

SWISS PHARMA

Kosmetik
Analytik
Tierversuche
Reinraumtechnik
Moderne Arzneiformen

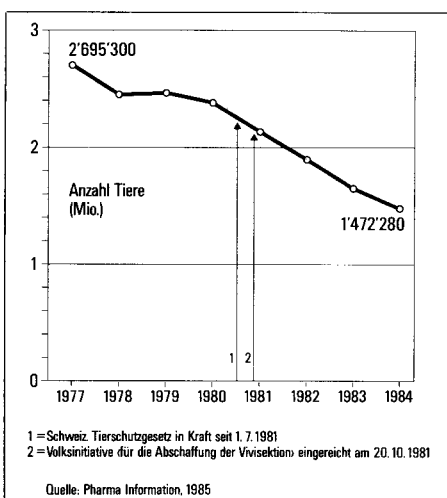
6/1985

Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica
Swiss Review for the Pharmaceutical Industry
Revista suiza para la industria farmacéutica

INHALT

Impressum 4

Forschung/Tierversuche 6



Stellung und Aufgabe des Tierversuchs in der angewandten Forschung
 – H. Weidmann, Basel 6

Kurznachrichten 12

Aktualitäten, Kurzmeldungen 12

Kosmetik/Alytik 17

Analytik in der Kosmetik: Laufende Verbesserung der konventionellen Analysemethoden – Einsatz moderner Methoden der instrumentellen Analytik
 – H. Lukesch, Baar 17

Pharmaproduktion/Reinraumtechnik 21

Das Berufsbild des Reinraumingenieurs – aus der Sicht der Pharmaproduktion
 – D. Hobl, Basel 21

Moderne Arzneiformen 25



Moderne Arzneiformen: Kurzbericht von der im Rahmen des 7. Basler Treffens für chemische Technik durchgeführten Fachtagung des Schweizerischen Chemikerverbandes und des Schweizerischen Apothekervereins
 – H. Leuenberger, Basel 25

Neuheiten 31

Neue Produkte und Geräte 31

Handelsregister 33

Handelsregisterpublikationen zum Fachbereich «Pharmazeutische Industrie»
 – Schweiz. Handelsamtsblatt (SHAB), April 1985 33

Was bringt die nächste Ausgabe?

In SWISS PHARMA Nr. 7–8/85 (Doppelheft Juli–August 1985) lesen Sie unter anderem:

- **Krankenversicherung:** Aktuelle Probleme der Krankenversicherung – Wie soll es weitergehen?
- **Effetti collaterali:** Centro Svizzero di Farmacovigilanza (CSFV) – Organizzazione indipendente per il controllo degli effetti collaterali dei farmaci

7. Basler Treffen für chemische Technik mit 9. Internationaler Chemiefachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik, Basel, 11. bis 14. September 1984

Moderne Arzneiformen

Kurzbericht von der im Rahmen des 7. Basler Treffens für chemische Technik durchgeführten Fachtagung des Schweizerischen Chemikerverbandes und des Schweizerischen Apothekervereins

Vorbereitet von Prof. Dr. H. Leuenberger (Tagungsleiter), Pharmazeutisches Institut der Universität, Totengässlein 3, CH-4051 Basel

Vom 11. bis 14. September 1984 wurden erstmals gleichzeitig in den Räumlichkeiten der Muba die Internationale Chemie-Fachmesse (Ilmac 84) und die Internationale Apotheker-Fachmesse (Ipharmex 84) durchgeführt. In diesem Rahmen organisierten der Schweizerische Chemikerverband und der Schweizerische Apothekerverein am 13.9.1984 eine gemeinsame Fachtagung über Moderne Arzneiformen. Die Tagung wurde von mehr als 120 Teilnehmern besucht und fand in den neu erstellten Kongressräumen der Muba, im Europäischen Welthandels- und Kongresszentrum, statt. Das Programm der Tagung (Kasten) umfasste zwei Beiträge über die Entwicklung moderner Arzneiformen und drei Beiträge über moderne therapeutische Systeme. An einem Demonstrationsobjekt konnte dabei die Funktion einer osmotischen Pumpe als perorales therapeutisches System vom Tagungsbesucher mitbeobachtet werden. Neben der Verbindungsfunktion zwischen Ilmac und Ipharmex demonstrierte die Tagung die notwendige enge Zusammenarbeit zwischen den in der Forschung tätigen Chemikern, Pharmazeuten und Pharmakologen. Aufgrund des positiven Echos sind in Zukunft ähnliche gemeinsame Veranstaltungen zwischen dem Schweizerischen Chemikerverband und dem Schweizerischen Apothekerverein geplant. Im folgenden Beitrag orientieren wir ausführlich über die Inhalte der einzelnen Vorträge.

