

Kurs 3 – Pharmazie



Vorwort

KARIN GAU

Im Pharmaziekurs der Science Academy 2009 trafen fünf Teilnehmerinnen und sechs Teilnehmer auf zwei Kursleiter und eine Schülermentorin, um mehr über einen großen Bereich der Pharmazie zu erfahren, nämlich der Arzneimittelsicherheit. Der Inhalt des Kurses umfasste einen vielschichtigen Einblick in diese komplexen Systeme und so erfuhren die neugierigen und offenen Teilnehmer allerlei vom Arzneimittelgesetz bis zur Zulassung von Medikamenten. Am Eröffnungswochenende wurden zuerst wichtige Begriffe und Definitionen der Pharmazie eingeführt, damit sich alle mit dem entsprechenden Fachvokabular ausdrücken konnten.

In der Zeit bis zur zweiwöchigen Akademie informierten sich die Teilnehmer in Experten-

gruppen über bestimmte Themen, wie zum Beispiel den Conterganskandal. Darüber wurde dann viel diskutiert und die Wissbegierde der Teilnehmer war nicht zu bremsen. Insgesamt herrschte im Pharmaziekurs eine angenehme Stimmung, was auch die immer vorhandenen Süßigkeiten unterstützten.

Zum theoretischen Teil kam schließlich die praktische Arbeit im Labor, wo Paracetamol synthetisiert und analysiert wurde. Dabei lernten die jungen Chemikerinnen und Chemiker, dass heißes Glas gleich aussieht wie kaltes Glas und andere nützliche Grundlagen der Laborarbeit. Als weiterer Höhepunkt folgte ein spannender Tag an der Universität Heidelberg.

Zu weiteren Informationen und Erlebnissen lesen Sie die Dokumentationsbeilage und fragen Sie Ihren Teilnehmer oder Kursleiter.

Personenbeschreibungen

Felix Gut (Kursleiter)

Wir haben das beste Kursleiterteam, das wir uns vorstellen können. Felix hat (so kommt es uns zumindest vor) beinahe unendliches Fachwissen und die „Kunst“ uns alle Kursinhalte verständlich und vor allem locker zu vermitteln. Diese Eigenschaften machen unseren Kurs zu einem echten Abenteuer in die Welt der Pharmazie. Auch verliert er nie den Kopf, selbst wenn es darum geht, eine Horde (in diesem Fall 12) Jugendliche (die Betonung liegt auf JUGENDLICHE) bei der Exkursion in die Uni Heidelberg „durchzufüttern“, weil die Mensa geschlossen ist. Felix promoviert gerade in einem sehr komplexen Thema.

Thomas Zessin (Kursleiter)

Man merkt Thomas sofort seine Chemiebegeisterung an, die er auch sehr schnell auf uns übertragen hat. Außerdem kann er super erklären (er sollte unbedingt Lehrer werden) und bringt immer alles auf den Punkt. Er hat Humor und vielleicht auch aus diesem Grund oft T-Shirts mit Comics an. Thomas hat manchmal ein verträumtes Erscheinungsbild, was er aber nicht ist, denn er hat eine unglaubliche Fachkompetenz und „promoviert gerade vor sich hin“.

Bei dem Abschlussabend hat er seine Gitarrenspielkünste bewiesen, mit denen er uns beim Singen begleitet hat.

Karin Gau (Schülermentorin)

Karin ist eine sehr nette Person und immer gut gelaunt. Sie kann alle motivieren und gibt uns gerne Tipps, wenn wir nicht mehr weiter wissen. Sie hat aber auch viel Geduld, wenn nicht immer alles so klappt, wie es eigentlich sollte. Ihre Tafelbilder und Grafiken sind super und sie ist vom ersten Tag an offen für Neues (in diesem Fall für uns alle). Karin hat Gefallen an dem, was sie uns vermittelt und das lässt ihren Unterricht nie langweilig werden. Außerdem kennt sie sich gut mit Präsentationen aus und hilft uns damit weiter. Während der Exkursion oder der Wanderung ist sie mir eher wie eine

Teilnehmerin vorgekommen, da sie sich uns anschloss, egal was wir tun und sie hat auch beim Bergfest ihr Bestes gegeben.

Karin läuft sogar Marathon, was wir auf ihrem Laptop entdeckt haben, sie dann allerdings mit Ausreden wie „Jaaaa, das ist schon ganz lange her (1 Jahr)“ verharmlost.

Karin ist die beste Schülermentorin, die man sich wünschen kann und hoffentlich sind wir in ihren Augen auch die besten Kursteilnehmer.

Alexander Bernhardt

Alexander ist ein zuerst schüchtern wirkender Typ, der sehr wissensdurstig seine Interessengebiete Mineralogie und Quantenmechanik verfolgt. Dies merken wir auch an seinem Verhalten, denn er gibt sich wie ein Wissenschaftler. Auf Fachsprache kann er im Kurs nie verzichten, weil er einfach zu viel weiß, um alles für sich zu behalten. Trotz seines vielen Wissens, das er auch den anderen Teilnehmern des Kurses zu vermitteln weiß, bleibt er stets auf dem Boden, achtet auf die anderen und bleibt ausnahmslos fair. Oft sagt er einfach, was er denkt und argumentiert so gut, dass er andere auf Anhieb überzeugt, ohne dass es zu einer großen Diskussion kommt.

Nun denkt man sich vielleicht, dass so ein begabter Junge nur Interesse für ein spezielles Gebiet hat, doch dies trifft bei Alexander nicht zu, denn er ist auch in der Musikwelt als exzellenter Pianist sowie in der Sportwelt vertreten. Mit seinem Ehrgeiz und großen Willen wird er noch viel erreichen.

Thomas Bopp

Thomas hat immer ein paar Witze auf Lager und kann somit unseren gesamten Kurs erheitern. Egal ob beim Experimentieren oder beim Verteidigen unserer Süßigkeiten vor den Theo-Praxlern, ist er immer nett und hilfsbereit.

