

ZUSAMMENFASSUNG

Es kann sein, dass die Zusammenfassung nicht zu 100% korrekt!

PHARMAKOGNOSIE – Prof. Bauer

Studienplan für das Bachelorstudium Pharmazie:

§ 1 (1) Das Ziel des Bachelorstudiums Pharmazeutische Wissenschaften ist die Vermittlung grundlegender wissenschaftlicher Kenntnisse und Methoden in den wichtigsten Teilgebieten der Pharmazeutischen Wissenschaften sowie in fachlich nahestehenden Gebieten. Dieses Bachelorstudium führt zu einem ersten berufsqualifizierenden Hochschulabschluss, der zu qualifizierten Tätigkeiten in der Pharmazeutischen Industrie, an Hochschulen, anderen Forschungseinrichtungen oder Untersuchungseinrichtungen befähigt.

Arzneimitteldefinition nach europäischem Recht:

- Nach der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 1, sind als **Arzneimittel** definiert „*alle Stoffe oder Stoffkombinationen, die als **Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten** bezeichnet werden*“.
- Die Richtlinie legt weiterhin fest, dass „*alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen oder am tierischen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur **Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen oder tierischen Körperfunktion** angewandt zu werden, gleichfalls als Arzneimittel angesehen werden*“.

⇒ europaweit gültig! (nicht landesabhängig)

⇒ Nahrungsergänzungsmittel brauchen keine Zulassung, dürfen aber nicht zur Behandlung von Krankheiten verkauft werden.

Der Arzneischatz – Materia medica

Johann Adam Schmidt (1759 – 1809) gilt als Schöpfer der Bezeichnungen Pharmakognosie und Pharmakodynamik. Die Termini Pharmakognosie und Pharmakodynamik wurden zum ersten Mal in Schmidts 1811 „Lehrbuch der **Materia medica**“ publiziert. In dem Buch ist auf über 500 Seiten der gesamte damals verfügbare Arzneischatz - **vorwiegend pflanzliche Arzneimittel** - ausführlich und kritisch dargestellt.



Die Bezeichnung Pharmakognosie (gr.: pharmakon - Arzneimittel, auch Gift, gnosis -Kenntnis) wird heute übereinstimmend für die Beschäftigung mit biogenen Produkten, im Besonderen mit Arzneimitteln biologischer Herkunft, verwendet. Für die Forschung eröffnet sich damit ein breites Feld faszinierender Themen: von den Arzneistoff-liefernden Organismen (Viren, Pilze, Pflanzen, Tiere, Mensch) über deren Wirkstoffe bis hin zu pharmakologischen und zellulären Wirkmechanismen.

Das weiter zunehmende Interesse breiter Bevölkerungsschichten an pflanzlichen Produkten und Arzneimitteln fordert das Fach Pharmakognosie aber auch heraus, sich jetzt, 200 Jahre nach der Wortschöpfung Pharmakognosie, weiterhin mit angewandten Themen zu beschäftigen und sich für seriöse Information der Öffentlichkeit über **pflanzliche Arzneimittel** zu engagieren!

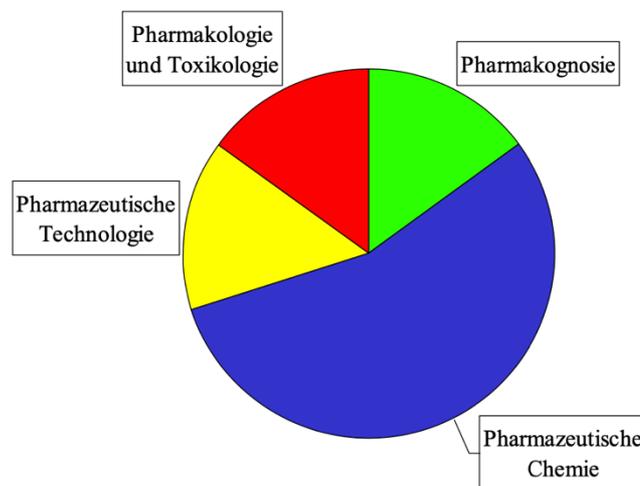
Von den weltweit vorkommenden 300 – 400.000 Arten höherer Pflanzen sind erst 5 bis 10% der Pflanzenarten hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkungen untersucht. Hier ist großes Potential vorhanden, das es noch zu erforschen gilt.

Materia medica (deutsch: heilende Substanz) ist die historische Bezeichnung für Textsammlungen über die Wirkung von Substanzen, deren Wirkungen in Materiae medicae beschrieben wurden, stammten aus den 3 Naturreichen (Pflanzen, Tiere, Mineralien) und wurden entsprechend geordnet.

Die therapeutisch genutzten Wirkstoffe (Arzneistoffe) stammen aus folgenden Bereichen:

- **unbelebte Natur**
→ keine Lebewesen sind beteiligt (z.B. Mineralien)
- **belebte Natur**
→ Pflanzen, Tiere, Bakterien, Pilze
- **chemische Synthese**
→ Vorgang, bei dem aus Elementen eine Verbindung oder aus einfach gebauten Verbindungen ein komplizierter zusammengesetzter neuer Stoff hergestellt wird.
- **Biotechnologie**
→ Anwendung von Wissenschaft und Technik auf lebende Organismen (z.T. auch Gentechnologie)

Die 4 pharmazeutischen



Kernfächer:

- Pharmakognosie:
= oder **Drogenkunde**, ist die Lehre von den biogenen – pflanzlichen oder tierischen – pharmazeutischen Drogen, Arzneimitteln und Giftstoffen. Sie ist ein Teilgebiet der Pharmazie und pharmazeutischen Biologie.
- Pharmazeutische Chemie:
= ist ein Teilgebiet der Pharmazie und der Pharmaforschung, der Wissenschaft von den Arzneistoffen und Arzneimitteln.
Die pharmazeutische Chemie ist das Spezialgebiet der Pharmazie, das sich mit den chemischen Eigenschaften von Arzneimitteln im weitesten Sinne beschäftigt. Eine besondere Rolle spielt die Analyse (der Nachweis) von Arzneistoffen und Arzneimitteln sowie die Synthese (die Herstellung) der Arzneistoffe. Nahestehende Gebiete sind die medizinische Chemie, die Pharmakologie und die Toxikologie.
- Pharmazeutische Technologie:
= ist ein wissenschaftlich-technischer Fachbereich, der sich mit der Herstellung von Arzneimitteln befasst.
Ein wesentlicher Teilbereich der pharmazeutischen Technologie ist die Arzneiformenlehre – Arzneiformen sind Zubereitungen der Arzneistoffe in einer bestimmten Form, z.B. als Tabletten.
Eine ältere Bezeichnung für die Zubereitung und Herstellung von Arzneimitteln ist die **Galenik** (benannt nach dem griechischen Arzt Galenos). Die Bezeichnung Galenik wird bei der traditionellen, handwerklichen Herstellung von Arzneimitteln ebenso verwendet wie in modernen Pharmaunternehmen. Der Begriff pharmazeutische Technologie bezieht sich in der Regel auf die moderne Arzneimittelproduktion.

- [Pharmakologie und Toxikologie:](#)

Pharmakologie => Lehre von den Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen und Lebewesen.

Forschungsgegenstand der experimentellen Pharmakologie ist die Wirkung von Substanzen im Organismus. In der Regel werden dabei neuartige Substanzen vor der Anwendung am Menschen in Tierversuchen erprobt.

Die klinische Pharmakologie hingegen befasst sich mit der Wirkung von Substanzen im menschlichen Organismus.

Teilgebiete: Pharmakokinetik, Phramakodynamik und Phramakogenetik

Toxikologie (toxikologia = „Giftkunde“) => Lehre von den Giften, den Vergiftungen und deren Behandlung.

Sie ist meist der Pharmakologie angegliedert. Wichtigstes Ziel der Toxikologie ist es, die Schädwirkungen einer Substanz bei akuter und chronischer Aufnahme bzw. Exposition zu identifizieren. Sie sind abhängig von der aufgenommenen Dosis und der Art der Applikation bzw. Exposition (oral, inhalativ, transdermal, parenteral etc.).

Toxikologische Studien werden entweder in vitro mit Zell- oder Gewebekulturen bzw. (OC) oder in vivo mit Versuchstieren durchgeführt.

Teilgebiete: Toxikokinetik und Toxikodynamik

Definition Pharmakognosie

= **Lehre von den biogenen** – pflanzlichen oder tierischen – **Arzneistoffen**

- gr. „**pharamkon**“ = Heilmittel, Gift, Zaubermittel
- gr. „**gignoskein**“ = erkennen, erfahren, kennenlernen
- lat. „**cognoscere**“ = kennen, kennenlernen, erkennen
- gr. „**bios**“ = Leben
- lat. „**genere**“ = schaffen, zeugen

Als Pharmakognosie (= interdisziplinäre Wissenschaft) wird die theoretische Lehre und Anwendung von pflanzlichen und tierischen (biogene Stoffe) Arzneimitteln sowie Giftstoffen verstanden. Sie ist ein Teilgebiet der pharmazeutischen Biologie und befasst sich, anders als die pharmazeutische Chemie, mit den aus lebenden Materialien gewonnenen Arzneimitteln.

Pharmakognosie kann als Vorläufer der heutigen, modernen Pharmazie verstanden werden und ist bis heute noch ein Teil der Pharmazie. Selbst in den ältesten naturwissenschaftlichen Schriften der orientalischen und europäischen Literatur kann man Lehrschriften aus dem Bereich der Pharmakognosie vorfinden. Damals war der **ursprüngliche Arzneischatz primär biogen**. In der Neuzeit wurde der Begriff der Pharmakognosie erstmals vom österreichischen Arzt *Anotheus Schneyder* in seinem Werk „*Analecta Pharmacognostica*“ verwendet. Heute wird der Begriff zunehmend durch den Terminus „pharmazeutische Biologie“ ersetzt.

Die heutige Pharmakognosie basiert auf folgenden Grundwissenschaften:

- Biologie (Botanik: Anatomie, Physiologie, Systematik, Genetik)
- Chemie (organische und analytische Chemie, Biochemie)
- Pharmakologie (Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Toxikologie)

Lehr und Forschungsinhalte:

- Von lebenden Organismen (Pflanze, Tiere, Mikroorganismen) gebildete Arzneistoffe/Arzneimittel (40 – 50%) der in der Österreich abgegebenen Pharmaka)
- Mittels Bio- und Gentechnologie gewonnene Arzneistoffe/Arzneimittel
- Grundlagen und Methoden der Kultivierung und Züchtung Arzneistoff liefernder Organismen
- Grundlagen der Methoden zur Gewinnung von Arzneidrogen und Reinsubstanzen inklusive Biotechnologie
- Analytik und Qualitätsbeurteilung biogener Arzneistoffe (pharmakobotanische, chemische, physikalische und biologische Untersuchungsverfahren)

- Identifizierung und Beurteilung biogener Gifte

Weitere Definitionen:

- ◆ **Arzneidrogen** („Drogen“, „Herbal Drugs“)
 - = getrocknete Pflanzen und Pflanzenteile, Algen, Pilze, Flechten, sowie Exsudate von Pflanzen (ätherische Öle, fettige Öle, Balsame, Harze, Gummen) die zur Anwendung als Arzneimittel bestimmt sind.
- ◆ **Arzneimittel** („Drugs“, „Medicinal Products“)
 - = Stoffe und Zubereitungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen Körper angewendet zu werden, um Krankheiten oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern oder zu verhüten.
- ◆ **Verschreibungspflichtige Arzneimittel** („Prescription drugs“)
 - = Arzneimittel, die nur gegen Rezept abgegeben werden dürfen. Grund: höhere Nebenwirkungsrisiko als bei nicht rezeptpflichtigen Arzneimitteln.
- ◆ **OTC – Arzneimittel** („Over the counter drugs“)
 - = Arzneimittel, die im Handverkauf auch ohne Rezept abgegeben werden dürfen („Selbstmedikation“)

Geschichte und Entwicklung

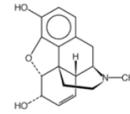
ursprüngliche Arzneischatz = biogen

- **China** ca. 2000 v.Chr.: ***Shennong Pentsao***
Chinesisches Buch über Ackerbau und Heilpflanzen, das älteste bekannte Buch über Heilpflanzen von Urkaiser Shennong.
- **Indien: *Ayurveda***
traditionelle indische Heilkunst/Alternativmedizin
- **Ägypten** 1500 v.Chr.: ***Papyrus ebers***
Das älteste bekannte medizinische Buch; Beschreibungen von Krankheiten und deren Symptome und Diagnosen.
- **Griechische Mythologie: *Asklepios = Äskulap = Gott der Heilkunst***
- **Griechenland** 460 v.Chr.: ***Hippokrates „Eid des Hippokrates“***
Hippokrates galt damals als der berühmteste Arzt des Altertums; Theorie der 4 Körpersäften; „Vater der (modernen) Medizin“, ärztliches Handeln, stellte er erstmalig über die Wirkungskraft priesterlicher Worte)
- **Persien** 980-1037 n.Chr.: ***Avicenna (Ibn Sina)***
Buch: „Kanon der Medizin“
- **1098-1179 *Hildegard von Bingen – Klostermedizin***
- **1240 „*Edikt von Salerno*“**
Friedrich der II.: Trennung von Arzt und Apothekerberuf
- **1493-1541 *Paracelsus*:**
„Die Dosis macht das Gift“ – „**Dosis facit venenum**“
- **1533: erster Lehrstuhl für Arzneimittel in Padua**

Entwicklung in die Moderne

- 1804: Isolierung von Morphin aus Opium

Durch den Apotheker **Friedrich Wilhelm Sertürner** (1783-1841). Morphin = schmerzstillendes, betäubendes Arzneimittel



- 1796-1809: „Begriff Pharmakognosie“

Der Wiener Professor für allgemeine Pathologie, Therapie und Materia medica **Johann Adam Schmidt** prägt den Begriff „Pharmakognosie“.

- 1811: erste Verwendung des Begriffes Pharmakognosie im Lehrbuch der Materia medica von **Wilhelm Joseph Schmidt, Wien**

- 1939: Gründung des Instituts für Pharmakognosie an der Universität Graz

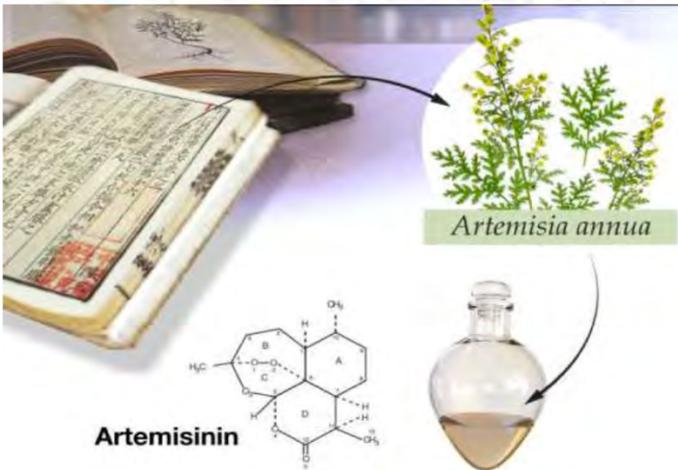
- 2004: Integration des Instituts für Pharmakognosie in das Institut für pharmazeutische Wissenschaften

- 2015: Nobelpreisträgerin für Physiologie oder Medizin – **Youyou Tu**



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015

William C. Campbell, Satoshi Ōmura, Youyou Tu



Youyou Tu searched ancient literature on herbal medicine in her quest to develop novel malaria therapies. The plant *Artemisia annua* turned out to be an interesting candidate, and Tu developed a purification procedure, which rendered the active agent, Artemisinin, a drug that is remarkably effective against Malaria.

Youyou Tu was born in 1930 in China and is a Chinese citizen. She graduated from the Pharmacy Department at Beijing Medical University in 1955. From 1965-1978 she was Assistant Professor at the China Academy of Traditional Chinese Medicine, from 1979-1984 Associate Professor and from 1985 Professor at the same Institute. From 2000, Tu has been Chief Professor at the China Academy of Traditional Chinese Medicine.

Tu Youyou ist eine chinesische Pharmakologie und Nobelpreisträgerin. Sie isolierte den zur Behandlung der Malaria eingesetzten sekundären Pflanzenstoff Artemisinin aus dem Einjährigen Beifuß. Der Einjährige Beifuß (*Artemisia annua*) ist eine Pflanzenart in der Gattung *Artemisia* aus der Familie der Korbblütler. Aus Einjährigem Beifuß, botanisch *Artemisia annua*, wird der Wirkstoff Artemisinin gewonnen.

Weidenrinde – Salicis cortex Ph.Eur.

- 1-2 mm dicke, manchmal röhrenförmig eingerollten Rindenstücke
- junge, im Erntejahr neu gebildete Zweige mit einem Durchmesser von < 10 mm



- medizinische Anwendung der Weidenrinde wurde bereits in der Antike von Hippokrates, Plinius, Dioskurides und Galen beschrieben
- Edward Stone berichtet 1763 von der Wirksamkeit bei fiebrigen Erkrankungen
- 1828 isolierte Johann Andreas Buchner das Phenolglykosid Salicin aus Weidenrinde als Wirksubstanz

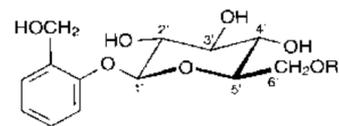
Stammpflanzen: Familie Salicaceae

- ✱ Salix purpurea L.
- ✱ Salix fragilis L.
- ✱ Salix daphnoides Vill.
- ◆ Standort der Weidenrinde: Malariagebiet bis nach Österreich
- ◆ Die Weidenrinde ist ein **Mittel gegen Malariafieber und Schmerzen**
- ◆ **zweihäusig**
- ◆ Weidenkätzchen im Frühjahr

Inhaltsstoffe der Weidenrinde

◆ Leitsubstanz Salicin 0,5 - 2,7% (glycosidierter Salicylalkohol)

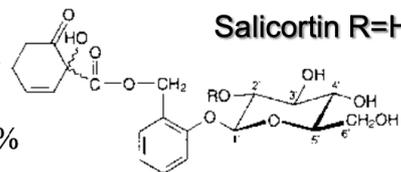
- R=COC₆H₅ Benzoylsalicin (Populin)
- R=COCH₃ Acetylsalicin (Fragilin)



Salicin R=H

◆ Salicortin 3 - 9%

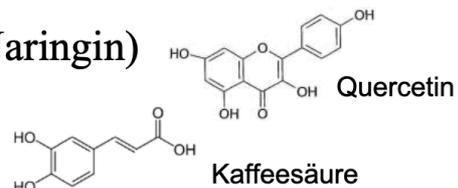
- R=COC₆H₅ Benzoylsalicortin (Tremulacin) < 1%
- R=COCH₃ Acetylsalicortin
- R=CO-(CH)₂-C₆H₅ Cinnamoylsalicortin 0,5 - 8,5%



Salicortin R=H

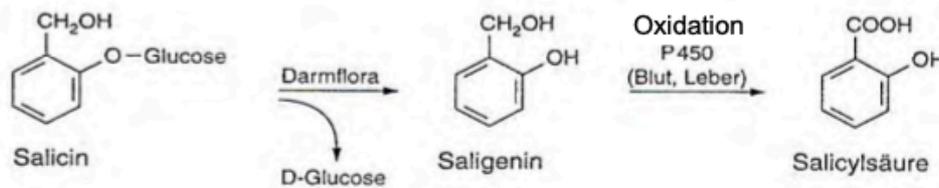
PhEur: mind. 1,5 % Salicylalkohol-Derivate, berechnet als Salicin

- ◆ Flavonoide (Quercetin, Luteolin, Naringin)
- ◆ Pflanzensäuren (z. B. Kaffeesäure)
- ◆ Catechingerbstoffe



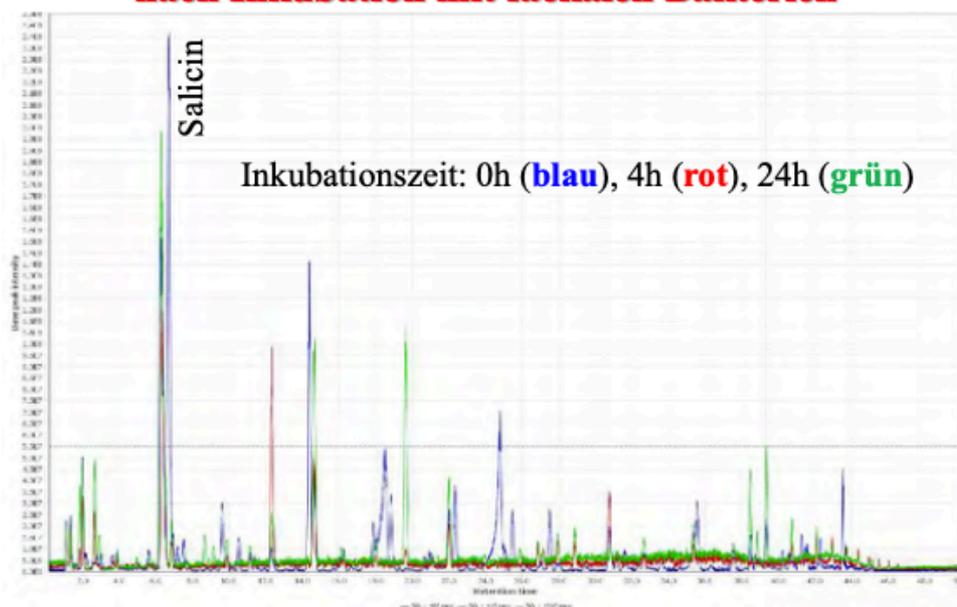
Salicin als „Prodrug“

- Durch enzymatische Abspaltung der Glucose erfolgt im Darm (β -Glucosidase) die Freisetzung des Salicylalkohols (= Saligenin) aus Salicin.
- Über die Blutbahn gelangt der Salicylalkohl in die Leber und wird dort zur eigentlich wirksamen **Salicylsäure** oxidiert.



→ Weidenrinde ist ein „Prodrug“

Veränderung des Metabolitenprofils von Weidenrindenextrakt nach Inkubation mit faekalen Bakterien



Eva Pferschy-Wenzig, Christine Moissl-Eichinger, Rudolf Bauer, 2015

BioTechMed
GRAZ

Salicylsäure = Spirsäure = extrem magenschädigend, keratolytisch
(hautschälend, heute v.a. verwendet zum Ablösen von Hornhaut)

Acetylsalicylsäure = Acetylsalicylsäure = ASS

Durch enzymatische Abspaltung der Glucose erfolgt im Darm (β -Glucosidase) die Freisetzung des Salicylalkohols (= Saligenin) aus Salicin. Über die Blutbahn gelangt der Salicylalkohl in die Leber und wird dort zur eigentlich wirksamen Salicylsäure oxidiert.

Anwendung und Dosierung der Weidenrinde

COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON SALIX, CORTEX

EMA/HMPC/295338/2007, 14 January 2009

Well-established use	Traditional use
Herbal preparation Dry extract (8-14:1) extraction solvent ethanol 70% V/V, 15% total salicin.	Herbal preparations <ul style="list-style-type: none">– Dry aqueous extracts (16-20:1; 8-16:1, 16:23-1)– Liquid extract (1:1), extraction solvent ethanol 25% V/V– Tincture (1:5), extraction solvent ethanol 25% v/v– Comminuted herbal substance– Powdered herbal substance
Herbal medicinal product used for the short-term treatment of low back pain.	Traditional herbal medicinal product used for the relief of: <ul style="list-style-type: none">– minor articular pain– fever associated with common cold– headache. <p>The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.</p>
The daily dose is 1572 mg dry extract (8-14:1) Not recommended for use in children and adolescents under 18 years of age	<ul style="list-style-type: none">– Dry aqueous extracts (16-20:1, 8-16:1): 600 mg twice daily– Dry aqueous extracts (16-23:1): 480 mg twice daily– Liquid extract (1:1): 1 to 3 ml, three times daily– Tincture (1:5): 15-24 ml per day– Comminuted herbal substance for herbal tea preparation: 1 to 3 g, three to four times daily– Powdered herbal substance: 260-500 mg three times daily– Contraindicated in children and adolescents < 18 years

Die Geschichte von Aspirin®

- 1828 Johann Andreas Buchner isoliert Salicin
- 1829 Henri Leroux isoliert Salicin in Kristallform
- 1838 Raffaele Piria stellt aus Salicin Salicylsäure her
- 1838 der Schweizer Pagenstecher isoliert aus den Blüten von Mädesüß (*Filipendula ulmaria*, *Spiriae ulmaria*) Salicylaldehyd
- der Deutsche Löwig oxidiert Salicylaldehyd zu Salicylsäure
- 1853 konnte der Straßburger Chemiker Charles Frederic Gerhardt erstmals Salicylsäure synthetisieren
- der Marburger Kolbe klärt die chemische Struktur der Salicylsäure auf
- 1874 Beginn der industriellen Produktion von Salicylsäure
- 1897 Felix Hoffmann, Chemiker der Firma Bayer, stellt durch Acetylierung von Salicylsäure Acetylsalicylsäure (ASS) her
- 1899 wurde das Warenzeichen ASPIRIN beim Kaiserlichen Patentamt in Berlin eingetragen



Therapeutisch genutzte Wirkstoffe aus der belebten Natur:

* tierischer Ursprung:

- ⇒ Arzneidrogen und Extrakte
- ⇒ Enzyme*
- ⇒ Hormone*

- ⇒ Sera und Impfstoffe
- ⇒ Proteine

* pflanzlicher Ursprung:

- ⇒ Arzneidrogen und Extrakte
- ⇒ Primäre Pflanzeninhaltsstoffe*

- ⇒ Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe *

* pilzlicher Ursprung:

- ⇒ Arzneidrogen und Extrakte

- ⇒ Reinstoffe (z.B. Antibiotika)*

* bakterieller Ursprung:

- ⇒ z.B. Antibiotika, Enzyme, Kohlenhydrate*

* = z.T. biotechnologische Herstellung

Beispiele biogener Arzneistoffe

→ natürlich vorkommend:

* von Bakterien:

- ⇒ **Vitamine** (z.B. Vitamin B₂, Riboflavin)
- ⇒ **Antibiotika** (z.B. Bacitracin, Rifamycin, Tetracyclin)
- ⇒ **Kohlenhydrate** (z.B. Dextran)
- ⇒ **Enzyme** (z.B. Streptokinase, Hyaluronidase)



* von Pilzen:

- ⇒ **Antibiotika** (z.B. Penicillin)
- ⇒ **Alkaloide** (z.B. Ergotamin)
- ⇒ **Enzyme** (z.B. Amylasen, Lipasen, Proteasen)



* von Pflanzen:

- ⇒ **Primärstoffe** (z.B. Polysaccharide)
- ⇒ **Sekundärstoffe** (z.B. Morphin)



→ mit Enzymen modifiziert (Bikonversion):

- * mithilfe der Enzyme von Bakterien: z.B. Prednisolon, Ascorbinsäure, Ephedrin

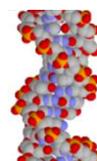
- * mithilfe der Enzyme von Pilzen: z.B. Cortisol, Sexualhormone



→ Gentechnologisch gewonnen:

- * naturidentisch: z.B. Humaninsulin

- * modifizierte Naturstoffe, „Muteine“: z.B. Insulin Lispro



Die Natur als Quelle von Arzneistoffen

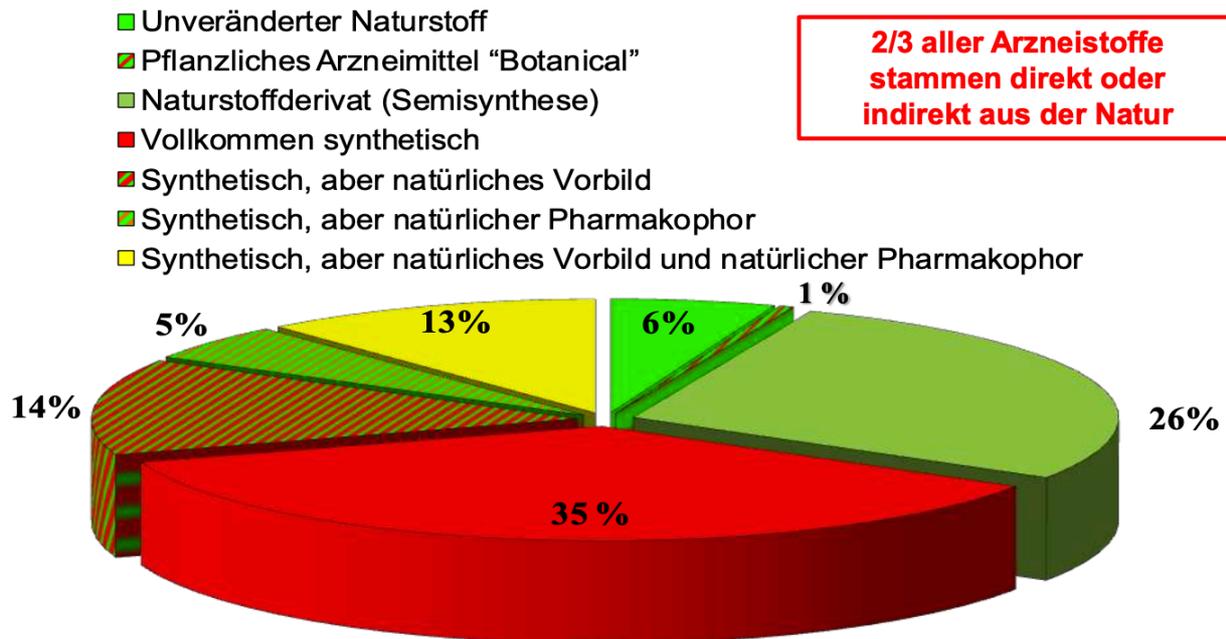
Arzneimittel und Heilmittel aus der Natur stehen bei der Bevölkerung hoch im Kurs. Demgegenüber ist wenig bekannt, dass sich auch die Wissenschaft intensiv mit diesen „natürlichen Heilmitteln“ befasst. Als „**Pharmakognosie**“ ist es ein Lehr- und Forschungsgegenstand im Rahmen der Pharmazie. Der Begriff Pharmakognosie wurde in Wien geprägt und wird weltweit an den Universitäten und in pharmazeutischen Fachkreisen verwendet. Jede Apothekerin, jeder Apotheker muss im Rahmen seines Pharmaziestudiums Übungen, Vorlesungen und Prüfungen aus Pharmakognosie absolvieren. Nutzung der Erfahrung in der Anwendung von Arzneipflanzen.

„Combinatorial chemistry ... as a rainforest surrogate... “ – J.C. Hogan, *Nature Biotech.* 15, 328 (1997)

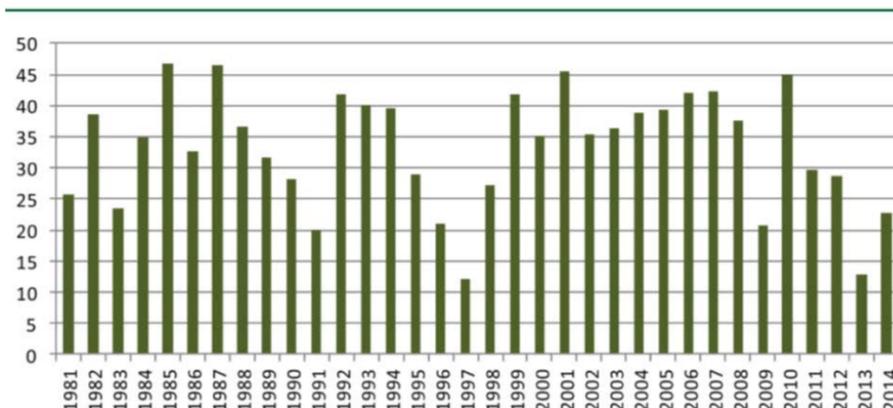


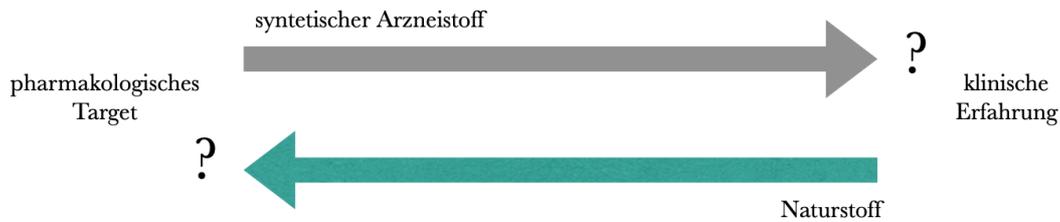
Von der FDA 1981 – 2014 neu zugelassene niedermolekulare Arzneistoffe (n = 1211)

David J. Newman and Gordon M. Cragg, *J. Nat. Prod.* 2016, 79, 629–661



PERCENTAGE OF NATURAL PRODUCTS OR DERIVATIVES OF NEW DRUGS DURING 1981–2014
David J. Newman and Gordon M. Cragg, *J. Nat. Prod.* 79: 629–661 (2016)





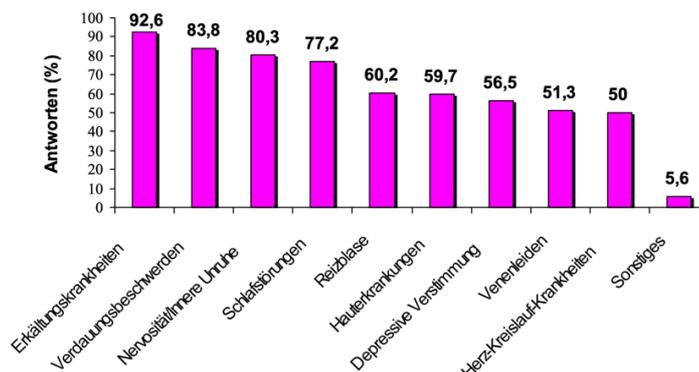
Phytopharmaka als biogene Arzenimittel

- ◆ **Phytopharmaka** (pflanzliche Arzneimittel; Herbal medicinal product) enthalten im Unterschied zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln, pharmazeutisch bearbeitete Zubereitungen (z.B. Extrakte) aus Arzneipflanzen.
- ◆ Sie werden in den üblichen modernen Arzneiformen wie **Tropfen, Tabletten, Dragees, Kapseln** etc. angeboten, aber auch in Form des **klassischen Tees**.
- ◆ In der **Phytotherapie** kommt damit das gesamte Stoffgemisch der Pflanzen zum Einsatz.
- ◆ Phytopharmaka sind Bestandteil der modernen Arzneitherapie. Ihre **Wirksamkeit** kann durch pharmakologische und klinische Studien aber auch durch die Nutzung fachlicher Erfahrungswissen belegt werden.
- ◆ Für pflanzliche Arzneimittel gelten, wie für alle anderen Arzneimittel, bei der Zulassung die rechtlichen Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes.

Was fällt nicht unter die Definition „Phytopharmaka“?

