

# Pharmazeutische Technologie II

## Ausgearbeitete Fragen

Prof. Zimmer

### 1. Pyrogene

Pyrogene und Endotoxine kommen aus gram.-positiven Bakterien als Lipo - polysaccharide in Arzneizubereitungen	falsch
Nach Ph.Eur. werden keine Kaninchen mehr verwendet	falsch
Nach Ph. Eur. ELISA auf IL1- $\beta$ Test auf Pyrogene	richtig
LAL-Test erfasst Pyrogene aus Primärpackmittel	falsch

Pyrogene sind Substanzen, die in sterilen Lösungen für die intravenöse Applikation, vorhanden sein können und hohes Fieber, Schüttelfrost usw auslösen. Das kann ev auch zum Tode führen. Eine Gruppe der Pyrogene sind Endotoxine. Endotoxine sind Zellwandbestandteile von gram-negativen Bakterien. Pyrogene können aber auch aus der unbelebten Materie stammen z.B. Zinkverbindungen aus Kunststoffverschlüssen.

Entpyrogenisierung von Hilfsstoffen: 1 Stunde lang auf 200°C erhitzen.  
Entpyrogenisierung von Behältnissen: gründliche Reinigung, trockene Hitze

Die Prüfung auf Pyrogene erfolgt noch immer mit dem Kaninchen-Test oder dem Limulus-Test (=LAL-Test). Der Kaninchentest erfasst alle Pyrogene inkl. Endotoxine. (der Limulus-Test kann nur Endotoxine erfassen)

### 2. Lyophilisation für thermolabile hydrolyseempfindliche AST:

Gefriertrocknung hat 3 Phasen:

1. Einfrieren (Normaldruck)
2. Primärtrocknen (Wasser durch Sublimation entfernen)
3. Sekundärtrocknung

Lyophilisation = *Gefriertrocknung*. Ist ein besonders schonendes Verfahren für thermolabile hydrolyseempfindliche Arzneistoffe.

Prinzip: auch gefrorenes Wasser besitzt noch einen erheblichen Dampfdruck und kann durch Sublimation entfernt werden. Der entstehende Dampf muss ständig abgepumpt werden.

Das *Einfrieren* erfolgt unter Normaldruck.

Bei der *Primärtrocknung* wird das gefrorene Wasser durch Sublimation unter verminderten Druck entzogen.

Bei der *Sekundärtrocknung* wird die am Gut anhaftende Restfeuchte entfernt. Das Produkt wird bei ca 20°C im Vakuum nachgetrocknet.

### 3. Mikronisieren

Mikronisierung findet vor dem Mischen statt	richtig
Teilchenfeinheit von ca 5 – 10 $\mu$ m wird erreicht	richtig

Mikronisierung verschlechtert das Fließverhalten richtig?

Mikronisierung erhöht die Oberfläche und beschleunigt die Löslichkeitsgeschwindigkeit .  
Daher ist für schwerlösliche Stoffe eine Mikronisierung nötig.

Sprühtrocknung schafft nur 100 µm. Gegenstrahlmühlen schaffen eine Feinheit unter 10µm.  
Größe der Mikrokapseln 1- 5000 µm

#### 4. **Pulver und Kapseln**

Pulver zur parenteralen Verabreichung müssen klare partikelfreie Lösungen sein falsch  
Die Oberfläche von Granulaten ist kleiner als die Oberfl. Von Pulvern richtig  
Kapseln bestehen immer aus 2 Teilen falsch  
Kapseln können nur mit trockenen Pulver befüllt werden falsch

Hartgelantinekapseln müssen innerhalb von 2 min im Magen zerfallen falsch  
Hartgelantinekapseln können überzogen werden richtig  
Hartgelantine Kapseln werden vorzugsweise magistral hergestellt falsch  
Bei Mikroverkapselung muss die Hülle zuerst hergestellt werden falsch  
(werden gleichzeitig hergestellt)

Hartkapseln bestehen aus 2 Teilen, Weichkapseln aus nur 1 Teil.

Hartgelantine-Kapseln müssen innerhalb von 30 min im Magen zerfallen. (Sie enthalten keine Weichmacher) und sollten im Stehen mit 75ml Wasser zu sich genommen werden.