Das Kolloidsystem Mischmizelle als parenterales Vehikel für schwer wasserlösliche Wirkstoffe

Dr. H. Steffen, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Bei der Aufgabe, schwer wasserlösliche Wirkstoffe für die parenterale Applikation zu formulieren, versucht man als

erstes, ob *Salzbildung* möglich ist, um die Löslichkeit in wässriger Umgebung zu erhöhen. Ist Salzbildung nicht möglich oder führt sie zu stark unphysiologischen pH-Werten oder zu chemisch nicht stabilen Lösungen, so werden Mischungen zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Propylenglycol, Polyethylenglycol usw. als *Vehikel* ausprobiert.

Wird ein hoher Lösungsmittelgehalt zur Lösung des Wirkstoffs in einem «vernünftigen» Volumen gebraucht, führt dies oft bei der parenteralen Applikation zu *schlechter lokaler Verträglichkeit* wie zum Beispiel zu Schmerz, Venenentzündung und Venenthrombose, Muskelnekrose usw. Der genaue Mechanismus der lokalen Unverträglichkeit ist nicht bekannt. Folgende zwei Hypothesen wurden für die i. v.-Unverträglichkeit vorgeschlagen:

- Schädigung der Venenwand und der Zellen im Blut durch die organischen Lösungsmittel. Diese lösen nicht nur die fettlöslichen Wirkstoffe, sondern auch die strukturbildenden Lipide der Venenwand und der Blutzellmembranen, wobei Zellinhalte freigesetzt werden. Dies führt zu Thrombosebildung und zu Entzündungsreaktionen.
- Die Löslichkeit des Wirkstoffs steigt oft exponentiell mit dem Lösungsmittelgehalt an. Verdünnen von Wirkstofflösungen mit wässrigen Systemen, wie zum Beispiel das Plasma, kann zu übersättigten Lösungen und zu Ausfällreaktionen führen. Sowohl die Kristallkeimbildungsreaktion selbst als auch die entstehenden Partikeln können Entzündungsreaktionen hervorrufen.

Sind parenterale Formulierungen nur mit hohem Lösungsmittelgehalt herstellbar, so bieten sich als weitere Möglichkeiten die *Kolloidalsysteme* an:

- Mizellsysteme mit zum Beispiel Cremophor EL können zu lokal gut verträglichen Ampullenlösungen führen, doch ist das Auftreten von anaphylaktischen Schocks bei Cremophor-EL-haltigen Präparaten möglich. Deshalb sind solche Formulierungen in gewissen Ländern verboten worden.
- Liposomen-, Emulsionen- und Mikrosuspensionssysteme zeigen oft gute lokale Verträglichkeit. Diese Formulierungen sind aber thermodynamisch nicht stabil, das heisst sie zeigen bei der Lagerung Teilchenwachstum, was durch Schüttelbewegung und Temperaturschwankungen noch beschleunigt wird. Bei i.v.-Applikation ist dies problematisch, da die Teilchendimensionen kleiner als 1 µm sein müssen.

