

Quantensprung oder Me-too - Arzneimittelinnovationen im 20. Jahrhundert

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich
Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von
Susanne Alt
geb. Odenweller
aus Frankfurt am Main

Frankfurt 2018

(D 30)

Quantensprung oder Me-too - Arzneimittelinnovationen im 20. Jahrhundert

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich
Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von
Susanne Alt
geb. Odenweller
aus Frankfurt am Main

Frankfurt 2018

(D 30)

vom Fachbereich 14 Biochemie, Chemie und Pharmazie der
Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Clemens Glaubitz

Erster Gutachter: Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Axel Helmstädter

Datum der Disputation: 01.02.2018

„Innovation ist, wenn man trotzdem weitermacht.“

(Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Fragestellung	1
1.2 Methoden	2
1.2.1 „Einführungsdatum“	2
1.2.2 Substanzeigenschaften	4
1.2.3 Marktdaten	4
1.2.4 Stammbäume	9
1.2.5 Markteintritt Generika	10
1.2.6 Archivrecherche	10
2. Innovationen in der Pharmazie	11
2.1 Begriffsursprung	11
2.2 Innovationsprozess	13
2.3 Innovationsarten	16
2.4 Innovationstiefe	18
2.4.1 Radikale Innovation	18
2.4.2 Inkrementelle Innovation.....	19
2.4.3 Scheininnovation	21
2.4.4 Me-too	22
2.4.5 Imitation.....	23
2.5 Zeitpunkt des Markteintrittes als Erfolgsfaktor	25
2.6 Weitere Innovationsbegriffe	28
2.6.1 Pharmazeutische Innovation	28
2.6.2 Disruptive Innovation	30
2.6.3 Best-in-class.....	31
2.6.4 Blockbuster.....	32
2.6.5 Ähnliches Arzneimittel	32
2.6.6 Breakthrough.....	32
2.7 Innovation als wirtschaftliche Chance	33
2.8 Was macht ein Arzneimittel so erfolgreich? - Kriterien für Arzneimittelinnovationen	33
2.9 Innovationsfördernde und -hemmende Rahmenbedingungen	36
2.9.1 Unternehmer	36
2.9.2 Unternehmensgröße.....	37
2.9.3 Patente und die Pharmaindustrie.....	39
3. Arsphenamine	44
3.1 Die Entwicklung der ersten Arsphenamine	44
3.1.2 Weitere Vertreter der Arsphenamine	48
3.2 Vergleichende Betrachtung der Arsphenamine	51
3.2.1 Chemie.....	51
3.2.2 Physikochemische Eigenschaften	52
3.2.3 Indikation	52
3.2.4 Wirksamkeit und Dosierung.....	53

3.2.5 Applikation.....	54
3.3 Markterfolg der Arsphenamine	54
4. Sulfonamide	61
4.1 Die Entwicklung der ersten Sulfonamide – die „Azo-Sulfonamide“	61
4.2 Weitere Vertreter der Sulfonamide	66
4.3 Vergleichende Betrachtung der Sulfonamide	71
4.3.1 Eigenschaften und Wirkmechanismus	71
4.3.2 Wirkspektrum und Resistenzen	71
4.3.3 Indikation	72
4.3.4 Applikation.....	73
4.3.5 Pharmakodynamik.....	73
4.3.6 Pharmakokinetik.....	74
4.4 Markterfolg der Sulfonamide.....	76
4.4.1 Orale Sulfonamide.....	76
4.4.2 Topische Sulfonamide	83
5. Glucocorticoide	85
5.1. Die Entwicklung der ersten Glucocorticoide	85
5.2. Weitere Vertreter der Glucocorticoide.....	87
5.2.1 Prednisolon und Prednison.....	87
5.2.2 Hydrocortison	88
5.2.3 Dexamethason	89
5.2.4 Triamcinolon.....	90
5.2.5 Methylprednisolon	90
5.2.6 Methylprednisolon	91
5.2.7 Betamethason	91
5.2.8 Prednicarbat.....	92
5.2.9 Mometason.....	92
5.3 Vergleichende Betrachtung der Glucocorticoide	94
5.3.1 Chemie.....	94
5.3.2 Pharmakodynamik.....	95
5.3.3 Systemische Glucocorticoide.....	96
5.3.4 Lokal anzuwendende Glucocorticoide	100
5.4 Markterfolg der Glucocorticoide	107
5.4.1 Systemische Glucocorticoide	107
5.4.2 Topische Glucocorticoide	111
5.4.2.1 Glucocorticoide zur Anwendung auf der Haut.....	111
5.5 Exkurs: Innovationsstrategien der pharmazeutischen Industrie des 20. Jahrhundert am Beispiel der Glucocorticoidentwicklung Mercks	117
5.5.1 Produkt	117
5.5.1.1 Inspirationsquellen in der Glucocorticoidentwicklung Mercks.....	118
5.5.1.2 Verbesserung der produktspezifischen Eigenschaften.....	123
5.5.1.3 Schlussfolgerung	125
5.5.2 Promotion	125
5.5.2.1 Gewinnung neuer Märkte	126
5.5.2.2 Gewinnung neuer Kunden	126
5.5.2.3 Gewinnung neuer Kunden durch Abwerben	127

6. Benzodiazepine	128
6.1. Die Entwicklung der ersten Benzodiazepine.....	128
6.2. Weitere Vertreter der Benzodiazepine	129
6.2.1 Diazepam	129
6.2.2 Oxazepam	129
6.2.3 Nitrazepam	130
6.2.4 Medazepam.....	131
6.2.5 Flurazepam	131
6.2.6 Bromazepam	131
6.2.7 Brotizolam	131
6.2.8 Lorazepam	132
6.2.9 Flunitrazepam.....	132
6.2.10 Midazolam	133
6.3 Vergleichende Betrachtung der Benzodiazepine.....	136
6.3.1 Einteilung	136
6.3.2 Chemie.....	137
6.3.3 Pharmakokinetik.....	138
6.4 Markterfolg der Benzodiazepine	145
6.4.1 Hypnotika	152
6.4.2 Hypnotika	157
7. Betablocker	159
7.1 Die Entwicklung der ersten Betablocker	159
7.2. Weitere Vertreter der Betablocker	161
7.2.1 Propranolol	161
7.2.2 Pindolol	162
7.2.3 Practolol	162
7.2.4 Atenolol	163
7.2.5 Metoprolol.....	163
7.2.6 Bisoprolol	164
7.2.7 Carvedilol	164
7.2.8 Nebivolol	165
7.3 Vergleichende Betrachtung der Betablocker	167
7.3.1 Wirkmechanismus	167
7.3.2 Indikation	167
7.3.3 Chemie.....	167
7.3.4 β_1 -Selektivität	170
7.3.5 Partielle agonistische Aktivität	172
7.3.6 Membranstabilisierende Aktivität	174
7.3.7 Vasodilatierende Eigenschaften	175
7.3.8 Affinität	175
7.3.9 Wirkstärke	176
7.3.10 Pharmakokinetik.....	176
7.4 Markterfolg der Betablocker.....	182
8. Ergebnisse und Diskussion.....	193
8.1 Definitionen	193
8.1.1 Folgesubstanzen	195
8.1.2 <i>Overtaking innovation</i>	195

8.2 Welche Substanzen waren die ersten Vertreter auf dem Markt?	195
8.3 Welche Substanzen waren die beliebtesten Vertreter auf dem Markt?	196
8.3.1.1 Arsphenamine	197
8.3.1.2 Sulfonamide	199
8.3.1.3 Glucocorticoide.....	201
8.3.1.4 Benzodiazepine	205
8.3.1.5 Betablocker	210
8.4 Durchbruchinnovation vs. Folger – Ergebnis und Hypothesengenerierung	212
8.5 Überprüfung der Hypothese	216
8.5.1 Nasale Glucocorticoide.....	216
8.5.2 Inhalative Glucocorticoide.....	217
8.5.3 Protonenpumpeninhibitoren.....	219
8.6 Plausibilitätsprüfung der Daten und Ergebnisse	221
8.7 Diskussion	223
8.8 Ausblick	227
8.8.1 Definition Sprunginnovation	227
8.8.2 Überblick und Zusammenhang unterschiedlicher Innovationsbegriffe.....	230
9. Zusammenfassung	234
10. Anhang A	236
A.1 – Arsphenamine	236
A.1.1 Salvarsan	236
A.1.2 Neosalvarsan	249
A.1.3 Kupfersalvarsan	252
A.1.4 Salvarsan-Natrium	253
A.1.5 Sulfoxylsalvarsan	254
A.1.6 Silbersalvarsan	254
A.1.7 Neosilbersalvarsan.....	256
A.1.8 Myosalvarsan.....	256
A.1.9 Solu-Salvarsan.....	257
A.2 – Sulfonamide	260
A.2.1 N ⁴ -Substitutionsprodukte.....	260
A.2.2 N ¹ -substituierte Sulfanilamide (ohne Heterozyklen).....	260
A.2.3 Diaminodiphenylsulfone	266
A.2.4 N ¹ heterozyklisch substituierte Sulfonamide.....	267
A.2.5 Benzylamin-4-sulfonamid/ Homosulfanilamid	274
A.2.6 „Neue“ Sulfonamide nach 1948.....	275
A.2.7 Kombinationen	278
A.3 – Glucocorticoide	280
A.3.1 Prednison.....	280
A.3.2 Prednisolon	281
A.3.3 Hydrocortison.....	310
A.3.3 Andere Glucocorticoid-Derivate.....	315
A.4 – Benzodiazepine	316
A.4.1 1,4 - Derivate	316
A.4.2 1,5-Benzodiazepine	372
A.4.3 2,3-Benzodiazepine	376
A.4.4 Prodrugs	376

A.5 – Betablocker	378
A.5.1 Propranolol.....	378
5.1.1 Betablocker mit Substituenten an Position 2' des Benzolrings	378
A.5.1.2 Betablocker mit Substituenten an Position 4' des Benzolrings.....	384
A.5.1.3 6-Heterozyklisch substituierte Betablocker	395
A.5.1.4 5-Heterozyklisch substituierte Betablocker	398
A.5.1.5 Timolol	403
A.5.2 Sotalol.....	404
A.5.3 Nebivolol	405
A.5.4 Weitere β -Adrenozeptor-Antagonisten	407
A.7 – Daten	408
A.7.1 Salvarsan:	408
A.7.2 Orale Sulfonamide	409
A.7.3 Glucocorticoide	410
A.7.4 Benzodiazepine	413
A.7.5 Betablocker	415
A.7.6 Protonenpumpeninhibitoren	417
11. Quellen und Literaturverzeichnis	418
11.1 Ungedruckte Quellen, benutzte Archive	418
11.2 Gedruckte Quellen	418
Promotion am FB 14	480
Danksagung	481
Lebenslauf	Error! Bookmark not defined.
Index	482

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Der Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen bildete ein Vortrag des bekannten Frankfurter Pharmakologen Ernst Mutschler (geb. 1931) am 10. Februar 2004 mit dem Titel „Analog-Präparate – entbehrlich oder (auch) therapeutischer Fortschritt?“¹. Er setzte sich am Beispiel zahlreicher Wirkstoffklassen mit der Frage auseinander, ob und in wie fern sogenannte Analogpräparate neben eigentlichen Innovationen für die Arzneimitteltherapie einen Nutzen mit sich bringen, obwohl ihnen zum Zeitpunkt ihrer Einführung nur ein geringer Innovationsgrad zugebilligt wurde. Er schlussfolgerte:

„Medizinischer Fortschritt vollzieht sich – relativ selten – in großen und – wesentlich häufiger – in kleinen Schritten. Dies gilt nicht zuletzt auch für die Arzneimittelforschung. In zahlreichen Fällen waren bzw. ist das eigentliche Innovatorpräparat noch nicht das Optimum in der entsprechenden Arzneistoffklasse. (...) Bei Analogpräparaten ist (...) in jedem Einzelfall, d.h. bei jedem neuen Wirkstoff, zu prüfen, ob ein pharmakodynamischer und/oder ein pharmakokinetischer Fortschritt vorliegt oder nicht.“

In dieser Arbeit soll anhand einiger Arzneimittelgruppen beleuchtet werden, ob und in wie weit sich diese, aus langjähriger Erfahrung erwachsene Aussage historisch tatsächlich belegen lässt. Hierzu werden fünf Substanzklassen gewählt, die zwischen Anfang und Mitte des 20. Jahrhunderts in die Therapie eingeführt wurden. Es soll zunächst aufgezeigt werden, welche Derivate wann in den Markt eingeführt wurden und welche schließlich den größten Marktanteil erobern konnten. Des Weiteren soll untersucht werden, ob bestimmte pharmakodynamische, pharmakokinetische oder anwendungsbezogene Substanzeigenschaften regelhaft zum Erfolg eines Arzneistoffes beitragen. Ein weiterer Aspekt, der zunächst nur beispielhaft beleuchtet werden kann, ist der Umgang der pharmazeutischen Industrie mit dem Phänomen „Innovation“ als wirtschaftlicher Erfolgsfaktor. Im Sinne eines Ausblicks war es letztlich reizvoll, eine auf historischen Fakten basierende Neudefinition der Innovationsgrade von Arzneistoffen zu versuchen.

Für die Auswahl der Arzneistoffklassen war maßgeblich, dass sie eine wichtige Indikation adressieren und zahlreiche Derivate hervorgebracht haben. Der Untersuchungszeitraum bemisst sich folglich vom Anfang des 20. Jahrhunderts, als industriell gefertigte, chemisch definierte, hochpotente Wirkstoffe die Therapie zu bestimmen begannen, bis etwa zum letzten Drittel des 20. Jahrhunderts, als Preise und Kostenerstattungsfragen neben

¹ MUTSCHLER, E.: Analog-Präparate – entbehrlich oder (auch) therapeutischer Fortschritt? Vortrag in Frankfurt 20.2.2004, Ausdruck der Power-Point-Präsentation.

Substanzeigenschaften für den Markterfolg bestimmend wurden. Das etwa zeitgleiche Aufkommen von Generika erschwert die Analyse zusätzlich. Jüngere Marktdaten wurden ebenfalls erhoben und können wertvolle Informationen liefern, müssen aber unter Beachtung von Kosten- und Erstattungsaspekten sowie des Generikamarktes gesondert interpretiert werden. Als Stichproben wurden entsprechend folgende Arzneistoffklassen ausgewählt:

- Arsphenamine
- Sulfonamide
- Benzodiazepine
- Glucocorticoide
- Betablocker

1.2 Methoden

Innerhalb der untersuchten Arzneistoffklassen war es erforderlich, die Einführungsdaten der einzelnen Derivate zu eruieren, ihre Substanzeigenschaften im Detail zu beschreiben und Marktdaten zu ihrer tatsächlichen Verwendung zu generieren.

1.2.1 „Einführungsdatum“

Auf den ersten Blick mag erstaunen, dass es relativ schwierig ist, das „Einführungsdatum“ einer Substanz zweifelsfrei zu bestimmen und auch die seriöse pharmaziehistorische Literatur tut sich hier schwer. Jedoch ist die Bestimmung des Einführungsdatums unerlässlich, um die Arzneistoffe anhand ihrer Innovationstiefe beurteilen und um die Sprunginnovation identifizieren zu können.

Die deutschen Einführungsdaten wurden mit Hilfe der „Roten Liste“ eruiert. Hierfür wurden deren Bände ab 1958 systematisch durchgesehen. Das Jahr des ersten Auftretens eines Arzneistoffs in diesem Standardnachschlagewerk wurde als vorläufiges Einführungsdatum festgehalten. Die auf diese Weise eruierten deutschen Einführungsdaten wurden auf unterschiedliche Weise verifiziert. Während beispielsweise für die Arzneistoffklasse der Glucocorticoide durch Recherche in Industriearchivalien das Einführungsdatum bestätigt werden konnte, so wurde das Einführungsdatum der anderen Arzneistoffklassen mit Hilfe von Primär- und Sekundärliteratur verifiziert.² Für den Zeitraum von 1963 bis 2016 waren Daten aus dem Archiv des Institutes für medizinische Statistik (IMS) heranzuziehen. Auf diese Weise konnten die Einführungsdaten weiterhin bestätigt werden.

² Bei den Salvarsanen und den Sulfonamiden, die vor 1958 eingeführt worden sind, wurde ausschließlich Primär- und Sekundärliteratur verwendet, um eine Aussage über die jeweiligen Einführungsdaten treffen zu können.

Zusammenfassend kann das deutsche Einführungsdatum als das am besten geeignete Instrument angesehen werden, um die in dieser Arbeit betrachtete Fragestellung zu beleuchten und um festzulegen bei welchen Wirkstoffen es sich um den ersten Vertreter seiner Klasse handelte. Alternative Daten (Abb. 1.1) erwiesen sich, wie im Folgenden erläutert wird, als weniger geeignet.



Abbildung 1.1: Daten, die verwendet werden können, um zu bestimmen welcher Arzneistoff der erste seiner Klasse war

1.2.1.1 Zulassungsdatum

Ein weiteres Datum, das heutzutage gut eruiert werden kann, ist das Datum der Erstzulassung in einem wesentlichen Markt. Es wird von der ICH als sogenanntes *birth date of a drug* bezeichnet, da zu diesem Zeitpunkt das Arzneimittel erstmalig verkehrsfähig wird. Problematisch ist die Verwendung dieses Datums für die hier vorgenommenen Betrachtungen aus zweierlei Gründen. Das *birth date of a drug* beschreibt, wann ein Arzneimittel erstmals weltweit zugelassen worden ist. Es werden keine Unterscheidungen zwischen einzelnen Ländern vorgenommen. Hierfür müssten die Daten der Erteilung der jeweiligen nationalen Zulassungen verwendet werden, um herauszufinden, welches Arzneimittel wann in Deutschland verkehrsfähig wurde. Allerdings ist auch die Betrachtung der Erteilung der nationalen Zulassungen in Deutschland nicht unproblematisch. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Arzneimitteln, die ab 1910 in den Markt eingeführt worden sind. Eine Arzneimittelzulassung im heutigen Sinne gibt es erst seit Inkrafttreten des zweiten Arzneimittelgesetzes 1976. Dies führt dazu, dass das Datum der Zulassungserteilung nicht für alle Arzneistoffe vorliegt und somit nicht verwendet werden kann.

1.2.1.2 Datum der Patentanmeldung

Im Gegensatz zum Datum der ersten Synthese kann das Datum der Patentanmeldung einfach eruiert werden, da es in jeder Patentveröffentlichung angegeben wird. Allerdings kann nicht vom Zeitpunkt seiner Erteilung auf den Zeitpunkt seiner Erfindung geschlossen werden. In Europa werden Patente an denjenigen vergeben, der das Patent erstmalig anmeldet.³ Es kann folglich dazu kommen, dass der Hersteller, der die Erfindung tatsächlich geschaffen hat, nicht von dem Ausschließlichkeitsrecht Gebrauch machen kann, da dasselbe

³ Sogenanntes first-to-file-Prinzip.

oder ein ähnliches Patent von einem anderen Hersteller früher angemeldet worden ist. Zudem werden Patente gewöhnlich für Substanzen in der Forschungspipeline angemeldet. Demnach kann weder darauf geschlossen werden, ob das entsprechende Arzneimittel auf den Markt eingeführt wurde noch wann dies der Fall war.

1.2.1.3 Datum der Erstsynthese

Das Datum der ersten Synthese ist geeignet um sich einen Überblick darüber zu verschaffen, welcher Arzneistoff wann entwickelt worden ist und auch um einen Eindruck zu erlangen, welcher Arzneistoff der erste seiner Klasse war. Allerdings birgt die Verwendung dieses Datums auch zahlreiche Probleme. Zum einen müsste man, wenn man einzig vom Datum der ersten Synthese ausgeht, auch alle Entwicklungskandidaten in die Recherchen mit einbeziehen. Dies führt zu einer großen Menge an Daten, deren Auswertung für die hier vorliegende Fragestellung nicht relevant ist. Zudem können derartige Daten nur äußerst schwierig bestimmt werden, versuchen doch pharmazeutische Hersteller, solche Informationen der breiten Öffentlichkeit und somit den Wettbewerbern vorzuenthalten. In öffentlich zugänglichen Medien sind solche Informationen demnach nicht oder nur spärlich vorhanden. Sie könnten allenfalls in Industriearchiven wie beispielsweise in Laborjournalen der einzelnen pharmazeutischen Unternehmer gefunden werden.

1.2.2 Substanzeigenschaften

Die Substanzeigenschaften der einzelnen Derivate sind mit Hilfe internationaler Nachschlagewerke wie z.B. Martindale: *The Extra Pharmacopoeia*, der heute verfügbaren Fachinformationen sowie mit einschlägiger Fachliteratur, inklusive Veröffentlichungen und klinischen Studien, eruiert worden. Im Anschluss sind die jeweiligen Substanzeigenschaften verglichen worden. Detaillierte Beschreibungen der einzelnen Derivate und ihrer Substanzeigenschaften sind im Anhang dieser Arbeit zu finden.

1.2.3 Marktdaten

In der vorliegenden Arbeit sind hauptsächlich Daten von QuintilesIMS^{TM4} verwendet worden. QuintilesIMSTM führt eine Vollerhebung beim Großhandel durch und erfasst so laufend Arzneimittelabsätze und -umsätze, wobei Arzneimittelrückgaben durch negative Werte berücksichtigt werden. Für die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden die Jahre 1965 bis 2016 betrachtet. Während von 1965 bis 1989 nur Daten für Westdeutschland pro Jahr verfügbar waren, liegen hingegen für die Jahre ab 1995 Daten in einem anderen Zeitintervall, im sogenannten *moving annual total* MAT/Juli⁵ für Gesamtdeutschland vor. Der

⁴ QuintilesIMSTM ist ein auf Analysen im Pharma- und Gesundheitsbereich spezialisiertes Unternehmen. Es firmierte bis 2016 unter dem Namen IMS Health und änderte diesen 2016 nach der Fusion mit Quintiles zu QuintilesIMSTM.

⁵ Das *moving annual total* umfasst die vergangenen zwölf Monate. Dies bedeutet, dass unter dem Begriff MAT/Juli 2016 Daten von August 2015 bis Juli 2016 zusammengefasst werden. Es handelt

Hospitalmarkt wird in diesen Daten nicht wiedergegeben. Für die Datenauswertung herangezogen wurden die jeweiligen Dezemberjahrgänge der entsprechenden Jahressbände (DPM = der pharmazeutische Markt), in denen eine Aufsummierung über das Jahr zu finden war. Es wurde die Anzahl verkaufter Packungseinheiten je SKU⁶ identifiziert (Arzneimittel je Stärke und Packungsgröße) und die entsprechenden Absatzzahlen in Tabletten berechnet.

Alternativ zu den von QuintilesIMSTM abgefragten Marktdaten hätte man auch Marktdaten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) für die hier vorgenommene Analyse verwenden können. Diese erwiesen sich jedoch den Marktdaten von QuintilesIMSTM als unterlegen und für die Fragestellung in dieser Arbeit als weniger gut geeignet. Die Daten des WIdO entstammen dem jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report, der die Verordnungen der 3000 meistverordneten Arzneimittel des Jahres darstellt. Somit wird nicht der gesamte Arzneimittelmarkt wiedergegeben. Ebenfalls umfassen die vom WIdO zur Verfügung gestellten Daten lediglich die Jahre 1990 bis 2012. Da in der vorliegenden Arbeit allerdings der Schwerpunkt auf die Jahre gelegt werden soll, in denen noch keine Generika in den entsprechenden Arzneistoffklassen verfügbar waren, bietet sich die Verwendung der Daten des WIdOs nur eingeschränkt an. Ebenfalls umfassen diese Daten nur die Präparate, die zu Lasten der GKV abgegeben wurden, so dass auf Privatrezept abgegebene Arzneimittel sowie OTC-Präparate nicht enthalten sind. Obwohl man davon ausgehen kann, dass das Verschreibungsverhalten der Ärzte unverändert ist, unabhängig davon, ob ein Privat- oder ein Kassenrezept vorliegt, so bringen derartige Daten doch eine Unsicherheit mit sich, wenn man den gesamten Arzneimittelmarkt betrachten möchte. Ein weiterer Schwachpunkt besteht darin, dass die vom WIdO zur Verfügung gestellten Daten nur als Anzahl Packungen vorliegen.

1.2.3.1 Marktanteil

Die folgende Graphik gibt einen Überblick darüber, wie Innovationen gemessen werden können. Neben qualitativen sind auch quantitative Bewertungen möglich, wobei in der vorliegenden Arbeit der Marktanteil verwendet wird. Im Folgenden wird besprochen, weshalb welche Maßeinheit verwendet oder verworfen wurde. Das Schaubild soll der Orientierung dienen.

sich folglich ebenfalls um kumulierte Jahresmengen, allerdings mit dem Unterschied, dass das Jahr nicht mit Januar, sondern in diesem Fall mit Juli beginnt.

⁶ SKU ist die Abkürzung des englischen Begriffes *stock keeping unit* und kann synonym mit dem deutschen Begriff Artikelnummer gebraucht werden. Sie wird vergeben zur eindeutigen Identifizierung eines Artikels. Dies bedeutet, dass beispielsweise eine Packung Ramipril 100 mg 20 Tabletten eine andere Artikelnummer hat als Ramipril 100 mg 100 Tabletten. Es handelt sich um zwei unterschiedliche SKUs.

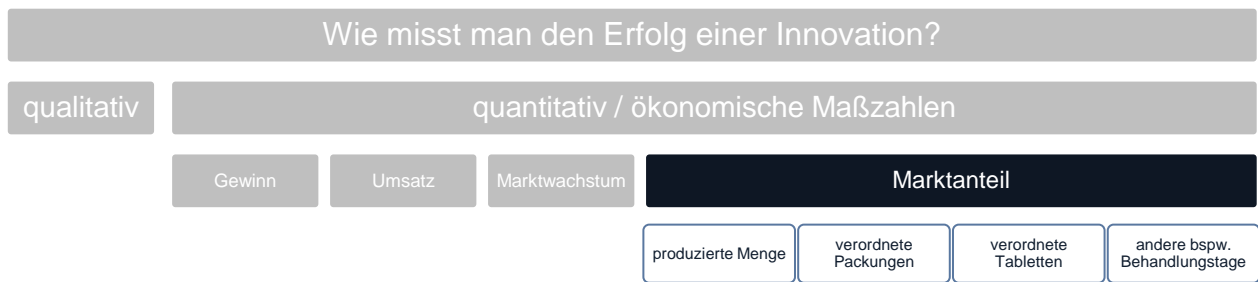


Abbildung 1.2: Maßzahlen zur Bestimmung des Marktanteils

Zur Betrachtung der Frage, welcher Arzneistoff der erfolgreichste seine Klasse ist, wird hier der Marktanteil als relative Größe verwendet. Dies hat den Vorteil, dass auch bei stark variierendem Absatz der gesamten Arzneistoffklasse ein Favorit identifiziert werden kann. Dem Marktanteil wird die Anzahl der Behandlungstage als absolute Zahl zugrunde gelegt. Es handelt sich hierbei um eine Maßzahl, die wie folgt berechnet wurde:

1.2.3.1.1 Behandlungstage

Die Anzahl der Behandlungstage berechnet sich aus der Anzahl der verkauften Tabletten pro Jahr, der definierten Tagesdosis (DDD)⁷ und der Stärke. Sie gibt an, wie viele Tage ein Patient mit der in diesem Jahr verkauften Menge an Tabletten behandelt werden könnte, eine Einnahme der empfohlenen Tagesdosis vorausgesetzt. Je größer diese Kennzahl ausfällt, umso häufiger ist das Arzneimittel verwendet worden. Durch Verwendung dieser, wenn auch sehr theoretischen Größe, sollen Probleme, die durch die Verwendung anderer Kennzahlen aufgeworfen werden, umgangen werden.

$$\text{Behandlungstage} = \frac{\text{Anzahl Tabletten [Stück]} \times \text{Stärke [mg]}}{\text{DDD} \left[\frac{\text{mg}}{\text{Tag}} \right]}$$

Die Maßzahl Behandlungstage bietet sich insbesondere als Kennzahl für oral oder inhalativ zu applizierende Arzneimittel an. Der Verbrauch von Arzneimitteln, die topisch angewandt werden, kann nicht in Behandlungstagen angegeben werden, da für diese keine DDD vorliegen. Aus diesen Gründen bleiben bei topisch zu applizierenden Wirkstoffen die Konzentration sowie die DDD unberücksichtigt. Man geht davon aus, dass die Darreichungsformen entsprechend konzentriert sind, um eine zufriedenstellende Arzneimitteltherapie zu garantieren.⁸ Außerdem wird die Annahme getroffen, dass

⁷ *Defined daily doses (DDD)* werden definiert als die angenommene mittlere Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. DDD ist eine rechnerische Größe, mit Hilfe derer sich Wirkstoffmengen miteinander vergleichen lassen. Nicht für alle Arzneistoffe sind DDDs von der WHO definiert worden. In diesem Fall wurden Normdosen verwendet. Wenn auch diese nicht verfügbar waren, wurde einschlägige Literatur verwendet und die empfohlene Tagesdosis für das größte Indikationsgebiet angenommen.

⁸ Sodass folglich weder eine Unter- noch eine Überdosierung vorliegt.

durchschnittlich dieselbe Menge Arzneimittel appliziert wird. Demnach kann die verkaufte Menge in Gramm als Indikator für den Absatz angenommen werden.

1.2.3.1.2 Marktanteilsberechnung mit Hilfe von Anzahl Tabletten

Alternativ hätte man den Marktanteil auch auf Basis der Tablettenanzahl berechnen können. Auch wenn diese Maßzahl in der Praxis häufig verwendet wird, um Marktanteile zu ermitteln, sind hiermit auch Probleme verbunden. Geht man beispielsweise davon aus, dass 365 Millionen Tabletten eines Betablockers A jährlich verordnet werden und dieser Betablocker die empfohlene Tagesdosis von 50 mg enthält, so können 1 Millionen Menschen ein Jahr lang mit diesem Betablocker behandelt werden. Von einem anderen Betablocker B hingegen werden ebenfalls 365 Millionen Tabletten jährlich verkauft. Allerdings enthält dieser nur 25 mg, statt der empfohlenen Tagesdosis von 50 mg. Es ist somit die Einnahme von 2 Tabletten täglich nötig, sodass nur 500.000 Menschen mit diesem Arzneistoff im Jahr behandelt werden können. Die Marktpenetration für Arzneimittel A ist demnach doppelt so groß, wie die von Arzneimittel B, obwohl dieselbe Menge an Tabletten jährlich verordnet wird. Dieses Beispiel veranschaulicht, dass es nicht ausreichend ist, den Marktanteil einzig auf Tabletten zu beziehen. Die empfohlene Tagesdosis sowie die Stärke der entsprechenden Tabletten sollten ebenfalls berücksichtigt werden, weshalb in der Arbeit von Behandlungstagen ausgegangen wird.

1.2.3.1.3 Marktanteilsberechnung mit Hilfe von Anzahl Packungen

Die Verwendung der Anzahl Packungen hat sich ebenfalls als ungeeignet erwiesen, um den Marktanteil zu bestimmen. So erscheint ein Arzneimittel A, von dem 5 Packungen á 20 Tabletten verordnet werden, erfolgreicher zu sein als ein Arzneimittel B, von dem nur eine Packung á 100 Tabletten verwendet wird. Aus diesen Gründen wird diese Kennzahl im Folgenden nur verwendet, um die entsprechende Berechnung in Tabletten und wiederum in Behandlungstage vorzunehmen. Sie geht somit indirekt in die Marktanteilsberechnung ein. Ein Vergleich der Anzahlen per se, ohne eine Umrechnung, kann jedoch die Daten verfälschen und wird aus diesen Gründen nicht verwendet.

1.2.3.1.4 Marktanteilsberechnung mit Hilfe von produzierter Menge

Bei QuintilesIMSTM waren Daten erst ab 1965 zu finden, sodass man sich für Arzneimittel, die vor dieser Zeit eingeführt worden sind, anderer Mittel bedienen musste. Für die Arzneistoffklasse der Arsphenamine wurde daher die produzierte Menge in kg als Maßzahl für den Marktanteil verwendet. Diese Kennzahl ist jedoch nicht optimal, da Arzneistoffe, die als Edukt für die Synthese eines anderen Derivates dienen, doppelt gezählt werden. So entsteht der irrtümliche Eindruck, dass das Arzneimittel, das als Edukt dient, das erfolgreichste war. Da für die Arsphenamine jedoch keine anderen Kennzahlen zugänglich

waren, wurde diese für deren Betrachtung verwendet. Für alle weiteren Arzneistoffklassen wird die produzierte Menge aus den genannten Gründen als Maßzahl nicht verwendet.

1.2.3.2 Weitere Möglichkeiten, um Innovationen zu messen

Zieht man den Marktanteil für die Beurteilung von Innovationen heran, so verwendet man eine quantitative Maßzahl. Diese ist qualitativen Instrumenten⁹ überlegen, da sie einfach miteinander verglichen werden können. Neben dem Marktanteil wäre auch ein Vergleich anderer ökonomischer Maßzahlen, wie beispielsweise der Gewinn¹⁰, der Umsatz oder das Marktwachstum¹¹ möglich gewesen (Abbildung 1.3).

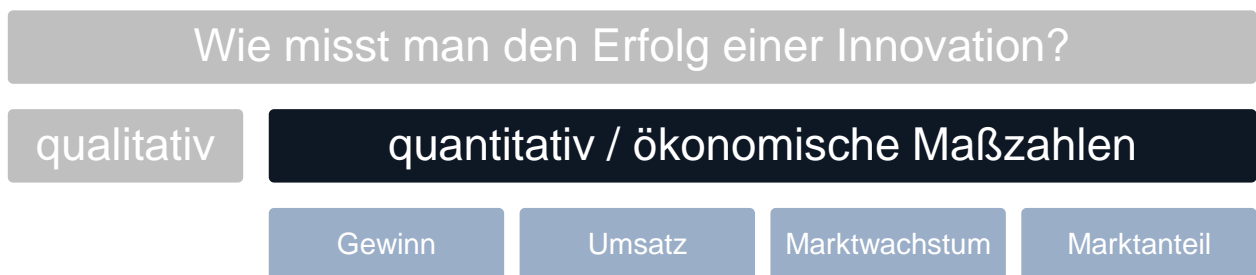


Abbildung 1.3: Maßzahlen zur Bestimmung des Erfolges von Arzneimittelinnovationen

Häufig wird der Umsatz verwendet, um beispielsweise die Top-10-Arzneimittel des jeweiligen Jahres zu bestimmen.¹² Allerdings können Vergleiche hinsichtlich des Umsatzes zu Fehlurteilen führen, wie das folgende Beispiel verdeutlichen soll: Von Arzneimittel A werden im Jahr 1 Millionen Tabletten mit einem Umsatz von 1 Millionen Euro verkauft. Bei Arzneimittel B hingegen spielt dieselbe Anzahl an Tabletten jährlich 2 Millionen Euro Umsatz ein. Man würde, wenn man den Umsatz als alleinige Kennzahl betrachtet, schlussfolgern, dass es sich bei Arzneimittel B um das monetär erfolgreichere Produkt handelt. Allerdings ist die Reichweite auf dem Markt, setzt man dasselbe Behandlungsintervall voraus, dieselbe. In diesem Fall ist die Umsatzdifferenz rein durch den unterschiedlichen Preis getrieben, da der Preis jedoch für die hier vorgenommenen Betrachtungen vorerst von nachgeordneter Bedeutung ist, wird in der vorliegenden Arbeit der Umsatz nicht als Maßzahl zur Bestimmung einer Innovation verwendet.

⁹ Diese betrachten beispielsweise den Gewinn an Lebensqualität für einzelne Patienten, oder auch den Nutzen einer einzelnen Arzneimitteltherapie.

¹⁰ Für den Unternehmer selbst ist der Gewinn einer der bedeutendsten Kennzahlen. Er bietet sich für die hier vorgenommenen Betrachtungen jedoch nicht an, da er keine Aussage über die Durchsetzungsfähigkeit am Markt macht.

¹¹ Das Marktwachstum trifft eine Aussage darüber, inwiefern sich der Gesamtmarkt beispielsweise für eine gewisse Indikation verändert. Um unterschiedliche Arzneistoffe miteinander zu vergleichen, ist diese Maßzahl hingegen nicht geeignet.

¹² Siehe Kapitel 2.

1.2.4 Stammbäume

Die Abfolge der Derivate einzelner Wirkstoffklassen kann nach Art von Stammbäumen dargestellt werden, wie es in dieser Arbeit auch geschieht. Sie wurden anhand zweier Aspekte generiert. Der erste Aspekt betrifft den Zeitpunkt des Markteintritts, der zweite Aspekt die chemische Struktur. Demnach sind ältere Substanzen weiter oben zu finden als neuere Substanzen. Die Stammbäume zeigen nicht, welche Substanz nach welchem Vorbild synthetisiert worden ist, vielmehr wird ein chemischer Zusammenhang zwischen den einzelnen Derivaten gezeigt. Im Anhang werden die Substanzen entlang des Stammbaumes, von oben nach unten, also in der Reihenfolge ihrer Markteinführung, und von links nach rechts behandelt. Der Stammbaum soll zur Orientierung innerhalb der Kapitel dienen, sowie die strukturellen Beziehung zwischen den Substanzen wiedergeben.

In der Literatur finden sich andere Einteilungen, die sich meist an der Pharmakologie orientieren. Für die Klasse der Betablocker beispielsweise wird oftmals eine Einteilung hinsichtlich der Selektivität vorgenommen.¹³ In Lehrbüchern der medizinischen Chemie hingegen orientiert man sich sowohl an der Selektivität als auch an chemischen Strukturen. Hier werden Metoprolol, Betaxolol, Bisoprolol, Practolol, Acebutolol und Atenolol den „ β_1 -selektive(n) Wirkstoffe(n) mit N-Isopropylgruppe und Ether- oder Amidstruktur in der Seitenkette in Position 4' am Aromaten“¹⁴ zugeordnet. Weitere Einteilungen sind folgende:

- „vorwiegend β_1 -selektive Wirkstoffe mit N-Isopropyl- oder N-*tert*-Butylgruppe und Ester- oder Harnstoffstruktur in der Seitenkette in 4'-Position (Esmolol, Celiprolol, Talinolol) (...)
- nicht selektive Beta-Blocker mit N-Isopropylgruppe und Substituent in Position 2' oder Mehrfachsubstitution am Aromaten (Alprenolol, Oxprenolol, Metipranolol) (...)
- nicht selektive Beta-Blocker mit N-Isopropyl- und heteroaromatischer Arylstruktur (Pindolol, Mepindolol und Carazolol) (...)
- nicht selektive Beta-Blocker mit N-*tert*-Butylgruppe und Substituenten in 2' Position oder 2',5'-Substitution am Aromaten“(Bunitrolol, (S)-Penbutolol, Bupranolol) (...)
- nicht selektive Beta-Blocker mit N-*tert*-Butylgruppe und buzyklischen Arylgruppen (Tertatolol, Carteolol) (...)
- Bopindolol, Carvedilol, S-Timolol“¹⁵

¹³ Unselektive sowie β_1 -selektive Betablocker. Vgl. MUTSCHLER / GEISSLINGER / KROEMER / MENZEL / RUTH (2013), 328-329.

¹⁴ STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 219.

¹⁵ STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 220-221.

1.2.5 Markteintritt Generika

Der Markteintritt der Generika wurde mit Hilfe der Roten Liste sowie mit Hilfe der Daten von QuintilesIMS™ retrospektiv bestimmt. Dabei wurde die Annahme getroffen, dass es sich erst um einen generischen Markteintritt handelt, sobald drei oder mehr Präparate¹⁶ desselben Wirkstoffs verfügbar sind. Auf diese Weise soll verhindert werden, dass bereits von Generikawettbewerb gesprochen wird, wenn beispielsweise eine zweite Lizenz vergeben wurde oder ein Co-Branding stattfand.

1.2.6 Archivrecherche

Die Innovationsstrategien der deutschen pharmazeutischen Industrie wurden am Beispiel der Glucocorticoidentwicklung Mercks beleuchtet. Hauptbestandteil dieser Arbeit bilden jedoch Daten, die im Archiv von QuintilesIMS™ eruiert worden sind. Ergänzend wurden weitere Archive bemüht um Einführungs- und Marktdaten zu eruiieren.

¹⁶ derselben Applikationsart.

2. Innovationen in der Pharmazie

Der Begriff der Innovation wird in nahezu jeder Branche verwendet und ist ein gern genutzter Begriff in Werbung und Marketing. So wirbt beispielsweise Nissan mit dem Slogan „Innovation, die begeistert“¹⁷, Philipps assoziiert mit dem Slogan „Innovation and you“¹⁸, dass Innovation für jedermann verfügbar sei, und CareFusion versprach auf der Expopharm 2014 „immer eine Innovation voraus“ zu sein.¹⁹

Doch was genau ist eine Innovation? Was macht diese aus und welchen Einfluss hat sie, insbesondere auf den Arzneimittelmarkt?

Mit diesen Fragen beschäftigt sich die folgende Arbeit, hauptsächlich soll es allerdings um die Frage gehen, welche Innovationen sich auf dem Arzneimittelmarkt durchsetzen können und weshalb. Was macht eine Innovation marktfähiger als eine andere und weshalb werden die einen Innovationen zum Blockbuster, während andere kaum eine Bedeutung haben?

Zur Klärung dieser Fragen ist es erforderlich, zunächst einen Überblick über Definitionen und Inhalte des Innovationsbegriffs zu geben. Im ersten Teil dieses Kapitels werden daher die entsprechenden Innovationsterminologien im allgemeinen Kontext erläutert, anschließend wird eine Verbindung zum Arzneimittelmarkt hergestellt. Der zweite Teil setzt sich mit den Kriterien, die für die Durchsetzbarkeit am Markt verantwortlich sein können, auseinander und stellt diese vor, wobei eine Schlussfolgerung erst im letzten Kapitel dieser Arbeit und nach ausführlicher Besprechung einzelner Arzneistoffklassen gezogen wird.

2.1 Begriffsursprung

Obwohl der Begriff der Innovation ein moderner Terminus zu sein scheint, gehen seine Wurzeln weit zurück. Von *innovatio* im Sinne einer Erneuerung bzw. Veränderung wird erstmalig im Kirchenlatein um 400 n. Chr. gesprochen. Dieser Begriff leitet sich von dem lateinischen Wort *novus* (neu) ab. Dass dieser Ausdruck im technisch-ökonomischen Kontext 1915 in den Rechtschreibduden und auch in den heutigen Sprachgebrauch einging, ist Josef Alois Schumpeter (1883–1950)²⁰ zu verdanken.²¹ In seinem Werk „Die Theorie der

¹⁷ NISSAN CENTER EUROPE GMBH (2014).

¹⁸ KONINKLIJKE PHILIPS N.V. (2015).

¹⁹ CAREFUSION GERMANY GMBH (2014).

²⁰ Josef Alois Schumpeter war ein österreichischer Ökonom, der im Jahre 1901 sein Studium der Rechtswissenschaft an der Wiener Universität begann. Die Wirtschaftswissenschaften waren zu dieser Zeit ein Teilgebiet dieses Studienfaches. Im Laufe seines Lebens veröffentlichte er viele Werke, auf die noch heute zahlreiche („neo-Schumpetersche“) Strömungen zurückgehen. Hauptsächlich beziehen sich diese auf seine Hypothesen hinsichtlich der Innovationstheorie, des unternehmerischen Verhaltens sowie mathematisch orientierter Entwicklungsmodelle. Vgl. BASS (1998), 5,22.

wirtschaftlichen Entwicklung“ aus dem Jahre 1912 definierte Schumpeter Innovationen erstmals im heute gebräuchlichen Sinne.

Für Schumpeter ist eine Innovation keine bloße Neuerung, vielmehr bezieht er sich in seinen Hypothesen auf die „Durchsetzung“²² dieser Neuerungen, womit einhergeht, dass besonderer Wert auf die Abgrenzung zwischen Erfindung (Invention) und Innovation gelegt wird. Während durch eine Invention eine neuartige Problemlösung geschaffen wird, bezieht sich der Begriff Innovation auch auf deren Verbreitung im Markt. Von einer Innovation nach Schumpeter kann demnach erst dann gesprochen werden, wenn die Erfindung kommerziell nutzbar ist und sich auf dem Markt bereits durchgesetzt hat. Invention und Innovation unterscheiden sich darin, dass die Innovation vom Unternehmen selbst generiert wird, die Invention auch außerhalb des Unternehmens, beispielsweise in Forschungseinrichtungen wie Universitäten, entstehen kann.²³ Diese Abgrenzung Schumpeters ist theoretisch und kann in der Praxis nur schwer geleistet werden, weshalb im ökonomischen Sprachgebrauch auch von „Innovation in einem weiteren Sinn, die die Invention mit einschließt“ gesprochen wird.²⁴

Die aktuelle Definition des Duden hingegen versteht eine Innovation als „Realisierung einer neuartigen, fortschrittlichen Lösung für ein bestimmtes Problem, besonders die Einführung eines neuen Produkts oder die Anwendung eines neuen Verfahrens“.²⁵ Die Diffusion im Markt findet in dieser Definition demnach keine Berücksichtigung, dennoch wird eine klare Abgrenzung zur Erfindung vorgenommen, da die Realisierung oder auch Anwendbarkeit als entscheidendes Merkmal aufgeführt wird.

²¹ Vgl. WEBER (2002), 1.

²² SCHUMPETER (1934), 100.

²³ Vgl. BESSAU / LENK (1990), 6, sowie MÜNNICH (1997), 77.

²⁴ Vgl. BESSAU / LENK (1990), 6.

²⁵ Vgl. DUDEN (2014).

2.2 Innovationsprozess

Der typische Innovationsprozess wird in der Betriebswirtschaft in drei Phasen unterteilt (Abbildung 2.1):



Abbildung 2.1: Der Innovationsprozess

Die Inventionsphase ist die erste und meist längste dieser drei Phasen. Hier finden Forschung und Entwicklung statt. Es müssen Ideen generiert, unterschiedliche Prototypen entwickelt und diese solange optimiert werden, bis schließlich ein Endprodukt entstanden ist. Darauf folgt die Innovationsphase, die mit der Markteinführung beginnt. Das Produkt wird erstmalig wirtschaftlich verwertet und es entscheidet sich, ob die Invention tatsächlich wirtschaftlich rentabel ist und somit zur Innovation im Schumpeterschen Sinne wird. In der letzten Phase, der sogenannten Imitationsphase, verbreitet sich die Innovation insofern zwischen den einzelnen Wirtschaftssubjekten, als dass sie von anderen Unternehmen kopiert wird. Die Innovation hat sich zu diesem Zeitpunkt so weit auf dem Markt verbreitet, dass alle wirtschaftlichen Anwendungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind.²⁶

Zu Beginn des Innovationsprozesses kann das entsprechende Produkt keinerlei Marktanteil verzeichnen, da es sich um eine Erfindung handelt, die zunächst keine Anwendung im Markt findet. Mit der Markteinführung und somit während der Innovationsphase steigt der Marktanteil kontinuierlich, bis er ein Maximum erreicht. Zu diesem Zeitpunkt endet die Innovations- und beginnt die Imitationsphase. In dieser kommt es üblicherweise nicht zu einer weiteren Steigerung des Marktanteils, vielmehr wird dieser zwischen den unterschiedlichen Marktteilnehmern aufgeteilt.

Die Einteilung in die beschriebenen drei Phasen ist auch für die Pharmabranche zutreffend, die einzelnen Phasen haben jedoch unterschiedliche Komplexität und Länge.

²⁶ Vgl. BESSAU / LENK (1990), 7.

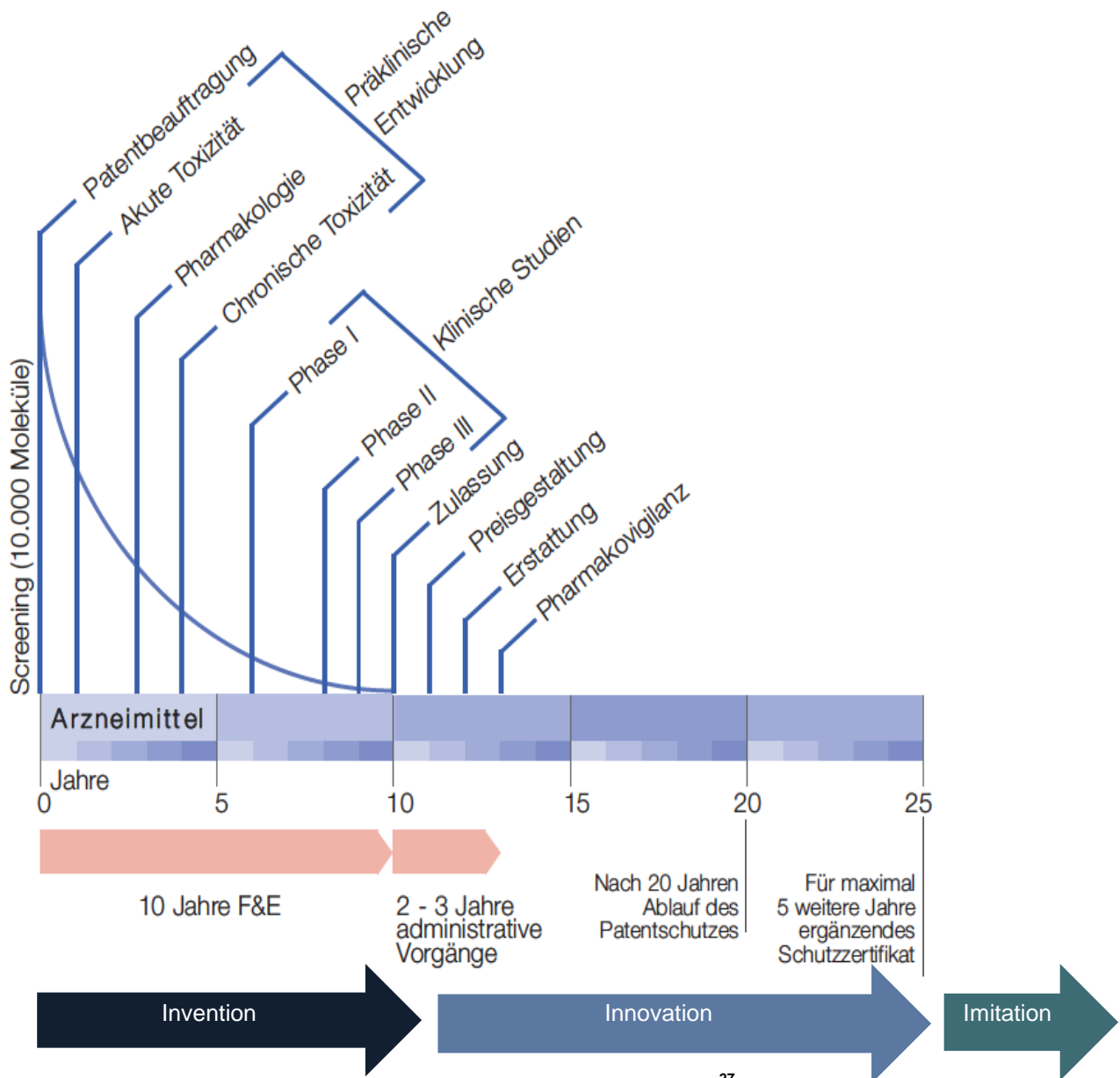


Abbildung 2.2: Der Innovationsprozess der pharmazeutischen Industrie ²⁷

Die Inventionsphase, die durchschnittlich acht bis zwölf Jahre dauert, beginnt mit der Suche und Identifikation eines Targets, meist eines Enzymes oder Rezeptors, das direkt in einen Krankheitsprozess eingebunden ist, und durch dessen Funktionsbeeinflussung man sich einen therapeutischen Effekt erhofft. Ist ein solches Target gefunden, so beginnt der Screening-Prozess. Tausende Substanzen werden gesucht, synthetisiert und hinsichtlich ihrer Beeinflussung des Targets untersucht.²⁸ Substanzen, die eine Funktion am Target auslösen können, werden als Hit-Substanzen bezeichnet und dienen als Grundlage für die weitere Arzneistoffentwicklung. Die chemische Struktur der Hits wird solange modifiziert und optimiert, bis schließlich ein geeigneter Arzneistoffkandidat gefunden ist. Dieser soll sich,

²⁷ BPI, 2013.

²⁸ Vgl. SAMS-DODD (2005), 139-147 sowie TERSTAPPEN / REGGIANI (2001), 23-26 und KNOWLES / GROMO (2003), 63-69.

neben der Selektivität, durch zahlreiche weitere Stoffeigenschaften auszeichnen, um als Arzneistoff anwendbar zu sein.²⁹ Im Anschluss und parallel zu dieser Entwicklung finden die ersten präklinischen Studien statt, in denen die Substanzen bzw. Wirkstoffe zunächst *in vitro* und später auch an Tieren getestet und hinsichtlich ihrer akuten und chronischen Toxizität untersucht werden. Der präklinischen Entwicklung folgen klinische Studien. In Phase I wird das neuartige Arzneimittel zunächst an gesunden Probanden im Hinblick auf seine Pharmakokinetik und Verträglichkeit untersucht. Die galenische Optimierung der Arzneiform findet während des gesamten präklinischen und frühen klinischen Entwicklungsprozesses statt. Der Phase I schließt sich die Phase-II-Studie an, in der der Arzneistoff erstmals an einem kleinen Patientenkollektiv angewandt wird, um Wirkung und Dosierung genauer zu studieren. Im Anschluss daran findet eine breit angelegte Phase-III-Studie mit meist hunderten von Patienten statt. Während dieser Untersuchung, die viele Jahre andauern kann, werden Arzneimittelwirkungen und -wechselwirkungen an einem breiten Patientenkollektiv untersucht. Den klinischen Studien schließt sich nach behördlicher Prüfung aller Unterlagen die Zulassung an. Die Inventionsphase endet schließlich mit der Markteinführung.³⁰

Die Innovationsphase, die mit der Markteinführung beginnt und solange anhält, bis der Marktanteil des Arzneimittels keine nennenswerten Wachstumsraten mehr generiert, dauert bei Arzneimitteln aufgrund des Patentschutzes von 20 Jahren plus eventuell erteilten Schutz-zertifikaten circa 10 bis 15 Jahre. In dieser Zeit ist das neue und innovative Arzneimittel unter Patentschutz verkehrsfähig, kann also 10 Jahre lang verhältnismäßig hohe Gewinne generieren, um so die Forschungs- und Entwicklungskosten des pharmazeutischen Unternehmers wieder einzuspielen. Dies bedeutet allerdings nicht, dass der gesamte Marktanteil auf dieses eine Produkt entfällt, ist es doch bei Arzneimitteln häufig der Fall, dass Strukturanaloga des ursprünglichen Moleküls, ebenfalls unter Patentschutz stehend, nur wenige Monate später Marktreife erlangen. Nach Ablauf aller Patente folgt der Innovationsphase die Imitationsphase, deren Länge stark von der Arzneimittelklasse abhängig ist. In dieser kommt es zum Markteintritt der Generikahersteller. Diese bringen eine Wirkstoffkopie auf den Markt, indem sie dasselbe Molekül preisgünstiger vermarkten, was zur Folge hat, dass die Umsätze des Originals sinken (Abbildung 2.3).³¹

²⁹ Vgl. SMITH (2002), 453-455.

³⁰ Vgl. SCHUH / RUDOLF / RIESNER (2014), 17.

³¹ Vgl. KIEWEL / ROSTALSKI (2000), 70 sowie ECKSTEIN (2013), 67-71.

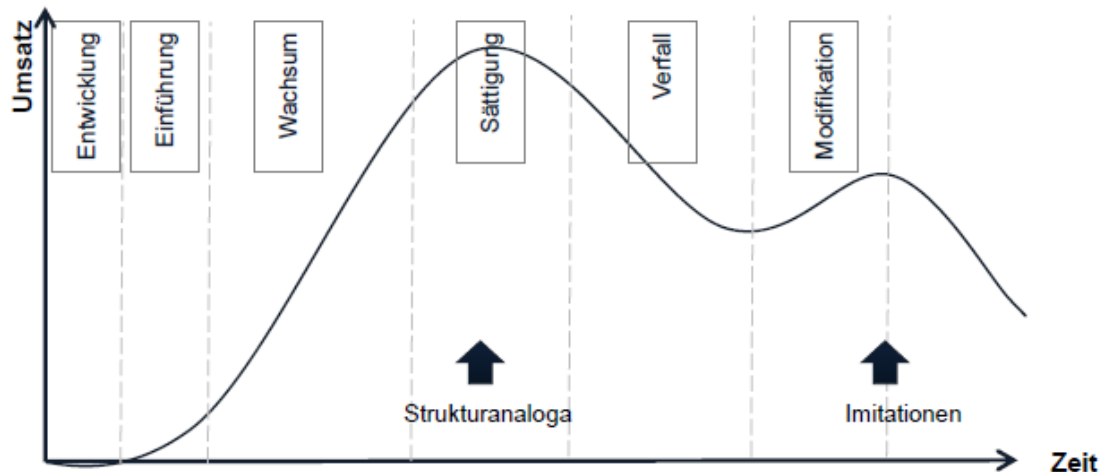


Abbildung 2.3: Lebenszyklus eines Arzneimittels³²

Die Pharmaindustrie ist einer der forschungsintensivsten Wirtschaftszweige mit einem Umsatzanteil für Forschung und Entwicklung (F&E) von ca. 15%. Während dieser Trend in den letzten Jahren stetig anstieg, konnte keine Korrelation mit den veröffentlichten Patentanmeldungen oder der Anzahl neu eingeführter innovativer Arzneimittel festgestellt werden.³³ Dies bedeutet, dass für jedes neu eingeführte innovative Arzneimittel die F&E-Kosten stetig steigen, wofür in erster Linie wachsende regulatorische Anforderungen verantwortlich gemacht werden können.³⁴ Ein anderer Grund liegt in der Entwicklung „biologischer“ Arzneimittel, deren Herstellung wesentlich aufwendiger und teurer ist als die Synthese eines chemischen Arzneistoffes.³⁵ Trotz hoher Aufwendungen für Forschung und Entwicklung sind die vermarkteten Produkte, verglichen mit den Produkten der Luftfahrt oder der Automobilindustrie, äußerst günstig. Umso wichtiger ist für die Pharmaindustrie die Gewährung von Schutzrechten sowie die Diffusion des Produktes auf dem Markt, damit sowohl über einen langen Zeitraum als auch in einem breiten Patientenkollektiv die Innovation Gewinne generieren kann.

2.3 Innovationsarten

Schumpeter unterschied vier Innovationsarten, deren Einteilung auch heute noch gebräuchlich ist. Diese umfassen die Produkt- und Prozessinnovation sowie die Erschließung eines neuen Absatzmarktes oder eines neuen Beschaffungsmarktes.³⁶

³² In Anlehnung an MEIER (2005/06), 7.

³³ Vgl. JULY-GROLMANN (2002), 159, sowie BPI.

³⁴ Vgl. SCANNELL / BLANCKLEY / BOLDON / WARRINGTON (2012), 191.

³⁵ Vgl. DINGERMAN / FISCHALECK / ZÜNDORF (2014), 7 sowie KINCH (2014), 1686-1690.

³⁶ Vgl. HARTMANN / MEIER ZU KÖCKER (2012), sowie BASS (1998), 28.

Bei Produktinnovationen werden neue Produktionsaktivitäten aufgenommen, woraus sich ein neuer und/oder verbesserter Artikel ergeben kann. Dieser führt dann³⁷ zu einer Verdrängung bereits existierender Produkte, ein Phänomen, das auch als „schöpferische Zerstörung“ bekannt geworden ist. Das Unternehmen, welches das nun überholte Produkt eingeführt hatte, kann sich dieser nur entziehen, indem es selbst innovative Produkte auf den Markt bringt.³⁸



Abbildung 2.4: Kreislauf der schöpferischen Zerstörung

Prozessinnovationen hingegen bringen eine Neuerung in der Herstellung mit sich. Dies führt für den Unternehmer zu einer Kostenreduktion im Herstellungsprozess durch Ausnutzung von Skalenerträgen und/oder zu einer Steigerung der Qualität, was schließlich Wettbewerbsvorteile für den Unternehmer mit sich bringt. Prozessinnovationen können faktorgebunden oder -ungebunden vorliegen. Eine faktorgebundene Prozessinnovation entsteht beispielsweise durch den Einsatz neuer Maschinen, während eine faktorungebundene Prozessinnovation in einem Wissenszuwachs begründet ist.³⁹

Neben diesen von Schumpeter definierten Innovationsarten kennt man heute noch weitere. Hierbei handelt es sich beispielsweise um die Organisationsinnovation, die durch Umstrukturierungen innerhalb des Unternehmens zustande kommt. So kann durch gezielte Organisation die Effizienz und Qualität innerhalb des Unternehmens gesteigert werden, was sich wiederum auf dessen Wettbewerbsfähigkeit auswirken kann.⁴⁰ Aber auch Sozial-Innovationen⁴¹ oder Design-Innovationen sind heute bekannt.

In Bezug auf Arzneimittel sind Produkt- und Prozessinnovation die vorherrschenden Innovationsarten; die vorliegende Arbeit setzt sich ausschließlich mit neuen Arzneimitteln und somit Produktinnovationen auseinander. Unter einer Produktinnovation versteht man in

³⁷ Seine Überlegenheit im Vergleich zu bereits existierenden Produkten sei vorausgesetzt.

³⁸ Vgl. BASS (1998), 24-26, sowie BESSAU / LENK (1990), 11; BROCKHOFF (2002), 26.

³⁹ Vgl. HARTMANN / MEIER ZU KÖCKER (2012), sowie LAY (1997), 12.

⁴⁰ Vgl. BESSAU / LENK (1990), 11.

⁴¹ Sozialinnovationen sind diejenigen Neuerungen, die zu einer Verbesserung der Arbeitsbedingungen innerhalb eines Unternehmens führen.

diesem Falle ein neues Arzneimittel. Produktinnovationen sind die Innovationen, welche die Wirtschaft ankurbeln, und die von der Fachöffentlichkeit direkt wahrgenommen werden. So kann ein neues Arzneimittel durch eine Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit oder anderer Kriterien Aufsehen erregen.

Im Vergleich zu Produktinnovationen erregen Prozessinnovationen weniger Aufsehen. Sie führen beispielsweise dazu, dass die Herstellung vereinfacht und effizienter gestaltet werden kann. In der Arzneimittelbranche bedeutet dies zum Beispiel, dass mehr Tabletten pro Zeitintervall produziert werden können, dass weniger Verunreinigungen auftreten, da mithilfe einer neuen Anlage weniger Verunreinigungen in die Arzneiform gelangen oder ähnliches. Dies führt letztlich dazu, dass Kapazitäten gewonnen werden, die zur Entwicklung neuer Arzneistoffe genutzt werden können.

2.4 Innovationstiefe

Die Innovationstiefe⁴² unterteilt Innovationen anhand ihres Innovationsgrades, der sich an auf dem Markt befindlichen Produkten orientiert. Für die Einteilung der Innovationstiefe von Bedeutung sind neben dem Innovationsgrad auch die sich ergebenden Zukunftsaspekte.⁴³ Man unterscheidet die radikale Innovation, die inkrementelle Innovation, die Scheininnovation und die Imitation, die im Folgenden anhand ihrer Charakteristika vorgestellt werden.

2.4.1 Radikale Innovation

Am bekanntesten ist sicherlich die sogenannte radikale Innovation, Sprunginnovation oder Basisinnovation. Sie findet Eingang in die englischsprachige Literatur als *breakthrough*, *discontinuous innovation*, *pioneering innovation*, *stand-alone innovation* oder *major innovation*.⁴⁴ In all diesen Ausdrücken kommt der Charakter dieses Innovationstypus klar zum Vorschein. Es handelt sich um eine Innovation mit dem höchsten Innovationsgrad, die eine vollkommen neue Technologie und somit etwas grundlegend Neues darstellt. Eine radikale Innovation ist der Typus von Innovation, der von jedem Unternehmen angestrebt wird und die das Ziel jeglichen Entwicklungsvorhabens ist. Eine Sprunginnovation erschließt neue Marktanteile auf Grund von fehlenden oder nicht konkurrenzfähigen Wettbewerbern und schafft nachhaltige Wettbewerbsvorteile sowie finanzielle Gewinne.⁴⁵

Sprunginnovationen oder radikale Innovationen sind auf dem Arzneimittelmarkt vergleichsweise selten. Es handelt sich um völlig neue Wirkstoffe, die ohne Bezugnahme zu bereits bekannten Wirkstoffen entwickelt werden. Die wohl größte Innovationstiefe weisen

⁴² Die Begrifflichkeiten Innovationstiefe und Innovationshöhe werden häufig synonym gebraucht.

⁴³ Vgl. BAUMANN (1998), 98.

⁴⁴ Vgl. COHEN (2005), 78.

⁴⁵ Vgl. SHELTON / PERVICAL (2014).

dabei solche Wirkstoffe auf, die erstmals die Behandlung einer Krankheit ermöglichen. Oft wird aber auch der erste Vertreter einer Arzneistoffklasse als Sprunginnovation bezeichnet.⁴⁶ Ob der Begriff der radikalen Innovation oder auch der Sprunginnovation richtig gewählt wurde, darüber lässt sich streiten. Beide Begrifflichkeiten suggerieren, dass Substanzen ohne jegliche Bezugnahme entstehen, und etwas vollkommen Neuartiges sind. Dies ist mit Sicherheit richtig, wenn man neue Arzneimittel mit existierenden Arzneimitteln vergleicht. Betrachtet man allerdings die Substanzen in der Forschungspipeline, ist es, wie in den folgenden Kapiteln gezeigt werden soll, meist nur eine kleine Veränderung, die einen Wirkstoff zu einem Blockbuster werden lässt und zu seinem Durchbruch führt. Aus diesen Gründen scheint der Begriff der Durchbruchinnovation besser geeignet zu sein und soll in der folgenden Arbeit als Begrifflichkeit verwendet werden.

2.4.2 Inkrementelle Innovation

„The most fruitful basis of the discovery of a new drug is to start with an old drug“

(Sir James Black⁴⁷)

Bei einer inkrementellen Innovation, Schrittinovation oder Verbesserungsinnovation handelt es sich um eine optimierte Version eines bereits vermarkteten Produktes. Wegen ihrer Überlegenheit gegenüber anderen Produkten erschließt sie ebenfalls neue Marktanteile, allerdings meist nicht auf Anhieb und in dem Maße, wie es die radikale Innovation tut. Schrittinnovationen konkurrieren ständig mit anderen Produkten und so auch mit dem ehemals ersten Produkt auf dem Markt, der Durchbruchinnovation.⁴⁸

In der pharmazeutischen Industrie werden unter Bezugnahme zu existierenden Produkten regelmäßig Strukturanaloga synthetisiert, wodurch ein besserer, gleichartiger oder schlechterer Arzneistoff entstehen kann. Resultiert aus derartigen Forschungen ein verbesserter Arzneistoff, so spricht man von einer Schrittinovation.

Obwohl die Innovationstiefe von Schrittinnovationen verglichen mit Durchbruchinnovationen nur gering ist, können sie erhebliche therapeutische Vorteile gegenüber den Sprunginnovationen aufweisen. So erhielten 2014 ein Drittel aller inkrementellen Innovationen ein „priority-

⁴⁶ Vgl. DPhG (2005), 13.

⁴⁷ James Black (1924–2010) war ein britischer Pharmakologe und Leiter des pharmakologischen Institutes des University Colleges in London. Er gilt als der Erfinder des ersten Betablockers sowie der H₂-Antihistaminika. Vgl. hierzu GANELLIN / DUNCAN (2010).

⁴⁸ Vgl. HAHN (2012), 28.

rating“ von der FDA.⁴⁹ Die therapeutischen Vorteile können sich auf ganz unterschiedliche Art äußern. „Durch Schrittinnovationen

- „kann eine bessere oder breitere Wirkung erzielt werden. (...)
- kann es zu Dosisreduktion und dadurch zu einer geringeren Substanzbelastung des Körpers kommen. (...)
- konnte die Arzneimittelsicherheit durch weniger oder leichtere Nebenwirkungen erhöht werden. (...)
- kann eine bessere Pharmakokinetik erreicht werden, d.h. ihre Aufnahme, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung verläuft günstiger. (...)
- kann es zu erwünschten Wirkungsänderungen kommen.“⁵⁰

So kann beispielsweise eine längere Eliminationshalbwertszeit zu einer besseren Compliance des Patienten führen, da das Präparat anstatt zweimal nur noch einmal täglich eingenommen werden muss. Ein weiterer Vorteil kann eine veränderte Organverteilung sein. Eine selektive Anreicherung des Wirkstoffes im Zielgewebe hat zur Folge, dass die Wirkstoffmenge reduziert werden kann, andererseits können so auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verringert oder gar vermieden werden. Ebenfalls positiv sind solche Schrittinnovationen zu werten, die weniger Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln eingehen. Eine verringerte Beeinflussung der Metabolisierung kann somit als Fortschritt in der Arzneimitteltherapie gewertet werden. All dies sind Beispiele für einen verbesserten Arzneistoff, allerdings kann auch die Arzneiform zu einem verbesserten Arzneimittel führen. Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn durch technologische Neuerungen die Patientencompliance verbessert wird – so ist die Einnahme einer Tablette angenehmer als das parenterale Applizieren des Arzneistoffes.⁵¹ Derartige Veränderungen am molekularen Grundgerüst werden oftmals negativ als Molekülspielereien abgetan, gibt es jedoch solche Produkte, welche die Lebensqualität des Patienten erheblich verbessern und „von den Betroffenen [...] wesentlich höher bewertet“ werden.⁵²

⁴⁹ Das Priority Rating wird von der FDA vor der Zulassung durchgeführt und teilt die zur Zulassung angemeldeten Arzneimittel in zwei Gruppen ein. Einen *Standard Review* erhalten solche Wirkstoffe, die nur marginale Verbesserungen zu bereits existierenden Therapien versprechen. Arzneimittel hingegen, die bedeutende Unterschiede aufweisen, werden mit einem *Priority-Rating* bedacht und bevorzugt behandelt. Derartige Zulassungsanträge werden innerhalb von 6 Monaten behandelt, statt der üblichen 10 Monate unter *Standard Review*. Das *Priority-Rating* findet nur Anwendung bei Arzneimitteln zur Therapie von ausgewählten Erkrankungen. Siehe hierzu FDA (2014), 24.

⁵⁰ VFA-POSITION: Aufhebung der Patentschutzklausel – Bedeutung der Schrittinnovation (2009).

⁵¹ Vgl. NEUBERT (1997), 89-97, ESTLER (1991) sowie KRAUß (2004), 39-53 und DIMASI / PAQUETTE (2005), 1194-1195.

⁵² Vgl. KUSNICK (2005), 51.

2.4.3 Scheininnovation

Die Scheininnovation orientiert sich ebenso wie die inkrementelle Innovation an der radikalen Innovation, allerdings bringt sie keinerlei Qualitätsverbesserung oder Fortschritt mit sich und dient als reines Instrument zur Gewinnung von Marktanteilen. Oft werden solche Scheininnovationen aus taktischen Gründen auf den Markt gebracht – „so kann ein Patent abgelaufen sein (oder) es gilt Marktanteile zu erobern.“⁵³ Ob der Begriff der Innovation für diese Produkte richtig gewählt ist, kann hinterfragt werden, handelt es sich zwar um ein neues, nicht jedoch um ein besseres Produkt.

Pharmazeutische Scheininnovationen adressieren dieselbe Zielstruktur wie bereits eingeführte Wirkstoffe, wobei sie keinen Vorteil hinsichtlich des therapeutischen Nutzens aufweisen. Sie sind demnach aufgrund ihrer chemischen Struktur „neuartig“ und nicht aufgrund der Wirksamkeit. Gründe für die Einführung eines solchen Präparates, das den Arzneimittelschatz lediglich vergrößert, aber nicht verbessert, sind unter anderem in der Parallelentwicklung der Arzneistoffe zu suchen. Einem Arzneistoff gehen zehn Jahre Forschung und Entwicklung voraus, woraufhin der Unternehmer das Arzneimittel zur Marktreife bringt, auch wenn ein anderes therapeutisch vergleichbares Präparat etwas früher eingeführt wurde. Der Unternehmer sichert sich so einen Marktanteil, um die hohen F&E-Kosten einzuspielen. Eine Nichteinführung nach solch einer langen Inventionsphase wäre für den Unternehmer ein Verlustgeschäft in Milliardenhöhe.

Eine Statistik zeigt deutlich, dass auf dem Markt insbesondere Scheininnovationen von Bedeutung sind. So wurden, seit das Arzneimittelgesetz 1978 in Kraft getreten ist, insgesamt 47% der entwickelten Arzneistoffe der Klasse C⁵⁴ nach Fricke und Klaus zugeordnet.⁵⁵ Von den 46 Wirkstoffen, die 2015 in Deutschland eingeführt wurden, entfielen 21 Wirkstoffe und somit 45%, eindeutig auf diese Kategorie.⁵⁶

Kritiker vertreten die Meinung, dass diese Substanzen das therapeutische Arsenal nicht erweitern, aber die Kosten des Gesundheitssystems in die Höhe treiben, indem sie als patentgeschützte teure Präparate vermarktet werden. Ebenso würden sie die Anreize für pharmazeutische Unternehmen, eine Durchbruchinnovation zu generieren mildern, da durch die Einführung von Scheininnovationen mit verhältnismäßig geringem Aufwand ein großer Anteil des Marktes kannibalisiert werden kann.⁵⁷ Andererseits sagen Befürworter, dass Scheininnovationen den Wettbewerb zwischen den Herstellern fördern, der schließlich

⁵³ N.N. (2005), 6096-6097, sowie Vgl. KIEWEL / ROSTALSKI (2000), 73.

⁵⁴ Hierbei handelt es sich um „Analogpräparate mit marginalen Unterschieden zu eingeführten Wirkstoffen“.

⁵⁵ SCHWABE (2015), zur Einteilung vgl. Kap. 2.6.1.

⁵⁶ SCHWABE / PAFFRATH (2015), 39-44.

⁵⁷ Vgl. HOLLIS (2004), 1.

zu geringeren Kosten⁵⁸ und besserer Qualität führt. So müsse eine Scheininnovation, die nicht besser ist als die Basisinnovation, diese zumindest im Preis unterbieten, um sich auf dem Markt behaupten zu können, wodurch dann der Sprunginnovation Marktanteile abgenommen werden und so eine Kostensenkung erfolgt.⁵⁹ Aus rein finanzieller Sicht auf das Gesundheitssystem wären demnach Scheininnovationen ebenfalls von Vorteil.⁶⁰ Ein weiterer Vorteil von Scheininnovationen sei zudem in der Arzneistoffklasse der Antibiotika zu finden. Hier verringere eine größere Anzahl an verfügbaren Substanzen das Risiko für Resistenzen.⁶¹

2.4.4 Me-too

Der Begriff „Me-too“ (zu deutsch: ich auch), der insbesondere in den Jahren 2004/2005 in aller Munde war, suggeriert, dass ein pharmazeutischer Hersteller in Anlehnung an bereits existierende Arzneistoffe ein Arzneimittel einführt, um einen Teil des Marktanteils für sich zu gewinnen.

In der pharmazeutischen Presse ist der Begriff des Me-toos oder des Analogpräparates meist negativ belegt und wird mit Scheininnovationen gleichgesetzt.⁶² Allerdings beinhaltet dieser Begriff per se keine Definition der Innovationstiefe. Eine derartige Substanz stellt lediglich ein Strukturanalogon dar, ein Arzneimittel, das aus chemischer Sicht eine ähnliche Struktur wie bereits vermarktete Arzneimittel besitzt. Solche Arzneimittel können den Charakter einer Scheininnovation oder einer inkrementellen Innovation haben. Aus diesen Gründen wird in der vorliegenden Arbeit nicht weiter auf diesen, wenn auch sehr populären, Begriff eingegangen. Im Folgenden wird die korrekte Innovationsterminologie verwendet, die zwischen radikaler Innovation/Durchbruchinnovation, inkrementeller Innovation/Schrittinnovation, Scheininnovation und Imitation unterscheidet.

Für den pharmazeutischen Unternehmer sind diese Präparate ein vergleichsweise sicheres Geschäft. Aufgrund der möglichen Orientierung an der Erstsубstanz kann relativ sicher mit einer Zulassung gerechnet werden, was bei Neuentwicklungen/radikalen Innovation nicht der Fall ist. So fokussiert sich die Pharmaindustrie auf einige wenige Arzneistoffklassen, in denen immer mehr Analogpräparate auf den Markt strömen. In den 1970er- und 80er-Jahren waren dies insbesondere die Wirkstoffklassen der ACE-Hemmer und Betablocker. Während in dem entsprechenden Indikationsgebiet die Preise fallen und der Bevölkerung immer mehr

⁵⁸ Kritiker dieser Theorie konnten zeigen, dass der Preis bei Eintritt einer Scheininnovation lediglich um 2% gesenkt wird. Dies führt bei einer durchschnittlichen Anzahl von vier Scheininnovationen lediglich zu einer Kostensenkung um 8%. Siehe hierzu LU / COMANOR (1998), 118.

⁵⁹ Vgl. LEE (2004), 211-212, sowie HOHMANN (2003), 14.

⁶⁰ Vgl. HOHMANN (2003), 14.

⁶¹ Vgl. HOLLIS (2004), 2.

⁶² Vgl. MORCK (2011), 2045 sowie SCHWABE (2016), 237.

gleichartige Präparate zur Verfügung stehen, finden Einbußen zulasten anderer Patientenkollektive statt, für deren Erkrankungen kaum Neuentwicklungen durchgeführt werden.⁶³

2.4.5 Imitation

Eine Imitation ist im Gegensatz zur inkrementellen Innovation und zur Scheininnovation eine bloße Kopie. Sie ist erst nach Patentablauf des Originals möglich und bringt in Bezug auf die Innovationstiefe keinerlei Fortschritte mit sich. Erst durch den Markteintritt zahlreicher Wettbewerber, die Imitationen auf den Markt bringen, steigt das Angebot derart an, dass die Preise fallen. So führen letztlich Imitationen dazu, dass ein Produkt für die gesamte Bevölkerung zugänglich wird.⁶⁴

Imitationen können in der Pharmabranche mit Generika gleichgesetzt werden. Diese sind „Arzneimittel, die die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung von Wirkstoffen und die gleichen Darreichungsformen wie das Referenzarzneimittel aufweisen und deren Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel durch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde“.⁶⁵ Demnach können diese Fertigarzneimittel, die sich hinsichtlich inaktiver Hilfs- sowie Füllstoffe voneinander unterscheiden können, nach Patentablauf des Originals Marktreife erlangen. Sie werden unter dem internationalen Freinamen des Wirkstoffes (INN) oder unter einem Handelsname als Markengenerika angeboten.⁶⁶

Generika unterscheiden sich vom Originalpräparat in erster Linie durch den Preis und sind Imitationen, Wirkstoffkopien, dessen. Generikahersteller können sich auf die klinischen Daten des Originators beziehen, wenn sie eine Bioäquivalenz in entsprechenden Studien nachweisen können.⁶⁷ Die aufwendigen und äußerst teuren präklinischen und klinischen Studien entfallen, wodurch letztlich die F&E-Kosten wesentlich geringer sind. Dies wirkt sich schließlich auf den Preis der einzelnen Präparate aus, die deutlich günstiger auf dem Markt angeboten werden können. So beträgt der Preis von Generika im Schnitt 60% des Originals⁶⁸, sodass in Deutschland im Jahre 2014 14,8 Milliarden Euro durch die Verordnung von Generika eingespart werden konnten.⁶⁹

Wie in den Abbildungen 2.5 sowie 2.6 ersichtlich, entfielen 2015 77% der zulasten der Krankenkassen abgegebenen Arzneimittel auf Generika, die allerdings nur 10,4% des

⁶³ Vgl. ZHAO / GUO (2009), 516-522, sowie MÜNNICH (2000), 128.

⁶⁴ Vgl. NOISI (2012), 4.

⁶⁵ RICHTLINIE 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftscodex für Humanarzneimittel.

⁶⁶ Vgl. HOFMANN / SCHÖFFSKI (2008), 397, sowie SIMMENROTH-NAYDA / NIEBLING / BJERRE / GLEITER / JANSON / LEDIG / KOCHEN / HUMMERS-PRADIER (2002), 284.

⁶⁷ Unter der Voraussetzung, dass der Unterlagenschutz bereits abgelaufen ist.

⁶⁸ Man spricht an dieser Stelle von der sogenannten generischen Preiserosion.

⁶⁹ Vgl. PRO GENERIKA E.V. (2015), 14.

Ausgabenanteils ausmachen. An dieser Stelle wird deutlich, welche wichtige Rolle Generika für die Reduktion der Gesundheitskosten spielen.

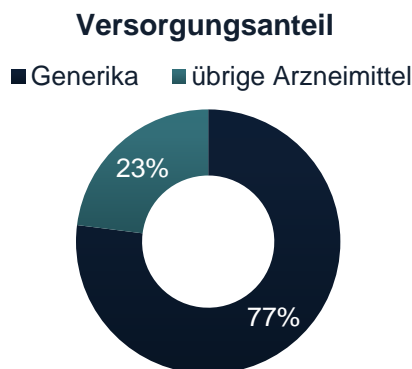


Abbildung 2.5: weltweiter Versorgungsanteil (%) entfallend auf Originatoren sowie Generika nach OSTWALD et al. (2015), 7.

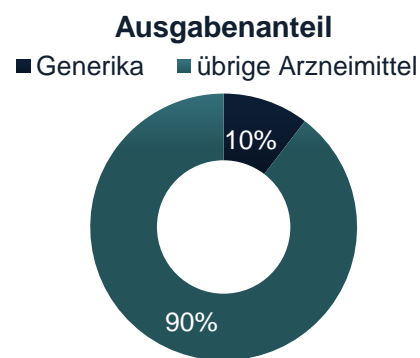


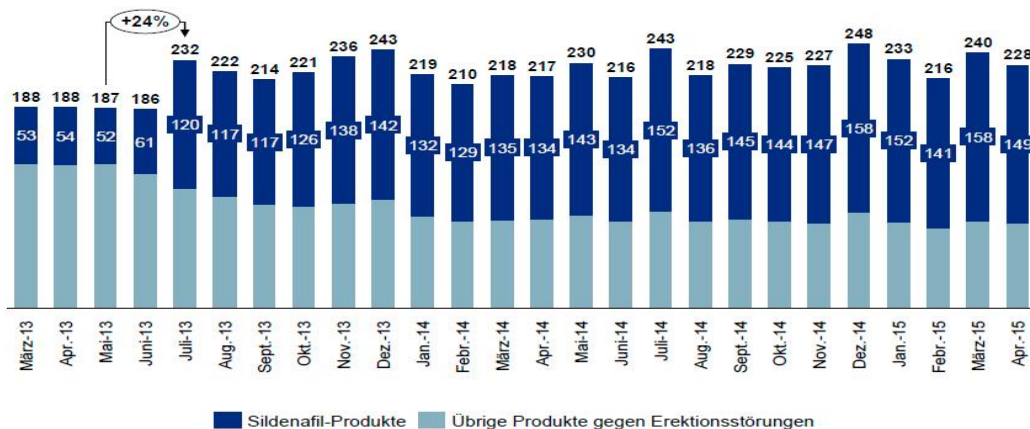
Abbildung 2.6: prozentualer Anteil der Verschreibungen entfallend auf Originator sowie Generika nach OSTWALD et al. (2015), 7.

Die Verordnungen von Generika können die Betrachtungen hinsichtlich Durchsetzungsfähigkeit der Innovationen verzerren. So kann es beispielsweise dazu kommen, dass ein Wirkstoff nur aufgrund seiner generischen Verfügbarkeit und seines damit meist geringeren Preises häufiger verordnet wird als ein nicht generisch verfügbarer, aber überlegener Arzneistoff. Das schlagende Argument für die Verordnungsbegründung sind demnach nicht der Innovationsgrad und/oder die pharmakologischen Vorteile des Wirkstoffes, sondern der Preis. Aus diesen Gründen sollen Generika in dieser Arbeit weitestgehend unberücksichtigt bleiben. Einen typischen Markttrend im Zusammenhang mit der Einführung von Generika zeigt die folgende Graphik (Abbildung 2.7). Dargestellt werden hier die Verordnungen der PDE-5-Inhibitoren zu Behandlung der erektilen Dysfunktion. Mit dem Patentablauf von Sildenafil und dem Markteintritt der Generika ab dem 1.6.2013 verschieben sich die Marktanteile deutlich, sodass heute Sildenafil der mit Abstand am meisten verordnete PDE-5-Inhibitor ist. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Marktanteile mit Eintritt der Generika von Vardenafil 2018⁷⁰ und Tadalafil 2017⁷¹ entwickeln werden. Es handelt sich hierbei um Substanzen, die nach der eigentlichen Durchbruchinnovation Sildenafil auf den Markt eingeführt worden sind, allerdings auf Grund von beispielsweise längerer Halbwertszeit oder verringerten ophthalmologischen Nebenwirkungen eine Verbesserung mit sich brachten.⁷²

⁷⁰ Vgl. EP1049695B1.

⁷¹ Vgl. EP0740668.

⁷² Vgl. DOGGRELL (2005), 75, sowie RAHEEM / KELL (2009), 99-104 und WRIGHT (2006), 967.



Quelle: IMS PharmaScope®; Menge in Tausend Packungen

Abbildung 2.7: Einfluss des Patentablaufes von Sildenafil (Viagra®) und Eintritt der Generika ab 01.06.2013 auf die Anzahl der verordneten PDE-5-Inhibitoren 2013-2015 nach IMS PharmaScope. Bild aus Apotheke Adhoc vom 17.11.2016

2.5 Zeitpunkt des Markteintrittes als Erfolgsfaktor

Neben der Innovationstiefe ist der Zeitpunkt des Markteintrittes von entscheidender Bedeutung für den Erfolg eines Produktes, insbesondere dann, wenn keines der Produkte dem anderen überlegen ist. In der sogenannten Pionierstrategie wird versucht, durch einen frühzeitigen Markteintritt einen Wettbewerbsvorteil zu erlangen. Die Vorteile dieses sogenannten first-movers liegen in der Gewinnung von Imagevorteilen, indem ein langer und nachhaltiger Eindruck beim Kunden erzeugt wird. Die Erzielung eines temporären monopolähnlichen Zustandes und somit hoher Absatzmengen bei vergleichsweise hohen Preisen führt zu wirtschaftlichen Vorteilen.⁷³ Eine andere Strategie ist die Folgestrategie. Ein Folgeunternehmer gelangt, als sogenannter late-mover oder follower, erst weit nach dem Pionierunternehmen auf den Markt. Folger können anhand des Markteintrittsdatums in frühe und späte Folger unterteilt werden, aber auch die Differenzierung zwischen imitierenden und modifizierenden Folgern ist üblich. Während modifizierende Folger die Fehler und Schwächen des Pioniers ausbessern und somit diesem qualitativ überlegen sind, generieren imitierende Folger lediglich Marktanteile. Folger profitieren im Allgemeinen von den Investitionen, die der Pionier zur Etablierung seines Produktes getätigt hat.⁷⁴

Eine Differenzierung auf Ebene des Zeitpunktes des Marktzuganges wird bei den vor allem in der englischsprachigen Literatur verwendeten Begrifflichkeiten, *first-in-class-drug* und *follow-on-drug* vorgenommen. Ein *first-in-class* Arzneimittel, auch *breakthrough* oder *Erstsubstanz* genannt, hat dabei die Innovationstiefe einer radikalen Innovation oder Sprunginnovation. Diese Wirkstoffe sind Vertreter, mit denen eine neue Wirkstoffklasse

⁷³ Vgl. GAL-OR (1985), 649-652, sowie ROBINSON / KALYANARAM / URBAN (1994), 1-23.

⁷⁴ Vgl. LIEBERMANN / MONTGOMERY (1988), 41-58, BUCHHOLZ (1998), 21-40, ROBINSON / CHIANG (2002), 855-866.

geboren wird.⁷⁵ Prinzipiell ist aber die Entwicklung völlig neuer Leitstrukturen vergleichsweise selten. Viel häufiger hingegen werden *follow-on-drugs*, *Folgesubstanzen* oder *second-in-class* Arzneimittel entwickelt. In der Literatur wie beispielsweise bei KINCH / HOYER⁷⁶ werden die Begrifflichkeiten *second-in-class*, sowie inkrementelle Innovation häufig, aber fälschlicherweise synonym verwendet. Es soll aus diesen Gründen betont werden, dass mit dem Begriff *follow-on-drug* keinerlei Innovationscharakter einhergeht, sondern einzig und allein der Zeitpunkt des Markteintrittes betrachtet wird. Demnach sind Folgesubstanzen keine Nachahmerprodukte im eigentlichen Sinne. Vielmehr kann es sich um Parallelentwicklungen zur Ersts substanz handeln, die zu einem schlechteren, besseren oder gleichwertigen Arzneimittel führen. In der frühen Inventionsphase ist dies meist noch nicht vorhersehbar.⁷⁷ Eine Folgesubstanz kann demnach sowohl eine inkrementelle Innovation als auch eine Scheininnovation sein.

Tabelle 2.1: Zusammenhang zwischen Zeitpunkt des Markteintrittes und Innovationstiefe

Zeitpunkt des Markteintrittes		Innovationstiefe
Erstsubstanz / <i>first-in-class</i>		Sprunginnovation
Folgesubstanz / <i>follow-on-drug</i>	fast-followers (0-5 J.)	Schrittinnovation
		Scheininnovation
	differentiators (5-15 J.)	Schrittinnovation
		Scheininnovation
	late comers (> 15 J.)	Schrittinnovation
		Scheininnovation

Der Begriff der Folgesubstanzen kann noch weiter untergliedert werden. Darunter fallen dann *fast-followers* (0-5 Jahre nach Marktzugang der Ersts substanz), *differentiators* (5-15 Jahre später) sowie *late comers*, deren Markteintritt mehr als 15 Jahre nach dem der Ersts substanz erfolgt.⁷⁸ Die Zeitspannen zwischen dem Markteintritt der Ersts substanz und der ersten Folgesubstanz hat sich in den vergangenen Jahren stark verkürzt. So lag sie im Median in den 1970er-Jahren bei 10,2 Jahren, im Zeitraum von 1995-1998 hingegen bei nur noch 1,2 Jahren. Wie Abbildung 2.8 zu entnehmen ist, trifft diese Entwicklung ebenfalls für die nachfolgenden *follow-on-drugs* zu.

⁷⁵ Vgl. BERG (2005), 74.

⁷⁶ Vgl. KINCH / HOYER (2015), 1164.

⁷⁷ Vgl. DINGERMANN / MUTSCHLER / SCHUBERT-ZSILAVECZ (2002), 1.

⁷⁸ Vgl. BOOTH / ZEMMEL (2003), 839.

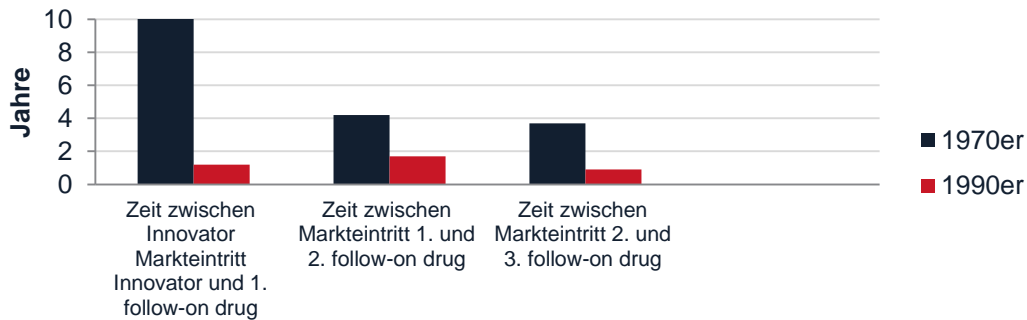


Abbildung 2.8: Schnelligkeit des Markteintritts von follow-on-drugs nach BLÖCHEL-DAUM (2006)

Je größer der Zeitabstand zwischen Erstsubstanz und Nachfolgesubstanz ist, umso länger konnte sich die Erstsubstanz auf dem Markt behaupten und Marktanteile generieren. Für das Folgearzneimittel fallen dann die Marktanteile umso geringer aus und es muss mit einem vergleichsweise niedrigen Preis eingeführt werden. Anders hingegen verhält es sich, wenn beide Arzneistoffe innerhalb desselben Quartals eingeführt werden. Zu einer nahezu parallelen Einführung verhalten sich auch die Marktpreise sowie die Marktanteile gleich, wenn keiner der beiden Arzneistoffe dem anderen signifikant überlegen ist.⁷⁹

Da ein Folgearzneimittel, wie bereits erwähnt, eine Parallelentwicklung zur Erstsubstanz darstellt, ist letztere lediglich das Molekül, das „das Rennen gewonnen“ hat. Es muss aber nicht ein Hinweis sein, woher die Idee stammt oder bedeuten, dass es das beste Präparat seiner Klasse ist.⁸⁰

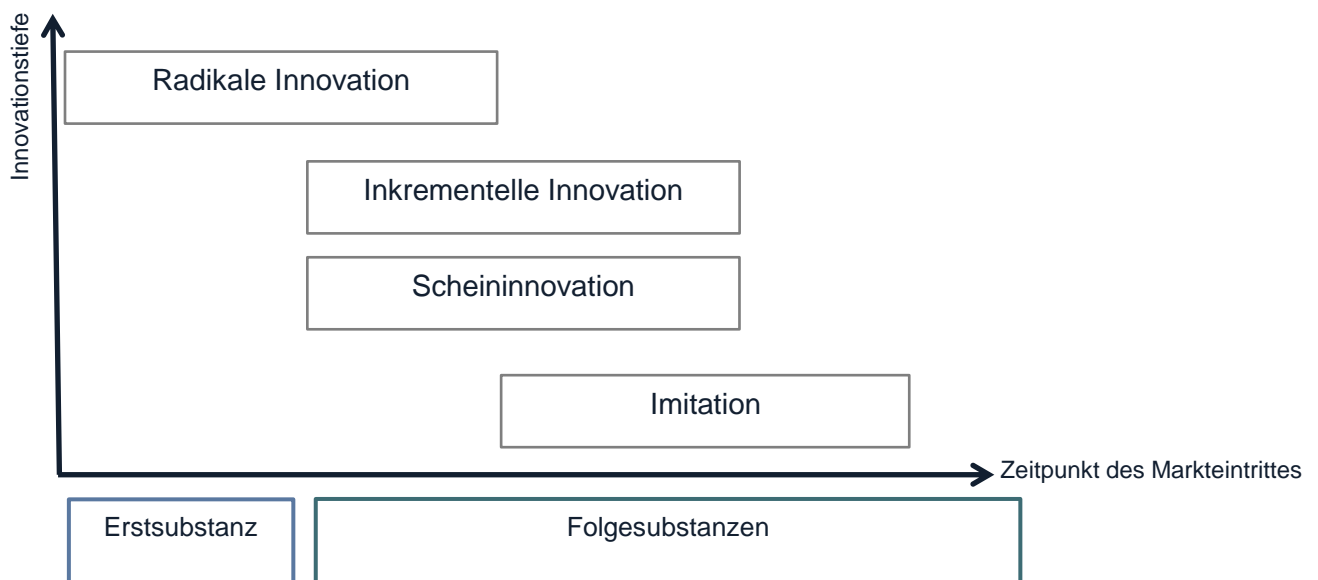


Abbildung 2.9: Einteilung der Innovationen anhand ihrer Innovationstiefe sowie des Zeitpunktes des Markteintrittes

⁷⁹ Vgl. RÉGNIER (2013), 300-313.

⁸⁰ Vgl. BLÖCHEL-DAUM (2006), 494-497.

2.6 Weitere Innovationsbegriffe

2.6.1 Pharmazeutische Innovation

Bezogen auf den pharmazeutischen Kontext existiert keine einheitliche Definition der (pharmazeutischen) Innovation. Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) versteht darunter „neue Wirkstoffe gegen zuvor nicht medikamentös behandelbare Krankheiten, neue Wirkprinzipien bei bisher nicht hinreichend therapierbaren Krankheiten, neue Darreichungsformen, durch die bekannte Wirkstoffe besser verfügbar werden und/oder geringere Nebenwirkungen entfalten, neue Technologien, die das Risiko von Nebenwirkungen senken, bekannte Arzneimittel zur Behandlung neuer Indikationen (sowie Kombinationstherapien mit mehreren bekannten Arzneimitteln.“⁸¹ Aber auch andere Definitionen und Einteilungen sind weit verbreitet. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beispielsweise sieht neue Arzneimittel als innovativ an, „wenn sie im Vergleich zu bereits eingeführten Präparaten einen therapeutischen Zusatznutzen haben. Die Verbesserungen können verschiedener Art sein: zum Beispiel eine kürzere Krankheitsdauer, weniger Nebenwirkungen, geringere Schmerzen – aber auch umfassendere Aspekte der Lebensqualität der Patienten spielen eine Rolle.“⁸²

Die Definitionen des VfA und des BfArM haben gemeinsam, dass der Begriff der Innovation beschrieben und auf Arzneimittel angewandt wird. Das entscheidende Merkmal ist eine Überlegenheit im Vergleich zu bereits auf dem Markt befindlichen Präparaten, wobei eine genauere Zuordnung oder eine Einteilung anhand des Innovationsgrades nicht vorgenommen wird.

Eine derartige Zuordnung wird beispielsweise bei Fricke und Klaus vorgenommen, die seit „Inkrafttreten des AMG-1976, also seit Januar 1978“⁸³ Fertigarzneimittel mit neuen Wirkstoffen bewerten und vier Kategorien mit unterschiedlichen Innovationsgraden anhand pharmakologischer Gesichtspunkte unterscheiden.⁸⁴ Klassifizierung A entspricht dem höchsten Innovationsgrad und steht für einen neuartigen Wirkstoff oder ein völlig neuartiges Wirkprinzip. Werden bereits bekannte Wirkprinzipien aufgegriffen und die pharmakologischen Eigenschaften verbessert, wird die Beurteilung B herangezogen, während „Analogpräparate mit marginalen Unterschieden zu eingeführten Wirkstoffen“ der Klassifizierung C entsprechen. Die letzte Kategorisierung bezieht sich nicht auf den

⁸¹ DIETRICH (2001), 98.

⁸² <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/Innovative%20Arzneimittel.html>

⁸³ Prof. Dr. Uwe Fricke, pers. Mitteilung vom 5.8.2014.

⁸⁴ Vgl. SCHWABE / PAFFRATH (2006), 106 sowie FRICKE / KLAUS Buchreihe „Neue Arzneimittel“ ab 1987.

Innovationsgrad, sondern vielmehr darauf, dass das Therapieprinzip dieser mit D bewerteten Substanzen nicht ausreichend gesichert ist.⁸⁵

In Frankreich werden neue Arzneimittel basierend auf der Amélioration du Service Medical Rendu (ASMR) nach Sicherheit und Wirksamkeit eingeteilt, von deren Bewertung die Erstattung abhängig ist. Es werden folgende Unterteilungen gemacht, wobei insbesondere Wirksamkeit und Sicherheit als ausschlaggebende Kriterien gelten:

- ASMR 1: therapeutische Sprunginnovation,
- ASMR 2: wichtige Verbesserung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit,
- ASMR 3: moderate Verbesserung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit,
- ASMR 4: geringe Verbesserung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit,
- ASMR 5: keine Verbesserung.⁸⁶

Andere Einteilungen versuchen demgegenüber die einzelnen Innovationen noch eindeutiger dem Gebiet ihrer Überlegenheit zuzuordnen und machen gleichzeitig die möglichen Kriterien deutlich, die für die Durchsetzung einer Innovation verantwortlich sind. Sie beziehen sich nicht nur auf die Pharmakologie, sondern beinhalten auch technologische Aspekte. Nach Neubert werden unter anderem unterschieden:

- Substanzen mit ganz neuem Wirkprofil,
- Substanzen mit bekanntem, aber deutlich erweitertem Wirkungsspektrum,
- Agonisten oder Antagonisten, die spezifischere Rezeptoren beeinflussen,
- Substanzen, die weniger unerwünschte Wirkungen aufweisen als Derivate aus der gleichen Wirkstoffklasse,
- bequemere Anwendungsformen,
- veränderte Dosierungen als Innovationen.⁸⁷

Alle diese Klassifikationssysteme stellen einen Vergleich zu bereits auf dem Markt befindlichen Präparaten an. Um eine Innovation handelt es sich dann, wenn eine Überlegenheit verzeichnet werden kann. Allerdings bleibt der Grad dieser Verbesserung in den Definitionen von BfArM und VfA unberücksichtigt. Lediglich bei Fricke und Klaus sowie in die Beurteilung des ASMRs wird eine Einteilung in Innovationstiefen vorgenommen. Aber auch diese Definitionen weisen Schwächen auf, da sie sich auf nur ein Merkmal beziehen. Im Falle von Fricke und Klaus ist dies die Pharmakologie und somit das Wirkprinzip, ASMR

⁸⁵ Vgl. FRICKE / KLAUS Buchreihe „Neue Arzneimittel“ ab 1987 sowie SCHWABE / PAFFRATH (1999), 7.

⁸⁶ Vgl. RÉGNIER (2013), 300-313.

⁸⁷ Vgl. NEUBERT (1997), 89.

betrachtet ausschließlich Wirksamkeit und Sicherheit, wobei beispielsweise die Galenik unberücksichtigt bleibt.

In der Pharmazeutischen Zeitung hingegen werden in regelmäßigen Abständen neue Arzneistoffe bewertet und eine Einteilung in Sprung-, Schritt- und Scheininnovationen vorgenommen. Grundlage für diese Bewertung sind die „Kriterien für die Bewertung von Arzneimittelinnovationen“ aus dem 2005 erstmals veröffentlichten Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG). Bei dieser Bewertung werden auch arzneimittelspezifische Kriterien betrachtet. Im Vergleich zum Positionspapier wurde allerdings für die Beurteilung in der pharmazeutischen Zeitung von Professor Hartmut Morck (geb. 1945) eine Änderung vorgenommen. „Im Laufe der Jahre hatte sich herausgestellt, dass es nicht gerechtfertigt ist, alle Stoffe, die nicht in die Gruppen Sprunginnovationen und Schrittinnovationen eingeteilt werden können, als Scheininnovationen zu bezeichnen. Wir haben deshalb als Parallelbezeichnung den Begriff „Analogprodukte“ eingeführt. Damit wird man der Beobachtung gerecht, dass zum Beispiel bei Psychopharmaka zwei Stoffe aus der gleichen Gruppe Unterschiede in der Wirksamkeit aufweisen können. Es ist deshalb durchaus gerechtfertigt, einen Stoff durch einem anderen ähnlichen Stoff auszuwechseln. Das gilt nicht nur für Psychopharmaka, sondern für alle Stoffe, die einen hohen Placeboeffekt haben. Stoffe, die einen kleinen oder gar keinen Placeboeffekt aufweisen, können weiter als Scheininnovationen bezeichnet werden.“⁸⁸

Eine weitere Schwierigkeit all dieser Definitionen ist, dass sie verhältnismäßig unübersichtlich sind, vermischen sie meist Innovationstiefe, Zeitpunkt des Markteintrittes sowie die für die Innovation verantwortlichen Kriterien miteinander.

2.6.2 Disruptive Innovation

Eine weitere Begrifflichkeit innerhalb der Innovationsterminologie ist die *disruptive Technologie* oder auch *disruptive Innovation* (engl. *disrupt* = zerstören). Hierunter versteht man eine Innovation, die nicht nur ein existierendes Produkt bereits verdrängt und damit eine „schöpferische Zerstörung“ nach Schumpeter ausgelöst hat. Disruptive Innovationen zeichnen sich dadurch aus, dass sie etablierten Produkten zunächst unterlegen sind und dann im Zeitverlauf stetig Marktanteile gewinnen. Letzten Endes wächst das Produkt so stark, dass es alte Produkte völlig vom Markt verdrängt, den Markt zerstört und gleichzeitig einen neuen Markt kreiert.⁸⁹ Ihr Einfluss auf den Markt ist demnach außerordentlich groß,

⁸⁸ Prof. Hartmut Morck, pers. Mitteilung vom 12.11.2015.

⁸⁹ Ein typisches Beispiel für eine disruptive Innovation ist das erste Auto, das für die Gesamtbevölkerung verfügbar war. Während durch diese Erfindung letztlich der Automobilmarkt geschaffen wird, so wird beispielsweise der Markt der Kutschen gänzlich zerstört. Vgl. HWANG / CHRISTENSEN (2008), 1329-1330 sowie MARKIDES (2006), 19.

wenn auch die Innovationstiefe mit der einer inkrementellen Innovation verglichen werden kann. Die Zuordnung zu diesem Innovationstypus ist folglich nur retrospektiv möglich.

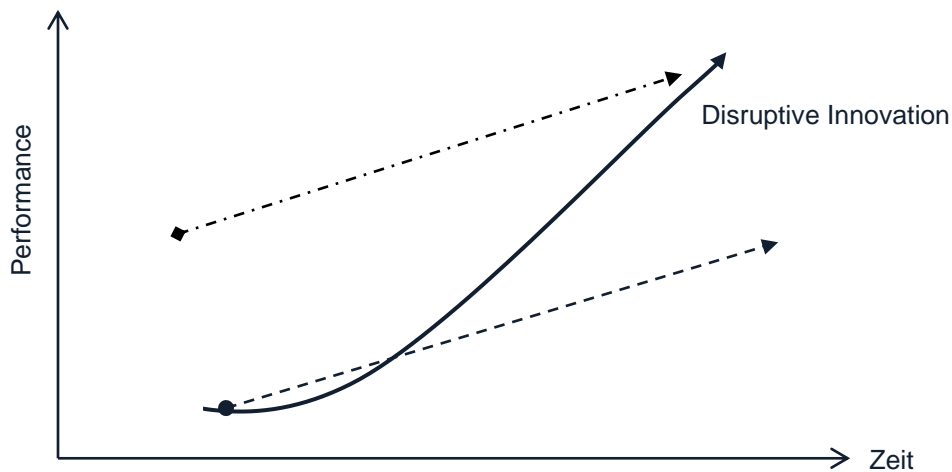


Abbildung 2.10: Marktentwicklung disruptive Innovation⁹⁰

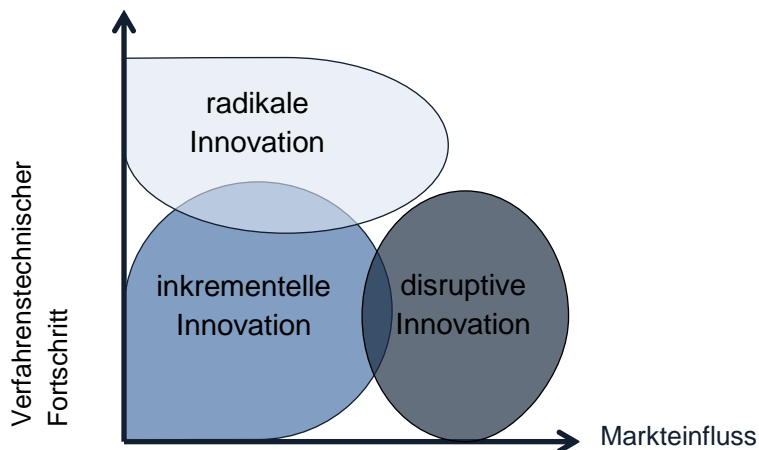


Abbildung 2.11: Positionierung einer disruptiven Innovation⁹¹

2.6.3 Best-in-class

Der Arzneistoff, der den besten Vertreter seiner Klasse darstellt, wird im Englischen als *best-in-class* bezeichnet. Im Deutschen existiert keine derartige Bezeichnung. Der beste Arzneistoff seiner Klasse kann theoretisch die Innovationstiefe einer Sprunginnovation oder einer Schrittinovation aufweisen. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass die

⁹⁰ Vgl. <https://hbr.org/2015/12/what-is-disruptive-innovation>.

⁹¹ Vgl. <https://tudelft.openresearch.net/page/9160/the-various-niches-for-innovation-in-society>.

Durchbruchsinnovation meist noch viel Spielraum zur Optimierung bietet, sodass die Schrittinnovationen die besten Arzneistoffe ihrer Klasse hervorbringen.⁹²

2.6.4 Blockbuster

Unter einem Blockbuster versteht man heute ein Arzneimittel, das einen jährlichen Umsatz von mehr als 1 Milliarde US-Dollar generiert.⁹³ Mit dem Begriff Blockbuster wird keine bestimmte Innovationstiefe assoziiert, es kann sich hierbei ebenfalls um radikale, inkrementelle oder Scheininnovationen handeln. In der Praxis sind es meist Sprunginnovationen wie beispielsweise Plavix[®] (Clopidogrel), Abilify[®] (Aripiprazol) oder Schrittinnovationen wie Lipitor[®] (Atorvastatin) oder Diovan[®] (Valsartan), die Umsätze von mehr als 1 Milliarde US-Dollar jährlich generieren.

2.6.5 Ähnliches Arzneimittel

Eine Legaldefinition des Begriffes ähnliches Arzneimittel ist in der *Orphan-Drug-Verordnung* zu finden. Gemäß dieser ist dies „ein Arzneimittel, das einen oder mehrere ähnliche Wirkstoffe enthält wie ein derzeit zugelassenes Arzneimittel (...), das für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet bestimmt ist“.⁹⁴ Ferner wird der Begriff des *ähnlichen Wirkstoffes* definiert als „identischer Wirkstoff oder ein Wirkstoff mit denselben Hauptmerkmalen der Molekülstruktur (dies betrifft jedoch nicht notwendigerweise alle Strukturmerkmale) mit demselben Wirkungsmechanismus wie Isomere, Isomeregemische, Komplexe, Ester, Salze und nicht-kovalente Derivate des ursprünglichen Wirkstoffs oder eines Wirkstoffs, der sich von dem ursprünglichen Wirkstoff nur durch kleine Änderungen der Molekülstruktur, wie ein Struktur analogon, unterscheidet.“⁹⁵ Würde man diese Definition nicht nur auf den bestimmungsgemäßen Kontext, die *Orphan Drugs*, sondern auch auf andere Arzneimittel anwenden, so würde es sich bei allen Folgearzneimitteln um ähnliche Arzneimittel handeln.

2.6.6 Breakthrough

Die Bezeichnung der *breakthrough therapy* wird in den USA für Arzneistoffe verwendet, die zur Behandlung von schwerwiegenden Erkrankungen vorgesehen sind und in ersten Untersuchungen eine Überlegenheit in der Beeinflussung klinisch relevanter Endpunkte gezeigt haben. Wird einem Arzneimittel dieser Status verliehen, so führen staatlich regulierte Maßnahmen zu einer Beschleunigung der Entwicklung und der Zulassung.⁹⁶

⁹² DIMASI / PAQUETTE (2004), 1-14, sowie VETTER (2002).

⁹³ Vgl. THOMPSON (2001), 1671, sowie HANNIGAN / MUDAMBI / SFEKAS (2013) und LAPUERTA / CHEN (2002), 919.

⁹⁴ Art. 3 Abs. 3 Buchst. b) Verordnung (EG) 847/2000 vom 27. April 2000.

⁹⁵ Art. 3 Abs. 3 Buchst. c) Verordnung (EG) 847/2000 vom 27. April 2000.

⁹⁶ Vgl. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) section 902.

2.7 Innovation als wirtschaftliche Chance

In der sogenannten „schöpferischen Zerstörung“ liegt eine Chance für das Wirtschaftssystem. Ein neues „besseres“ Produkt nimmt dem alten, nun überholten Artikel die Marktanteile ab und verdrängt es teilweise oder sogar vollständig vom Markt. So wird ein gewisser Druck auf Unternehmer ausgeübt, ebenfalls ein neues und besseres Produkt auf den Markt zu bringen oder bestehende Produkte insoweit zu verbessern, dass sie mit den neuartigen Produkten mithalten können. Somit ist die Innovation selbst die größte Triebfeder und Anreiz für den Unternehmer, verspricht sie ihm doch erhebliche Gewinne durch Erlangung eines temporären Wettbewerbsvorteils. Die Leistungsfähigkeit der Wirtschaft wird letztlich gesteigert, was zu Wirtschaftswachstum, einem Rückgang der Arbeitslosigkeit und schließlich zur Steigerung des gesellschaftlichen Nutzens führt.⁹⁷ Eine schöpferische Zerstörung im Sinne Schumpeters wird heute als sogenannte *substitute technology* bezeichnet. Sie tritt nur bei Innovationen von einem außerordentlich hohen Innovationsgrad auf, da nur diese dem Alten stark genug überlegen sind, um ihm seine Marktanteile vollständig zu entreißen. Sind neue Innovationen nur geringfügig besser, so entziehen sie dem Alten lediglich Marktanteile und stellen eine sogenannte *add-on-technology* dar.⁹⁸

2.8 Was macht ein Arzneimittel so erfolgreich? - Kriterien für Arzneimittelinnovationen

Um zu bestimmen, weshalb ein Arzneimittel auf dem Markt erfolgreicher ist als ein anderes, können unterschiedliche Kriterien betrachtet werden. Für Arzneimittel bietet sich insbesondere die Betrachtung pharmazeutischer Kriterien an, die bereits 2005 von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPHG) in einem Positionspapier zusammengetragen und betrachtet wurden. Diese pharmazeutischen Kriterien⁹⁹ können wiederum in Stoffkriterien, pharmakodynamische, pharmakokinetische, technologische sowie sonstige pharmazeutische Kriterien unterteilt werden (Abbildung 2.12):

⁹⁷ Vgl. DÖRING (2012), 15-22, sowie WILLE (1997), 13.

⁹⁸ Vgl. MÜNNICH (1997), 78.

⁹⁹ Für ausführliche Informationen hinsichtlich der einzelnen Kriterien siehe DPHG (2005).