- **Aus Pflanzenextrakten isolierte Einzelstoffe**
- Beispiel: Digitoxin, Atropin, Morphin, etc.
- **Nahrungsergänzungsmittel, Diätetika, Lebensmittel und Kosmetika**
- sind überwiegend zur Ernährung und zum Genuss oder für kosmetische Zwecke bestimmt
- unterliegen der Lebensmittelgesetzgebung
- **Homöopathika**
- stellen eigene Therapieform dar (*Samuel Hahnemann: similia similibus curentur*)
- **Anthroposophische Arzneimittel**
- stellen eigene Therapieform dar (*Rudolf Steiner*)

Umfrage: „Bei welchen der folgenden Erkrankungen bzw. Beschwerden bevorzugen Sie pflanzliche Arzneimittel?“

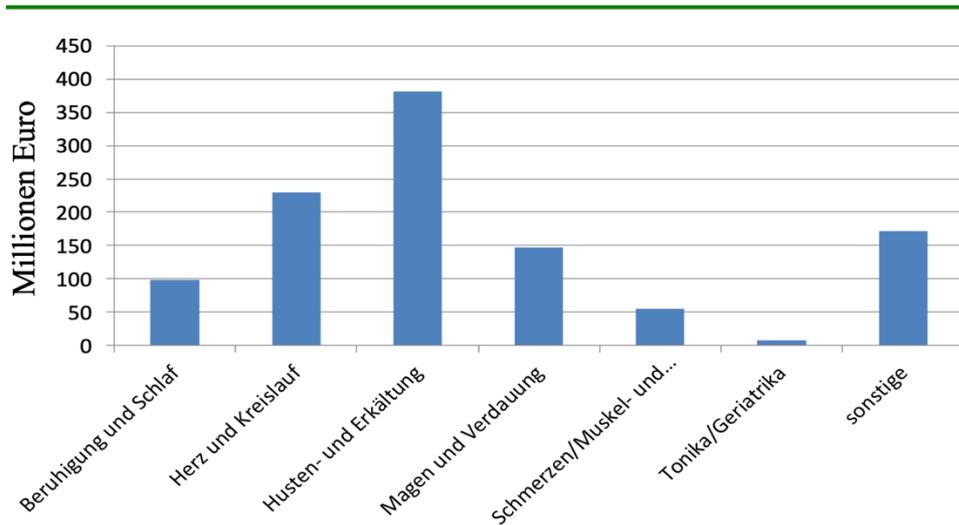


Marktbedeutung pflanzlicher Arzneimittel in Europa

Der europäische Markt für pflanzliche Arzneimittel wird von IMS International auf etwa 5,5 Milliarden US-\$ (Endverbrauchspreise) geschätzt. In Deutschland und Frankreich, werden nach Schätzungen von IMS International 44 bzw. 28% der Umsätze des europäischen Phytopharmaka-Marktes getätigt.

Selbstmedikation

Umsatzstärkste Indikationsbereiche mit pflanzlichen Arzneimitteln 2013 in niedergelassenen Apotheken in Deutschland (ohne Versandhandel)



Aufgaben der PharmazeutInnen in Bezug auf biogene Arzneistoffe

- ◆ Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung von biogenen Arzneistoffen
- ◆ Herstellung, Lagerung, Prüfung und Abgabe von biogenen Arzneimitteln, sowie Beratung in der Apotheke

Typische Phytopharmaka:

- Johanniskraut
- Pestwurz
- Traubensilberkerze
- Hopfen
- Ginko
- Baldrian
- Weißdorn

Wichtige Definitionen für Pharmazeuten:

Biogene Wirkstoffe sind Drogen, aus ihnen hergestellte Zubereitungen, isolierte reine Arzneistoffe oder Arzneistoffgemische, biogene Gifte und Diagnostika sowie andere von lebenden Organismen produzierte Arzneistoffe, z. B. Antibiotika, Blutpräparate, Zytokine, Enzyme, Hormone, Immunglobuline, Immunsereen, Impfstoffe, monoklonale Antikörper und Vitamine.

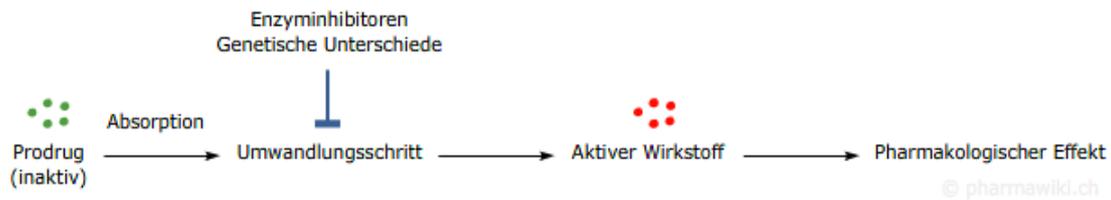
Heute ist der Begriff Pharmakognosie in einigen Ländern durch die Bezeichnungen Pharmazeutische Biologie (im engeren Sinne) ersetzt worden. Dadurch wollte man die Entwicklung der Pharmakognosie von der pharmazeutischen Warenkunde, als die sie im 19. Jahrhundert verstanden wurde, zur modernen Wissenschaft deutlich machen. In einigen Ländern, besonders in Frankreich, wird anstelle von Pharmakognosie auch heute noch der im Mittelalter übliche Begriff *Materia medica* verwendet. Er wird vom Titel der lateinischen Übersetzung des Werkes des griechischen Arztes Dioskurides Pedanios (um 70 n. Chr.) abgeleitet, der über 600 Arzneipflanzen beschrieb.

Die Bezeichnung Pharmakognosie ist aus den griechischen Worten *φάρμακον* (Heilmittel, Gift) und *γνῶσις* (Kenntnis) zusammengesetzt. Sie wurde vermutlich erstmals von dem Wiener Professor für Allgemeine Pathologie, Therapie, *Materia medica* und Rezeptierkunst J. A. Schmidt (1759–1809) in seinem Lehrbuch der *Materia medica*, erschienen 1811, verwendet.

https://www.ciando.com/img/books/extract/3804729703_lp.pdf

- ◆ **Pflanzliche Drogen** bestehen im Allgemeinen aus noch unverarbeiteten, ganzen, zerkleinerten oder zerbrochenen Pflanzen, Pflanzenteilen, Algen, Pilzen oder Flechten und werden gewöhnlich in getrocknetem, manchmal auch im frischen Zustand verwendet.
- ◆ **Arzneidrogen („Drogen, Herbal Drugs“):**
 - ⇒ Getrocknete Pflanzen/Pflanzenteile, Algen, Pilze, Flechten, Exsudate (Ausscheidung von Substanzen wie ätherische Öle, fette Öle, Balsame, Harze, Gummien) einer Pflanze
 - ⇒ Anwendung als Arzneimittel
 - ⇒ Nicht zu verwechseln mit „Rauschgift“
- ◆ **Arzneimittel („Drugs“, „Medicinal Products“)**
= Stoffe/Zubereitungen, die dazu bestimmt sind, am oder im menschlichen Körper angewendet zu werden, um Krankheiten oder krankhafte Beschwerden zu heilen/lindern/verhüten.
- ◆ **Prodrug** = ist die inaktive oder weniger aktive Vorstufe eines Arzneistoffs, die erst im Körper, d.h. in vivo durch Stoffwechselforgänge in die aktive Wirksubstanz überführt wird. Der Begriff wurde 1958 von Adrien Albert eingeführt. Es wird geschätzt, dass heute bis zu 10% aller Wirkstoffe im Handel Prodrugs sind.

Nicht alle pharmazeutischen Wirkstoffe sind direkt wirksam. Einige müssen zuerst durch einen enzymatischen oder nicht-enzymatischen Umwandlungsschritt im Körper in die aktive Substanz überführt werden. Dabei handelt es sich um die sogenannten *Prodrugs*. Der Begriff wurde 1958 von Adrien Albert eingeführt. Es wird geschätzt, dass heute bis zu 10% aller Wirkstoffe im Handel Prodrugs sind.



Vorteile des Prodrug-Konzepts:

Es existieren zahlreiche Gründe, weshalb Wirkstoffe als Prodrugs entwickelt werden. Mit diesem Ansatz lässt sich ein schlechter Geschmack verbessern (z.B. Chloramphenicol) und die Löslichkeit einer lipophilen Substanz kann erhöht werden (z.B. Valganciclovir). Eine häufige Ursache für das Design von Prodrugs liegt in der Verbesserung der Absorption und der Bioverfügbarkeit (z.B. Enalapril).

Nachteile von Prodrugs:

Prodrugs, welche von Enzymen wie beispielsweise den CYP450-Isoenzymen aktiviert werden, sind anfällig für interindividuelle Unterschiede und für Arzneimittel-Wechselwirkungen. Ist ein Enzym nicht ausreichend aktiv oder wird es von einem Inhibitor blockiert, kann der aktive Wirkstoff nicht in einem ausreichenden Mass gebildet werden und der gewünschte Effekt tritt nicht ein.

Oft sind Prodrugs an einen sogenannten Carrier (Träger) gekoppelt, der im Organismus abgespalten wird. Man spricht von *carrier-gebundenen Prodrugs*.

Durch Prodrugs lässt sich ein schlechter Geschmack verbessern und die Löslichkeit einer lipophilen Substanz kann erhöht werden. Acetylsalicylsäure ist z.B. ein Prodrug.

Prodrugs dienen hauptsächlich der Verbesserung der Pharmakokinetik eines Medikaments, zum Beispiel der Verbesserung der Resorption und damit der Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs.

Weitere Namen für Acetylsalicylsäure:

- ASS
- 2-Acetoxybenzoesäure
- 2-Acetoxybenzencarbonsäure
- Essigsäuresalicyl ester
- Acetylsalicylsäure

Geschichte:

Am Anfang war die Weidenrinde, Extrakte und Aufgüsse halfen bereits in der Antike gegen Fieber und Schmerzen. 1828 erhielt der Münchner Pharmazieprofessor *Johann Andreas Buchner* nach alkoholischer **Extraktion der Weidenrinde** eine gelbliche Masse, die er **Salicin** (von lat. Salix = Weide) nannte. Ein Jahr später wandelte der französische Apotheker *Leroux* Salicin in eine reinere kristalline Form um. Der italienische Chemiker *Raffaele Piria* oxidierte im Jahre 1838 an der Sorbonne in Paris Salicin mit Dichromat. Dabei erhielt er neben einem Zucker eine aromatische Substanz (Salicylaldehyd), die er durch Destillation abtrennte und anschließend mit ätzender Pottasche umsetzte. Das Produkt war eine **Carbonsäure**, die er "Acide salicylice", **Salicylsäure**, nannte. Die Synthese der Salicylsäure gelang schließlich 1859 dem deutschen Chemiker Hermann Kolbe (1818-1884). Nun konnte Salicylsäure synthetisch erzeugt und damit die steigende Nachfrage befriedigt werden. Bei Langzeitbehandlung gegen Rheuma stellten sich jedoch unerwünschte Nebenwirkungen - **Belastungen der Magenschleimhaut** - ein. Außerdem hatte die Salicylsäure einen scheußlichen bitteren Geschmack.



Der Chemiker und Apotheker **Felix Hoffmann**, entwickelte 1897 Acetylierung ein bekömmliches Mittel: **Acetylsalicylsäure**. Dem Medikament aus diesem Wirkstoff, gab Hoffmann den Namen **ASPIRIN®**.

„A“ → **Acetyl**, einem Bestandteil des Begriffes der Grundsubstanz,

„spir“ → **Spirsäure**

„in“ → als **gebräuchliches Suffix der chemischen Namensgebung** dieser Zeit

- 1899: Aspirin® kommt zunächst als Pulver auf den Markt. Abgefüllt in großen Glasflaschen liefert Bayer das Arzneimittel an die Apotheken. Dort wird eine Menge von 500 mg des Pulvers abgemessen und in kleinen Papiertütchen an die Patienten weitergegeben. Bereits ein Jahr später bietet Bayer das Analgetikum als eines der ersten Medikamente überhaupt in der klassischen Tablettenform an.
- 1909: Nach nur einem Jahrzehnt macht Bayer rund 30 Prozent seines weltweiten Umsatzes mit Aspirin® in den USA; ein Jahr später ist es bereits mehr als ein Drittel. Die Marke ist damit eines der zehn am häufigsten verschriebenen Medikamente in Amerika.
- 1924: Aspirin® wird weltbekannt: Überall auf der Welt wird auf Fahrzeugen für das Bayer-Produkt geworben.
- 1950: Aspirin® taucht erstmals als meistverkauftes Schmerzmittel im Guinness Buch der Rekorde auf.
- 1969: Eine Schachtel Aspirin® fliegt an Bord der Raumfähre Apollo 11 bis zum Mond.
- 1971: Der britische Pharmakologe Sir John R. Vane entschlüsselt erstmals das Wirkprinzip der Acetylsalicylsäure.
- 1977: Eine amerikanische Studie belegt erstmals, dass Acetylsalicylsäure Schlaganfall vorbeugen kann.

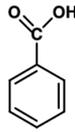
Chemische Eigenschaften:

Das Gesamtmolekül hat einen hydrophilen und einen lipophilen Anteil. Acetylsalicylsäure liegt als weißes Pulver vor oder bildet flache bis nadelförmige Kristalle mit schwachem Geruch nach Essigsäure. Der pKs-Wert beträgt 3,5. Acetylsalicylsäure ist gut löslich in Ethanol, Alkalilauge, aber schlecht löslich in Benzol oder kaltem Wasser. Die Wasserlöslichkeit steigt erheblich beim Erwärmen.

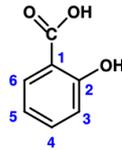
Einsatzgebiete:

Acetylsalicylsäure wird nicht nur als **Schmerzmittel**, zur **Fiebersenkung** und als **Antirheumatikum** eingesetzt, sondern v. a. auch zur Hemmung der **Thrombozytenaggregation** und damit zur Vorbeugung von erneuten Herzinfarkten und Schlaganfällen bei bekannten arteriosklerotischen Gefäßveränderungen verwendet. Ebenfalls kommt es als Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz

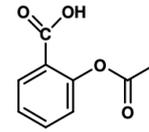
Acetylsalicylsäure – Benennung:



Namen: Benzoessäure (**Trivialname**)
Benzencarbonsäure



2-Hydroxybenzoessäure
2-Hydroxybenzencarbonsäure
Salicylsäure



2- Acetoxybenzoessäure
2-Acetoxybenzencarbonsäure
Acetylsalicylsäure
Essigsäuresalicylester



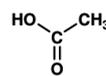
Benzen
Trivialname



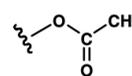
Carbonsäure
Suffix



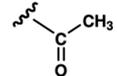
Hydroxy
Präfix



Essigsäure
Trivialname

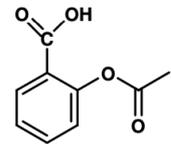


Acetoxy
Präfix

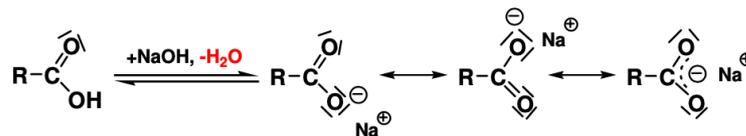


Acetyl
Präfix

Acetylsalicylsäure



Carbonsäuren reagieren mit basischen Verbindungen (z.B. NaOH) unter Salzbildung (Dissoziation).



Dadurch steigt bei in Wasser schwer löslichen, lipophilen Säuren die Wasserlöslichkeit dramatisch. Im Gegenzug sinkt die Löslichkeit in lipophilen Lösungsmitteln stark.

Acetylsalicylsäure: Löslichkeit ca. 2,5g / 1000ml Wasser

ASS-Natriumsalz: Löslichkeit ca. 1000g / 1000ml Wasser

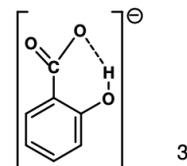
Die Acetylsalicylsäure ist eine aromatische Carbonsäure mit einem pK_s -Wert von ca. 3,5 und damit etwas stärker sauer als Ameisensäure (pK_s ca. 3,8), aber schwächer sauer als Salicylsäure ($pK_s(1)$ = ca. 2,8).

Je höher der pH-Wert einer Lösung ist, umso höher ist auch der Dissoziationsgrad einer Säure.

Für ASS beträgt der Dissoziationsgrad bei pH 1,5 ca. 1%

pH 3,5 50%

pH 5,5 ca. 99%.



lipophil = fettlöslich
hydrophil = wasserlöslich

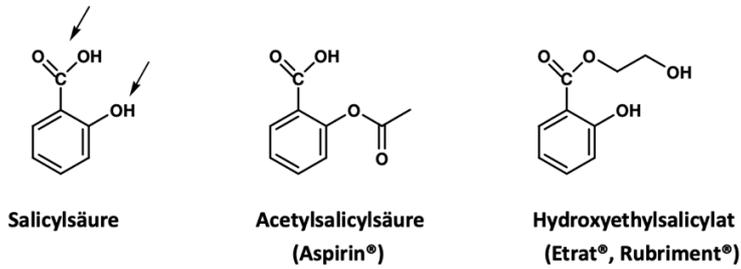
Je niedriger der pK_s -Wert ist, desto saurer die Carbonsäure

Wirkungen	Indikationsgebiete	
analgetisch	schmerzstillend	Schmerzen
antipyretisch	fiebersenkend	Fieber
antiphlogistisch	entzündungshemmend	Entzündungen
thrombozytenaggregationshemmend (Blutgerinnung ↓)		Herzinfarkt- und Schlaganfallprophylaxe

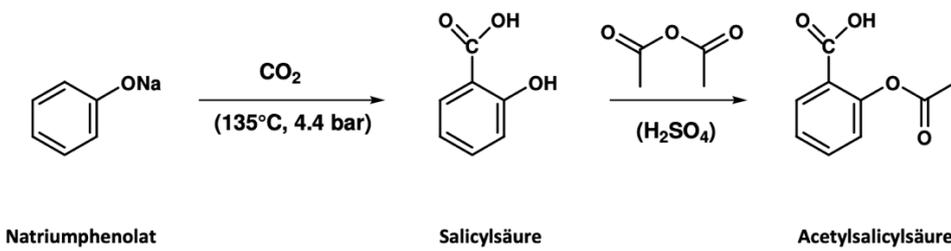
Geschichte der Synthese von Acetylsalicylsäure

Gezieltes Design

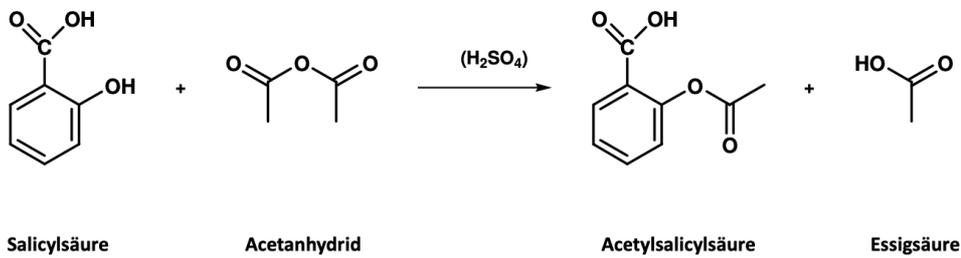
⇒ Derivatisierung von wirksamen Synthetika bzw. Naturstoffen



Synthese von ASS



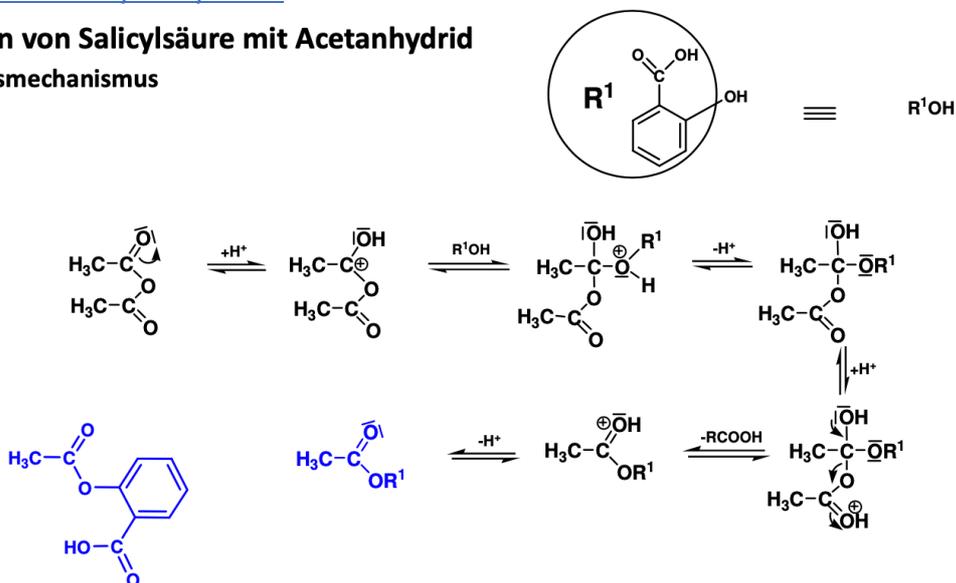
Reaktion von Salicylsäure mit Acetanhydrid



Synthese von Acetylsalicylsäure

Reaktion von Salicylsäure mit Acetanhydrid

Reaktionsmechanismus



SYNTHESE VON ACETYLSALICYSÄURE

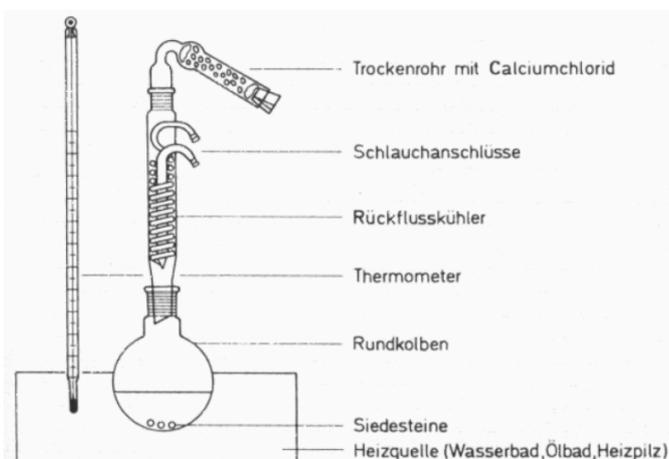
Reaktion von Salicylsäure mit Acetanhydrid

Arbeitsvorschrift

Salicylsäure wird über Nacht mit Phosphorpentoxid (eigentlich: Tetraphosphordecaoxid P_4O_{10}) getrocknet. 13,81 g (0,100 mol) Salicylsäure (molare Masse 138,12) werden mit 12,30 g (0,120 mol) frisch destilliertem Acetanhydrid (molare Masse 102,09; Kp. 139°C) in einem 100 ml Einhalsrundkolben vermengt. Nach Zugabe von 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wird ein Rückflusskühler mit Trockenrohr aufgesetzt und das Abklingen der exothermen Reaktion abgewartet. Dann wird zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 Stunden bei einer Heizbadtemperatur von 95°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 30 ml Eiswasser gegossen. Das Produkt fällt als Feststoff aus und wird abgesaugt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Umkristallisation aus Wasser / Dioxan im Verhältnis 1:1. Man erhält 14,48 g (80% d. Th.) Acetylsalicylsäure (molare Masse 180,16). Die farblosen Nadeln weisen einen Schmelzpunkt von 137°C auf.

Syntheseapparatur



Dünnschichtchromatographie (DC, TLC)

Die **Dünnschichtchromatographie (DC oder TLC, englisch *thin layer chromatography*)** ist ein physikalisch-chemisches-Trennverfahren, das zur Untersuchung der Zusammensetzung von Proben genutzt wird. Besonders vorteilhaft bei dieser chromatographischen Methode ist der geringe apparative Aufwand, die Schnelligkeit, die hohe Trennleistung und der geringe Substanzbedarf. Eingesetzt wird sie z.B. zum raschen **Nachweis der Reinheit einer Substanz** oder der **Überprüfung der Identität** mit einer Referenzsubstanz. Auch die Verfolgung des Reaktionsverlaufes von chemischen Umsetzungen im Labor ist mit wenig Aufwand möglich.

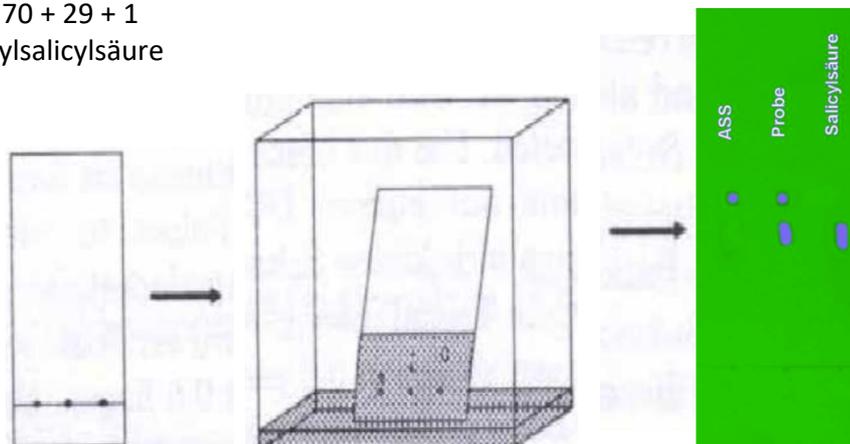
- ⇒ **Verfolgung des Reaktionsfortschritts:** War die Umsetzung vollständig?
- ⇒ **Reinheitskontrolle von Acetylsalicylsäure:** Enthält die zerstampfte ASS-Tablette bereits Salicylsäure?

Trägermaterial: Kieselgel-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator (F_{254})

Fließmittel: $CHCl_3$ / Aceton / conc. $HCOOH = 70 + 29 + 1$

Vergleichssubstanzen: Salicylsäure und Acetylsalicylsäure

Detektion: UV bei 254 nm





Zur Untersuchung kleiner Substanzmengen, die in Lösung vorliegen, wird meist eine Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Die stationäre Phase ist als dünner Überzug auf eine Trägerplatte oder -folie aufgetragen. Die Substanz wird am unteren Ende der Platte aufgegeben und die Platte in ein Gefäß gestellt, dessen Boden mit dem Laufmittel bedeckt ist. Das Laufmittel steigt langsam in der stationären Schicht auf und nimmt die einzelnen Bestandteile unterschiedlich weit mit. Hat das Laufmittel die Oberkante der Platte erreicht, wird die Platte dem Gefäß entnommen und getrocknet. Bei gefärbten Substanzen kann die Laufstrecke direkt ausgemessen werden, sind sie farblos, besprüht man die Platte zunächst mit einem spezifischen Reagenz oder betrachtet sie unter UV-Licht.

Die für die jeweilige Substanz charakteristische Kenngröße ist der **R_f-Wert**. Er wird aus den Laufstrecken der Substanz ($x_{Substanz}$) und der des Laufmittels (x_{LM}) berechnet:

$$R_f = x_{Substanz} / x_{LM}$$

Im abgebildeten Beispiel werden die Inhaltsstoffe einer Schmerztablette zunächst in Chloroform gelöst und dann dünnenschichtchromatographisch aufgetrennt. Auf die DC-Platte wird links das Gemisch, daneben als Referenz je eine Lösung der einzelnen Substanzen (Coffein, Paracetamol und Acetylsalicylsäure) aufgetragen. Die Platte wird in die etwa 5 mm hoch mit Laufmittel gefüllte Trennkammer gestellt. Kurz bevor das Laufmittel die Oberkante erreicht hat (nach 10-15 Minuten), wird die Platte entnommen und getrocknet. Unter einer UV-Lampe werden die Proben sichtbar, die Laufstrecken können ausgemessen werden.

Infrarot (IR) – Spektroskopie

Durch Absorption von Infrarotstrahlung, werden Molekülschwingungen angeregt. Bei Valenzschwingungen ändert sich die Bindungslänge. Sie haben höhere Frequenzen als Deformationsschwingungen, bei denen sich die Bindungswinkel ändern. Die Wellenzahl $\bar{\nu}$ der absorbierten Strahlung wird ermittelt und liefert wertvolle Informationen über funktionelle Gruppen. Die für die Strukturaufklärung organischer Moleküle besonders nützlichen Absorptionsbanden liegen im Bereich $\lambda = 2,5 - ca. 15\mu m$.

Zusammenhang zwischen λ und $\bar{\nu}$: $\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} [cm^{-1}]$

Diesen Wellenlängen(λ)-Werten entsprechen daher folgende Wellenzahlen: $\bar{\nu}(cm^{-1}) = 4000 - ca. 650$

Die Infrarotstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung. Sie schließt sich an das langwellige, also das „rote Ende“ des sichtbaren Spektralbereichs an (*lat.* „infra“ = unter, unterhalb). Eine Einordnung in das gesamte Spektrum elektromagnetischer Strahlungen zeigt Abb. 1.

	Kosmische strahlen	Gamma-strahlen	Röntgen-strahlen	Ultra-violett	Sichtbar	Nahes IR	Infrarot	Fernes IR	Mikro-wellen	Fernseh-/Radio-wellen
$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)		10 ¹⁰	10 ⁸	10 ⁶	25.000	14.200	4.000	650	12	0,05
λ (nm)		10 ⁻⁴	10 ⁻²	1	400	700	2.500	15.400	830.000	2x10 ⁸
		Anregung bindender Elektronen und Ionisation		Anregung nicht bindender Elektronen		Obertöne von Molekülschwingungen	Molekülschwingungen	Molekülrotationen		

Abb. 1 Bereiche elektromagnetischer Strahlung

Durch IR-Licht werden Molekülschwingungen angeregt. Die Schwingungsfrequenz ist dabei abhängig von den schwingenden Massen und der Bindungsstärke. Über die Lage der Absorptionsbanden erhält man so eine Information über funktionelle Gruppen des Moleküls.

Die spektroskopische Lage einer elektromagnetischen Strahlung kann durch ihre Wellenlänge λ oder durch deren reziproken Wert $\bar{\nu}$ = Wellenzahl charakterisiert werden. Die Wellenzahl gibt die Anzahl der Schwingungen pro Längeneinheit an. Bei IR-Spektren hat sich heutzutage die Angabe der Wellenzahlen durchgesetzt. Sofern Sie zu Vergleichszwecken ältere Literaturspektren heranziehen wollen, in denen die Banden gegen die Wellenlänge aufgetragen sind, so bedenken Sie, dass die Auftragung gegen die Wellenzahl zu einer Spreizung im kurzwelligen Bereich führt und es deshalb eines geschulten Blicks bedarf, um es mit einem gegen die Wellenlänge aufgetragenen Spektrum vergleichen zu können. Wegen der beiden folgenden Beziehungen:

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} = \frac{\nu}{c} \text{ (in cm}^{-1}\text{)}$$

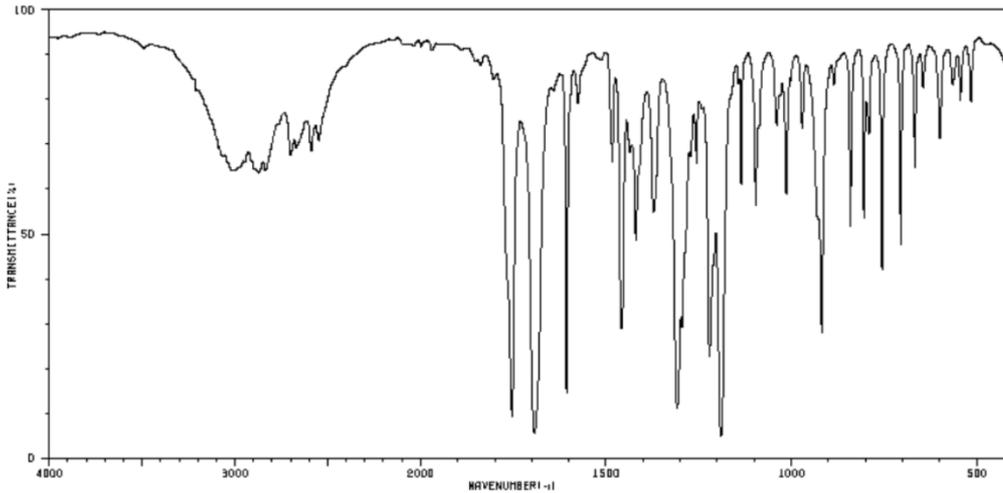
$$E = h \nu$$

- λ = Wellenlänge
- $\bar{\nu}$ = Wellenzahl
- ν = Frequenz
- c = Lichtgeschwindigkeit
- E = Energie
- h = Plancksches Wirkungsquantum

IR – Spektrum von ASS

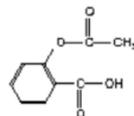
WELLENZAHL	SCHWINGUNG	WELLENZAHL	SCHWINGUNG
3200–2600	– O – H Valenz assoziiert CS	1606–1483	Ringschwingung Aromat
3100–3000	= C – H Valenz	1372	– CH ₃ Deformation
3000–2800	– CH ₃ Valenz	~1200	– C – O Valenz / – C – O – C Valenz
1754	– C = O Valenz CS – Ester	928	– O – H ... O Deformation CS
1693	– C = O Valenz CS	756	= C – H Deformation

IR-Spektrum von ACETYSALICYLSÄURE



Wellenzahl	Schwingung
3200-2600:	-O-H-Valenz assoziiert CS
3100-3000:	=C-H-Valenz
3000-2800:	-CH ₃ -Valenz
1754:	-C=O-Valenz CS-Ester
1693:	-C=O-Valenz CS
1606-1483:	Ringschwingung Aromat
1372:	-CH ₃ -Deformation
~1200:	-C-O-Valenz / -C-O-C-Valenz
928:	-O-H ... O-Deformation CS
756:	=C-H-Deformation

3006	62	2589	66	1436	66	1222	21	918	26
2983	62	2548	68	1420	47	1190	4	841	50
2891	82	1754	9	1372	53	1136	58	805	52
2872	62	1693	5	1308	10	1096	66	765	41
2834	62	1606	14	1295	28	1014	57	706	46
2701	86	1483	64	1272	84	971	70	667	52
2670	66	1469	27	1257	64	928	52	600	68



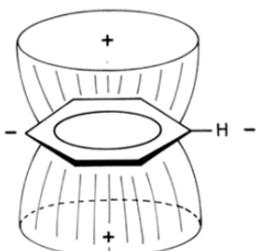
12

NMR – Spektroskopie

Atomkerne, die einen Kernspin besitzen (¹H, ¹³C, ...), richten in einem Magnetfeld ihr magnetisches Moment vorzugsweise in Richtung des Magnetfelds aus. Wenn Strahlung im Radiofrequenzbereich eingestrahlt wird, absorbieren die Kerne Strahlung und kehren ihr magnetisches Moment um.

Die absorbierte Frequenz steigt mit der Stärke des Magnetfelds. In ¹H-Spektren wird das äußere Magnetfeld, v.a. durch die Elektronenwolke, die die Kerne umgibt, geschwächt. Die Signale werden zu niedrigen Frequenzen verschoben (z.B. CH₃). Umgekehrt ist die Resonanzfrequenz von Protonen höher, wenn es benachbarte Elektronen-abziehende Substitutionen (z.B. O) gibt.