Wir untersuchten ein weiteres Kolloidalsystem als parenterales Vehikel für fettlösliche Wirkstoffe, wobei wir jene Moleküle verwendeten, die bei der *Fettabsorption* im Magen-Darm-Trakt eine wichtige Rolle spielen:

- Gallensäuresalze bilden in Wasser Mizellen – ein thermodynamisch stabiles System, das aber extrem aggressiv, hämolytisch und lokal schlecht verträglich ist.
- Phospholipide wie beispielsweise Lecithin bilden in Wasser spontan grosse multilamellare Liposomen, die für intravenöse Applikation zu gross sind. Mit Homogenisationsmethoden können die Teilchendimensionen auf unter 1 µm gebracht werden, so dass intravenös injizierbare Liposomlösungen entstehen, die extrem untoxisch und lokal sehr gut verträglich sind. Das Problem liegt wieder in der physikalischen Instabilität der Liposomen, wodurch die Teilchengrösse anwächst.
- Gallensäuresalze können mit Lecithin kombiniert werden. Es entsteht das thermodynamisch stabile Mischmizellsystem. 1 bis 2 Mol Lecithin (je nach Lecithinsorte) werden maximal durch 1 Mol Gallensäuresalz solubiliert. Mit Lecithin abgesättigte Mischmizellen zeigen sowohl die Vorteile der Gallensäuresalmizellen als auch der Liposomen auf, nämlich physikalisch stabil sowie nicht aggressiv zu sein. Die Mischmizellengrösse liegt im 50- bis 100-Å-Gebiet. Bezüglich Lipidlöslichkeit weisen die Mischmizellen eine Selektivität auf, gegenüber Lecithin sind sie abgesättigt und auch gegenüber anderen Phospholipiden scheinen sie mehr oder weniger inert zu sein, da sie im Kontakt mit Blutzellmembranen diese intakt lassen. Andererseits steigt für viele fettlösli-

che Pharmaka die Löslichkeit mit steigendem Lecithingehalt an. Beim Verdünnen in wässrigen Systemen wurden bis jetzt keine Wirkstoffausfällungen beobachtet, da die Löslichkeit mehr oder weniger linear mit der Mizellkonzentration ansteigt. Bei der klinischen Prüfung zeigte die Mischmizelle speziell bei der intravenösen Applikation sehr gute lokale Verträglichkeit. Das Handling, wie zum Beispiel Vermischen mit anderen Infusions- und Ampullenlösungen, ist in vielen Fällen gegenüber den Wasser/Lösungsmittel-Mischungen vereinfacht.

Utilisation des corrélations in vivo – in vitro pour le développement de formes à action prolongée

P. Guitard, *Recherches et Développement Pharmaceutique Sandoz SA, CH-4002 Bâle*

Une forme à action prolongée est développée pour prolonger la durée d'action d'un médicament c'est-à-dire améliorer la couverture thérapeutique des patients, et également pour réduire le risque d'effets secondaires indésirables. En fonction des propriétés du principe actif (physico-chimique, biologiques . . .) qui sont différentes d'un médicament à l'autre et, des systèmes de contrôle, le galéniste peut définir le but à atteindre. Pour juger des performances des formulations développées et sélectionner les plus prometteuses il dispose de tests in vitro, par exemple mesure de la vitesse de dissolution et de tests in vivo, mesure de la concentration dans l'organisme après administration de la forme galénique. Les études in vivo fournissent un maximum d'informations, mais elles sont *longues* et *coûteuses*. D'autre part les mesures in vitro sont

simples et rapides mais elles peuvent fournir des résultats erronés si la méthode in vitro n'a pas été validée par des essais in vivo. La recherche de corrélations in vivo-in vitro a donc pour but principal de prouver que les mesures in vitro simulent de manière satisfaisante la cinétique de dissolution in vivo. La réponse obtenue in vitro ou in vivo se présente sous forme de courbes donnant respectivement la quantité (ou pourcentage) dissoute et la concentration plasmatique (ou urinaire) en fonction du temps. Dans ces conditions une corrélation simple et unique est difficile à obtenir. Cependant différentes approches sont envisageables pour définir des paramètres à partir des courbes *in vitro* et *in vivo*.

