

HELA-ZELLEN

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

HeLa-Zellen sind menschliche Epithelzellen eines Zervixkarzinoms (Gebärmutterhalskrebs) und die ersten menschlichen Zellen, aus denen eine permanente Zelllinie etabliert wurde. Am 9. Februar 1951 entfernte der Chirurg Lawrence Wharton Jr. bei **der Patientin Henrietta Lacks** (vom Krankenhaus zur Anonymisierung Helen Lane genannt, daher der Name), einer 31-jährigen afroamerikanischen Frau aus Baltimore, in der Frauenklinik des Johns Hopkins Hospitals einige dieser Zellen von einem Karzinom am Muttermund, um sie auf ihre Malignität zu untersuchen. Die Patientin verstarb 8 Monate später an ihrer Tumorerkrankung. Die entfernten Zellen waren vom humanen Papillomvirus 18 (HPV18) befallen. Der Gendefekt konnte inzwischen aufgeklärt werden: Die Zellen waren sowohl durch ein virales Protein, welches den p53 Tumorsuppressor inaktiviert, als auch eine Mutation in Frau Lacks HLA (Humanes Leukozyten-Antigen) Supergenfamilie auf Chromosom 6 zu Tumorzellen entartet.

Ein Teil der Zellen aus der Biopsie wurden an George Gey geschickt, den damaligen Leiter des Zellkultur-Labors am Johns Hopkins Hospital. Die Zellen **ließen sich kultivieren und vermehren sich in Zellkultur so gut**, dass sie seitdem vielfach in der Forschung eingesetzt werden. Die HeLa Zellen wurden u.a. bei der Etablierung des ersten Impfstoffes gegen Kinderlähmung durch Jonas Salk verwendet. **HeLa-Zellen wurden inzwischen in vielen Labors der Welt so häufig vermehrt, dass ihre Gesamtmasse die ursprüngliche Körpermasse von Frau Lacks über hundertfach übertrifft.** Der Erlös aus dem weltweiten Verkauf von HeLa Zellen legt nahe, dass Frau Lacks wahrscheinlich das „wertvollste“ menschliche Individuum war, das bisher gelebt hat[1].

1. The Scientist Vol. 20, No. 7 July 2006, p. 22 HeLa Herself - by Terry Sharrer

* Friederike Lorenz: Ein bisschen Unsterblichkeit - über die Zellen von Henrietta Lacks, DIE ZEIT Nr.52/2006 vom 20. Dezember 2006

* WDR 5, Leonardo: Die unsterbliche Henrietta Lacks - Zellen einer Toten retten Leben, 27. August 2008

VERO-ZELLEN

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Bei Vero-Zellen handelt es sich um eine etablierte Zelllinie, die aus **normalen Nierenzellen von Grünen Meerkatzen** (African Green Monkey, siehe Chlo-rocebus) gewonnen wurde.

Sie haben eine fibroblastenähnliche Morphologie und werden typischerweise in DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) + 2mM Glutamin + 10% **fetales Kälberserum kultiviert**. Die Zellen sind diploid mit 60 Chromosomen (entsprechend 30 homologen Chromosomenpaaren).

Vero-Zellen sind mit einer Reihe von Viren infizierbar z. B. Influenzaviren, Poliovirus, Rötelnvirus, Alphaviren und Reoviren.

EMBRYONIERTES HÜHNEREI

Das Embryonierete Hühnerei (auch Eikultur, bebrütetes Hühnerei oder Hühnerembryokultur) ist eine spezielle Labortechnik in der Virologie **zur Vermehrung und zur Isolierung von Viren**. Dabei werden Anhangsorgane eines vorbebrüteten Hühnerembryos oder selten auch der Embryo selbst mit virus-haltigem Material beimpft und nach wenigen Tagen die neu entstanden Viren gewonnen und weiter vermehrt oder untersucht. Selten werden auch andere intrazellulär **sich vermehrende Erreger im Hühnerei vermehrt, so die Rickettsien und Chlamydien**. Die Methode des embryonierten Hühnereis wurde 1932 von Ernest Goodpasture entwickelt[1] und 1946 für die Virusvermehrung optimiert.[2] Bis zur Entwicklung der Zellkultur-Technik in den 1950er Jahren war dies die einzige Methode zur gezielten Vermehrung von Viren im Labor, lediglich die Infektion von Versuchstieren war bis dahin möglich. Heute ist die Anzucht im Hühnerei weitestgehend von der Zellkultur verdrängt und beschränkt sich auf wenige Viren, bei denen keine oder keine ausreichende Vermehrung in Zellkulturen möglich ist. Der Einsatz bei der Virusdiagnostik beschränkt sich auf Einzelfälle **oder Erreger von Tierseuchen, bei denen eine Untersuchung im embryonierten Hühnerei gesetzlich noch vorgeschrieben ist**. Die größte Bedeutung hat das embryonierete Hühnerei heute noch bei der Anzucht von Orthomyxoviren, besonders **bei der industriellen Produktion von Impfstoffen und Isolierung von Influenzaviren**.

Technik des Embryonierten Hühnereis

Zur Vermehrung von Viren werden nur Hühnereier eingesetzt, die aus infektiologisch kontrollierten Hühnerbeständen stammen, da keine Vorinfektion des Embryos mit natürlichen Erregern von Hühnererkrankungen vorliegen dürfen. Diese Eier nennt man auch spezifiziert pathogenfrei (SPF-Eier). Um eine günstige Größe des Embryos zu erhalten werden die befruchteten Hühnereier vor der Verwendung je nach später gewählter Infektionstechnik 5 bis 14 Tage bei 38° C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 % in speziellen Brutschränken weiter bebrütet. Diese Brutschränke verfügen auch über eine Wendevorrichtung, die die Eier regelmäßig bewegt. Mit einem speziellen Leuchtschirm kann die Entwicklung des Embryos nach Herausnahme der Eier beobachtet werden („schieren“), abgestorbene oder nicht befruchtete Eier werden aussortiert.

Beimpfen der Anhangsorgane

Meist wird nicht der Embryo selbst, sondern **seine Anhangsorgane beimpft**. Je nach Virusspezies oder Fragestellung (Vermehrung oder Virusnachweis) sind dies der Dottersack, **das Amnion, die Allantois** oder **die Chorionallantoismembran (CAM)**. Da diese während der Embryonalentwicklung zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine zur Beimpfung optimale Größe und Empfänglichkeit für Viren zeigen, ist die Länge der Bebrütungszeit für die verwendeten Eier auch unterschiedlich. So ist die günstigste Zeitspanne für Infektionen des Dottersackes 5 bis 7 Tage nach Befruchtung, für Amnion und Allantois 10 Tage, für die CAM 11 bis 12 Tage. Erfolgt die Beimpfung zu früh, so ist das Anhangsorgan nicht ausreichend groß, erfolgt sie zu spät, können **zunehmend hemmende Einflüsse der Immunabwehr (darunter die Bildung von Immunglobulin Y)** oder eine abnehmende Empfänglichkeit der Organe eine erfolgreiche Infektion verhindern.

Die Beimpfung wird unter sterilen Bedingungen durchgeführt, um bakterielle Verunreinigungen zu vermeiden. Nach Desinfektion wird die Eischale mit einer kleinen Stanze geöffnet. Bei Beimpfen der CAM erfolgt dies an jener Eiseite, an der der Embryo innen anliegt; bei allen anderen Anhangsorganen wird der stumpfe Eipol eröffnet. Etwa 0,1 bis 0,2 ml virushaltige Flüssigkeit (Inokulum) wird mit einer Kanüle in die entsprechende Struktur injiziert. Danach wird die Schale mit einem Kleber oder Wachs verschlossen. Nach einem Tag weiterer Bebrütung werden die Eier mit einer Leuchtvorrichtung kontrolliert und abgestorbene Embryonen als Beimpfungsschaden aussortiert. Nach weiteren 1 bis 6 Tagen können die vermehrten Viren aus der Allantois- oder Amnionflüssigkeit (dem Eiklar), oder der CAM- und Dottersackmembran gewonnen werden. Vorher wird das Ei über Nacht bei 4° C gelagert, **damit der Embryo abstirbt und sich die Blutgefäße zusammenziehen**. Meist schließen sich weitere Reinigungsschritte wie beispielsweise eine Filtration oder Ultrazentrifugation an, um möglichst reine Viruspräparationen zu erhalten.

Beurteilung der Embryoentwicklung

Die beimpften Eier werden regelmäßig, in der Regel täglich durchleuchtet und der Entwicklungsstand des Embryos beurteilt. **Sind eine bakterielle Kontamination und ein Beimpfungsschaden ausgeschlossen, kann das Absterben des Embryos auf eine Virusvermehrung hindeuten**, dies ist beispielsweise nach Beimpfung des Dottersackes mit Herpes-simplex-Viren zu beobachten. Weitere makroskopisch sichtbare Zeichen einer Virusvermehrung sind **eine vermehrte Gefäßzeichnung des Embryos, Entzündungszeichen, petechiale Blutungen oder Fehlbildungen**. Bei der Beimpfung mit Pockenviren, Herpes-simplex-Viren und dem Rous-Sarkom-Virus treten an der CAM **dunkle, fleckige Veränderungen auf, die sogenannten „pocks“**. Diese sind so charakteristisch, dass sie für die Diagnosestellung bei einem Virusnachweis herangezogen werden können. Meistens schließen sich zur Identifizierung des Erregers verschiedene weitere Untersuchungen an, so beispielsweise eine elektronenmikroskopische Untersuchung, ein Hämagglutinationstest oder der direkte Nachweis von Virusbestandteilen (Antigene und Nukleinsäure) zur genauen Typisierung.

Bedeutung in der Virusdiagnostik

Die Bedeutung des embryonierten Hühnereies für die Virusisolierung und die Virusdiagnostik ist begrenzt, bei humanen Viren beschränkt sie sich mittlerweile auf die Isolierung und Typisierung von Influenzaviren. Bei der Isolierung unbekannter, neuer Erreger wird neben molekularen Methoden, Zellkultur und Elektronenmikroskopie auch das embryonierte Hühnerei eingesetzt. **In der Veterinärmedizin werden noch eine Reihe von Erregern in der Eikultur gezogen, darunter besonders Vertreter der Pockenviren, Orthomyxoviren, Herpesviren, Togaviren sowie diverse aviäre Viren**. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der wichtigsten Erreger und ihr Verhalten im embryonierten Hühnerei. Manche Viren können erst dann erfolgreich und mit akzeptabler Ausbeute im Hühnerei vermehrt werden, wenn der Wildtyp durch mehrere Passagen (Blindpassagen) an das Hühnerei adaptiert werden.