Bei aromatischen Verbindungen gibt es durch die Elektronenwolken oberhalb und unterhalb der Ringebene Areale mit starker Abschirmung (+). Die aromatischen Protonen selbst liegen aber in wenig abgeschirmten (-)-Bereich und ihre Resonanzsignale daher bei für C=C-H -Protonen vergleichsweise hoher Frequenz.

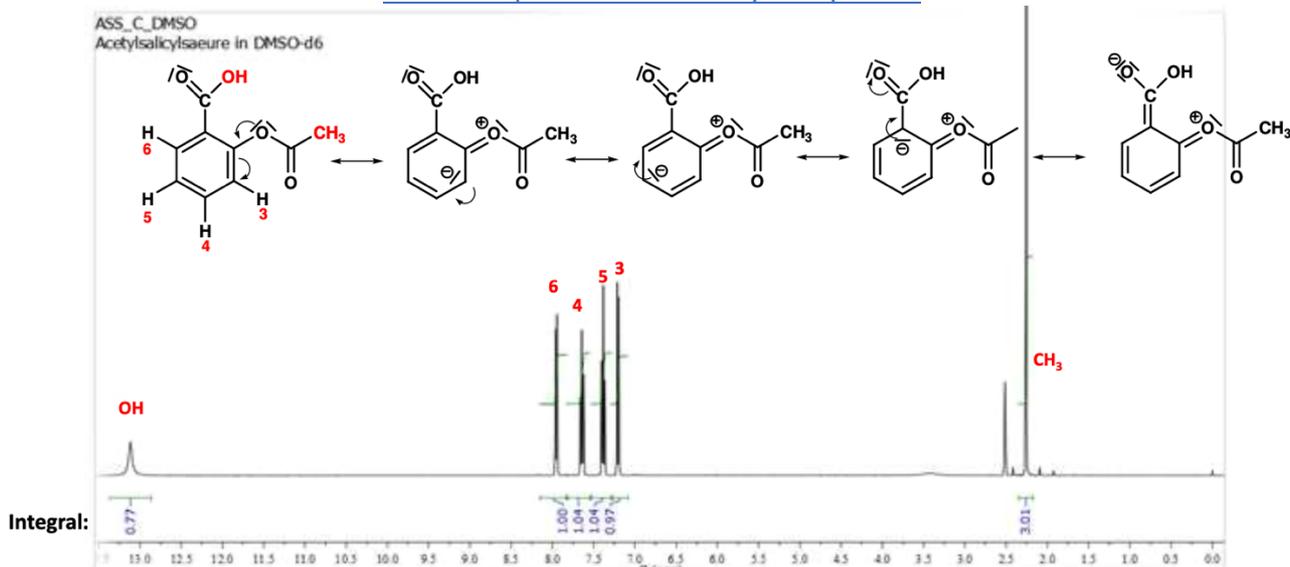


Chem. Verschiebung ppm	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
H ₃ C-														
Ph-H														
RCOOH														

Bereiche für chemische Verschiebungen in ¹H-NMR-Spektren

12

¹H-NMR-Spektrum von Acetylsalicylsäure

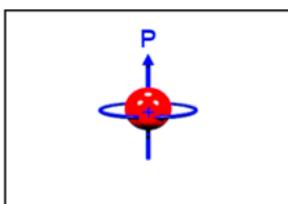
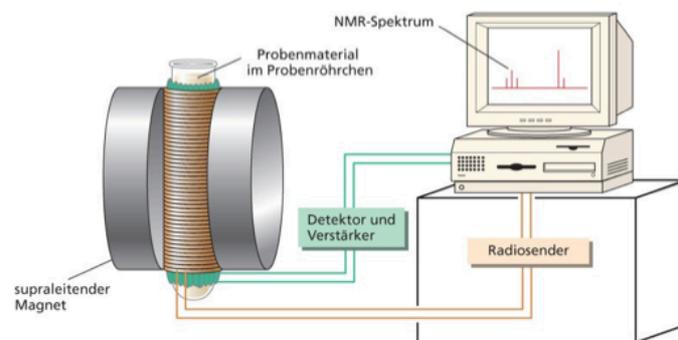


11.3 Kernresonanzspektroskopie oder NMR-Spektroskopie

Der Name NMR-Spektroskopie leitet sich ab von der englischen Bezeichnung nuclear magnetic resonance (magnetische Kernresonanz). Bei der ¹H-NMR-Spektroskopie wird die Absorption von Radiowellen durch

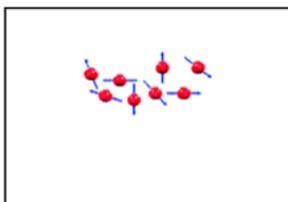


Wasserstoffverbindungen untersucht, die sich in einem starken homogenen Magnetfeld befinden. Daneben gibt es NMR-Arten, die sich auf ³¹P oder ¹³C spezialisieren. Aus Kernresonanzspektren kann heute am meisten Information von allen Spektroskopiearten herausgeholt werden.



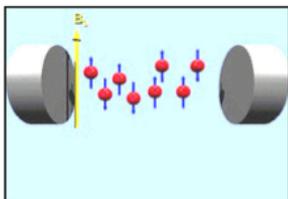
Der NMR-Effekt basiert auf magnetischen Eigenschaften von **Atomkernen**. Viele Atomkerne besitzen einen Eigendrehimpuls P , auch Kernspin genannt, der dem Kern besondere magnetische Eigenschaften verleiht. Vereinfacht betrachtet verhalten sich solche Kerne wie kleine Magnete.

Auch die Elemente Wasserstoff und Kohlenstoff, aus denen zum grössten Teil die Verbindungen der belebten Natur bestehen, besitzen mit den Isotopen ¹H und ¹³C magnetisch aktive Kerne. Entsprechend können solche Verbindungen mit Hilfe dieser Methode besonders gut analysiert werden.



Die Spins der **Atomkerne** können sich beliebig im Raum ausrichten.

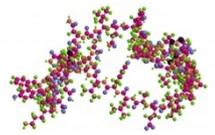
Dies ändert sich jedoch, wenn man die Kerne in ein statisches, homogenes Magnetfeld (B_0) bringt. Wie bei zwei Magneten, die man einander annähert, wird die beliebige Ausrichtung im Raum aufgehoben, und es gibt für die Kernspins nur bestimmte Einstellungsmöglichkeiten relativ zum äusseren Magnetfeld.



Beispiel: bei Kernen wie z.B. ¹H) gibt es zwei Ausrichtungsmöglichkeiten:

... zum äusseren Magnetfeld.

Zwischen diesen Einstellungen lässt sich durch Energiezufuhr in Form von elektromagnetischer Strahlung geeigneter Wellenlänge hin- und herschalten. Dieser Prozess wird als Anregung bezeichnet. Die benötigte Strahlungsenergie ist abhängig von



Biopharmazeutika (auch **Biopharmaka**, **Biologicals**, **Biologica**, **Biologika** oder **Biologics**) sind Arzneistoffe, die mit Mitteln der Biotechnologie und gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden. Biopharmazeutika gehören zu den wachsenden Geschäftsfeldern der Pharma- und Biotechnologieindustrie.

Biopharmazeutika werden mit großem technologischen Aufwand, sowie aufwändigen Entwicklungs- und Fertigungsmethoden hergestellt. Sie sollen gezielt in die Vorgänge des Körpers eingreifen.

Produziert werden Proteine (inklusive monoklonaler Antikörper) und Nukleinsäuren (DNA, RNA wie Antisense-RNA, sowie Antisense-Oligonukleotide). Diese können in der Diagnostik, aber auch für die Therapie eingesetzt werden, so z. B. in der Krebsbekämpfung. Es können auch veränderte menschliche Zellen dazu gerechnet werden: wenn eigene Blutzellen im Zuge eines adoptiven Zelltransfers dem Körper entnommen, im Labor genetisch verändert, vermehrt und wieder verabreicht, z. B. die CAT-Lymphozyten bei Behandlung von bestimmten Leukämien.

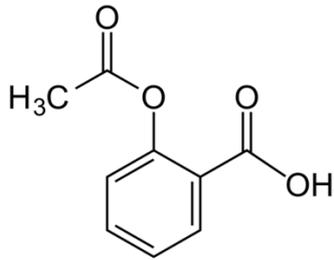
Die Herstellung kann mithilfe von tierischen oder pflanzlichen Organismen geschehen. Biopharmazeutika können von Mikroorganismen (z.B. rekombinante Escherichia coli oder Hefekulturen), Zelllinien von Säugetieren (z.B. CHO-Zellen) sowie von Pflanzen (pflanzliche Gewebekultur) in Bioreaktoren hergestellt werden. Werden Biopharmazeutika mithilfe genetisch veränderten Pflanzen produziert (Pflanzenbiotechnologie), bezeichnet man die Pflanzen als Pharmapflanzen.

Biotechnologie der letzten 20.000 Jahre

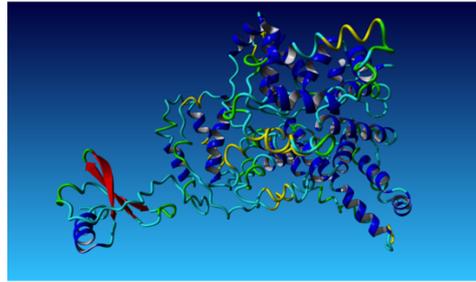


Unterschied zwischen „small molecules“ (SMs) und Biologics

Biologics (LMs = large molecules)	SMs (= small molecules)
biologisches Makromolekül (Protein)	chemisch synthetisierte Substanz
großes Molekulargewicht	niedriges Molekulargewicht
biologischer Herstellungsprozess. heterogen	chemischer Herstellungsprozess: homogen
komplexe physikochemische Eigenschaften (Struktur, Stabilität, etc)	genau definierte Eigenschaften
Verständnis von ADME entwickelt sich noch (ADME = absorption, distribution, metabolism, excretion)	Verständnis von ADME
Verabreichung immer über Spritze (IV, IM, SC) (parenteral = unter Umgehung des Darmes)	perorale Verabreichung, zum Cremen
Verteilung begrenzt auf Plasma und/oder extrazelluläre Flüssigkeiten	Verteilung zu allen Organen/Geweben
von CYP Enzymen NICHT metabolisiert, metabolisiert zu Peptiden oder Aminosäuren	von CYP Enzymen metabolisiert, meist zu aktive und inaktive Metaboliten
kurze Clearance, lange Halbwertszeit	meist lineare PK, non-Linearität meist infolge der Sättigung der Stoffwechselwege
Durchlässigkeit: sehr selektiv (greifen genau)	Durchlässigkeit: weniger selektiv
multifunktional: target binding, Fc Effektor- Funktion, FcRn binding	off-target (Durchlässigkeit bezogen)
PK und PD mechanistisch zusammenhängend (TMDD)	PK nicht durch PD getrieben (wegen non- target mediated binding)
Wechselwirkungen mit andere Medikamenten: wenige Beispiele, meist PD bezogen	Wechselwirkungen mit andere Medikamenten: viele Beispiele, PD und/oder PK bezogen
oft immunisierend	weniger immunisierend
mehrere bioanalytische Methoden (LBA)	spezifische chromatographische Methoden
*Proteine werden rekombinant in Wirtszellen (z.B. Bakterien) produziert	*chemisch (synthetisierte) Substanzen werden im Labor produziert
Medikamente biologischer Herstellung, rekombinierte Wirkstoffe Basis: Bio- und Gentechnologie	
wirkt langsamer, aber länger	öftere Einnahme/öfteres Cremen



Chemisch(synthetisiert)e Substanz



Biologisches Makromolekül (Protein)

Als **Small Molecules** (engl. „kleine Moleküle“) werden niedermolekulare Wirkstoffe mit einer Molekülmasse von unter etwa 900 g/mol bezeichnet. Die meisten Wirkstoffe in Arzneimitteln liegen in diesem Bereich, so zum Beispiel Methotrexat mit 454.4 g/mol oder Ibuprofen mit 206.3 g/mol.

Der Begriff wird hauptsächlich zur Abgrenzung von den Biologika verwendet, die im Vergleich eine enorme Molekülmasse aufweisen. So etwa der Antikörper Adalimumab mit etwa 148'000 g/mol (148 kDa).

Im 20. Jahrhundert wurden für die Arzneimitteltherapie vorwiegend kleine Moleküle (Small Molecules) mit einer Molekülmasse von etwa 100 bis 900 g/mol verwendet. Viele dieser Substanzen wurden von natürlichen Vorläufern abgeleitet. Dazu gehören beispielsweise die Acetylsalicylsäure, Morphin, Penicillin, Ethinylestradiol oder Digoxin. Komplexe Makromoleküle konnten erst gegen Ende des 20. Jahrhunderts hergestellt werden. In den 1980er-Jahren wurde das erste biotechnologisch hergestellte **Insulin** lanciert.

Biologika sind Arzneimittel mit einer komplexen Struktur und einem hohen Molekulargewicht, die aus oder mithilfe biologischer Organismen gewonnen werden. Sie können aus Proteinen, Nukleinsäuren, Zuckern oder Kombinationen dieser Substanzen bestehen.

Typische Beispiele von Biologika sind die TNF-alpha-Inhibitoren für die Behandlung entzündlicher Autoimmunerkrankungen, Insuline für die Diabestherapie und Erythropoetin (EPO).

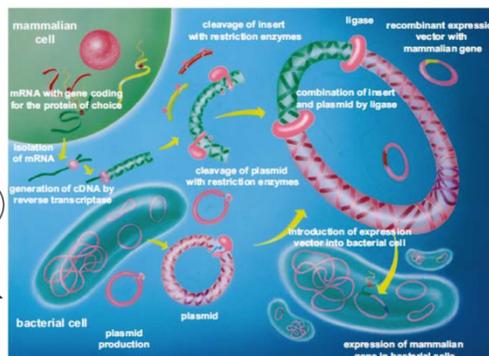
Zu den Biologics gehören:

- ◆ **Rekombinante Proteine:** Erythropoetin, Interferone, Gerinnungsfaktoren
- ◆ **Enzyme:** Dornase alfa
- ◆ **Rezeptoren / Fusionsproteine:** Etanercept
- ◆ **Hormone:** Insulin, Somatropin, Gonadotropine
- ◆ **Monoklonale Antikörper:** Adalimumab
- ◆ **Nukleinsäuren:** Antisense-Oligomere wie Eteplirsin
- ◆ **Onkolytische Viren:** Talimogenlaherparepvec
- ◆ **Impfstoffe:** Oberflächenantigen HBsAg (Hepatitis B)
- ◆ **Allergene**
- ◆ **Blut und Blutkomponenten**
- ◆ **Zellen**
- ◆ **Gewebe**
- ◆ **Gentherapeutika:** Alipogen tiparvovec



Chemisch(synthetisiert)e Substanzen werden im Labor produziert

Proteine werden rekombinant in Wirtszellen (z.B. Bakterien) produziert



Beispiel: Insulin ~ Diabetes mellitus (Insulinmangel)



Was ist Diabetes mellitus?

Diabetes mellitus, umgangssprachlich auch Zuckerkrankheit genannt, ist eine **chronische Stoffwechselerkrankung**, die durch einen **zu hohen Blutzuckerspiegel** bei den Betroffenen gekennzeichnet ist. Im Wesentlichen gibt es zwei Formen des Diabetes: Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes.

Diabetes Typ-1 ist eine **Autoimmunerkrankung**: Der Mangel an Insulin entsteht durch eine Fehlreaktion des Immunsystems, welche bewirkt, dass die Insulin-produzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört werden. Der Betroffene leidet somit unter einem Mangel an körpereigenem Insulin. Dadurch steigt der Blutzuckerspiegel, denn das Hormon Insulin reguliert die Aufnahme von Glukose (Zucker) in die Körperzellen und wirkt blutzuckersenkend.

Die Erkrankung tritt häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter auf und ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in dieser Altersgruppe. Die Betroffenen müssen ihr Leben lang Insulin spritzen, um akute Stoffwechselentgleisungen und mögliche Folgeerkrankungen zu verhindern.

Die Hauptursache für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes ist eine **Insulinresistenz**, bei der die Zellen des Körpers nicht mehr auf das Insulin reagieren. Die Bauchspeicheldrüse produziert zu Beginn der Krankheit meist noch ausreichend Insulin. Muskel-, Leber- und Fettzellen werden jedoch zunehmend unempfindlich dagegen. Die Bauchspeicheldrüse produziert daraufhin noch mehr Insulin, um den Blutzuckerspiegel zu senken. Irgendwann kann die Bauchspeicheldrüse die Insulinresistenz jedoch nicht mehr kompensieren.

Die Erkrankung kann mit Hilfe einer Umstellung der Lebensgewohnheiten und speziellen Medikamenten in den Griff bekommen werden. Nur in manchen Fällen ist auch für Typ-2-Diabetiker das Spritzen von Insulin notwendig.

Darüber hinaus kann ein Diabetes während der Schwangerschaft auftreten. In dem Fall spricht man von einem **Gestationsdiabetes**.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass weltweit mehr als 340 Millionen Menschen an Diabetes leiden, davon 90 bis 95 Prozent am Typ-2-Diabetes (Stand 2012). Weiter geht die WHO davon aus, dass die Anzahl der Todesfälle durch Diabetes zwischen 2008 und 2030 um zwei Drittel steigen wird. Der Grund sind immer mehr Menschen mit Übergewicht aufgrund falscher Ernährung und mangelnder Bewegung, denn Übergewicht fördert die Insulinresistenz.

Symptome

Aus dem Griechischen übersetzt heißt Diabetes mellitus "**honigsüßer Durchfluss**", womit das Hauptsymptom bezeichnet wird, nämlich die **Ausscheidung von Zucker im Urin**.

Weitere Symptome eines Diabetes mellitus sind leichter zu erkennen: Sie äußern sich in ungewohnt starkem bis quälendem Durst, häufigem Harndrang, Gewichtsverlust und allgemeiner Schwäche. Der Körper versucht den erhöhten Blutzucker zu regulieren, indem er diesen mit dem Urin ausscheidet. Der Betroffene muss vermehrt Wasser lassen, dadurch entsteht im Körper ein Flüssigkeitsverlust, der wiederum zu Durst, Austrocknung, Gewichtsverlust und Müdigkeit führt. Darüber hinaus können Symptome wie Infektionen der Harnwege, Sehstörungen oder Zahnfleischentzündungen auftreten. Wunden heilen schwerer ab und die körpereigene Abwehr ist geschwächt.

Im Gegensatz zum Diabetes Typ-1 entwickelt sich Typ-2 langsamer und ist nicht immer so leicht erkennbar. Anfangs kann die Bauchspeicheldrüse die Insulinresistenz noch durch eine Mehrproduktion von Insulin ausgleichen und so den Blutzuckerspiegel im Normbereich halten. Die Symptome sind weniger stark ausgeprägt und erste Anzeichen werden häufig anderweitig begründet. Nach einiger Zeit erschöpft sich jedoch die Insulinproduktion, die Blutzuckerwerte steigen und schließlich entsteht ein Diabetes Typ-2. Es gibt Fälle, in denen Typ-2-Diabetes erst anhand von auftretenden Langzeitfolgen wie Schädigungen von Augen, Nieren oder Herz entdeckt wird.

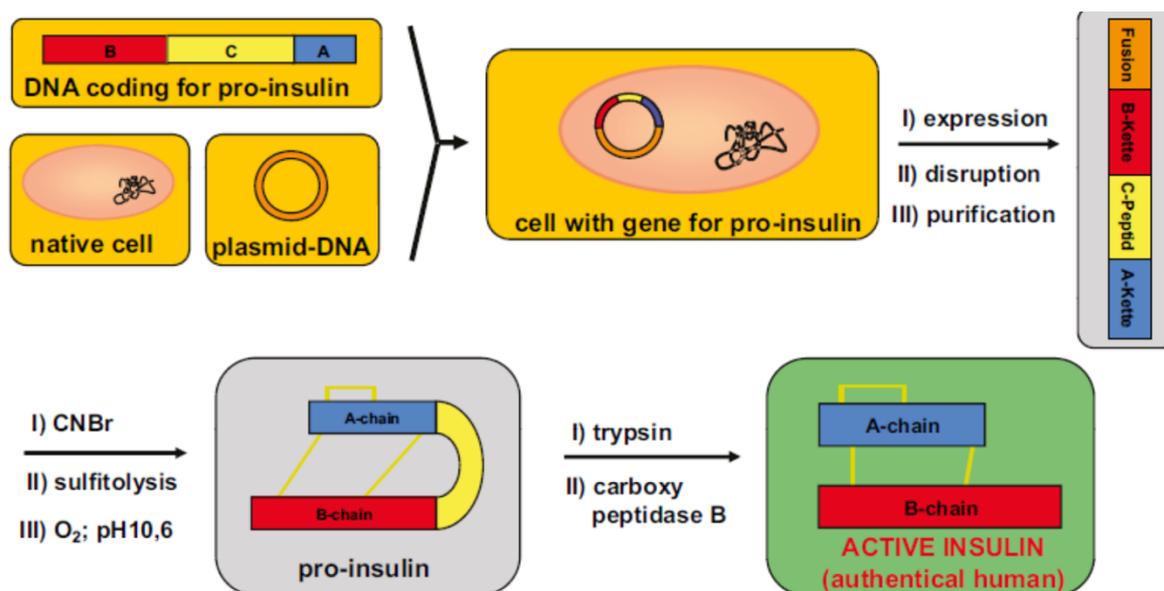
Insulinmangel

Unter Insulinmangel versteht man ein Hormondefizit, welches das Stoffwechselformon Insulin betrifft. Es regelt die Aufnahme von Glukose in Körperzellen und damit den Blutzuckerspiegel.

- ◆ Der **relative Insulinmangel** ist ein Insulindefizit durch mangelnde Produktion oder fehlende Wirkung am Zielort (Insulinresistenz).
- ◆ Der **absolute Insulinmangel** hingegen, ist ein komplettes Sistieren der Insulinreaktion aufgrund des Versagens bzw. der Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen im Pankreas (B-Zellen).

Bei einem Insulinmangel droht eine **Überzuckerung (Hyperglykämie)**. Durch den Insulinmangel kann Glukose nicht mehr in die Zellen aufgenommen werden und „staut sich“ im Blut. Der Blutzuckerspiegel steigt an (je nach dem Grad des Insulinmangels schneller oder allmählich) und die Blutzuckerwerte sind stark erhöht. Durch die starke Erhöhung der Blutzucker-Konzentration kann eine gefährliche Notfallsituation entstehen, die sogenannte **Ketoazidose** oder ein sog. **hyperosmolares Koma**. Als Folge der erhöhten Blutzuckerkonzentration können folgende Beschwerden auftreten: häufiges Wasserlassen, verstärkter Durst, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Acetongeruch in der Atemluft (Geruch nach Nagellackentferner oder Obst), vertiefte Atmung, starke Müdigkeit oder Schläfrigkeit bis zur Bewusstlosigkeit, Muskelschwäche, Gewichtsverlust.

Bei Menschen mit **Typ-2-Diabetes** entsteht **selten** eine Ketoazidose, da noch ausreichend Insulin vorhanden ist, um den extrem gesteigerten Fettabbau zu bremsen. Dennoch kann es bei einer entsprechenden Stoffwechsellage zu schweren Hyperglykämien (300-800 mg/dl) kommen.



Nach Schätzungen aus Versorgungsdaten lag die Diabetesprävalenz (d. h. der Anteil der wegen Diabetes behandelten Patienten an der Gesamtbevölkerung) in Deutschland im Jahr 2007 bei 8,9 %. In absoluten Zahlen sind dies über 7 Mio. Menschen in Deutschland, die wegen eines Diabetes mellitus behandelt wurden. Dabei sind ca. fünf bis zehn Prozent der an Diabetes Erkrankten an Typ 1 erkrankt, ca. 90 % an Typ 2 [WIKIPEDIA]

Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

Die Bauchspeicheldrüse ist eine wichtige Verdauungsdrüse. Sie produziert das Hormon Insulin, welches Zucker aus dem Blut in die Zellen schleust. Der Bauchspeicheldrüse kommt eine bedeutende Rolle im menschlichen Stoffwechsel zu. Zum einen stellt sie Verdauungsenzyme her, die über den Bauchspeicheldrüsengang in den Zwölffingerdarm abgegeben werden.

Zum anderen produziert sie von Hormone, insbesondere Insulin und Glukagon.

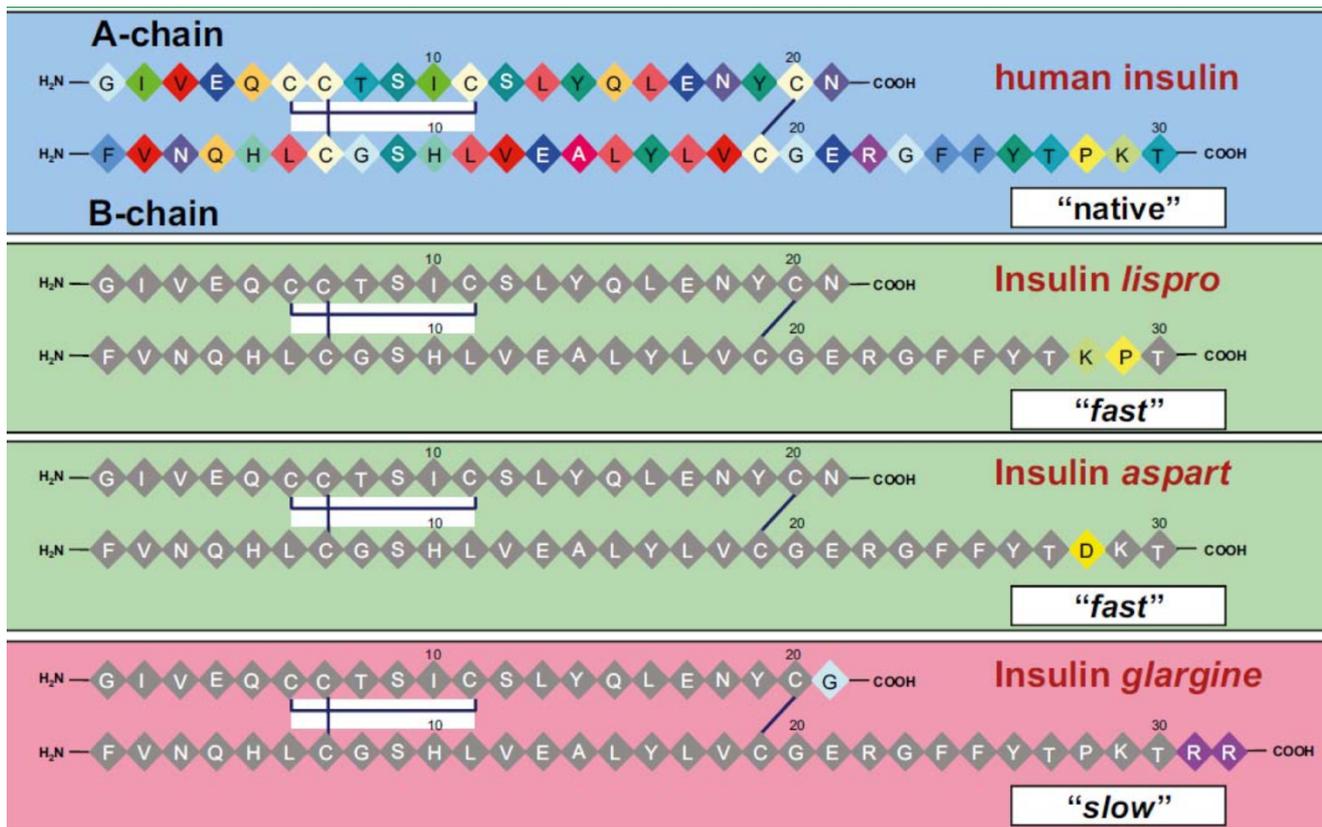
Das Hormon

Das Hormon Glukagon stammt aus den **Alpha-Zellen**, die sich in den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse befinden. Es **erhöht** den **Blutzuckerspiegel**, indem es die Zuckerreserven der Leber

(Glykogen) mobilisiert und dort die Zuckerneubildung (Glukoneogenese) anregt. Die Zuckermoleküle werden anschließend in die Blutgefäße abgegeben. Glukagon wird freigesetzt, wenn der Blutzuckerspiegel zu tief absinkt. Glukagon wirkt damit entgegengesetzt zu Insulin, das ebenfalls in der Bauchspeicheldrüse produziert wird. Insulin senkt den Blutzucker, indem es die Glukose-Moleküle aus den Adern in die Körperzellen weiterleitet. Das Zusammenspiel von Insulin und Glukagon trägt bei gesunden Menschen dazu bei, den Blutzuckerspiegel im Lot zu halten und zu hohe und zu tiefe Werte zu vermeiden.

Glukagon kommt als Arznei in Form von Fertigspritzen (Glukagon-Spritzenset) zum Einsatz. Es dient als Notfallmittel bei schweren Unterzuckerungen.

Verbesserung mittels Genetic Engineering



- ◆ **Humaninsulin** → blutzuckersenkender Wirkstoff, welcher biotechnologisch oder natürlich von der Bauchspeicheldrüse hergestellt wird. Es wird zur Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt und fördert die Aufnahme des Blutzuckers im Gewebe. Es wird subkutan gespritzt, z.B. im Bauch, Gesäß oder Oberschenkel.
- ◆ **Insulin lispro** → blutzuckersenkender Wirkstoff aus der Gruppe der Insuline mit raschem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer. Wird zur Behandlung von Diabetes mellitus verwendet. Es kann im Unterschied zu Humaninsulin kurz vor den Mahlzeiten subkutan gespritzt werden.
- ◆ **Insulin aspart** → Wirkstoff aus der Gruppe der Insuline mit blutdrucksenkender Wirkung, zur Behandlung von Diabetes mellitus. Es entspricht dem Humaninsulin bis auf eine Aminosäure und hat einen rascheren Wirkungseintritt und eine kürzere Wirkdauer als das natürliche Pankreashormon. Insulin aspart muss unmittelbar vor einer Mahlzeit unter die Haut gespritzt werden.
- ◆ **Insulin glargine** → blutzuckersenkender Wirkstoff aus der Gruppe der Insuline zur Behandlung von Diabetes mellitus. Es ist ein Derivat aus Humaninsulin mit einer verlängerten Wirkdauer von mindestens 24 Stunden und einem flachen und gleichmäßigen Wirkprofil. Das Arzneimittel wird einmal täglich zur selben Tageszeit unter die Haut gespritzt.

- Durch den Austausch von Aminosäuren kann die Pharmakokinetik des Insulins verändert werden, ohne seine Wirkung, d.h. die Bindung an die Insulinrezeptoren zu beeinflussen.
- Aminosäuresequenz wird verändert und dadurch auch ihre Funktion.
- Insulin lispro und Insulin aspart => schneller
- Insulin glargine => langdamer

Als **Gentechnik** bezeichnet man Methoden und Verfahren der Biotechnologie, die auf den Kenntnissen der Molekularbiologie und Genetik aufbauen und gezielte **Eingriffe in das Erbgut (Genom)** und damit in die biochemischen Steuerungsvorgänge von Lebewesen ermöglichen. Als Produkt entsteht zunächst rekombinante DNA, mit der wiederum gentechnisch veränderte Organismen (GVO) hergestellt werden können. Der Begriff Gentechnik umfasst die Veränderung und **Neuzusammensetzung von DNA-Sequenzen** in vitro (z. B. im Reagenzglas) oder in vivo (in lebenden Organismen). Dazu gehört auch das gezielte Einbringen von DNA in lebende Organismen.

Gentechnik wird sowohl zur Herstellung neu kombinierter DNA innerhalb einer Art, als auch über Art-Grenzen hinweg verwendet. Dies ist möglich, weil alle Lebewesen denselben genetischen Code benutzen, von dem nur in wenigen Ausnahmefällen leicht abgewichen wird (siehe codon usage). Ziele gentechnischer Anwendungen sind beispielsweise die Veränderung von Kulturpflanzen, die Herstellung von Medikamenten oder die Gentherapie.

Mithilfe der Gentechnik kann man ein Bakterium derart verändern, dass es ein Medikament produziert wie z.B. menschliches Insulin. Insulin ist ein Hormon, das in bestimmten Zellen der Bauchspeicheldrüse jedes gesunden Menschen, den so genannten Inselzellen, produziert wird. Es ist dafür verantwortlich, dass das Blut nicht zu viel Zucker enthält. Früher wurde das Insulin aus der Bauchspeicheldrüse von **Rindern oder Schweinen** gewonnen. Seit den 80er-Jahren wird es auch gentechnisch hergestellt.

Der Gentechniker nimmt dazu menschliche Zellen und isoliert daraus das gesamte Erbmaterial (DNS). Mit den geeigneten Restriktionsenzymen trennen sie das Insulin-Gen aus der DNS heraus. Dieses muss anschließend in ein Bakterium eingeschleust werden. Dies geschieht mithilfe von **Plasmiden**. Das sind kleine ringförmige DNS-Stücke, welche in Bakterien vorkommen. Ein solches Plasmid wird mit denselben Restriktionsenzymen ebenfalls an einer bestimmten Stelle aufgetrennt und mit dem menschlichen Insulin-Gen in ein Röhrchen gegeben. Die Zugabe von Ligasen bewirkt, dass das Insulin-Gen in das Plasmid eingefügt wird. Danach muss das neu kombinierte Plasmid zurück ins Bakterium geschleust werden, wo es vermehrt wird. Ist die Übertragung geglückt, produziert dieses Bakterium, sowie jede einzelne seiner Nachkommenzellen fortan menschliches Insulin-Protein. Um große Mengen produzieren zu können, geschieht die Vermehrung der Bakterien in großen Behältern, so genannten Fermentern. In diversen Reinigungsschritten wird dann das Insulin von allen anderen Proteinen und Zellkomponenten getrennt, welche sich ebenfalls im Inneren des Bakteriums befinden. Nach mehreren Reinigungsschritten ist das Insulin dann so sauber, dass es als Medikament für Zuckerkrankte verwendet werden kann.

Vorteile des gentechnisch hergestellten Insulins:

Gentechnisch hergestelltes Humaninsulin hat 4 Hauptvorteile gegenüber Schweine- oder Rinderinsulin:

- 1) Die Gewinnung des Insulins ist prinzipiell einfacher, und in gleicher Zeit können größere Mengen gewonnen werden.
- 2) Keine Antikörperbildung gegen das Hormon, also auch keine allergischen Reaktionen.
- 3) Sehr geringe Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten.
- 4) Höhere Wirksamkeit, da menschliches Insulin perfekt in die Insulinrezeptoren der Zielzellen passt.

Sowohl die Pharmaindustrie (Punkt 1) wie auch die Patienten (Punkte 2 bis 4) profitieren also von der gentechnischen Herstellung des Humaninsulins.

Grundprinzip des gentechnischen Verfahrens

Wenn man Bakterien dazu bringen möchte, menschliches Insulin herzustellen, so muss man das menschliche Insulingen in Bakterien einschleusen, so dass der bakterielle Transkriptions- und Translationsapparat das Gen in ein funktionsfähiges Insulin-Peptid übersetzt.