Mikroverkapselung = feinverteilte Flüssigkeitstropfen oder Feststoffteilchen werden einzeln mit Gelatine umhüllt.

#### 5. **Pulver :**

werden beim Mahlvorgang warm. RICHTIG  
FSt - Komplex kann pulverförmige Bestandteile haben. RICHTIG  
Pulver in Turbula Mischer mittels Diffusion gemischt. RICHTIG  
Pulver in Kubus Mischer mittels Konvektion gemischt. falsch  
Pulver in Turbula Mischer mittels Konvektion gemischt. Falsch  
Pulver in Kubus Mischer mittels Diffusion gemischt. RICHTIG  
Pulver haben eine kleinere Oberfläche als Granulate. falsch  
Granulate haben eine kleinere Oberfläche als loses Pulver. RICHTIG

Pulver hat eine größere Oberfläche als Granulat. RICHTIG  
Pulver werden mittels Ultra Turrax hergestellt falsch  
Pulver lösen sich in Alkohol meist schneller als in Wasser RICHTIG  
Pulver zur kutanen Anwendung müssen steril sein falsch  
Pulver können direkt zu Kapseln verpresst werden falsch  
Ein Hilfstoff aus einem Feststoff-Komplex kann pulverförmig sein RICHTIG  
Pulver zur parenteralen Verabreichung müssen klare, partikelfreie Lösungen sein. falsch  
Pulver können mit Planetenkugelmühle hergestellt werden richtig

Granulate haben eine kleinere Oberfläche. Sie erhöhen die Fließfähigkeit und die Tablettenfestigkeit (Granulatkörnchen verzahnen sich ineinander)

Turbula Mischer → Diffusion:

Schwerkraftmischer. Auch für empfindliche Granulate geeignet. Der Turbula-Mischer hat einen dreidimensionalen Bewegungsablauf mit Rotations-, Translations-, und Inversions-Bewegungen. Es kommt zu einer verstärkten diffusionsartigen Bewegung der Partikel.

Kubus Mischer → Diffusion??

Ist ein rotierender Fallmischer (Schwerkraftmischer)

Zick-Zack-Mischer mittels Konvektion?

Herstellen von Pulvern: Zerkleinern, Mischen, Sieben/Klassieren

## 6. Reihenfolge des Tauchstiftverfahrens zur Hartgelatine-Kapselherstellung

- 1 – Stifte bzw. Pins eintauchen in die Gelantinelösung
- 2 - Rotation zur gleichmäßigen Verteilung der Gelantinelösung
- 3 - Kapseln trocknen (Sol-Gel- Umwandlung)
- 4 - abstreifen der Kapsel-Hüllen
- 5 - Kapseln auf geforderte Länge zuschneiden
- 6 – Kapseln zusammenstecken

## 7. Schmelzextrusion

Man kann damit eine Solid-Dispersion herstellen	richtig
Damit sind Tabletten oder Granulate herstellbar	richtig
Damit kann die Lsg.geschwindigkeit gut wasserlös. AST verbessert werden	falsch
Es kann damit „solid Solution“ hergestellt werden	richtig
Tabletten sind herstellbar	richtig
Lösungsgeschwindigkeit kann verbessert werden	richtig
(von schwerlös. AST, nicht von gut wasserlöslichen)	

Schmelzextrusion erhöht die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen. Die Lösungsgeschwindigkeit von schlechtlöslichen AST wird verbessert. Von wasserlöslichen AST kann nur die Löslichkeit (= wieviel sich davon löst) verbessert werden, nicht die Auflösungsgeschwindigkeit. Aus einem kristallinen Wirkstoff wird eine ,durch das Polymer stabilisierte, *Dispersion*.