Virus	Virusfamilie	Beimpfung	Veränderungen	Entnahme (Ernte)
Herpes-simplex-Viren	Herpesviridae	Dottersack	Embryotod	
Herpes-simplex-Viren	Herpesviridae	CAM, Allantois	große „pocks“, proliferative Herde	CAM
Hühner-Herpesvirus 1 (Virus der infektiösen Laryngotracheitis)	Herpesviridae	CAM, Allantois	große Flecken an der CAM	CAM
Schweine-Herpesvirus 1 (Virus der Aujeszky'schen Krankheit)	Herpesviridae	CAM	keine sichtbaren Veränderungen	CAM (nach Adaptation)
Orthopoxvirus bovis (Virus der Kuhpocken)	Poxviridae	CAM	Hämorrhagische Herde	CAM
Vacciniavirus	Poxviridae	CAM	Nekrosen	CAM, Allantois
Ektromelle-Virus (Mäusepocken-Virus)	Poxviridae	CAM	kleine proliferative Flecken	CAM
Geflügelpocken-Virus	Poxviridae	CAM	große proliferative Flecken	CAM (langsameres Wachstum)
Myxomatosevirus (Leporipoxvirus myxomatosis)	Poxviridae	CAM	kleinste Flecken	CAM
Enzephalomyokarditis-Virus (Aviäre Enzephalomyelitis, Kükenenzephalitis)	Picornaviridae	Amnion, Allantois	Embryopathie	Amnion- +Allantoisflüssigkeit
Virus der Infektiösen Bursitis	Birnaviridae			
Stomatitis-vesicularis-Virus	Rhabdoviridae	CAM, Allantois	Embryotod, CAM	CAM, Allantoisflüssigkeit
Rabiesvirus (nach Adaptation, mehrere Passagen)	Rhabdoviridae	CAM (Adaptierung)	keine sichtbaren Veränderungen	CAM, Allantoisflüssigkeit
Aviäre-infektiöse-Bronchitis-Virus	Coronaviridae	Allantois	Embryotod, Zwergwuchs	Allantoisflüssigkeit
Pferdeenzephalomyelitis-Viren	Togaviridae	Allantois	Embryotod	CAM, Allantoisflüssigkeit
FSME-Virus	Flaviviridae	Allantois, CAM		CAM, Allantoisflüssigkeit
Sendai-Virus	Paramyxoviridae	Allantois		Allantoisflüssigkeit
Newcastle-Disease-Virus	Paramyxoviridae	Amnion, CAM	Embryotod,	CAM Allantoisflüssigkeit
Hundestaupneuvirus	Paramyxoviridae	CAM (Adaptierung)	kleinste Flecken auf der CAM	CAM, Allantoisflüssigkeit
Influenzaviren (A, B, und C)	Orthomyxoviridae	Amnion, Allantois	teilweise Embryotod	Allantoisflüssigkeit, Amnionflüssigkeit

Impfstoffherstellung im Embryonierten Hühnerei

Der große Vorteil der Virusvermehrung im embryonierten Hühnerei **ist die hohe Ausbeute an Viren**. Dies wurde schon ab den 1960er Jahren bei der Herstellung verschiedener Impfstoffe genutzt, um beispielsweise genügend Ausgangsmaterial für Totimpfstoffe (Spaltvakzine) gegen das Masernvirus und verschiedene Influenzaviren zu gewinnen. Besonders bei letzteren erreicht die Vermehrung in Zellkulturen bislang keine ausreichend hohe Viruskonzentrationen, **so dass das embryonierte Hühnerei bis heute die industrielle Produktion von Influenza-Impfstoffen bestimmt**. Die Problematik dieser Methode ist jedoch **die aufwändige Reinigung des Eimaterials**, bei der stets **Spuren von Eiproteinen verbleiben und daher bei Vorliegen einer Hühner-eiweißallergie** nicht verabreicht werden können.

IMMUNSERUM

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Ein Immunserum oder Impfserum ist eine Aufreinigung spezifischer Antikörper, die aus dem Blutserum immunisierter anderer Säugetiere (heterologes Immunserum) oder Menschen (homologes Immunserum) gewonnen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung von Vergiftungen (beispielsweise von Schlangenbissen u.a.) wird hier auch von einem Antiserum gesprochen. Heilserum ist ein weiterer, veralteter Begriff für diese besondere Art von Serum. Eingesetzt wird ein Immunserum bei der passiven Impfung zur Behandlung von Vergiftungen und Infektionskrankheiten sowie in der Forschung und Diagnostik der Medizin und Molekularbiologie. Anwendung in der Medizin als passive Impfung

Herstellung

Für ein **heterologes Immenserum werden Tiere - häufig Pferde, Schafe oder Kaninchen - mit dem jeweiligen Antigen geimpft**. Ein Antigen ist hier ein körperfremdes Protein, beispielsweise ein Krankheitserreger oder ein Teil von diesem, oder ein Gift, welches das Immunsystem als potentiellen Feindkörper erkennt und bekämpft. **Im Rahmen dieser Immunantwort werden spezifische Antikörper gegen diesen körperfremden Stoff gebildet**. Diese Immunisierung wird mehrfach wiederholt, um die Konzentration der spezifischen Antikörper zu erhöhen. Bei Giften (beispielsweise von Giftschlangen, Skorpionen oder Spinnen) wird dabei mit einer kleinen Dosis begonnen, die langsam gesteigert wird. Das Immunsystem der Tiere bildet dabei Antikörper, ohne gefährlich zu erkranken. **Die Antikörper in homologen Immenserum vom Menschen stammen dagegen in der Regel aus natürlichen Kontakten mit diesen Antigenen (beispielsweise erfolgreich ausgeheilte Erkrankungen)**.

Das nach der Immunisierung aus dem Blut aufbereitete Blutserum enthält nun diese spezifischen Antikörper. Die Immunglobuline im Blutserum werden durch weitere biochemische Verfahren aufgereinigt. Die bei der passiven Impfung (s.u.) verabreichten Antikörper werden in der Regel aus menschlichem Blut hergestellt. Aus bis zu 20.000 gepoolten (zusammengeschossenen) Blutkonserven werden die Antikörper extrahiert. **Das birgt eine gewisse Gefahr für die Übertragung von Krankheiten, insbesondere solcher, dessen Übertragungsmodus nicht bekannt ist (z.B. BSE)**. Auch bekannte Krankheiten (HIV) könnten bei unsachgemäßer Bearbeitung übertragen werden. Tierische Antikörper, welche im Menschen eingesetzt werden sollen (z.B. gegen Schlangengift, Botulismus, u.a.), werden dabei noch fermentativ behandelt **um eine Immunreaktion gegen diese Proteine zu verhindern**. Das fertige Immenserum wird schließlich in entsprechenden Forschungseinrichtungen, Klinikabteilungen und Tropeninstituten bereitgehalten bzw. eingesetzt.

Eingeführt wurde die **passive Impfung** 1890 von Emil von Behring, als er ein Heilverfahren gegen Diphtherie entwickelte. Bei der passiven Impfung wird der Antikörper direkt gespritzt. Das hat den Vorteil, dass der Organismus nicht erst selbst Antikörper ausbilden muss, was bis zu einer Woche dauern bzw. im Falle eines Gifts das Immunsystem je nach Konzentration überfordern kann, sondern die gespritzten Antikörper die Erreger sofort erkennen und markieren, so dass das Immunsystem des Patienten anschließend auf die Signale der Antikörper reagieren und den Fremdkörper unschädlich machen kann.

In der Regel hält eine solche passive Impfung nur wenige Wochen bis Monate an, dann sind die „geliehenen“ Antikörper ausgeschieden oder abgebaut und der Organismus ist durch eine neuerliche Infektion durch denselben Erreger wieder gefährdet, da das Immunsystem durch diese Form der schnellen Behandlung nicht stimuliert wurde, ein eigenes Immungedächtnis auszubilden. Die passive Impfung ist daher nur eine Notfallmaßnahme, falls schon ein Kontakt mit dem fraglichen Erreger oder Gift stattgefunden hat (Postexpositionsprophylaxe). Beispielhaft hierfür ist ein Verdacht auf eine Infektion mit Wundstarrkrampf (Tetanus). Wenn ein Patient mit unklarem Impfstatus eine verunreinigte Wunde aufweist, wird er neben der aktiven eine passive Impfung erhalten, um eine Infektion auszuschließen. Gleiches gilt für die Tollwut bei Hundebissen.

DNA-IMPfung

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Die DNA-Impfung ist eine experimentelle Impftechnik. Hierbei werden Plasmide, die ein bestimmtes Gen tragen, welches das Antigen (oder die Antigene) kodiert, intramuskulär injiziert, d.h. direkt in die Muskeln gespritzt. **Durch diesen Vorgang wird auf zellulärer Ebene eine symptomfreie Infektion im Wirtskörper simuliert, die eine Immunantwort auslöst**.

Die Hauptvorteile dieser Technik liegen in der **einfachen Herstellung, der biologischen und chemischen Stabilität**, sowie der einfachen Anpassung der Impfstoffe.

Als mögliche Nachteile gelten **eine mögliche verstärkte Tumorbildung infolge der Aktivierung von Onkogenen oder der Deaktivierung von tumorunterdrückenden Genen** durch zufällige Insertion der DNA in das Genom, die theoretisch mögliche Destabilisierung der Chromosomen, **eine erhöhte Resistenz gegenüber Antibiotika** und das Induzieren von **Autoimmunerkrankungen**. Bisherige Studien scheinen diese Befürchtung zu entkräften.