1. Approche empirique: dans ce cas une valeur caractéristique des courbes de dissolution (par exemple quantité dissoute après 30 minutes) et des concentrations plasmatiques (par exemple concentration plasmatique maximale) sont corrélés.
2. Modèle de dissolution et pharmacocinétique: la dissolution et la concentration plasmatique sont lissés avec un modèle mathématique. Certains paramètres de ces modèles étant dans une étape ultérieure corrélés.
3. Moments statistiques: les courbes de dissolution (% dissous par unité de temps) et de concentration plasmatique représentent la densité de probabilité qu'une molécule de principe actif se trouve à un temps *t* encore non dissous (dissolution) ou dans l'organisme (concentration plasmatique). La valeur moyenne et la variance calculées à l'aide des moments sont caractéristiques et l'ensemble de la distribution (dissolution ou concentration plasmatique) peuvent être corrélés.



(Foto SWISS CHEM)

Ein Bild vom zweiten Teil (Nachmittag) der gemeinsamen Fachtagung des Schweizerischen Chemikerverbandes und des Schweizerischen Apothekervereins vom 13. September 1984 in Basel (von links nach rechts): Dr. Ph. Müller, Ciba-Geigy AG, Basel (Referent «Pharmakologische Untersuchungen mit transdermalen Systemen am Menschen»), Dr. H. Asche, Ciba-Geigy AG, Basel (Referent «Aufbau und Funktion transdermalen Systeme»), Prof. Dr. H. Leuenberger, Pharmazeutisches Institut der Universität, Basel (Tagungsleiter).

4. Déconvolution. Analyse impulsionnelle. Cette méthode donne accès à la cinétique de dissolution in vivo, il est alors possible d'effectuer des corrélations avec la même grandeur physique in vitro et in vivo. Notre propre expérience montre que les *méthodes de la déconvolution* et les *moments statistiques* sont des méthodes de corrélation qui peuvent apporter le plus d'aide lors de l'optimisation de forme à action prolongée. Leur mise en œuvre ne présente pas de difficultés si l'on dispose de moyens normaux de calculs.

Perorale therapeutische Systeme

Dr. C. Voellmy, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

Bis weit in die sechziger Jahre war die pharmazeutische Forschung geprägt von der Suche nach neuen Wirksubstanzen, also von der rein chemischen Seite her. Seit der Begründung der Biopharmazie weiss man, dass ein Wirkstoff erst dann als wirksames Arzneimittel angesehen werden kann, wenn er gut formuliert ist. Dadurch gewann die Optimierung der Arzneiformen mehr und mehr an Bedeutung.

Das Konzept der «*therapeutischen Systeme*» wurde von Zaffaroni (Alza Corp.) geprägt. Es handelt sich dabei um Arzneiformen, die den Wirkstoff in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über eine festgelegte Zeitdauer abgeben, wobei das Ideal eines *konstanten Plasmaspiegels* wie bei einer Dauerinfusion angestrebt wird. Es wurden therapeutische Systeme für transdermale, perorale, rektale, uterine und okuläre Applikation entwickelt.

Perorale Arzneiformen haben nach wie vor die grösste Bedeutung, so dass die Entwicklung solcher therapeutischen Systeme intensiv bearbeitet wird. Die perorale Route weist jedoch trotz der unbestrittenen praktischen Vorteile manche physiologisch bedingte Probleme auf, so dass die Idee der therapeutischen Systeme schwieriger zu realisieren ist als bei der transdermalen Applikation.

Aufbau und Funktionsweise der auf dem osmotischen Prinzip arbeitenden peroralen therapeutischen Systeme Oros und Push-Pull Oros wurden dargestellt und an praktischen Beispielen illustriert.

Literatur

Hess, H.: *Arzneiformen und ihre Anwendung*, Bern 1984
 Heilmann, K.: *Therapeutische Systeme*, 3. Aufl., Stuttgart 1983
 Hess, H., Khanna, S.: *Profil einer neuen Arzneiform*, Schweiz. Apoth. Ztg. 118 (21), 515 – 519 (1980)
 Theeuwes, F.: *Elementary osmotic pump*, J. Pharm. Sci. 64 (12), 1987 – 1991 (1975)

**Schweizerischer Chemikerverband (Association suisse des chimistes/Association of Swiss Chemists)
 Schweizerischer Apothekerverein (Société suisse de pharmacie/Swiss Association of Pharmacists)**

Moderne Arzneiformen (Formes Galéniques modernes/Advanced Drug Delivery Systems)