## 8. Noyes- Whitney-Gesetz (Formel ist gegeben)

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{h \cdot v} (c_s - c_1)$$

dc/dt.....Lösungsgeschwindigkeit (Änderung der Konzentration pro Zeit)

D.....Diffusionskoeffizient des AST im betreffenden LM (in der Diffusionsschicht)

A.....Teilchenoberfläche des ungelösten AST

h.....Dicke der Diffusionsschicht um ein AST-Teilchen

V.....Volumen der Lösung

cs.....Sättigungskonzentration (Löslichkeit)

ct.....Konzentration des AST zur Zeit t

Die Sättigung ( $c_s$ ) ist proportional zu $D$ (Diffusionsschicht)	falsch
$dc/dt$ ist proportional zur Teilchenoberfläche $A$ des AST	richtig
$V$ hat keinen Einfluss auf $dc/dt$	falsch
Freisetzungsgeschwindigkeit ist prop. Zur Fläche	richtig
Viskosität der Lösung beeinflusst die Freisetzungsgeschwindigkeit und geht in den Parameter „ $h$ “ mit ein.	falsch

$V$  hat Einfluss auf die Lösungsgeschwindigkeit. Je größer die Teilchenoberfläche ist, desto schneller löst sich etwas.

### 9. Freisetzung

Magensaftresistente Formulierungen sollen im Darm nach 15 min zerfallen	falsch (1h)
Magensaftresistente Formen zerfallen in 0,1 mol HCl nach max. 180 min	falsch (120)
Nicht überzogene Arzneiform max 15 min	richtig
Filmtabletten max 60 min (nein, 30 min)	falsch
Magensaftresistente Tabletten in 0,1 N HCl sollten sich nicht innerhalb von 120 min lösen	richtig
Hartgelantine Kapseln 30 min im Magen	

Magensaftlösliche Tabletten müssen innerhalb 1 Stunde im Magen zerfallen.

Magensaftresistente Arzneimittel müssen 2 h in der Magensäure aushalten können, bevor sie zerfallen. Wenn sie im alkalischen Milieu des Darms angelangt sind, sollten sie innerhalb einer Stunde zerfallen.

### 10. TOPO Granulierung wird angewandt für:

Brausegranulate	richtig
Krustengranulate	richtig
Schmelzgranulate	falsch

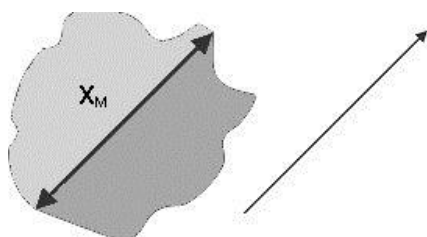
TOPO-Granulierung ist ein diskontinuierliches Batch-Verfahren.

Vorteil: keine Umweltbelastung durch das Lösungsmittel.

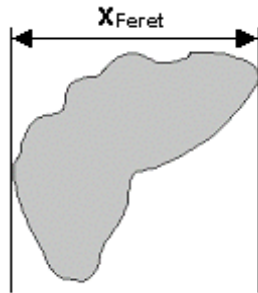
Granulierung erhöht die Fließfähigkeit, Dosiergenauigkeit und Tablettenfestigkeit.

### 11. Teilchendurchmesser beschriften (Martindurchmesser, Ferret-, Äquivalentdurchmesser)

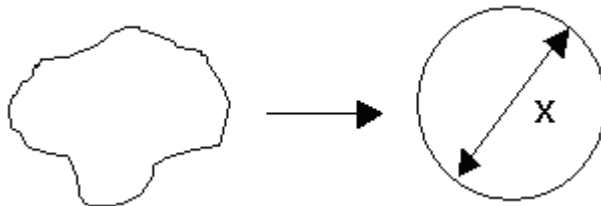
Martindurchmesser : Teilchen wird an der breitesten durchgängigen Stelle zweigeteilt. Ist der kleinste Durchmesser



Feretdurchmesser: Teilchen werden an den am weitest aussen liegenden Punkten gemessen.



Äquivalenzdurchmesser = Durchmesser des flächengleichen Kreises



#### 12. Kompaktion v.s. Sprühtrocknen

- |  |         |
|--|---------|
| kompetierte Granulate haben eine höhere Dichte als sprühgetrocknete Granulate                            | richtig |
| Die Dichte von sprühgetrockneten Granulaten ist höher als bei kompetierten                               | falsch  |
| Sprühgetrocknete Granulate zur Füllung von Hartgelatine kapseln, weil h. Dichte                          | falsch  |
| Sprühgetrocknete Granulate sind feuchtigkeitsempfindlich, weil sie im Trockenluftstrom getrocknet werden | falsch  |
| Kompaktierte Granulate sind ungeeignet zur Herstellung von Tabletten, weil sie bereits kompaktiert sind. | falsch  |

Sprühtrocknung macht aus Flüssigkeiten Pulver. Sie ist besonders für empfindliche Stoffe geeignet. Sprühtrocknung dient auch als Verfahren zur Mikroverkapselung.