Die ersten DNA-Impfstoffe wurden **an HIV-positiven Patienten getestet**, weitere Tests fanden **an Gesunden statt**, um Impfstoffe gegen HIV zu testen. Obschon die Immunantwort im Menschen eher schwach ausfällt, zeigte sich in Verwendung mit rekombinanten Vektoren und Hilfsstoffen eine Schutzwirkung in Primaten.

Neben HIV-Impfstoffen wird auch **verstärkt nach Influenza-Vakzinen geforscht**. 2002 stellten Forscher die Vermutung auf, dass DNA-Impfungen eine erste Maßnahme gegen Influenza A/H5N1-Stämme mit hoher Letalität bilden könnten, stellten jedoch auch fest, dass die DNA-Impfung allein nur einen **sehr beschränkten Schutz** gegen den für Mäuse pandemischen HK/483-Stamm boten.

PHARMAZEUTISCHE BIOTECHNOLOGIE

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Die Pharmazeutische Biotechnologie ist eine anwendungsorientierte Wissenschaft, die wissenschaftliche Methoden und Techniken zur Entwicklung, Prüfung, Herstellung und Zulassung von Arzneistoffen umfasst. Es handelt sich somit um ein Teilgebiet der Roten Biotechnologie. Die Pharmazeutische Biotechnologie steht in enger Verbindung mit Bioprozesstechnik, Gentechnik, Analytik, pharmazeutischer Technologie und Arzneimittelzulassung.

Herstellung biotechnologischer Arzneimittel

Die biotechnologische **Herstellung rekombinanter Arzneimittel (Biopharmazeutika)** hat in der modernen Pharmazie einen breiten Stellenwert eingenommen. Neben der Schaffung gentechnisch veränderter Organismen (GVO) zur Produktion rekombinanter therapeutischer Proteine, ist die historische Fermentation von Bakterien und Pilzen zu nennen, die die industrielle Herstellung von niedermolekularen Arzneistoffen wie beispielsweise Antibiotika, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Immunsuppressiva erlaubte. Wesentlicher Unterschied zu GVO ist, dass die natürliche biochemische Stoffwechselleistungen des Produktionsorganismus ausgenutzt wird. Züchterische Verbesserungen der Produktausbeute, wie für Penicillium eindrucksvoll seit dem 2. Weltkrieg gezeigt, sind zu unterscheiden von der bewussten Isolierung und Veränderung genomischer DNA des Produzenten, der über neue nicht artspezifische Biosyntheseleistungen verfügt.

Dreißig Jahre nach den ersten erfolgreichen Klonierungsversuchen zur Einführung nicht artspezifischer genetischer Informationen in Escherichia coli ist die genetische Veränderung unterschiedlicher Produktionsorganismen und die Gewinnung beliebiger rekombinanter Proteine einschließlich physiologischer Glykosylierungsvarianten Routine geworden. **Heute sind 115 Medikamente mit 84 therapeutischen Proteinen in Arzneimitteln zur An-**

wendung am Menschen zugelassen (Stand Februar 2006). Optimistische Schätzungen geben an, dass bis 2015 die Hälfte der neuen innovativen Arzneimittel Proteine oder Oligonukleotide sein werden, und eine Steigerung der Apothekenumsätze von € 220 Mio. (1996) auf über € 1 Mrd. Ende des Jahrzehntes zu erwarten ist. Parallel ist auch die Vermarktung von Arzneimitteln als Biosimilars (auch gelegentlich als Biogenerika bezeichnet) zu erwarten.

Alle rekombinant hergestellten therapeutischen Produkten müssen der Monographie „**DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte**“ des Europäischen Arzneibuches genügen. Folgende Definition des Europäischen Arzneibuches ist gegeben, die sich mit den Leitlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) inhaltlich decken: „DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte werden durch genetische Modifikation hergestellt, bei der die für das benötigte Produkt codierende DNA mit Hilfe eines Plasmids oder viralen Vektors in einen geeigneten Mikroorganismus oder eine geeignete Zelllinie eingeführt wird, in denen diese DNA exprimiert und translatiert wird. Das gewünschte Produkt wird dann durch Extraktion und Reinigung gewonnen. Die vor der Aufnahme des Vektors vorliegende Zelle oder der Mikroorganismus wird als Wirtszelle bezeichnet, die im Herstellungsprozess verwendete stabile Verbindung der beiden als Wirt-Vektor-System.“

Aus der Monographie ergibt sich, dass das biotechnologisch erzeugte Produkt durch den gesamten Herstellungsprozess charakterisiert sein muss. Nicht nur die Frage **nach der chemischen Identität und Reinheit ist entscheidend**, sondern auch die des biologischen Produktionssystems sind relevant für die Identität des therapeutischen Proteins. Im Gegensatz zu nicht rekombinant produzierten klassischen Stoffen ist die Erweiterung der Definition um Fragen des Vektors, der Produzentelinie und der Extraktion und Reinigung ein zusätzlicher Sicherheitsaspekt, da durch Wechsel der Produktionslinie und Abänderungen der Arbeitsmethodik Endprodukte **mit nicht bekannten oder unterschiedlichen Metaboliten entstehen können, die toxikologisch und pharmakokinetisch für den Patienten von Bedeutung sind.**

Wie alle Produktionsprozesse in der Pharmazie muss auch die Herstellung biotechnologischer Arzneimittel nach den Regeln der Good Manufacturing Practice (GMP) durchgeführt werden.

Produktion biotechnologischer Produkte

Die Herstellung biotechnologischer Therapeutika lässt sich in einen Herstellungs- oder Upstream-Prozess und einem Aufreinigungs- oder Downstream-Prozess unterscheiden. Im Rahmen des Upstream-Prozesses **erfolgt die Anzucht des Produktionsstammes aus Zellbanken** und die sukzessive Kultivierung und Biomassevermehrung über Erlenmeyerkolben oder Laborfermentern zum industriellen Produktionsfermenter. Ist das gewünschte Protein in ausreichender Menge produziert, erfolgt im Downstream-Prozess **die Abreicherung, Inaktivierung, Extraktion und Aufreinigung des gewünschten Produktes** sowie die bioanalytischen Prüfungen und galenische Formulierung des Produktes.

Typische Upstream und Downstreamschritte in der Herstellung biotechnologischer Arzneimittel

Produktionslinien und Vektorsysteme

Mikroorganismen

Der überwiegende Teil der rekombinanten Wirkstoffe wird in Mikroorganismen produziert, wobei **Escherichia coli** als wichtigster Produzent zu nennen ist. Der Einsatz von Mikroorganismen ist wegen der einfachen und anspruchslosen Kultivierung von Vorteil. Weitere Vorteile sind die im Vergleich zu Säugerzellen meist kürzeren Fermentationszeiten und die höhere chemische und physikalische Proteinstabilität bei der Aufarbeitung. Mikroorganismen sind häufig einfacher zugänglich für genetische Manipulationen als tierische oder pflanzliche Zellen.

Industriell eingesetzte Produktionsorganismen müssen den GRAS („Generally recognised as safe oder im Deutschen „Generell als sicher angesehen“)-Status aufweisen, d.h. sie dürfen **nicht pathogen sein und keine toxischen oder antibiotischen Stoffe bilden**. Typische Beispiele sind **E. coli K12, Bacillus subtilis, Lactobacillen** und einige **Streptomyces-Arten** als Vertreter für **Bakterien**, und **Aspergillus, Penicillium, Pichia, Mucor, Rhizopus** und besonders **Saccharomyces cerevisiae** als typische Vertreter für **filamentöse Pilze**. Zu beachten ist, dass in der Regel niedermolekulare Naturstoffe in das Medium abgegeben werden. Hochmolekulare Stoffe wie hier diskutierte rekombinante Proteine (Bsp. Insulin, Interferone) werden intrazellulär akkumuliert und können als sogenannte Einschlusskörperchen ausfallen.

Säugerzellen

Die Produktion von Proteinen **durch Säugerzellen** findet bevorzugt statt, wenn ein glykosiliertes Produkt gewünscht ist (Bsp. Follitropin, Erythropoietin) oder ein Therapeutikum gefordert ist, das der humanen Konformation entsprechen muss. Tierische Zellen und Mikroorganismen unterscheiden sich in diesen Anforderungen deutlich voneinander. So sind Bakterien nicht zur posttranslationalen Glykosylierung befähigt und sind nur bedingt zur korrekten Proteinfaltung humaner Proteine in der Lage. Bei der therapeutischen Anwendung dieser Produkte werden hohe Anforderungen an die Qualität hinsichtlich Reinheit und ihrer Struktureigenschaften gestellt. Korrekte Faltung und Glykosylierung sind entscheidende Faktoren für die biologische und pharmakologische Aktivität der Zielproteine.

Bei Einsatz von Säugerzellen ist eine technisch höherwertige Ausstattung der Produktionsstätte erforderlich. Von den in der pharmazeutischen Biotechnologie eingesetzten Zelllinien aus der molekularbiologischen Forschung sind folgende Linien als Expressionssysteme von besonderem Interesse: beispielsweise die **Chinesische Hamster Ovar (CHO)**-Zelllinien, **Baby Hamster Kidney (BHK)**-Zelllinien, **Affennieren-Zelllinien** vom Vero-Typ in der Impfstoffproduktion und **Maus-Myelomzellen (NSO-GS)** als Genexpressionssysteme für rekombinante Proteine.

Pflanzenzellen

Als eine Alternative zu den etablierten Produktionssystemen werden zunehmend genetisch veränderte Pflanzen, sogenannte Pharmapflanzen, genutzt. Werden diese z.B. als Pflanzenzellkultur in Photobioreaktoren kultiviert, lassen sich Herstellbedingungen nach GMP-Richtlinien einhalten [1].