Auf die grundsätzlichen Probleme, die man hat, wenn man eukaryotische DNA in prokaryotische Zellen einbringt und exprimieren lassen will, möchte ich an dieser Stelle aus Zeit- und Platzgründen nicht eingehen. Die in eukaryotischen Genen enthaltenen Introns können vom prokaryotischen Proteinsynthese-Apparat nicht entfernt werden, und viele eukaryotische Proteine werden nach der Transkription noch prozessiert, also im Golgi-Apparat und im endoplasmatischen Reticulum verändert, was die Bakterienzelle auch nicht zu leisten vermag. Das sollte für den Anfang erst mal an Problembeschreibungen reichen.

Das "fertige" Insulin-Molekül besteht aus 2 Peptidketten, die durch **Disulfidbrücken** miteinander verknüpft sind. Direkt nach der Translation besteht das "unfertige" Insulin jedoch aus einem längeren Peptid. Im Golgi-Apparat und im endoplasmatischen Reticulum wird dieses längere Peptid dann in 3 Teile zerschnitten. Die beiden längeren Ketten werden dann mithilfe von 2 Disulfidbrücken miteinander wieder verbunden und fertig ist das Insulin.

Zurück zum Insulin. Nun haben Bakterien aber keinen Golgi-Apparat und kein endoplasmatisches Reticulum. Das in Bakterien produzierte Humaninsulin könnte also nicht in die fertige Form umgewandelt werden.

Die Problemlösung, auf die die Gentechniker gekommen sind, sieht so aus:

- Für jede der beiden Ketten wird eine künstliche DNA hergestellt.
- Die DNA für die A-Kette wird in einen Bakterienstamm eingebaut, die DNA für die B-Kette in einen zweiten Bakterienstamm.
- Die A-Ketten und die B-Ketten werden dann getrennt synthetisiert.
- Die isolierten A- und B-Ketten werden dann zusammengeführt.

Betrachtungen zum Markt

- Marktwert der 5 Top US Pharma-Firmen ist etwa genauso groß wie der Marktwert aller US Biotech-Firmen (= US\$ 290bn)
- Zählt man die kürzlich von Big Pharma erworbenen Biotech-Firmen zur zweiten Gruppe, so steigt der Marktwert der gesamten Biotech-Industrie auf US\$ 450bn (Marktwert Pharma dann nur US\$ 122bn)
- Biopharma Markt wächst derzeit um 14%, wohingegen Pharma Markt nur um 4% wächst.
- Global Turnover von Biopharmazeutika stieg von US\$ 20bn (1998) auf US\$ 160bn (2010)
- Von den 25 Substanzen bewilligt von der FDA im Jahre 2009 stammten nur 9 NDAs (New Drug Applications) direkt von Pharmazeutischen Firmen, die restlichen 17 Substanzen waren Entwicklungen von (oder gemeinsam mit) Biotech-Firmen

PHARMAZEUTISCHE CHEMIE und PHARMAZEUTISCHE ANALYTIK – Prof. Ortner

Pharmazeutische Analytik: Was für Stoffe & wieviel davon ist enthalten?

Analyte:

Ionen:

Kationen => positiv geladen

- | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| ⇒ Na⁺ (Natrium) | K⁺ (Kalium) | Li⁺ (Lithium) | |
| ⇒ Mg²⁺ (Magnesium) | Ca²⁺ (Calcium) | Ba²⁺ (Barium) | Fe²⁺ (Eisen) |
| ⇒ Al³⁺ (Aluminium) | Fe³⁺ (Eisen) | | |

Anionen => negativ geladen

- ⇒ **Cl⁻** (Chlorid, leitet sich von Salzsäure (HCl) ab)
- ⇒ **CO₃²⁻** (Carbonat, leitet sich von Kohlensäure (H₂CO₃) ab)
- ⇒ **SO₄²⁻** (Sulfat, leitet sich von der Schwefelsäure (H₂SO₄) ab)
- ⇒ **NO₃⁻** (Nitrat, leitet sich von der Salpetersäure (HNO₃) ab)
- ⇒ **CH₃COO⁻** (Acetat, leitet sich von der Essigsäure (CH₃COOH) ab)
- ⇒ **PO₄³⁻** (Phosphat, leitet sich von der Phosphorsäure (H₃PO₄) ab)

Salze bestehen aus Kationen und Anionen => nach außen hin heben sich die Ladungen auf und sind neutral
→ ein Salz ist ein neutrales Gebilde! (Ionische Bindung)

- ⇒ NaCl => Na⁺ Cl⁻
- ⇒ Na₂SO₄ => Na⁺ SO₄²⁻
- ⇒ Mg₃(PO₄)₂ => Mg²⁺ PO₄³⁻

Moleküle => Atome sind über kovalente Bindungen verknüpft & erhalten dadurch die Edelgaskonfiguration

- | | |
|---|---|
| ⇒ CH₃COOH (Essigsäure) | ⇒ H₂O (Wasser) |
| ⇒ NH₃ (Ammoniak) | ⇒ CH₃CN (Acetonitril) |
| ⇒ CH₃CH₂OH (Ethanol) | ⇒ ASS (Acetylsalicylsäure) |

Metalle: Cu (Kupfer), Ag (Silber), Au (Aurum, Gold)

Wie kommt es zur Ausbildung der Analyte?

Alle Atome wollen die **Edelgaskonfiguration** erreichen und gehen daher Bindungen ein.
Über die Kovalente Bindung erreichen Moleküle die Edelgaskonfiguration.

Wie hoch ist der Blutzuckerwert? – Schluss zu eventuell Diabetes → toxische Grenze

Stoffe in der Probe: Moleküle, Salze etc. = Analyte → eine Probe eines Materials, die im Rahmen einer Analyse untersucht wird.

carbonat => mehratomig

Möglichkeiten von Bindungen:

- ◆ **Ionenbindung:** Wenn Na e⁻ abgibt, um die Edelgaskonfiguration zu erreichen, gibt es 1 e⁻ ab und wird zu Na⁺ und geht dann eine Bindung ein.
- ◆ **Kovalente Bindung:** Atome, Teilchen sind ein Elektronenpaar.
- ◆ **Metallbindung:**

Bestimmungsmethoden

⇒ Nasschemische Methoden (klassische Verfahren):

Die Verfahren der Nasschemischen Analytik gehören zu den häufigsten Methoden in der analytischen Chemie. Es handelt sich hierbei um „klassische“ Bestimmungsverfahren, mit denen nach einer chemischen Umsetzung zwischen dem zu bestimmenden Stoff und einer Reagenzlösung eine Massen- oder Volumenbestimmung erfolgt. Sie bindet sich also bei der Identifikation und Quantifizierung ausschließlich chemischer Methoden unter zur Hilfenahme einfacher physikalischer Phänome (Gewicht, farbige Erscheinung).

- **Gravimetrie** (Gewichtsanalyse) = Maßanalyse:
Der Analyt reagiert mit einem Reaktionspartner und bildet einen unlöslichen Niederschlag bekannter Zusammensetzung, aus dessen Gewicht wird die Analytmenge bestimmt (daher der Name lat. *gravis* bedeutet *schwer*). Feststoff Man führt eine chemische Reaktion durch & es bildet sich ein Feststoff.
- **Volumetrie** (Titrimetrie) = Volumsanalyse, zu Analyt gibt man ein Reaktant dazu - chemisches Verfahren:
Zu einer Lösung des Analyten wird die Lösung eines Reaktionspartners bekannter Konzentration langsam zugegeben. Wenn der Analyt vollständig abreagiert ist, bewirkt der zugesetzte Reaktionspartner bzw. ein **Indikator** einen Farbumschlag, eine Niederschlagsbildung oder sonst ein deutlich sichtbares Ereignis. Aus dem Volumen der verbrauchten Lösung des Reaktionspartners kann man die Konzentration des Analyten errechnen. Es kommt zu einer chemischen Reaktion & schaut wieviel Volumen entsteht (Maßanalyse).

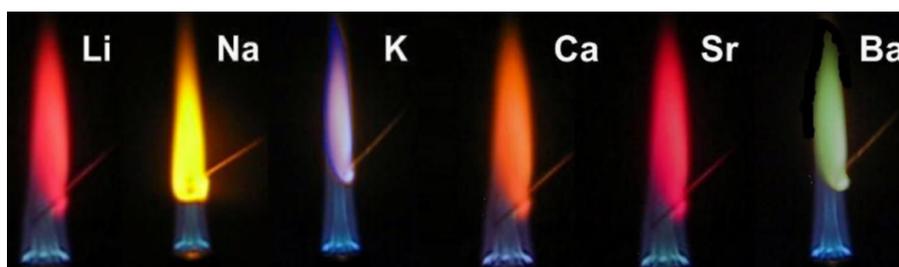
⇒ Instrumentelle Methoden (dafür werden Geräte verwendet):

- **Optische Methoden** => das Prinzip der Emission & Adsorption.
Das Prinzip der Licht Emission, die Methoden die da besprochen werden heißen Flammenphotometrie (gefärbtes Licht).

Wie funktioniert eine Flammenfärbung? – Man taucht ein Magnesiumstäbchen oder einen Platindraht in eine Probe & haltet es dann in eine Flamme. Wenn bestimmte Elektrolyte enthalten sind, verfärbt sich die Flamme. Magnesium wird verwendet, weil es keine Flammenfärbung hat.

Das Prinzip der Flammenfärbung ist, dass e^- in ein höheres Energieniveau gehoben werden und fallen dann in den Grundzustand zurück (müssen Energie loswerden), damit das funktioniert wird Energie in Form von Licht abgegeben. Elemente mit ähnlichen Eigenschaften = gleiche Gruppe (1.Hg. Alkalimetalle, 2.Hg. Erdalkalimetalle, 7.Hg. Halogene, 8.Hg. Edelgase)

(Ich glaube, dass die Flammenfärbung eine instrumentelle Methode ist)



- **Trennmethoden**
- **Elektroanalytische Methoden**

Das Periodensystem:

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1. Hauptgruppe: Alkalimetalle | 5. Hauptgruppe: Pentele |
| 2. Hauptgruppe: Erdalkalimetalle | 6. Hauptgruppe: Chalkogene |
| 3. Hauptgruppe: Erdmetalle | 7. Hauptgruppe: Halogene |
| 4. Hauptgruppe: Teterele | 8. Hauptgruppe: Edelgase |

Hauptgruppen = senkrecht ↓
 Perioden = waagrecht →

UV/Vis Spektroskopie oder UV/Vis Spektralphotometrie

Emission-Absorption: Methode UV/Vis Spektroskopie oder UV/Vis Spektralphotometrie

Küvette: Eine Lösung wird in eine Küvetten gegeben, durch die Küvette scheint Licht & die Probe absorbiert Licht (nimmt etwas auf) => hinten kommt weniger heraus => Absorption (Lichtabsorption)

Transmission ... wie viel Licht geht durch? $T = \frac{I}{I_0} \cdot 100$

(T=100% Probe ist 100% durchlässig -> alles geht durch)

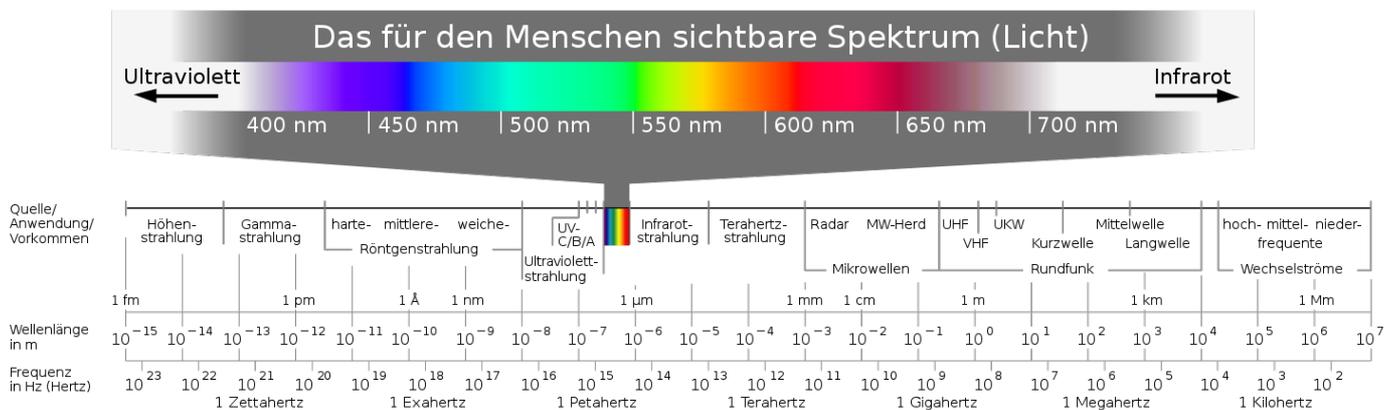
Extinktion = Absorption

$$A = \lg \frac{1}{T} = \lg \frac{T_0}{T}$$

Lichtspektrum

Lichtaufnahme = Lichtabsorption

Licht gehört zu den elektromagnetischen Wellen.



Sichtbarer Teil (400nm – 700nm)

Gammastrahlen => kleine Wellenlänge, Infrarotstrahlen => große Wellenlänge

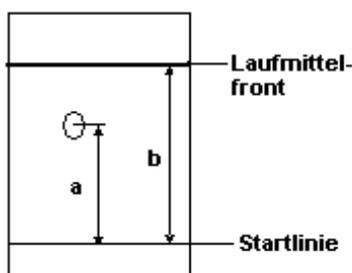
Je kleiner die Wellenlänge, desto größer die Energie!

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Gammastrahlen | 4. Infrarotstrahlen |
| 2. Röntgenstrahlen | 5. Mikrowellen |
| 3. Ultraviolett (UV) | 6. Radiowellen |

besteht aus einer **stationären Phase** und einer **mobilen Phase**. Mobile Phase => Laufmittel (flüssig/fest) zieht sich nach hoch & zieht die Substanz mit

Stationäre Phase: Bei der Dünnschichtchromatographie benutzt man eine feste Phase auf einen Trägermaterial (Alu-, Plastikfolie oder Glasplatte), an der die zu untersuchenden Stoffe getrennt werden. Die feste Phase kann z.B. Cellulose, Aluminiumoxid oder Kieselgel sein; sie ist sehr fein und gleichmäßig auf dem Trägermaterial verteilt. (Silizium)

Mobile Phase: = flüssige Phase, bewegt sich durch Kapillarkräfte durch die feste Phase und transportiert dabei die Stoffe des Substanzgemisches. Die Trennung kommt dadurch zustande, dass sich die Substanzen verschieden gut in der mobilen Phase lösen und weiter transportiert werden oder verschieden fest an die feste Phase angelagert sind (Adsorption). (Eluent)



Der **R_f-Wert** dient zur Beschreibung des Laufverhaltens aufgetrennter Substanzen bei der Papier- sowie bei der Dünnschicht-Chromatographie. Darunter versteht man das Verhältnis von Laufstrecke der Substanz zur Laufstrecke des Laufmittels. $R_f = \frac{a}{b}$

a = Laufstrecke der Substanz

b = Laufstrecke des Lösungsmittels

Jede Substanz besitzt einen für ihn charakteristischen R_f-Wert. Ihre Reproduzierbarkeit hängt u.a. von der genauen Standardisierung der mobilen sowie der stationären Phase, von der Konzentration und der Temperatur ab. Wichtig sind auch Bedingungen wie die Kammersättigung. Zur Ermittlung des R_f-Werts ist es außerdem wichtig, dass die Laufmittelfront nicht die obere Grenze der stationären Phase erreicht.

Anstelle der Ermittlung eines R_f-Werts kann zum Beweis der Identität zweier Substanzen ein Vergleich durch Auftragen einer Referenzsubstanz unter gleichen Bedingungen geschehen. Bleiben die beiden Substanzflecken auf einer Höhe, sind die Substanzen identisch.

Die **Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)** ist eine sehr leistungsfähige chromatographische Technik zur Auftrennung und Analyse von Stoffgemischen. Sie gehört zur Gruppe der Säulen-Chromatographien, die stationäre Phase ist in eine Stahlsäule gepackt. Flüssigkeiten bilden die mobile Phase.

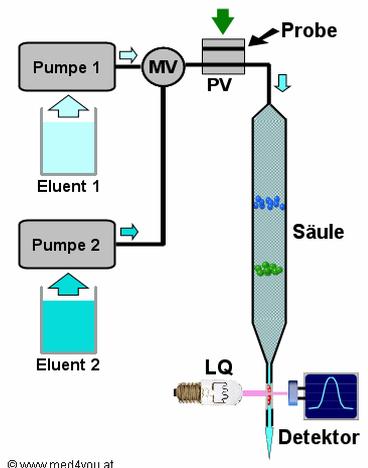
Material:

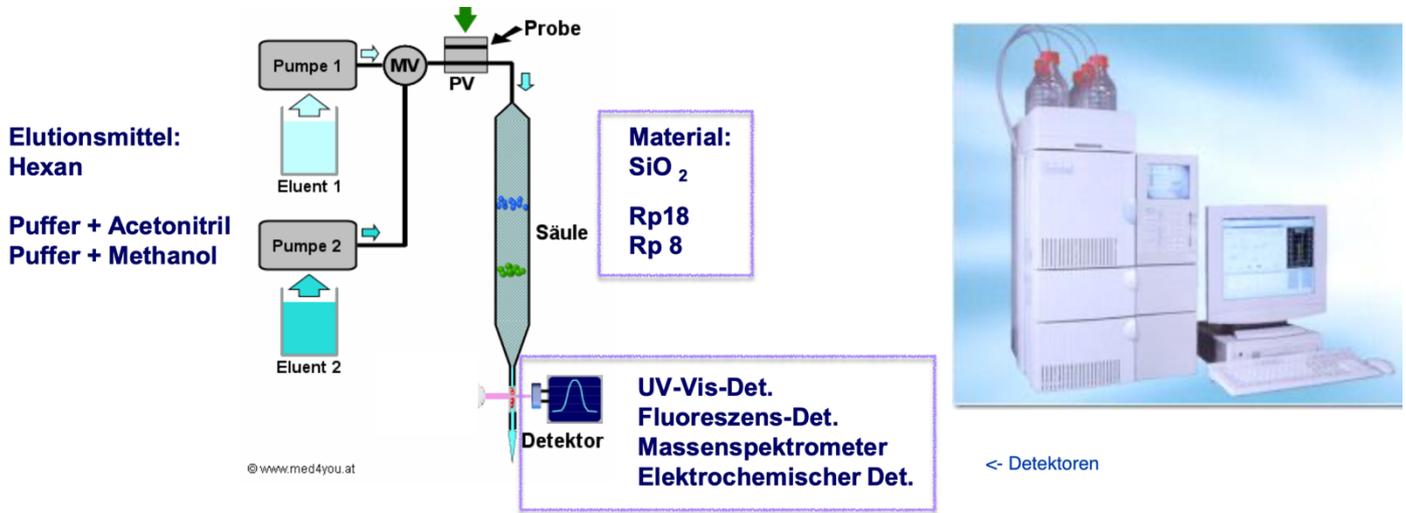
- SiO₂ (Siliciumdioxid)
- Rp 18 (18 C-Atome in der Seitenkette)
- Rp 8

Detektoren:

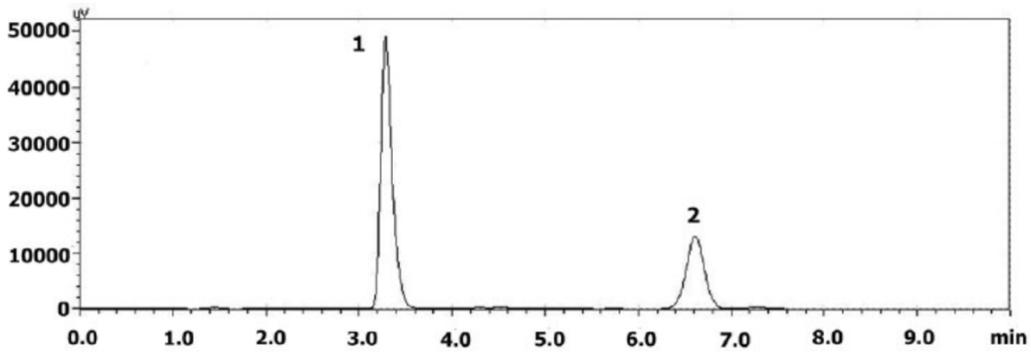
- UV-Vis-Detektor
- Fluoreszenz-Detektor
- Massenspektrometer
- Elektrochemischer Detektor

Bei den RP-Phasen sind die Polaritätsverhältnisse umgekehrt im Vergleich zu den Normalphasen.



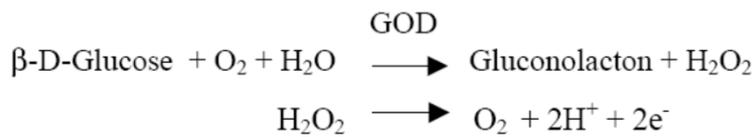
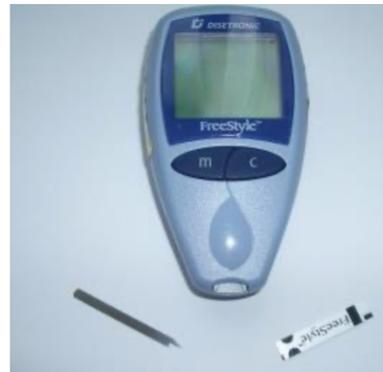
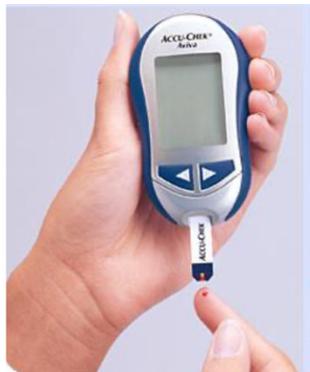


https://www.med4you.at/laborbefunde/techniken/chromatographie/lbef_chromatographie_hplc_gc.htm



Elektroanalytik

Biosensor: Glucosesensor



Bei elektroanalytischen Methoden misst man elektrische Größen.

- Stromstärke **I** – Ampere **A**
- Spannung **U** oder **E** – Volt **V**
- Ladung **Q** – Coulomb **C**
- Leitfähigkeit - Messgröße **S**
- Widerstand **R** – Ohm Ω

Zweck des europäischen Arzneibuches

Zweck des Europäischen Arzneibuchs

- ➔ Das Europäische Arzneibuch dient dem Zweck, die Gesundheit der Bevölkerung mit Hilfe anerkannter, gemeinsamer Regeln zu fördern, die von den Verantwortlichen im Gesundheitswesen und allen Personen, die sich mit der Qualität der Arzneimittel befassen, zu beachten und einzuhalten sind. Die Regeln müssen von geeigneter Qualität sein, um so eine sichere Anwendung der Arzneimittel für den Patienten zu gewährleisten.
- ➔ Die gemeinsamen Vorschriften
 - erleichtern den freien Austausch von Arzneimitteln innerhalb Europas
 - sichern die Qualität der nach Europa importierten oder aus Europa exportierten Arzneimittel und ihrer Bestandteile.

Die Monographien und anderen Texte des Europäischen Arzneibuchs sind so ausgearbeitet, dass sie den Anliegen

- der Zulassungsbehörden
- der für die Qualitätskontrolle von Arzneimitteln und ihrer Bestandteile Verantwortlichen
- sowie der Hersteller von Ausgangsstoffen und Fertig-
arzneimitteln entsprechen.

Da das Europäische Arzneibuch eine weitreichende internationale Anwendung findet, ist die Europäische Arzneibuch-Kommission bestrebt, eng mit den Anwendern des Europäischen Arzneibuchs zusammenzuarbeiten, um auf deren Anliegen besser eingehen zu können und um so die Zusammenarbeit zu erleichtern. Hierzu werden effektivere Arbeitsmethoden entwickelt, um eine Befragung zur Dringlichkeit der Ausarbeitung neuer Monographien durchzuführen und die Qualität des Europäischen Arzneibuchs zu verbessern.

Natriumchlorid (NaCl)

=> wird verwendet bei massivem Blutverlust

Natriumchlorid wird verwendet... 0,9% ist Blutisotop

$M(\text{NaCl}) = 58,44 \text{ g/mol}$

CAS Nr. 7647-14-5

⇒ Eigenschaften:

- Aussehen: weißes bis fast weißes kristallines Pulver, farblose Kristalle oder weiße bis fast weiße Perlen
- Löslichkeit: in Wasser leicht löslich, praktisch unlöslich in wasserfreiem Ethanol

⇒ Prüfung auf Identität:

- A. die Substanz gibt die Identitätsreaktionen auf Chlorid
- B. die Substanz gibt die Identitätsreaktionen auf Natrium

⇒ Prüfung auf Reinheit:

- Liegt die Substanz in Form von Perlen vor, werden diese vor der Verwendung zerstoßen.
- Prüflösung: 20,0g Substanz werden in kohlendioxidfreiem Wasser R, zu 100ml gelöst.
- Aussehen der Lösung: Die Pufferlösung muss klar und farblos sein.
- **Bromid:** höchstens 100 ppm

- **Iodid:** 5g Substanz werden tropfenweise mit einer frisch hergestellten Mischung von 0,15ml Natriumnitrit-Lösung R, 2ml Schwefelsäure, 25ml iodidfreier Stärke-Lösung R und 25ml Wasser R befeuchtet. Nach 5 min. darf sich im Tagelicht betrachtet, keine Blaufärbung zeigen.
 - **Phosphat:** höchstens 25 ppm
 - **Sulfat:** höchstens 200 ppm
 - **Aluminium:** höchstens 0,2 ppm für Natriumchlorid zur Herstellung von Hämodialyse-, Hämofiltrations-, Hämodiafiltrations- und Peritonealdialyselösungen.
 - **Barium:** 5ml Pufferlösung werden mit 5ml destilliertem Wasser R verdünnt und mit 2ml verdünnter Schwefelsäure R versetzt. Nach 2h darf eine auftretende Opaleszenz nicht stärker sein als diejenige einer Mischung von 5ml Pufferlösung und 7ml destilliertem Wasser R.
 - **Eisen:** höchstens 2 ppm
 - **Kalium:** höchstens 500 ppm für Natriumchlorid zur Herstellung von Parenteralia oder Hämodialyse-, Hämofiltrations-, Hämodiafiltrations- und Peritonealdialyselösung.
 - **Magnesium, Erdalkalimetalle:** höchstens 100 ppm, berechnet als Ca und bestimmt mit 10,0g Substanz
- ⇒ **Gehaltsbestimmung:** 50,0mg Substanz in Wasser R zu 50ml gelöst, werden mit Silbernitrat-Lösung titriert. Der Endpunkt wird mithilfe der Potentiometrie bestimmt. 1ml Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844mg NaCl.
- ⇒ **Beschriftung:** die Beschriftung gibt, falls zutreffend an:
- dass die Substanz für die Herstellung von Parenteralia geeignet ist.
 - Dass die Substanz für die Herstellung von Hämodialyse-, Hämofiltrations-, Hämodiafiltrations- und Peritonealdialyselösung geeignet sit.

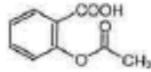
Aceton (C₃H₆O)

Acetonitrill (C₂H₃N)

Salzsäure (HCl)

Acetylsalicylsäure

Acidum acetylsalicylicum



$C_9H_8O_4$

CAS Nr. 50-78-2

M_r 180,2

Definition

2-(Acetyloxy)benzoesäure

Gehalt: 99,5 bis 101,0 Prozent (getrocknete Substanz)

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, kristallines Pulver oder farblose Kristalle

Löslichkeit: schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Ethanol 96 %

Schmelztemperatur: etwa 143 °C (Sofortschmelzpunkt)

Prüfung auf Identität

1: A, B

2: B, C, D

A. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Vergleich: Acetylsalicylsäure CRS

B. 0,2 g Substanz werden 3 min lang mit 4 ml verdünnter Natriumhydroxid-Lösung *R* im Sieden gehalten. Wird die Lösung nach dem Abkühlen mit 5 ml verdünnter Schwefelsäure *R* versetzt, entsteht ein kristalliner Niederschlag, der nach Abfiltrieren, Auswaschen und Trocknen bei 100 bis 105 °C eine Schmelztemperatur (2.2.14) von 156 bis 161 °C hat.

C. 0,1 g Substanz werden in einem Reagenzglas mit 0,5 g Calciumhydroxid *R* gemischt und erhitzt. Die sich entwickelnden Dämpfe färben ein mit 0,05 ml Nitrobenzaldehyd-Lösung *R* imprägniertes Stück Filterpapier grünlich blau oder grünlich gelb. Beim Befechten des Papiers mit verdünnter Salzsäure *R* schlägt die Farbe des Flecks nach Blau um.

D. Etwa 20 mg des bei der „Prüfung auf Identität, B“ erhaltenen Niederschlags werden unter Erhitzen in 10 ml Wasser *R* gelöst. Nach dem Abkühlen gibt die Lösung die Identitätsreaktion a auf Salicylat (2.3.1).

Prüfung auf Reinheit

Aussehen der Lösung: Die Lösung muss klar (2.2.1) und farblos (2.2.2, Methode II) sein.

1,0 g Substanz wird in 9 ml Ethanol 96 % *R* gelöst.

Verwandte Substanzen: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Die Lösungen sind unmittelbar vor Gebrauch herzustellen.

Untersuchungslösung: 0,100 g Substanz werden in Acetonitril zur Chromatographie *R* zu 10,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 50,0 mg Salicylsäure *R* (Verunreinigung C) werden in der mobilen Phase zu 50,0 ml gelöst. 1,0 ml Lösung wird mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung b: 10 mg Salicylsäure *R* (Verunreinigung C) werden in der mobilen Phase zu 10,0 ml gelöst. 1,0 ml Lösung wird mit 0,2 ml Untersuchungslösung versetzt und mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung c: Der Inhalt einer Durchstechflasche mit Acetylsalicylsäure zur Peak-Identifizierung CRS (mit den Verunreinigungen A, B, D, E und F) wird mit Hilfe von Ultraschall in 1,0 ml Acetonitril *R* gelöst.

Säule

– Größe: $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm

– Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (5 μ m)

Mobile Phase: Phosphorsäure 85 % *R*, Acetonitril zur Chromatographie *R*, Wasser *R* (2:400:600 V/V/V)

Durchflussrate: 1 ml · min⁻¹

Detektion: Spektrometer bei 237 nm

Einspritzen: 10 μ l

Chromatographiedauer: 7fache Retentionszeit von Acetylsalicylsäure

Identifizierung von Verunreinigungen: Zur Identifizierung des Peaks von Verunreinigung C wird das mit der Referenzlösung a erhaltene Chromatogramm verwendet; zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen A, B, D, E und F werden das mitgelieferte Chromatogramm von Acetylsalicylsäure zur Peak-Identifizierung CRS und das mit der Referenzlösung c erhaltene Chromatogramm verwendet.

Relative Retention (bezogen auf Acetylsalicylsäure, t_R etwa 5 min)

– Verunreinigung A: etwa 0,7

– Verunreinigung B: etwa 0,8

– Verunreinigung C: etwa 1,3

– Verunreinigung D: etwa 2,3

– Verunreinigung E: etwa 3,2

– Verunreinigung F: etwa 6,0

Eignungsprüfung: Referenzlösung b

Grenzwerte

- Verunreinigungen A, B, C, D, E, F: jeweils nicht größer als das 1,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,15 Prozent)
- Nicht spezifizierte Verunreinigungen: jeweils nicht größer als das 0,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,05 Prozent)
- Summe aller Verunreinigungen: nicht größer als das 2,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,25 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche kleiner ist als das 0,3fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a (0,03 Prozent)

Schwermetalle (2.4.8): höchstens 20 ppm

1,0 g Substanz wird in 12 ml Aceton *R* gelöst. Die Lösung wird mit Wasser *R* zu 20 ml verdünnt. 12 ml dieser Lösung müssen der Grenzprüfung B entsprechen. Zur Herstellung der Referenzlösung wird eine Blei-Lösung (1 ppm Pb) verwendet, die durch Verdünnen der Blei-Lösung (100 ppm Pb) *R* mit einer Mischung von 6 Volumteilen Wasser *R* und 9 Volumteilen Aceton *R* erhalten wird.

Trocknungsverlust (2.2.32): höchstens 0,5 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch Trocknen im Vakuum bestimmt

Sulfatasche (2.4.14): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt

Gehaltsbestimmung

1,000 g Substanz wird in einem Erlenmeyerkolben mit Schliffstopfen in 10 ml Ethanol 96 % *R* gelöst. Nach Zusatz von 50,0 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,5 mol · l⁻¹) wird der Kolben verschlossen und 1 h lang stehen gelassen. Nach Zusatz von 0,2 ml Phenolphthalein-Lösung *R* wird diese Lösung mit Salzsäure (0,5 mol · l⁻¹) titriert. Eine Blindtitration wird durchgeführt.

1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,5 mol · l⁻¹) entspricht 45,04 mg C₉H₈O₄.

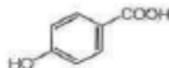
Lagerung

Dicht verschlossen

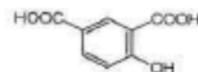
Verunreinigungen

Spezifizierte Verunreinigungen:

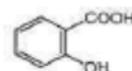
A, B, C, D, E, F



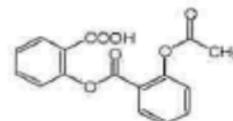
A. 4-Hydroxybenzoesäure



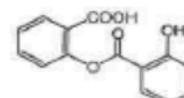
B. 4-Hydroxybenzol-1,3-dicarbonsäure
(4-Hydroxyisophthalsäure)



C. 2-Hydroxybenzoesäure
(Salicylsäure)



D. 2-[[2-(Acetyloxy)benzoyl]oxy]benzoesäure
(Acetylsalicylsäure)



E. 2-[(2-Hydroxybenzoyl)oxy]benzoesäure
(Salsalat, Salicylsalicylsäure)



F. 2-(Acetyloxy)benzoesäureanhydrid
(Acetylsalicylsäureanhydrid)

7.5/1663

Aluminiumstearat

Aluminii stearas

Definition

Aluminiumsalze eines Gemischs von festen organischen Säuren, hauptsächlich bestehend aus unterschiedlichen Anteilen von Aluminiumstearat und Aluminiumpalmitat. Die organischen Säuren sind pflanzlicher oder tierischer Herkunft.

Gehalt

- Aluminium (Al; *A*, 26,98): 3,0 bis 9,0 Prozent (getrocknete Substanz)
- Stearinsäure in der Fettsäurenfraktion: mindestens 40,0 Prozent
- Summe von Stearin- und Palmitinsäure in der Fettsäurenfraktion: mindestens 90,0 Prozent

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ zu Anfang des Bands auf Seite B

Definitionen:

Pharmakologie

gr. pharmakon = Heilmittel, Gift

→ Lehre von den Wirkungen der Arzneimittel an gesunden oder kranken Organismen

→ Lehre von den **Wechselwirkungen zwischen chemischen Substanzen und biologischen Systemen.**

Forschungsgegenstand der experimentellen Pharmakologie ist die Wirkung von Substanzen im Organismus. In der Regel werden dabei neuartige Substanzen vor der Anwendung am Menschen in Tierversuchen erprobt.