#### 13. Herstellung von ASS Granulaten

- |   |         |
|---|---------|
| Mit wässriger Lösung ein Krustengranulat herstellen                             | falsch  |
| Ethanol wäre sinnvoll, weil es feuchtigkeitsstabil ist                          | richtig |
| Mg-Stearat hat eine Unverträglichkeit mit ASS                                   | richtig |
| als wässriges Klebstoffgranulat   | falsch  |
| Granulierung mit Trockenkompaktierung sinnvoll, weil ASS feuchtigkeitstabil ist | falsch  |
| Wirbelschichtgranulierung mit wässriger Klebstofflösung dispergieren            | falsch  |

#### 14. Moderne Pulverinhalatoren (Diskus 100) vor Feuchtigkeit geschützt weil:

- |   |         |
|---|---------|
| das Gehäuse wasserdicht ist             | falsch  |
| weil Trockenmittel enthalten sind       | falsch  |
| aufgrund von Blister Band – Einzeldosen | richtig |
| Hartgelantine - Einzeldosen             | falsch  |

### 15. **Filmtabletten**

dürfen keine Bruchkerbe haben	falsch
dürfen eine Bruchkerbe haben	<b>richtig</b>
Triacetin dient zur Filmhärtung	falsch
Triacetin ist ein Weichmacher	<b>richtig</b>
Mg-Stearat Überzug löst sich schneller in H <sub>2</sub> O, weil es Oberfl.vergrößert	falsch
Titandioxid dient als Deckmittel/Aufheller	<b>richtig</b>

→ Mg-Stearat ist wasserunlöslich

Mg-Stearat vergrößert die Oberfläche v. Pulvern/Granulaten	falsch
Eudragit L ist nicht magensaftresistent	falsch
Eudragit L ist nicht magensaftlöslich	<b>richtig</b>
Eudragit E ist magensaftresistent	falsch
Beim Trocknen über MFT trocken	<b>richtig</b>
Die Befilmung findet über die MFT statt	<b>richtig</b>

Magensaftresistente Überzüge werden von der Säure im Magen nicht angegriffen, aber lösen sich im Dünndarm auf. Eudragit E ist magensaftlöslich, Eudragit L ist magensaftresistent, dafür darmsaftlöslich.  
MFT= die Mindestfilmbildungstemperatur.

### 16. **Retardpräparate – vervollständige die Sätze**

WST mit langer \_\_\_(HWZ)\_\_\_ nicht sinnvoll da\_\_\_(die Freisetzung nicht lenkbar ist)  
Eine hohe \_\_\_(Konzentration)\_\_\_ ist nicht sinnvoll da\_\_\_(ein entsprechendes Depot zu groß wäre)

### 17. **Direkttablettierung**

ist günstiger als vorherige Granulatherstellung	richtig
ist umweltschonender	richtig
Wirbelschichtgranulate sind für die Direkttablettierung geeignet	richtig??
Aerosil für Direkttablettierung für die plastische Verformbarkeit	falsch
Substanz mit ungünstiger Kristallform besonders gut	
Substanz mit besonders ungünstiger Kristallform besonders gut f. Direkttabl.	

Bei der Direkttablettierung werden die pulverförmigen Hilfsstoffe ohne Vorbehandlung gepresst. Geringerer Arbeitsaufwand. Besonders geeignet für wärme- und feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe, die beim Granulieren nicht stabil bleiben würden. Kubische Kristallform ist besonders gut für die Direkttablettierung. Substanzen müssen unbedingt trocken sein (Trocknung bei 30°C). Direkttablettierung allerdings nur bei gut komprimierbaren Pulvern und vorgranulierten Substanzen anwendbar. Sprühgetrocknete Granulate werden für die Direkttablettierung verwendet.  
**Nachteile:** geringe Tablettenfestigkeit, das Pulver muss eine sehr gute Fließfähigkeit voraussetzen.