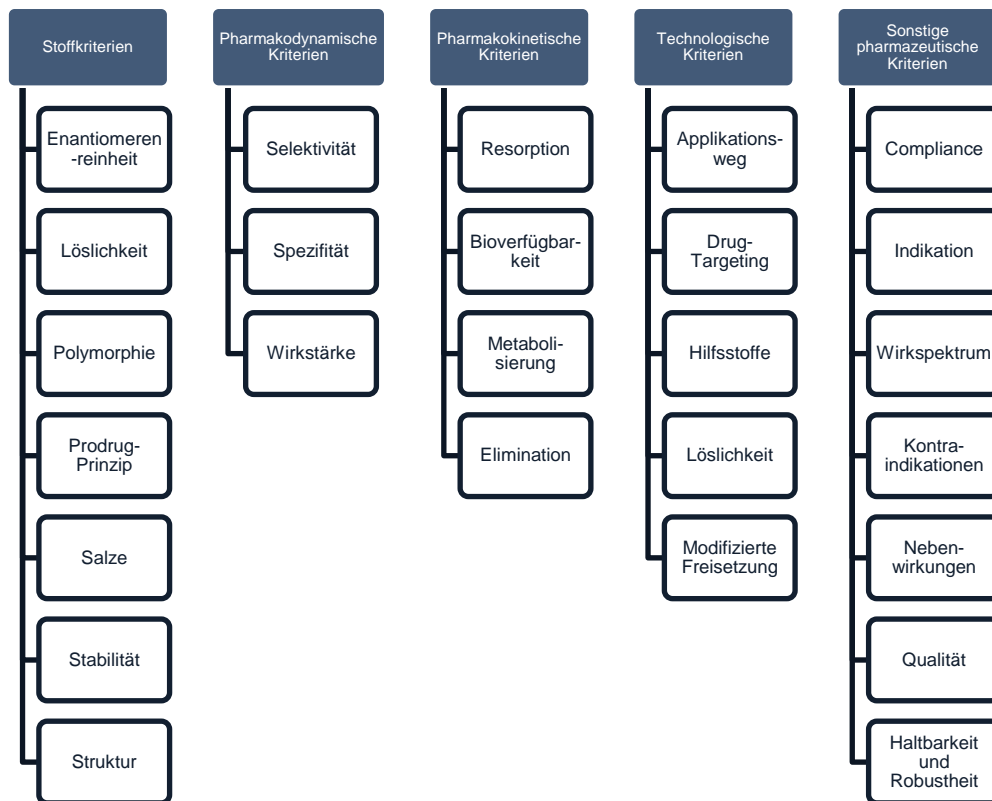


Abbildung 2.12: Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen in Anlehnung an das DPHG Dispositionspapier¹⁰⁰

Arzneistoffe können sich, auch wenn sie den gleichen pharmakologischen Wirkmechanismus bedienen, signifikant voneinander unterscheiden. Dies betrifft die Strukturformel, aber auch andere Aspekte wie die Verabreichung als Prodrug, als reines Enantiomer oder Racemat, oder auch polymorphe Strukturen oder Salze. Ob Veränderungen in diesen, den Arzneistoff betreffenden, Kriterien eine Innovation hervorbringen, muss arzneistoffspezifisch untersucht werden. So kann beispielsweise durch den Einsatz eines Prodrug-Strukturelementes¹⁰¹ die Löslichkeit, die chemische Stabilität, die Patientencompliance, die Bioverfügbarkeit, die Wirkdauer oder die Organselektivität verändert werden.¹⁰² Eine derartige Veränderung kann positiven, neutralen oder negativen Charakter haben. Bringt die Einführung eines Promoiety's einen Fortschritt mit sich, so kann von einer Schrittinovation gesprochen werden. Wird durch die Verwendung eines Prodrug-Strukturelementes hingegen keine Verbesserung erreicht, so muss der entstehende Arzneistoff als Scheininnovation bezeichnet werden.

Auch bei den pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften wie beispielsweise Wirkstärke oder Bioverfügbarkeit kann nicht pauschal auf den Innovationscharakter einer

¹⁰⁰ Vgl. DPHG (2005)

¹⁰¹ sogenanntes Promoiety

¹⁰² Vgl. TESTA / MAYER (2001), 88, sowie ETTMAYER / AMIDON / CLEMENT / TESTA (2004), 2393.

Substanz geschlossen werden. So ist eine hohe Bioverfügbarkeit bei oral zu applizierenden Substanzen gewünscht, bei allen Arzneistoffen, die nur lokal zur Anwendung kommen sollen, hingegen unerwünscht.¹⁰³

Weitere Aspekte, die zu einem verbesserten Arzneimittel führen können, sind neben den arzneistoffspezifischen auch arzneimittelspezifische Kriterien, die die Formulierung die Stabilität und die Pharmakokinetik entscheidend beeinflussen. Welche große Bedeutung der Arzneiform zukommt, wird deutlich, wenn man sich die in der Pharmabranche erteilten Patente anschaut; 41% aller erteilten Patente schützen die Formulierung.¹⁰⁴ Somit sind pharmazeutische Sprunginnovationen „nicht nur bei Arzneistoffen möglich (...), sondern bei einem eingeführten Arzneistoff auch hinsichtlich der Arzneiform.“¹⁰⁵ Derartige Innovationen können sich beispielsweise durch Veränderung der Applikationswege, der Hilfsstoffe, der Löslichkeit oder der Freisetzung auszeichnen.

Den von der DPhG aufgeführten Kriterien soll an dieser Stelle ein weiteres Kriterium hinzugefügt werden, das ebenfalls für die Durchsetzungsfähigkeit eines Arzneistoffes verantwortlich gemacht werden könnte. Es handelt sich hierbei um die Prävalenz¹⁰⁶ der zugrundeliegenden Erkrankung und somit um die Größe der Population, die mit diesem Arzneistoff behandelt werden kann.¹⁰⁷ Es ist demnach für den Marktanteil des Präparates förderlich, eine Indikationsausweitung zu erlangen. Aber auch aus der Molekülvariation im Sinne einer Strukturveränderung kann sich eine Indikationsveränderung ergeben.¹⁰⁸

Die in Abbildung 2.12 aufgeführten Kriterien dienen als Grundlage für die vorgenommenen Betrachtungen in dieser Arbeit. Die jeweiligen Vertreter einer Arzneistoffklasse werden anhand dieser von der DPhG definierten Kriterien miteinander verglichen. Die ökonomischen Kriterien, welche wie folgt (Abbildung 2.13) unterteilt werden können, werden in dieser Arbeit nicht näher betrachtet. Für eine weitere Studien bietet es sich jedoch an, auch Innovationen unter veränderten wirtschaftlichen Rahmenbedingungen zu betrachten und ökonomische Kriterien zu prüfen.

¹⁰³ Vgl. DPHG (2005), 27.

¹⁰⁴ Vgl. ARK PATENT INTELLIGENCE (2016), 1-3.

¹⁰⁵ Vgl. UDE / SCHUBERT-ZSILAVECZ (2010).

¹⁰⁶ Aber auch die Indikation selbst, die Erkrankung, die behandelt wird, spielt eine entscheidende Rolle für die Verwendung eines Arzneistoffs. Wird ein Arzneistoff, wie beispielsweise ein Antibiotikum, nur zur Behandlung einer akuten Erkrankung angewendet, so ist die Verwendungshäufigkeit wesentlich geringer als die solcher Arzneimittel, die zur Behandlung von chronischen Erkrankungen vorgesehen sind.

¹⁰⁷ Vgl. BOOTH / ZEMMEL (2003), 838-841.

¹⁰⁸ Vgl. DPHG (2005), 26 sowie SPOHRER (1996).

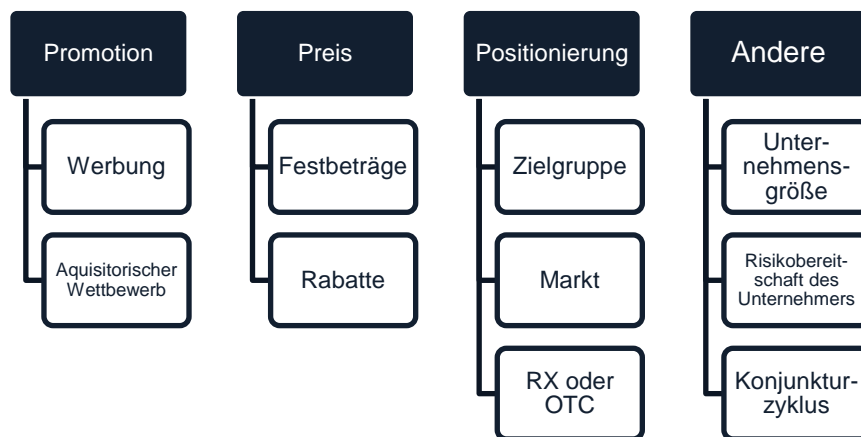


Abbildung 2.13: Ökonomische Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen

2.9 Innovationsfördernde und -hemmende Rahmenbedingungen

Unter innovationsfördernden Rahmenbedingungen versteht man alle Faktoren, die eine positive Auswirkung auf die Entwicklung von Innovationen haben. Neben der Risikobereitschaft des Unternehmers zählen vor allem Patente zu den innovationsfördernden Rahmenbedingungen, wohingegen monopolistische Marktstrukturen¹⁰⁹ zu den innovationshemmenden Rahmenbedingungen zu zählen sind.

2.9.1 Unternehmer

Nach Schumpeter gehört zu einer jeden Innovation ein innovativer Unternehmer, der diese hervorbringt. Er muss bereit und gewillt sein, die finanziellen Risiken zu tragen, die mit der Entwicklung einer radikalen Innovation einhergehen. Diese Risiken dürfen nicht unterschätzt werden, da sich eine solche Innovation auf eine noch nicht existierende Nachfrage bezieht und rein angebotsorientiert ist. Der Unternehmer trägt das finanzielle Risiko, falls diese „Invention“ nicht anwendbar gemacht werden kann oder sich nicht auf dem Markt durchsetzt, und somit keine Gewinne für das Unternehmen einspielt, die hohen Entwicklungskosten zu tragen. Während das Risiko des Unternehmers bei einer radikalen Innovation am höchsten ist, da die Nachfrage unbekannt ist, verringert sich sein Risiko bei einer inkrementellen Innovation wesentlich. Allerdings ist der damit in Verbindung stehende Erfolg ebenfalls geringer.¹¹⁰

Dieser Zusammenhang kann anhand der folgenden Graphik verdeutlicht werden. Die Steigung der Gerade wird durch den Quotienten des möglichen Gewinns und des möglichen Verlustes, das sogenannte Chancen-Risiko-Verhältnis (CRV) angegeben. Je größer das

¹⁰⁹ Innerhalb monopolistischer Marktstrukturen gibt es keinerlei Wettbewerb zwischen Unternehmern. Die Bereitschaft eines Unternehmers mit Monopolstellung neue Erfindungen zu tätigen ist gering, muss er keinerlei Abwanderung zur Konkurrenz befürchten. Aus diesen Gründen ist Wettbewerb selbst stark innovationsfördernd.

¹¹⁰ Vgl. BASS (1998), 31, sowie DÖRING (2012), 9.

CRV ist, umso geringer ist das Risiko für den Unternehmer, da der mögliche Verlust verglichen mit dem möglichen Gewinn klein ausfällt. Demzufolge müsste ein Unternehmen, dessen CRV größer eins ist, risikofreudiger und somit innovativer sein als ein Unternehmen, dessen Chancen-Risiko Verhältnis kleiner eins ist.¹¹¹

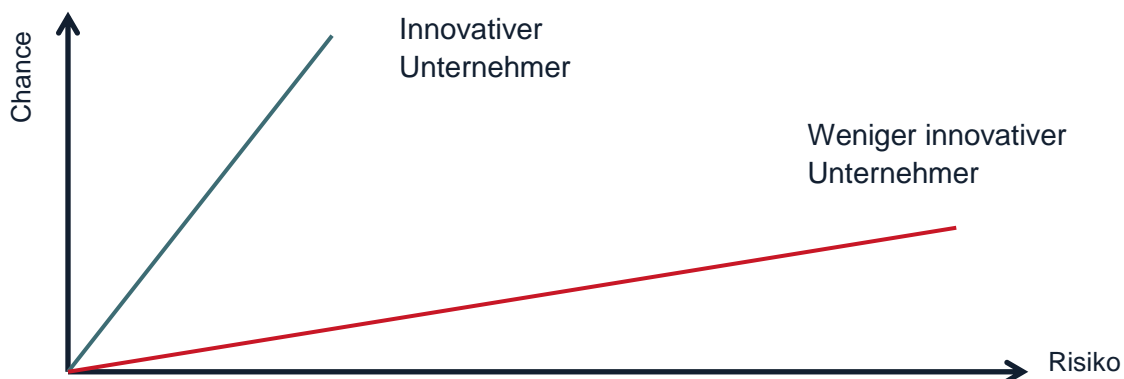


Abbildung 2.14: Chancen-Risiko-Verhältnis innovativer und weniger innovativer Unternehmer

$$CRV = \frac{\text{Chance}}{\text{Risiko}} = \frac{\text{möglicher Gewinn}}{\text{möglicher Verlust}}$$

2.9.2 Unternehmensgröße

Dass die Unternehmensgröße eine Auswirkung auf die Innovationstätigkeit hat, ist ebenfalls eine vielzitierte Hypothese Schumpeters. Sie besagt, dass große Unternehmen mehr Innovationen hervorbringen als kleine. Man begründet dies damit, dass einem marktmächtigen Unternehmen mehr Möglichkeiten offenstehen, um Innovationen vor Imitationen zu schützen. Sie könnten größere finanzielle Mittel zur Forschung aufwenden und in größeren Maßstäben produzieren. Außerdem seien sie risikobereiter und hätten mehr Erfahrung mit der Vermarktung von radikalen Innovationen.¹¹²

Die Unternehmensgröße hat auch in der pharmazeutischen Industrie einen Einfluss auf die Innovationstätigkeit. Ein Blick auf die zurzeit umsatzstärksten Arzneimittel verrät, dass die meisten Innovationen von großen Unternehmen generiert werden.

¹¹¹ Vgl. BRUCH (2013), 5.

¹¹² Vgl. DÖRING (2012), 27, sowie BASS (1998), 32.

Tabelle 2.2: Top 10 Arzneimittel weltweit nach Umsatz im Jahre 2015. Quelle Statista.

Arzneimittel	Wirkstoff	Firma	Weltweiter Umsatz 2015 (Mio US-\$)
Humira [®]	Adalimumab	AbbVie	14 359
Harvoni [®]	Ledipasvir / Sofosbuvir	Gilead Sciences	13 864
Enbrel [®]	Etanercept	Amgen + Pfizer + Takeda	9 037
Remicade [®]	Infliximab	Johnson & Johnson + Merck &Co + Mitsubishi	8 151
Rituxan [®]	Rituximab	Roche	7 393
Lantus [®]	Insulin glargin	Sanofi	7 089
Avastin [®]	Bevacizumab	Roche	6 945
Herceptin [®]	Trastuzumab	Roche	6 794
Januvia [®] / Janumet [®]	Sitagliptin	Merck & Co + Daewong	6 333
Pevnar 13 [®]	Pneumokokken-polysaccharid-Konjugatimpfstoff	Pfizer + Daewong	6 328

Dies bedeutet allerdings nicht, dass auch die dazugehörige Invention dort entsteht. Die Pharmazeutische Industrie bedient sich der unterschiedlichsten Ressourcen, um ihre Pipeline mit Innovationen zu füllen. Die eigene Forschung und Entwicklung macht dabei nur ein Fünftel aus (Abbildung 2.15). Von besonderer Bedeutung sind neben Lizenzverträgen auch Partnerschaften mit kleinen Unternehmen, deren Übernahme oder Kollaborationen mit öffentlichen und/oder akademischen Institutionen.

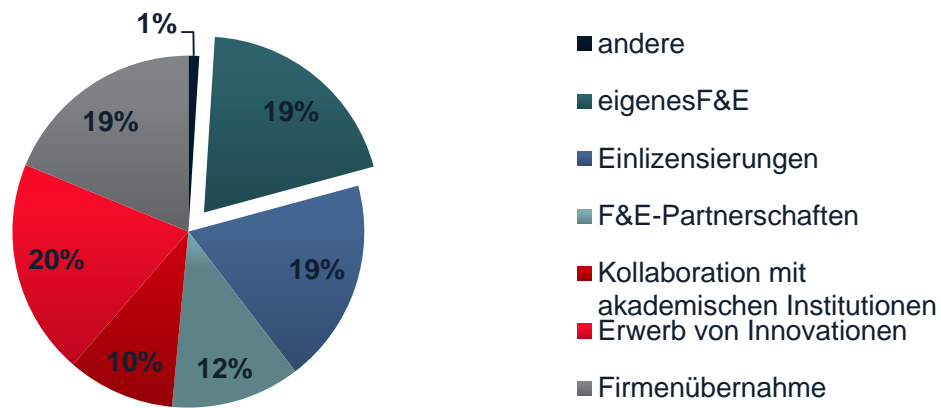


Abbildung 2.15: Innovationsstrategien der Pharmazeutischen Industrie¹¹³

Die kleineren Unternehmen, aus denen die Invention hervorgegangen ist, versprechen sich durch die Auslizenzierung ihres Produktes an ein großes, führendes Unternehmen eine gute Vermarktung. Große weltweit agierende Pharmafirmen verfügen über bereits existierende und etablierte Vertriebswege und haben Erfahrung mit der Vermarktung diverser Produkte.

2.9.3 Patente und die Pharmaindustrie

Das Patent stellt ein Ausschließlichkeitsrecht dar, das dem Erfinder einer Innovation das Recht gewährt, exklusiv von seiner Erfindung Gebrauch zu machen. Sollten andere gegen dieses Recht verstoßen und ein Produkt auf den Markt bringen, das dieses Patent, sei es ein Produkt-, Prozess-, Anwendungspatent oder ein Patent anderer Art verletzt, so muss der Verletzende mit Sanktionen rechnen, da ihnen die Nutzung untersagt ist.¹¹⁴ Diese können neben Freiheitsstrafe¹¹⁵ auch andere Sanktionen umfassen. Neben der Zahlung hoher Summen¹¹⁶ kann auch die Rücknahme des Produktes vom Markt¹¹⁷ die Folge einer Patentverletzung sein. Somit wird dem Patentinhaber eine temporäre Monopolstellung ermöglicht. In dieser Zeit hat das Unternehmen die Möglichkeit, hohe Gewinne zu erzielen und das Produkt zu etablieren. Erst nach Patentablauf ist es erlaubt, Imitationen einzuführen und das temporäre Monopol fällt. Allerdings behält der ursprüngliche Patentinhaber als Experte auf diesem Gebiet eine gewisse Vormachtstellung. Patente sollen letztlich Anreize für die Entwicklung von Innovationen schaffen, indem der Unternehmer mit Ausschließlichkeitsrechten belohnt wird.¹¹⁸

¹¹³ Vgl. KANZELMAYER (2015).

¹¹⁴ Aus diesen Gründen gehört ein Patent auch zu den negativen Rechten, den sogenannten Verbotungsrechten.

¹¹⁵ Vgl. §142 Abs. 1 Satz1 Pat G.

¹¹⁶ in diesem Falle wird der sogenannte Schadensersatzanspruch geltend gemacht.

¹¹⁷ sogenannter Unterlassungsanspruch.

¹¹⁸ Vgl. COHEN (2005), 78-84, §139 Abs.1 Sat 1 PatG, §139 Abs.2 Satz 1 PatG sowie §140 PatG.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Pharmaindustrie stärker auf Patente vertraut, um ihre Innovationen zu schützen und ihre Gewinne zu sichern als die meisten anderen Wirtschaftszweige.¹¹⁹ Dies wird mit den hohen F&E-Kosten für Originalia im Vergleich zu geringen Kosten für Imitationen begründet. Ein gut strukturiertes Patentsystem macht es erst möglich, dass sowohl forschungsstarke Firmen als auch die Generikafirmen stetig wachsen und neue Produkte entwickeln können.

Das erste Patentgesetz trat in Deutschland 1877 in Kraft, waren jedoch chemische Stoffe bis 1968 vom Patentschutz ausgenommen. Man befürchtete in Folge einer Monopolzusicherung unverhältnismäßig starke Preissteigerungen für Arzneimittel. Dies führte in der Praxis dazu, dass im Arzneimittelsektor Herstellungspatente erteilt wurden, um so indirekt das Produkt zu schützen. Für die Offenbarung der Erfindung, mit der ein Beitrag zum Fortschritt geleistet wird, wird dem Erfinder seitdem ein exklusives Schutzrecht gewährt. Während dieser Zeit kann er seine Erfindung territorial begrenzt wirtschaftlich nutzen, wohingegen die Nutzung Dritten untersagt ist.¹²⁰

Gemäß §1 Abs.1 des Patentgesetzes müssen für die Erteilung eines Patentbesitzes drei Voraussetzungen gegeben sein. So muss der Gegenstand der Anmeldung neu sein, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen sowie gewerblich anwendbar sein.¹²¹ Das Patent wird daraufhin für 20 Jahre ab Anmeldezeitpunkt oder etwaigem Prioritätsdatum gewährt.¹²² Während in Deutschland das Erstanmeldeprinzip gilt (*first-to-file*), ist in den USA der Erfindungszeitpunkt (*first-to-invent*) für die Patenterteilung maßgeblich. Der Patentschutz kann dabei in einem oder in mehreren Ländern gewährt werden, ist allerdings territorial beschränkt und erstreckt sich nur auf die Länder, in denen das Patent auch tatsächlich erteilt worden ist.¹²³

Da in der Pharmaindustrie äußerst lange Entwicklungszeiträume vorherrschen, die Anmeldung und Gewährung des Patentschutzes allerdings möglichst früh stattfindet, kann das Patent nicht in vollem Umfang nutzbar gemacht werden. Aus Gründen der Amortisierung der F&E-Kosten besteht für Arzneimittel in Europa die Möglichkeit, die Wirksamkeit des Patentschutzes um bis zu 5 Jahre durch ein ergänzendes Schutzzertifikat zu erweitern.¹²⁴

¹¹⁹ Vgl. COHEN (2005), 78-84, sowie GRABOWSKI (2002), 849-850.

¹²⁰ Vgl. GASSMANN / BADER (2006), 2-25, sowie FACKELMANN (2009), 69-70. Zu den Anfängen einer Interaktion zwischen Patentgesetzgebung und pharmazeutischer Industrie siehe FLEISCHER (1984).

¹²¹ Vgl. §1 Abs.1 Pat G.

¹²² Vgl. § 16. Pat G, sowie Art. 63 Abs. 1 EPÜ.

¹²³ Vgl. FROST (1967), 923-942.

¹²⁴ *supplementary protection certificate* gemäß Vo1768/92.

Die Bedeutung der Erteilung eines ergänzenden Schutzzertifikates (SPC = *supplementary protection certificate*) für den Umsatz soll in der folgenden Abbildung verdeutlicht werden. Hier ist zu erkennen, dass die Umsätze des Antidepressivums Prozac® (Fluoxetin) erst nach Ablauf des eigentlichen Patentes ihren Höhepunkt erreichten.

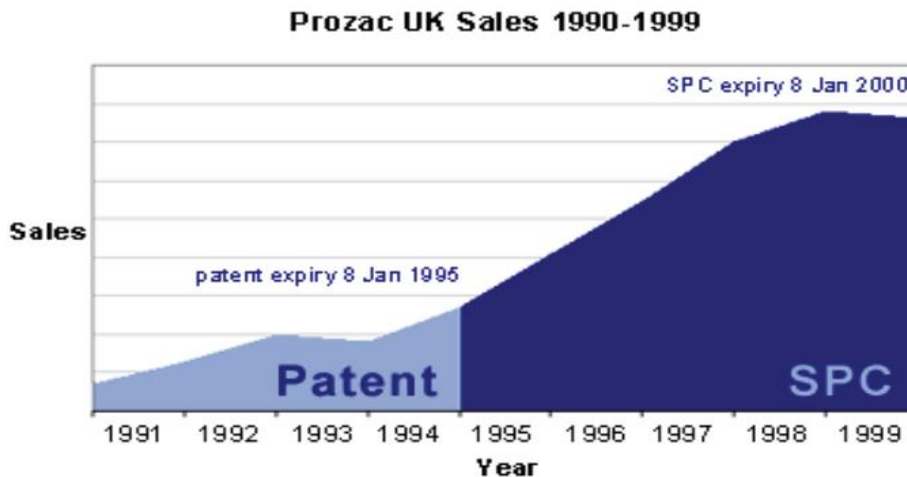


Abbildung 2.16: Umsatzverlauf des Antidepressivums Prozac® in den USA¹²⁵

2.9.4 Regulatorische Rahmenbedingungen

Neben der nuklearen Industrie sowie der Raumfahrtindustrie unterliegt die Pharmaindustrie den stärksten staatlichen Reglementierungen. Durch sie sollen Qualität, Sicherheit und Unbedenklichkeit gewährleistet werden. Der Schutz des geistigen Eigentums findet dabei nicht nur auf Basis von Patenten sowie ergänzenden Schutzzertifikaten, sondern auch auf Grundlage von staatlichen regulatorischen Bedingungen Anwendung. Selbst ohne Patenterteilung soll durch Unterlagenschutz ein frühzeitiger Markteintritt der Imitationen verhindert werden. Konkret bedeutet dies, dass den Generikafirmen acht Jahre lang eine Bezugnahme auf die Unterlagen (enthält klinische und präklinische Daten) des Originators verwehrt wird und zwei weitere Jahre Marketingexklusivität besteht, bis frühestens zehn Jahre nach Markteintritt der Originatoren Generika Marktreife erlangen können.¹²⁶ Weitere Verlängerungen sind beispielsweise dann möglich, wenn Studien mit Kindern durchgeführt wurden (+ 6 Monate) oder wenn eine Indikationserweiterung stattgefunden hat (+ 1 Jahr).

¹²⁵ GANZER (2015).

¹²⁶ Dies gilt nicht für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Für diese Arzneimittel gelten gesonderte Regelungen. Der Unterlagenschutz ist wirkstoffbezogen. Vgl. Art. 10 Abs.1 UA1 RL2001/83, sowie Art. 10 Abs.1 UA2 RL2001/83.

3. Arsphenamine

3.1 Die Entwicklung der ersten Arsphenamine

Arsenverbindungen haben eine lange Geschichte als Therapeutika bei einer Vielzahl von Erkrankungen¹²⁷ und auch ihre Toxizität war lange bekannt. Ein prominentes Beispiel ist die so genannte Fowler'sche Lösung. Diese enthielt als Hauptbestandteil Kaliumarsenit sowie Lavendelwasser zur Geschmacksverbesserung. Die Fowler'sche Lösung galt bis ins 20. Jahrhundert hinein als Heilmittel, das allerdings keine zufriedenstellende Wirkung gegen schwerwiegende Krankheiten wie die Syphilis zeigte.¹²⁸

1760 wurde die erste organische Arsenverbindung hergestellt, eine Verbindung mit der Summenformel $C_6H_5NHAsO_2$. Es war ein weißes, geschmacksloses Pulver und zeigte nur 1/20 der Toxizität, die derselbe Gehalt an freiem Arsen gezeigt hätte. Die Abschwächung der Toxizität konnte auch im Tierexperiment gezeigt werden.¹²⁹ Den ersten tatsächlichen Fortschritt in der Behandlung der Trypanosomen-induzierten Krankheiten konnte ein Arzneimittel namens Atoxyl verzeichnen. Es war im Jahre 1859 erstmals von dem französischen Chemiker und Mediziner Antoine Béchamp (1816–1909) durch Reaktion von Anilin mit Arsensäure synthetisiert worden.¹³⁰ Diese Substanz, die chemisch eine Arsanilsäure darstellt, soll bis zu 40mal weniger giftig gewesen sein als der Ausgangsstoff Arsensäure. Doch stellte Robert Koch (1843–1910), der das Atoxyl in klinischen Studien in Ostafrika gegen die Schlafkrankheit angewandt hatte, neben seiner guten therapeutischen Wirkung auch schwerwiegende Nebenwirkungen fest. So führte das Präparat bei 2% der behandelten Menschen zu Erblindung durch irreversible Schädigung des Sehnervs.¹³¹

Vom Atoxyl ausgehend begann Paul Ehrlich (1854–1915), die organischen Arsenverbindungen weiterzuentwickeln. Sein Ziel lag darin, bei geringerer Toxizität eine noch bessere Wirksamkeit gegen Trypanosomen zu erlangen. Ihm gelang es zusammen mit seinem Kollegen Alfred Berthelm (1816–1908) im Jahre 1905, die wahre Struktur des Atoxyls zu entschlüsseln. So lag Atoxyl als Amino-Derivat der Phenylarsensäure vor und nicht als Arsensäureanilid, wie von Béchamp angenommen. Ehrlich erkannte, dass die freie Aminogruppe eine Derivatisierung des Atoxyls durch Addition von Substituenten zuließ.

¹²⁷ Vgl. MAYER (2009), 99-101.

¹²⁸ Vgl. CLARKE (2010), GIBAUD / JAOUEN (2010), 1-20.

¹²⁹ Vgl. RIETHMILLER (2005), 234-242.

¹³⁰ Vgl. LEWIS / CHEETHAM (1923), 13.

¹³¹ Vgl. STEVERDING (2010), 3.

Systematische Syntheseversuche führten zu Derivat Nr. 306, dem Acetylatoxyl, das durch Acetylierung einfach darzustellen war.¹³²

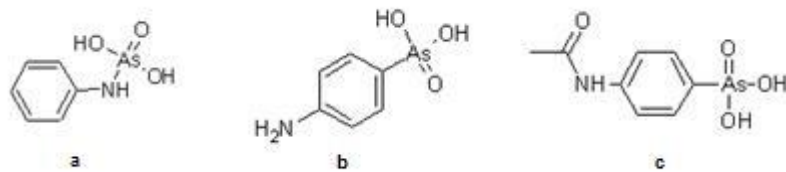


Abbildung 3.2: a. Atoxyl, inkorrekte Strukturformel nach Béchampe b. Atoxyl, korrekte Strukturformel nach Ehrlich und Bertheim c. Acetylatoxyl Strukturformel

Acetylatoxyl zeigte im Vergleich zu Atoxyl einige Vorteile. So versprach Arsacetin, wie der Handelsname des Acetylatoxyls seit 1908 lautete, als erste Substanz gute Wirksamkeit gegen Trypanosomen und Spirochäten bei verhältnismäßig geringer Toxizität. Es wurde angenommen, dass Arsacetin zehnmal weniger giftig sei als Atoxyl, wobei es hinsichtlich der Stabilität dem Atoxyl überlegen und eine Sterilisierung bei 130 °C möglich war. Allerdings zeigte auch Arsacetin in der Anwendung am Menschen erhebliche Nebenwirkungen. Es beeinträchtigte die Funktionsfähigkeit des Sehnervs und führte zu Erblindungen ähnlich denen, die durch das Atoxyl verursacht worden waren. So musste auch das Acetyl-Derivat des Atoxyls bald wieder vom Markt genommen werden.¹³³

Doch auch von diesem Rückschlag ließ sich Ehrlich nicht entmutigen und setzte seine Derivatisierungsversuche fort. Die Strukturen der bereits synthetisierten Substanzen hielt er dabei in seinem Laborjournal mit der Aufschrift „Präparate“ fest, um sicher zu gehen, dass keine dieser Strukturen versehentlich mehrfach synthetisiert wurde. Die nächste Substanz, die für Aufsehen sorgte, war die Substanz mit der Nummer 418, auch Arsenophenylglycin oder Spirarsyl genannt. Ehrlichs japanischer Mitarbeiter Sahachiro Hata (1873–1938) berichtete Ehrlich nach Testung des Spirarsyls im Tierversuch, dass bereits eine Injektion der Substanz in der Lage war, die Spirochäten eines erkrankten Huhnes abzutöten. Daraufhin folgten weitere Versuche an Tieren, die an unterschiedlichen parasitären Erkrankungen litten. Arsenophenylglycin zeigte besonders beeindruckende Effekte gegen Spirillia- sowie Borrelia-Arten, die beide ebenso wie der Erreger der Syphilis, *Treponema pallidum*, zur Gruppe der Spirochäten gehörten. So war der Schritt, Arsenophenylglycin auch an Tieren zu testen, die mit dem Erreger der Syphilis infiziert waren, nur logisch. Dies war

¹³² Vgl. BOSCH / ROSISCH (2008), 175 sowie SPEKOWITZ (2011), 291-293.

¹³³ Vgl. DOKUMENTE (1966), 8.

jedoch erst möglich, nachdem es 1903 gelungen war, die Syphilis auf Testtiere zu übertragen.¹³⁴

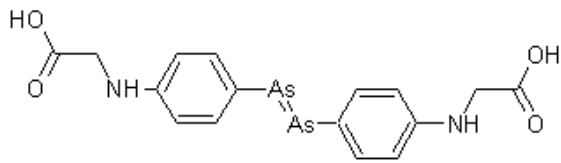


Abbildung 3.3: Strukturformel der Verbindung "418" (Spirarsyl, Arsenophenylglycin)

Noch bevor Arsenophenylglycin am Menschen angewandt werden konnte, zeigte sich, dass es nicht ausreichend stabil war. Vermutlich durch einen Oxidationsvorgang stieg die Toxizität bei Lagerung immer weiter an, obwohl eine Zersetzung mit bloßem Auge nicht zu erkennen war. Doch auch in den darauffolgenden Testungen am Menschen konnte sich das „418“ nicht beweisen. Es kam zu Überempfindlichkeitsreaktionen und Degenerationsprozessen an wichtigen Organen, weshalb die Substanz nicht in den Markt eingeführt werden konnte.¹³⁵

Nach diesem enttäuschenden Versuch, ein Arzneimittel gegen die Syphilis oder andere Trypanosomen-induzierte Krankheiten zu finden, gelang 1910 schließlich der Durchbruch mit dem salzsauren Diamino-4,4-dioxyarsenobenzol (Präparat 606).¹³⁶

Dioxydiamidoarsenobenzol enthielt dreiwertiges Arsen, gegen das, wie sich später herausstellte, Trypanosomen besonders empfindlich sind. Hata testete dieses Molekül am infizierten Kaninchen und konnte bereits nach einer einzigen Injektion glänzende Erfolge verzeichnen, sodass man sich bald dazu entschloss, das Präparat zur Anwendung am Menschen freizugeben. Doch aufgrund des Misserfolges des Atoxyls war es kein leichtes Unterfangen Ärzte zu finden, die bereit waren, das neue Präparat am Menschen anzuwenden. Schließlich fanden sich einige Ärzte, die Vertrauen in Ehrlich und das neue Präparat hatten. So beispielsweise die Ärzte Hoppe und Wittnebel, die das Präparat zunächst sich selbst injizierten, bevor sie dazu übergingen, es Syphilitikern zu verabreichen. Bei diesen ersten Studien an Patienten zeigte sich eine äußerst positive Beeinflussung der serologischen Reaktion bei geringen bzw. akzeptablen Nebenwirkungen. Bevor das Präparat jedoch endgültig zum Verkauf freigegeben werden konnte, erfolgte eine Testung an einem größeren Kollektiv von 20 000 Patienten. Ehrlich erhoffte sich so genauere Auskünfte über Indikation, Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen zu erhalten. Da auch diese Erprobungen ohne nennenswerte Schädigungen abliefen und die äußeren Erscheinungen der Syphilis schnell beseitigt wurden, konnte das Präparat, das den eingetragenen Markennamen Salvarsan (E.W.) erhielt, ab Dezember 1910 von allen Ärzten erworben

¹³⁴ Vgl. HÜNTELMANN (2010), 17-51.

¹³⁵ Vgl. DOKUMENTE (1966), 8 sowie BOSCH / ROSISCH (2008), 177.

¹³⁶ Vgl. HELMSTÄDTER (2010), 4847-4848.

werden. Salvarsan war das erste Fertigarzneimittel auf Arsenbasis, das für die Öffentlichkeit zugänglich war. Doch obwohl es Marktreife erlangt hatte, waren bei weitem nicht alle Fragen geklärt. Die wichtigsten Unsicherheiten betrafen die Applikationsformen und die Höhe der Dosis. So wurde Salvarsan zu Beginn sowohl subkutan, intramuskulär als auch intravenös angewandt bis sich im Jahre 1912 die intravenöse Anwendung durchsetzte.¹³⁷

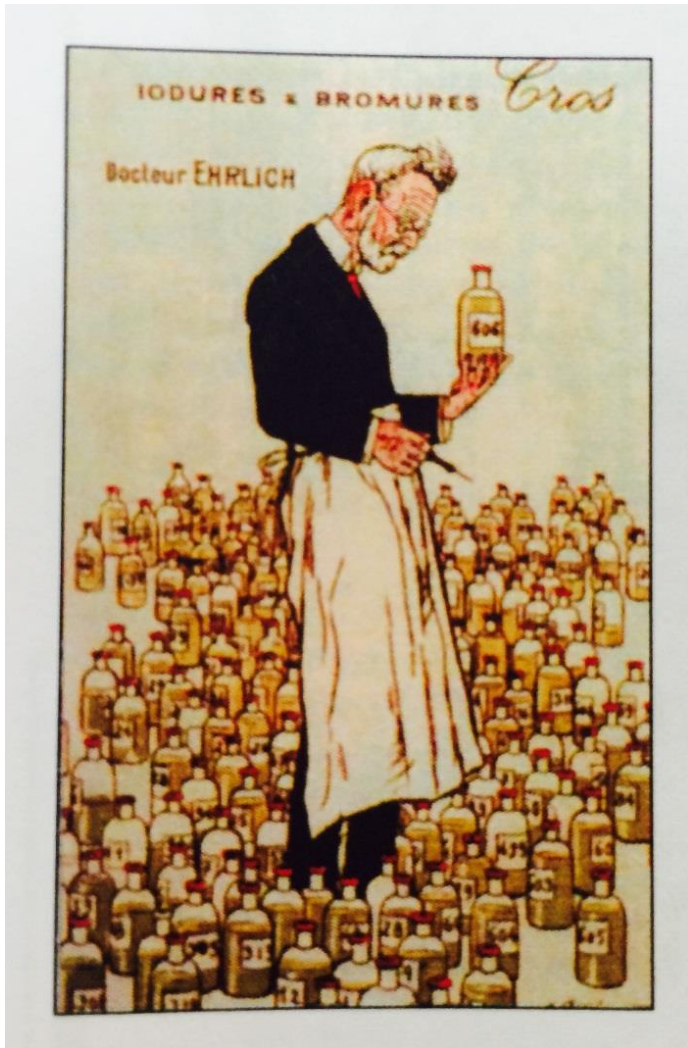


Abbildung 3.3: Paul Ehrlich und 606¹³⁸

Im Laufe der Zeit häuften sich indes die Meldungen über teilweise fatale Nebenwirkungen. Damit trat Salvarsan in den Fokus des öffentlichen Interesses. Es bildeten sich zwei Fraktionen – Salvarsangeegner und Salvarsanbefürworter. Der Streit eskalierte in der Presse, zwischen den Ärzten und entzweite die Wissenschaft. Trotz aller Kritik entwickelte sich Salvarsan zum Kassenschlager. Bereits Ende 1910 waren über 200 000 Patienten mit Salvarsan behandelt worden, 12 000 bis 14 000 Ampullen wurden pro Tag produziert. Die Produktion kam der immensen Nachfrage nicht hinterher, sodass größere

¹³⁷ Vgl. SCHULZ (1980), 24-25 sowie SCHOLZ / ABERER (2009), 498.

¹³⁸ ULRICH (2007).

Herstellungsanlagen geschaffen werden mussten. Ehrlich, der weltweiten Ruhm für die Synthese seines Präparates genoss, versuchte weiterhin den Wirkstoff zu optimieren.¹³⁹ So wurden in den folgenden Jahren weitere Salvarsan-Derivate auf den Markt gebracht.

3.1.2 Weitere Vertreter der Arsphenamine

Als erstes Präparat folgte 1913 das Neosalvarsan dem Salvarsan auf den deutschen Markt. Es handelte sich hierbei um ein Präparat, das weniger toxisch und somit besser verträglich als Salvarsan gewesen sein soll.¹⁴⁰ Zudem wies seine wässrige Lösung einen neutralen pH-Wert auf, sodass der für Salvarsan nötige Neutralisationsschritt vor der Injektion entfallen konnte. Somit konnte die wässrige Lösung des Neosalvarsans direkt injiziert werden.¹⁴¹ Ein Jahr nach Neosalvarsan folgte die Einführung eines kupferhaltigen Derivates der Arsenobenzole.¹⁴² Dieses sogenannte Kupfersalvarsan war ein Komplex des Salvarsans mit molekularem Kupfer, das sich nur mäßig in Wasser löste und eine hohe Oxidationsneigung zeigte.¹⁴³ Das ebenfalls parenteral zu applizierende Kupfersalvarsan war dem Neosalvarsan hinsichtlich der Handhabung und der Verträglichkeit unterlegen. Kupfersalvarsan war eine in Wasser nur schlecht lösliche Substanz, die vor der Applikation in „doppelt-normaler-Natronlauge“ angerieben und mit einer Zuckerlösung versetzt werden musste.¹⁴⁴ Auf diese Weise entstand eine basische Lösung, die für eine intravenöse Applikation im Grunde ungeeignet gewesen sein dürfte. Ein weiteres Jahr später, 1915, wurde das vierte Arsenobenzolpräparat auf den deutschen Markt eingeführt. Salvarsan-Natrium, die Dinatriumverbindung des Diaminodioxyarsenobenzols, zeichnete sich insbesondere durch seine gute Löslichkeit in Wasser aus. Allerdings oxidierte es ebenso schnell wie Salvarsan an der Luft und war somit in der Handhabung nicht ideal.¹⁴⁵

All diese Derivate waren von Paul Ehrlich synthetisiert worden. Nach seinem Tod setzte sein Kollege Wilhelm Kolle¹⁴⁶ (1868–1935) dessen Arbeiten fort und entwickelte Silbersalvarsan, das Natriumsalz der Silberverbindung des Diamino-p-dioxyarsenobenzols. Es gelang ihm durch die zusätzliche Verwendung von Silber die Wirksamkeit zu steigern. Aus diesen

¹³⁹ Vgl. WILLIAMS (2009), 344.

¹⁴⁰ Vgl. MARTINDALE / WESTCOTT (1924), 234.

¹⁴¹ Vgl. OTTO (1953), 718-719.

¹⁴² Vgl. FRANKEL (1921), 743.

¹⁴³ Vgl. GEHES (1924), 80 sowie SCHLAGINHAUFEN (1920), 10 und DÜSTERBEHN (1914), 1206.

¹⁴⁴ Vgl. BORINSKI (1915), 1180.

¹⁴⁵ Vgl. BOEGER (1937), 46 sowie FREDERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 576.

¹⁴⁶ Nach einem erfolgreich abgeschlossenen Medizinstudium arbeitete Wilhelm Kolle unter anderem für Robert Koch. Er befasste sich vor allem mit der Bakteriologie, sowie den Erkrankungen Cholera, Typhus und Diphtherie. 1917 übernahm er nach dem Tode Paul Ehrlichs die Leitung des Georg-Speyer Hauses in Frankfurt und erlangte eine Honorarprofessur an der Universität. Kolle ging in die Geschichte ein als der Erfinder des Silber- und Sulfoxylatsalvarsans, sowie als Begründer der Choleraschutzimpfung. Siehe hierzu STÜRZBECHER (1980), 464.

Gründen wurde Silbersalvarsan als eine Art Reservetherapeutikum angesehen. Für den Arzt war die Handhabung dieses Präparates verhältnismäßig umständlich, da es vor der Applikation filtriert werden musste.¹⁴⁷ Neben der reinen Substanz wurde auch eine Kombination, vielmehr eine molekulare Verbindung aus Silbersalvarsan und Neosalvarsan als sogenanntes Neosilbersalvarsan 1921 in den Handel eingeführt.¹⁴⁸

Bereits 1911 wurde Myosalvarsan von Paul Ehrlich synthetisiert, dann allerdings aufgrund von Priorisierung anderer Präparate zurückgestellt. Es erlangte schließlich 1926 Marktreife. Anders als die übrigen Derivate konnte Myosalvarsan auch subkutan angewandt werden. Es zeichnete sich neben der schmerzfreien Applikationsweise auch durch seine geringe Toxizität und seine vergleichsweise gute Haltbarkeit der Lösung aus.¹⁴⁹ Erst das 1931 eingeführte Solu-Salvarsan konnte Myosalvarsan übertreffen. Es handelte sich hierbei um ein gut wirksames Derivat, das selbst nach 24-stündiger Sauerstoffeinwirkung keinerlei Oxidation zeigte. Es löste sich leicht und schnell in Wasser und wurde im Gegensatz zu allen anderen Salvarsanderivaten in wässriger Lösung in den Handel gebracht. Es hatte eine schwächere therapeutische Wirkung als Neosalvarsan und wurde folglich in höheren Dosierungen am Patienten angewandt. Ein weiterer Vorteil des Solu-Salvarsans war seine lange Halbwertszeit und somit verlängerte Wirkung, sodass das Dosierungsintervall vergrößert werden konnte.¹⁵⁰

¹⁴⁷ Vgl. SANDER (1920), 2 sowie N. N. (1921), 304-305, VECKI / OTTINGER (1921), 438 und N. N. (1941), 228.

¹⁴⁸ Vgl. FREDERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 579.

¹⁴⁹ Vgl. BOEGER (1937), 48 sowie ULLMANN (1928), 650-651 und WEISE (1928), 571-596.

¹⁵⁰ Vgl. HARRISON (1939), 203-212.

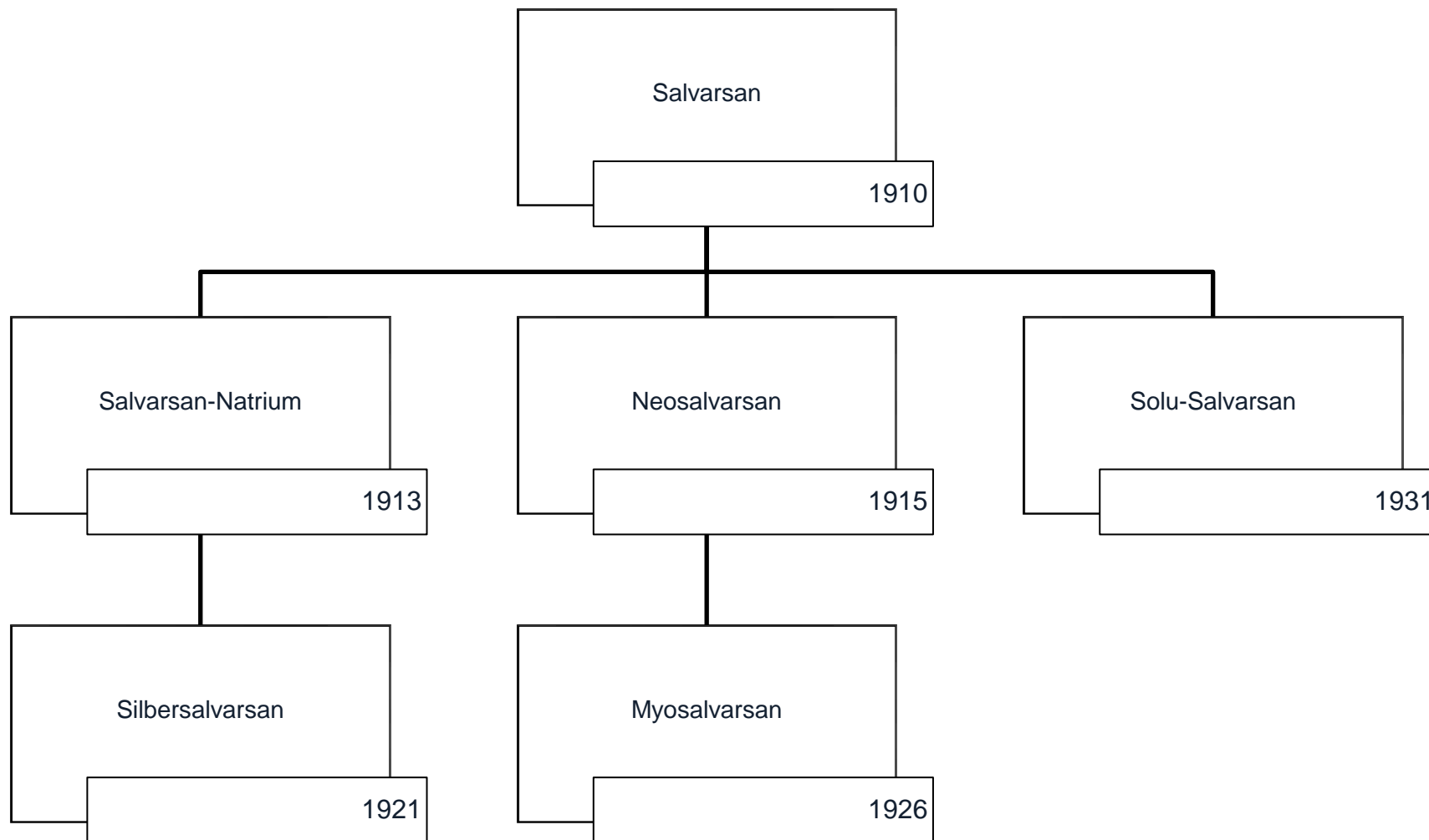


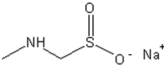
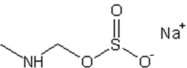
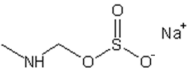



Abbildung 4.4: Stammbaum der Arsphenamine

3.2 Vergleichende Betrachtung der Arsphenamine

3.2.1 Chemie

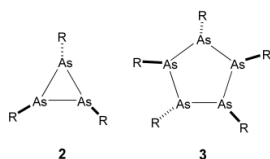
Salvarsanderivate sind Arsenobenzole, die sich durch ihre organischen Substituenten voneinander unterscheiden.

Tabelle 3.1: Vergleich der Salvarsanderivate hinsichtlich ihrer chemischen¹⁵¹ Struktur¹⁵²

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Salvarsan	-NH ₂ x HCl	-OH	-OH	-NH ₂ x HCl
Neosalvarsan		-OH	-OH	-NH ₂
Salvarsan-Natrium	-NH ₂	-ONa	-ONa	-NH ₂
Silbersalvarsan	-NH ₂	-ONaAg ₂ O	-ONa	-NH ₂
Myosalvarsan		-OH	-OH	
Solu-Salvarsan	R ¹ : 		-OH	

Neosilbersalvarsan findet in dieser Tabelle keine Berücksichtigung, da es eine molekulare Verbindung eines Neosalvarsan- und eines Silbersalvarsanmoleküls ist. Kupfersalvarsan ist aufgrund der bisher unbekanntenen Strukturformel ebenfalls nicht in dieser Tabelle zu finden. Der Struktur nach gehören Salvarsan, Salvarsan-Natrium sowie Myosalvarsan zu den

¹⁵¹ Paul Ehrlich ist von einer monomeren Struktur des Salvarsans ausgegangen, die in dieser Tabelle für die einzelnen Derivate dargestellt wird. Heute weiß man jedoch, dass Salvarsan als cyclisches Trimer und Pentamer vorliegt:



Vgl. hierzu RHEINGOLD / SULLIVAN (1983), 327-331 sowie LLOYD / MORGAN / NICHOLSON / RONIMUS (2005), 941-944.

¹⁵² Vgl. JADASSOHN (1930), 337.

symmetrischen Arsenbenzolverbindungen, wohingegen Neosalvarsan, Silbersalvarsan und Solu-Salvarsan asymmetrische Vertreter dieser Klasse sind.

Die einzelnen Derivate unterschieden sich in ihrer Molekularmasse und somit auch im prozentualen Arsengehalt (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Vergleich der Salvarsanderivate hinsichtlich Arsen-, Schwefel-, Silber und Kupfergehalt

	Arsengehalt in %	Schwefelgehalt in %	Silbergehalt in %	Kupfergehalt in %
Salvarsan	31,5	-	-	-
Kupfersalvarsan	24,0	-	-	11,6
Solu-Salvarsan	20,0	-	-	-
Neosalvarsan	19,0	10,0	-	-
Neosilbersalvarsan	19,0	9,0	6,5	-
Silbersalvarsan	19,0	-	12,5	-
Salvarsan-Natrium	19,0	-	-	-
Myosalvarsan	18,5	15,0	-	-

Erwartungsgemäß stieg die Toxizität mit dem prozentualen Arsengehalt an, sodass es sich bei der Sprunginnovation Salvarsan um das wohl toxischste Arsenobenzolderivat handelte.

3.2.2 Physikochemische Eigenschaften

Als Feststoff waren Alt-, Neo-, Myo- sowie Solu-Salvarsan gelb oder gelblich. Die silberhaltigen Derivate Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan waren hingegen schwarz. Entsprechend lösten sich die ersten vier unter Ausbildung einer gelblichen Flüssigkeit. Die wässrigen Lösungen der Silberderivate waren bräunlich.

Die ersten Präparate der Salvarsanreihe Salvarsan¹⁵³ und Neosalvarsan waren die oxidationsempfindlichsten, gefolgt von Neosilbersalvarsan. Solu-Salvarsan war die an der Luft stabilste Verbindung, sodass diese auch in Form von gebrauchsfertigen Lösungen im Handel erhältlich war.

3.2.3 Indikation

Prinzipiell wurden alle Arsenobenzole bei denselben Krankheiten verwendet. Als Indikationen werden „Syphilis in allen Stadien, Frambiesie, Febris recurrens, Sodoku¹⁵⁴, Gangosa

¹⁵³ Auch Altsalvarsan genannt.

¹⁵⁴ Hierbei handelt es sich um das Rattenbissfieber, eine sehr selten auftretende Infektionskrankheit, die durch *Streptobacillus moniliformis* und *Spirillum minus* übertragen wird. In Japan, dem Herkunftsland Hatas, kommt sie gehäuft vor. Siehe hierzu HORNEF (2012), 416-420.

u.a. Tropenkrankheiten, Lambliasis, ferner Angina Plaut-Vincent, Milzbrand, (und) Stomatitis ulcerosa“ genannt.¹⁵⁵

3.2.4 Wirksamkeit und Dosierung

Bei gleicher Dosierung soll Solu-Salvarsan die am wenigsten wirksame Verbindung gewesen sein. Martindale gibt folgende Äquivalenzdosen an: 0,1 g Silbersalvarsan entsprechen 0,2 g Altsalvarsan, entsprechend 0,3 g Neosalvarsan.¹⁵⁶ Prinzipiell lässt sich sagen, dass die Unterschiede in den Äquivalenzdosen zwar groß waren, dies aber nur geringe Bedeutung in der Praxis hatte. So war es die Aufgabe des Arzts die mangelnde Potenz durch eine höhere Dosierung auszugleichen. Von Bedeutung war jedoch die längere Halbwertszeit des Solu-Salvarsans, durch dessen verlängerte Wirkung sich das Dosierungsintervall vergrößerte.

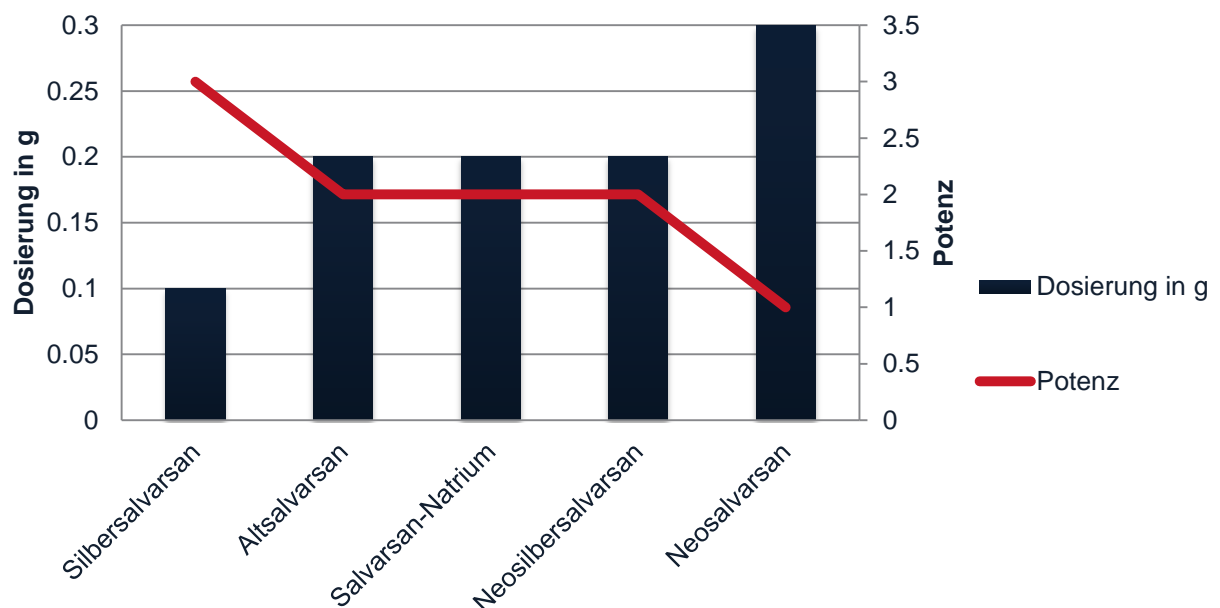


Abbildung 3.5: Potenz der Salvarsanderivate nach Martindale

Die unterschiedlichen Potenzen können auch anhand der im Handel befindlichen Stärken erkannt werden. Auffällig ist, dass Salvarsan-Natrium, obwohl es dieselbe Potenz wie Salvarsan hätte haben müssen, in anderen Stärken auf den Markt gebracht wurde. Neosalvarsan war korrelierend zur Potenz in der höchsten Einzeldosis und Myosalvarsan in der geringsten Stärke verfügbar.

¹⁵⁵ Vgl. OTTO (1953), 718-719.

¹⁵⁶ Vgl. MARTINDALE (1924).

Tabelle 3.3: Im Handel befindliche Salvarsanpräparate und deren Stärken¹⁵⁷

Stärke	Salvarsan	Neosalvarsan	Salvarsan-Natrium	Silber-Salvarsan ¹⁵⁸	Neosilber-Salvarsan ¹⁵⁹	Myo-Salvarsan
0,01 g			✓			✓
0,02 g			✓			✓
0,045 g			✓			
0,05 g	✓			✓		✓
0,075 g			✓			
0,1 g	✓			✓	✓	
0,15 g		✓	✓	✓		✓
0,2 g	✓				✓	
0,25 g				✓		
0,3 g	✓	✓		✓	✓	✓
0,4 g	✓				✓	
0,45 g		✓			✓	✓
0,5 g	✓					
0,6 g	✓	✓	✓			✓
0,75 g		✓	✓			
0,9 g		✓	✓			
1,5 g		✓				
3,0 g		✓				
4,5 g		✓				

3.2.5 Applikation

Alle Arsenobenzol-Präparate wurden parenteral appliziert. Allerdings führten die intramuskuläre und die subkutane Injektion bei vielen Patienten zu großen Schmerzen und Nekrosen an der Einstichstelle, sodass man sie intravenös verabreichen musste. Ausnahmen bildeten Myo- und Solu-Salvarsan. Sie waren leichter zu applizieren und für den Patienten besser tolerabel.

3.3 Markterfolg der Arsphenamine

Neosalvarsan war das beliebteste aller Salvarsanderivate. So wurde bereits 1913, nur ein Jahr nach seiner ersten Anwendung, in etwa doppelt¹⁶⁰ so viel Neosalvarsan wie Salvarsan

¹⁵⁷ JACOBI (1913/14), 294 sowie PERUTZ (1930), 337-340.

¹⁵⁸ Von 0,15 g ab auch als sogenannte Iso-Doppel-Ampulle im Handel, hierbei wird eine separate Ampulle, die das Lösungsmittel enthält, mitgeliefert.

¹⁵⁹ Iso-Doppel-Ampulle zu 0,2 g, 0,3 g, 0,4 g sowie 0,45 g.

produziert. Über die Jahre hinweg konnte das Neosalvarsan seine Vorreiterstellung immer weiter ausbauen. In den Jahren 1927-1942 hatte es einen kumulierten Marktanteil von über 90% inne (Abbildung 3.6).

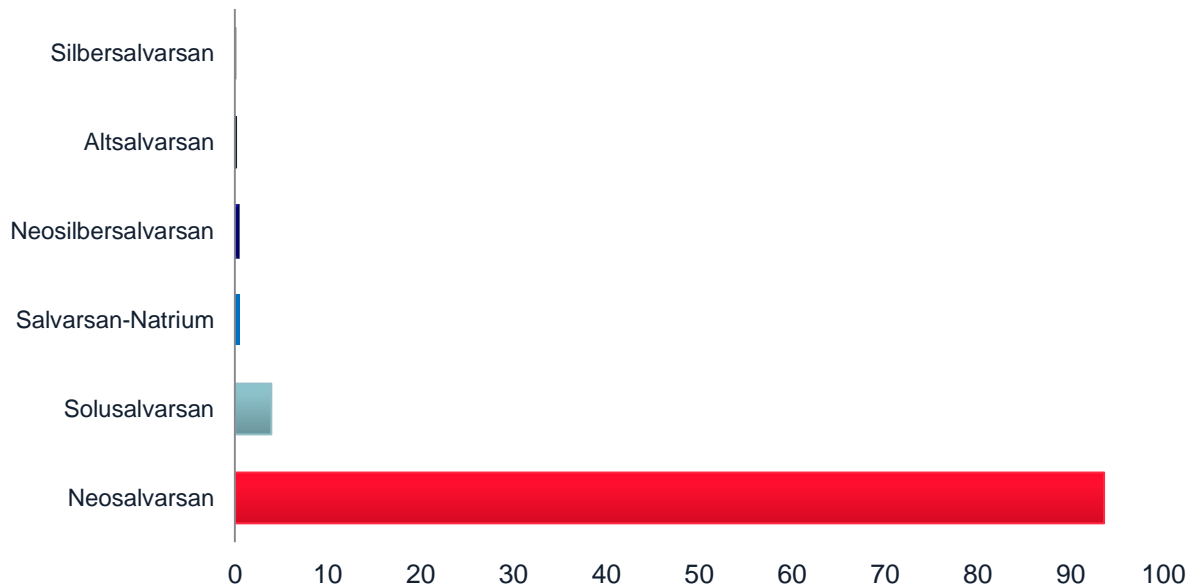


Abbildung 3.6: Anteil der Salvarsanpackungen bei der staatlichen Salvarsanprüfung von 1927-1942¹⁶¹

Aber auch bei der Betrachtung der Derivate über die einzelnen Jahre hinweg fällt auf, dass Neosalvarsan das Präparat war, das mit Abstand am häufigsten verwendet wurde. Nur zu Beginn, als das Salvarsan seine Monopolstellung innehatte, war dies am gebräuchlichsten. Die hergestellten Mengen in Kilogramm entsprechen dabei nicht ansatzweise den Mengen des Neosalvarsans, die in späteren Jahren produziert wurden.

¹⁶⁰ 532,31 kg Neosalvarsan im Vergleich zu 264,1 kg Salvarsan.

¹⁶¹ Vgl. ROTHERMUNDT (1942), 392.

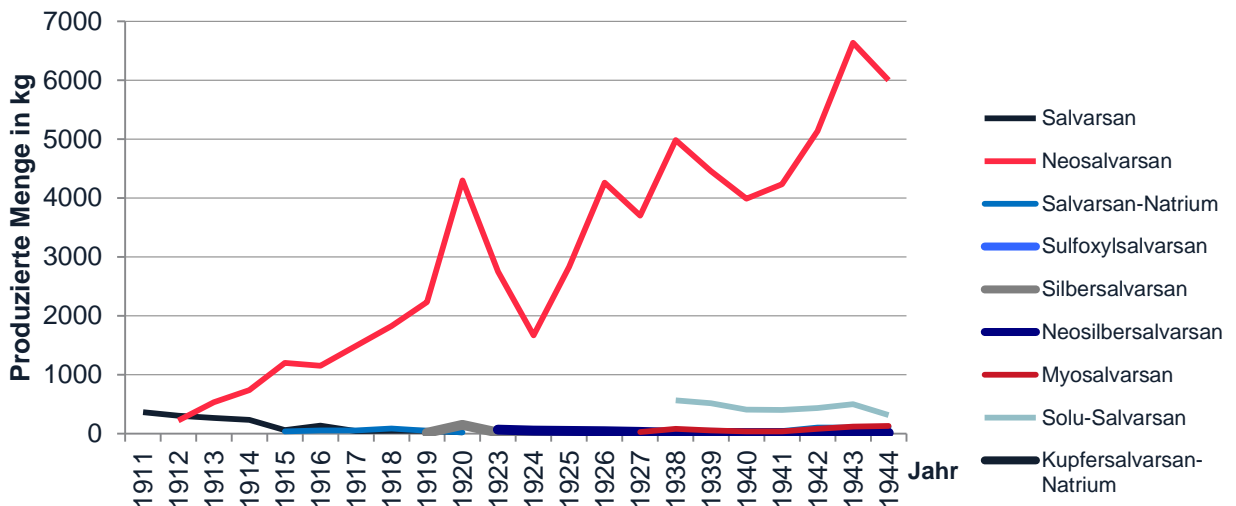


Abbildung 3.7: In den IG-Farbwerken hergestellte Mengen Salvarsan und seiner Derivate von 1911-1944 in kg¹⁶²

Bereits an dieser Graphik ist deutlich zu erkennen, dass der Verbrauch an Derivaten der gesamten Arzneistoffklasse der Arsphenamine über die Jahre hinweg stark wuchs. Auch Abbildung 3.8 verdeutlicht dies. Sie gibt die kumulierte Produktionsmenge aller Arsphenamine von 1911 bis 1944 wieder.

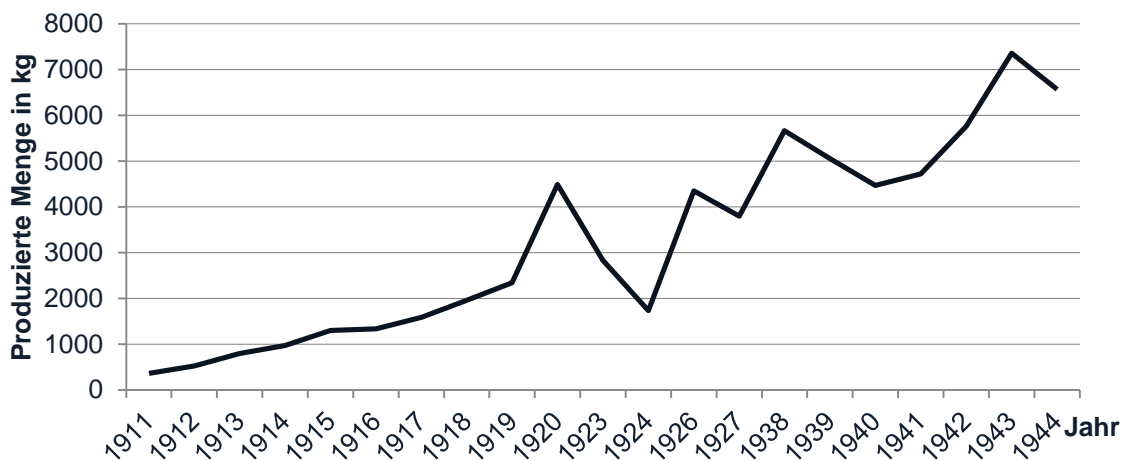


Abbildung 3.8: kumulierte Menge aller in den IG-Farbwerken produzierten Salvarsane 1911-1944¹⁶³

Aus diesen Gründen sollen die prozentualen Anteile der hergestellten Mengen der Salvarsan-Derivate miteinander verglichen werden und nicht die absoluten Mengen, sodass auch Trends innerhalb der unbeliebteren Derivate erkannt werden können. Für diese

¹⁶² Vgl. Bayer Archiv Leverkusen (BAL) 15.D.5.4, sowie BAL 15.D.5.a,b und c.

¹⁶³ Vgl. Bayer Archiv Leverkusen (BAL) 15.D.5.4, sowie BAL 15.D.5.a,b und c.

Auswertungen wurden Produktionsdaten der IG-Farben herangezogen. Während in einigen Jahren für jedes Derivat Herstellungsmengen gelistet waren, so wurde in anderen Jahren nur Buch über die 200 beliebtesten Produkte der IG-Farben geführt. Sollte eines der Salvarsan-Derivate nicht unter diesen gewesen sein, so fehlt die Menge in den hier verwendeten Daten, die folglich keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Schwankungen innerhalb der Kurve können somit zum einen auf fehlende Daten der einzelnen Derivate zurückgeführt werden, zum anderen können geringe Produktionszahlen durch hohe Produktionsmengen der Vorjahre und noch gefüllten Vorräten begründet sein.

Die Vermutung, dass Neosalvarsan mit einem mittleren Marktanteil von 88% das beliebteste der Derivate war, kann auch aus folgender Graphik (Abbildung 3.8) ersehen werden. Zweitbeliebteste Substanz war Solu-Salvarsan, das zwischen seinem Markteintritt im Jahre 1931 und 1944 einen mittleren Marktanteil von 8% für sich gewinnen konnte. Die übrigen Derivate liegen hingegen bei 0-1% und waren demnach nur von geringer Bedeutung.

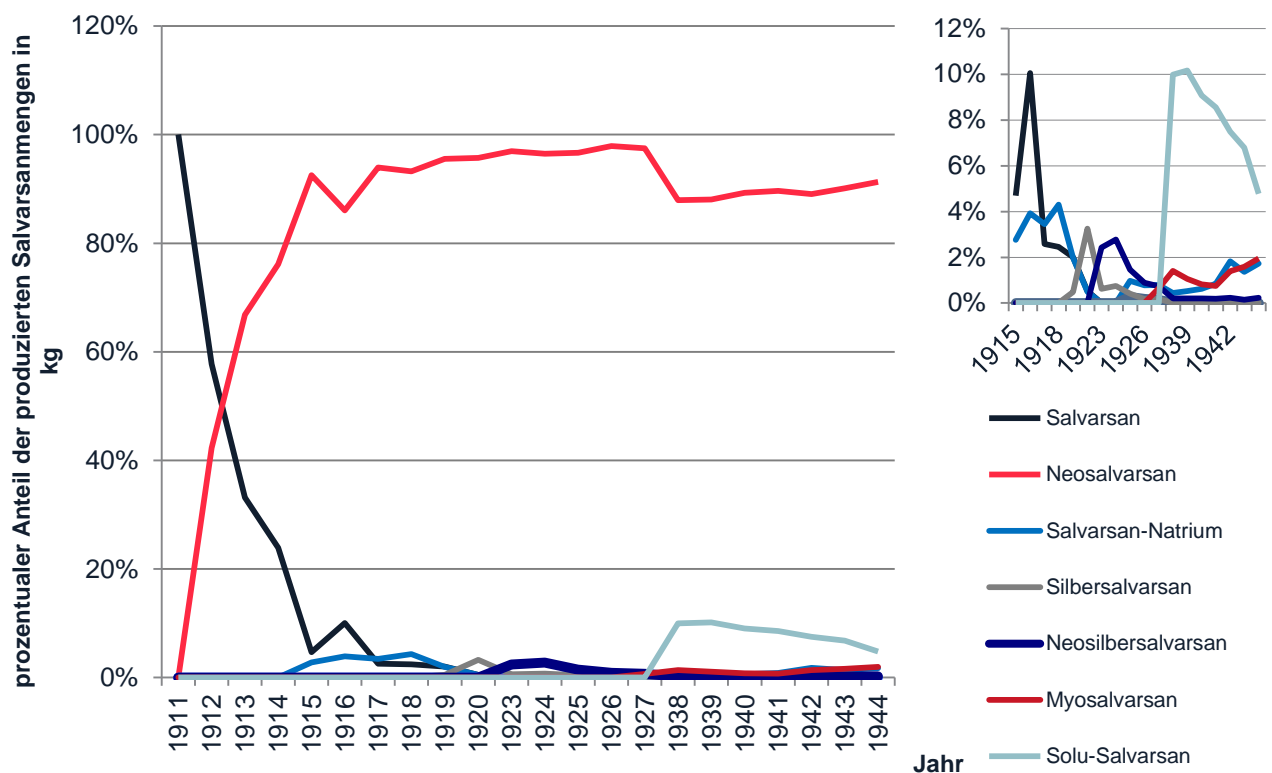


Abbildung 3.9: In den IG-Farbwerken hergestellte prozentuale Mengen Salvarsan und seiner Derivate von 1911-1944 in kg¹⁶⁴

Salvarsan, das später nur noch Altsalvarsan genannt wurde, war der erste Arzneistoff seiner Klasse und stellt die Durchbruchinnovation der Klasse der Arsphenamine dar. Es schlug ein

¹⁶⁴ Vgl. Bayer Archiv Leverkusen (BAL) 15.D.5.4, sowie BAL 15.D.5.a,b und c.

wie ein Blitz und läutete eine neue Ära der Arzneimitteltherapie ein. Bis 1928 ging die Zahl der an der Syphilis erkrankten Personen um zwei Drittel zurück. Altsalvarsan war das Produkt, das den Weg in der Syphilistherapie ebnete. Es hatte den gesamten Marktanteil dieser Arzneistoffklasse inne, bis 1912 Neosalvarsan als chemischer Abkömmling, als Folge-substanz, in Deutschland eingeführt wurde. Das Mittel wies einen erheblichen Vorteil auf: die Herstellung der Lösung am Krankenbett war einfacher. Wegen der besseren Löslichkeit waren nur noch geringe Mengen Wasser zur Zubereitung erforderlich. Außerdem musste keine Natronlauge zur Neutralisierung zugesetzt werden, wodurch ein Herstellungsschritt entfallen konnte, der auch eine größere Gefahr der Verunreinigung mit sich gebracht haben dürfte. Neosalvarsan war somit dem Salvarsan hinsichtlich seiner Handhabbarkeit überlegen und muss aus diesen Gründen retrospektiv als inkrementelle oder Sprunginnovation eingestuft werden.

Die Preise der Salvarsanpräparate scheinen keine entscheidende Rolle bei der Vergabe der Marktanteile gespielt zu haben. So lagen die Preise aller Arsenobenzole nah beieinander. Im Jahre 1913 war Neosalvarsan geringfügig günstiger als Salvarsan. So kostete eine Ampulle mit 0,15 g Neosalvarsan 1.65 Reichsmark im Verkauf, während die äquivalente Menge 0,1 g Salvarsan 1.90 Reichsmark kostete.¹⁶⁵ Die Verkaufspreise der Arsenobenzole im Jahre 1935 sind in Tabelle 3.4 aufgelistet. Auffällig ist hierbei, dass Neosilbersalvarsan, wohl infolge seines Silberanteils, 22,8% teurer war als die übrigen Derivate; es war somit das teuerste Präparat seiner Klasse.

Tabelle 3.4: Preisvergleich der Salvarsane

	Firma	Dosierung	Preis
Salvarsan-Natrium	Bayer	0,3 g	1,36 RM
Neosalvarsan	Bayer	0,3 g	1,36 RM
Neosilbersalvarsan	Bayer	0,3 g	1,67 RM
Solu-Salvarsan	Bayer	3 ml	1,36 RM

Interessanterweise findet das Altsalvarsan bereits in der Roten Liste von 1935 keine Erwähnung mehr. Auch hier wird deutlich, dass die eigentliche Durchbruchinnovation sich im Laufe der Zeit nicht auf dem Markt behaupten konnte.

¹⁶⁵ Vgl. JACOBI (1913/14), 294.

Tabelle 3.5: Vergleich der Salvarsanderivate

	Jahr der Markteinführung	Haltbarkeit	Wirksamkeit	Dauer der Wirkung	Subkutane u. intramuskuläre Applikation möglich	Zeitersparnis Herstellung
Altsalvarsan	1910	+	++	+		
Neosalvarsan	1913	+	+	+		+
Salvarsan-Natrium	1915	+	++	+		+
Silbersalvarsan		+++	+++	+		
Neosilbersalvarsan	1921	++	++	+		
Myosalvarsan	1926	++++	N/A	+	+	+
Solu-Salvarsan	1931	+++++		++	+	++

Salvarsankupfer und -Natrium, die als drittes und viertes Derivat in den Jahren 1914 und 1915 eingeführt wurden, brachten keinen nennenswerten Fortschritt. Man würde sie nach heutiger Einteilung als Scheininnovationen bezeichnen. Im Vergleich zu Neosalvarsan waren sie sogar eher rückschrittlich und wiesen keinen innovativen Charakter auf. Sie finden auch in der Literatur nur wenig Beachtung. Weitere Salvarsanderivate, von denen man aufgrund der geringen Datenlage davon ausgehen muss, dass es sich maximal um eine Scheininnovation handeln konnte, sind beispielsweise Salvarsanmononatrium oder auch Isosalvarsan.¹⁶⁶

Die silberhaltigen Derivate Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan (1921) hingegen waren wirksamer gegen die Syphilis als die Mutterverbindung. Sie waren somit ebenfalls eine inkrementelle Innovation im Vergleich zum Altsalvarsan. Auf das Neosalvarsan bezogen ist eine Gegenüberstellung hinsichtlich des Innovationscharakters schwierig. Während Silbersalvarsan eine Verbesserung hinsichtlich der Wirksamkeit mit sich brachte, konnte Neosalvarsan mit einer bequemeren Handhabung und Herstellungsweise überzeugen. Welches dieser beiden Präparate das bessere der frühen Folgearzneimittel war, darüber kann man sich mit Sicherheit streiten, ihre Innovationstiefe im Vergleich zum Altsalvarsan ist jedoch vergleichbar.

Das 1926 eingeführte Myosalvarsan wies die beste Wirksamkeit auf und war als einziges Präparat dazu geeignet, ohne schmerzhaftes Begleiterscheitungen intramuskulär appliziert zu werden. Demnach war Myosalvarsan eine weitere Schrittinovation gegenüber den silberhaltigen Salvarsanen.

¹⁶⁶ Hierbei handelt es sich um einen halogenierten Vertreter der Arsenobenzole, der erstmals im Jahre 1914 erwähnt wird. Siehe hierzu KARRER (1914), 1779.

Das letzte der Arsenobenzolderivate, Solu-Salvarsan (1931) hingegen, vereinte zwei Vorteile miteinander: Die Anwendung war auch im Vergleich zu Neosalvarsan innovativ, musste es nicht mehr frisch vor der Applikation hergestellt werden. Außerdem hatte es eine besonders lange Eliminationshalbwertszeit und wirkte entsprechend lange. Es musste wesentlich seltener appliziert werden und bedeutete für den Patienten eine Verbesserung seiner Lebensqualität. All diese Eigenschaften führen dazu, dass Solu-Salvarsan retrospektiv als bestes Arzneimittel seiner Klasse eingeordnet werden muss.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es keinen offenkundigen pharmakologischen Grund dafür gibt, weshalb sich ausgerechnet Neosalvarsan so deutlich auf dem Markt durchsetzte, da es, wie bereits ausführlich diskutiert, nicht das beste Arzneimittel dieser Wirkstoffklasse war.

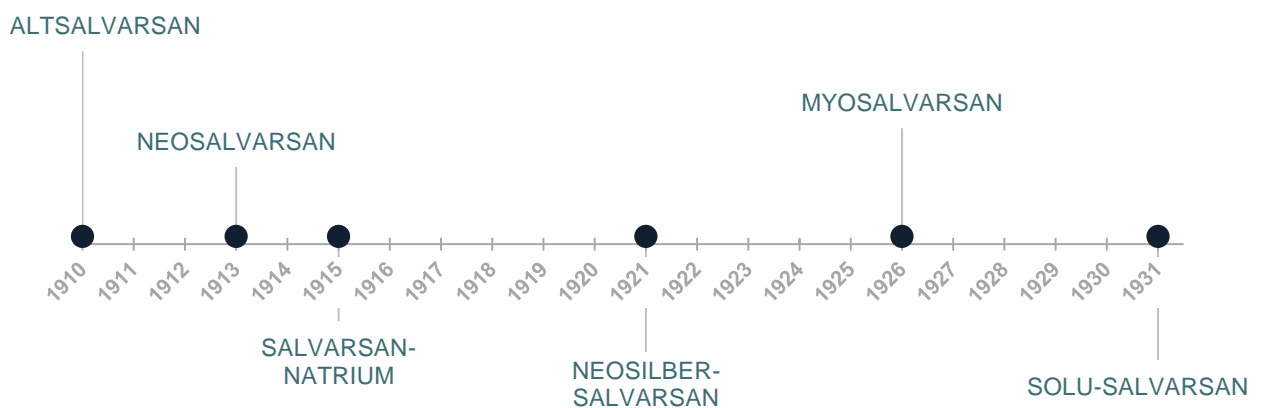


Abbildung 3.10: Markteintritt der Salvarsanderivate

Neosalvarsan, das nur drei Jahre nach dem Altsalvarsan Marktreife erlangte, war die erste Folgesubstanz mit Innovationscharakter, da sie leichter handzuhaben war. Die daraufhin folgenden Derivate waren keine wesentlichen Innovationen, tatsächlich und faktisch bessere Substanzen erlangten mit Myosalvarsan 1926 und Solu-Salvarsan 1931, und somit 13 bzw. 18 Jahre später, Marktreife. Diese Zeit hat insofern dazu ausgereicht, als dass sich Neosalvarsan so stark etabliert hatte, dass es sich von folgenden Substanzen nicht mehr aus seiner Vorreiterstellung verdrängen ließ, ehe mit dem Aufkommen der Penicilline die Salvarsan-Ära ohnehin endete.

4. Sulfonamide

4.1 Die Entwicklung der ersten Sulfonamide – die „Azo-Sulfonamide“

Obwohl bereits 1910 mit dem Salvarsan ein wirksames Chemotherapeutikum gegen Trypanosomen gefunden worden war, suchte man auch in den 1920er-Jahren fieberhaft nach einem Chemotherapeutikum, das dazu in der Lage war, auch andere Mikroorganismen wie Staphylo- oder Streptokokken abzutöten.¹⁶⁷

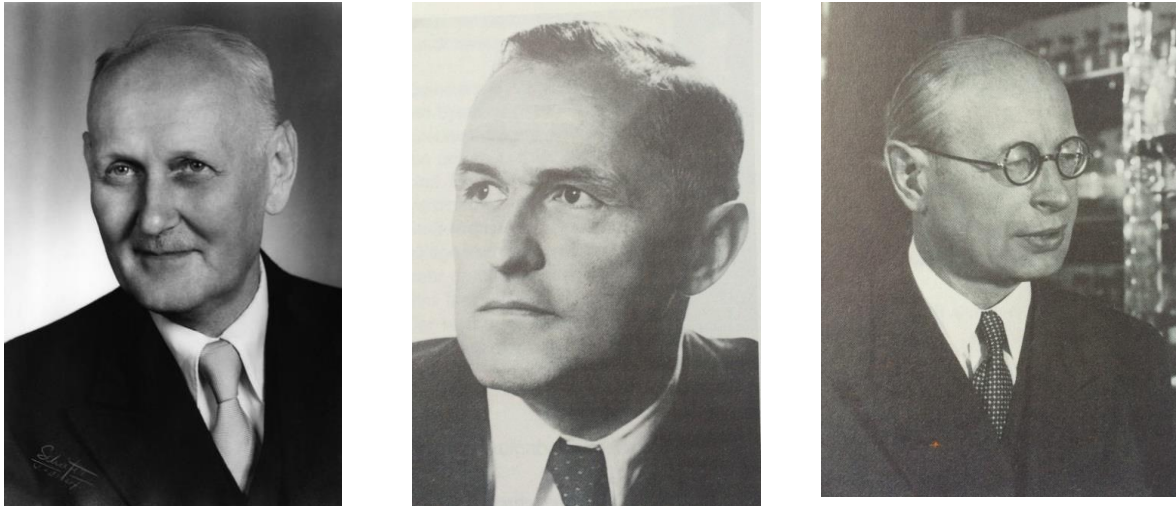


Abbildung 4.1: Portraits von Gerhard Domagk (links), Josef Klarer (mitte) und Fritz Mietzsch¹⁶⁸

Die groß angelegte Suche nach solchen neuen antibakteriell wirksamen Substanzen begann im Jahre 1927 in den Bayer-Werken der I.G. Farben in Eberfeld. Für die systematische Synthese und klinische Testung neuer Substanzen wählte der Werks- und Forschungsleiter Heinrich Hörlein¹⁶⁹ (1882–1954) den Mediziner Gerhard Domagk¹⁷⁰ (1895–1964) aus, der sich in seiner Habilitationsschrift mit der Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern auseinandergesetzt hatte. Während Domagk für die

¹⁶⁷ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 219.

¹⁶⁸ <https://idw-online.de/de/newsimage?id=102639&size=screen> bzw. BEHNISCH (1986), 19-20.

¹⁶⁹ Von Hause aus war Heinrich Hörlein Chemiker. Nachdem er bei Ludwig Knorr als wissenschaftlicher Mitarbeiter angestellt war, wechselte er 1909 zu den I.G. Farbwerken in Eberfeld, deren Leitung er nur zwei Jahre später übernahm. Unter seiner Leitung wurden zahlreiche wichtige Arzneistoffe synthetisiert wie beispielsweise die Sulfonamide, aber auch Phenobarbital, das als Luminal Marktreife erlangte. Vgl. hierzu HENECKA (1972), 353-354.

¹⁷⁰ Gerhard Domagk war deutscher Bakteriologe. Er hatte Medizin an der Universität in Kiel studiert und auch in diesem Fach habilitiert. Domagk entdeckte die Wirkung des Protosils gegen Infektionen, wofür er mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Vgl. hierzu GRUNDMANN (2001).

tierexperimentelle Prüfung verantwortlich war, synthetisierten die Chemiker Fritz Mietzsch¹⁷¹ (1896–1958) und Josef Klarer¹⁷² (1898–1953) über die Jahre tausende Substanzen.¹⁷³

In den Jahren 1927/28 erregten zwei neue Substanzen das Aufsehen der Fachöffentlichkeit. Es handelte sich hierbei um Pyridium[®] und Neotropin[®], die strukturell Azofarbstoffe darstellten, und mit denen erstmals gute Wirksamkeit bei Harnwegsinfektionen gezeigt werden konnte. Mietzsch und Klarer begannen daraufhin, sich ebenfalls mit Azofarbstoffderivaten näher zu beschäftigen.¹⁷⁴

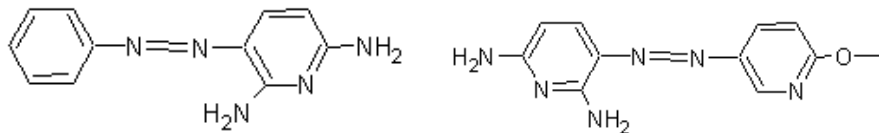


Abbildung 4.2: Struktur des Pyridiums[®] (links) und des Neotropins[®] (rechts)

Klarer stellte eine erste Arbeitshypothese auf. Dabei ging er davon aus, dass eine Schädigung der Mikroorganismen möglich sei, indem man die Zellen anfärbte und schließlich nach geeigneten Substituenten suchte, die Schäden verursachen können. Mit Hilfe der sogenannten „basischen Alkylierung“¹⁷⁵ entstanden in den ersten vier Jahren der Tätigkeit von Mietzsch, Klarer und Domagk circa 600 Verbindungen, die allerdings im Tierversuch keinerlei Wirkung zeigten.¹⁷⁶

Zu Beginn der 1930er-Jahre trafen schließlich mehrere Ereignisse zusammen, die zum ersten wirksamen Sulfonamid führen sollten. Während 1931 durch die Einführung der Sulfonamidgruppe erstmals eine Wirkung gegen Streptokokken erzielt werden konnte, wurde 1932 die Bedeutsamkeit der para-Stellung der Stickstoffgruppe analog dem neuen Malariamittel Atebrin[®]¹⁷⁷ bekannt. So wurde unter Berücksichtigung dieser neuen

¹⁷¹ Fritz Mietzsch war ein studierter Chemiker, der 1923 bei den Eberfelder Farbfabriken zu arbeiten begann, wo er in der pharmazeutisch-synthetischen Abteilung tätig war. 1949 wurde er als Nachfolger Hörleins zum Werksleiter ernannt. Vgl. hierzu HENECKA (1994), 485.

¹⁷² Josef Klarer, ein promovierter Chemiker, nahm 1927 seine Tätigkeit in den Werken der I.G. Farben auf. Er synthetisierte die Farbstoffe KL695 sowie KL730, die erstmals therapeutische Wirksamkeit am Tier zeigten. Auch weitere Sulfonamide wie Uliron, Marfanil und Marbadal entstammten seiner Synthese. Vgl. hierzu BEHNISCH (1977), 709.

¹⁷³ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 221, sowie BEHNISCH (1986), 15 und BOHLE (1989), 16.

¹⁷⁴ Vgl. GRUNDMANN (2001), 44, SCRIBINE (1999), 158, sowie JUNKMANN (1939), 300-305.

¹⁷⁵ Die sogenannte basische Alkylierung bestand in der Verknüpfung von tertiären Aminen über Sauerstoff- oder Stickstoffbrücken mit dem Farbstoff.

¹⁷⁶ Vgl. GRUNDMANN (2001), 59.

¹⁷⁷ Die Wirksamkeit des Mepacrins, der Wirkstoff des Atebrin[®], wurde im Jahre 1930 von Walter Kikuth (1896–1968) bei der Vogelmalaria erkannt. Synthetisiert worden war diese Substanz von den beiden Chemikern Fritz Mietzsch und Hans Mauss (1901–1953). Vgl. hierzu ORENSTEIN (1932), 8-10.

Erkenntnisse in den Eberfelder I.G. Werken die Verbindung KL695¹⁷⁸ von Josef Klarer synthetisiert, die erstmalig gute Wirkung bei Staphylo- sowie Streptokokkeninfektionen zeigte.¹⁷⁹

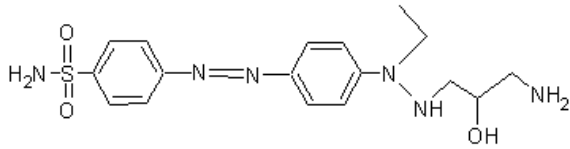


Abbildung 4.3: Strukturformel KL695

Schrittweise wurde dieses Molekül verkleinert, bis schließlich 1932 das rote KL730 synthetisiert und Domagk für erste tierexperimentelle Untersuchungen vorgelegt wurde. Domagk bestätigte dessen Wirksamkeit bei zahlreichen Erkrankungen wie „Puerperalsepsis¹⁸⁰, Anginen, Thrombophlebitis und Erysipel sowie (...) Pneumonie“. ¹⁸¹ Nachdem Domagk die Wirksamkeit des Präparates, das den vorläufigen Namen „Streptozon“ trug, an seiner eigenen Tochter demonstriert hatte, lagen ausreichend gesicherte Ergebnisse vor, um es im Jahre 1935 als Prontosil[®]¹⁸² in den Handel zu bringen.¹⁸³

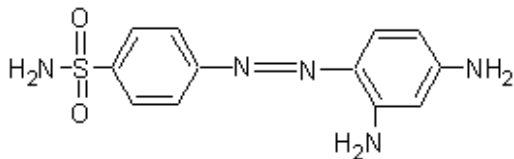


Abbildung 4.4: Strukturformel KL 730/ Prontosil[®]

Prontosil[®], das in Frankreich als Rubiazol[®] von der Firma Laboratoires de Chimiotherapie Roussel vertrieben wurde, war ein schlagender Erfolg gegen zahlreiche Krankheiten wie die Phlegmone und sorgte für ungeheures Aufsehen innerhalb der Fachöffentlichkeit. Mietzsch entwickelte kurz darauf „durch Ersatz des m-Phenylendiaminrestes durch den Rest der 2-

¹⁷⁸ Die Benennung der Substanzen setzt sich aus dem Anfangsbuchstaben des synthetisierenden Chemikers (D=Domagk, KL=Klarer, M=Mietzsch) und der Prüfziffer zusammen.

¹⁷⁹ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 221, sowie BLAKE (1940), 197 und MIETZSCH (1953), 10.

¹⁸⁰ Bei der Puerperalsepsis handelt es sich um das durch Streptokokken, Staphylokokken, E. coli oder andere Bakterien verursachte Kindbettfieber, das nach der Entbindung auftreten kann. Infolge von Eintritt der Bakterien in die Blutbahn der Mutter, kommt es zu Fieber bis hin zu Schocksymptomen und Sepsis. Vgl. hierzu PETERSEN (2013), 635-642.

¹⁸¹ BEHNISCH (1986), 24.

¹⁸² Wegen seiner roten Farbe auch Prontosil rubrum genannt.

¹⁸³ Vgl. UNTERBERG (1986), 13, sowie STOKSTAD / JUKES (1987), 1335, MIETZSCH (1953), 12 und PORATH (1937), 3.

Acetylamino-naphtol-3,6-disulfonsäure“¹⁸⁴ das M783. Dieses leicht lösliche ebenfalls rote Derivat des Prontosils kam in Deutschland unter dem Namen Prontosil S[®] oder Prontosil soluble[®] noch im selben Jahr in den Handel. In den USA wurde es als Neoprontosil oder Azosulfamid vermarktet. Im Gegensatz zu Prontosil[®] war dieses Präparat zur intravenösen Injektion und auch zur Applikation über längere Zeiträume geeignet. Diese beiden ersten Sulfonamide erfreuten sich so großer Beliebtheit, dass sie erst 1958 (Prontosil S[®]) bzw. 1966 (Prontosil[®]) aus dem Arzneimittelschatz verschwanden.¹⁸⁵



Abbildung 4.5: Prontosil Tabletten sowie Prontosil soluble Ampulle¹⁸⁶

Im Jahre 1935 wurde eine Arbeit von Tréfoul et al. bekannt, die an den Erfolgen der Eberfelder Forscher zweifeln ließ. In der französischen Zeitschrift Comptes Rendus de la Sociéte Biologie wurde mitgeteilt, „daß beim Prontosil nicht der Azofarbstoff das wirksame Prinzip sei, sondern dessen reduktives Spaltstück, das Sulfonsäureamid“.¹⁸⁷ Bei diesem Sulfonsäureamid handelte es sich nicht mehr um einen Azofarbstoff, sondern um eine farblos-weiße, bitter schmeckende Substanz, die von Gelmo bereits 1908 beschrieben worden und somit nicht patentierbar war. Unter dem Namen Prontalbin[®] oder Prontosil album[®] wurde es noch im Jahr 1936 vermarktet. Im Vergleich zu seinem Prodrug Prontosil soluble war es schlecht löslich. Es sollte peroral appliziert werden, wobei maximale Plasmakonzentrationen erst deutlich später erreicht wurden als mit dem Injektionspräparat.

¹⁸⁴ BEHNISCH (1986), 25.

¹⁸⁵ Vgl. BEHNISCH (1986), 24, sowie SPINK (1943), 19, THISEN (1939), 4 und RIEDEL (1940), 194-198.

¹⁸⁶ Bilder aus: http://www.ub.edu/pharmakoteka/sites/default/files/3406_0.jpg (Prontosil S) sowie http://4.bp.blogspot.com/Joo0FKIM4ms/TI5pj3s4L3l/AAAAAAAAErl/pyB_d_UbDWk/s400/prontosil.png (Prontosil).

¹⁸⁷ GRUNDMANN (2001), 57.

Aber auch eine intravenöse Applikation des Sulfonamids war möglich, allerdings musste die 1%ige Lösung vor jeder Injektion unter Erwärmen frisch hergestellt werden.¹⁸⁸

Da das Sulfonsäureamid, das auch unter dem vereinfachten Namen Sulfonamid in die Literatur einging, nicht patentiert werden konnte, wurde versucht, patentierfähige Variationen zu finden. So kamen in kurzer Zeit zahlreiche Salze des Sulfonamids in den Handel. Zu ihnen gehörte das Salz der Ascorbinsäure, der Chinasäure, „sowie das Salz der 4-Aminobenzol-sulfonsäurepiperidin-N-methansulfonsäure“.¹⁸⁹ Diese konnten sich allerdings klinisch kaum bis gar nicht durchsetzen, da sie dem Sulfonamid, das nach oraler Gabe gut resorbiert wurde und zufriedenstellende Behandlungsergebnisse nachweisen konnte, nicht überlegen waren.¹⁹⁰ Aber auch die Herstellungsweisen unterschiedlicher Komplexverbindungen wurden patentiert. Zu diesen gehört neben der Verbindung aus Sulfanilamid und Chininsalzen der Firma Eli Lilly, auch ein Komplex mit Hexamethylentetramin, der als Blasendesinfektionsmittel angewandt wurde. Dieses Präparat, das unter den Fertigarzneimittelnamen Septurit[®], Sulfotropin[®] und Metrontylin[®] ab 1939 in Österreich vermarktet wurde, konnte sich nach großer Begeisterung zu Beginn allerdings nicht durchsetzen, da es Metabolite bildete, die zur Nierenschädigung führten.¹⁹¹

Weitere Komplexierungen führten zum Dipronamid[®], das sich aus Sulfanilamid und Nicotinsäure zusammensetzte. Die Nicotinsäure sollte den Schädigungen, die durch das Sulfanilamid verursacht wurden, entgegenwirken. Ein Zusatz von Kaliumrhodanid hingegen sollte die Resorption verbessern, und wurde aus diesen Gründen auch in anderen Fertigarzneimitteln angewandt.¹⁹² Diese Komplexverbindungen konnten allerdings ebenso wenig überzeugen, waren sie der Reinsubstanz gegenüber nicht überlegen genug. Aus diesem Grunde konnte keine der hier vorgestellten Varianten das Sulfanilamid von seiner Position verdrängen.

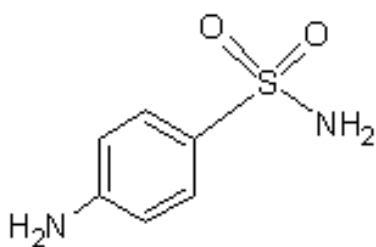


Abbildung 4.6: Strukturformel Prontalbin[®]

¹⁸⁸ Vgl. BEHNISCH (1986), 24.

¹⁸⁹ Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 22.

¹⁹⁰ Vgl. NORTHEY (1948), 21.

¹⁹¹ Vgl. BAYER (1949), 15, sowie MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 22, FERNANDEZ DE SOTO (1942), 2055 und KRÜGER-THIEMER (1961), 1080.

¹⁹² Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 22.

Nachdem die Wirkkomponente gefunden war, begann die fieberhafte Suche nach noch besser wirksamen und besser verträglichen Varianten. Die Synthetiker begannen, verschiedene Substituenten an unterschiedlichen Positionen des Sulfonsäureamidgrundgerüsts einzuführen. So entstanden unter anderem die ersten N⁴-Substitutionsprodukte Septazin[®] (Rhône-Poulenc), Proseptazin[®] (May & Baker) und Solu-septazin[®], die allesamt Prodrugs darstellten. Mit letzterem war es zwar gelungen, ein leicht lösliches und neutral reagierendes Sulfonamid durch Zusatz von Oxyphenylpropandisulfonsäure herzustellen, große Erfolge konnten mit diesen N⁴-Allyl- oder Arylsubstitutionsprodukten allerdings nicht erzielt werden.¹⁹³

4.2 Weitere Vertreter der Sulfonamide

1937 konnte erstmals ein Derivat in den Markt eingeführt werden, das sich durch eine Wirksamkeitsverbesserung auszeichnete. Es handelte sich hierbei um das Diseptal, das als Uliron[®] Marktreife erlangte. Es war ein Vertreter solcher Derivate, die sich durch eine Substitution an N⁴ auszeichneten, ebenso wie Neo-Uliron[®] oder Diseptal B. Dieses wies wiederum eine verbesserte Wirksamkeit auf und war ab 1939 erhältlich. Ob Neo-Uliron[®] auch dem ab 1938 vermarkteten Sulfapyridin (Eubasin[®]) hinsichtlich seiner Wirksamkeit überlegen war, ist nicht bekannt.¹⁹⁴ Sulfapyridin war aufgrund seiner guten Wirksamkeit, insbesondere im Vergleich zum Prontosil[®], bei durch Pneumokokken verursachte Erkrankungen das Sulfonamid der Wahl bis es aufgrund von Urämien, die durch Auskristallisierung des Acetylmethylmetaboliten entstanden, aus dem Handel genommen werden musste und durch Sulfathiazol ersetzt wurde.¹⁹⁵

Die erste N¹-Acylverbindung¹⁹⁶ der Sulfonamide ist in Form des Sulfacetamids 1938 in den Handel gekommen. Durch die Einführung von Acylresten an N¹ konnte eine Acidifizierung des Sulfonamidstickstoffes erreicht werden. Folglich zeichnete sich Sulfacetamid, das unter anderem als Albucid[®] vermarktet wurde, durch seine gute Löslichkeit und Verträglichkeit¹⁹⁷ aus. Neben den N¹-Acylverbindungen kamen ebenfalls Präparate auf den Markt, die zur Klasse der N¹-Kohlensäurederivate gezählt wurden. Im Allgemeinen waren diese Präparate ebenso wirksam wie Sulfanilamid, den Ulironen jedoch in ihrer Wirksamkeit unterlegen.

¹⁹³ Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 23-26.

¹⁹⁴ Vgl. ALBERS (1938), 5, sowie KARBE (1939), 744.

¹⁹⁵ Vgl. RESTORFF (1942), 202, sowie MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 222 und BLAKE (1940), 201.

¹⁹⁶ Weitere Informationen und wichtige Vertreter der N¹-Acylverbindungen sind im Anhang zu finden.

¹⁹⁷ Die Tendenz von sauren Substanzen, in der Niere zu präzipitieren ist geringer, weshalb von einer vergleichsweise guten Verträglichkeit gesprochen werden kann.

Dennoch konnte sich Sulfanilylharnstoff (Euvernil®) als Vertreter der N1-Kohlensäurederivate aufgrund seiner guten Verträglichkeit bis 1990 in der Augenheilkunde behaupten.¹⁹⁸

Mitte der 1930er-Jahre hatten R. Frisk und G. Ivánovics festgestellt, dass Sulfathiazol dem Sulfapyridin in zahlreichen Eigenschaften überlegen war. So war es besser wirksam, löste sich besser auf und wurde bei geringeren Nebenwirkungen besser resorbiert. Zum Zeitpunkt seiner Markteinführung war dieser Wirkstoff somit der beste seiner Klasse. Und auch in seinem Marktanteil spiegelte sich seine herausragende Position wieder, sodass es seine marktbeherrschende Position erst aufgeben musste, als Sulfadiazin 1939 in den Handel eingeführt wurde.¹⁹⁹

Sulfadiazin ist ein nur schwer lösliches Sulfapyrimidin. Während es intravenös folglich nicht angewendet werden konnte, zeichnete es sich durch seine außerordentliche Potenz aus. Es galt Jahre lang als das wirksamste Sulfonamid. Diverse Autoren geben an, dass es erst 22 Jahre nach seiner Markteinführung, 1961, von Sulfameter in der Wirksamkeit übertroffen werden konnte.²⁰⁰ Betrachtet man jedoch die minimale Hemmkonzentration nach Bartmann, so stellt man fest, dass Sulfameter und Sulfadiazin sich in ihrer Potenz stark ähnelten.²⁰¹ Sulfadiazin wird vergleichsweise langsam resorbiert sowie eliminiert, weshalb es gerne mit leichter resorbierbaren Sulfonamiden kombiniert wurde.²⁰²

Ein weiteres Sulfonamid, das 1949 Marktreife erlangte, war Sulfasomidin. Es ist gleich von mehreren Firmen²⁰³ entwickelt und unter den Handelsnamen Elkosin® (Ciba), Aristamid® (Nordmark) und Mefanal® vermarktet worden. Sulfasomidin soll das am besten wasserlösliche Sulfonamid gewesen sein, das sich insbesondere zur parenteralen Applikation anbot. Bei gleichzeitig guter Verträglichkeit war es dem Sulfadiazin in seiner Wirksamkeit allerdings deutlich unterlegen.²⁰⁴

Das 1957 eingeführte Sulfamethoxyipyridazin, Lederkyn®, war das erste Sulfonamid, das aufgrund seiner äußerst langen Halbwertszeit von ca. 38 Stunden zu den Langzeitsulfonamiden gezählt wurde. Die Substanz sowie ihr Acetylierungsprodukt sind gut wasserlöslich, Sulfamethoxyipyridazin wurde schnell resorbiert und war gut verträglich. Zur Erzielung eines therapeutischen Effektes reichte die Verabreichung von niedrigen Anfangs- und Erhaltungsdosen

¹⁹⁸ Vgl. ANTHANASIOU (1940), 6, KORGER/WAGNER 1972), 108, sowie ANTHANASIOU (1940), 20 und BEHNISCH (1986), 34.

¹⁹⁹ Vgl. ANAND (1975), 669, sowie BEHNISCH (1986), 40, KÄMPF (1947), 3 und GROVE / KEENAN (1941), 97-99.

²⁰⁰ Vgl. VREE / HEKSTER (1987), 16, sowie SPINK (1943), 34.

²⁰¹ Vgl. BARTMANN (1974), 90- 100.

²⁰² Vgl. VREE / HEKSTER (1987), 16, sowie SPINK (1943), 34.

²⁰³ 1939 bei Schering, 1940 bei Geigy und 1942 bei Ciba und Nordmark.

²⁰⁴ BEHNISCH (1986), 44.

aus, die 1/4 bis 1/8 der üblichen Sulfonamiddosis entsprachen. Aufgrund der außerordentlich langsamen Nierenausscheidung und der damit verbundenen geringen Konzentration in den Glomeruli der Niere, war die Gefahr der Kristallurie vergleichsweise gering.²⁰⁵ Es wurde von vielen weiteren Firmen unter Handelsnamen wie Kynex[®], Davosin[®], Midicel[®], Davosin[®], Sulfalex[®] in Europa vermarktet und zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und anderen infektiösen Erkrankungen angewandt. Unter dem Fertigarzneimittelnamen Sonilyn[®] wurde das chlorierte Derivat des Sulfamethoxy-pyridazins, das ebenfalls gut wirksam gewesen sein soll, in den Handel gebracht.

Das 2-Sulfa-5-methoxy-pyrimidin, auch Sulfameter genannt, wurde von Schering ab 1961 als Durenat[®] vermarktet. Es ist wirksamer als Sulfadiazin und war somit zum Zeitpunkt seiner Markteinführung das Sulfonamid mit der höchsten Potenz.²⁰⁶ Am 1.1.1988 wurde die Herstellung von Durenat[®] jedoch von der Bayer AG eingestellt. Das Bundesgesundheitsamt hatte „die Verwendung von Sulfamethoxydiazin für nicht empfehlenswert [gehalten]. Die bisher in Anspruch genommenen Indikationen werden durch modernere und nebenwirkungsärmere Antiinfektiva abgedeckt“.²⁰⁷

Sieben Jahre nach der Einführung des Sulfameters, konnte die Substanz von Sulfamethoxazol in seiner Wirksamkeit übertroffen werden. Sulfamethoxazol ist bis heute das wirksamste aller Sulfonamide. Als Einzelsubstanz wurde es unter dem Handelsnamen Gantanol[®] von Hoffmann-La Roche vertrieben. Ein Kombinationspräparat mit Trimethoprim kam im selben Jahr in den Handel.

Sulfalen oder Sulfamethoxypyrazin ist in Deutschland erstmals 1973 als Longum[®] in den Markt eingeführt worden. Der Wirkstoff zeichnete sich durch seine lange Halbwertszeit von 64 Stunden aus und war der erste Vertreter der sogenannten Ultra-Langzeitsulfonamide. Es war somit in der Dauer der Wirkung auch dem Sulfamethoxypyridazin überlegen und musste nur einmal wöchentlich verabreicht werden. Es soll von Patienten, die Antibiotika und sogar Mittelzeitsulfonamide nur schlecht vertrugen, gut toleriert worden sein. Neben der Behandlung bakterieller Infektionen ist Sulfalen auch zur Therapie von Malaria verwendet worden.²⁰⁸

²⁰⁵ Vgl. LEDERLE ARZNEIMITTEL (o.J.), 2-3.

²⁰⁶ Vgl. KHALIL / MOUSTAFA / EBIAN / MOTAWI (1972), 1615-1617.

²⁰⁷ Vgl. J/EB (1988), 3383.

²⁰⁸ Vgl. PADEISKAYA / POLUKHINA (1977), 139-143.

Tabelle 4.1: Übersicht der wichtigsten Sulfonamide und deren Vor- und Nachteile

Wirkstoff	Fertigarznei- mittelname	Markt- ein- führung	Verbesserung hinsichtlich	bei gleichzeitiger Verschlechterung hinsichtlich
	Prontosil [®]	1935	[Durchbruchsinnovation]	
	Prontosil S [®]	1935	Löslichkeit (Prontosil)	
Sulfonsäureamid	Prontalbin [®] , Prontosil album [®]	1936		
Dimethylsulfanilyl- sulfanilamid	Uliron [®]	1937	Wirksamkeit	
Sulfacetamid	Albucid [®]	1938	Löslichkeit (Prontalbin)	Wirksamkeit (Uliron)
Sulfapyridin	Eubasin [®]	1938	Wirksamkeit (Uliron)	
Methylsulfanilyl- sulfanilamid	Neo-Uliron [®]	1939	Wirksamkeit (Uliron)	
Sulfadiazin	Sulfadiazin [®]	1939	Wirksamkeit (Eubasin, Neo-Uliron)	
Sulfanilylguanidin	Resulfon [®] Ruocid [®]	1941		Resorption (Anwendung bei akuten Darminfektionen)
Sulfasomidin	Aristamid [®] Elkosin [®] Mefanal [®]	1941	Löslichkeit (alle vorherigen)	Wirksamkeit (Sulfadiazin)
Sulfamethoxyipyridazin	Lederkyn [®]	1957	Halbwertszeit (alle); gute Verträglichkeit	
Sulfameter	Durenat [®]	1961	Wirksamkeit (Sulfadiazin)	
Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Bactrim [®]	1968	Bakterizide Wirkungsbreite	
Sulfamethoxazol	Sulfamethoxazol [®]	1968	Wirksamkeit (Sulfameter)	
Sulfamethoxyipyrazin/ Sulfalen	Longum [®]	1973	Halbwertszeit (Sulfamethoxyipyridazin)	

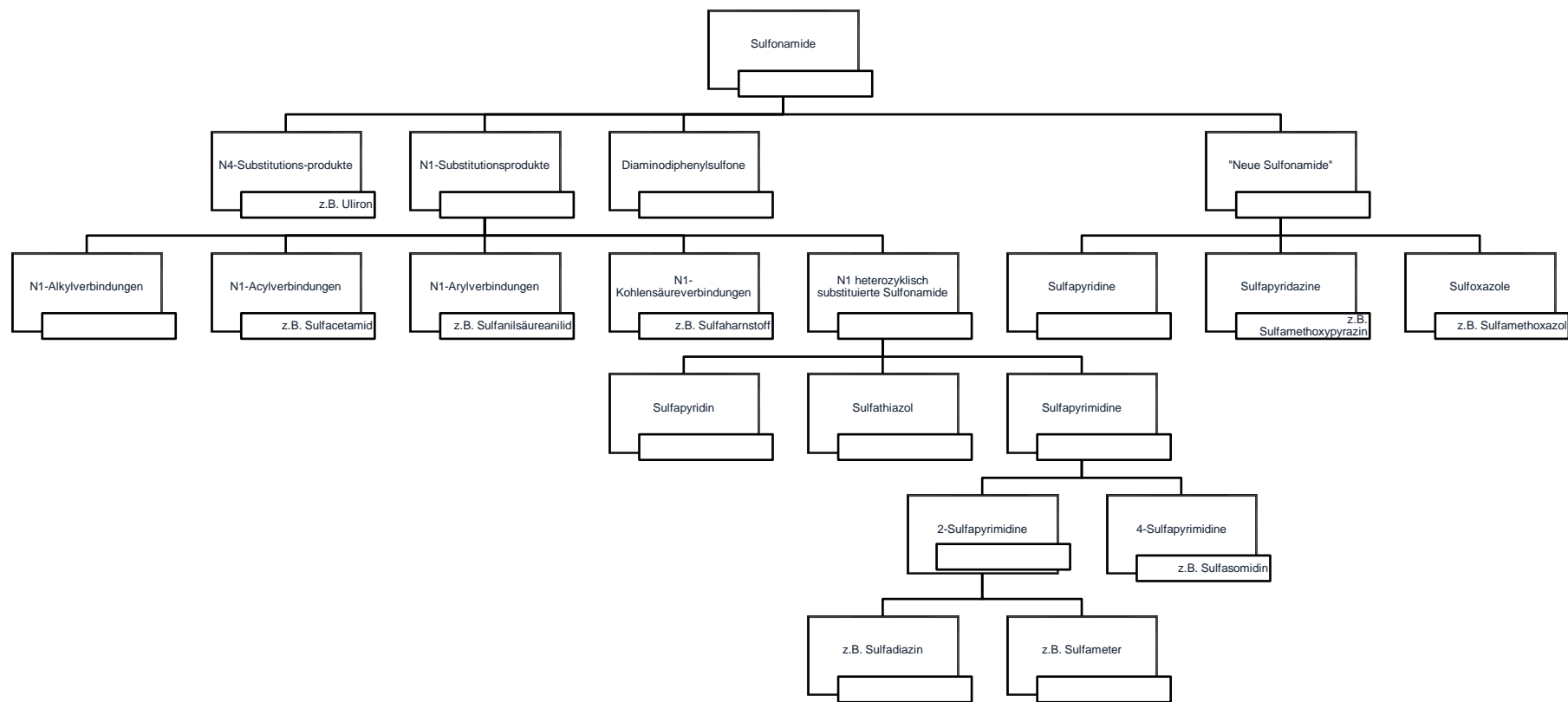


Abbildung 4.7: Stammbaum der Sulfonamide

4.3 Vergleichende Betrachtung der Sulfonamide

4.3.1 Eigenschaften und Wirkmechanismus

Die namensgebende Sulfonamidstruktur besteht aus einer Amino-(NH₂)- und einer Amido-(SO₂NH₂)-Gruppe, die über einen Benzolkern miteinander verknüpft sind.

Der Wirkmechanismus wurde 1940 von Donald Woods entschlüsselt, nachdem infolge der Veröffentlichungen Tréfouls 1935 mit der Grundlagenforschung über die Sulfonamidwirkung begonnen worden war. Es stellte sich heraus, dass Sulfonamide in die Folsäuresynthese, genauer gesagt in die Dihydropteroat-Synthese eingreifen, indem sie als kompetitive Antagonisten der p-Aminobenzoessäure wirken. Somit wird die Bildung der Dihydrofolsäure verhindert, die als Vorstufe für die Synthese von Purinnukleotiden essenziell ist. Durch eine Wachstumshemmung wirken sie bakteriostatisch.

4.3.2 Wirkspektrum und Resistenzen

Ursprünglich wurden die Sulfonamide mit der Intention entwickelt, gut wirksame Arzneistoffe gegen Strepto- sowie Staphylokokken zu finden. Mit den Jahren und auf Grund der Entwicklung unterschiedlicher Derivate, wurde das Wirkspektrum dieser Substanzen immer weiter ausgebaut. Sie waren gegen zahlreiche grampositive sowie gramnegative Erreger wirksam, wobei eine Vorhersage, gegen welche Erreger welches Sulfonamid wirksam ist, nicht möglich war. Dies musste empirisch untersucht werden.²⁰⁹

Einige Sulfonamide konnten auch bei Protozoen-Erkrankungen (z.B. *Toxoplasma gondii*) oder bei Erkrankungen angewandt werden, die durch den Pilz *Pneumocystis jiroveci* verursacht wurden.²¹⁰ Nicht wirksam sind Sulfonamide gegen die Erreger der Syphilis (*Treponema pallidum*) und gegen Salmonellen.

Während sich die einzelnen Sulfonamidderivate zwar im Ausmaß der Hemmung voneinander unterschieden, so war das Wirkspektrum doch weitestgehend gleich. Einzige Ausnahme bildete das Benzylamin-4-sulfonamid, das neben den üblichen Erregern auch gegen Tuberkelbakterien, Mycoplasmen, Pilze und manche Anaerobier wirksam war.²¹¹

²⁰⁹ Vgl. MIETZSCH (1953), 26, sowie KÄMPF (1947), 3 und FELKE (1938), 16.