Beim Sportfest zeigt er die Kraft eines Kampfsportlers und hat beim Gummistiefelweitwurf zeitweise die Führung erlangt.

Thomas bereichert den Kurs durch sein Fachwissen und seine gute Organisation, egal ob

bei den Präsentationen oder bei der Vorbereitung für die Dokumentation. Dabei bleibt er meistens ruhig und sachlich.

Laura Böcker

Während der Akademie haben wir unsere Laura als kleinen Sonnenschein kennen gelernt. Sie ist immer gut gelaunt und sprüht vor Kraft, ist witzig und total nett. Auch bei den Vorträgen können wir ihre Energie spüren, da sie eine Schnellsprecherin ist. Mit ihrem Tatendrang ist sie nicht zu stoppen und ihre lebenswürdig verplante Art wird uns allen fehlen.

Laura ist meine Nebensitzerin und sie ist einfach die beste, die ich mir vorstellen kann. Mit ihr kann man reden, lachen, diskutieren und auch zusammen schweigen. Wir haben uns nach kurzer Zeit schon ohne Worte verstehen können und ihre besondere, lebenswerte Art werde ich sehr oft vermissen. Ich hoffe wir verlieren uns nie aus den Augen.

Moritz Löffler

Moritz hat die unglaubliche Fähigkeit, ohne große Mühe das ganze Plenum zum Lachen zu bringen. Er redet gerne, lang und viel und umschreibt bestimmte Themen vielfältig. Sein Interesse und Wissensdurst, sowie die Schnelligkeit, mit der er komplexe Systeme begreifen kann, beeindruckt uns sehr. Nach einiger Zeit hat er es sogar geschafft, seine Beiträge auf den Punkt zu bringen. Sein umfangreiches Wissen über die Pharmazie hilft uns im Kurs oft weiter, auch im Labor stellt er sich immer geschickt an. Er ist nett, kameradschaftlich, freundlich und immer gut drauf. Außerdem ist es ihm sehr wichtig, was auf der Welt vor sich geht und er informiert uns regelmäßig im Plenum in der Zeitungs-KüA über die aktuelle Nachrichtensituation.

Markus Murnik

Markus ist der Sportliche aus unserem Kurs. Morgens zeigt er sich im Plenum als Wetterfrosch und Sportexperte der Zeitungs-KüA, wo er seine beinahe perfekte Ausdrucksweise und

sein Charisma jedes Mal erneut unter Beweis stellt.

Im Kurs treibt er alles mit viel Energie an. Seine Beiträge sind meist sehr kompetent und zugleich bringt er uns mit seiner humorvollen, offenen und motivierenden Art oft zum Lachen. Wenn wir im Labor arbeiten zeigt er sich als zuvorkommender Partner und trotz unserer Missgeschicke behält er seine gute Laune bei. Übrigens: Auf der gesamten Akademie ist Markus allgemein als Gentleman bekannt.

Linda Reiser

In ihrer Freizeit spielt Linda Klavier und Querflöte und engagiert sich in einem Einrad-Verein. Anfangs erschien Linda uns sehr schüchtern und ruhig, doch bald haben wir erkannt, dass sie auch anders kann. Beispielsweise zeigt sie bei Vorträgen eine wunderbare Vorstellung. Sie zeichnet sich vor allem durch ihre große Hilfsbereitschaft, Freundlichkeit und Höflichkeit aus.

Natalie Sandner

Natalie Sandner ist eine sehr nette und offene Person. Im Kurs beweist sie sich als organisiert und zielstrebig. Man kann ihre Freundlichkeit spüren und wenn etwas unklar ist, kann und will sie helfen. Außerdem trägt sie im Kurs sehr gute Ideen und Beiträge zu den verschiedenen Themen bei.

Auch in der Tanz-KüA beweist sie ihr Können. Natalie strahlt immer Warmherzigkeit aus, die stets positiv auf einen wirkt.

Natalie Schunck

Natalie ist meine Nebensitzerin in unserem Kurs und hat sich schnell als einer der lebenswürdigsten und charmantesten Menschen herausgestellt, die ich kenne. Sie ist die gute Seele unseres Kurses und geht alle Aufgaben und Schwierigkeiten immer mit Ruhe und höchster Konzentration an. Einige der schönsten Dinge an ihr sind ihr warmes Lächeln, bei dem ihre Augen anfangen zu strahlen, sowie ihre Offenheit. Betritt sie einen Raum, hebt sich sofort die Stimmung und sie kann immer alle zum

Weitermachen motivieren. Natalie tanzt Hip-Hop und turnt, was sie uns leider nie gezeigt hat. Großen Gefallen findet sie aber auch an der (Standard-) Tanz-KüA und an Fit-For-Life.

Mit Natalie kann man super reden, diskutieren, lachen (was manchmal dazu führt, dass wir beide am Boden liegen) und auch feiern. Sie gibt einem das Gefühl gebraucht zu werden, weshalb ich unsere gemeinsame Zeit nie vergessen werde!

Johannes Schurr

Johannes, kurz Jojo, ist ein spontaner und sehr netter Mensch. Aber auch durch seine Freundlichkeit und Offenheit hat man mit ihm zusammen immer viel Spaß. Bei unserer Kursarbeit kommt er nie von seiner Bahn ab und ist nicht aus der Ruhe zu bringen. So auch bei unserer gemeinsamen Arbeit im Labor. Mit ihm als gut gelaunten Partner, ist es trotz unserer Pannen und der von uns verursachten kurzzeitigen Evakuierung des Labors eine wahnsinnig lustige Zeit und eine tolle Erfahrung. Egal was Jojo macht, er bringt Schwung in alles und aufgrund seiner lässigen Art können wir wirklich viel mit ihm lachen.