### 18. Gelatinefreie Hartkapseln

- Rein pflanzliche Inhaltsstoffe
- Hydroxymethylpropylcellulose
- Herstellung mittels Tauchstiftverfahren
- Restfeuchte ca 5-8%
- Transparent
- Größen: 00,0,1,3
- Für alle Kapselmaschinen geeignet

### 19. Gelatinefreie Weichkapseln enthalten:

- Wasser
- Kartoffelstärke
- Lecithin
- Glycerolmonostearat

Optional:

- Modifizierte Stärke
- Sorbitol, Mannitol, Xylitol
- Aerosil
- Calciumcarbonat
- Farbstoffe
- Talkum

### 20. Kapseln (Sätze vervollständigen)

Hartgelatinekapseln..... In 75ml H<sub>2</sub>O im Stehen einnehmen

Weichgelatinekapseln.....in der Magistralzubereitung keine Bedeutung

Zerbeißkapseln.....für WST die über die Mundschleimhaut aufgenommen werden.

### 21. Anwendung von Aerosolen bezüglich des Alters (richtig zuordnen)

Kinder unter 3 Jahren = Düsenvernebler mit Maske

4-6 Jahre alte Kinder = MDI Spacer

Schulkinder = Autohaler

MDI : Treibgashaltiges Dosieraerosol (Wirkstoff im Treibgas)

Düsenvernebler : Wirkstoff in Wasser gelöst oder suspendiert. Wird inhaliert

### 22. Wie ist ein therapeutisches System aufgebaut

Def.: Arzneiform mit kontrollierter und vorausprogrammierter (konstanter)

Wirkstofffreigabe

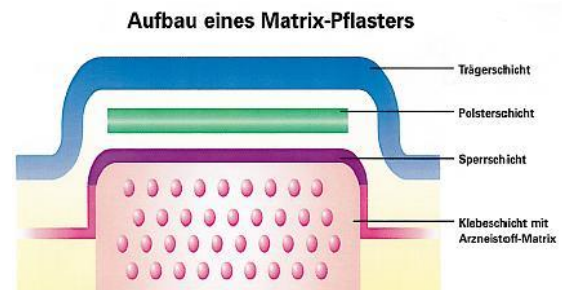
- Trägerelement
- Wirkstoffreservoir
- Abgabekontrollmembran
- Wirkstoffaustrittsbereich

- (Energiequelle)

### 23. Transdermale Pflaster

Skizze gegeben, Begriffe richtig zuordnen.  
von oben nach unten, die Schichten:

- 1.) Stützschiicht
- 2.) Wirkstoff-Reservoir
- 3.) Kontrollmembran
- 4.) Adhäsivschicht



Vorteile der TTS (Transdermales therapeutisches System):

- Kontrollierte Freigabe
- Langzeitapplikation
- Neue Therapieprinzipien (z.B. Rauchentwöhnung)
- Hohe Patientencompliance

Nachteile der TTS:

- Nur geringe Anzahl von Wirkstoffen verfügbar
- Wirkungseintritt verzögert
- Toleranzerscheinungen
- Dermale Irritation durch Klebmassen
- Okklusionsbedingungen führen zu Hautquellung und veränderter Wirkstoffpermeation
- Wirkstoffreservoir wird nicht vollständig aufgebraucht.

Transdermale Pflaster wirken systemisch. Ihre enthaltenen Wirkstoffe passieren die Hautbarriere (äußere Schicht der Epidermis= Stratum corneum) und dringen in die Blutkreislaufbahn ein. Die Freisetzung geschieht diffusionsgesteuert.

Membrangesteuertes System → WST gelöst oder disperiert in einer Flüssigkeit od. festem Medium

Matrixgesteuertes System → WST liegt homogen dispergiert in Matrix vor (lipophil od. hydrophil)

### 24. Warum ist Eudragit L magensaftresistent?:

Eudragit L - wieso wird es als Magensaftresistenter Überzug verwendet.

- Eudragit L magensaftresistent weil, Trimethylaminverbindung im sauren Milieu nicht löslich ist nein
- ...., weil Dimethylaminverbindung nicht im Sauren löslich ist nein
- ...., weil es im Darm mit K-Salze Komplexe bildet nein
- ...., weil die Carboxyverbindung im Sauren nicht löslich ist ja

Am Polymer sind mehr freie Carbonsäuren als bei Eudragit S. D.h. im alkal. Milie des Darms liegen mehr Ladungen am Molekül vor, wodurch sich mehr Wasser anlagern kann. Es kommt



zur Quellung. Da es ein anionisches Polymer ist löst es sich erst ab einem pH von 5,5. Die Carboxyverbindungen liegen im sauren Magen ja natürlich protoniert vor.