²¹⁰ Vgl. ANAND (1975), 674-678.

²¹¹ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 95.

Tabelle 4.2: Übersicht über sulfonamidempfindliche Krankheitserreger²¹²

Art des Bakteriums	Durch den Erreger verursachte Erkrankung
<i>Actinomyces</i> (mehrere Arten)	Aktinomykose
<i>Clostridium perfringens</i>	Gasbrand
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	Lungenentzündung
<i>Escherichia coli</i>	Harnwegsinfektionen
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Weicher Schanker
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhoe
<i>Neisseria meningitidis</i>	Epidemische Hirnhautentzündung
Shigellen (mehrere Arten)	Ruhr
Streptokokken (mehrere Arten)	Infektionen der oberen Atemwege; Erysipel
Staphylokokken (mehrere Arten)	Eitrige Entzündungen der Haut; Harnwegsinfektionen und Infektionen anderer Art

4.3.3 Indikation

Die Sulfonamide wurden bei unterschiedlichen Indikationen angewandt. Zu den häufigsten Indikationen zählten die bakterielle Ruhr, die Gonorrhoe, Infektionen der Atem-, der Gallenwege und des Urogenitaltraktes sowie die Meningokokken-Meningitis. Außerdem wurden Sulfonamide zur Infektionsprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen und zur Vorbeugung von Superinfektionen verwendet.

Unter der Bakterienruhr, auch Shigellose genannt, versteht man eine entzündliche Erkrankung des Darms, die durch unterschiedliche Shigellen-Arten ausgelöst werden kann. Sie äußert sich in Symptomen wie Durchfall und Fieber, kann aber auch zu Nierenversagen führen und somit tödlich sein. Zur Behandlung der bakteriellen Ruhr sind in erster Linie solche Sulfonamide geeignet, die nur wenig bis gar nicht resorbiert werden, und ihre Wirkung direkt im Darm entfalten.²¹³

Tabelle 4.3: Sulfonamide zur Behandlung der Bakterienruhr

Indikation	Chemische Klasse	Handelsnamen (Beispiele)
Bakterienruhr	Sulfaguanidine	Resulfon [®] , Ruocid [®] , Guanicil [®]
	Sulfaharnstoff	Intestin-Euvernil [®]
	Sulfapyridin	

Während sich demnach für die Behandlung der bakteriellen Ruhr solche Sulfonamide anboten, die nur schlecht resorbiert wurden, so wurden bei Infektionen der Atem-, Gallenwege und des Urogenitaltraktes solche Derivate verwendet, die sich durch ihre gute Resorption auszeichneten. Für die Behandlung der systemischen Infektionen waren Substanzen mit langen Eliminationshalbwertszeiten besonders begehrt, da auf diese Weise das Applikationsintervall verlängert werden konnte. Bei Infektionen des Urogenitaltraktes hingegen boten sich solche Derivate an, die rasch ausgeschieden wurden. Dabei sollten sie

²¹² Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 90.

²¹³ Diese Substanzen sind heute obsolet.

im sauren pH-Bereich des Urins gut löslich sein, damit es nicht zu Kristallisationen und nephrotoxischen Wirkungen in der Niere kommt.²¹⁴ Aus diesem Grund wurden für diese Indikation Derivate wie Sulfasomidin, Sulfacarbamid oder Sulfisoxazol verwendet.

Bei der Behandlung der Meningitis ist neben einer guten Wirksamkeit die Liquorgängigkeit von entscheidender Bedeutung. Demnach eignen sich für dieses Indikationsgebiet insbesondere lipophile Derivate wie Sulfapyridin, Sulfathiazol oder Sulfadiazin.

4.3.4 Applikation

Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn wurde empfohlen. Mittels der sogenannten Stoßtherapie wurden dem Patienten initial hohe Anfangsdosen über kurze Zeiträume verabreicht. Bei einigen Sulfonamid-Präparaten wie beispielsweise Eleudron[®], Debenal[®] oder Supranolum[®] sollte die Löslichkeit im Harn durch Alkalisierung mit Natriumbicarbonat verbessert werden.²¹⁵

Die orale Gabe stellt schon aus Vereinfachungsgründen die Applikationsart der Wahl dar. Zur parenteralen Applikation waren nicht alle Sulfonamide geeignet, da sie sich teilweise nur schlecht oder unter Bildung von nicht neutralen Lösungen auflösten und nur unter großen Schmerzen injiziert werden konnten. Ebenso bestand bei intravenöser Applikation die Gefahr einer Thrombophlebitis. Nichtsdestotrotz war die parenterale Applikation insbesondere bei schweren Infektionen die Methode der Wahl²¹⁶. Anwendung fanden dann vor allem die Natriumsalze von Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfadiazin.²¹⁷

4.3.5 Pharmakodynamik

Die Affinität der deprotonierten Sulfonamide ist „gemäß den Eigenschaften des natürlichen Substrats p-Aminobenzoessäure“ besonders hoch, bei der nicht ionisierten Form hingegen sinkt die Affinität zum Target der 7,8-Dihydropteroat-Synthase deutlich ab. Die Wirksamkeit kann nur dann beobachtet werden, wenn eine freie Aminofunktion vorliegt. Demnach führt „die Einführung von Substituenten (...) zum Wirkverlust.“²¹⁸

²¹⁴ Vgl. ALMEROOTH (1947), 19, sowie BÖCKELMANN (1940), 17-18.

²¹⁵ Vgl. BAYER (1949), 15.

²¹⁶ Die intramuskuläre Applikation war mit lokalen Reizerscheinungen verbunden, intralumbale und intraperitoneale Applikationen wurden ebenfalls nicht empfohlen.

²¹⁷ Vgl. SPINK (1943), 55.

²¹⁸ STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 543.

Tabelle 4.4: Minimale Hemmkonzentration der Sulfonamide²¹⁹

Derivat	Handelsname	Relative MHK (Sulfadiazin = 1)
Sulfacarbamid	Euvernil [®]	16-32
Sulfafurazol (Sulfisoxazol)	Gantrisin [®]	1/2
Sulfisomidin	Aristamid [®] , Elkosin [®]	1
Sulfadiazin	Sulfadiazin „Heyl“	1
Sulfaphenazol	Orisul [®]	1/2
Sulfamoxol	Sulfuno [®] , Tardamide [®]	2
Sulfamethoxazol	Gantanol [®]	1/2 - 1/4
Sulfamethoxydiazin / Sulfameter	Durenat [®]	1
Sulfaperin	Pallidin [®]	1
Sulfamethoxyridazin	Lederkyn [®] , Davosin [®]	1
Sulfadimethoxin	Madribon [®]	1
Sulfamethoxypyrazin	Longum [®]	1

1974 verglich Bartmann unterschiedliche Sulfonamide miteinander. Dabei betrachtete er ebenfalls die minimale Hemmkonzentration verschiedener Derivate und stellte diese mit Sulfadiazin ins Verhältnis. Die Ergebnisse zeigten, dass es sich bei Sulfamethoxazol um das wohl potenteste Sulfonamid handelte, gefolgt von Sulfaphenazol und Sulfisoxazol. Zahlreiche weitere Sulfonamide entsprachen in ihrer Potenz dem Sulfadiazin, darunter auch Sulfameter, das von zahlreichen Autoren als dem Sulfadiazin in seiner Potenz überlegen beschrieben wird.²²⁰

4.3.6 Pharmakokinetik

4.3.6.1 Resorption

Die Vertreter der Sulfonamide müssen hinsichtlich ihrer Resorption in zwei Gruppen unterteilt werden. Während die leicht resorbierbaren Sulfonamide zur Behandlung von systemischen Erkrankungen verwendet wurden, so bieten sich schlecht resorbierbare Sulfonamide als Lokalthérapeutika zur Behandlung von Darminfektionen an (Tabelle 4.5). Leicht resorbierbare Sulfonamide zeichnen sich durch Resorptionsraten zwischen 80 und 100 Prozent aus. Maximale Blutspiegel werden circa fünf Stunden nach Applikation erreicht. Zu den leicht resorbierbaren Sulfonamiden zählt neben Sulfisomidin, Sulfamethizol und Sulfisoxazol insbesondere Sulfaharnstoff, das am besten resorbiert wird. Zu den schlecht resorbierbaren Sulfonamiden gehören die Sulfathiazole und Sulfaguanidin.

²¹⁹ Vgl. BARTMANN (1974), 90-100.

²²⁰ Vgl. BARTMANN (1974), 90-100.

Tabelle 4.5: Übersicht über nur schlecht resorbierbare Sulfonamide

Chemische Klasse	Handelsname	Firma	Resorption (%)
Sulfathiazole	Formo-Cibazol [®]	Ciba	N/A
	Carbo-Guanicil [®]	Cilag	N/A
	Intestin-Euvernil [®]	Heyden	< 10
Sulfaguanidin	Resulfon [®]	Nordmark	40
	Ruocid [®]	Homburg	40
	Guanicil [®]	Cilag	40

4.3.6.2 Elimination

Während sich die einzelnen Sulfonamidderivate kaum hinsichtlich ihres Verteilungsvolumens oder ihrer Plasmaeiweißbindung unterscheiden, so sind die Unterschiede in ihrer Elimination groß. Entsprechend ihrer Halbwertszeit werden Sulfonamide daher in „Kurzzeit-, Mittel- und Langzeitsulfonamide“ unterteilt. Als Kurzzeitsulfonamide werden Derivate bezeichnet, die eine Halbwertszeit von weniger als acht Stunden haben. Langzeitsulfonamide hingegen zeichnen sich durch eine Halbwertszeit von mehr als 24 Stunden aus. Als Mittelzeitsulfonamide wurden folglich die Derivate zusammengefasst, die zwischen diesen Einteilungen lagen.²²¹

Tabelle 4.6: Eliminationshalbwertszeit der Sulfonamide

Substanzklasse	t _{1/2} (h)	Mittelwert t _{1/2} (h)
Kurzzeitsulfonamide		
Sulfaharnstoff	2,5	2,5
Sulfamethizol	3	3
Sulfadimidin	1,5-5,5	3,5
Sulfathiazol	4	4
Sulfafurazol	6	6
Sulfaphenazol	6-7	6,5
Sulfaisomidin	6-7	6,5
Sulfanilamid	4-9	6,5
Sulfacetamid	7	7
Mittelzeitsulfonamide		
Sulfaethidol	7-10	8,5
Sulfapyridin	5-13	8,5
Sulfapyrazol	10-11	10,5
Sulfametrol	9-12	10,5
Sulfamethoxazol	10-11	10,5
Sulfamoxol	10-12	11
Sulfadiazin	16-17	16,5
Langzeitsulfonamide		
Sulfamerazin	12-25	18,5

²²¹ Vgl. SIMON / STILLE (1970), 97-98.

Sulfamethoxydiazin / Sulfameter	28	28
Sulfamethyldiazin	32	32
Sulfamethoxypyridazin	38	38
Sulfadimethoxin	41	41
Sulfaperin	41	41
Sulfapyridin	41	41
Sulfamethoxyprazin/Sulfalene*	60-65	62,5
Sulfadoxin*	100	100
Sulfamethoxin*	150-182	166

Dosierungsintervalle richten sich immer nach der Halbwertszeit. Während Kurzzeitsulfonamide alle vier bis sechs Stunden und Mittelzeitsulfonamide alle zwölf Stunden angewandt werden müssen, reicht eine einmal tägliche Applikation der Langzeitsulfonamide aus.

Tabelle 4.7: Dosierung und Einnahmeintervalle der Sulfonamide²²²

Gruppe	Halbwertszeit (Std)		Tagesdosen Erwachsene		Zahl der Einzeldosen
	im Blut	der Harnausscheidung	Total (g)	mg/kg	
Kurzzeitsulfonamide	<8	<16	4-6	50-40	4-6
Mittelzeitsulfonamide	8-16	16-24	1	30-50	2
Langzeitsulfonamide	24-48	24-56	0,5	7	1
Ultralangzeitsulfonamide	65	140	2		1 x wöchentlich

4.4 Markterfolg der Sulfonamide

Auch bei den Sulfonamiden stellt sich die Frage, welches der unzähligen Derivate das beliebteste seiner Klasse war. Die nachfolgende Graphik gibt einen Überblick darüber, wie lange die einzelnen Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich waren (Abbildung 4.7). Dieses Kriterium wurde angewandt, da für den Zeitraum der Markteinführung der Sulfonamide noch keine IMS-Daten verfügbar waren. Ein Vergleich der Produktionszahlen wie bei den Arsphenaminen erwies sich ebenfalls als ungeeignet, da Sulfonamide von zahlreichen Unternehmen hervorgebracht wurden.

4.4.1 Orale Sulfonamide

Es ist zu erkennen, dass nahezu alle Sulfonamide mittlerweile vom deutschen Arzneimittelmarkt verschwunden sind. Einzig zwei oral zu applizierende Vertreter sind heute noch verfügbar. Es handelt sich hierbei um Sulfadiazin, das als Einzelpräparat im Handel

* Von einigen Autoren werden Sulfonamide mit einer Eliminationshalbwertszeit von über 60 Stunden auch als Ultra-Langzeitsulfonamide oder Superlangzeitsulfonamide bezeichnet.

²²² Vgl. BARTMANN (1974), 90-100.

erhältlich ist, und um Cotrimoxazol, ein Kombinationsprodukt aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim²²³. Während Sulfadiazin 1939 eingeführt wurde und sich somit bereits seit 78 Jahren auf dem Markt behaupten konnte, ist die Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim erst, aber immerhin seit 1968 verfügbar.

Die Tatsache, dass Sulfadiazin²²⁴ als alleiniger Vertreter der Mono-Sulfonamide heute noch im Handel ist, zeigt sich auch an QuintilesIMSTM-Daten. Da Kombinationspräparate dort nicht betrachtet werden, findet sich Cotrimoxazol nicht in der Graphik wieder, die einen Überblick über den Marktanteil der Sulfonamide von 1963 bis heute gibt (Abbildung 4.8).

²²³ Trimethoprim zählt zu den Diaminobenzylpyrimidinen. Durch Hemmung der Dihydrofolsäurereduktase wirkt es ebenfalls antimikrobiell und wird aufgrund seiner synergistischen Wirkung zusammen mit Sulfamethoxazol verwendet.

²²⁴ Heute wird von der Verwendung von Sulfonamiden zur Monotherapie aufgrund hoher Resistenzraten abgeraten.

Lebenszyklus der Sulfonamidderivate

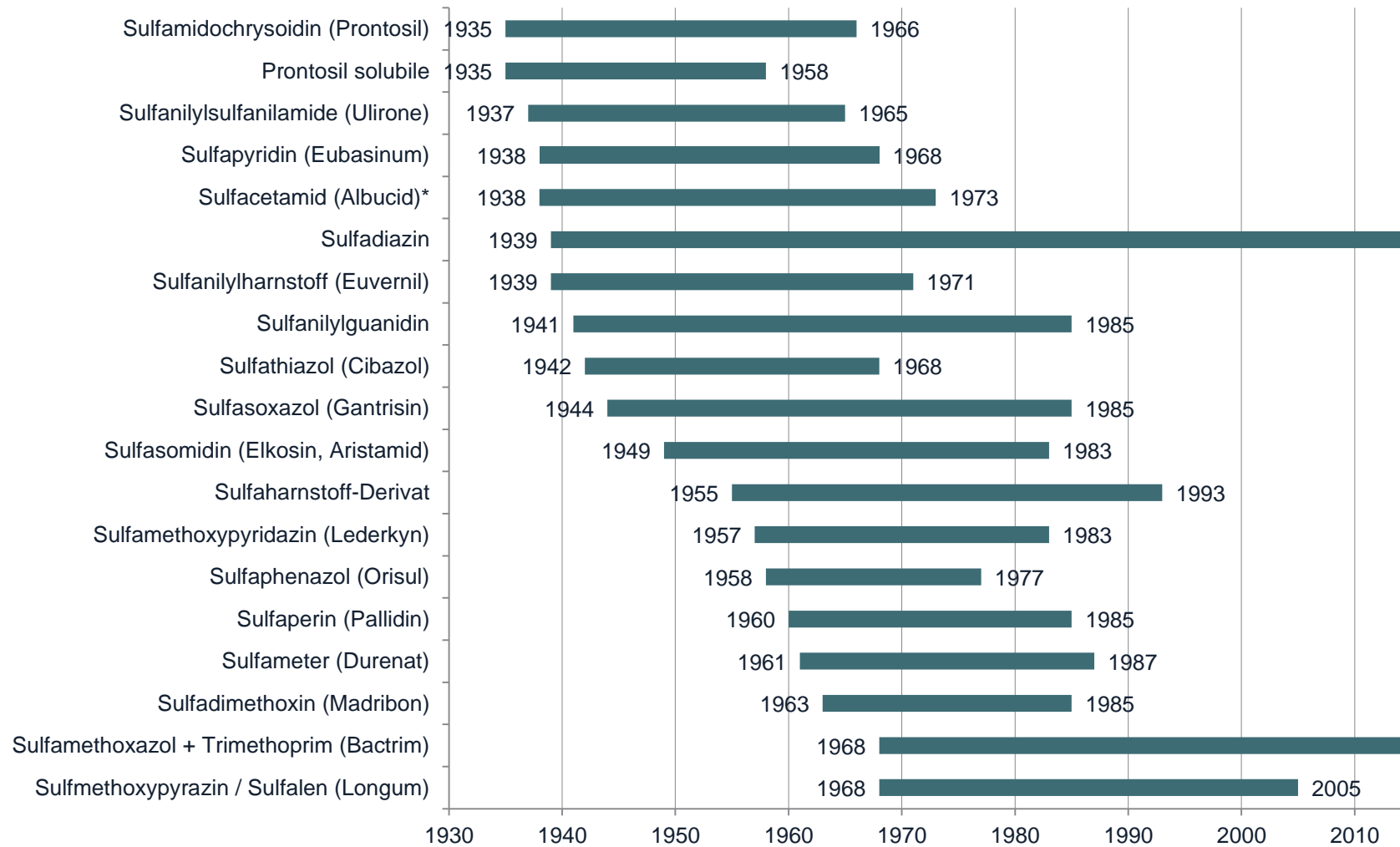


Abbildung 4.8: Lebenszyklus einzelner Sulfonamide

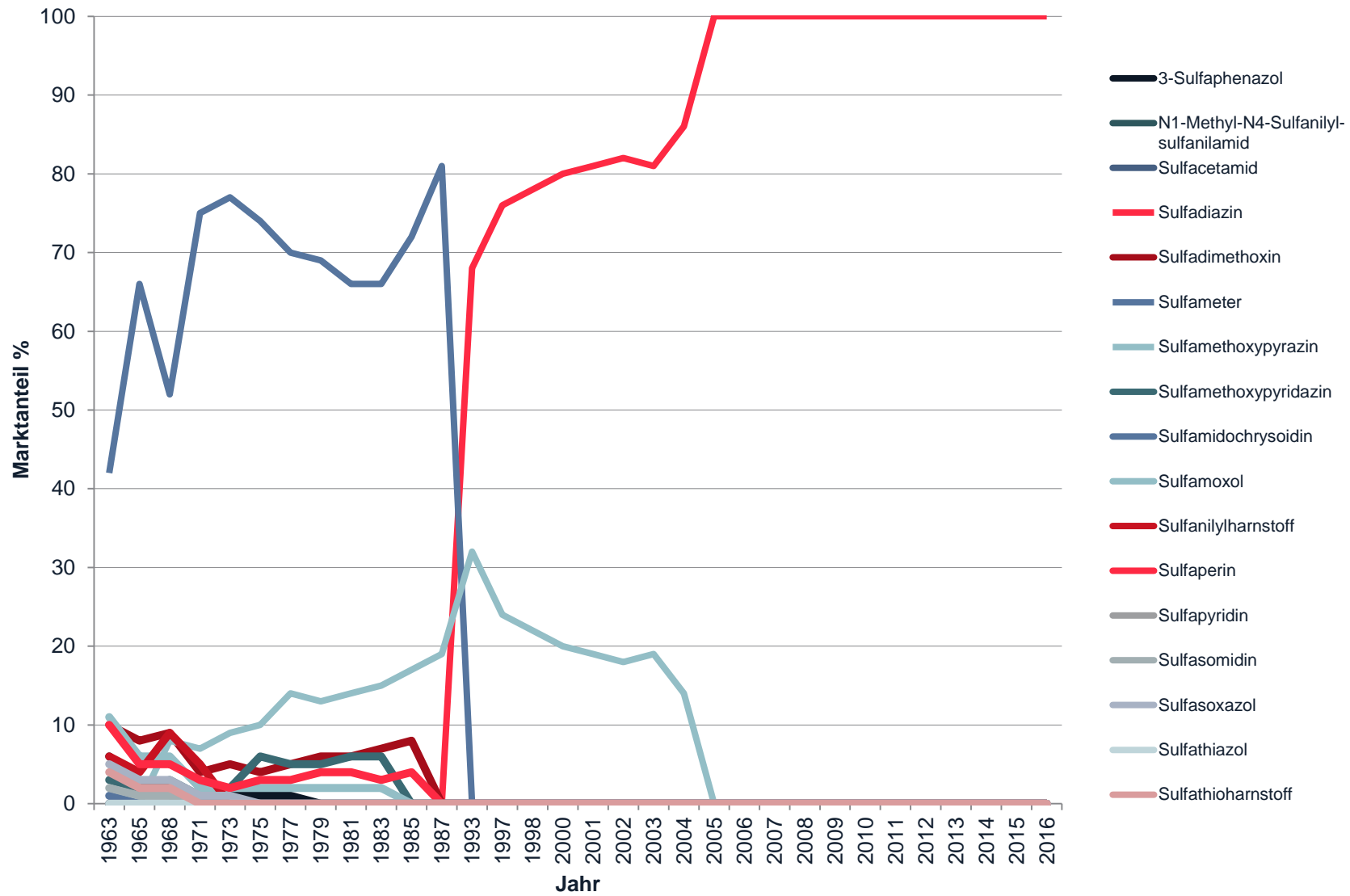


Abbildung 4.9: Relativer Marktanteil der oralen Sulfonamide²²⁵

Tabelle 4.8: Vergleichende Betrachtung der Sulfonamide

Substanzklasse	Handelsname	Einführungsdatum	t _{1/2} (h)	relative MHK (Sulfadiazin = 1)	Kristallurienpotenzial bei pH 5	Tagesdosen Erwachsene (g)	Dosierungshäufigkeit täglich
Sulfacarbamid	Euvernil	1939		++++	+++		
Sulfacetamid	Albucid	1938					
Sulfadiazin	Sulfadiazin	1939	++	++	++++	++	+++
Sulfadimethoxin	Madribon	1963	+++			+	++
Sulfafurazol	Gantrisin		+	+		+++	++++
Sulfamethoxazol	Gantanol		++	+	+		
Sulfamethoxydiazin/ Sulfameter	Durenat	1961	+++	++	++	+	++
Sulfamethoxypyrazin/ Sulfalene	Longum	1968	++++	++	+	+	+
Sulfamethoxypyridazin	Lederkyn	1957	+++	++	+		
Sulfamoxol	Sulfuno		+	+++	+	++	+++
Sulfanilylguanidin	Resulfon	1941					
Sulfaperin	Pallidin	1960	+++	++		+	++
Sulfaphenazol	Orisul	1958	+	+	++	++	+++
Sulfapyridin	Eubasin	1938	+				
Sulfasomidin	Aristamid	1949		++	+++	+++	++++
Sulfathiazol	Cibazol	1942	+				
			+ < 7 ++ 8-24 +++ 24-48 +++ > 48	+ = < 1 ++ = 1 +++ 1 - 5 ++++ > 5	+ < 0,2 ++ 0,2 - 1 +++ 1 - 10 +++ > 10	+ < 1g ++ 1g +++ > 5g	+ < 1 ++ 1 +++ 2 ++++ > 2

²²⁵ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Sulfonamide 1963-2016, DPM Bände ab 1963.

Interessanterweise war Sulfameter (Durenat®) von 1963 bis 1987 das beliebteste reine Sulfonamid. Es nahm zeitweise (1987) einen Marktanteil von bis zu 81% ein und war somit das am häufigsten verwendete Sulfonamid. Die übrigen Derivate hingegen konnten 1968 maximal einen Marktanteil von 11% verzeichnen. Nur dem ersten Ultralangzeitsulfonamid Sulfamethoxy-pyrazin gelang es, dem Sulfameter in diesem Zeitraum Marktanteile zu entreißen (Abbildung 4.10).

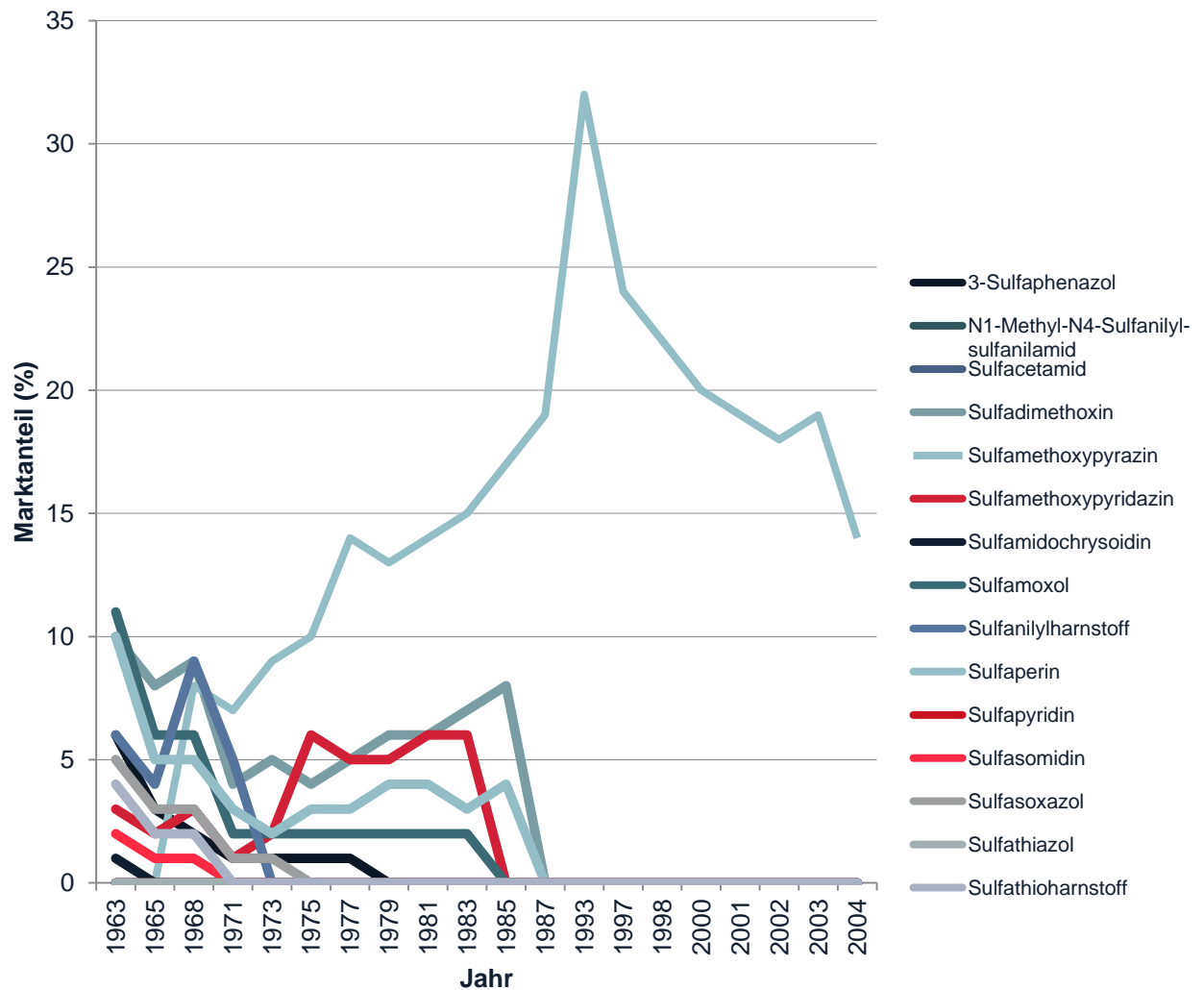


Abbildung 4.10: Relativer Marktanteil der oralen Sulfonamide von 1963 bis 2004 unter Ausblendung von Sulfameter und Sulfadiazin²²⁶

Auch wenn man den relativen Marktanteil der übrigen Sulfonamide betrachtet, fällt auf, dass deren Marktanteile innerhalb des Betrachtungszeitraumes ab 1963²²⁷ allesamt rückgängig waren. Während 1963 Sulfamoxol sowie Sulfaperin mit 10% bzw. 11% die Vertreter waren, die am zweit- bzw. dritthäufigsten verwendet wurden, so ging ihr Marktanteil 1968 auf die

²²⁶ Vgl. QuintilesIMS™ Daten Sulfonamide 1963-2016, DPM Bände ab 1963.

²²⁷ IMS Daten waren erst ab 1963 verfügbar.

Hälfte zurück. Dieser Rückgang kann durch eine weitere Steigerung von Sulfameter begründet werden. Man sieht deutlich, wie dieses Derivat die Marktanteile aller übrigen Derivate kannibalisiert. Erst nachdem Sulfameter 1988 aus dem Handel genommen wurde, konnte sich Sulfadiazin als das beliebteste Sulfonamid etablieren.

Sulfameter ist 1961 unter dem Fertigarzneimittelnamen Durenat[®] eingeführt worden. Zu diesem Zeitpunkt war es das wirksamste Sulfonamid. Es liegt demnach die Schlussfolgerung nahe, dass in diesem Fall die Wirksamkeit als pharmakodynamisches Kriterium als Begründung für den hohen Marktanteil des Sulfameters angeführt werden kann. Auch bei Sulfadiazin mag die Wirksamkeit neben der frühen Markteinführung entscheidend zu seinem Erfolg beigetragen haben. Sulfameter entsprach dem Sulfadiazin zwar in seiner Wirksamkeit und Potenz, allerdings war seine Halbwertszeit länger, sodass es nur einmal täglich²²⁸ eingenommen werden musste.

Sulfalen, das vermeintlich beste Sulfonamid seiner Klasse, ist seit 2005 nicht mehr im Handel. Es zeichnete sich durch seine lange Wirkdauer und folglich langes Einnahmeintervall bei vergleichsweise guter Verträglichkeit aus. Sulfonamide sind jedoch anderen, neueren Antibiotika unterlegen. Ihre Potenz ist geringer und Resistenzbildungen sind weit verbreitet. Dies mag erklären, weshalb die meisten Sulfonamide in der Zwischenzeit vom Markt verdrängt werden konnten.

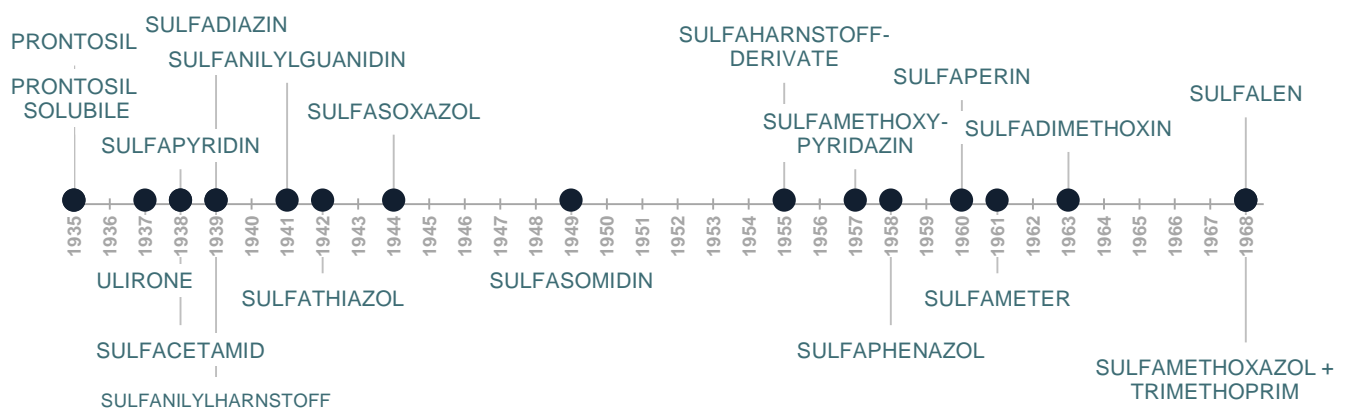


Abbildung 4.11: Markteintritt der Sulfonamiderivate

²²⁸ Sulfadiazin hingegen musste zweimal täglich eingenommen werden.

4.4.2 Topische Sulfonamide

Auch wenn in diesem Kapitel das Hauptaugenmerk auf die systemischen Sulfonamide gelegt wird, so soll dennoch erwähnt werden, dass auch topische Darreichungsformen dieser Arzneistoffe im Handel sind und waren.²²⁹ Sie wurden angewandt zur lokalen Behandlung bakterieller Infektionen sowie nach Verbrennungen. Am erfolgreichsten war in diesem Fall zunächst Sulfasomidin gefolgt von Sulfathiazol. Erst 1987 konnte Sulfadiazin, dessen Silbersalz bis heute als Flammazine® Creme im Handel erhältlich ist, Sulfasomidin in seinem Marktanteil überholen.

Marfanil®, 4-Aminomethylbenzolsulfonamid, soll verglichen mit den anderen topisch angewandten Sulfonamiden besonders häufig zu Allergien geführt haben. Die Durchbruchinnovation Sulfanilamid hingegen soll Kreuzreaktionen auf Sulfathiazol, Sulfamethoxazol und Sulfonylharnstoff ausgelöst haben, weshalb auch dieser Arzneistoff für die lokale Therapie als nicht optimal geeignet erschien. Sulfathiazol sowie Sulfadiazin sind hauptsächlich als Silbersalze zur Behandlung von Verbrennungen angewandt worden.²³⁰ Das noch heute verfügbare Sulfadiazin-Silber wird der ATC-Gruppe D06BA01, Chemotherapeutika zur topischen Anwendung, zugeordnet. Man macht sich in diesem Fall einen dualen Wirkmechanismus zu Nutze. Die antibakterielle Wirkung des Sulfadiazins wird durch die Wirkung der Silberionen erweitert, die vermutlich²³¹ „an mikrobielle DNS gebunden werden“.²³² Demnach liegt es nahe, dass der duale Wirkmechanismus dafür verantwortlich gemacht werden kann, dass Sulfadiazin-Silber als einziges topisches Sulfonamid noch heute im Handel verfügbar ist.

²²⁹ Heute werden topische Sulfonamide aufgrund ihrer Sensibilisierungsgefahr sowie aufgrund von Kreuzreaktionen mit anderen Sulfonylharnstoff-Derivaten und Resistenzen nicht mehr angewendet. Vgl. hierzu HÖGER (1998), 337.

²³⁰ Vgl. SCHNUCH (2002), 163-166.

²³¹ Der genaue Wirkmechanismus ist bis heute nicht geklärt.

²³² Vgl. Fachinformation Flammazine® Creme, Alliance Pharmaceuticals Limited (2016), 2.

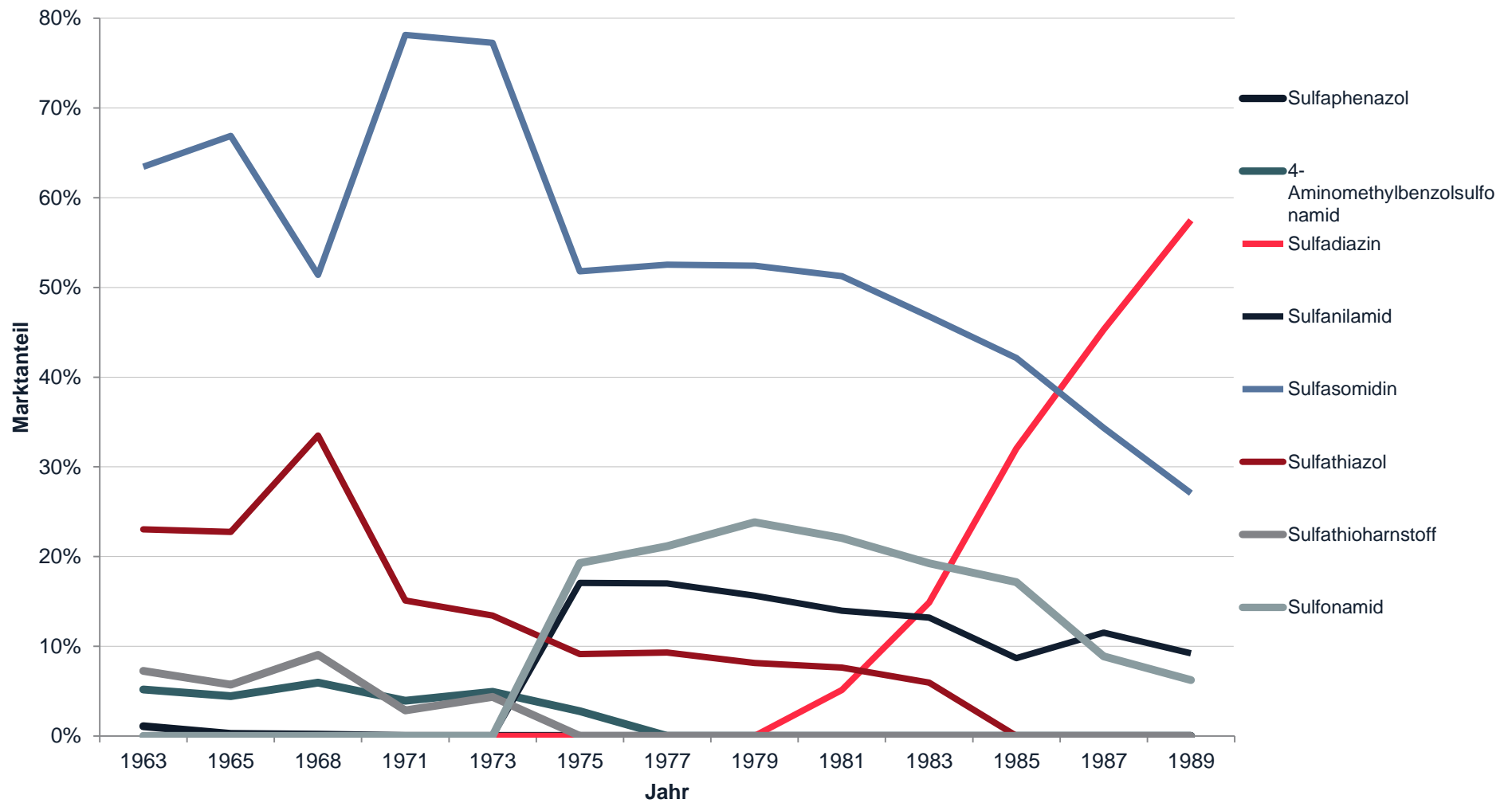


Abbildung 4.12: Marktanteil der topischen Sulfonamide 1963 - 1989²³³

²³³ Vgl. QUINTILESIMSTM Daten Sulfonamide 1963-2016, DPM Bände ab 1963.

5. Glucocorticoide

5.1. Die Entwicklung der ersten Glucocorticoide

Zur Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz verwendete man schon 1930 (bis 1956) Cortigarant oder Cortin, einen Extrakt aus der Nebennierenrinde, der alle in der Nebennierenrinde natürlich vorkommenden Steroide inklusive Aldosteron enthielt.²³⁴ Den für die Wirkung verantwortlichen Stoff zu finden, machten sich unterschiedliche Forschergruppen zum Ziel. Zu ihnen gehörte jene um Edward Calvin Kendall²³⁵ (1886–1972) an der Mayo-Klinik in Rochester, sowie weitere um Oskar Wintersteiner²³⁶ (1898–1971) in New York oder Tadeus Reichstein²³⁷ (1897–1997) bei CIBA²³⁸.

1936 gelang es den Stoff 17-Hydroxy-11-Dehydrocortison erstmals nachzuweisen, der heute als Cortison bekannt ist. Von den Forschern erhielt er unterschiedliche Namen. Während Kendall ihn als Substanz E bezeichnete, erhielt er von Winterstein den Namen Substanz F und von Reichstein die Bezeichnung Substanz Fa. Neben der Isolierung des Cortisons gelang Kendall ebenfalls die Isolierung von Cortisol und Desoxycorticosteron.²³⁹

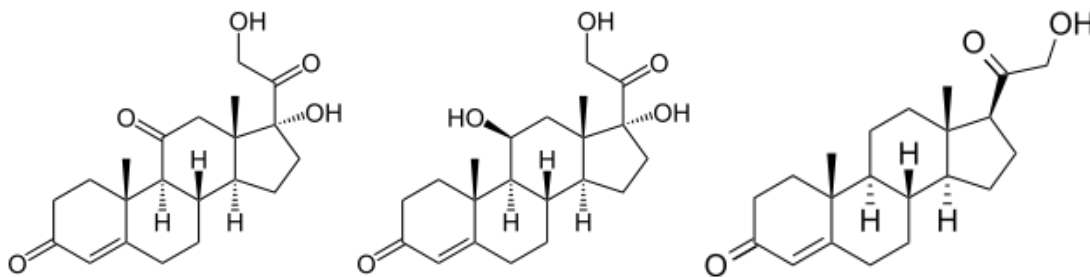


Abbildung 5.1: Strukturformel von Cortison (links), Cortisol (mitte) und Desoxycorticosteron (rechts)

1940 wurde Cortison an einem Patienten, der an Morbus Addison litt, erstmals verwendet. Cortison war gut wirksam, allerdings sah man sich außer Stande, große Mengen Wirkstoff zu beschaffen. Um 1 g Cortisol zu isolieren, waren 500 kg Rinder-Nebennieren nötig. An eine breite

²³⁴ Vgl. FROMM (1956), 472.

²³⁵ Edward Calvin Kendall war ein US-amerikanischer Biochemiker. Er promovierte und studierte an der Columbia Universität, bevor er 1914 an die Mayo-Klinik ging, um dort an Schilddrüsenerkrankungen zu forschen. Vgl. hierzu SHAMPO / KYLE (2001), 1188.

²³⁶ Oskar Wintersteiner, der in Österreich geboren worden war, war Chemiker und Biologe. Er war Professor für Mikrochemie an der Universität in Graz bis er an die Johns-Hopkins-Universität wechselte. Er ist heute insbesondere für Untersuchungen des Insulins bekannt. Vgl. hierzu SIMONI / HILL / VAUGHAN (2002), 66-67.

²³⁷ Tadeus Reichstein hatte Chemie an der ETH Zürich studiert und promoviert. Ab 1938 leitete er das Pharmazeutische Institut der Universität Basel und entdeckte erstmals eine Methode um Vitamin C im Großmaßstab produzieren zu können. Nach ihm ist die sogenannte Reichstein-Synthese benannt. Vgl. hierzu ROTHSCHILD (1999), 449-450.

²³⁸ Vgl. HALLER (2012), 73-123.

²³⁹ Vgl. KAISER (1998), 28-30.

Anwendung innerhalb der Bevölkerung war also zu diesem Zeitpunkt nicht zu denken, auch wenn bereits Calvin Kendall 1936/37 eine erste Synthese des Wirkstoffes gelungen war. Erst 1948 gelang es ihm, Cortison im industriellen Maßstab zu synthetisieren.²⁴⁰

Am 21. September 1948 wandte Philip Showalter Hench²⁴¹ (1896–1965), Kendalls Kollege an der Mayo Klinik, erstmals eines der adrenergen Corticosteroide Kendalls bei einer jungen Frau mit akuter rheumatoider Arthritis an. Bereits nach drei intramuskulären Injektionen von 50 mg Cortison verbesserte sich das Krankheitsbild erheblich, sodass die Patientin schon kurz darauf wieder laufen konnte. Aufgrund dieser deutlich sichtbaren Verbesserungen des Krankheitsbildes wurde im Volksmund vom „Cortisonwunder“ gesprochen. Bis 1950 wurde Cortison intramuskulär verabreicht, ab 1951 waren auch Tabletten auf dem Markt erhältlich. Drei Jahre später, 1951, wurden Hench, Kendall und Reichstein mit dem Nobelpreis der Medizin für die Entdeckung und Synthese des Cortisons ausgezeichnet.²⁴²

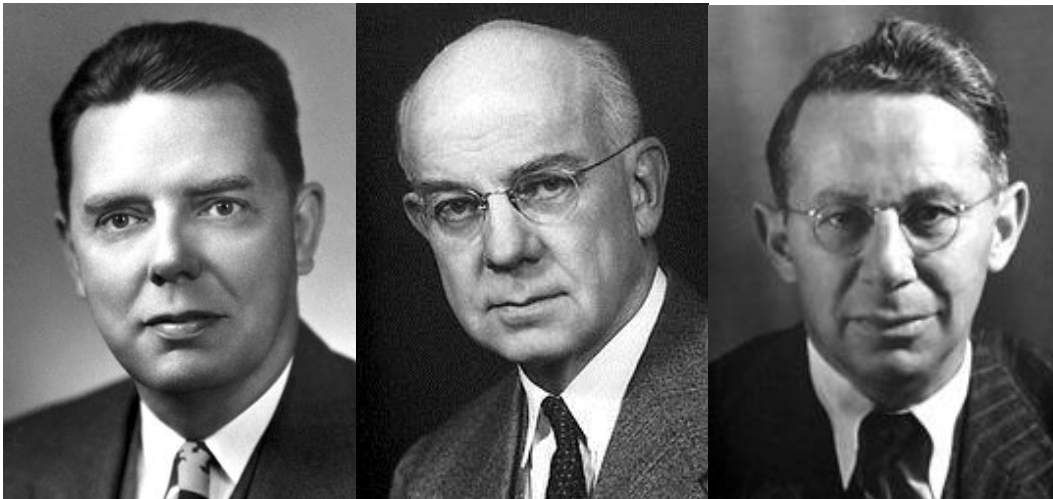


Abbildung 5.2: Portraits von Hench (links), Kendall (mitte) und Reichstein (rechts)²⁴³

Schnell wurde klar, dass Cortison kein reines Antirheumatikum war, sondern vielmehr systemisch entzündungshemmend wirkte. Diese Erkenntnisse führten zu einer Explosion der Indikationen. Cortison wurde bei den unterschiedlichsten Erkrankungen angewandt, allerdings führte die mineralocorticoide Aktivität von Cortisol und Cortison zu Problemen, da es Ödeme bis hin zu Lungenödemen und Herzinsuffizienz verursachte. Synthetisch hergestelltes Cortison ermöglichte somit erstmals die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und stellte einen großen Fortschritt in der Arzneimitteltherapie dar. Aus diesem Grund muss synthetisches Cortison als Sprunginnovation bezeichnet werden, auch wenn Cortison eine physiologische Substanz ist.

²⁴⁰ Vgl. MÜHL / PFEILSCHIFTER (2003), 286.

²⁴¹ Philip Showalter Hench war ein US-amerikanischer Arzt, der nach Studium und Promotion an der Mayo-Klinik als Professor arbeitete. Er applizierte das von Kendall und Reichstein isolierte Cortison erstmals einem Patienten. Siehe hierzu SLOCUMB (1965), 573-576 und Haller (2012).

²⁴² Vgl. MÜHL / PFEILSCHIFTER (2003), 286, sowie MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 103 und KAISER (1998), 28-30.

²⁴³ https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1950/index.html

5.2. Weitere Vertreter der Glucocorticoide

5.2.1 Prednisolon und Prednison

„Forschungsarbeiten mit dem Ziel, durch chemische Abwandlung des Cortison- und Hydrocortisonmoleküls die antientzündlichen Wirkungen (von Cortison und Cortisol) zu steigern, ihre Nebenwirkung dagegen zu verringern, führten zur Auffindung von Prednison und Prednisolon.“²⁴⁴ Diese waren durch Fermentation erstmals hergestellt worden und zeichneten sich dadurch aus, dass sie bei verminderter mineralocorticoider Wirkkomponente circa fünfmal stärker antientzündlich wirksam waren als Cortison. Im Jahre 1955 wurde Prednison, das sich chemisch von Cortisol durch die Einführung einer Doppelbindung zwischen C1 und C2 ableitet²⁴⁵, als Decortin[®]-Tabletten von Merck in Deutschland eingeführt.²⁴⁶ Prednison zeigt eine hohe systemische Wirksamkeit und ist bis heute zur Therapie vieler Erkrankungen innerhalb der Rheumatologie, der Pneumologie, der Dermatologie, der Hämatologie, der Neurologie, der Gastroenterologie sowie der Nephrologie indiziert.

Neben Prednison erhielt Arthur Nobile²⁴⁷ (1920–2004) ebenfalls mittels Fermentation²⁴⁸ Prednisolon, den aktiven Metaboliten des Prednisons. Ebenso wie sein Prodrug wurde auch Prednisolon, das zunächst Metacortandralon genannt wurde, von Merck in Lizenz genommen und im September 1955 auf den deutschen Markt gebracht.²⁴⁹ Es trägt den Namen Decortin-H[®] in enger Anlehnung an Prednison, das als Decortin[®] vermarktet wurde.²⁵⁰ Bereits im September und Oktober 1956 führte Merck zusätzliche Darreichungsformen ein. Hierbei handelte es sich mit Decortin-H[®] Creme und Decortin-H comp. Salbe um Prednisolon-haltige Zubereitungen zur topischen Applikation. Mit einer weiteren Darreichungsform, einer Kristallsuspension, war auch die systemische Behandlung in akuten Notfällen ermöglicht worden.²⁵¹ Aber auch von anderen pharmazeutischen Unternehmen wurde dieser Wirkstoff in den folgenden Jahren vermarktet, so als Hostacortin H[®] von Hoechst (1957), Scherisolon[®] von Schering (1957) oder Ultracorten H[®] (1957) von CIBA. Mit der Konkurrenz ging schließlich ein erbitterter Preis- und Patentkampf einher, sodass Merck sich 1964 an seinen Lizenzgeber Schering wenden und nach besseren Preisen fragen

²⁴⁴ Fortecortin Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959 MA L10/214d.

²⁴⁵ Prednison ist somit ein dehydriertes Cortison.

²⁴⁶ Vgl. SCRIABINE (1999), 244-245, sowie FROMM (1956), 472.

²⁴⁷ Arthur Nobile war ein Mikrobiologe, der dieses Fach an der *University of California* studiert hatte. Er war unter anderem bei Schering-Plough tätig, wo er Prednison und Prednisolon entwickelte.

²⁴⁸ Bei der Fermentation wird durch mikrobielle Umsetzung Cortison zu Prednison hydroxyliert.

²⁴⁹ Wissenschaftliche Information zu Decortin[®] H (1955-1988) MA W38/62a, sowie Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235 und Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a.

²⁵⁰ Vgl. SCRIABINE (1999), 244-245.

²⁵¹ Wissenschaftliche Information zu Decortin[®] H (1955-1988) MA W38/62a.

musste.²⁵² Wer jedoch der tatsächliche „Erfinder“ des Prednisolons ist, darum stritten sich Schering und Upjohn lange, hatten doch beide in den USA in etwa gleichzeitig entsprechende Präparate in den Handel gebracht. Schering konnte nach achtjähriger Patentstreitigkeit mit Upjohn schließlich zum Ersterfinder des Prednisolons, Prednisolons und deren 21-Acetyllester erklärt werden.²⁵³ Trotz alledem waren zahlreiche Konkurrenzpräparate im Handel, von denen man sich abgrenzen musste. Merck setzte bei der Positionierung des Produktes unter anderem auf das Firmenimage, die vergleichsweise günstigen Preise sowie eine umfangreiche Produktpalette.²⁵⁴

Noch heute gilt Prednisolon als Standardtherapeutikum, sodass alle Wirkstärken der Glucocorticoide darauf bezogen und als sogenannte Prednisolonäquivalente angegeben werden. Neben Prednisolon selbst sind unterschiedliche Ester auf dem Markt, wie beispielsweise Prednisolon-21-acetat, Prednisolon-21-dihydrogenphosphat, Prednisolon-21-hydrogensuccinat. Diese finden ausschließlich systemische Verwendung.

5.2.2 Hydrocortison

Erstmals auf den deutschen Markt gebracht wurde Hydrocortison²⁵⁵ 1959 als Arzneimittel in zwei unterschiedlichen Darreichungsformen: als Tabletten²⁵⁶ und als Salbe²⁵⁷. Die Salbe war zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Dermatosen indiziert und enthielt neben Hydrocortisonacetat auch einen antibakteriellen Wirkstoff, Hexachlordioxydiphenylmethan.²⁵⁸ Heute wird Hydrocortisonacetat hauptsächlich in der Monotherapie bei entzündlichen Hauterkrankungen angewandt. Es zählt zu den schwach wirksamen topischen Glucocorticoiden. Hydrocortisonacetat penetriert rasch durch die Haut, systemische Wirkungen werden jedoch nicht erzielt. Das Penetrationsvermögen ist zusätzlich zu den Eigenschaften des Wirkstoffes vom Zustand der Haut, dem Applikationsort und den Eigenschaften des

²⁵² Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235 sowie Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

²⁵³ Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235.

²⁵⁴ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a, Marketing-Plan Decortin/ Decortin-H von Dr. Brombach (1983) MA L10/426a, sowie Marketing-Plan Fortecortin[®] von Dr. Brombach (1985) MA L10/427b und Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1986) MA L10/427a.

²⁵⁵ = Cortisol.

²⁵⁶ Scheroson[®]

²⁵⁷ Scheroson F[®]

²⁵⁸ Vgl. FROMM (1956), 472.

Vehikels abhängig.²⁵⁹ Aufgrund seines guten Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist die Substanz 1996 teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen worden.²⁶⁰

Neben Hydrocortisonacetat sind Hydrocortison-17-butytrat, Hydrocortisonbutyprat sowie Hydrocortisonaceponat und Hydrocortison-21-hydrogensuccinat einige Jahre später entwickelt worden. Während letzteres nur systemisch verwendet wird, so werden die übrigen in erster Linie dermal angewandt.

Hydrocortison zeigt einen rascheren Wirkungseintritt und eine stärkere Wirkung als Cortison.²⁶¹ Dem Prednisolon gegenüber ist es jedoch nicht überlegen, weshalb es oral verwendet lediglich als Scheininnovation bezeichnet werden kann. Dermal angewendet kann es aufgrund seiner guten Verträglichkeit als dem Prednisolon überlegen angesehen werden.

5.2.3 Dexamethason

Ebenso wie Prednisolon hatte Merck auch dessen Abkömmling, Dexamethason, von Schering Cooperation einlizensiert. Es findet erstmals in der Roten Liste von 1959 Erwähnung. Es werden unterschiedliche Darreichungsformen aufgeführt, so beispielsweise neben Dexamethason[®]-Tabletten²⁶², auch eine Dexamethason-haltige Injektionslösung²⁶³. Ein topisches Präparat folgte im Oktober 1959 mit Fortecortin[®], einer 0,01 %igen Dexamethasonsalbe.²⁶⁴

Im Vergleich zu Prednisolon brachte Dexamethason eine Verbesserung hinsichtlich seiner Wirksamkeit mit sich. Es ist rund 7,5-mal stärker wirksam als Prednisolon und dem Hydrocortison in seiner Potenz um den Faktor 30 überlegen.²⁶⁵

Topisch appliziertes Dexamethason gehört, ebenfalls wie topisch verwendetes Prednisolon und Hydrocortison, zu den schwach wirksamen topischen Glucocorticoiden. Es weist ein nur geringes Penetrationsvermögen auf, sodass keine systemischen Nebenwirkungen entstehen. Dexamethason findet bis heute bei Dermatosen in Form von Cremes

²⁵⁹ Vgl. Fachinformation Heumann 1% Creme, Heumann Pharma (2015), 1-2.

²⁶⁰ 0,25% Hydrocortison sowie 0,25% Hydrocortisonacetat zur äußeren Anwendung in Packungsgrößen bis zu 50 g ist 1996 aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. 2006 wurde dem Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers stattgegeben, sodass fortan auch 0,5%-ige Zubereitungen in Packungsgrößen bis zu 30 g verschreibungsfrei erhältlich waren. Siehe hierzu BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE: Ergebnisprotokoll der 57. Sitzung des gemäß §48 und 53 AMG zu hörenden Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht (2006).

²⁶¹ Prospekt der Farbwerke Hoechst AG zu Hydrocortison Hoechst MA L10/188.

²⁶² diese wurden von Dabrowski vermarktet.

²⁶³ Hierbei handelte es sich um die von Merck vermarktete Fortecortin[®]-Mono-Ampullen.

²⁶⁴ MA W38/60.

²⁶⁵ Fortecortin Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959 MA L10/214d.

Anwendung.²⁶⁶ Aufgrund der hohen Wirkstärke, handelt es sich hierbei²⁶⁷ um eine weitere Schrittinnovation.

5.2.4 Triamcinolon

Triamcinolon unterscheidet sich strukturell von Prednison durch Hydroxygruppen in Position 11 und 16, sowie ein Fluoratom in Position 9. Es wurde von Seymour Bernstein bei Lederle Laboratories erstmals synthetisiert und als Delphicort[®] ab 1958 in den USA und ab 1959 auch in Deutschland vermarktet. Von Heyden führte als Volon[®] erstmals Tabletten, Cyanamid 1962 eine Injektionslösung ein. Konkurrenz für von Heyden folgte 1963 von Lederle, die neben einer Triamcinolon-haltigen Creme ebenfalls Tabletten vermarkteten.²⁶⁸

Die mineralocorticoide Aktivität von Triamcinolon ist im Vergleich zu Prednisolon geringer. Es ist somit besser verträglich.²⁶⁹

Von Triamcinolon leitet sich eine weitere Substanz, das Triamcinolonacetonid ab. Es wird ausschließlich dermal angewendet und ist in Form von Cremes, Salben, Pasten, Tinkturen, Schüttelmixturen und Hafttabletten bis heute erhältlich.²⁷⁰ Es ist stärker wirksam als die zu dieser Zeit vermarkteten topischen Glucocorticoide und wird den mittelstark wirksamen topischen Glucocorticoiden zugerechnet. Im Vergleich zu Triamcinolon zeichnet es sich durch seine hohe Rezeptorbindungsaffinität aus.²⁷¹

5.2.5 Methylenprednisolon

Methylenprednisolon, auch Prednyliden genannt, ist 1962 in Deutschland eingeführt worden. Es war mit dem Ziel entwickelt worden, ein „hochwirksames Corticoid mit verminderten unerwünschten Begleiterscheinungen“²⁷² zu synthetisieren. Die Firma Merck vermarktete dieses Präparat, das von Schering einlizensiert worden war, unter dem Fertigarzneimittelnamen Decortilen[®] zunächst in Form von Tabletten.²⁷³ Weitere Darreichungsformen kamen noch im selben Jahr mit Decortilen[®] solubile, einem wasserlöslichen Arzneimittel zur Injektion, und 1963 mit Decortilen[®] retard auf den Markt.²⁷⁴ Als Stärken des Präparates wurde seine kurze Halbwertszeit und gute Verträglichkeit genannt. Es sollte entsprechend

²⁶⁶ Vgl. Fachinformation Dexamethason Creme LAW, Carinopharm GmbH (2015), 1-2, sowie Fachinformation Cortidexason[®] comp., Dermapharm AG (2001), 1.

²⁶⁷ Bei beiden Applikationsformen.

²⁶⁸ Vgl. SITTIG (1988), 1524-1529.

²⁶⁹ Vgl. Fachinformation Volon[®] 4/8/16mg, Dermapharm AG (2015), 1-4.

²⁷⁰ Vgl. Fachinformation Rhinisan[®] 55 Mikrogramm /Dosis, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013), 1-3 und Fachinformation Delphicort[®] Creme, Carinopharm (2015), 1.

²⁷¹ Vgl. Fachinformation Rhinisan[®] 55 Mikrogramm / Dosis, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013), 1-3.

²⁷² Wissenschaftliche Information zu Decortilen[®] (1962-1967) MA W38/400c.

²⁷³ Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235.

²⁷⁴ Das Merck Blatt Nr.: 4, 1964, S.24-27, sowie Wissenschaftliche Information zu Decortilen[®] (1962-1967) MA W38/400c.

besonders für die Anwendung bei Kindern und älteren Patienten gut geeignet sein.²⁷⁵ Als weitere therapeutische Nische sah man die Anwendung bei Transplantationen.²⁷⁶

5.2.6 Methylprednisolon

Bereits 1957 ist Methylprednisolon als Medrol® von Upjohn in den USA eingeführt worden. In der Roten Liste wird Methylprednisolon jedoch erst sechs Jahre später, 1963, erstmals erwähnt. Das entsprechende Arzneimittel ist von Hoechst als Urbason® in Deutschland vermarktet worden. Das Produkt war keine Eigenfertigung Hoechsts, vielmehr hatte man eine Lizenz von Upjohn erhalten.²⁷⁷ Methylprednisolon war zur oralen Applikation bestimmt, aber auch parenterale oder topische²⁷⁸ Darreichungsformen gab es.²⁷⁹

Im Vergleich zu Prednisolon zeigt Methylprednisolon keine mineralocorticoide Wirkung und stärkere Wirksamkeit. Es war diesem demnach, oral angewandt, hinsichtlich seiner Wirksamkeit überlegen, Dexamethason hingegen unterlegen. Als Topikum gehört es, ebenso wie Triamcinolonacetonid zu den mittelstark wirksamen Glucocorticociden nach Niedner.

5.2.7 Betamethason

Betamethason, das rund acht Jahre nach Dexamethason eingeführt wurde, unterscheidet sich von diesem in der Stellung der Methylgruppe an C(16). Es wurde erstmals von Byk-Essex unter dem Namen Celestan® in Form von Tabletten auf den deutschen Markt gebracht. Betamethason wirkt ca. 30-mal stärker als Hydrocortison und hat keine mineralocorticoide Wirkung. Es gehört zu den langwirksamen Substanzen.²⁸⁰

Neben den systemisch anzuwendenden Betamethasonestern²⁸¹ gibt es auch solche, die ausschließlich dermal angewendet werden. Dazu gehören neben Betamethason-17-benzoat, auch das Betamethason-17-valerat und das Betamethason-17,21-dipropionat. Letzteres wurde als Diprisone® 1968 in Deutschland eingeführt.²⁸² Als fluoriertes Glucocorticoid war topisches Betamethason das erste stark wirksame dermale Glucocorticoid.

²⁷⁵ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a.

²⁷⁶ Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

²⁷⁷ Vgl. Fortecortin Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959 MA L10/214d, Prospekt der Farbwerke Hoechst AG zu Hydrocortison Hoechst MA L10/188 und SITTIG (1988), 998-999.

²⁷⁸ Hier insbesondere das Methylprednisolonaceponat.

²⁷⁹ Vgl. SZEFLER / EBLING / GEORGITIS / JUSKO (1986), 323-329, sowie Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/ 40 mg Tabletten, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015), 4-5, sowie ANTAL / WRIGHT / GILLESPIE / ALBERT (1983), 561-576 und Fachinformation Urbason® solubile 16 mg Urbason® solubile 32 mg, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015), 4.

²⁸⁰ Vgl. Fachinformation Celestamine® N 0,5 liquidum, MSD Sharp & Dohme GmbH (2015), 3-4.

²⁸¹ Betamethason-21-acetat sowie -21-dihydrogenphosphat.

²⁸² Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

5.2.8 Prednicarbat

Anders als Betamethason ist Prednicarbat ein nicht fluoriertes Glucocorticoid. Es wird seit der Einführung von Dermatop[®] im Jahre 1985 dermal in Form des Prodrugs Prednicarbat-17-ethylcarbonat-21-propionat verwendet. Dies wird in der Haut zu Prednisolon-17-ethylcarbonat metabolisiert, dessen Rezeptoraffinität 8,3-mal höher als die der Muttersubstanz Prednicarbat-17-ethylcarbonat-21-propionat und in etwa so hoch wie die von Dexamethason ist.²⁸³ Als stark wirksames Corticoid findet Prednicarbat Anwendung bei entzündlichen Hauterkrankungen. Da es systemisch nicht verfügbar ist und die physiologische Cortisolsekretion nicht beeinflusst, ist die Substanz trotz starker Wirksamkeit gut verträglich. Atrophien der Haut treten nur selten auf, sodass es auch zur Langzeitanwendung geeignet ist.²⁸⁴ Aufgrund des außerordentlich positiven *Benefit-Risk-Verhältnisses* ist Prednicarbat anderen stark wirksamen Substanzen gegenüber überlegen.²⁸⁵

5.2.9 Mometason

Mometason ist das 21-Chlor-16a-Methylanalogon von Beclometason. Es wurde erstmals in Form von Mometason-17-furoat 1993 von Essex Pharma in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Die als Ecural[®] vermarktete Creme, Salbe oder Lösung wird bei entzündlichen Hauterkrankungen verwendet. Mometason gehört ebenso wie Betamethasonvalerat und Betamethasondipropionat zu den stark wirksamen Corticosteroiden der Gruppe III. Es wird nur geringfügig über die Haut resorbiert, sodass die therapeutische Sicherheit im Vergleich zu Betamethasonvalerat um das drei- bis zehnfache erhöht ist.²⁸⁶ Mometason ist in einer Konzentration von 0,1% einmal täglich ebenso effektiv in der Behandlung der atopischen Dermatitis wie Betamethasondipropionat 0,05% zweimal täglich.²⁸⁷

²⁸³ Vgl. BARTH / LEHR / DERENDORF / MÖLLMANN / HÖHLER / HOCHHAUS (1993), 179 und Fachinformation Dermatop[®], Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2014), 2.

²⁸⁴ Vgl. SPENCER / WAGSTATT (1998), 61-86, sowie GUPTA / CHOW (2004), 244-249.

²⁸⁵ Vgl. LANGE / GYSLER / BADER / KLEUSER / KORTING / SCHÄFER-KORTING (1997), 1744.

²⁸⁶ Vgl. Fachinformation Ecural[®], MSD Sharp & Dohme GmbH (2015), 2-3.

²⁸⁷ Vgl. PRAKASH / BENFIELD (1998), 145-163.

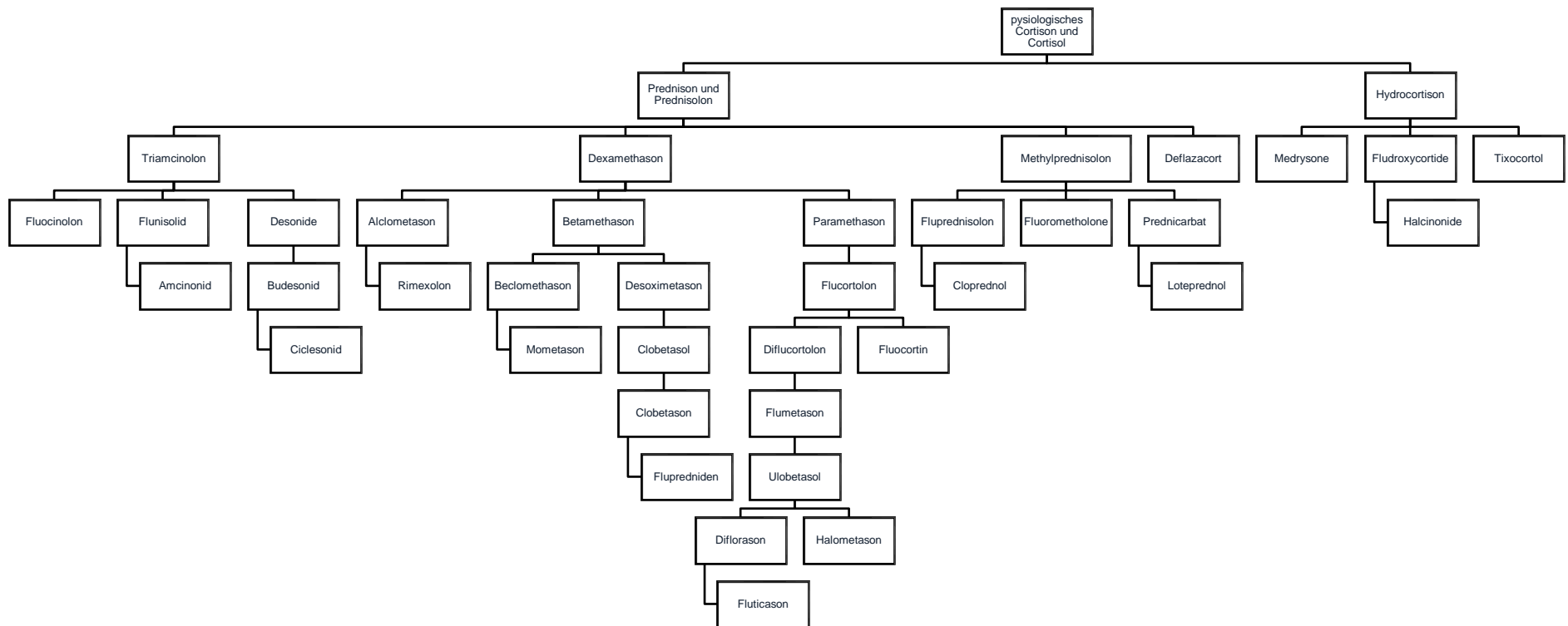


Abbildung 5.3: Stammbaum der Glucocorticoide²⁸⁸

²⁸⁸ Erläuterungen zu den Stammbäumen siehe Kapitel 1.2.4.

5.3 Vergleichende Betrachtung der Glucocorticoide

Glucocorticoide, egal bei welcher Indikation sie verwendet werden, wirken immer auf dieselbe Weise. Sie binden cytosolisch an den Glucocorticoid-Rezeptor, woraus sich der sogenannte Glucocorticoid/Cortisol-Rezeptor-Komplex bildet. Dieser Komplex dissoziiert in den Zellkern, wo er an *glucocorticoid-response*-Elemente bindet. Durch Hemmung von Transkriptionsfaktoren z.B. NF- κ B und AP-1 wird schließlich die Bildung proinflammatorischer Proteine verhindert, sodass Glucocorticoide antientzündlich wirken.

5.3.1 Chemie

Die physiologischen Substanzen Cortison und Cortisol (Hydrocortison) sind C(21)-Steroide. Sie zeichnen sich durch eine „Ketogruppe an C(17), die α,β -(4,5) ungesättigte Ketogruppe in Ring A und durch die Sauerstoff-Funktion in Position 11“²⁸⁹ aus.

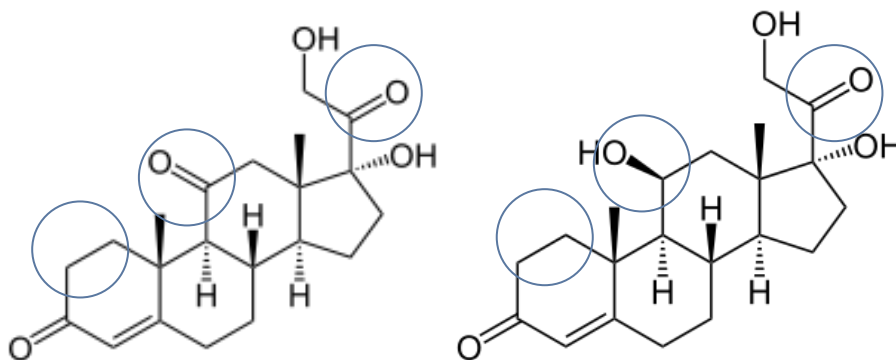


Abbildung 5.4: Strukturformel Cortison (links) und Cortisol/Hydrocortison (rechts)

Während die OH-Gruppe an C(21) für die Bindung an den Mineralocorticoid-Rezeptor wichtig ist, so kann die Selektivität für den Glucocorticoidrezeptor durch die Einführung einer Δ 1-Doppelbindung erreicht werden. Auf diese Weise kann die mineralocorticoide Wirkung verringert werden, die für viele unerwünschte Wirkungen verantwortlich gemacht werden kann. So findet sich bei nahezu allen Vertretern der Glucocorticoide²⁹⁰ eine derartige Struktur. Die Selektivität kann durch Fluorierung und Chlorierung in 9 α weiter erhöht werden. Die Ketogruppen an C(3) und C(20) sowie die Sauerstoff-Funktion an C(11) sind für die Affinität verantwortlich. Die Affinität kann durch unterschiedliche Molekülvariationen wie beispielsweise eine Fluorierung und Chlorierung in 9 α , Methylierung in 6 α oder eine Veresterung der OH-Funktion in Position C(17) weiter gesteigert werden. Die Veresterung der 21-Hydroxygruppe hingegen führt dazu, dass die Affinität nahezu ganz verloren geht.²⁹¹

²⁸⁹ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 325.

²⁹⁰ Ausnahmen sind Hydrocortison, Medryson, Fludroxycortid, Tixocortol und Halcinonid.

²⁹¹ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 325.

5.3.2 Pharmakodynamik

Während also der Wirkmechanismus dieser Arzneistoffklasse für alle Vertreter gleich ist, so unterscheiden sich die einzelnen Substanzen in ihrer Pharmakodynamik. Dies resultiert jeweils in indikationsspezifischen Vor- und Nachteilen, weshalb die Eigenschaften der einzelnen Derivate hier nach Indikationsgebieten getrennt betrachtet werden müssen.²⁹²

5.3.2.1 Bindungsaffinität und Lipophilie

Die Tabelle gibt die Lipophilie der einzelnen Glucocorticoide, ausgedrückt durch Ihren Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten an. Je kleiner dieser Wert (logP) ist, umso hydrophiler ist die entsprechende Substanz, da sie sich in einem Zweiphasensystem aus Octanol und Wasser vermehrt in der wässrigen Phase ansammelt. Für die Glucocorticoide bedeutet dies, dass Betamethason-17,21-divalerat der lipophilste und Triamcinolon der hydrophilste Vertreter ist.

Ebenfalls in Tabelle 6.1 findet sich der $\log(1/IC_{50})$ -Wert der Glucocorticoide, der als direktes Maß für die Bindungsaffinitäten verwendet wird. Je kleiner dieser Wert ist, umso stärker bindet ein Wirkstoff an seinen Rezeptor. Es wird deutlich, dass Betamethason-17,21-valerat gefolgt von Triamcinolonactonid das Glucocorticoid mit der stärksten Bindungsaffinität zum Rezeptor ist. Die geringste Bindungsaffinität hingegen hat das Hydrocortison-21-acetat. Es ist ebenfalls auffällig, dass die 21-Ester eine geringere Bindungsaffinität aufweisen als ihre Muttersubstanzen.

Tabelle 5.1: Bindungsaffinitäten und Lipophilie einiger Glucocorticoide²⁹³

Substanz	log P	log (1/IC ₅₀)
Deoxycorticosteron	2,70	-2,78
Cortexolon	2,04	-2,80
Corticosteron	2,06	-2,13
Hydrocortison	1,50	-2,11
Hydrocortison 17-acetat	2,30	-2,17
Hydrocortison 17-propionat	2,70	-1,88
Hydrocortison 17-butyrat	3,18	-1,65
Hydrocortison 17-valerat	3,79	-1,57
Hydrocortison 21-acetat	2,21	-3,21
Hydrocortison 21-propionat	2,80	-2,81
Hydrocortison 21-butyrat	2,91	-2,55
Hydrocortison 21-valerat	3,62	-2,66
Dexamethason	1,95	-1,78
Betamethason	2,01	-1,78
Betamethason 17-valerat	3,60	-1,98
Betamethason 21-acetat	2,77	-2,58
Betamethason 21-propionat	3,06	-2,18

²⁹² Als zentrales Beispiel kann die Resorption genannt werden. Da bei oral angewandten Glucocorticoiden die Resorption essenziell für die Wirksamkeit des Arzneistoffes ist und somit eine möglichst hohe Resorptionsrate angestrebt wird, so ist bei topisch verwendeten Glucocorticoiden eine starke Resorption nachteilig, da sie zu systemischen Nebenwirkungen führt.

²⁹³ Vgl. PONEC / KEMPENAAR / SHROOT / CARON (1986), 974.

Betamethason 21-butytrat	3,55	-2,06
Betamethason 21-valerat	3,87	-1,98
Betamethason 17,21-divalerat	5,26	-1,43
21-Deoxybetamethason	2,35	-2,15
21-Deoxybetamethason 17-propionat	3,09	-1,30
Triamcinolon	1,02	-1,88
Triamcinolonacetonid	2,27	-1,45
Cortison	1,50	
Fluorocortison	1,37	-2,76
Cortison 17-acetat	2,45	
Prednison	1,36	
Prednison 17-acetat	2,43	
Prednison 17-valerat	3,82	-3,04
Prednisolon	1,58	-1,76
Fluoroprednisolon	1,51	-1,70
Fluorhydrocortison	1,67	-1,65

5.3.2.2 Wirkstärke und Äquivalenzdosis (mg)

Die Äquivalenzdosis ist ein Maß für die Wirkstärke. Sie gibt an wie viel mg eines Wirkstoffes dieselbe Wirkung wie 30 mg/d endogenes Cortisol haben. Da diese Werte allerdings mittels In-vitro-Untersuchungen bestimmt werden, sind sie umstritten.²⁹⁴ Bei den hier aufgeführten Glucocorticoiden handelt es sich demnach mit Dexamethason um den wirkungsstärksten Vertreter dieser Arzneistoffklasse, gefolgt von Betamethason.

Tabelle 5.2: Wirkungsstärke und Äquivalenzdosis einiger Glucocorticoide²⁹⁵

Generischer Name	Wirkstärke	Äquivalenzdosis
Cortisol/Hydrocortison	1	30
Cortisonacetat	0,8	37,5
Cloprednol	2	2,5-5
Prednison	4	7,5
Prednisolon	4	7,5
Deflazacort	4	6-9
Methylprednisolon	5	6
Fluocortolon	5	5
Triamcinolon	5	6
Betamethason	25	1,2
Dexamethason	30	1
Clobetasol	10	

5.3.3 Systemische Glucocorticoide

Systemische Glucocorticoide können oral, intravenös, intramuskulär oder auch als Suppositorien angewendet werden. Während die parenterale Gabe bei akuten Entzündungs- und Schmerzzuständen erfolgt, sind orale Glucocorticoide indiziert, wenn eine kontinuierliche antientzündliche Wirkung erforderlich ist.

²⁹⁴ Vgl. BENKER (1993), 3-4.

²⁹⁵ Vgl. HENZEN (2003), 443.

5.3.3.1 Präparate

Systemisch wirksame Glucocorticoide können auf unterschiedlichen Wegen appliziert werden. Die folgende Tabelle gibt einen Einblick darüber, welches Glucocorticoid für welche Applikationsart verfügbar ist oder war. Die meisten der systemisch verwendbaren Glucocorticoide sind in oralen Darreichungsformen erhältlich, nicht alle sind für die parenterale Gabe bestimmt.

Tabelle 5.3: Systemisch anwendbare Glucocorticoide und deren Applikationsarten²⁹⁶

Substanz	oral	i.v.	i.m.	Suppositorien
Betamethason	X ²⁹⁷	X	X	
Cloprednol	X ²⁹⁸			
Hydrocortison	X ²⁹⁹	X ³⁰⁰		
Cortison	X			
Deflazacort	X ³⁰¹			
Dexamethason	X ³⁰²	X ³⁰³	X ³⁰⁴	
Fluocortolon	X ³⁰⁵			X ³⁰⁶
Methylprednisolon	X ³⁰⁷	X ³⁰⁸	X	
Prednisolon	X	X	X	X
Prednison	X			X
Prednylidin	X	X		
Triamcinolon	X ³⁰⁹		X ³¹⁰	

5.3.3.2 DDD

Vergleicht man die DDD der unterschiedlichen systemisch angewandten Glucocorticoide miteinander, so fällt auf, dass Hydrocortison aufgrund seiner vergleichsweise schwachen Wirkung am höchsten dosiert werden muss. Von Betamethason und Dexamethason

²⁹⁶ Vgl. HATZ (1998), 150-153.

²⁹⁷ Vgl. Fachinformation Celestamine[®] N 0,5 liquidum, MSD Sharp & Dohme GmbH (2015), 3-4

²⁹⁸ Vgl. MROSZCZAK / RUNKEL / STRAND / TOMLINSON / FRATIS / SEGRE (1978), 920-923 sowie LEGLER (1988), 173-175 und MÖLLMANN / HOCHHAUS / ROHATAGI / BARTH / DERENDORF / KRIEG / WEISSER / MÖLLMANN (1996), 1-5.

²⁹⁹ Vgl. Fachinformation Hydrocortison 10 mg Jenapharm[®] Tabletten, mibe GmbH Arzneimittel (2013), 1-2, sowie DERENDORF / MÖLLMANN / BARTH / MÖLLMANN / TUNN / KRIEG (1991), 473-476.

³⁰⁰ Vgl. Fachinformation Hydrocortison 100 mg / 250 mg / 500 mg, Pfizer Pharma GmbH (2014), 1-4.

³⁰¹ Vgl. SCHIATTI / SELVA / BARONE / RESTELLI / GLÄSER (1980), 1543-1549, sowie MÖLLMANN / HOCHHAUS / ROHATAGI / BARTH / DERENDORF (1995), 1096 -1100.

³⁰² Vgl. Fachinformation Cortidexason Tabletten, Dermapharm AG (2013), 3-4, sowie Fachinformation Lipotalon[®], Recordati Pharma GmbH (2015), 3-4.

³⁰³ Vgl. Fachinformation Dexamethason inject Jenapharm[®], mibe GmbH Arzneimittel (2014), 1-4.

³⁰⁴ Vgl. Fachinformation Dexamethason inject Jenapharm[®], mibe GmbH Arzneimittel (2014), 1-4.

³⁰⁵ Vgl. ROHATAGI / TÄUBER / RICHTER / DERENDORF (1996), 311-314, sowie TÄUBER / HAACK / NIEUWEBOER / KLOSS / VECSEI / WENDT (1984), 48-55.

³⁰⁶ Vgl. Fachinformation Doloproct[®] 1 mg + 40 mg Zäpfchen, Jenapharma GmbH & Co. KG (2015), 1.

³⁰⁷ Vgl. Fachinformation Urbason[®] 4 mg/8 mg/16 mg/ 40 mg Tabletten, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015), 4-5, sowie ANTAL / WRIGHT / GILLESPIE / ALBERT (1983), 561-576.

³⁰⁸ Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

³⁰⁹ Vgl. Fachinformation Volon[®] 4/8/16 mg, Dermapharm AG (2015), 1-4.

³¹⁰ Vgl. Fachinformation Lederlon[®] 20 mg, Riemser Pharma GmbH (2014), 1-4.

hingegen werden nur durchschnittlich 1,5 mg pro Tag angewendet. Alle übrigen Derivate liegen zwischen diesen beiden Extremen.

Tabelle 5.4: DDD der Glucocorticoide für die systemische Verwendung (ATC: H02AB)

Substanz	DDD³¹¹
Betamethason	1,5 mg
Dexamethason	1,5 mg
Fluocortolon	10 mg
Methylprednisolon	20 mg
Paramethason	4 mg
Prednisolon	10 mg
Prednison	10 mg
Triamcinolon	7,5 mg
Hydrocortison	30 mg
Prednyliden	12 mg
Rimexolon	20 mg
Deflazacort	15 mg

5.3.3.3 Pharmakokinetik

Da die Wirkung der Glucocorticoide durch Genexpression im Zellkern verursacht wird, besteht weder ein direkter Zusammenhang zwischen Wirkeintritt und Plasmahalbwertszeit noch zwischen Halbwertszeit und Dauer der Wirkung. Die Halbwertszeit der Wirkung wird als sogenannte „biologische Halbwertszeit“ bezeichnet, wobei zwischen sehr kurzer (8-12 Stunden), kurzer (12-36 Stunden), mittellanger (36-48 Stunden) und langer (bis 72 Stunden) biologischer Halbwertszeit unterschieden wird.

5.3.3.4 Orale Glucocorticoide

Orale Anwendung finden in erste Linie Glucocorticoide mit kurzen biologischen Halbwertszeiten. Zu Ihnen gehören Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednyliden, Cloprednol und Deflazacort. Betamethason und Fluocortolon werden trotz ihrer langen biologischen Halbwertszeit auch oral angewendet.

³¹¹ Vgl. WHO ATC/DDD INDEX.

Tabelle 5.5: Pharmakokinetische Eigenschaften der oralen Glucocorticoide

Name	Jahr	Applikationsart	Biolog. HWZ (h)	T _{max} (h)	BV (%)	Plasma-eiweißbindung (%)	Relative Rezeptoraffinität (Dexamethason =100)
Betamethason ³¹²	1967	oral	36-54	1-2		58-70	55
Cloprednol ³¹³	1980	oral	18-36	1,7-2,1	100	74-94	
Cortison	1951	oral	8-12				
Deflazacort ³¹⁴	1992	oral	18-36	0,96	68		
Dexamethason ³¹⁵	1959	oral	36-72	1,5	85		100
Flucortolon ³¹⁶	1967	oral	24-48	1,4	80	83-95	82
Hydrocortison	1959	oral					
Hydrocortison-21-hydrogensuccinat ³¹⁷		oral	8-12	1	96	90	
Methylprednisolon ³¹⁸	1963	oral	12-36	1,5	89	77	
Prednisolon ³¹⁹	1955	oral	12-36	2-3		55-90	10,4
Prednison ³²⁰	1955	oral	12-36	2-3			
Triamcinolon	1959	oral		1,5	90		

Der Zeitraum bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist in Tabelle 5.5 zwar angegeben, auf ihn soll jedoch aus den bereits beschriebenen Gründen nicht näher eingegangen werden. Am meisten unterscheiden sich die oral verwendeten Glucocorticoide hinsichtlich ihrer Rezeptoraffinität voneinander. Triamcinolonacetonid weist dabei die

³¹² Vgl. Fachinformation Celestamine® N 0,5 liquidum, MSD Sharp & Dohme GmbH (2015), 3-4, sowie

³¹³ Vgl. MROSZCZAK / RUNKEL / STRAND / TOMLINSON / FRATIS / SEGRE (1978), 920-923, sowie LEGLER (1988), 173-175 und MÖLLMANN / HOCHHAUS / ROHATAGI / BARTH / DERENDORF / KRIEG / WEISSER / MÖLLMANN (1996), 1-5.

³¹⁴ Vgl. SCHIATTI / SELVA / BARONE / RESTELLI / GLÄSER (1980), 1543-1549, sowie MÖLLMANN / HOCHHAUS / ROHATAGI / BARTH / DERENDORF (1995), 1096 -1100 und MARKHAM / BRYSON (1995), 332-333.

³¹⁵ Vgl. Fachinformation Cortidexason® Tabletten, Dermapharm AG (2013), 3-4, sowie LOEW / SCHUSTER / GRAUL (1986), 225 und GÁBOR / KLOOSTERMAN / UGES / JONKMAN (1999), 532.

³¹⁶ Flucortolon ist heute in nur noch in Form von Rektalcremes und Zäpfchen im Handel erhältlich. Systemisch findet es keine Anwendung mehr.

³¹⁷ Vgl. SIMON / CASTINETTI / OULIAC / LESAVRE / BRUE / OLIVER (2010), 461-463, sowie Fachinformation Hydrocortison 100 mg/250 mg/500 mg, Pfizer Pharma GmbH (2014), 1-4 und Fachinformation Hydrocortison 10 mg Jenapharm® Tabletten, mibe GmbH Arzneimittel (2013), 1-2, sowie DERENDORF / MÖLLMANN / BARTH / MÖLLMANN / TUNN / KRIEG (1991), 473-476.

³¹⁸ Vgl. SZEFLER / EBLING / GEORGITIS / JUSKO (1986), 323-329, sowie Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/ 40mg Tabletten, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015), 4-5, sowie ANTAL / WRIGHT / GILLESPIE / ALBERT (1983), 561-576.

³¹⁹ Vgl. Fachinformation Decortin® Tabletten, Merck Serono GmbH (2015), 1-5.

³²⁰ Vgl. Fachinformation Decortin® Tabletten, Merck Serono GmbH (2015), 1-5.

höchste Affinität zum Glucocorticoidrezeptor auf. Die Bioverfügbarkeiten der oralen Glucocorticoide sind im Allgemeinen hoch. Prednisolon gilt als das Standardtherapeutikum für die systemische Therapie über längere Zeiträume, weil „der Wirkstoff im Vergleich zum endogenen Liganden Cortisol eine ähnliche biologische [... Halbwertszeit], aber eine höhere Selektivität für den Glucocorticoid-Rezeptor besitzt.“³²¹

5.3.3.5 Parenterale Glucocorticoide

Glucocorticoide, die intravenös angewendet werden, liegen meist in Form von Phosphat- oder Hydrogensuccinateestern vor. In der Leber werden die Esterverbindungen gespalten, sodass der pharmakologisch wirksame Alkohol entsteht. Ein Soforteffekt kann aufgrund von unspezifischen und kernunabhängigen Wirkungen nur bei hohen intravenösen Dosen erzielt werden. Spätetfekte entstehen nach intravenöser Applikation innerhalb der ersten 30 Minuten, wobei Phosphatester etwas schneller³²² ihr Wirkungsmaximum erreichen. Phosphatester der Glucocorticoide haben somit, intravenös verabreicht, den Vorteil, dass sie ihre Wirkung schneller entfalten und vor der Applikation, anders als die Hydrogensuccinatester, nicht aufgelöst werden müssen.³²³

5.3.4 Lokal anzuwendende Glucocorticoide

5.3.4.1 Präparate und Anwendungsgebiet

Glucocorticoide, die ihre Wirkung lokal entfalten, werden bei unterschiedlichen Erkrankungen angewandt. Dazu gehört neben der dermalen Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen der Haut sowie der inhalativen Verwendung bei Asthma bronchiale oder COPD auch die lokale Applikation an oder in Auge, Nase, Ohren oder Darm.

Tabelle 5.6: Anwendungsgebiete lokaler Glucocorticoide³²⁴

Substanz	Inhalativ	HNO	Augen	Darm	Dermatologie
Beclometasondipropionat	X	X			
Betamethason			X		X
Budesonid	X	X		X	X
Hydrocortison			X		X
Cortison			X		
Dexamethason	X	X	X		X
Flunisolid	X	X			
Fluorometholon			X		
Fluticason	X	X			X
Medryson			X		
Methylprednisolon			X		X
Prednisolon		X		X	X
Triamcinolonacetonid					X

³²¹ STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 326-327.

³²² Phosphatester erreichen nach intravenöser Applikation innerhalb von 15 – 20 Minuten ihr Wirkmaximum.

³²³ Vgl. HATZ (1998), 162.

³²⁴ Vgl. HATZ (1998), 154-157.

5.3.4.2 Pharmakokinetik

All diese Anwendungsgebiete haben miteinander gemeinsam, dass eine lokale Wirkung erwünscht ist, systemische Wirkungen und damit einhergehende Nebenwirkungen jedoch nicht entstehen sollen. Demnach ist eine lokale Metabolisierung erwünscht, sodass keine Resorption in den Blutkreislauf stattfinden und eine systemische Wirkung nicht entstehen kann.

5.3.4.3 Glucocorticoide für die dermale Anwendung

Glucocorticoide sind bereits seit den frühen 1950er-Jahren in der Dermatologie verfügbar und gelten auch heute noch als Mittel der ersten Wahl bei vielen entzündlichen Hauterkrankungen. Während alle dermalen Glucocorticoide eine möglichst geringe Bioverfügbarkeit³²⁵ miteinander gemeinsam haben, so unterscheiden sie sich hauptsächlich in ihrem Penetrationsvermögen und ihrer Wirkstärke³²⁶ voneinander. Die Wirkstärke kann durch Maskierung der Hydroxygruppe und die Einführung von Fluorsubstituenten in Position 6 und 9 gesteigert und mit Hilfe eines Vasokonstriktionstests nach McKenzie und Stoughton bestimmt werden.³²⁷ Prinzipiell gilt, dass eine Substanz umso besser und tiefer durch die Haut diffundiert, je lipophiler sie ist. Ihr Penetrationsvermögen in die Hornhaut kann somit durch Veresterung optimiert werden, wodurch der Abbau verlangsamt und die Wirkdauer erhöht wird. Ebenfalls maßgeblich für die Wirksamkeit einer Glucocorticoid-haltigen Zubereitung sind das verwendete Vehikel sowie der Applikationsort. Aus Cremes, gefolgt von Salben werden Wirkstoffe beispielsweise leichter freigesetzt als aus Fettcremes. Die Resorption im Gesicht ist um den Faktor 13 besser als bei Applikation auf dem Unterarm.³²⁸ Aus diesem Grund müssen auch wirkstoffunabhängige Faktoren bei der Wahl und Verwendung des Arzneimittels beachtet werden.

Heutzutage sind zahlreiche dermale Glucocorticoide und deren Ester im Handel erhältlich. Um den Überblick zu vereinfachen wurden sie in unterschiedliche Generationen oder Klassen eingeteilt. Während die Einteilung nach Niedner diese Wirkstoffe anhand ihrer Potenz³²⁹ gruppiert, so erfolgt die Zuordnung in Generationen anhand von chemischen Gesichtspunkten:

³²⁵ Durch eine möglichst vollständigen Inaktivierung durch Metabolisierung.

³²⁶ Aufgrund unterschiedlicher Rezeptoraffinitäten resultieren unterschiedliche Wirkstärken der einzelnen Substanzen.

³²⁷ Vgl. KORTING / MASLEN / GROß / WILLERS (2005), 348 und KORSTANJE / DIJKMAN (1992), 435-450.

³²⁸ Vgl. RUSS (2016), 1005 und NIEDNER (1996), 2868.

³²⁹ Diese ist bedingt durch unterschiedliche Rezeptoraffinitäten.

Tabelle 5.7: Einteilung der topischen Glucocorticoide nach Niedner³³⁰

Wirkstoff	Konzentration (%)	Relative Rezeptoraffinität
Schwach wirksam		
Hydrocortison	0,3-2,5	8
Hydrocortison-21-acetat	0,05-1	
Prednisolon	0,025-0,4	
Triamcinolonacetonid	0,0018-0,0066	361
Flucortinbutyl	0,75	
Dexamethason	0,03-0,05	100
Clocortolonpivalat	0,03	
Mittelstark wirksam		
Flumethasonpivalat	0,02	
Clobetason-21-butytrat	0,05	
Alclomethason-dipropionate	0,05	
Fluprednidenacetat	0,05-0,1	
Hydrocortison-17-butytrat	0,1	
Hydrocortisonbuteprat	0,1	
Hydrocortisonaceponat	0,1	
Dexamethason	0,8	100
Triamcinolonacetonid	0,0089-0,025	361
Fluocortolon	0,2	82
Methylprednisolonaceponat	0,1	
Prednicarbat	0,25	7,3
Halcinonid	0,025	
Desoximethason	0,05	
Fluoroandrenolon	0,05	
Fluprednidenacetat	0,05-0,1	
Prednisolon-17-ethyl-carbonat (Metabolit von Prednicarbat)		181
Stark wirksam		
Mometason-17-furoat	0,1	2244
Betamethason-17-valerat	0,1	1663
Fluticason-17-propionat	0,005-0,05	1800
Betamethasondipropionat	0,05	
Halometason	0,05	
Fluocinolonacetonid	0,025	478
Diflorasondiacetat	0,05	
Desoximethason	0,25	
Fluocortolon	0,25	
Fluocinonid	0,5	
Amcinonid	0,1	24
Halcinonid	0,1	
Diflucortolon-21-valerat	0,1	
Sehr stark wirksam		
Diflucortolon-21-valerat	0,3	
Clobetasol-17-propionat	0,05	

³³⁰ Vgl. NIEDNER (1996), 2869.

Tabelle 5.8: Einteilung in unterschiedliche Generationen³³¹

Generation	Zuordnung	Konsequenz
1. Generation	Hydrocortison, Hydrocortisonacetat und Prednisolon	
2. Generation	Einfach halogeniert an C(6) und C(9)	Erhöhung der Wirkstärke
3. Generation	Doppelt- oder Mehrfachhalogenierung	
4. Generation	Nicht halogeniert, doppelt verestert	Stark antientzündlich, weniger stark antiproliferativ.

5.3.4.4 Glucocorticoide für die inhalative Anwendung

Zur inhalativen Therapie von Asthma bronchiale und COPD finden hauptsächlich die in Tabelle 5.9 genannten Corticoide Anwendung. Neben den antientzündlichen Effekten vermitteln Glucocorticoide eine Down-Regulation von Beta-Rezeptoren, sodass ihre therapeutische Wirkung erst nach zwei bis drei Wochen maximal ist.

5.3.3.4.1 Präparate und DDD

Tabelle 5.9: Glucocorticoide für die inhalative Anwendung

Substanz	DDD ³³²
Beclometason	0,8 mg
Budesonid	0,8 mg
Flunisolid	1 mg
Betamethason	
Fluticason	0,6 mg
Triamcinolon	
Mometason	0,4 mg
Ciclesonid	0,16 mg
Fluticasonfuroat	

Entsprechend wird Ciclesonid am niedrigsten und Flunisolid am höchsten dosiert angewendet.

5.3.3.4.2 Pharmakokinetik

Inhalative Glucocorticoide sollen ebenso wie dermale Glucocorticoide eine möglichst starke lokale Wirksamkeit bei geringer systemischer Verfügbarkeit entfalten. Die pulmonale Bioverfügbarkeit soll demnach möglichst hoch, die systemische jedoch möglichst gering sein. Während die pulmonale Bioverfügbarkeit neben den Eigenschaften des Wirkstoffes auch von der verwendeten Applikationshilfe und der daraus resultierenden Lungendisposition abhängig ist, so kann die systemische Bioverfügbarkeit durch eine hohe Metabolisierung des

³³¹ Vgl. NIEDNER (1996), 2868.

³³² Vgl. WHO ATC/DDD INDEX.

verschluckten Anteils verringert werden. Glucocorticoide zur inhalativen Applikation haben im Gegensatz zu systemischen Glucocorticoiden eine erhöhte lokale metabolische Stabilität. Dies bedeutet, dass sie langsamer metabolisiert werden und länger am Wirkort verweilen.

Ein Vergleich der pharmakokinetischen Parameter der einzelnen Substanzen macht deutlich, dass die Plasmaproteinbindung mit 87 - 99% bei allen Substanzen in etwa gleich sind. Die Derivate unterscheiden sich hauptsächlich in der Rezeptoraffinität und der Bioverfügbarkeit voneinander. Fluticason hat in vitro im niedrigen Konzentrationsbereich die höchste Rezeptoraffinität, bei höheren Konzentrationen jedoch sind die Affinitäten von Budesonid und Fluticason annähernd gleich. Fluticason verweilt aufgrund seiner hohen Lipophilie am längsten am Glucocorticoidrezeptor und hat somit eine große metabolische Stabilität, in der es auch dem Budesonid überlegen ist. Fluticason übt seine Wirkung folglich länger in der Lunge aus, sodass es als das beste Glucocorticoid zur inhalativen Behandlung angesehen werden kann. Ebenfalls von Vorteil ist seine geringe systemische Bioverfügbarkeit, die kleiner als 1% ist und sich aus der systemischen Bioverfügbarkeit des verschluckten und resorbierten Anteils sowie dem aus den Bronchien resorbierten Anteil zusammensetzt.

Tabelle 5.10: Vergleich pharmakokinetischer Parameter der inhalativen Glucocorticoide

Name	Jahr	BV	Plasma-eiweißbindung	Relative Rezeptoraffinität (Dexamethason = 1)	Wirkstärke
Beclometason-17-propionat				13,45	
Beclometasondipropionat	1976	41	87	0,53	25
Budesonid	1984	11	88	9,355	
Ciclesonid	2004	<1 ³³³	99	0,12	2
Flunisolid		20	80	1,8	
Fluticasonpropionat	1994	0-1 ³³⁴		18,0	
Fluticasonfuroat		<1 ³³⁵		29,89	

5.3.4.5 Glucocorticoide für die nasale Anwendung

Die lokal entzündungshemmenden Eigenschaften der Glucocorticoide, die mit einer membranabdichtenden Wirkung und Sekrethemmung einhergehen, macht man sich auch bei der Behandlung der saisonalen Rhinitis zunutze. Während in den 1960er-Jahren noch orale Glucocorticoide für diese Indikation verwendet wurden, konnten sie durch besser verträgliche

³³³ Vgl. DIETZEL / ENGELSTÄTTER / KELLER (2001), 91-93, sowie STOECK / RIEDEL / HOCHHAUS / HÄFNER / MASSO / SCHMIDT / HATZELMANN / MARX / BUNDSCHUH (2004), 249, NAVE / BETHKE / VAN MARLE / ZECH (2012), 479-486, sowie CHOPRA / BHANDARI / WARDHAN (2012), 73-77 und Fachinformation Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung, Takeda GmbH (2015), 1-4.

³³⁴ Vgl. HARDING (1990), 25-29 und MÖLLMANN / WAGNER / MEIBOHM / HOCHHAUS / BARTH / STÖCKMANN / KRIEG / WEISSER / FALCOZ / DERENDORF (1998), 459-467.

³³⁵ Vgl. HARDING (1990), 25-29 und MÖLLMANN / WAGNER / MEIBOHM / HOCHHAUS / BARTH / STÖCKMANN / KRIEG / WEISSER / FALCOZ / DERENDORF (1998), 459-467.

topische Derivate ersetzt werden. Verwendung finden die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Substanzen, deren Wirkung nach zwei bis drei Tagen eintritt.

Tabelle 5.11: Glucocorticoide für die nasale Anwendung

Substanz	DDD³³⁶
Beclometason	0,4 mg
Prednisolon	nicht angegeben
Dexamethason	nicht angegeben
Flunisolid	0,2 mg
Budesonid	0,2 mg
Betamethason	0,4 mg
Tixocortol	8 mg
Fluticason	0,2 mg
Mometason	0,2 mg
Triamcinolon	0,22 mg
Fluticasonfuroat	0,11 mg
Ciclesonid	0,2 mg

Flunisolid, Budesonid, Fluticason, Mometason und Ciclesonid weisen die geringsten DDD auf und werden somit am niedrigsten dosiert. Die mit Abstand höchste DDD mit 8 mg hat Tixocortol für die nasale Anwendung.

5.3.4.6 Glucocorticoide für die Anwendung am Auge

Auch für die Anwendung am Auge kommen die Glucocorticoide aufgrund ihres antientzündlichen Wirkmechanismus in Frage. Verwendung finden im ATC-Code S01AB:

Tabelle 5.12: Glucocorticoide für die Anwendung am Auge

Substanz
Alclometason
Betamethason
Clobetason
Cortison
Desonid
Dexamethason
Fluocinolonacetonid
Fluorometholon
Formocortal
Hydrocortison
Loteprenol
Medryson
Prednisolon
Rimexolon
Triamcinolon

5.3.4.7 Glucocorticoide für die Anwendung bei entzündlichen Darmerkrankungen

Glucocorticoide, die bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa angewendet werden, sollen sich möglichst durch die folgenden Eigenschaften

³³⁶ Vgl. WHO ATC/DDD INDEX.

auszeichnen: lange Wirksamkeit und hohe Rezeptoraffinität bei geringer Resorption und geringer systemischer Wirkung. Obwohl die Substanzen bereits seit 1954 in dieser Indikation verwendet wurden, so wurde erst 1997 Budesonid als erste Substanz zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassen. Mit einer 15-fach höheren Rezeptoraffinität als Prednisolon und einer systemischen Bioverfügbarkeit von lediglich zehn Prozent, ist Budesonid theoretisch besser geeignet als Prednisolon zur Therapie entzündlicher Darmerkrankungen. In der Praxis jedoch haben sich beide Substanzen als gleich effektiv erwiesen, wobei unter Budesonid weniger unerwünschte Wirkungen auftreten.³³⁷

5.3.4.8 Glucocorticoide für die lokale, intraartikuläre Anwendung

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Glucocorticoide ist die lokale intraartikuläre Applikation. Glucocorticoide werden in Form einer Kristallsuspensionen oder als mikrokristalline Präparate in entzündete Gelenke injiziert. Die Suspensionen sollen ihre Wirkung ausschließlich im Gelenk entfalten. Eine systemische Wirkung ist nicht erwünscht, eine möglichst lange Verweildauer im Gelenk hingegen schon. Diese ist von der Freisetzungzeit aus dem Kristall abhängig.

Tabelle 5.13: Verweildauer und Resorption von intraartikulär applizierten Glucocorticoiden aus dem Gelenk³³⁸

INN	Mittlere Verweildauer im Gelenk (Tage)	Mittlere Resorptionsmenge aus dem Gelenk (%)
Betamethasonacetat u. -phosphat	2,8	75
Triamcinolonacetonid	3,8	65
6-Methylprednisolonacetat	2,6	60
Rimexolon	25	
Triamcinolondiacetat	1,3	90
Triamcinolonhexacetonid als tert. Methylbutyrat	6,0	38

Die vorliegende Tabelle gibt die mittlere Verweildauer sowie die aus dem Gelenk resorbierte Menge an. Es ist deutlich zu erkennen, dass Rimexolon³³⁹, das als einziger Wirkstoff in seiner biologisch aktiven Form vorliegt, wesentlich länger im Gelenk verweilt als die übrigen Substanzen.

³³⁷ Vgl. CAMPIERI / FERGUSON / DOE / PERSSON / NILSSON (1997), 209-210 sowie BAR-MEIR, CHOWERS / LAVY / ABRAMOVICH / STERNBERG / LEICHTMANN / RESHEF / ODES / MOSHKOVITZ / BRUCK / ELIAKIM / MAOZ / MITTMANN (1998), 835-840.

³³⁸ Vgl. HATZ (1998), 377.

³³⁹ Rimexolon ist 1997 als Präparat für die intraartikuläre Anwendung zugelassen worden. 1999 folgte die Zulassung von Vexol[®] Augentropfen, die ebenfalls Rimexolon als Wirksubstanz enthalten.

5.4 Markterfolg der Glucocorticoide

Wie für die bereits besprochenen Arzneistoffklassen stellt sich auch für die Glucocorticoide die Frage, welches der beliebteste Vertreter ist und welche Eigenschaften für seinen Erfolg verantwortlich gemacht werden können.

Da es sich bei den Glucocorticoiden um eine sehr heterogene Arzneistoffklasse handelt, in der Präparate unterschiedlicher Indikationen, verschreibungspflichtige sowie verschreibungsfreie Arzneistoffe aufeinandertreffen, ist es sinnvoll die einzelnen Vertreter innerhalb ihrer Indikationen zu betrachten, da nur dann ein geeigneter Vergleich pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten möglich ist.

5.4.1 Systemische Glucocorticoide

An dieser Stelle werden Präparate des ATC-Code H02, der Corticoide zur systemischen, oralen Anwendung umfasst, näher untersucht.

Mit Hilfe historischer Ausgaben der ‚Roten Liste‘ wurden die Markteintritte der unterschiedlichen Darreichungsformen eruiert, die in der folgenden Abbildung für die oral anzuwendenden Glucocorticoide zu finden sind (Abb 5.4). Dem Cortison folgen die ersten beiden Schritttinnovationen Prednison und Prednisolon 1955 auf den Markt. Es fällt auf, dass die meisten Vertreter dieser Arzneistoffklasse noch bis heute erhältlich sind. Lediglich Methylprednisolon, Paramethason und Fluocortison sind in diesem Anwendungsgebiet wieder aus dem Handel genommen worden.

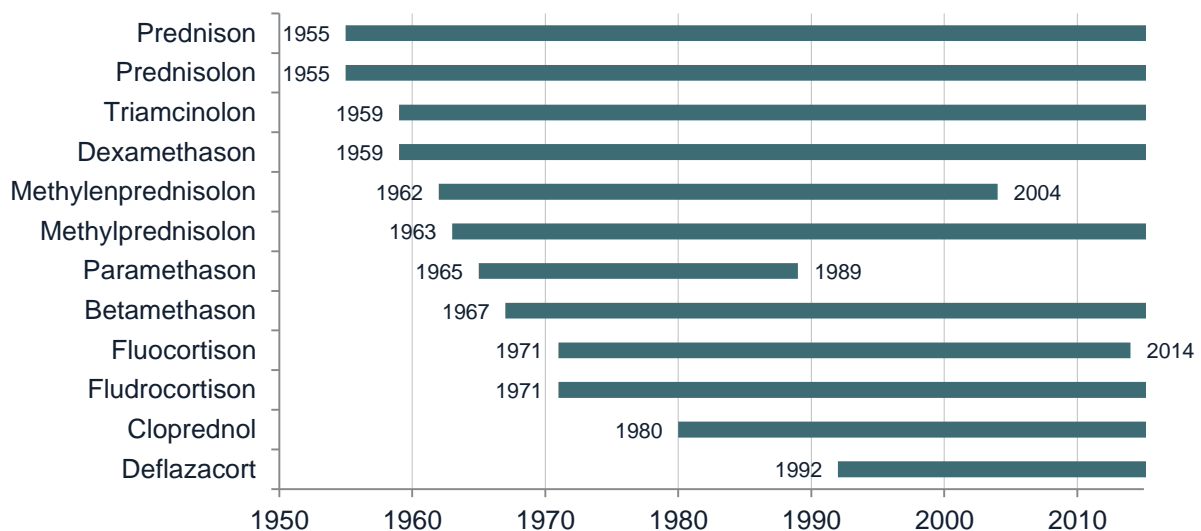


Abbildung 5.5: Lebenszyklus oraler Glucocorticoide

Obwohl in den jeweiligen Unterkapiteln bereits ausführlich auf die einzelnen Wirkstoffe und deren pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften eingegangen wurde, wird im Folgenden nochmals das Resümee daraus gezogen. Lediglich drei der systemisch verwendeten Wirkstoffe können als eine Verbesserung im Vergleich zu existierenden Glucocorticoiden zum Zeitpunkt ihrer Einführung, als Schritttinnovation, bezeichnet werden. Als erste Schritttinnovation müssen dabei Prednison und Prednisolon gleichermaßen betrachtet werden, die im Vergleich zur Sprunginnovation Cortison besser wirksam waren und weniger mineralocorticoide Nebenwirkungen verursachten. Vier Jahre später folgte ihnen eine weitere Sprunginnovation mit Dexamethason, das sich durch seine hohe Potenz und Rezeptoraffinität auszeichnet.

Tabelle 5.14: Einteilung der oralen Glucocorticoide

Name	Jahr	Einteilung	Begründung
Cortison	1951	Durchbruchinnovation	
Prednisolon	1955	Schritttinnovation	Besser wirksam als Cortison, weniger mineralocorticoide Nebenwirkungen
Prednison	1955	Schritttinnovation	Besser wirksam als Cortison, weniger mineralocorticoide Nebenwirkungen
Triamcinolon	1959	Schritttinnovation	lange Halbwertszeit
Dexamethason	1959	Schritttinnovation	Das am stärksten wirksame Corticoid zur oralen Anwendung

Betrachtet man die Marktanteile für diese Substanzen, so wird deutlich, dass sich langfristig in diesem Indikationsgebiet die beiden ersten Schritttinnovationen Prednisolon und Prednison auf dem Markt durchsetzen konnten.

Marktanteile für die Glucocorticoide können mittels IMS-Daten erst zehn Jahre nach der Markteinführung von Prednisolon und Prednison festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt, 1965, ist der Marktanteil dieser beiden Schritttinnovationen mit 15% und 9% noch gering. Zu diesem Zeitpunkt ist Methylprednisolon am beliebtesten. Es kann seine herausragende Marktposition bis 1993 verteidigen, als es schließlich von Prednisolon in seinem Marktanteil übertroffen wird. Prednisolon konnte sich in Folge des Patentablaufes 1987 zum erfolgreichsten oralen Glucocorticoid entwickeln. Heute folgt dem Prednisolon mit einem Marktanteil von 73%, Dexamethason mit 12% sowie Prednison mit 7%.

Tabelle 5.15: Pharmakokinetische Parameter der oralen Glucocorticoide

Name	Jahr	Biolog. HWZ (h)	T _{max} (h)	BV (%)	Plasma- eiweiß- bindung (%)	Relative Rezeptor- affinität (Dexamethason =1)
Betamethason	1967	***	**		*	**
Cloprednol	1980	**	**	**	**	
Deflazacort	1992	**	*	*		
Flucortolon	1967	***	**	*	***	**
Hydrocortison						
Hydrocortison-21- hydrogensuccinat		*	**	***	***	
Methylpredni- solon	1963	**	**	**	**	
Prednisolon	1955	**	***		*	*
Prednison	1955	**	***			
Triamcinolon- acetonid						***
		* <12 ** 12-36 *** >36	* <1 ** 1-2 *** >2	* <80 ** 80-90 *** >90	* <75 ** 75-85 *** >85	* <50 ** 50-100 *** >100

Die Substanzen Prednisolon und Prednison sind aus pharmakokinetischer Sicht nicht die am besten geeigneten Substanzen für die orale Behandlung entzündlicher Erkrankungen, da ihre Rezeptoraffinität nur gering ist. Ihre biologische Halbwertszeit entspricht in etwa der biologischen Halbwertszeit von Cortisol und ist somit vergleichsweise kurz.

Und auch die von 1965 bis 1993 beliebteste Substanz Methylprednisolon tut sich durch ihre pharmakokinetischen Vorteile nicht wesentlich hervor. Im Vergleich zu Prednisolon zeigt Methylprednisolon keine mineralocorticoide Wirkung und stärkere Wirksamkeit und ist diesem demnach überlegen. Dem bereits verfügbaren Dexamethason hingegen war Methylprednisolon hinsichtlich seiner Wirksamkeit nicht überlegen. Dennoch ist es auffällig, dass Methylprednisolon bereits zwei Jahre nach seinem Markteintritt derartig hohe Marktanteile verzeichnen kann, während das vermeintlich überlegene Dexamethason lediglich einen Marktanteil von weniger als 10% innehatte.