Zellbänke

Die nachhaltige Qualität eines produzierten Wirkstoffs hängt entscheidend von dem eingesetzten Produzenten ab. Die Pflege und Aufrechterhaltung einer Produzentelinie mit hoher Qualität für die chargenweise Produktion über einen längeren Zeitraum ist für den Pharmazeutischen Unternehmer von hohem Interesse, da das zugelassene Produkt nur in der von der Zulassungsbehörde genehmigten Zelllinie hergestellt werden darf. Die Validierung **von Zellbänken** und **Säugerzelllinien** muss deshalb durchgeführt werden, um die Zuverlässigkeit eines Produktionsprozesses zu dokumentieren

und eine hohe Produktqualität zu reproduzieren. Die genetisch konstruierte Zelllinie zur Produktion wird aus diesem Grunde als sogenannter Master-Seed kultiviert, um einen Grundstock zur Aliquotierung für Arbeitszelllinien (Working-Seeds) mit mehreren hundert Ampullen zu ermöglichen, die in flüssigem Stickstoff gelagert und bei Bedarf entnommen werden. Ein Verlust des angezeigten Saatgutsystems oder der Verbrauch des auf Vorrat gehaltenen Master-Seed kann nur durch erneut validierte und genehmigte Zellbanken ersetzt werden.

Nach dem Gentechnikgesetz (GenTG) werden über den Wirt oder Produzenten Angaben zu der eindeutigen taxonomischen Charakterisierung sowie Angaben zu der gentechnischen Veränderung verlangt. **Weitere vorgeschriebene Angaben sind, ob natürlicherweise Plasmide oder endogene Viren vorkommen, und ob mit toxischen, mutagenen, karzinogenen oder allergenen Wirkungen des Wirtes zu rechnen ist.** Zum Schutze des Menschen und der Umwelt verlangt das GenTG ferner, **dass anzugeben ist, welches Risiko für Tiere oder Pflanzen bei nicht beabsichtigter Freisetzung besteht.** Im Rahmen des Betriebs- und Produktionsablauf muss beschrieben werden, wie der Wirtsorganismus möglicherweise übertragen werden kann, wie hoch die Mindestinfektionsdosis bei bekanntem Applikationsweg ist, welche Notfalltherapeutika oder Impfstoffe bevorratet sein müssen, und wie Dekontaminationen oder Desinfektionen durchzuführen sind.

Nach Entnahme und Anzucht zu einer Arbeitskult auf festen Agar (Mikroorganismen) oder in flüssiger Kultur (Mikroorganismen und Säugerzellen) erfolgt sukzessives Scaling Up vom Schüttelkolben über den Laborfermenter zum industriellen Bioreaktor. Scaling Up erfolgt nach Erfahrungswerten in dekadischen Schritten, beispielsweise von einem Inokulum mit 30 mL Volumen über 300 mL Erlenmeyerkolben und 3 bzw. 30 L Laborfermentern zu 300 L Industriefermentern.

Vektorsysteme

Die Schaffung eines gentechnisch veränderten Organismus bedeutet die Einführung einer zusätzlichen, **meist artfremden DNA in das Wirtsgenom.** Dieser technische Vorgang wird als Klonierungsstrategie bezeichnet, bei dem durch Insertion meist eine komplementäre DNA (cDNA) in Expressionsvektoren integriert wird. Diese cDNA ist eine exakte Kopie der mRNA, die nicht mehr die informationslosen Intronbereiche enthält. Die aneinandergesetzten Expressionssequenzen können für die kontrollierte Biosynthese in den Wirt überführt und klar von dem Ursprungsgen unterschieden werden.

Bei der Beschreibung des zur Klonierung verwendeten Vektors sind für die Zulassungsbehörde Angaben zu machen, welche die Herkunft des oder der für die Replikation verantwortlichen Kontrollelemente (Replikons), betreffen, die Promotor oder Enhancer als expressionsregulierende Informationseinheiten beschreiben, und die über die Herkunft der Gene für Selektionszwecke Auskunft geben. **Weitere wichtige Informationen sind Daten zur Stabilität des Expressionsvektor in den Wirtszellen sowie die Einschätzung des Infektions- und Tumorpotentials (Bsp. Proonkogene).**

Neben der Frage der Transformation und des Einbringen des Vektors ist die Charakterisierung der rekombinanten DNA in der Wirtszelle von Interesse. Diese Prüfungen sind nicht nur für Saatgutzellen sondern auch für Produktionszellen nach einem oder mehreren Fermentationsschritten zu prüfen. Mit Hilfe von Restriktionsenzymen, Southern-Blot-Analysetechniken und PCR muss bestimmt werden, ob Status und Stabilität des Expressionskonstrukt korrekt ist. Von Interesse ist die extrachromosomale Lage der rekombinanten DNA bei Prokaryoten, Ort und Art der Integration in das Wirtsgenom bei Eukaryoten, die Kopienzahl in der Zelle und die genetische wie mögliche phänotypische Expression nach Zellteilungen. Die Bedeutung der genetischen Stabilitätsuntersuchungen liegt in dem erhöhten Informationsgehalt zur Kopienzahl im Verhältnis zur Produktivität der Kultur, Hinweise auf Deletionen und Insertionen des Expressionsvektors, und sie erlauben Aussagen zur Proteinidentität.

Produktion und Bioprozesstechnik

Die qualitative Zusammensetzung des Nährmediums hängt von den Anforderungen des zu kultivierenden Organismus ab. Für tierische Zellen sind diese häufig wesentlich komplexer als für Mikroorganismen. **Typische Medien für Säugerzellen sind beispielsweise zusammengesetzt aus Mineralsalzen, Antibiotika, Vitaminen und physiologischen Proteinen wie Wachstumsfaktoren, Insulin oder Transferrin.** Häufig wird dem Medium **fetales Kälberserum** hinzugesetzt, dessen Einsatz wegen der möglichen Prionenkontamination nicht ohne Risiko ist. Neuere Entwicklungen werden in der Zukunft vermutlich einen Verzicht auf FKS erlauben, da ein gentechnisch hergestelltes Albumin eine Alternative bietet.

Säugerzellen können nach ihrem Wachstumsverhalten in adhärierende und nicht-adhärende Zelltypen unterschieden werden. Adhärende Zellen wachsen nur auf festen Medien, sie bilden einen Zellmonolayer und stellen bei vicinalen Kontakt ihr Wachstum ein. Der überwiegende Teil der eingesetzten Produktionslinien zeigen adhärenes Verhalten, weshalb sie auf Glas-, Zirkon- oder Polystyrolkugeln angezüchtet werden können. Erfolgreiche Techniken nutzen bei der Kultivierung von Säugerzellen mit hoher Zelldichte Verfahren zur Immobilisierung. Ihr Vorteil ist, dass Zellen in offenporigen Mikroträgern und bei Einsatz im Wirbelschichtreaktor deutlich länger und effizienter kultiviert werden können und somit die Raum-Zeit-Ausbeute erhöht wird. Nach diesem Verfahren wird beispielsweise Follitropin hergestellt.

Neben der detaillierten Darstellung der Produktion im Bioreaktor, sei der Vollständigkeit halber kurz auf die chemische Synthese kurzkettiger Peptide mit weniger als 70 Aminosäuren eingegangen, die im Routinebetrieb mit Hilfe von Syntheseautomaten gewonnen werden. Beispiele sind Oxytocin, Gonadoliberin und Desmopressin, aber auch die 2002 durch die FDA zugelassene Antisense-RNA Fomiviren wird chemisch hergestellt.

Extraktion und Anreicherung

Die Gewinnung des gewünschten Endproduktes aus einem Kulturansatz wird in der Gesamtheit aller Arbeitsschritte als Downstream-Prozess bezeichnet. Zu diesen Arbeitsschritten wird in der pharmazeutischen Industrie die Gewinnung, Isolierung, Aufreinigung, Formulierung und Konfektionierung eines Fermentationsproduktes zum fertigen Endprodukt gezählt. Alle Aufarbeitungsschritte müssen auch hier validiert sein und müssen für die Zulassungsbehörden und zur eigenen Sicherheit des pharmazeutischen Unternehmers dokumentiert werden. Eine allgemein gültige Beschreibung des Downstream-Prozesses ist nicht möglich, da er sich nach den Anforderungen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des jeweiligen Produktes richten muss.

Im Gegensatz zu niedermolekularen Stoffen und Metaboliten liegen gewünschte Proteine als sogenannte Single Cell-Proteine intrazellulär vor. Prokaryotische Produzenten wie E. coli sezernieren dieses nicht in das Medium, sondern akkumulieren das Protein im Zytosol, wo es als Inklusionskörper (inclusion body) nach Überschreiten des Löslichkeitsproduktes ausfällt oder aggregiert. Inklusionskörper zeigen Probleme hinsichtlich der Renaturierung des präzipitierten Proteins. Unter Einsatz verschiedener Renaturierungsreagenzien (Einsatz von Harnstoff, Guanidinhydrochlorid, EDTA, Dithiothreitol), werden Proteine wieder gelöst und erlangen im Idealfall ihre native Konformation wieder, die wichtig für die biologische oder pharmakologische Wirkung ist. Die nachträgliche in vitro Faltung der Proteinkonformation ist aber ein komplizierter meist empirischer Prozess, der stark von Faktoren wie Temperatur, Ionenstärke, pH, Eigenschaften des Renaturierungsmediums und auch der Viskosität abhängen.

Extraktion und Anreicherung

Die Gewinnung des gewünschten Endproduktes aus einem Kulturansatz wird in der Gesamtheit aller Arbeitsschritte als Downstream-Prozess bezeichnet. Zu diesen Arbeitsschritten wird in der pharmazeutischen Industrie die Gewinnung, Isolierung, Aufreinigung, Formulierung und Konfektionierung eines Fermentationsproduktes zum fertigen Endprodukt gezählt. **Alle Aufarbeitungsschritte müssen auch hier validiert sein und müssen für die Zulassungsbehörden und zur eigenen Sicherheit des pharmazeutischen Unternehmers dokumentiert werden. Eine allgemein gültige Beschreibung des Downstream-Prozesses ist nicht möglich, da er sich nach den Anforderungen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des jeweiligen Produktes richten muss.**

Im Gegensatz zu niedermolekularen Stoffen und Metaboliten liegen gewünschte Proteine als sogenannte Single Cell-Proteine intrazellulär vor. Prokaryotische Produzenten wie *E. coli* sezernieren dieses nicht in das Medium, sondern akkumulieren das Protein im Zytosol, wo es als Inklusionskörper (inclusion body) nach Überschreiten des Löslichkeitsproduktes ausfällt oder aggregiert. Inklusionskörper zeigen Probleme hinsichtlich der Renaturierung des präzipitierten Proteins. Unter Einsatz verschiedener Renaturierungsreagenzien (Einsatz von Harnstoff, Guanidinhydrochlorid, EDTA, Dithiothreitol), werden Proteine wieder gelöst und erlangen im Idealfall ihre native Konformation wieder, die wichtig für die biologische oder pharmakologische Wirkung ist. Die nachträgliche in vitro Faltung der Proteinkonformation ist aber ein komplizierter meist empirischer Prozess, der stark von Faktoren wie Temperatur, Ionenstärke, pH, Eigenschaften des Renaturierungsmediums und auch der Viskosität abhängen.