Tagungsleiter:

Prof. Dr. H. Leuenberger, Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

Dr. H. Steffen, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Das Kolloidsystem Mischmizelle als parenterales Vehikel für schwer wasserlösliche Wirkstoffe

P. Guitard, Sandoz AG, Basel

Utilisation des corrélations in vivo/in vitro pour le développement de formes à action prolongée

Dr. C. Voellmy, Ciba-Geigy AG, Basel

Perorale therapeutische Systeme

Dr. H. Asche, Ciba-Geigy AG, Basel

Aufbau und Funktion transdermaler Systeme

Dr. Ph. Müller, Ciba-Geigy AG, Basel

Pharmakologische Untersuchungen mit transdermalen Systemen an Menschen

Aufbau und Funktion transdermaler Systeme

Dr. H. Asche, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

Transdermale therapeutische Systeme sind *mehrschichtig* aufgebaut. Von aussen nach innen bestehen sie aus einer undurchlässigen Abdeckfolie, einem Wirkstoffreservoir, einer Membran für die Freisetzungskontrolle, einer Adhäsionsbeziehungsweise Kleberschicht und einer vor der Applikation zu entfernenden Abziehfolie, die das System bis zur Anwendung schützt. Nach der Anbringung des Systems auf der Haut wird der Wirkstoff allmählich aus dem Wirkstoffreservoir freigesetzt, durchdringt die Haut und kann von den Kapillargefässen des Blutkreislaufs aufgenommen werden. Trotz des komplexen Aufbaus der Haut kann die Hornschicht als hauptsächliche Barriere wie eine einfache homogene Membran behandelt werden, und der Substanztransport kann als passiver Diffusionsvorgang mit dem *Fickschen Gesetz* erfasst werden. Unter Berücksichtigung der für einen bestimmten Wirkstoff und eine bestimmte Hautpartie gleichbleibenden Grössen – Diffusionskonstante und Hornschicht/Vehikel-Verteilungskoeffizient der Substanz sowie Dicke der Hornschicht – ist der Substanzfluss dem Konzentrationsunterschied beidseits der Hornschicht direkt proportional. Die konstante Flussrate, die sich im Idealfall zwischen dem Transdermalsystem und

dem Blutkreislauf einstellt, entspricht einer Freisetzung nullter Ordnung, die ganz allgemein als optimales Freisetzungsprofil für Retardpräparate angestrebt wird.

Anhand von zwei Beispielen (Scopoderm TTS und Nitroderm TTS) wurden der Aufbau und die Wirkungsweise von Transdermalsystemen erläutert.

Die Wirkstoffzufuhr mit Transdermalsystemen weist Vorteile gegenüber der perkutanen Zufuhr mit Salben oder der peroralen Verabreichung auf. Beim Vergleich mit *Salben* erweist sich die bei Salben mangelhafte Kontrolle der absorbierten Wirkstoffmenge wegen schlecht festzuliegender Schichtdicke und Grösse der Applikationsfläche als Nachteil. Als Vorteil gegenüber der *peroralen Verabreichung* erweist sich, dass die Haut zeitlich unbegrenzt zugänglich ist und die Absorption nicht beeinträchtigt wird durch individuell verschiedene Magen-Darm-Passagezeiten oder durch die bei peroraler Gabe unvermeidlichen Milieuwechsel und unterschiedlichen Absorptionsbedingungen in den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts.

Für die *systemische* Wirkung einer transdermal zugeführten Substanz braucht die Applikation nicht in der Nähe des Wirkorts zu erfolgen. Man kann vielmehr die regional unterschiedliche Hautpermeabilität bei der Wahl des Applikationsortes ausnutzen. Die durch die Hautpermeabilität und die Kleinheit der Systeme begrenzte transdermal absorbierbare Wirkstoffmenge kann dadurch etwas aufgewogen werden. Besonders vorteilhaft ist

jedoch, dass transdermal zur Absorption gebrachte Wirkstoffe den *First-pass-Metabolismus umgehen*. Hierdurch wird eine Verminderung der für den pharmakodynamischen Effekt erforderlichen Wirkstoffdosis ermöglicht.