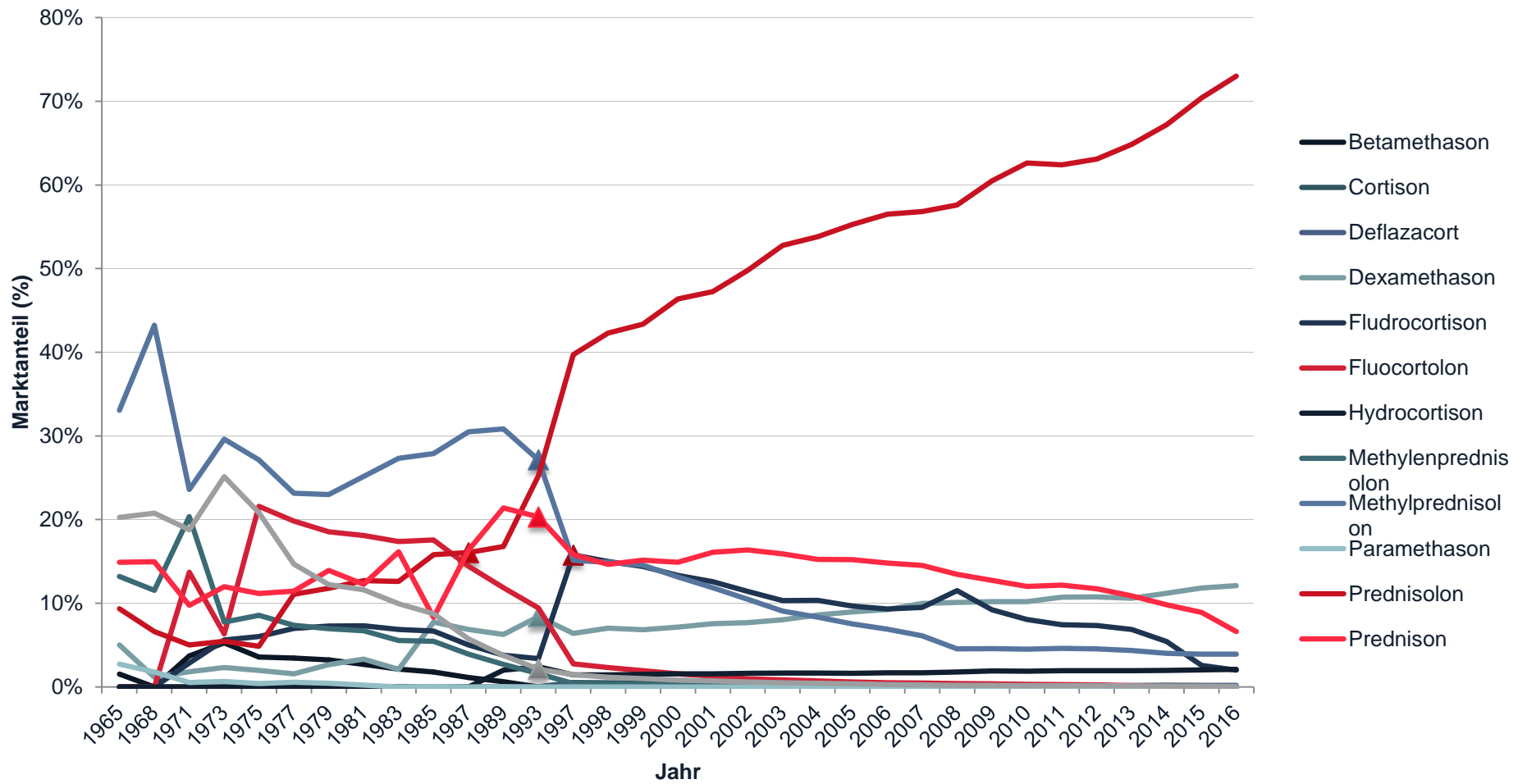


Abbildung 5.6: Relativer Marktanteil der oralen Glucocorticoide 1965 -2016³⁴⁰

³⁴⁰ Vgl. QUINTILESIMSTM Daten oraler Glucocorticoide 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

5.4.2 Topische Glucocorticoide

5.4.2.1 Glucocorticoide zur Anwendung auf der Haut

Das Indikationsgebiet mit dem ATC-Code A07, Glucocorticoide für die dermale Anwendung, besticht durch eine Fülle an unterschiedlichen Arzneistoffen, die innerhalb von dreißig Jahren Marktreife erlangt haben (Abb. 5.6). Als erstes Glucocorticoid zur Anwendung auf der Haut ist 1957 Prednisolon eingeführt worden. Diesem folgte 1959 Dexamethason. Weitere Glucocorticoide wurden in diesem Indikationsgebiet hauptsächlich in den 1960er-, 1970er- und 1980er-Jahren eingeführt. Es entsteht hier der generelle Eindruck, dass Substanzen die frühzeitig Marktreife erlangten, sich länger auf dem Markt behaupten können als Substanzen, die erst spät eingeführt werden.

Untersucht man auch die Wirkstoffe dieser Indikation genauer, so stellt man fest, dass es sich bei fünf Substanzen um eine Schrittinnovation im eigentlichen Sinne handelt (Tabelle 5.16). Prednisolon kann als die Durchbruchsinnovation innerhalb der dermalen Glucocorticoide bezeichnet werden, da dies der erste Wirkstoff aus dieser Substanzklasse war, der dermal verwendet werden konnte. Diesem schwach wirksamen Glucocorticoid folgten 1959 gleich zwei Derivate. Während Hydrocortison sich durch seine gute Verträglichkeit auszeichnete, so konnte mit Triamcinolon die Wirkstärke der dermalen Glucocorticoide gesteigert werden. Diesem folgten über die Jahre noch potentere Derivate. 1967 wurde Betamethason als erster Vertreter der Klasse III, sowie 1976 Clobetasol als erster Vertreter der Klasse IV nach Niedner eingeführt. Ebenso wie bei den systemischen Glucocorticoiden fallen auch innerhalb der dermalen Substanzen Wirkstoffe auf, die ein besonders gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigen. Gemäß Leitlinie der Dermatologie zur Behandlung von Neurodermitis überwiegen die erwünschten Wirkungen deutlich die unerwünschten bei den Präparaten Hydrocortisonbutyrat, Mometasonfuroat, Methylprednisolonaceponat und Prednicarbat.³⁴¹

Tabelle 5.16: Innovationszuordnung der dermalen Glucocorticoide

Name	Jahr	Einteilung	Begründung
Prednisolon	1957	Durchbruchsinnovation	Erstes Glucocorticoid zur dermalen Anwendung
Hydrocortison	1959	Schrittinnovation	Gute Verträglichkeit
Triamcinolon	1959	Schrittinnovation	Dem Prednisolon in seiner Wirkstärke überlegen (Klasse II nach Niedner)
Betamethason	1967	Schrittinnovation	Erstes stark wirksames Glucocorticoid (Klasse III nach Niedner)
Clobetasol	1976	Schrittinnovation	das potenteste topische Glucocorticoid (Klasse IV nach Niedner)
Prednicarbat	1986	Schrittinnovation	Gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis

³⁴¹ Vgl. AWMF Leitlinie Dermatologie: Neurodermitis, 15.

Betrachtet man die Marktanteile der Glucocorticoide innerhalb des ATC-Codes D07, so fällt auf, dass sowohl zu Beginn des Betrachtungszeitraumes als auch heute dieselbe Substanz die beliebteste ist: Hydrocortisonacetat. Es zählt zu den schwach wirksamen topischen Glucocorticoiden, das sich durch seine rasche Penetration durch die Haut, bei gering ausgeprägten systemischen Wirkungen auszeichnet.³⁴² Das gute Nutzen-Risiko-Verhältnis mag erklären, weshalb Hydrocortison das beliebteste Glucocorticoid zur dermalen Anwendung war. Heute trägt mit Sicherheit ein weiterer Faktor zu seinem Erfolg bei. Hydrocortison ist 1996 bzw. 2006 teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Dies bedeutet, dass die Substanz als einziger Vertreter der dermalen Glucocorticoide auch rezeptfrei in der Apotheke erhältlich ist.³⁴³ In der Absatzkurve sind diese Effekte deutlich zu erkennen (Abbildung 5.6³⁴⁴).

Im Zeitraum von 1973 bis 1985 tut sich Fluocortolon ebenfalls deutlich hinsichtlich seines Marktanteils hervor. Es handelt sich hierbei um ein in Abhängigkeit von seiner Konzentration zu den mittelstark bzw. stark wirksamen Glucocorticoiden zählendes Derivat. Für dieses Derivat kann retrospektiv kein Grund identifiziert werden, weshalb es sich so enorm durchsetzen konnte, ist es doch anderen Derivaten wie Fluocinolon beispielsweise in seiner Wirksamkeit nicht überlegen.

Heute kann Hydrocortison als das erfolgreichste Glucocorticoid zur dermalen Anwendung identifiziert werden. Es wird gefolgt von Betamethasonvalerat mit einem Marktanteil von 18%. Mometason ist mit einem Marktanteil von 14% auf Platz 3 und Prednicarbat auf Platz 4 wiederzufinden. Das beliebteste Glucocorticoid ist demnach ein nur schwach wirksamer Vertreter, Prednicarbat hingegen wird zu den mittelstark wirksamen oral Glucocorticoiden

³⁴² Vgl. Fachinformation Heumann 1% Creme, Heumann Pharma (2015), 1-2.

³⁴³ 0,25% Hydrocortison sowie 0,25 % Hydrocortisonacetat zur äußeren Anwendung in Packungsgrößen bis zu 50 g ist 1996 aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. 2006 wurde dem Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers stattgegeben, sodass fortan auch 0,5%ige Zubereitungen in Packungsgrößen bis zu 30 g verschreibungsfrei erhältlich waren. Siehe hierzu BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE: Ergebnisprotokoll der 57. Sitzung des gemäß §48 und 53 AMG zu hörenden Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht.

³⁴⁴ In der Abbildung ist der Markteintritt der Generikahersteller durch ein Dreieck gekennzeichnet, allerdings soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass der Austausch von wirkstoffgleichen Externa kritischer betrachtet wird als bei oralen Darreichungsformen. Dies liegt vor allem daran, dass die Wirksamkeit von Topika neben dem Wirkstoff auch von der Grundlage abhängt. Eine weitere Schwierigkeit bringt der Nachweis der Bioäquivalenz bei Topika mit sich. Da Bioäquivalenzstudien nicht möglich sind, muss die äquivalente Wirkung mittels klinischen Studien nachgewiesen werden. Im Vergleich zu beispielsweise oralen Darreichungsformen ist die Entwicklung generischer Salben somit komplexer und teurer. Dies erklärt, weshalb für viele topische Glucocorticoide keine generische Konkurrenz im Markt zu finden ist, obwohl das den Wirkstoff schützende Basispatent längst abgelaufen ist. Vgl. hierzu MEHNERT (1999).

gezählt, Mometason sowie Betamethasonvalerat gehören zu den stark wirksamen Glucocorticoiden.

Das am stärksten wirksame topische Glucocortioide Clobetasol ist an Position sechs auszumachen. Es ist ebenfalls auffällig, dass drei der vier in der Leitlinie genannten gut verträglichen Wirkstoffe unter den Top 4 der verschreibungspflichtigen Medikamente hinsichtlich des Marktanteils zu finden sind. An dieser Stelle drängt sich jedoch die Frage auf, weshalb ausgerechnet Betamethason so viel erfolgreicher ist als andere Glucocorticoide der Klasse III. Hierbei muss es sich um andere Faktoren handeln, die nicht anhand von pharmakodynamischen oder kinetischen Eigenschaften ausgemacht werden können. Man kann demnach schlussfolgern, dass schwächer wirksame Präparate zur Behandlung dermatologischer Indikationen oft ausreichend sind. Sie werden aufgrund der geringeren Nebenwirkungen bevorzugt.

Lebenszyklus der dermalen Glucocorticoide

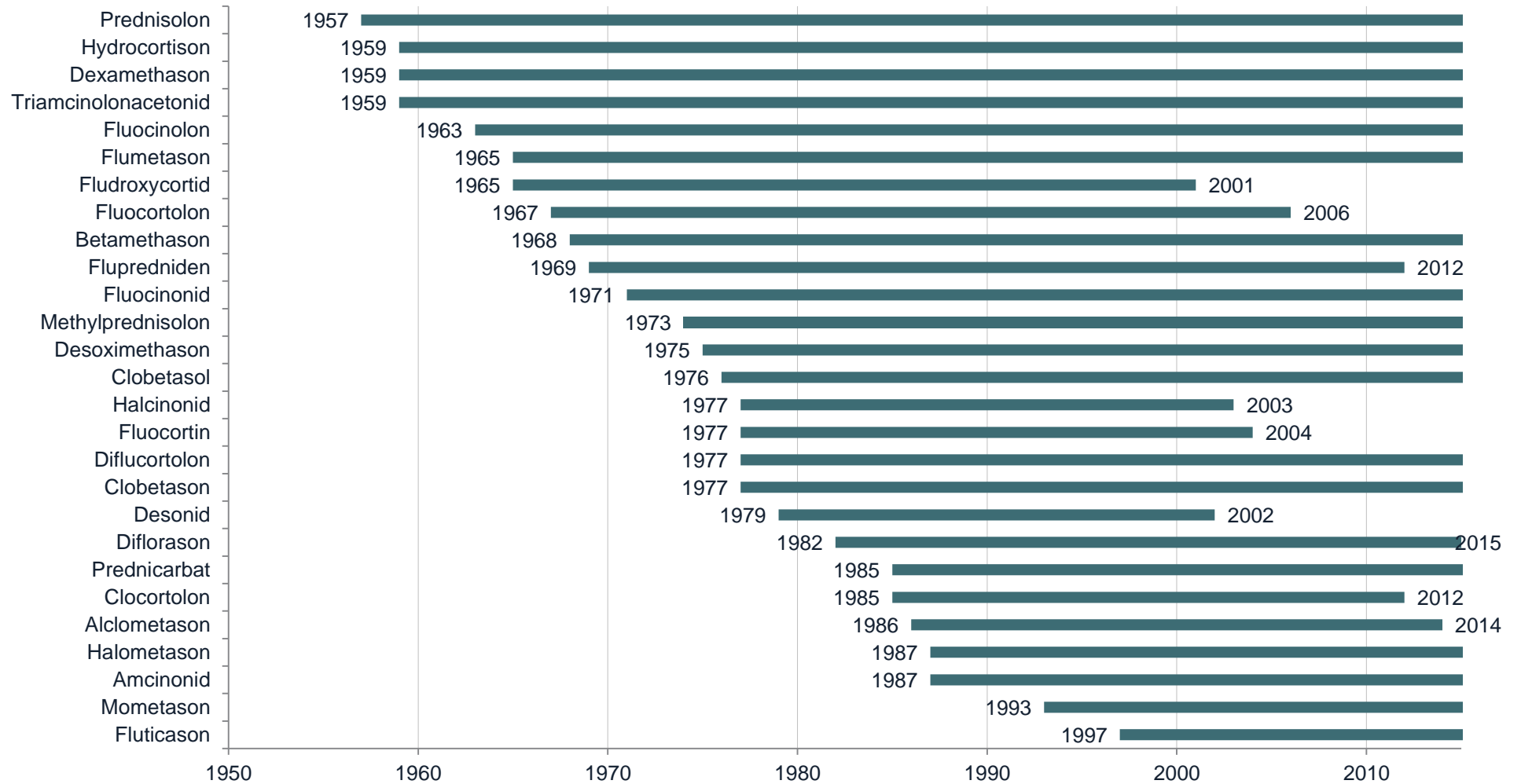


Abbildung 5.7: Lebenszyklus einzelner dermaler Glucocorticoide

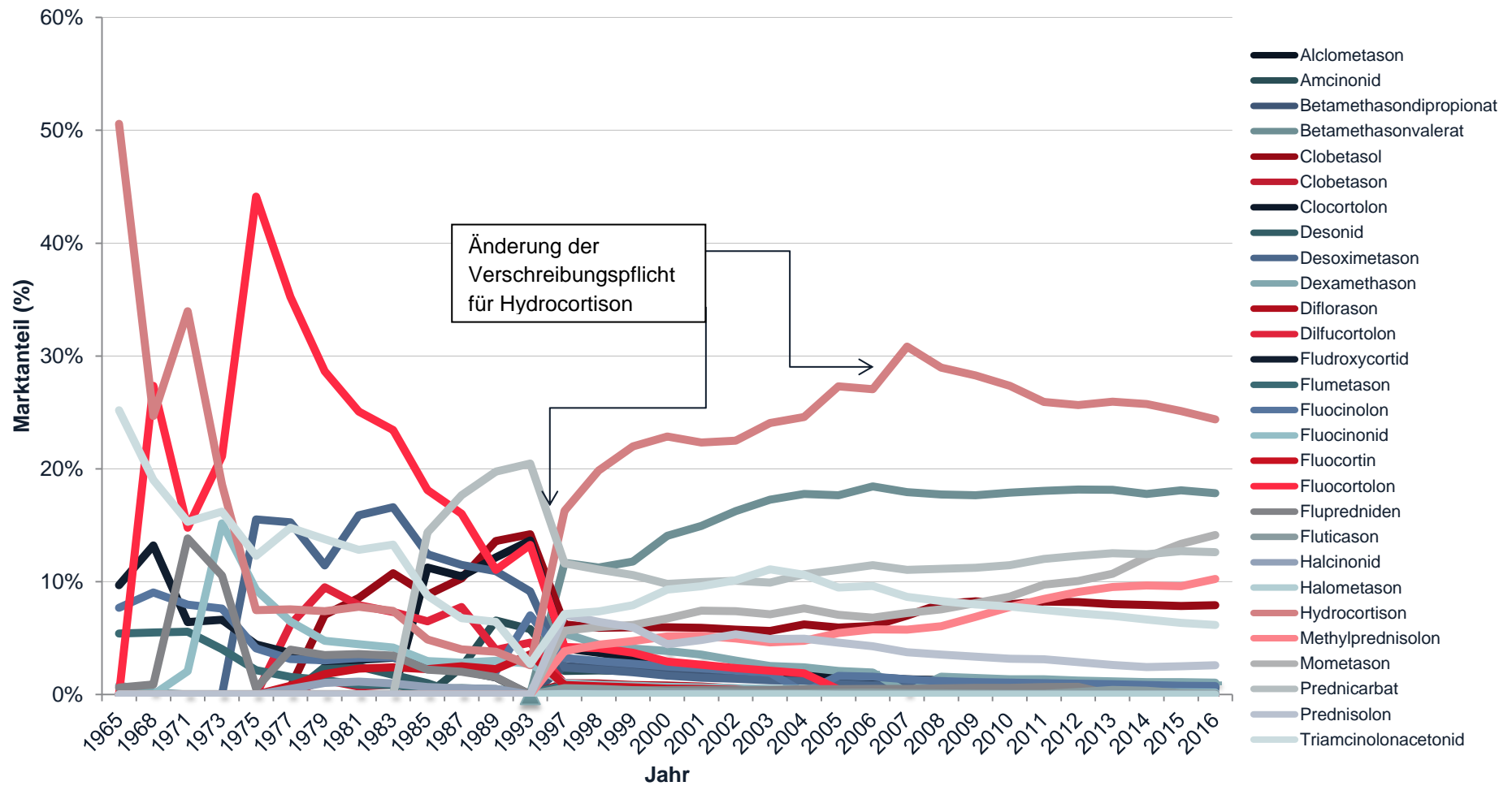


Abbildung 5.8: Relativer Marktanteil der topischen Glucocorticoide 1965 -2016³⁴⁵

³⁴⁵ Vgl. QUINTILESIMSTM QUINTILESIMSTM Daten dermale Glucocorticoide 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

5.5 Exkurs: Innovationsstrategien der pharmazeutischen Industrie des 20. Jahrhundert am Beispiel der Glucocorticoidentwicklung Mercks

In Deutschland wurden Entwicklung und Vermarktung von Glucocorticoidpräparaten wesentlich von der Merck AG geprägt. Es bietet sich daher an, anhand dieser Wirkstoffgruppe und des Darmstädter Unternehmens einen Blick auf die Innovationsstrategien der deutschen pharmazeutischen Industrie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu werfen. Dies soll unter Bezug auf die eingangs erläuterten Innovationstheorien geschehen.

In Anlehnung an Schumpeter bietet sich für eine derartige Betrachtung die Unterscheidung in Inventionsstrategien und Innovationsstrategien an. Während durch Inventionsstrategie die Vorgehensweise zur Entwicklung einer neuen Erfindung beschrieben wird, so setzen sich Innovationsstrategien mit der Frage auseinander, wie eine möglichst große Diffusion auf dem Markt erreicht werden kann.

5.5.1 Produkt

Das Ziel von Forschung und Entwicklung ist es, ein überlegenes Produkt zu generieren, das sich auf dem Markt durchsetzen und die Umsätze anderer Produkte kannibalisieren kann.

Bezogen auf Arzneimittel sind unter anderem pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter diejenigen Eigenschaften, die für den Erfolg eines Arzneistoffes verantwortlich gemacht werden können. Diese Eigenschaften werden bei Arzt und Patient beworben und die pharmazeutische Industrie unternimmt große Bemühungen, um diese kontinuierlich zu optimieren.

Betrachtet man nun die Inventionsstrategie Mercks und setzt sich mit der Frage auseinander, wie eine Idee generiert wurde, die letztlich zur Entstehung einer Erfindung führte, so stellt man fest, dass meist eine Bezugsquelle als Inspiration diente. Man orientierte sich beispielsweise an physiologisch vorhandenen Strukturen, an Wettbewerbern, an vorhandenen Technologien oder auch an Bedürfnissen des Marktes. All diese

Inspirationsquellen können letztlich dazu führen, dass neuartige Produkte³⁴⁶ entstehen, die sich durch die Optimierung unterschiedlicher Eigenschaften³⁴⁷ auszeichnen.

Im Folgenden sollen zunächst die unterschiedlichen Inspirationsquellen Mercks anhand archivalisch erhaltener Originaldokumente aufgezeigt werden. Im Anschluss soll noch einmal exemplarisch auf die einzelnen Eigenschaften eingegangen werden, durch deren Verbesserung man sich eine erhöhte Marktdiffusion in der Klasse der Glucocorticoide versprach.

5.5.1.1 Inspirationsquellen in der Glucocorticoidentwicklung Mercks

5.5.1.1.1 Orientierung an der Physiologie

Nachdem 1936 erstmals nachgewiesen werden konnte, dass die physiologischen Steroidhormone Cortison und Cortisol für die antientzündliche Wirkung von verwendetem Nebennierenextrakt verantwortlich waren, begann man mit der Isolierung der Substanzen. Da auf diese Weise die Gewinnung großer Mengen Cortison jedoch nicht möglich war, widmete sich die pharmazeutische Industrie der Synthese dieses Stoffes.³⁴⁸ Nachdem dies gelungen war und nachdem man festgestellt hatte, dass die mineralocorticoide Wirkkomponente auch unerwünschte Effekte mit sich brachte, begannen unterschiedliche Forschergruppen Derivate zu entwickeln „mit dem Ziel, durch chemische Abwandlung (...) die antientzündlichen Wirkungen dieser Corticosteroide zu steigern, ihre Nebenwirkungen dagegen zu verringern.“³⁴⁹ Durch Orientierung an den physiologisch vorkommenden Steroidhormonen Cortison und Cortisol entstanden schließlich nicht nur Prednison und Prednisolon, sondern auch viele weitere Glucocorticoide.

5.5.1.1.2 Orientierung an Wettbewerbern

Während die Orientierung an physiologischen Strukturen vor allem zu Forschungsbeginn eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Glucocorticoide spielte, so orientierte sich Merck während ihres späteren Lebenszyklus dieser vermehrt an Wettbewerbern, um seine herausragende Marktposition weiter auszubauen. Diese hatten schon bald, nachdem Prednisolon und Prednison als Arzneimittel verfügbar waren, ebenfalls Glucocorticoide in den Handel gebracht. Merck war aufgrund genauer Beobachtungen des Marktes stets

³⁴⁶ Hierbei kann es sich um einen neuartigen Arzneistoff handeln, aber auch neuartige Darreichungsformen oder anderweitig verbesserte pharmakokinetische oder -dynamische Eigenschaften sind möglich.

³⁴⁷ Bei diesen Eigenschaften handelt es sich um die in Kapitel 2 besprochenen Kriterien zur Beurteilung von Arzneimittelinnovationen nach DPhG.

³⁴⁸ Vgl. KAISER (1998), 28-30 sowie MÜHL / PFEILSCHIFTER (2003), 286 und HALLER (2012), 73-92.

³⁴⁹ Wissenschaftliche Information zu Fortecortin 1959 – 1976 W38/60 sowie Prospekt der Farbwerke Hoechst AG zu Hydrocortison Hoechst L10/188.

darüber informiert, welcher Wettbewerber welches Produkt mit welchen therapeutischen Vorteilen einführte. Diese Neuerungen wurden evaluiert und teilweise für die eigenen Produkte adaptiert, wie die folgenden Beispiele veranschaulichen sollen.

In einem Artikel des „*Manufacturing Chemist*“ wurde darüber berichtet, dass Glaxo Laboratories Ltd. die Löslichkeit von Betamethason durch Verwendung eines wasserlöslichen Phosphates verbessert hatte. Diese Idee wurde von Merck aufgenommen und die Möglichkeit eine wasserlösliche Form von Decortin zu entwickeln, in Betracht gezogen. Man versprach sich durch Erhöhung der Löslichkeit ein besseres Resorptionsverhalten zu erreichen und höhere Dosierungen zu ermöglichen.³⁵⁰

Aber auch für die Synthese der Glucocorticoide selbst benötigte Merck Hilfe von außerhalb. Prednison und Prednisolon sind, anders als von vielen angenommen, nicht von Merck synthetisiert worden. Es handelte sich hierbei vielmehr um Einlizensierungsprodukte von Schering Corporation in Bloomfield, da Merck zunächst nicht das Know-How zur Synthese der Glucocorticoide besaß. Da eine Lizenznahme jedoch teurer als eine Eigenfertigung sein kann und da man sich in eine gewisse Abhängigkeit vom Lieferanten begibt, entschied Merck sich letztlich dazu, Glucocorticoide in Eigenproduktion herzustellen. Die Forschungsabteilung wurde mit dieser Aufgabe betraut, wobei sich schon bald erste Probleme einstellten. Diese konnten erst gelöst werden, nachdem der zuständige Forschungsleiter nach Bloomfield reiste, um sich dort mit den von Schering verwendeten Methoden vertraut zu machen.³⁵¹

Dieser Ansatz, der bereits bei Merck im frühen 20. Jahrhundert angewandt wurde, um neue Produktinnovationen hervorzubringen, ist heute als *wettbewerbsorientierte Innovationsstrategie* bekannt. Sie bietet sich an, weil auf diese Art eine Bezugnahme zu Möglichem entsteht und eventuelles Know-How abgeschaut werden kann. Ebenfalls kann der Markterfolg einer derartigen Invention mit einer größeren Gewissheit vorhergesagt werden als der einer Invention, die ohne Bezugnahme zu Vorhandenem entsteht.

5.5.1.1.3 Orientierung an der verfügbaren Technologie, dem unternehmensinternen Know-How

Im Jahre 1963 führte Merck eine neue Darreichungsform der im Handel befindlichen Decortilen[®] Tabletten ein. Dies waren retardierte Dragees, „die in der Drageedecke und im Kern je 6 Milligramm Wirkstoff (16-Methylenprednisolon) enthalten. Beide Substanzmengen sind durch eine im Magen unlösliche Schicht voneinander getrennt. Diese Zubereitungsform

³⁵⁰ Vgl. Wissenschaftliche Besprechung Nr. 30/62 vom 1. November 1962 MA L10/378.

³⁵¹ MA K7/3: Jahresbericht 1955 der Forschungsabteilung, 7-8.

hat somit eine doppelte Wirkungsweise: Erstens einen Anfangseffekt durch den Wirkstoff in der Drageedecke, der im Magen aufgenommen wird, und zweitens eine verlängerte Wirkung durch die Substanz im Drageekern, die erst im Dünndarm gelöst und resorbiert wird. Diese retard-Form gewährleistet eine gleichmäßige Wirkung, was besonders für die Langzeitbehandlung wichtig ist.“³⁵² Neben Decortilen[®] war diese Technologie auch für beispielsweise Decortin[®] angewandt worden.³⁵³ Man versprach sich so den mit dieser Technologie einhergehenden Fortschritt für mehrere Patientengruppen nutzen zu können. Die Marktanteile beider Substanzen sollten ausgeweitet werden, da nun auch die Langzeitbehandlung ermöglicht werden konnte. So sollte durch eine großflächige Nutzung der neuen Technologie die Amortisierung der Forschungs- und Entwicklungskosten schneller erfolgen.

Produkte, die wie Decortin[®] durch Orientierung an technologischen Potentialen entstehen, werden heute als sogenannte *Technology-Push*-Innovationen bezeichnet.³⁵⁴

5.5.1.1.4 Orientierung am Markt

Bereits zu Beginn der Glucocorticoidentwicklung, noch bevor man sich an etwaigen Konkurrenten orientieren konnte, orientierte man sich an den Bedürfnissen des Patienten. Da das physiologische Cortison mineralocorticoide Wirkungen aufwies und somit unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit sich brachte, lag das primäre Bedürfnis, das vom Patienten ausging, in der Beseitigung dieser Nebenwirkung und somit in der Aufhebung der mineralocorticoiden Wirkkomponente. Bezugnehmend auf dieses Bedürfnis wurde schließlich Prednisolon als das heute erfolgreichste orale Glucocorticoid entwickelt.

Auch bei weiteren Entwicklungen orientierte man sich an den Bedürfnissen des Marktes. Als Folge dessen konnten beispielsweise zwei in der Potenz dem Prednisolon überlegene Arzneistoffe synthetisiert werden: Dexamethason und 16-Methylprednisolon. Durch die Erhöhung der Wirkstärke konnte zum einen die Dosis reduziert werden, zum anderen wurde so auch eine Hochdosistherapie ermöglicht.³⁵⁵ Aber auch in der Entwicklung neuer Darreichungsformen orientierte sich Merck direkt an den Bedürfnissen des Patienten. So zog man die Verwendung eines Lacküberzuges in Betracht, um den bitteren Geschmack der

³⁵² Vgl. Das Merck Blatt, Nr.: 4,(1964) 24-27.

³⁵³ Vgl. Das Merck Blatt, Nr.: 4 (1964) 24-27.

³⁵⁴ Vgl. NAM/ TATUM (1992), 507 sowie VOSS (1984), 147-151.

³⁵⁵ Vgl. MA Werbeargumente für Fortecortin, MPA am 15. April 1959.

Decortilen[®]-Tabletten zu überdecken.³⁵⁶ Ebenso wurde eine retardierte Darreichungsform für 16-Methylprednisolon entwickelt, um eine weniger häufige Einnahme zu ermöglichen.³⁵⁷

Da im Arzneimittelmarkt neben dem Patienten der verordnende Arzt für den Markterfolg eines Arzneimittels verantwortlich ist, kann eine Strategie auch darin bestehen, sich an den Bedürfnissen des Arztes zu orientieren. Insbesondere bei der parenteralen Applikation von Arzneimitteln, die vom Arzt vorgenommen wird, kann eine derartige Strategie hilfreich sein, um ein Arzneimittel zu etablieren. Merck brachte aus diesen Gründen Solu-Decortin[®] H in einer höheren Dosierung auf den Markt, um dem Arzt die Handhabung zu erleichtern, weil „das Aufziehen aus mehreren Ampullen überflüssig geworden ist.“³⁵⁸ Ein weiteres Beispiel ist die Entwicklung der 60-mg-Stärke des Decortilens[®]. In diesem Falle hatte man versucht, Ärzte von Urbason^{®359} auf Decortilen[®] umzustellen. Dies war allerdings nicht gelungen, da aufgrund einer fehlenden Stärke das Decortilensortiment als unvollständig erachtet wurde. Um die Ansprüche der Ärzte zu erfüllen, begann man daraufhin, die gewünschte Dosierung in das Sortiment aufzunehmen.³⁶⁰

Die von Merck in diesem Fall verfolgte Strategie entspricht der sogenannten marktorientierten Innovationsstrategie, welche die sogenannte *Market-, Demand- oder Need-pull-Invention*³⁶¹ hervorbringt. Wie der Name bereits vermuten lässt, füllt diese Invention eine existierende Lücke, ein Bedürfnis, am Markt aus. Im Vordergrund liegt die Befriedigung des Kundenbedürfnisses, weshalb diese Taktik auch als *kundenorientierte Inventionsstrategie* bezeichnet werden kann.³⁶²

5.5.1.1.5 Weitere mögliche Orientierungspunkte

Da sich das vorliegende Kapitel nur exemplarisch mit den Innovationsstrategien der pharmazeutischen Industrie am Beispiel der Glucocorticoidentwicklung Mercks beschäftigt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere pharmazeutische Unternehmer eventuell weitere Strategien verwendet haben, um Erfindungen zu schaffen. Für die Pharmaindustrie des 20. Jahrhunderts mit Sicherheit ebenfalls charakteristisch sind Erfindungen, die basierend auf einer *kreativen Idee des Einzelnen* entstehen.

³⁵⁶ Vgl. MA Wissenschaftliche Besprechung Nr. 22/67 vom 2. August 1967 L10/182 sowie wissenschaftliche Besprechung Nr. 35-64 vom 30.12.1964 MA L10/378.

³⁵⁷ Vgl. MA W38/400(c).

³⁵⁸ Vgl. Merck informiert Nr. 5, (1975),1.

³⁵⁹ hierbei handelt es sich um ein Methylprednisolon-haltiges Fertigarzneimittel.

³⁶⁰ MA Wissenschaftliche Besprechung Nr. 35-64 vom 30.12.1964 L10/378

³⁶¹ In der wirtschaftswissenschaftlichen Literatur wird an dieser Stelle von *Market-* oder *Demand-Pull-Innovationen* gesprochen. Da zum Zeitpunkt seiner Entwicklung jedoch noch nicht ersichtlich ist, ob daraus auch wirklich eine Innovation entsteht, so soll hier von *Demand-* oder *Market-Pull-Inventionen* im Sinne von Erfindungen gesprochen werden.

³⁶² Vgl. HOPP / SPEARMAN (2004), 133 sowie VOSS (1984), 147-151 und GODIN / LANE (2013), 621.

In den Kapiteln dieser Arbeit finden sich zahlreiche Beispiele für solche Erfindungen. So ist die Arzneistoffklasse der Benzodiazepine nur entwickelt worden, weil Leo Sternbach erstmals die „Idee“ hatte, sich an der Arzneistoffklasse der Heptodiazine zu orientieren.³⁶³ Ebenso führte die Bezugnahme Paul Ehrlichs zum Atoxyl zur Entwicklung des Salvarsans und eine, wie sich im Nachhinein feststellte, falsche Hypothese Gerhard Domagks zur Synthese der ersten Sulfonamide.³⁶⁴ Von diesen Substanzen ausgehend wurden zahlreiche Derivate synthetisiert, die ebenfalls den Ideen Einzelner folgten.

Ebenso wie ein kreativer Ansatz gewählt werden kann, kann auch die *Natur* als Inspirationsquelle dienen. Für Arzneimittel bedeutet dies, dass ausgehend von Pflanzeninhaltsstoffen neue Arzneistoffe entstehen. Als klassisches Beispiel kann an dieser Stelle die Acetylsalicylsäure genannt werden: Bereits vor dem 19. Jahrhundert wurde die Weidenrinde aufgrund ihrer aktiven Wirksubstanz Salicin und deren Metabolit Salicylsäure als Naturheilmittel verwendet. Salicylsäure führte jedoch zu starken Nebenwirkungen wie Magenreizungen, weshalb sie als Arzneimittel eher ungeeignet schien. Von dieser Substanz ausgehend, begann man weitere Derivate zu entwickeln, bis Felix Hoffmann (1868–1946) auf Anregung von Arthur Eichengrün (1867–1949) bei Bayer im Jahre 1987 die Acetylsalicylsäure synthetisierte.³⁶⁵ Die Acetylsalicylsäure ist nur ein Beispiel für viele Substanzen, die in Anlehnung an Naturstoffe³⁶⁶ entwickelt wurden.

Wie die Ausführungen gezeigt haben, gibt es unterschiedliche Strategien, die zu einer neuen Erfindung führen können. Dabei schließen sich die einzelnen Taktiken nicht gegenseitig aus, sondern können miteinander kombiniert werden. So ist es beispielsweise möglich, sich an ungestillten Kundenwünschen zu orientieren, von einem kreativen Ansatz auszugehen und die resultierende Erfindung mittels technologieorientierter Strategien umsetzen.

In der Arzneimittelindustrie sind all diese Strategien ein möglicher Ansatzpunkt, um eine Leitsubstanz zu finden, von der ausgehend weitere Derivate synthetisiert werden können um schließlich das vermeintlich beste Arzneimittel seiner Klasse zu finden.

³⁶³ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 103 sowie MÜHL / PFEILSCHIFTER (2003), 286 und KAISER (1998), 28-30.

³⁶⁴ Vgl. BOSCH / ROSISCH (2008), 175, SPEKOWITZ (2011), 291-293 sowie GRUNDMANN (2001), 59.

³⁶⁵ Vgl. JACK (1997), 437-439 sowie KUHNERT (2000), 32-39.

³⁶⁶ Weitere Beispiele sind die Penicilline, Herzglykoside, Opioide.

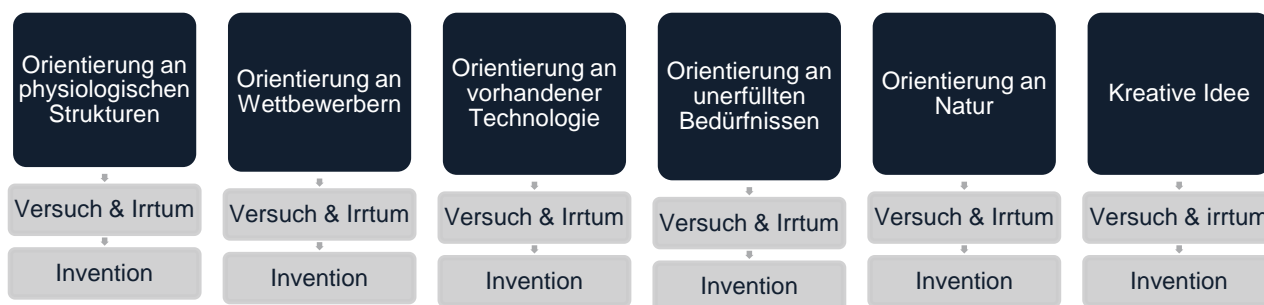


Abbildung 5.9: Mögliche Orientierungspunkte bei der Entwicklung von Arzneimitteln³⁶⁷

5.5.1.2 Verbesserung der produktspezifischen Eigenschaften

Um einen verbesserten Arzneistoff auf dem Markt platzieren zu können und folglich Marktanteile auszubauen, fand bei Merck eine stetige Forschungs- und Entwicklungsarbeit statt. Diese hatte zum Ziel neben den arzneistoffspezifischen Eigenschaften auch arzneimittelspezifische Eigenschaften zu verbessern. Während auf die Modifizierung der pharmakokinetischen und -dynamischen Aspekte an dieser Stelle nicht nochmals eingegangen werden soll, sollen die folgenden Beispiele verdeutlichen, welch großer Stellenwert der Arzneiform in den F&E-Tätigkeiten zukam.

Durch die Entwicklung höherer Dosierungen Solu Decortin[®] Hs sollte dem Arzt die Handhabung bei der parenteralen Applikation des Arzneistoffes vereinfacht werden, da nur noch eine Ampulle aufgezogen werden musste.³⁶⁸ Aber auch Zwischenstärken oder weitere Darreichungsformen wurden zur Komplettierung der Produktpalette entwickelt.³⁶⁹ So wurden 1963 beispielsweise retardierte Dragees mit dem Wirkstoff des Decortilens[®], 16-Methylenprednisolon, eingeführt. Man wollte auf diese Weise die Langzeitbehandlung für den Patienten erleichtern.³⁷⁰ Durch die Einführung lokal applizierbarer Glucocorticoide gelang es, die Anwendung auch auf weitere Indikationsgebiete auszudehnen, sodass der für das Produkt zugängliche Markt wuchs.³⁷¹

³⁶⁷ Heute wird eine weitere Strategie verwendet. Bei dem sogenannten *Repurposing* orientiert man sich an bereits bekannten, zugelassenen Arzneimitteln.

³⁶⁸ Vgl. MA Merck informiert Nr. 5 (1975), 1.

³⁶⁹ Vgl. Marketingplan Solu-Decortin H, von Dr. Brombach 1986 MA L10/427a sowie Marketing-Plan Decortin/Decortin-H von Dr. Brombach 15.07.1983 MA L10/426b und sowie Neueinführungsschreiben von Februar 1959 MA W38/60.

³⁷⁰ Vgl. Wissenschaftliche Information von 1959/1960 MA W38/278.

³⁷¹ Vgl. Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959, Bericht über die klinische Prüfung, die von Herrn Oberarzt Dr. mel Wolfram Boslet durchgeführt wurde MA L10/214b.

Im Oktober 1959 wurden diesem Ziel folgend Dexamethason-haltige Salben in den Handel eingeführt.³⁷² Mit Decoderm war schließlich eine ganze Produktpalette zur Behandlung topischer Erkrankungen verfügbar, die neben dem reinen Wirkstoff auch eine Kombination mit Antibiotikum, Antibiotikum und Antimykotikum sowie Salicylsäure enthielt.³⁷³ Die Anwendungsgebiete konnten in diesem Fall also von entzündlichen Erkrankungen der Haut auch auf Mykosen der Haut ausgedehnt werden.

Nachdem ein Arzneimittel erfolgreich auf dem Markt platziert worden war, stellte Merck die Forschungstätigkeiten nicht ein, sondern trieb diese weiter, um eventuelle Indikationserweiterungen vorzunehmen. Während die oral zu applizierenden Glucocorticoide in erster Linie in der Behandlung des Asthmas, des Rheumas sowie der Bronchitis Verwendung fanden, so wurde beispielsweise Volon[®] vermehrt bei Atemwegserkrankungen angewandt.³⁷⁴ Für 9 α -Fluorhydrocortison hingegen strebte man, aufgrund der hypertonen Wirkung³⁷⁵ eine für die Substanzklasse untypische Indikation an.³⁷⁶ Auf diese Weise konnten ebenfalls Nischenindikationen erschlossen werden oder die Verwendung für nur kleine Zielgruppen ermöglicht werden. Im Falle der Glucocorticoide fand diese sogenannte Nischenstrategie, in der nur geringe Absatzvolumina vorhanden sind, bei Decortilen[®] Anwendung. Dieses Präparat wurde aufgrund seiner Verträglichkeit insbesondere für die Therapie von Kindern und älteren Patienten beworben und im oberen Preissegment angesiedelt³⁷⁷, um eine schnelle Amortisierung der Forschungs- und Entwicklungskosten zu erreichen.

Die von Merck verwendete Methode, stetig neue Produkte zu entwickeln, kann mit der heute bekannten *Strategie der Marktstrukturierung* in Verbindung gebracht werden. Dabei wird das Produktangebot in bereits existierenden Märkten ausgebaut. Dabei kann eine Produkterweiterung oder eine Produktvariation stattfinden.³⁷⁸ Während bei der Produkterweiterung

³⁷² Vgl. Neueinführungsschreiben vom Februar 1959 MA W38/60.

³⁷³ Vgl. Marketingplan Decortin / Decortin H / Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler, 1988 MA L10/429a.

³⁷⁴ Vgl. MA Marketing-Plan Decortin / Decortin-H / Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler, 1988 MA L10/429a.

³⁷⁵ 9 α -Fluorhydrocortison, auch Fludrocortison genannt, wird unter dem Fertigarzneimittelnamen Astonin[®]-H von Merck vermarktet. Es handelt sich hierbei um ein Aldosteron-Derivat, das sich vor allem durch seine mineralocorticoide Wirkung auszeichnet. Seine glucocorticoide Wirkung fällt nur gering aus. Vgl. hierzu wissenschaftliche Information MA W38/180.

³⁷⁶ Vgl. MA Jahresbericht 1965 K3 Nr. 17.

³⁷⁷ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H / Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler 1988 MA L10/429a.

³⁷⁸ Vgl. ANSOFF (1957), 114.

neue Produkte oder Produktvariationen zum bestehenden Portfolio hinzukommen³⁷⁹, so werden bei der Produktsubstitution alte Produkte durch neue ersetzt.³⁸⁰

5.5.1.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nach Sichtung der archivalisch erhaltenen Originaldokumente der Eindruck entsteht, dass der Forschungsschwerpunkt Mercks auf dem Gebiet der Glucocorticoide eher auf der Entwicklung von Produktinnovationen als auf Substanzinnovationen lag. So finden sich zahlreiche Berichte darüber, dass neue Darreichungsformen oder neue Stärken entwickelt wurden, um das Sortiment zu erweitern. Auf Synthesen neuer Derivate wird hingegen nur vereinzelt verwiesen. Dies mag allerdings daran liegen, dass viele der Merck'schen Glucocorticoide einlizensiert worden sind. Demnach besaß Merck zunächst nicht das Know-How zur Entwicklung der entsprechenden Wirkstoffe, die Entwicklung von Derivaten mag unter diesen Umständen ebenfalls nicht einfach gewesen sein.

Während zuvor beschrieben wurde, welche Strategien Merck bei der Entwicklung neuer Produkte/neuer Erfindungen verfolgte, so soll nachfolgend, ebenfalls exemplarisch anhand der Glucocorticoide Mercks, darauf eingegangen werden, wie die Produktinnovationen in wirtschaftlichen Erfolg umgemünzt werden sollte. Es wurden Strategien, insbesondere Werbemaßnahmen ergriffen, um die Verbreitung der Erfindung auf dem Markt zu erreichen und zu beschleunigen.

5.5.2 Promotion

Für die Promotion der Glucocorticoide verwendete Merck unterschiedliche Mittel. Die Veröffentlichung der Zeitschrift „Cortison-Spiegel“ sollte die Position Mercks innerhalb dieses Forschungsgebietes manifestieren und somit einen Imagegewinn bringen. Durch „Kommentare wichtiger Meinungsbilder“³⁸¹ sollte der Arzt erreicht und zur Verordnung der Merck'schen Glucocorticoide animiert werden. Weitere Mittel, die Anwendung fanden, um die Promotion möglichst effizient zu gestalten, war das Angebot von Fortbildungsveranstaltungen³⁸² oder die Veröffentlichung von Anzeigen. Eine besondere Bedeutung kam dem Außendienst zu. Dieser besuchte viermal im Jahr die wichtigsten Ärztegruppen wie „Internisten, Praktiker, Pulmologen, Rheumatologen“³⁸³, wobei man versuchte, nicht nur die

³⁷⁹ Im Falle der Glucocorticoide z.B. die Entwicklung von Zwischenstärken oder zusätzlichen Darreichungsformen.

³⁸⁰ Vgl. MÜLLER / GÖRRES (2009), 24-25.

³⁸¹ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen 1988 von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler MA L10/429a.

³⁸² So z.B. das sogenannte Cortison-Symposium unter Anwesenheit der Presse, von der man sich eine positive Berichterstattung erhoffte.

³⁸³ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen 1988 von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler MA L10/429a.

unterschiedlichen Zielgruppen, sondern ebenso die Altersstruktur der Ärzte zu berücksichtigen, anderenfalls „sterben die Präparate mit den Verordnern.“³⁸⁴ Auf diese Weise sollten Werbemaßnahmen dazu dienen, die Loyalität bestehender Verordner zu Merck'schen Präparaten zu festigen, gleichzeitig sollten ebenso neue Anwender gewonnen werden.

5.5.2.1 Gewinnung neuer Märkte

Merck bewarb im frühen 20. Jahrhundert seine Produkte bei Ärzten mit Hilfe von Außendienstmitarbeitern in Deutschland. Es finden sich nur wenige Aufzeichnungen, die vermuten lassen, dass auch andere Ländermärkte für Merck von Interesse waren. So fragte Merck bei den Lizenzgebern nach, ob es möglich sei, Rechte für eine Erweiterung des Territoriums zu erhalten.³⁸⁵ Auffällig ist hierbei jedoch, dass nicht eine allgemeine Ausweitung beantragt wurde, sondern spezifische Länder genannt wurden. Dabei handelte es sich beispielsweise um Brasilien, ein Land, in dem Merck eine Niederlassung hatte.³⁸⁶ Man kann anhand dieser Aussage darauf schließen, dass Produkte vorrangig in solchen Ländern eingeführt wurden, für die ein gewisses Verständnis und Wissen innerhalb des Unternehmens existierte.

Eine Strategie, ein Produkt in möglichst vielen Ländern zu vertreiben, wird heute als sogenannte *Strategie der Markterweiterung* zusammengefasst. Sie bezieht sich neben Ländermärkten allerdings auch auf die Erschließung neuer Teilmärkte oder Marktsegmente³⁸⁷. Dies ist typischerweise dann der Fall, wenn neues Klientel angesprochen werden kann.

5.5.2.2 Gewinnung neuer Kunden

Um die Marktanteile von Decoderm[®], einem überwiegend dermal verwendeten Produkt, in Deutschland zu vergrößern, sollten neue Ärzte, insbesondere HNO-Ärzte angesprochen werden, da klinische Prüfungen auf die Wirksamkeit von Decoderm[®] bei Otitis externa hingewiesen hatten.³⁸⁸ Während Merck sich hier vorwiegend auf die Gewinnung von Neukunden³⁸⁹ fokussierte, wurde bei Decortin[®] und Decortin[®] H die Intensivierung der Werbung bei bestehenden Kunden vorgenommen. In diesem Fall machte man es sich zum Ziel, die Verordner von Kristallsuspensionen auf orale Prednison- und Prednisolon-haltige Produkte umzustellen.³⁹⁰ Das folgende Zitat aus einem Rundschreiben Mercks vom Dezember 1984

³⁸⁴ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen 1988 von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler MA L10/429a.

³⁸⁵ Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235

³⁸⁶ Wissenschaftliche Besprechung Nr. 35-64 vom 30.12.1964 MA L10/378

³⁸⁷ Dies kann theoretisch auch neue Indikationen, bestimmte Altersklassen oder Orphan drugs betreffen.

³⁸⁸ Wissenschaftliche Besprechung Nr. 25-64 vom 30.12. 1964 MA L10/426a.

³⁸⁹ Diese Strategie durch die Marktanteile durch Akquise neuer Kunden gewonnen werden, gehört zu der bereits besprochenen Strategie der Marktdurchdringung.

³⁹⁰ Marketing-Plan Fortecortin[®] von Dr. Brombach 15.07.1983 MA L10/426b.

zeigt, dass die Außendiensttätigkeit für einige Produkte wie das Decortin[®] H nicht stur ausgeweitet, sondern, vermutlich aufgrund knapper Kapazitäten, selektiert wurde:

„Wie Ihnen zum Teil schon bekannt ist, wird ab Januar 1985 Decortin H bei folgenden Facharztgruppen beworben: Pulmologen[,] Orthopäden[,] Dermatologen. Die Grundlage hierfür ist: Die Entwicklung von Decortin H ist mit +17% sehr erfreulich und durch die aktive Bewerbung wird eine weitere Umsatzausweitung erwartet. – Die drei oben genannten Facharztgruppen verordneten Kortikoide viel häufiger als Internisten und Praktikern, so daß eine Bewerbung hier besonders aussichtsreich ist.“³⁹¹

5.5.2.3 Gewinnung neuer Kunden durch Abwerben

Neben der Gewinnung vollkommen neuer Kunden, spielte auch das Abwerben von Ärzten eine große Rolle. Aus diesen Gründen wurde bei Merck der Glucocorticoidmarkt genauestens beobachtet, sodass entsprechende Promotion zielgerichtet stattfinden konnte. „Da ein Umsatzzuwachs nur über Verdrängung anderer Produkte erreicht werden kann, muß über eine intensive Informationspolitik der Stellenwert von Merck als wichtigstem Kortikoidanbieter unterstrichen werden, sowie die Produktvorteile (...) übergebracht werden.“³⁹²

Die Strategie, die in diesem Falle von Merck angewendet wurde, würde man heute als sogenannte *Verbesserung der Marktdurchdringung*³⁹³ bezeichnen.

³⁹¹ Rundschreiben Nr. 70 vom 04.12. 1984 MA L10/436.

³⁹² Marketing-Plan Decortin / Decortin-H / Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler 1988 MA L10/429a.

³⁹³ Das Ziel der Marktdurchdringung oder auch Marktabschöpfung ist es, den Marktanteil von bereits existierenden Produkten in bestehenden Märkten zu erhöhen, sodass das gesamte Marktpotential ausgeschöpft werden kann. Hierbei werden hauptsächlich Marketingaktivitäten verstärkt, ein F&E-Prozess bzw. eine Inventionstätigkeit findet nicht statt. Vgl. hierzu ANSOFF (1957), 114 sowie MÜLLER / GÖRRES (2009), 21-24.

6. Benzodiazepine

6.1. Die Entwicklung der ersten Benzodiazepine

Mitte der 1950er-Jahre begann man bei Hoffmann-La Roche, gezielt nach Tranquillanzien zu suchen, die den bis dato vermarkteten Substanzen Meprobamat³⁹⁴ und den Barbitalen überlegen sowie patentierbar waren.³⁹⁵ Die Forscher richteten ihre Arbeiten nicht an bereits existierenden Molekülen aus, vielmehr sollten die neuen Verbindungen

1. „relativ unerforscht sein,
2. leicht zugänglich sein, (...)
4. (...) die Möglichkeit einer Vielfalt von Variationen und Umwandlungen bieten“.³⁹⁶

Einer der bei Roche beschäftigten Forscher, Leo Sternbach (1908–2005)³⁹⁷, konnte sich bei diesen Merkmalen an eine Gruppe erinnern, die in den 1930er-Jahren auf der Suche nach Azofarbstoffen untersucht worden war. Es handelte sich hierbei um die 4,5-Benzo-[hept-1,2,6-oxdiazine], die in großer Ausbeute hergestellt werden konnten und zahlreiche Derivatisierungsmöglichkeiten boten. Daraufhin begann die Synthese zahlreicher Verbindungen, die jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferten. Erst 1955 machte Earl Reeder (1924–2003), ein Mitarbeiter Sternbachs, bei Aufräumarbeiten eine zufällige Entdeckung. Er fand eine feinkristalline Substanz, die in ihren sedierenden und muskelrelaxierenden Eigenschaften dem Meprobamat und dem Chlorpromazin überlegen war, wie sich nach ersten tierexperimentellen Untersuchungen durch Dr. Lowell O. Randall (1910–2005) herausstellte. Diese Base war von Sternbach versehentlich³⁹⁸ „aus einem ‘Heptodiazin‘ durch Reaktion mit einem primären Amin, dem Methylamin, dargestellt worden.“³⁹⁹ Auch in weiteren Untersuchungen am Tiermodell konnten die sedierenden Eigenschaften sowie vergleichsweise gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt werden.⁴⁰⁰ Am 15. Mai 1958 wurde daraufhin eine US Patentanmeldung eingereicht, in deren Geltungsbereich auch eine Substanz namens Methylaminodiazepoxid, oder Chlordiazepoxid, fiel. Im Juli 1959 wurde das

³⁹⁴ Meprobamat ist ein Beruhigungsmittel und Anxiolytikum, das 1955 in den USA eingeführt wurde.

³⁹⁵ Vgl. BAENNINGER / COSTA E SILVA / HINDMARCH / MOELLER / RICKELS (2004), 49.

³⁹⁶ STERNBACH (1988), 273.

³⁹⁷ Leo Henryk Sternbach war ein amerikanischer Chemiker, der ab 1940 für Hoffmann-La Roche arbeitete. Er synthetisierte zusammen mit seinem Team zahlreiche Substanzen, sodass 240 Patente unter seinem Namen angemeldet wurden. Er ist damit in den 1970er-Jahren für rund ein Fünftel aller Patente Roches direkt verantwortlich gewesen. Vgl. hierzu BAENNINGER / COSTA E SILVA / HINDMARCH / MOELLER / RICKELS (2004), 22,54.

³⁹⁸ Irrtümlicherweise hatte Sternbach ein anderes Zwischenprodukt für seine Synthesversuche verwendet, sodass ein Benzodiazepin entstanden war. Vgl. hierzu SCRIBINE (1999), 217.

³⁹⁹ Vgl. SCRIBINE (1999), 217.

⁴⁰⁰ Vgl. BAENNINGER / COSTA E SILVA / HINDMARCH / MOELLER / RICKELS (2004), 52, sowie STERNBACH (1988), 275-280 und STERNBACH (1972), 82-84.

entsprechende Patent erteilt. 1960 wurde Chlordiazepoxid als Librium® in den Markt eingeführt.⁴⁰¹

6.2. Weitere Vertreter der Benzodiazepine

6.2.1 Diazepam

Kurz darauf synthetisierte man das 1-Methylderivat des Chlordiazepoxids, das signifikant potentere Wirkungen zeigte und das, nachdem die Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt worden war, als Diazepam 1963 in den USA unter dem Handelsnamen Valium® eingeführt wurde.⁴⁰² Dieser Name leitet sich von dem lateinischen Wort *valere* (= gesund sein, sich wohl fühlen) ab. Es versprach das vermeintlich sicherste der potenten Anxiolytika zu sein und wurde schon bald nicht nur der beliebteste Tranquilizer, sondern das meist verordnete Medikament überhaupt.⁴⁰³ Bereits 1965 konnte Diazepam das Chlordiazepoxid vom Markt verdrängen.

Noch heute ist dieses langwirksame Benzodiazepin, das dieselben Indikationen wie Chlordiazepoxid umfasst und zusätzlich zur „Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen [...] und zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus“ zugelassen ist, im Handel erhältlich.⁴⁰⁴ Es ist stärker und schneller wirksam als Chlordiazepoxid, seine Wirkung tritt innerhalb von nur 30 Minuten ein.⁴⁰⁵

6.2.2 Oxazepam

Dem Valium® folgten zahlreiche weitere Benzodiazepine auf den Markt, so beispielsweise das erste 3-Hydroxyderivat, Oxazepam, das 1965 in den Handel gebracht wurde. Es ist das 3-Hydroxyderivat des Chlordiazepoxids und wurde somit in seiner Struktur direkt an die Durchbruchsinnovation angelehnt. Es war von Wyeth Laboratories synthetisiert worden und wurde als Serax® in den USA, sowie als Adumbran® von Thomae in Deutschland eingeführt.⁴⁰⁶

Oxazepam ist indiziert zur „symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen“ sowie zur „symptomatischen Behandlung von

⁴⁰¹ Patent US 2893992 sowie STERNBACH (1972), 82-84 und MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 157.

⁴⁰² Vgl. EHRHART / RUSCHIG (1972), 256, sowie STERNBACH (1972), 84 und PIETERS / SNELDERS (2007), 103.

⁴⁰³ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 103, STERNBACH (1988), 271, 285, sowie MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 158.

⁴⁰⁴ Vgl. Fachinformation Valium® 5 mg Tabletten / Valium® 10 mg Tabletten, Roche (2013) sowie vergleichend RICKELS / DOWNING / SCHWEIZER / HASSMAN (1993), 884.

⁴⁰⁵ Vgl. Fachinformation Valium® 5 mg Tabletten / Valium® 10 mg Tabletten, Roche (2013).

⁴⁰⁶ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 104, sowie STERNBACH (1988), 288.

Durchschlafstörungen“.⁴⁰⁷ Klinisch konnte durch die Einführung der OH-Gruppe im Vergleich zu Diazepam eine Verringerung der Toxizität erreicht werden. Oxazepam ist weniger gut löslich als Diazepam und wird demnach schlechter aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass es weniger Missbrauchsgefahren birgt, da kein „Kick“ eintritt, allerdings wirkt es bei akuter Angst weniger effektiv. Aufgrund der schlechteren Löslichkeit kann Oxazepam nicht parenteral appliziert werden, sondern wird ausschließlich oral eingenommen.⁴⁰⁸ In klinischen Studien war die Effektivität von Oxazepam der von Chlordiazepoxid bei Insomnie überlegen.⁴⁰⁹

6.2.3 Nitrazepam

Zwei Jahre nach der Einführung des Valiums® folgte ein weiteres von Roche entwickeltes Benzodiazepin. Es handelte sich hierbei um Nitrazepam, das als Mogadan® am 24. März 1965 die Zulassung erhielt.⁴¹⁰

Zur „Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen“ sowie „Behandlung von BNS-Krämpfen (West-Syndrom) des Säuglings und Kleinkindes“ ist es auch heute noch im Handel.⁴¹¹ Die hypnotische Wirkung tritt erst nach 4-8 Stunden und damit wesentlich später als nach Diazepam ein.⁴¹² Ebenso wie Chlordiazepoxid und Diazepam gehört Nitrazepam mit Eliminationshalbwertszeiten von 24-30 Stunden zu den langwirksamen Benzodiazepinen.⁴¹³ Die Substanz ist potenter als Chlordiazepoxid, Oxazepam und Diazepam und kann deshalb niedriger dosiert werden.

Tabelle 6.1: Vergleich der wichtigsten 2-Keto-Benzodiazepine

Arzneistoff	Markteinführung	DDD	Aktiver Metabolit
Chlordiazepoxid	1960	30 mg	ja
Diazepam	1963	10 mg	ja
Nitrazepam	1965	5 mg	nein
Oxazepam	1965	50 mg	nein

Zudem entstehen keine aktiven Metaboliten, weshalb die Substanz besser steuerbar ist. Aus diesen Gründen kann Nitrazepam als Verbesserung gegenüber Chlordiazepoxid und Diazepam gewertet werden.

⁴⁰⁷ Vgl. Fachinformation Oxazepam-ratiopharm® 10 mg Tabletten, ratiopharm GmbH (2014).

⁴⁰⁸ Vgl. ALVAN / ODAR-CEDERLÖF (1978), 47-48, 55.

⁴⁰⁹ Vgl. LADER (1978), 89.

⁴¹⁰ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 103, sowie Fachinformation Mogadan®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015).

⁴¹¹ Vgl. Fachinformation Mogadan®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015).

⁴¹² Vgl. ZITA (1968), 824-829, sowie VOGES (1965), 2498-2500.

⁴¹³ Vgl. KANGAS / KANTO / SIIRTOLA (1977), 74-79, sowie RIEDER (1973), 212-218, KENNY / KAFETZ / COX (1984), 296-297 und Fachinformation Mogadan®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015).

6.2.4 Medazepam

Drei Jahre nach der Markteinführung von Nitrazepam erlangte ein weiteres Benzodiazepin Marktreife, das sich in seiner Struktur von den bis dato vermarkteten Substanzen unterschied. Es handelte sich um Medazepam, das keine Keto-Gruppe an Position 2 des Grundgerüsts trägt. Durch den Austausch der Carbonylgruppe durch eine Methylgruppe war die Substanz zwar weniger potent, aber besser lipidlöslich. Die sedierenden Effekte des unter dem Fertigarzneimittelnamen Nobrium[®] eingeführten Medazepams waren im Vergleich zum Diazepam weniger stark ausgeprägt, weshalb es als Tagesanxiolytikum sowie zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen⁴¹⁴ angewendet werden konnte.⁴¹⁵ Es war 1968, im Jahr seiner Einführung, das Benzodiazepin mit der längsten Halbwertszeit und einem vergleichsweise schnellen Wirkeintritt. Es war somit als Anxiolytikum besonders gut geeignet und bedeutete eine Verbesserung.

6.2.5 Flurazepam

Flurazepam ist als Derivat des Nitrazepams 1974⁴¹⁶ unter dem Handelsnamen Dalmadorm[®] ausgeben worden. Flurazepam ist ein langwirksames Benzodiazepin, das zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen angewendet wird.⁴¹⁷ Die Halbwertszeit der Muttersubstanz ist mit 3,1 Stunden äußerst gering, der aktive Metabolit N¹-Desalkylflurazepam weist jedoch eine Halbwertszeit von bis zu 133 Stunden auf .

6.2.6 Bromazepam

Ein weiteres Benzodiazepin, das bei Roche von Fryer, Schmidt und Sternbach synthetisiert worden war, ist Bromazepam. Es wurde 1963 patentiert, in den 1970er-Jahren klinisch entwickelt und 1970 als Lexotanil[®] in den deutschen Markt eingeführt.⁴¹⁸ Das zu den langwirksamen Benzodiazepinen zählende Derivat ist dem Diazepam in der Behandlung der Angst klinisch überlegen und muss aus diesen Gründen als Verbesserung gewertet werden.

6.2.7 Brotizolam

Das 1976 von Takeda Chemical Industries entwickelte und unter dem Fertigarzneimittelnamen Lendormin[®] verfügbare Brotizolam wird noch heute als Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen und zur kurzzeitigen Behandlungen von Ein- und Durchschlafstörungen verwendet.⁴¹⁹ Verglichen mit anderen Benzodiazepinen ist Brotizolam äußerst potent. So haben 0.125-0.5 mg Brotizolam dieselbe schlafinduzierende Wirkung wie 2.5-5

⁴¹⁴ Vgl. Fachinformation Rudotel[®] TEVA (2014).

⁴¹⁵ Vgl. STERNBACH (1988), 293, sowie EHRHART / RUSCHIG (1972), 256.

⁴¹⁶ In den USA hingegen war es bereits ab 1970 im Handel erhältlich.

⁴¹⁷ Vgl. Fachinformation Dalmadorm[®] MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013).

⁴¹⁸ Vgl. Patent US3100770 und STERNBACH (1988), 293.

⁴¹⁹ Vgl. Patent US4017620 sowie RICKELS (1986), 132 und Lendormin[®] 0,25 mg Tabletten Fachinformation, Boehringer Ingelheim (2015).

mg Nitrazepam.⁴²⁰ Im Vergleich zu allen anderen Benzodiazepinen, die 1976 marktfähig waren, brachte Brotizolam eine Verbesserung in der Wirksamkeit mit sich.

6.2.8 Lorazepam

Das 2'-Chlor-Derivat des Oxazepam, Lorazepam, ist in Deutschland als Pro Dorm[®] und Tavor[®] seit 1977 verfügbar.⁴²¹ Im Vergleich zu Oxazepam handelt es sich hierbei um ein Benzodiazepin mit einer sehr hohen Rezeptoraffinität. Nur 2,5 mg täglich reichen zur Kurzzeitbehandlung von „Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingte Schlafstörungen“ aus. Auch zur „Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen“ wird Lorazepam verwendet.⁴²² Die Wirkung des Lorazepams hält 6 bis 8 Stunden an, weshalb es, anders als Oxazepam, zu den mittellang wirksamen Benzodiazepinen zählt.⁴²³

6.2.9 Flunitrazepam

Ebenfalls von Leo Sternbachs Team bei Roche ist Flunitrazepam entwickelt worden, das bereits am 21. März 1962 in das US-Patentregister eingetragen worden war, jedoch erst 1975 unter dem Fertigarzneimittelnamen Rohypnol[®] auf den europäischen Markt kam.⁴²⁴

Flunitrazepam hat sedierende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Die hypnotische Wirkung ist vorherrschend, weshalb es zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen indiziert ist.⁴²⁵ Im Vergleich zur Muttersubstanz Nitrazepam wird Flunitrazepam in Dosen angewandt, die mit 1 mg täglich fünfmal geringer sind als die empfohlene Tagesdosis von Nitrazepam. Dies spricht für eine erhöhte Wirkstärke des Flunitrazepams.⁴²⁶ Die Wirkung tritt bereits nach 20 – 30 Minuten ein, sodass die Substanz Nitrazepam in ihrem Wirkeintritt überlegen, Diazepam gegenüber gleichgestellt ist.⁴²⁷

Flunitrazepam war eines der beliebtesten Benzodiazepine. In den Jahren der Anwendung hat sich jedoch herausgestellt, dass es Gefahren der Abhängigkeit und des Missbrauchs birgt. Wegen der Verwendung als sogenannte „K.o.-Tropfen“ wurde die ehemals weiße Tablette, die sich leicht in Getränken löste, vom Hersteller so umformuliert, als dass sich eine

⁴²⁰ Vgl. LANGLEY / CLISSOLD (1988), 104-122.

⁴²¹ Vgl. STERNBACH (1988), 288.

⁴²² Vgl. Fachinformation Tavor[®] 0,5 mg / 1,0 mg / Tabs 2,0 mg / 2,5 mg Tabletten, Pfizer (2015).

⁴²³ Vgl. BANEN / RESNICK (1973), 507.

⁴²⁴ Vgl. Patent US3203990A sowie HÄUSSLER / HÖER (2013), 310.

⁴²⁵ Vgl. Fachinformation Rohypnol[®] 1 mg, Filmtabletten, Roche (2012) sowie MATTILA / LARNI (1980), 353-374.

⁴²⁶ Vgl. MATTILA / LARNI (1980), 353-374.

⁴²⁷ Vgl. MATTILA / SUURINKEROINEN / SAILA (1983), 284-286, sowie MCGOWANS / DUNDEE / CLARKE (1980), 447-451, WICKSTROM / AMREIN / HAEFELFINGER (1980), 189-196 und BOND / LADER (1975), 143-150.

aus den Tabletten hergestellte Lösung verfärbte, bitter schmeckte und verklumpte.⁴²⁸ Während in den USA beispielsweise die Zulassung des Flunitrazepam entzogen und ein Import als illegal eingestuft wurde, kam es in Deutschland nur zu Anwendungsbeschränkungen.⁴²⁹ In den späten 1990er-Jahren wurde zunächst die maximale Dosis pro Packung auf 20 mg⁴³⁰, kurz darauf, 1998, wurde die maximale Dosis je Tablette auf 1 mg beschränkt. Als auch diese Änderungen den Missbrauch nicht eindämmen konnten, unterstellte man Flunitrazepam dem Betäubungsmittelgesetz. Diese Änderung ist mit der 25. Betäubungsmittel-Änderungsverordnung am 1.11.2011 in Kraft getreten.

6.2.10 Midazolam

Auch der erste Vertreter der Imidazobenzodiazepine war von Hoffmann-La Roche entwickelt und unter den Fertigarzneimittelnamen Dormicum® und Versed® 1984 eingeführt worden. Es ist indiziert „zur Sedation in der Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen“.⁴³¹

Aufgrund des Imidazol-Teils ist Midazolam basisch und wasserlöslich und eignet sich auch zur Injektion.⁴³² Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 1-2.5 Minuten nach intravenöser Applikation.⁴³³ Bei oraler Applikation tritt die Wirkung nach 10-20 Minuten ein, seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei nur 1.8 -6.4 Stunden.⁴³⁴ Die kurze Halbwertszeit und der schnelle Wirkeintritt machen Midazolam zu einem gut steuerbaren Hypnotikum, das anderen Benzodiazepinen in seiner Pharmakokinetik überlegen ist.⁴³⁵

⁴²⁸ Vgl. ANGLIN / SPEARS / HUTSON (2008), 323-326.

⁴²⁹ Vgl. SIMMONS / CUPP (1998), 117-119.

⁴³⁰ Es waren 10 Tabletten á 2 mg verfügbar.

⁴³¹ Vgl. Fachinformation Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten, Roche (2014).

⁴³² Vgl. STERNBACH (1988), 296.

⁴³³ Vgl. FREUCHEN / OSTERGAARD / MIKKELSON (1983), 269, JENSEN / SCHOU-OLESEN / HUTTEL (1982), 605-607, PAKKANEN / KANTO (1982), 143-146, sowie BERGGREN / ERIKSSON (1981), 492-496.

⁴³⁴ Vgl. LOUON / REDDY (1994), 259-261, CHENG (1993), 902-920, SMITH / EADIE / BROPHY (1981), 271, ALLONEN / ZIEGLER / KLOTZ (1981), 653 und BURSTEIN / MODICA / HATTON (1997), 711-718 sowie DE WILDT / KEARNS / HOP (2001), 525-531, und DUNNDEE / HALLIDAY / HARPER (1984), 519-543.

⁴³⁵ Vgl. Fachinformation Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten, Roche (2014).

Tabelle 6.2: Übersicht der wichtigsten Benzodiazepine und deren Vor- und Nachteile

Substanz	Jahr	Verbesserung hinsichtlich	
Chlordiazepoxid	1960	Erstes wirksames Benzodiazepin	
Diazepam	1963	Pharmakodynamik	Potenter als Chlordiazepoxid
Oxazepam	1965	Pharmakokinetik	Pharmakokinetische Vorteile
Nitrazepam	1965	Pharmakodynamik	Potenter als Diazepam, besser steuerbar aufgrund fehlender aktiver Metabolite
Medazepam	1968	Pharmakokinetik	Lange Halbwertszeit und somit zur Behandlung chronischer Erkrankungen besonders geeignet
Bromazepam	1970	Klinisch	In der Behandlung der Angst klinisch dem Diazepam überlegen
Clonazepam	1976	Indikation	Neue Indikation: Epilepsie
Lorazepam	1977	Pharmakodynamik	Hohe Rezeptoraffinität
Tetrazepam	1981	Indikation	Muskelrelaxans ohne ausgeprägte Tagessedation
Midazolam	1984	Pharmakokinetik	Außerordentlich schneller Wirkeintritt
Brotizolam	1976	Pharmakodynamik	Potenz

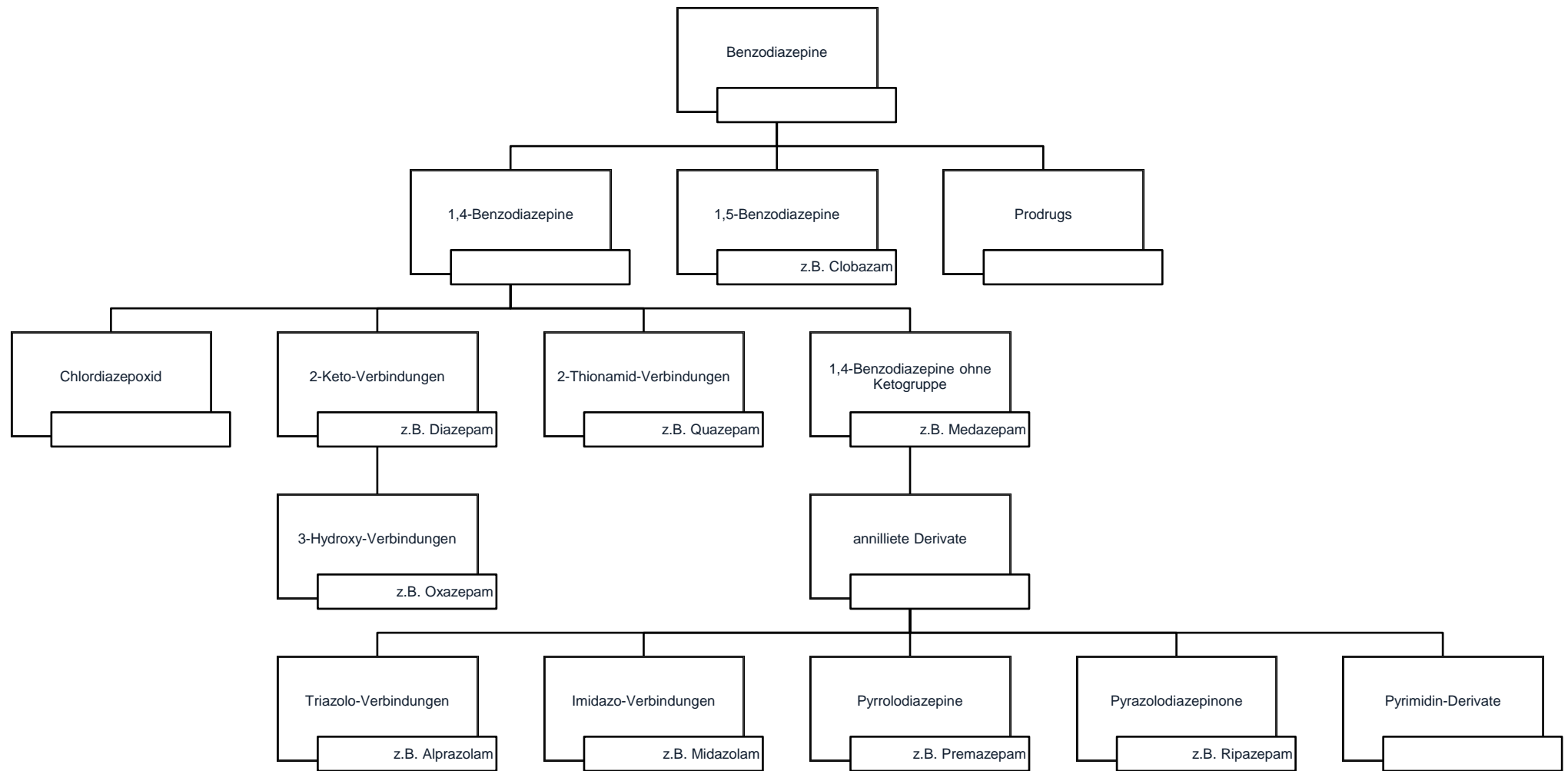


Abbildung 6.1: Stammbaum der Benzodiazepine

6.3 Vergleichende Betrachtung der Benzodiazepine

6.3.1 Einteilung

Eine gängige Einteilung der Benzodiazepine erfolgt anhand der Dauer ihrer Wirksamkeit. Man unterscheidet langwirksame, mittellangwirksame und kurzwirksame Substanzen. Während langwirksame Vertreter eine Halbwertszeit von 24 bis 100 Stunden aufweisen, so liegt sie bei kurzwirksamen Substanzen bei höchstens 8 Stunden; mittellangwirksame Derivate liegen zwischen diesen beiden Extremen.⁴³⁶ Die Benzodiazepine können wie folgt diesen Gruppen zugeordnet werden, wobei nur die hervorgehobenen auf dem deutschen Markt erhältlich sind:

Tabelle 6.3 Einteilung der Benzodiazepine nach Halbwertszeit

kurzwirksam	mittellangwirksam	langwirksam
Adinazolam	Alprazolam	Chlordiazepoxid
Brotizolam	Bromazepam	Clonazepam
Loprazolam	Clobazam	Clorazepat
Midazolam	Estazolam	Delorazepam
Triazepam	Flunitrazepam	Diazepam
	Lorazepam	Flurazepam
	Lormetazepam	Halazepam
	Nimetazepam	Ketazolam
	Oxazepam	Medazepam
	Temazepam	Nitrazepam
		Nordazepam
		Phenazepam
		Prazepam
		Quazepam
		Tetraazepam

Eine weitere gängige Einteilung ist die Einteilung anhand ihres ATC-Codes und der damit verbundenen Indikation. Hier werden Benzodiazepine den folgenden ATC-Kategorien⁴³⁷ zugeordnet:

- N03AE - *Antiepileptics*
- N05BA - *Anxiolytics*
- N05CD - *Hypnotics and Sedatives*
- M03B - *Muscle relaxants, centrally acting agents*

Während zu den Antiepileptika nur das Clonazepam und zu den Muskelrelaxantien ausschließlich das heute nicht mehr zugelassene Tetrazepam gehört, so sind die meisten Benzodiazepine den Anxiolytika oder Hypnotika/Sedativa zuzuordnen. Die meisten Vertreter sind in der Klasse der Anxiolytika zu finden.

⁴³⁶ Vgl. OEHLISCHLÄGER (1986), 28.

⁴³⁷ WHO

Tabelle 6.4: Einteilung der Benzodiazepine nach ATC-Code

N03AE Antiepileptika	N05BA Anxiolytika	N05CD Hypnotika	M03 Muskelrelaxantien
Clonazepam	Adinazolam	Brotizolam	Tetrazepam
	Alprazolam	Cinolazepam	
	Bromazepam	Estazolam	
	Camazepam	Flunitrazepam	
	Chlordiazepoxid	Flurazepam	
	Clobazam	Loprazolam	
	Clorazepat	Lormetazepam	
	Clotiazepam	Midazolam	
	Cloxazolam	Nitrazepam	
	Diazepam	Quazepam	
	Etizolam	Temazepam	
	Fludiazepam	Triazolam	
	Halazepam		
	Ketazolam		
	Lorazepam		
	Medazepam		
	Nordazepam		
	Oxazepam		
	Pinazepam		
	Prazepam		

6.3.2 Chemie

Alle Benzodiazepine bestehen aus einem siebengliedrigen 1,4-Diazepinring und einem Benzenring. Ausnahmen bilden hier die Thienodiazepine wie beispielsweise Clotiazepam und Brotizolam, die anstelle des Benzenringes einen bioisosteren Thiophenring besitzen. Die Wirksamkeit ist demnach eng an die chemische Struktur gekoppelt und erklärt, weshalb die nicht bioisosteren Pyrrol-, Pyrazol- und Pyrimidin-Derivate nur von geringer Wirkung waren.

Fast alle Benzodiazepin-Derivate haben einen Arylsubstituenten in Position 5 und unterscheiden sich in ihren Substituenten an N(1), C(2), C(3), C(7) und C(2'). Durch diese Substituenten wird die Lipophilie/Hydrophilie maßgeblich beeinflusst, was wiederum die pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmt. Eine Hydroxylierung an C3 und Dealkylierung an N1 erhöhen beispielsweise die Hydrophilie, während eine Alkylierung an N1 und Halogensubstitution an C2' die Hydrophilie erniedrigen. Zu den stark lipophilen Vertretern gehören Diazepam und Flunitrazepam. Sie fluten schneller im Blut an und erreichen höhere Plasmaspiegel als hydrophile Derivate (z.B. Oxazepam, Midazolam).

In der nachfolgenden Tabelle sollen die Benzodiazepine anhand ihres Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten in ihrer Lipophilie unterschieden werden:

Tabelle 6.5: Einteilung der Benzodiazepine anhand ihrer Lipophilie⁴³⁸

Substanz	log P
Clonazepam	2,23

⁴³⁸ OEHLISCHLÄGER (1986), 22.

Nitrazepam	2,27
Lorazepam	2,51
Prazepam	3,31
Oxazolam	3,63

6.3.3 Pharmakokinetik

6.3.3.1 Resorption

Nach oraler Applikation werden Benzodiazepine gut und rasch resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel bei nahezu allen Vertretern dieser Klasse innerhalb von drei Stunden erreicht werden. Am schnellsten flutet Midazolam, am langsamsten Loprazolam an. Demnach ist Midazolam vergleichsweise gut, Loprazolam vergleichsweise schlecht zur Behandlung der akuten Angst geeignet.

Tabelle 6.6: Vergleich der Benzodiazepine hinsichtlich t_{max}

Substanz	Zeitspanne bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (h)
Adinazolam	0.75-1 ⁴³⁹
Alprazolam	1-2 ⁴⁴⁰
Bromazepam	1-2 ⁴⁴¹
Brotizolam	0.75 ⁴⁴²
Chlordiazepoxid	1-2 ⁴⁴³
Clobazam	1-4 ⁴⁴⁴
Clonazepam	1-4 ⁴⁴⁵
Chlorazepat	1-2 ⁴⁴⁶
Clotiazepam	0.6-1.5
Deslorazepam	0.7-1.6
Diazepam	1
Estazolam	2 ⁴⁴⁷
Etizolam	0.5-2 ⁴⁴⁸
Flunitrazepam	0.75-2 ⁴⁴⁹

⁴³⁹ Vgl. PENG (1984), 1173-1175, sowie FRASER / ISNER / BRYAN (1993), 427-431.

⁴⁴⁰ Vgl. Fachinformation Tafil® 0,5/1,0 mg Tabletten Pfizer, Juli 2014 sowie BEYER (1990), 40.

⁴⁴¹ Vgl. ASCALONE / CISTERNINO / SICOLO / DE PALO (1984), 96-98, sowie RAAFLAUB / SPEISER-COUROISIER (1974), 1841-1844.

⁴⁴² Vgl. JOCHEMSEN / WESSELMAN / VAN BOXTEL / HERMANS / BREIMER (1983), 291-297.

⁴⁴³ Vgl. Fachinformation Librium® Tabs 25mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH &Co. KG, October 2013.

⁴⁴⁴ Vgl. Fachinformation Frisium® Sanofi, Februar 2015.

⁴⁴⁵ Vgl. Produktinformation Klonopin® Roche.

⁴⁴⁶ Vgl. Fachinformation Tranxilium® 5mg/10mg/20mg, Sanofi (2015).

⁴⁴⁷ Vgl. ALLEN / GREENBLATT / ARNOLD (1979), 267-274.

⁴⁴⁸ Vgl. FRACASSO / CONFALONIERI / GARATTINI / CACCIA (1991), 181-185.

⁴⁴⁹ Vgl. MATTILA / SUURINKEROINEN / SAILA (1983), 284-286, sowie MCGOWANS / DUNDEE / CLARKE (1980), 447-451, WICKSTROM / AMREIN / HAEFELFINGER (1980), 189-196 und BOND / LADER (1975), 143-150.

Flurazepam	1-3 ⁴⁵⁰
Halazepam	1-3 ⁴⁵¹
Loprazolam	1.5-5.5 ⁴⁵²
Lorazepam	0.5-3 ⁴⁵³
Lormetazepam	1-2 ⁴⁵⁴
Medazepam	1-2 ⁴⁵⁵
Metaclozepam	0.33-1.33 ⁴⁵⁶
Midazolam	0.2-0.8 ⁴⁵⁷
Nitrazepam	1.4 ⁴⁵⁸
Oxazepam	2-4 ⁴⁵⁹
Pinazepam	2-3 ⁴⁶⁰
Prazepam	0.5-4 ⁴⁶¹
Quazepam	2.5 ⁴⁶²
Temazepam	0.83 ⁴⁶³
Tetrazepam	0.5-2 ⁴⁶⁴
Triazolam	0.7-2 ⁴⁶⁵

Wie schnell der Wirkeintritt erfolgt, hängt auch von der Resorptionsgeschwindigkeit ab. Nachfolgende Tabelle soll einen Überblick über die Zeit bis zum Wirkeintritt geben (Tabelle 6.7). Es ist ersichtlich, dass die hier aufgeführten Substanzen mit Wirkeintritten von unter einer Stunde vergleichsweise nah beieinander liegen. Einzig Lorazepam sowie Midazolam fallen mit einem verhältnismäßig frühen bzw. späten Wirkeintritt auf. Es soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass nicht *per se* ein Benzodiazepin mit einem schnellen Wirkeintritt besser ist als eines mit einem langsameren Wirkeintritt. Dies ist

⁴⁵⁰ Vgl. Fachinformation Dalmadorm® MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Dezember 2013.

⁴⁵¹ Vgl. GREENBLATT / LOCNISKAR / SHADER (1982), 1358-1359.

⁴⁵² Vgl. FORD / ANKIER / CORLESS (1987), 1001-1009, sowie STEVENS / BEVAN / SALMON (1983), 651-655.

⁴⁵³ Vgl. GREENBLATT (1981), 89-105.

⁴⁵⁴ Vgl. Fachinformation Noctamid®, Bayer (2015).

⁴⁵⁵ Vgl. HAILEY / BAIRD (1979), 493-496.

⁴⁵⁶ Vgl. GIELSDORF / MOLZ / HAUSLEITER (1986), 205-210.

⁴⁵⁷ Vgl. SMITH / EADIE / BROPHY (1981), 271.

⁴⁵⁸ Vgl. KANGAS / LISALO / KANTO / LEHTINEN / PYNNÖNEN / SALMINEN / SILLANPÄÄ / SYVÄLAHTI (1979), 163-170.

⁴⁵⁹ Vgl. GREENBLATT / DIVOLL / HARMAT / SHACLER (1980), 86-91.

⁴⁶⁰ Vgl. JANBROERS (1984), 434-450.

⁴⁶¹ Vgl. Fachinformation Demetrim®/Mono Demetrim®, Pfizer (2014).

⁴⁶² Vgl. CHUNG / HILBERT / GURAL (1984), 520-524, sowie HILBERT / CHUNG / MAIER (1984), 99-104.

⁴⁶³ Vgl. Fachinformation Planum® Pfizer (2014).

⁴⁶⁴ Vgl. Fachinformation Musaril® Sanofi.

⁴⁶⁵ Vgl. Fachinformation Halcion® Pfizer (2014).

indikationsabhängig und trifft beispielsweise bei der Indikation der akuten Angst zu, während bei der Behandlung von Durchschlafstörungen der Wirkeintritt zweitrangig ist.

Tabelle 6.7: Vergleich der Benzodiazepine hinsichtlich ihres Wirkeintrittes

Arzneistoff	Wirkeintritt in Minuten
Delorazepam	180 ⁴⁶⁶
Diazepam	30 ⁴⁶⁷
Flunitrazepam	25 ⁴⁶⁸
Loprazolam	30 ⁴⁶⁹
Lorazepam	25 ⁴⁷⁰
Midazolam	15 ⁴⁷¹
Temazepam	45 ⁴⁷²
Triazolam	22,5 ⁴⁷³

Die Bioverfügbarkeit ist aufgrund der hohen Resorptionsrate bei den meisten Benzodiazepinen vergleichsweise hoch und liegt zwischen 70% und 96%. Einzig Clorazepat fällt mit einer geringen Bioverfügbarkeit von 10 – 16% auf.

⁴⁶⁶ Vgl. BAREGGI / PIROLA / LEVA (1986), 171-174, sowie BAREGGI / TRUCI / LEVA (1988), 109-112.

⁴⁶⁷ Vgl. Fachinformation Valium® 5 mg Tabletten/Valium® 10 mg Tabletten, Roche (2013).

⁴⁶⁸ Vgl. MATTILA / SUURINKEROINEN / SAILA (1983), 284-286, sowie MCGOWANS / DUNDEE / CLARKE (1980), 447-451, WICKSTROM / AMREIN / HAEFELFINGER (1980), 189-196 und BOND / LADER (1975), 143-150.

⁴⁶⁹ Vgl. ADAM / OSWALD / SHAPIRO (1984), 389-394, CLARK / JUE / DAWSON (1986), 500-516, sowie SWIFT / SWIFT / ANKIER (1985), 119-128.

⁴⁷⁰ Vgl. LEUBE / HOFFKES (1971), 1098.

⁴⁷¹ Vgl. LOUON / REDDY (1994), 259-261, sowie CHENG (1993), 902-920.

⁴⁷² Vgl. RATCLIFF / INDALO / BRADSHAW (1989), 812-815, sowie FUCCELLA / TOSOLINI / MORO (1972), 303-309.

⁴⁷³ Vgl. WINCOR (1982), 425-431.

Tabelle 6.8: Vergleich der Benzodiazepine hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit

Substanz	Bioverfügbarkeit (%)
Alprazolam	90 ⁴⁷⁴
Bromazepam	84 ⁴⁷⁵
Brotizolam	70 ⁴⁷⁶
Camazepam	90 ⁴⁷⁷
Chlordiazepoxid	100 ⁴⁷⁸
Clobazam	87 ⁴⁷⁹
Clonazepam	90 ⁴⁸⁰
Clorazepat	10-16 ⁴⁸¹
Delorazepam	77-79 ⁴⁸²
Diazepam	75-80 ⁴⁸³
Flunitrazepam	80-90 ⁴⁸⁴
Flurazepam	83 ⁴⁸⁵
Loprazolam	80 ⁴⁸⁶
Lorazepam	90-94,1 ⁴⁸⁷
Lormetazepam	80 ⁴⁸⁸
Medazepam	49-76 ⁴⁸⁹
Metaclazepam	50 ⁴⁹⁰
Midazolam	40 ⁴⁹¹
Nitrazepam	53-94 ⁴⁹²
Oxazepam	92,8 ⁴⁹³
Triazolam	90 ⁴⁹⁴

⁴⁷⁴ Vgl. Fachinformation Tafil® 0,5/1,0 mg Tabletten Pfizer (2014).

⁴⁷⁵ Vgl. ASCALONE / CISTERNINO / SICOLO / DE PALO (1984), 96-98 sowie RAAFLAUB / SPEISER-COUROISIER (1974), 1841-1844.

⁴⁷⁶ Vgl. JOCHEMSEN / WESSELMAN / VAN BOXTEL / HERMANS / BREIMER (1983), 291-297.

⁴⁷⁷ Vgl. LEGHEAND / CUISINAUD / BERNARD / RIOTTE / SASSARD (1982), 752-756.

⁴⁷⁸ Vgl. Fachinformation Librium® Tabs 25 mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH &Co. KG (2013).

⁴⁷⁹ Vgl. Fachinformation Frisium® Sanofi (2015).

⁴⁸⁰ Vgl. Produktinformation Klonopin® Roche.

⁴⁸¹ Vgl. Fachinformation Tranxilium® 5 mg/10 mg/20 mg, Sanofi (2015).

⁴⁸² Vgl. BAREGGI / PIROLA / TRUCI (1988), 561-562.

⁴⁸³ Vgl. Fachinformation Valium® 5 mg Tabletten/Valium® 10 mg Tabletten, Roche (2013).

⁴⁸⁴ Vgl. MATTILA / LARNI (1980), 353-374, sowie BAREGGI / PIROLA / TRUCI (1988), 371-375.

⁴⁸⁵ Vgl. Fachinformation Dalmadorm® MEDA Pharma GmbH &Co. KG (2013).

⁴⁸⁶ Vgl. CLARK / JUE / DAWSON (1986), 500-516.

⁴⁸⁷ Vgl. GREENBLATT (1981), 89-105.

⁴⁸⁸ Vgl. Fachinformation Noctamid®, Bayer (2015).

⁴⁸⁹ Vgl. JOCHEMSEN / BREIMER (1984) 60-79, sowie DESILVA / PUGLISI (1970), 1725-1736.

⁴⁹⁰ Vgl. GIELSDORF / MOLZ / HAUSLEITER (1986), 205-210.

⁴⁹¹ Vgl. REY / DELAUNEY / PONS (1991), 355-357.

⁴⁹² Vgl. KANGAS / LISALO / KANTO / LEHTINEN / PYNNÖNEN / SALMINEN / SILLANPÄÄ / SYVÄLAHTI (1979), 163-170.

⁴⁹³ Vgl. ALVAN / ODAR-CEDERLÖF (1978), 49.

⁴⁹⁴ Vgl. LINDE / SCHNEIDER (1992), 13.

6.3.3.2 Metabolisierung

Benzodiazepine unterliegen einem hohen First-Pass-Effekt und werden in der Leber stark metabolisiert. Zu den Phase-1-Reaktionen, die durch unterschiedliche CYP-Enzyme katalysiert werden, gehört beispielsweise die N1-Desalkylierung, C3-Hydroxylierung und Reduktion der C7-Nitrogruppe. Anschließend findet, während der Phase-2-Reaktion, eine Glucuronidierung und Acetylierung statt. Die nachfolgende Tabelle soll einen Überblick darüber geben, welches CYP-Enzym für die Verstoffwechselung der einzelnen Benzodiazepine verantwortlich ist (Tabelle 6.9). Es ist deutlich zu erkennen, dass CYP3A4 das wichtigste Enzym für den Metabolismus der Benzodiazepine ist. Diese Erkenntnisse sind insbesondere für etwaige Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen oder Polymorphismen von Bedeutung.

Tabelle 6.9: Metabolisierung der einzelnen Benzodiazepine

Substanz	Metabolisierung über
Alprazolam	CYP3A4 ⁴⁹⁵
Bromazepam	CYP3A4 ⁴⁹⁶
Brotizolam	CYP3A4 ⁴⁹⁷
Chlordiazepoxid	CYP3A4 ⁴⁹⁸
Clonazepam	CYP3A4 ⁴⁹⁹
Diazepam	CYP2C19, CYP3A4 ⁵⁰⁰
Flunitrazepam	
Flurazepam	CYP3A4, CYP2C19 ⁵⁰¹
Lorazepam	-
Lormetazepam	-
Medazepam	
Midazolam	CYP3A4 ⁵⁰²
Nitrazepam	CYP3A4, CYP2D6 ⁵⁰³
Oxazepam	- ⁵⁰⁴
Prazepam	
Temazepam	
Triazolam	CYP3A4 ⁵⁰⁵

⁴⁹⁵ Vgl. Fachinformation Tafil® 0,5/1,0 mg Tabletten Pfizer (2014) sowie BEYER (1990), 40.

⁴⁹⁶ Vgl. DESILVA / BEKERSKY / BROOKS (1974), 1440-1445, sowie ALLEN / GALLOWAY / EHSANULLAH (1984), 321-326.

⁴⁹⁷ Vgl. JOCHEMSEN / WESSELMAN / VAN BOXTEL / HERMANS / BREIMER (1983), 291-297.

⁴⁹⁸ Vgl. Fachinformation Librium® Tabs 25 mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013).

⁴⁹⁹ Vgl. Produktinformation Klonopin® Roche.

⁵⁰⁰ Vgl. KAPLAN / JACK / ALEXANDER / WEINFELD (1973), 1789-1796.

⁵⁰¹ Vgl. COOPER / DROLET (1982), 757-760.

⁵⁰² Vgl. HEIZMANN / ZIEGLER (1981), 2220-2223.

⁵⁰³ Vgl. KENNY / KAFETZ / COX (1984), 296-297.

⁵⁰⁴ Vgl. LADER (1978), 89.

⁵⁰⁵ Vgl. PAKES (1981), 81-110.

6.3.3.3 Eliminierung

Hinsichtlich der Eliminationshalbwertszeiten bietet es sich an, die Halbwertszeit von Muttersubstanz und aktivem Metabolit getrennt voneinander zu betrachten. Während in manchen Fällen die Muttersubstanz allein für die Wirkung verantwortlich ist, wird in anderen Fällen die Wirksamkeit maßgeblich durch den aktiven Metaboliten bestimmt. Die Eliminationshalbwertszeiten sind bei den Benzodiazepinen von besonderer Bedeutung, sind sie doch dafür verantwortlich, in welchem Indikationsgebiet die Substanz Verwendung findet. Die anellierten Derivate Alprazolam, Triazolam und Midazolam haben eine besonders kurze Halbwertszeit und sind somit zur Behandlung von Einschlafstörungen gut geeignet.

Tabelle 6.10: Halbwertszeiten der Benzodiazepine und ihrer aktiven Metaboliten

Substanz	Halbwertszeit Muttersubstanz	Halbwertszeit des aktiven Metaboliten	Halbwertszeit (h) gesamt
Adinazolam			1.5-3 ⁵⁰⁶
Alprazolam			12-15 ⁵⁰⁷
Bromazepam			(8-)20 ⁵⁰⁸
Brotizolam	4,4 ⁵⁰⁹	9,5 ⁵¹⁰	3-8 ⁵¹¹
Camazepam			6.4-10.5 ⁵¹²
Chlordiazepoxid		Demoxepam: 45 Oxazepam: 50-100 ⁵¹³	5-30 ⁵¹⁴
Clobazam	18 ⁵¹⁵	50 ⁵¹⁶	
Clonazepam			30-40 ⁵¹⁷
Clorazepat			20-80 ⁵¹⁸
Clotiazepam			4.6-10 ⁵¹⁹ /5-6 ⁵²⁰
Diazepam			20-80 ⁵²¹
Estazolam			10-24 ⁵²²
Etizolam			3.4-6.2 ⁵²³

⁵⁰⁶ Vgl. PENG (1984), 1173-1175, sowie FRASER / ISNER / BRYAN (1993), 427-431.

⁵⁰⁷ Vgl. BEYER (1990), 41.

⁵⁰⁸ Vgl. RAAFLAUB / SPEISER-COUROISIER (1974), 1841-1844.

⁵⁰⁹ Vgl. BECHTEL / WAYJEN / VAN DEN ENDE (1986), 575-578.

⁵¹⁰ Vgl. BECHTEL / WAYJEN / VAN DEN ENDE (1986), 575-578.

⁵¹¹ Vgl. JOCHEMSEN / WESSELMAN / VAN BOXTEL / HERMANS / BREIMER (1983), 291-297.

⁵¹² Vgl. LEGHEAND / CUISINAUD / BERNARD / RIOTTE / SASSARD (1982), 752-756.

⁵¹³ Vgl. BEYER (1990), 133.

⁵¹⁴ Vgl. Fachinformation Librium® Tabs 25 mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, October 2013.

⁵¹⁵ Vgl. BROGDEN / HEEL / SPEIGHT / AVERY (1980), 161.

⁵¹⁶ Vgl. BROGDEN / HEEL / SPEIGHT / AVERY (1980), 161.

⁵¹⁷ Vgl. Produktinformation Klonopin® Roche.

⁵¹⁸ Vgl. Fachinformation Tranxilium® 5 mg / 10 mg / 20 mg, Sanofi (2015).

⁵¹⁹ Vgl. OCHS / GREENBLATT / KNÜCHEL (1986), 89, sowie BENVENUTI / BOTTA / BROGGINI / GAMBARO / LODI / VALENTI (1989), 617-619.

⁵²⁰ Vgl. ARENDT / OCHS / GREENBLATT (1982), 453.

⁵²¹ Vgl. KAPLAN / JACK / ALEXANDER / WEINFELD (1973), 1789-1796.

⁵²² Vgl. ALLEN / GREENBLATT / ARNOLD (1979), 267-274.

Flunitrazepam	19	8-Amino-Verbindung: 23 N1-Desmethylflunitrazepam: 31 ⁵²⁴	16-35 ⁵²⁵
Flurazepam	3,1 ⁵²⁶	32-100 ⁵²⁷	
Halazepam	34,7 ⁵²⁸	57,9 ⁵²⁹	
Ketazolam			>50 ⁵³⁰
Loprazolam			6,3 ⁵³¹
Lorazepam			12 ⁵³²
Lormetazepam			10-15 ⁵³³
Medazepam			2-5 ⁵³⁴
Metaclazepam			12-20 ⁵³⁵
Midazolam			1.5-2.5 ⁵³⁶
Nitrazepam	6,5 ⁵³⁷		25-30 ⁵³⁸
Oxazepam			4-20 ⁵³⁹
Pinazepam			10-15 ⁵⁴⁰
Prazepam		Norprazepam: 50-80 ⁵⁴¹	>120 ⁵⁴²
Quazepam			25-41 ⁵⁴³
Temazepam	1 ⁵⁴⁴		3.5-18.4 ⁵⁴⁵
Tetrazepam			10-20
Triazolam			2-4 ⁵⁴⁶

⁵²³ Vgl. FRACASSO / CONFALONIERI / GARATTINI / CACCIA (1991), 181-185.

⁵²⁴ Vgl. BEYER (1990), 260.

⁵²⁵ Vgl. DAVIS / COOK (1981), 18-35, sowie Fachinformation Rohypnol® 1 mg, Filmtabletten, Roche, November 2012.

⁵²⁶ Vgl. KALES / BIXLER / SCHARF (1976), 576-583.

⁵²⁷ Vgl. ANDERJAN / FRITZ / MATERN (1980), 1944.

⁵²⁸ Vgl. CHUNG / HILBERT / GURAL / RADWANSKI / SYMCHOWICZ / ZAMPAGLIONE (1984), 838-842.

⁵²⁹ Vgl. CHUNG / HILBERT / GURAL / RADWANSKI / SYMCHOWICZ / ZAMPAGLIONE (1984), 838-842.

⁵³⁰ Vgl. DEBERDT (1981), 69-73, ANHALT/YOUNG/ROGINSKY (1980), 386-392, COHN/GOTTSCHALK (1980), 676-680, sowie RICKELS / CSANALOSI / GREISMAN (1980), 676-680.

⁵³¹ Vgl. BAREGGI / PIROLA / TRUCI (1988), 371-375, sowie JOCHEMSEN / VANRIJN / HAZELZET (1986), 53-61.

⁵³² Vgl. Fachinformation Ativan® Injection, Wyeth

⁵³³ Vgl. BABINSKY (1986), 7-9.

⁵³⁴ Vgl. JOCHEMSEN / BREIMER (1984) 60-79.

⁵³⁵ Vgl. Fachinformation Talis®.

⁵³⁶ Vgl. DUNNDEE / HALLIDAY / HARPER (1984), 519-543.

⁵³⁷ Vgl. RIEDER (1965), 1134.

⁵³⁸ Vgl. KANGAS / KANTO / SIIRTOLA (1977), 74-79, sowie RIEDER (1973), 212-218.

⁵³⁹ Vgl. IMLAH (1978), 96.

⁵⁴⁰ Vgl. Fachinformation Domar®.

⁵⁴¹ Vgl. KÖLLE (1981), 874.

⁵⁴² Vgl. Fachinformation Demetrim®/Mono Demetrim®, Pfizer, Dezember 2014

⁵⁴³ Vgl. JOCHEMSEN / BREIMER (1984), 60-79.

⁵⁴⁴ Vgl. TSE / BALLARD / JAFFE (1982), 311-312.

⁵⁴⁵ Vgl. SCHWARZ (1979), 23S-29S.

⁵⁴⁶ Vgl. EBERTS / PHILIPOPOULOS / REINEKE (1981), 81-93.

6.4 Markterfolg der Benzodiazepine

Die Verordnungszahlen der Benzodiazepine sind seit einem Höhepunkt 1968 stark rückläufig. Daran ändert auch der Markteintritt des ersten Diazepam-Generikums 1979⁵⁴⁷ nur wenig. Dies ist vor allem darin begründet, dass mittlerweile "bessere" Arzneistoffe mit vergleichbarer Wirkung gefunden wurden, die weniger Nebenwirkungen und vor allem keine Gefahren der Toleranz oder der Abhängigkeit mit sich bringen.

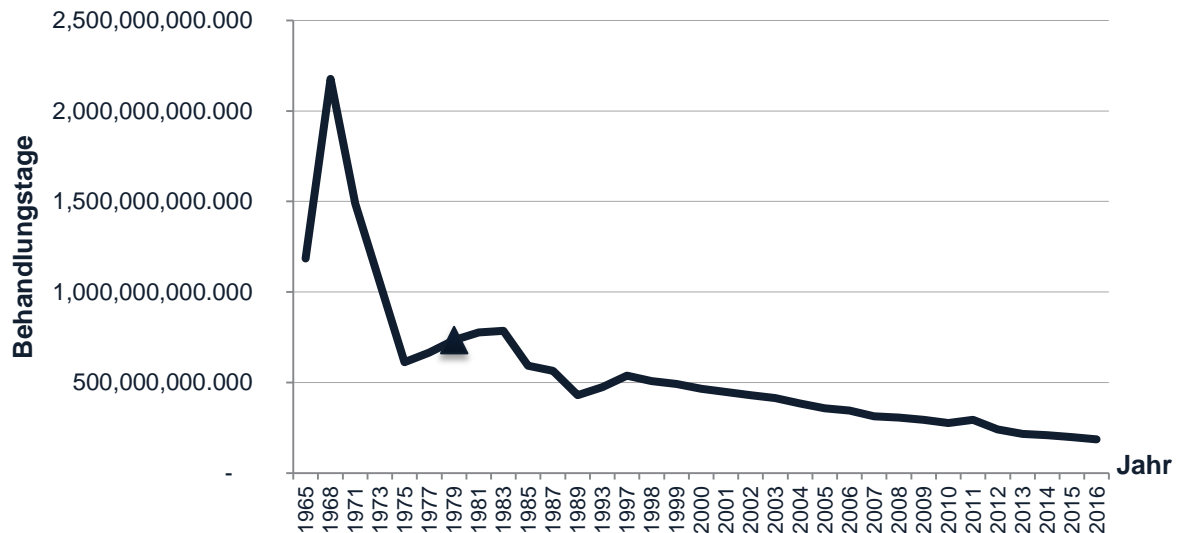


Abbildung 6.2: Behandlungstage aller Benzodiazepine kumuliert 1965 - 2016⁵⁴⁸

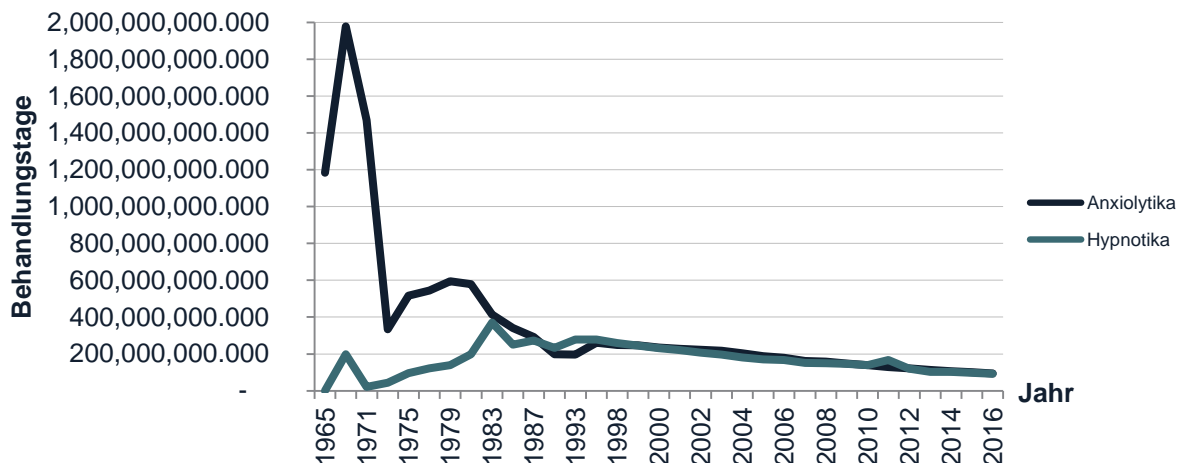


Abbildung 6.3: Totaler Absatz von Anxiolytika und Hypnotika⁵⁴⁹

⁵⁴⁷ Der generische Markteintritt ist in der Graphik durch ein Dreieck gekennzeichnet worden.

⁵⁴⁸ Vgl. QUINTILESIMSTM Daten Benzodiazepine 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Betrachtet man innerhalb dieser Arzneistoffklasse die Verordnungen der Anxiolytika und Hypnotika, so ergibt sich ein interessantes Bild. Bis 1981 dominieren Anxiolytika den Benzodiazepinmarkt deutlich. Während 1971 noch knapp 100% auf Anxiolytika entfallen, wächst der Marktanteil der Hypnotika stetig an, sodass sich 1989 beide Kurven annähern. Ab 1989 werden beide Arzneistoffklassen in etwa gleich häufig verwendet. Der insgesamt rückläufige Trend kann auch anhand relativer Daten beobachtet werden:

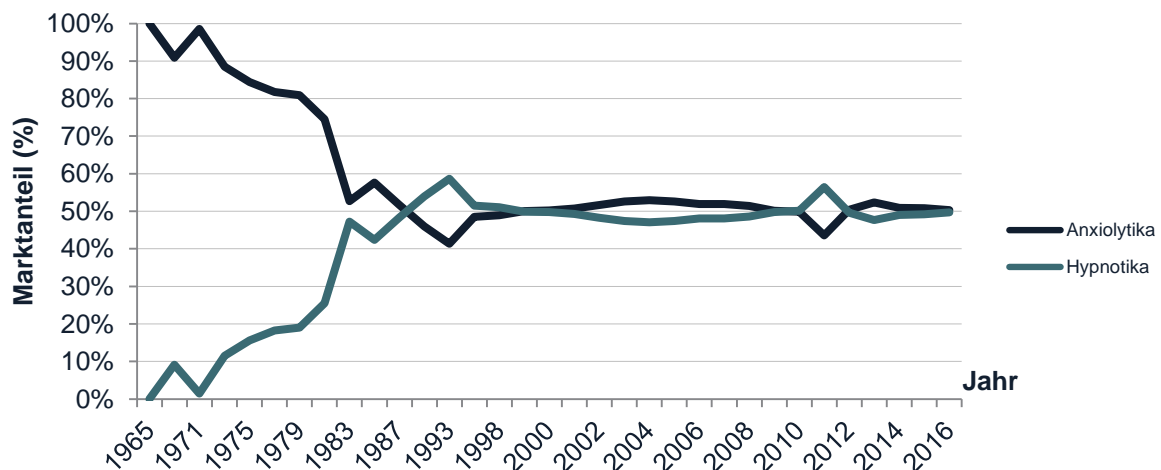


Abbildung 6.4: Relativer Absatz Anxiolytika und Hypnotika 1965 - 2016⁵⁵⁰

In der Arzneistoffklasse der Benzodiazepine lässt sich retrospektiv bei elf Arzneistoffen eine deutliche Verbesserung gegenüber auf dem Markt befindlichen Substanzen feststellen. Hinsichtlich der Pharmakodynamik sind dies Diazepam, Nitrazepam, Brotizolam und Lorazepam, da die Potenz schrittweise erhöht werden konnte. Somit konnte Diazepam beispielsweise geringer dosiert werden als Chlordiazepoxid.

Betrachtet man die Pharmakokinetik ergibt sich, dass unterschiedliche Derivate sich durch unterschiedliche Halbwertszeiten auszeichnen. Vergleicht man die Durchbruchinnovation Chlordiazepoxid mit der Folgesubstanz Medazepam so fällt auf, dass Medazepam eine längere Halbwertszeit aufweist. Retrospektiv muss sowohl eine Verkürzung als auch eine Verlängerung der Halbwertszeit als Fortschritt angesehen werden, da sich hierdurch eine bessere Therapie in unterschiedlichen Indikationsgebieten eröffnet hat: Während eine lange Halbwertszeit insbesondere bei chronischen Erkrankungen gewünscht ist, so ist eine kurze Halbwertszeit beispielsweise bei Einschlafstörungen vorteilhaft.

⁵⁴⁹ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Benzodiazepine 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

⁵⁵⁰ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Benzodiazepine 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Tabelle 6.11: Übersicht der wichtigsten Benzodiazepine und deren Vor- und Nachteile

Substanz	Jahr	Verbesserung hinsichtlich	
Chlordiazepoxid	1960	Erstes wirksames Benzodiazepin	
Diazepam	1963	Pharmakodynamik	Potenter als Chlordiazepoxid
Oxazepam	1965	Pharmakokinetik	Pharmakokinetische Vorteile
Nitrazepam	1965	Pharmakodynamik	Potenter als Diazepam, besser steuerbar aufgrund fehlender aktiver Metabolite
Medazepam	1968	Pharmakokinetik	Lange Halbwertszeit und somit zur Behandlung chronischer Erkrankungen besonders geeignet
Bromazepam	1970	Klinisch	In der Behandlung der Angst klinisch dem Diazepam überlegen
Clonazepam	1976	Indikation	Neue Indikation: Epilepsie
Lorazepam	1977	Pharmakodynamik	Hohe Rezeptoraffinität
Tetrazepam	1981	Indikation	Muskelrelaxans ohne ausgeprägte Tagessedation
Midazolam	1984	Pharmakokinetik	Außerordentlich schneller Wirkeintritt
Brotizolam	1985	Pharmakodynamik	Potenz

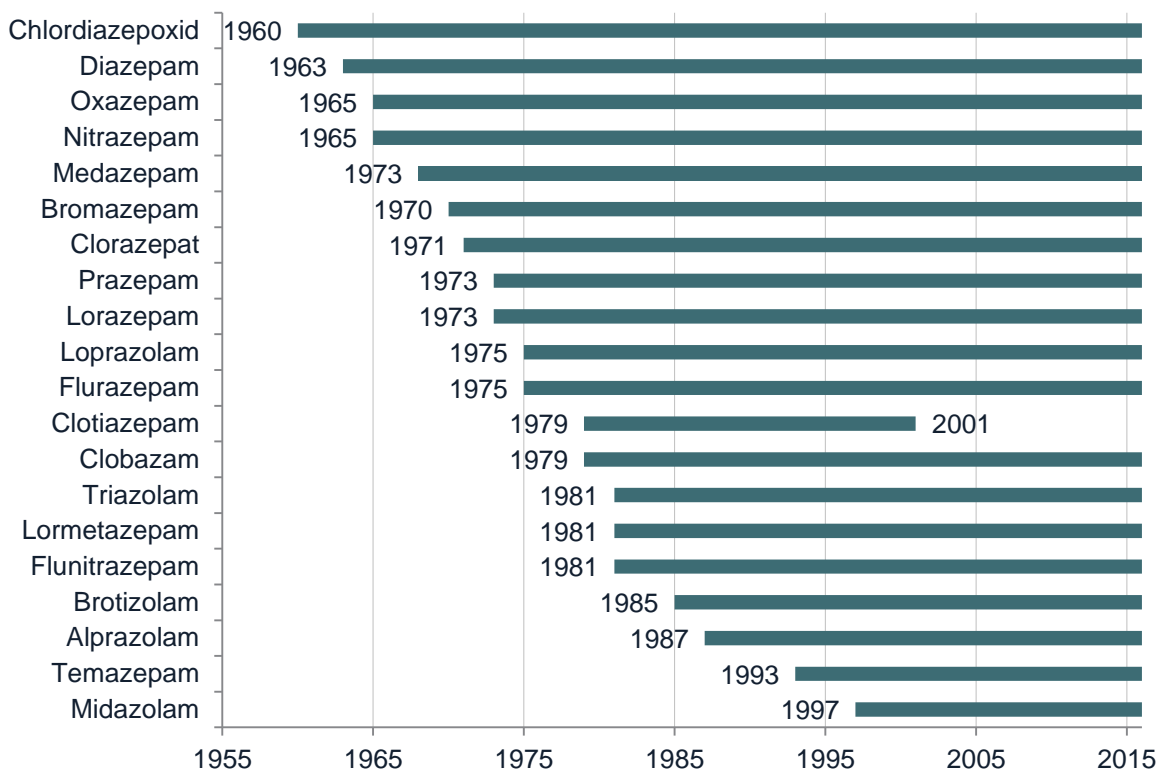


Abbildung 6.5: Lebenszyklus einzelner Benzodiazepine

Nachfolgend sollen nun der Markterfolg der einzelnen Benzodiazepin-Derivate untersucht und entscheidende Kriterien für den Markterfolg identifiziert werden. Dabei werden

anxiolytische und hypnotische Benzodiazepine aufgrund ihrer unterschiedlichen Indikationen getrennt voneinander betrachtet. Auf die Benzodiazepine Clonazepam und Tetrazepam wird nicht weiter eingegangen, da ihnen aufgrund ihres besonderen Einsatzgebietes per se ein innovativer Charakter unterstellt werden kann.