Max Waldhauer

Ohne Max scharfen Verstand und Organisationstalent hätten wir unsere Kurspräsentationen wohl nie so auf die Reihe bekommen, wie wir sie dann letztendlich vorweisen konnten. Zwar hält er sich während der gewöhnlichen Kursarbeit eher im Hintergrund, doch in den Momenten, in denen wir nicht mehr weiter wissen oder uns in stagnierenden Diskussionen verhaken, kommen seine großen Stunden, in denen er dann in der Lage ist alles zu koordinieren. Besonders während der Laborarbeit macht er sich durch seine klaren Hinweise und Einwände unverzichtbar. Eine besondere Freude ist es für mich mit Max über die anstehenden Landtagswahlen zu diskutieren, in diversen Tischtennisduellen gegen ihn verlieren zu müssen und von ihm über die neuesten Witze auf dem Laufen gehalten zu werden. Zudem sind seine Ehrlichkeit, Hilfsbereitschaft und Freund-

lichkeit zu erwähnen, die er jedem von uns stets entgegenbringt.

Rebecca Zinser

Nach ihrer anfangs unauffälligen Art und ihres stillen Typs haben wir doch bald erkannt, dass niemand in unserem Kurs so oft und herzlich lachen kann wie Rebecca. Ihre Stärken zeigt sie auch bei Präsentationen, wenn es gilt, ruhig und beherrscht die Kursinhalte vorzutragen. In den abendlichen UNO-Spiel-Runden beweist sie sich als wahre Meisterin. So gibt es kaum ein Spiel, bei dem sie nicht gewinnt.

Wir alle werden uns gerne an unsere freundliche und hilfsbereite Rebecca erinnern.

Einleitung

JOHANNES SCHURR, MARKUS MURNIK,
MAX WALDHAUER, THOMAS BOPP

Was ist eigentlich Gesundheit?

Es gibt viele verschiedene Definitionen für „Gesundheit“. In unserem Kurs haben wir uns mit einigen beschäftigt und dabei unsere eigene Definition anhand der gegebenen Informationen entwickelt.

Für uns bedeutet „gesund sein“, dass es einem gut geht, sowohl mental, sozial als auch physisch. Allerdings ist die Auffassung von Gesundheit sehr subjektiv. Ein Mensch, der beispielsweise nur noch ein Bein hat, sich aber damit abfindet und trotzdem gut fühlt, ist nach der unsrigen Definition „gesund“. Die Psyche spielt hierbei eine viel größere Rolle als die Physe.

Stimmen Sie diesen Kriterien zu und beurteilen Sie sich demnach als gesund?

Warum behandeln wir gerade die Arzneimittelsicherheit als Hauptthema in unserer Kursarbeit?

Da das komplexe System der Arzneimittelsicherheit einen sehr wichtigen Bestandteil der Pharmazie darstellt, haben wir uns mit diesem

Thema auseinandergesetzt. Es umfasst fast alles von der Entwicklung eines Wirkstoffs bis zur Einnahme und darüber hinaus.

In unserem Kurs konnten wir viele Facetten und Aspekte des gesamten Systems, dessen Umfang und auch mögliche Problemquellen kennen lernen. So sind wir jetzt in der Lage, die Entstehung von Skandalen (zum Beispiel die des Conterganskandals) herzuleiten. Daraufhin konnten wir die Folgen und Auswirkungen des Skandals, sowie die Ursachen und daraus resultierenden Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit und des Arzneimittels nachvollziehen. Außerdem handeln heutzutage viele Menschen nach dem Motto „viel hilft viel“ und überstürzen die Konsumierung von Arzneimitteln, anstatt bei der Einnahme Vorsicht walten zu lassen und sich an die Packungsbeilage sowie an die Beratung durch Arzt oder Apotheker zu halten.

Entwicklung

Die Gründe für die stetige Neuentwicklung von Arzneimitteln sind zum einen die Entstehung von neuen Krankheiten und zum anderen auf die Resistenz der Krankheitserreger gegen bestehende Medikamente zurückzuführen.

Um die Menschheit vor möglichen Gefahren zu schützen und das Leben leichter und länger zu machen, werden immer wieder neue Medikamente entwickelt.

Die Entwicklung und Marktzulassung eines Medikaments kann jedoch mehrere Milliarden US\$ kosten. Genau deshalb sollten die spezifische Wirkung und der gesamte Entwicklungsprozess im Detail durchgeplant werden, um die Kosten so gering wie möglich zu halten.

Der Großteil des benötigten Geldes wird dazu verwendet, die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten und die Menschen nicht unnötigen Gefahren auszusetzen.

Die Entwicklung eines Medikaments beginnt mit der Entdeckung eines Wirkstoffs. Dazu gibt es mehrere Möglichkeiten:

Einerseits wird gezielt nach einem Wirkstoff gegen eine bestimmte Krankheit gesucht. Oft werden dabei zum Beispiel Nebenwirkungen von bekannten Wirkstoffen als Hauptwirkung

genutzt oder Wirkstoffe in Nahrungsmitteln näher erforscht. Außerdem können die Wirkstoffe in traditionellen Arzneimitteln weiterentwickelt und/oder neu verwendet werden.

Andererseits ist es möglich, durch eine zufällige Entdeckung oder Beobachtung, einen neuen Wirkstoff zu entwickeln.

Eine weitere Stufe in der Entwicklung eines Arzneimittels ist die Optimierung des Wirkstoffs. Dazu wird dieser in biologischen Experimenten getestet. Hierbei wird der Wirkstoff auf folgende Eigenschaften geprüft. Zu diesen gehört unter anderem die Stabilität des Wirkstoffs, die Löslichkeit im Blut, die Bindeaffinität (Stärke der Bindung an das biologische Zielmolekül) und die Fähigkeit des Stoffes, durch die Zellmembranen in die Zelle zu diffundieren.

Nach der Optimierung des Wirkstoffs wird dieser in Tierversuchen getestet. Leider gibt es keine andere Möglichkeit, als Versuche an Tieren durchzuführen, und somit die Medikamente zu testen, ohne die Menschen zu gefährden. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse über den Stoff, wie beispielsweise die Wirkung auf einen Organismus, die Unbedenklichkeit und die Hinweise über die Dosis, können nur so gewonnen werden. Außerdem ist es notwendig, herauszufinden, ob und inwiefern der Wirkstoff vom Körper verändert wird (Pharmakokinetik) und was der Wirkstoff im Körper bewirkt (Pharmakodynamik).

