24h	Dermestril®	Estradiol	25/50/100 µg/24h

Testoderm®	Testosteron	2,4/3,6 mg/24h	Cutanum® Estramon®	Estradiol	50/100 µg/24h
<i>Nicotin-Entwöhnung</i>					
Nicorette®	Nicotin	7/14/21 mg/24h	Nicotinell®	Nicotin	7/14/21 mg/24h
			Nicotin- Pflaster ratiopharm®	Nicotin	23 mg/24h
			NiQuitin®	Nicotin	7/14/21 mg/24h

- 1) 8 Pflaster werden für eine kontinuierliche Therapie über 28 Tage benötigt, die jeweils 2x wöchentlich gewechselt werden: In den ersten beiden Wochen jeweils 2 runde Monopflaster mit 50 µg Estradiolabgaberate/24h, in 3. und 4. Woche jeweils 2 brillenförmige Kombipflaster mit einer Abgaberate von 50 µg Estradiol und 250 µg Norethisteronacetat pro 24h.
- 2) dauerhafte Klebefähigkeit des Pflasters nur gewährleistet, wenn es mit der flachen Hand für ca. 30 Sekunden fest angedrückt wird (Die Erwärmung und der Druck bewirken eine Konformationsänderung des Polymers, die für die Ausbildung der Adhäsion notwendig ist.) Das Präparat besteht aus 4 Sieben-Tage-Pflastern. In den ersten beiden Wochen kommen zwei reine Estrogenpflaster, in den letzten beiden Wochen zwei Kombinationspflaster zum Einsatz.
- 3) Sehr kleines Pflaster (bis zu 66% kleiner als herkömmliche Pflaster), 2 Pflaster pro Woche

C) Mikropartikel und Implantate

Partikuläre Injektionen – Warum?

Technologisch problematische Arzneistoffe wie Peptide, Proteine oder gentherapeutische Arzneistoffe wie z.B. DNA können nicht peroral verabreicht werden, weil sie im Gastrointestinaltrakt sofort abgebaut werden. Aus den bisher bekannten parenteralen Depotpräparaten wie kristallinen Steroidsuspensionen (z.B. Prednihexal®, Lipotalon®, 3-4 Wochen wirksam) oder Insulin-Zink-Suspensionen wird der Wirkstoff zwar in kontinuierlicher Weise über Stunden oder Tage freigesetzt, aber eine Kontrolle der Freisetzung ist selbst in dieser kurzen Zeit nur beschränkt möglich.

Anders bei bioabbaubaren Einbettungsstoffen: Hier kann die Freisetzung des eingebetteten Wirkstoffs in weiten Grenzen durch die verwendete Einbettungsmatrix festgelegt werden.

1. Implantate : Zoladex®

- 1 Implantat enthält 3,8 mg Goserelinacetat, entsprechend 3,6 mg Goserelin
- Goserelin ist ein LHRH-Agonist (Analogon des natürlichen Luteinisierungshormon-Releasing-Hormons)

Die Biosynthese und Sekretion der Geschlechtshormone (Testosteron bzw. Östradiol) wird über Hypothalamus und Hypophyse durch das Luteinisierungshormon-Releasinghormon (LHRH) und die gonadotropen Hormone LH (Luteinisierungshormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) gesteuert. Die pulsierende Freisetzung des natürlichen LHRH aus dem Hypothalamus löst dabei im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH aus. Goserelinacetat, der Wirkstoff von Zoladex®, ist ein LHRH-Analogon mit höherer Aktivität und längerer Halbwertszeit als das natürliche LHRH. Bei längerfristiger, andauernder Stimulation mit Goserelin kommt es zu einer Desensibilisierung der Hypophyse. Die Anzahl der hypophysären LHRH-Rezeptoren nimmt ab

(„receptor-down-regulation“), wodurch die LH- und FSH-Sekretion supprimiert und damit die gonadale Biosynthese von Testosteron bzw. Östradiol blockiert wird.