Validierung des Herstellungsprozesses

Gültige Richtlinien, die von den wichtigsten Zulassungsbehörden der FDA und der europäischen EMEA regelmäßig über das Internet veröffentlicht werden, haben keinen gesetzlichen und nur empfehlenden Charakter. Ihre Erstellung beruht auf Ergebnissen aus der Zusammenarbeit zwischen den Zulassungsbehörden und den Pharmazeutischen Unternehmern. Aus diesem Grunde sind aber Abweichungen immer gesondert zu begründen. Zusammengefasst beschreiben die Empfehlungen (Guidelines, Notes of Guidance) Verfahrensabläufe zur Produktion und Prüfung von rekombinant hergestellten Produkten, die Dokumentation von Ergebnissen, aber auch das Verfassen von Zulassungsanträgen. Einige wesentliche Qualitätskriterien sollen kurz diskutiert werden:

Verunreinigungen durch Bakterien und Pilze

Eine Verunreinigung durch Bakterien oder Pilze im biotechnologischen Herstellungsprozess ist selten anzutreffen, da alle Ausgangsstoffe durch selektive Sterilitätstest ausreichend geprüft werden können. Typische Kontaminationen **sind deshalb virale Kontaminationen oder das Einbringen von Mycoplasmen**, die nicht durch gebräuchliche Sterilfiltration mit 0,22 µm Filter zurück gehalten werden können. Um dieses Problem zu umgehen, werden vielfach 0,1 µm Filter eingesetzt, die sicher Mycoplasmen entfernen können. **Neben Mikroorganismen selbst sind mikrobielle Produkte wie Lipopolysaccharide als Pyrogene ein ernstes Problem.** Bei unsachgemäßer Verdünnung oder Zubereitung von Nährlösungen besteht ein Kontaminationsrisiko. Durch Ultrafiltration oder spezielle Zeta-Filter können Pyrogene abgetrennt werden.

Virale Kontaminationen

Eine virale Verunreinigung ist im Herstellungsprozess und bei der Prüfung des Endproduktes schwerer nachzuweisen und zu beseitigen. Viren können **nicht durch Standardsterilitests nachgewiesen werden**, und **Viren lassen sich nicht mit Sterilfiltern (0,1 µm) abtrennen.** Häufig erfolgt eine Kontamination **durch Retroviren aus der Produktionslinie selbst, wie beispielsweise HI-, Hepatitis B-, Epstein-Barr-, SV40- oder Zytomegalievirus**, durch Einschleppen aus mangelhaft aufbereiteten tierischen Seren, **die in Nährmedien eingesetzt werden**, oder durch kontaminierte chromatographische Säulen im Downstream-Prozess. Der Nachweis viraler Infektionen erfolgt mit Hilfe der PCR-Technik oder mit Immuno-ELISA-Testverfahren, die zur Prüfung auf virale Infektion der Produktionslinien intensiv genutzt werden. Methoden zur Abtrennung von Viren sind vorwiegend physikalischer Natur, wie Ultrafiltration, Säulenchromatographie oder Nanofiltration. Die Anwendung von Hitze (z.B. Pasteurisierung) oder chemischen Stoffen kann zu einer biologischen Inaktivierung (Denaturierung) des therapeutischen Proteins führen. Daher können diese Verfahren nicht immer angewendet werden.

Fremdproteine

Bei jeder biotechnologischen Produktion sind durch den Produzenten unerwünschte Proteine zu finden, die durch verschiedene Methoden der Filtration oder Chromatographie abzutrennen sind. Wie am Beispiel des rekombinant gewonnenen **Insulins**, rekombinanten **Erythropoietin** oder **Follitropin** in der Vergangenheit gezeigt, ist bei Anwesenheit fremder Proteine **mit einem hohen allergischen Potential für den Patienten zu rechnen**, das von leichten Immunreaktionen **bis zum anaphylaktischen Schock reichen kann.** Unter Fremdproteine sind nicht nur chemisch unterschiedliche Proteine zu fassen, sondern auch durch den Produzenten falsch oder unvollständig biosynthetisierte, gewünschte therapeutische Proteine. Quelle möglicher Fremdproteine muss nicht unbedingt der Produzent sein, sondern auch Nährmedien oder Liganden aus dem Säulenmaterial sind denkbar. Nachweisverfahren zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Fremdproteinen und Qualitätssicherung sind die 2D-Gelelektrophorese, HPLC-MS und Immunoassays.

Fremd-DNA

DNA im Endprodukt ist zum einen eine wirtsspezifische Verunreinigung oder ist als Marker-DNA zur Kontrolle des Downstream-Prozesses absichtlich hinzugegeben worden. Auf Grund einer möglichen onkogenen Wirkung muss DNA aus dem Endprodukt entfernt werden, und nach internationalen Richtlinien ist der maximale Gehalt auf 10 pg pro Dosis begrenzt. Fremd-DNA, aber auch Fremd-RNA, kann effektiv durch Nukleasen abgebaut werden. Ein Beispiel ist Benzonase, welche eine gentechnisch veränderte Endonuklease ist, die spezifisch Nukleinsäuren abbaut ohne rekombinante Proteine zu zerstören.

Chemische Verunreinigungen

Chemische Verunreinigungen sind meist niedermolekulare Stoffe wie Lipide, Vitamine, Antibiotika oder hochmolekulare Stoffe wie Polysaccharide, die durch den Produzenten oder durch das Nährmedium eingeführt wurden. Der Großteil stammt aber aus exogenen Quellen wie Nährmedien oder als Rückstände aus Lösungsmitteln (Bsp. Detergentien, Salze, proteolytische Inhibitoren), die bei der Reinigung und Pflege von Bioreaktoren und angeschlossenen technischen Anlagen zurückbleiben. Der Nachweis von Rückständen erfolgt durch HPLC-MS oder GC-MS.

Identität der aktiven Substanz

Rekombinant hergestellte therapeutische Proteine werden nach internationalen Standards der Zulassungsbehörden und der International Conference on Harmonisation (ICH) geprüft. Die pharmakologisch aktive Substanz wird auf Identität, Reinheit und Gehalt untersucht, die Parameter wie beispielsweise relative Molare Masse, isoelektrischer Punkt, Ladung, Löslichkeit und Hydrophobizität umfassen. Im Rahmen dieses kurzen Beitrages und

der Vielfalt der heute auf dem Markt befindlichen Proteine ist eine vollständige Auflistung wichtiger analytischer Größen nicht möglich, und es sei auf die im Internet veröffentlichten Vorschriften und Monographien verwiesen. Neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften müssen therapeutische Proteine auf ihre korrekte Primärstruktur und Proteinfaltung mit Hilfe der NMR, Röntgenspektroskopie oder immunchemischer Methoden untersucht werden. Die Primärstruktur wird nach enzymatischer Spaltung in kurze Fragmente mit Hilfe der Gelelektrophorese oder HPLC charakterisiert. Von hohem Interesse ist die HPLC-MALDI-TOF Methode, welche eine Sequenzanalyse direkt aus dem intakten Protein erlaubt. Besondere Berücksichtigung finden chemische Veränderungen wie die N-terminale Methionylierung, Anwesenheit des N-Formylmethionin oder Signalsequenzen, die durch die bakterielle Proteinbiosynthese zu erklären sind. Ferner sind N- und C-terminale Modifizierungen des therapeutischen Proteins durch proteolytische Prozesse zu finden oder die Ausbildung von falschen oder zusätzlichen Disulfidbrücken (Bsp. Insulin) durch Oxidation.

Handelt es sich um glykosilierte therapeutische Proteine, so ist das Muster der Zuckerketten zu prüfen und gegebenenfalls mit der natürlichen humanen Form abzugleichen. Posttranslationale Prozesse, wie bereits oben beschrieben, führen zu signifikant anderen N- und O-Glykosilierungen aber auch zu möglichen Acetylierungen, Hydroxylierungen, Carboxylierungen, Deamidierungen und unerwünschten Oxidationen. Nachweis der korrekten posttranslationalen Modifizierung durch den Produzenten kann mit Hilfe der isoelektrischen Fokussierung, Kapillarelektrophorese und Massenspektrometrie geführt werden.

Gehalt und Wirksamkeit

Die Bestimmung des Gehaltes erfolgt mit Absolutmethoden, die sich auf die Aminosäurezahl oder Stickstoffmenge (Mikro-Kjeldahl-Bestimmung; Kjeldahlsche Stickstoffbestimmung) im Molekül bezieht. Die Proteinbestimmung nach Lowry oder Bradford werden genutzt, allerdings muss eine Validierung auf die Absolutmenge vorab durchgeführt werden. Das Europäische Arzneibuch beschreibt nur ein relativ kleines Spektrum an möglichen bioanalytischen Methoden, die zur Charakterisierung des Produktes genutzt werden. Häufig werden in den einzelnen Monographien weitere substanzspezifische Untersuchungen gefordert.

Die Prüfung auf Wirksamkeit **muss für jede Charge durchgeführt werden** und muss in nationalen oder internationalen Einheiten pro mL angegeben sein. Wenn dieses nicht möglich ist, so erfolgt die Angabe in biologischen Einheiten, die mit einem hinterlegten internationalen Standard kalibriert wurde. Es wird empfohlen, dass die biologische Wirkung mit physikochemischen Eigenschaften korreliert wird.

Proteinformulierung

Rekombinante therapeutische Proteine müssen wegen ihrer Instabilität bei oraler Gabe parenteral appliziert werden. Sie unterliegen der Monographie „Parenterale Zubereitungen“ und müssen frei von Schwebstoffen sein, sie dürfen keine Pyrogene enthalten und sollten als Injektionslösung hinsichtlich Gewebetoleranz und pH Wert physiologischen Bedingungen angepasst sein.