Die klinische Pharmakologie hingegen befasst sich mit der Wirkung von Substanzen im menschlichen Organismus.

Teilgebiete der Pharmakologie:

- **Pharmakokinetik: Schicksal von Wirkstoffen im Körper“**

→ beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt. Dazu gehören die Aufnahme des Arzneistoffes (Resorption), die Verteilung im Körper (Distribution), der biochemische Um- und Abbau (Metabolisierung) sowie die Ausscheidung (Exkretion). Ist zusätzlich vor der Resorption die Freisetzung (Liberation) des Arzneistoffes aus der Arzneiform von Bedeutung, wird auch die Abkürzung LADAME für die Gesamtheit dieser Prozesse verwendet.

- **Pharmakodynamik: Wirkungsmechanismen**

→ ist die Lehre über die Wirkung (biochemischer und physiologischer Effekt) von Arzneistoffen im Organismus. Sie behandelt verschiedene Aspekte wie das Wirkprofil, die Dosis-Wirkungsbeziehung, den Wirkmechanismus sowie Wechselwirkungen eines Arzneistoffes mit anderen Molekülen.

- **Klinische Pharmakologie: Untersuchung von Wirkstoffen am Menschen**

→ ist ein Teilgebiet der Humanmedizin mit zahlreichen Schnittmengen zur Pharmazie. Im Zentrum der klinischen Pharmakologie steht die Erforschung, dokumentierung und Beurteilung von Arzneimitteln aller Art in ihrer Anwendung am Patienten. Dabei stehen sowohl Medikamente vor, als auch nach ihrer Zulassung im Fokus dieses Fachbereiches. Die klinische Pharmakologie kann als Verbindungsglied zwischen der Klinik und der Arzneimittellehre angesehen werden. Ihr Hauptziel ist die möglichst wirksame und sichere Anwendung von Arzneimitteln.

- **Toxikologie: Lehre von Giften**

Toxikologie

altgr. „toxikologia“ = Giftkunde

→ Lehre von den **Giften**, d.h. die Lehre von den schädlichen Wirkungen chemischer Substanzen auf lebende Organismen.

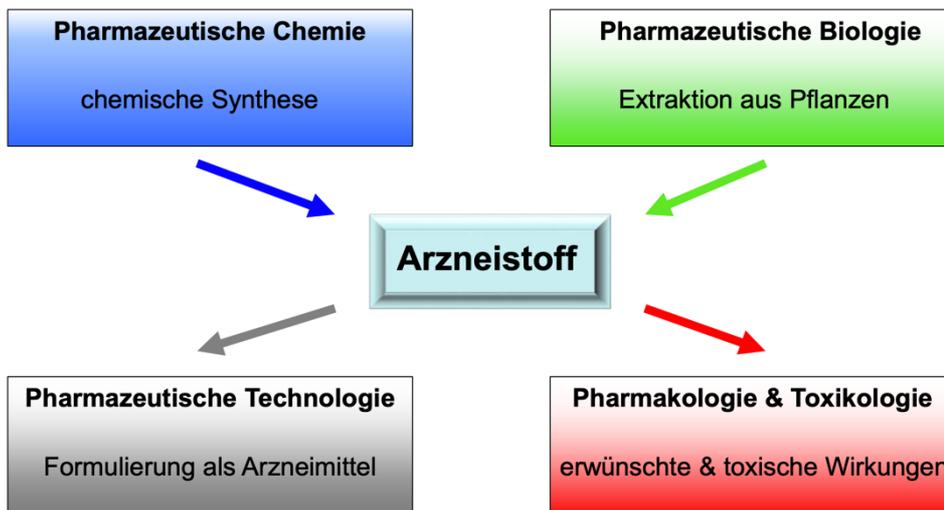
Wichtigstes Ziel der Toxikologie ist es, die Schädwirkungen einer Substanz bei akuter und chronischer Aufnahme bzw. Exposition zu identifizieren. Sie sind im Wesentlichen von 2 Faktoren abhängig:

- der aufgenommenen Dosis und
- der Art der Applikation bzw. Exposition (oral, inhalativ, transdermal, parenteral etc.)

Weitere Faktoren sind individuelle Eigenschaften des Individuums, das die Substanz aufnimmt, z.B. Spezies, Alter oder Geschlecht.

Toxikologische Studien werden entweder **in vitro** mit Zell- oder Gewebekulturen bzw. Organs-on-a-chip (OC) oder **in vivo** mit Versuchstieren durchgeführt. Eine weitere Option sind In-silico-Studien durch eine Computersimulation.

Die Teilgebiete sind: **Toxikokinetik** und **Toxikodynamik**



Aufgaben der Pharmakologie

- * Suche nach neuen therapeutischen Strategien (Aufklärung von Krankheitsursachen auf molekularer und zellulärer Ebene)
- * Aufklärung der Wirkungsmechanismen
- * Prüfung von Wirkstoffen an Labortieren und Menschen
- * Aufklärung der Pharmakokinetik von Wirkstoffen
- * Untersuchung von Gift- und Rauschmitteln
- * Verhütung und Bekämpfung von Vergiftungen (Toxikologie)

Methoden der experimentellen Pharmakologie

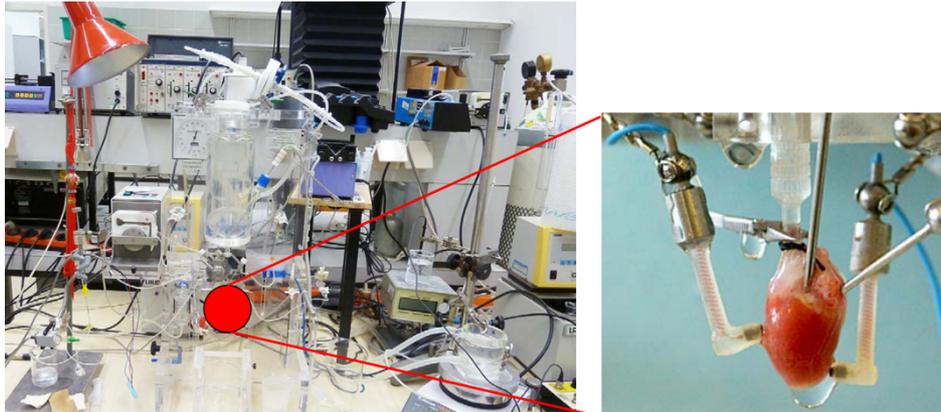
- * Versuche an Labortieren
- * Versuche mit isolierten Organen
- * Versuche mit kultivierten Zellen
- * molekularbiologische und biochemische Methoden

Messmethoden

- * Funktionstest an Labortieren und isolierten Organen
- * Bindungsstudien
- * Enzymassays (enzymatische Analyse aus der analytischen Chemie)
- * Diverse analytische Methoden

Beispiel

Beeinflussung der Herzfunktion durch Arzneistoffe (isoliert perfundiertes Herz im Langendorff-Modus)



Unter der **Langendorff-Apparatur** versteht man eine Maschine, an die man im Rahmen von Experimenten ein isoliertes perfundiertes Säugetierherz (Kaninchen, Ratten und Mäuse) anschließt und dann Versuche durchführt. Auch zur Isolierung von Kardiomyozyten wird diese Methode verwendet.

Nach der Isolierung des Herzens wird dieses an der Aorta kanüliert und an die Langendorff-Apparatur angeschlossen. Das isolierte Herz wird retrograd (gegenläufig) perfundiert und auf 37°C temperiert. Die Methode ist in der pharmakologischen Forschung von großer Bedeutung. Neu entwickelte oder isolierte Wirkstoffe für Herzerkrankungen werden so auf ihre Wirksamkeit getestet. **Das Herz im Langendorff-Modus schlägt autonom!**

- ⇒ Beeinflussung der Herzfunktion durch Arzneimittel
- ⇒ Nur die Aorta wird in den Kreislauf eingebunden

Beispiel

Beeinflussung der Funktion von Blutgefäßen durch Arzneistoffe (Organbad)



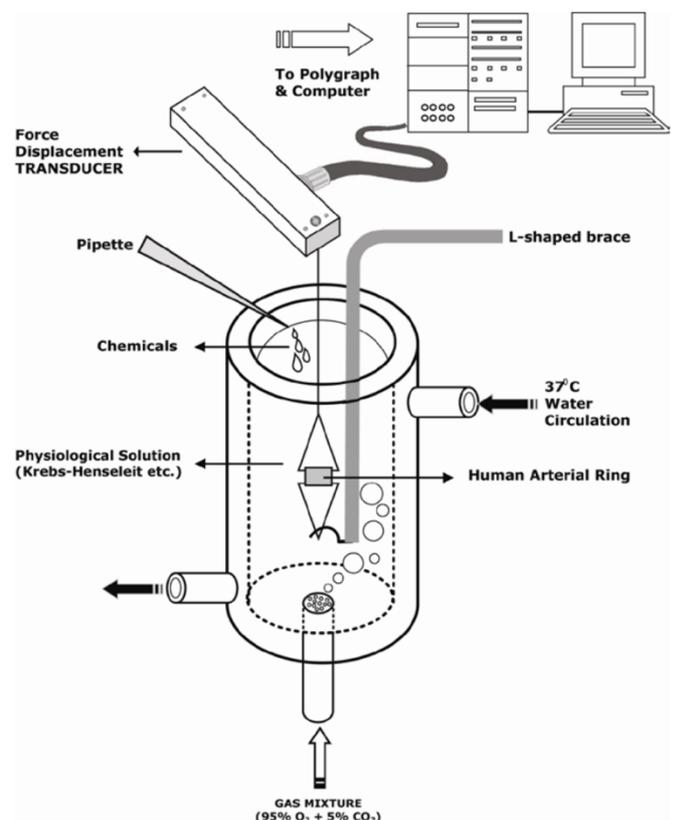
Organbad in vitro:

- ⇒ Gefäßerweiterung Blutdrucksenkung
- ⇒ Gefäßverengung Blutdruckerhöhung

Beim Organbad wird herausgefunden, wie bestimmte Arzneistoffe auf das Gewebe wirken. Im Organbad finden die elektrische Stimulation der Probe über Elektroden statt.

Was passiert mit dem Gefäß im Organbad?

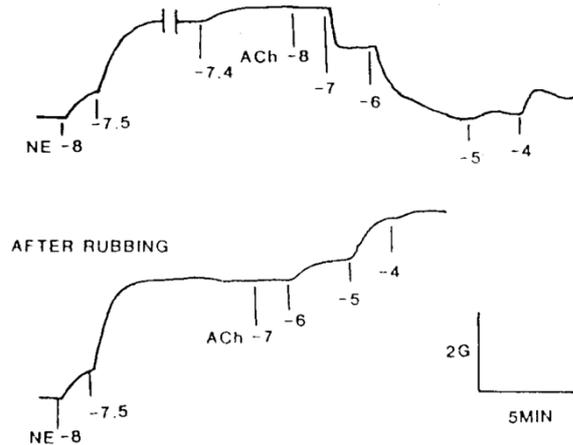
- ⇒ Erweiterung des Gefäßes und Blutdrucksenkung
- ⇒ Verengung und Blutdruckerhöhung
- ⇒ Isolierte tierische Organe in vivo
- ⇒ Blutgefäße sind Schichten aus Endothelzellen (?)
- ⇒ Beeinflussung der Funktion von Blutgefäßen durch Arzneistoffe



Entdeckung des „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF = NO)



Robert F. Furchgott
(1916 - 2009)



Furchgott and Zawadzki, *Nature* 288: 373-376 (1980)

Robert Francis Furchgott (* 4. Juni 1916 ; † 19. Mai 2009) war ein US-amerikanischer Biochemiker und Nobelpreisträger. Er forschte für seine Doktorarbeit an Erythrozyten. Später wechselte Furchgott an eine andere Universität, wo er 9 Jahre lang den Blutkreislauf erforschte.

Seit 1978 forschte er am so genannten **Endothelium-derived relaxing Factor (EDRF)**, was letztlich zur Entdeckung der bedeutenden Rolle von Stickstoffmonoxid (**NO**) als Botenstoff im Herz-Kreislaufsystem führte.

Furchgotts Entdeckung, dass das Gas NO die Gefäße erweitern kann, lieferte die Erklärung für die therapeutische Wirkung von Nitroglycerin bei Angina pectoris und hatte Anteil an der Entwicklung des Potenzmittels Viagra.

Der Wirkstoff von Viagra® wirkt, indem er im Schwellkörper des Penis das Enzym **PDE5** (Phosphodiesterase 5) hemmt. Dieses Enzym baut normalerweise die körpereigene und auf glatte Muskelzellen entspannend wirkende Substanz **cGMP** (zyklisches Guanosin-Monophosphat) ab. Die Muskelentspannung führt erst zum vermehrten Einstrom von Blut in den Penis und zur Erektion.

Das Molekül **Stickstoffmonoxid**, kurz **NO**, ist aus einem Sauerstoff- und einem Stickstoffatom aufgebaut, welche über eine Doppelbindung verknüpft sind. Es spielt als Gasotransmitter eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Weite von Blutgefäßen.

Im Molekül verfügt das Stickstoffatom noch über ein freies Elektronenpaar, das Sauerstoff über zwei freie Elektronenpaare. Die gefäßaktive Substanz wird aus nitrinergen Neuronen und Endothelzellen freigesetzt und wirkt, nach Ausbreitung durch Diffusion, **parakrin**. Es ist demnach im Wirkungsmodus einem Gewebshormon vergleichbar.

Die Freisetzung von Stickstoffmonoxid wird durch die Bindung von **ATP**, Endothelin-1 oder Histamin an H1-Rezeptoren des Endothels ausgelöst. Außerdem können parasympathische Reize die Freisetzung von Acetylcholin bewirken, welches über eine Bindung an die muskarinergen Acetylcholinrezeptoren von Zellen der Speicheldrüsen und Genitalien eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid induziert.

Eine weitere Möglichkeit ist die direkte Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus NO- und VIP-freisetzenden Neuronen im Zusammenhang mit dem vagovagalen Reflex des unteren Oesophagus sphinkters beim Schluckakt (rezeptive Relaxation).

Die Sekretion erfolgt über eine Calcium-Calmodulin vermittelte Aktivierung der neuronalen bzw. NO-Synthase, welche die Synthese von NO aus der Aminosäure Arginin katalysiert, bei der als Nebenprodukt Citrullin entsteht, welches z.B. in den Harnstoffzyklus einfließen kann.

EDRF => Blutdrucksenkung und Blutgefäßerweiterung

Wirkmechanismus

Das durch eine sehr kurze Halbwertszeit im Bereich von Sekunden ausgezeichnete Stickstoffmonoxid, erreicht seinen Wirkort rasch durch Diffusion. Dort aktiviert Stickstoffmonoxid die cytosolische Guanylatzyklase, welche die Synthese von zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) katalysiert.

Dabei gilt, dass das Angebot von Stickstoffmonoxid die Enzymaktivität regelt, d.h. je mehr Stickstoffmonoxid angeboten wird, desto höher ist die Enzymaktivität.

cGMP aktiviert die Proteinkinase G, welche die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase aktiviert. Diese Phosphate wiederum, dephosphoryliert das Myosin und führt so zur Vasodilatation.

Wirkorte

Stickstoffmonoxid als Vasodilatator ist an der lokal-chemischen Durchblutungsregulation z.B. am Herzen oder in der Skelettmuskulatur beteiligt.

In der Skelettmuskulatur ist die lokal-chemische Vasodilatation zur Anpassung der Durchblutung bei Arbeit stärker als der systemische Einfluss des Sympathikus.

Erfolgt die Stickstofffreisetzung in Folge einer Parasympathikus-Aktivierung, kommt es durch Acetylcholin-Einfluss zu einer Steigerung der Speichelsekretion und zur Erektion. Bei letzterer spielt die Bahnung durch das ZNS durch Vorstellungen und Phantasien noch eine zusätzliche Rolle.

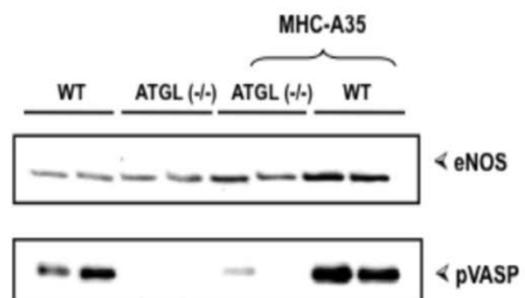
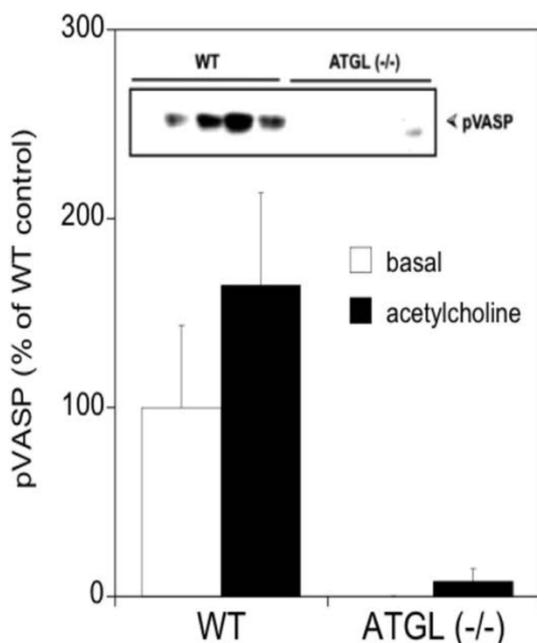
Ein weiterer Wirkort des Stickstoffmonoxids ist die unspezifische Immunabwehr. Als Bestandteil der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie der Makrophagen spielt Stickstoffmonoxid gemeinsam mit Lysozym, Wasserstoffperoxid etc. bei der Schädigung phagozytierter Erreger eine Rolle.

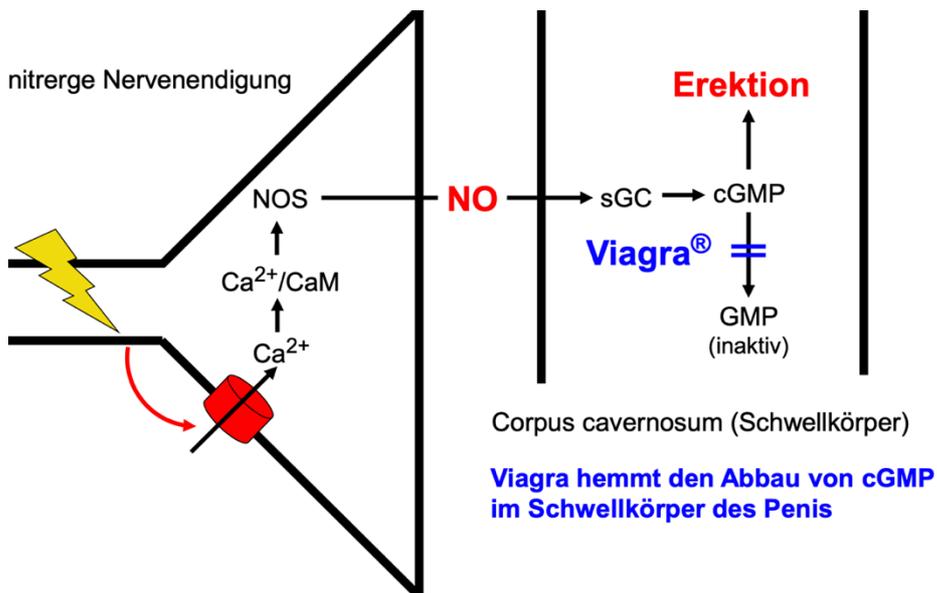
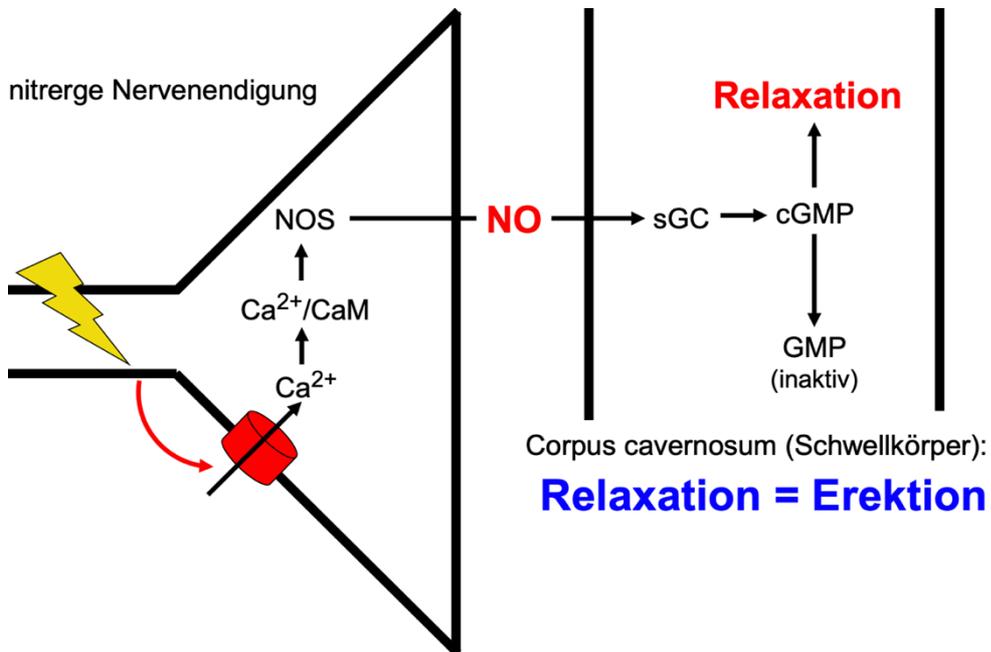
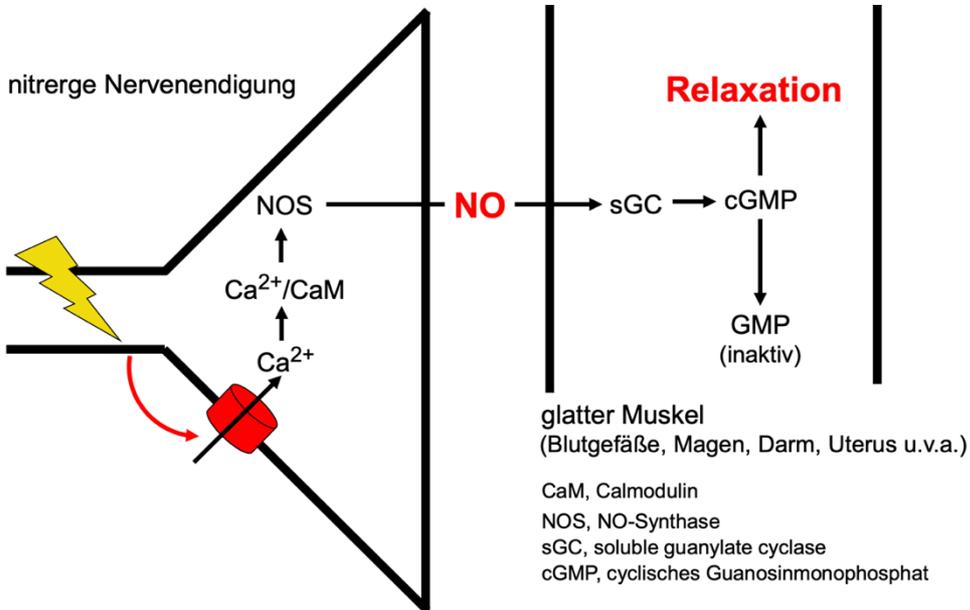
Medikamente

Die gefäßerweiternde Wirkung des Stickstoffmonoxids macht man sich bei der Behandlung einer Angina pectoris mit Nitrovasodilatoren (z.B. ISDN, Molsidomin) zu Nutze. Diese Substanzen sind NO-freisetzend und bewirken so über den oben genannten Mechanismus eine Vasodilatation.

Ein weiterer, sehr bekannter Wirkstoff ist in diesem Zusammenhang das Sildenafil (Viagra®), welches z.B. bei erektiler Dysfunktion zum Einsatz kommt. Es hemmt als PDE-5-Inhibitor den Abbau des durch NO-Wirkung gesteigerten cGMP, wodurch eine Vasodilatation der penilen Blutgefäße aufrecht erhalten wird.

Nachweis des NO-bildenden Enzyms (eNOS) in Blutgefäßen mit einem selektiven Antikörper (Immunoblot)





Fakten:

- ⇒ Viagra verursacht keine Erektion, sondern verstärkt diese nur. Es hemmt den Abbau (hemmt PDE 5 Enzym, dass GMP in GTP abbaut) von GMP und verlängert dadurch die Erektion – Viagra wirkt nur bei sexuellen Reiz.
- ⇒ Viagra hemmt nicht den Abbau von NO-Wirkung und NO-Produktion!
- ⇒ Das Gas NO kann Blutgefäße erweitern

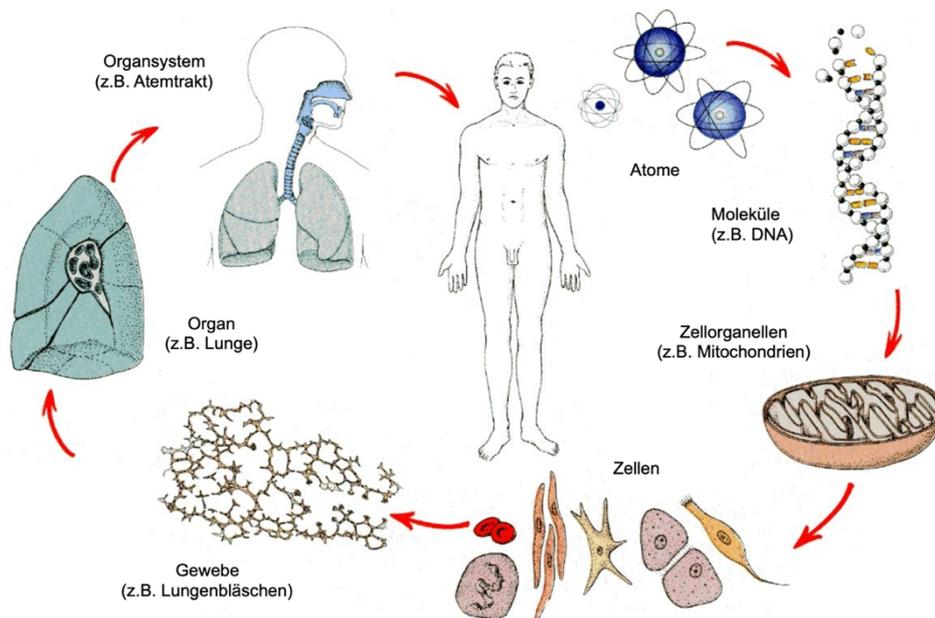
PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE – Prof. Schmidt

Physiologie => gr. „physis“ = Natur, „logos“ = Lehre

- ⇒ **Jean Francois Fernel** (1497 - 1558) war ein französischer Mediziner, welcher die Begriffe Physiologie und Pathologie einführte und als erstes das Rückenmark beschrieb.
- ⇒ Teilgebiet der Biologie
- ⇒ Lehre von den physikalischen, biochemischen und informationsverarbeitenden Funktionen der Lebewesen
- ⇒ Lehre von den normalen Lebensvorgängen
- ⇒ **Teilgebiete**
 - Atmungsphysiologie
 - Elektrophysiologie
 - Herz-Kreislauf-Physiologie
 - Molekulare Physiologie
 - Muskelphysiologie
 - Neurophysiologie
 - Sinnesphysiologie
 - Sportphysiologie (Leistungsphysiologie)
 - Stoffwechselphysiologie
 - Vegetative Physiologie
 - Zellphysiologie

Pathophysiologie und Pathobiochemie => gr. „pathos“ = Leiden, Krankheit

- ⇒ Lehre von den krankhaften Lebensvorgängen und gestörten Funktionen im Organismus.



Organisationsebenen

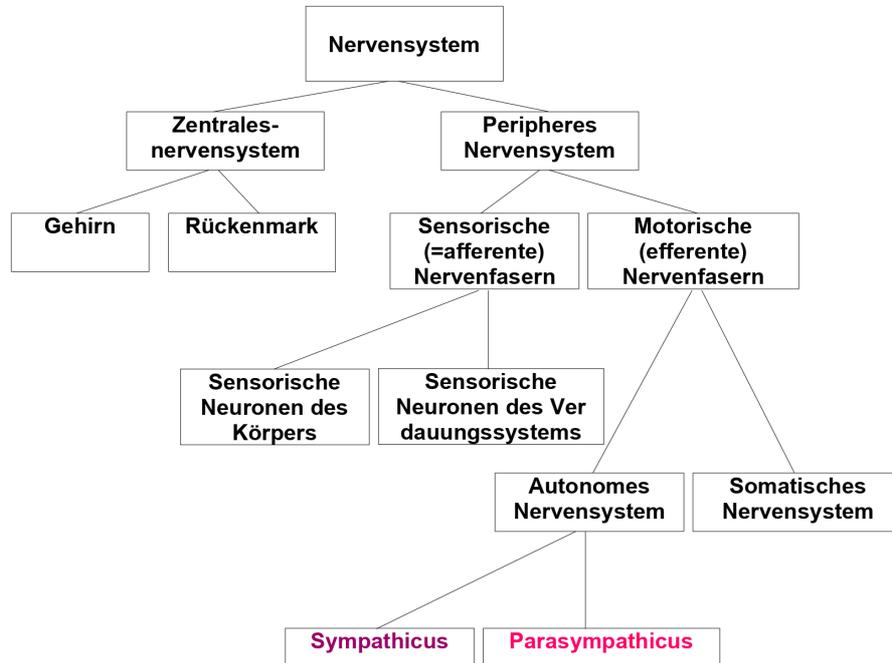
Atome – Moleküle (Makromoleküle) – Zellorganellen – Zellen (alleine lebensfähig) – Gewebe – Organe – Organsystem – Organismus – Population – biologische Lebensgemeinschaft – Biosphäre

Interzelluläre Kommunikation

* Neuronale Kommunikation

→ Information wird in Form von elektrischen Signalen übertragen => **Nervensystem**

Das Nervensystem ist der Teil des menschlichen Organismus, welcher der **Reizwahrnehmung**, der **Reizverarbeitung** und der **Reaktionssteuerung** dient. Es bildet den Regelkreis des Verhaltens auf äußere und innere Reize und besteht morphologisch aus vernetzten Nervenzellen, den Neuronen, sowie aus Gliazellen.



Die Hauptfunktionen des Nervensystems liegen in der:

- Steuerung der Tätigkeit der **Eingeweide** und **Skelettmuskulatur**
- Kommunikation zwischen dem Körperinneren und der Umwelt incl. der schnellen Anpassung an Veränderungen im Inneren und in der Außenwelt
- Ausübung von komplexen höherwertigen Funktionen (Gedächtnis, Denken, Emotionen).

Topographisch kann man das Nervensystem in ein **zentrales Nervensystem (ZNS)** und ein **peripheres Nervensystem (PNS)** gliedern.

Das ZNS besteht aus dem Gehirn und dem Rückenmark, als nervöse Steuerzentren zur Informationsverarbeitung. Im PNS verlaufen die Nervenfasern in Form von Bündeln als Nerven. Sie dienen der Verkabelung zwischen dem ZNS und den peripheren Organen.

* Hormonale Kommunikation

→ Information wird in Form von chemischen Substanzen (Hormone) übertragen => **Hormonale System**

→ unterschiedliche Signalübertragung von Bildungsort (=Hormondrüse) zum Wirkort.

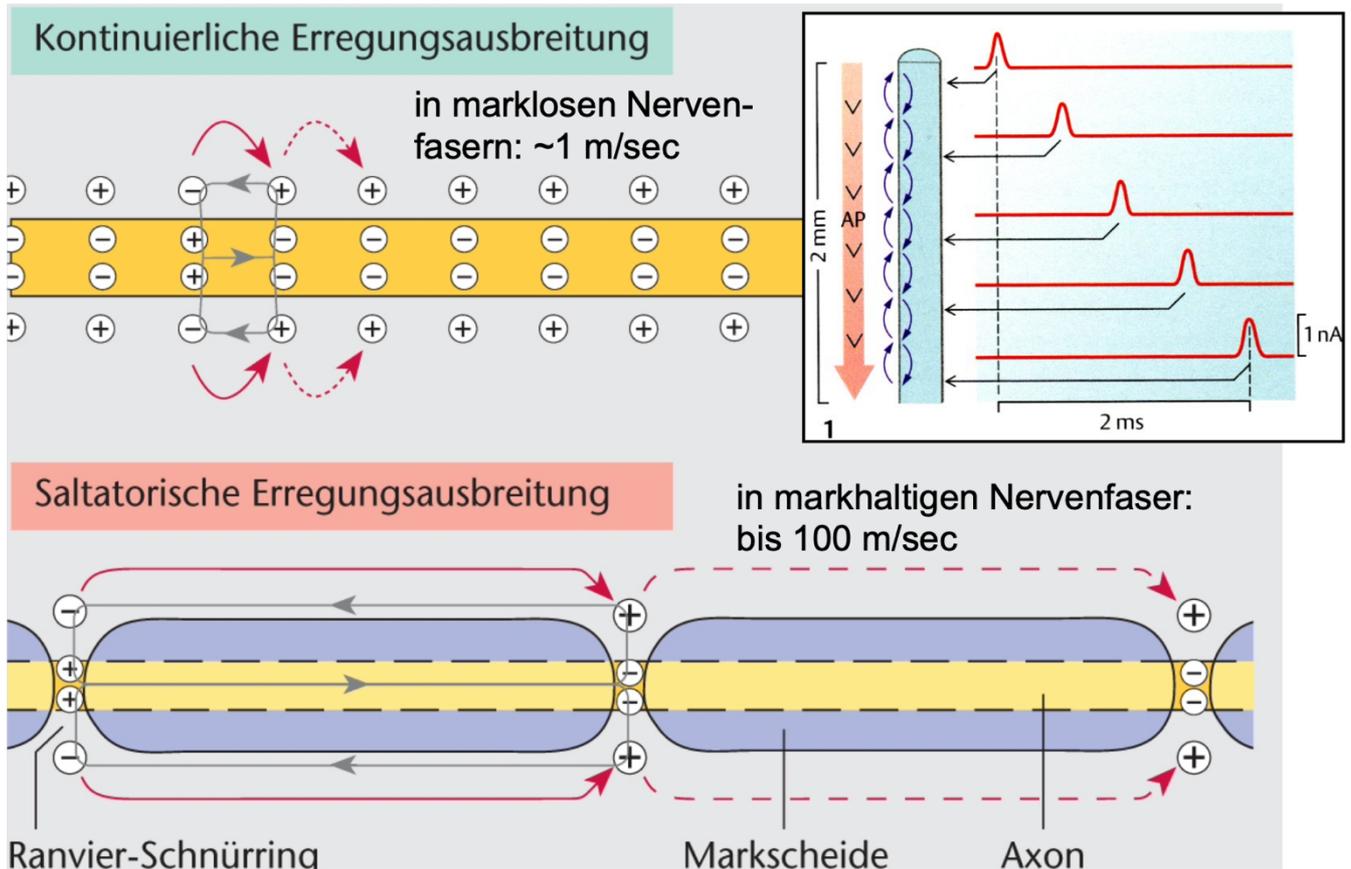
- **Endokrin:** Transport zur Zielzelle über Blutbahn
- **Parakrin:** Transport zur Zielzelle über Diffusion

Das Hormonsystem des Menschen besteht aus verschiedensten Zellen und Drüsen, die Hormone als Botenstoffe produzieren und ausscheiden. Es wird auch als endokrines System bezeichnet.