- Indikationen:

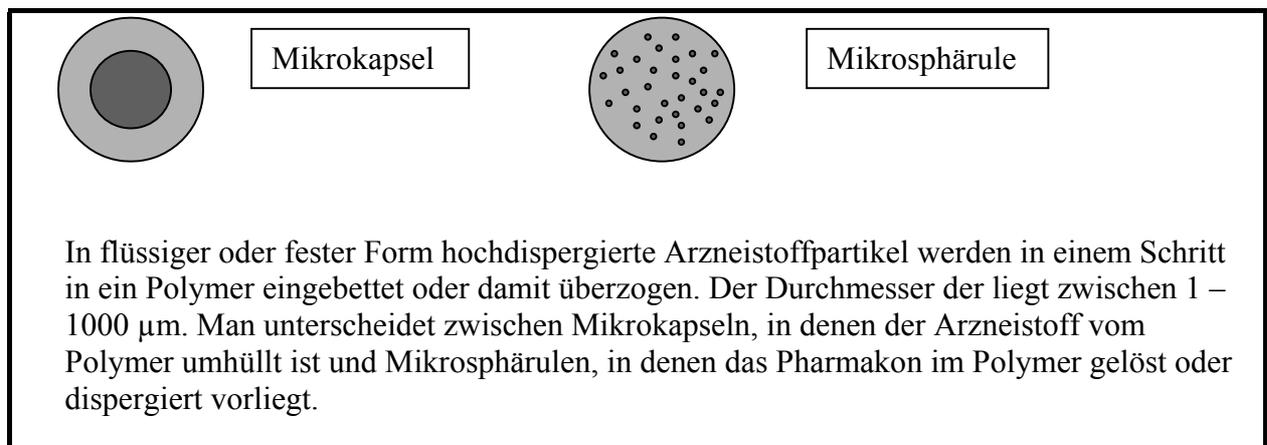
1. Fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
2. Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei dem eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Die Behandlung mit Zoladex® führt beim Mann zur Senkung des Serumtestosterons in den Kastrationsbereich, bei der prä-/perimenopausalen Frau zu einer effektiven Senkung des Serumöstradiols. Dadurch wird eine Wachstumshemmung hormonabhängiger Prostata- bzw. Mammakarzinome erzielt.

- Wirkstoff Goserelin befindet sich in einem stäbchenförmigen Depot-Implantat von 1 cm Länge und 1 mm Durchmesser
- wird mit einer sterilen Fertigspritze subkutan unter die Bauchhaut injiziert
- Matrix aus einem D,L-Milchsäure-Glykolsäure-Kopolymer die im Körper allmählich zu natürlich vorkommender Milch- und Glykolsäure hydrolysiert wird
- es werden im Mittel 120 µg Goserelin pro Tag frei
- Wirkstoff wird über mindestens 28 Tage kontinuierlich freigesetzt → *Applikation für Prostata-Karzinom-Patienten 1x monatlich, für Mamma-Karzinom-Patientinnen 1x aller 28 Tage*
- Herstellung durch Extrusion: Pulvermischung aus Wirkstoff, Polymer und Hilfsstoffen wird erhitzt durch eine Düse gepresst; es bildet sich ein Zylinderkörper („Spaghetti“) der weiter verarbeitet werden kann
- Weiteres FAM: Profact Depot® (Buserelin)

2. Mikropartikel: Enantone®, Trenantone®

- Präparate auf der Basis von Mikrokapseln, Wirkstoff: Leuprorelin (LHRH-Agonist), Wirkungsmechanismus wie bei Goserelin (s.o.)
- Enantone® (als Einmonatsdepot und als Dreimonatsdepot erhältlich) und Trenantone® (Dreimonatsdepot)
- Wirkstoff liegt in injizierbaren Mikropartikeln bzw. Mikrokapseln vor



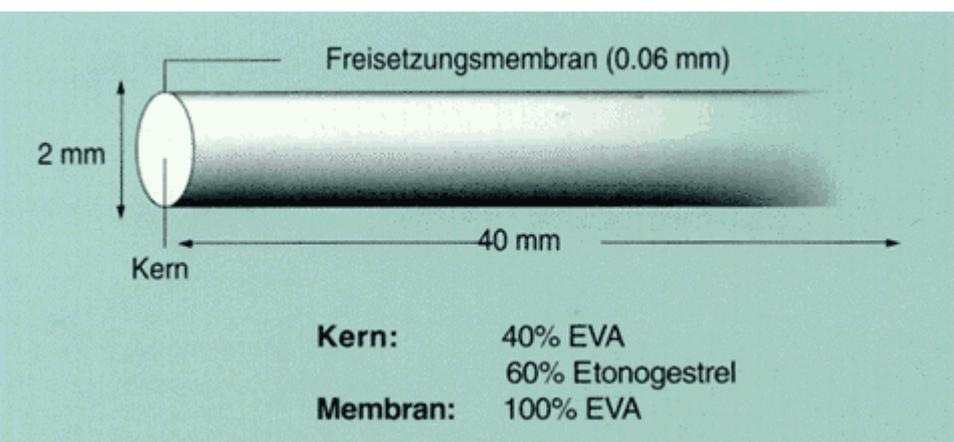
- Indikationen:

1. Diagnostik und Therapie hormonabhängiger Prostatakarzinome

2. Gonadotropinabhängige Pubertas Praecox Vera bei Kindern (= vorzeitige Geschlechtsentwicklung mit Auftreten von Zeichen der sexuellen Reife; bei Mädchen vor dem 8., bei Jungen vor dem 10. Lebensjahr)
 - vor Applikation werden Retardmikrokapseln in Suspensionsmittel suspendiert
 - bei Verfärbung der Retardmikrokapseln oder Trübung des (klaren) Suspensionsmittels vor der Suspendierung darf die Zweikammerspritze nicht mehr verwendet werden

3. Kontrazeptivum: Implanon®

- Indikation: Schwangerschaftsverhütung
- kleines, halbstarres Kunststoffstäbchen mit 4 cm Länge und 2 mm Durchmesser; wird subcutan eingesetzt
- arzneilicher Wirkstoff: 68 mg Etonogestrel (Gestagen)
- Gestagenwirkung:
 1. Verhinderung der Freigabe einer Eizelle aus den Eierstöcken
 2. Viskositätserhöhung des Zervikalschleims
- Kunststoff: Ethylvinylacetat (löst sich im Körper nicht auf, muß deshalb minimal invasiv wieder entfernt werden)



- kontrollierte Wirkstofffreisetzung über 3 Jahre (Wirkstoff wird aus dem Stäbchen gelöst)
- initiale Abgaberate beträgt 60 bis 70 µg pro Tag und sinkt zum Ende des ersten Jahres auf 35 bis 45, nach zwei Jahren auf 30 bis 40 und im dritten Jahr auf 25 bis 30 µg pro Tag
- Nachteil: Wenn Implanon nicht vertragen wird, muß das ganze Implantat entfernt werden. (finanzieller Verlust)

4. Kontrazeptivum: Mirena®

- auch als "Intrauterines hormonales System (IUS)" bezeichnet
- seit 1999 im Handel
- Wirkstoff: 52 mg Levonorgestrel
- Steroidreservoir im Inneren enthält Levonorgestrel (50 Prozent), eingebettet in eine Matrix aus Polydimethylsiloxan (50 Prozent)
- Die Membran besteht aus reinem Polydimethylsiloxan und steuert die Freisetzung.
- initiale Abgaberate: 20 µg pro Tag, die Langzeitabgabe mindestens 15 µg pro Tag
- Platzierung erfolgt mit Hilfe des T-Körpers (zur Sichtbarmachung mit Bariumsulfat eingefärbt)

Das System kann durch die aus Polyethylen bestehenden und mit Eisenoxiden eingefärbten Rückholfäden jederzeit wieder entfernt werden.

- IUS verbleibt für fünf Jahre im Körper
- Vorteil: *sehr gleichmäßige Gestagenspiegel* im Vergleich zur oralen Einnahme
- Pearl-Index (Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre) beträgt 0,14

5. Estrogensubstitution: Estring®

- lokale Therapie des Estrogenmangels erfolgt meist mit Vaginalsalben oder -cremes, Ovula und Vaginaltabletten
- diese Arzneiformen müssen jedoch mindestens einmal täglich angewendet werden
- Alternative bietet Estring®: Vaginalring mit 2 mg 17-β-Estradiol
- 10 g schweren Ring aus Silikonelastomer von 55 mm Durchmesser, mit Bariumsulfat eingefärbt (zur Lokalisation im Uterus)
- Wirkstoff ist im Inneren des Ringes in flüssigem Silikon eingebettet, wird auf Grund des Konzentrationsgefälles zwischen Wirkstoffreservoir und Umgebung freigesetzt
- während der Gesamtbehandlungszeit von 90 Tagen etwa zwei Drittel des Wirkstoffs freigesetzt
- Plasmaspiegel liegen niedriger als nach peroraler Gabe
- Indikation: Altersatrophie im unteren Genitaltrakt; systemische Wirkung nicht beobachtet