Wenn bei Tierversuchen Probleme auftreten sollten, muss der Wirkstoff erneut optimiert werden, bis der aufgetretene Fehler behoben ist. Ist dies nicht möglich, darf der Wirkstoff nicht an Menschen geprüft werden und kommt somit nicht auf den Markt. Falls die Tierversuche erfolgreich verlaufen, wird eine Arzneiform für den Wirkstoff entwickelt und das neue Arzneimittel in klinischen Untersuchungen am Menschen geprüft.

Dabei steht vor allem das LADME-Modell im Vordergrund:

- Liberation: Wirkstofffreisetzung
- Absorption: Wirkstoffaufnahme
- Distribution: Verteilung des Wirkstoffs im Körper
- Metabolismus: Veränderungen des Wirkstoffs

durch den Stoffwechsel

- Elimination: Ausscheidung

Insgesamt kann die Entwicklung eines Medikaments 15–18 Jahre in Anspruch nehmen, bis die Zulassung erfolgt.

Das neue Medikament ist entweder eine Schritt- oder Sprunginnovation.

Von einer Schrittinnovation spricht man, wenn das Medikament leichte Vorteile im Bezug auf den Vorgänger mit sich bringt.

Unter einer Sprunginnovation hingegen versteht man, dass das Medikament gänzlich neu ist (zum Beispiel mit einem völlig neuen Mechanismus) und daher mehr Vorteile mit sich bringt.

Herstellung

LAURA BÖCKER, NATALIE SCHUNCK

Die Arzneimittelsicherheit wird von verschiedenen Behörden (zum Beispiel von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) überwacht. Auch die Herstellung ist durch verschiedene Vorschriften genau kontrolliert: Die Arzneimittelwirkstoffherstellungsverordnung beispielsweise schreibt vor, dass der Hersteller eine Herstellererlaubnis benötigt, bevor er mit der Produktion beginnen darf. Diese erhält er von der zuständigen Landesbehörde.

Im Allgemeinen beinhaltet der Herstellungsprozess folgende Schritte, welche in unterschiedlichen Reihenfolgen und möglicherweise auch mehrfach durchgeführt werden:

- Die Gewinnung des Wirkstoffes aus der Natur oder durch eine chemische Synthese
- Die Verarbeitung: Zerkleinern, Mörsern, etc.
- Das Mischen des Wirkstoffes mit Hilfsstoffen oder weiteren Wirkstoffen
- Das Abfüllen in der gewünschten Arzneiform
- Das Etikettieren

Wenn die Herstellung abgeschlossen ist, benötigt jede Produktionscharge vor dem Verkauf eine Freigabe, durch welche die gute Qualität des Arzneimittels bestätigt wird. Diese Freigabe wird nur erteilt, wenn Reinheit, Identität

und Gehalt des Arzneimittels überprüft und positiv bestätigt wurden.

Zusätzlich zur Produktion durch den Hersteller, können auch Apotheken selbst Arzneimittel anfertigen, wobei sie sich an das Arzneimittel- und das Apothekengesetz halten müssen. Bei der apothekeninternen Herstellung gibt es die Möglichkeit der Rezepturen, bei denen ein Medikament individuell für den Patienten angefertigt wird, allerdings nur nach Rezept vom Arzt. Bei nachweislich höherem Bedarf eines Arzneimittels (beispielsweise durch häufige Verschreibungen von Ärzten der Umgebung) darf die Apotheke eine Defektur herstellen, von welcher jedoch nicht mehr als 100 Dosen pro Tag angefertigt werden dürfen.

Vom Hersteller zum Patienten

LAURA BÖCKER, NATALIE SCHUNCK

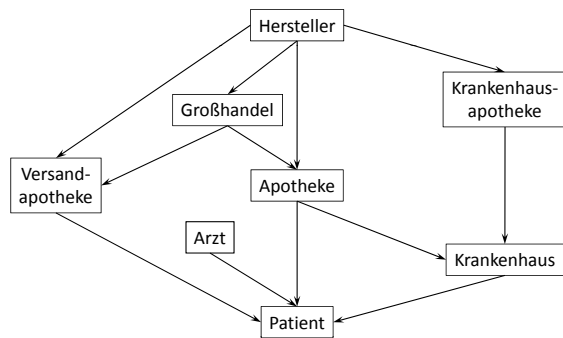
Doch wie gelangt das freigegebene Arzneimittel nun zu dem Patienten?

Nachdem der Hersteller für eine Charge die Freigabe erhalten hat, stehen ihm für den Vertrieb seiner Arzneimittel verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

Zum Einen beliefert er den Großhandel. Dieser hat eine sehr gute Logistik und kann die verschiedenen Medikamente großflächig an die normalen Apotheken oder Versandapotheken verteilen. Von dort aus bekommt der Patient sein benötigtes Arzneimittel entweder zugeschickt oder er erhält es direkt in der Apotheke. Wenn ein Arzneimittel rezeptpflichtig ist, muss der Patient das Rezept zuvor vom Arzt erhalten, um es anschließend in der Apotheke vorweisen zu können.

Falls der Patient im Krankenhaus liegt, werden ihm die Medikamente durch den Arzt, den Pfleger oder die Krankenschwester verabreicht. Das Krankenhauspersonal erhält die Arzneimittel von der eigenen Krankenhausapotheke oder, wenn diese nicht vorhanden ist, von einer öffentlichen Apotheke.

Beim Vertrieb des Arzneimittels können überall Fehler und/oder Komplikationen auftreten. Durch regelmäßige Kontrollen (beispielsweise



Weg vom Hersteller zum Patienten

durch die Prüfung des Arzneimittels beim Eingang in die Apotheke) wird versucht diese zu vermindern oder bestenfalls zu unterbinden.