Die abschliessende Zusammenstellung der für die Verabreichung mit Transdermalssystemen erforderlichen Wirkstoffeigenschaften erklärte, warum bisher nur wenige Kandidaten für diese innovative Arzneiform bekannt sind.

Literatur

Fankhauser, P., Imhof, P. und Shaw, J. E.: *Therapeut. Umschau* 39, 857 (1982)
Eckert, H. und Franz, J.: *Schweiz. Apoth.-Ztg.* 120, 472 (1982)
Hartmann-Weniger, K. und Jaspersen, H.-P.: *Schweiz. Apoth.-Ztg.* 122, 479 (1984)

Pharmakologische Untersuchungen mit transdermalen Systemen an Menschen

Dr. Ph. Müller, *Humanpharmakologie Laboratorien, Departement Forschung der Division Pharma, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel*

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) bieten dank ihrer programmierten und konstanten Freisetzung von geeigneten Wirkstoffen durch die intakte Haut direkt in den Kreislauf einen neuartigen Weg, deren therapeutische oder prophylaktische Anwendung zu erweitern, zu optimieren oder überhaupt erst zu ermöglichen. Bis heute sind vier bekannte pharmakologisch aktive Substanzen als TTS nach eingehenden Prüfungen am Gesunden und bei Patienten registriert oder stehen kurz vor der Einführung: Scopolamin, Östradiol, Clonidin und Nitroglycerin.

Das Alkaloid *Scopolamin* ist ein hochpotentes Therapeutikum bei Kinetosen, deren bekannteste Form die Reisekrankheit darstellt. Die orale oder parenterale Gabe von Scopolamin bewirkt immer auch Plasmakonzentrationen im toxischen Bereich, der sehr nahe beim therapeutischen Bereich liegt, mit entsprechenden Nebenwirkungen. Das TTS (Scopoderm® TTS, Ciba-Geigy) ermöglicht nun eine niedrig dosierte, über drei Tage konstante Zufuhr von Scopolamin im prophylaktisch optimalen Bereich [1]. Studien an Freiwilligen im Bewegungssimulator [2, 3] und auf rauher See [4] haben einen ausgezeichneten Schutzeffekt nachgewiesen, der einer oralen Prophylaxe mit Dimenhydrinat überlegen war.

Östradiol (E₂) ist das wichtigste der von den Ovarien produzierten Östrogene. Nach dem Ausfall der Östrogenproduktion in der Menopause entsteht eine

Mangelsituation, die durch trophische Störungen im Urogenitalbereich und im Skelett (Osteoporose) und durch vasomotorische Symptome (Wallungen) und Schlafstörungen gekennzeichnet ist. Die orale Substitutionstherapie mit Östrogenen hat den Nachteil, dass wegen einer intensiven Metabolisierung bei der ersten Leberpassage hohe Dosen notwendig sind und dabei grosse Mengen an Stoffwechselprodukten in unphysiologischer Zusammensetzung anfallen [5]. Zudem wird durch diesen Metabolismus die Leber belastet. Mit der kontrollierten transdermalen Applikation des physiologischen Hormons E₂ entfallen diese Nachteile. Das TTS Östradiol (Ciba-Geigy) bewirkt nach einmaliger Applikation über drei bis vier Tage eine konstante und linear dosisabhängige Erhöhung der Plasmaspiegel von E₂ beziehungsweise der Ausscheidung von E₂-Konjugaten mit einem physiologischen Verteilungsmuster der Stoffwechselprodukte. Pharmakokinetische Untersuchungen über drei Wochen mit zweimaligem Wechsel des Systems pro Woche bestätigten diese Befunde [6]. Untersuchungen an menopausalen Frauen mit objektiver Messung der Wallungen mittels Thermographie zeigten einen signifikanten Rückgang der Symptome im Vergleich zu Placebo über drei Wochen [7, 8].