V. NEUENTWICKLUNGEN IN DER DERMATOLOGIE

1. Arzneimittel mit Flüssigkristallen

- flüssigkristalliner Zustand vereinigt Eigenschaften von Flüssigkeiten und von Festkörpern
- ausgeprägte Fließfähigkeit → Flüssigkeiten
- geordneter, kristalliner Zustand → Festkörper

Von welchen Stoffeigenschaften hängt der Transfer durch die Haut ab?

- Wirkstoff muß abwechselnd lipophile Zellmembranen und hydrophiles Milieu (z.B. Zytosol) durchwandern
- Wirkstoff muß deshalb ausreichend Lösungsvermögen in beiden Milieus haben
- Stratum corneum (Hornschicht):
verhornte, kernlose Zellen → nur transzelluläre Diffusion
- Korium (Lederhaut) und tiefere Hautschichten:
Resorption des Wirkstoffes und transzelluläre Diffusion

Von welchen Eigenschaften der Grundlage hängt die Arzneistoffaufnahme ab?

- lipophile Wirkstoffe werden aus hydrophilen Grundlagen besser abgegeben als aus lipophilen und umgekehrt
- Spreitung („Ausbreitung“) der Trägersubstanz auf der Hautoberfläche soll möglichst gut sein

Flüssigkristalline Topika

Voltaren Emulgel®

- Emulsionsgel: äußere hydrophile und innere lipophile Phase (Öl-in-Wasser, O/W)
- aber im Gegensatz zur Creme: Lipidkomponente in wässrig-alkoholische Gelstruktur emulgiert → Öl-in-Hydrogel-Struktur
- sichtbar auch an Konsistenz: nicht cremig-weiß, nicht transparent, sondern milchig-trüb
- Wirkstoff Diclofenac-Diethylammonium zunächst vorwiegend in wässrig-alkoholischer Phase gelöst
- bei Applikation verdunstet Lösungsmittel, Wirkstoff reichert sich in (mengenmäßig weit kleinerer) Lipidphase an
- Lipidphase geht wegen guter Spreitbarkeit innigen Kontakt mit Haut ein → optimale Voraussetzungen für Wirkstofffreisetzung aus der Grundlage
- *Verbesserung des Eindringens durch Einmassieren des Emulsionsgels*
- *initial milder Kühleffekt, Gel zieht gut ein*
- *kein Austrocknen oder Kleben wie bei Gelen*

Weitere FAM:

- Dolgit® Mikrogel, Trauma-Dolgit® Gel (Wirkstoff: Ibuprofen)
- Bifomyk® Gel (Wirkstoff: Bifonazol)

Applikationsinduzierte Flüssigkristallbildung

Elyzol® Dentalgel

- Strukturveränderung nach Applikation durch Aufnahme von Körperflüssigkeit (Speichel)
- Oleogel (Sesamöl + Emulgator) mit Metronidazolbenzoat (Prodrug) zur Behandlung von Parodontiden
- in Zahnfleischtasche eingebracht, gute Spreitung
- nimmt Wasser aus Speichel auf, transformiert in flüssigkristalline Struktur
- hohe Viskosität → *stellt Wirkstoff langsam zur Verfügung*

Heparin-PUR ratiopharm® Sprühgel

- nach Aufsprühen der Flüssigkeit verdunstet der enthaltene Alkohol und das Wasser teilweise
- *es bildet sich eine flüssigkristalline Struktur gelartige Konsistenz* → Bezeichnung als Sprühgel

2. Liposomen

Liposomen:

- künstlich hergestellte, kugelig in sich abgeschlossene Membranlamellen
- trennen wässrigen Innenraum von einer kontinuierlichen wässrigen Phase
- Membranen bestehen meist aus Lipiddoppelschicht („Bilayer“) amphiphiler Lipide, deren hydrophile Teile („Kopfgruppen“) zur wässrigen Seite gerichtet sind
- lipophile Molekülteile der beiden Lipidschichten sind einander zugewandt und bilden hydrophoben Innenbereich der Membran
- Membrandicke ca. 5 nm
- Durchmesser 20 nm bis mehrere µm