Das Arzneimittel beim Patienten

LAURA BÖCKER, NATALIE SCHUNCK

Hat der Patient sein Medikament erhalten, bedeutet dies keinesfalls, dass keine Probleme mehr auftreten können.

Schon bei der Verschreibung bzw. Abgabe des Medikaments sind Arzt und Apotheker verpflichtet, den Patienten zu informieren und zu beraten. Leider geschieht dies nicht immer in ausreichendem Umfang oder der Patient ist nicht in der Lage die Menge an Informationen vollständig aufzunehmen. Außerdem sollte der Patient die Packungsbeilage aufmerksam lesen, da er daraus wichtige Informationen entnehmen kann. Vor allem für ältere Patienten wird das Lesen der Packungsbeilage aufgrund von zu kleiner Schrift und durchscheinendem Papier zunehmend erschwert, aber auch der Inhalt ist oft schwer verständlich.

Der Patient sollte, wenn er bisher unbekannte Nebenwirkungen feststellt, seinen Arzt oder Apotheker informieren. Das Pharmazeutische Unternehmen und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte werden dann von Arzt oder Apotheker darüber informiert und leiten eine Benachrichtigung an alle Beteiligten (betroffene Patienten, Apotheken, Ärzte) ein. Dieses Spontanerfassungssystem ist einer der wichtigsten Bestandteile der Pharmakovigilanz (=Arzneimittelwachsamkeit) und somit

der Arzneimittelsicherheit als Ganzes. Leider ist das Meldeverhalten der Ärzte und Apotheker oft nicht ausreichend, um die gesetzlichen Verpflichtungen zu erfüllen und schränkt somit die Effizienz des gesamten Verfahrens ein.

Ein weiteres Problem stellt die Non-Compliance dar, welche die fehlerhafte Anwendung des Arzneimittels durch den Patienten beschreibt. Hierzu zählen zum Beispiel unregelmäßige Einnahmetermine und das falsche Teilen von Tabletten.

Für eine möglichst problemlose Anwendung des Arzneimittels und hohe Arzneimittelsicherheit sollte sich jeder verpflichtet fühlen, sich ausreichend zu informieren und Auffälligkeiten zu melden.

Zulassungsstudien

ALEXANDER BERNHARDT



Bei der Zulassung prüft das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte anhand der analytischen Daten und Studien der Firmen die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. Die große Bedeutung der Zulassung wird bei einer genaueren Betrachtung des Conterganskandals deutlich, der in den Jahren 1961 und 1962 aufgedeckt wurde. Contergan wurde damals als mildes Schlafmittel unter anderem auch Schwangeren verabreicht. Die Kontrolle der Arzneimittelsicherheit erfolgte damals im Gegensatz zu heute lediglich durch das pharmazeutische Unternehmen. Außerdem gab es noch keinen verbindlichen Standard für die Durchführung von Studien

und eingesetzten analytischen Methoden. So wurde erst als tausende Kinder mit fehlgebildeten Gliedmaßen zur Welt kamen entdeckt, dass der Contergan-Wirkstoff Thalidomid das Wachstum der Blutgefäße hemmt und somit Missbildungen hervorruft. Allerdings war eine vergleichbare Nebenwirkung damals nicht bekannt, sodass man auch nicht intensiv danach suchte.

Studien spielen eine wichtige Rolle bei der Zulassung. Deshalb muss man schon bei der Planung besonders aufmerksam sein, damit die zuvor formulierte Fragestellung beantwortet werden kann, die das Ziel einer Studie präzise beschreiben soll. Danach wird das Studiendesign festgelegt, das die generelle Konzeption der Studie, von der Probandenzahl, den Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden, dem Behandlungs- und Beobachtungszeitraum bis hin zur Dosierung des Arzneimittels umfasst. Nun benötigt man das Votum einer Ethikkommission, die sowohl die Qualifikation der Prüfer (z. B. des durchführenden Arztes) als auch die korrekte Aufklärung und den Schutz der Probanden prüft. Anschließend wird die Studie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorgelegt, dessen Prüfungsschwerpunkt bei der Qualität und Sicherheit des zu testenden Arzneimittels liegt. Dann werden die Probanden nach den Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, beispielsweise alle Diabetiker über 50 Jahre. Außerdem erfolgt die Aufklärung der Studienteilnehmer über die Studie, über die Risiken des Arzneimittels und über eventuelle Interessenbindungen, was mit einer Unterschrift abgesichert werden muss. Zudem werden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine erhält das zu prüfende Arzneimittel (Verumgruppe), die andere ein Placebo bzw. ein bereits etabliertes Medikament. Die zufällige Zuordnung (Randomisierung) zu den Gruppen ist der nächste Schritt bei der Studierendurchführung. Schließlich werden die Daten erhoben sowie ausgewertet, veröffentlicht und eventuelle Nachuntersuchungen durchgeführt.

Je nach Entwicklungsfortschritt werden die Studien in sogenannte klinische Phasen unterteilt:

Phase 0: 1–10 gesunde Probanden werden untersucht, um die Pharmakokinetik eines

Arzneimittels zu untersuchen.

Phase I: Bei 10–50 Patienten wird das Arzneimittel eingesetzt, um mehr über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Arzneimittels zu erfahren und um eine geeignete Dosis zu finden.

Phase II: 100–500 Probanden werden zur Bestätigung der Dosis und zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und der Efficacy (maximale Wirksamkeit eines Arzneimittels) getestet.

Phase III: An 1000–5000 Probanden werden alle oben genannten Aspekte geprüft. Zusätzlich werden die auftretenden Nebenwirkungen erfasst.

