

# 1 Grundbegriffe

1. Was war Contergan<sup>®</sup> und wer war der Hersteller?
2. Warum gibt es in Deutschland überhaupt ein Arzneimittelgesetz?
3. Was war die wichtigste Neuerung im Arzneimittelgesetz nach den Contergan<sup>®</sup>-Vorfällen?

1. Contergan<sup>®</sup> war ein Beruhigungsmittel, das den Wirkstoff Thalidomid enthielt. Es wurde von dem Pharmaunternehmen Grünenthal aus Aachen entwickelt und vom 1. Oktober 1957 bis zum 27. November 1961 vertrieben. Aufgrund seiner fruchtschädigenden Wirkung führte es zu einer Häufung von schweren Fehlbildungen (Dysmelien) oder gar dem Fehlen (Aplasien) von Gliedmaßen und Organen bei Neugeborenen (Contergan<sup>®</sup>-Skandal). Die Zahl der Geschädigten wird auf 5000–10 000 Neugeborene geschätzt.
2. Das deutsche Arzneimittelgesetz regelt den Verkehr mit Arzneimitteln im Interesse einer ordnungsgemäßen und sicheren Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier. Bis 1961 gab es in Deutschland kein eigenes Arzneimittelgesetz, sondern Teile des Arzneimittelrechts wurden durch verschiedene Vorschriften geregelt, die in einer Vielzahl von Gesetzen und Verordnungen verteilt waren. Seit den Contergan<sup>®</sup>-Vorfällen wurden Forderungen nach einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit lauter. Das gerade zuvor verabschiedete Arzneimittelgesetz vom 8. Februar 1961 wurde zwar bis 1971 insgesamt 17-mal geändert, eine grundlegende Reform und damit eine neue Gesamtkonzeption wurden jedoch notwendig. Dies wurde mit dem Arzneimittelgesetz von 1976 umgesetzt, dieses trat am 1. Januar 1978 in Kraft.
3. Februar 1961 wurde zwar bis 1971 insgesamt 17-mal geändert, eine grundlegende Reform und damit eine neue Gesamtkonzeption wurden jedoch notwendig. Dies wurde mit dem Arzneimittelgesetz von 1976 umgesetzt, dieses trat am 1. Januar 1978 in Kraft.

### Allgemeines

Die Domäne der Pharmazeutischen Technologen in der Pharmazeutischen Industrie stellt die Entwicklung und Produktion der Arzneimittel dar. Pharmazeutische Technologen arbeiten neben den industrieüblichen Managementaufgaben häufig im Bereich der Entwicklung, der Kontrolle und an der Verbesserung der Herstellungsprozesse der Arzneiformen. Professoren im Bereich der Pharmazeutischen Technologie haben oft einen Teil ihres Werdeganges in der Pharmazeutischen Industrie verbracht oder pflegen enge Kooperationen mit den entsprechenden Unternehmen. Die entsprechend industrielastige Ausrichtung der Lehre, wie auch die Fragestellungen in der Staatsexamensprüfung lassen sich somit leicht verstehen.

Gerade die Arzneimittelentwicklung und die klinischen Prüfung sind wichtige Themen für die entsprechenden Hochschullehrer. Die Kenntnisse der Vorgehensweise bei der klinischen Entwicklung bilden zudem ein Querschnittsthema mit den Prüfungsfächern der klinischen Pharmazie und Pharmakologie.

## 2 Arzneimittelentwicklung und klinische Prüfung

1. Was wird während der Präformulierungsphase untersucht?
2. Warum ist die Präformulierungsphase für einen Wirkstoff so wichtig? Welche Vorteile könnten sich daraus für einen Pharmazeutischen Unternehmer ergeben?
3. An welchem Tier wird eine toxikologische Studie vorzugsweise durchgeführt?
4. Welche Tiere werden gerne für Pharmakokinetik-Studien eingesetzt?

1. In der Präformulierungsphase werden viele physikalische und physikalisch-chemische Eigenschaften des Wirkstoffs untersucht; z. B. - Löslichkeitsverhalten in verschiedenen Lösungsmitteln, - pK-Werte von Wirkstoffsäuren und -basen, - Kristallmodifikationen, - Hygroskopizität, - chemische Stabilität, - Verteilungsverhalten, - Wechselwirkungen mit wichtigen Hilfsstoffen und - die Zuordnung zu dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS).
2. Die Erkenntnisse der Präformulierungsphase können die sich anschließende Entwicklungsphase enorm erleichtern: identifizierte relevante Parameter aus der Präformulierungsphase beschleunigen die Entwicklung der Arzneiform bzw. des Arzneimittels.  
Im Allgemeinen werden die Daten, die während der Präformulierungsphase gewonnen werden, als Schlüssel zu einer schnellen Verfahrens- und klinischen Entwicklung gesehen.  
„Zeit ist Geld“: Das Ziel der pharmazeutischen Unternehmen ist ein möglichst schneller Zugang zum Markt.
3. Erste toxikologische Studien werden in der Regel an Nagern durchgeführt, wie Ratten und Mäusen (LD50-Studien).
4. Für Pharmakokinetik-Studien eignen sich z. B. Beagle-Hunde oder Primaten. In der Regel versucht man Studien an Primaten zu verhindern, da die Tierhaltung enorm schwierig und gefährlich für das Pflegepersonal ist.