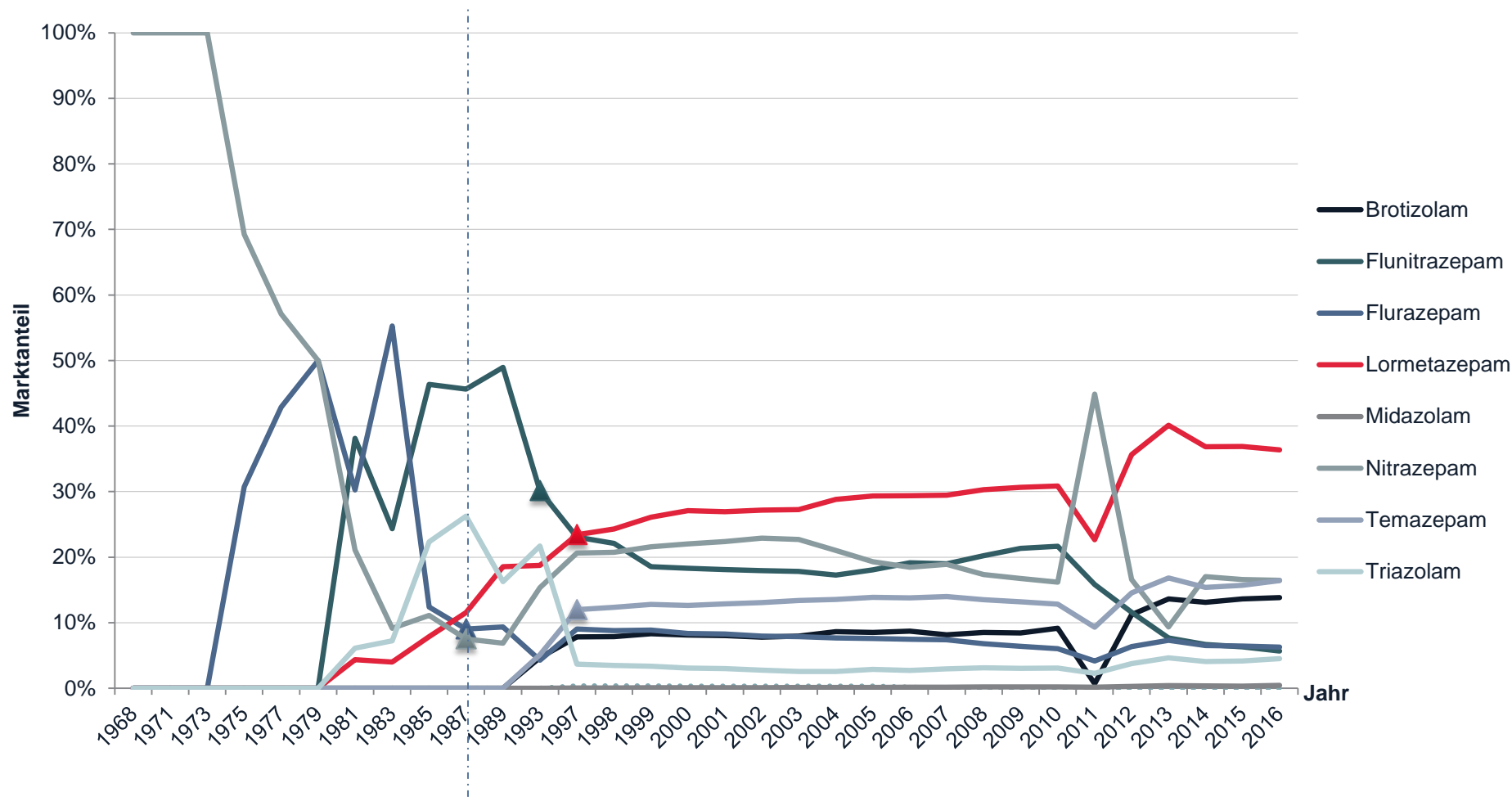


Abbildung 6.6: Relativer Absatz der Benzodiazepine mit ATC-Code N05AB (Hypnotika)⁵⁵¹

⁵⁵¹ QUINTILESIMS™ Daten Benzodiazepine 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Tabelle 6.12: Vergleich der Benzodiazepine im ATC-Code N05AB hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik

Arzneistoff	Gruppe	Dauer der Wirkung	Markteinführung DE	DDD	t_{max} (h)	BV (%)	HWZ (h)	aktive Metaboliten (klinisch relevant)	Wirkeintritt (min)
Brotizolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1985	0,25 mg	0,75	70	5	nein	
Cinolazepam	Hypnotikum								
Estazolam	Hypnotikum	mittellangwirksam		3 mg					
Flunitrazepam	Hypnotikum	mittellangwirksam	1979	1 mg	1.21	85	25,5	nein	25
Flurazepam	Hypnotikum	langwirksam	1970	30mg	2	83		ja	
Loprazolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1987	1 mg	3,55	80	6,3		30
Lormetazepam	Hypnotikum	kurzwirksam-mittellangwirksam	1980	1 mg	1,5	80	13,6	nein	
Midazolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1984	15 mg	0,5	36			15
Nitrazepam	Hypnotikum	langwirksam	1965	5 mg	1.4	73,5	27	nein	
Quazepam	Hypnotikum	langwirksam		15 mg	2,5				
Temazepam	Hypnotikum	mittellangwirksam	1980	20 mg	0,83		11	nein	45
Triazolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1979	0,25 mg	1,35	90	2.3		22,5

Arzneistoff	Gruppe	Dauer der Wirkung	Markteinführung DE	DDD	tmax (h)	BV (%)	HWZ (h)	aktive Metaboliten (klinisch relevant)	Wirkeintritt (min)
Brotizolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1985	0,25 mg	+	++	+	-	
Cinolazepam	Hypnotikum								
Estazolam	Hypnotikum	mittellangwirksam		3 mg					
Flunitrazepam	Hypnotikum	mittellangwirksam	1979	1 mg	++	++++	++++	-	+++
Flurazepam	Hypnotikum	langwirksam	1970	30 mg	+++	++++	+	+	
Loprazolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1987	1 mg	++++	+++	++		+++
Lormetazepam	Hypnotikum	kurzwirksam-mittellangwirksam	1980	1 mg	++	+++	+++	-	
Midazolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1984	15 mg	+	+			++
Nitrazepam	Hypnotikum	langwirksam	1965	5 mg	++	+++	++++	-	
Quazepam	Hypnotikum	langwirksam		15 mg	+++				
Temazepam	Hypnotikum	mittellangwirksam	1980	20mg	+		+++	-	+++
Triazolam	Hypnotikum	kurzwirksam	1979	0,25 mg	++	++++	+		+
					+ <1 ++ 1-2 +++2-2,9 ++++>3	+ <50% ++ 50 – 70% +++ 71-80% ++++>80%	+ <5 ++ 5-10 +++10-20 ++++>20	+ = ja - = nein	+ < 10 min ++ 10-20min +++ > 20min

6.4.1 Hypnotika

Nitrazepam hatte von 1968 bis 1979 den größten Marktanteil unter den Benzodiazepinen, die bei Schlafstörungen indiziert sind, inne. Dieser sank jedoch kontinuierlich, bis es 1981 von Flurazepam und Flunitrazepam überholt wurde. Während sich die Absatzzahlen von Flunitrazepam in den folgenden Jahren positiv entwickelten, verlor Flurazepam schon bald wieder an Marktbedeutung. Anders als alle anderen Vertreter dieser Klasse unterlag der Marktanteil Lormetazepams keinen großen Schwankungen, sondern konnte kontinuierlich wachsen.

Nitrazepam, das bereits 1965 ausgeben wurde, war zunächst das beliebteste Benzodiazepin in diesem Indikationsgebiet. Zum Zeitpunkt seiner Markteinführung waren nur Chlordiazepoxid, Diazepam sowie Oxazepam erhältlich. Diesen gegenüber führte Nitrazepam zu Verbesserungen, da es potenter als Diazepam war und aufgrund fehlender aktiver Metabolite besser steuerbar war. Seine lange Halbwertszeit von 27 Stunden dürfte jedoch von Nachteil gewesen sein. Nitrazepam war das erste Benzodiazepin der N05AB – Hypnotika.

Flunitrazepam gehört zu den potentesten Vertretern seiner Klasse und zeigt ebenfalls einen schnellen Wirkeintritt bei langer Halbwertszeit. Sein Absatz war ab 1989 rückläufig, eine weitere starke Reduktion des Absatzes erfuhr es 2011, als es dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt wurde.

Während die Verordnungszahlen der meisten Benzodiazepine über die Jahre hinweg konstant geblieben sind, konnten die relativen Marktanteile von Lormetazepam und Temazepam steigen. Heute ist Lormetazepam das beliebteste Benzodiazepin mit einem Marktanteil von 36%. Am zeithäufigsten wird Temazepam verwendet (16% Marktanteil). Beide Arzneistoffe sind 1980 auf den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt worden und verhalten sich in ihrer Pharmakokinetik ähnlich. Sowohl Lormetazepam als auch Temazepam gehören zu den mittellang wirksamen Benzodiazepinen, deren Halbwertszeiten 13,6 bzw. 11 Stunden betragen. Lormetazepam ist jedoch wesentlich potenter⁵⁵² als Temazepam.

Diese vier Benzodiazepine des ATC-Codes N05AB haben eine wichtige Gemeinsamkeit. Sie werden alle zu nicht aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Dies erleichtert die Steuerung und die Anwendbarkeit der Benzodiazepine.

Zur Behandlung der Einschlafstörungen sind jedoch Triazolam und Brotizolam theoretisch am besten geeignet. Beide Substanzen zeichnen sich durch einen schnellen Wirkeintritt und eine kurze Halbwertszeit aus. Diese Eigenschaften führen dazu, dass die Wirkung schnell

⁵⁵² 1 mg Lormetazepam entsprechen 20 mg Temazepam.

eintritt, jedoch nicht bis in den frühen Morgen andauert, sodass der Patient ausgeruht aufstehen kann, ohne nachwirkende Effekte des Benzodiazepins zu verspüren.

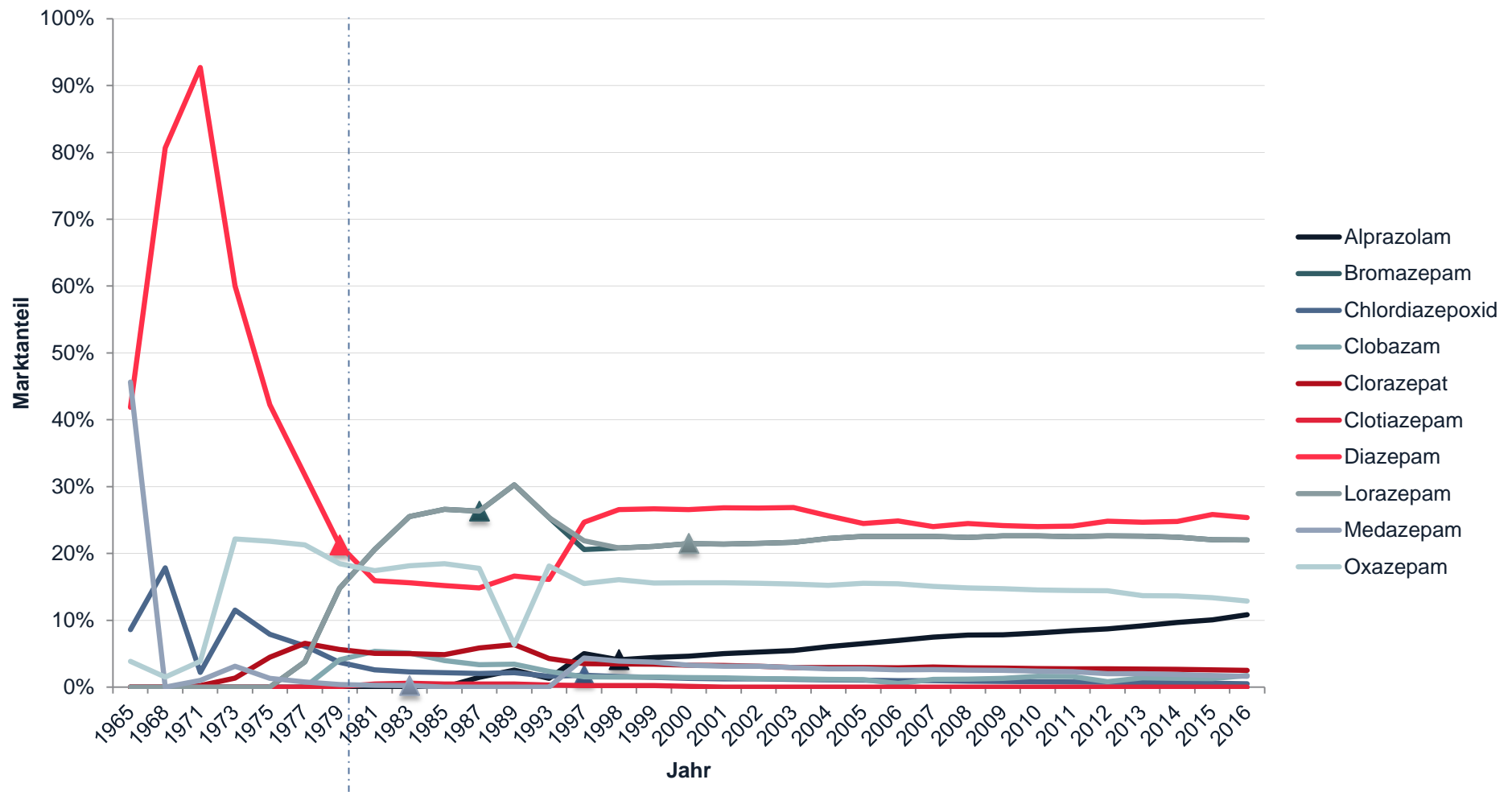


Abbildung 6.7: Relativer Absatz der Benzodiazepine mit ATC-Code N05CD (Anxiolytika)⁵⁵³

⁵⁵³ QUINTILESIMS™ Daten Benzodiazepine 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Tabelle 6.13: Vergleich der Benzodiazepine im ATC-Code N05CD hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik

Arzneistoff	Dauer der Wirkung	Markteinführung in D	DDD	t _{max} (h)	BV (%)	HWZ	aktive Metaboliten (klinisch relevant)	Wirkeintritt (min)
Adinazolam	kurzwirksam			0,875		2,25	ja	
Alprazolam	kurzwirksam-mittellangwirksam	1981	1 mg	1,5	90	13,5	ja	
Bromazepam	mittellangwirksam	1976	10 mg	1,5	84	11,9		
Camazepam			30 mg		90			
Chlordiazepoxid	langwirksam	1960	30 mg	1,5	100	17,5	ja	
Clobazam	mittellangwirksam	1983	20 mg	2,5	87	34	ja	
Clorazepat	langwirksam		20 mg	0,75		45	ja	
Clotiazepam								
Cloxazolam								
Delorazepam	langwirksam			1,15	78		ja	180
Diazepam	langwirksam	1963	10 mg	1	77,5	48	ja	30
Etizolam								
Fludiazepam			0.75 mg					
Halazepam	langwirksam		0,1 mg	2		46,3	ja	
Ketazolam	langwirksam					50	ja	
Lorazepam	mittellangwirksam	1977	2,5 mg	1,75	92,05	15		25
Medazepam	langwirksam	1968	20 mg	1,5	62,5	65	ja	
Metaclazepam		1988		0,83	50	16	ja	
Nimetazepam	mittellangwirksam		15 mg		100	22	ja	
Nordazepam	langwirksam							
Oxazepam	kurzwirksam	1965	50 mg	3	92,8	11,4	nein	
Pinazepam				2,5			ja	
Prazepam	langwirksam	1972	30 mg	2,2			ja	

Arzneistoff	Dauer der Wirkung	Markteinführung in D	DDD	t _{max} (h)	BV (%)	HWZ	aktive Metaboliten	Wirkeintritt (min)
Adinazolam	kurzwirksam			+		+	+	
Alprazolam	kurzwirksam-mittellangwirksam	1981	1 mg	++	++++	+	+	
Bromazepam	mittellangwirksam	1976	10 mg	++	++++	+		
Camazepam			30 mg		++++			
Chlordiazepoxid	langwirksam	1960	30 mg	++	++++	++	+	
Clobazam	mittellangwirksam	1983	20 mg	+++	++++	+++	+	
Clorazepat	langwirksam		20 mg	+		+++	+	
Clotiazepam								
Cloxazolam								
Delorazepam	langwirksam			++	+++		+	+++
Diazepam	langwirksam	1963	10 mg	+	+++	+++	+	++
Etizolam								
Fludiazepam			0.75 mg					
Halazepam	langwirksam		0,1 mg	++		+++	+	
Ketazolam	langwirksam					+++	+	
Lorazepam	mittellangwirksam	1977	2,5 mg	++	++++	+		+
Medazepam	langwirksam	1968	20 mg	++	++	++++	+	
Metaclazepam		1988		+	+	++	+	
Nimetazepam	mittellangwirksam		15 mg		++++	++	+	
Nordazepam	langwirksam							
Oxazepam	kurzwirksam	1965	50 mg	++++	++++	+	-	
Pinazepam				++			+	
Prazepam	langwirksam	1972	30 mg	++			+	
				+<1 ++ 1-2 +++ 2-2,9 ++++ >3	+<50% ++ 51 – 70% +++ 71-80% ++++ >80%	+ <15 ++ 16-30 +++ 31-50 ++++ >50	+ = ja - = nein	+ < 29 min ++ 30-90min +++ > 90min

6.4.2 Anxiolytika

Im ATC-Code N05AC hat sich die Beliebtheit der Benzodiazepine von 1965 bis heute nicht verschoben. Damals wie heute ist Diazepam das beliebteste Benzodiazepin zur Behandlung von Angsterkrankungen. Zu Beginn der Benzodiazepin-Ära entwickelte sich Diazepam als die erste Schrittinovation dramatisch. Innerhalb von nur wenigen Jahren konnte sie die Durchbruchsinnovation Chlordiazepoxid nahezu vollständig vom Markt verdrängen und einen Marktanteil von bis zu 93% einnehmen. Auch wenn dieser Marktanteil rückläufig war, da andere, neu eingeführte Vertreter ihm Marktanteile entziehen konnte, so blieb es doch das beliebteste Benzodiazepin bis 1981. In diesem Jahr gelang es dem 1977 eingeführten Lorazepam, Diazepam einzuholen. 1997 drehte sich dieser Trend wieder. Bis heute folgt dem Diazepam Lorazepam als das zweitbeliebteste Derivat. Während Diazepam tendenziell rückläufigen Absätzen während des gesamten Produktlebenszyklus unterlag, wuchs der Marktanteil von Lorazepam kontinuierlich.

Bei Diazepam handelt es sich um die erste Schrittinovation, die ab 1963 von Roche vermarktet wurde. Es war der Durchbruchsinnovation Chlordiazepoxid überlegen und konnte insbesondere durch seine gute Wirksamkeit überzeugen. Diazepam gehört zu den langwirksamen Benzodiazepinen, das jedoch potenter als beispielsweise das später vermarktete Oxazepam ist und schneller im Plasma anflutet. Dies macht Diazepam zu einem dem Oxazepam überlegenen Arzneistoff in der Behandlung von akuten Angst- und Panikattacken. Der größte Unterschied dieser beiden Substanzen liegt in ihren Halbwertszeiten. Während Diazepam eine Halbwertszeit von 48 Stunden hat, so ist die des Oxazepams mit nur 11 Stunden wesentlich kürzer. Geht man von Angsterkrankungen als chronischen Krankheiten aus, so bietet sich die Anwendung von Diazepam an, da Dosierungsintervalle verkürzt werden können, was letztlich einen Compliancevorteil für den Patienten bedeutet.

Anders als bei Diazepam handelt es sich bei Lorazepam um ein mittellang wirksames Benzodiazepin mit einer Halbwertszeit von 15 Stunden. Es war der dritte Arzneistoff seiner Klasse, der sich durch eine deutliche Verbesserung auszeichnete, da es allen übrigen Derivaten hinsichtlich seiner Rezeptoraffinität überlegen war. Eine weitere Ursache für die Beliebtheit des Lorazepams darf die Entwicklung einer weiteren Formulierung gewesen sein. Unter dem Fertigarzneimittelnamen Tavor[®] Expidet wurde 1986 ein Lorazepam-haltiges Arzneimittel entwickelt, das den Wirkstoff in lyophilisierter Form enthält. Sobald die Arzneiform mit Flüssigkeit in Kontakt kommt, löst sie sich auf, wodurch Non-Compliance durch Zurückhalten im Mund verhindert werden kann. Ebenso wird ein schnellerer Wirkeintritt postuliert, dieser konnte jedoch nicht eindeutig belegt werden. Die Darreichungsform bietet zudem Vorteile für Patienten mit Schluckbeschwerden.

Vergleicht man die Marktanteile der einzelnen Benzodiazepinderivate, so fällt auf, dass die Durchbruchinnovation Chlordiazepoxid im Zeitraum von 1971 bis heute keine nennenswerten Marktanteile mehr verzeichnen konnte, sich also nicht am Markt durchgesetzt hat. Es ist jedoch bis heute erhältlich und verschreibungsfähig. Ein weiterer interessanter Faktor ist, dass die ersten drei Schrittinnovationen die bis heute beliebtesten Substanzen ihrer Arzneistoffklasse sind. Dies legt den Schluss nahe, dass sich bevorzugt frühe Schrittinnovationen auf dem Markt durchsetzen können, da zu diesem Zeitpunkt noch offene Marktpositionen bestehen und der Lebenszyklus der Innovation noch am Anfang steht.

Wie jedoch auch die Beispiel von Clonazepam und Tetrazepam deutlich machen, sind neben den Schrittinnovationen, die einen Mehrwert innerhalb der Therapie der zugrunde gelegten Indikation mit sich bringen, auch weitere Innovationen oder Derivate nötig, die aufgrund unterschiedlicher Pharmakokinetik Nischen oder andere Anwendungsgebiete besetzen können.

7. Betablocker

7.1 Die Entwicklung der ersten Betablocker⁵⁵⁴

Im Jahre 1936 erhielten Sir Henry Hallett Dale (1875–1968) und Otto Loewi (1873–1961) den Nobelpreis für Medizin. Sie hatten das Adrenalin und seine Rolle bei der Übertragung von sympathischen Reizen entdeckt. Der US-amerikanische Pharmakologe Raymond Ahlquist (1914–1983) veröffentlichte 1948 Ergebnisse seiner Studien an adrenergen Rezeptoren. Er hatte Versuche mit unterschiedlichen Sympathomimetika, wie Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin an den Rezeptoren der Blutgefäße sowie des Herzens durchgeführt und stellte fest, dass diese Substanzen unterschiedliche Effekte besaßen. Einige stimulierten das Myokard, andere hingegen führten zur Vasokonstriktion der Blutgefäße und wieder andere zur Vasodilatation. Aus diesen Beobachtungen schloss Ahlquist, dass zwei unterschiedliche adrenerge Rezeptoren existierten, die er Alpha- und Beta-Adrenozeptoren nannte. Die Stimulation der alpha-Adrenozeptoren führte zu einer exzitatorischen Antwort, Vasokonstriktion und Kontraktion von glatten Muskelzellen. Die Stimulation der Beta-Adrenozeptoren hingegen verursachten eine inhibitorische Antwort, Vasodilatation und Entspannung der Bronchial- und Muskelzellen.⁵⁵⁵

Etwa zehn Jahre nach der Entdeckung Ahlquists begann der britische Pharmakologe James Black (1924–2010), inspiriert von dieser Veröffentlichung, einen selektiven Antagonisten für den Beta-Adrenozeptor zu entwickeln. Dazu testete er zusammen mit seinem Kollegen John Stephenson unterschiedliche Stoffe. Bei der Recherche stießen die beiden auf einen Bericht aus dem Jahre 1956. In diesem beschrieben die Mitarbeiter der Lilly Research Laboratories C.E. Powell und I.H. Slater die Substanz Dichlorisoprenalin⁵⁵⁶, ein Analogon des Isoprenalins, das allerdings gegenteilige Effekte an Betarezeptoren zeigte, sie also blockierte statt stimulierte. Die Wirkungsweise des Dichlorisoprenalins war erstmals auf einem Symposium in Chicago 1957 vorgestellt worden. Weitere Veröffentlichungen folgten ein Jahr später und festigten die Annahme der antagonistischen Wirkweise des Dichlorisoproterenols an β -Rezeptoren.⁵⁵⁷

⁵⁵⁴ Die allgemeine Darstellung folgt, sofern nicht anders angegeben, MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 169-170 und QUIRKE (2006), 69-92.

⁵⁵⁵ Vgl. DEFREN (1988), 310, sowie MAEHLE (2004), 57-76 und MAEHLE / PRÜLL / HALLIWELL (2002), 637–641.

⁵⁵⁶ Im Dichlorisoproterenol, das als Lilly 20522 synthetisiert worden war, waren die beiden Hydroxylgruppen des Isoproterenols gegen Chloratome ausgetauscht worden. Vgl. hierzu SOLDAU / HÄRTFELDER / LEßENICH (1972), 178.

⁵⁵⁷ Vgl. DEFREN (1988), 311.

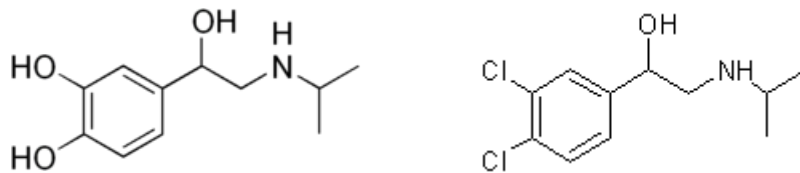


Abbildung 7.5: Struktur des Isoprenalins (links) und des Dichlorisoprenalins (rechts)

Aufgrund starker adrenerger Eigenwirkungen war Dichlorisoproterenol als Medikament ungeeignet. Es diente aber als Grundlage für weitere, von Black und Stephenson synthetisierte Derivate. Unter anderem wurde 1960 ein Wirkstoff namens ICI⁵⁵⁸ 38174 in Cheshire entwickelt, der anstelle der Chloratome einen anellierten Ring aufwies. ICI 38174 wirkte antagonistisch an den β -Rezeptoren des Myokards, wobei die α -Rezeptoren in der Peripherie nicht beeinflusst wurden. Diese Substanz mit dem INN Pronethanol wurde schließlich 1963 in den Markt eingeführt. Es handelte sich um den ersten selektiven β -Adrenozeptorenblocker.⁵⁵⁹

Pronethanol war somit der erste Vertreter der Klasse der Betablocker, der klinische Anwendung fand. Auch wenn die Substanz aufgrund ihrer karzinogenen Wirkung noch zu nebenwirkungsreich war und bald verbesserten Wirkstoffen weichen musste, kann sie doch als „Durchbruchsinnovation“ dieser Arzneistoffklasse bezeichnet werden.

In den darauf folgenden Jahren wandten sich zahlreiche Unternehmen der Synthese von Betablockern zu, sodass schon bald Derivate des Pronethanols Marktreife erlangten. 1967 schließlich schlug A. M. Lands die Einteilung in β_1 - sowie β_2 -selektive Substanzen vor. Betablocker waren mit dem Ziel entwickelt worden, Nebenwirkungen, die hauptsächlich an den Bronchien auftraten und dem Wirkmechanismen über β_2 -Adrenozeptoren zugeschrieben werden konnten, zu reduzieren.⁵⁶⁰ Erst retrospektiv wurden alle bekannten beta-antagonistischen Substanzen auf ihre Selektivität hin untersucht.

⁵⁵⁸ ICI steht für Imperial Chemical Industries, ein britisches Chemieunternehmen mit Sitz in London. Es wurde im Jahre 1999 mit Astra AB zu AstraZeneca zusammengeschlossen.

⁵⁵⁹ Vgl. STAPLETON (1997), AHLQUIST (1948), 586-588, FRISHMAN (2008), 934, sowie PRICHARD (1964), 1228.

⁵⁶⁰ Vgl. LANDS / ARNOLD / MCAULIFF / LUDUENA / BRAUN (1967), 597–598, sowie PRICHARD (1988), 8-18.

7.2. Weitere Vertreter der Betablocker

7.2.1 Propranolol

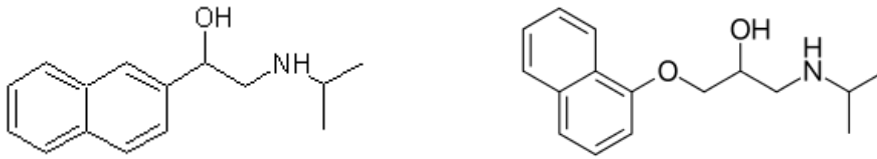


Abbildung 7.2: Strukturformeln von Pronethanol (links) und Propranolol (rechts)

Unter Variation der Seitenketten wurde weiter nach Substanzen gesucht, die Pronethanol in seiner Verträglichkeit überlegen waren. Crowther und Smith aus dem Labor Blacks wollten bei einer dieser Variationen ein β -Naphthol als Edukt verwenden. Da dies allerdings nicht verfügbar war, entschieden sie sich für das α -Naphthol. Auf diese Weise wurde die Substanz ICI 45 520, das Naphthyloxymethyl-Derivat des Pronethanols, im Jahre 1962 geboren. Sie erhielt später den Namen Propranolol. Es handelte sich hierbei, wie 1964 erstmals publiziert, um einen unselektiven β -Adrenozeptorenblocker, der sicherer und zehnfach potenter war als Pronethanol und im Gegensatz zu diesem keine karzinogene Wirkung zeigte.⁵⁶¹ Unter dem Namen Inderal[®] wurde er im Jahre 1965 erstmals in Großbritannien eingeführt. In Deutschland folgte die Einführung als Dociton[®] ein Jahr später, 1966. Das erste Indikationsgebiet des Propranolols war Angina pectoris, wobei die Hypertonie als späteres Haupteinsatzgebiet noch im selben Jahr von N.C. Prichard postuliert und kurz darauf von G. Schröder bestätigt wurde. Schon 1963 hatte Stock die Wirksamkeit bei Herzrhythmusstörungen, 1964 Prichard und Gillam eine Blutdrucksenkung, 1965 Suzman eine Minderung von Angstzuständen und 1966 Rabkin eine positive Beeinflussung der Migräne zeigen können, was das Anwendungsgebiet der Substanz sukzessive erweiterte.⁵⁶² Im Jahre 2008 wurde von der französischen Ärztin Léauté-Labrèze im Bordeaux University Hospital eine bemerkenswerte Beobachtung gemacht: bei Säuglingen, die an einem Hämangiom⁵⁶³ litten und aufgrund kardiovaskulärer Beschwerden mit Propranolol behandelt wurden, verringerte sich die Symptomatik der Erkrankung. Daraufhin folgten zahlreiche Studien an betroffenen Kindern, in denen die Wirksamkeit bestätigt werden konnte.⁵⁶⁴ Nach fünfjährigen Forschungsarbeiten zur Entwicklung eines kindgerechten Arzneimittels wurde im April 2014

⁵⁶¹ Vgl. BLACK / DUNCAN / SHANKS (1965), 577-578

⁵⁶² Vgl. WALKER (2011), 185, sowie DEFREN (1998), 314, BLACK (2010), 17, SOLDAU / HÄRTFELDER / LEBENICH (1972), 180, BLACK / DUNCAN / SHANKS (1965), 577-578 und HOFFMANN (1979), 7, sowie HOLLMANN (1984), 6.

⁵⁶³ Das Hämangiom ist ein gutartiger, vaskulärer Tumor, der insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern auftritt.

⁵⁶⁴ Vgl. LÉAUTÉ-LABRÈZE / DUMAS DE LA ROQUE / HUBICHE / BORALEVI / THAMBO / TAIBE (2008), 2649-2651, sowie PFEIFFER (2015).

Propranolol unter dem Fertigarzneimittelnamen Hemangiol[®] von der EMA europaweit zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome zugelassen.⁵⁶⁵

Propranolol wurde als zweiter Betablocker zur Therapie des Bluthochdrucks und der Angina pectoris eingeführt. Er war somit eine erste Weiterentwicklung des Pronethanols und die erste Schrittinovation auf diesem Gebiet. Noch heute dient Propranolol als Referenzsubstanz für alle unselektiven β -Blocker.

7.2.2 Pindolol

Zu einem der ersten vermarkteten Propranololderivate gehörte Pindolol, das bereits 1969 als LB 46 von der Sandoz AG patentiert und kurze Zeit später unter dem Fertigarzneimittelnamen Viskan[®] auf den deutschen Markt gebracht wurde. Pindolol ist, ebenso wie Propranolol, ein unselektiver β -Adrenozeptorblocker. Neben den antagonistischen, hat das Pindolol aber auch agonistische Effekte und wirkt adrenerg stimulierend. Diese sogenannte partielle agonistische Wirkung auf die Bronchialmuskulatur sollte bei Patienten mit COPD das Risiko für Bronchospasmen senken.⁵⁶⁶

Pindolol wird vor allem bei koronarer Herzkrankheit, tachykarden Herzrhythmusstörungen und hyperkinetischem Herzsyndrom angewandt, aber auch zur lokalen Senkung des Augeninnendruckes bei chronischem Weitwinkelglaukom wurde es verwendet.⁵⁶⁷ Heute ist Pindolol in Deutschland nur noch für die orale Therapie verfügbar. Es ist den übrigen Betablockern sowohl unter pharmakokinetischen als auch pharmakodynamischen Gesichtspunkten nicht überlegen.

7.2.3 Practolol

Im Jahre 1964 wurde Practolol (ICI 66082) von Dunlop und Shanks in der Forschungsabteilung von ICI in Alderley Park synthetisiert, wobei man sich an der Substanz MJ1999 orientiert hatte. Durch die Einführung des N-Isopropylrestes an Position 4' des Benzolringes gelang es erstmals, einen Arzneistoff zu entwickeln, der eine größere Aktivität am kardialen Rezeptor als an den vaskulären oder bronchialen β -Adrenozeptoren ausübte. Diese Erkenntnisse ergaben sich retrospektiv drei Jahre später, nachdem 1976 die Klassifizierung in β_1 - und β_2 -Rezeptoren durch Lands vorgenommen worden war.⁵⁶⁸ Marktreife erlangte Practolol allerdings erst sechs Jahre nach seiner Entwicklung, 1970, unter den Fertigarzneimittelnamen Eraldin[®] und Dalzic[®].⁵⁶⁹ Practolol war der erste selektive β_1 -Adrenozeptor-

⁵⁶⁵ PFEIFFER (2015).

⁵⁶⁶ MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁵⁶⁷ Vgl. KORNISCHKA / CORDES / AGELINK (2007), 204, PORTELLA (2009), 516-519, sowie WHALE (2010), 518-519.

⁵⁶⁸ Vgl. LANDS / ARNOLD / MCAULIFF / LUDUENA / BRAUN (1967), 597–598.

⁵⁶⁹ Vgl. BARRETT / CARTER / FRITZGERALD / HULL / LE COUNT (1973), 340.

Antagonist. Allerdings zeigte sich mit dem okulomukokutanen Syndrom⁵⁷⁰ eine schwerwiegende substanzspezifische Nebenwirkung, die dazu führte, dass Practolol 1975 aus dem Handel genommen werden musste.⁵⁷¹

Aufgrund seiner Selektivität und trotz seiner Nebenwirkungen muss Practolol als Schrittinnovation bewertet werden. Auch wenn Nebenwirkungen den Markterfolg des Präparates verhinderten, so war doch dieser Schritt essenziell für die Entwicklung weiterer, besser verträglicher, selektiver β_1 -Adrenozeptor-Antagonisten.

7.2.4 Atenolol

1968 wurde Atenolol als ICI 66082 synthetisiert und klinischen Prüfungen unterzogen. Marktreife erlangte es 1976 unter dem Fertigarzneimittelnamen Tenormin[®] und übertraf schon bald⁵⁷² das Inderal[®] als meistverkauften Betablocker.⁵⁷³ Die Substanz ist β_1 -selektiv und ist ebenso wirksam wie Propranolol. Sie sollte aufgrund der Hydrophilie weniger Nebenwirkungen zeigen und besser verträglich sein. Aus diesen Gründen wurde Atenolol schnell Mittel der Wahl zur Behandlung des Bluthochdrucks. Eine 2004 im Lancet veröffentlichte Meta-Analyse postulierte jedoch, dass Atenolol die Sterblichkeit im Vergleich zu anderen hypertensiven Medikamenten erhöhte.⁵⁷⁴ Auch heute wird es in den Leitlinien nicht mehr empfohlen.⁵⁷⁵

7.2.5 Metoprolol

Ebenso wie Pindolol und Atenolol gehört auch Metoprolol zu den β_1 -selektiven Betablockern. Er wurde im Jahre 1971 patentiert und 1976 zunächst unter dem Fertigarzneimittelnamen Lopre(s)or[®] von der schwedischen Firma AB Hässle vermarktet. Heute wird der Wirkstoff als Beloc[®] von AstraZeneca sowie als Generikum vertrieben.

Neben dem Metoprolol-Fumarat, das in Deutschland keine Verwendung findet, ist es als Salz der Bernsteinsäure (Succinat) und der Weinsäure (Tartrat) erhältlich. Metoprolol ist in Form schnellfreisetzender Formulierungen oder retardiert erhältlich, wobei retardierte Arzneiformen eine Freisetzungskinetik 1. Ordnung sowie 0. Ordnung⁵⁷⁶ aufweisen können. Während retardierte Metoprolol-Präparate mit einer Freisetzungskinetik 1. Ordnung bereits in den 1980er-Jahren eingeführt wurden, folgte der Markteintritt von Metoprololsuccinat mit dem Mikropellet-Retardprinzip erst zehn Jahre später. Diese Formulierung hat den Vorteil, dass nahezu konstante Plasmakonzentrationen über den gesamten Einnahmezeitraum

⁵⁷⁰ Bei dem okulomukokutanen Syndrom, auch Practolol-Syndrom genannt, handelt es sich um eine Practolol-spezifische Nebenwirkung, die bisher nur bei diesem Arzneistoff beobachtet wurde. Diese Nebenwirkungen äußerten sich durch starke Schädigungen von Augen, Haut und Schleimhaut.

⁵⁷¹ Vgl. WRIGHT (1975), 595-598, sowie KREBS / AUMILLER (1982), 9.

⁵⁷² 1981 wie die Auswertung der IMS-Daten zeigt.

⁵⁷³ Vgl. MOERCHEL (1983), 21-40.

⁵⁷⁴ Vgl. CARLBERG / SAMUELSSON / LINDHOLM (2004), 1684.

⁵⁷⁵ NATIONALE VERSORGUNGSLEITLINIE. Chronische KHK, S. 64.

⁵⁷⁶ Auch *zero order kinetics* = ZOK genannt.

erreicht werden können, da die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht von der Wirkstoffmenge abhängt.

Metoprolol in seiner ursprünglichen schnellfreisetzenden Darreichungsform muss ebenso wie Atenolol den Schritttinnovationen zugeordnet werden, da es sich hierbei um einen der ersten β_1 -selektiven Betablocker handelte. Metoprolol-Darreichungsformen mit einer Freisetzungskinetik 0. Ordnung stellen eine weitere Verbesserung dar, da sie die Applikationshäufigkeit reduzieren konnten.

7.2.6 Bisoprolol

Bisoprololfumarat wurde im Jahre 1984 von Merck als Concor[®] in den deutschen Markt eingeführt.⁵⁷⁷ Es war als EMD 33152 mit dem Ziel entwickelt worden, einen zuverlässigen und leicht zu handhabenden Betablocker auf den Markt zu bringen. Bisoprolol war zunächst der selektivste unter den β_1 -Adrenozeptor-Antagonisten. Aus diesen Gründen reicht eine tägliche Dosis von 10-20 mg für kardiale Indikationen aus. Es vereint die folgenden Vorteile miteinander: hohe Potenz bei vergleichbar geringer täglicher Dosis, hohe Selektivität für β_1 -Rezeptoren, nahezu vollständige Resorption, nahezu kein First-pass-Effekt, hohe Bioverfügbarkeit, lineare Pharmakokinetik sowie geringe Plasmaproteinbindung.⁵⁷⁸ Aus all diesen Gründen muss Bisoprolol zu den Schritttinnovationen gezählt werden.

7.2.7 Carvedilol

Carvedilol wurde von Robert und Ruffalo bei SmithKline entwickelt und als Phosphatsalz unter dem Namen Careg[®]⁵⁷⁹ in Deutschland 1995 eingeführt. Neben der typischen β -Blockade wirkt Carvedilol auch als Vasodilator über eine α_1 -Blockade. Zu α_2 -Rezeptoren hingegen hat es keine Affinität. Während beide Enantiomere α_1 -adrenozeptor-antagonistische Wirkung haben, wird die β_1 -Adrenozeptorblockade hauptsächlich dem (S)-Enantiomer zugeschrieben. Enantiomerenunspezifisch wirkt Carvedilol aufgrund der großen Lipophilie zusätzlich membranstabilisierend. Intrinsische sympathomimetische Wirkungen (ISA) konnten nicht beobachtet werden.⁵⁸⁰ Carvedilol soll zusätzlich antioxidative Eigenschaften haben.⁵⁸¹

Mitte der 1990er-Jahre wurde in den USA eine klinische Studie, die sogenannte COMET-Studie abgebrochen. Es waren 3029 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz 58 Monate lang entweder mit 2 x 25 mg/d Carvedilol oder mit 2 x 50 mg/d Metoprolol behandelt worden.

⁵⁷⁷ Am 28.01.1986 wurde Concor[®] in Deutschland erstmals zugelassen. Die deutsche Markteinführung erfolgte am 01. April 1986. Vgl. hierzu pers. Mitt. DR. B. ULZHÖFER, Merck, Darmstadt, vom 30.10.2015.

⁵⁷⁸ Vgl. BÜHLER/HAEUSLER (1986), S1, sowie HAUSER / SCHLIEP / SCHELLING / BECKER / KLOCKOW / MINCK / ENENKEL / SCHULZE / BERGMANN / SCHMITGES / SEYFRIED / HARTING (1986), S2-S3, sowie LEOPOLD (1986), S16, BRODDE (1986), S29 und BOLLI / MÜLLER / LINDER / JI / BÜHLER (1986), S61.

⁵⁷⁹ Später war die Substanz auch unter anderen Arzneimittelnamen verfügbar. Hierzu zählen beispielsweise Dilatrend[®] von Roche und Querto[®] von Takeda.

⁵⁸⁰ Vgl. NEUGEBAUER / AKPAN / KAUFMANN / REIFF (1990), S108.

⁵⁸¹ Vgl. FEUERSTEIN / RUFFOLO (1995), 38.

Die Gesamtmortalität konnte unter Carvedilol signifikant stärker (17%) gesenkt werden, Carvedilol war also hinsichtlich dieses Endpunktes dem Metoprolol deutlich überlegen.⁵⁸² Aus diesen Gründen und aufgrund des schnellen Wirkeintrittes sowie der zusätzlichen vasodilatierenden Wirkung kann Carvedilol als weitere Schritttinnovation eingestuft werden.

7.2.8 Nebivolol

Ein weiterer Arzneistoff, der sich hinsichtlich seiner Struktur von Propranolol deutlich unterscheidet, ist Nebivolol. Es ist als Nebilet[®] von Berlin-Chemie seit 1997 als Racemat im Handel. Nebivolol hat zwei Stereoisomere. Die selektiven β_1 -adrenozeptor-antagonistischen Eigenschaften werden in erster Linie über das Dexneбиволol (SRRR-Nebivolol) vermittelt. Levoneбиволol (RSSS-Nebivolol) ist nur von untergeordneter Bedeutung. Nebivolol weist die höchste β_1 -Selektivität auf. Es besitzt keine ISA und keine membranstabilisierenden Eigenschaften, allerdings vasodilatierende Effekte, die zur Blutdrucksenkung beitragen. Der genaue Mechanismus ist bis heute ungeklärt, es wird allerdings von einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickstoffoxid-Stoffwechselweg und damit einhergehender erhöhter endothelialer NO-Produktion ausgegangen.⁵⁸³

⁵⁸² In der Fachöffentlichkeit blieb diese Studie nicht unkommentiert. Die klinische Relevanz ist stark umstritten, da Metoprolol nicht in der üblichen Formulierung und Dosierungen angewandt wurde. Vgl. hierzu POOLE-WILSON / SWEDBERG / CLELAND / DiLENARDA / HANRATH / KOMAJDA / LUBSEN / LUTIGER / METRA / REMME / TORP-PEDERSEN / SCHERHAG / SKENE (2003), 13, sowie KVEIBORG / MAJOR-PETERSEN / CHRISTIANSEN / TORP-PEDERSEN (2007), 31.

⁵⁸³ Vgl. GILES (2010), 19, sowie SIEBERT (2004), 451 und BRISIUS / BUNDKIRCHEN / BÖLCK / MEHLHORN / SCHWINGER (2001), 1333.

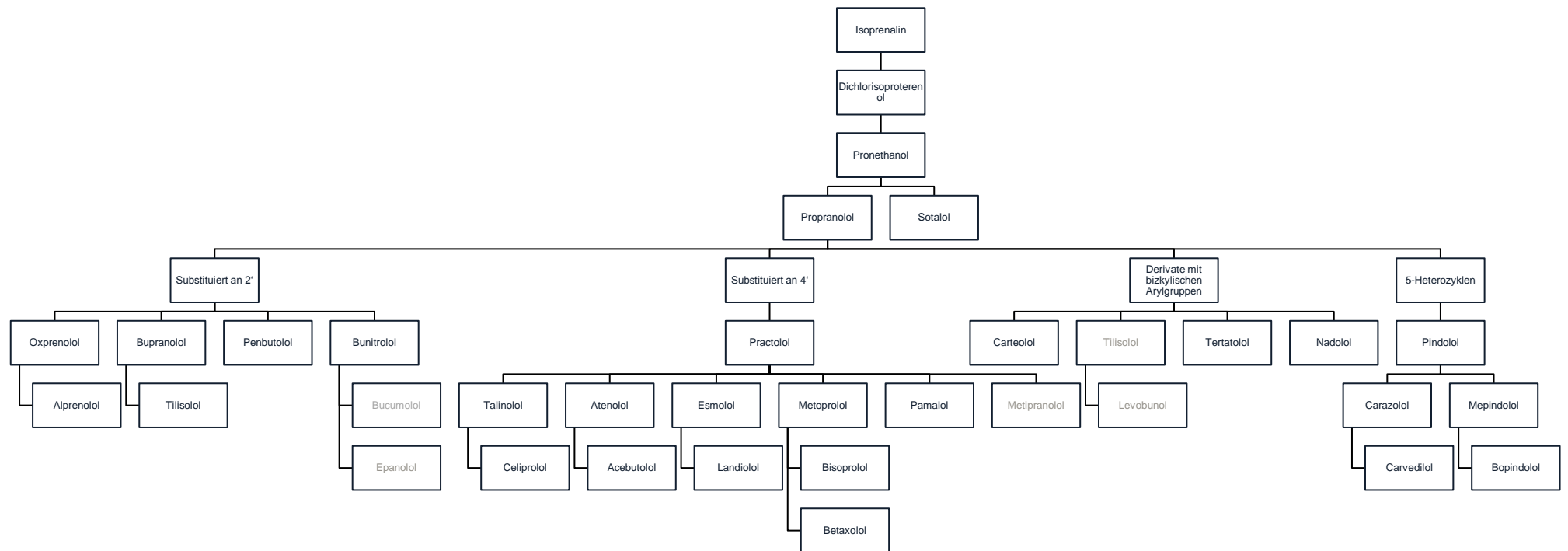


Abbildung 7.3: Stammbaum der Betablocker

7.3 Vergleichende Betrachtung der Betablocker

7.3.1 Wirkmechanismus

Betablocker hemmen kompetitiv die β -Adrenozeptoren, wodurch die positiv inotrope und chronotrope Wirkung der Catecholamine am Herzen abgeschwächt wird. In der glatten Muskulatur antagonisieren sie durch Hemmung der β_2 -Rezeptoren die erschlaffende Wirkung der Catecholamine. Neben diesen, in der Betablocker-Therapie erwünschten Effekten, unterdrücken sie Lipolyse und Glykogenolyse. Für die Regulation der kardiovaskulären Funktion sind neben den kardialen Beta-Rezeptoren auch die in den Blutgefäßen vorkommenden von Bedeutung.⁵⁸⁴

7.3.2 Indikation

Betablocker werden bei unterschiedlichen Indikationsgebieten angewandt. Die Hauptindikationsgebiete sind arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankungen sowie Herzinsuffizienz. In folgender Tabelle soll ein Überblick darüber gegeben werden bei welcher Indikation welche Betablocker bevorzugt angewendet werden:

Tabelle 7.1: Indikationsgebiete der Betablocker⁵⁸⁵

Indikationsgebiet	Betablocker	Kommentar
Angina pectoris	Nahezu alle β -Blocker	
Angststörungen	Nahezu alle Betablocker	Therapie nur unterstützend gegen die Symptomatik
Glaukom		
Hämangiom	Propranolol	
Herzinsuffizienz und Hypertonie	Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol und Nebivolol	In klinischen Studien waren diese vier Betablocker den übrigen überlegen
Hyperthyreose	Unselektive β -Adrenozeptoren-Blocker	
Migräneprophylaxe	Metoprolol, Propranolol, Timolol, Atenolol und Nadolol	Lipophile Substanzen
Portale Hypertension	Propranolol, Nadolol, Timolol	
Tremor	Alle Betablocker	

7.3.3 Chemie

Die ersten Betablocker zeichneten sich durch ihre Phenylethylamin-Struktur aus, die meist für eine schwache sympathomimetische Eigenwirkung verantwortlich war. Zur Synthese des

⁵⁸⁴ Vgl. MUTSCHLER / GEISLINGER / KROEMER / MENZEL / RUTH (2013), 328-329, sowie BERG / TYMOCZKO / STRYER (2007), 430-434.

⁵⁸⁵ Vgl. MEYER / BREITHARDT / ERBEL / ERDMANN / GOHLKE / HANRATH / SONNTAG / STEINBECK (1998), 1-4, sowie WEHLING (2005), 69, 75-88, sowie DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE (2009), 13 und MÜLLER-WIELAND (2005), 307.

Propranolols wurde erstmals eine OCH_2 -Gruppe eingeführt, womit die Betablocker vom Aryloxyaminopropranol-Typ entstanden.⁵⁸⁶

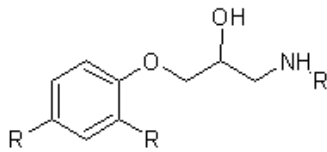


Abbildung 7.4: Grundstruktur der Betablocker

Alle Betablocker haben mit der Ursubstanz, dem Isoproterenol, die Aryloxypropanolamin-Struktur gemeinsam, die, wie angenommen wird, in „der protonierten Form des sekundären Amins (...) eine ionische Wechselwirkung mit einer Asparaginsäure (Asp113)“ eingeht und so für die hohe Rezeptoraffinität verantwortlich ist. Neben diesen Substanzen gibt es aber auch solche, die sich wie Sotalol oder Labetalol durch eine Phenylaminoethanol-Struktur auszeichnen. Diese weisen allerdings geringere antagonistische Affinitäten auf. Während die Substitution an R_1 häufig zur Erhöhung der Selektivität an α -Rezeptoren führt, kann durch „Einführung eines Methylrestes in α -Position“ eine β_2 -Selektivität erlangt werden.⁵⁸⁷

Tabelle 7.2: Einteilung der Betablocker anhand ihrer Struktur

Betablocker mit Isopropylstruktur	Betablocker mit Isobutylstruktur	Betablocker mit zusätzlichen Substituenten an der Arylpropanolaminstruktur
Acebutolol	Bopindolol	Bevantolol
Alprenolol	Bupranolol	Bucindolol
Atenolol	Carteolol	Carvedilol
Befunolol	Celiprolol	Epanolol
Betaxolol	Cloranolol	Labetalol
Bisoprolol	Levobunol	Landiolol
Bucumolol	Nadolol	Nebivolol
Carazolol	Penbutolol	
Esmolol	Tertatolol	
Mepindolol	Tilisolol	
Metipranolol	Timolol	
Metoprolol	Tolinolol	
Oxprenolol		
Pamatolol		
Pindolol		
Practolol		
Propranolol		
Toliprolol		

⁵⁸⁶ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 216.

⁵⁸⁷ Vgl. GRIFFIN / SCHUBERT-ZSILAVECZ / STARK (2004), 444-445.

Von besonderer Relevanz ist bei den Betablockern die Lipophilie. Hydrophile Substanzen werden verhältnismäßig schlecht resorbiert (durchschnittlich 30-60%), unterliegen nur einem geringen First-Pass-Effekt und haben eine längere Halbwertszeit. Die Verwendung hydrophiler Substanzen führt demnach zu höheren und länger anhaltenden Plasmaspiegeln, weshalb sie weniger häufig appliziert werden müssen. Sie werden renal ausgeschieden, wobei es bei einer verminderten Nierenfunktion zu Kumulationen kommen kann. Lipophile Betablocker sind zur Behandlung der Migräne geeignet, bergen aber auch die Gefahr zentralnervöse Nebenwirkungen auszulösen.⁵⁸⁸

Tabelle 7.3: Lipophilie/Hydrophilie der Betablocker⁵⁸⁹

Hydrophile Betablocker		Lipophile Betablocker	
Substanz	logP ⁵⁹⁰	Substanz	logP ⁵⁹¹
Atenolol	0,23	Acebutolol	1,87
Esmolol		Alprenolol	2,61
Labetalol		Betaxolol	
Nadolol	0,71	Bisoprolol	1,9
Practolol	0,79	Bopindolol	
Sotalol	-0,79	Bucindolol	
		Carvedilol	
		Celiprolol	
		Labetalol	
		Metoprolol	2,15
		Oxprenolol	2,18
		Pindolol	1,75
		Propranolol	3,65
		Timolol	2,10

Die meisten Betablocker weisen ein Chiralitätszentrum auf und sind als Racemate⁵⁹² im Handel. Das S(-)-Enantiomer hat bis zu 100-mal stärkere betablockierende Eigenschaften, während hinsichtlich der α -blockierenden Wirkung beide Enantiomere dieselbe Aktivität aufweisen. Die Schlussfolgerung, dass die Anwendung von Enantiomeren aufgrund stärkerer betablockierender Wirkung favorisiert werden sollte, ist nicht per se korrekt, weisen doch die Enantiomere von beispielsweise Sotalol, Carvedilol und Labetalol andere positive Eigen-

⁵⁸⁸ Vgl. LEDOCHOWSKI / DIENSTL (1986), 3-4, sowie FOLLATH (1987), 112-113.

⁵⁸⁹ Vgl. MEHVAR / BROCKS (2001), 190, sowie LEDOCHOWSKI / DIENSTL (1986), 3.

⁵⁹⁰ Vgl. CRUICKSHANK (1980), 161-162.

⁵⁹¹ Vgl. CRUICKSHANK (1980), 161-162.

⁵⁹² Das Verhältnis der Aktivität von links- und rechtsdrehendem Enantiomer liegt zwischen 33:1 und 530:1. Vgl. hierzu MEHVAR / BROCKS (2001), 184,186.

schaften auf.⁵⁹³ Nadolol hat drei chirale Zentren, Labetalol sogar vier. Auch diese Substanzen finden in Form ihrer Racemate klinische Verwendung. Während die Bindung an das Target stereoselektiv ist, ist es die Absorption dies im Allgemeinen nicht. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass z.B. Talinolol einer intestinalen Sekretion unterliegt, die geringfügig stereoselektiv ist. Beim Metabolismus ist der Einfluss der Stereoselektivität nicht ganz so einfach und wurde nicht für alle Substanzen untersucht. Der Metabolismus, genauer gesagt die Ringhydroxylierung des Propranolols beispielsweise, ist stereoselektiv für das R-(+)-Enantiomer, sodass sich höhere Plasmaspiegel für S(-)-Propranolol ergeben. Beim Metoprolol verhält es sich etwas anders. Während die phenolische Hydroxylierung stereoselektiv für S(-)-Metoprolol ist, so ist die O-Methylierung, über die in etwa 65% des Metoprolols verstoffwechselt werden, selektiv für das R-(+)-Enantiomer.⁵⁹⁴

Tabelle 7.4: Relative Aktivität der Isomere der Betablocker

Arzneistoff	Relative Aktivität ⁵⁹⁵
Atenolol	- > + (46:1)
Betaxolol	- > + (530:1)
Bucindolol	- > +
Carvedilol	- > +
Labetalol	RR > SR (2:1)
Metoprolol	- > + (33:1)
Pindolol	- > + (200:1)
Propranolol	- > + (100:1)
Sotalol	- > +
Timolol	- > + (44:1)

7.3.4 β_1 -Selektivität

Beta₁-selektive Substanzen haben eine höhere Affinität zu β_1 - als zu β_2 -Rezeptoren. Bei geringen Dosen werden demnach β_1 -Rezeptoren blockiert, die überwiegend am Herzen vorkommen, während β_2 -Rezeptoren, die sich beispielsweise in den Atemwegen befinden, kaum beeinflusst werden. Dieser Effekt ist bei kardialen Indikationen erwünscht, da so die Gefahr der Bronchokonstriktion verringert werden kann. Die Begriffe β_1 - und Kardioselektivität werden in der Literatur oftmals synonym verwendet. Dies ist jedoch nicht ganz korrekt, da β_1 -Rezeptoren nicht ausschließlich am Herzen vorkommen. In hohen Dosen blockieren β_1 -selektive Beta-Rezeptorenblocker zudem ebenfalls β_2 -Rezeptoren.⁵⁹⁶

⁵⁹³ So haben beiden Enantiomere des Sotalols gleich starke antiarrhythmische Eigenschaften. Während das R,R-Enantiomer des Labetalols für die betablockierende Wirkung verantwortlich ist, so hat das S,R-Enantiomer einen α_1 -antagonistischen Effekt. Das S,S-Enantiomer hat nur geringe α -blockierende Eigenschaften und das R,S-Enantiomer ist unwirksam.

⁵⁹⁴ Vgl. MEHVAR / BROCKS (2001), 184,186-192.

⁵⁹⁵ Vgl. MEHVAR / BROCKS (2001), 187.

⁵⁹⁶ Vgl. FRISHMAN / SAUNDERS (2011), 651.

Abbildung 7.5: Selektive und nichtselektive Betablocker: eine Einteilung⁵⁹⁷

β_1-selektiv		unselektiv	
Substanz	Selektivitätsverhältnis β_1/β_2	Substanz	Selektivitätsverhältnis β_2/β_1
Acebutolol	2.4	Alprenolol	16.2
Atenolol	4.7	Bopindolol	
Betaxolol	6.8	Bucindolol	
Bevantolol		Bupranolol	21.9
Bisoprolol	13.5	Carteolol	
Celiprolol		Carvedilol	4.5
Landiolol		Cloranolol	
Metoprolol	2.3	Labetalol	2.5
Nebivolol		Mepindolol	
Pamatolol		Metipranolol	
Practolol	> 14.1	Nadolol	23.4
Talinolol		Oxprenolol	
Xamoterol	14.1	Pindolol	
		Pronethanol	8.3
		Propranolol	8.3
		Tertatolol	
		Tilisolol	
		Timolol	25.7
		Sotalol	12.0

Dieser Überblick führt zu dem Schluss, dass es sich bei Xamoterol, Practolol und Bisoprolol um die Betablocker mit der höchsten β_1 - Selektivität handelt. Allerdings sind zahlreiche andere Derivate nicht untersucht worden. Faktisch konnte für Nebivolol heute die größte Selektivität für β_1 - Rezeptoren gezeigt werden⁵⁹⁸:

⁵⁹⁷ Vgl. BAKER (2005), 321.

⁵⁹⁸ Vgl. BRISIUS / BUNDKIRCHEN / BÖLCK / MEHLHORN / SCHWINGER (2001), 1333-1334.

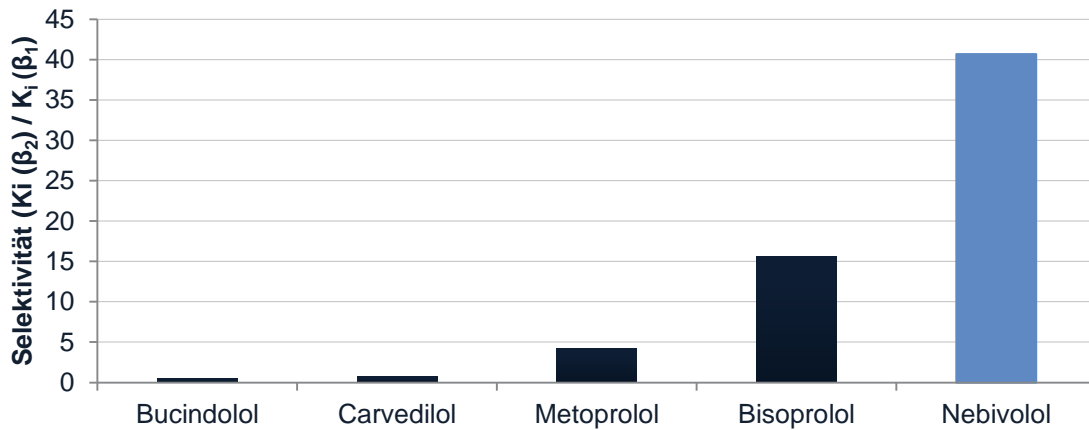


Abbildung 7.5: β_1 -Selektivität von Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol⁵⁹⁹.

Beta₁-selektive Substanzen sind heute die bedeutendsten Betarezeptoren-Blocker mit über 90% Marktanteil (Abb. 7.9).

7.3.5 Partielle agonistische Aktivität

Unter der partiellen agonistischen Aktivität, PAA, früher hauptsächlich als intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA), bezeichnet, versteht man die sympathomimetische Eigenwirkung und somit stimulierende Wirkung einiger Betablocker auf Grund der Ähnlichkeit zu Isoprenalin.⁶⁰⁰

Zu Beginn der Betablocker-Ära ging man davon aus, dass die Derivate mit partieller agonistischer Aktivität therapeutische Vorteile hätten, da sie zu einer geringeren Absenkung der Ruhe-Herzfrequenz und geringeren negativ inotropen Effekten als Substanzen ohne PAA führen. Das Risiko der Bradykardie in Ruhe sollte ebenfalls geringer sein. Aus diesen Gründen warben einige pharmazeutische Unternehmen mit dieser Eigenschaft, wie die folgende Werbeanzeige für Acebutolol zeigt (Abb. 7.6).

⁵⁹⁹ BRIXIUS / BUNDKIRCHEN / BÖLCK / MEHLHORN / SCHWINGER (2001), 1333-1334.

⁶⁰⁰ Vgl. WOLFF / SCHREY (1984), 3, sowie GRIFFIN / SCHUBERT-ZSILAVECZ / STARK (2004), 447.

A little ISA can make a difference

Effective blood pressure control
with less impairment in exercise
cardiac performance than with
non-ISA beta blockers¹

Negligible effect on blood glucose
levels — does not delay recovery
after exercise-induced
hypoglycemia...unlike pindolol²

Does not affect beneficial increase
in HDL cholesterol associated
with exercise...unlike non-ISA
 β -blockers³

See important information on next page.



Once-a-day

Sectral[®]

acebutolol HCl 400 mg
capsules

The only cardioselective
beta blocker with ISA

WYETH-AYERST
LABORATORIES
Philadelphia, PA 19101

©1988, Wyeth-Ayerst Laboratories.

Abbildung 7.6: Werbung für Selectol⁶⁰¹

⁶⁰¹ WYETH-AYERST LABORATORIES (1988).

Heutzutage hat sich diese Eigenschaft als Nachteil erwiesen und nur noch „1% aller Verordnungen (entfallen) auf Präparate mit intrinsischer Aktivität.“⁶⁰² In Studien waren Beta-Blocker mit PAA reinen β_2 -Blockern unterlegen.⁶⁰³ Chemisch gesehen haben diese Substanzen, die partiell agonistische Aktivität aufweisen, einen Aromaten in Position 2' als gemeinsames Strukturelement.⁶⁰⁴

Tabelle 7.6: Betablocker und ihr Maß an partieller agonistischer Aktivität⁶⁰⁵

Arzneistoff	PAA (ISA)
Acebutolol	+
Alprenolol	++
Atenolol	0
Betaxolol	0
Bevantolol	0
Bisoprolol	0
Bucindolol	+
Bunitrolol	+
Bupranolol	0
Carteolol	+
Carvedilol	0
Celiprolol	+
Esmolol	0
Labetalol	0
Mepindolol	+
Metipranolol	0
Metoprolol	0
Nadolol	0
Nebivolol	0
Oxprenolol	++
Pindolol	+++
Practolol	++
Propranolol	0
Sotalol	0
Tertatolol	0
Timolol	0
Toliprolol	0

Pindolol ist die Substanz mit der am stärksten ausgeprägten sympathomimetischen Aktivität. Ihr folgen gleichrangig Alprenolol, Oxprenolol und Practolol. Acebutolol, Bucindolol, Bunitrolol, Carteolol, Celiprolol, Labetalol sowie Mepindolol haben diese Eigenschaften ebenfalls. Alle weiteren β -Rezeptoren-Blocker zeigen keine partialagonistische Wirkungen in therapeutischen Dosen.

7.3.6 Membranstabilisierende Aktivität

Einige β -Adrenozeptoren-Blocker haben membranstabilisierende und lokalanästhetische Wirkungen. Wegen der Ähnlichkeit zur Wirkung des Chinidins wurde diese auch als chinidin-

⁶⁰² Vgl. LEMMER (Arzneimittelreport), 486.

⁶⁰³ Vgl. GRIFFIN / SCHUBERT-ZSILAVECZ / STARK (2004), 447.

⁶⁰⁴ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 219.

⁶⁰⁵ Vgl. HOFFMANN (1979), 8, sowie BARTHENHEIER (1970), 6 und STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 218.

artige Wirkung bezeichnet. Dieser Effekt korreliert direkt mit der Lipophilie des Arzneistoffs und wird durch die Blockade von spannungsabhängigen Na⁺- und Ca²⁺-Kanälen vermittelt. Beide Isomere zeigen den gleichen lokalanästhetischen Effekt, demnach hängt die membranstabilisierende Aktivität nicht mit der Beta-Blockade zusammen. Wie man heute weiß, sind diese Eigenschaften klinisch nicht von Bedeutung, da sie erst bei 10- bis 100-fach höheren Konzentrationen als therapeutisch angewandt auftreten.⁶⁰⁶

7.3.7 Vasodilatierende Eigenschaften

Einige Betarezeptorenblocker haben neben den typischen inhibitorischen Wirkungen an β -Rezeptoren auch vasodilatierende Eigenschaften. Die Wirkmechanismen sind unterschiedlich. So führt Nebivolol beispielsweise über NO-Freisetzung zu einer Gefäßerschaffung, Carvedilol, Bucindolol und Labetalol hingegen verursachen diesen Effekt aufgrund der gleichzeitigen α_1 -Adrenozeptor-blockierenden Wirkung, Celiprolol wegen der partiell agonistischen Aktivität an β_2 -Rezeptoren.⁶⁰⁷ Propranolol, Bucindolol, Tilisolol sowie Tertatolol sollen ebenfalls vasodilatierende Eigenschaften haben. Der Wirkmechanismus konnte bei diesen Substanzen jedoch nicht eindeutig geklärt werden.⁶⁰⁸

7.3.8 Affinität

Tabelle 7.7: Affinität der einzelnen Betablocker zu ihrem Rezeptor⁶⁰⁹

Arzneistoff	Log K _D
Acebutolol	-6.46
Alprenolol	-7.83
Atenolol	-6.66
Betaxolol	-8.21
Bisoprolol	-7.83
Bupranolol	-8.51
Carvedilol	-8.75
Labetalol	-7.63
Metoprolol	-7.26
Nadolol	-7.23
Practolol	-6.14
Pronethalol	-6.44
Propranolol	-8.16
Sotalol	-5.77
Timolol	-8.27
Xamoterol	-7.22

Je niedriger der K_D-Wert ist, umso höher ist die Affinität des Pharmakons zum Rezeptor, da dieses nur entsprechend langsam vom Rezeptor dissoziiert. Demnach wird eine hohe Affinität durch einen hohen -logK_D-Wert ausgedrückt. Für die Betablocker bedeutet dies,

⁶⁰⁶ Vgl. WOLFF / SCHREY (1984), 4, WEIßER (1987), 14, sowie HAEUSLER (1987), 82 und GRIFFIN / SCHUBERT-ZSILAVECZ / STARK (2004), 447.

⁶⁰⁷ Vgl. GILES (2010), 19, SIEBERT (2004), 451, sowie NEUGEBAUER / AKPAN / KAUFMANN / REIFF (1990), S108.

⁶⁰⁸ Vgl. KORNISCHKA / CORDES / AGELINK (2007), 199, EICHHORN (1993), 65-70, sowie MAURY / BERDEAUC / KHER (1985), 649, VERBEUREN (1993), 5 UND MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁶⁰⁹ Vgl. BAKER (2005), 319.

dass Carvedilol die höchste Affinität zum Rezeptor aufweist. Ihm folgen Bupranolol, Timolol und Propranolol.⁶¹⁰

7.3.9 Wirkstärke

Wie in der Tabelle ersichtlich sind Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol sowie Nebivolol die wirkstärksten Substanzen. Sie sind rund zehnmal potenter als Propranolol. Acebutolol, Alprenolol und Labetalol sind am schwächsten wirksam.

Tabelle 7.8: Vergleich der Wirkstärken⁶¹¹

Arzneistoff	Potenzverhältnis (Propranolol = 1)
Acebutolol	0,3
Alprenolol	0,3
Atenolol	1,0
Betaxolol	1,0
Bisoprolol	10,0
Bupranolol	1,0
Carteolol	10,0
Carvedilol	10,0
Cloranolol	6,0*
Labetalol	0,3
Metoprolol	1,0
Nadolol	1,0
Nebivolol	10,0
Oxprenolol	1,0
Penbutolol	1,0
Pindolol	6,0
Propranolol	1,0
Sotalol	0,3
Timolol	0,6

* Ergebnis verifiziert durch Tierstudien, Humanstudien liegen nicht vor.

7.3.10 Pharmakokinetik

7.3.10.1 Resorption

Die Resorptionsraten der Betablocker liegen zwischen 30 und 95% und damit sehr weit auseinander. Während lipophile Substanzen gut und nahezu vollständig resorbiert werden, ist dies bei hydrophilen Substanzen wie Atenolol oder Nifenalol nicht der Fall. Diese gehören zu den Beta-Rezeptorantagonisten, die am schlechtesten aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert werden. Die maximalen Plasmaspiegel im Blut werden bei allen Betablockern hingegen nach etwa derselben Zeit erreicht.⁶¹²

⁶¹⁰ Vgl. BAKER (2005), 319.

⁶¹¹ Vgl. FRISHMAN / SAUNDERS (2011), 650.

⁶¹² Vgl. LEDOCHOWSKI / DIENSTL (1986), 4.

Tabelle 7.9: Resorption (%) verschiedener Betablocker

Arzneistoff	Resorption (%)
Acebutolol ⁶¹³	> 90%
Atenolol ⁶¹⁴	50%
Betaxolol ⁶¹⁵	95%
Bisoprolol ⁶¹⁶	>90%
Pindolol ⁶¹⁷	> 90%
Propranolol ⁶¹⁸	> 90%
Timolol	90%
Toliprolol ⁶¹⁹	90-100%

Tabelle 7.10: Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel

Arzneistoff	t _{max} (h)
Acebutolol ⁶²⁰	3-4
Alprenolol	1-2
Atenolol ⁶²¹	2-4
Betaxolol ⁶²²	2-4
Bisoprolol ⁶²³	1,5
Bopindolol ⁶²⁴	1,5-2
Bupranolol ⁶²⁵	1-4
Carteolol ⁶²⁶	1-2
Carvedilol ⁶²⁷	0,8-1,7
Celiprolol ⁶²⁸	2-3
Esmolol ⁶²⁹	-
Landiolol ⁶³⁰	-
Mepindolol ⁶³¹	2
Metoprolol ⁶³²	1-2* / 4,2 -11,4**
Nadolol ⁶³³	2-4

⁶¹³ Produktinformation Sectral®

⁶¹⁴ Vgl. KIRCH / GORG (1982), 81-91, MELANDER / STENBERG / LIEDHOLM / SCHERSTEN / WAHLIN-BOLL (1979) 327-330, BARBER / HAWKSWORTH (1978), 446, sowie REEVES / MCAINSH/MCINTOSH (1978), 313.

⁶¹⁵ Vgl. WARRINGTON / TURNER / KILBORN (1980), 449-452.

⁶¹⁶ Vgl. LEOPOLD (1986), S17.

⁶¹⁷ Vgl. MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁶¹⁸ Vgl. KORNISCHKA / CORDES / AGELINK (2007), 199.

⁶¹⁹ Vgl. RIEDL (1981), 7.

⁶²⁰ Vgl. GABRIEL / KAYE / SANKEY (1981), 386-387, RYAN (1985), 1131-1136, sowie ROUX / AUBERT / GUEDON (1980), 339.

⁶²¹ Vgl. KIRCH / GORG (1982), 81-91, MELANDER / STENBERG / LIEDHOLM / SCHERSTEN / WAHLIN-BOLL (1979) 327-330, BARBER / HAWKSWORTH (1978), 446, sowie REEVES / MCAINSH/MCINTOSH (1978), 313.

⁶²² Vgl. WARRINGTON / TURNER / KILBORN (1980), 449-452.

⁶²³ Vgl. BÜHLER / HAEUSLER (1986), S1, sowie HAUSER / SCHLIEP / SCHELLING / BECKER / KLOCKOW / MINCK / ENENKEL / SCHULZE / BERGMANN / SCHMITGES / SEYFRIED / HARTING (1986), S2-S3, sowie LEOPOLD (1986), S16, BRODDE (1986), S29 und BOLLI / MÜLLER / LINDER / JI / BÜHLER (1986), S61.

⁶²⁴ Vgl. WENSING / BRANCH / HUMBERT (1990), 569-572, sowie HARRON / GOA / LANGTRY (1991), 130-149.

⁶²⁵ Vgl. WEIßER (1987), 22-23.

⁶²⁶ Vgl. ISHIZAKI / OHNISHI / SASAKI (1983), 95-101.

⁶²⁷ Vgl. TENERO / BOIKE / BOYLE / ILSON / FESNAK / BROZENA / JORKASKY (2000), 844-853.

⁶²⁸ Bioverfügbarkeit von 30% bei oraler Dosis von 100 mg, BV von 56% bei oraler Dosis von 200 mg, BV von 74% bei oraler Dosis von 400 mg siehe hierzu SKAEHILL / JUE / VESTAL (1990), 959-965.

⁶²⁹ Vgl. GREENSPAN / SPIELMAN / HOROWITZ (1985), 19-26, SOWIE ELLENBOGEN / MCCARTHY / PRITCHETT (1987), 455-459.

⁶³⁰ Vgl. TSUCHIYA / MIZOGAMI (2013), 2.

⁶³¹ Vgl. CHEN (1987), 14-15, sowie KRAUSE / KAMPF / FISCHER (1984), 429.

⁶³² Vgl. DIMENÄS / DAHLÖF (1990), S92.

Oxprenolol	1* / 3**
Penbutolol ⁶³⁴	1-2
Pindolol ⁶³⁵	1-2
Propranolol ⁶³⁶	2-3* / 3-4**
Sotalol ⁶³⁷	1-2
Talinolol ⁶³⁸	1-2
Tertatolol	1-1,5
Timolol	1-2

*sofort freisetzend **retard

7.3.10.2 Distribution

Die Verteilung korreliert mit der Lipophilie. Lipophile Betablocker gelangen in lipidreiche Kompartimente und können sich auch im ZNS anreichern. Zu den bluthirnschrankengängigen Substanzen gehören Labetalol (nur geringe BHS-Gängigkeit), Metoprolol, Nadolol, Propranolol sowie Talinolol.

7.3.10.3 Metabolismus

Die Bioverfügbarkeit der Betablocker-Derivate ist stark schwankend. So liegt sie zwischen 10% bei Alprenolol und 88-90 % bei Bisoprolol. Aber auch interindividuell unterliegen die Bioverfügbarkeiten starken Schwankungen. Diese resultieren in erster Linie aus dem First-Pass-Mechanismus und Polymorphismen im Metabolismus. Alprenolol, Bopindolol, Metoprolol sowie Propranolol unterliegen vergleichsweise starken cytochromabhängigen Metabolisierungsprozessen in der Leber.

Tabelle 7.11: Bioverfügbarkeit der Betablocker

Arzneistoff	Bioverfügbarkeit (%)
Acebutolol ⁶³⁹	40-60
Alprenolol ⁶⁴⁰	10
Atenolol ⁶⁴¹	46-60
Betaxolol ⁶⁴²	78-90
Bisoprolol ⁶⁴³	88-90
Bopindolol ⁶⁴⁴	60-70
Bupranolol ⁶⁴⁵	<10

⁶³³ Vgl. KOSTIS (1988), 1171-1175, sowie DREYFUSS / BRANNICK / VUCOVICH (1977), 300-307.

⁶³⁴ Vgl. GIUDICELLI / RICHER / CHAUVIN / IDRISSE / BERDEAUX (1977), 135, sowie KAISER / HÄRTFELDER / LINDNER / SCHÖLKENS (1980), 427.

⁶³⁵ Vgl. MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁶³⁶ Vgl. KORNISCHKA / CORDES / AGELINK (2007), 199.

⁶³⁷ Vgl. SCHNELLE (1978), 100-105.

⁶³⁸ Vgl. OLTMANN (1984), 5, 29, 146-149, sowie WETTERICH (1995), 130-131.

⁶³⁹ Produktinformation Sectral®.

⁶⁴⁰ Vgl. SOMER / LUOMANMÄKI / FRICK (1974), 36, sowie BENGSSON (1974), 9.

⁶⁴¹ Vgl. KIRCH / GORG (1982), 81-91, MELANDER / STENBERG / LIEDHOLM / SCHERSTEN / WAHLIN-BOLL (1979) 327-330, BARBER / HAWKSWORTH (1978), 446, sowie REEVES / MCAINSH / MCINTOSH (1978), 313.

⁶⁴² Vgl. WARRINGTON / TURNER / KILBORN (1980), 449-452.

⁶⁴³ Vgl. LEOPOLD (1986), S17.

⁶⁴⁴ Vgl. WENSING / BRANCH / HUMBERT (1990), 569-572, sowie HARRON / GOA / LANGTRY (1991), 130-149.

⁶⁴⁵ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 222.

Carteolol ⁶⁴⁶	84-90
Carvedilol ⁶⁴⁷	25-35
Celiprolol ⁶⁴⁸	30-70
Esmolol ⁶⁴⁹	100
Labetalol	25
Mepindolol	70-95
Metoprolol ⁶⁵⁰	30-70
Nadolol ⁶⁵¹	30
Nebivolol	12-100
Oxprenolol	19-74
Penbutolol ⁶⁵²	70
Pindolol ⁶⁵³	87
Propranolol ⁶⁵⁴	34-46
Sotalol ⁶⁵⁵	90
Talinolol	55
Tertatolol	64

Tabelle 7.12: Cytochromabhängige Metabolisierung der Betablocker

Arzneistoff	Metabolisierung	Aktiver Metabolit
Acebutolol ⁶⁵⁶	+	+
Alprenolol ⁶⁵⁷	+	+
Atenolol ⁶⁵⁸	-	-
Bisoprolol ⁶⁵⁹	(-)	-
Bopindolol ⁶⁶⁰	+	+
Bupranolol ⁶⁶¹	+	?
Carteolol ⁶⁶²	(+)	+
Celiprolol	-	-
Mepindolol	+	?
Metoprolol ⁶⁶³	+	+
Nadolol ⁶⁶⁴	-	-

⁶⁴⁶ Vgl. ISHIZAKI / OHNISHI / SASAKI (1983), 95-101.

⁶⁴⁷ Vgl. VON MOLLENDORFF / REIFF / NEUGEBAUER (1987), 511-513, sowie Produktinformation Coreg® GlaxoSmithKline

⁶⁴⁸ BV von 30% bei oraler Dosis von 100 mg, BV von 56% bei oraler Dosis von 200 mg, BV von 74% bei oraler Dosis von 400 mg siehe hierzu SKAEHILL / JUE / VESTAL (1990), 959-965.

⁶⁴⁹ Vgl. GREENSPAN / SPIELMAN / HOROWITZ (1985), 19-26, sowie ELLENBOGEN / MCCARTHY / PRITCHETT (1987), 455-459.

⁶⁵⁰ Produktinformation Lopressor®.

⁶⁵¹ Vgl. KOSTIS (1988), 1171-1175, sowie DREYFUSS / BRANNICK / VUCOVICH (1977), 300-307.

⁶⁵² Vgl. GIUDICELLI / RICHER / CHAUVIN / IDRISSE / BERDEAUX (1977), 135, sowie KAISER / HÄRTFELDER / LINDNER / SCHÖLKENS (1980), 427.

⁶⁵³ Vgl. MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁶⁵⁴ Vgl. WEIßER (1987), 91.

⁶⁵⁵ Vgl. SCHNELLE (1978), 100-105.

⁶⁵⁶ Vgl. GABRIEL / KAYE / SANKEY (1981), 386-387, RYAN (1985), 1131-1136, sowie ROUX / AUBERT / GUEDON (1980), 339.

⁶⁵⁷ Vgl. SOMER / LUOMANMÄKI / FRICK (1974), 36; ZEDLITZ (1980) sowie BENGTTSSON (1974), 9.

⁶⁵⁸ Vgl. KIRCH / GORG (1982), 81-91, MELANDER / STENBERG / LIEDHOLM / SCHERSTEN / WAHLIN-BOLL (1979) 327-330, BARBER / HAWKSWORTH (1978), 446, sowie REEVES / MCAINSH / MCINTOSH (1978), 313.

⁶⁵⁹ Vgl. LEOPOLD (1986), S16.

⁶⁶⁰ Vgl. WENSING / BRANCH / HUMBERT (1990), 569-572, sowie HARRON / GOA / LANGTRY (1991), 130-149.

⁶⁶¹ Vgl. WEIßER (1987), 22-23.

⁶⁶² Vgl. ISHIZAKI / OHNISHI / SASAKI (1983), 95-101.

⁶⁶³ Martindale. Onlinezugriff am 06.08.2014.

Nebivolol	+	
Pindolol ⁶⁶⁵	(-)	-
Propranolol ⁶⁶⁶	+ CYP1A2 u. CPY2D6	+
Sotalol ⁶⁶⁷	-	-

7.3.10.4 Eliminierung

Atenolol und Sotalol gehören zu den hydrophilen Betablockern. Sie werden im Gegensatz zu allen anderen β -Rezeptorblockern zu 95 bzw. 90% über die Niere eliminiert. Sie sollten daher bei Niereninsuffizienz möglichst vermieden, oder dosisreduziert gegeben werden. Bupranolol hingegen wird nur zu 5% renal eliminiert und ist daher auch bei vorliegender Niereninsuffizienz indiziert.⁶⁶⁸

Ebenso wie der Metabolismus unterliegt auch die Halbwertszeit großen interindividuellen Schwankungen. Sie ist daher in der Literatur oft unterschiedlich oder mit großen Spannen angegeben. Die kürzesten Eliminationshalbwertszeiten haben die beiden ultrakurzwirksamen selektiven β_1 -Rezeptorenantagonisten Esmolol und Landiolol mit nur wenigen Minuten. Nadolol und Nebivolol weisen mit Eliminationshalbwertszeiten von bis zu 24 Stunden die höchsten Werte auf. Bei diesen Substanzen ist das Kumulierungsrisiko erhöht, obwohl sie in größeren Abständen eingenommen werden.

Tabelle 7.13: Eliminationshalbwertszeiten der Betablocker

Arzneistoff	Eliminationshalbwertszeit (h)
Acebutolol ⁶⁶⁹	7-11 (3-4° / 8-13°°)
Alprenolol	2-3
Atenolol ⁶⁷⁰	6-7
Betaxolol ⁶⁷¹	14-22
Bisoprolol ⁶⁷²	10-12
Bopindolol ⁶⁷³	4-14
Bupranolol ⁶⁷⁴	2-3
Carteolol ⁶⁷⁵	8-12
Carvedilol ⁶⁷⁶	7-10

⁶⁶⁴ Vgl. Produktinformation Corgard® Bristol-Myers Squibb, DREYFUSS / BRANNICK / VUCOVICH (1977), 300-307; DREYFUSS / SHAW / ROSS (1978), 503-508, sowie MORRISON / SINGHVI / CREASEY (1988), 625-628 und MEHVAR / BROCKS (2001), 186.

⁶⁶⁵ Vgl. MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁶⁶⁶ Vgl. KORNISCHKA / CORDES / AGELINK (2007), 199.

⁶⁶⁷ Vgl. SCHNELLE (1978), 100-105..

⁶⁶⁸ Vgl. ZEDLITZ (1981), 2-3.

⁶⁶⁹ Vgl. GABRIEL / KAYE / SANKEY (1981), 386-387, RYAN (1985), 1131-1136, sowie ROUX / AUBERT / GUEDON (1980), 339.

⁶⁷⁰ Vgl. HEEL / BROGDEN / SPEIGHT (1979), 425-460.

⁶⁷¹ Vgl. HENRY / MITCHELL (1981), 120, WARRINGTON / TURNER / KILBORN (1980), 449-452, sowie GIUDICELLI / CHAUVIN / THUILLEZ (1980), 41-49.

⁶⁷² Vgl. WELLSTEIN / PALM / BELZ / LEOPOLD / BÜHRING / PABST (1986), S41-42, sowie LEOPOLD (1986), S17.

⁶⁷³ Vgl. WENSING / BRANCH / HUMBERT (1990), 569-572, sowie HARRON / GOA / LANGTRY (1991), 130-149.

⁶⁷⁴ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 222.

⁶⁷⁵ Vgl. ISHIZAKI / OHNISHI / SASAKI (1983), 95-101.

Celiprolol ⁶⁷⁷	4-7
Esmolol ⁶⁷⁸	9 min
Landirolol ⁶⁷⁹	2-4 min
Mepindolol ⁶⁸⁰	3-6
Metoprolol ⁶⁸¹	3-7
Nadolol ⁶⁸²	20-24
Nebivolol	10-24
Oxprenolol ⁶⁸³	1-2
Penbutolol ⁶⁸⁴	2-3
Pindolol ⁶⁸⁵	3-4
Propranolol	2-3
Sotalol ⁶⁸⁶	4-6* / 8-10**
Talinolol ⁶⁸⁷	7
Tertatolol	3
Timolol	2-2,7

*sofort freisetzend **retard

°Muttersubstanz °°aktiver Metabolit

⁶⁷⁶ Vgl. VON MOLLENDORFF / REIFF / NEUGEBAUER (1987), 511-513, sowie Produktinformation Coreg® GlaxoSmithKline

⁶⁷⁷ Vgl. SKAEHILL / JUE / VESTAL (1990), 959-965, sowie DOSHAN / BERGER / COSTELLO (1985), 192.

⁶⁷⁸ Vgl. SUM / YACOBI / KARTZINAL (1983), 427.

⁶⁷⁹ Vgl. ATARASHI / KURUMU / YASHIMA (2000), 143-150, sowie KITAMURA / SAKAMOTO / INOUE (1997), 467-471.

⁶⁸⁰ Vgl. CHEN (1987), 14-15, sowie KRAUSE / KAMPF / FISCHER (1984), 429.

⁶⁸¹ Vgl. MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁶⁸² Vgl. Produktinformation Corgard® Bristol-Myers Squibb, DREYFUSS / BRANNICK / VUCOVICH (1977), 300-307; DREYFUSS / SHAW / ROSS (1978), 503-508, sowie MORRISON / SINGHVI / CREASEY (1988), 625-628 und MEHVAR / BROCKS (2001), 186.

⁶⁸³ Vgl. MASON / WINER (1976), 401-412, sowie BOBIK / JENNINGS / KORNER (1979), 545-549.

⁶⁸⁴ Vgl. GIUDICELLI / RICHER / CHAUVIN / IDRISSE / BERDEAUX (1977), 135, sowie KAISER / HÄRTFELDER / LINDNER / SCHÖLKENS (1980), 427.

⁶⁸⁵ Vgl. MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014.

⁶⁸⁶ Vgl. SCHNELLE (1978), 100-105..

⁶⁸⁷ Vgl. OLTMANN (1984), 5, 29, 146-149, sowie WETTERICH (1995), 130-131.

7.4 Markterfolg der Betablocker

Betablocker wurden über einen Zeitraum von über dreißig Jahren hinweg intensiv erforscht und weiterentwickelt. In diesem Zeitraum wurden allein in Deutschland 26 unterschiedliche Betablocker ausgeben. Die Stoffklasse erlebte von 1975 bis 1977 ein Hoch, wurden in diesen Jahren doch die meisten Betablocker auf den deutschen Markt eingeführt:

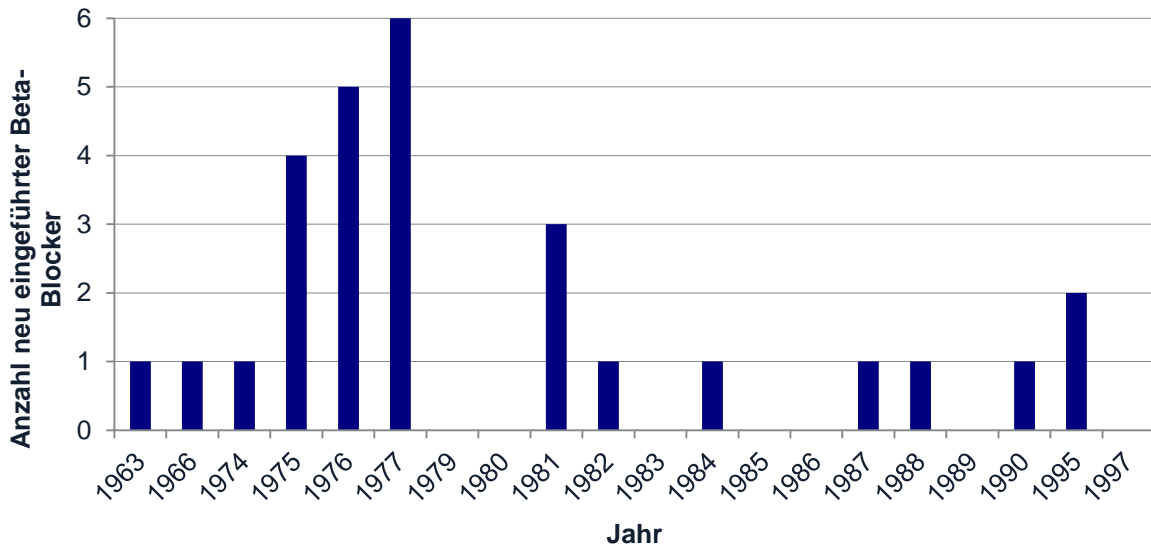


Abbildung 7.7: Anzahl neu eingeführter Betablocker /Jahr von 1963 - 1995⁶⁸⁸

Um der Frage nachzugehen, weshalb sich eine Substanz auf dem Markt durchsetzen konnte und eine andere nicht, sollen in der folgenden Tabelle alle Betablocker anhand ihrer Eigenschaften miteinander verglichen werden:

⁶⁸⁸ Vgl. ROTE LISTE sowie QUINTILESIMS™ Daten Betablocker 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Tabelle 7.14: Vergleich der Betablocker hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

	Potenz	Selektivität	ISA	MSA	T _{max}	Bioverfügbarkeit	T _{1/2}
Acebutolol	+	+	+	++	+++	++	++
Alprenolol	+	---	++	++	+	+	+
Atenolol	++	++	-	-	**	**	**
Befunolol							
Betaxolol	++		-	+	++	+++	+++
Bevantolol				+			+
Bisoprolol	++++	+++	-	+	+	+++	++
Bopindolol					++	++	++
Bucindolol			+	++		+	+
Bucumolol							
Bupranolol	++	---	-	++	+++	+	+
Carazolol							
Carteolol	++++		+	-	++	+++	++
Carvedilol	++++				+	+	++
Celiprolol			+		++	++	+
Cloranolol	+++			++			+++
Epanolol							
Esmolol			-	-		+++	+
Labetalol	+	-	+	+		+	
Landiolol							+
Levobunol							
Mepindolol			+		++	++	++
Metoprolol	++	+	-	+	+++	++	++
Nadolol	++	---	-	-	++	+	+++
Nebivolol	++++					++	+++
Oxprenolol	++		++	+	+	++	+

Pamatolol							
Penbutolol	++				+	++	+
Pindolol	+++		+++	+	+	+++	+
Practolol		+++	++	-		*	
Propranolol	++	--	-	+++	++		+
Sotalol	+	--	-	-	++	+++	++
Tertatolol			-		+	++	+
Tilisolol							+
Timolol	+	---	+	-			
Tolinolol							
Toliprolol			-	+			
Xamoterol		+++					
	Propranolol = 1 <1 = + 1 = ++ 1-5 = +++ > 5 = ++++	β_1/β_2 2-2,4 + β_1/β_2 2,4- 10 ++ β_1/β_2 > 10 +++ β_2/β_1 < 4,5 = - β_2/β_1 4,5-12 = - - β_2/β_1 > 12 = -- -	keine ISA = - geringe ISA = + mittlere ISA = ++ starke ISA = +++	keine MSA - geringe MSA + mittlere MSA ++ starke MSA +++	<1,5 Std = + <3 Std = ++ >3 Std = +++	0-40 = + 40-80 = ++ 80-100 = +++ +++	0-5 = + 5-10 = ++ >10 = +++

Bevorzugte Eigenschaften für einen Betablocker sind sicherlich hohe Potenz und Selektivität, da hierdurch über β_2 -Rezeptoren vermittelte Nebenwirkungen verringert werden können. Ebenso sollte ein Betarezeptorenblocker, zumindest hinsichtlich der Therapie chronischer Erkrankungen eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit und eine lange Halbwertszeit aufweisen. Mit langen Halbwertszeiten sind entsprechend lange Einnahme-Intervalle verbunden. Die t_{max} ist bei Arzneimitteln, die chronisch angewandt werden, eher von untergeordneter Bedeutung, da sich im Laufe der Zeit ein kontinuierlicher Plasmaspiegel einstellt (Steady-State).

Im Anhang sowie zu Beginn dieses Kapitels wird jede Einzelsubstanz auf ihre Innovationstiefe im Vergleich zu den derzeit vermarkteten Betablockern untersucht und in die Kategorien Durchbruchinnovation, Schrittinnovation sowie Scheininnovation eingeteilt. Während Scheininnovationen weder pharmakodynamisch, pharmakokinetisch noch klinisch anderen Derivaten überlegen waren, brachten die Schrittinnovationen einen gewissen Fortschritt mit sich. Welcher Faktor für die hier vorgenommene Zuordnung verantwortlich war, soll in folgender Tabelle veranschaulicht werden:

Tabelle 7.15: Innovative Eigenschaften der Betablocker der 1.Generation

Struktur	Einführungsjahr	Verbesserung hinsichtlich
Pronethanol	1963	Erster erhältlicher Betablocker, allerdings karzinogen
Propranolol	1966	Besser Verträglichkeit als Pronethanol
Practolol	1967	β_1 -Selektivität, allerdings Toxizität
Atenolol/Metoprolol	1975	β_1 -Selektivität und gute Verträglichkeit
Bisoprolol	1984	β_1 -Selektivität
Metoprolol ZOK	1990	Verbesserte Galenik führt zu verbessertem Freisetzungsprofil
Carvedilol	1995	Zusätzliche Blockade der α_2 -Rezeptoren, vasodilatorische Wirkung
Nebivolol	1997	Höchste β_1 -Selektivität

Der Arzneistoff Pronethanol, der 1963 auf den deutschen Markt eingeführt wurde, allerdings zwei Jahre später aufgrund von vermuteten karzinogenen Wirkungen wieder vom Markt genommen werden musste, ist die Durchbruchinnovation innerhalb der Klasse der Betablocker. Eine erste Verbesserung kam mit Propranolol 1966 auf den deutschen Markt. Es war im Vergleich zum Pronethanol besser verträglich, verursachte weniger Nebenwirkungen und erwies sich nicht als karzinogen. 1967 folgte ein weiterer Betablocker, Practolol, das erstmalig eine β_1 -Selektivität aufwies. Mit dieser Substanz war es möglich, eine spezifisch kardiale Wirkung zu erzielen sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die hauptsächlich über bronchiale β_2 -Rezeptoren verursacht wurden, zu vermeiden. Obwohl dies zweifelsfrei als Fortschritt innerhalb der Therapie mit Betablockern gewertet werden kann, so hatte

Practolol den Nachteil, schwerwiegende Nebenwirkungen in Form des okulomukokutanen Syndroms zu verursachen. Ein weiterer Fortschritt, nämlich β_1 -Selektivität bei guter Verträglichkeit, konnte 1975⁶⁸⁹ gleich von zwei Substanzen, Atenolol und Metoprolol, erzielt werden. Da nicht ermittelt werden konnte, welche der beiden Substanzen zuerst ausgeben wurde, sollen beide Arzneistoffe als Schrittinovation angesehen werden. 1984 folgte schließlich Bisoprolol, das von Merck entwickelt worden war. Es brachte den entscheidenden Vorteil der zu diesem Zeitpunkt höchsten β_1 -Selektivität mit sich. Diese führte dazu, dass unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen an β_2 -Rezeptoren verringert werden konnten. Außerdem gehört es zu den potentesten Arzneimitteln der Klasse, sodass bei vergleichbarer Wirkung zehnmal geringere Dosen nötig waren als bei Propranolol, sodass es als Schrittinovation angesehen werden muss.

Betrachtet man nun die Marktdaten aller verordneten Betablocker, so fällt auf, dass die Verwendung dieser Substanzklasse über die Jahre deutlich zugenommen hat. Lediglich von 2014 bis 2016 waren die Zahlen marginal rückläufig. Die positive Tendenz kann mit der steigenden Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begründet werden, vor allem aber damit, dass die Herzinsuffizienz, die früher als Kontraindikation galt, heute zur Indikation geworden ist.⁶⁹⁰

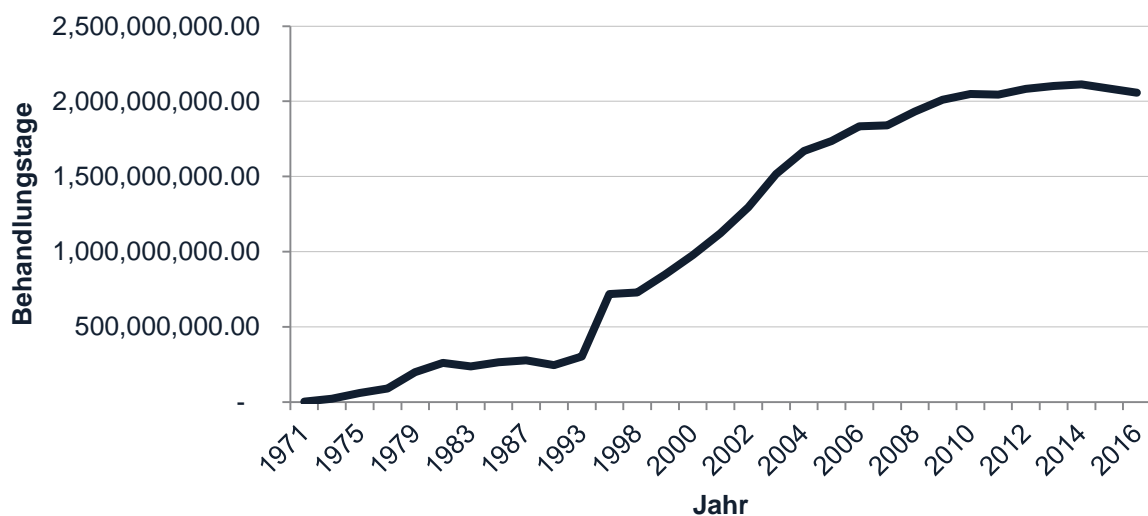


Abbildung 7.8: Marktanteil aller Betablocker 1971 - 2016⁶⁹¹

⁶⁸⁹ AstraZeneca hingegen gibt als Markteinführungsdaten 1984 für Beloc® (Metoprolol) und 1987 für Tenormin® (Atenolol) an. Dies widerspricht sowohl den Daten, die bei QuintilesIMS™ sowie mit Hilfe der Roten Liste bestimmt worden sind. Für Metoprolol liegt die Vermutung nahe, dass das Metoprololhaltige Fertigarzneimittel namens Lopressor® bereits 1975 eingeführt worden ist. Dieses ist von AB Hässle vermarktet worden, einem Unternehmen, das heute im AstraZeneca-Konzern aufgegangen ist. Daher ist es verwunderlich, dass Lopressor in der persönlichen Mitteilung von AstraZeneca keine Berücksichtigung findet. Vgl. MEDICAL INFORMATION SERVICES, Astra Zeneca, Wedel, vom 28.03.2017.

⁶⁹⁰ Vgl. STEFFEL / LÜSCHER (2011), 23-28.

⁶⁹¹ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Betablocker 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Betrachtet man nun, wie sich der Marktanteil auf die selektiven und die unselektiven Betablocker verteilt, so stellt man fest, dass sich die Marktanteile über die Jahre verschoben haben. Während bis 1979 noch wesentlich häufiger unselektive Betablocker verwendet wurden, dreht sich das Blatt ab 1980. Die Tatsache, dass zu Beginn der Marktanteil der unselektiven Betablocker höher war als jener der selektiven Betablocker, ist damit zu begründen, dass zunächst ausschließlich unselektive Betablocker verfügbar waren. 1967 ist mit Practolol die erste β_1 -selektive Substanz erhältlich gewesen, die jedoch nur schlecht verträglich war. Der Markteintritt von Metoprolol und Atenolol, zwei gut verträglichen β_1 -selektive Arzneistoffen, ließ den Marktanteil der selektiven Betablocker deutlich ansteigen.

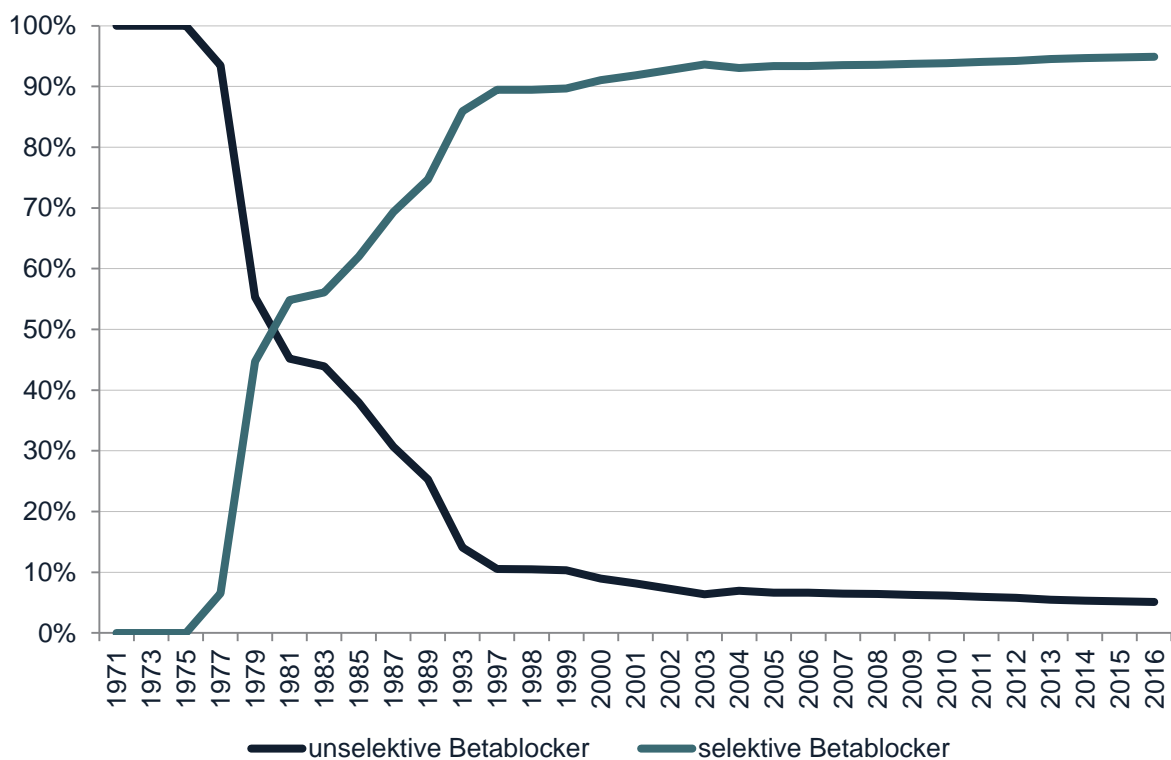


Abbildung 7.9: Marktanteil selektiver und unselektiver Betablocker⁶⁹²

⁶⁹² Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Betablocker 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

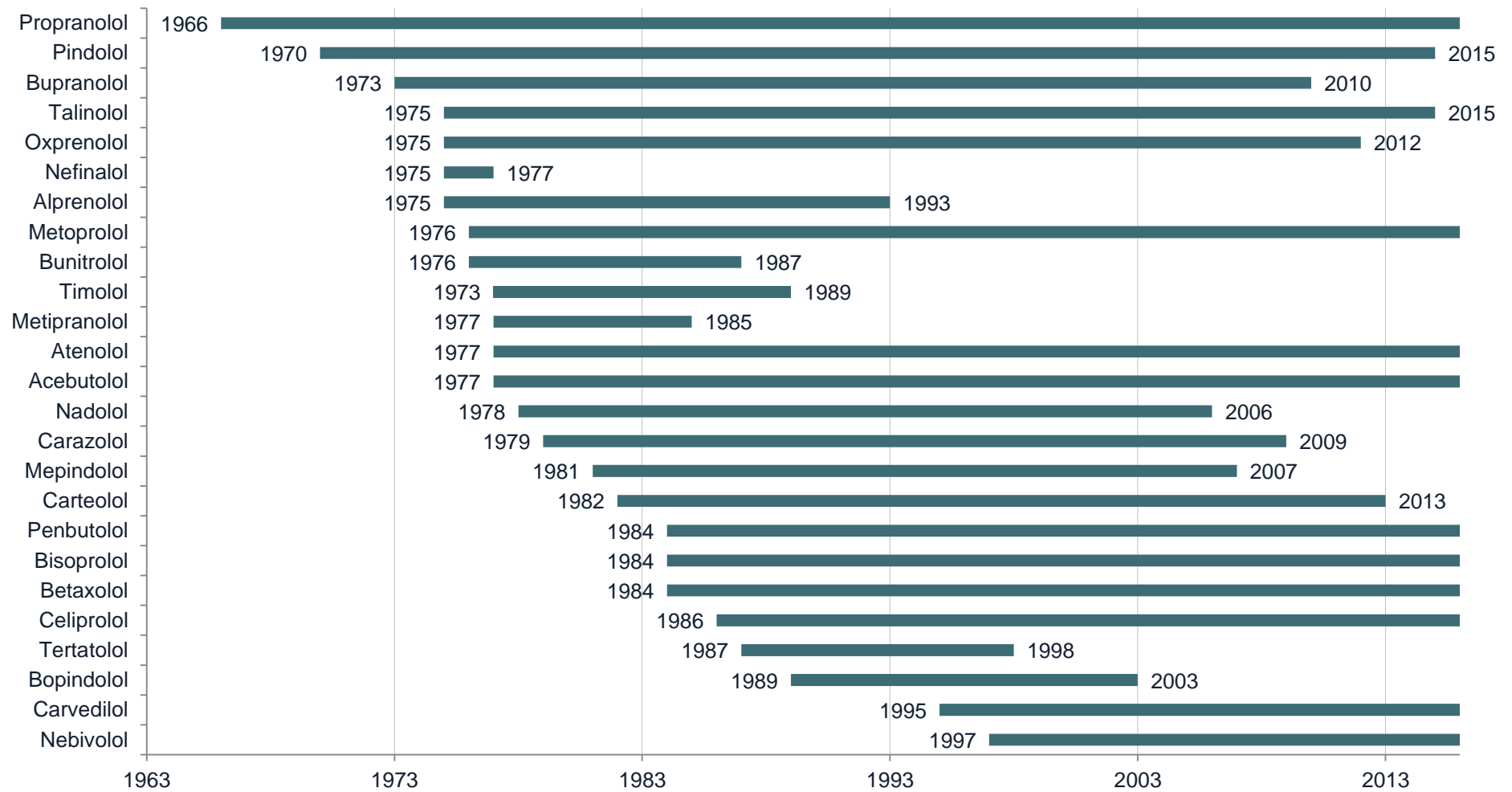


Abbildung 7.10: Lebenszyklus der Betablocker

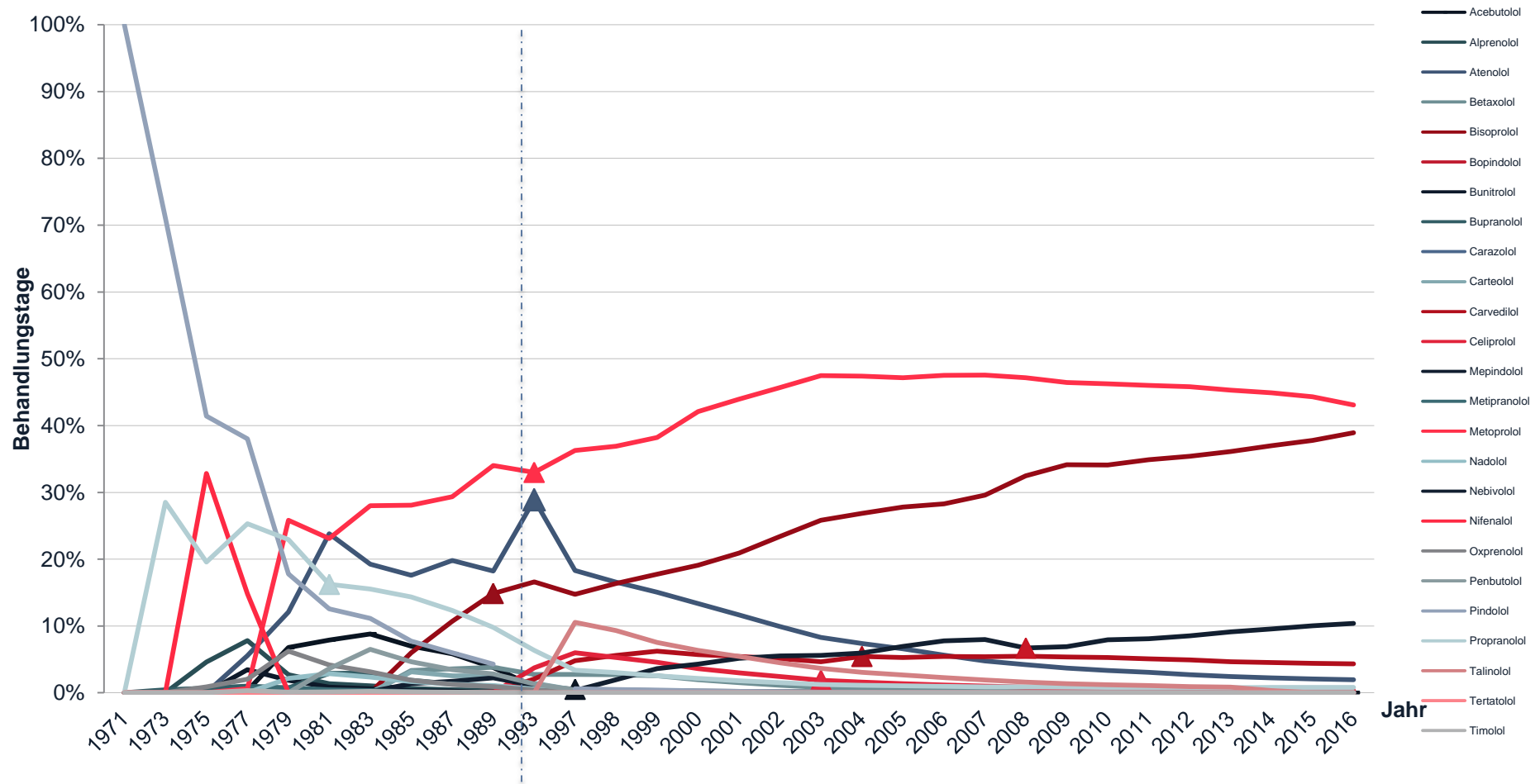


Abbildung 7.11: Relativer Marktanteil der Betablocker 1965-2016⁶⁹³

⁶⁹³ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Betablocker 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Abbildung 7.12 gibt die Marktanteile der einzelnen Derivate von 1971 bis 2016 wieder. Während bis 1977 Pindolol der am meisten verwendete Betablocker war, so sind heute Metoprolol, gefolgt von Bisoprolol am beliebtesten.

1973 war Pindolol, gefolgt von Propranolol der meist verwendete Betablocker. Bei beiden Substanzen handelt es sich um unselektive Derivate und frühe Schrittinnovationen. Die Marktanteile beider Substanzen sind über die Jahre hinweg rückläufig. Insbesondere Pindolol konnte von Metoprolol ab 1979 nahezu vollständig vom Markt verdrängt werden. Ab 1977, und somit nur zwei Jahre nach seinem Markteintritt, ist Metoprolol der erfolgreichste Betablocker. Ihm folgt bis 1998 Atenolol, das wohl ebenfalls 1975 Marktreife erlangte und als Schrittinovation gewertet werden kann. Atenolol wird in seinen Marktanteilen ab 1998 von Bisoprolol eingeholt.