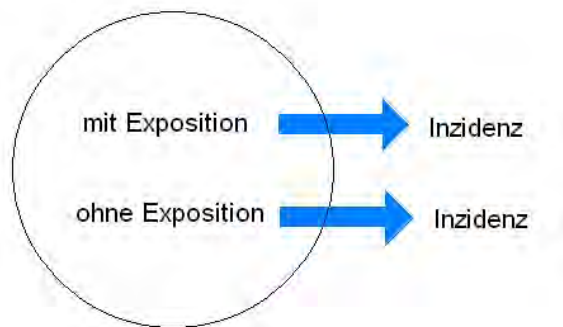
Phase IV: Nach der Zulassung werden Marktbeobachtungen durchgeführt, um die tatsächliche Wirksamkeit (Efficiency) zu bestätigen.

Von großer Bedeutung für die Aussagekraft der Studien ist das Studiendesign. In diesem Zusammenhang wird einerseits in prospektive Studien unterschieden, bei denen die Studie erst geplant und dann die Daten neu erhoben werden. Andererseits wird in retrospektive Studien differenziert, bei denen im Nachhinein Daten ausgewertet werden, die schon vor Konzeption der Studie ermittelt wurden. Wichtig ist auch der Vergleich zwischen Placebo- und Verumgruppe. Studien, bei denen ein solcher Vergleich durchgeführt wird, bezeichnet man als kontrollierte Studien. Die Zuordnung der Probanden zu den Vergleichsgruppen ist bei doppelblinden Studien weder Arzt noch Proband bekannt. Grundlegend für das Studiendesign sind darüber hinaus die Studientypen.

Der für die Zulassung relevanteste Studientyp ist die Interventionsstudie. Der Name kommt daher, dass bei der Anwendung eines Arzneimittels oder einer Therapie (Intervention) Probanden in zwei Gruppen behandelt werden, zu denen sie randomisiert zugeordnet werden. Des Weiteren sind sie doppelblind und stets prospektiv. Anschließend werden die Ergebnisse der beiden Gruppen miteinander verglichen.

Bei Kohortenstudien werden Gruppen danach gebildet, ob die Probanden eine bestimmte Exposition (z. B. einen Risikofaktor, der eine

Krankheit auslöst) aufweisen oder nicht. Nach einer bestimmten Zeit wird überprüft, bei wem dieses Ereignis (Inzidenz) eingetreten ist. Im Idealfall tritt es nur bei der Gruppe mit der Exposition auf. Wenn die beiden Gruppen mit Ausnahme der untersuchten Exposition vergleichbar sind, ist es möglich, die Unterschiede damit plausibel zu erklären. Es wird also versucht, von der Exposition auf eine Krankheit zu schließen. Eine Kohortenstudie kann sowohl prospektiv als auch retrospektiv durchgeführt werden.



Kohortenstudien: Es wird versucht, von der Exposition auf die Inzidenz zu schließen.¹²

Ein weiterer Studientyp sind Fallkontrollstudien. Auch hier werden zwei Gruppen gebildet: Die Gruppe der Fälle sind Studienteilnehmer, welche die gesundheitliche Einschränkung aufweisen, die im Rahmen der Studie interessiert. Die Kontrollen haben diese Einschränkung nicht, sind aber sonst mit der Gruppe der Fälle vergleichbar. Nun wird retrospektiv untersucht, ob der vermutete Faktor (z. B. die Ursache der gesundheitlichen Einschränkung) bei den Fällen häufiger oder intensiver vorlag als bei den Kontrollen. Es wird demzufolge versucht, von der Krankheit auf die Exposition zu schließen.

Bei einer Querschnittsstudie wird eine definierte Gruppe aus einer festgelegten Zielpopulation zu einem bestimmten Zeitpunkt betrachtet. Sie ähnelt von der Konzeption her der Kohortenstudie mit dem Unterschied, dass die Erhebung der Daten unmittelbar und nicht nach einer

¹²Nach: P. Högger, E. Strehl: Repetitorium Klinische Pharmazie (2007), Govi Verlag

¹³Nach: P. Högger, E. Strehl: Repetitorium Klinische Pharmazie (2007), Govi Verlag



Fallkontrollstudien: Man versucht, von der gesundheitlichen Einschränkung auf die Exposition zu schließen.¹³

Beobachtungsperiode erfolgt. Es interessiert beispielsweise die Häufigkeit von Symptomen und nicht der Verlauf von Krankheiten, wofür eine Messung an mindestens zwei Zeitpunkten erforderlich wäre.

Die Repräsentativität dieser Studien ist allerdings eingeschränkt. Das beruht zunächst darauf, dass selbst bei 3000–5000 Probanden seltene Nebenwirkungen, die nur bei einer von 10000 Personen auftreten, nicht erkannt werden können. Zudem wird das Arzneimittel zumeist an jungen, gesunden Männern getestet. Problematisch ist dies für die Aussagekraft, weil die Anwendung der Arzneimittel vor allem auch an älteren Menschen oder Kindern erfolgt. Auch an Schwangeren kann das Arzneimittel wegen ethischen Problemen nicht oder nur sehr selten getestet werden. All das schränkt die Aussagekraft ein und hat negative Folgen für die Arzneimittelsicherheit. So werden seltene, und doch schwerwiegende, Nebenwirkungen oftmals erst Jahre nach der Vermarktung erkannt.

Laborarbeit

NATALIE SANDNER, MORITZ LÖFFLER,
REBECCA ZINSER

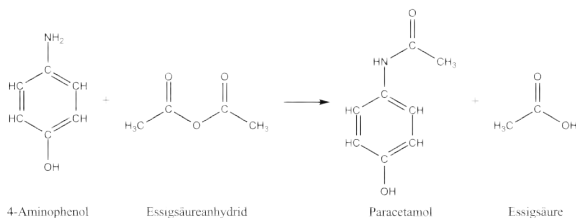
Synthese

Zu Beginn unserer Laborarbeit fertigen wir eine SOP (Standard Operating Procedure) an.