Literatur

1. ↑ Eva L. Decker und Ralf Reski (2007): Moss bioreactors producing improved biopharmaceuticals. Current Opinion in Biotechnology 18, 393-398. [1]

- * Kayser O (2002): Grundwissen Pharmazeutische Biotechnologie, Teubner, Wiesbaden
- * Kayser O, Müller, RH (2004): Pharmaceutical Biotechnology, Wiley-VCH, Weinheim
- * Dingermann T, Zündorf I (1999): Gentechnik Biotechnik, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

FORMALDEHYD/ FORMALIN

(ausgesprochen Form-Aldehyd) ist der Trivialname für die giftige chemische Verbindung Methanal, dem einfachsten Aldehyd. Der korrekte IUPAC-Name Methanal leitet sich vom Methan durch Anhängen des Suffix -al für Aldehyde ab. Der Trivialname Formaldehyd stammt von „formica“ ab, dem lateinischen Wort für Ameise, da Methanal durch Oxidation in Ameisensäure (Methansäure) überführt werden kann. Ein Polymer von Formaldehyd ist Paraformaldehyd, das unter anderem in der Zellbiologie genutzt wird.

Formaldehyd kann **bei unsachgemäßer Anwendung Allergien, Haut-, Atemwegs- oder Augenreizungen verursachen**. Akute Lebensgefahr (toxisches Lungenödem, Pneumonie) besteht ab einer Konzentration von 30 ml/m³. Die meisten Vergiftungen treten dann auch nicht durch direkten Kontakt mit Formaldehyd auf, sondern durch das Trinken von Methanol in minderwertigen Alkoholgetränken. Dabei wandelt sich das Methanol im Körper zunächst durch Alkoholdehydrogenase in Formaldehyd, dann schnell durch Aldehyddehydrogenasen **in Ameisensäure um**. Diese wird nur langsam metabolisiert und **kann zur Azidose führen**. Formaldehyd selbst denaturiert Netzhautproteine, **was zur Erblindung führen kann**. [6]

Die therapeutischen Maßnahmen bei einer Formaldehydintoxikation sind vielfältig. Bei oraler Aufnahme ist die Gabe von Aktivkohle zweckmäßig (nicht jedoch Milch, welche die Resorptionsgeschwindigkeit fördert!). Die Behandlung der Azidose erfolgt durch eine Natriumhydrogencarbonat-Infusion. Eine weiterführende Therapie kann durch Gabe von Hustensedativa, inhalativen α -Sympathomimetika oder inhalativen Glucocorticoiden durchgeführt werden. **Durch Ammoniakdämpfe wird die Wirkung von Formalindämpfen unter Bildung von Hexamethylentetraamin aufgehoben**.

Krebsrisiko

2004 stufte die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der Weltgesundheitsorganisation WHO die Substanz Formaldehyd als „krebserregend für den Menschen“ (CMR-Gefahrstoff) ein. CMR-Stoffe (karzinogene, mutagene und reproduktionstoxische Stoffe) zählen zu den besonders gefährlichen Stoffen und sollten durch weniger gefährliche Stoffe substituiert werden. Auf die Einstufung der WHO gründet sich auch eine neuere Einschätzung des Berliner Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), die Formaldehyd ebenfalls als „krebserregend für den Menschen“ einstuft. Vorher war die Chemikalie gemäß der EU-Richtlinie 67/548/EG, Anhang I nur als „möglicherweise Krebs erregend“ (Kategorie 3) klassifiziert. Ein Grund hierfür ist, **dass im Tierversuch mit Ratten Formaldehyd nachweislich karzinogene Wirkung gezeigt hat**, allerdings erst bei hohen Konzentrationen ab 6 ml/m³. Das BfR nennt neuere epidemiologischen Studien **über eine erhöhte Sterblichkeit durch Tumore des Nasen-Rachenraumes bei Arbeitern**, die in der Industrie Formaldehyd ausgesetzt waren, als Grund für die Neueinstufung. [7]

PEPTON/TRYPON

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie
(Weitergeleitet von Trypton)

Pepton ist ein Gemisch aus Peptiden und Aminosäuren, das durch Hydrolyse durch das Enzym Pepsin oder chemisch durch Säuren **aus tierischen oder pflanzlichen Proteinen hergestellt wird**.^[1] Peptone besitzen nur eine geringe Molekülmasse, wodurch sie nicht durch Salz ausgefällt werden oder verklumpen („koagulieren“). Dadurch bleiben sie gelöst und können zum Beispiel in Nährlösungen für Bakterien oder Hefe eingesetzt werden. Tryptisch verdaute Proteine (mittels Trypsin) werden analog als Trypton bezeichnet und dienen ähnlichen Zwecken.

GELATINE

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Gelatine ist geschmacksneutrales **tierisches Eiweiß** oder denaturiertes bzw. hydrolysiertes Kollagen, **das aus dem Bindegewebe von vor allem Schwein und Rind stammt**. Gelatine fehlt die essentielle Aminosäure Tryptophan, es gilt nicht als vollwertiges Eiweiß.

THIOMERSAL / MERTHIOLAT

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie
(Weitergeleitet von Merthiolat)

Thiomersal (auch: Thimerosal im US-Raum) ist das Natriumsalz **einer organischen Quecksilberverbindung** und wird als **Konservierungsstoff** in kosmetischen und pharmazeutischen Produkten verwendet, um diese vor mikrobiellem Verderb zu schützen. Es ist bereits in sehr niedrigen Konzentrationen wirksam. Die minimale Hemmkonzentration beträgt je nach Keim 0,2 Mikrogramm pro Milliliter (z. B. gegen Staphylokokkus aureus) bis 128 Mikrogramm pro Milliliter (z. B. gegen Aspergillus niger). **Thiomersal hat ein breites Wirkungsspektrum, ist aber nicht gegen sporenbildende Keime wirksam**.^[4]

Injektionsarzneimittel

Auch Injektionsarzneimittel können mit Thiomersal konserviert werden. Speziell Durchstechfläschchen zur mehrfachen Entnahme einer Injektionsdosis machen eine Konservierung aufgrund gesetzlicher Vorschriften zwingend erforderlich, aber auch für nicht mit Standardverfahren sterilisierbare Einzeldosisformen wie beispielsweise Impfstoffe kann sie notwendig sein. Ende der 1990er Jahren kamen Bedenken auf an der Unbedenklichkeit von Thiomersal: einerseits aufgrund zunehmender Meldungen **von unerwünschten Wirkungen, insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen, andererseits auch wegen der kumulierenden Quecksilberbelastung von Kindern durch die routinemäßigen Kinderimpfungen, aufgrund derer neurologische Störungen wie z. B. Autismus befürchtet wurden**. Die Behörden in den USA und Europa empfahlen vorsorglich - ohne dass konkrete Hinweise auf eine neurologische Giftigkeit vorlagen - Thiomersal und andere organische Quecksilberverbindungen möglichst aus Impfstoffen für Säuglinge und Kleinkinder zu entfernen.^[7] Im Jahr 2004 revidierte der Ausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Bewertung von Thiomersal in Impfstoffen. Die Auswertung von epidemiologischen Studien hatte zu dem Schluss geführt, dass kein Zusammenhang zwischen neurologischen Entwicklungsstörungen und Thiomersal in Impfstoffen bestehe. Dennoch solle die Entwicklung quecksilberfreier Impfstoffe, auch aus ökologischen Gründen, weiter voran getrieben werden. Die EMA betonte, der Vorteil von Impfungen überwiege bei weitem theoretischen Risiken des Thiomersals.^[8]

Durch den technischen Fortschritt konnte die aseptische Fertigung so verbessert werden, dass Einzeldosisformulierungen ohne Konservierungsstoffe hergestellt werden können. In Impfstoffen zur Anwendung am Menschen ist in Deutschland mittlerweile in der Regel kein Thiomersal mehr enthalten, oder höchstens in Spuren aus dem Herstellprozess.^[9] **In Tierimpfstoffen wird Thiomersal weiterhin eingesetzt**.

Auch in den USA werden bei Kindern unter sechs Jahren nur noch Impfstoffe eingesetzt, die kein Thiomersal **oder höchstens Spuren davon** enthalten. Insgesamt sind in den USA die meisten Impfstoffe in Einzeldosisverpackungen frei von Thiomersal.^[10]

PHENOL / KARBOLSÄURE

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Das Phenol ist der einfachste Vertreter der Phenole. Phenole sind organische Verbindungen, in denen mindestens eine Hydroxygruppe direkt an einem aromatischen Ring gebunden ist. Phenol ist ein Derivat des Benzols.

Verwendung

Sir Joseph Lister setzte es 1865 zuerst **als Antiseptikum bei der Wunddesinfektion ein**; wegen seiner **hautirritierenden Nebenwirkung** wurde es aber in der Chirurgie bald durch andere Antiseptika ersetzt. Phenol verursacht Verätzungen und **ist ein Nerven-/Zellgift**. Wegen seiner bakteriziden Wirkung wird es noch heute - wenngleich seltener - als Desinfektionsmittel eingesetzt. Es wird auch als Ausgangsstoff zur Herstellung von Medikamenten, u.a. von Acetylsalicylsäure, verwendet, **als Unkrautvernichtungsmittel** und zur Synthese von Kunstharzen. Eines der ersten synthetisch hergestellten Kunstharzprodukte ist Bakelit, ein Polykondensat aus Phenol und Formaldehyd.

Während des Zweiten Weltkriegs töteten KZ-Ärzte Häftlinge unter anderem auch durch intrakardiale Phenolinjektionen.

In der Mikroskopie dient es zur Herstellung von Phenolwasser, bestehend aus zehn Anteilen Phenol und einem Anteil Wasser.

In der Molekularbiologie war die Extraktion organischen Gewebes mit Mischungen aus Phenol, Chloroform und Isoamylalkohol eines der ersten Verfahren, um hochreine DNA zu gewinnen.

Phenol-Resorcin-Formaldehyd-Kleber werden im konstruktiven Holzbau verwendet.