Um Trends besser erkennen zu können, werden ebenfalls die selektiven und die unselektiven Betablocker getrennt voneinander betrachtet. Hinsichtlich der unselektiven Betablocker, kann abweichend von den bereits getätigten Aussagen eine weitere Beobachtung gemacht werden. Anders als bei allen unselektiven Vertretern, deren Marktanteile rückläufig sind, waren die Marktanteile von Carvedilol steigend. Bereits zwei Jahre nach seiner Markteinführung betrug sein Marktanteil unter den unselektiven Betablockern bereits 46%. Heute liegt er mit 84% noch höher.

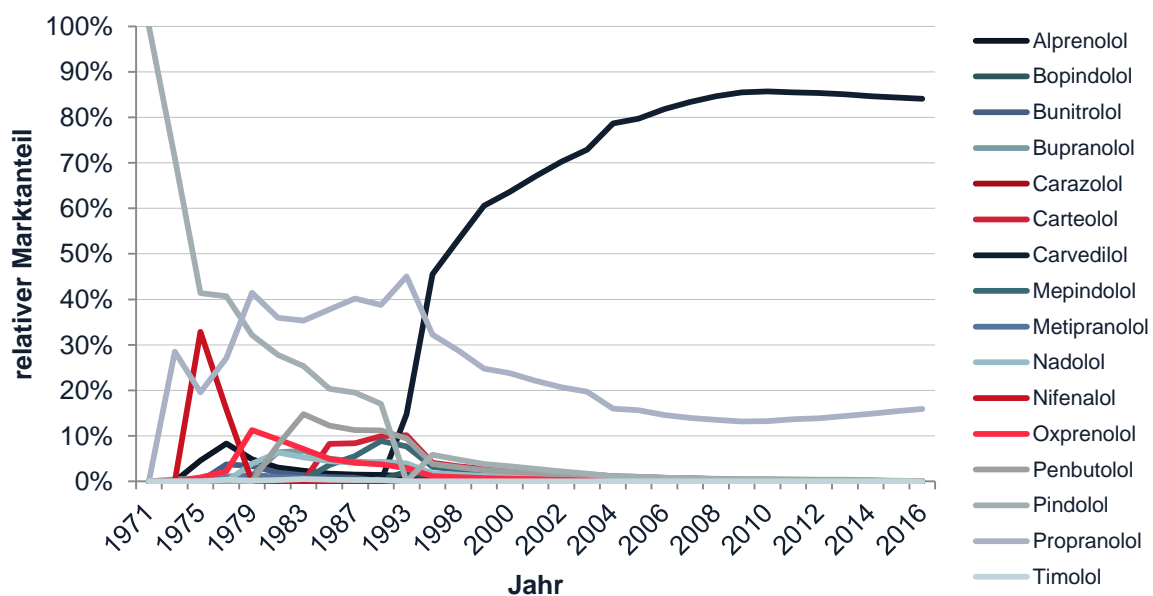


Abbildung 7.12: Marktanteil unselektiver Betablocker 1971 – 2016⁶⁹⁴

Die ersten selektiven Betablocker Atenolol und Metoprolol hingegen sind erst 1975 auf den deutschen Markt eingeführt worden. In den darauffolgenden zwei Jahren konnte Atenolol

⁶⁹⁴ QUINTILESIMS™ Daten Betablocker 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

wesentlich stärker wachsen als Metoprolol, sodass 1977 Atenolol einen Marktanteil von 86%, Metoprolol von nur 9% verzeichnete. Diese Tendenz war jedoch nicht von langer Dauer, sodass bereits 1979 Metoprolol höhere Marktanteile erlangte als Atenolol. Auch in den darauffolgenden Jahren wuchsen die Marktanteile von Metoprolol stetig, die von Atenolol hingegen fielen im Laufe der Zeit auf unter 10% ab.

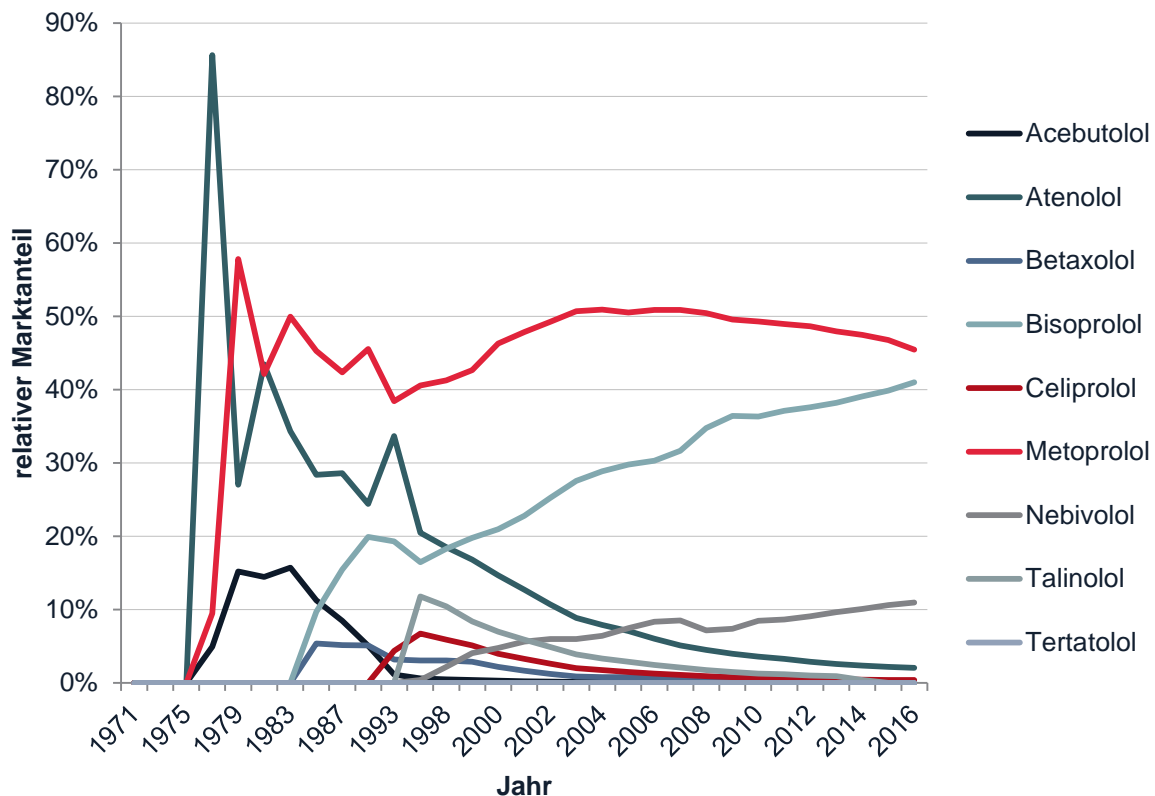


Abbildung 7.13: Marktanteil selektiver Betablocker 1971-2016⁶⁹⁵

Der Erfolg des Bisoprolols lässt sich sicherlich auf seine hohen Potenz bei vergleichbar geringer täglicher Dosis, hoher Selektivität für β_1 -Rezeptoren, nahezu vollständige Resorption, hohe Bioverfügbarkeit und lineare Pharmakokinetik zurückführen. Es gehört somit, neben dem noch β_1 -selektiveren Nebivolol, zu den Betablockern mit der größten Wirkstärke, und ist daher ein Beispiel für einen Arzneistoff, der sich aufgrund seiner überlegenen Potenz eine herausragende Marktposition sichern konnte.⁶⁹⁶

Noch in seinem Marktanteil übertroffen wird Bisoprolol allerdings von Metoprolol. Interessanterweise kann sich Metoprolol in keiner seiner Eigenschaften deutlich von den anderen Betablockern abgrenzen. Das Geheimnis des Erfolges wird hier nicht im Wirkstoff

⁶⁹⁵ QUINTILESIMS™ Daten Betablocker 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

⁶⁹⁶ Vgl. BÜHLER / HAEUSLER (1986), 1, sowie HAUSER / SCHLIEP / SCHELLING / BECKER / KLOCKOW / MINCK / ENENKEL / SCHULZE / BERGMANN / SCHMITGES / SEYFRIED / HARTING (1986), 2-3, sowie LEOPOLD (1986), S16, BRODDE (1986), S29 und BOLLI / MÜLLER / LINDER / JI/BÜHLER (1986), S61.

an sich, sondern in seiner Formulierung liegen. „Während Metoprolol, als es wie die anderen Derivate auch, in sofort freisetzenden oder konventionellen Retardformulierungen vorlag, nur einen geringen Marktanteil hatte, begann der Aufschwung mit der Einführung einer Darreichungsform mit Freisetzung nullter Ordnung unter dem Handelsnamen Beloc ZOK.“⁶⁹⁷ Diese von AstraZeneca getätigte Aussage kann durch die bei QuintilesIMSTM eruierten Daten jedoch nicht unterstützt werden, da der Aufschwung dieser Substanz bereits zwischen 1977 und 1979 begann. Dass Metoprolol so viel erfolgreicher als das zeitgleich eingeführte Atenolol ist, mag durch Ergebnisse unterschiedlicher Studien begründet werden. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass „die Wirkung Beloc-Zok auf die Herzfrequenz unter Belastung sehr viel gleichmäßiger als unter Atenolol.“⁶⁹⁸ Zudem ergab eine 2004 veröffentlichte Meta-Analyse, dass Atenolol die Sterblichkeit im Vergleich zu anderen hypertensiven Medikamenten erhöhte.⁶⁹⁹ Auch heute wird es in den Leitlinien nicht mehr empfohlen. Bisoprolol und Metoprolol werden bevorzugt empfohlen.⁷⁰⁰ Ebenfalls sollte berücksichtigt werden, dass sich die Indikationen der beiden Arzneistoffe unterscheiden. Metoprolol ist auch zur Behandlung der stabilen chronischen gering bis mäßig ausgeprägten Herzinsuffizienz zugelassen.⁷⁰¹

Für die Arzneistoffklasse der Betablocker liegt somit die Annahme nahe, dass ihr Markterfolg sowohl von der Verträglichkeit sowie von der Selektivität maßgeblich bestimmt wurde. Durch die Erhöhung der Selektivität konnten wiederum Nebenwirkungen, die durch Interaktion an β_2 -Rezeptoren entstehen, verringert werden.

⁶⁹⁷ AstraZeneca, 1993.

⁶⁹⁸ Vgl. BLOMQVIST / WESTERGREN / SANDBERG / JONSSON / LUNDBORG (1988), 19 – 24.

⁶⁹⁹ Vgl. CARLBERG / SAMUELSSON / LINDHOLM (2004), 1684.

⁷⁰⁰ NATIONALE VERSORGUNGSLEITLINIE. Chronische KHK, S. 64.

⁷⁰¹ Pers. Mitt. AstraZeneca vom 28.03.2017.

8. Ergebnisse und Diskussion

Diese Arbeit setzt sich mit fünf Arzneistoffklassen auseinander, um zu identifizieren, welche/r ihrer zahlreichen Vertreter sich letztlich auf dem Markt durchsetzen konnte/n. Zudem stellt sich die Frage, ob bestimmte pharmakokinetische, pharmakodynamische, klinische oder praktische Substanzeigenschaften regelhaft für den Markterfolg einzelner Substanzen verantwortlich gemacht werden können. Die exemplarisch untersuchten Arzneistoffklassen mit jeweils zahlreichen Vertretern sind in unterschiedlichen Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts entwickelt worden und wurden chronologisch⁷⁰² in den Kapiteln drei bis sieben besprochen:

- Arsphenamine ab 1910,
- Sulfonamide ab 1935,
- Glucocorticoide ab 1951,
- Benzodiazepine ab 1960,
- Betablocker ab 1963.

Hierbei handelt es sich um Substanzklassen von historischer Bedeutung, die jeweils zahlreiche Vertreter hervorgebracht haben. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die pharmakodynamischen, pharmakokinetischen und anderen Eigenschaften der meisten Derivate anhand historischer Literatur vergleichend gegenübergestellt. Zudem konnten bisher nicht bekannte Marktdaten aus archivalischen Quellen ermittelt werden, die es ermöglichen, die Marktbedeutung einzelner Derivate lückenlos von der Entdeckung bis heute exakt nachzuvollziehen. Für die einzelnen Präparate konnte retrospektiv der jeweilige „Innovationscharakter“ anhand gängiger Klassifikationen definiert werden. Hieraus werden Hinweise darauf gewonnen, welche Substanzeigenschaften für einen Markterfolg prädisponieren. Die Ergebnisse ermöglichen zudem einen völlig neuartigen Einblick in bestimmte Aspekte des Arzneimittelmarktes im 20. Jahrhundert. Letztlich werden übliche Innovationsklassifikationen hinterfragt und Modifikationen vorgeschlagen.

8.1 Definitionen

In der pharmazeutischen Literatur werden in Anlehnung an das Positionspapier der DPhG insbesondere die Begrifflichkeiten Sprunginnovation, Schrittinnovation sowie Analogpräparat verwendet. Schritt- und Scheininnovationen haben miteinander gemeinsam, dass es sich jeweils um Arzneistoffe handelt, die dieselbe Zielstruktur adressieren wie bereits vermarktete Wirkstoffe. Während eine „Schrittinnovationen sich durch eine schrittweise Optimierung (...)“

⁷⁰² Anhand der Markteinführung des ersten Vertreters.

aus(zeichnet)⁷⁰³, so bringen pharmazeutische Scheininnovationen keinen nennenswerten Vorteil hinsichtlich des therapeutischen Nutzens mit sich.

Der Begriff „Sprunginnovationen“ wird in der pharmazeutischen Literatur hingegen als Synonym für radikale Innovationen gebraucht. Es handelt sich hierbei definitionsgemäß um ein Produkt von maximalem Neuigkeitsgrad. Auf den pharmazeutischen Kontext bezogen versteht man gemäß dem Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft darunter einen völlig neuen Wirkstoff, also den ersten marktreifen Vertreter einer Arzneistoffklasse.⁷⁰⁴ Der Begriff suggeriert, dass keinerlei Bezugnahme zu bereits Existierendem bzw. Vermarktetem besteht.

Beschäftigt man sich jedoch mit der Entstehungsgeschichte der einzelnen Arzneistoffklassen und zieht dafür auch die Substanzen in der Forschungspipeline⁷⁰⁵ in Betracht, so fällt auf, dass die vermeintlichen „Sprunginnovationen“ nicht ohne, sondern vielmehr mit starker Bezugnahme zu Existierendem entstanden sind. Abbildung 1.1 veranschaulicht diese Entwicklung. Sie soll dabei nicht jede einzelne Entwicklungssubstanz in der Forschungspipeline⁷⁰⁶ wiedergeben, sondern lediglich verdeutlichen, dass viele kleine Schritte zum ersten vermarktungsfähigen Arzneimittel führten:

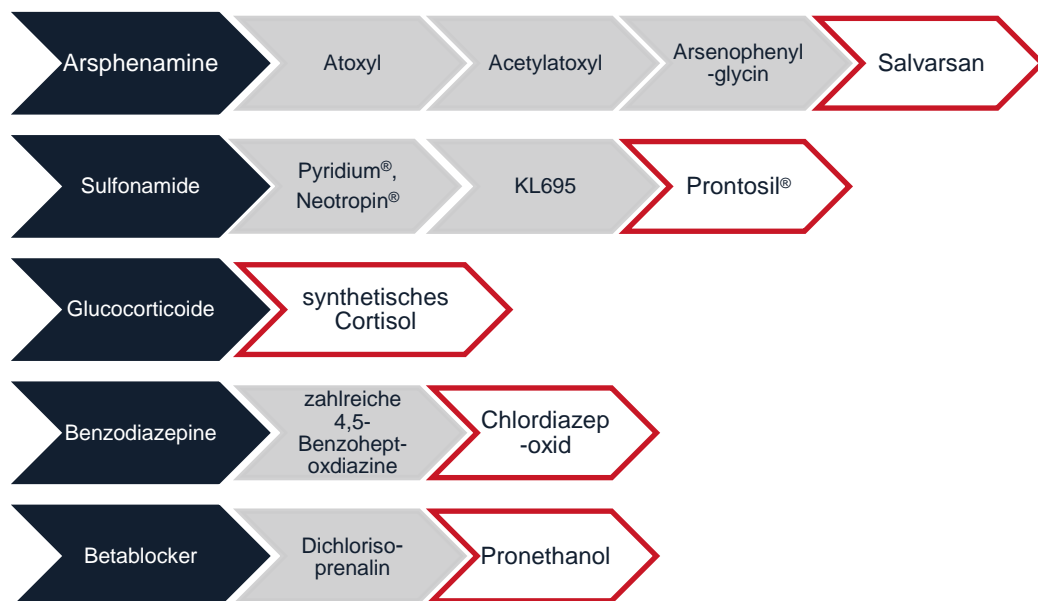


Abbildung 8.1: Der Weg zur Durchbruchinnovation am Beispiel der Arsphenamine, Sulfonamide, Glucocorticoide, Benzodiazepine und Betablocker.

⁷⁰³ DPhG (2005), 15.

⁷⁰⁴ Vgl. DPhG (2005), 13.

⁷⁰⁵ Diese werden in Abbildung 1.2 als ES = Entwicklungssubstanzen abgekürzt.

⁷⁰⁶ Betrachtet man die Salvarsane beispielhaft, so könnte der Eindruck entstehen, dass der Weg zum Salvarsan nur über drei Substanzen geführt hat. In Wahrheit waren dies viel mehr, so war Salvarsan die 606te Substanz, die von Paul Ehrlich getestet worden war.

Der Begriff „Sprunginnovation“ scheint demnach für den ersten Vertreter einer neuen Arzneistoffklasse nicht wirklich geeignet zu sein. Ein erster Vertreter einer neuen Arzneistoffklasse ist vielmehr der erste Arzneistoff in der Entwicklungspipeline, dem der Durchbruch geglückt ist. Er hat die Grenze zwischen nicht-vermarktungsfähig und vermarktungsfähig überschritten, weshalb im Folgenden die Begrifflichkeit *Durchbruchinnovation* verwendet wird.

8.1.1 Folgesubstanzen

In der englischsprachigen Literatur werden Innovationen weniger anhand ihrer Innovations-tiefe, sondern anhand des Zeitpunktes der Markteintrittes definiert. Somit werden Substanzen, die zeitlich nach der radikalen Innovation eingeführt werden, als sogenannte *follow-on-drugs* (dt. Folgesubstanzen) bezeichnet. Dieser Begriff kann in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Markteintrittes noch weiter unterteilt werden. Darunter fallen dann *fast-followers*, die 0-5 Jahre nach Marktzugang der Ersubstanz eingeführt wurden, *differentiators* (5-15 Jahre später) sowie *late comers*, deren Markteintritt mehr als 15 Jahre nach dem der Ersubstanz erfolgt.⁷⁰⁷

8.1.2 Overtaking innovation

Während die Begriffe Sprung-, Schritt- und Scheininnovation gern genutzte Begrifflichkeiten sind, so findet sich in der Literatur keine Begrifflichkeit für diejenige Innovation, die, retrospektiv betrachtet, die erfolgreichste ihrer Arzneistoffklasse ist. Von manchen Autoren wird diese als sogenannter *blockbuster* bezeichnet. Dies ist jedoch nicht zutreffend, da sich per definitionem der Blockbusterstatus nur auf einzelne Arzneimittel bezieht, die einen Jahresumsatz von über einer Milliarde USD generieren. Da eine sich durchsetzende Innovation andere Innovationen nicht zwangsläufig zerstört, bietet sich auch der Begriff der disruptiven Innovation für derartige Arzneistoffe nicht an. Sich durchsetzende Innovationen zeichnen sich durch zweierlei Eigenschaften aus. Zum einen überholen sie in ihren Marktanteilen alle übrigen Derivate (engl. *to overtake*) zum anderen übernehmen sie die Marktanteile der übrigen Derivate (engl. *to take over*). Sie können daher und werden im Folgenden als *overtaking innovations* bezeichnet.

8.2 Welche Substanzen waren die ersten Vertreter auf dem Markt?

Die Ausführungen dieser Arbeit haben gezeigt, dass es sich bei den in Tabelle 8.1 genannten Wirkstoffen um den ersten Vertreter der entsprechenden Klasse handelte:

⁷⁰⁷ Vgl. BOOTH / ZEMMEL (2003), 839.

Tabelle 8.1: Sprunginnovationen bzw. Durchbruchinnovationen der unterschiedlichen Arzneistoffklassen

Arzneistoffklasse	Substanz
Arsphenamine	Salvarsan
Sulfonamide	Prontosil [®]
Glucocorticoide	Cortison
Benzodiazepine	Chlordiazepoxid
Betablocker	Pronethanol

8.3 Welche Substanzen waren die beliebtesten Vertreter auf dem Markt?

Um der Frage nachzugehen welcher Vertreter der erfolgreichste seiner Klasse war, erscheint es sinnvoll, zwei unterschiedliche Zeitintervalle zu betrachten. Diese sollen durch den generischen Markteintritt⁷⁰⁸ voneinander getrennt werden. Es liegt die Vermutung nahe, dass durch den Markteintritt günstigerer Derivate derselben Arzneistoffklasse die Marktanteile der übrigen, noch patentierten Derivate, verzerrt werden. Insofern wären die unterschiedlichen Marktanteile nicht mehr (nur) auf Substanzeigenschaften zurückzuführen, die in dieser Arbeit im Vordergrund stehen sollten.

Diese Differenzierung muss hauptsächlich für die Arzneistoffklassen der Benzodiazepine, Glucocorticoide und Betablocker durchgeführt werden. Bei den Arsphenaminen und Sulfonamiden hingegen kann der gesamte Produktlebenszyklus betrachtet werden, da die Lebensdauer beider Substanzklassen, mit wenigen Ausnahmen, abgelaufen war, bevor es zum Markteintritt der ersten Generika kam.

In den folgenden Abbildungen werden nicht alle Vertreter der einzelnen Arzneistoffklassen dargestellt, vielmehr wird der Fokus auf die wichtigsten Vertreter gelegt. Die vollständigen Darstellungen sind in den entsprechenden Kapiteln dieser Arbeit zu finden. Der zu betrachtende Teil der Graphiken ist mit Hilfe von durchgängigen Linien gekennzeichnet. Der gepunktete Teil gibt einen Überblick über den weiteren Verlauf des Marktanteils, soll aber zunächst vernachlässigt werden. Die sich durchsetzende Innovation, die im Folgenden als *overtaking innovation* bezeichnet wird, ist in rot, die Durchbruchinnovation in schwarz gekennzeichnet. Schließlich werden die Zeitabstände zwischen den Markteintritten relevanter Vertreter beachtet.

⁷⁰⁸ 1979 (Benzodiazepine-Anxiolytika), 1981 (Betablocker), 1987 (Glucocorticoide und Benzodiazepin-Hypnotika)

8.3.1.1 Arsphenamine

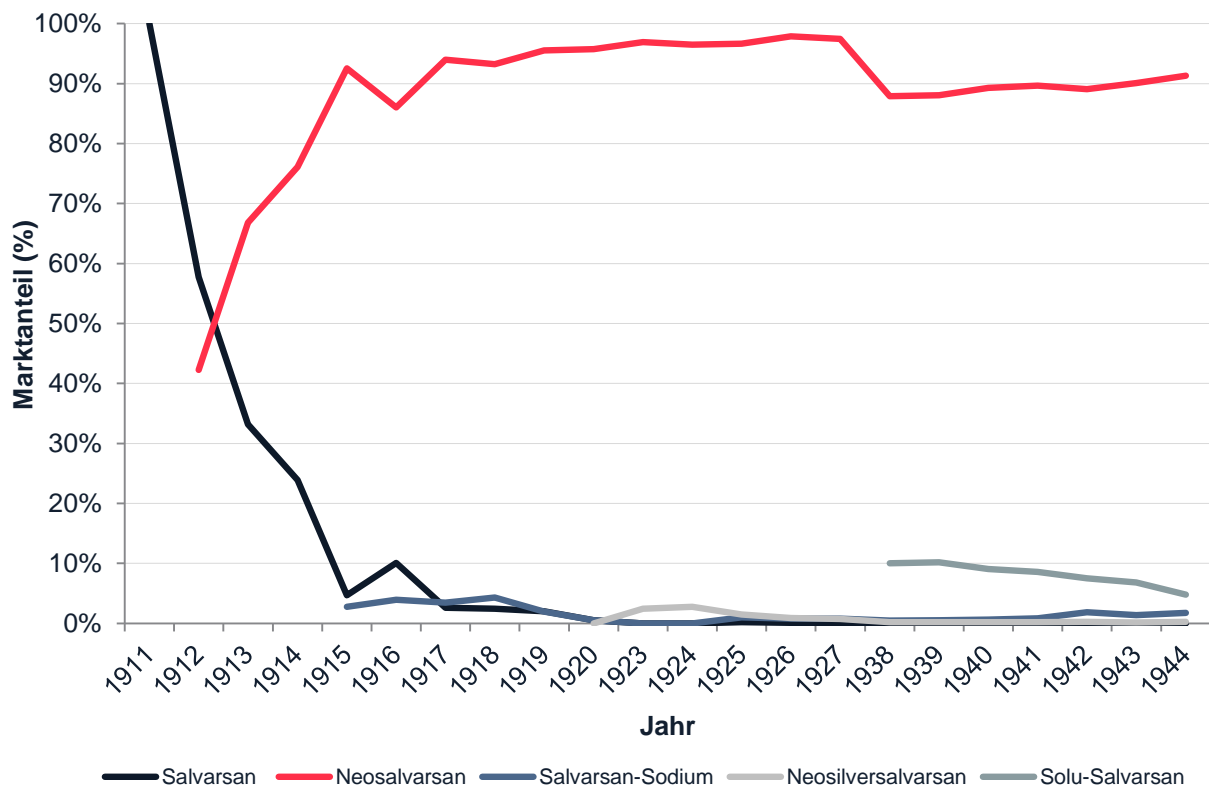


Abbildung 8.2: Relativer Marktanteil der Arsphenamine⁷⁰⁹

1913 wurde mit Neosalvarsan die erste Schrittinovation in der Arzneistoffklasse der Arsphenamine eingeführt, die 1910 durch Salvarsan[®] eröffnet worden war. Bereits 1913 wurde in etwa so viel Neosalvarsan wie Salvarsan produziert. Über die Jahre hinweg entwickelten sich die Marktanteile beider Substanzen dramatisch auseinander. Während bis 1915 die Marktanteile der Durchbruchinnovation Salvarsan auf unter 10% absanken, wuchs der Marktanteil der ersten Schrittinovation stetig an. Schon 1915 kann Neosalvarsan einen Marktanteil von über 90% verzeichnen. Auch der Markteintritt der übrigen Salvarsan-Derivate ändert daran nur wenig. Einzig dem 1931 eingeführten Solu-Salvarsan gelang es, Neosalvarsan einige Marktanteile zu entreißen. Insgesamt handelt es sich demnach, während des gesamten Produktlebenszyklus, bei Neosalvarsan um die Substanz, die den Markt dominierte.

⁷⁰⁹ Bayer Archiv Leverkusen (BAL) Produktionsmenge der unterschiedlichen Salvarsanderivate in kg 15.D.5.4, sowie BAL 15.D.5.a,b und c.

Tabelle 8.2: Einteilung der Salvarsanderivate hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Altsalvarsan	1910	Erstsubstanz	Durchbruchsinnovation	
Neosalvarsan	1913	<i>fast-follower</i>	<i>overtaking innovation</i>	Handhabung, Verträglichkeit
Silbersalvarsan u. Neosilbersalvarsan	1921	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Potenz
Myosalvarsan	1926	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Anwendung
Solu-Salvarsan	1931	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Handhabung

Neosalvarsan ist die erste Schrittinnovation nach Salvarsan. Es war eine Verbesserung in vielerlei Hinsicht. So dürfte Neosalvarsan zum einen aufgrund des vergleichsweise geringen Arsenanteils weniger toxisch gewesen sein als Salvarsan. Ein weiterer Vorteil lag in der Handhabung des Präparates, insbesondere seiner besseren Löslichkeit. Vor der Applikation musste beispielsweise, anders als bei Salvarsan, keine Natronlauge zur Neutralisierung beigegeben werden, sodass die Handhabung vereinfacht werden konnte.

Dem Neosalvarsan folgten erst acht Jahre später die nächsten Schrittinnovationen mit Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan. Obwohl diese aufgrund ihres Silbergehaltes potenter und somit stärker wirksam waren als Salvarsan und Neosalvarsan, war ihre Handhabung wiederum aufwendiger. Sie mussten vor der Applikation filtriert werden. Im Vergleich zu Neosalvarsan brachten diese beiden Derivate somit sowohl einen Vor- als auch einen Nachteil mit sich. Dem Neosalvarsan tatsächlich überlegene Substanzen kamen erst 1926 bzw. 1931 mit Myosalvarsan und Solusalvarsan auf den Markt, die das gut eingeführte Neosalvarsan aber nicht mehr verdrängen konnten.

Tabelle 8.3: Analyse der Zeiträume zwischen Markteintritt Erstsubstanz, 1. Folger sowie *overtaking innovation* - Arsphenamine

Arzneistoffklasse	Zeitraum zwischen (Jahre)					
	Erstsubstanz und 1. Folger		Erstsubstanz und <i>overtaking innovation</i>		<i>overtaking innovation</i> und nachfolgender Schrittinnovation	
Arsphenamie	Salvarsan	- 3	Salvarsan	- 3	Neosalvarsan	- 13
	Neosalvarsan		Neosalvarsan		Myosalvarsan	

Im Falle der Arsphenamine hat also die Überlegenheit hinsichtlich der Handhabbarkeit der frühen Schrittinnovation entscheidend zu deren Markterfolg beigetragen hat. Andererseits zeigt sich, dass ein lange Zeit unangefochtenes Derivat nur schwer von vorteilhafteren Präparaten verdrängt werden kann, wenn diese erst viel später in den Handel kommen.

8.3.1.2 Sulfonamide

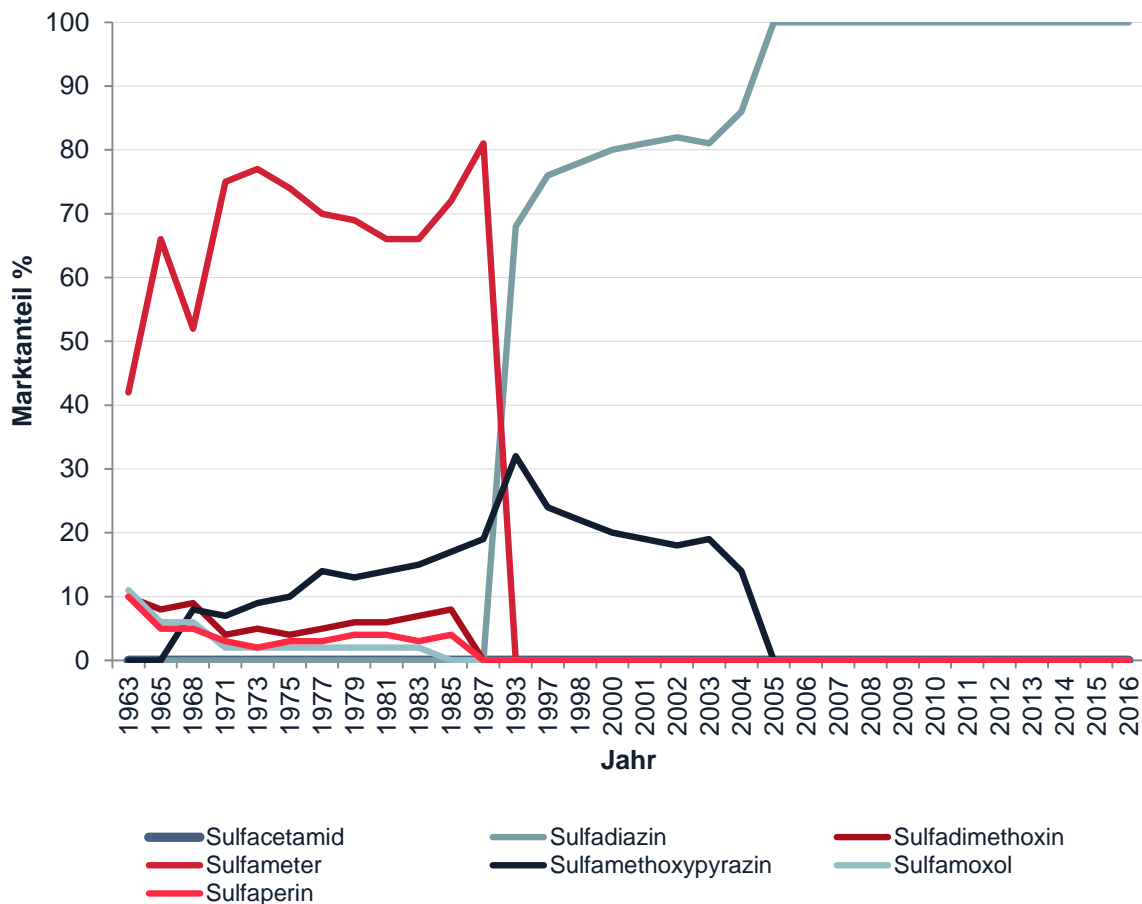


Abbildung 8.3: Relativer Marktanteil der Sulfonamide⁷¹⁰

Bei Sulfonamiden als antibakterieller Wirkstoffklasse verwundert es nicht, dass die pharmakodynamische Potenz der Substanzen wesentlichen Einfluss auf ihren Markterfolg gehabt hat. Dies gilt insbesondere für Sulfameter, den bis zur Marktrücknahme am 1.1.1988 erfolgreichsten Vertreter der oralen Sulfonamide. Die Substanz erreichte zwischen 1963 und 1987 Marktanteile von 40 bis 80%. Zum Zeitpunkt seiner Kommerzialisierung war es der wirksamste Vertreter seiner Arzneistoffklasse. In Konkurrenz dazu kann Sulfamethoxyypyrazin kontinuierlich an Marktbedeutung gewinnen, letztlich aber nicht die Anteile des Sulfameters nach Marktrücknahme übernehmen. Dies gelingt Sulfadiazin, das ab 1993 die größten Marktanteile verzeichnen kann. Ab 2005 schließlich ist Sulfadiazin das einzige Sulfonamid-Monopräparat, das noch Verwendung findet.

⁷¹⁰ Vgl. QUINTILESIMSTM Daten Sulfonamide 1963-2016, DPM Bände ab 1963.

Tabelle 8.4: Einteilung der Salvarsanderivate hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Prontosil	1935	Erstsubstanz	Durchbruchsinnovation	
Prontosil S	1935	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Löslichkeit
Uliron	1937	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Wirksamkeit
Sulfacetamid	1938	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Wirksamkeit
Sulfadiazin	1939	<i>fast-follower</i>	overtaking innovation	Wirksamkeit, Handhabung
Sulfaguanidin	1941	<i>differentiator</i>		Resorption, neues Indikationsgebiet
Sulfasomidin	1941	<i>differentiator</i>		Wirksamkeit
Sulfamethoxyipyridazin	1957	<i>late-comer</i>		Halbwertszeit Verträglichkeit
Sulfameter	1961	<i>late-comer</i>	overtaking innovation	Wirksamkeit
Sulfamethoxazol	1968	<i>late-comer</i>		Wirksamkeit

Bei Sulfadiazin handelte es sich um das potenteste Sulfonamid zum Zeitpunkt seiner Markteinführung. Neben seiner vergleichsweise starken antibakteriellen Wirksamkeit brachte es einen weiteren Vorteil mit sich. Es war der erste Vertreter der sogenannten Mittelzeitsulfonamide. Aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit musste es im Gegensatz zu Kurzzeitsulfonamiden nicht vier- bis sechsmal, sondern nur zweimal täglich eingenommen werden. Dies brachte eine Vereinfachung in der Handhabbarkeit für den Patienten mit sich.

8.3.1.3 Glucocorticoide

8.3.1.3.1 Orale Glucocorticoide

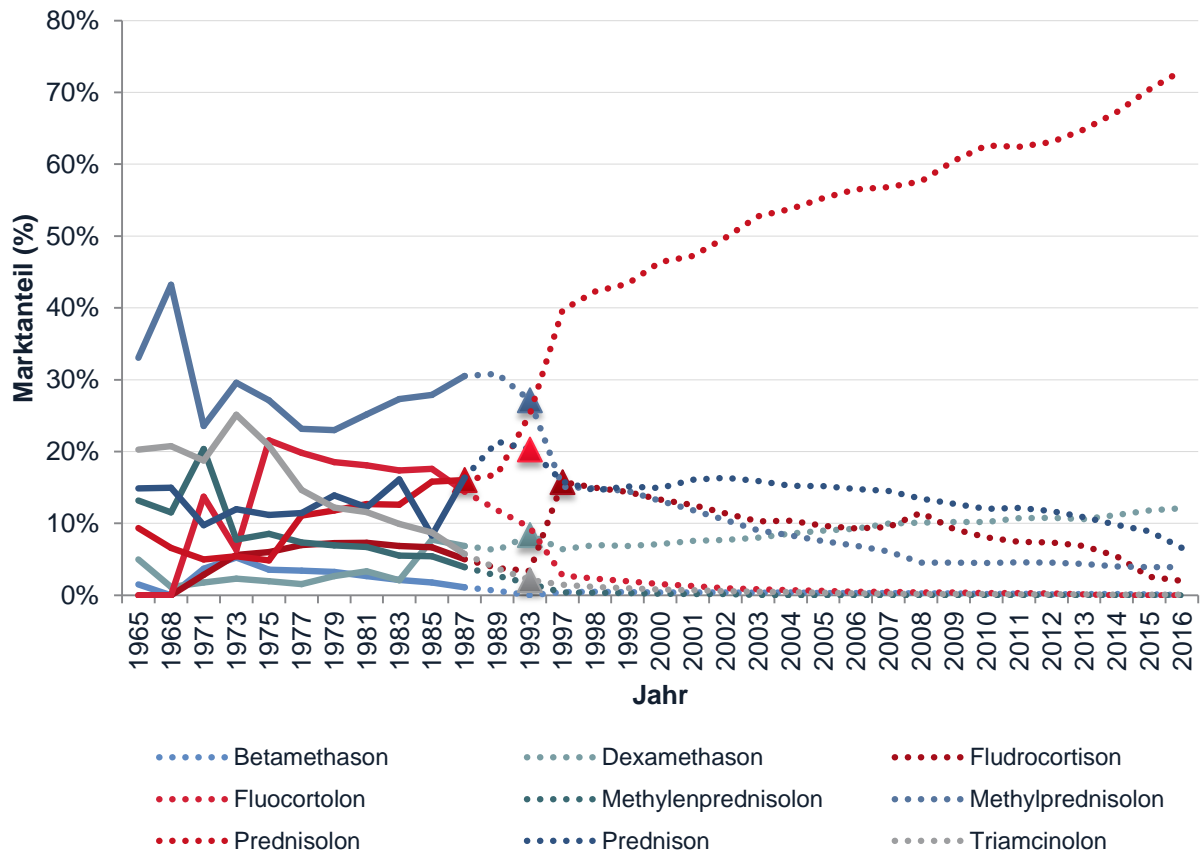


Abbildung 8.4: Relativer Marktanteil der oralen Glucocorticoide⁷¹¹

Das erste orale Glucocorticoid ist mit Cortison 1951 in den deutschen Markt eingeführt worden. Bereits in den darauffolgenden zehn Jahren erhielten zahlreiche weitere Vertreter derselben Substanzklasse Marktreife. Es handelt sich hierbei beispielsweise um Prednisolon und Prednison, die als erste Schrittinnovationen 1955 in den Handel kamen.

Betrachtet man die Marktanteile der oralen Glucocorticoide zwischen 1965 und 1987 so fällt auf, dass Methylprednisolon in diesem Zeitraum am erfolgreichsten war. Zu Beginn des Betrachtungsintervalls, von 1965 bis 1975, ist Triamcinolon das am zweithäufigsten verwendete Glucocorticoid. Es wird ab 1975 von Fluocortolon abgelöst.

⁷¹¹ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten orale Glucocorticoide 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Durch das Dreieck wird jeweils das Jahr markiert, indem erstmals Generika im deutschen Markt erhältlich waren.

Tabelle 8.5: Einteilung der Glucocorticoidderivate hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Cortison	1951	Erstsubstanz	Durchbruchinnovation	
Prednisolon	1955	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Verträglichkeit
Prednison	1955	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Verträglichkeit
Triamcinolon	1959	<i>differentiator</i>	Schrittinnovation	lange HWZ
Dexamethason	1959	<i>differentiator</i>	Schrittinnovation	Potenz
Methylprednisolon	1963	<i>differentiator</i>	<i>overtaking innovation</i>	kurze HWZ
Fluocortolon	1967	<i>late-comer</i>	Scheininnovation	

Methylprednisolon, Triamcinolon und Fluocortolon waren den Schrittinnovationen Prednison und Prednisolon insofern überlegen, als dass sie keine mineralocorticoide Wirkung zeigten, also nebenwirkungsärmer waren und sich durch eine stärkere Wirksamkeit auszeichneten. Dem Dexamethason hingegen waren sie hinsichtlich ihrer Potenz jedoch unterlegen. Es liegt demnach die Vermutung nahe, dass für den Erfolg der Glucocorticoide die Potenz nur von untergeordneter Bedeutung war. Vielmehr scheint eine minimale mineralocorticoide Potenz und folglich Verringerung der Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung für den Markterfolg gewesen zu sein.

Ein direkter Vergleich zwischen Triamcinolon, Methylprednisolon und Fluocortolon hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter zeigt vergleichbare Eigenschaften. Ihre Wirkstärke ist identisch und ihre Äquivalenzdosen unterscheiden sie sich nur marginal. Während das nicht fluorierte Glucocorticoid Methylprednisolon zu den Vertretern mit einer kurzen biologischen Halbwertszeit zählt, so zeigen die fluorierten Derivate Triamcinolon und Fluocortolon mittellange Halbwertszeiten. Im Vergleich zu den übrigen oralen Glucocorticoiden, die zu diesem Zeitpunkt auf dem Markt erhältlich waren⁷¹², zeichnen sich Methylprednisolon und Fluocortolon durch einen Substituenten⁷¹³ an C(6 α) aus. Sie waren die ersten Derivate mit diesem Strukturmerkmal, die sich durch eine Affinitätserhöhung auszeichneten.⁷¹⁴

⁷¹² Cortison, Prednisolon, Prednison, Dexamethason und Methylenprednisolon.

⁷¹³ Methylsubstituent im Falle von Methylprednisolon, Flursubstituent im Falle von Fluocortolon.

⁷¹⁴ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 325.

Tabelle 8.6: Analyse der Zeiträume zwischen Markteintritt Erstsubstanz, 1. Folger sowie *overtaking innovation* – orale Glucocorticoide

Arzneistoffklasse	Zeitraum zwischen (Jahre)					
	Erstsubstanz und 1. Folger		Erstsubstanz und <i>overtaking innovation</i>		<i>overtaking innovation</i> und nachfolgender Schrittinnovation	
Glucocorticoide	Cortison - Prednisolon	4	Cortison - Methylprednisolon	12	Methylprednisolon - --	-

Für die Glucocorticoide kann somit geschlussfolgert werden, dass die Überlegenheit hinsichtlich der Verträglichkeit aufgrund verringerter mineralocorticoider Wirkung bei den frühen Derivaten Triamcinolon, Methylprednisolon und Fluocortolon entscheidend zu deren Markterfolg beigetragen haben. Die Potenz scheint keinen entscheidenden Einfluss auf die Anwendungshäufigkeit gehabt zu haben.

8.3.1.3.2 Topische Glucocorticoide

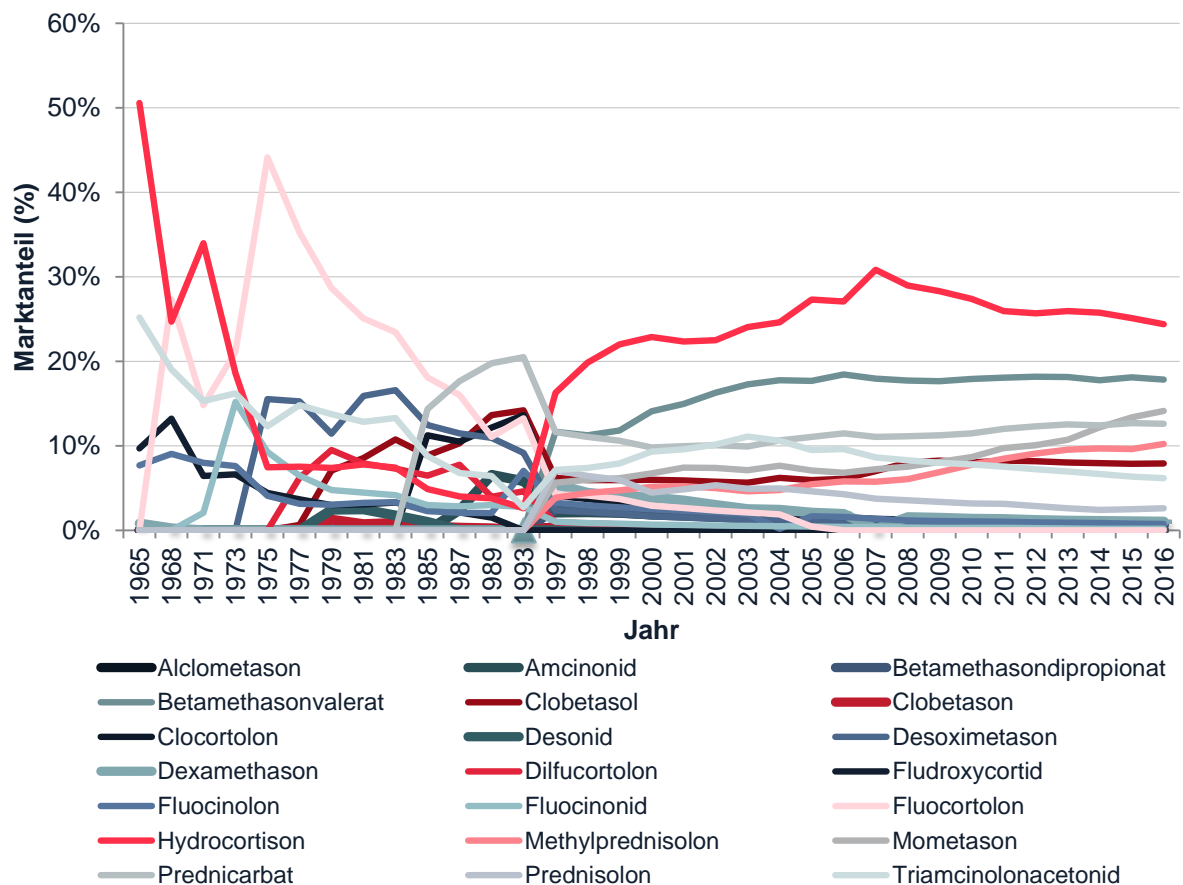


Abbildung 8.5: Relative Marktanteile der topischen Glucocorticoide⁷¹⁵

⁷¹⁵ Vgl. QUINTILESIMSTM Daten dermale Glucocorticoide 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Betrachtet man die Marktanteile der topischen Glucocorticoide, so fallen drei Substanzen ins Auge: Hydrocortison, Fluocortolon und Prednicarbat. Hydrocortison war sowohl zu Beginn des Betrachtungszeitraumes sowie ab 1997 das beliebteste topische Glucocorticoid. Seine Beliebtheit ist heute vermutlich der Entlassung aus der Verschreibungspflicht geschuldet. Dies wird begründet durch sein Nutzen-Risiko-Verhältnis und seine somit gute Verträglichkeit in moderater Dosierung und zeitlich limitierter Anwendung.

Tabelle 8.7: Einteilung der topischen Corticoidderivate hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Prednisolon	1957	Erstsubstanz	Durchbruchsinnovation	
Hydrocortison	1959	<i>fast-follower</i>	overtaking innovation	Verträglichkeit / Nutzen-Risiko-Verhältnis
Triamcinolon	1959	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Wirksamkeit (Klasse II)
Betamethason	1967	<i>differentiator</i>	Schrittinnovation	Wirksamkeit (Klasse III)
Clobetasol	1976	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Wirksamkeit (Klasse IV)
Prednicarbat	1986	<i>late-comer</i>	overtaking innovation	Verträglichkeit / Nutzen-Risiko-Verhältnis

Während die Marktanteile des Hydrocortisons von 1965 bis 1973 rückläufig waren, so stiegen die Marktanteile von Fluocortolon in diesem Zeitraum an, sodass von 1973 bis 1987 Fluocortolon das meistverwendete Glucocorticoid zur dermalen Applikation war. Es gehört zu den mittelstark wirksamen Vertretern und ist potenter als beispielsweise Hydrocortison oder Triamcinolon. Da Fluocortolon ebenso wirksam wie das 1967 eingeführte Betamethason ist, ergibt sich an dieser Stelle kein offensichtlicher Grund weshalb Fluocortolon so viel erfolgreicher war. 1987, und somit nur ein Jahr nach Markteinführung des Prednicarbats wird Fluocortolon von Prednicarbat abgelöst. Prednicarbat gehört ebenfalls zu den mittelstark wirksamen Glucocorticoiden und zeichnet sich durch sein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis aus. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird im Falle der Glucocorticoide durch den sogenannten therapeutischen Index (TIX) ausgedrückt, der sich aus dem Quotienten von Wirkung und Nebenwirkung errechnet. Die Substanzen Prednicarbat, Mometason und Methylprednisolon-aceponat zeichnen sich durch die höchsten therapeutischen Indices (2 – 2,25) aus, sodass erwünschte Effekte deutlich unerwünschte überwiegen.⁷¹⁶

⁷¹⁶ Vgl. LUGER / LOSKE / ELSNER / KAPP / KERSCHER / KORTING / KRUTMANN / NIEDNER / RÖCKEN / RUZICKA / SCHWARZ (2004), 629 -634.

Tabelle 8.8: Analyse der Zeiträume zwischen Markteintritt Erstsubstanz, 1. Folger sowie *overtaking innovation* – topische Glucocorticoide

Arzneistoffklasse	Zeitraum zwischen (Jahre)				
	Erstsubstanz und 1. Folger		Erstsubstanz und <i>overtaking innovation</i>		<i>overtaking innovation</i> und nachfolgender Schrittinnovation
Glucocorticoide, topisch	Prednisolon - Hydrocortison	2	Prednisolon - Hydrocortison	2	

Auch bei den topischen Glucocorticoiden zeigt sich demnach, dass sich auf dem Markt nicht Derivate von hoher Potenz, sondern vielmehr gut verträgliche Derivate haben durchsetzen können.

8.3.1.4 Benzodiazepine

Bei den Benzodiazepinen müssen aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Anforderungen die beiden Indikationsgebiete Angststörungen und Schlafstörungen getrennt voneinander betrachtet werden.

8.3.1.4.1 Benzodiazepin-Hypnotika

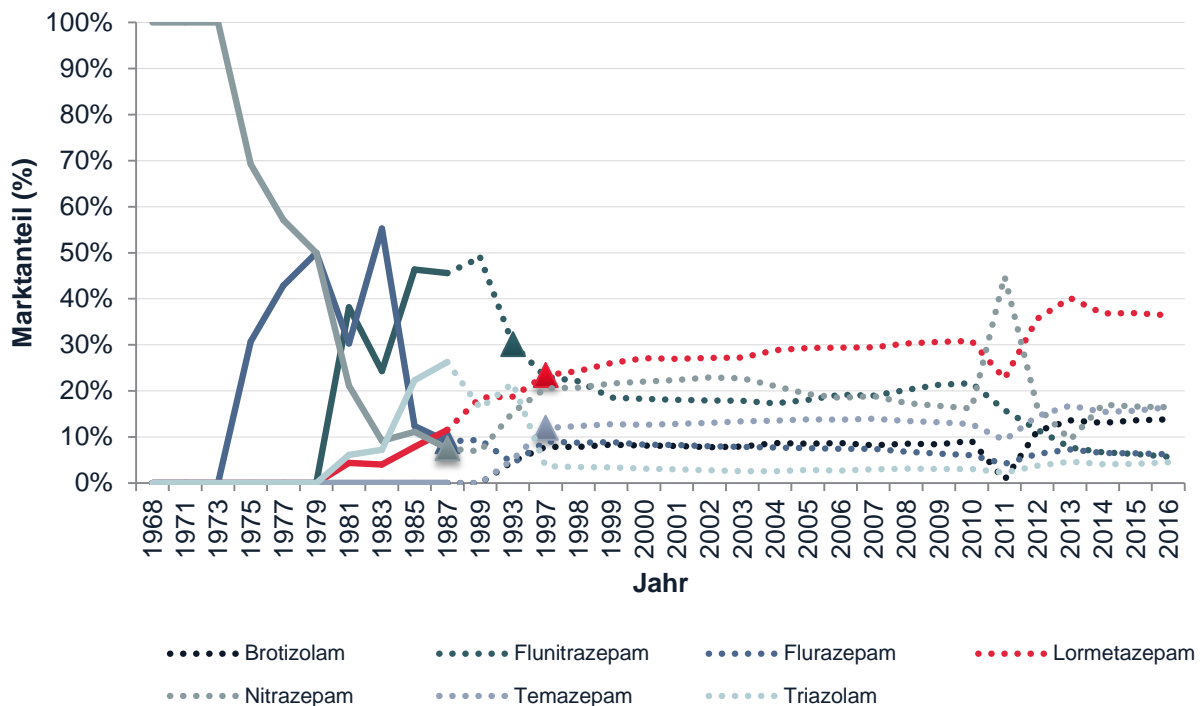


Abbildung 8.6: Relativer Marktanteil der Benzodiazepine, die als Hypnotika Verwendung finden.⁷¹⁷

⁷¹⁷ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Benzodiazepine 1968-2016, DPM Bände ab 1968.

Als erstes Benzodiazepin muss das 1960 in den deutschen Markt eingeführte Chlordiazepoxid als Durchbruchsinnovation bezeichnet werden. Es handelt sich bei dieser Substanz gemäß ATC-Code der WHO allerdings um eine vorrangig anxiolytisch wirksame Substanz, weshalb sie in dieser Abbildung keine Berücksichtigung findet.⁷¹⁸

Nitrazepam, das erste dem ATC-Code Hypnotika zugehörige Benzodiazepin, war von 1968 bis 1979 das beliebteste Benzodiazepin in diesem Indikationsgebiet. Ihm folgte Flurazepam, das 1974 eingeführt wurde. Diesem gelang es 1981, Nitrazepam in seinem Marktanteil zu überholen, sodass es bis 1983 mit einem Marktanteil von 55% das beliebteste Benzodiazepin war. Sein Markterfolg ist jedoch nur von kurzer Dauer. Bereits 1985 war Flunitrazepam ebenso erfolgreich. Während Flunitrazepam seinen Marktanteil weiter ausbauen konnte, sank der des Flurazepam in den darauffolgenden Jahren ab.

Tabelle 8.9: Einteilung der Benzodiazepin-Hypnotika hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Chlordiazepoxid	1960	Erstsubstanz	Durchbruchsinnovation	
Nitrazepam	1965	<i>fast-follower</i>	<i>overtaking innovation</i>	Potenz, Steuerbarkeit
Flurazepam	1974	<i>differentiator</i>		
Flunitrazepam	1981	<i>late-comer</i>	<i>overtaking innovation</i>	Potenz, Wirkeintritt
Triazolam	1981	<i>late-comer</i>		
Lormetazepam	1981	<i>late-comer</i>		
Midazolam	1984	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Wirkeintritt, kurze HWZ
Brotizolam	1985	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Potenz

Das erste Benzodiazepin mit einer verstärkt hypnotischen Wirkung war Nitrazepam, das der Erstsubstanz Chlordiazepoxid in seiner Potenz deutlich überlegen war. Beide Substanzen gehören zu den langwirksamen Benzodiazepinen, Nitrazepam jedoch brachte den Vorteil, aufgrund fehlender aktiver Metabolite besser steuerbar zu sein.

Und auch das 1974 eingeführte Flurazepam ist ein langwirksames Benzodiazepin. Die Halbwertszeit der Muttersubstanz ist mit 3,1 Stunden zwar vergleichsweise gering, jedoch weist der aktive Metabolit N¹-Desalkylflurazepam eine Halbwertszeit von bis zu 133 Stunden auf, was den vordergründigen Vorteil konterkariert und zu Nebenwirkungen aufgrund von Kumulation führen kann. Daher kann diese Substanz nicht als wirkliche Innovation

⁷¹⁸ Substanzen, die für unterschiedliche Indikationen indiziert sind, können aufgrund der unterschiedlichen Größen der Indikationsgebiete nur schwer quantitativ miteinander verglichen werden.

bezeichnet werden. Vermutlich aus diesen Gründen war der Erfolg des Flurazepams nur von kurzer Dauer. Es konnte schon bald von Flunitrazepam eingeholt werden, das dem Flurazepam hinsichtlich seiner Potenz deutlich überlegen war. Flunitrazepam zählt zu den potentesten Benzodiazepinen und ist anders als Nitrazepam und Flurazepam kein lang-, sondern ein mittellang wirksames Benzodiazepin. Im Vergleich zu Flurazepam und Nitrazepam zeichnet sich Flunitrazepam durch seinen schnellen Wirkeintritt aus. Nach nur 25 Minuten werden sedative Effekte erreicht. Ebenso wie Nitrazepam werden bei der Metabolisierung von Flunitrazepam keine aktiven Metabolite gebildet, sodass auch dieses Benzodiazepin gut steuerbar sein dürfte. Flunitrazepam war demnach sowohl Nitrazepam als auch Flurazepam überlegen.

Drei und vier Jahre nach der Markteinführung des Flunitrazepams sind zwei weitere Schritttinnovation eingeführt worden, die auch dem Flunitrazepam gegenüber fortschrittlich waren. Midazolam, das in dieser Graphik keine Berücksichtigung⁷¹⁹ findet, zeichnet sich durch seinen raschen Wirkeintritt und kurze Eliminationshalbwertszeit aus. Somit dürfte Midazolam noch besser steuerbar gewesen sein als die übrigen Benzodiazepin-Hypnotika. Brotizolam hingegen zeichnete sich durch eine dem Flunitrazepam überlegene Wirkstärke und kürzere Halbwertszeit aus.

Tabelle 8.10: Analyse der Zeiträume zwischen Markteintritt Ersts substanz, 1. Folger sowie *overtaking innovation* – Benzodiazepin-Hypnotika

Arzneistoffklasse	Zeitraum zwischen (Jahre)					
	Ersts substanz und 1. Folger		Ersts substanz und <i>overtaking innovation</i>		<i>overtaking innovation</i> und nachfolgender Schritttinnovation	
Benzodiazepine (Hypnotika)	Chlordiazepoxid - Nitrazepam	5	Chlordiazepoxid - Nitrazepam	5	Nitrazepam - Flurazepam	9
Benzodiazepine (Hypnotika)			Chlordiazepoxid - Flurazepam	14	Flurazepam - Brotizolam	2
Benzodiazepine (Hypnotika)			Chlordiazepoxid - Flunitrazepam	21	Flunitrazepam - Midazolam	3

Für die Benzodiazepin-Hypnotika liegt demnach die Schlussfolgerung nahe, dass die Potenz erneut kein ausschlaggebendes Merkmal für den Markterfolg dieser Arzneistoffklasse gewesen sein dürfte. Vielmehr tun sich insbesondere frühe Derivate hervor, die vergleichsweise kurze Halbwertszeiten aufweisen, was für schlafanstoßende Arzneimittel von großer Bedeutung ist.

⁷¹⁹ Midazolam wird in erster Linie in der Klinik angewendet. Die DPM-Daten von QuintilesIMSTM umfassen jedoch keine Hospitaldaten. Aus diesen Gründen fehlt Midazolam in dieser Übersicht.

8.3.1.4.2 Benzodiazepin-Anxiolytika

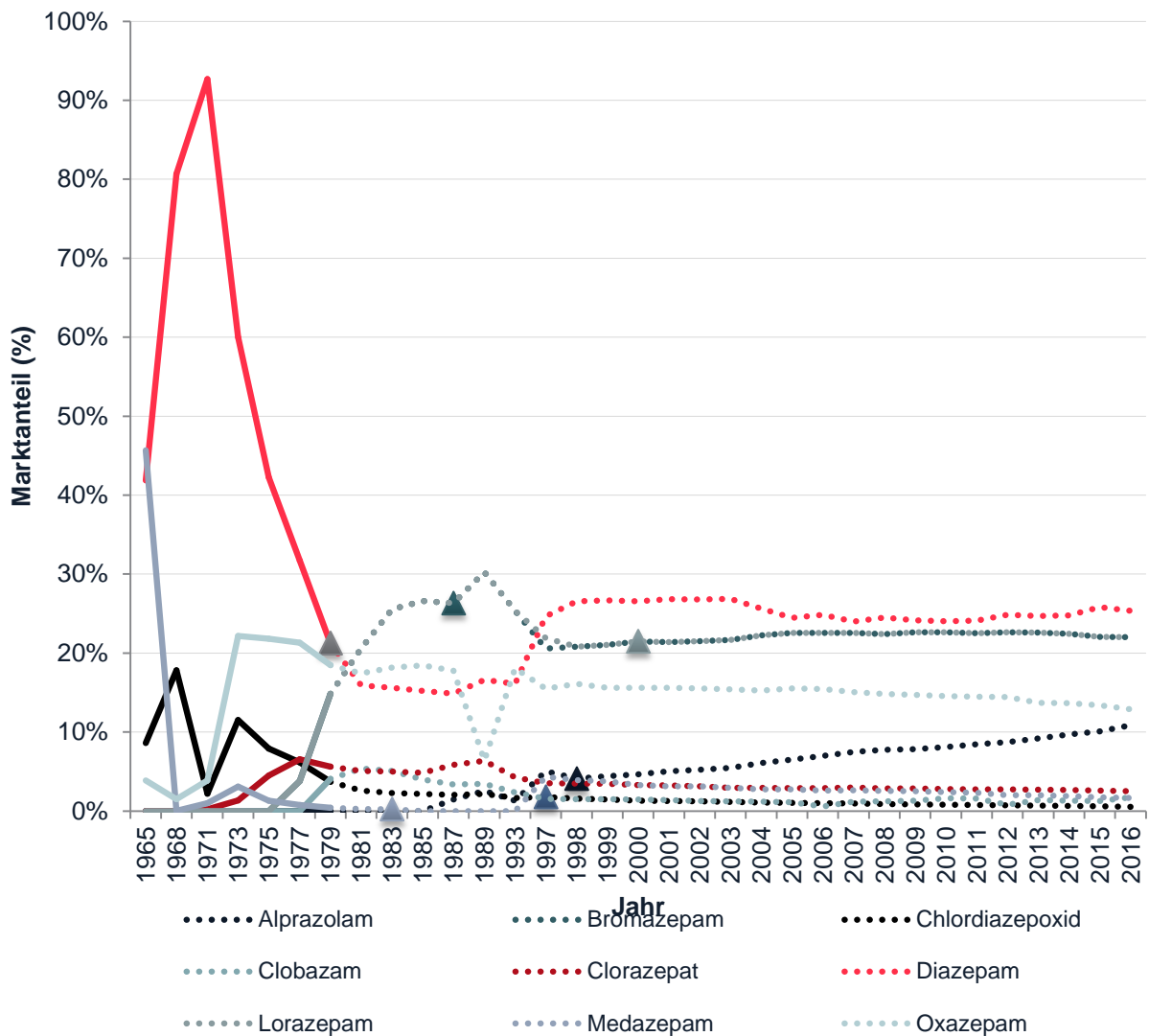


Abbildung 8.7: Relativer Marktanteil der Benzodiazepine, die als Anxiolytika Verwendung finden.⁷²⁰

Anders als bei den Benzodiazepin-Hypnotika setzt sich bei den Benzodiazepin-Anxiolytika ein Derivat deutlich durch. Es handelt sich hierbei um Diazepam, das im Zeitraum von 1965 bis 1979 die unangefochtene Nr.1 innerhalb dieser Arzneistoffklasse war. 1971 erreichte der Marktanteil von Diazepam einen Höhepunkt, hatte es doch zuvor die Marktanteil von Medazepam deutlich kannibalisiert. Ab 1971 sind die Marktanteile des Diazepams rückläufig. Es ist nichtsdestotrotz bis heute das beliebteste Benzodiazepin zur Behandlung von Angst.

⁷²⁰ Vgl. QUINTILESIMSTM Daten Benzodiazepine 1965-2016, DPM Bände ab 1965.

Tabelle 8.11: Einteilung der Benzodiazepin-Anxiolytika hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Chlordiazepoxid	1960	Erstsubstanz	Durchbruchsinnovation	
Diazepam	1963	<i>fast-follower</i>	<i>overtaking innovation</i>	Potenz, HWZ
Oxazepam	1965	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Missbrauchspotential
Medazepam	1968	<i>differentiator</i>	Schrittinnovation	HWZ
Bromazepam	1970	<i>differentiator</i>	Schrittinnovation	Klinik (Diazepam)
Lorazepam	1977	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Wirkeintritt
Clobazam	1979	<i>late-comer</i>		
Alprazolam	1987	<i>late-comer</i>		

Diazepam ist die erste Schrittinnovation in der Arzneistoffklasse der Benzodiazepin-Hypnotika, die drei Jahre nach der Durchbruchsinnovation Chlordiazepoxid Marktreife erlangt hat. Diazepam unterscheidet sich insofern von Chlordiazepoxid, als dass es signifikant potentere Wirkungen zeigt. So wurde Chlordiazepoxid in Dosen von 30 mg/Tag angewendet, von Diazepam hingegen waren nur 10 mg täglich nötig. Beide Substanzen gehören zu den langwirksamen Benzodiazepinen, wobei die Halbwertszeit von Diazepam länger ist. Dies bedeutet, dass auch die Wirkung von Diazepam länger anhält und die Dosierungsintervalle entsprechend länger gewählt werden können.

Tabelle 8.12: Analyse der Zeiträume zwischen Markteintritt Erstsubstanz, 1. Folger sowie *overtaking innovation* – Benzodiazepin-Anxiolytika

Arzneistoffklasse	Zeitraum zwischen (Jahre)					
	Erstsubstanz und 1. Folger		Erstsubstanz und <i>overtaking innovation</i>		<i>overtaking innovation</i> und nachfolgender Schrittinnovation	
Benzodiazepine (Anxiolytika)	Chlordiazepoxid - Diazepam	3	Chlordiazepoxid - Diazepam	3	Diazepam - Medazepam	5

In der Arzneistoffklasse der Benzodiazepine, die als Anxiolytika Verwendung finden, haben sich also wiederum frühe Schrittinnovationen zunächst auf dem Markt durchsetzen können. Gründe sind erneut pharmakokinetischer Natur, so haben Diazepam und Medazepam vergleichsweise lange Halbwertszeiten, die zu längeren Dosierungsintervallen und damit besserer Handhabung führten.

8.3.1.5 Betablocker

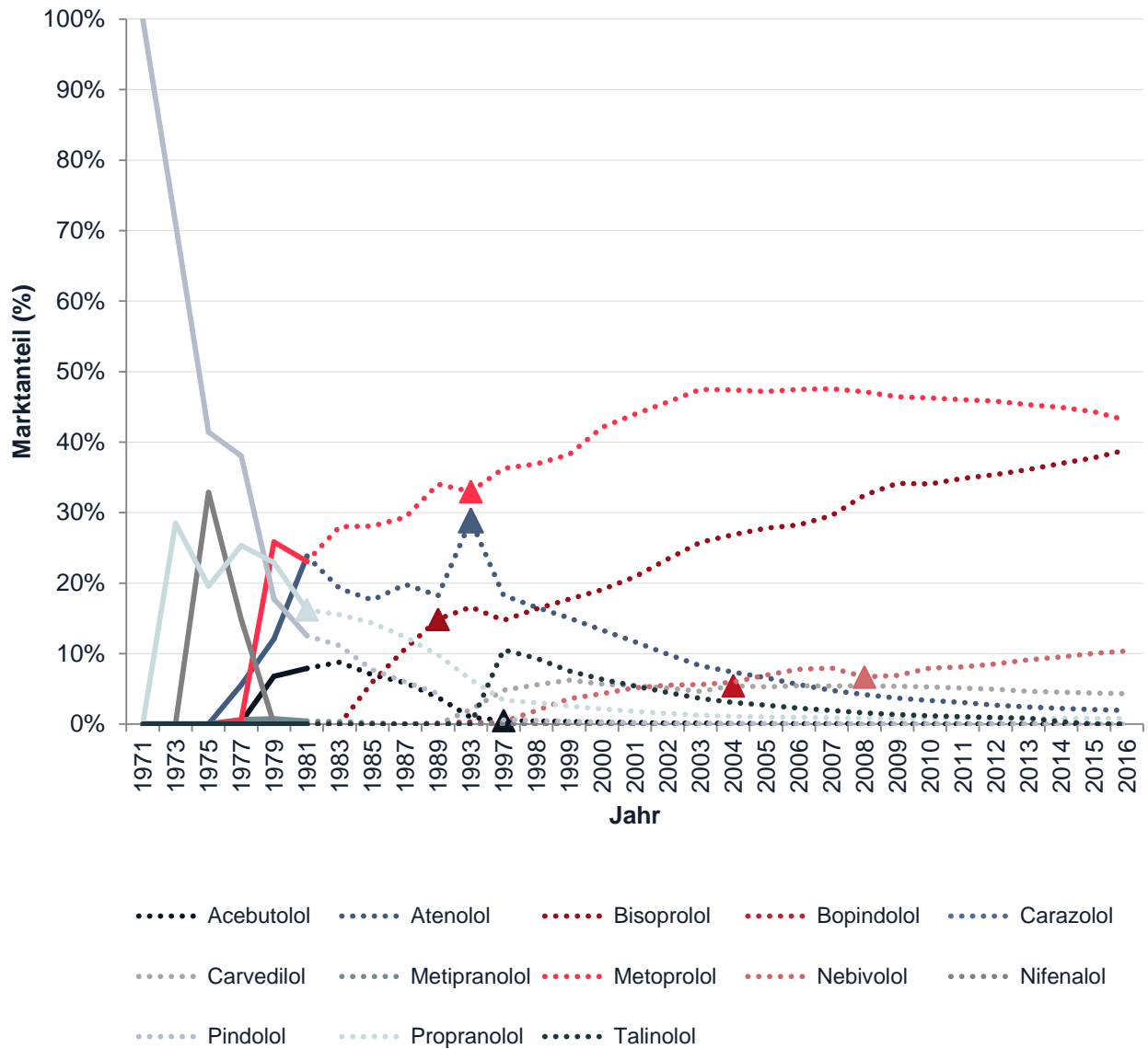


Abbildung 8.8: Relativer Marktanteil der Betablocker⁷²¹

1981 sind die ersten Generika von Propranolol in den deutschen Markt eingeführt worden. Bis 1979 war interessanterweise das heute kaum mehr gebräuchliche Pindolol der am häufigsten verordnete Betablocker, wenn auch mit kontinuierlich fallenden Marktanteilen. 1979 wird Pindolol von Metoprolol verdrängt.

⁷²¹ Vgl. QUINTILESIMS™ Daten Betablocker 1971-2016, DPM Bände ab 1971.

Tabelle 8.13: Einteilung der Betablockerderivate hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Pronethanol	1963	Erstsubstanz	Durchbruchsinnovation	
Propranolol	1966	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Verträglichkeit
Practolol	1967	<i>fast-follower</i>	Schrittinnovation	Selektivität
Pindolol	1970	<i>fast-follower</i>	overtaking innovation	Potenz (Propranolol)
Atenolol	1975	<i>Fast-follower</i>	Schrittinnovation	Verträglichkeit (Practolol)
Metoprolol	1975	<i>differentiator</i>	overtaking innovation	Verträglichkeit (Practolol)
Bisoprolol	1984	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Selektivität
Esmolol	1990	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	
Carvedilol	1992	<i>late-comer</i>		
Nebivolol	1997	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Selektivität

Als erste Schrittinnovation ist 1966 Propranolol in den deutschen Markt eingeführt worden. Es war der Durchbruchsinnovation Pronethanol sowohl in seiner Verträglichkeit als auch in seiner Potenz überlegen, wobei die bessere Verträglichkeit die ausschlaggebende Eigenschaft gewesen sein dürfte. Dem Propranolol folgte 1967 mit Practolol ein wiederum schlecht verträgliches Derivat auf den Markt. Practolol war der erste β_1 -selektive Betablocker, der jedoch schwere substanzspezifische Nebenwirkungen zeigte. Pindolol, das 1970 eingeführt wurde, war ebenso wie Propranolol unselektiv wirksam. Es war Propranolol in seiner Wirkstärke überlegen. In den übrigen pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Eigenschaften konnte sich dieses Derivat jedoch nicht hervortun.

Von 1973 bis 1977 ist Propranolol nach Pindolol der zweitbeliebteste Betablocker. Seine Marktanteile fallen mit Einführung von Atenolol und Metoprolol 1975 ab, woran auch der Patentablauf von Propranolol nichts ändern kann. Atenolol und Metoprolol gelingt es hingegen Marktanteile zu gewinnen, die bis zu deren Patentablauf 1993 auf 33 bzw. 29% ansteigen. Abgesehen von ihrem Einführungsdatum haben beide Substanzen gemeinsam, dass sie die ersten gut verträglichen β_1 -selektiven Derivate dieser Arzneistoffklasse waren.

Ebenfalls tat sich eine weitere Substanz durch starke Wachstumsraten hervor. Es handelt sich hierbei um Bisoprolol, einen Betablocker der 1984 in den deutschen Markt eingeführt wurde und der zu diesem Zeitpunkt die wohl höchste β_1 -Selektivität aufwies.

Tabelle 8.14: Analyse der Zeiträume zwischen Markteintritt Erstsubstanz, 1. Folger sowie *overtaking innovation* - Betablocker

Arzneistoffklasse	Zeitraum zwischen (Jahre)					
	Erstsubstanz und 1. Folger		Erstsubstanz und <i>overtaking innovation</i>		<i>overtaking innovation</i> und nachfolgender Schrittinovation	
Betablocker	Pronethanol - Propranolol	3	Pronethanol - Metoprolol	12	Metoprolol - Bisoprolol	9

Der Markterfolg der Betablocker dürfte demnach sowohl von der Verträglichkeit als auch von der Selektivität, und damit von der Nebenwirkungsarmut abhängig gewesen sein. Durch eine Erhöhung der Selektivität können unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die durch Interaktion mit β_2 -Rezeptoren entstehen, verringert werden.

8.4 Durchbruchsinnovation vs. Folger – Ergebnis und Hypothesengenerierung

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick darüber, welches Derivat die Durchbruchsinnovation der jeweiligen Arzneistoffklasse war und welche Vertreter vor und nach generischem Markteintritt die beliebtesten ihrer Klasse waren (Tabelle 8.16):

Tabelle 8.15: Overtaking innovations vor und nach generischen Markteintritt

Arzneistoffklasse	Durchbruchsinnovation	<i>Overtaking innovations</i>	
		Vor generischem Markteintritt	Nach generischem Markteintritt
Arsphenamine	Salvarsan	Neosalvarsan	
Sulfonamide oral	Prontosil®	Sulfameter	Sulfadiazin
Glucocorticoide oral	Cortison	Methylprednisolon	Prednisolon
Glucocorticoide topisch	Prednisolon	keine eindeutige Zuordnung möglich ⁷²²	Hydrocortison
Benzodiazepine (Hypnotika)	Chlordiazepoxid	keine eindeutige Zuordnung möglich ⁷²³	Lormetazepam
Benzodiazepine (Anxiolytika)	Chlordiazepoxid	Diazepam	Lorazepam, Diazepam
Betablocker	Pronethanol	Pindolol	Metoprolol

Es fällt an dieser Stelle auf, dass sich die Durchbruchsinnovationen in keinem Fall auf lange Sicht haben durchsetzen können, oft wurden sie sogar vom Markt genommen, ehe die Bedeutung der Arzneistoffklasse an sich spürbar nachließ.

Noch im Markt befindliche „Durchbruchsinnovationen“ können bei den untersuchten Wirkstoffklassen keine nennenswerten Marktanteile mehr verzeichnen.

⁷²² Hydrocortison, gefolgt von Fluocortolon, gefolgt von Prednicarbat

⁷²³ Nitrazepam, gefolgt von Flurazepam, gefolgt von Flunitrazepam

Tabelle 8.16: Marktanteil der Durchbruchsinnovationen (Stand Juli 2016)

Arzneistoffklasse	Durchbruchsinnovation	Marktanteil Stand Juli 2016
Arsphenamine	Salvarsan	außer Handel
Sulfonamide oral	Prontosil®	außer Handel
Glucocorticoide oral	Cortison	0%
Glucocorticoide topisch	Prednisolon	3%
Benzodiazepine	Chlordiazepoxid	2%
Betablocker	Pronethanol	außer Handel

Aus der Analyse von Eigenschaften und Marktanteilen der hier exemplarisch betrachteten Wirkstoffklassen kann also die Hypothese generiert werden, dass eine Durchbruchs- oder Sprunginnovation längerfristig gewöhnlich nicht die höchsten Marktanteile generiert, sondern dass meist eine frühe Schrittinovation das erfolgreichste Derivat seiner Klasse ist.

Betrachtet man wann die jeweilige Ersts substanz und das erste Folgearzneimittel auf den Markt gebracht wurden, so fällt auf, dass bei allen Arzneistoffklassen weniger als 5 Jahre zwischen dem Markteintritt der Durchbruchsinnovation und der ersten Folgesubstanz vergangen sind (Tabelle 8.18).

Tabelle 8.17: Analyse der Zeiträume zwischen Markteintritt Ersubstanz, 1. Folger sowie *overtaking innovation*

Arzneistoffklasse	Zeitraum zwischen (Jahre)					
	Ersts substanz und 1. Folger		Ersts substanz und <i>overtaking innovation</i>		<i>overtaking innovation</i> und nachfolgender Schrittinovation	
Arsphenamie	Salvarsan - Neosalvarsan	3	Salvarsan - Neosalvarsan	3	Neosalvarsan - Myosalvarsan	13
Sulfonamide oral	Prontosil – Prontosil S	1	Prontosil - Sulfameter	26	Sulfameter - Sulfametoxazol	7
Glucocorticoide oral	Cortison - Prednisolon	4	Cortison - Methylprednisolon	12	Methylprednisolon -	–
Benzodiazepine (Hypnotika)	Chlordiazepoxid - Nitrazepam	5	Chlordiazepoxid - N/A			
Benzodiazepine (Anxiolytika)	Chlordiazepoxid - Diazepam	3	Chlordiazepoxid - Diazepam	3	Diazepam - Medazepam	5
Betablocker	Pronethanol - Propranolol	3	Pronethanol - Metoprolol	12	Metoprolol - Bisoprolol	9
Glucocorticoide, topisch	Prednisolon - Hydrocortison	2	Prednisolon - Hydrocortison	2		

Die Betrachtung der beispielhaft gewählten Arzneistoffklassen legt zudem nahe, dass ein Arzneistoffanalogon umso erfolgreicher auf dem Markt ist, je früher es eingeführt wird. Nur im Falle der oralen Sulfonamide hat sich mit Sulfameter ein sogenannter *late-comer*, eine Substanz, die mehr als 15 Jahre nach der Erstsубstanz eingeführt wurde, durchsetzen können. Neben seinem frühen Markteintritt muss er sich allerdings auch durch weitere produktspezifische Eigenschaften auszeichnen. Diese können pharmakokinetischer, pharmakodynamischer oder klinischer Natur sein.

Tabelle 8.18: Überblick über die sich durchsetzenden Innovationen innerhalb der in dieser Arbeit betrachteten Arzneistoffklassen und die für den Markterfolg verantwortlichen Substanzeigenschaften

Arzneistoffklasse	Overtaking innovation	Eigenschaft von Bedeutung	Eigenschaft von Bedeutung	Eigenschaft nicht von Bedeutung
Arsphenamine	Neosalvarsan	Besser löslich, Neutralisationsschritt entfällt	Handhabung	Potenz
Sulfonamide	Sulfameter	Potenz, verlängerte Wirkung	Handhabung	
Glucocorticoide oral	Methylprednisolon, Triamcinolon, Flucortolon	Keine mineralocorticoide Wirkung	Verträglichkeit	Potenz
Glucocorticoide topisch	Hydrocortison	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Verträglichkeit	Potenz
Benzodiazepin-Hypnotika	Flunitrazepam	Keine aktiven Metabolite verkürzte Wirkung	Verträglichkeit Handhabung	
		schneller Wirkeintritt	Handhabung	
Benzodiazepin-Anxiolytika	Diazepam	Längere Halbwertszeit -	Handhabung	
Betablocker	Metoprolol	Selektivität	Verträglichkeit	

Man kann zusammenfassend feststellen, dass sich, retrospektiv betrachtet, insbesondere solche Arzneistoffderivate durchsetzen konnten, die frühe Schrittinnovationen waren und sich gegenüber bereits vermarkteten Vertretern derselben Arzneistoffklasse insbesondere durch eine bessere Verträglichkeit und/oder Handhabung auszeichneten. Da eine verbesserte Handhabung und Verträglichkeit abhängig von der Indikation durch Veränderung unterschiedlicher Parameter erreicht werden kann, kann nicht allgemeingültig auf ein konkretes pharmakokinetisches oder pharmakodynamisches Kriterium geschlossen werden, das für den Marktanteil verantwortlich gemacht werden kann. Die Beispiele in dieser Arbeit haben

gezeigt, dass unter anderem durch Verbesserung der Löslichkeit, aber auch durch einen schnelleren Wirkeintritt oder eine längere Halbwertszeit die Handhabung eines Arzneistoffes vereinfacht werden kann. Ebenso kann die Verträglichkeit beispielsweise durch Erhöhung der Selektivität, durch Vermeidung aktiver Metabolite oder durch zahlreiche weitere veränderte Eigenschaften erreicht werden. Bemerkenswert ist, dass die pharmakodynamische Potenz eines Wirkstoffes meist keinen nennenswerten Einfluss auf den Absatz der Arzneistoffe gehabt zu haben scheint. Die potentesten Derivate konnten sich meist nicht durchsetzen.

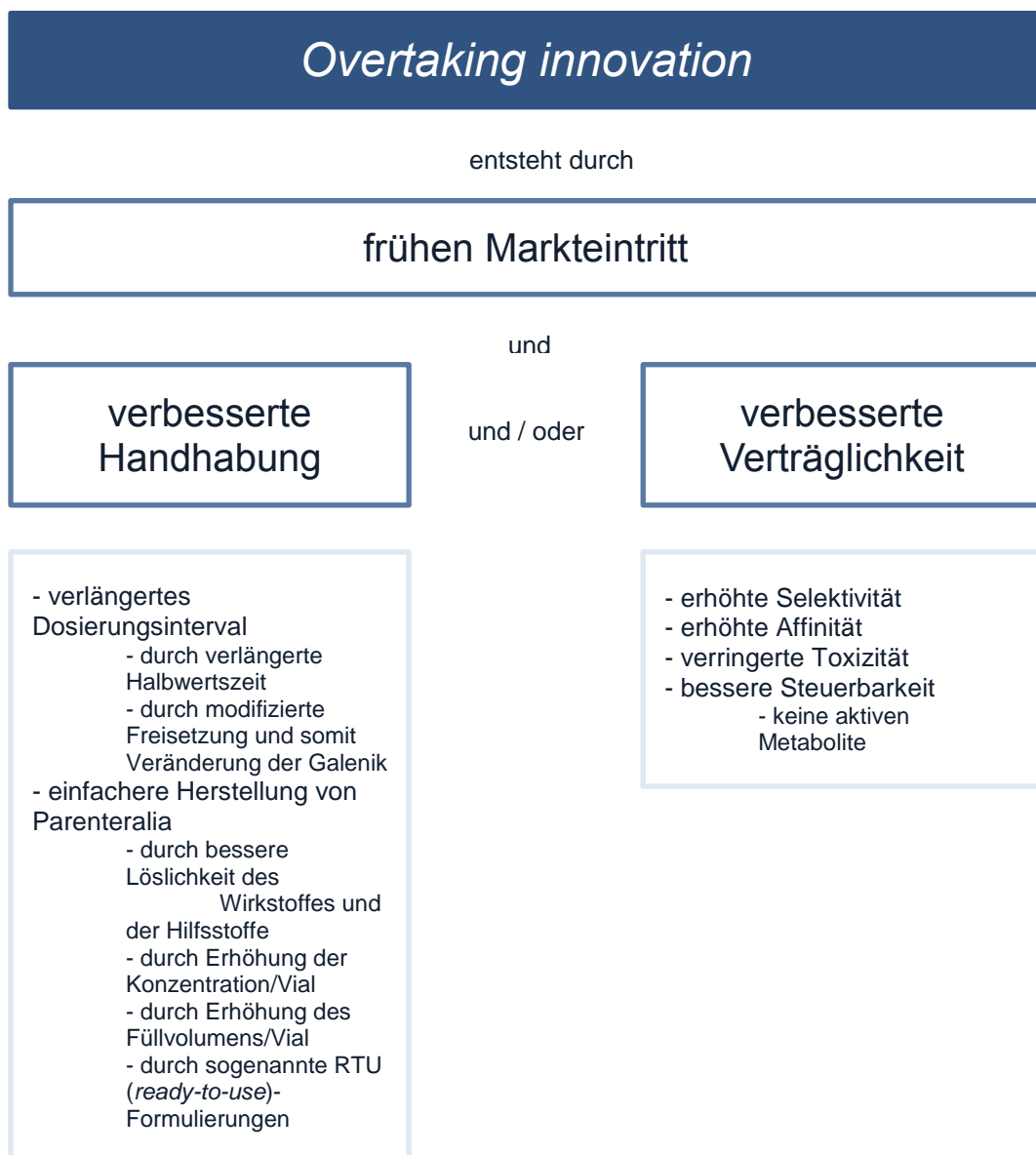


Abbildung 8.9: Die für den Markterfolg einer sich durchsetzenden Innovation (*overtaking innovation*) verantwortlichen Eigenschaften und wie diese beispielsweise durch Veränderung pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Kriterien erreicht werden können.

Auch die Innovationsbemühungen der pharmazeutischen Industrie des 20. Jahrhunderts haben sich auf eine Verbesserung der Handhabbarkeit konzentriert, wie die Glucocorticoid-entwicklung der Firma Merck zeigte.⁷²⁴

8.5 Überprüfung der Hypothese

Aus historischen Quellen wurde die Hypothese generiert, dass eine verbesserte Verträglichkeit und/oder verbesserte Handhabung im Vergleich zu bereits vermarkteten Arzneistoffen bei relativ frühzeitigem Markteintritt entscheidend den Erfolg einer Substanz beeinflussen. Diese These soll im Folgenden anhand des weiteren Schicksal bereits untersuchter Arzneistoffklassen sowie solcher, die erst seit wenigen Jahrzehnten auf dem Markt sind, überprüft werden. Für diese Überprüfungen werden Daten des wissenschaftlichen Instituts der AOK herangezogen. Da diese Daten lediglich als verordnete Anzahl von Packungen gemessen werden, bieten Sie den Vorteil, dass auch unterschiedliche Applikationsarten miteinander verglichen werden können.

8.5.1 Nasale Glucocorticoide

Als erstes Glucocorticoid zur nasalen Anwendung bei saisonaler Rhinitis ist 1986 Beclomethason in den Handel eingeführt worden. Ihm folgten weitere ursprünglich dermale Glucocorticoide, deren Indikation auf nasale Anwendungen erweitert wurde.

Wie die folgende Graphik (Abbildung 8.10) zeigt, war bis zum Jahr 2000 Dexamethason der Marktführer in diesem Indikationsgebiet. Das potenteste unter den Glucocorticoiden wurde allerdings von Mometason verdrängt. Mometason⁷²⁵ ist ein stark wirksames Glucocorticoid der Klasse III, das nur zu 1% nasal resorbiert wird, während die Resorptionsquote für Dexamethason wesentlich höher liegt. Vor allem in den Jahren 1999-2001 wurde vermehrt von Cushing-Syndromen bei Patienten berichtet, die Dexamethason zur Behandlung der saisonalen Rhinitis angewendet hatten. In dem Fall ist somit die Vermeidung von Nebenwirkungen und die damit optimierte Verträglichkeit ein wichtiger Erfolgsfaktor für den Markterfolg des Mometasons als nasales Glucocorticoid.

⁷²⁴ Marketing-Plan Decortin/Decortin-H Decortilen 1988 von Dr. Brombach und Apothekerin Kessler MA L10/429a, 2 sowie Marketing-Plan Fortecortin® Dr. Brombach 15.07.1098 MA L10/426a, 1 und Merck informiert, Nr. 5 (1975), 1.

⁷²⁵ Mometason sowie Fluticason zur nasalen Anwendung sind am 23. September 2016 teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Verschreibungsfrei erhältlich sind seitdem beide Wirkstoffe zur „intranasalen Anwendung bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis (...) in einer Tagesdosen bis zu 200 Mikrogramm.“ Vgl. hierzu fünfzehnte Verordnung zur Änderung der Verschreibungsverordnung vom 04.08.2016.

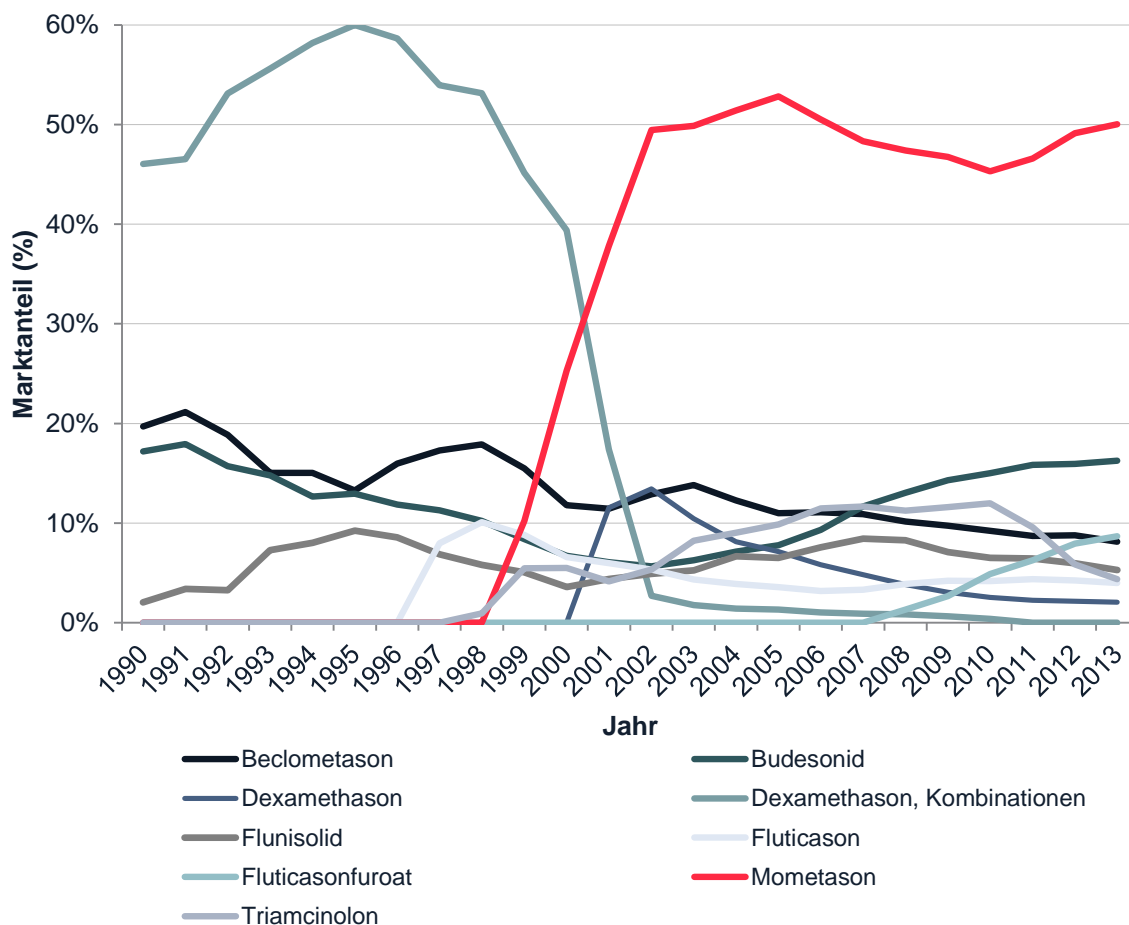


Abbildung 8.10: Relativer Marktanteil der nasalen Glucocorticoide 1990-2013⁷²⁶

8.5.2 Inhalative Glucocorticoide

Als das erste Glucocorticoide zur inhalativen Anwendung bei COPD und Asthma bronchiale ist 1976 Beclometason in den deutschen Markt eingeführt worden. Ihm folgte 1984 Budesonid, das eine erhöhte Rezeptoraffinität und verringerte Bioverfügbarkeit aufwies. Es war somit für die topische Applikation besser geeignet. Weitere zehn bzw. zwanzig Jahre später kamen zwei weitere Arzneimittel mit Fluticason und Ciclesonid in den deutschen Markt, deren pharmakokinetisches Profil nochmals verbessert war.

⁷²⁶ Vgl. WIDO

Tabelle 8.19: Einteilung der inhalativen Glucocorticoide hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Beclometasondipropionat	1976	Erstsubstanz	Durchbruchsinnovation	
Budesonid	1984	<i>differentiator</i>	<i>overtaking innovation</i>	Rezeptoraffinität
Fluticason	1994	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Rezeptoraffinität
Ciclesonid	2004	<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Effektivität, verringerte Nebenwirkungen

Seit 1990 konnte Budesonid seine Position als Marktführer innerhalb des ATC-Codes R03 stetig ausbauen. Während noch 1990 die Durchbruchsinnovation Beclometason häufiger verwendet wurde, holte Budesonid diese 1995 ein. Am dritthäufigsten wird heute Fluticason verwendet. Die Marktanteile von Ciclesonid, Mometason und Flunisolid hingegen sind vernachlässigbar gering. Es bestätigt sich wiederum die These, dass sich insbesondere frühe Schrittinnovationen (Budesonid) auf dem Markt durchsetzen können, die sich durch eine verbesserte Verträglichkeit auszeichnen.

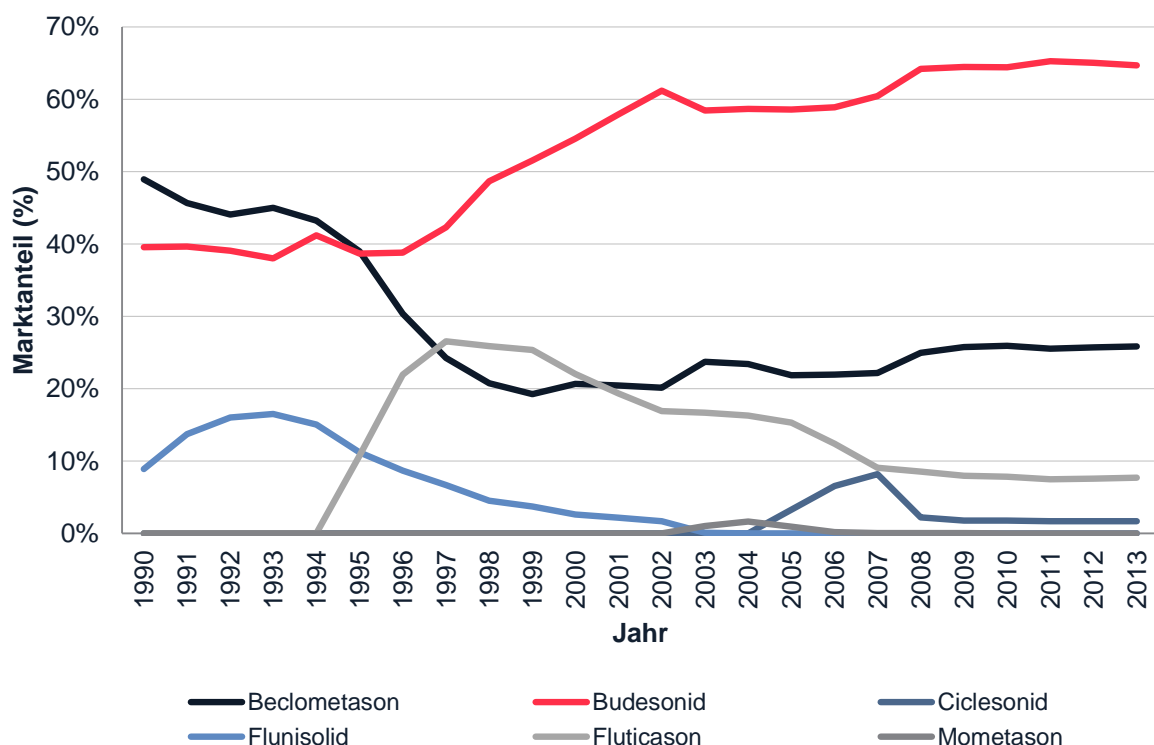


Abbildung 8.11: Relativer Marktanteil der inhalativen Glucocorticoide 1990 -2013⁷²⁷

⁷²⁷ Vgl. WlDO

8.5.3 Protonenpumpeninhibitoren

Als erster Protonenpumpeninhibitor ist 1988 Omeprazol in den deutschen Markt eingeführt worden. Es war eine Verbesserung des Timoprazols, das aufgrund unerwünschter Schilddrüseneffekte nicht vermarktet werden konnte sowie des 1976 entwickelten Picoprazols.⁷²⁸ Pantoprazol wurde sechs Jahre nach Omeprazol in den deutschen Markt eingeführt und war diesem hauptsächlich in seiner Bioverfügbarkeit überlegen. Ihm folgten noch im selben Jahrzehnt vier weitere Vertreter derselben Arzneistoffklasse mit Lansoprazol, dessen Enantiomer Dexlansoprazol, Rabeprazol und Esomeprazol.

Tabelle 8.20: Einteilung der Protonenpumpeninhibitoren hinsichtlich ihres Innovationscharakters

Substanz	Jahr der Markteinführung	Einteilung hinsichtlich Innovationsterminologie		Fortschritt hinsichtlich
Omeprazol	1988	Erstsubstanz	Durchbruchinnovation	
Pantoprazol	1994	<i>differentiator</i>	<i>overtaking innovation</i>	Bioverfügbarkeit
Rabeprazol		<i>late-comer</i>	Schrittinnovation	Metabolisierung

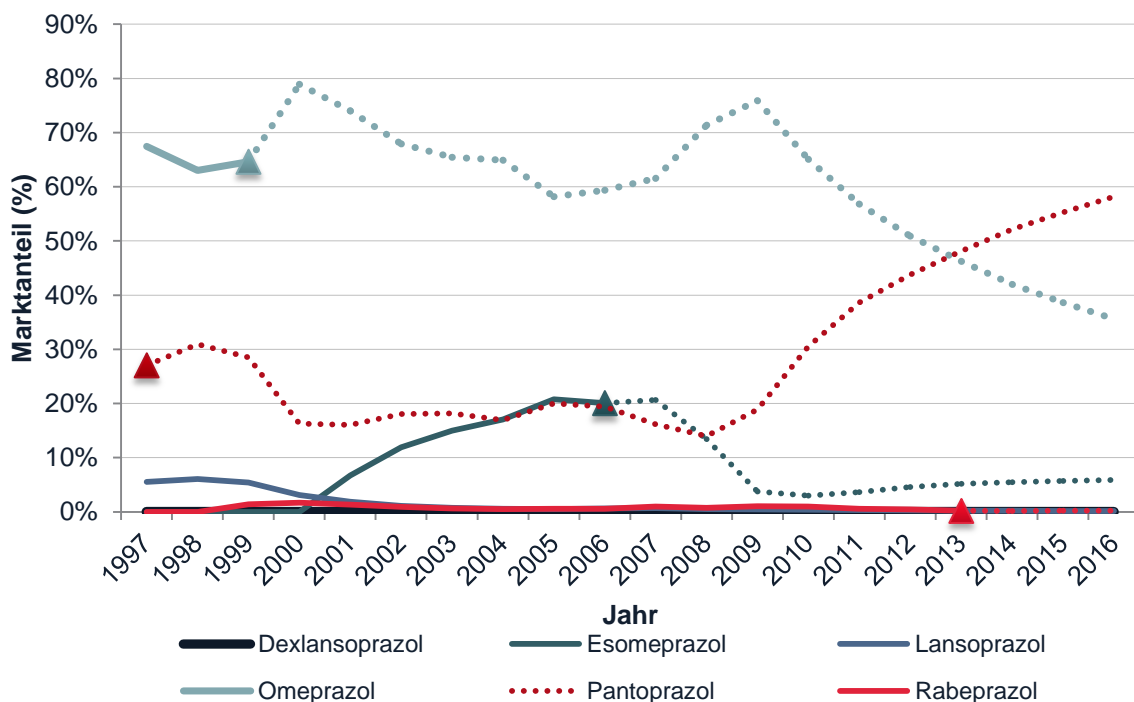


Abbildung 8.12: Relativer Marktanteil der Protonenpumpeninhibitoren 1997 -2016⁷²⁹

⁷²⁸ Vgl. SYHA / POPESCU / WURGLICS / SCHUBERT-ZSILAVECZ (2005), 191.

⁷²⁹ Vgl. QuintilesIMS™

Betrachtet man den Marktanteil der einzelnen Protoneninhibitoren so fällt auf, dass sich heute eine Substanz mit einem Marktanteil von über 50% hervortut. Es handelt sich hierbei um die erste Schrittinovation Pantoprazol, das heute, ebenso wie Omeprazol, aufgrund seines geringen Nebenwirkungsprofils auch verschreibungsfrei⁷³⁰ erhältlich ist.⁷³¹ Als dritte Substanz ist auch das S-Enantiomer des Omeprazols, Esomeprazol, aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Dieses ist seit 1. August 2014⁷³² bzw. 1. Januar 2015⁷³³ rezeptfrei im Handel erhältlich. Wiederum konnte die zuvor getätigte These bestätigt werden, dass sich insbesondere frühe Schrittinnovationen auf dem Markt durchsetzen können, die sich durch ihre gute Verträglichkeit auszeichnen.

⁷³⁰ Omeprazol ist als erster Protonenpumpeninhibitor am 1. August 2009 teilweise aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Ihm folgte am 1. Januar 2010 Pantoprazol.

⁷³¹ Beschluss des Bundesrates 529/09. Siebte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (2009) sowie Achte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (2009).

⁷³² Von der EMA 2013 ohne Verschreibungspflicht zentral zugelassen.

⁷³³ Die Änderung der Verschreibungsverordnung erfolgte erst ein halbes Jahr später.

8.6 Plausibilitätsprüfung der Daten und Ergebnisse

Die in dieser Arbeit generierten Hypothesen wurden auf Grundlage verschiedener Datenquellen erhoben. Die Qualität der getroffenen Aussagen hängt somit unmittelbar von der Verlässlichkeit des verwendeten Datenmaterials ab. Überwiegend und vor allem für frühe Zeiträume, wurde auf Daten von QuintilesIMS™ zurückgegriffen. Für die frühen Zeiträume liegen keine Vergleichsdaten vor, mit der die Validität der Zahlen geprüft werden könnte. Dies ist allerdings für die vergangenen Jahre möglich, für die Daten des WIdO vorliegen. Tabelle 8.21 vergleicht die von beiden Institutionen ermittelten Marktanteile.

Tabelle 8.21: Vergleich der WIdO-Daten mit den Daten von QuintilesIMS™ (Marktanteil 2012)

Arzneistoffklasse	WIdO (2012)		QuintilesIMS™ (2012)	
	Marktanteil	Derivat	Marktanteil	Derivat
Glucocorticoide oral	59%	Prednisolon	63%	Prednisolon
	12%	Prednison	12%	Prednison
	11%	Dexamethason	11%	Dexamethason
Glucocorticoide dermal	20%	Betamethason	26%	Hydrocortison
	16%	Prednicarbat	18%	Betamethason
	14%	Mometason	12%	Prednicarbat
Benzodiazepin-Hypnotika	30%	Lormetazepam	36%	Lormetazepam
	21%	Temazepam	17%	Nitrazepam
	12%	Flunitrazepam	15%	Temazepam
Benzodiazepin-Anxiolytika	37%	Lorazepam	25%	Diazepam
	19%	Diazepam	23%	Lorazepam
	16%	Oxazepam	23%	Bromazepam
Betablocker	42%	Metoprolol	46%	Metoprolol
	34%	Bisoprolol	35%	Bisoprolol
	5%	Carvedilol	5%	Carvedilol

Es ist ersichtlich, dass jeweils dieselben drei Derivate als die erfolgreichsten ihrer Klasse identifiziert werden können, wobei sich die Marktanteile geringfügig voneinander unterscheiden. Eine Ausnahme bildet Hydrocortison. Obwohl es sich bei diesem um das beliebteste topische Glucocorticoide laut IMSQuintiles™-Daten handelt, findet es in den Daten des WIdOs keine Erwähnung. Dies ist seinem besonderen Status als verschreibungsfreies Arzneimittel zuzuschreiben. Das Wissenschaftliche Institut der AOK erfasst nur solche Arzneimittel, die auf (Kassen-)Rezept abgegeben werden. Freiverkäufliche Arzneimittel werden hingegen nicht erfasst. Ebenso zeigen sich geringe Abweichungen innerhalb der Benzodiazepine. Hier kann es beispielsweise zu Verzerrungen der WIdO-Daten für Flunitrazepam kommen, da für Flunitrazepam Beschränkungen hinsichtlich der

maximalen Dosis pro Packung existieren. Dies hat zur Folge, dass vergleichsweise mehr Packungen Flunitrazepam verordnet werden müssen, um dieselbe Menge an Tabletten zu erreichen wie für andere Benzodiazepine. Aufgrund der weitgehenden Übereinstimmung beider Statistiken kann angenommen werden, dass Daten von IMSQuintiles auch für die früheren Zeiträume eine für die Fragestellung dieser Arbeit hinreichende Verlässlichkeit bieten. Zur weiteren Absicherung der Validität der Ergebnisse soll betrachtet werden, ob die in dieser Arbeit als sich durchsetzende Innovationen bezeichneten Arzneistoffe auch in der Liste der unentbehrlichen Arzneistoffe der Weltgesundheitsorganisation⁷³⁴ geführt werden. Diese Liste, die erstmals 1977 veröffentlicht wurde, enthält diejenigen Arzneimittel, die gemäß der WHO in jedem Gesundheitssystem benötigt werden. Es sollen die effizientesten, sichersten aber auch kosteneffektivsten Arzneimittel zur Behandlung wichtiger Erkrankungen⁷³⁵ wiedergeben werden.

Tabelle 8.22: Vergleich der sich durchsetzenden Innovationen mit in der Liste der unentbehrlichen Arzneistoffen geführten Arzneistoffen

Arzneistoff-klasse	Es setzt sich durch		Liste der unentbehrlichen Arzneistoffe der WHO ⁷³⁶		
	Vor generischem Markteintritt	Nach generischem Markteintritt		Indikation	Jahr der Aufnahme ⁷³⁷
Arsphenamine	Neosalvarsan				-
Sulfonamide oral	Sulfameter	Sulfadiazin	Sulfadoxin		1977
			Sulfamethoxazol		1983
			Sulfacetamid		
			Sulfadimidine		1979
			Sulfadiazin	Toxoplasmose	1998
Glucocorticoide oral	Methylprednisolon	Prednisolon	Prednisolon	<input type="checkbox"/> Entzündungshemmung bei allergischen Erkrankungen	1985
			Hydrocortison	Nebennierenhormone und synthetische Ersatzstoffe	2009
			Methylprednisolon		2011
Glucocorticoide topisch	Hydrocortison, Fluocortolon, Prednicarbat	Hydrocortison	Hydrocortison	<input type="checkbox"/> Mildes topisches Kortikosteroid	1977
			Betamethason	<input type="checkbox"/> Potentes topische Corticosteroid, bei schweren entzündlichen Hautzuständen	1977
Benzodiazepine (Hypnotika)	Nitrazepam, Flurazepam, Flunitrazepam	Lormetazepam	Midazolam	<input type="checkbox"/> Prämedikation vor chirurg. Eingriffen	2011 (1985 – 2010 Diazepam)
Benzodiazepine (Anxiolytika)	Diazepam	Lorazepam, Diazepam	Diazepam	<input type="checkbox"/> Angststörungen	1977
Betablocker	Pindolol	Metoprolol	Bisoprolol (alternativ Carvedilol oder Metoprolol)	<input type="checkbox"/> Angina pectoris	2011
				<input type="checkbox"/> Arterielle Hypertonie ⁷³⁸	2011
				<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	2011

⁷³⁴ Sogenannte *WHO Model List of Essential Medicines (EML)*.

⁷³⁵ Diese sind in der Hauptliste (*Core List*) enthalten. In der *Complementary List* hingegen sind auch Arzneimittel zur Behandlung solche Erkrankungen enthalten, für die eine spezielle Diagnostik nötig ist. Ebenfalls werden in der *Complementary List* weniger kosteneffektive Mittel gelistet.

⁷³⁶ WHO MODEL LIST OF ESSENTIAL MEDICINES, 19TH LIST (2015) sowie 20TH LIST (2017).

⁷³⁷ WHO: MASTER EML, COMPARATIVE TABLE OF CORE MEDICINES ON THE WHO ESSENTIAL MEDICINES LIST.

⁷³⁸ Hier war ebenfalls Atenolol von 1992 bis 2011 aufgeführt.

Vergleicht man nun die Substanzen, die sich auf dem Markt durchsetzen mit den Arzneistoffen der entsprechenden Indikationen, die von der WHO empfohlen werden, so fällt eine deutliche Übereinstimmung auf. Einzige Arzneistoffklasse, die in der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel keine Berücksichtigung findet ist die Arzneistoffklasse der Arsphenamine. Dies ist nicht verwunderlich, war sie bereits zu Beginn der 1950er-Jahre gänzlich von den Penicillinen verdrängt worden und somit nicht mehr verfügbar waren, als die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel 1997 ins Leben gerufen wurde. Betrachtet man nun die Arzneistoffklasse der Sulfonamide innerhalb der *EML* so fällt auf, dass die jeweiligen Empfehlungen nur von kurzer Dauer waren. So wurde beispielsweise Sulfadoxin 1977 aufgenommen und bei der Neuüberarbeitung 1979 wieder heruntergenommen. Dasselbe Phänomen zeigt sich auch bei Sulfamethoxazol als Einzelsubstanz. Lediglich Sulfadiazin kann sich seit 1998 und somit seit fast zwanzig Jahren auf der Liste behaupten. Interessanterweise scheint Sulfadiazin eine Nischenindikation zu besetzen. Es wird heute nicht zur Behandlung von herkömmlichen Infektionen, sondern zur Behandlung der Toxoplasmose empfohlen. Ein weiterer Blick auf Tabelle 8.22 macht deutlich, dass bei den Arzneistoffklassen der topischen und oralen Glucocorticoide, der Benzodiazepin-Anxiolytika sowie der Betablocker die jeweiligen sich durchsetzenden Innovationen auch in der Liste der unentbehrlichen Arzneistoffe zu finden sind. All diese Arzneistoffe haben gemeinsam, dass sie von der WHO mit einem quadratischen Symbol (\square) gekennzeichnet werden. Dies soll aussagen, dass zur Behandlung der Erkrankung auch andere Arzneistoffe derselben Arzneistoffklasse verwendet werden können. Das namentlich genannte Derivat ist ein Beispiel für die entsprechende Klasse, das sich jedoch durch seine Effektivität und Sicherheit besonders auszeichnet. Werden mehrere Derivate hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit als gleichrangig eingestuft, so wird das kostengünstigere Derivat in der *EML* aufgeführt. Demnach fließt der Preis, der in dieser Arbeit zunächst ausgeblendet wurde, entscheidend in die Bewertung der WHO mit ein und kann Diskrepanzen erklären.

8.7 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Fragestellung untersucht, welche Substanzeigenschaften für den Markterfolg eines Arzneistoffes verantwortlich gemacht werden können. Dabei rückten insbesondere auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften in den Mittelpunkt des Interesses. Dies entspricht allerdings nur einem Teil der Wahrheit, da seit circa den 1970er-Jahren dirigistische Maßnahmen, Preise, Erstattungs- und andere Regularien einen erheblichen Einfluss auf Arzneimittelinnovationen und deren Marktbedeutung haben. Zudem sind in dieser Arbeit nur wenige Arzneistoffklassen untersucht worden, wodurch sich eine gewisse Unsicherheit der Ergebnisse ergibt.

Die Ergebnisse stützen sich hauptsächlich auf Daten aus dem IMS-Archiv. Während aktuelle Daten mittels Vollerhebung beim pharmazeutischen Großhandel bestimmt werden, so wurden zu Beginn der Marktforschungsarbeiten Daten durch Übermittlung von Apotheken ermittelt. Ausgewählte und möglichst repräsentativ gewählte Apotheken berichteten hierbei gegen ein Entgelt ihre Einkaufsmengen pro Präparat. Die Daten bringen somit eine gewisse Unsicherheit mit sich. Während der Hospitalmarkt auch zu Beginn der Marktforschungsarbeiten IMS' keine Berücksichtigung fand, so kann man doch davon ausgehen, dass Direkteinkäufe, anders als heute, nicht berichtet wurden. „Knapp zweiundachtzig Prozent aller von der Industrie abgesetzten Produkte wurden (...) von öffentlichen Apotheken eingekauft. Acht Prozent gelangten über Direktverkäufe dorthin, während vierundsiebzig Prozent vom pharmazeutischen Großhandel an die Apotheke geliefert wurde.“⁷³⁹ In welchem Jahr die Methode⁷⁴⁰ im vorhandenen Datensatz umgestellt wurde, ist nicht bekannt. Somit ändert sich die Datengrundlage während des Betrachtungszeitraumes erheblich. Eine weitere Schwäche der hier verwendeten Daten ist, dass sich nicht nur die Erhebungsmethode, sondern auch der zu betrachtende Markt sowie das Intervall der Daten während des Betrachtungszeitraumes verändert. So sind von 1965 bis 1989 die Daten je Kalenderjahr für Westdeutschland erhoben worden. Ab 1995 wird hingegen Gesamtdeutschland betrachtet. Bei diesen Daten handelt es sich nicht um Kalenderjahre, sondern um *MATs*⁷⁴¹ - der Betrachtungszeitraum läuft hier von August des Vorjahres bis Juli des darauffolgenden Jahres. Die Datengrundlage ist somit inkonsistent. Zudem sind die Daten zu Beginn des Betrachtungszeitraumes nicht für jedes einzelne Jahr eruiert worden. Die Jahre 1989 bis 1993 fehlen in den verwendeten Daten gänzlich, wodurch sich eine gewisse Unsicherheit bei der Bestimmung der Einführungsdaten ergibt.

Es findet sich in der Literatur die Aussage, dass DPM⁷⁴²-Studien nicht für Konsumstudien verwendet werden könnten, da diese „nur die Apothekeneinkäufe, nicht aber die tatsächlichen Verkäufe“⁷⁴³ erfassen. Es wird das Argument angeführt, dass Apotheken nicht nur benötigte Ware einkaufen, sondern auch Ware auf Lager legen. Ob das entsprechende Arzneimittel auch tatsächlich abgegeben wird, könne nicht nachvollzogen werden. Dieses Argument ist mit Sicherheit korrekt, man kann jedoch davon ausgehen, dass Apotheken tatsächlich nur so viel Ware nachkaufen, wie sie auch abgegeben haben. Dies würde

⁷³⁹ KESSEL (2015), 275.