Zum Hormonsystem zählen unter anderem:

- Hypothalamus
- Hypophyse
- Zirbeldrüse
- Schilddrüse
- Nebenschilddrüsen
- Nebennieren (Rinde und Mark)

Erregungsleitung im Nervensystem



Die **Erregungsleitung** beschreibt die Weiterleitung einer elektrischen Erregung in Neuronen oder Muskelzellen. Innerhalb des Neurons ist die Erregungsleitung ein bioelektrischer Prozess, der die Grundlage für die Funktion der **Nervenzellen** und damit des Nervensystems darstellt.

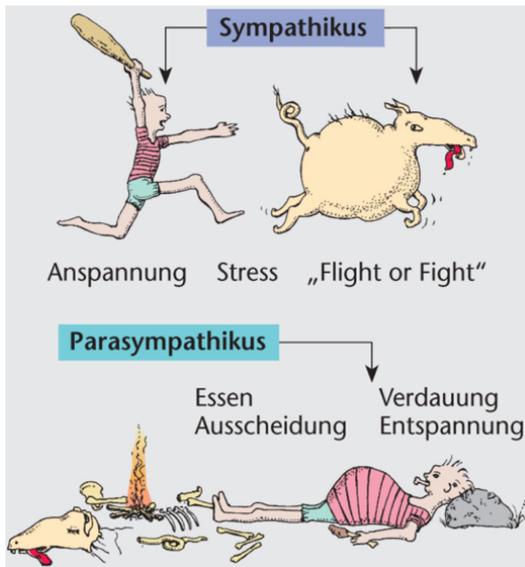
- ⇒ Kontinuierliche Erregungsleitung langsam
- ⇒ Saltatorische Erregungsleitung schnell
- ⇒ [YOUTUBE Videos \(simple biology\)](#)

Als Synonym für Erregungsleitung wird häufig auch der Begriff *Reizleitung* verwendet. Das ist jedoch streng genommen **unrichtig**, da ein **Reiz** nur spezifische Rezeptoren erregt und als solcher nicht fortgeleitet wird. Der Begriff **Erregungskette** beschreibt anschaulich die Weiterleitung einer Erregung zwischen den Neuronen. Die Erregung springt über die **Synapsen** von Neuron zu Neuron.

Aufgaben des Nervensystems:

- ⇒ **Aufnahme und Weiterleitung von Sinnesempfindungen**
→ **sensorisches Nervensystem**
z.B. Sehsinn, Hörsinn, Geschmacksinn, Geruchssinn, Tastsinn, Gleichgewichtssinn, Temperatursinn, Schmerzsin
- ⇒ **Ansteuerung der Skelettmuskulatur**
→ **motorisches Nervensystem**
z.B. bewusst eingeleitete Bewegungen, Reflexe
- ⇒ **Regulation und Koordination der Funktion der inneren Organe**
→ **vegetatives Nervensystem (VNS)**
z.B. Kontrolle von Herz-, Kreislauf- und Atmungsfunktionen, Verdauung, Stoffwechsel und Ausscheidung, Wärme- und Energiehaushalt, Sexualfunktionen

Sympathikus versus Parasympathikus



Sympathikus:

Der Sympathikus ist ein Teil des vegetativen Nervensystems. Durch ihn wird der Körper in **erhöhte Leistungsbereitschaft** versetzt, das hat den **Abbau von Energiereserven** zur Folge. Diese Wirkung bezeichnet man auch als **ergotrop**. Dabei verhält sich der Sympathikus antagonistisch zur Wirkung des Parasympathikus.

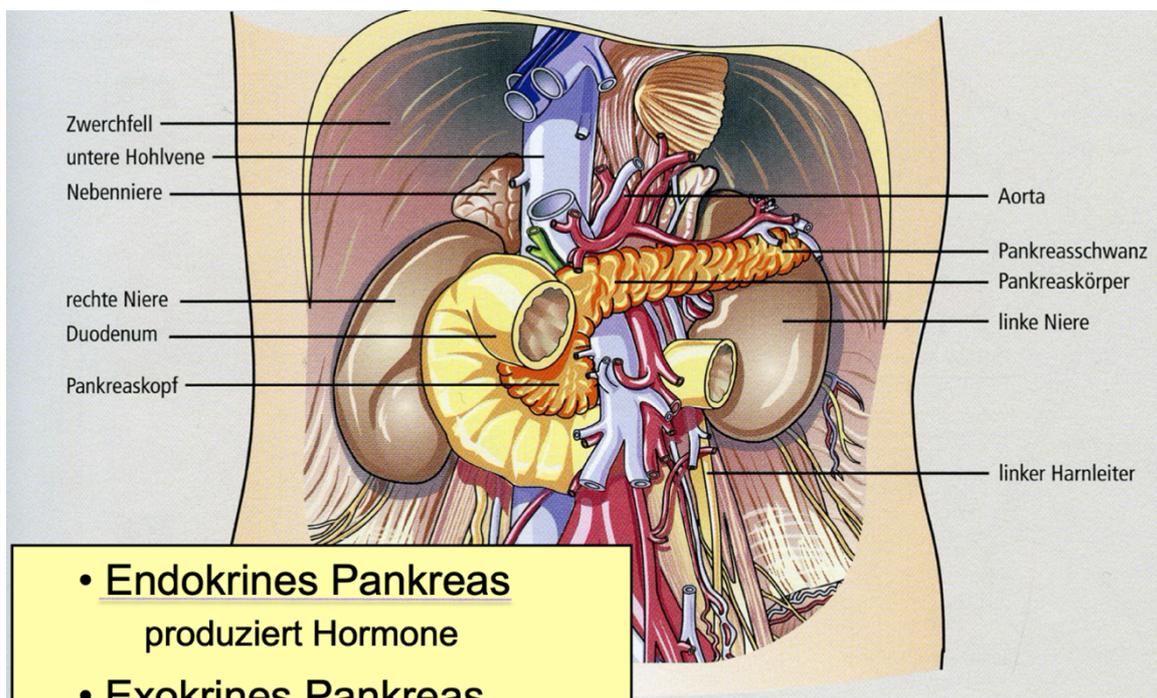
- ◆ steigert Herzaktivität und Blutdruck
- ◆ erhöht Durchblutung von Herz- und Skelettmuskulatur
- ◆ erweitert die Bronchien
- ◆ erhöht die Schweißsekretion
- ◆ bewirkt Energiebereitstellung
- ◆ hemmt Speichelproduktion
- ◆ hemmt die Aktivität von Magen und Darm
- ◆ entspannt die Harnblase
- ◆ weitet die Pupillen

Parasympathikus:

Der Parasympathikus ist als Teil des vegetativen Nervensystems Gegenspieler (Antagonist) des Sympathikus. Durch ihn wird die **Regeneration des Organismus** und der **Aufbau von Energiereserven (trophotrop)** betrieben. Das innere Gleichgewicht des Organismus wird auch unter seinem Einfluss wieder hergestellt.

- ◆ speichert Speichelsekretion und Verdauungsaktivität
- ◆ fördert die Einlagerung von Energiereserven
- ◆ fördert Entleerung der Harnblase und Defäkation
- ◆ verlangsamt den Herzschlag
- ◆ verengt die Pupillen
- ◆ erhöht die Speichelproduktion
- ◆ verengt die Bronchien

Hormonales System: Bauchspeicheldrüse (Pankreas)



- **Endokrines Pankreas**
produziert Hormone
- **Exokrines Pankreas**
produziert Verdauungssekret

Diese drei in der Bauchspeicheldrüse gebildeten Hormone stehen in einer Wechselwirkung miteinander.

- Das **Insulin** hilft dem Körper, Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren in die Muskel- und Fettzellen aufzunehmen. Zudem trägt es dazu bei, dass Zucker in Form von Glykogen im Körper gespeichert wird. Dieser kann dann bei Bedarf wieder freigesetzt und vom Körper verwertet werden. Wird also Insulin freigesetzt, sinkt der Blutzuckerspiegel. Wenn der Blutzuckerspiegel steigt, wird vermehrt Insulin ausgeschüttet. Allerdings können Stresshormone wie z. B. Adrenalin dazu führen, dass die Insulinfreigabe gehemmt wird.
- Das Hormon **Glukagon** ist ein „Gegenspieler“ des Insulins: Benötigt der Körper vermehrt Energie oder droht sogar eine Unterzuckerung, sorgt das Glukagon für eine Freisetzung der gespeicherten Energie, so dass der Blutzuckerspiegel wieder ansteigt.
- **Somatostatin** ist vor allem ein wichtiges Hormon im Rahmen des Verdauungsprozesses. Es hat aber auch eine Bremsfunktion im Hinblick auf die Bildung anderer Hormone, und zwar u.a. eben der oben beschriebenen Hormone Insulin und Glukagon.

Endokrine Pankreas:

Vom endokrinen Drüsenanteil werden Hormone direkt ins Blut abgegeben: Ungefähr 5% der Zellen sind inselförmig zu s.g. Langerhans-Inseln zusammengefasst und werden insgesamt als Inselorgan bezeichnet. Dieses ist über das ganze Pankreas, hauptsächlich aber über den Körper und den Schwanz verteilt. Abhängig vom produzierten Hormon unterscheidet man:

Funktion: Produktion von Hormonen und Abgaben ins Blut

- β - Zellen \rightarrow **Insulin** \rightarrow Senkung des Blutzuckerspiegels
- α - Zellen \rightarrow **Glukagon** \rightarrow Steigerung des Blutzuckerspiegels

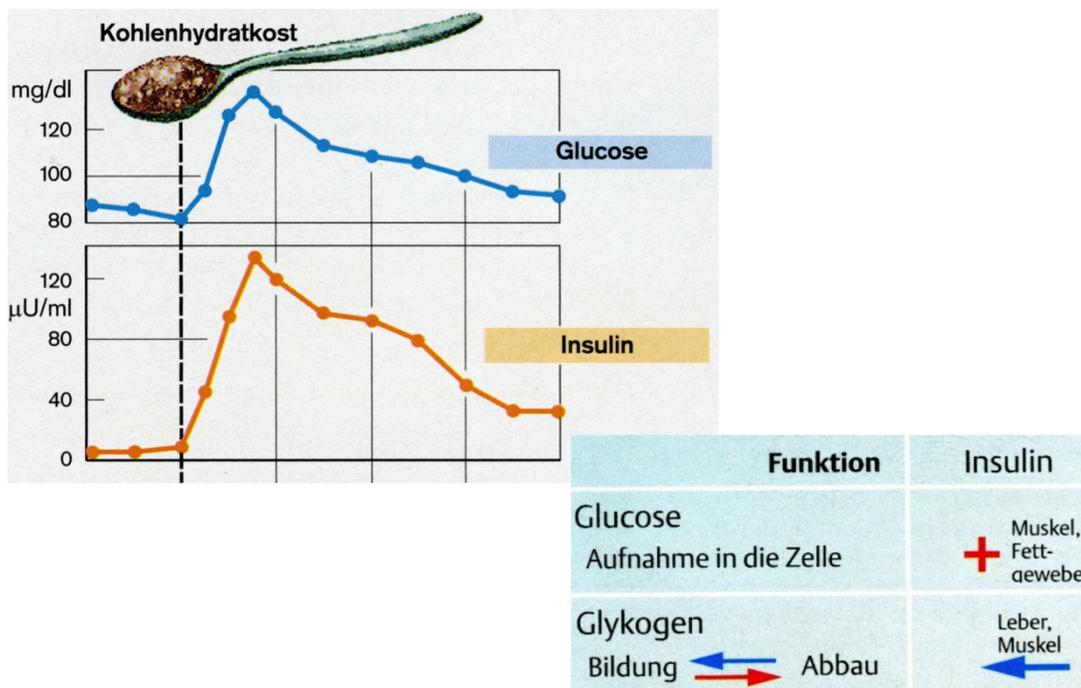
Aufgaben:

- ◆ Speicherung der aufgenommenen Energie (Nahrung) in Form von Glykogen und Fett + diese Energiereserven bei Bedarf mobilisieren.
- ◆ Blutzuckerspiegel konstant halten

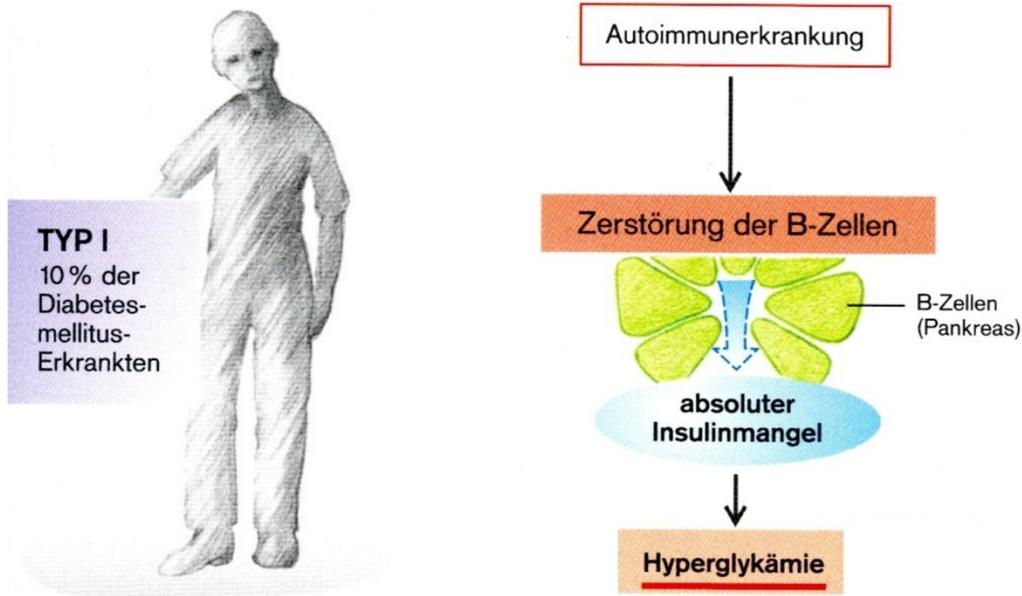
Exokrine Pankreas:

Ist eine rein seröse Drüse. Sie stellt die wichtigste Verdauungsdrüse des Menschen dar und sezerniert zahlreiche Verdauungsenzyme bzw. Proenzyme. Daneben produzieren die Epithelzellen der Ausführungsgänge Bicarbonat, das im Duodenum für die Neutralisation der Magensäure wichtig ist. Die Menge und Zusammensetzung des Pankreassekrets hängt von der Art der aufgenommenen Nahrung ab. Beim Menschen können bis zu 1,5 Liter Sekret täglich produziert werden.

Blutzuckerspiegelkurve von Glukose und Insulin:



Diabetes mellitus Typ 1



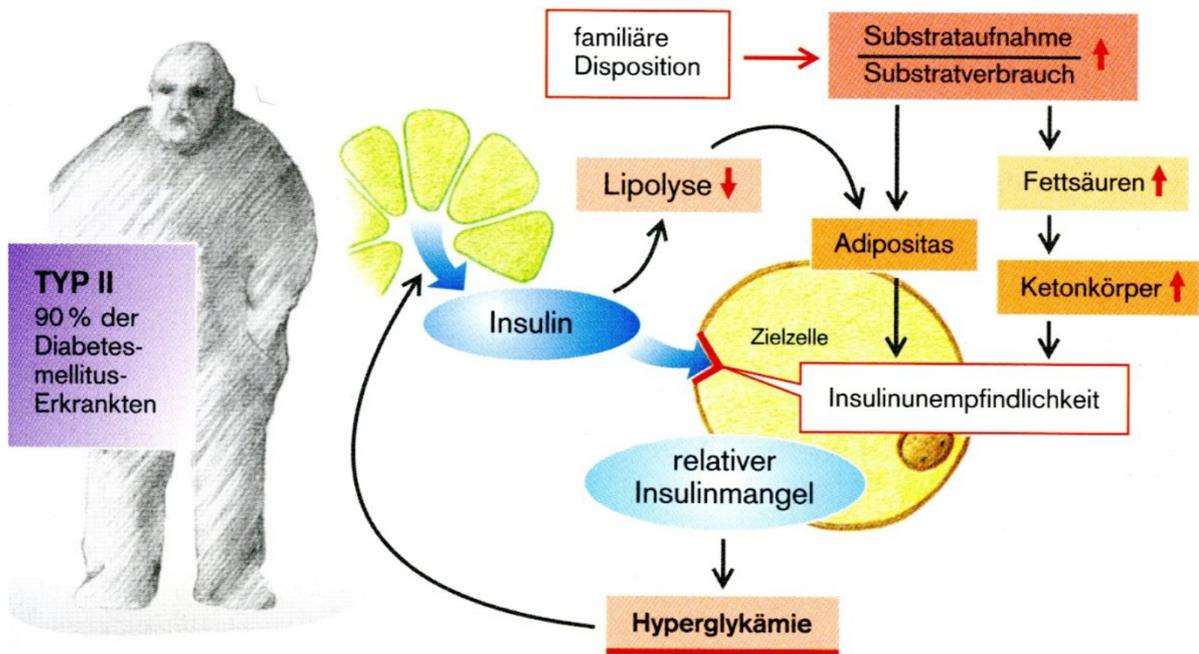
- Langfristig erhöhter Blutglukose-Spiegel führt u.a. zu Gefäßschäden, die sich in peripheren Durchblutungsstörungen (z.B. diabetischer Fuß) sowie erhöhtem Risiko für Arteriosklerose und damit Herzinfarkt und Schlaganfall äußern.

Hyperglykämie → krankhaft vermehrte Menge an Glucose im Blut

Diabetes Typ-1 ist eine **Autoimmunerkrankung**: Der Mangel an Insulin entsteht durch eine Fehlreaktion des Immunsystems, welche bewirkt, dass die Insulin-produzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört werden. Der Betroffene leidet somit unter einem Mangel an körpereigenem Insulin. Dadurch steigt der Blutzuckerspiegel, denn das Hormon Insulin reguliert die Aufnahme von Glukose (Zucker) in die Körperzellen und wirkt blutzuckersenkend. Bei Diabetes Typ 1 liegt ein absoluter Mangel am Hormon Insulin zu Grunde. Dieser ist meist immunologisch bedingt. Eine fehlgeleitete Reaktion der s.g. T-Zellen des Immunsystems zerstören die insulinbildenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse. Die Bauchspeicheldrüse kann in weiterer Folge kein Insulin mehr bilden.

Die Erkrankung tritt häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter auf und ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in dieser Altersgruppe. Die Betroffenen müssen ihr Leben lang Insulin spritzen, um akute Stoffwechselentgleisungen und mögliche Folgeerkrankungen zu verhindern.

Diabetes mellitus Typ 2



- Risikofaktoren für Typ 2-Diabetes (neben genetischer Disposition und Alter):
Überernährung, Fettsucht, Bluthochdruck, Mangel an Bewegung, Alkohol

→ Bauchspeicheldrüse produziert Insulin, aber Zielzellen reagieren immer weniger und weniger (Zielzellen werden unempfindlich gegen Insulin)

Bei Diabetes Typ 2 entwickelt sich zunächst eine verminderte Empfindlichkeit der Körperzellen auf Insulin. Man spricht von der s.g. **Insulinresistenz**, die sich fast immer auf Basis des Übergewichts entwickelt. Die insulinproduzierenden Zellen sind durch die jahrelange Überproduktion von Insulin schließlich „erschöpft“. Das bedeutet die Zellen brauchen mehr Insulin, um Zucker aus dem Blut aufzunehmen. Die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse reagieren darauf mit einer vermehrten Ausschüttung des Hormons. Auf Dauer werden die insulinproduzierenden Zellen überlastet, die Produktion nimmt immer weiter ab. Daneben wird ein anderes vor Zucker schützendes Hormon aus dem Darm (Glukagon-like Peptid 1/GLP-1) in geringeren Ausmaß gebildet, wodurch die Zuckerfreisetzung aus der Leber noch weiter gefördert wird.

GLP-1 vermindert ein anderes Hormon der Bauchspeicheldrüse, das Glukagon und regt die Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse an. Wird weniger GLP-1 gebildet, trägt dies zu einer vermehrten Blutzuckerfreisetzung im Körper bei.

Der Diabetes Typ 2 wird oft als „Altersdiabetes“ bezeichnet, da er meist erst im Erwachsenenalter beginnt (früher im Mittel bei etwa 56 Lebensjahren). Da immer mehr Kinder und Jugendlichen an Übergewicht bzw. Fettleibigkeit leiden, kann Diabetes Typ 2 bereits immer öfter bei Teenagern und jungen Erwachsenen beobachtet werden.

ANATOMIE – Prof. Schrammel-Gorren

=

anatemnein: trennen, zerschneiden, zergliedern (gr.)
„Zergliederungskunst“

Die **Anatomie** ist die beschreibende Lehre vom Aufbau bzw. der Gestalt (Morphologie) des menschlichen Körpers und seiner Gewebe (Histologie), sowie deren Entwicklung (Embryologie).

Sie basiert auf der analysierenden Präparation bzw. Sektion von Leichen (lateinisch: *secare* - schneiden) aus wissenschaftlichen Gründen.



Andreas Vesalius (1514 - 1565) war ein belgischer bzw. flämischer Anatom und Chirurg der Renaissance. Er gilt als Begründer der neuzeitlichen Anatomie und des morphologischen Denkens in der Medizin. In Bologna, der Scholarenuniversität, seziierte Vesalius 1540 öffentlich, er habe die Sektion vor etwa 200 Zuschauern, darunter 150 Studenten, vorgenommen.

[De humani corporis fabrica libri septem:](#)

In den Jahren 1538 bis 1542 bereitete Vesalius das große Werk (deutsch: **Sieben Bücher über den Aufbau des menschlichen Körpers**) vor, welches die neuzeitliche Anatomie begründete.

„De humani corporis fabrica libri septem“ erschien erstmals 1543 in Basel. Mit seinem revolutionären Werk und der Lösung von den Lehren Galens war Vesal der Hauptbegründer der neuzeitlichen Anatomie. Vesal beschrieb erstmals die Bänder der Gelenke und den Zwischengelenkknorpel des Kiefergelenks und identifizierte als Erster die Pulpahöhle.

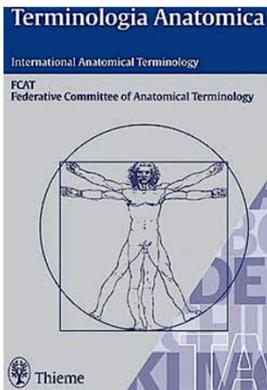


Teilgebiete der Anatomie

- ⇒ **Deskriptive Anatomie:** beschreibend, einfach (**makroskopische Beschreibung**)
... beschränkt sich auf die Beschreibung der äußerlichen Erscheinung einer anatomischen Struktur. Dabei werden die funktionellen, topographischen und systematischen Aspekte außen vor gelassen.
- ⇒ **Systematische Anatomie: (verschiedene Strukturen und Systeme)**
... ist eine Methodik der Anatomie, welche die Körperstrukturen nicht einfach einzeln beschreibt, sondern systematisch in zusammenhängenden Organsysteme eingeteilt.
- ⇒ **Topographische Anatomie:** „topo“ = Ort
... ist eine Methodik der Anatomie, welche die Strukturen des Körpers nach ihren räumlichen Lage-/ Richtungsbeziehungen zueinander beschreibt.
(**einzelne anatomische Strukturen, Systeme in räumlicher Beziehung zueinander**)
- ⇒ **Vergleichende Anatomie:**
... ist ein Teilgebiet der Anatomie, welches die Anatomie verschiedener biologischer Arten miteinander vergleicht.
- ⇒ **Embryologie:**
... ist jenes Teilgebiet der Entwicklungsbiologie, das sich mit der Entstehung und Entwicklung der befruchteten Eizelle und des daraus entstehenden Embryos beschäftigt. Man spricht auch von der pränatalen Entwicklungsbiologie.
- ⇒ **Funktionelle Anatomie:**
... ist eine Methodik der Anatomie, die sich auf die Erforschung der Körperstrukturen vor dem Hintergrund ihrer funktionellen Bedeutung konzentriert. Dabei bestehen zahlreiche Berührungspunkte zur Physiologie.

Verwandte Fächer

- ◆ **mikroskopische Anatomie, Histologie** (Gewebelehre), **Zytologie** (Zelllehre)
- ◆ **Physiologie** (Lehre der normalen Lebensvorgänge), **molekulare Physiologie**, **Pathophysiologie** (Lehre der Krankheitsvorgänge)
- ◆ **Zellbiologie, Molekularbiologie**
- ◆ **Pathologie** (Lehre der krankhaften Lebensvorgänge), **Histopathologie** (Lehre der krankhaften Gewebeveränderung)



Die Terminologie Anatomica (TA) ist ein internationaler Standard zur Bezeichnung der menschlichen Anatomie. Sie wurde 1988 herausgegeben und enthält Bezeichnungen für über 7500 makroskopische Strukturen des menschlichen Körpers.

Namensgebung: z.B. Arteria iliaca communis: 1.) Körperteil, 2.) Ortsgabe, 3.) Richtung/Größe

Organisationsebenen des menschlichen Körpers

<ul style="list-style-type: none"> ○ Organismus ○ Organsysteme ○ Organe ○ Gewebe ○ Zellen ○ Zellorganellen ○ Moleküle ○ Atome 	<p>Gesamtheit aller Funktionen und Strukturen</p> <p>Träger übergeordneter Organfunktionen</p> <p>Träger spezieller Funktionen innerhalb eines Organsystems</p> <p>Verbände von Zellen ähnlicher Funktion</p> <hr style="border-top: 1px dotted black;"/> <p>kleinste, isoliert noch lebensfähige Baueinheiten</p>
---	---

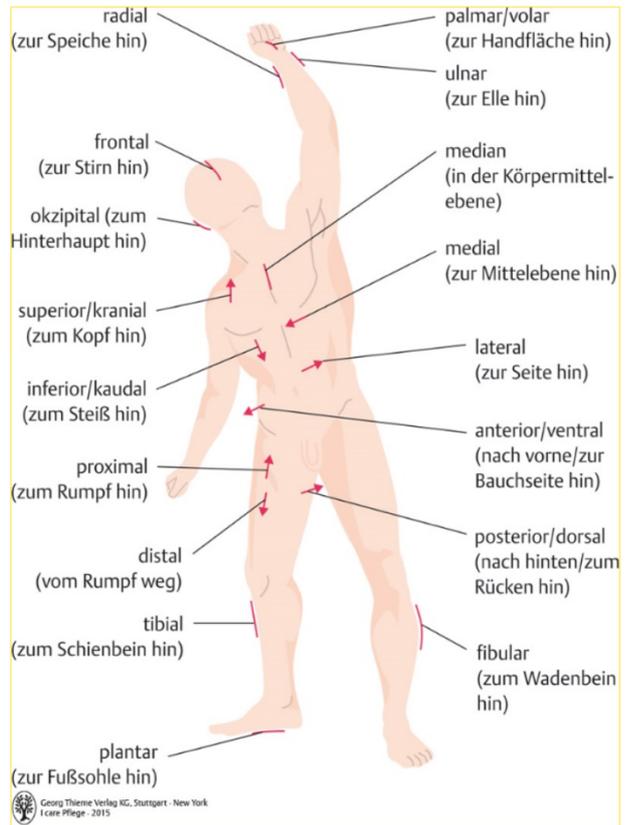
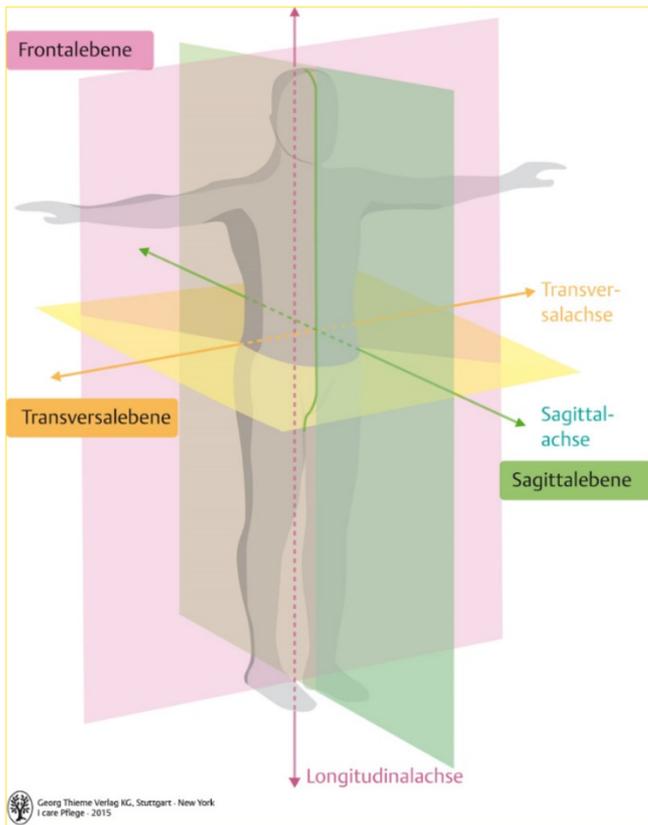
Organsysteme

- Bewegungssystem (Bewegungsapparat)
- Informationssystem (Nervensystem/Sensorik)
- Versorgungssystem (Resorptions- u. Ausscheidungssystem)
- Reproduktionssystem

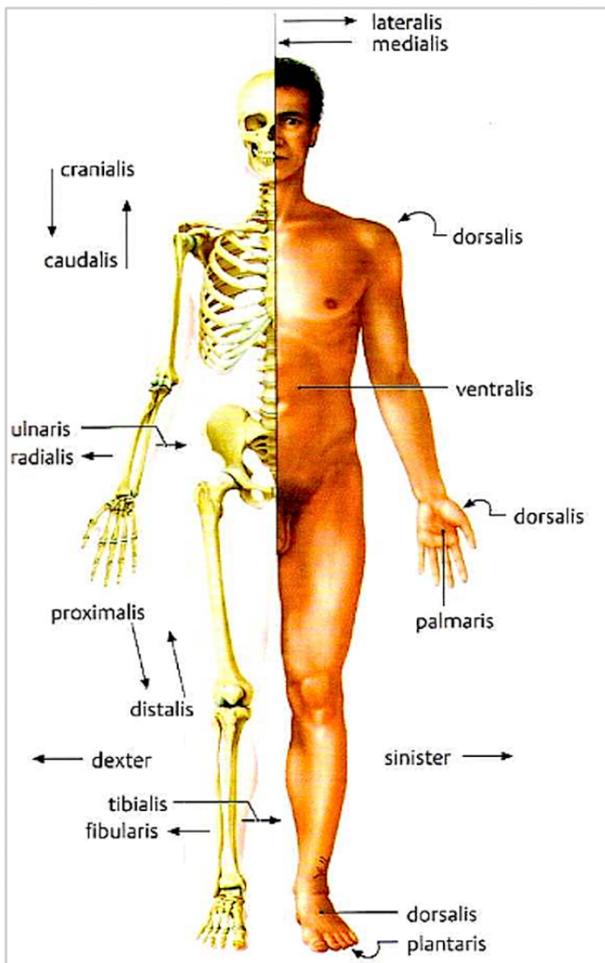
ORGANISATIONSEBENEN DES MENSCHLICHEN KÖRPERS



Lage- und Richtungsbeziehungen



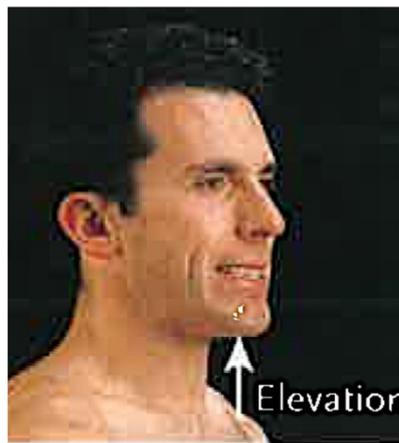
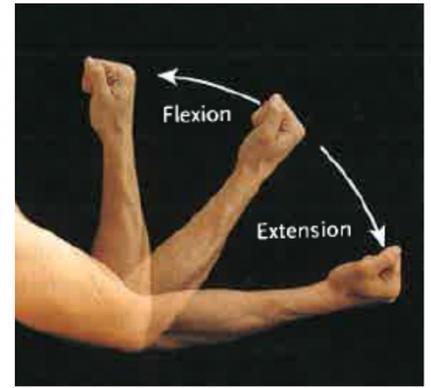
sinister – links
dexter – rechts



- | | |
|-----------------|---|
| Lateral | seitlich; von der Medianebene weg |
| Medial | zur Mitte gelegen |
| Kranial | zum Schädel hin |
| Kaudal | auf das Steißende zu |
| Ventral | bauchwärts |
| Dorsal | rückenwärts |
| Sinister | links |
| Dexter | rechts |
| Proximal | zum Körperzentrum (Rumpf) hin |
| Distal | vom Körperzentrum (Rumpf) entfernt |

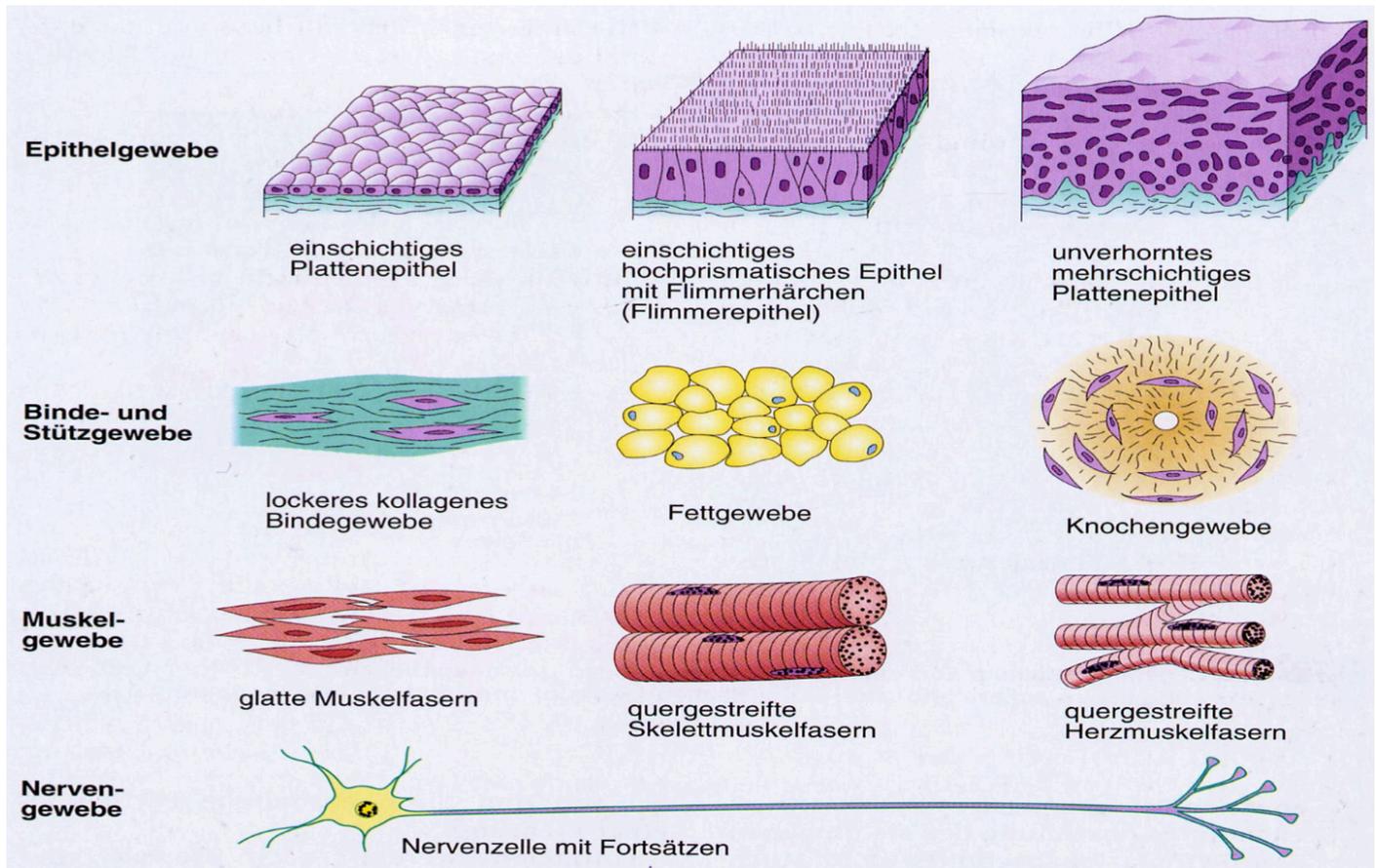
Bewegungsrichtungen

Bewegungsrichtungen	
Extension	Streckung des Rumpfes oder der Extremitäten
Flexion	Beugung des Rumpfes oder der Extremitäten
Abduktion	Wegführen der Extremitäten vom Rumpf
Adduktion	Heranführen der Extremitäten zum Rumpf
Elevation	Heben des Arms über die Horizontale
Rotation	Innen- und Außendrehung der Extremitäten um die Längsachse
Zirkumduktion	Kreiselbewegung



Histologie

histos (gr.) = Gewebe



Histologie ist die Wissenschaft von den biologischen Geweben, und damit ein Teilgebiet der Medizin und Biologie, genauer der Anatomie und der Pathologie.