Die transdermale Verabreichung von *Clonidin* (Catapresan®, Boehringer Ingelheim) zur Therapie der Hypertonie bringt eine Verbesserung der Sicherheit und Compliance des Patienten, muss das System doch lediglich einmal pro Woche gewechselt werden. In einer Studie an gesunden Probanden fanden sich nach einem Clonidin-TTS von 5 cm² Plasmakonzentrationen in einem ähnlichen Bereich wie jeweils zwölf Stunden nach einer oralen Verabreichung von 0,1 mg, jedoch mit einem konstanten Verlauf über sieben Tage [9]. Mehrere klinische Studien zeigen einen signifikanten und anhaltenden blutdrucksenkenden Effekt bei der essentiellen Hypertonie [10, 11, 12]. Einzelne Autoren berichten über Hautunverträglichkeiten im Sinne einer Clonidin-Allergie [11], andere finden eine gute Hautverträglichkeit [12].

Nitroglycerin (NTG), ein potenter Vasodilatator, konnte bisher wegen der sehr kurzen Halbwertszeit von wenigen Minuten infolge eines ausgeprägten hepatischen First-pass-Effekts nur sublingual beim Angina-pectoris-Anfall genutzt werden. Eine langfristige prophylaktische Anwendung von NTG wurde erst mit dem TTS möglich. Eingehende eigene Untersuchungen mit Nitroderm® TTS (Ciba-Geigy) an gesunden Probanden zeigten zur Dosis (Applikationsfläche) proportionale und konstante Plasmakonzentrationen über 24 Stunden [13].

Die Bioverfügbarkeit von NTG im Vergleich zur i. v.-Infusion liegt bei 75% und die Variabilität der Plasmakonzentrationen ist mit dem TTS eher geringer als nach konstanter Infusion [14]. Dosisabhängige hämodynamische Effekte wie Blutdruckabfall und Änderung der Fingerpuls-morphologie als Ausdruck der Vasodilatation konnten an Gesunden nachgewiesen werden [13]. Klinisch-pharmakologische Prüfungen an Patienten mit Angina pectoris zeigten bei einmaliger Applikation über 24 Stunden [15] und bei wiederholter Anwendung über zwei Wochen [16] und über mehrere Monate [15] eine signifikante Reduktion der Ischämieparameter bei Belastungstests und der Angina-pectoris-Anfälle.

Literatur

- [1] Fankhauser, P., Imhof, P. R. & Shaw, J. E.: *Therap. Umschau* 39, 857–867, 1982
- [2] Shaw, J. E., Schmitt, L. G., Mc Cauley, M. E. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 21, 117, 1977
- [3] Mc Cauley, M. E., Royal, J. W. and Shaw, J. E.: *Aviat. Space Environ. Med.* 59, 1108–1111, 1979
- [4] Price, N. M., Schmitt, L. G., Mc Guire, J. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 29, 414–419, 1981
- [5] Nichols, K. C., Schenkel, L. and Benson, H.: *Obstetrical and Gynecological Survey* 39, 230–245, 1984
- [6] Balestra, J., Schmitt, L. and Shaw, J.: *Second International Conference on Drug Absorption, Edinburgh*, 21.–23. September 1983 (im Druck)
- [7] Laufer, L. R., De Fazio, J. L., Lu, J. K. et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 146, 533–540, 1983
- [8] Judd, H. L.: zur Publikation vorgesehen
- [9] Shaw, J. E.: *Am. Heart J.* 108, 217–223, 1984
- [10] Weber, M. A. and Drayer, J. I. M.: *Am. Heart J.* 108, 231–236, 1984
- [11] Groth, H., Vetter, H., Knüsel, J. et al.: 90. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 29. April–3. Mai 1984
- [12] Kolloch, R., Finster, H., Overlack, A. et al.: loc. cit. 11
- [13] Müller, P., Imhof, P. R., Burkart, F. et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22, 473–480, 1982
- [14] Imhof, P. R., Vuillemin, Th., Gérardin, A. et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (im Druck) 1984
- [15] Georgopoulos, A. J., Markis, A. und Georgiadis, H.: in: *Neue Horizonte in der Nitrat-Therapie*, Eds. W. D. Bussman, S. H. Taylor, MMV Verlag München, 1984, p. 79–88
- [16] Georgopoulos, A. J., Markis, A. and Georgiadis, H.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22, 481–485, 1982