Historische Beschreibung

„Es handelt sich um eine Substanz, die für die Farbenindustrie und Medizin (als Desinfektionsmittel) eine außerordentliche Bedeutung erlangt hat. Der Handelsname ist immer noch **Karbolsäure**, während der wissenschaftliche Name jetzt Phenol ist; diese Substanz besitzt zwar die Eigenschaften einer schwachen Säure und ist imstande, sich mit Basen zu verbinden, wird deshalb auch Phenylsäure oder Phensäure genannt, zugleich aber und in noch höherem Grade spielt sie die Rolle eines einatomigen Alkohols, daher auch der Name Phenylalkohol, den man in Phenol gekürzt hat. Man gewinnt die Karbolsäure hauptsächlich **aus dem Steinkohlenteer und dem Braunkohlenteer**, im Holzteer sind nur äußerst geringe Mengen davon enthalten, denn das **Kreosot** des Holzteers besteht nicht, wie man eine Zeit lang glaubte, aus Phenol, sondern aus dem strukturell ähnlichen Kresol, sowie noch einigen anderen Stoffen. Um die Karbolsäure zu gewinnen, behandelt man den zwischen 150–200 °C übergehenden Teil des Teers mit Natronlauge, wel-

che sich mit der Karbolsäure und dem Kresol, das auch im Steinkohlenteer enthalten ist, verbindet, trennt diese Lösung von den übrigen Teerbestandteilen und zersetzt sie mit einer Säure. Man destilliert dann das abgeschiedene ölige Produkt und fängt das, was über 190 °C übergeht, besonders auf; letzteres wird als rohes Kresol, das, was unter 190 °C übergeht, als rohe Karbolsäure verkauft. Beide Substanzen sind in diesem Zustand noch braune, sehr übel riechende, ölige Flüssigkeiten. Diese rohe Karbolsäure (acidum carbolicum crudum) wird teils weiter gereinigt, teils wird sie zur Konservierung von Holz und zum Desinfizieren von Abtrittgruben verwendet.“

aus: Merck's Warenlexikon, Verlag von G. A. Gloeckner, Leipzig, Dritte Auflage, 1884, S. 250–251

ALUMINIUMHYDROXID

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Das Aluminiumhydroxid, Summenformel $\text{Al}(\text{OH})_3$, wird nach seinen Erscheinungsformen unterschieden und hat amphoterer Charakter.

Verwendung

Aluminiumhydroxid tritt als Bayerit und Hydrargillit als Zwischenprodukte bei der Aluminiumgewinnung nach dem Bayer-Prozess in Erscheinung und wird dort als Nebenprodukt („Feuchthydrat“) gewonnen und als Rohstoff zur Herstellung diverser Al-Verbindungen in der Industrie verwendet, z. B. Herstellung von Natriumaluminat-Lösung oder Polyaluminiumchlorid.

Aluminiumhydroxid (Hydrargillit, auch ATH von Aluminiumtrihydrat genannt) ist das weltweit bedeutendste mineralische Flammschutzmittel. Es zeichnet sich besonders durch seine Umweltfreundlichkeit (halogenfrei) und Effizienz als Rauchgasunterdrückungsmittel aus.

In der Medizin wird **Aluminiumhydroxid** bei Dialysepatienten als Phosphatbinder eingesetzt. **Dabei zeigte sich bei längerem Einsatz eine zerebrale Toxizität (Demenz), ebenso eine Knochentoxizität, weshalb ein Einsatz von höchstens vier Wochen empfohlen wird.** Auch als Adjuvans bei Toxoidimpfstoffen wird Aluminiumhydroxid zur Wirkungsverstärkung angewendet.

Außerdem dienen Aluminiumhydroxidsteinchen einer Sexualpraktik in Afrika. Durch Einführen in die Vagina wird die Vaginalschleimhaut ausgetrocknet, was den Lustgewinn des Mannes steigern soll („Trockener Sex“).

ALUMINIUMPHOSPHAT

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Aluminiumphosphat, auch Aluminiumorthophosphat genannt, ist ein rhombische Kristalle bildendes Aluminiumsalz. In dieser Verbindung liegt Aluminium als dreifach positiv geladenes Kation (Al^{3+}) vor, das mit dem Phosphat-Anion (PO_4^{3-}) in elektrostatischer Wechselwirkung steht.

Vorkommen In der Natur kommt Aluminiumorthophosphat als so genannter Berlinit vor, ein farbloses bis hellrosafarbenes Mineral, welches im Ural und in Schweden gefunden wird.

Verwendung

Aluminiumphosphat wird als Flussmittel bei der Herstellung von Gläsern, Keramiken und Glasuren verwendet. Im Gemisch mit Calciumsulfat und Natriumsilikaten ist es unter dem Begriff **Zement** bekannt.

Gele, die Aluminiumorthophosphat enthalten, finden in der Medizin Anwendung als Antazidum.

NEOMYCIN

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

(Weitergeleitet von Neomycinsulfat)

Neomycin (INN) ist **ein Breitband-Antibiotikum** aus der Gruppe der Aminoglycoside **gegen Gram-positive, vor allem aber Gram-negative Bakterien**. Es ähnelt stark dem Aminoglycosid-Antibiotikum Paromomycin.

Veterinärmedizin

Neben der Behandlung von Hauterkrankungen, Mastitis und Augeninfektionen wird Neomycin bei Haustieren auch zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals angewendet, da es im Darm nur zu etwa 3 % resorbiert wird.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Neomycin **ist relativ toxisch** und darf nicht bei Neomycin-empfindlichen Patienten sowie bei größeren Wunden angewendet werden. Eine Kombination mit anderen Aminoglycosid- und neurotoxischen Antibiotika ist ebenfalls zu vermeiden.

Bei oberflächlicher Anwendung können **(selten) allergische Reaktionen** auftreten.

MINERALÖL

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Mineralöle sind die durch Destillation aus Braunkohle, Steinkohle, Torf, Holz, Erdöl und gegebenenfalls auch anderen mineralischen Rohstoffen hergestellten Öle.[1]

Im Gegensatz zu Fetten und fetten Ölen (Trifettsäureester des Glycerins) bestehen die in ihren physikalischen Eigenschaften ähnlichen Mineralöle und Mineralfette aus paraffinischen (gesättigte kettenförmige Kohlenwasserstoffe), naphthenischen (gesättigte ringförmige Kohlenwasserstoffe) und aromatischen (ringförmige Kohlenwasserstoffe mit aromatischem Doppelbindungssystem) Bestandteilen. Mineralöle enthalten daneben auch noch Alkene (Olefine) sowie je nach Provenienz schwankende geringe Mengen an schwefelhaltigen und stickstoffhaltigen organischen Verbindungen.

Erdölprodukte

Im allgemeinen Sprachgebrauch sind mit Mineralölen vor allem Treibstoffe, wie Benzin, Diesel und Kerosin, Bunkeröl, Heizöl sowie aus Erdöl gewonnene Schmierstoffe gemeint. Dies ergibt sich aus der, nach der Ausweitung der Erdölförderung im 19. und 20. Jahrhundert, fast vollständigen Deckung des Bedarfs durch Erdölprodukte und der ebenfalls überwiegenden Nutzung als Heiz-, Treib- und Schmierstoffe. Auch hochraffinierte medizinische Weißöle für Anwendungen in der Kosmetik und in der Medizin zählen zu den Mineralölen, bestehen dann aber praktisch ausschließlich aus Alkanen und Cycloalkanen, also gesättigten Kohlenwasserstoffen. Die anderen Bestandteile wurden zuvor aus der entsprechenden Erdölfraction durch katalytische Hydrierung, Oleum-Raffination oder andere aufwändige technische Verfahren entfernt.

SORBITANFETTSAÜREESTER

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Die Sorbitanfettsäureester sind eine Gruppe von vier Mono-Fettsäure-Estern und einem Trifettsäureester des Sorbits bzw. des 1,4-Sorbitanhydrid (kurz Sorbitan). Sorbitan kann aus Sorbit durch Wasserentzug gebildet werden.

Eigenschaften und Verwendung

Sorbitanfettsäureester sind wachsartige, hochsiedende organische Stoffe, welche sowohl hydrophile (wasserfreundliche), als auch lipophile (fettfreundliche) Strukturelemente aufweisen. Dadurch besitzen sie ähnliche Eigenschaften wie Tenside und wirken als Emulgatoren. Sorbitanfettsäureester dienen auch zur Stabilisierung von Kristallstrukturen in Fetten, als Schaummittel und verbessern die Fließfähigkeit von flüssiger Margarine und anderen Fettemulsionen. Die Ester sind in der EU als Lebensmittelzusatzstoffe E 491, E 492, E 493, E 494 und E 495 nur zum Einsatz in bestimmten Lebensmitteln mit einer jeweils festgelegten Höchstmenge zugelassen.[2] Dazu zählen:

- * Kuchen und Kekse sowie Blätterteiggebäck (mit maximal 10 g/kg)
- * Schokolade und andere Erzeugnisse aus Kakao (maximal 10 g/kg)
- * Fruchtgelees und Konfitüren (mit maximal 25 mg/kg)
- * Speiseeis (maximal 500 mg/kg)
- * Desserts und Zuckerwaren (mit maximal 5 g/kg)
- * Kaffeeweißler (maximal 5 g/kg)
- * Backhefe (quantum satis)

Sicherheitshinweise

Die Sorbitanfettsäureester gelten als toxikologisch unbedenklich, obwohl der ADI-Wert (acceptable daily intake) für alle Sorbitanfettsäureester zusammen lediglich 25 mg/kg Körpergewicht beträgt.[1] **Sie können allergische Reaktionen auslösen** und erzeugen in hoher Dosis (mehr als 25 % im Futter) **im Tierversuch Organschäden, Blasensteine** und **Durchfall**.^[5] Im Darm werden die Ester in Fettsäuren und Sorbitderivate aufgespalten.

ARZNEIMITTEL

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

(Weitergeleitet von Pharmazeutika)

Arzneimittel oder Pharmaka (Singular das Pharmakon, griech. **φάρμακον** „Gift, Droge, Arznei“) sind laut deutschem Arzneimittelgesetz (AMG) Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind, um:

- * Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden **zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen**,
- * Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen,
- * die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu erkennen oder zu beeinflussen,
- * vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen (§ 2 Abs. 1 AMG).