Die traditionelle Histologie untersucht mikroskopische Gewebsschnitte mittels besonderer Färbetechniken. Ein wesentliches Arbeitsmittel ist das Lichtmikroskop, heute durch das höher auflösende Elektronenmikroskop ergänzt.

Anhand histologischer Schnitte lassen sich oft sehr genaue Diagnosen stellen. In der Medizin gilt deshalb das Prinzip, dass jedes operativ entfernte Gewebe histologisch untersucht werden sollte. Ein histologischer Befund ist insbesondere dann gefordert, wenn es darum geht die potentielle Malignität (Bösartigkeit) einer Gewebeveränderung abzuklären.

Will man bei einem Organ eine histologische Untersuchung anstellen, ohne das Organ wesentlich zu schädigen oder ganz zu entfernen, dann entnimmt man eine gezielte Biopsie.

Ein neuerer Zweig der Histologie, der vor allem durch die Entwicklung der Endomikroskopie getragen wird, ist die vergrößerte Betrachtung und Beurteilung lebender Gewebe, die In-vivo-Histologie.

Gewebeentnahme



Gewebe (Biopsie): Unter Biopsie versteht man die Entnahme von Gewebematerial. Diese Gewebeprobe wird infolge histologisch untersucht, das heißt, sie wird auf zellulärer Ebene auf krankhafte Merkmale wie Entzündungsanzeichen oder Entartung geprüft.

Fixierung



Die (chemische) Fixierung bezeichnet in der Biologie und Medizin, speziell der Pathologie, die Konservierung von Strukturen histologischer oder anatomischer Objekte zum Zweck weiterer Untersuchungen

Formalin: wässrige neutrale Formaldehydlösung
Gepuffert: pH 7,4 – 4%

Entwässerung



Einbettung: die Probe wird in Alkohol eingebettet, wodurch es entwässert wird.

Einbettung der Proben



Paraffin: ein Gemisch aus acyclischen Alkanen (gesättigter Kohlenwasserstoff) leichtflüssig, ölig oder wachsartig, brennbar, geruchs- und geschmackslos, ungiftig, wasserabstoßend

Anfertigung von Schnitten



Ein Mikrotom ist ein Schneidegerät, mit dem man sehr dünne Schnittpräparate erstellen kann. Es dient zur Herstellung mikroskopischer Präparate, welche später durchstrahlt werden sollen.

Färbung



Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung oft abgekürzt als HE-Färbung, ist ein Färbeverfahren in der Histologie, mit dem die verschiedenen Strukturen eines feingeweblichen Schnittes angefärbt werden können

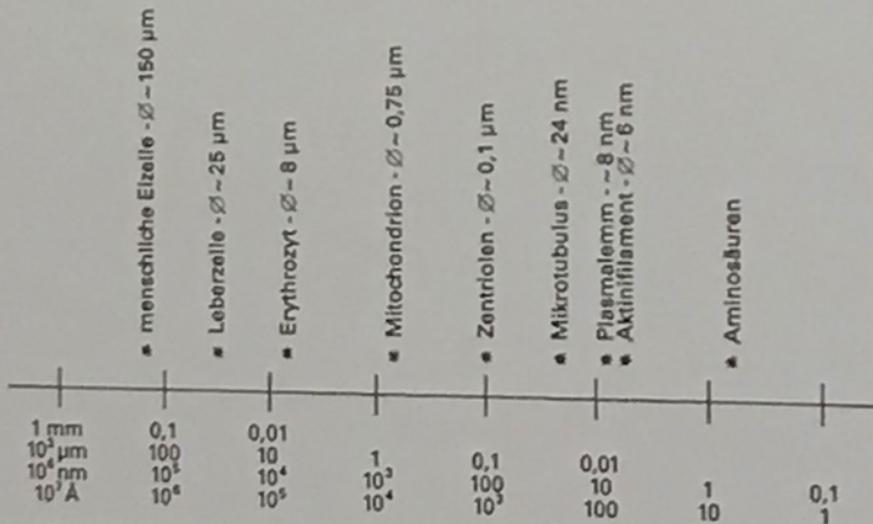
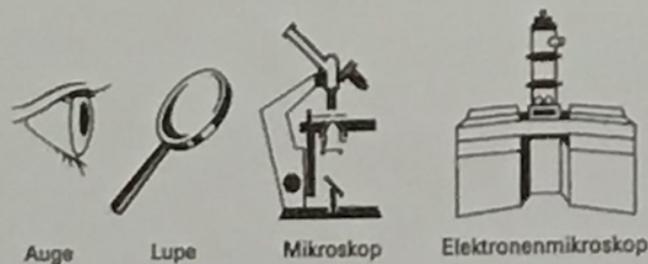


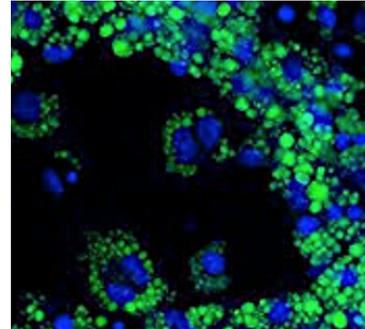
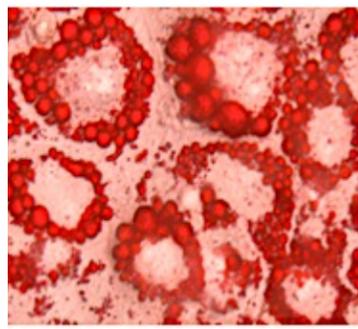
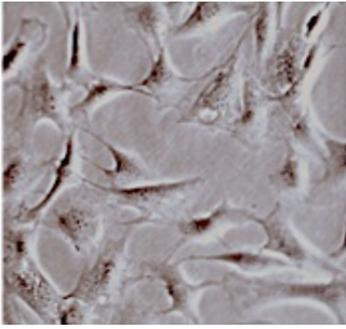
Abb. 1-2: Untersuchungsbereiche von *Auge*, *Lupe*, *Licht-* und *Elektronenmikroskop* mit der Einordnung einiger typischer Zellen und Zellorganellen. Die Basislinie ist logarithmisch geteilt

Histologische Standardfärbungen

	Azan	H. E.	Elastika	Van Gieson
Enthaltene Farbstoffe	Anilin, Azokarmin, Orange G	Eosin, Hämatoxylin	Orcein oder Resorcin-Fuchsin	Eisenhämatoxylin, Pikrinsäure, Säurefuchsin
Zellkern	Rot	Blau	Schwach rosa	Braun bis schwarz
Zytoplasma	Rot	Rot und bei vielen Ribosomen bläulich	Schwach rosa	Gelb
Kollagene Fasern (außer retikulären Fasern)	Blau	Rot	Schwach rosa	Rot
Retikuläre Fasern	Blau	Rot	Schwach rosa	Rot
Elastische Fasern	Orange	Schwach rot	Violett bis schwarz	Blässgelb

- Saure Farbstoffe (anionisch)
- Basische Farbstoffe (kationisch)

Fettzellen (Adipozyten)



Die Adipozyten sind nicht nur fettspeichernde Zellen, sondern sie nehmen sehr aktiv am Gesamtstoffwechsel teil. Dabei vereinigen sie sich zu mehrkernigen Zellen, wobei die einzelnen Zellen des Netzwerkes über sogenannte Gap junctions verbunden sind.

Es existieren zwei Arten von Adipozyten. Das sind die **univakuolären** und die **plurivakuolären** Adipozyten. Die univakuolären Adipozyten repräsentieren das weiße Fettgewebe und enthalten nur eine Vakuole, welche die Aufgabe hat, Fett zu speichern. Somit besteht die Zelle zum größten Teil aus Speicherfett. Die plurivakuolären Adipozyten gehören zum braunen Fettgewebe und besitzen mehrere Vakuolen, die mit Speicherfett gefüllt werden können. Allerdings drängen diese die anderen Organellen nicht an den Zellrand.

Unter anderem erzeugen die Adipozyten neben vielen hundert Wirkstoffen, drei wichtige Hormone, die regulierend auf den Stoffwechsel einwirken.

Dabei handelt es sich um die Hormone:

- Leptin → hemmt das Hungergefühl
- Resistin → steuert die Insulinresistenz
- Adiponektin → steuert die Insulinresistenz

Oil red O (3. Bild) ist ein fettlöslicher Azofarbstoff mit rötlicher Färbung. Er wird vor allem bei der Anfärbung von Triacylglyceriden in Zellen verwendet. Er gehört neben Sudan zu den üblichen Fettfärbemitteln. Oil Red O wird vor allem zur Darstellung von Triglyceriden in fixierten Zellen gebraucht. Es kann aber auch zur Färbung von auf Paraffin fixierten Lipiden genutzt werden.

Nilrot (4. Bild) entsteht durch Kochen einer Lösung von Nilblau mit Schwefelsäure. Dabei wird die Aminogruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt. Nilrot ist ein lipophiler hochfluoreszierender Laser-Farbstoff.

Galenik → ist die Wissenschaft von der **Herstellung von Arzneimitteln**.

⇒ ältere Bezeichnung für pharmazeutische Technologie.

Ein medizinischer Wirkstoff ist noch kein Arzneimittel. Der Wirkstoff muss mit entsprechenden Hilfsstoffen in Tabletten, als flüssiges Arzneimittel, als Creme oder als Depotarzneimittel (Pflaster oder Implantat) dem Patienten zugeführt werden. Durch die Art der Darreichung und der Hilfsstoffe lassen sich auch die Dauer und die Konzentration der medizinischen Wirkstoffe im Blutplasma beeinflussen.



Galenos von Pergamon, auch (Aelius) Galenus, war ein vorwiegend in Rom tätiger griechischer Arzt und Anatom. Galen gilt als einer der bedeutendsten Ärzte des Altertums, dessen umfassende Lehre für 1500 Jahre die gesamte Heilkunde beherrschte.

Galens medizinisches Hauptwerk ist der **Methodus medendi**, es besteht aus 14 Büchern. Der Leitgedanke darin ist, dass alle Erscheinungen in der Natur und beim Menschen einen bestimmten Zweck erfüllen. Galen begriff den Menschen als eine **Leib-Seele-Einheit**, die von zwei Seiten beeinflusst wird, vom Spirituellen und von der Materie.

Präformulierung (Preformulation)

... ist die vorangehende Untersuchung von Arzneimitteln

„The Goal of preformulation studies are to **choose the correct form of the drug substance**, evaluate its physical properties and generate a thorough understanding of the material's stability under the conditions that will lead to development of an optimal drug formulation / drug delivery system.“

Pharmazeutische Technologie / Industrielle Galenik

„Pharmazeutische Technologie (auch Arzneiformenlehre genannt) beschäftigt sich mit der **Entwicklung, Charakterisierung und Herstellung von Arzneiformen** und Zubereitungen von Arzneistoffen. Die pharmazeutische Technologie ist somit die Wissenschaft, die sich mit der Darreichungsform von Arzneistoffen beschäftigt.“

Die alte Bezeichnung für Pharmazeutische Technologie lautet **Galenik**, benannt nach dem griechischen Arzt Galenus von Pergamon, auf dessen Schriften sie aufbaut. In Betrieben, die sich mit der Herstellung von Arzneimitteln beschäftigen, werden Räumlichkeiten, in denen diese Tätigkeiten vorgenommen werden, als Galenik oder Galenikum bezeichnet.

Biopharmazie

Im Jahre 1953 veröffentlichte **Dost** das Buch **Der Blutspiegel**. Diese Veröffentlichung führte zu vielen pharmazeutischen Neuentwicklungen, die unter dem Namen Biopharmazie geläufig sind.

1958 untersuchte Levy die Auswirkungen der Löslichkeit von Acetylsalicylsäure auf die Konzentration im Harn.

„Die Biopharmazie ist die Lehre von dem Zusammenhang der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Arzneistoffen, Hilfsstoffen und der **Darreichungsform** sowie ihrer **biologischen Effektivität** in einem lebenden Organismus.

Biopharmazie befasst sich mit der **Wirkung des Körpers auf ein Pharmakon**. Sie befasst sich mit Pharmakokinetik und Metabolismus und untersucht speziell den **Einfluss der Galenik auf biokinetische Prozesse**.“

Arzneiform und Darreichungsform

Als **Arzneiform** oder auch **Darreichungsform** bezeichnet man die Zubereitung, in der ein Arzneistoff appliziert (Applikationsform) wird. Im einfachsten Fall des einzeln abgeteilten Pulvers ohne Hilfsstoffe stellt der Wirkstoff selbst schon die vollständige Arzneiform dar. Allerdings haben einzeln dosierte Pulver, sei es als reiner Wirkstoff oder als Gemisch aus Wirk- und Hilfsstoffen, als eigenständige Arzneiform aufgrund der vielen Nachteile heute kaum noch Bedeutung.

Eine Arzneiform besteht demnach aus Wirkstoffen und Hilfsstoffen, die in einer besonderen Art verarbeitet sind.



Der Arzneiform kommt – neben dem eigentlichen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch – eine entscheidende Bedeutung für die Wirksamkeit des Arzneimittels zu. Sie bestimmt die wesentlichen Eigenschaften der fertigen pharmazeutischen Zubereitung (Herstellung, Lagerung, Haltbarkeit, Pharmakokinetik, mikrobielle Reinheit, Verpackung usw.) mit. Um die Wirkung eines Medikamentes richtig zu beurteilen, muss die Arzneiform neben dem reinen Wirkstoff stets mit berücksichtigt werden.

Einteilung der Arzneiformen:

- **Flüssig:** Lösung, Sirup, Saft, Tinktur, Tee, Injektions- und Infusionslösung, Drogenextrakt, Perkolat
- **Fest:** Puder, Pulver, Granulat, Tablette, Filmtablette, Dragée, Weichgelatine kapsel, Hartgelatine kapsel, Oblong, Caplet, Brausetablette, Pille
- **Halbfest:** Suspension, Emulsion, Paste, Creme, Salbe, Gel, Lotion, Suppositorium (Zäpfchen), Liniment, Globuli, Buccaltablette
- **Weitere:** Nanosuspension, Pflaster, Transdermales Pflaster, Schmelzfilm, Spray, Inhalat, Implantat

Forderungen an eine Arzneiform:

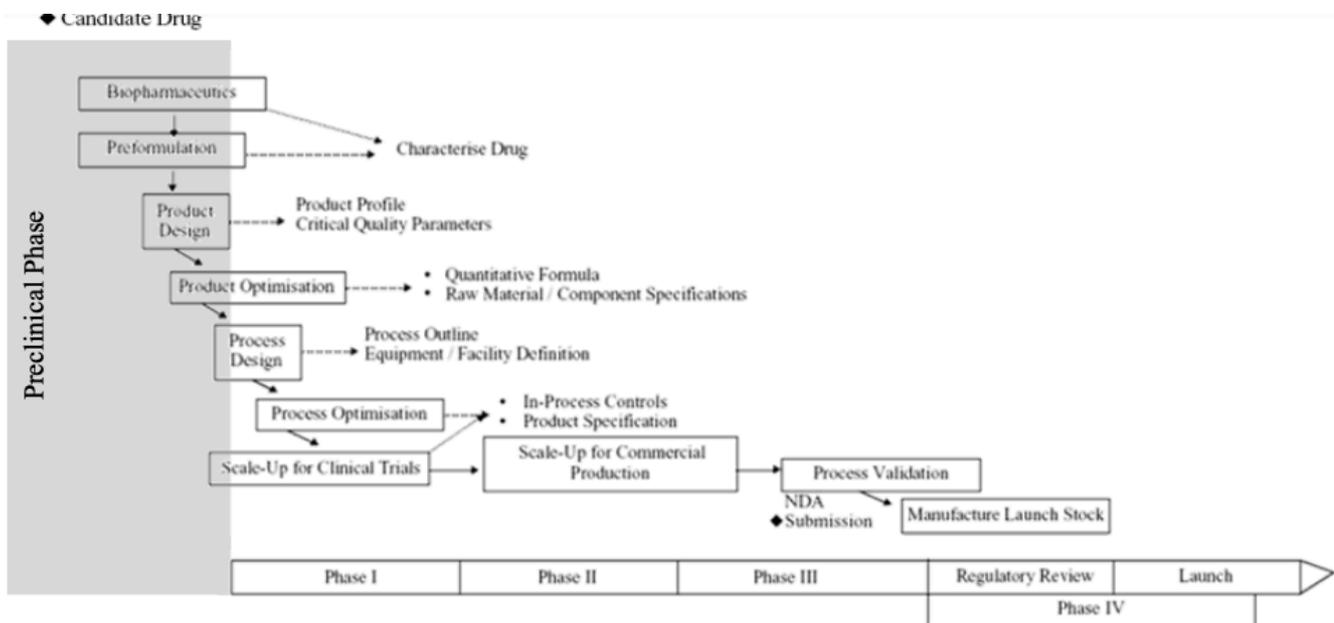
An eine Arzneiform werden viele verschiedene Anforderungen gestellt:

- Dosierungsgenauigkeit
- chemische Stabilität
- biologische Stabilität
- physikalische Stabilität
- Gleichförmigkeit
- physiologische Verträglichkeit
- Wirkstoffgehalt und Wirkstoffverteilung
- Äußere Form
- Aussehen
- Kaschieren eines schlechten Geruches, Geschmacks

Entwicklung einer Arzneiform:

Anfänglich entwickelten sich Arzneiformen empirisch, das heißt durch einfaches Ausprobieren. Was nützlich war, wurde beibehalten. So kam es zu den „historischen“ Arzneiformen wie der Pille, die es heute – außer dem Namen – nicht mehr gibt. (Nebenbei: Was heute landläufig als „Pille“ bezeichnet wird – also die oralen Kontrazeptiva – sind in den meisten Fällen Dragees bzw. Filmtabletten.)

Heute werden Arzneiformen aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse gezielt entwickelt. Am Anfang steht die „Präformulierung“ vergleichbar einem Prototypen. Die nächste Stufe besteht darin, die Arzneiform in kleinem Maßstab zu reproduzieren: „Labormaßstab“. Danach steht die erste Versuchsanlage und am Ende des Prozesses die großtechnische Herstellung. Dieser Vorgang wird als „Scaling-up“ bezeichnet. Auf jeder „Vergrößerungsstufe“ treten spezifische Probleme auf: Eine Tablette im Labor herzustellen oder in großer Menge auf Rundläuferpressen ist eben ein Unterschied.



Feste Arzneiformen: Aspirin

ASS Wirkung: analgetisch und antipyretisch

Acetylsalicylsäure ist ein vielseitiger Wirkstoff mit schmerzlindernden, fiebersenkenden und entzündungshemmenden Eigenschaften. Außerdem hat er einen blutverdünnenden Effekt und kann zur prophylaktischen Behandlung von erneuten Herzinfarkten und Schlaganfällen eingesetzt werden.

Acetylsalicylsäure, kurz **ASS**, ist ein weit verbreiteter schmerzstillender, entzündungshemmender, fiebersenkender und thrombozytenaggregationshemmender Wirkstoff, der seit 1977 auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO steht. Der Stoff wird seit Anfang des 20. Jahrhunderts als **Aspirin** vermarktet, wodurch diese Marke, die von der Bayer AG im Jahr 1899 geschützt wurde, bis heute zum Gattungsnamen für den Wirkstoff und ihn enthaltende Präparate verwendet wird.

Geschichte:

Schon im antiken Griechenland wurde der Saft der Weidenrinde gegen Fieber und Schmerzen aller Art eingesetzt. Hippokrates sah die Weidenrinde als Arznei an. Durch Kochen von **Weidenbaumrinden** haben Germanen und Kelten Extrakte gewonnen und zu Heilzwecken verwendet, die der synthetischen Acetylsalicylsäure verwandte Substanzen enthielten. 1828 gelang es *Johann Andreas Buchner*, das **Salicin**, einen chemischen Verwandten der ASS, der im Körper zu **Salicylsäure** umgesetzt wird, aus den besagten Weidenrindenextrakten (*Weide, Salix sp.*) zu isolieren.

Die **Salicylsäure** selbst wurde seit 1874 durch *Friedrich von Heyden* großtechnisch in seiner Salicylsäurefabrik Dr. F. v. Heyden in Radebeul hergestellt und als Medikament eingesetzt - der bittere Geschmack der Substanz und Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden jedoch schränkten die Einsatzmöglichkeiten stark ein.

Acetylsalicylsäure schließlich wurde, wenn auch in noch **unreiner Form**, erstmals 1853 von Charles Frédéric Gerhardt synthetisiert. Die **erste Reinsynthese von ASS dagegen erfolgte am 10. August 1897** im Bayer-Stammwerk in Elberfeld.

Sowohl **Felix Hoffmann** als auch **Arthur Eichengrün** werden als Erfinder diskutiert. Bayer vermarktete jedoch vorerst den **11 Tage später** von Hoffmann entwickelten Hustenstiller, das als **Heroin** bekannt gewordene **Diacetylmorphin (DAM)** stärker, da man nach Versuchen an Menschen davon ausging, dass Aspirin zu viele Nebenwirkungen habe. Heroin hilft gegen fast alles: Husten, Schmerzen, Depressionen, Bronchitis, Asthma, Magenkrebs, Nymphomanie. „- Ein krankhaftes Gelüste nach dem Mittel sei nicht zu befürchten.“

Das Produkt wurde **1897 Aspirin** genannt. Der Name Aspirin leitet sich vom Echten Mädesüß, auch Spire genannt (veraltet: *Spiraea ulmaria* L. heute: *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), einem salicylathaltigen Rosengewächs, ab: 'A' (für die **Acetylgruppe**), -'spirin' (für den **Inhaltsstoff der Spire**).

Nach dem 1. Weltkrieg wurde Bayer im Rahmen des Versailler Vertrags gezwungen, das Patent und die Rechte an der Marke Aspirin für das Gebiet der Siegermächte USA, Frankreich und Großbritannien aufzugeben. In den USA kaufte das Pharmaunternehmen Sterling Drug 1918 von der US-Verwaltung für feindlichen Besitz die Markenrechte, verlor sie jedoch durch einen Gerichtsbeschluss in den 1950er Jahren wieder, so dass der Name „Aspirin“ in den USA gemeinfrei wurde. 1994 schließlich kaufte die Bayer AG das Unternehmen Sterling Drug von seinem vorübergehenden Eigentümer Kodak für 1 Milliarde Dollar, und seitdem verkauft Bayer in den USA wieder „Bayer-Aspirin“, das weltweit meistgekauft ASS-Präparat.

Chemische Struktur von ASS:

Acetylsalicylsäure ist der Trivialname für 2-Acetoxybenzoesäure. Dabei handelt es sich um ein Derivat der Salicylsäure (o-Hydroxybenzoesäure), womit die Acetylsalicylsäure sowohl als Benzoesäure als auch als Ester der Essigsäure (Essigsäuresalicyl ester) aufgefasst werden kann.

Am **10. August 1897** erblickte das Jahrhundert-Pharmakon das Licht der Welt: **Dr. Felix Hoffmann** und sein Team synthetisieren zum ersten Mal Acetylsalicylsäure in chemisch reiner und haltbarer Form. Mit dieser Entdeckung legt der junge Chemiker den Grundstein für das „Medikament des Jahrhunderts“.

Am 23. Jänner 1899 wird der Name für das neue Medikament ausgewählt: **Aspirin®**. Die heute weltweit bekannte Bezeichnung setzt sich folgendermaßen zusammen: Das „A“ steht für „Acetyl“, und deutet auf die Acetyl-Gruppe in Acetylsalicylsäure hin. Die zweite Silbe „spir“ ist eine Anlehnung an die mit **Salicylsäure** chemisch identische Spirsäure aus dem Saft der Spirstaude (*Spiraea ulmaria*). Und das „in“ war eine damals **gebräuchliche Endung** in der chemischen Namensgebung.

1900 die Geburt der Aspirin-Tablette

Bereits ein Jahr nach der Einführung in den Handel kommt die Aspirin®-Tablette zu 500 mg Acetylsalicylsäure auf den Markt und ist somit weltweit eines der ersten Präparate in Tablettenform. Die Tablette hat drei entscheidende Vorteile: Zum einen hat man mit der Tablettenform dem unlauteren „Strecken“ des Pulvers einen Riegel vorgeschoben. Zum anderen gewährleistet die Tablettenform erstmals eine genauere Dosierbarkeit und damit eine bessere Wirkkontrolle. Letztlich wird durch die industrielle Herstellung der Tabletten Aspirin® wesentlich günstiger und so für jeden erschwinglich.



Tablette lat.: "**tabuletta = Brettchen**" oder "**compressi**"

- ◆ Vorläufer der heutigen Tabletten waren: Pillen, Kügelchen, Boli und Pastillen
- ◆ Tablettenpressen seit 1843: Patentanmeldung: 1874-1876 (USA / England)
- ◆ Heute sind Tabletten die Arzneiform Nr. 1
ca. 40 % aller Arzneimittel werden als Tabletten verabreicht

Tabletten sind feste und einzeldosierte Arzneiformen, die zum Einnehmen bestimmt sind und einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten. Sie werden üblicherweise durch Verpressung einer Pulvermischung oder eines Granulats unter hohem Druck hergestellt. Tabletten enthalten fast immer Hilfsstoffe wie beispielsweise Füllmittel, Bindemittel und Zerfallsmittel und sie können mit einem Film überzogen werden. Zu ihren Vorteilen gehören die einfache und diskrete Einnahme, die lange Haltbarkeit, die problemlose Handhabung und die preiswerte und schnelle Herstellung. Das Schlucken kann jedoch für einige Patienten ein Problem darstellen und die Dosis kann nur beschränkt angepasst werden.

Tabletten haben unterschiedliche Formen. Sie können rund, länglich, oval und sogar quadratisch sein. Ihre Oberflächen sind flach oder konvex und die Ränder können abgeschrägt und abgerundet sein. Sie können Bruchkerben und Bruchrillen, Prägungen, Schriftzüge und andere Markierungen aufweisen.

Tabletten werden heute oft mit einem Überzug versehen. Man spricht von → Filmtabletten. Sie sind weiß oder mit Farbstoffen gefärbt, siehe unter → Farbstoffe in Medikamenten.

Die ersten Tablettenpressen wurde im 19. Jahrhundert erfunden. Tabletten sind die Nachfolger der Pillen, die bedeutungslos geworden sind und nicht mehr produziert werden. Auch bei den hormonalen Verhütungsmitteln („die Pille“) handelt es sich in Wirklichkeit um Tabletten.

Herstellung:

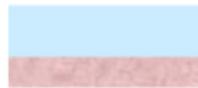
Tabletten werden durch **Verpressen** eines konstanten Volumens eines **Pulvers** oder von **Granulaten** unter einem hohen Druck hergestellt. Es stehen weitere geeignete Verfahren zur Verfügung, z.B. eine Extrusion, das Gießen, der 3D-Druck oder die Gefriertrocknung. Tabletten müssen eine ausreichende Festigkeit haben, damit sie bei der Handhabung nicht zerbröckeln oder zerbrechen.

Die Medikamente werden in der Regel maschinell produziert. Es existieren aber auch manuelle Pressen, mit denen sie selbst hergestellt werden können. Dies sollte aufgrund der Risiken aber Fachleuten überlassen werden (siehe unter DIY-Medikamente).

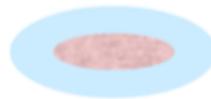
Beim Verpressen einer Pulvermischung mit oder ohne Hilfsstoffe wird von einer Direkttablettierung gesprochen. Meistens ist vor dem Pressen jedoch eine Granulatherstellung notwendig.

Tabletten Typen

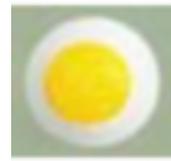
Mehrschichten – Tabletten



Mantletabletten (Dry-Coated-Tabletten)



Punkttabletten (Bull-eye-Tabletten)



Brausetabletten



Implantat Tabletten



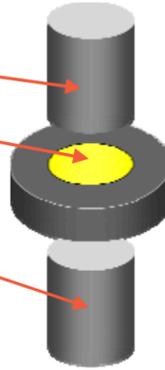
Vaginal-, Rektaltabletten



Feste Arzneiformen: Tabletten Typen

- Oberstempel
- Zylindrische Matritze
- Unterstempel

- **Tablettengröße:**
 - Verhältnis zwischen **Füllvolumen** und **Preßkraft**
- **Dosierung nach Volumen:**
 - Füllschuh / Fülltrichter
 - Füllautomatik / Rührflügelfüllschuh



Feste Arzneiformen: Tabletten Typen

- Oberstempel
- Zylindrische Matritze
- Unterstempel

- **Tablettengröße:**
 - Verhältnis zwischen **Füllvolumen** und **Preßkraft**
- **Dosierung nach Volumen:**
 - Füllschuh / Fülltrichter
 - Füllautomatik / Rührflügelfüllschuh



1911 Generika und Fälschungen:

Am 25. Januar 1911 warnt Bayer in der deutschen Pharmazeutischen Zeitung vor „Ersatzpräparaten“. Denn bereits kurz nach dem Erfolg von Aspirin[®], wittern auch andere Unternehmen ein Geschäft. Sie beginnen Aspirin[®] zu kopieren oder sogar zu fälschen und als „echtes“ Aspirin[®] zu verkaufen. Jedoch selbst wenn das nachgeahmte Produkt tatsächlich Acetylsalicylsäure enthielt, konnte es sich in seiner Wirkung erheblich vom echten Aspirin[®] unterscheiden. Gefälschte Tabletten schwankten oft in ihrer Zusammensetzung und konnten vom Körper nicht so gut und vollständig aufgenommen werden wie das Originalpräparat. Sie hatten, wie es heute heißt, eine unzureichende Bioverfügbarkeit.

Die Bioverfügbarkeit bezeichnet den prozentualen Anteil des Wirkstoffs einer Arzneimitteldosis, der unverändert zur Verfügung steht. Die Bioverfügbarkeit ist eine Messgröße, wie schnell und in welchem Umfang ein Arzneimittel resorbiert wird und am Wirkort zur Verfügung steht.

1917 Bayer verliert in den USA die Rechte an Aspirin:

Als die USA in den 1. Weltkrieg eintreten, beschlagnahmt eine US-Behörde zur „Verwaltung ausländischen Eigentums“, das gesamte Firmenvermögen der Bayer US-Gesellschaft inklusive Firmennamen, Marken und Patente und versteigert diese 2 Jahre später an Sterling Winthrop. Danach sind mehr als 75 Jahre lang die Markenrechte an Bayer in den USA in fremden Händen. 1994 über nimmt Bayer das Selbstmedikationsgeschäft von Sterling Winthrop. Die Rechte am Namen Aspirin[®] in den USA gingen zwar unwiederbringlich verloren, denn Aspirin[®] war zu diesem Zeitpunkt in den USA längst zum generischen Namen für den Wirkstoff Acetylsalicylsäure geworden, aber mit dem Rückerwerb der Rechte am Namen Bayer durfte das Produkt nun unter dem Namen Bayer Aspirin[®] verkauft werden.



1950 Aspirin 500mg – Tablette erobert den österreichischen Markt:

Die bekannte Schmerztablette Aspirin® (500 mg) mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure wird auf dem österreichischen Markt eingeführt.



1969 Erste Änderung der Galenik: Brausetablette

Aspirin®+C Brausetabletten mit 400mg Acetylsalicylsäure und 240mg Vitamin C wird in Österreich eingeführt. Es handelt sich dabei um die erste auf dem Markt erhältliche Aspirin®-Brausetablette.



2000 Änderung der Indikation und Dosis: Brausetablette

Aspirin® Akut mit 500mg Acetylsalicylsäure wird in Österreich zur Behandlung der akuten Migräne eingeführt. Es handelt sich dabei um die zweite auf dem Markt erhältliche Aspirin®-Brausetablette von Bayer.

Feste Arzneiformen: Brausetabletten



- **Sprengmittel**
 - Gasentwickler

Substanzen zur Herstellung von Brausetabletten. Durch Benetzung mit Wasser wird eine Gasfreisetzung bewirkt, die auf einer Zersetzung von meistens Carbonaten beruht. $\text{CO}_2 \uparrow$



- **Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3)**
- **Säurekomponente: Wein-, Citronensäure,**
- **Wirkstoffe: z.B.: Ascorbinsäure**
- **Exogene Säuren: Magensäure**
- **Peroxide (Freisetzung von Sauerstoff)**

Brausetabletten sind **nicht überzogene** Tabletten, die vor dem Gebrauch in Wasser aufgelöst werden. Sie enthalten ein Carbonat oder ein Hydrogencarbonat und eine organische Säure. Kommen diese Stoffe zusammen in Kontakt mit Wasser, bildet sich das Gas Kohlenstoffdioxid, was die Tabletten zerfallen lässt. Brausetabletten können schneller wirken als gewöhnliche Tabletten und eignen sich auch für Kinder oder Patienten mit Schluckbeschwerden. Allerdings sind sie gegen Feuchtigkeit empfindlich, zerbrechen leichter und die Verabreichung ist umständlicher.