- zur Herstellung hauptsächlich Phospholipid, Cholesterol, Glycolipide verwendet

Verwendungsmöglichkeiten:

- durch amphiphile Eigenschaften gute Wirkstoffträger sowohl für lipophile als auch für hydrophile Stoffe
- Hydrophile Moleküle: verkapselt im wässrigen Innenraum
- Amphiphile oder geladene Moleküle: an Membranen adsorbiert
- Lipophile Moleküle: in innere Membranbereiche inkorporiert
- Liposom wird Transportmittel
- Liposom ist für hydrophile Wirkstoffe eine Permeationsbarriere mit Depoteffekt
- wegen Instabilität gegen Magen-ph, Enzyme im Magen-Darm-Trakt und Gallensalze ist peroraler Einsatz bisher nicht möglich

FAM-Beispiele:

- Hepaplast Liposom®: Wirkstoff Heparin
- Pevaryl-Lipogel®: Wirkstoff Econazol; Eindringtiefe etwa doppelt so hoch wie bei Creme

Auch Einsatz in Parenteralia möglich:

- AmBisome®: Antimykotikum Amphotericin B in Liposomenmembran inkorporiert, dort auch während der Blutzirkulation dort stabil gebunden → Verringerung der Toxizität
- DaunoXome®: liposomenverkapseltes Zytostatikum Daunorubicin; wird kaum in Herzgewebe aufgenommen, gelangt in größerer Menge in Tumorgewebe als freier Wirkstoff → geringere Kardiotoxizität, bessere und längere Wirkung

3. Eutektika

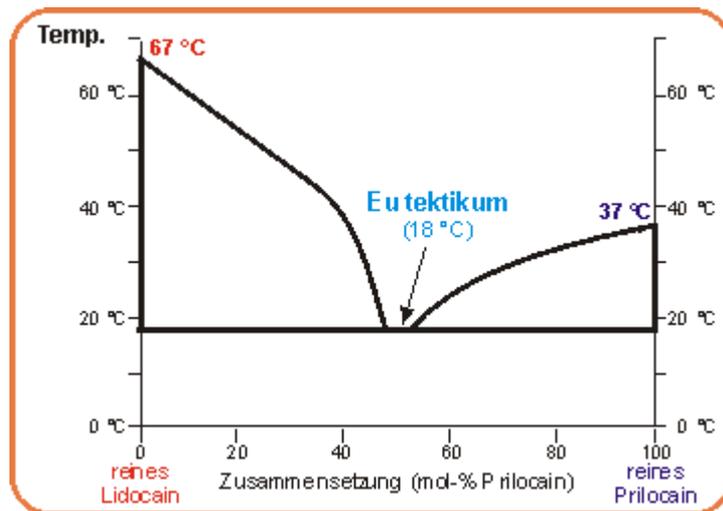
- EMLA®: Eutektische Mischung von Lokal-Anaesthetika
- 1g Creme enthält: 25 mg Lidocain, 25 mg Prilocain
- Sonstige Bestandteile: Poly(oxyethylen)-54-hydriertes Rizinusöl, Carbomer 934P, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser
- Anwendungsgebiete:
 - Lokalanästhesie der Haut im Zusammenhang mit der Einführung von i.v. Kathetern, Blutentnahme und chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche (z.B. Impfungen, Warzenentfernung)
 - Lokalanästhesie vor mechanischer Wundreinigung von Ulcus cruris (Geschwüre der Beine)
 - vor Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z.B. Tuberkuloseimpfung) empfiehlt sich EMLA® nicht, da Beeinträchtigung des Impfstoffs nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann
- *minimale Einwirkzeit: 1 Stunde, maximale Einwirkzeit: 5 Stunden*

Eutektika:

Der Schmelzpunkt einer Substanz kann durch die Beimischung einer anderen Substanz abgesenkt werden und ist in der eutektischen Mischung minimal.