Außerdem gelten als Arzneimittel z. B. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach § 2 Abs. 1 AMG enthalten oder auf die ein solches Arzneimittel aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vorübergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden (§ 2 Abs. 2 Nr. 1 AMG).

Geschichte

Für eine Reihe von Heilpflanzen finden sich Hinweise auf ihre Anwendung schon aus vor- und frühgeschichtlicher Zeit. Bereits in einem Grab eines **Neandertalers** (Shanidar IV., im heutigen Irak) das vor etwa 70.000–40.000 Jahren angelegt wurde, finden sich Beigaben, die nach Pollenuntersuchungen **sieben Heilpflanzen zuzuordnen sind**, weswegen hier das Grab eines Heilkundigen, eines Schamanen mit Attributen seiner Tätigkeit vermutet wird. Steht dieser Fund aus frühester Zeit noch isoliert, so sind aus dem Neolithikum, der jüngeren Steinzeit, eine Reihe von Funden bekannt, die auf die Anwendung von Heilpflanzen schließen lassen.

Aus den frühen Hochkulturen gibt es dann zahlreiche schriftliche Zeugnisse für deren umfangreichen Arzneischatz, in Assyrien und Ägypten waren **einige hundert pflanzliche, tierische und mineralische Arzneimittel in Gebrauch**.

Griechisch-römische Überlieferung

Für die Arzneien der westlichen Medizin sind folgende Autoren besonders wichtig:

- * Theophrastos von Eresos (371–287 v. Chr.) beschrieb 550 Pflanzen, darunter zahlreiche Arznei- und Giftpflanzen.
- * Plinius der Ältere (23/24–79 n. Chr.) schrieb eine höchst umfangreiche enzyklopädische Naturkunde, **die Naturalis historia**. Die Heilmittel nehmen einen breiten Raum ein, es werden beinahe 1000 aus dem Pflanzenreich beschrieben.
- * Die in **fünf Büchern abgefasste Arzneimittellehre De materia medica des römischen Militärarztes Dioskurides** (1. Jahrhundert) ist die umfangreichste des Altertums. Sie behandelt Arzneimittel aus allen drei Naturreichen, es werden 102 mineralische, 101 tierische und 813 pflanzliche Arzneimittel beschrieben. Das Werk erschien um 78 n. Chr. und wirkte über Jahrhunderte. Besonders im Mittelalter diente es als Vorbild und Fundgrube für andere einschlägige Kompendien.

Mittelalter

Die mittelalterlichen Quellen zum Arzneischatz sind zahlreich. Dazu gehört u. a. **das Lehrgedicht Liber de Cultura Hortorum oder Hortulus des Walafrid Strabo** (9. Jahrhundert), der Abt des Klosters Reichenau war. Das Wissen über die Heilkräfte der Pflanzen wird **in Gedichtform (Hexameter)** vermittelt. Ebenfalls ein Lehrgedicht über Heilpflanzen und durch den 'Hortulus' beeinflusst ist der 'Macer floridus'. Der Verfasser, Odo von Meung, lebte im 11. Jahrhundert. Eine vom 13. Jahrhundert an überlieferte thüringisch-schlesische Prosaübersetzung und -bearbeitung, der 'Ältere deutsche Macer' war weit verbreitet und diente neben anderen Quellen als Textgrundlage für den **'Gart der Gesundheit' von 1485**, eines der einflussreichsten gedruckten Kräuterbücher. Zudem wird das europäische Mittelalter etwa vom Jahr 1000 an mit verloren geglaubten oder in Vergessenheit geratenen Schriften der Antike durch Übersetzungen aus dem Arabischen ins Lateinische bekannt. Die Zentren der Übersetzertätigkeit liegen in Süditalien (Salerno) und Spanien (Toledo). Dazu kommen eigenständige Erkenntnisse arabischer Gelehrter. Abu Bakr Mohammad Ibn Zakariya al-Razi (865 bis etwa 930), Avicenna (980–1037) und andere arabische Autoren zählen zu den hochgeachteten Autoritäten der europäischen Heilkunde. In ihren Schriften werden bislang

unbekannte Arzneidrogen beschrieben, zum Beispiel Ambra, Benzoeharz, Cubeben, Galgant, Kampfer, Moschus, Muskat, Mumie (siehe Mumia), Sandelholz, Senesblätter und andere.

Auch unabhängig vom antiken oder arabischen Einfluss werden hier und da neue, eigenständige Beobachtungen gemacht, die das Wissen über den Arzneischatz bereichern. Herausragend sind die „Physica“ der **Hildegard von Bingen** und eine Schrift des Albertus Magnus mit dem Titel „De vegetabilibus“.

Neuzeit

Seit der frühen Neuzeit wurde der europäische Arzneischatz erheblich erweitert:

* durch eine neue Dimension im Handel mit Heilpflanzen und Drogen, die sich nach der Entdeckung des Seeweges nach Ostindien durch Vasco da Gama und die Landung in Amerika durch Columbus eröffnete. **So kamen beispielsweise Brechwurzel, Chinarinde, Curare, Guajak und Perubalsam nach Europa.**

* durch Produkte alchemistischer Tätigkeit. Besonders wichtig war die Alchemie der Araber, da hier eine medizinische Zielrichtung in den Vordergrund trat: die Suche nach der Panazee, der Universalmedizin. Der wichtigste Wegbereiter für den Einsatz (al)chemischer Präparate in der Medizin wurde Philippus Theophrastus Bombastus von Hohenheim genannt **Paracelsus** (1493–1541). Er vertritt die innerliche Anwendung von Chemikalien, gerade von **giftigen Antimon- und Quecksilberpräparaten als erster**. Zwar fanden seine Lehren zu seinen Lebzeiten nur einen beschränkten Anhängerkreis, doch seine Nachfolger, die Paracelsisten, vermittelten seine Ideen einem immer größer werdenden Kreis von Medizinern und anderen Gelehrten. Von hier führt der Weg zur pharmazeutischen Chemie.

19.–21. Jahrhundert

Arbeiterinnen im VEB Arzneimittelwerk Dresden, 1976

Die Neuzeit brachte mit ihren naturwissenschaftlichen Erkenntnissen ganz erhebliche Veränderungen des Arzneischatzes. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts gab es zunächst eine deutliche Reduktion: Übrig blieb, was nach damaligem Stand der Wissenschaft in der Wirksamkeit als gesichert galt. Der Erkenntniszuwachs in der Chemie führte dazu, dass eine Fülle von wirksamen Inhaltsstoffen **aus Arzneipflanzen isoliert wurden, etwa die Alkaloide Chinin, Morphin, Strychnin**. Nicht nur Alkaloide, auch viele weitere Pflanzeninhaltsstoffe wurden isoliert und davon eine große Zahl arzneilich verwendet.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts begann der Siegeszug **der organisch-synthetischen Arzneimittel**, die von der Teerfarben-Industrie entwickelt wurden, wobei das Herstellungsverfahren **dem Patentschutz unterlag**. Dies förderte ganz erheblich die industrielle Produktion von Arzneispezialitäten, den in abgabefertiger Verpackung hergestellten Arzneimitteln, wie sie heute das Bild beherrschen. Die Acetylsalicylsäure, bekannt unter dem Namen Aspirin®, viele andere Schmerzmittel und weitere auf das Nervensystem wirkende Arzneistoffe gehören hierher (Narkosemittel, Antiepileptika, Parkinsonmittel, Psychopharmaka und andere). Weitere Beispiele sind Arzneimittel, die das vegetative Nervensystem beeinflussen, etwa die Sympatholytika (zu denen die „Betablocker“ zählen), die zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankung eingesetzt werden. **Die Zahl der synthetisierten Wirkstoffe wurde rasch unüberschaubar.**

Bei den **Hormonen** und **Vitaminen** gab es in der Folge biochemischer, physiologisch- und klinisch-chemischer Untersuchungen des 19. und 20. Jahrhunderts zahlreiche Fortschritte. Dabei wurden u. a. die Grundlagen für den therapeutischen Einsatz von Vitaminen, Insulin, den Sexualhormonen (Estrogene, Gestagene, die "Pille", Androgene), den **Hormonen der Nebennierenrinde (Glukokortikoide wie Cortison)**, Schilddrüsenhormonen, den Gewebshormonen und ihren Antagonisten (beispielsweise Antihistaminika als Antiallergika) gelegt.

Besondere Bedeutung erlangten Arzneimittel zur Vorbeugung und Therapie der Infektionskrankheiten. Dazu gehören **vor allem Antibiotika, Impfstoffe** sowie Mittel **zur Desinfektion und Sterilisation**. Mit ihrer Hilfe, aber auch **durch bessere Ernährung und Wohnung sowie infolge verbesserter Hygiene**, sind einst lebensbedrohliche Erkrankungen („Geißeln der Menschheit“), die auf Mikroorganismen zurückgehen, stark zurückgegangen. Zu nennen sind hier die Forschungen von Paul Ehrlich (1854–1915) (Arsphenamin) und Gerhard Domagk (1895–1964) (Sulfonamide). Dazu kam die Entdeckung, dass Naturstoffe, so das von Schimmelpilzen gebildete Penicillin, als Antibiotika erfolgreich gegen diese Krankheiten eingesetzt werden können.

Arzneimittelrückstände in der Umwelt

Arzneimittel sind aufgrund ihrer Bestimmung in der Regel biologisch hochaktive Stoffe, die selbst oder als Metabolite (Stoffwechselprodukte) **in der Umwelt bei entsprechenden Konzentrationen zu Schäden führen können**. Durch verbesserte Analysetechniken werden seit etwa Mitte der 1990er Jahre vermehrt Arzneimittel oder deren Rückstände **in Oberflächen-, Grund- und Trinkwässern nachgewiesen**. Eintragsquellen in die Umwelt sind neben den Ausscheidungen (Urin, Kot) von Mensch und Tier auch das Wegspülen ungebrauchter Arzneimittel über Toilette und Abfluss.

Es wird befürchtet, dass sich durch **das Vorhandensein von Arzneimitteln oder von deren Rückständen** in der Umwelt bei Bakterien **Antibiotikum-Resistenzen ausbilden** können.