1995 Weitere Änderungen der Galenik: Kautablette

Die neue Aspirin® 500mg Kautablette kann ohne Wasser eingenommen werden.



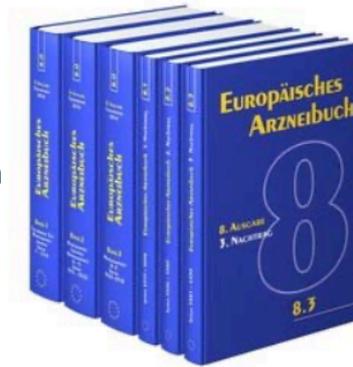
2007 Aspirin® Protect 100mg Filmtabletten

Mit Aspirin® Protect 100mg Filmtabletten kommt das erste magensaftresistente Aspirin® auf den Markt. Zur Vorbeugung von weiteren Schlaganfällen und Herzinfarkten nach Erstereignissen.

Dass Aspirin niedrig dosiert vor Schlaganfällen schützt weiß man seit 1977. 1982 erhält Sir John R. Vane den Medizin Nobelpreis für die Aufklärung des Wirkmechanismus von Aspirin.

Feste Arzneiformen: Tablettenmonographie

- Nichtüberzogene Tabletten
- Überzogene Tabletten
 - **Filmtabletten, Dragées**
- Brausetabletten
- Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
- Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
- Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 - **Depot- oder Retardtabletten**
- Magensaftresistente Tabletten
 - **Filmtabletten**
- Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle
 - **Lutschtabletten, Sublingualtabletten**
 - **Schmelztabletten, Lyophilisate zum Einnehmen**



Die Retardtablette ist eine spezielle Arzneiform, in der nach Einnahme der Wirkstoff langsam dosierend freigesetzt wird. Somit wird eine gleichmäßige Versorgung mit der therapeutisch wirksamen Substanz über einen bestimmten Zeitraum gewährleistet.

Aspirin Granulate:



2004 Aspirin Complex: Granulat:

Aspirin® Complex Granulat ist eine Kombination aus dem bewährten Aspirin®-Wirkstoff und dem schleimhautabschwellenden Wirkstoff Pseudoephedrin zur Behandlung von Schnupfen, Fieber und erkältungsbedingten Schmerzen.



2013 Aspirin Direkt: Granulat:

Aspirin® Direkt kann dank seiner Formulierung ganz ohne Wasser eingenommen werden. Es löst sich im Mund auf, passiert schnell den Magen und wird über den Dünndarm ins Blut aufgenommen. Das Resultat: Eine schnelle, effektive Schmerzlinderung, auch für unterwegs.



2016 Plazebo Akut: Granulat:

Granulat zur Herstellung einer Suspension zur Suggestion mit 50 mg Nichts und 30 mg Wiedernichts.

Granulate - Feuchtgranulierung

Granulate sind Zubereitungen, die aus **festen** und **trockenen Körnern** bestehen, wobei jedes Korn ein poröses Agglomerat aus Pulverpartikeln mit genügender Festigkeit darstellt, um verschiedene Handhabungen zuzulassen. Die Herstellung wird als Granulierung bezeichnet und kann **auf- oder abbauend** erfolgen. Granulate enthalten einen Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe und verschiedene Hilfsstoffe. Sie haben **bessere Fließeigenschaften** als Pulver, d.h. sie lassen sich **besser abfüllen und dosieren**. Sie werden im Mund zerkaut, zergehen gelassen, geschluckt oder in Wasser gelöst und suspendiert. Das Dosieren von Granulaten ist im Vergleich mit Kapseln oder Tabletten komplizierter und es wird ein größeres Volumen benötigt. Zudem muss ein nicht-überzogenes Granulat einen ansprechenden Geschmack aufweisen. Granulate können unter dem Einfluss von Druck in kleine Stücke zerfallen.

- Brausegranulate
- Granulate zur Herstellung einer Lösung oder Suspension zum Einnehmen, Lösungen und Suspensionen zur oralen Einnahme
- Überzogene Granulate
- Granulate mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Magensaftresistente Granulate

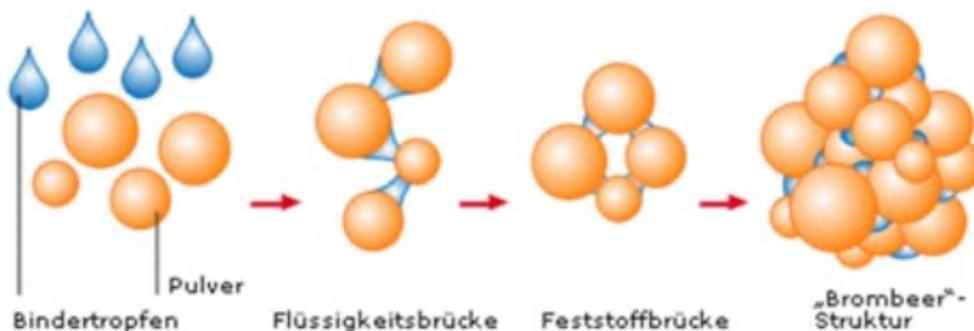
Granulate

Granulate werden aus Pulvern zur **Verbesserung der Fließfähigkeit** und der **Haftfähigkeit** beim Verpressen zu Tabletten hergestellt. Granulate sind im Allgemeinen gleichförmiger als Pulver und ermöglichen dadurch eine gleichmäßigere Tablettenmasse und eine höhere Dosiergenauigkeit. Granulate stellen ebenfalls eine eigenständige Arzneiform dar (Instantpulver) oder werden zum Füllen von Kapseln (genau: Hartgelatine-Steckkapseln) eingesetzt. Durch weitere Verarbeitungsschritte wie Überziehen, Zugabe von Geschmackskorrigenzen, Farbstoffen, magensaftresistente Beschichtung usw. lassen sich die Eigenschaften von Granulaten weiter modifizieren.

Granulate sind zusammen gelagerte Aggregate aus Pulverpartikeln, die ungleichmäßige Oberflächen und innere Strukturen aufweisen. Durch die Zusammenlagerung verkleinert sich die spezifische Oberfläche. Dies führt zu einer Verminderung der Adhäsionskräfte, was durch gegenseitiges Verschränken und Verhaken der Granulatbestandteil beim Verpressen mehr als ausgeglichen wird.

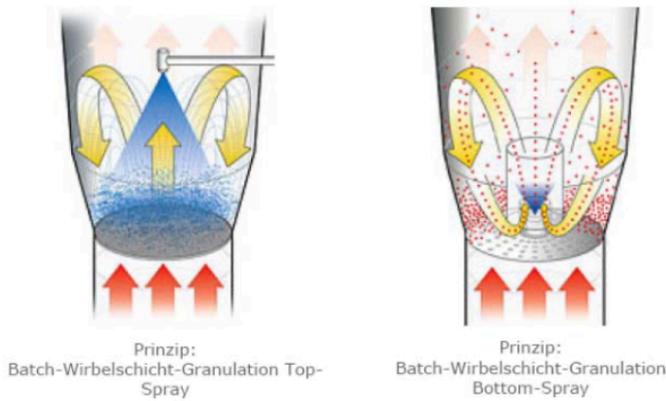
Anforderungen an Granulate (zum Tablettieren)

- Gleichförmig
- hohe Gleitfähigkeit
- hohe Festigkeit
- wasserlöslich
- Restfeuchte 3–5 %
- Pulveranteil von bis zu 10%



„Brombeer Struktur“
aufgrund von Hydrolyse →
für Aspirin ungeeignet!

Granulat Herstellung

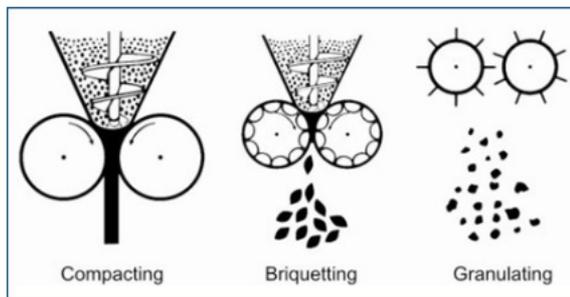
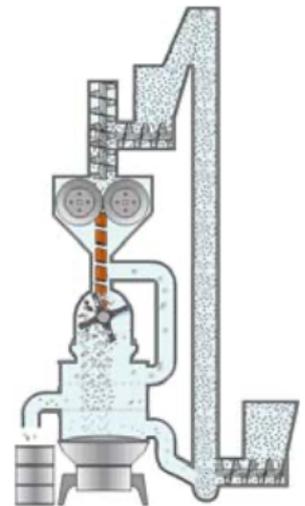


Wirbelschicht Apparatur (Fluid Bed Granulation):

Der granulierende Stoff wird fluidisiert, indem man es aufwirbelt. Gleichzeitig wird die Granulationsflüssigkeit aufgesprüht, sodass die einzelnen Partikel agglomerieren. Es bilden sich Feuchtagglomerate, die durch den Lufteintrag ständig wieder getrocknet werden.

Granulate - Trockengranulierung

- Brausegranulate
- Granulate zur Herstellung einer Lösung oder Suspension zum Einnehmen, Lösungen und Suspensionen zur oralen Einnahme
- Überzogene Granulate
- Granulate mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Magensaftresistente Granulate



Die Trocken-Granulation unterscheidet sich grundlegend, da keine Granulierflüssigkeit verwendet wird. Die Agglomeration des Guts erfolgt durch Druckausübung. Da der Prozess ohne Zugabe von Flüssigkeiten erfolgt, können besonders empfindliche Wirkstoffe verarbeitet werden. Unterschieden werden die Brikettierung (slugging) und die Walzenkompaktierung.

Granulate

Pro	Contra
Erhöhung der Fließfähigkeit (Korndurchmesser ca. 150 – 600 μm \rightarrow ca. Faktor 10 > Pulverpartikel, geringere Oberfläche und geringere Kohäsionskräfte)	Hoher Arbeitsaufwand
bessere Dosierbarkeit	weniger geeignet für feuchtigkeitsempfindliche und thermolabile Wirkstoffe
direkt schluckbare Darreichungsform	

Flüssige Arzneiformen: Parentale Anwendung

⇒ Infusion/ Injektionen von Aspirin

- ◆ Sterile Lösungen:
 - Wasser für Injektionszwecke (WFI)
 - Frisch zubereiten, Lösung ist nicht stabil!
- ◆ Wirkstoff
 - D, L-Lysinacetylsalicylat * Glycin
- ◆ Anwendung:
 - akute mäßig starke bis starke Schmerzen (falls eine orale Anwendung nicht angezeigt ist),
 - akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen
 - Fieber (wenn eine sofortige Temperatursenkung erforderlich und eine orale Anwendung nicht angezeigt ist)



Flüssige Arzneiformen: Topische Anwendung

„Topische“ Anwendung von Medikamenten bedeutet, dass ein Wirkstoff nur an exakt der Stelle angewendet wird, an der er auch wirken soll. Somit kann das Risiko möglicher unerwünschter Nebenwirkungen in anderen Bereichen des Organismus reduziert werden. Topische Therapeutika sind z.B. **Salben**, die nur im Bereich einer Hautveränderung aufgetragen werden oder **Medikamente**, die direkt in ein Gelenk gespritzt werden. Im Gegensatz dazu steht die s.g. systematische Therapie, bei der sich das Medikament im ganzen Körper (=„System“) verteilt, z.B. nach einer intravenösen oder intramuskulären Injektion oder der Einnahme einer Tablette.

⇒ Keine Anwendung von ASS in der Dermatologie etabliert!

⇒ Topische Anwendung von Salicylsäure bekannt:

- ◆ Darreichungsform:
 - Lösung
- ◆ Keratolytisch (hautschälend)
- ◆ Schälereffekt:
 - Ablösung von verhornten Hautschichten
- ◆ Anwendung:
 - Z.B. gegen Akne, Psoriasis, etc.



Halbfeste Arzneiformen: Topische Anwendung

⇒ Topische Anwendung von Salicylsäure bekannt:

⇒ Arzneibuch: **Uguenta**

- ◆ Salben
- ◆ Cremes
- ◆ Gele
- ◆ Pasten

Verhornte Hautschichten entfernen



- **Feste Arzneiformen**
 - Tabletten
 - Kapseln
 - Granulate etc.
- **Flüssige Arzneiformen**
 - Infusionen / Injektionen (parenteral)
 - Lösungen, Tinkturen (topisch)
 - Säfte, Tropfen etc. (peroral)
- **Halbfeste Arzneiformen**
 - Salben
 - Cremes
 - Gele etc.
- **Aerosole**
 - Inhalanda
 - Sprays (topisch)
- **Sonderformen**
 - Therapeutische Systeme
 - Liposomen / Nanopartikel etc.
- **Applikationssysteme**
 - Insulinpens
 - Schmerzpumpen etc.

Weichkapseltechnologie

Weichkapseln: industrielle Alternative zur Tablettierung oder Hartkapsel

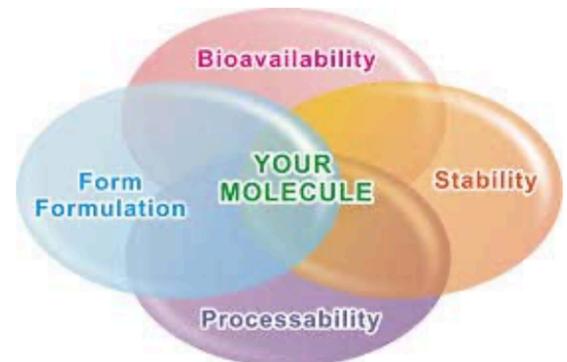
Weichkapseln eignen sich für:

- Wirkstoffe mit schlechten Pulvereigenschaften (z.B.: Fließfähigkeit)
- Wirkstoffe mit schlechter Löslichkeit
- Hygroskopische oder hydrolyseempfindliche Wirkstoffe
- Wirkstoffe mit niedrigem Schmelzpunkt
- Wirkstoffe mit eingeschränkter Bioverfügbarkeit



Präformulierung von Wirkstoffen am Beispiel der Weichkapseln:

- Löslichkeit
- Lösungs- und Freisetzungsgeschwindigkeit (Dissolution)
- Schmelzpunkt
- Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes
- Kristallform (Polymorphie)
- Verteilungskoeffizient



Stabilität der Darreichungsform am Beispiel der Weichkapseln:

- pH-Wert abhängige Stabilität in Lösung
- Stabilität der Trockenform
- Empfindlichkeit gegenüber (Luft, Licht, Feuchte etc.)
- Kompatibilität zwischen Hilfsstoffen und Wirkstoffen
- Kein Arzneimittel ist ewig haltbar
- Viele Medikamente werden nur für eine Saison oder maximal 4 Jahre hergestellt

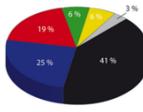
FAKTEN

Pharmakognosie

Teilgebiete: Biologie, Chemie und Pharmakologie

pharmakon = Gift, Heilmittel

◆ **Die Natur als Quelle von Arzneistoffen** (von der FDA neu zugelassene niedermolekulare Arzneistoffe (n=1211))

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Unveränderter Naturstoff 6% ○ pflanzliches Arzneimittel 1% ○ Naturstoffderivat (Semisynthese) 26% ○ vollkommen synthetisch 35% |  | <ul style="list-style-type: none"> ○ synthetisch, aber natürliches Vorbild 14% ○ synthetisch, aber natürlicher Pharmakophor 5% ○ synthetisch, aber natürliches Vorbild und natürlicher Pharmakophor 13% |
|---|---|---|

2/3 aller Arzneistoffe stammen direkt oder indirekt aus der Natur

Pharmazeutische Chemie

◆ **IR-Spektroskopie:** durch Absorption von IR-Strahlung werden Molekülschwingungen angeregt. Bei Valenzschwingungen ändert sich die Bindungslänge. Für die Strukturaufklärung organischer Moleküle

Absorptionsbanden liegen bei $\lambda = 2,5 - 15\mu m$, $\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} (cm^{-1})$, $\bar{\nu}(cm^{-1}) = 4000 - 650$

◆ **IR-Spektrum von ASS**

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ 3200-2600: -O-H-Valenz assoziiert CS ○ 3100-3000: =C-H-Valenz ○ 3000-2800: -CH₃-Valenz ○ 1754: -C=O-Valenz CS-Ester ○ 1693: -C=O-Valenz CS | <ul style="list-style-type: none"> ○ 1606-1483: Ringschwingung Aromat ○ 1372: -CH₃-Deformation ○ ~1200: -C-O-Valenz / -C-O-C-Valenz ○ 928: -O-H...O-Deformation CS ○ 756: =C-H-Deformation |
|--|--|

◆ **NMR-Spektroskopie:** Atomkerne, die einen Kernspin besitzen (¹H, ¹³C), richten in einem Magnetfeld ihr magnetisches Moment in Richtung des Magnetfelds aus. Wenn Strahlung eingestrahlt wird, absorbieren die Kerne Strahlung und kehren ihr magnetisches Moment um.

Die absorbierte Frequenz steigt mit der Stärke des Magnetfelds. In ¹H-Spektren wird das äußere Magnetfeld, v.a. durch die Elektronenwolke, die die Kerne umgibt, geschwächt. Die Signale werden zu niedrigen Frequenzen verschoben (z.B. CH₃). Umgekehrt ist die Resonanzfrequenz von Protonen höher, wenn es benachbarte Elektronen-abziehende Substitutionen (z.B. O) gibt.

H1 NMR Spektroskopie:

- H₃C → 0,5-2,3 ppm
- Ph-H → 5,8-8,9 ppm
- RCOOH → 9,9-13,5 ppm
- CH₃ → 3,01 / 2,5-2,0

Pharmazeutische Analytik

Periodensystem der Elemente																				
1	IA	IIA	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI	VII	0
1	H	He																		
2	Li	Be	B	C	N	O	F	Ne												
3	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar												
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		
6	Cs	Ba	*La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn		
7	Fr	Ra	+Ac	Rf	Ha	106	107	108	109	110										

Pharmakologie

EDRF (Endothelium derivated relaxing factor)= NO

- Viagra **hemmt** den **Abbau** von **cGMP** im Schwellkörper des Penis
- das Gas NO kann Blutgefäße erweitern
- EDRF = Blutdrucksenkung und Gefäßerweiterung

Physiologie: gr. physis = Natur, logos = Lehre

⇒ Lehre von den physikalischen, biochemischen und Informationsverarbeitenden Funktionen der Lebewesen
Jean Francois Fernel (franz. Mediziner) → Begriffe **Physiologie** und **Pathologie** beschrieb als 1. das Rückenmark

Pathophysiologie und Pathobiochemie => gr. pathos = Leiden, Krankheit

⇒ Lehre von den krankhaften Lebensvorgängen und gestörten Funktionen im Organismus

Aufgaben der endokrinen Pankreas:

- Speicherung der aufgenommenen Energie in Form von Glykogen und Fett
- diese Energiereserven bei Bedarf mobilisieren
- Blutzuckerspiegel konstant halten

Anatomie

Färbungen:

- ◆ **Oil Red O** ist ein **fettlöslicher**, roter **Azofarbstoff**. Zur Anfärbung von **Triglyceriden** oder auf Paraffin fixierten Lipiden
- ◆ **Nilrot** entsteht durch Kochen einer Lösung von Nilblau mit Schwefelsäure. Dabei wird die Aminogruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt. Es ist ein **lipophiler, hochfluoreszierender Laser-Farbstoff**

Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Präformulierung:

- physikalische Eigenschaften
- chemische Eigenschaften
- biologische Eigenschaften
- Materialeigenschaften
- Eigenschaften des Wirkstoffe

Präformulierung am Beispiel der Weichkapsel:

- Löslichkeit
- Lösungs- und Freisetzungsgeschw. (Dissolution)
- Schmelzpunkt
- Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes
- Kristallform (Polymorphie)
- Verteilungskoeffizient

Pharmazeutische Technologie

- Arzneiformenlehre
- Entwicklung, Charakterisierung und Herstellung von Arzneiformen
- Zubereitung von Arzneistoffen
- Darreichungsform von Arzneistoffe

Biopharmazie

- **Dost** „Der Blutspeigel“
- **Levy** untersuchte die **Auswirkung der Löslichkeit von ASS auf die Konzentration im Harn**
- Lehre von dem Zusammenhang der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Arzneistoffen, Hilfsstoffen und der Darreichungsform und der Bioverfügbarkeit
- Sie befasst sich mit der Wirkung des Körpers auf ein Pharmakon und mit der Pharmakokinetik und Metabolismus und untersucht den Einfluss der Galenik auf biokinetische Prozesse.

Präklinische Phase: Biopharmazie, Präformulierung, Produkt Design, Produkt Optimierung

Klinische Phase:

- (1) Erste Behandlung an Menschen => **Verträglichkeit**
- (2) Richtige **Dosierung** an Patienten
- (3) Zulassung des Arzneimittels => **Wirksamkeit**
- (4) Anwendung unter alltäglichen Bedingungen

Brausetabletten

Sprengmittel: Natriumhydrogencarbonat, Säurekomponente, Wirkstoffe (Ascorbinsäure)

Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle: Lutschtabletten, Sublingualtabletten, Schmelztabletten, Lyophilisate

Granulate

Trockengranulierung: Brikettierung und Walzenkompaktierung

PRO Granulat

- **Erhöhung der Fließfähigkeit**
(Korndurchmesser 150-600 μm)
- geringe Oberfläche und geringer Kohäsionskräfte
- **bessere Dosierbarkeit**
- direkt schluckbare Darreichungsform

Contra Granulat

- **hoher Arbeitsaufwand**
- weniger geeignet für **feuchtigkeitsempfindliche W.**
- weniger geeignet für **thermolabile** Wirkstoffe

ASS Darreichungsformen:

Tabletten, Filmtablette, Pulver, Granulate, Kautablette, Brausetablette, Retardtablette, Kapseln, Dragees, Injektionslösung

- **China** ca. 2000 v.Chr.: **Shennong Pentsao**
Buch über Ackerbau und Heilpflanzen, das älteste bekannte Buch über Heilpflanzen.
- **Indien: Ayurveda**
traditionelle indische Heilkunst/Alternativmedizin
- **Ägypten** 1500 v.Chr.: **Papyrus ebers**
Das älteste bekannte medizinische Buch; Beschreibungen von Krankheiten und deren Symptome und Diagnosen
- Griechische Mythologie: **Asklepios** = **Äskulap** = **Gott der Heilkunst**
- Griechenland 460 v.Chr.: **Hippokrates „Eid des Hippokrates“**
Hippokrates → berühmtester Arzt des Altertums; Theorie der 4 Körpersäften
- Persien 980-1037 n.Chr.: **Avicenna (Ibn Sina)** → Buch: „Kanon der Medizin“
- 1098-1179 **Hildegard von Bingen – Klostermedizin**
- **1240 „Edikt von Salerno“**
Friedrich der II.: Trennung von Arzt und Apothekerberuf
- 1493-1541 **Paracelsus**: „Die Dosis macht das Gift“ – „**Dosis facit venenum**“
- 1533: erster Lehrstuhl für Arzneimittel in Padua
- 1804: **Isolierung von Morphin aus Opium**
Apotheker **Friedrich Wilhelm Sertürner** (1783-1841). Morphin = schmerzstillendes, betäubendes Arzneimittel
- 1796-1809: **„Begriff Pharmakognosie“**
Der Wiener Professor für allgemeine Pathologie, Therapie und **Materia medica Johann Adam Schmidt** prägt den Begriff „Pharmakognosie“
- 1811: **erste Verwendung** des Begriffes **Pharmakognosie** im Lehrbuch der **Materia medica** von **Wilhelm Joseph Schmidt, Wien**
- 1939: **Gründung des Instituts für Pharmakognosie** an der **Universität Graz**
- 2004: Integration des Instituts für Pharmakognosie in das Institut für pharmazeutische Wissenschaften
- 2015: **Nobelpreisträgerin** für Physiologie oder Medizin – **Youyou Tu**
Sie isolierte Artemisinin aus dem Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*)
- 1828 **Johann Andreas Buchner** → isoliert Salicin aus der Weidenrinde
- 1829 **Henri Leroux** isoliert Salicin in Kristallform
- 1838 **Raffaele Piria** stellt aus Salicin Salicylsäure her
- 1838 Pagenstecher isoliert aus den Blüten von Madesüß (*Spirea ulmaria*) Salicylaldehyd
Löwig oxidiert Salicylaldehyd zu Salicylsäure
- 1853 **Charles Frederic Gerhardt** synthetisierte Salicylsäure
Der Marburger **Kolbe** klärt die chemische Struktur der Salicylsäure auf
- 1874 Beginn der **industriellen Produktion von Salicylsäure**
- **10. August 1897** **Felix Hoffmann** stellt durch Acetylierung der Salicylsäure Acetylsalicylsäure her
- 1897 11 Tage nach Aspirin, synthetisiert Hoffmann **Diacetylmorphin (Heroin)**
- 23. Jänner 1899 Name für **ASPIRIN**
- **1911** **Bayer warnt vor Generika und Fälschungen**
- **1917** **Bayer verliert in den USA die Rechte an Aspirin** → **Alien Property Custodian**

Präklinische Phase: Biopharmazie, Präformulierung, Produkt Design, Prod. Optimierung
 Bevor ein Wirkstoffkandidat in Studien am Menschen verabreicht werden darf, durchläuft er ein s.g. präklinisches Entwicklungsprogramm.
 Dabei wird die Substanz auf mögliche schädliche Wirkungen getestet.
 Für diese Tests wird die Substanz an Zellkulturen und später auch in Tierversuchen getestet.

Klinische Ph.:

- ◆ **Phase 1:** erste Anwendung der neuen Behandlungsmethode an Menschen, um Verträglichkeit zu überprüfen.
 Die Teilnehmer sind gesund und junge Erwachsene.
 Zwischen 20 und 80 Teilnehmer dauert Wochen bis Monate.

- ◆ **Phase 2:** richtige Dosierung finden
 Medikament wird zum ersten mal bei Patienten eingesetzt. Zwischen 100 und 800 Patienten und dauert Wochen bis Monate.

- ◆ **Phase 3:** Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Behandlungsmethode
 Zulassung des neuen Arzneimittels. Zwischen 100 und 3000 Teilnehmer und kann Monate bis Jahre dauern

- ◆ **Phase 4:** Anwendung unter alltäglichen Bedingungen
 500 - 15000 Teilnehmer → Monate bis Jahre

- **Präklinische Phase:**
 - Ziel: Sicherheitsüberprüfung vor den ersten Anwendungen am Menschen
 - können Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen und tolerierbare Dosisbereiche im Menschen liefern.
 - beeinflussen die Planung der klinischen Studien
 - präklinische in vitro-Studien (Studien außerhalb des Organismus)
 - präklinische in vivo-Studien (Studien innerhalb des lebenden Organismus)
 - Biopharmazie, Präformulierung, Produkt Design, Produkt Optimierung
- **Klinische Phase**
 - Phase 1: Untersuchung der Sicherheit 1. Mensch
 - Phase 2: richtige Dosierung 1. Patient
 - Phase 3: Wirksamkeit & Sicherheit wird belegt
 - Phase 4: Anwendung unter alltäglichen Bedingungen (Pharmakovigilanz)
- Was entsteht als Nebenprodukt bei Acetanhydrid mit Salicylsäure?
 Essigsäure
- **Aufgabe von Insulin:**
 - Blutzuckersenkend
 - wichtiges Hormon für Stoffwechsel
 - reguliert Blutzucker
 - dient Traubenzucker aus dem Blut in die Zellen zu befördern
- Warum ist die DNA kein typisches Biologic?
 - Gefahr auf RNA-Hybridisierung
 - enthält die Erbinformation
- Wie werden Biologics hergestellt?
 gentechnologisch und biotechnologisch
- Nasentropfen
 topische Anwendung

- **FDA 1981 neu zugelassene niedermolekulare Arzneistoffe**

- Naturstoffe 6%	- synthetisch aber natürliches Vorbild 14%
- pflanzliche Arzneimittel 1%	- synthetisch aber natürlicher Pharmakophor 5%
- Naturstoffderivat 26%	- synthetisch aber natürliches Vorbild und natürlicher Pharmakophor 13%
- vollkommen synthetisch 35%	
- **Forderungen an eine Arzneiform**
 - Dosierungsgenauigkeit
 - chemische Stabilität
 - physikalische Stabilität
 - biologische Stabilität
 - Gleichförmigkeit
 - Aussehen
 - äußere Form
 - kaschieren eines schlechten Geschmacks
 - physiologische Verträglichkeit
 - Wirkstoffgehalt & Wirkstoffverteilung
- **Fakten**
 - Weidenrinde enthält keinen Salicylsäure, dieser entsteht erst im Darm
 - bei Diabetes 1 und 2 gibt es nur eine erhöhte Glucoseanlagerung
 - Aspirin ist nur magenschützend bei Aspirin-Polizei
- **Präformulierung von Wirkstoffen am Beispiel der Weichkapseln:**
 - Löslichkeit
 - Lösungs- und Freisetzungsgeschw.
 - Schmelzpunkt
 - Partikelgrößenverteilung
 - Kristallform
 - Verteilungskoeffizient
- **Ab wann ist ein Stoff leicht- oder schwerlöslich?**
 - leichtlöslich 1-10g/l
 - schwerlöslich 100-1000g/l
- **Welche 3 Dinge müssen vor der Entwicklung von Biologics aufgeklärt werden?**
 - Gentechnik
 - Antikörper
 - Insulin
- **Aus was besteht die Hülle von Weichkapseln?**
 - Gelatine
 - Weichmacher (Sorbitol, Glycerol)
- **Insulin ist ein...**
 Peptidhormon



- perorale Medikamente:
Weich- und Hartkapseln, Tabletten, ...
- Was können Biologics:
 - genetic engineering
 - protein engineering
 - Mutagenese
- Tablettenpresse:
 - Kontrolle auf Höhe und Breite
 - beschädigte werden aussortiert
 - Kontrolle auf Masse
- ✓ • Was wird bei Biologics zusammengefügt?
 - bakterielle DNA und menschliche DNA
 - 2 DNA
 - bakterielle DNA und fremde DNA
- ✓ • Frontalebene?
teilt sich in ventral und dorsal
- ✓ • Salicylsäure als topische Anwendung für ...
Muskelkater
- ✓ • Anwendung von ASS
 - peroral
 - parenteral
- ✓ • Was kann parenteral verabreicht werden?
 - ASS
 - NaCl
 - Glucose
- Bioverfügbarkeit
Messgröße, wie schnell & in welchem Umfang ein Arzneistoff resorbiert wird und am Wirkort zur Verfügung steht

- ✓ • diskriptive Anatomie
triviale Beschreibung von Strukturen
- ✓ • Für was sind Siedesteine beim Kolbe-Schmidts-Verfahren?
 - um den Siedeverzug zu vermindern
 - um die Lösung zum Sieden zu bringen
- Was passiert wenn man Salicylaldehyd zu Salicylsäure verwandelt?
Oxidation
- ✓ • *Artemisia annua*
 - Einjähriger Beifuß, Familie Asteraceae Salvia
 - in Eurasien, China, Nordindien und Irak und Südwesteuropa
 - Sekundärstoff Artemisinin
 - radikale von Artemisinin zerstören im Blut den Parasit
- ✓ • Well-established use
 - mind. 1 Studie
 - 10 Jahre
- ✓ • Traditional use
 - keine Studie
 - 30 Jahre Erfahrung (mind. 15 Jahre in Europa)
- ✓ • das Herz im Langendorff-Modus
 - schlägt autonom
 - ex vivo und in vitro
- Stabilität der Darreichungsform - Weichkapsel
 - pH-Wert abhängige Stabilität in Lösung
 - Stabilität der Trockenform
 - Empfindlichkeit gegenüber Luft, Licht, Feuchte, etc.
 - Kompatibilität zwischen Hilfsstoffen & Wirkstoffen

- Namen für ASS
 - 2-Acetoxybenzoesäure
 - 2-Acetoxybenzencarbonsäure
 - Essigsäureacetyltester
 - Aspirin
 - Essigsalicylsäure
 - Acetylsalicylsäure
 - σ -Acetoxybenzoesäure

- HCl (Salzsäure):
 - Trockengranulierung
 - in Tabletten erhältlich

- Biologics nur Spritzen

- Salicylsäure nur Salben

- Was binden einwertige Anionen?
 - einwertige Kationen
 - H^+ -Ionen

- Immunogenität bei SMs wichtig?
Nein

- Aus was besteht die Hülle von Weichkapseln?
 - Gelatine
 - Weichmacher (Sorbitol, Glykrol)

- Für was sind Weichkapseln nicht zu verwenden?
feste Bestandteile & Wasser

- Immunogenität
Patienten zeigen manchmal bei **Biologics** eine Immunität. Das Immunsystem erkennt das Medikament als Fremdkörper & zerstört diese durch Antikörper

- Für was sind Siedesteine beim Kolbe-Schmidt-Verfahren?
 - bringt die Lösung zum Sieden
 - verhindert Siedeverzug

• Arzneimittelentwicklung:

- 1.) Wirkstoffentdeckung
- 2.) präklinische Entwicklung
- 3.) klinische Entwicklung
- 4.) Zulassung und laufende regulatorische Überwachung

- Aspirin:
- | | | |
|------------------------------|------------|-------------------|
| - Tablette (nicht überzogen) | - Infusion | - Kautablette |
| - Filmtablette (überzogen) | - Granulat | - Retardtabletten |
| - Brausetablette | - Pulver | - Kapseln |
| - Dragées | | |

✓ • parenterale Verabreichung:

- Infusion
- Injektion

• Topische Anwendung: exakte Stelle

- | | | |
|----------|----------|-----------------------|
| • Salben | • Gele | • Lösungen, Tinkturen |
| • Cremes | • Pasten | • Tropfen, Sprays |
- z. B. Augentropfen oder Nasensprays

• perorale Verabreichung:

- | | | | |
|--------------|----------------|-------------|------------|
| • Lösungen | • Suspensionen | • Tabletten | • Granulat |
| • Emulsionen | • Tropfen | • Kapseln | • Pulver |

• aerosole Arzneimittel:

- Inhalanda
- Sprays

• Retardtablette: Arzneiform, bei der der Arzneistoff verlangsamt freigesetzt wird.

• Prodrugs: wird erst durch die Verstoffwechslung im Organismus zu einem aktiven Wirkstoff.

Tipps:

- ⇒ You-Tube Videos von the simple club sind super hilfreich!
- ⇒ Selbst nochmal alles nachrecherchieren wenn etwas unklar ist
- ⇒ Altfragen durchgehen und beantworten können
- ⇒ Und so viel wie möglich verstehen