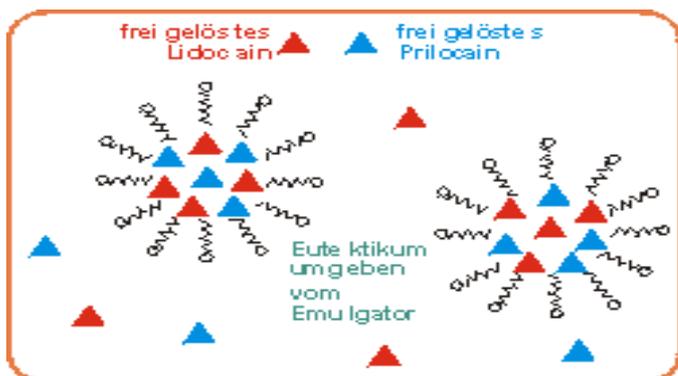
Die reinen Lokalanästhetika sind kristalline Feststoffe. Der Schmelzpunkt von Lidocain liegt bei 67 °C und der von Prilocain bei 37 °C. Im Falle des Lidocain/Prilocain-Systems entspricht die 1:1-Mischung dem Eutektikum, das einen Schmelzpunkt von nur 18 °C besitzt.

Man erhält mit dieser Mischung ein Öl der beiden Lokalanästhetika-Basen, das in Wasser emulgiert werden kann.

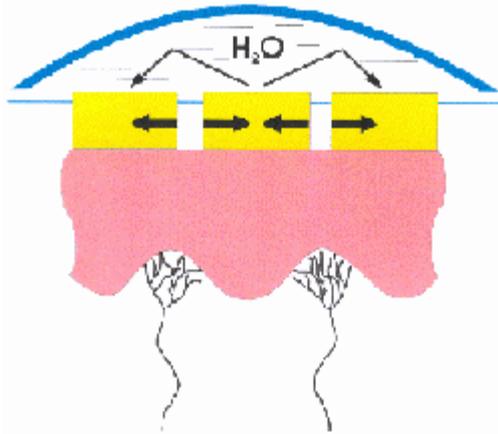


Aus der eutektischen Mischung von Lidocain und Prilocain kann eine **Öl-in-Wasser-Emulsion** hergestellt werden, deren Öltröpfchen ausschließlich aus den Wirkstoffen bestehen. Unter Zusatz eines Emulgators (Arlatone 289[®]) und eines Verdickungsmittels (Carbomer 934P[®]) entsteht mit Hilfe hochtouriger Rührer eine hochdisperse Emulsion (Tröpfchengröße nur ca. 0,2 µm), die eine große Phasengrenzfläche besitzt. Die wässrige Phase wird mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht.

(Aus den Einzelsubstanzen, die bei Raumtemperatur als Kristalle vorliegen, ließe sich eine solche Emulsion nur unter Verwendung eines lipophilen Lösungsmittels herstellen. Die hohe Affinität der Lokalanästhetikum-Base zu einem solchen Solvens würde jedoch die Diffusion in die Epidermis erschweren.)



- hohe Verfügbarkeit der Lokalanästhetika-Basen ermöglicht transkutane Wirkung
- hoher Dispersionsgrad der Emulsion, damit große Phasengrenzfläche, außerdem hoher pH-Wert der wässrigen Phase → hohe Verfügbarkeit der Lokalanästhetika-Basen
- diffundieren aus der wässrigen Phase in die Haut, wo sie die freien Nervenendigungen erreichen und reversibel blockieren
- Öltröpfchen der Emulsion dienen als Reservoir



- Damit EMLA[®] noch besser in die Haut eindringen kann, ist eine maximale Weitstellung der Hautporen und eine Aufweichung des Stratum corneums erforderlich. Dazu wird eine hohe Wasserkonzentration auf der Hautoberfläche benötigt. Diese optimalen Bedingungen werden durch die Okklusion mit Tegaderm[™] oder einer anderen Klarsichtfolie geschaffen. Der Folienverband gewährleistet zudem, daß die Creme auf dem Applikationsort verbleibt.

Nebenwirkungen:

- *Lokale Hauterscheinungen wie Blässe oder Rötung (durch direkten Effekt der Lokalanaesthetika auf die Blutgefäße)*
- *Ödeme (durch die dichte Abdeckung durch den Okklusivverband)*
- *Allergische Reaktionen*

Stand: Mai 2002