#### 25. Mikroverkapselung

- 1.) Solzustand in Suspension od. Emulsion
- 2.) Fällung des Wandmaterials
- 3.) Bildung des Überzugs
- 4.) Abtrennen (Filtrieren)
- 5.) Trocknen

Umhüllung feinverteilter Flüssigkeitstropfen oder fester Teilchen mit Gelantine. Die Substanz (z.B. ätherisches Öl) wird in die Dispersionflüssigkeit mit dem gelösten Wandmaterial eingebracht und verteilt. Nachdem der pH-Wert eingestellt wurde, scheidet sich das Wandmaterial als flüssige Phase ab. Das flüssige Wandmaterial umhüllt den zu verkapselnden Kern und baut langsam eine Überzugsschicht auf. Anschließend verfestigt sich dieser Überzug. Die Mikrokapseln kann man dann abfiltrieren und trocknen.

#### 26. Autohaler (einem Patienten erklären! Schritte in die richtige Reihenfolge bringen)

- 1.) Öffnen
- 2.) Spannen
- 3.) Schütteln
- 4.) langsam und tief einatmen
- 5.) 5-10sek Luft anhalten
- 6.) ausatmen
- 7.) Spannhebel drücken
- 8.) mit Wasser spülen

#### 27. Inprozesskontrolle von Tabletten Ja/Nein/keine Angabe

man sollte die Tablettenhöhe kontrollieren wegen ausreichender Kompaktierung	ja
Presskraft ist wichtig für Gleichmäßigkeit der Tabletten	ja
Presskraft gibt Auskunft über den Zerfall der Tablette	nein

Vom Pressdruck des Oberstempels hängt Dicke, Festigkeit und Pressglanz der Tablette ab.

#### 28. Welche Grundlagen sind für Zäpfchen geeignet

- |   |         |
|---|---------|
| • Lipophile nicht geeignet, weil sie sie im Darm nicht lösen    | falsch  |
| • Wässrige Grundlage gut, weil sich der WST leicht im Darm löst | richtig |
| • Nicht zur Lokalen Anwendung wegen.....                        | falsch  |

Suppositorien können lokal oder systemisch wirken. Die Systemische Wirkung erfolgt durch die Resorption an den Schleimhäuten des Rektums. Es gibt 3 Arten von Supp.-Grundlagen: lipophile, hydrophile und mit Wasser benetzbare Suppositorien.

#### 29. Was muss beachtet werden, damit ein Dissolution Test durchgeführt werden kann?

- Lösungsmittel muss entgast werden richtig

- Wirkstoff muss sich im Lösungsmittel lösen richtig
- Lösung von Hilfsstoffen muss im Lösungsmittel möglich sein falsch

Dissolutionstest für die Qualitätskontrolle der Wirkstoff-Freisetzung.

### 30. Parenterale Infusion bei 3-Jähriger Therapie

- 1) Initialdosis ist hoch, hat aber keinen Einfluss auf nachhaltige Therapie richtig
- 2) Nachteil ist, dass Patient die Therapie selbst beenden kann falsch
- 3) Mit zunehmender Zeit wird die Abgaberate verringert, weil die Diffusionsoberfläche abnimmt Richtig
- 4) Mit zunehmender Applikation wird Depot zu klein falsch?
- 5) Nachteil ist, dass die Abgaberate mit der Zeit höher wird falsch

### 31. Retardierung

Komplexierung verbessert die Löslichkeit hat aber keinen Einfluss auf die Wirkverzögerung?

→ nein es macht schwerer löslich, genauso wie Salzbildung

Salzbildung führt zu Retardierung da Salze bei Dissolution leichter löslich sind? Nein?

Fettlösungen bewirken Retardierung ??

Welche Grundlagen sollten bei Metronidazol nicht verwendet werden?

→ keine Basischen wie Zinkoxid (Metronidazol verträgt nur pH 4-6)

Intrapartikuläre Granulate können sich an mikronisierte Pulver binden? ??