Eine SOP ist eine Versuchsanweisung, in der jeder Arbeitsschritt genauestens beschrieben wird. Nach der Ausführung muss man dies dann

noch mit seinem Kürzel bestätigen. Vor Beginn der praktischen Arbeit wird die SOP von den Leitern des Labors, der Herstellung und der Qualitätskontrolle abgezeichnet. In unserem Fall sind dies unsere Kursleiter. Somit haben wir schließlich die Freigabe für unsere Arbeit im Labor.

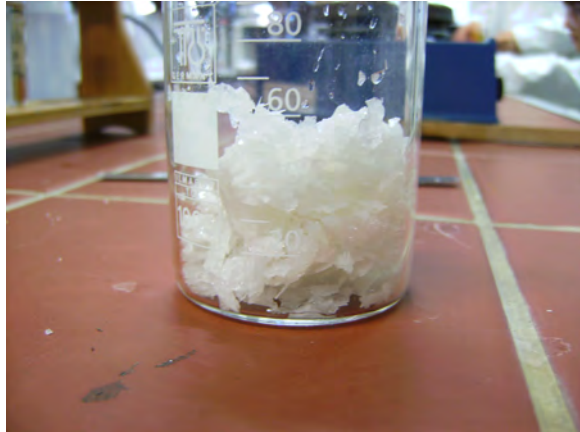
Zunächst einmal wenden wir uns der Synthese von Paracetamol zu. Dieser Wirkstoff wird verabreicht, um Fieber zu senken oder Schmerzen zu lindern. Als Ausgangsstoffe hierzu benutzen wir 16g 4-Aminophenol, das in 64 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 24 ml Essigsäureanhydrid vermischt wird. Die drei Stoffe werden der Reihenfolge nach in einen Erlenmeyerkolben gegeben. Nach Zugabe des Essigsäureanhydrids kommt es dann zur Reaktion.



Reaktionsgleichung zur Herstellung von Paracetamol

Es entsteht eine orangefarbene Lösung. Um typische, bei der Reaktion entstehende, Verunreinigungen aus unserem Paracetamol herauszubekommen, kochen wir die Lösung 10 min lang. Darauf wird der Erlenmeyerkolben in ein Eiswasserbad gestellt, in dem dann Paracetamol-Kristalle ausfallen, die herausfiltriert werden. Da diese jedoch noch einen orangefarbenen Stich haben und nach Essig riechen, müssen wir unseren Wirkstoff noch einmal reinigen. Dazu lösen wir unser Paracetamol erneut in Wasser, erhitzen und stellen es ins Eisbad, in dem Kristalle ausfallen, die sich an kleinen Unebenheiten des Erlenmeyerkolbens ansetzen. In der Fachsprache wird dieser Vorgang als Umkristallisieren bezeichnet. Nach zwei bis drei Umkristallisierungen können wir schließlich ein weißes und neutral riechendes Pulver vorweisen, das der Beschreibung im Europäischen Arzneibuch entspricht.

Doch ist unser Wirkstoff auch wirklich rein? Da unsere Laborarbeit ebenfalls unter dem großen



Paracetamolkristalle

Aspekt der Arzneimittelsicherheit steht, gilt es dies nun zu überprüfen.

Analytik

Was die Überprüfung unseres Stoffes betrifft, wenden wir verschiedene Analysemethoden an. Diese haben wir zuvor dem Europäischen Arzneibuch entnommen, in dem sich unter anderem zu allen Wirkstoffen Monographien (Wirkstoff-Steckbriefe) befinden. Diese informieren außerdem über die verschiedenen Stoffeigenschaften, Prüfungsmethoden auf Reinheit beziehungsweise auf Identität und Lagerungshinweise.

Unsere Analysemethoden sind:

1. organoleptische Prüfung: Hierbei wird unser Paracetamol mit den menschlichen Sinnen auf Aussehen und Geruch überprüft. Reines Paracetamol ist ein weißes, kristallines Pulver und riecht neutral.
2. Löslichkeit: Bei der Prüfung auf Löslichkeit werden unser Paracetamol sowie ein Referenz-Paracetamol aus der Apotheke jeweils in Wasser, Ethanol und Dichlormethan gelöst. Die Löslichkeiten beider Paracetamolchargen und dem destilliertem Wasser werden verglichen. Reines Paracetamol ist wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Ethanol und sehr schwer löslich in Dichlormethan.
3. Schmelztemperatur: Hierbei wird das Paracetamol erhitzt und der Schmelzpunkt gemessen. Dieser sollte zwischen 168 °C und

172 °C liegen. Unsere praktische Erfahrung zeigen, dass der Bunsenbrenner nicht dauernd unter das Paracetamol gestellt werden darf. Der Stoff würde sonst zu schnell heiß werden, was die genaue Bestimmung des Schmelzpunktes unmöglich gemacht hätte.

4. Phenolnachweis mit Eisen-(III)-Chlorid: Beim Phenolnachweis wird eine Lösung aus unserem Paracetamol und destilliertem Wasser, wie auch eine Lösung aus Eisen-(III)-Chlorid miteinander vermischt. Hierbei kommt es zu einem Farbumschlag. Daraufhin wird dieser Versuch mit dem zertifizierten Paracetamol aus der Apotheke wiederholt. Der Farbumschlag sollte identisch sein.
5. Dünnschichtchromatographie: Bei der Dünnschichtchromatographie lösen wir unser Paracetamol sowie das Apotheken-Paracetamol in Ethanol. Daraufhin wird ein, unter UV-Strahlung fluoreszierendes, Plättchen am unteren Rand mit einer Startlinie versehen (Bleistift). Schließlich werden Punkte beider Lösungen auf die Startlinie getropft. Dann stellen wir das Plättchen in ein Becherglas, das ca. 0,5 cm hoch mit Ethanol befüllt ist. Nach einiger Zeit nimmt man das Plättchen heraus, markiert den oberen Rand der Flüssigkeit mit einem Bleistift und lässt es trocknen. Das trockene Plättchen bestrahlen wir mit einer UV-Lampe. An den Stellen, an denen sich die Paracetamol-Lösung hochgezogen hat, sind dunkle Flecken sichtbar. Jetzt vergleichen wir das Muster unseres Paracetamols mit dem der Apotheke (diese sollten gleich sein). Zum gleichen Ergebnis kommt man auch, indem das bereits getrocknete Plättchen anstatt unter eine UV-Lampe in eine Dragendorff-Lösung gelegt wird.