⁷⁴⁰ Heutzutage können Datensätze basierend auf beiden Methoden käuflich bei IMS erworben werden. Es handelt sich hierbei entweder um sogenannte *PharmaScope*-Daten oder um *Retail*-Daten. Während *PharmaScope sell-out*-Daten wiedergibt (Apotheker and Endkonsumenten), gibt *Retail sell-in*-Daten (Großhändler an Apotheke) an.

⁷⁴¹ MAT = *moving annual total*.

⁷⁴² DPM steht für Der Pharmazeutische Markt. Unter diesem Titel sind die *Retail*-Marktdaten IMS' veröffentlicht worden.

⁷⁴³ KESSEL (2015), 276.

bedeuten, dass derartige Daten in Bezug auf die erste Bestellung verzerrt sind, da Arzneimittel zur Lagerhaltung mit berücksichtigt würden. Im Anschluss würden sich jedoch eingekaufte sowie abgegebene Waren die Waage halten, sodass die hier verwendeten Daten als zuverlässig erachtet werden können. Welche Arzneimittel tatsächlich und faktisch auch vom Patienten angewandt und somit konsumiert werden, kann jedoch nicht nachvollzogen werden. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Berechnung der Behandlungstage, in die direkt die *DDD* als definierte Tagesdosen eingehen. Hierbei handelt es sich um eine rechnerische Größe, die nur begrenzt mit der empfohlenen Tagesdosis gleichgesetzt werden kann und die nicht für alle Substanzen zur Verfügung steht. Die Größe der *DDD* hat direkt einen antiproportionalen Einfluss auf die Größe der Behandlungstage. Demnach könnte sich ein Fehler innerhalb der *DDDs* signifikant auf die Ergebnisse auswirken.

Diese Arbeit setzt sich ausschließlich mit deutschen Marktinnovationen auseinander. Demzufolge trifft die vorgenommene Einteilung nur für Deutschland zu und die hier gemachten Aussagen erweisen nicht automatisch Gültigkeit für andere Länder.

Dennoch sind IMS-Daten zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit sicherlich geeignet, da sie einen doch sehr detaillierten Einblick in die Arzneimittelversorgung des 20. Jahrhunderts gewährleisten. Insbesondere in den 1960er- und 1970er-Jahren wurden vergleichbare Daten nicht von anderen Institutionen gesammelt. IMS weist demnach für diesen, in dieser Arbeit ganz zentralen Zeitraum ein Alleinstellungsmerkmal auf. Erst Ende der 1970er-Jahre begannen auch Krankenkassen und andere Institutionen derartige Informationen zusammenzutragen und auszuwerten.⁷⁴⁴

In seiner kürzlich abgeschlossenen Dissertation beschäftigt sich der Historiker Nils Kessel mit der Frage, ob man im Zusammenhang mit der Neueinführung von Arzneimitteln in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts von „therapeutischen Revolutionen“ sprechen kann. Er verwendet ebenfalls IMS Daten. In diesem Fall werden jedoch Arzneistoffgruppen wie Hypnotika oder kardiovaskuläre Produkte in ihrer Gesamtheit betrachtet. Eine Differenzierung in unterschiedliche Arzneistoffklassen oder gar Arzneistoffe findet nicht statt. Zudem negiert die Arbeit die allgemein übliche Innovationsterminologie, etwa diejenige der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Mit Hilfe von DPM-Daten der späten 1950er- bis 1970er-Jahre entwickelt der Autor die These, dass eine „therapeutische Revolution“ nicht oder nur in geringem Ausmaße stattgefunden habe. Begründet wird dies mit dem quantitativen Arzneimittelgebrauch, wobei betrachtet wird, in wie fern die Arzneimittelabsätze und -umsätze der einzelnen Arzneistoffgruppen wuchsen. Unabhängig von diesen

⁷⁴⁴ Vgl. KESSEL / BONAHE (2016), 104.

quantitativen Betrachtungen lässt sich der Begriff der therapeutischen Revolution jedoch durchaus rechtfertigen, insbesondere weil Arzneimittel des 20. Jahrhunderts die Behandlung bisher tödlicher Erkrankungen ermöglicht haben, wie das Beispiel des Salvarsans zeigt. Einfluss auf die Arzneimittelum- und -absätze dürften auch wissenschaftliche Erkenntnisse gehabt haben, so erklärt beispielsweise die immer größer werdende Anzahl der Indikationen der Betablocker deren wachsende Marktbedeutung.

Kessel stellt an anderer Stelle die These auf, dass die Marktpräsenz von früh eingeführten Arzneistoffen hoch und eine therapeutische Revolution, bei der Altes durch Neues verdrängt wird, nicht erkennbar sei. Begründet wird dies exemplarisch anhand der Arzneistoffgruppe der Hypnotika/Sedativa, in der 38 der 91 Präparate, die 1966 verfügbar waren, vor 1945 eingeführt worden sind.⁷⁴⁵ Problematisch bei dieser Betrachtung ist jedoch, dass Marktanteile für die einzelnen Präparate nicht genauer betrachtet werden. Aus diesen Gründen decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit auch nur teilweise mit Kessels Thesen. Wird eine Differenzierung in Durchbruchs- und Schrittinnovationen vorgenommen, so ist erkennbar, dass das von Kessel Negierte durchaus bei Durchbruchsinnovationen zutrifft. Durchbruchsinnovationen werden durchaus, auf lange Sicht gesehen, von den frühen Schrittinnovationen vom Markt verdrängt. Der Marktanteil der Durchbruchsinnovationen, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, lag für alle Derivate bei unter 3%. Für *overtaking innovations* hingegen ist die Schlussfolgerung Kessels zutreffend. Es handelt sich hierbei meist um früh eingeführte Schrittinnovationen, die somit vergleichsweise lange verfügbar sind und sich in der Arzneimitteltherapie etabliert haben. Nachfolgenden Schrittinnovationen gelingt es meist nicht diese Arzneimittel von ihrer herausragenden Marktposition zu verdrängen.

Der amerikanische Wissenschaftler Hult kam zu dem Ergebnis, dass Arzneistoffanaloga nicht pauschal als Arzneimittel ohne nennenswerte Auswirkungen auf die Gesundheit (*health impact*) abgetan werden sollten.⁷⁴⁶ Dem ist absolut zuzustimmen, denn auch in der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass „Arzneimittelanaloge“ ein wesentlicher Pool für spätere Blockbuster sind und eine Grundlage für die Erschließung neuer Indikationen bieten. Vielmehr ermöglicht die Diversität eine Behandlung der Patienten und ihrer individuellen Bedürfnisse insbesondere dann, wenn eine Substanz sich als nicht effektiv oder verträglich erweist.⁷⁴⁷

⁷⁴⁵ Vgl. KESSEL / BONAHE (2016), 97- 125.

⁷⁴⁶ Vgl. HULT (2015), 28.

⁷⁴⁷ Vgl. WERTHEIMER / LEVY / O'CONNOR (2001), 77.

8.8 Ausblick

8.8.1 Definition Sprunginnovation

Bei der gängigen Definition der Sprunginnovation bleibt die zugrundeliegende Erkrankung, die mit diesem Arzneimittel behandelt wird unbeachtet und auch der Wert, den dieses Arzneimittel für den Patienten mit sich bringt, wird nicht berücksichtigt. So könnte man sich die Frage stellen, ob ein neuartiger Arzneistoff, der erstmals die Behandlung einer tödlichen Erkrankung ermöglicht, denselben Innovationsgrad hat wie ein neuer Arzneistoff, der zwar eine neue Arzneistoffklasse verkörpert, jedoch, verglichen mit Existierendem, nur zu einer marginalen Verbesserung in der Behandlung führt.

Im Folgenden soll ein möglicher Lösungsansatz für dieses Problem vorgeschlagen werden. Hierbei werden die unterschiedlichen Innovationen anhand ihres Nutzens für Patienten und Gesamtbevölkerung in unterschiedliche Gruppen eingeteilt, die sich in ihrer Wertigkeit voneinander unterscheiden (Tabelle 8.23).

Tabelle 8.23: Neudefinition von Arzneimittelinnovationen

	Sicherung des Überlebens	Heilung	Verbesserung von Lebensqualität
Nicht therapierbare Erkrankung	Terainnovation	Megainnovation	
Nicht zufriedenstellend therapierbare Erkrankung	Megainnovation	Kiloinnovation	Hektoinnovation
Zufriedenstellend therapierbare Erkrankung			Dekainnovation

Ein Arzneimittel, das die Heilung einer bisher nicht therapierbaren Erkrankung bringt, ist die größte denkbare Innovation. Ihre Wertigkeit ist am größten, weshalb sie, anlehnend an die Maßeinheiten in der Physik, als Terainnovation bezeichnet werden kann.⁷⁴⁸ Die Wertigkeit einer neuen Arzneistoffklasse, die die Lebensqualität von Patienten verbessert, die an einer Erkrankung leiden, die mit anderen Arzneistoffklassen bereits zufriedenstellend behandelbar ist, ist hingegen gering.

⁷⁴⁸ Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Präfixe in Anlehnung an die physikalischen Größen nur dazu dienen sollen, die unterschiedlichen Inventionen anhand ihrer Wertigkeit überhaupt zu unterscheiden. Verhältnisse bzw. proportionale Maßangaben sollen dem nicht zugrunde gelegt werden. Dies bedeutet, dass eine Hektoinnovation hinsichtlich ihrer Wertigkeit für die Bevölkerung einer Dekainvention überlegen ist, jedoch nicht um den Faktor 10. In Anlehnung an diese Namensgebung sind natürlich auch solche Inventionen möglich, die keinen Fortschritt, sondern Rückschritt bedeuten.

Dieser neue Ansatz geht im Gegensatz zur bisher verwendeten Terminologie nicht von Wirkstoffklassen, sondern von zugrundeliegenden Erkrankungen aus. Dies hat den Vorteil, dass Arzneistoffe mit mehreren Indikationen getrennt voneinander betrachtet werden können und auch Arzneistoffe, die zwar zu alten Arzneistoffklassen gehören, jedoch erstmals ein neues Indikationsgebiet eröffnen, gebührend Beachtung finden.

8.8.1.1 Anwendung der Neudefinition

In Tabelle 8.24 wird die an dieser Stelle vorgeschlagene Neudefinition auf die in dieser Arbeit besprochenen Sprunginnovationen angewendet.

Tabelle 8.24: Anwendung der Neudefinition auf die in dieser Arbeit besprochenen Arzneistoffklassen

	Sicherung des Überlebens	Heilung	Abschwächung von Symptomen / Verbesserung von Lebensqualität
Nicht therapierbare Erkrankung	Terainnovation	Megainnovation z.B. Salvarsan	
Nicht zufriedenstellend therapierbare Erkrankung	Megainnovation z.B. Cortison	Kiloinnovation z.B. Propranolol (bei Hämangiom)	Hektoinnovation z.B. Chlordiazepoxid
Zufriedenstellend therapierbare Erkrankung			Dekainnovation z.B. Sotalol

Die wohl größte Innovation stellt gleichzeitig die älteste Arzneistoffklasse dar. Mit Salvarsan war es erstmals geglückt Patienten, die an Syphilis litten, zu heilen. Das Fortschreiten der Erkrankung konnte zwar durch die Verwendung von beispielsweise Quecksilber-Inhalationen eingeschränkt werden, an der Tatsache, dass die Menschen dieser Erkrankung erlagen änderte sich daran jedoch nur wenig. Salvarsan eröffnete somit erstmals eine Therapie der Syphilis, bei der die Krankheit nicht nur überlebt, sondern vielmehr geheilt werden konnte. Es handelt sich hierbei demnach und trotz der mit Salvarsan einhergehenden Nebenwirkungen um eine Innovation von höchster Innovationstiefe.

Eine Sprunginnovation, die ebenfalls der Klassifikation der Megainnovation zugeordnet werden kann, ist Cortison als erstes synthetisches Glucocorticoid. Morbus Addison, eine Erkrankung die unbehandelt zum Tode führte, war zunächst durch Nebennierenextrakte behandelt worden. Diese Therapie war jedoch aufgrund der nur geringen Konzentration an

Nebennierenrindenhormonen nicht zufriedenstellend möglich.⁷⁴⁹ Durch das Verfügbarwerden von synthetischem Cortison gelang es somit erstmal diese Therapie für die breite Bevölkerung zugänglich zu machen und das Überleben auch langfristig zu sichern.

Den Megainnovationen schließen sich die Kiloinnovationen an. Grundlage für diese Einteilung ist, dass ein Arzneimittel die Heilung bei Patienten mit einer nicht ausreichend oder nicht zufriedenstellend therapierbaren Krankheit bringt, wie dies beispielsweise durch Propranolol bei Hämangiom ermöglicht wurde.

Um eine Hektoinnovation handelt es sich zum Beispiel bei Chlordiazepoxid, als erstem Vertreter der Benzodiazepine. Als Chlordiazepoxid in den Handel eingeführt wurde, waren bereits zahlreiche weitere schlafinduzierende Substanzen kommerziell verfügbar. Hierbei handelte es sich beispielsweise um Chloralhydrat, das bereits 1896 als Hypnotikum empfohlen worden war, jedoch zu erheblichen Nebenwirkungen an Leber, Herz- und Kreislaufsystem sowie zu lokalen Reizungen geführt hatte.⁷⁵⁰ Barbiturate boomten ab 1903 (Veronal), aber auch diese führten zu enormen Nebenwirkungen bis hin zu Lähmung des Atemzentrums.⁷⁵¹ Obwohl Chlordiazepoxid auch Nebenwirkungen mit sich brachte, so fielen diese doch geringer aus. Aus diesen Gründen kann Chlordiazepoxid den Hektoinnovationen zugeordnet werden.

Eine Sprunginnovation von nur geringer Innovationstiefe ist das Sotalol als Vertreter der Antiarrhythmika. Digitalis wird seit dem 13. Jahrhundert verwendet, wobei zunächst Extrakte aus der gesamten Pflanze, ab 1845 das isolierte Glykosidgemisch und schließlich ab 1874 Digitoxin als Reinglykosid Verwendung fand. Synthetische Arzneistoffe finden mit Chinidin bereits seit 1918, Phenytoin seit 1938, Lidocain seit 1948, Procainamid seit 1951 Verwendung.⁷⁵² Man kann demnach davon ausgehen, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung des Sotalols bereits ein ausreichender Arzneistoffschatz zur Verfügung stand, um Arrhythmien zufriedenstellend zu behandeln.

Eine Einteilung nach diesem Schema gelingt indes nicht immer, so konnten Clonazepam und Pronethanol nicht in das obige Schema eingeordnet werden. Dies begründet sich wie folgt. Betablocker waren zunächst ausschließlich zur Behandlung der Angina pectoris indiziert. Diese Erkrankung wurde nach dem Zweiten Weltkrieg mit Acetylcholin-analogen Ganglienblockern wie Tetraethylammonium oder Hexamethonium behandelt, die jedoch starke Nebenwirkungen zeigten, für die orale Applikation ungeeignet waren und nur eine kurze Wirkdauer aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Pronethanol waren ebenfalls

⁷⁴⁹Vgl. MÜHL / PFEILSCHIFTER (2003), 284- 286.

⁷⁵⁰ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 134-147, sowie HOLZGRABE (2007), 185.

⁷⁵¹ Vgl. HOLZGRABE (2007), 195.

⁷⁵² Vgl. MENDEL / FRIEDRICH (2013), 299-306.

die Vasodilatoren Hydralazin und Dihydralazin sowie Rauwolfia-Alkaloide wie Reserpin verfügbar.⁷⁵³ Pronethanol, als erster Vertreter der Betablocker, war hinsichtlich seiner Verträglichkeit diesen Substanzen nicht überlegen, es wirkte sogar karzinogen. Aus diesen Gründen kann für Pronethanol keine Zuordnung anhand des obigen Schemas stattfinden, da ihm keine Verbesserung in der Therapie unterstellt werden kann. Auch für Clonazepam ist es fraglich, ob es eine Verbesserung in der Therapie mit sich brachte, wo doch bereits zahlreiche, auch gut verträgliche, Substanzen⁷⁵⁴ zur Behandlung der Epilepsie verfügbar waren.⁷⁵⁵

Es ist somit ersichtlich, dass die einzelnen Arzneistoffklassen Sprunginnovationen von unterschiedlichem Innovationsgrad hervorgebracht haben.

8.8.2 Überblick und Zusammenhang unterschiedlicher Innovationsbegriffe

In Kapitel 2 dieser Arbeit sind unterschiedliche Innovationsbegrifflichkeiten vorgestellt worden, die in Abbildung 8.3 in Zusammenhang gesetzt werden sollen.

Ausgangspunkt für die Entwicklung eines Arzneistoffes bildet eine Substanz, die man als Leitsubstanz bezeichnet. Diese wird mit Hilfe unterschiedlicher Strategien identifiziert. So kann sie durch Orientierung an physiologischen Strukturen⁷⁵⁶, an Wettbewerbern, an vorhandenen Technologien, an unerfüllten Bedürfnissen, an der Natur oder durch kreative Ideen Einzelner⁷⁵⁷ entstehen. Von der Leitsubstanz ausgehend werden zahlreiche Entwicklungssubstanzen generiert. Diese können in ihrer Struktur verhältnismäßig große oder auch nur marginale Unterschiede zur Leitsubstanz aufweisen. Eine dieser Entwicklungssubstanzen ist schließlich, manchmal erst nach jahrelanger Forschungsarbeit, dazu geeignet in den Markt eingeführt zu werden. Mit der Kommerzialisierung der Durchbruchinnovation endet die Forschung und Entwicklung nicht, vielmehr beginnen auch andere pharmazeutische Unternehmer sich für diese Substanzklasse zu interessieren und Derivate, Strukturanaloga, zu entwickeln. Zudem gibt es Parallelentwicklungen, die nur wenig später als das Erstpräparat Marktreife erlangen. In Abhängigkeit von deren Markteintritt kann man sie in sogenannte *fast-follower* (0 – 5 Jahre), *differentiator* (5 – 15 Jahre) und *late-comer* (mehr als 15 Jahre nach Markteintritt der Durchbruchinnovation) unterteilen.⁷⁵⁸ Sie können dabei die Innovationstiefe einer Schrittinnovation oder einer Scheininnovation aufweisen.

⁷⁵³ Vgl. MEYER (2013), 378.

⁷⁵⁴ Wie beispielsweise Phenytoin oder Carmazepin.

⁷⁵⁵ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 151-152 sowie TAJERBASHI / FRIEDRICH (2007), 254 -261.

⁷⁵⁶ Rezeptoren, Targets

⁷⁵⁷ Vgl. hierzu Abbildung 6.11.

⁷⁵⁸ Vgl. BOOTH / ZEMMEL (2003), 838-841.

Während eine Scheininnovation keinen Fortschritt in der Therapie mit sich bringt, so kann der Neuigkeitsgrad einer Schrittinnovation ganz unterschiedlich sein. Er reicht von nur minimalen Verbesserungen bis hin zu großen Fortschritten.

Oft eröffneten einzelne Schrittinnovationen sogar neue Indikationsgebiete. So erwies sich das ursprünglich als Betablocker entwickelte Sotalol als Antiarrhythmikum, die Benzodiazepine Clonazepam und Tetrazepam als gut wirksame Antiepileptika bzw. Muskelrelaxans und das als Glucocorticoid entwickelte Fludrocortison als Mineralocorticoid. Auch durch die Betablocker Propranolol und Timolol konnten neue Indikationsgebiete eröffnet werden. Während sich Propranolol zur Behandlung des Hämangioms bei Säuglingen als wirksam erwies, so wird heute Timolol hauptsächlich zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks verwendet. Von den Sulfonamiden ausgehend konnte sogar mit den Sulfonylharnstoffen und den Thiaziddiuretika neuartige Substanzklassen entwickelt werden. Vertreter neuer Arzneistoffklassen treten dabei typischerweise nicht am Ende, sondern vielmehr während des Zyklus auf.

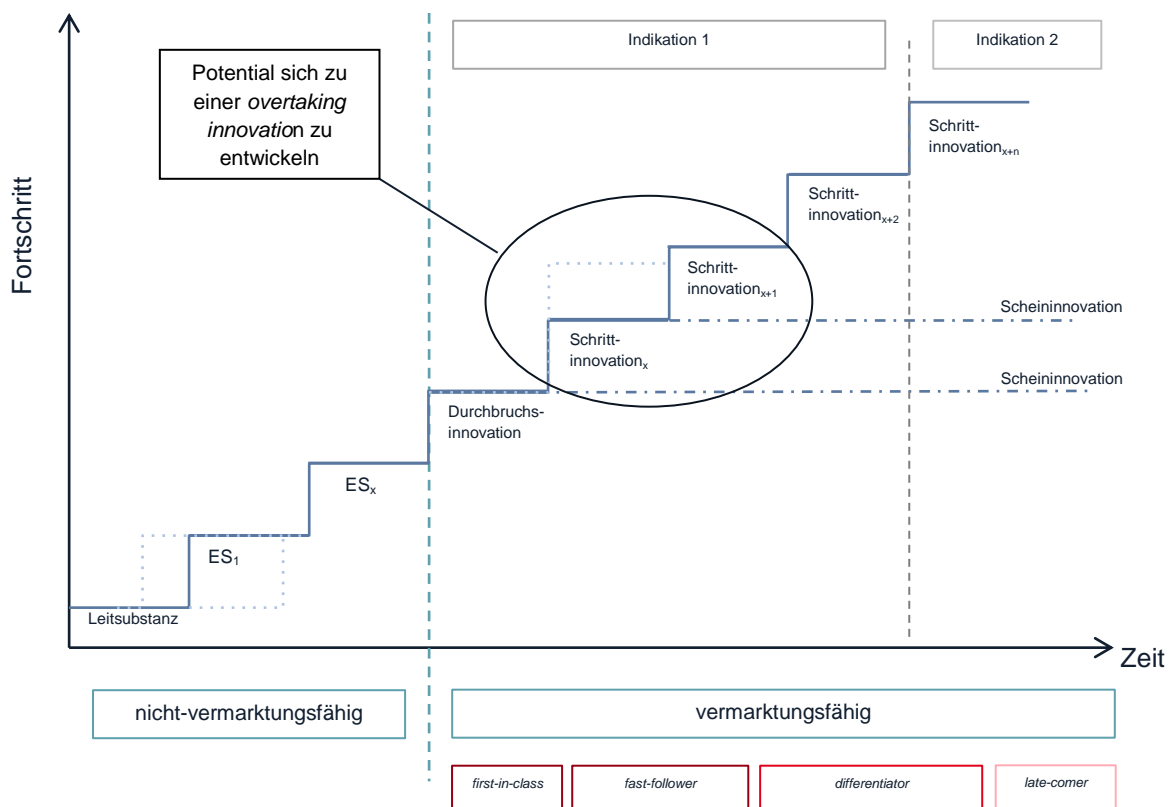


Abbildung 8.13: Überblick und Zusammenhang der unterschiedlichen Innovationsbegrifflichkeiten

Dies wäre ohne den durch zahlreiche Schrittinnovationen gebildeten Pool an marktreifen Substanzen nicht möglich. Es ist somit offensichtlich, dass die Entwicklung von Schrittinnovationen, auch in größerer Zahl, von großer historischer Bedeutung für die Entwicklung

der Arzneimitteltherapie ist und eine bisweilen diskutierte Einschränkung solcher „Parallelentwicklungen“ die Chance auf solche im Entwicklungsstadium nicht vorhersehbare Entwicklungen verringern würde. Im Sinne eines „Repurposing“⁷⁵⁹ wird in letzter Zeit der bestehende Arzneyschatz sogar systematisch daraufhin untersucht, welches zusätzliche therapeutische Potenzial zugelassene Arzneistoffe aufweisen könnten.⁷⁶⁰ Von daher wäre es vollkommen verfehlt, Schrittinnovationen ihre Bedeutung pauschal abzusprechen.

Der Marktanteil eines Arzneimittels hängt nicht nur von pharmazeutischen Eigenschaften, sondern auch von ökonomischen oder regulatorischen Faktoren ab. Ebenfalls kann durch die heutige Gesetzgebung und neue Verordnungen wie beispielsweise das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), die Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV), oder das Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Marktanteil von Arzneimitteln beeinflusst werden. Diese Effekte sollten in der vorliegenden Arbeit gezielt ausgeblendet werden, weshalb der Fokus auf die Jahre vor generischem Markteintritt gelegt wurde. Für weitere Untersuchungen bietet es sich jedoch an, die Marktanteile in Abhängigkeit von ökonomischen und regulatorischen Faktoren zu betrachten.

Ebenso sind in der vorliegenden Arbeit *Arzneistoffe* summarisch betrachtet worden. Die entsprechenden einzelnen *Arzneimittel* finden dabei nur in begrenzter Weise Berücksichtigung. Da für die Arzneimittelwirkung jedoch das Arzneimittel inklusive seiner Galenik von herausragender Bedeutung ist, bietet es sich an, in folgenden Arbeiten ein Augenmerk auch auf diese Fragestellung zu werfen.

⁷⁵⁹ Hierbei untersucht man bereits existierende Arzneistoffe auf deren Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen. So konnte beispielsweise die Indikation von Sildenafil von Angina pectoris auf Erektile Dysfunktion (1998) und schließlich auf pulmonal-arterielle Hypertonie (2005) ausgeweitet werden. Auch für Thalidomid eröffnete sich 2006 ein neuartiges Indikationsgebiet, indem es fortan zur Behandlung des Multiplen Myeloms verwendet wurde. Vgl. hierzu NAYLOR / KAUPPI / SCHONFELD (2015), 58. Auch das sogenannte SOSA-Prinzip (*selective optimization of side activities*) geht von bewährten Arzneistoffen aus. Diese werden hinsichtlich ihrer Nebeneffekte untersucht und diese als Ausgangspunkt für die Arzneistoffentwicklung verwendet mit dem Ziel aus Nebeneffekten Haupteffekte zu generieren. Vgl. hierzu WERMUTH (2006), 160-164.

⁷⁶⁰ Vgl. SLEIGH / BARTON (2010), 151-159, sowie ALLISON (2012), 571 -572 und CHA / EREZ / REYNOLDS / KUMAR / ROSS / KOYTIGER / KUSKO / ZESKIND / RISSO / KAGAN / PAPAPETROPOULOS / GROSSMAN / LAIFENFELD (2017) doi: 10.1111/bph.13798.

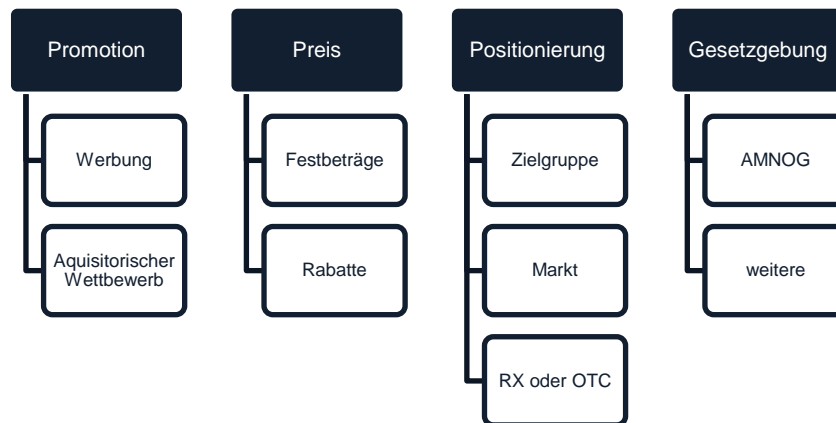


Abbildung 8.14: Nicht wirkstoffbezogene Faktoren, die den Markterfolg eines Arzneimittels beeinflussen können.

Die Ausführungen dieser Arbeit haben gezeigt, welche wichtige Bedeutung Schrittinnovationen zukommt. Für den Markterfolg einer Substanz ist es demnach nicht entscheidend, der erste auf dem Markt zu sein, vielmehr sollten Parallelentwicklungen zügig auf den Markt gebracht werden und Handhabungsvorteile bieten. Schrittinnovationen sind somit ein wesentlicher Pool für Blockbuster und bieten eine Grundlage für die Erschließung neuer Indikationen. Aus diesen Gründen sollten Schrittinnovationen beziehungsweise Arzneistoffanaloga nicht verteufelt, sondern gefördert werden.

Es lässt sich somit zusammenfassend festhalten, dass die Schlussfolgerungen Mutschlers und Blacks mit historischer Evidenz belegt werden konnte.

„The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug.“⁷⁶¹

(Sir James Black)

„Medizinischer Fortschritt vollzieht sich – relativ selten – in großen und – wesentlich häufiger – in kleinen Schritten. Dies gilt nicht zuletzt auch für die Arzneimittelforschung. In zahlreichen Fällen waren bzw. ist das eigentliche Innovatorpräparat noch nicht das Optimum in der entsprechenden Arzneistoffklasse. (...) Bei Analogpräparaten ist (...) in jedem Einzelfall, d.h. bei jedem neuen Wirkstoff, zu prüfen, ob ein pharmakodynamischer und/oder ein pharmakokinetischer Fortschritt vorliegt oder nicht.“⁷⁶²

(Prof. Dr. Dr. Dres. Ernst Mutschler)

⁷⁶¹ RAJU (2000), 1022.

⁷⁶² MUTSCHLER, E.: Analog-Präparate – entbehrlich oder (auch) therapeutischer Fortschritt? Vortrag in Frankfurt 20.2.2004, Ausdruck der Power-Point-Präsentation.

9. Zusammenfassung

In dieser Arbeit soll identifiziert werden, welcher der zahlreichen Vertreter einer Arzneistoffklasse sich letztlich auf dem Markt durchsetzen kann und ob bestimmte pharmakokinetische, pharmakodynamische, klinische oder praktische Substanzeigenschaften retrospektiv für den Markterfolg einer Substanz verantwortlich gemacht werden können. Zudem stellt sich die Frage, ob und in wie fern Analogpräparate einen Nutzen in der Arzneimitteltherapie mit sich bringen, obwohl ihnen zum Zeitpunkt ihrer Markteinführung nur ein geringer Innovationsgrad zugebilligt wurde. Um derartige Rückschlüsse ziehen zu können wurden exemplarisch folgende fünf Arzneistoffklassen untersucht, die sich durch eine Vielzahl an Vertretern auszeichnen: Arsphenamine, Sulfonamide, Benzodiazepine, Glucocorticoide sowie Betablocker. Der Untersuchungszeitraum bemisst sich folglich vom Anfang des 20. Jahrhunderts, als industriell gefertigte, chemisch definierte hochpotente Wirkstoffe die Therapie zu bestimmen begannen, bis etwa zum letzten Drittel des 20. Jahrhunderts als Preise und Kostenerstattungsfragen zusätzlich zu Substanzeigenschaften für den Markterfolg mitbestimmend wurden.

Für die jeweiligen Vertreter der Arzneistoffklassen sind zunächst die Einführungsdaten bestimmt worden. Mit Hilfe von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten wurden die einzelnen Derivate einander vergleichend gegenüber gestellt, um so die Substanzen der gängigen pharmazeutischen Innovationsterminologie nach dem Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft zuzuordnen. Zudem konnten bisher nicht bekannte Marktdaten aus archivalischen Quellen ermittelt werden, die es ermöglichen, die Marktbedeutung einzelner Derivate lückenlos von deren Einführung bis heute exakt nachzuvollziehen. Für diese Untersuchungen ist hauptsächlich Archivmaterial des „pharmazeutischen Marktes“ von QuintilesIMSTM verwendet worden, Daten die den Retail-Markt ab 1965 wiedergeben.

Auf diese Weise entstand zudem eine nahezu lückenlose Dokumentation der Vermarktungsdauer und der Marktanteile nahezu aller Derivate der gesamten Stoffklassen. Die Daten beziehen sich ausschließlich auf den deutschen Markt.

In Form von „Stammbäumen“ wurden chemische Verwandtschaftsbeziehungen aufgezeigt. Formeln und Eigenschaften der Derivate sind im Anhang dieser Arbeit beschrieben.

Die Untersuchungen haben zunächst gezeigt, dass sich in der Literatur kein Wort für diejenige Innovation findet, die, retrospektiv betrachtet, die erfolgreichste ihrer Klasse ist. Eine derartige Innovation zeichnet sich dadurch aus, dass sie zum einen alle übrigen Derivate in ihren Marktanteilen überholt, zum anderen, dass die Marktanteile anderer Derivate übernommen werden. Aus diesen Gründen bietet es sich an eine derartige

Innovation, abgeleitet von den englischen Begriffen *to overtake* sowie *to take over*, als *overtaking innovation* zu bezeichnen.

Desweiteren wurde ersichtlich, dass Sprunginnovationen sich auf Dauer nicht haben auf dem Markt durchsetzen können. Ihre Marktanteile sind heute verschwindend gering, in vielen Fällen sind sie sogar vom Markt genommen worden.

Aus der Analyse von Eigenschaften und Marktanteilen der exemplarisch betrachteten Wirkstoffklassen konnte schließlich die Hypothese generiert werden, dass eine Sprunginnovation längerfristig nicht die höchsten Marktanteile generiert. Vielmehr konnte festgestellt werden, dass sich insbesondere solche Arzneistoffderivate durchsetzen konnten, die frühe Schrittinnovationen waren und sich durch eine bessere Verträglichkeit und/oder Handhabung im Vergleich zu bereits verfügbaren Substanzen auszeichneten. Es konnte nicht allgemeingültig auf ein konkretes pharmakokinetisches oder pharmakodynamisches Kriterium geschlossen werden, das für den Marktanteil verantwortlich gemacht werden kann, da verbesserte Handhabung und/oder Verträglichkeit durch Veränderung unterschiedlicher Parameter erreicht werden können.

Es gelang ferner, die aufgestellte Hypothese anhand der Arzneistoffklassen der nasalen und inhalativen Glucocorticoide sowie der Protonenpumpeninhibitoren zu bestätigen. Die Ausführungen dieser Arbeit haben somit gezeigt, welche wichtige Bedeutung Schrittinnovationen zukommt, da sie ein wesentlicher Pool für Blockbuster sind und zudem eine Grundlage für die Erschließung neuer Indikationen bieten.

10. Anhang A

A.1 – Arsphenamine

A.1.1 Salvarsan

Salvarsan läutete eine neue Ära in der Arzneimitteltherapie ein. Die Chemotherapie war geboren, mit der man gezielt Erreger abtötete ohne dabei dem Wirt unverhältnismäßig zu schaden.

Dem Wirkstoff Diamino-4,4-dioxyarsenobenzol, der im Folgenden nur noch nach seinem Handelsnamen Salvarsan bezeichnet wird, gelang bald weltweiter Durchbruch unter verschiedenen Bezeichnungen. So fand er in die deutsche Literatur Eingang als „Salvarsan (E.W.)“, „Ehrlich-Hata-606“ oder auch als „Dioxydiamidoarsenobenzol“.⁷⁶³

A.1.1.1 Struktur und Synthese des Salvarsans

Salvarsan ist eine Arsenverbindung, die durch seine organische Substitution an Toxizität verliert. Betrachtet man seine Struktur, so erinnert es auf den ersten Blick an einen Diazofarbstoff, sind doch Ehrlich's Syntheseversuche vom Zedernblau, der ersten Substanz in seinem Laborjournal, Nr. 300, ausgegangen.⁷⁶⁴

Anstelle der Diazogruppe weist Salvarsan eine „Diarsenogruppe“ auf, zwei Arsenmoleküle sind über eine Doppelbindung miteinander verknüpft. Der Arsengehalt in der Gesamtverbindung beträgt durchschnittlich 31%.⁷⁶⁵

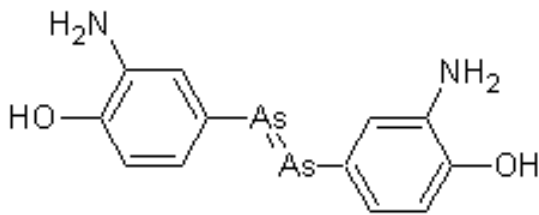


Abbildung A.1.1: Strukturformel Salvarsan⁷⁶⁶

⁷⁶³ Vgl. HAENDEL (1926), 684-688 sowie GERSTENBERG (1951).

⁷⁶⁴ Dieses Laborjournal Ehrlichs beginnt mit der Nummer 300. Man geht davon aus, dass es bereits das zweite Heftchen ist, das Ehrlich führte um seine Syntheseversuche zu dokumentieren. Das erste Heft konnte bisher nicht gefunden werden. Vgl. hierzu Ausstellung „Arsen- und Spitzenforschung“ im historischen Museum Frankfurt, Oktober 2015 – April 2016.

⁷⁶⁵ Vgl. OTTO (1953), 718.

⁷⁶⁶ Bei der hier dargestellten Strukturformel handelt es sich um die von Paul Ehrlich angenommene Struktur. Nach neueren massenspektrometrischen Untersuchungen geht man jedoch davon aus, dass Salvarsan als zyklisches Trimer und Pentamer vorliegt. Siehe hierzu LLOYD / MORGAN / NICHOLSON / RONIMUS (2005), 942-943.

Die Synthese des Salvarsans war für damalige Verhältnisse äußerst schwierig. Die Herstellung umfasste vierzehn Arbeitsschritte, was einen erheblichen Zeitaufwand durch Reinigung der verschiedenen Zwischenprodukte bedeutete, und letztlich nur zu geringen Ausbeuten führte. Zudem konnten aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit nur kleine Mengen hergestellt werden, sodass nicht auf Vorrat und im Großmaßstab produziert werden konnte.⁷⁶⁷

Die Synthese wird von Boeger, der sich hauptsächlich an der Darstellung in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis orientiert, wie folgt beschrieben: „Durch Erhitzen von Phenol mit Arsensäure erhält man p-Oxyphenylarsinsäure HO (!). $C_6H_4AsO_3H_2$, die durch Salpetersäure in m-Nitro p-oxyphenylarsinsäure (!) überführt wird. Durch Reduktion mit Natriumamalgam in methyllkoholischer Lösung oder mit Natriumhydrogensulfid wird die Nitrooxyphenylarsinsäure zur Aminoxyphenylarsinsäure und diese weiter zur Arseno-Verbindung reduziert, indem man nach Reduktion der Arsensäuregruppe AsO_3H_2 die beiden As-Atome zweier Molekeln mit doppelter Bindung zusammenlagert. Das Diaminodioxyarsenobenzol wird dann mit HCL (!) in das Hydrochlorid übergeführt!“⁷⁶⁸

A.1.1.2 Physikochemische Eigenschaften des Salvarsans

An der chemischen Struktur des Salvarsans erkennt man, dass es sich um eine farbige Substanz handeln muss. Das Chromophor, das aus den beiden Arsenmolekülen besteht, die über eine Doppelbindung miteinander verknüpft sind, erinnert an die Azobrücke der Diazofarbstoffe. Aufgrund der konjugierten ungesättigten Bindungen kommt es zu einer Elektronendelokalisierung, wodurch die Substanz einen Teil des sichtbaren Lichtes absorbiert und zartgelb erscheint.

Salvarsan ist polar und daher in Methylalkohol und in Wasser löslich, in Ethanol und Ether hingegen unlöslich. Die wässrige Lösung ist gelb und reagiert stark sauer.⁷⁶⁹

Arsenobenzol oxidiert in Verbindung mit Luftsauerstoff sehr schnell zum orangenen 3-Amino-4-oxyphenyl-arsenoxid, das 6- bis 10mal giftiger, aber auch 5mal wirksamer als Salvarsan selbst ist.⁷⁷⁰ Aus diesen Gründen wurde Salvarsan als Trockensubstanz nur in dicht verschlossenen Glasampullen auf den Markt gebracht, aus denen die Luft durch Einleitung inerte Gase zuvor verdrängt worden war. Es war vor Anwendung durch einen komplizierten Prozess in eine halbwegs schmerzfrei zu applizierende Lösung zu bringen. Da die Applikation der initial entstehenden sauren Lösung äußerst schmerzhaft war und mit zahlreichen lokalen und systemischen Nebenwirkungen einherging, wurde das Ehrlich-Hata-

⁷⁶⁷ Vgl. EHRlich (1965), 23.

⁷⁶⁸ BOEGER (1937), 43.

⁷⁶⁹ Vgl. DEUTSCHER APOTHEKER VEREIN (1916), 338.

⁷⁷⁰ Vgl. BACKES (1949), 29.

606 vor der Anwendung mit Natronlauge versetzt und so neutralisiert. Es bildete sich zunächst das „schwerlösliche Diamino-dioxy-arsenobenzol (...), das dann bei weiterem Zusatz von Natriumhydroxyd wieder in Lösung ging, indem sich eine wasserlösliche Natriumverbindung bildete.“⁷⁷¹

A.1.1.3 Wirkmechanismus des Salvarsans

Aus einem Beitrag in der Dermatologischen Wochenschrift aus dem Jahre 1950 geht die Tatsache hervor, dass 40 Jahre nach Einführung des Arzneimittels nur „unzureichende Kenntnis(se) der Umwandlung und der genauen Wirkweise des Salvarsanmoleküls im Körper“⁷⁷² vorlagen, was sich bis heute nicht geändert hat. Das liegt daran, dass dieser Arzneistoff heute keine Verwendung mehr findet, wurde er doch in den 1950er-Jahren vom Penicillin abgelöst. Er war fortan nicht mehr Gegenstand der Forschung.

In experimentellen Beobachtungen stellte man fest, dass es bei mittleren Dosen zu einer primären Spirochätenvermehrung kam, auf die dann eine Abtötung folgte. Hohe Salvarsandosens hingegen bewirkten eine unmittelbare Abtötung der Spirochäten.⁷⁷³ Diese Beobachtungen veranlassten Ehrlich dazu eine einmalige Applikation von verhältnismäßig hohen Dosen zu empfehlen. Dieses Phänomen ging in die Geschichte der Wissenschaft als sogenannte *therapia magna sterilisans* ein und sorgte unter den Ärzten für Aufsehen und erste Auseinandersetzungen. So führte die einmalige Gabe einer hohen Dosis meist nicht zu einer völligen Genesung des Patienten und zog stattdessen Überdosierungen mit Nebenwirkungen der unterschiedlichsten Art nach sich. Eine wiederholte Gabe geringer Dosen hingegen barg das Risiko einer Sensibilisierung gegen Salvarsan und Ausbildung einer Allergie.²⁶

Trotz unbekanntem Wirkmechanismus kann die Wirksamkeit des Salvarsans nicht infrage gestellt werden. In unzähligen Anwendungen am Menschen besserten sich die Syphilis-Symptome schnell und die Erreger verschwanden. Allerdings wurde häufig von Rezidiven berichtet, einem erneuten Auftreten der syphilitischen Symptome. Zum Nachweis des Erregers, *Treponema pallidum*, wurde die sogenannte Wassermannsche Reaktion herangezogen, die 1906 von August Paul von Wassermann (1866–1925), Max Neisser (1869–1938) und ihrem Kollegen Carl Bruck (1879–1944) entwickelt worden war.⁷⁷⁴

A.1.1.4 Applikation und Dosierung des Salvarsans

Ehrlich-Hata-606 wurde nicht in einer gebrauchsfertigen Arzneiform auf den Markt gebracht, sondern vielmehr als trockene Substanz in einer Ampulle. Vor der Anwendung musste die

⁷⁷¹ Vgl. BOEGER (1937), 43.

⁷⁷² KRÜGER (1950), 977.

⁷⁷³ Vgl. FREI (1920), 127.

⁷⁷⁴ Vgl. WASSERMANN / NEISSER / BRUCK (1906), 745-746.

Substanz mit 60-80 Teilen destilliertem Wasser versetzt und so lange geschüttelt werden bis sich das gelbliche Pulver vollständig im Wasser gelöst hatte. Zur Lösungsverbesserung empfahl Ehrlich 0,5 ml Methylalkohol hinzuzugeben.⁷⁷⁵ Diese Lösung wurde dann mit Natronlauge versetzt, deren Menge in speziellen Tabellen gelistet war:

0,2 g Altsalvarsan⁷⁷⁶ 0,436 g = etwa 08 Tropfen 15%iger Natronlauge
0,3 g Altsalvarsan 0,654 g = etwa 12 Tropfen 15%iger Natronlauge
0,4 g Altsalvarsan 0,872 g = etwa 15 Tropfen 15%iger Natronlauge
0,5 g Altsalvarsan 1,090 g = etwa 19 Tropfen 15%iger Natronlauge
0,6 g Altsalvarsan 1,308 g = etwa 23 Tropfen 15%iger Natronlauge⁷⁷⁷

Wegen der Oxidationsempfindlichkeit des Arsenobenzols wurde es unmittelbar vor Anwendung hergestellt und unverzüglich appliziert.⁷⁷⁸

Die komplizierte Zubereitung des Salvarsans zog eine Menge an möglichen Fehlerquellen nach sich. So wird berichtet, dass Salvarsan sich nicht vollständig löste, zu wenig oder zu viel Natronlauge hinzugegeben wurde, oder vorschnelle Oxidation eintrat. Diese Fälle hielten sich jedoch in Grenzen und so wurde die Herstellung, die in der Hand des Arztes lag, als verhältnismäßig sicher, wenn auch arbeitsaufwendig, eingestuft.⁷⁷⁹

Während die Art und Weise der Herstellung der Lösung von der Hoechst AG empfohlen und von allen Ärzten entsprechend durchgeführt wurde, so gab es doch, hauptsächlich zu Beginn der Salvarsanära, große Dispute hinsichtlich der Frage wie das Salvarsan appliziert werden soll. Mögliche Applikationsarten bestanden in einer topischen Behandlung, in der subcutanen, intramuskulären und intravenösen Anwendung oder auch in der Verabreichung von salvarsanhaltigen Suppositorien, wenn Injektionen nicht möglich waren. Die topische Applikation bestand darin, das lose Pulver auf das Geschwür aufzustreuen oder es im Verhältnis 1:10 in Glycerin anzureiben und direkt auf das Geschwür aufzupinseln. Die topische sowie die rektale Applikation konnten in ihrer Wirksamkeit nicht überzeugen.⁷⁸⁰

Die gebräuchlichsten Applikationsarten sind in dem abgebildeten Werbebild für Injektionsbesteck der Firma B.B. Cassel aus Frankfurt am Main dargestellt. Die Reihenfolge von links nach rechts entspricht hier auch der zeitlichen Abfolge in der Geschichte des Salvarsans. So wurden vor allem zu Beginn der Salvarsanära, im Jahr 1910, die intramuskuläre Injektion, sowie die subkutane Applikation durchgeführt. Intravenös

⁷⁷⁵ Vgl. BOEGER (1937), 44.

⁷⁷⁶ Im Sprachgebrauch setzte sich die Bezeichnung „Altsalvarsan“ für das Salvarsan durch, um dieses von den anderen Salvarsanderivaten abgrenzen zu können.

⁷⁷⁷ MARTINDALE / WESTCOTT (1924), 208.

⁷⁷⁸ Vgl. DOKUMENTE (1966), 15.

⁷⁷⁹ Vgl. ARNOLD (1943), 21.

⁷⁸⁰ Vgl. EHRlich (1966), 49, sowie BOEGER (1937), 44.

verabreichte man die Substanz als Infusion in stark verdünnter Lösung oder stark konzentriert als Bolusinjektion.

Original-Injektionsbesteck
für alle vorkommenden
Injektionen für
Salvarsan
(Ehrlich 606)

Jedem Besteck wird die von Herrn Geheimrat Ehrlich genehmigte Technik, unter Berücksichtigung der jeweiligen neuesten Ergebnisse beigelegt

Fig. 12. Kristallglas-Karatspritze.

Fig. 8 u. 9. Mess- u. Mischzylinder m. 50 Glaskugeln.

24) Komplettes Original-Ehrlich-Injektionsbesteck (Fig. 24) enthaltend: eine Kristallglas-Karatspritze oxydfrei, eine Dreiwegkanüle nach Oberarzt Dr. Schreiber, ein Reservevorderteil, eine Kanüle m. Schlauchkonus n. Weintraud, eine Kanüle f. subkutane Injektion, eine Kanüle f. intraglutäale Injektion u. ein Lederetui z. Aufnahme der Spritze u. all. Kanül., Tel.-Bez. „Ehrlich“ M. 32.—

24 a) Dasselbe Besteck aber mit Platinkanülen, Telegr.-Bezeichn. „Ehrlichpl“ „ 59.—

25) Dasselbe in sterilisierbarem Metallteil (Fig. 25), Telegr.-Bezeichn. „Ehrlichm“ „ 40.—

25 a) Dasselbe Besteck aber m. Platinkanülen, Telegramm-Bezeichnung „Ehrlichsal“ „ 67.—

Fig. 8. 1 Spezial-Mess- u. Mischzylinder mit chem. gereinigten Olaskugeln, Telegr.-Bez. „Ehrlichglas“ „ 10.—

Fig. 16. 1 Weintraudbürette mit Schlauch und Glaszwischenstück, Telegr.-Bezeichnung „Ehrlichbur“ „ 6.—

Fig. 24. Kompl. Injektionsbesteck in sterilisierb. Metallteil.

Die Original-Apparate für alle vorkommenden Injektionen werden hergestellt:
B. B. Cassel Präzisions-Werkstätten **Frankfurt a. M.**
f. ärztl. Konstruktionen
Tel.-Adr.: Cassel, Frankfurtmain, Hanschaus **Stiftastraße 9—17** an der Zell.

Abbildung A.1.2: Injektionsbesteck der Firma B.B. Cassel aus ULRICH (2007)

Die intramuskuläre Einspritzung erfolgte in das Schulterblatt oder in den Gluteus maximus, was allerdings zu unerträglichen Schmerzen für den Patienten führte, und weshalb manche Ärzte das Salvarsan in öligen Lösungen⁷⁸¹ verabreichten. Dies wiederum führte zu erheblichen Nebenwirkungen wie Abszessbildungen oder Nekrosen. Von anderen wurden andere Arzneiformen des Salvarsans angewendet. Bei dem Präparat Joha handelte es sich beispielsweise um „eine Verreibung von S. mit Jodipin und wasserfreiem Lanolin, die 40% S. enthält“, diese Schmelze musste vor Anwendung im Wasserbad verflüssigt werden.⁷⁸² Die

⁷⁸¹ Salvarsan wurde beispielsweise in Olivenöl, Sesamöl oder in Paraffin suspendiert.

⁷⁸² GIEMSA (1920), 207 sowie PERUTZ (1930), 340.

Isaak-Injektion hingegen stellte eine Fett-Öl-Suspension dar, die durch Körperwärme verflüssigt werden konnte. Sie enthielt neben 0,11 g oder auch 0,22 g Salvarsan süßes Mandelöl sowie tierisches Fett.⁷⁸³

Schon bald setzte sich die intravenöse Einspritzung durch. Streitpunkt blieb die Temperatur der Lösung zum Zeitpunkt der Applikation. So wurde von einigen Autoren angeraten die Lösung auf keinen Fall über 20 °C zu erwärmen, da es bereits bei diesen Temperaturen zu Zersetzungen des Moleküls kommen könne, andere Autoren empfahlen eine Infusion bei Körpertemperatur. Die Erwärmung des Salvarsans auf 37 °C konnte sich letzten Endes nicht durchsetzen. Trotz besserer Löslichkeit war diese Methode zu umständlich und brachte keine Vorteile im Gegensatz zur Infusion bei Raumtemperatur mit sich.⁷⁸⁴

Bezüglich der intravenösen Applikationsart war es die Bolusinjektion, die sich durchsetzte. Diese war für den Patienten von Vorteil, da sie schneller durchgeführt werden konnte als eine Infusion großer Volumina. Zudem glaubte man, dass die meisten Nebenwirkungen nicht in der Natur des Salvarsans begründet seien, sondern in dem zur Lösung verwendeten Wasser, das Toxine, Pyrogene und Bakterien enthalte. Dieser „Wasserfehler“ sei umso größer und bringe umso mehr Nebenwirkungen mit sich, je mehr Wasser dem Patienten infundiert werden würde. Wenn auch bald anhand von Tierexperimenten nachgewiesen werden konnte, dass ein solcher Fehler nicht existierte, hatte sich die intravenöse Injektion kleiner Volumina durchgesetzt und wurde von nahezu allen Ärzten angewandt.⁷⁸⁵

Die Frage um die ideale Dosierung ließ sich nicht so einfach lösen. Die von Ehrlich postulierte *therapia magna sterilisans* hatte sich nicht durchgesetzt, zeigte eine einmalige Applikation sehr hoher Dosen doch zu starke Nebenwirkungen. Breite Anwendung fand die sogenannte Salvarsankur. Sie beinhaltete Injektionen des Salvarsans in unterschiedlichen Intervallen. Die konkrete Dosierung lag im Ermessen des Arztes und wurde entsprechend seiner Erfahrungen und dem Schweregrad der Krankheit gewählt. Gebräuchliche Dosierungen lagen zwischen 0.1 und 0.6 g Salvarsan je Injektion, therapiert wurde vier- bis achtmal in Intervallen von acht oder zehn Tagen, wobei mit den kleinsten Dosen begonnen wurde und diese langsam gesteigert wurden. Die Gesamtdosis bei reiner Salvarsanbehandlung sollte 1,75 g nicht überschreiten.⁷⁸⁶

⁷⁸³ Vgl. FRERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 578.

⁷⁸⁴ Vgl. WEISE (1928), 571-596.

⁷⁸⁵ Vgl. FONTANIVE (1948).

⁷⁸⁶ Vgl. DOKUMENTE (1966), 8-9, sowie MARTINDALE / WESTCOTT (1924), 208 und PERUTZ (1930), 340.

Schließlich lässt sich sagen, dass das Salvarsan so gut wie nie alleine zum Einsatz kam. Es wurde meist mit anderen Wirkstoffen gegen die Syphilis kombiniert, wie zum Beispiel mit Quecksilber- oder Wismutpräparaten.⁷⁸⁷

A.1.1.5 Prüfung des Salvarsans

Um eine gewisse Arzneimittelsicherheit zu garantieren wurde Salvarsan gemäß der Monographie des Arzneibuches für das Deutsche Reich aus dem Jahre 1916 untersucht und geprüft. Diese Prüfung bezog sich in erster Linie auf Identität, Gehalt, Verunreinigungen sowie auf mögliche Zersetzungen. Eine solche Prüfung sah nach Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis wie folgt aus:

„a) 0.1 g S muß sich in 5 ccm H₂O vollständig und klar lösen.

b) Eine Mischung von 0,1 g S. und 5 ccm Zinnchlorürlösung darf innerhalb einer Stunde keine dunkle Färbung annehmen (anorganische As Verbindungen). Die Bestimmung des As-gehaltes kann nach dem unter Natrium arsenicum ausgeführt werden. Präparate, die sich in Wasser nicht klar lösen sind als zersetzt anzusehen und nicht zu gebrauchen. Wichtig ist die Prüfung der Röhren auf Dichtigkeit (Oxydation).“⁷⁸⁸

Auffällig ist hierbei, dass der Trocknungsverlust, also der Wassergehalt, bei der Prüfung nach Arzneibuch keine Rolle spielte, obwohl der Feuchtigkeitsgehalt neben dem Luftsauerstoff maßgeblich für die Oxidation verantwortlich ist.

Im Jahre 1925, 15 Jahre nach Marktzugang des Präparates wurde eine staatliche Salvarsanprüfung eingeführt. Mit den Jahren der Verwendung in der breiten Öffentlichkeit war deutlich geworden, dass die einzelnen Präparate große Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität aufwiesen, obwohl sie analytisch innerhalb der vom Arzneibuch geforderten Grenzen lagen. Die staatliche Prüfung umfasste drei Prüfungsabschnitte: die chemische, biologische sowie klinische Prüfung, wobei die biologische Auswertung von besonderer Bedeutung war. Diese staatliche Salvarsanprüfung wurde vor allem dann nötig, als arsenobenzolhaltige Präparate aus dem Ausland importiert wurden.⁷⁸⁹ Anhand dieser Prüfungen versuchte man das Salvarsan auf seine Toxizität hin zu untersuchen, und besonders gefährliche Präparate aus dem Verkehr zu ziehen. Die Präparate wurden beispielsweise „im Tierversuch an trypanosomeninfizierten Mäusen jeweils im Vergleich mit einem Standardsalvarsan“ untersucht.⁷⁹⁰ Neben dieser Wirksamkeits- und Toxizitätsunter-

⁷⁸⁷ Vgl. BRAEMER (1923), 1.

⁷⁸⁸ Vgl. BOEGER (1937), 44, sowie DEUTSCHER APOTHEKER VEREIN (1916), 338.

⁷⁸⁹ Vgl. ROTHERMUNDT (1942), 390.

⁷⁹⁰ Vgl. HAENDEL (1926), 684-688.

suchung, wurde auch die „Avidität“ untersucht, „das heißt die Wirksamkeit gegen Erreger, die gegenüber ähnlichen Verbindungen unempfindlich sind.“⁷⁹¹

Ampullen, die geprüft und als einwandfrei beurteilt wurden, gelangten in den Handel. Hierzu wurde die Ampulle „mit einem Etikett, einer Feile, einem Glasstab und einer Gebrauchsanweisung versehen und in einem Karton verpackt, der mit Etikett und Siegelmarke verschlossen“ wurde.⁷⁹²



Abbildung A.1.3: Handelspräparat mit Etikett, Feile und Gebrauchsanweisung⁷⁹³

⁷⁹¹ Vgl. DOKUMENTE (1966), 11.

⁷⁹² Vgl. EHRlich (1965), 55.

⁷⁹³ http://www.historiadelamedicina.org/606Expo/imag_ehrlich/neosalvarsan.jpg

A.1.1.6 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Salvarsans waren ursprünglich völlig unbekannt, gab es zur damaligen Zeit keine Ansätze, die mit unserem heutigem Therapeutischen Drug Monitoring verglichen werden können. Einziger Ansatzpunkt, den man damals hatte, war die Untersuchung der ausgeschiedenen Körperflüssigkeiten oder der Organe eines Verstorbenen bezüglich des Salvarsan- oder vielmehr des Arsengehaltes. Die wohl beliebteste Nachweisreaktion war die sogenannte Abelin'sche Reaktion, die in der Bildung eines roten Farbstoffes mit Resorcin unter Diazotierung besteht.⁷⁹⁴ Der Nachteil dieser Nachweisreaktion ist jedoch, dass sie nicht spezifisch für das Salvarsan ist, sondern lediglich als Nachweis für aromatische Amine angesehen werden kann.

Salvarsan führte zu Arsenablagerungen in verschiedenen Organen und konnte in Harn und Blut nachgewiesen werden. Aber auch von einer ZNS- sowie Plazentagängigkeit kann ausgegangen werden, da Salvarsankonzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit, im Feten sowie in der Muttermilch ermittelt wurden. Bestimmte Organe wie die Kupfferschen Zellen der Leber oder die Glomerulie der Niere speichern Arsen, wobei in der Pulpa der Milz, dem Knochenmark, und den Lymphdrüsen die größten Arsenkonzentrationen gemessen werden konnten.⁷⁹⁵

Viele Arbeiten beschäftigen sich mit der Ausscheidung des Salvarsans und des darin enthaltenen Arsens durch den Urin. Eine Exkretion über den Darm, die Haut oder auch über die Speicheldrüsen wurde von einigen Autoren zwar festgestellt, jedoch nicht quantifiziert. Manche Autoren verwiesen darauf, dass Salvarsan womöglich einem enterohepatischen Kreislauf unterliege, so sei „der größte Teil des mit der Galle ausgeschiedenen Arsens im Darm wieder resorbiert“ worden.⁷⁹⁶ Über eine exakte Eliminationshalbwertszeit können keine Angaben gemacht werden. Kötter schreibt, dass „die Dauer der Ausscheidung [...] nach [...] bisherigen Erfahrungen in der Regel 5-6 Stunden [betrug]. Es sind aber auch Fälle zu beobachten, bei denen die Ausscheidung etwas länger oder kürzer dauert.“⁷⁹⁷

A.1.1.7 Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen des Salvarsans äußerte sich Joseph Jadassohn⁷⁹⁸ einst so:

„Man müßte, selbst wenn sein Sündenregister noch viel größer wäre, diese Schäden in Kauf nehmen. Die einzelnen Salvarsanschäden, so beklagenswert

⁷⁹⁴ Vgl. KÖTTER (1937), 5, sowie BERGMANN (1918), 11.

⁷⁹⁵ Vgl. BERGMANN (1918), 16 und BÖHME (1931), 366.

⁷⁹⁶ BERGMANN (1918), 7.

⁷⁹⁷ KÖTTER (1914), 6.

⁷⁹⁸ Joseph Jadassohn war ein deutscher Dermatologe, der sich insbesondere mit der Pathologie der Tuberkulose auseinandersetzte. Nach ihm wurden zahlreiche Hauterkrankungen benannt. Siehe hierzu AL ABOUND / AL ABOUND (2011), 179-180.

sie auch sind, würden Opfer für die Volksgesundheit sein, wie etwa die Impfschädigungen, als sie noch relativ häufig waren. Die Kranken selbst haben bei früher energischer Salvarsanbehandlung mehr Chancen mit einem gewissen Risiko.“⁷⁹⁹

Im Folgenden soll auf die Nebenwirkungen des Salvarsans im Überblick eingegangen werden. Ein großer Teil der zur Verfügung stehenden Literatur beschäftigt sich ausschließlich mit den Nebenwirkungen und den Gründen für deren Auftreten. Somit könnte der Eindruck entstehen, dass das Risiko des Salvarsans den Nutzen überwog. Dieser dürfte jedoch, vor allem im Hinblick auf die damaligen therapeutischen Möglichkeiten nicht der Wahrheit entsprechen, wie es auch das angeführte Zitat ausdrückt.

Eines der größten Probleme bei der Betrachtung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Arsenobenzols ist, dass es beinahe nie alleine angewandt wurde. So ist die Aussagekraft der meisten Fallstudien nur gering, da nicht eindeutig identifiziert werden kann, ob die beschriebenen Erscheinungen vom Salvarsan, der Syphilis selbst oder von anderen gleichzeitig verwendeten Arzneimitteln⁸⁰⁰ herrührten. Wie damals üblich, wurden keine systematischen, etwa placebokontrollierten Studien durchgeführt, sondern nur Reihen von Fallberichten veröffentlicht. Hieraus ergeben sich nur grobe Anhaltspunkte für die tatsächliche Häufigkeit von Nebenwirkungen.⁸⁰¹ Unter Berücksichtigung dessen wird im Folgenden auf die häufig sowie gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen des Salvarsans eingegangen, von denen man auf einen Zusammenhang zwischen Arsenobenzolanwendung und dem Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung schließen kann.

In einer Übersichtsarbeit über die Behandlung von 21 450 Lueserkranken in den Jahren 1920-1937 an der Dermatologischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg, wird deutlich, dass Salvarsannebenwirkungen, obwohl sie in der Literatur so prominent thematisiert wurden, nicht extrem häufig auftraten. Von diesen 21 450 Erkrankten wurden 16 617 Patienten mit Salvarsan behandelt, bei denen es bei 723 Patienten zu Nebenwirkungen kam. Dies entspricht einem Prozentsatz von 0,0495%, die Häufigkeit liegt somit nach heutiger Einteilung zwischen „häufig“ (1:100) und „gelegentlich“ (1:1000). Tödliche Nebenwirkungen traten in 20 Fällen auf.⁸⁰² Nachfolgend sind die aufgetretenen Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit dargestellt:

⁷⁹⁹ Vgl. BÖHME (1939), 25.

⁸⁰⁰ Wie der Quecksilberschmierung

⁸⁰¹ Vgl. SCHNEIDER / HELMSTÄDTER (2015), 62-63.

⁸⁰² Dies entspricht 0,0012%. Siehe BÖHME (1939), 4.

Tabelle A.1.1: Häufigkeit der einzelnen salvarsaninduzierten Nebenwirkungen nach Böhme

Art der Nebenwirkung	Prozentualer Anteil an den NW des Salvarsans	Wahrscheinlichkeit (%) diese NW nach Salvarsaninjektion zu erleiden	Heutige Einteilung
Erythem	21	0,09	Häufig
Angioneurotischer Symptomkomplex	20	0,08	Häufig
Exanthem	13	0,05	Häufig
Schädigung durch falsche Anwendungsweise	11	0,05	Häufig
Dermatitis	10	0,04	Häufig
Leberschäden	10	0,04	Häufig
Herxheimersche Reaktion	8	0,03	Häufig
Sonstige Schäden	2	0,01	Häufig
Herpes	2	0,009	Gelegentlich
Schäden des Blutes	1	0,005	Gelegentlich
Nierenschäden	1	0,003	Gelegentlich
Schädigungen infolge absoluter Überempfindlichkeit	0.4	0,001	Gelegentlich
Schädigung des Nervensystems	0.2	0,001	Gelegentlich

A.1.1.7.1 Angioneurotischer Symptomenkomplex

Unter dem angioneurotischen Symptomkomplex fasste man alle Symptome zusammen die mit Übelkeit, erhöhtem Puls, Atemnot, Cyanose, Rötung des Gesichtes, Urticaria und letztlich Kreislaufkollaps einhergehen.⁸⁰³ Man nahm an, dass diese Symptome durch das Lösungsmittel verursacht wurden und begann das verwendete Wasser mehrfach zu destillieren.⁸⁰⁴ Weitere mögliche Ursachen wurden in den toxischen Oxidationsprodukten des Präparates gesucht.⁸⁰⁵ Der angioneurotische Symptomkomplex war eine der bekannten Nebenwirkungen, gegen deren Auftreten prophylaktische Maßnahmen ergriffen wurden. So empfahl man das Salvarsan äußerst langsam einzuspritzen sowie Calcium und Suprarenin^{®806} prophylaktisch zu verabreichen.⁸⁰⁷

A.1.1.7.2 Hauterkrankungen

Hauterkrankungen waren die häufigsten Nebenwirkungen nach einer Salvarsananwendung. Sie machten insgesamt fast die Hälfte aller Nebenwirkungen, 44%, aus. Hierzu zählten vor allem Exantheme, Erytheme sowie die Dermatitis, zwischen denen fließende Übergänge bestanden.

Erytheme traten kurze Zeit nach der Injektion des Salvarsans auf und äußerten sich in einer Rötung der Haut in Verbindung mit Entzündungserscheinungen, die gewöhnlich nach kurzer Zeit wieder abklagen. Die Exantheme, die unter Salvarsananwendung auftraten, scheinen

⁸⁰³ Vgl. KRITSCHESKY (1923), 46-49.

⁸⁰⁴ Vgl. ROST (1926), 140-142.

⁸⁰⁵ Vgl. EICHHOLTZ (1951), 538.

⁸⁰⁶ Hierbei handelt es sich um ein adrenalinhaltiges Fertigarzneimittel.

⁸⁰⁷ Vgl. TRENDELENBURG (1944), 250-252.

allergischen Charakter gehabt zu haben und wurden in Früh- sowie Spätformen unterteilt. Während das Frühexanthem rasch auftrat und meist ohne bleibende Schäden innerhalb weniger Tage abheilte, hatte das Spätexanthem die wesentlich stärkere toxisch-entzündliche Komponente, die nach 9-10 Tagen Behandlung auftrat.⁸⁰⁸ Dieses Exanthem befiel vor allem Brust und Arme und breitete sich dann innerhalb von vier Wochen auf den gesamten Körper aus. Es wurde von Fieber und einem allgemeinen Krankheitsgefühl begleitet und konnte sich zu der schwersten durch das Salvarsan verursachten Hauterkrankung, der Dermatitis entwickeln.⁸⁰⁹

A.1.1.7.3 Leberschäden

Auch vom Salvarsanikterus gab es zwei Formen: Der sogenannte Frühikterus trat unmittelbar nach der Injektion auf, der Spätikterus hingegen erst 2-5 Monate nach Beendigung der Kur. Die Erkrankung äußerte sich zunächst in Bauchschmerzen der Gallen- sowie Lebergegend. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Anstieg der Bilirubinkonzentration im Serum und zu einer deutlichen Vergrößerung der Leber (akute gelbe Leberatrophie).⁸¹⁰ Die genauen Ursachen für den Salvarsanikterus sind bis heute unbekannt. Man vermutete eine toxische Schädigung des Leberparenchyms oder eine allergische Reaktion infolge der Salvarsanbehandlung.⁸¹¹

A.1.1.7.4 Jarisch-Herxheimersche Reaktion

Die Jarisch-Herxheimersche Reaktion, auch bekannt als sogenanntes „Spirochätenfieber“, war eine beinahe nach jeder Salvarsaneinspritzung auftretende Reaktion. Die therapiebedingte Zerstörung der Krankheitserreger setzt Endotoxine frei, die einen Fieberschub und Entzündungsreaktionen mit einem Temperaturanstieg auf bis zu 39,5 °C bewirkten. Damit ist diese Reaktion keine Salvarsannebenwirkung im eigentlichen Sinne, sondern in der Krankheit selbst begründet. Die Jarisch-Herxheimersche Reaktion tritt bei allen Arzneimitteln auf, die Spirochäten zerstören. Sie ist Ausdruck einer Reaktion des Körpers, speziell des Komplementsystems, gegen die Zerfallsprodukte der Spirochäten.⁸¹²

A.1.1.7.5 Nierenschäden

Nach der Behandlung der Syphilis kam es bei einigen Patienten zu Schäden an der Niere, die sich durch Albuminurie, Oligurie, Leukozyten- sowie Erythrozythenauscheidung mit dem Harn bemerkbar machten. Diese Schäden scheinen jedoch nicht vom Salvarsan, sondern vielmehr vom Quecksilber in der Kombinationstherapie verursacht worden zu sein.⁸¹³

⁸⁰⁸ Vgl. BACKES (1949), 25.

⁸⁰⁹ Vgl. NATHAN (1922), 246-251, sowie BÖHME (1939), 8-15.

⁸¹⁰ Vgl. BRAEMER (1923), 2.

⁸¹¹ Vgl. ROST (1926), 140-142.

⁸¹² Vgl. FREI (1920).

⁸¹³ Vgl. BÖHME (1939), 22.

A.1.1.7.6 Schädigungen des Nervensystems

Eine der schlimmsten Nebenwirkungen, die durch Salvarsan verursacht wurde und fast ausnahmslos zum Tode führte, war die sogenannte Encephalitis haemorrhagica mit motorischer Unruhe, tonisch-klonischen Krämpfen, und letztlich Koma oder sogar Tod.⁸¹⁴ Des Weiteren kam es zur Myelitis und zu peripheren Polyneuritiden.

A.1.1.7.7 Sonstige Nebenwirkungen

Zu den weiteren Nebenwirkungen, die durch Salvarsan verursacht wurden, und die Eingang in die Literatur gefunden haben, gehört die Agranulozytose. Die Agranulozytose ist eine Erkrankung, die mit einer Verminderung der Granulozyten auf unter 500 Zellen/ μ l Blut einhergeht. Sie verläuft mit Auftreten von Fieber, Schleimhautgeschwüren bis hin zu Hautnekrosen sowie Lymphomen. Dieses Krankheitsbild wird durch Unverträglichkeitsreaktionen auf unterschiedliche Medikamente ausgelöst, so auch auf das Salvarsan. Die „Agranulozytose nach Salvarsan“ trat äußerst selten auf. So kam auf 10 000 Salvarsaninjektionen ein Fall von Agranulozytose, die allerdings in 30-50% zum Tode führte. Die Agranulozytose nach Salvarsan zählt somit zu den schweren seltenen Salvarsanschäden.⁸¹⁵

Nach zeitgenössischer Ansicht blieb die Nutzen-Risiko-Relation deutlich positiv:

„Ungefährlich ist die Salvarsanbehandlung nie, doch erscheint es mir nicht gerechtfertigt, auf Grund dessen dem Salvarsan die hohe Bedeutung, die es in der Syphilis-Therapie besitzt, abzusprechen.“⁸¹⁶

A.1.1.8 Kontraindikationen und Interaktionen

Kontraindikationen bilden neben der Neurosyphilis alle Erkrankungen, für die Bluthochdruck eine Gefährdung darstellt. Dazu gehören neben der Arteriosklerose⁸¹⁷, die Nephritis oder das Aneurysma. Eine Anwendung in der Schwangerschaft wird von manchen Autoren ebenfalls nicht empfohlen, wohingegen andere die Applikation während der Schwangerschaft für empfehlenswert halten, um so eine Ansteckung des Fötus zu vermeiden.⁸¹⁸ Des Weiteren sollte Salvarsan nicht an alten oder sehr gebrechlichen Menschen, sowie Personen, die bereits an chronischen Erkrankungen der Leber oder des Herzens litten, angewendet

⁸¹⁴ Vgl. ARNOLD (1943), 21, sowie BÖHME (1939), 22.

⁸¹⁵ Vgl. KRÜGER (1950), 978.

⁸¹⁶ UNKEL (1922), 1.

⁸¹⁷ Salvarsan führt zu einer Erhöhung des Blutdruckes, wodurch dieser dann auf Dauer zu einer Veränderung der Intima und zu einer Funktionsstörung derer führen kann. Hierdurch kann Arteriosklerose begünstigt werden. Ebenso kann, vice versa, eine bereits resultierende Arteriosklerose aufgrund der eingeschränkten Elastizität der Gefäße zu einer Erhöhung des Blutdruckes führen, der dann durch Salvarsan noch weiter erhöht werden würde. Darum sind bei einer bestehenden Arteriosklerose Medikamente mit blutdruckerhöhender Wirkung kontraindiziert.

⁸¹⁸ Vgl. WILLIAMS (1913), 5.

werden.⁸¹⁹ Bei Alkoholismus oder Kachexie wurde die Anwendung ebenfalls nicht empfohlen. Sie war allerdings möglich, wenn nur geringen Dosen gegeben wurden und eine strenge ärztliche Überwachung stattfand.⁸²⁰

In den 1940er-Jahren wurden Interaktionen mit parasymphomimetischen Pharmaka bekannt, deren parallele Anwendung die Plasmakonzentration des Salvarsans erhöhte und so zu einer erhöhten Toxizität führte. Den gegenteiligen Effekt hatten demzufolge Sympathomimetika, die eine Verringerung des Plasmaspiegels nach sich zogen. In diesem Fall war eine Behandlung mit Salvarsan nur dann sinnvoll, wenn die Dosis dementsprechend erhöht wurde. Anderenfalls ging man das Risiko ein, durch Unterdosierung das therapeutische Fenster nicht zu erreichen. Am Tierexperiment zeigten ebenfalls Kaliuminjektionen sowie oral applizierte Sulfonamide eine signifikante Steigerung der Toxizität bei zeitgleicher Verabreichung.⁸²¹ Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Salvarsan den Blutglucosepiegel erhöht, weshalb es nur unter Vorsicht bei Diabetikern angewendet werden sollte.⁸²²

A.1.2 Neosalvarsan

Erster Nachfolger des Salvarsans auf dem Markt war das Neosalvarsan. In Frankreich wurde es als „Novarsenbenzol“ vermarktet, in Canada als Neodiarsenol. In die englischsprachige Literatur fand es auch Eingang als „new salvarsan“ oder „neoarsphenamine“.⁸²³

A.1.2.1 Struktur und Synthese des Neosalvarsans

Chemisch gesehen ist Neosalvarsan das Natriumsalz der m-Diamino-p-dioxyarsenbenzolmethylensulfoxylsäure. Sein Arsengehalt beträgt 19 %.⁸²⁴

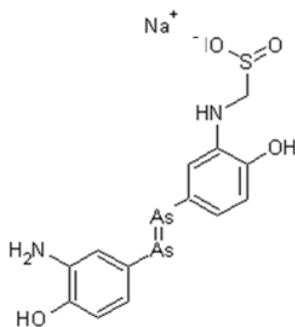


Abbildung A.1.4: Strukturformel Neosalvarsan nach Ehrlich

Neosalvarsan wurde aus Diaminobenzol synthetisiert. Eine präzise Syntheseanleitung gab Paul Ehrlich selbst, als er versuchte den Preis des Neosalvarsans mit der komplizierten

⁸¹⁹ Vgl. MARTINDALE / WESTCOTT (1924), 215.

⁸²⁰ Vgl. MARTINDALE (1941), 226, sowie SKUTETZKY / STARKENSTEIN (1914), 418.

⁸²¹ Vgl. KRÜGER (1950), 975-1009.

⁸²² Vgl. MARTINDALE (1941), 226, sowie VERSCHOOR / WOLFFENBUTTEL / WEBER (1986), 93-94.

⁸²³ Vgl. GOODMAN (1919), 8.

⁸²⁴ Vgl. DEUTSCHER APOTHEKER VEREIN (1916), 338, sowie OTTO (1953), 718.

Herstellungstechnik zu rechtfertigen. Der Preis des Salvarsans war stark in Kritik geraten, so wurde behauptet, dass das Mittel bei Herstellung nur 8 RM / kg kosten, es aber für 16 000 RM/kg verkauft würde.⁸²⁵ Aus diesen Gründen veröffentlichte Ehrlich im Jahre 1914 eine Stellungnahme, in der er den genauen Syntheseweg des Salvarsans und des Neosalvarsans darstellte. Zum Neosalvarsans hieß es:

- „1) Aus der Salvarsanbase muss durch Behandlung mit Salzsäure das zweifach salzsaure Salz gewonnen werden, welches aus den Lösungen durch Fällen mit Methylalkohol aus Aether abgeschieden wird.
- 2) Das Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzol wird mit Hilfe von Hydralit eine Dioxydiamidoarsenobenzolmetansulfinsäure gewonnen.
- 3) Diese Säure wird durch Behandlung mit Natron in ihr Mononatriumsalz (das Neosalvarsan) übergeführt.
- 4) Das Neosalvarsan wird aus der erhaltenen Lösung mit Alkohol und Aether gefällt und das gewonnene Rohprodukt durch Umfällung gereinigt.“⁸²⁶

A.1.2.2 Physikochemische Eigenschaften des Neosalvarsans

Neosalvarsan ist ein gelbliches Pulver von eigenartigem Geruch. Es löst sich deutlich leichter in Wasser als Salvarsan, und ist wie dieses in Ethanol und Ether unlöslich. Die wässrige Lösung ist gelblich und reagiert vollkommen neutral. Es oxidiert ebenso leicht wie Salvarsan.⁸²⁷

A.1.2.3 Applikation und Dosierung des Neosalvarsans

Da die wässrige Lösung einen neutralen pH-Wert aufweist, entfällt der Neutralisationsschritt vor der Injektion. Es konnte, nachdem es sich gelöst hatte, direkt eingespritzt werden. In dieser Tatsache liegt der wesentliche Fortschritt des „914“ im Vergleich zu seinem Vorgänger dem „606“. ⁸²⁸

Neosalvarsan ist allerdings schwächer wirksam als Salvarsan, weshalb Dosierungen nötig waren, die um das anderthalbfache über denen des Salvarsans lagen. Die Schmerzen während der i.m. sowie s.c. Applikation sollen dabei etwas geringer gewesen sein als die durch das Salvarsan verursachten. Gründe hierfür sind unbekannt, allerdings liegt die Vermutung nahe, dass die Neosalvarsanlösung aufgrund des fehlenden Zusatzes an Natronlauge blutisotonischer war. Interessanterweise finden sich in der Literatur für die unterschiedlichen Applikationsarten unterschiedliche Herstellungsvorschriften. Laut Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis sehen diese wie folgt aus:

⁸²⁵ Vgl. DREUW (1914), 29.

⁸²⁶ EHRlich (1965), 51.

⁸²⁷ Vgl. DEUTSCHER APOTHEKER VEREIN (1916), 338.

⁸²⁸ Vgl. OTTO (1953), 718-719.

- subcutan: „1 g Neo-S. gibt mit 22 ccm Wasser eine mit dem Blut isotonische Lösung von 0,4 g Natriumchlorid in 100 g Wasser herzustellen.“
- Intravenöse Injektion: „auf 0,15 g Neo-S. (sind) 25 ccm Wasser zu nehmen“
- Intramuskuläre Injektion: „auf je 0,15 g Neo-S. (sind) etwa 3 ccm Wasser zu nehmen“⁸²⁹

A.1.2.4 Prüfung des Neosalvarsans

Auch für Neosalvarsan gab es Prüfvorschriften. Sie dienten dazu Verunreinigungen zu ermitteln, so mussten sich 0,2 g des Präparates in 5 ccm Wasser klar lösen. Etwaige Niederschläge oder Rückstände ließen auf Verunreinigungen schließen, sodass die Charge entsorgt werden musste. Im Gegensatz zum Salvarsan musste die entstandene Lösung neutral sein.⁸³⁰ Die Prüfung des Neosalvarsans enthielt zudem einen Quantifizierungsschritt, in dem neben dem Arsengehalt auch der Schwefel-Gehalt bestimmt wurde.⁸³¹

A.1.2.5 Das Verhalten des Neosalvarsans im Körper

Neosalvarsan war gegen Syphilis-Erreger gut wirksam, bereits wenige Stunden nach Injektion wurde die Wassermannsche Reaktion negativ.⁸³² Wie beim Salvarsan liegen über die Pharmakokinetik keine gesicherten Erkenntnisse vor.

A.1.2.6 Nebenwirkungen des Neosalvarsans

Prinzipiell zeigt Neosalvarsan dieselben unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Salvarsan. Leider liegen keine vergleichenden Studien vor, wohl weil damals kein großer Wert auf die Differenzierung der beiden Präparate gelegt wurde. In der Literatur werden beide Begriffe synonym verwendet, was einen Vergleich unmöglich macht. Erst zum späteren Zeitpunkt, als noch weitere Salvarsanderivate auf den Markt gekommen waren, findet sich eine Differenzierung in der Literatur. Anfangs ging es allein darum, die Nebenwirkungen der gesamten Wirkstoffklasse in den Fokus der Öffentlichkeit zu rücken.

Neosalvarsan soll insgesamt aufgrund seiner vergleichsweise geringeren therapeutischen Wirksamkeit weniger toxisch für den Menschen gewesen sein. Es galt als besser verträglich, Nebenwirkungen sollen etwas seltener aufgetreten sein als bei „Altsalvarsan“.⁸³³

A.1.2.7 Kontraindikationen und Interaktionen des Neosalvarsans

In der Literatur der 1950er-Jahre wird auf ein Interaktionspotenzial des Neosalvarsans mit Penicillin aufmerksam gemacht. So soll es nach gleichzeitiger Applikation beider Wirkstoffe

⁸²⁹ FRERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 577.

⁸³⁰ Vgl. DEUTSCHER APOTHEKER VEREIN (1916), 339.

⁸³¹ Vgl. HAENDEL (1926), 686.

⁸³² Vgl. GERSTENBERG (1951), 35.

⁸³³ Vgl. MARTINDALE / WESTCOTT (1924), 234.

gehäuft zu unerwünschten Nebenwirkungen gekommen sein.⁸³⁴ Kontraindikationen und Interaktionen entsprechen denen des „Altsalvarsans“.

A.1.3 Kupfersalvarsan

Kupfersalvarsan oder Salvarsankupfer wurde 1914 von Paul Ehrlich synthetisiert und als ein weiteres Derivat des Salvarsans auf den deutschen Markt gebracht. Seine Wirkung gegen die Syphilis konnte anhand von Tierexperimenten nachgewiesen werden, allerdings stand es in seiner Wirksamkeit dem noch zu diskutierendem Silbersalvarsan nach.⁸³⁵ Über das Kupfersalvarsan finden sich in der Literatur nur spärliche Angaben. Auch dies deutet bereits darauf hin, dass es nicht so häufig verwendet wurde und schon bald von anderen Arsenobenzolderivaten überholt werden sollte.

A.1.3.1 Struktur und Synthese des Kupfersalvarsans

Kupfersalvarsan ist eine Verbindung des Salvarsans mit molekularem Kupfer, das sogenannte Kupfer-diamino-dioxy-arsenobenzol. Die genaue Strukturformel ist unbekannt, es wird allerdings eine Komplexbildung des Kupfers mit der Arsengruppe vermutet. Es enthält 24% Arsen und 11,6% Kupfer.⁸³⁶ Die Herstellung geschah durch direkte Reduktion der Aminophenolarsinsäure mit Kupferchlorid und Hydrosulfit. Dabei wurden 71,6 g Kupfer mit 100 g Salvarsan umgesetzt.⁸³⁷

A.1.3.2 Physikochemische Eigenschaften des Kupfersalvarsans

Dem Gehalt an Kupfer hat das Kupfersalvarsan seine rot-rostbraune Farbe zu verdanken. Es löst sich nur mäßig in Wasser. Leicht löslich hingegen ist es in Glycerin und Glykol oder auch in Natronlauge. Die Lösung ist dunkelgrün bis grünbraun gefärbt. Sie wird äußerst schnell durch den Luftsauerstoff zersetzt, was an einer milchigen Trübung erkennbar ist. Die Kupfersalvarsanlösung musste daher unmittelbar nach der Herstellung am Patienten angewandt werden.

A.1.3.3 Applikation und Dosierung des Kupfersalvarsans

Auch Kupfersalvarsan war parenteral zu applizieren und musste vor der Anwendung gelöst werden. Da diese Substanz in Wasser schwerlöslich war, wurde Kupfersalvarsan mit 0,6 ccm „Doppelt-Normal-Natronlauge“ angerieben und mit einer Zuckerlösung, die eine Ausflockung verhindern sollte, versetzt. Anschließend wurde die Lösung mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. „Die Lsg. muß(te) durchsichtig, klar und ohne Flocken sein.“⁸³⁸

⁸³⁴ KRÜGER (1950), 985.

⁸³⁵ Vgl. FRANKEL (1921), 743.

⁸³⁶ Vgl. GEHES (1924), 80, SCHLAGINHAUFEN (1920), 10, sowie DÜSTERBEHN (1914), 1206.

⁸³⁷ Vgl. HIMMELWEIT (1960), 592.

⁸³⁸ Vgl. BORINSKI (1915), 1180.

Es entstand eine basische Lösung, die vor der Applikation hätte neutralisiert werden müssen. Da dies allerdings zu Ausfällung führte, war die einzige Möglichkeit, die alkalische Lösung dem Patienten direkt in die Vene zu applizieren. Lösungen von solchen pH-Werten ebenfalls wie hochmolare Lösungen, was die Kupfersalvarsanlösung aufgrund des Zuckergehaltes gewesen sein dürfte, sind äußerst unverträglich für die intravenöse Applikation und schmerzen stark.

A.1.4 Salvarsan-Natrium

Salvarsan-Natrium, auch Natriumarsphenamin genannt, wurde im Jahre 1915 als viertes Arsenbenzolpräparat eingeführt. Es war ein gutes Ersatzmittel für Altsalvarsan, Neosalvarsan gegenüber jedoch unterlegen.⁸³⁹

A.1.4.1 Struktur des Salvarsan-Natriums

Salvarsan-Natrium ist die Dinatriumverbindung des Diaminodioxyarsenobenzols. Der Arsengehalt beträgt etwa 20%.⁸⁴⁰

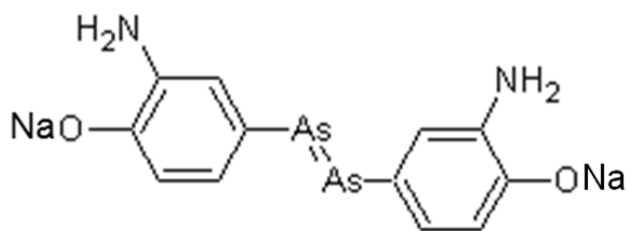


Abbildung A.1.5: Strukturformel Salvarsan-Natrium

A.1.4.2 Physikochemische Eigenschaften des Salvarsan-Natriums

Salvarsan-Natrium ist ein in Wasser leicht lösliches goldgelbes Pulver. Es oxidiert an der Luft ebenso schnell wie Salvarsan. Ein Verderb konnte leicht erkannt werden, da das goldene Pulver zu einer schwarzen, schlecht löslichen Verbindung oxidierte.⁸⁴¹

A.1.4.3 Applikation und Dosierung des Salvarsan-Natriums

Auch Salvarsan-Natrium lag als Pulver vor und musste kurz vor der Applikation in die gebrauchsfertige Form, die Lösung, umgewandelt werden. Dazu wurde eine Mischung aus destilliertem Wasser und Natriumchlorid hergestellt, das dann durch Erhitzen auf über 100 °C keimfrei gemacht wurde. Nachdem diese Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Salvarsan-Natrium darin gelöst.⁸⁴²

⁸³⁹ Vgl. BORINSKI (1915), 1260.

⁸⁴⁰ Vgl. FREDERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 576.

⁸⁴¹ BOEGER (1937), 46.

⁸⁴² Vgl. FREDERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 577.

A.1.5 Sulfoxylsalvarsan

Sulfoxylsalvarsan, das 1919 von den Hoechst Farbwerken auf den deutschen Markt eingeführt wurde, ist das Natriumsalz der p-Arsenophenyldimethylamino-pyrazolon-methylensulfonoxylsäure. Es handelt sich um „ein Phenylantipyridinderivat, in welchem zwei Antipyrinmoleküle nach der Weise des Salvarsans an der Phenylgruppe durch Arsen gekuppelt sind.“⁸⁴³

Da es sich durch die Syntheseroute von den übrigen Arsenobenzolen signifikant unterscheidet, gehört es laut Böhme strenggenommen nicht zur Salvarsangruppe. Der Arsengehalt beträgt 20%.⁸⁴⁴

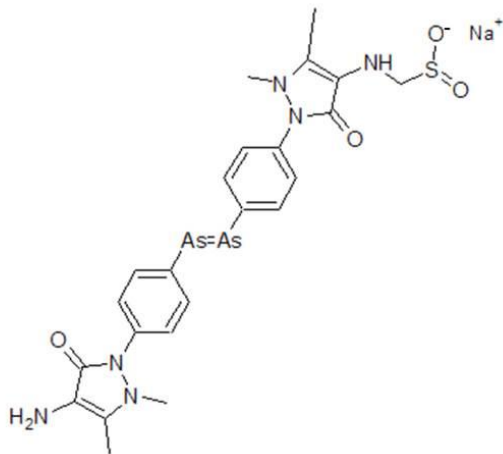


Abbildung A.1.6: Strukturformel Sulfoxylsalvarsan

A.1.6 Silbersalvarsan

Nach dem Tode Paul Ehrlichs setzte Wilhelm Kolle (1868–1935) dessen Arbeiten fort und entwickelte Silbersalvarsan und Sulfoxylatsalvarsan.⁸⁴⁵

A.1.6.1 Struktur und Synthese des Silbersalvarsans

Silbersalvarsan ist das Natriumsalz der Silberverbindung des Diamino-p-dioxyarsenobenzols. Der Arsengehalt liegt bei 19%.⁸⁴⁶ Während die Summenformel bekannt ist, ist die genaue Strukturformel des Silbersalvarsans bis heute unbekannt. Es wurde die Bindung durch Nebervalenzen an das Arsen (Formel I.) oder an die Aminogruppe (Formel II.) vermutet, aber auch die Existenz einer echten chemischen Valenz wurde postuliert (Formel III.). Hierbei geht eines der Arsenatome aus dem dreiwertigen in den fünfwertigen Zustand über. Die in der Literatur am häufigsten wiedergegebene Strukturformel des Silbersalvarsans ist Formel II (Abb. 3.11).

⁸⁴³ BÖHME (1931), 9, sowie LAHN (2009), 19.

⁸⁴⁴ Vgl. BÖHME (1931), 9-10, sowie KAUFMANN (1953), 547.

⁸⁴⁵ Vgl. SANDER (1920), 2.

⁸⁴⁶ Vgl. FREDERICHs / ARENDs / ZÖRNIG (1938), 578.

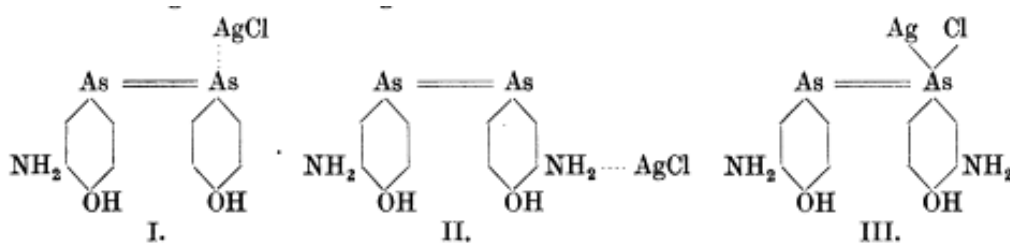


Abbildung A.1.7: Historische Strukturformeln des Silbersalvarsans aus WEISE (1926), 553

A.1.6.2 Physikochemische Eigenschaften des Silbersalvarsans

Im Gegensatz zu den übrigen Arsenobenzolverbindungen ist Silbersalvarsan kein gelbes Pulver, sondern hat, bedingt durch den Gehalt an Silber, eine braunschwarze Farbe. Silbersalvarsan ist löslich in Wasser und reagiert in Lösung alkalisch.⁸⁴⁷ Diese Lösung erscheint dunkelbraun, was dem Patienten, der zuvor eventuell bereits mit der gelblichen Lösung der anderen Salvarsane behandelt worden war, im Voraus mitgeteilt werden musste.

Silbersalvarsan zersetzt sich an der Luft schnell durch Oxidation und entwickelt eine Toxizität, die im Vergleich zum Neosalvarsan etwas geringer ausgefallen sein soll. Die Zersetzung ist nur schwer mit dem bloßen Auge erkennbar. Zersetztes festes Silbersalvarsan löst sich jedoch schlecht in Wasser, weshalb eine nicht vollkommen klare Lösung nicht appliziert werden durfte.⁸⁴⁸

A.1.6.3 Applikation und Dosierung des Silbersalvarsans

Silbersalvarsan war therapeutisch wirksamer als Salvarsan selbst, obwohl es einen vergleichsweise geringeren Arsengehalt aufwies. Es musste also neben dem Arsen eine weitere Wirkkomponente geben. Tatsächlich war es das Silber, das die verbesserte Wirksamkeit gegen Spirochäten begründete.⁸⁴⁹

Silbersalvarsan wurde hauptsächlich bei der Neurosyphilis angewendet. Seine Dosierungen betragen 0,05 – 0,3 g, die in 15 - 20 ccm destilliertem Wasser ohne Erwärmen gelöst wurden. Die Lösung musste vor der Anwendung filtriert werden.⁸⁵⁰ Die 20%ige Lösung des Silber-salvarsans war blutisoton und von daher intravenös besonders gut verträglich. Silbersalvarsan war nur zur intravenösen Injektion empfohlen worden.⁸⁵¹

A.1.6.4 Wirkungen des Silbersalvarsans

Wegen der zusätzlichen Wirkung des Silbers war Silbersalvarsan das wohl wirksamste aller Salvarsanpräparate. Es wurde aus diesen Gründen als eine Art Reservetherapeutikum gehandhabt und sein Einsatz wurde in der breiten Öffentlichkeit nicht empfohlen. Zudem war

⁸⁴⁷ Vgl. VECKI / OTTINGER (1921), 438.

⁸⁴⁸ Vgl. VECKI / OTTINGER (1921), 304.

⁸⁴⁹ Vgl. N. N. (1921), 304-305.

⁸⁵⁰ Vgl. FREDERICHs / ARENDs / ZÖRNIG (1938), 579.

⁸⁵¹ Vgl. VECKI / OTTINGER (1921), 438, sowie N. N. (1941), 228.

die Handhabung für den Arzt relativ umständlich, da die Lösung vor jeder Injektion filtriert werden musste.⁸⁵²

A.1.7 Neosilbersalvarsan

A.1.7.1 Struktur und Synthese des Neosilbersalvarsans

Neosilbersalvarsan erlangte 1921 Marktreife. Es war eine molekulare Verbindung aus Silbersalvarsan und Neosalvarsan. Der Arsengehalt beträgt 19%, der Gehalt an Silber 6,5%.⁸⁵³

1.7.2 Physikochemische Eigenschaften des Neosilbersalvarsans

Neosilbersalvarsan ist ein braunschwarzes Pulver, jedoch auf Grund der Kombination mit dem gelben Neosalvarsan etwas heller als Silbersalvarsan. Neosilbersalvarsan löst sich bemerkenswert leicht, leichter als die übrigen Arsenobenzolderivate, in Wasser. Die resultierende Lösung, die schwach alkalisch reagiert, ist bräunlich und vollkommen klar. „Während Lösungen von Neo-S. in 48 Std. um das 6-7 fache giftiger werden können, findet sich bei Neo-Silber-S. nur eine ganz schwache Zunahme der Giftigkeit. Silber-S. fällt innerhalb von 24 Std. aus, die Lösung von Neo-Silber-S. halten sich ohne Trübungen oder Ausfällungen 48-72 Stunden.“⁸⁵⁴

1.7.3 Applikation und Dosierung des Neosilbersalvarsans

Neosilbersalvarsan wurde rein intravenös angewendet. Hierbei kommen Dosierungen von 0.2-0.45 g gelöst in 10 - 15 ccm destilliertem Wasser zum Einsatz.⁸⁵⁵

A.1.8 Myosalvarsan

Myosalvarsan war bereits 1911 von Paul Ehrlich synthetisiert worden, wurde allerdings von den Höchster Farbwerken zurückgestellt, da man in anderen Salvarsanderivaten ein höheres Potenzial sah.⁸⁵⁶ Schließlich erlangte Myosalvarsan im Jahre 1926 aber doch die Marktreife.

A.1.8.1 Struktur und Synthese des Myosalvarsans

Myosalvarsan ist das Natriumsalz der m-Diamino-p-dioxyarsenobenzol-dimethan-sulfonsäure. Es unterscheidet sich vom Neosalvarsan durch den Austausch der Sulfoxy- durch eine Sulfit-Gruppe. Es wurde dargestellt „durch Einwirken von Formaldehyd-bisulfid-Natrium auf m-Diamino-p-dioxyarsenobenzol“⁸⁵⁷ und trägt auch den Namen Sulpharsphenamin. Der Arsengehalt des Myosalvarsans liegt im Mittel bei 18.5%.

⁸⁵² Vgl. N. N. (1921), 304-305.

⁸⁵³ Vgl. FREDERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 579.

⁸⁵⁴ Vgl. BOEGER (1937), 48.

⁸⁵⁵ Vgl. FREDERICHS / ARENDS / ZÖRNIG (1938), 579.

⁸⁵⁶ Vgl. ULLMANN (1928), 650-651.

⁸⁵⁷ Vgl. BOEGER (1937), 48.

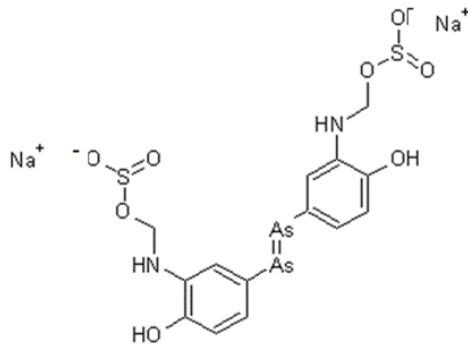


Abbildung A.1.8: Strukturformel Myosalvarsan⁸⁵⁸

A.1.8.2 Physikochemische Eigenschaften des Myosalvarsans

Myosalvarsan ist wie die anderen Arsenobenzolderivate auch ein gelbes Pulver, das sich leicht in Wasser und nur schwer bzw. gar nicht in Alkohol oder Ether löst.⁸⁵⁹

A.1.8.3 Applikation und Dosierung des Myosalvarsans

Myosalvarsan fand Anwendung bei Syphilis in allen Stadien, Framboesie, Malaria und anderen Tropenkrankheiten wie beispielsweise Lambliasis; aber auch gegen Milzbrand oder Stomatitis ulcerosa.

Anders als bei Salvarsan oder Neosalvarsan wurde empfohlen, Myosalvarsan subkutan anzuwenden. Die Resorption aus dem Muskel erfolgte rasch und die Einspritzung war schmerzfrei. Aus diesen Gründen war das Präparat insbesondere für alle Patienten geeignet, bei denen eine intravenöse Applikation, aus welchen Gründen auch immer, nicht möglich war.⁸⁶⁰

Ein weiterer Vorteil des Myosalvarsans lag darin, dass es nicht so schnell oxidierte und weniger toxisch war, auch nachdem es einige Zeit an der Luft gestanden hatte. Dies vereinfachte die Handhabung in den Kliniken enorm. 0,3 – 0,6 g Myosalvarsan wurden in drei- bis sechstägigen Intervallen appliziert.⁸⁶¹

A.1.9 Solu-Salvarsan

Solusalvarsan oder Sulfoxylatsalvarsan wurde im Jahre 1931 als das letztes der Arsenobenzolderivate unter Paul Ehrlichs Nachfolger Kolle eingeführt, 21 Jahre nach

⁸⁵⁸ Vgl. ANSELMINO / GILG (1926), 413.

⁸⁵⁹ Vgl. BOEGER (1937), 49.

⁸⁶⁰ Vgl. ULLMANN (1928), 650-651.

⁸⁶¹ Vgl. WEISE (1928), 571-596.

Salvarsan. Auch das Solu-Salvarsan war gut wirksam, es wurde jedoch weitaus seltener verwendet als das Neosalvarsan und überwiegend in andere Länder exportiert.⁸⁶²

A.1.9.1 Struktur und Synthese des Solu-Salvarsans

Solu-Salvarsan hat nach IUPAC-Nomenklatur den Namen 3-Acetylamino-4-oxybenzoldiarseno-4'-acetylamino-2'-phenoxyessigsäures Natrium.⁸⁶³ Es entsteht durch Umsetzung des Reduktionsproduktes von Phenyl-dimethyl-nitropyrazolonarsinsäure. Sein Arsengehalt beträgt ca. 20%.⁸⁶⁴

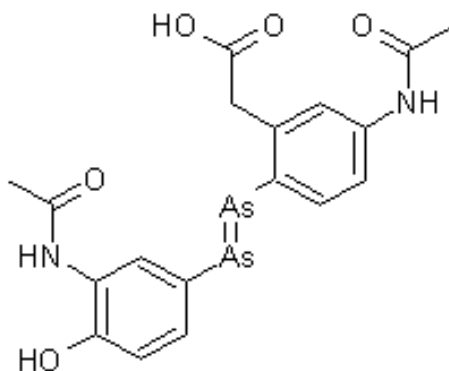


Abbildung A.1.9: Strukturformel Solu-Salvarsan

A.1.9.2 Physikochemische Eigenschaften des Solu-Salvarsans

Solu-Salvarsan ist genauso wie die anderen Arsenobenzolderivate eine Substanz von gelber Farbe. Dabei kommt es auch nach 24-stündiger Sauerstoffeinwirkung nicht zu Oxidationserscheinungen. Solusalvarsan löst sich leicht und schnell in Wasser und wurde im Gegensatz zu allen anderen Salvarsanderivaten in wässriger Lösung in den Handel gebracht. Die klare, gelbe blutisotonische Lösung war relativ lange haltbar.

A.1.9.3 Applikation und Dosierung des Solu-Salvarsans

Solusalvarsan hatte eine schwächere therapeutische Wirkung als Neosalvarsan und wurde folglich in höheren Dosierungen am Patienten angewandt. Die Empfehlungen lagen bei einer Einzeldosis von 0,6 g Solusalvarsan. Der große Vorteil in der Anwendung des Solu-Salvarsans bestand darin, dass es äußerst stabil und wesentlich weniger oxidationsunempfindlich war als die übrigen Arsenobenzolderivate. Es konnte also in wässriger Lösung in den Handel kommen und musste nicht vom Arzt oder der Krankenschwester vor der Applikation gelöst werden. So entfielen viele mögliche Fehlerquellen, die wie bereits diskutiert, auch einige Nebenwirkungen für den Patienten nach sich ziehen konnten. Zudem soll die intramuskuläre

⁸⁶² Vgl. HARRISON (1939), 203-212, sowie SANDER (1920), 2.

⁸⁶³ Vgl. WALDEN (1941) 871 f.

⁸⁶⁴ Vgl. BOEGER (1937), 49.

Gabe, ähnlich dem Myosalvarsan, vergleichsweise schmerzfrei und verträglicher gewesen sein.⁸⁶⁵ Es wurde daher vor allem in den Fällen angewandt, in denen eine intravenöse Einspritzung nicht möglich war.

A.1.9.4 Verhalten des Solu-Salvarsans im Körper

Solu-Salvarsan war das Derivat unter den Arsenobenzolen, das am langsamsten eliminiert wurde. Es soll erst nach zwei bis drei Wochen aus dem Körper ausgeschieden worden sein. So bestand einerseits die Gefahr einer Kumulierung, andererseits wandte man aus dem gleichen Grund die Substanz bei chronisch-intermittierenden Fällen oder zur Nachbehandlung der Patienten an, die auch nach Behandlung mit anderen Derivaten Resistenzen entwickelt hatten.⁸⁶⁶

A.1.9.5 Nebenwirkungen des Solu-Salvarsans

Dermatitis soll bei der Anwendung des Solusalvarsans häufiger als bei Neosalvarsan aufgetreten sein. Die Substanz galt generell als etwas toxischer, wurde aber auch höher dosiert. Die übrigen Nebenwirkungen entsprechen denen der anderen Arsenobenzolderivate.⁸⁶⁷

⁸⁶⁵ Vgl. HARRISON (1939), 203-212.

⁸⁶⁶ Vgl. SANDER (1920), 2.

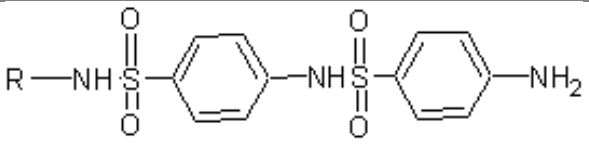
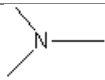
⁸⁶⁷ Vgl. HARRISON (1939), 209

A.2 – Sulfonamide

A.2.1 N⁴-Substitutionsprodukte

Erste Fortschritte im Vergleich zu Prontosil[®] gelangen mit den Derivaten des Diseptals „bei denen zwei Sulfanilsäureamidreste über eine Sulfonamidbrücke miteinander verknüpft“⁸⁶⁸ wurden. Diseptal war von Klarer und Mietzsch entwickelt worden und erlangte 1937 unter dem Handelsnamen Uliron[®] Marktreife. Das noch stärker wirksame Derivat Neo-Uliron[®] oder Diseptal B folgte zwei Jahre später, während das Molekül mit der größten Wirkpotenz, Uliron[®] C, aufgrund von Nebenwirkungen⁸⁶⁹ nie klinische Verwendung fand. Für alle drei Substanzen konnte Domagk am Tierexperiment eine erhöhte Wirksamkeit gegen Gonokokken, Clostridium sowie Staphylokokken nachweisen.⁸⁷⁰

Tabelle A.2.1: Vergleich der N⁴-Substitutionsprodukte

				
Handelsname		R	Chemische Bezeichnung	Wirksamkeit
Uliron [®]	Diseptal A		N ¹ ,N ¹ -Dimethyl-N ⁴ -sulfanilyl-sulfanilamid	+
Neo-Uliron [®]	Diseptal B	CH ₃	N ¹ -Methyl-N ⁴ -Sulfanilyl-sulfanilamid	++
Uliron C [®]	Diseptal C	H	N ⁴ -Sulfanilyl-sulfanilamid	+++

A.2.2 N¹-substituierte Sulfanilamide (ohne Heterozyklen)

Es stellte sich jedoch bald heraus, dass die Substitution am N⁴ nicht zielführend ist, weshalb Substituenten an allen erdenklichen Positionen des Grundgerüsts eingeführt wurden. Während zum Beispiel durch die Einführung saurer Reste eine Verbesserung der Löslichkeit erreicht werden konnte, waren unsubstituierte „N¹-Alkyl-, -Aralkyl-, -Cycloalkyl- und -Aryl-Derivate (...) unbefriedigend wirksam oder wirkungslos.“⁸⁷¹ Bis zum Jahre 1948 sollen allein 963 solcher N¹-substituierten Derivate synthetisiert worden sein.⁸⁷²

A.2.2.1 N¹-Alkylverbindungen

Salthion[®], das von der Firma Knoll für die lokale Therapie hergestellt wurde, war ein N¹-Alkylderivat der Sulfonamide. Es sollte aufgrund seiner Substitution durch die Sulfomethylgruppe besonders gut wirksam sein. Es wurde allerdings nie in den Handel gebracht.⁸⁷³

⁸⁶⁸ BEHNISCH (1986), 33.

⁸⁶⁹ Zyanosen

⁸⁷⁰ Vgl. ALBERS (1938), 5 sowie KARBE (1939), 744.

⁸⁷¹ KORGER / WAGNER (1972), 107.

⁸⁷² Vgl. NORTHEY (1948), 21.

⁸⁷³ Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 39.

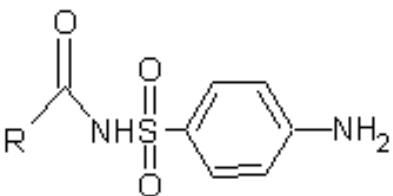

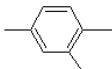
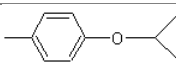
Stattdessen erlangten zwei weitere Vertreter der N¹-Alkylverbindungen, Sulfoglycin[®] und Metrasil[®], therapeutische Anwendung. Letzteres wurde insbesondere bei Harnwegsinfektionen angewandt.

A.2.2.2 N¹-Acylverbindungen

Durch die Einführung von Acylresten an N¹ konnten beeindruckende Fortschritte erzielt werden. Durch die damit einhergehende Acidifizierung des Sulfonamidstickstoffes steigt der saure Charakter der Verbindung an. Diese Verbindungen sind, auch bei geringeren pH-Werten, besser löslich und bilden neutrale Natriumsalze. Diese können intravenös appliziert werden, und sind so zur Behandlung schwerwiegender Infektionen geeignet. Auch die Resorption in den alkalischen Darmabschnitten ist aufgrund der besseren Löslichkeit vergleichsweise gut und die Tendenz in der Niere zu präzipitieren ist geringer. Allgemein gesprochen sind sauer substituierte Sulfonamide daher vergleichsweise gut verträglich.⁸⁷⁴

Zu der Substanzklasse der N¹-Acylsulfanilamide, die im Vergleich zu den N⁴-Acylverbindungen wesentlich schwieriger herzustellen war, zählte man im Jahre 1948 188 Verbindungen. Im Folgenden soll auf die vier wichtigsten Vertreter, Sulfacetamid, Sulfadiazin, Irgafen[®] und Sulfaproxylin, näher eingegangen werden, die allerdings allesamt in der Infektionsbehandlung nur acht bis zehn Jahre eine Rolle spielten.⁸⁷⁵

Tabelle A.2.2: Chemische Struktur einzelner N¹-Acylverbindungen

	
Verbindung	R
Sulfacetamid	-CH ₃
Sulfadiazin	
Irgafen	
Sulfaproxylin	

⁸⁷⁴ Vgl. MIETZSCH (1953), 13, Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 44 sowie ANAND (1975), 679.

⁸⁷⁵ Vgl. BEHNISCH (1986), 34 sowie NORTHEY (1948), 37.

Sulfacetamid

Sulfacetamid ist ab 1938 vermarktet worden. Es soll besser verträglich gewesen sein als andere Substanzen der N¹-Acylverbindungen und zu den am besten löslichen Sulfonamiden überhaupt zählen.⁸⁷⁶ Insbesondere das Natriumsalz soll auf Grund seiner hervorragenden Wasserlöslichkeit und folglich hoher Konzentration in wässrigen Lösungsmitteln zur Behandlung infektiöser Augenerkrankungen geeignet gewesen sein.⁸⁷⁷

Sulfacetamid wurde von unterschiedlichen Arzneimittelherstellern vermarktet. Das Patent hatte Schering inne, wo das sogenannte Albucid[®] von den Mitarbeitern Dohrn und Diedrich im Jahre 1938 entwickelt worden war. Es wurde zur Behandlung der „Gonorrhoe, der Meningitis, des Trachoms und (... der) Blaseninfektionen“ verwendet.⁸⁷⁸ Jahrelang zählte es zu den wichtigsten Antigonorrhoea bis die Wirksamkeit aufgrund von Resistenzbildungen immer weiter abnahm.

Die Substanz war auch unter den Fertigarzneimittelnamen Sulamyd[®] oder Urosulfon[®] verfügbar. Als Kombinationsprodukt mit Ephedrin wurde es zur Behandlung von Schnupfen entwickelt.

Sulfadiazin

Chemisch gesehen ist Irgamid[®] ein N¹-Dimethylacrylsulfanilsäureamid, das von Geigy⁸⁷⁹ entwickelt und erstmals 1941 vermarktet wurde. Es wurde hauptsächlich in Form einer Augensalbe bei Lid-, Bindehaut- und Hornhautentzündungen verwendet. Es zeichnete sich im Vergleich zu Sulfacetamid durch eine bessere Pneumokokkenwirksamkeit aus, war aber auch toxischer.⁸⁸⁰

Irgafen

Irgafen[®] ist das 3,4- Dimethylbenzoesäurederivat des Sulfanilamides, das ebenfalls von Geigy entwickelt wurde. Es liegt bezüglich seiner Verträglichkeit zwischen Irgamid[®] und Albucid[®]. Es wurde in Deutschland bis in die 1960er-Jahre verwendet. Schon in geringen Dosen soll es bei Pneumonien von äußerst guter Wirksamkeit gewesen sein.⁸⁸¹

Sulfaproxylin

Sulfaproxylin kam nie als Einzelsubstanz in den Handel, sondern lediglich als Komponente des Formylsulfamethins[®], das 1955 eingeführt wurde. Somit wurde das gut resorbierbare

⁸⁷⁶ Vgl. ANTHANASIOU (1940), 6.

⁸⁷⁷ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 108 sowie ANTHANASIOU (1940), 20.

⁸⁷⁸ Vgl. BEHNISCH (1986), 34.

⁸⁷⁹ Geigy ist eine Schweizer Firma mit Sitz in Basel, die 1758 gegründet wurde. Sie handelte zunächst mit Chemikalien und Farbstoffen. 1901 entstand eine Aktiengesellschaft, 1914 wurde sie in nach dem Begründer Johann Rudolf Geigy-Gemuseus in J.R. Geigy AG umbenannt. Aus einer Fusion mit der Firma Ciba entstand 1996 der Pharmakonzern Novartis AG.

⁸⁸⁰ Vgl. FUCHS (1943), 8, sowie HÖGGER (1941), 8-15.