1. Was versteht man unter dem Begriff Stabilisierung? Wodurch kann Instabilität bedingt sein?
2. Wie werden pharmazeutische Systeme im Allgemeinen stabilisiert? Zählen Sie einige allgemeine Beispiele auf!
3. Häufig werden Antioxidanzien zur Stabilisierung eingesetzt. Wie funktionieren Antioxidanzien?
4. Was verbirgt sich hinter dem Begriff Synergisten?
5. Zählen Sie typische Beispiele für Arzneiformen auf, die stabilisiert werden müssen! Warum muss dies erfolgen?

1. Bei der Stabilisierung wird ein instabiles System, z. B. Arzneiform, in einen stabilen Zustand überführt. Die Instabilität kann physikalische oder chemische Ursachen haben.
2. In der Regel werden den Systemen Hilfsstoffe zugesetzt (Stabilisatoren) oder sie werden unter bestimmten Bedingungen gelagert. Als Stabilisatoren können z. B. Substanzen eingesetzt werden, die eine Oxidation oder Phasentrennung verhindern. Häufig werden Arzneiformen unter Kühlung gelagert oder es kann eine Inertbegasung bei der Verpackung erfolgen.
3. Antioxidanzien werden in Arzneiformen eingesetzt, um die Oxidation empfindlicher Wirk- und Hilfsmoleküle zu verhindern. Die meisten Antioxidanzien wirken dabei als Radikalfänger: Sie reagieren mit den entstehenden Radikalen und bilden neue, weniger reaktive Radikale.
4. Synergisten werden in Kombination mit Antioxidanzien eingesetzt. Antioxidanzien wirken häufig als Radikalfänger, die Synergisten unterstützen die Antioxidanzien indem sie z. B. Schwermetalle komplexieren und somit den Beginn einer radikalischen Kettenreaktion verhindern.
5. Typische Beispiele sind - halbfeste, dermale Zubereitungen und - Lösungen. Dermale Zubereitungen sind häufig zu stabilisieren, weil sie ungesättigte Fette bzw. Fettsäuren enthalten, die oxidationsempfindlich sind. Die Zubereitungen können ranzig werden, was zu Hautirritationen führen kann. Bei Lösungen können Wirkstoffmoleküle durch Oxidation so verändert werden, dass sie pharmakologisch inaktiv sind oder gar eine schädigende Wirkung besitzen.

1. Welche Arten von Extraktionsmitteln können für Extrakte verwendet werden?
2. Nennen Sie konkrete Beispiele für die Extraktionsmittel und wie die entsprechenden Extrakte bezeichnet werden!
3. Die Extraktion mit überkritischen Gasen vereinigt bis zu einem gewissen Grad Merkmale der Destillation und Extraktion und wird gelegentlich sogar als Destraktion bezeichnet. Für welche Produkte wird dieses Verfahren in der Industrie im Allgemeinen eingesetzt?

1. Als Extraktionsmittel kommen Wasser, Alkohol sowie andere wässrige Flüssigkeiten und auch Öle in Frage.
2. Je nach Extraktionsmittel (lat. Menstrua) können verschiedene Extrakttypen unterschieden werden. Man unterscheidet: - kaltes Wasser: Kaltansätze (lat. Macerata), - heißes Wasser: Aufgüsse (lat. Infusa), Abkochungen (lat. Decocta), - Essigsäure: medizinische Essige (lat. Aceta), - Südwein: medizinische Weine (lat. Vina medicata), - Ethanol-Wasser-Gemische, reiner Ethanol, - fette Öle bzw. Neutralöle, - überkritische Gase (z. B. Kohlendioxid): Nähern sich in ihren Eigenschaften in diesem Zustand den Flüssigkeiten an und können so zum Auszug empfindlicher Inhaltsstoffe eingesetzt werden!
3. Die Extraktion mit überkritischen Gasen wird in der Industrie z. B. zur Herstellung von Produkten wie Hopfenextrakten, Gewürzextrakten oder auch zur Entkoffeinierung von Rohkaffee oder zur Entfettung von Pankreas eingesetzt.