Doch wieso analysieren wir unser Paracetamol auf so viele Arten? Wäre eine einzige Analysemethode nicht genug?

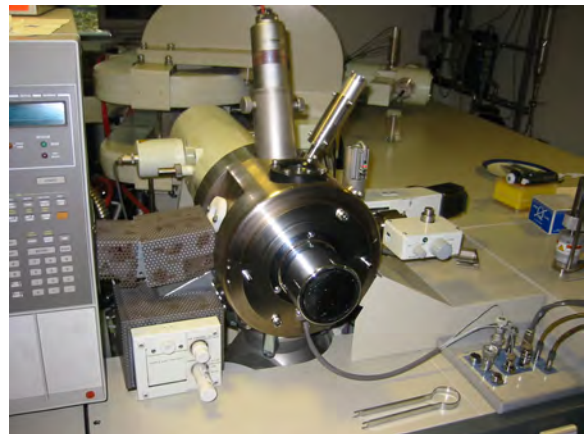
Genaue vielfältige Analysen der Wirkstoffe sind gerade in der Pharmazie unverzichtbar, da es schon bei geringen Abweichungen oder Unreinheiten des Wirkstoffs enorme Auswirkungen auf das Leben der betroffenen Patienten haben kann. Wir stellen dies auch selbst fest, da unsere Kursleiter einer Gruppe heimlich Zucker zu ihrem Paracetamol beigemischt haben, was

die betroffene Gruppe nur bei der Überprüfung der Schmelztemperatur herausfand, da der Zucker bei den hohen Temperaturen unter dem Bunsenbrenner karamellisiert. Alles in Allem ist die ausführliche und genaue Analytik einer der wichtigsten Aspekte einer guten Arzneimittelsicherheit.

Exkursion an die Universität Heidelberg

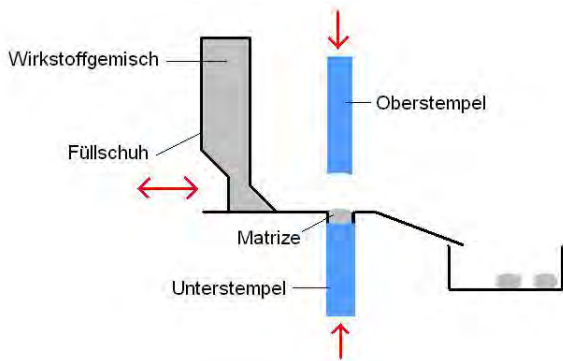
Am Morgen des 7. Septembers werden wir an den Adelsheimer Bahnhof gefahren, von wo aus wir uns auf den Weg zur Universität in Heidelberg machen. Dort wollen wir uns zwei weiteren Analysemethoden zuwenden.

Zunächst steht eine Massenspektrometrie unseres Paracetamols auf dem Programm. Hierbei wird eine Probe des Wirkstoffs verdampft und mit Elektronen beschossen, wobei geladene Molekülbruchstücke entstehen. Diese werden von einem großen Magneten abgelenkt. Die Ablenkung der einzelnen Bruchstücke können dann erfasst werden, sodass man die Inhaltsstoffe rechnerisch bestimmen kann. Als nächstes lassen wir eine Kernspinresonanzspektroskopie (Englisch: Nuclear Magnetic Resonance) unseres Paracetamol durchführen, wobei uns die Größe und Stärke der dazu notwendigen Magneten beeindruckt.



Das Massenspektrometer

Nach einem kurzen Mittagsimbiss und einer Erholung im botanischen Garten gehen wir schließlich zum Institut für pharmazeutische Technologie, in dem wir unseren Wirkstoff in Tablettenform pressen wollen. Hierzu vermi-



Aufbau einer Füll- und Presseinrichtung einer Exzenterpresse als Schema und als Bild



schen wir unser Paracetamol mit einem Granulat (Füllstoff) und Magnesium-Stearat (ein Schmiermittel für die Tablettenpresse). Damit auch alles gleich vermischt wird, benutzen wir einen Turbulamischer, der durch seine dreidimensionalen Bewegungen unser Wirkstoffgemisch optimal verteilt. Da wir selbst jedoch keine Herstellungserlaubnis besitzen, aber unbedingt selbst gepresste Tabletten, als kleine Erinnerungen an das Tablettenpressen, mit nach Hause nehmen wollen, stellen wir noch eine Placebo-Mischung (eine Mischung ohne Wirkstoff) her.



Turbulamischer

Daraufhin können wir mit dem Tablettenpressen beginnen. Hierbei verwenden wir eine Exzenterpresse, welche wir zunächst einmal, auf Gewicht und Stabilität der Tabletten kalibrieren müssen. Der Aufbau einer Exzenterpresse ist in der Abbildung oben auf der Seite darge-

stellt.

Das Wirkstoffgemisch wird in den Füllschuh eingefüllt, welcher wiederum die Matrizen exakt befüllt. Danach komprimiert der Oberstempel das Pulver zu einer Tablette. Diese wird dann vom Unterstempel herausgehoben und fällt in einen Eimer. Dabei kontrollieren wir jede 15. Tablette auf Gewicht, Größe und Bruchfestigkeit. Zusätzlich überprüfen wir die Freisetzung des Wirkstoffs mit einem Löslichkeitstester. Doch unser Zug und das auf uns wartende Abendessen im Eckenberg lassen uns keine weitere Zeit. Zu guter Letzt müssen wir, wie bereits in unserem Labor in Adelsheim, noch sämtliche verwendeten Materialien gründlich reinigen. So können wir schlussendlich auf einen sehr gelungenen und interessanten Ausflug zurückblicken, der uns die reale Pharmazie ein großes Stück näher gebracht hat.