⁸⁸¹ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 108 und KÄMPF (1947), 4.

und schnell eliminierbare Sulfaproxylin mit dem Sulfamerazin kombiniert, das hingegen einer langsamen Metabolisierung unterlag.⁸⁸²

Weitere N¹-Acylverbindungen

Neben den hier besprochenen vier gebräuchlichsten N¹-Acylverbindungen der Sulfonamide wurden zahlreiche weitere Vertreter entwickelt von denen einige ebenfalls Marktreife erlangten. So ließ sich insbesondere Geigy die Substanzklasse der N¹-Acylverbindungen umfangreich schützen. Natrium-, Calcium-, Diethylamin und Diphenylaminsalze des Irgafens sowie des Irgamids wurden ebenfalls entwickelt und patentiert. Keines dieser Präparate konnte jedoch nennenswerte Bedeutung erlangen.⁸⁸³

A.2.2.3 N¹-Arylverbindungen

Besonders häufig wurden Sulfonamide synthetisiert und patentiert, die einen aromatischen Rest am N¹-Stickstoff trugen. Zu ihnen gehörte unter anderem das bereits von Gelmo hergestellte Sulfanilsäureanilid, das allerdings dem Sulfanilamid hinsichtlich seiner Potenz und Wirksamkeit unterlegen war.⁸⁸⁴ Anilide, insbesondere solche, die sich durch die Einführung von Nitro-, Amino- und Alkylaminogruppen in der para-Stellung auszeichneten, brachten einen gewissen Fortschritt in der Wirksamkeit mit sich. Zu ihnen gehörte beispielsweise das Präparat KL1404, das erstmals eine gute Wirksamkeit gegen den Erreger des Gasbrandes, *Clostridium perfringens*, zeigte.⁸⁸⁵

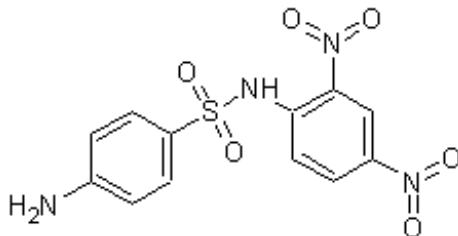


Abbildung A.2.1: Strukturformel KL1404

A.2.2.4 N¹-Kohlensäurederivate

Zu den N¹-Kohlensäurederivaten zählen der N¹-Sulfanilylharnstoff, der N¹-Sulfanilylthioharnstoff und das N¹-Sulfanilylguanidin.⁸⁸⁶

Die Sulfanilylharnstoffe sowie die Sulfanilylguanidine haben eine vergleichbare Wirkpotenz wie Sulfanilamid. Sie reagieren ebenfalls sauer und sind gut löslich.

⁸⁸² Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 108.

⁸⁸³ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 108.

⁸⁸⁴ Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 39.

⁸⁸⁵ Vgl. DOMAGK (1937), 1412.

⁸⁸⁶ Diese sind auch unter zahlreichen anderen Bezeichnungen in die Literatur eingegangen.

Tabelle A.2.3: Strukturformeln der N¹-Kohlensäurederivate

Verbindung	R
Sulfaharnstoff	O
Sulfathioharnstoff	S
Sulfaguanidin	NH

Sulfanilylharnstoff / Sulfaharnstoff / Sulfacarbamid

Mit dem Sulfanilylharnstoff setzten sich insbesondere die Firmen von Heyden und Geigy auseinander. Ein verantwortlicher Wissenschaftler war mit Erich von Haack (1904-1968) gefunden worden, der unter anderem herausfand, dass die Einführung des Carbaminsäure-Restes für die gute Verträglichkeit und Löslichkeit verantwortlich gemacht werden konnte. Das Derivat war mit einer Halbwertszeit von 2,5 Stunden das Sulfonamid, das am schnellsten resorbiert wurde. Dem Nachteil einer Nachdosierung in nur kurzen Abständen von ca. 2 Stunden stand der Vorteil gegenüber, dass vergleichbar hohe Dosen im Harn erzielt werden konnten, weshalb es bei Pyelitis, Cystitis und Urethritis gern genutzt wurde.⁸⁸⁷

Euvernil[®], war der Sulfanilylharnstoff, der von von Heyden herausgebracht wurde. Es wurde in der Augenheilkunde verwendet, so beispielsweise „beim Ulcus serpens und bei den Infektionen nach perforierten Verletzungen und Staroperationen.“⁸⁸⁸ Es soll gerade in diesen Indikationen aufgrund der guten Verträglichkeit den frühen Sulfonamiden überlegen gewesen und bis ins Jahr 1990 verordnet worden sein.⁸⁸⁹

Durch die Umsetzung des Sulfanilylharnstoffes mit Formaldehyd und Phthalsäureanhydrid entsteht das Präparat Intestin-Euvernil[®]. Es ist ein nur schwer lösliches Sulfaharnstoffderivat, das ebenfalls von Heyden vermarktet wurde und das schlecht resorbierbar war (<10%). Es wurde in erster Linie zur lokalen Therapie von Darminfektionen verwendet.⁸⁹⁰

Ebenfalls von von Heyden wurde das Calciumsalz des Euvernils als Streupulver für die Behandlung von Infektionen in den Handel gebracht.⁸⁹¹

⁸⁸⁷ Vgl. BEHNISCH (1986), 36.

⁸⁸⁸ Vgl. FLEMISCH (1944), 210.

⁸⁸⁹ Vgl. FLEMISCH (1944), 217-218, sowie J/EB (1990), 2093.

⁸⁹⁰ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 109.

⁸⁹¹ Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 51.

Sulfanilylthioharnstoff / Sulfathioharnstoff / Sulfathiourea

Die Mitarbeiter der Firma Chinoin, R.E. Hagenbach und H. Gysin, synthetisierten die ersten Thioharnstoffderivate der Sulfonamide. Diese waren neben den typischen Sulfonamidindikationen zur lokalen Behandlung von Mykosen, Hauttuberkulose, sowie Ulcus cruris geeignet. Sie zeigten ebenso wie die Vertreter der Sulfanilylharnstoffe sowie die der Acylverbindungen gute Löslichkeit in neutralen Lösungen auf Grund der Acidifizierung des Sulfonamidstickstoffs.⁸⁹²

Der Sulfathioharnstoff der Firma Bayer, Badional[®], war in unterschiedlichen Darreichungsformen im Handel. So gab es neben dem oralen Präparat, dessen Erfolge nur gering waren, auch ein Badional-Gel[®], das mehr als 30 Jahre lang vermarktet und bei Verbrennungen, infizierten Wunden und Hautverletzungen/-infektionen anderer Art angewandt wurde. Neben seiner Wirkung als Antimetabolit zur p-Aminobenzoessäure, wird dem Sulfanilylthioharnstoff eine weitere Wirkung nachgesagt, die insbesondere für die topische Anwendung von Vorteil ist. So soll Sulfathioharnstoff unter Hydrolyse Schwefelwasserstoff freisetzen, der bei Hauterkrankungen eine heilende Wirkung entfalten soll.⁸⁹³ Zudem konnte das Badional[®], ebenso wie sein französisches Pendant Fontamide[®] (Rhône-Poulenc), in neutraler Lösung intravenös angewandt werden.⁸⁹⁴

Obwohl große Menge dieser Sulfanilylthioharnstoffe hergestellt wurden, konnten sich beide auf dem Markt befindlichen Präparate, Badional[®] sowie Fontamide[®], nicht durchsetzen. Diese Substanz war aber ein wichtiges Edukt zur Herstellung von Marbadal[®] oder Ultraseptyl[®].

Sulfanilylguanidin / Sulfaguanidin

Sulfaguanidin zeigt vollkommen andere Eigenschaften als die bereits diskutierten Sulfanilylderivate. Es wurde bereits 1938 erstmalig hergestellt und wird aufgrund der Iminogruppe des Guanidinrestes, die eine schlechte Alkalilöslichkeit bedingt, nur schlecht resorbiert. Demnach fand das Sulfanilylguanidin bevorzugt Anwendung bei akuten Darminfektionen.⁸⁹⁵ In amerikanischen Untersuchungen konnte eine Wirkung bei akuter bazillärer Dysenterie, Flexner-Ruhr⁸⁹⁶ und Cholera gezeigt werden.⁸⁹⁷

Sulfanilylguanidin wurde von zahlreichen Firmen in den Handel gebracht. In Deutschland wurde es als Ruocid[®] (Homburg) sowie unter dem Fertigarzneimittelnamen Resulfon[®] verfügbar. Letzteres wurde bis in die 1980er-Jahre hinein vermarktet. Von besonderer

⁸⁹² Vgl. MAYER (1941), 18-19, sowie MIETZSCH (1953), 14.

⁸⁹³ Vgl. BEHNISCH (1986), 36.

⁸⁹⁴ Vgl. BAYER (1949), 14.

⁸⁹⁵ Vgl. MIETZSCH (1953), 14 und ZIMMERMANN (1950), 6-7, 12, 57.

⁸⁹⁶ Die Flexner-Ruhr wird durch *Shigilla sonnei* ausgelöst und entspricht dem Krankheitsbild der bakteriellen Ruhr. Sie verläuft allerdings harmloser als die Dysenterie oder die Amöbenruhr.

⁸⁹⁷ Vgl. BEHNISCH (1986), 37 sowie MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 54-55.

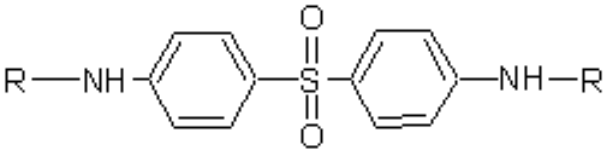


Bedeutung war Sufanylguanidin ebenfalls als Edukt für die Herstellung von Sulfa-pyrimidin.⁸⁹⁸

A.2.3 Diaminodiphenylsulfone

Die Präparate dieser Klasse unterscheiden sich chemisch gesehen insofern von den übrigen Sulfonamiden, als das der 4-Aminobenzolrest nicht direkt an eine Aminogruppe gekoppelt ist, sondern ein weiterer Aminobenzolrest dazwischen liegt.⁸⁹⁹ Obwohl die drei belieb

testen Präparate zu den symmetrischen Diaminodiphenylsulfonen zählten, waren auch zahlreiche unsymmetrische Derivate entwickelt worden, von denen keines als wesentlicher Fortschritt bezeichnet werden kann.

Tabelle A.2.4: Strukturformeln der gängigsten Diaminodiphenylsulfone

				
Handelsname	R ₁	R ₂	Löslichkeit	Verträglichkeit
4,4-Diaminodiphenylsulfon	H	H		–
Radilone [®]			–	--
Tibatini [®]	-C ₆ H ₁₁ O ₅	-C ₆ H ₁₁ O ₅	+	+

A.2.3.1 4,4'-Diacetyldiaminodiphenylsulfon

Schon seit 1908 war das 4,4'-Diacetyldiaminodiphenylsulfon bekannt. Seine antibakterielle Wirksamkeit wurde allerdings erst 29 Jahre später, 1937, entdeckt. Gegen Streptokokken wies es eine zehnmal größere Wirksamkeit auf als das Sulfonsäureamid und auch gegen Lepra und Tuberkulose soll es wirksam gewesen sein. Neben der erhöhten Wirksamkeit konnte allerdings auch eine verstärkte Toxizität beobachtet werden, weshalb es nicht zur Anwendung in der Praxis geeignet schien. Domagk konnte allerdings nachweisen, dass eine parenterale Applikation des fein verteilten Wirkstoffes nicht mit einer erhöhten Toxizität einherging. Von dieser Entdeckung ausgehend begann die Derivatisierung dieser Verbindung. So wurde noch im selben Jahr das 4,4'-Diacetylderivat von Rhône-Poulenc unter dem Handelsnamen Radilone[®] eingeführt. Wegen seiner äußerst schlechten Löslichkeit und auf

⁸⁹⁸ BEHNISCH (1986), 37.

⁸⁹⁹ Vgl. MIETZSCH (1953), 22 sowie BAYER (1949), 14.

Grund von Arzneimittelnebenwirkungen wie Zyanosen oder Methämoglobinbildung hat es sich allerdings nicht durchsetzen können.⁹⁰⁰

A.2.3.2 Tibatin®

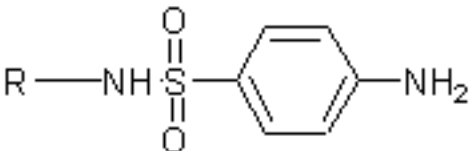

Tibatin® war das Digalaktosid des Diaminophenylsulfons, das reizlos injiziert werden konnte. Es war leicht und unter Bildung einer Lösung von pH 4,8 - 5,8 löslich und hatte sich insbesondere bei schwerer Sepsis⁹⁰¹ bewährt. Dem bis dahin üblichen Prontosil S® war es hinsichtlich seiner Wirksamkeit stark überlegen. Tibatin® konnte sich 14 Jahre lang auf dem Markt behaupten, bis es schließlich von Penicillin und anderen Antibiotika verdrängt wurde.⁹⁰²

A.2.4 N¹ heterozyklisch substituierte Sulfonamide

Die größten Fortschritte brachte die Einführung der Heterozyklen mit sich. 1939 hatte Lionel Whitby (1895–1956) starke antibakterielle Wirkungen heterozyklisch substituierter Derivate auf Pneumokokkeninfektionen beobachtet, was zu einem Sturm von Neusynthesen führen sollte. Diese neuen Verbindungen wurden wegen ihres breiteren Wirkspektrums und einer erhöhten Wirksamkeit durch längere Eliminationshalbwertszeiten klinisch häufig verwendet. Anders als die Acylderivate waren sie weniger alkalilöslich und zeigten größere Auskristallisierungstendenzen, die die schlechtere Verträglichkeit der N¹-heterozyklisch substituierten Sulfonamide begründete. Thiazole, Oxazole, Isooxazole, 1,3,4-Thiadiazole sowie Pyrazole hatten die größte therapeutische Aktivität in der Klasse der 5-Ring-Heterozyklen.⁹⁰³

Bei den 6-Ring-Heterozyklen war es das Sulfapyridin, das als erstes Derivat klinische Erfolge verzeichnen konnte.

Tabelle A.2.5: Strukturformeln der gängigsten heterozyklisch substituierten Sulfonamide

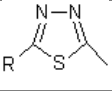
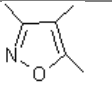
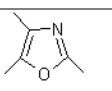
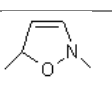
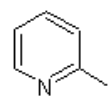
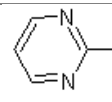
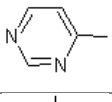
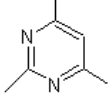
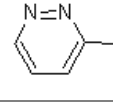
	
Verbindung	R
5-Heterozyklen	
Sulfathiazol	

⁹⁰⁰ Vgl. BEHNISCH (1986), 38.

⁹⁰¹ Puerperalsepsis, otogene Sepsis

⁹⁰² BEHNISCH (1986), 38.

⁹⁰³ Vgl. MIETZSCH (1953), 15 sowie ANAND (1975), 679.

Sulfathiodiazol	
Sulfasoxazol	
Sulfamoxol	
Sulfamethoxazol	
6-Heterozyklen	
Sulfapyridin	
2-Sulfapyrimidin	
4-Sulfapyrimidin	
Sulfasomidin	
Sulfapyridazin	

A.2.4.1 Sulfapyridin

Sulfapyridin war eines der ersten Sulfonamide und das zunächst wirksamste seiner Reihe. Es gelangte 1938 auf den Markt, nachdem es von May und Baker entwickelt worden war. Aufgrund seiner guten Wirksamkeit, insbesondere im Vergleich zum Prontosil[®], bei durch Pneumokokken verursachte Erkrankungen war Sulfapyrimidin das Sulfonamid der Wahl bis es auf Grund von Urämien, die durch Auskristallisierung des Acetylmethylmetaboliten entstanden, aus dem Handel genommen werden musste und durch Sulfathiazol ersetzt wurde. Verfügbar war es als Eubasin[®] (Nordmark) und Dagénan[®] (Rhône-Poulenc), aber auch von den Firmen Bayer und Homburg⁹⁰⁴ wurde es unter dem INN Sulfapyridin vermarktet.⁹⁰⁵

Sowohl Soludagénan[®], Eubasin[®]-Ampullen als auch die Sulfapyridin-Ampullen der Firma Bayer enthielten das in Wasser stark alkalisch reagierende Natrium-Salz des Sulfapyridins. Auch andere Erdalkalisalze wurden verwendet, so beispielsweise das Calciumsalz von Cilag. All diese Präparate lösten sich unter Bildung einer alkalischen Lösung auf und konnten nur

⁹⁰⁴ Von der Firma Homburg wurde ebenfalls eine Mischung aus Sulfapyridin, Harnstoff und einem Kondensationsprodukt aus Harnstoff und Formaldehyd als Sufortan-Wundpuder zur Behandlung infizierter Wunden herausgebracht. Vgl. hierzu MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 59.

⁹⁰⁵ Vgl. RESTROFF (1942), 202 sowie MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 222 und BLAKE (1940), 201.

unter enormen Schmerzen für den Patienten intravenös appliziert werden.⁹⁰⁶ Aber auch peroral soll das Sulfapyridin nur schlecht verträglich gewesen sein und vergleichsweise häufig Erbrechen und Übelkeit ausgelöst haben.⁹⁰⁷

A.2.4.2 Sulfathiazol

R. Frisk und G. Ivánovics fanden Mitte der 1930er-Jahre heraus, dass das Sulfathiazol 15-mal stärker wirksam war als die Stammverbindung Sulfapyridin. Sulfathiazol soll hauptsächlich bei Staphylokokken- und Gonokokkeninfektionen das Mittel der Wahl gewesen sein. Es löst sich dreimal so gut wie Sulfapyridin, wurde zu größeren Teilen resorbiert und nur geringfügig acetyliert. Somit zeigte es geringere Auskristallisierungstendenzen im Harn und Urämien musste nicht befürchtet werden. Sulfathiazol soll außerdem, verglichen mit Sulfapyridin, zu weniger Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen geführt haben. Es hatte eine jahrelange marktbeherrschende Position inne bis es schließlich vom Sulfadiazin verdrängt wurde.⁹⁰⁸

Während Sulfathiazol auch als Crionil[®], Thiazomide[®] (Rhône-Poulenc) oder M&B 760 vermarktet wurde, waren die beliebtesten und bekanntesten Handelspräparate Cibazol[®] von Ciba⁹⁰⁹ und Bayers Eleudron[®].⁹¹⁰ Die Injektionslösungen der beiden Präparate wiesen einen pH-Wert von ca. 11,5 auf, reagierten somit stark alkalisch und waren für intravenöse Applikationen nicht geeignet.⁹¹¹

In Wasser besonders gut löslich war das Natriumsalz des Sulfathiazols, das unter den Fertigarzneimitteln Cibazol-Natrium[®], sowie Eleudron-Natrium[®] in den Handel kam. Es war insbesondere für Injektionszwecke geeignet, da es vergleichsweise neutral reagierte und folglich Schmerzen bei der Applikation geringer ausfielen als bei Sulfapyridin. Während das Zinnsalz bei Staphylokokken und das Wismutsalz bei Gonokokken wirksam gewesen sein soll, so wurden auch weitere Salze ohne nennenswerte Fortschritte wie das Silber- oder das Arsensalz patentiert.⁹¹²

Die alkylierten Derivat des Sulfathiazols waren noch wirksamer als das Sulfathiazol selbst, aber auch schlechter verträglich. Das Methylderivat kam unter dem Namen Ultraseptyl[®] im Jahre 1940 in den Handel. In Amerika hat es zu Nierensteinen und Nervenschädigungen

⁹⁰⁶ Vgl. MIETZSCH/ BEHNISCH (1955), 61.

⁹⁰⁷ Vgl. VREE / HEKSTER (1987), 146, 151-152.

⁹⁰⁸ Vgl. ANAND (1975), 669 sowie BEHNISCH (1986), 40, KÄMPF (1947), 3 und GROVE / KEENAN (1941), 97-99.

⁹⁰⁹ Die Firma Ciba erhielt hatte die Priorität bezüglich der Patente nach einem langen Streit zugesprochen bekommen.

⁹¹⁰ Dieses wurde auch in Form von Salben zur Behandlung der Staphylokokkendermatitiden angewendet. Siehe hierzu FUCHS (1943), 6.

⁹¹¹ Vgl. BAYER (1949), 14.

⁹¹² Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 64.



geführt, weshalb es auch in Deutschland keinen großen Markterfolg erzielen konnte. Die Toxizität steigt über die 4-Ethylverbindung bis hin zur 4-Phenylverbindung an.⁹¹³

Auch die Halbamide des Sulfathiazols, N⁴-Succinylsulfathiazol und N⁴-Phthalylsulfathiazol, sowie das Formosulfathiazol (Formo-Cibazol[®]) erlangten therapeutische Anwendung. Sie wurden beide aufgrund der schlechten Resorbierbarkeit zur Behandlung von infektiösen Darmerkrankungen verwendet.⁹¹⁴

A.2.4.3 Sulfathiodiazole

In Arbeiten von Dohrn und Diedrich sowie Vonkennel wurden die Sulfa-1,3,4-thiodiazole untersucht. Nachdem das unsubstituierte Derivat wenig wirksam zu sein schien, begann die Wirkung erst mit dem 5-Methyl-Derivat, das auch als Sulfamethizol bekannt wurde.

Tabelle A.2.6: Strukturformeln der Sulfathiodiazole

Verbindung	R
Sulfamethizol	-CH ₃
Sulfaethidol	-C ₂ H ₅
Glyprothiazol	
Glybuthiazol	

Beim Sulfamethizol, das unter den Fertigarzneimittelnamen Lucosil[®] (Lundbeck), Urolucosil[®] und Thiosulfil[®] vertrieben wurde, handelt es sich um das einfachste alkylierte Derivat dieser Reihe. Es ist ein leicht resorbierbares und schnell eliminierbares Sulfonamid, das insbesondere zur Therapie von Harnwegsinfektionen geeignet ist. Die wässrigen Lösungen reagieren neutral und können aus diesen Gründen auch gut intravenös angewendet werden. „Da das Natriumsalz bereits den Anforderungen bezüglich Löslichkeit, Alkalität und Verträglichkeit genügt, sind alle Versuche, verbesserte Derivate der Sulfathiodiazole herzustellen, von geringer Bedeutung geblieben“.⁹¹⁵

Das 5-Ethyl-Derivat der Sulfathiodiazole nennt man Sulfaethidol, das ebenso wie die Methyl-Derivate rasch resorbiert wurde.⁹¹⁶ Kommerzielle Verwendung fand es als Globucid[®] von

⁹¹³ Vgl. KÄMPF (1947), 3-4 sowie MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 65-66.

⁹¹⁴ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 112.

⁹¹⁵ Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 69.

⁹¹⁶ Vgl. LOPPNOW (1955), 32-33.

Schering. Neben Albucid[®] und Neo-Uliron[®] war es eines der drei Sulfonamide, die Verwendung bei der Gonorrhoe fanden. Sulfaethidol war schmerzfrei injizierbar und konnte neben der Gonorrhoe auch bei zahlreichen anderen Infektionskrankheiten angewandt werden.⁹¹⁷

Sulfa-Perlongit[®] war eine Langzeitzubereitung des Sulfaethidols. „Die Zubereitung enthält das Sulfonamid in Form kleinster, jedoch verschieden großer Partikel, die in Fettkügelchen eingebettet sind. Durch unterschiedlichen zeitlichen Zerfall der Kügelchen wird ein schnell einsetzender und etwa 12 Stunden anhaltender Effekt erzielt.“⁹¹⁸ Bei Sulfa-Perlongit wurde eine Frühform der Pellets verwendet.

A.2.4.4 Sulfapyrimidine

Sulfonamide, die eine Pyrimidinstruktur enthalten, wurden ebenfalls erstmals von Dohrn und Diedrich bei Schering 1939 in Form des unsubstituierten 2-Sulfapyrimidines synthetisiert. Ein Jahr später verursachte eine Publikation von Richard Owen Roblin Aufsehen. Demnach sollten Sulfapyrimidine wirksamer und nebenwirkungsärmer sein als die bis dahin verfügbaren Sulfonamide. Insbesondere die Streptokokken-Wirkung sollte besser gewesen sein.⁹¹⁹ Innerhalb kurzer Zeit gelangten drei unterschiedliche 2-Sulfapyrimidine, Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfadimidin, auf den Markt, aber auch Strukturisomere wie das 4- oder das 5-Sulfapyrimidin wurden eingeführt. Während die Derivate der 2- und der 4-Sulfapyrimidine gern angewandt wurden, fand das 5-Sulfapyrimidin klinisch keine Verwendung.⁹²⁰

Alle Sulfapyrimidine sind nur schwer löslich und ihre Alkalisalze reagieren stark sauer. Eine intravenöse Applikation dieser Präparate war daher nicht möglich. Die Herstellung einer möglichst neutralen und stabilen Injektionslösung war eine Herausforderung, die niemals zufriedenstellend gelöst werden konnte.⁹²¹

⁹¹⁷ Vgl. BEHNISCH (1986), 41.

⁹¹⁸ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 113.

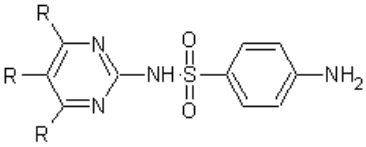
⁹¹⁹ Vgl. BEHNISCH (1986), 42.

⁹²⁰ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 114.

⁹²¹ Vgl. MIETZSCH / BEHNISCH (1955), 76.

A.2.4.4.1 2-Sulfapyrimidin

Tabelle A.2.7: Strukturformeln der 2-Sulfapyrimidine

			
Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃
Sulfadiazin	H	H	H
Sulfamerazin	H	H	-CH ₃
Sulfadimidin/Sulfamethazin	-CH ₃	H	-CH ₃
Sulfaperin ⁹²²	H	-CH ₃	H
Sulfameter ⁹²³	H	-OCH ₃	H

Sulfadiazin

Lange Zeit galt Sulfadiazin, das Natriumsalz des unsubstituierten Derivates, als das am stärksten wirksame Sulfapyrimidin.⁹²⁴ Es war gegen Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken und zahlreiche weitere Erreger wirksam. Erst 1961 wurde es von Sulfameter in der Potenz übertroffen. Die Substanz ist schlechter wasserlöslich als Sulfanilamid, Sulfapyridin und Sulfathiazol.⁹²⁵ Sulfadiazin wird verhältnismäßig langsam resorbiert sowie eliminiert, weshalb es gerne mit leichter resorbierbaren Sulfonamiden kombiniert wurde. Das Silbersalz Silbersulfadiazin, wurde zur topischen Behandlung von Wundinfektionen angewendet.⁹²⁶

Sulfamerazin

Sulfamerazin ist das einfach methylierte Derivate des Sulfadiazines. Es wird aufgrund seiner besseren Löslichkeit schneller und vollständiger resorbiert, aber noch langsamer eliminiert als Sulfadiazin. Es war als Gluco-Sulfomerazin[®], Percocidde[®] (Amsterdamer Chininfabrik), Debenal M[®] (Bayer) oder Sumédine[®] im Handel, wurde aber auch, ebenso wie Sulfadiazin, gern in Kombinationspräparaten angewandt.⁹²⁷

⁹²² Obwohl es sich bei Sulfaperin ebenfalls um ein 2-Sulfapyrimidin handelt, soll diese Substanz erst unter dem Kapitel „Neue Sulfonamide“ besprochen werden, da es nach 1948 eingeführt wurde.

⁹²³ Obwohl es sich bei Sulfameter ebenfalls um ein 2-Sulfapyrimidin handelt, soll diese Substanz erst unter dem Kapitel „Neue Sulfonamide“ besprochen werden, da es erst nach 1948 in den Arzneimittelschatz aufgenommen wurde.

⁹²⁴ Auf Grund von nur beschränkt verfügbaren Chemikalien konnte Sulfadiazin in den letzten Jahren des 2. Weltkrieges nicht hergestellt werden.

⁹²⁵ Vgl. SPINK (1943), 34.

⁹²⁶ Vgl. VREE / HEKSTER (1987), 16.

⁹²⁷ Vgl. SPINK (1943), 42 sowie KORGER / WAGNER (1972), 115.

Sulfadimidin/Sulfamethazin

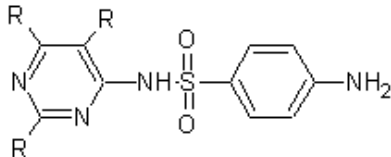
Das Sulfadimidin, das auch als Sulfamethazin bezeichnet wurde, ist das zweifach methylierte Derivat des Sulfadiazines. Es handelt sich hierbei um eine schwach wirksame Sulfadiazinverbindungen, die folglich höher dosiert zum Einsatz kam.⁹²⁸ Es wurde als Einzelsubstanz vertrieben unter den Handelsnamen Diazil[®] (Cilag), Dimethyldebenal[®] (Bayer), Diazinol[®] (Wander), Mefenal[®] und Sulmet[®], war aber auch in Kombination mit anderen Sulfonamiden erhältlich.

A.2.4.4.2 4-Sulfa-pyrimidin/ Sulfasomidin/ Sulfadimetin/ Sulfisomidin

Sulfasomidin ist ein Strukturisomer des Sulfadimidins, ist diesem allerdings *in vivo* unterlegen. Es wurde 1939 bei der Firma Schering, 1940 bei Geigy und 1941 bei Ciba⁹²⁹ und Nordmark entwickelt und unter den Handelsnamen Elkosin[®] (Ciba), Aristamid[®] (Nordmark) und Mefanal[®] (Dehydag) vermarktet. Die Halbwertszeit beträgt 7,4 Stunden, weshalb es zu den Kurzzeitsulfonamiden gerechnet wird. Es ist sehr gut verträglich. Seine Wirksamkeit beträgt ein Drittel des unsubstituierten Sulfadiazins. Es soll das am besten lösliche Derivat aller Sulfonamide gewesen sein, das auch für Injektionszwecke gut geeignet war.⁹³⁰

Weitere Derivate der 4-Sulfapyrimidine sowie 2- und 5-Sulfapyrimidine werden zu den „neuen Sulfonamiden“ gezählt, die nach 1948 entwickelt worden sind.

Tabelle A.2.8: Strukturformeln der 4-Sulfapyrimidine

			
Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃
Madribon	H	-OCH ₃	-OCH ₃
Fanasil	-OCH ₃	-OCH ₃	H

A.2.4.5 Sulfisoxazol

Sulfisoxazole und Sulfisoxazole wurden bereits 1941/42 erstmalig synthetisiert, aber erst 1944 gelang es Wuest und Hoffer bei Hoffmann-La Roche mit Sulfasoxazol, dem Wirkstoff in Gantrisin[®] eine therapeutisch verwertbare Substanz zu entwickeln. Das Natrium-Salz ist gut wasserlöslich, das Diäthanolamin-Salz, das in den Gantrisin-Ampullen enthalten ist, zeichnet sich durch noch bessere Wasserlöslichkeit aus. Aufgrund dieser Eigenschaften wurden die

⁹²⁸ BEHNISCH (1986), 43.

⁹²⁹ Die Firma Ciba ist heute zusammen mit Geigy und Sandoz ein Teil des Weltkonzernes Novartis. Ciba geht auf die Fuchsinproduktion Alexander Clavels 1859 zurück. Der Firmensitz war und ist auch heute noch in Basel.

⁹³⁰ BEHNISCH (1986), 44.

Sulfisoxazole bei Harnwegsinfektionen, Meningitis sowie in Form von Augentropfen bei Infektionen der Augen verwendet.⁹³¹

Sulfasoxazol war aus Sicht der Entwickler das beste Präparat der Sulfisoxazole, da es eine sehr gute Löslichkeit bei geringer Toxizität aufwies. Die Wirksamkeit war allerdings geringer als diejenige des Sulfadiazins. Da es aber besser wasserlöslich ist und aufgrund seiner guten Coli-Wirksamkeit schien es für die Behandlung von Harnwegsinfektionen besonders gut geeignet zu sein. Für diese Indikation und auch zur Behandlung von Galleninfektionen wurde es 1944 als orales Therapeutikum in den Handel gebracht und erst 1985 vom Markt genommen.⁹³²

A.2.5 Benzylamin-4-sulfonamid/ Homosulfanilamid

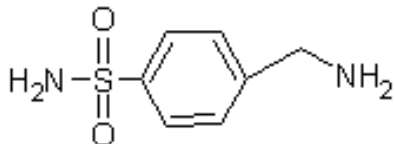


Abbildung A.2.2: Strukturformel des Benzylamin-4-sulfonamides

“Eine Sonderstellung unter den Sulfonamiden nimmt das 4-Aminomethylbenzolsulfonamid oder Marfanil (...) ein. (...) Die Aminogruppe (ist) nicht direkt mit dem aromatischen Ring, sondern über eine Methylgruppe hinweg mit diesem verbunden.”⁹³³ Chemisch gesehen ist diese Substanz nicht zu den Sulfonamiden zu zählen und seine pharmakologische Wirkung kann durch p-Aminobenzoessäure nicht aufgehoben werden, was einen anderen Wirkmechanismus vermuten lässt. Es unterscheidet sich auch im Wirkungsspektrum von den übrigen Sulfonamiden. So kann ebenfalls eine Wirkung gegen Tuberkelbakterien, Mycoplasmen und Anaerobier, insbesondere Clostridien, verzeichnet werden.⁹³⁴

Die Substanz war von Josef Klarer sowie James Maurice Sprague im Jahre 1941 parallel entwickelt worden. Sie zeigte gute Wirksamkeit bei lokaler Anwendung und war das erste vermarktete Medikament gegen Gasbrand. Während des Zweiten Weltkrieges war Marfanil® eine gern genutzte Substanz insbesondere bei Wundinfektionen.⁹³⁵ Es war auch in Kombination mit Prontalbin® als sogenanntes MP-Puder® zur lokalen Therapie bis ins Jahr 1981 verfügbar.

⁹³¹ Vgl. SCRIABINE (1999), 161, sowie EHRHARD / RUSCHIG (1972), 118.

⁹³² Vgl. SCRIABINE (1999), 161.

⁹³³ MIETZSCH (1953), 21.

⁹³⁴ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 90.

⁹³⁵ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 222, sowie ZEISSLER (1943), 441-442.



Abbildung A.2.3: Etikett des Marfanil-Prontalbin-Puders der Firma Bayer⁹³⁶

A.2.6 „Neue“ Sulfonamide nach 1948

Die Sulfonamide, die nach 1948 den Arzneimittelschatz erweiterten, fasste man als sogenannte „neue Sulfonamide“ zusammen. Durch die Einführung des Penicillins war die Stellung der Sulfonamide allerdings zurückgegangen, weshalb auch die Firmen ihre Forschungsschwerpunkte von den Sulfonamiden auf die Penicilline verlegten. Dennoch untersuchte man in den folgenden Jahren genauer das Verhalten der Sulfonamide im Organismus, deren Verteilung, Acetylierung und Wirkmechanismus. Zahlreiche neue Erkenntnisse führten zu einem kurzzeitigen Wiederaufleben der Sulfonamide und zu Neusynthesen. In den Jahren nach 1948 sind unter anderem die Langzeitsulfonamide sowie weitere N1-heterozyklisch substituierte Derivate entwickelt worden.

A.2.6.1 Weitere Sulfa-pyrimidine

Obwohl noch bis heute die *In-vivo*-Aktivität des 2-Sulfapyrimidines unübertroffen ist, konnte es sich klinisch nicht durchsetzen. Die häufiger verwendeten 4- und 5-Sulfapyrimidine zeigten eine wesentlich geringe therapeutische Aktivität.⁹³⁷

A.2.6.1.1 2-Sulfa-pyrimidine

Das 2-Sulfa-5-methoxy-pyrimidin, auch Sulfameter genannt, wurde von Schering 1961 als Durenat[®] vermarktet. Es ist wirksamer als Sulfadiazin und war somit das Sulfonamid mit der

⁹³⁶ Bild aus http://www.gesch.med.uni-erlangen.de/gewissen/ausstell/gas/_bild/41b_50.jpg

⁹³⁷ Vgl. ANAND (1975), 680.

höchsten Potenz bis es schließlich vom Sulfamethoxazol in dieser übertroffen wurde. Es wird nur sehr gering an Plasmaproteine gebunden und ist gut verträglich.⁹³⁸ Am 1.1.1988 wurde die Herstellung von Durenat[®] von der Bayer AG eingestellt. Das Bundesgesundheitsamt hatte „die Verwendung von Sulfametoxydiazin für nicht empfehlenswert (gehalten). Die bisher in Anspruch genommenen Indikationen werden doch modernere und nebenwirkungsärmere Antiinfektiva abgedeckt“.⁹³⁹

Sulfaperin, das als Pallidin[®] von der Firma Merck vertrieben wurde, ist das einfach substituierte Methylderivat des Sulflameters. Es zeichnet sich durch eine lange Eliminationshalbwertszeit aus, die bei etwa 41 Stunden lag.

A.2.6.1.2 4-Sulfa-pyrimidine

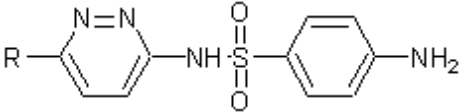
Nach 1948 erlangten zwei Derivate des Sulfisomidins Marktreife. Zu Ihnen gehörte das Sulfadimethoxin, das Dimethoxyderivat (Madribon[®], Hoffmann-La Roche), sowie das Sulformethoxin (Fanasil[®], Hoffmann-La Roche). Beide Wirkstoffe wurden rasch resorbiert und zeigten aufgrund einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 41 Stunden Langzeitwirkungen.⁹⁴⁰

A.2.6.2 Sulfapyridine

Sulfapyridin ist äußerst schwer löslich, weshalb es nur ungleichmäßig resorbiert und in erster Linie zur lokalen Behandlung von Darminfektionen verwendet wurde. Es wird in der Leber zu großen Anteilen in die Acetylmetaboliten umgewandelt, deren noch schlechtere Löslichkeit erhebliche Nebenwirkungen durch Präzipitation mit Harnleitersteinen oder Hämaturie nach sich ziehen kann.⁹⁴¹ Aus diesen Gründen wurde ein Natriumsalz des Sulfapyridines (sodium sulfapyridine monohydrate) entwickelt, das besser löslich war und sogar parenteral appliziert werden konnte.⁹⁴²

A.2.6.3 Sulfapyridazine

Tabelle A.2.9: Strukturformel der Sulfapyridazine

	
Handelsname	R
Kynex [®]	-OCH ₃
Sonilyn [®]	-Cl

⁹³⁸ Vgl. KHALIL / MOUSTAFA / EBIAN / MOTAWI (1972), 1615-1617.

⁹³⁹ Vgl. J/EB (1988), 3383.

⁹⁴⁰ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 122.

⁹⁴¹ Vgl. SPINK (1943), 26-27.

⁹⁴² Vgl. TAYLOR / LOWELL / ADAMS / SPRING / FINLAND (1940).

Sulfamethoxyipyridazin, das 1957 von der Firma Lederle als Lederkyn[®] eingeführt wurde, war das erste Sulfonamid, das wegen einer äußerst langen Halbwertszeit von ca. 38 Stunden zu den Langzeitsulfonamiden gezählt wurde. Die Substanz selbst, sowie ihr Acetylierungsprodukt waren gut löslich, Sulfamethoxyipyridazin wurde schnell resorbiert und war gut verträglich. Zur Erzielung eines therapeutischen Effektes reichte die Verabreichung von niedrigen Anfangs- und Erhaltungsdosen aus, die $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{8}$ der üblichen Sulfonamiddosis entsprachen. Aufgrund der außerordentlich langsamen Nierenausscheidung und der damit verbundenen geringen Konzentration in den Glomeruli der Niere, ist die Gefahr der Kristallurie vergleichsweise gering.⁹⁴³ Es wurde von vielen weiteren Firmen unter Handelsnamen wie Kynex[®], Davosin[®], Midicel[®], Davosin[®], Sulfalex[®] in Europa vermarktet und zur Behandlung von Infektionen der Luftwege, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und anderen infektiösen Erkrankungen angewandt. Unter dem Fertigarzneimittelnamen Sonilyn[®] wurde das chlorierte Derivat des Sulfamethoxyipyridazins, das ebenfalls gut wirksam gewesen sein soll, in den Handel gebracht.

A.2.6.4 Sulfoxazole und Sulfisoxazole

Sulfamethoxazol

Sulfamethoxazol gehört mit einer Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden zu den Mittelzeitsulfonamiden. Es ist das Sulfonamid mit der höchsten Wirkpotenz und somit das wirksamste aller Sulfonamide seit Entwicklung des Prontosils[®]. Es wird rasch resorbiert. Als Einzelsubstanz wurde es unter dem Handelsnamen Gantanol[®] von Hoffmann-La Roche und als Sinomin[®] in Form von Augentropfen vertrieben.

Sulfamoxol

Als Sulfuno[®] und Tardamid[®] ist Sulfamoxol von Nordmark im Handel gewesen. Es war ebenso wirksam wie Sulfisomidin. Sulfamoxol zeichnet sich durch seine außerordentlich schnelle Resorption bei einer Eliminationshalbwertszeit von 10-12 Stunden aus. Es unterliegt einer starken Metabolisierung im Organismus, wobei die Metabolisierungsprodukte im Harn leicht löslich sind und keine Nebenwirkungen an den Nieren befürchtet werden müssen.⁹⁴⁴ Sulfamoxol soll den Nachteil gehabt haben, dass es einer oxidativen Zersetzung unter Einfluss des Luftsauerstoffes unterlag, ob und in wie fern diese Zersetzungsprodukte zu unerwünschten Wirkungen am Menschen führte, konnte allerdings nicht abschließend geklärt werden.⁹⁴⁵

⁹⁴³ Vgl. LEDERLE ARZNEIMITTEL (o.J.), 2-3.

⁹⁴⁴ Vgl. EHRHARD / RUSCHIG (1972), 125.

⁹⁴⁵ Vgl. SEYDEL / BÜTTNER / PORTWICH (1965), 1060.

Weitere Derivate

Das 5-Sulfanilamino-3-methylisothiazol, auch Sulfasomizol oder Bidizole[®] genannt, ist die wichtigste Verbindung unter den Sulfanilyl-Derivaten des Isothiazols. Es zeigt ein breites Wirkspektrum bei guter Resorption und Verträglichkeit. Es wurde vorzugsweise zur Behandlung von Harnwegsinfektionen angewandt.

Das Sufanilderivat des Pyrazins ist ebenfalls ein Langzeitsulfonamid. Kelfizina[®], wie der Handelsname der Firma Farmitalia lautete, ist das Sulfonamid mit der längsten Verweildauer im Organismus. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 62 Stunden.

3-Sulfapyrazole zeichneten sich durch gute antibakterielle Langzeitwirkung aus. Außer dem 3-Sulfaphenazol, das als Orisul[®] im Handel war, hat kein anderes Derivat Marktreife erlangt. Die Substanz gehört mit einer Eliminationshalbwertszeit von 10-11 Stunden zu den Mittelzeitsulfonamiden.⁹⁴⁶

Succinylsulfathiazol oder Sulfasuxidin ist äußerst gut wasserlöslich. Aus therapeutischer Sicht kann es mit dem Sufaguanidin verglichen werden. Trotz seiner guten Löslichkeit wird es bei peroraler Applikation nur schlecht resorbiert.⁹⁴⁷

Durch die Umsetzung einiger Sulfonamide mit Phthalsäureanhydrid entstanden unterschiedliche Verbindungen, die allesamt schlecht löslich waren. Sie konnten nicht resorbiert werden und entfalteten ihre Wirkung lokal als Darmdesinfizienzien. Zu Ihnen gehörten neben dem bereits beschriebenen Euvervil-Intestin[®] das Phthalylsulfathiazol und das Phthalylsulfamethiazol, die 1942 von Maurice Lee Moore und Charles Stewart Miller synthetisiert worden waren.

A.2.7 Kombinationen

Wegen der Auskristallisierungstendenzen mancher Sulfonamide ging man dazu über, zwei verschiedene Sulfonamidderivate miteinander zu kombinieren. Dies hatte den Vorteil, dass die Dosen beider Einzelpräparate gesenkt werden konnten und es folglich seltener zu renalen Auskristallisierungen und anderen Nebenwirkungen kam.⁹⁴⁸ Somit konnte durch Kombination ein vergrößertes Wirkspektrum, und ein geringeres Nebenwirkungspotenzial, vor allem hinsichtlich der gefürchteten Urämien, verzeichnet werden.⁹⁴⁹ In der folgenden Tabelle soll auf die beliebtesten Kombinationsprodukte und deren Besonderheiten eingegangen werden.

⁹⁴⁶ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 123.

⁹⁴⁷ Vgl. SPINK (1943), 40.

⁹⁴⁸ Vgl. ANAND (1975), 672.

⁹⁴⁹ Vgl. MIETZSCH (1953), 23.

Tabelle A.2.10: Kombinationspräparate der Sulfonamide

Handelsname	Kombination aus	Besonderheiten
Aldiazol M [®] , Bi-Sulfizine [®] , Duozone [®] , Citrasulfas-M [®] , Chera-Sultabs, Diamerazone [®]	Sulfadiazin + Sulfamerazin	- 1:1 Kombination
Neotrizine [®] , Sulfonol [®] , Tri-Sulfameth [®] , Truozone [®]	Sulfadiazin + Sulfamerazin + Sulfadimidin	- Tripelsulfonamid - in Deutschland nicht in den Handel, weil dem Sulfadiazin nicht überlegen genug. - 1:1:1- Kombination
Supronal [®] (Bayer)	Sulfamerazin + Sulfanilylthioharnstoff + Marfanil	- gegen Aerobier und Anerobier. - Mehr als 20 Jahre Spitzenstellung. - „Synergismus, der sich durch die verschiedenen Angriffspunkte der Einzelkomponenten im Bakterienstoffwechsel ergibt.“ ⁹⁵⁰ - Solusupronal [®] (Bayer) von Behnisch hergestellt. Stabile und sterilisierbare Lösung zu Injektion. Wurde von 1952-1972 vermarktet. ⁹⁵¹
Marbadal [®]	Marfanil [®] + Badional [®]	- gegen Aerobier und Anaerobier - Puder zur Behandlung infizierter Wunden

Während zu Beginn der Sulfonamidära insbesondere mehrere Sulfonamide miteinander kombiniert wurden, so ging man mit der Zeit dazu über, unterschiedliche Wirkstoffklassen mit einem Sulfonamid zu kombinieren. So wurden beispielsweise im Pediazol das Sulfisoxazol mit dem Makrolidantibiotikum Erythromycin verwendet, das insbesondere bei Mittelohrentzündungen von guter Wirkung gewesen sein soll. Ein weiteres Kombinationsprodukt war Bactrim[®], das aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim zusammengesetzt war. Es ist von Roche und Wellcome in den Handel gebracht worden, und zeichnet sich durch eine große bakteriotatische Wirkungsbreite aus.⁹⁵²

⁹⁵⁰ Vgl. KORGER / WAGNER (1972), 116 sowie Vgl. BAYER (1949), 5.

⁹⁵¹ BEHNISCH (1986), 46.

⁹⁵² Vgl. EHRHARD / RUSCHIG (1972), 125.

A.3 – Glucocorticoide

A.3.1 Prednison

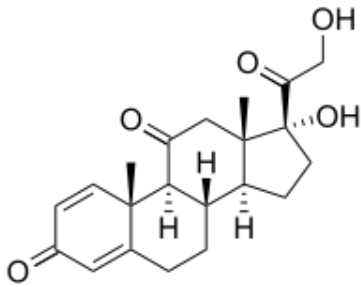


Abbildung A.3.1: Strukturformel Prednison

„Forschungsarbeiten mit dem Ziel, durch chemische Abwandlung des Cortison- und Hydrocortisonmoleküls die antientzündlichen Wirkungen (von Cortison und Cortisol) zu steigern, ihre Nebenwirkung dagegen zu verringern, führten zur Auffindung von Prednison und Prednisolon.“⁹⁵³ Diese waren durch Fermentation erstmals hergestellt worden und zeichneten sich dadurch aus, dass sie bei verminderter mineralocorticoider Wirkkomponente etwa fünfmal stärker antientzündlich wirksam waren als Cortison. Im Jahre 1955 wurde Prednison, das sich chemisch von Cortisol durch die Einführung einer Doppelbindung zwischen C1 und C2 ableitet⁹⁵⁴, als Decortin[®]-Tabletten von Merck in Deutschland eingeführt.⁹⁵⁵ Prednison zeigt eine hohe systemische Wirksamkeit und ist bis heute zur Therapie vieler Erkrankungen innerhalb der Rheumatologie, der Pneumologie, der Dermatologie, der Hämatologie, der Neurologie, der Gastroenterologie sowie der Nephrologie indiziert.

Die systemische Therapie wird durch eine rasche und nahezu vollständige Resorption ermöglicht, sodass maximale Plasmakonzentrationen bereits nach 1- 2 Stunden erreicht werden. Bei der Leberpassage wird Prednison zu 80-100% zu Prednisolon hydroxyliert und stellt daher ein Prodrug dar. Obwohl Plasraeliminationshalbwertszeiten mit drei Stunden angegeben werden, beträgt die Wirkdauer dieses Wirkstoffes 18-36 Stunden.⁹⁵⁶

Prednison ist als Folgesubstanz des Cortisons eingeführt worden. Es ist ein Fortschritt, da seine Wirksamkeit größer und seine Nebenwirkungen geringer sind. Es kann daher als Schritttinnovation bezeichnet werden. Bis heute ist Prednison auf dem Markt erhältlich und wird systemisch in der Therapie entzündlicher Erkrankungen angewandt.

⁹⁵³ Fortecortin Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959 MA L10/214d.

⁹⁵⁴ Prednison ist somit ein dehydriertes Cortison.

⁹⁵⁵ Vgl. SCRIBINE (1999), 244-245 sowie FROMM (1956), 472.

⁹⁵⁶ Vgl. Fachinformation Decortin[®] Tabletten, Merck Serono GmbH (2015), 1-5.

A.3.2 Prednisolon

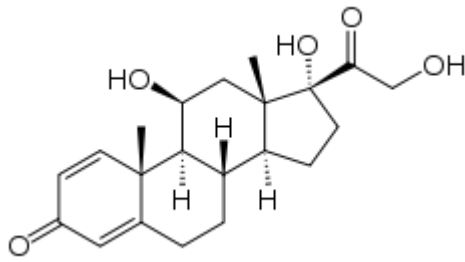


Abbildung A.3.2: Strukturformel Prednisolon

Neben Prednison erhielt Arthur Nobile⁹⁵⁷ (1920 – 2004) durch Fermentation⁹⁵⁸ von Cortison auch Prednisolon, den aktiven Metaboliten des Prednisons. Ebenso wie sein Prodrug wurde auch Prednisolon, das Metacortandralon genannt wurde, von Merck in Lizenz genommen und im September 1955 auf den deutschen Markt gebracht.⁹⁵⁹ Es trägt den Namen Decortin-H[®] in enger Anlehnung an Prednison, das als Decortin[®] vermarktet wurde.⁹⁶⁰ Bereits im September und Oktober 1956 führte Merck zusätzliche Darreichungsformen ein. Hierbei handelte es sich mit Decortin-H[®] Creme und Decortin-H comp. Salbe um Prednisolon-haltige Zubereitungen zur topischen Applikation. Mit einer weiteren Darreichungsform, einer Kristallsuspension, war auch die systemische Behandlung in akuten Notfällen ermöglicht worden.⁹⁶¹ Aber auch von anderen pharmazeutischen Unternehmen wurde dieser Wirkstoff in den folgenden Jahren vermarktet, so als Hostacortin H[®] von Hoechst (1957), Scherisolon[®] von Schering (1957) oder Ultracorten H[®] (1957) von CIBA. Mit der Konkurrenz ging schließlich ein erbitterter Preis- und Patentkampf einher, sodass Merck sich 1964 an seinen Lizenzgeber Schering wenden und nach besseren Preisen fragen musste.⁹⁶² Wer jedoch der tatsächliche „Erfinder“ des Prednisolons ist, darum stritten sich Schering und Upjohn lange, hatten doch beide in den USA in etwa gleichzeitig entsprechende Präparate in den Handel gebracht. Schering konnte nach achtjähriger

⁹⁵⁷ Arthur Nobile war ein Mikrobiologe, der dieses Fach an der University of California studiert hatte. Er war unter anderem bei Schering-Plough tätig, wo er Prednison und Prednisolon erstmals entwickelte.

⁹⁵⁸ Bei der Fermentation wird durch mikrobielle Umsetzung Cortison zu Prednison hydroxyliert.

⁹⁵⁹ Wissenschaftliche Information zu Decortin[®] H (1955-1988) MA W38/62a sowie Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235 und Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a.

⁹⁶⁰ Vgl. SCRIBINE (1999), 244-245.

⁹⁶¹ Wissenschaftliche Information zu Decortin[®] H (1955-1988) MA W38/62a.

⁹⁶² Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235 sowie Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

Patentstreitigkeit mit Upjohn schließlich zum Ersterfindern des Prednisons, Prednisolons und deren 21-Acetylestern erklärt werden.⁹⁶³

Heute gilt Prednisolon als das Standardtherapeutikum, sodass alle Wirkstärken der Glucocorticoide darauf bezogen und als sogenannte Prednisolonäquivalente angegeben werden. Neben Prednisolon selbst sind unterschiedliche Ester auf dem Markt, wie Prednisolon-21-acetat, Prednisolon-21-dihydrogenphosphat, Prednisolon-21-hydrogensuccinat, die ausschließlich systemische Verwendung finden.

Ebenso wie Prednison muss auch Prednisolon als Schrittinovation bezeichnet werden, da es den existierenden Präparaten, vor allem Cortison, in seiner Wirksamkeit überlegen war.

A.3.2.1 Triamcinolon

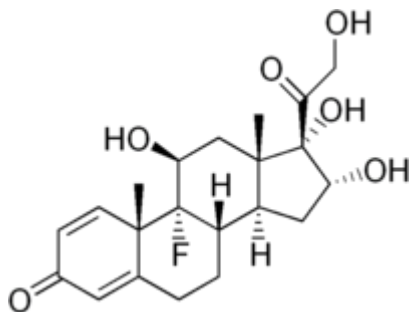


Abbildung A.3.3: Strukturformel Triamcinolon

Triamcinolon unterscheidet sich strukturell von Prednison durch eine Hydroxygruppe in Position 11 und 16, sowie ein Fluoratom in Position 9. Es wurde von Seymour Bernstein (1916-1996) bei Lederle Laboratories erstmals synthetisiert und als Delphicort[®] ab 1958 in den USA und Deutschland vermarktet. Von Heyden führte als Volon[®] erstmals Tabletten, Cyanamid 1962 eine Injektionslösung ein. Konkurrenz für von Heyden folgte 1963 von Lederle, die neben einer Triamcinolon-haltigen Creme ebenfalls Tabletten vermarkteten.⁹⁶⁴

Triamcinolon findet oral in Form von Tabletten in der Rheumatologie, Nephrologie und Dermatologie sowie bei Erkrankungen der Lunge und der Atemwege Anwendung. Seine mineralocorticoide Aktivität ist geringer als die von Prednisolon, sodass weniger Nebenwirkungen resultieren und Triamcinolon eine weitere Schrittinovation ist.⁹⁶⁵

Neben Triamcinolon finden auch Triamcinolon-16,17-acetonid-21-dihydrogenphosphat, Triamcinolon-16 α ,21-diacetat sowie Triamcinolonhexacetonid systemische Anwendung. Letzteres ist als Neo-Dephicort[®] seit 1962 auf dem deutschen Markt und wird als Injektion

⁹⁶³ Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235.

⁹⁶⁴ Vgl. SITTIG (1988), 1524-1529.

⁹⁶⁵ Vgl. Fachinformation Volon[®] 4/8/16 mg, Dermapharm AG (2015), 1-4.

bei zahlreichen (rheumatischen) Erkrankungen wie Arthritis, Pseudogicht, Tendovaginitis, Lichen ruber panus, Lichen simplex chronicus, Alopecia areata angewendet.⁹⁶⁶

Triamcinolonacetonid

Ebenfalls unter der Überschrift „Triamcinolon“ muss eine Substanz besprochen werden, die kein Prodrug, sondern eine als solche wirksame Substanz ist. Es handelt sich um Triamcinolonacetonid, das sich durch seine wesentlich stärkere Rezeptoraffinität von Triamcinolon unterscheidet. Es wird dermal angewendet und ist in Form von Cremes, Salben, Pasten, Tinkturen, Schüttelmixturen und Hafttabletten im Handel erhältlich. Ebenso wie die Darreichungsformen, so sind auch die Indikationen unterschiedlich. Triamcinolon wird als Hafttablette angewendet bei „wiederholt auftretenden (rezidivierende) Aphthen der Mundschleimhaut“⁹⁶⁷, als Suspension in Nasensprays zur „Behandlung der Symptome der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis“⁹⁶⁸ und als Creme und anderen Dermatika bei entzündlichen Hauterkrankungen.⁹⁶⁹

Triamcinolonacetonid gehört somit zu den mittelstark wirksamen topischen Glucocorticoiden. Es wird topisch angewandt zu 5%, unter Okklusion zu 10%, über die Haut resorbiert⁹⁷⁰ Nasal verwendet werden maximale Plasmaspiegel nach 1,5 Stunden erreicht. Plasmaeliminationshalbwertszeiten liegen vergleichbar zu denen von Triamcinolon und Prednison bei 3,1 Stunden. Triamcinolonacetonid ist rund achtmal stärker wirksam als Prednison.⁹⁷¹

Tabelle A.3.1: Bindungsaffinitäten verschiedener Glucocorticoide⁹⁷²

Glucocorticoide	Relative Rezeptoraffiniät
Triamcinolonacetonid	233
Dexamethason	100
Fluocortolon	64
Prednisolon	16
Triamcinolon	9
Hydrocortison	9

⁹⁶⁶ Vgl. Fachinformation Lederlon[®] 20 mg, Riemser Pharma GmbH (2014), 1-4.

⁹⁶⁷ Vgl. Fachinformation Aftab[®] 0,025 mg Hafttabletten, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015), 1.

⁹⁶⁸ Vgl. Fachinformation Rhinisan[®] 55 Mikrogramm /Dosis, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013), 1-3.

⁹⁶⁹ Vgl. Fachinformation Delphicort[®] Creme, Carinopharm (2015), 1.

⁹⁷⁰ Vgl. Fachinformation Delphicort[®] Creme, Carinopharm (2015), 1.

⁹⁷¹ Vgl. Fachinformation Rhinisan[®] 55 Mikrogramm /Dosis, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013), 1-3.

⁹⁷² Vgl. Fachinformation Lederlon[®] 20 mg, Riemser (2014), 3.

Fluocinolon

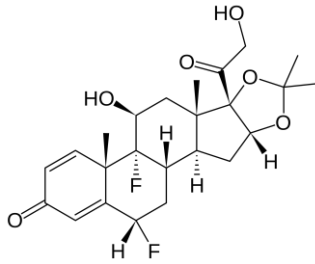


Abbildung A.3.4: Strukturformel Fluocinolon

Von Triamcinolon wiederum können zwei unterschiedliche Glucocorticoide abgeleitet werden: Fluocinolon und Desonid. Beide Wirkstoffe enthalten eine zusätzliche Hydroxy-Gruppe in Position C(16) und sind ketalisiert. Während Desonid keine Halogen, bzw. Fluorsubstituenten enthält, ist Fluocinolon zweifach fluoriert.

Fluocinolon wurde erstmals 1964 von Grünenthal als Fellin[®] oder Topsy[®] in Deutschland vertrieben. Es handelt sich hierbei um ein stark wirksames Glucocorticoid, das lokal bei entzündlichen Hauterkrankungen Anwendung findet. Heutzutage ist Fluocinolon unter einem weiteren Fertigarzneimittelnamen im Handel erhältlich. Iluvien[®] ist ein intravitreales Implantat, das 190 µg des Wirkstoffes enthält und „zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem indiziert (ist), das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht.“ Die systemische Exposition ist bei dieser Applikation nicht nennenswert, Höchstkonzentration im Kammerwasser können an Tag 7 verzeichnet werden.⁹⁷³

Amcinonid

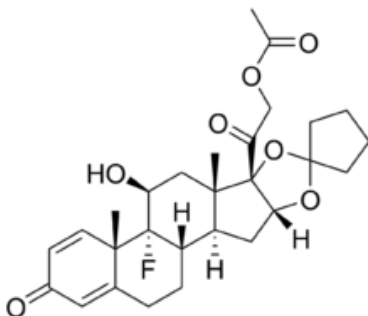


Abbildung A.3.5: Strukturformel Amcinonid

Ebenso wie Triamcinolon ist auch Amcinonid ein einfach halogeniertes Glucocorticoid mit einem Fluoratom in Position 9 und einer Ketalstruktur. Diese lokal wirksame Substanz wurde in den USA als Cyclocort[®] von Lederle 1979 eingeführt. In der Roten Liste wird Amcinonid erst sieben Jahre später, 1986, als Amciderm[®] ebenfalls von Lederle gelistet.⁹⁷⁴ Im gleichen

⁹⁷³ Vgl. Fachinformation Iluvien 190 Mikrogramm intravitreales Implantat mit Applikator, Alimera Sciences Limited (2015), 1-5.

⁹⁷⁴ Vgl. SITTIG (1988), 55-56.

Jahr führte auch Merck ein Amciderm[®] ein. Da dieser Wirkstoff bis zum 16. August 1992 unter Patentschutz stand, lizenzierte Merck das Fertigpräparat von American Cynamid Company Wayne ein.⁹⁷⁵ Amciderm wurde und wird ausschließlich als externes Dermatikum verwendet. Es ist in Form einer Fettsalbe und Creme bereits 1981 zugelassen worden, die jedoch erst am 15. November 1987 eingeführt wurden.⁹⁷⁶

Noch heute wird dieses stark wirksame Glucocorticoid bei Ekzemen und anderen entzündlichen Hauterkrankungen verwendet.⁹⁷⁷ Nach lokaler Applikation findet eine Resorption zu 5 – 15% statt, wobei der physiologische Cortisolspiegel nur unter extremsten Bedingungen⁹⁷⁸ beeinflusst wird.⁹⁷⁹ Als Stärken des Amcinonids wurde schon zum Zeitpunkt seiner Markteinführung dessen hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit angegeben.⁹⁸⁰ Da jedoch mit Clobetasol bereits potentere topische Glucocorticoide verfügbar werden, kann dem Amcinonid lediglich der Charakter einer Scheininnovation zugesprochen werden.

Flunisolid

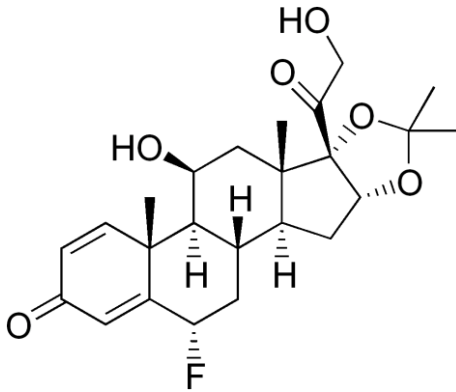


Abbildung A.3.6: Strukturformel Flunisolid

Flunisolid ist ein weiteres topisch angewendetes einfach fluoriertes Glucocorticoid mit Ketal-Struktur. In der Roten Liste wird Flunisolid erstmals 1984 aufgeführt. Es handelt sich hierbei um ein Präparat von Krewel namens Bronalide[®], das in Form einer Suspension in Treibmittel zur inhalativen Applikation bestimmt war. Diese Darreichungsform des Flunisolids ist in Deutschland seit 2003 nicht mehr im Handel.

Die Firma Syntex führte 1987 unter dem Handelsnamen Syntaris eine Flunisolid-haltige Lösung ein, die aufgrund ihrer stark antiinflammatorisch, antiobstruktiv und antiallergischen

⁹⁷⁵ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a.

⁹⁷⁶ MA W38/483.

⁹⁷⁷ Vgl. Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a sowie Fachinformation Amciderm[®], Almirall Hermal GmbH (2014), 1-2.

⁹⁷⁸ Hierunter versteht man beispielsweise eine Anwendung auf 90% der Körperoberfläche.

⁹⁷⁹ Vgl. Fachinformation Amciderm[®], Almirall Hermal GmbH (2014), 1-2.

⁹⁸⁰ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a.

Wirkung nasal bei allergischen Rhinitiden angewendet wird. Als Metabolit entsteht 6-Beta-Hydroxy-Flunisolid, das allerdings nur 1% der Wirkung der Muttersubstanz entfaltet.⁹⁸¹

Desonid

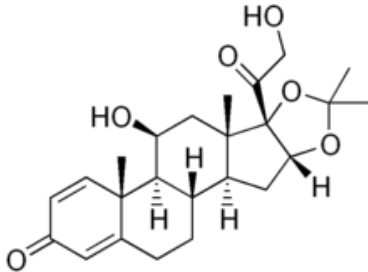


Abbildung A.3.7: Strukturformel Desonid

Anders als die bisher besprochenen Glucocorticoide mit Ketal-Struktur, enthält Desonid kein Halogenatom. Es wurde erstmals 1979 von Klinge als Tridesilon[®] Creme auf den deutschen Markt eingeführt. Es handelt sich hierbei um ein schwach wirksames Glucocorticoid, das in Konzentrationen von 0,05% angewendet wird und in seiner Effektivität in etwa Fluocinolonacetomid 0,025% entspricht. Verglichen mit Hydrocortison ist es in etwa 60mal potenter.⁹⁸² Neben diesem Indikationsgebiet finden sich Berichte über die Anwendung von Desonidphosphat in Augentropfen bei allergischer Konjunktivitis.⁹⁸³ Heute ist Desonid in Deutschland nicht mehr im Handel. In anderen Ländern, wie beispielsweise China, USA, Brasilien oder Frankreich wird es noch vermarktet.

Budesonid

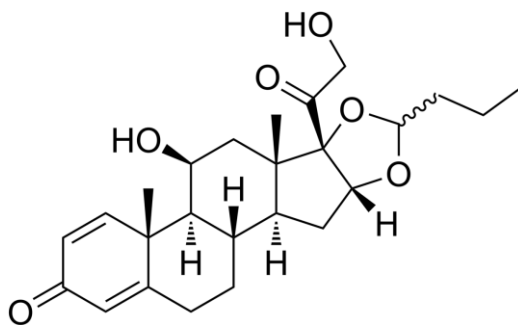


Abbildung A.3.8: Strukturformel Budesonid

Um einen weiteren nicht-fluorierten Vertreter der Glucocorticoide handelt es sich bei Budesonid, das im Jahre 1983 unter dem Fertigarzneimittelnamen Pulmicort[®] von Astra

⁹⁸¹ Vgl. Fachinformation Syntaris[®], Dermapharm AG (2009), 1-2.

⁹⁸² Vgl. GENTRY / ROSENBERG / GOLTZ (1973), 870 sowie FREEMAN / HOWARD / FOLEY / ROSEN / WOOD / SEE / GRAY (2002), 186-189 und PHILLIPS / SANEN / LEELING / HAMMES / HARTNAGEL / SANCILIO / LORENZETTI / KRAUS (1971), 522.

⁹⁸³ Vgl. LEONARDI / PAPA / MILAZZO / SECCHI (2002), 476.

Chemical in den deutschen Markt eingeführt⁹⁸⁴ wurde. Es handelte sich hierbei um ein Dosier-Aerosol zur inhalativen Applikation. Zwei Jahre später, 1986 folgte eine Suspension zur nasalen Anwendung.

Bis heute haben sich diese Darreichungsformen für Budesonid bewährt. Es wird sowohl systemisch, inhalativ sowie als Rhinologikum verwendet, wobei die Behandlung des Asthma bronchiale die wohl wichtigste Indikation ist.

Inhalativ wirkt dieses hoch potente, nicht halogenierte Glucocorticoid lokal in der Lunge, wobei er rasch in seinen inaktiven Metaboliten 6 β -Hydroxy-Budesonid und 16 α -Hydroxy-Budesonid abgebaut wird. In der Literatur wird die Bindungszeit am Rezeptor mit 4 Stunden, seine Plasmahalbwertszeit mit 2,8 Stunden angegeben.⁹⁸⁵ Zum Zeitpunkt seines Markteintrittes war Budesonid aufgrund seiner hohen Rezeptoraffinität in der Asthmatherapie das beste verfügbare Glucocorticoid, weshalb es sich um eine Schritttinnovation handelt.⁹⁸⁶

Neben der inhalativen Applikation kann Budesonid ebenfalls topisch in Form eines Nasensprays zur „symptomatischen Behandlung und Vorbeugung von saisonalem und ganzjährigem allergischen Schnupfen“ verwendet werden. Es zeichnet sich durch seine hohe lokale Wirkung und einen schnellen Wirkeintritt aus.⁹⁸⁷

Im Jahre 1997 ist Budesonid schließlich für die Therapie einer weiteren Erkrankung zugelassen worden: Morbus Crohn. Budesonid, das eine bis zu 15fach höhere Rezeptoraffinität als Prednisolon hat, bietet sich aufgrund seiner lokalen Wirksamkeit für die Therapie des Morbus Crohn an. Budesonid hat eine vergleichbar geringe Bioverfügbarkeit (10%) und unterliegt einer ausgeprägten Metabolisierung in der Leber, wo neben inaktiven auch aktive Metabolite entstehen, die allerdings eine Wirksamkeit von weniger als 1% vergleichen mit Budesonid aufweisen. Auf diese Weise kann mit Hilfe von Budesonid eine lokale Therapie bei vergleichsweise geringen systemischen Nebenwirkungen ermöglicht werden.⁹⁸⁸

⁹⁸⁴ In der Roten Liste wird dieser Arzneistoff erstmals in der Auflage von 1984 erwähnt.

⁹⁸⁵ Vgl. DONNELLY / SEALE (2001), 427 – 440 sowie RYRFELDT / ANDERSSON / EDSBÄCKER / TÖNNESSON / DAVIES / PAUWELS (1982), 86.

⁹⁸⁶ Vgl. LAITINEN / LAITINEN / HAAHTELA (1992), 32-42 sowie GREENBERG / FEAGAN / MARTIN / SUTHERLAND / THOMSON / WILLIAMS / NILSSON / PERSSON (1994), 836-841.

⁹⁸⁷ Vgl. Fachinformation Budesonid acis[®] Nasenspray, acis Arzneimittel GmbH (2014), 1-3.

⁹⁸⁸ Vgl. RYRFELDT / ANDERSSON / EDSBÄCKER / TÖNNESSON / DAVIES / PAUWELS (1982), 86 sowie RUTGEERTS / LÖFBERG / MALCHOW / LAMERS / OLAISSON / JEWELL / DANIELSSON / GOEBELL / OSTERGAARD THOMSEN / LORENZ-MEYER / HODGSON / PERSSON / SEIDEGARD (1994), 842 und EDSBÄCKER / ANDERSSON (2004), 803-821.

Ciclesonid

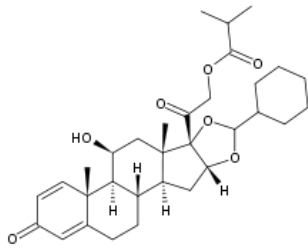


Abbildung A.3.9: Strukturformel von Ciclesonid

Das im Jahre 2005 eingeführte Ciclesonid weist aufgrund seiner fehlenden Halogenierung und der Ketalstruktur Ähnlichkeiten zum Budesonid auf. Es wird anders als dieses ausschließlich⁹⁸⁹ inhalativ verwendet und ist zur Behandlung des persistierenden Asthma bronchiale indiziert.

Die Bindungsaffinität des Prodrugs Ciclesonids zum Glucocorticoid-Rezeptor ist gering. Endogene Esterasen spalten es in der Lunge enzymatisch zum aktiven Metaboliten C21-Desmethylpropionyl-Ciclesonid, der entzündungshemmende Eigenschaften besitzt. Der nach Inhalation verschluckte Anteil wird zu 24,5% resorbiert. Aufgrund des nahezu vollständigen First-Pass-Metabolismus beträgt die orale Bioverfügbarkeit dieser Substanz jedoch weniger als 0,5%, sodass keine systemische Verfügbarkeit des Arzneistoffes nach Abschlucken resultiert.⁹⁹⁰ Ciclesonid soll anderen inhalativen Glucocorticoiden hinsichtlich der Effektivität aber auch der geringen Nebenwirkungen überlegen sein, weshalb es als Schrittinovation bezeichnet werden muss.⁹⁹¹

A.3.2.2 Dexamethason

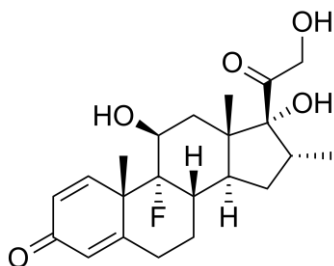


Abbildung A.3.10: Strukturformel Dexamethason

⁹⁸⁹ An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass in klinischen Studien ebenfalls die Effektivität des Ciclesonids in der Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bestätigt werden konnte. Es ist für diese Indikation allerdings nicht im Handel. Vgl. hierzu RATNER / WINGERTZAHN / VAN BAVEL / HAMPEL / DARKEN / SHAH (2006) 1142-1148.

⁹⁹⁰ Vgl. DIETZEL / ENGELSTÄTTER / KELLER (2001), 91-93 sowie STOECK / RIEDEL / HOCHHAUS / HÄFNER / MASSO / SCHMIDT / HATZELMANN / MARX / BUNDSCHUH (2004), 249, NAVE / BETHKE / VAN MARLE / ZECH (2012), 479-486 sowie CHOPRA / BHANDARI / WARDHAN (2012), 73-77 und Fachinformation Alvesco[®] 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung, Takeda GmbH (2015), 1-4.

⁹⁹¹ Vgl. VAN DER MOLEN / KOCKS (2014), 14013 sowie SINGAS / KARPEL (2011), 351-358.

Dexamethason kann als Derivat des Prednisons aufgefasst werden, da es ebenfalls eine Doppelbindung zwischen C(1) und C(2) enthält. Es ist der erste Vertreter der C(16)-Methyl- sowie der monofluorierten Derivate. Dexamethason findet erstmals in der Roten Liste von 1959 Erwähnung. Dort werden Tabletten von Dabrowski unter dem Fertigarzneimittelnamen Dexa-Dabroson[®] aufgeführt. Zwei Jahre später folgen weitere Zubereitungen auf den deutschen Markt. Von Sharp & Dohme wurden unter dem Warenzeichen Decadron[®] sowohl eine Injektionslösung als auch Tabletten vermarktet. Schering brachte als Dexa-Scherason[®] ebenfalls Tabletten und Merck als Fortecortin-Mono-Ampullen[®] im Februar 1959 eine weitere Injektionslösung in den Handel, worauf im Oktober eine Fortecortin[®]-Salbe mit 0,01% Dexamethason sowie Fortecortin[®] comp.-Salbe mit 0,01% Dexamethason und 0,5% Neomycinsulfat folgte.⁹⁹² Auch in diesem Falle hatte Merck das Präparat von Schering Corporation in den USA einlizensiert, die mit Squibb und Merck Sharp & Dohme eine Abmachung bezüglich der Patentrechte getroffen hatten, wie folgendes Zitat aus einer Besprechung zwischen Schering Corporation und der Patentabteilung Mercks zeigen soll: „Vor einiger Zeit hat Squibb an uns geschrieben und auf seine Patentrechte für eine Verfahrensstufe (9alpha-Halogenierung) bei der Herstellung von Dexamethason hingewiesen. Wir erhielten ferner ein Schreiben von Merck & Co., worin diese behaupten, daß Dexamethason ein Präparat eigener Forschung sei. Dr. Papa bestätigte daraufhin nochmals, daß Schering Corporation Abmachungen mit Squibb und Merck & Co. für Dexamethason getroffen haben. Von Schering bezogenes Dexamethason verstößt somit nicht gegen Patentrechte von Squibb und Merck & Co.“⁹⁹³

Dexamethason gehört zu den Glucocorticoiden, die in Form unterschiedlicher Ester erhältlich sind. Sie sind in der folgenden Tabelle mit den dazugehörigen Anwendungsgebieten aufgeführt und sollen im Folgenden kurz einzeln besprochen werden:

Tabelle A.3.2: Dexamethason und seine Anwendungsgebiete

	Systemisch	Dermal	Rhinolo- gikum	Ophthal- mikum	Otologikum
Dexamethason	x	x		x	x
Dexamethason-21-acetat	x		x	x	
Dexamethason-21- dihydrogenphosphat	x		x	x	
Dexamethason-21- nicotinat		x	x	x	
Dexamethason-palmitat	x				
Dexamethason-21-(3- sulfobenzoat)		x		x	
Dexamethasone-21- linoleate		x			

⁹⁹² Wissenschaftliche Information zu Fortecortin 1959 – 1976 MA W38/60.

⁹⁹³ Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235.

Topisch appliziertes Dexamethason gehört zu den mittelstarken Glucocorticoiden und weist ein sehr geringes Penetrationsvermögen auf, sodass keine systemischen Nebenwirkungen entstehen. Es wird bei Dermatosen in Form von Cremes verwendet, aber auch in Augensalben, Augentropfen oder Ohrentropfen Anwendung.⁹⁹⁴ Eine ebenfalls lokale Anwendung am Auge wird durch ein intravitreales Implantat ermöglicht. Dieses ist als Ozudrex® von Allergan auf dem Markt erhältlich und wird bei Makulaödemem angewendet. Aufgrund der besonderen langsam freisetzenden Form werden Peak-Konzentrationen im Kammerwasser erst nach zwei Monaten erreicht.⁹⁹⁵

Neben der topischen Anwendung auf der Haut, in Nase, Ohr oder Auge wird Dexamethason auch oral verwendet. Dexamethason ist rund 7,5 mal stärker als Prednison und Prednisolon und 30mal stärker als Hydrocortison.⁹⁹⁶ Es wird rasch und nahezu vollständig resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel nach 60 bis 120 Minuten erreicht werden. Die orale Bioverfügbarkeit dieses Wirkstoffes ist mit 80-90% vergleichsweise hoch. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt 250 Minuten, die biologische Halbwertszeit jedoch 36 Stunden.⁹⁹⁷

Dexamethason-21-acetat und -21-dihydrogenphosphat

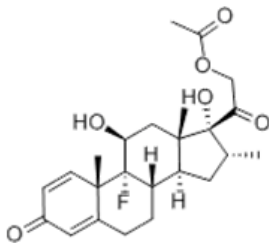


Abbildung A.3.11: Strukturformel von Dexamethason-21-acetat

Ebenso wie Dexamethason werden auch dessen Acetat und dessen Dihydrogenphosphat systemisch, als Rhinologikum und als Ophthalmikum verwendet. Dexamethason-dihydrogenphosphat, das in Form von Injektionslösungen und Tabletten zur systemischen Therapie

⁹⁹⁴ Vgl. Fachinformation Dexamethason Creme LAW, Carinopharm GmbH (2015), 1-2 sowie Fachinformation Cortidexason® comp., Dermapharm AG (2001), 1.

⁹⁹⁵ Vgl. CHANG-LIN / ATTAR / ACHEAMPONG / ROBINSON / WHITCUP / KUPPERMANN / WELTY (2011), 80-81.

⁹⁹⁶ Fortecortin Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959 MA L10/214d.

⁹⁹⁷ Vgl. Fachinformation Cortidexason® Tabletten, Dermapharm AG (2013), 3-4 sowie LOEW / SCHUSTER / GRAUL (1986), 225 und GÁBOR / KLOOSTERMAN / UGES / JONKMAN (1999), 532.

erhältlich ist, wird nach Applikation schnell zum Alkohol hydrolysiert.⁹⁹⁸ Es entspricht in seiner Pharmakokinetik demnach dem Dexamethason.⁹⁹⁹

Dexamethason-21-isonicotinat

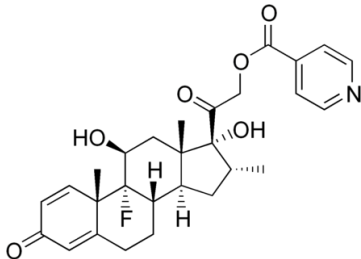


Abbildung A.3.12: Strukturformel Dexamethason-21-isonicotinat

Nicht systemisch, sondern ausschließlich topisch kommt das Dexamethason-21-isonicotinat zum Einsatz. Als Ophthalmikum wird es bei „nichtinfektiösen Entzündungen einschließlich allergisch bedingter Erkrankungen des Auges, der Augenlider, des Tränensackes und der Tränendrüse“ verwendet. Erste Effekte sind bereits nach 5 - 6 Minuten erkennbar und halten bis zu 3,5 Stunden an. Dexamethason-21-isonicotinat zeigt eine Wirkungsverstärkung im Vergleich zu reinem Dexamethason. Es verweilt länger am Wirkort und die intrinsische Aktivität ist höher. Allerdings wird der Ester nach enteraler Applikation schnell von Serum-esterasen in Dexamethason und Isonicotinsäure gespalten¹⁰⁰⁰, sodass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dexamethason-21-isonicotinat und Dexamethason nahezu identisch sind.¹⁰⁰¹

Außer der bereits beschriebenen Anwendung am Auge, ist auch eine Lösung zur Anwendung auf der Kopfhaut im Handel erhältlich.¹⁰⁰² Inhalativ wird dieses Glucocorticoid nicht verwendet, da es bei nur geringer lokaler Wirksamkeit starke systemische Wirkungen zeigt.

⁹⁹⁸ Vgl. TSUEI / MOORE / ASHLEY / MCBRIDE (1979), 249-264.

⁹⁹⁹ Vgl. Fachinformation DEXA inject JENAPHARM®, mibe GmbH Arzneimittel (2014), 1-4.

¹⁰⁰⁰ Diese Metabolisierung findet mit einer Halbwertszeit von 90 bis 100 Minuten statt. Vgl. hierzu WEISENBERGER / KÖNIG (1972), 665-666.

¹⁰⁰¹ Vgl. Fachinformation DEXA BICIRON® Augentropfen, Alcon Pharma GmbH (2011), 1-2.

¹⁰⁰² Vgl. Fachinformation DEXA Loscon® mono, Galderma Laboratorium GmbH (2016), 1-2.

Dexamethason-21-palmitat

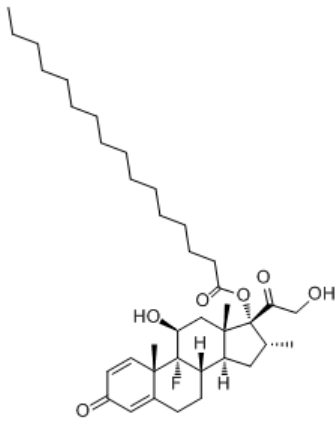


Abbildung A.3.13: Strukturformel von Dexamethason-21-palmitat

Ein weiteres Prodrug des Dexamethasons, das ausschließlich systemisch verwendet wird, ist Dexamethason-21-palmitat. Es wird bei Arthrosen intraartikulär oder intravenös injiziert. Seine Halbwertszeit liegt bei 1,1 Stunden und ist somit wesentlich kürzer als die von Dexamethason¹⁰⁰³. Für die intraartikuläre Anwendung ist das Palmitat jedoch der freien Form überlegen, da maximale Plasmaspiegel in etwa doppelt¹⁰⁰⁴ so schnell erreicht werden und der Wirkstoff länger im Gelenk verweilt.¹⁰⁰⁵

Weitere Dexamethason-Derivate

Neben den bereits besprochenen Dexamethason-Derivaten werden auch andere in der Literatur erwähnt, die allerdings keine breite Anwendung fanden. Zu ihnen gehört neben dem topisch zu applizierenden Dexamethason-21-linoleat auch das Dexamethason-21-3-sulfobenzooat.¹⁰⁰⁶

Im Vergleich zum Prednisolon hat Dexamethason eine höhere glucocorticoide Potenz bei längerer Wirkdauer. Es ist in etwa sechsmal potenter als Prednisolon und hat eine signifikant geringere mineralcorticoide Wirkkomponente.¹⁰⁰⁷ Es muss aus diesen Gründen als Schrittinnovation bezeichnet werden.

¹⁰⁰³ Dieses hat eine Halbwertszeit von 5,2 Stunden.

¹⁰⁰⁴ T_{\max} von Dexamethason-21-palmitat nach Injektion von 1 ml wird nach 7,5 Stunden erreicht. Freies Dexamethason erreicht seinen maximalen Plasmaspiegel hingegen erst nach 14 Stunden.

¹⁰⁰⁵ Während freies Dexamethason ca. 1,5 Stunden im Gelenk verweilt, so kann Dexamethason-21-palmitat auch noch nach 4 Tagen im Gelenk nachgewiesen werden. Vgl. hierzu Fachinformation Lipotalon[®], Recordati Pharma GmbH (2015), 3-4.

¹⁰⁰⁶ Vgl. HOCHHAUS / BARTH / AL-FAYOUMI / SUAREZ / DERENDORF / HOCHHAUS / MÖLLMANN (2001), 425-434 SOWIE GRATACOS (1981), 149.

¹⁰⁰⁷ Fortecortin Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959 MA L10/214d.

Alclometason

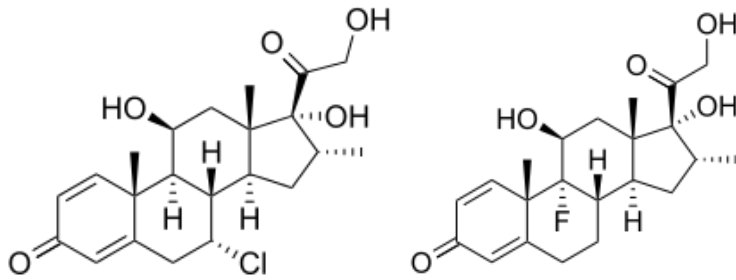


Abbildung A.3.14: Vergleich der Strukturformeln von Alclometason(links) und Dexamethason (rechts)

Ebenso wie Dexamethason ist auch Alclometason ein mono-halogeniertes Glucocorticoid, das sein Halogenatom allerdings in Position C(7) trägt und sich somit von allen anderen Glucocorticoiden unterscheidet.

Als sein Diester, Alclometasondipropionat, findet es erstmals 1986 in der Roten Liste als Delonal[®] (Essex Pharma) Erwähnung.¹⁰⁰⁸ Alclometason ist ein topisches Glucocorticoid, das dermal verwendet wird.¹⁰⁰⁹ Seine Wirksamkeit konnte insbesondere bei atopischer Dermatitis bestätigt werden, wo es dem Hydrocortisonbutyrat überlegen und ebenso effektiv wie Clobetasonbutyrat, ein weiteres mittelstark wirksames topisches Glucocorticoid, ist.¹⁰¹⁰

Rimexolon

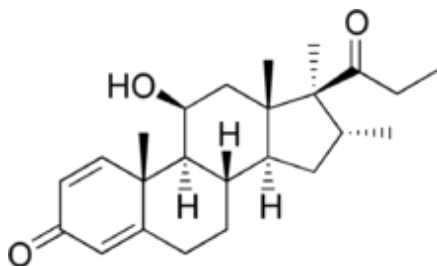


Abbildung A.3.15: Strukturformel von Rimexolon

Rimexolon hat Ende 1997 seine Zulassung erhalten und ist 1999 von Alcon Pharma unter dem Fertigarzneimittelnamen Vexol[®] in den deutschen Markt eingeführt worden. Es findet seither Anwendung „bei Entzündungen nach Augenoperationen, bei Uveitis anterior und zur Behandlung von Entzündungen der palpebralen und bulbären Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnitts, die auf eine Kortikosteroidtherapie ansprechen.“¹⁰¹¹ Neben dieser Verwendung als entzündungshemmendes ophthalmisches Corticosteroid kann Rimexolon auch intraartikulär injiziert werden. Die Substanz verweilt 8 bis 12 Wochen im Auge.

¹⁰⁰⁸ Vgl. PAKES / SURBER (1992), 269.

¹⁰⁰⁹ Vgl. CRESPI (1986), 203-205.

¹⁰¹⁰ Vgl. LASSUS (1983), 315-319.

¹⁰¹¹ Vgl. Fachinformation Vexol[®] 1% (10 mg/ml) Augentropfensuspension, Alcon Pharma GmbH, 1-3.

Betamethason

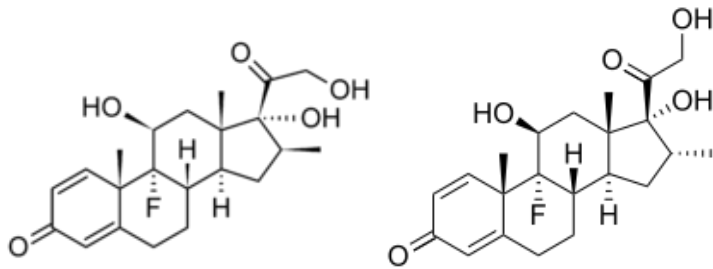


Abbildung A.3.16: Vergleich der Strukturformeln von Betamethason (links) und Dexamethason (rechts)

Betamethason, das rund 8 Jahre nach Dexamethason eingeführt wurde, unterscheidet sich von diesem in der Stellung der Methylgruppe an C(16). Es wurde erstmals von Byk-Essex unter dem Namen Celestan[®] in Form von Tabletten auf den deutschen Markt gebracht. Noch im gleichen Jahr folgte sein Dinitriumphosphat als Injektionslösung Celestan solubile[®]. In den kommenden Jahren folgten weitere Ester des Betamethasons, die im Folgenden einzeln besprochen werden sollen.

Betamethason selbst wirkt ca. 30mal stärker als Hydrocortison und hat keine mineralocorticoide Wirkung. Es wird systemisch beispielsweise als Lösung zum Einnehmen nach Bienen- oder Wespenstichen angewendet und wird als solche rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, sodass maximale Plasmakonzentrationen nach 1 bis 2 Stunden auftreten. Das Maximum der Wirkung wird nach rund 6 bis 12 Stunden erreicht und bleibt über einen Zeitraum von bis zu 54 Stunden bestehen. Somit gehört Betamethason zu den langwirksamen Substanzen.¹⁰¹²

Betamethason findet ebenfalls in Form seiner Ester Betamethason-21-acetat sowie -21-dihydrogenphosphat systemische Anwendung, aber auch eine topische Anwendung in Form einer Rektallösung bei Colitis Ulcerosa ist möglich. Betamethason-21-dihydrogenphosphat-Natrium wird in Kombination mit Betamethason als Injektionssuspension intraartikulär oder intramuskulär angewendet. Während der Phosphorsäureester leicht löslich ist und nach i.m. Injektion schnell resorbiert wird, so ist der Essigsäureester nur schwer löslich. Wirksam ist der freie Alkohol, das Betamethason, das nach enzymatischer Esterspaltung entsteht. Der Vorteil dieses Kombinationsproduktes liegt darin, dass durch Verwendung des Acetates ein schneller Wirkeintritt garantiert werden kann, das Hydrogenphosphat ist für die Langzeitwirkung verantwortlich.¹⁰¹³ Aber auch als Injektionslösung mit reinem Dihydrogenphosphat-Dinitrium ist Betamethason im Handel erhältlich.

¹⁰¹² Vgl. Fachinformation Celestamine[®] N 0,5 liquidum, MSD Sharp & Dohme GmbH (2015), 3-4 sowie

¹⁰¹³ Vgl. Fachinformation Celestan[®] Depot, MSD Sharp & Dohme GmbH (2015), 4 sowie Fachinformation Betnesol Rektal-Instillation, Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. (2014), 2.

Neben diesen systemisch anzuwendenden Betamethasonestern gibt es auch solche, die ausschließlich dermal angewendet werden. Dazu gehören neben Betamethason-17-benzoat, auch das Betamethason-17-valerat und das Betamethason-17,21-dipropionat. Letzteres wurde als Diprisone[®] ebenfalls von Byk-Essex 1976 in Deutschland eingeführt.¹⁰¹⁴ Betamethason-17-valerat ist als fluoriertes Glucocorticoid ein stark wirksames Corticoid. Es ist als Creme, Salbe, Lösung und Emulsion zur Anwendung auf der Haut bei Psoriasis erhältlich.

Beclometason

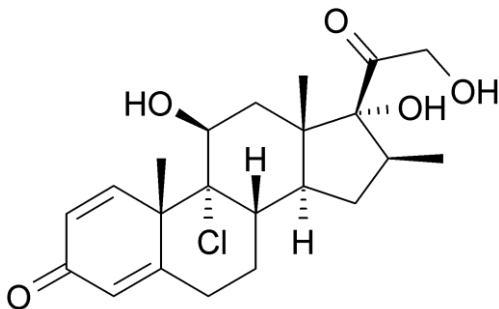


Abbildung A.3.17: Strukturformel Beclomethason

Beclometason ist ebenso wie Clobetasol ein chloriertes Derivat des Betametasons. Anders als Betamethason trägt Beclometason in Position C(9) kein Fluoridatom sondern ein Chloridatom. Diese Substanz, die in erster Linie als Diester Beclometasondipropionat verwendet wird, wurde 1962 von Merck patentiert.¹⁰¹⁵ Es ist von Byk-Essex in Form eines Dosier-Aerosols erstmals 1976 vermarktet worden, zehn Jahre später folgte eine von Glaxo vertriebene Suspension zur Anwendung bei saisonaler allergischer Rhinitis.¹⁰¹⁶

Bis heute hat sich Beclometason in beiden Anwendungsgebieten bewährt. Die Substanz Beclometasondipropionat ist ein Prodrug, das zur biologisch aktiven Form Beclomethason-17-propionat hydrolysiert wird. Diese Wirkform ist lipophiler und wirkt aufgrund der höheren Bindungsaffinität zum Rezeptor stärker entzündungshemmend.¹⁰¹⁷ Die Substanz unterliegt einem starken First-Pass-Effekt im Organismus, bei dem ausschließlich inaktive Metabolite entstehen, sodass keine systemische Wirkung erzielt wird.¹⁰¹⁸

Beclometason war das erste Glucocorticoid, das inhalativ bei Asthma bronchiale und COPD sowie nasal zur Behandlung der allergischen Rhinitis verwendet wurde. Durch die besonderen Substanzeigenschaften konnten systemische Nebenwirkungen verhindert werden, was für den betroffenen Patienten einen erheblichen Fortschritt in der Therapie bedeutete. Aus diesem Grund muss Beclometason als Schrittinnovation bezeichnet werden.

¹⁰¹⁴ Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

¹⁰¹⁵ Vgl. SCRIBINE (1999), 244-245.

¹⁰¹⁶ Vgl. Rote Liste von 1976 und 1986.

¹⁰¹⁷ Vgl. DALEY-YATES / PRICE / SISSON / PEREIRA / DALLOW (2001), 400-409.

¹⁰¹⁸ Vgl. Fachinformation Beclomet 100 µg Nasal, Orion Corporation (2015), 1-2.

Mometason

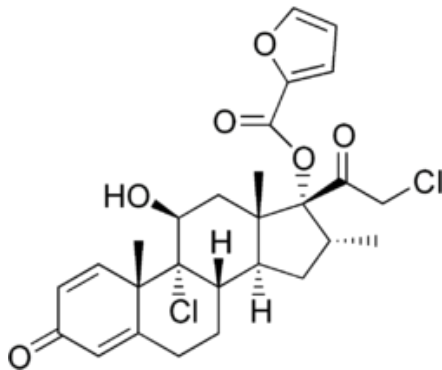


Abbildung A.3.18: Strukturformel von Mometason

Mometason ist das 21-Chlor-16a-Methylanalogon von Beclometason. Es wurde erstmals als Mometason-17-furoat 1993 von Essex Pharma in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Die als Ecural[®] vermarktete Creme, Salbe oder Lösung wird bei entzündlichen Hauterkrankungen verwendet. Mometason gehört zu den stark wirksamen Corticosteroiden der Gruppe III. Es wird nur geringfügig über die Haut resorbiert, sodass die therapeutische Sicherheit im Vergleich zu Betamethasonvalerat um das drei- bis zehnfache erhöht ist.¹⁰¹⁹ Mometason ist in einer Konzentration von 0,1% einmal täglich ebenso effektiv in der Behandlung der atopischen Dermatitis wie Betamethasondipropionat 0,05% zweimal täglich und Methylprednisolonaceponat 0,1% einmal täglich. Es ist weniger starken Glucocorticoiden wie Hydrocortison überlegen.¹⁰²⁰

Neben diesem Indikationsgebiet war Mometason zunächst ebenfalls zur Behandlung der saisonalen und perennialen Rhinitis in Form einer Suspension zugelassen. Derart verabreicht tritt die Wirkung nach 12 Stunden ein. Die Substanz unterliegt einem starken First-pass-Effekt, sodass eine systemische Bioverfügbarkeit von weniger als 1% resultiert.¹⁰²¹ In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Mometason gut verträglich und ebenso effektiv wie zweimal täglich verabreichtes Beclomethasondipropionat und einmal tägliches Fluticason ist.¹⁰²²

¹⁰¹⁹ Vgl. Fachinformation Ecural[®], MSD Sharp & Dohme GmbH (2015), 2-3.

¹⁰²⁰ Vgl. PRAKASH / BENFIELD (1998), 145-163.

¹⁰²¹ Vgl. Fachinformation Nasonex[®], MSD Sharp & Dohme (2015), 3.

¹⁰²² Vgl. ONRUST / LAMB (1998), 725-745 SOWIE DAVIES / NELSON (2001), 27-38 sowie AFFRIME / CUSS / PADHI / WIRTH / PAI / CLEMENT / LIM / KANTESARIA / ALTON / CAYEN (2000), 1227.

Schließlich kam im Jahre 2006 auch ein Pulverinhalator mit dem Wirkstoff Mometason zur Inhalation bei Asthma bronchiale auf den deutschen Markt. Auch in diesem Anwendungsgebiet machte man sich die nur geringe Bioverfügbarkeit¹⁰²³ des Arzneistoffes zunutze.¹⁰²⁴

Desoximetason/ Desoxymethasone

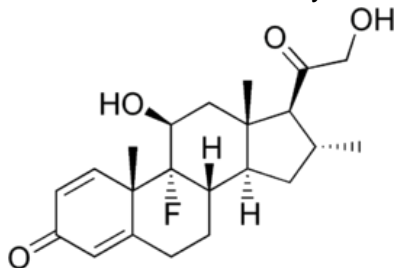


Abbildung A.3.19: Strukturformel von Desoximetason

Im Jahr 1976 wird sowohl Desoximetason als auch Clobetasol erstmals in der Roten Liste genannt, obwohl für Desoximetason auch 1974 als Einführungsdatum angegeben wird.¹⁰²⁵ In jedem Fall handelt es sich um Parallelentwicklungen. Während Clobetasol von Lederle entwickelt wurde, ist Desoximetason als Topisolon[®] von Hoechst vermarktet worden. Bei beiden Zubereitungen handelt es sich um eine Salbe, die ein stark wirksames Glucocorticoid enthält.¹⁰²⁶ Desoximetason ist nur für die topische Anwendung verfügbar und wird in Konzentrationen von 0,25% verwendet. Sein Wirkungseintritt erfolgt schneller als bei Betamethasonvalerat, Betamethasondipropionat und Fluocinolonacetonid.¹⁰²⁷ Die topische Aktivität von Desoximetason entspricht der von Betamethasonvalerat und ist höher als die von Triamcinolonacetonid.¹⁰²⁸ Desoximetason ist zuerst von Roussel Uclaf in Paris entwickelt und bereits 1962/1963 patentiert worden. 1962 und 1966 folgte ein deutsches Patent von Schering.¹⁰²⁹ Aufgrund dieser frühen Patentanmeldungsdaten kann man davon ausgehen, dass Desoximetason vor Clobetasol entstanden ist.

Clobetasol

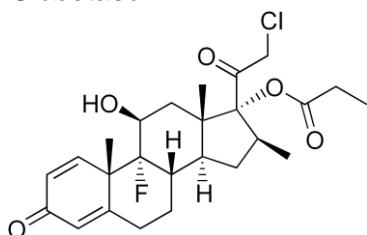


Abbildung A.3.20: Strukturformel Clobetasol-17-propionat

¹⁰²³ Die geringe Bioverfügbarkeit resultiert aus einer geringen Resorption und einem starken präsystemischen Metabolismus.

¹⁰²⁴ Vgl. Fachinformation Asmanex[®] Twisthaler[®], MSD Sharp & Dohme GmbH (2014), 4.

¹⁰²⁵ Vgl. SITTIG (1988), 447.

¹⁰²⁶ Vgl. Fachinformation Topisolon[®] 2,5 mg Salbe, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2014), 1-2.

¹⁰²⁷ Vgl. HEEL / BROGDEN / SPEIGHT / AVERY (1978), 302-321.

¹⁰²⁸ Vgl. NAIR / NAIR (1975), 277-279 sowie SEHGAL (1976), 770-773.

¹⁰²⁹ Vgl. FALBE / REGITZ (1997), 909 sowie FORSTER / ABRAMS (1992), 388.

Clobetasol, das chlorierte Derivat des Betamethasons, ist zehnfach wirksamer als Hydrocortison. Es findet sich erstmals in der Roten Liste von 1976. Clobetasol wird ausschließlich topisch als Creme oder Salbe bei entzündlichen Hauterkrankungen wie Ekzemen oder Psoriasis verwendet.¹⁰³⁰ Es ist ein sehr stark wirksames Glucocorticoid, unter den topischen Corticoiden das potenteste überhaupt.¹⁰³¹

Da nach topischer Applikation von Clobetasol gezeigt werden konnte, dass der physiologische Cortisolspiegel unterdrückt wird, wird eine Verwendung von maximal 50 g Clobetasol pro Woche empfohlen.¹⁰³² Neben dem meist verwendeten Clobetasolpropionat wurde am Tiermodell ein weiterer Ester untersucht: Clobetasonbutyrat. Während bei letzterem der Wirkeintritt schneller erfolgt (4 h vs. 6 h), so hält die Wirkung mit 24 Stunden rund 12 Stunden kürzer an.¹⁰³³

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei Clobetasol um eine weitere Schritttinnovation handelt, da dieser Arzneistoff der potenteste unter den topisch anzuwendenden Glucocorticoiden ist.

Clobetason

Anders als Clobetasol weist das Clobetason in Position 11 keine Hydroxy- sondern eine Ketogruppe auf. Dieses mittelstarke topische Glucocorticoid, das bei leichten entzündlichen Hauterkrankungen indiziert ist, wurde im Jahre 1980 von Glaxo als Emovate® eingeführt. Ebenso wie sein alkoholischer Vertreter wird es ausschließlich lokal bzw. dermal angewendet.

Flupredniden

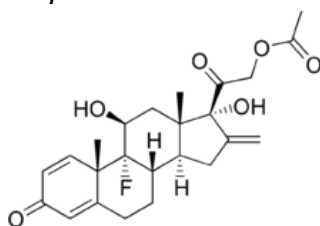


Abbildung A.3.21: Strukturformel Flupredniden

Als weiteres monofluoriertes Glucocorticoid wurde 1984 Flupredniden von Merck und Hermal eingeführt. Während Merck eine Creme vermarktete, vertrieb Hermal eine Paste, eine Salbe

¹⁰³⁰ Vgl. Fachinformation Dermoxin®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2014), 2-3.

¹⁰³¹ Vgl. OLSEN / CORNELL (1986), 246-255.

¹⁰³² Vgl. CARRUTHERS / AUGUST / STAUGHTON (1975), 203.

¹⁰³³ Vgl. MARSHALL / DU VIVIER (1978), 355-359.

sowie eine Tinktur.¹⁰³⁴ Flupredniden gehört zu den mittelstark wirksamen Glucocorticoiden, deren Wirkung rasch eintritt und lange anhält. Es hat den Vorteil, dass es systemisch nicht zur Wirkung kommt und die Kollagenbiosynthese vergleichsweise wenig beeinflusst, sodass das Risiko für Atrophien gering ist.¹⁰³⁵

Paramethason

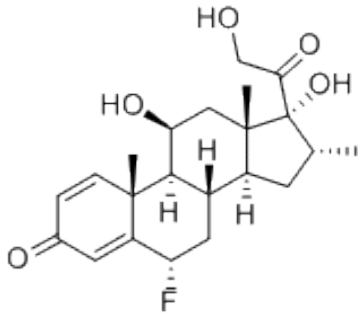


Abbildung A.3.22: Strukturformel Paramethason

Paramethason kann als Derivat des Dexamethasons angesehen werden, da es sich von diesem nur in der Position eines Fluorsubstituenten¹⁰³⁶ unterscheidet. Dieses lang wirksame Glucocorticoid mit einer biologischen Halbwertszeit von 36 bis 54 Stunden ist 1965 von Grünenthal als Monocortin S[®] sowie als Monocortin[®] in den Markt eingeführt worden.¹⁰³⁷ Im Vergleich zu bereits vermarkteten Glucocorticoiden brachte das Paramethason keinen nennenswerten Fortschritt mit sich. Es ist weltweit nur noch in Mexiko im Handel erhältlich und muss als Scheininnovation bezeichnet werden.

Flucortolon

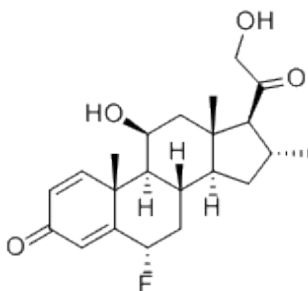


Abbildung A.3.23: Strukturformel Flucortolon

Flucortolon unterscheidet sich chemisch von Paramethason durch das Fehlen einer Hydroxyfunktion in Position 17. Es wird dermal, systemisch, inhalativ und auch als Rhino-

¹⁰³⁴ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a und Marketing-Plan Decortin / Decortin-H von Dr. Brombach (1983) MA L10/426a.

¹⁰³⁵ Vgl. Fachinformation Candio-Hermal[®] Plus Paste, Almirall Hermal GmbH (2015), 1-2 sowie Fachinformation Decoderm[®] Creme, Almirall Hermal GmbH (2014), 2.

¹⁰³⁶ Paramethason trägt den Fluorsubstituenten in Position C(6) statt C(9).

¹⁰³⁷ Vgl. SITTIG (1988), 1163.

logikum verwendet und wurde unter dem Fertigarzneimittelnamen Syracort® von Beiersdorf und als Ultrasalon® von Schering ab 1967 vermarktet.¹⁰³⁸

Flucortolon wird oral zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sowie Asthma angewendet. Es wird rasch resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel bereits nach 1,4 Stunden auftreten.¹⁰³⁹

Topisch werden Derivate der Muttersubstanz angewendet. Es handelt sich hierbei um Flucortolon-21-hexanoat bzw. Flucortoloncaproat¹⁰⁴⁰ sowie um Flucortolon-21-pivalat. Das Pivalat wird beispielsweise in Zäpfchen oder Rektalcremes bei Hämorrhoidalalleiden und nicht-infektiöser Proktitis verwendet. Es ist ebenfalls häufig in Kombinationen mit Lidocain zur Schmerzstillung erhältlich.¹⁰⁴¹ Als halogeniertes Glucocorticoid gehört Flucortolon zu den stark wirksamen topischen Glucocorticoiden.

Diflucortolon

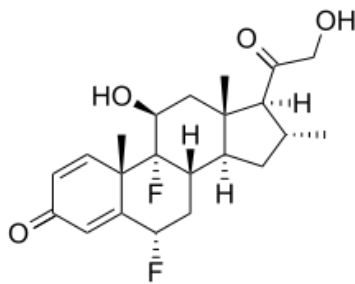


Abbildung A.3.24: Strukturformel Diflucortolon

Um ein fluoriertes Derivat des Flucortolon und somit ein doppeltfluoriertes Glucocorticoid handelt es sich bei Diflucortolon, das als Ultralan® von Schering sowie als Temex® von Roche in der Roten Liste von 1977/78 erstmals Erwähnung findet. Diflucortolon wird, meist in Form seines Prodrugs Diflucortolon-21-valerat äußerlich angewendet und ist in Form von Cremes und Salben zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen erhältlich. Es wird den stark wirksamen Glucocorticoiden zugeordnet. Das Prodrug unterliegt einer Esterspaltung in der Haut, sodass die aktive Wirkform Diflucortolon entsteht, die in die Hornhaut und in die tieferliegenden Hautschichten eindringt.¹⁰⁴²

¹⁰³⁸ Vgl. SITTIG (1988), 673.

¹⁰³⁹ Vgl. ROHATAGI / TÄUBER / RICHTER / DERENDORF (1996), 311-314 sowie TÄUBER / HAACK / NIEUWEBOER / KLOSS / VECSEI / WENDT (1984), 48-55.

¹⁰⁴⁰ Dies war zunächst der wirksame Bestandteil in Ultralan®.

¹⁰⁴¹ Vgl. Fachinformation Doloproct® 1 mg + 40 mg Zäpfchen, Jenapharma GmbH & Co. KG (2015), 1.

¹⁰⁴² Vgl. Fachinformation Nerisona® 0,1% Creme, Jenapharm GmbH & Co. KG (2015), 1-2 und MÜTZEL (1976), 1487 sowie TÄUBER / TODA (1976), 1484.

Flumetason

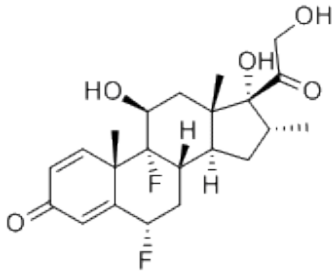


Abbildung A.3.25: Strukturformel Flumetason

Als Abkömmling des Flucortolons kann ebenfalls Flumetason bezeichnet werden. Es unterscheidet sich von diesem in einem zusätzlichen Fluorsubstituenten in Position C(9) und einer Hydroxyfunktion in C(17) und erlangte zwei Jahre später, 1969, Marktreife. Es wird als Pivalat bei entzündlichen Hauterkrankungen topisch angewendet und zählt zu den mittelstarken Glucocorticoiden. Es ist ebenfalls als Kombinationspräparat mit Salicylsäure verfügbar, wenn eine keratolytische Wirkung erwünscht ist.¹⁰⁴³

Ulobetasol/Halobetasol

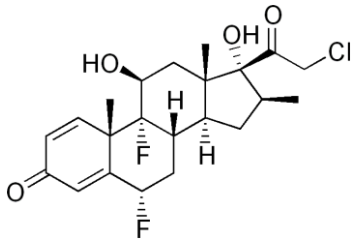


Abbildung A.3.26: Strukturformel Ulobetasol

Halobetasol kann als Derivat des Flumetasons oder des Betamethasons angesehen werden. Es unterscheidet sich von Flumetason in seinem Substituenten an Position C(17) sowie in der Stellung des Methylsubstituenten, im Vergleich zu Betamethason besitzt Halobetasol ein Fluoridatom in Position 6 α .¹⁰⁴⁴

Es ist 1976 von Ciby-Geigy synthetisiert und als Miracorten[®] Creme bei Psoriasis angewendet worden.¹⁰⁴⁵ Halobetasolpropionat oder auch Ulobetasolpropionat ist deutlich potenter als Clobetasolpropionat und gehören zu den potentesten Vertretern der stark wirksamen Glucocorticoide.¹⁰⁴⁶ Es ist in Deutschland nicht mehr im Handel.

¹⁰⁴³ Vgl. CARR / WIELAND (1967), 269-272.

¹⁰⁴⁴ Vgl. MENSING / KORSUKEWITZ / YAWALKAR (1991), 1149-1152 sowie BLUM / YAWALKAR (1991), 1153-1156.

¹⁰⁴⁵ Vgl. LODER / GIBSON / YAWALKAR / WHITE (1992), 423.

¹⁰⁴⁶ Vgl. YAWALKAR / WIESENBERG-BOETTCHER / GIBSON / SISKIN / PIGNANT (1991), 1137-1144 SOWIE SCHWICKER / DINKEL / ANTUNES (1992), 127-128 sowie WATSON / KALB / FREER / KROCHMAL (1990), 107-111.

Diflorason

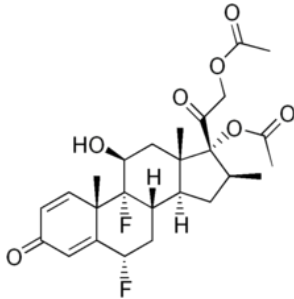


Abbildung A.3.27: Strukturformel von Diflorason-17,21-diacetat

Ebenso wie Ulobetasol ist auch Diflorason ein zweifach fluoriertes stark wirksames topisches Glucocorticoid. Dieses doppelt veresterte Derivat ist seit 1982 im Handel erhältlich¹⁰⁴⁷. Obwohl Diflorason anderen topischen Glucocorticoiden wie beispielsweise Fluocinonid oder Betamethason-17-valerat in seiner Wirksamkeit überlegen ist, kann es doch nur als Scheininnovation bezeichnet werden, da es dem bereits auf dem Markt erhältlichen Clobetasol unterlegen ist.¹⁰⁴⁸

Fluticason

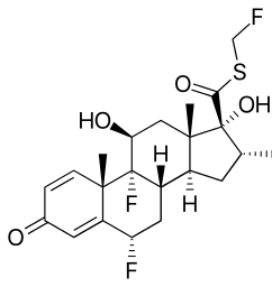


Abbildung A.3.28: Strukturformel von Fluticason

Fluticason ist ein dreifach fluoriertes Glucocorticoid mit einer sehr hohen Affinität zum Rezeptor, das 1992 auf den deutschen Markt eingeführt wurde. Es wird, wie zahlreiche andere topische Glucocorticoide, dermal, inhalativ und als Rhinologikum verwendet, wobei Fluticason-17-propionat der eigentlich verwendete Arzneistoff ist.

Dermal angewendet findet Fluticasonpropionat in Konzentrationen von 0,5% Anwendung. Es gehört zu den stark wirksamen topischen Glucocorticoiden der Gruppe III, wobei seine Wirksamkeit mit derjenigen von Betamethasonvalerat vergleichbar ist.¹⁰⁴⁹

¹⁰⁴⁷ Diflorason ist 1982 als Florone[®] Creme von Basotherm erstmals in Deutschland vermarktet worden.

¹⁰⁴⁸ Vgl. BLUEFARB / HOWARD / LEIBSOHN / SCHLAGEL / WEXLER (1976), 454-461 sowie Fachinformation Florone[®] crinale 0,01% Lösung zur Anwendung auf der Haut, Galderma Laboratorium GmbH (2007), 1.

¹⁰⁴⁹ Vgl. Fachinformation Flutivate[®] Creme, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2014), 1-3 sowie CHU / MUNN (1995), 131-133.

Inhalativ appliziertes Fluticason ist bei Asthma und COPD indiziert.¹⁰⁵⁰ Ebenso wie Budesonid und Ciclesonid ist auch Fluticason nahezu ausschließlich lokal wirksam, da aufgrund einer oralen Bioverfügbarkeit von annähernd null keine systemischen Nebenwirkungen entstehen. Diese ist einem starken Metabolismus zu verdanken, dem der verschluckte Anteil unterliegt und bei dem das 17 β -Carboxyderivat als nicht aktiver Metabolit entsteht.¹⁰⁵¹

In vitro hat Fluticason im niedrigen Konzentrationsbereich die höchste Rezeptoraffinität. Bei höheren Konzentrationen hingegen sind die Rezeptoraffinitäten von Budesonid und Fluticason gleich, wobei Fluticason jedoch aufgrund der hohen Lipophilie länger am Glucocorticoidrezeptor verweilt. Zudem hat Fluticason im Vergleich zu Budesonid eine größere metabolische Stabilität, sodass es länger in der Lunge wirkt (9 Stunden vs. 4 Stunden).¹⁰⁵² Aus diesen Gründen muss Fluticason als dem Budesonid überlegener Arzneistoff in der Therapie des Asthma bronchiale und der COPD bezeichnet werden. Es ist eine weitere Schrittinno-

1997 schließlich ist Fluticason auch in Form einer Suspension zur nasalen Anwendung bei saisonaler allergischer Rhinitis in den Markt eingeführt worden.¹⁰⁵³ Auch für dieses Indikationsgebiet bot sich das Fluticason aufgrund seiner geringen systemischen Nebenwirkungen an.¹⁰⁵⁴

Halometason

Halometason ist ein trihalogeniertes, stark wirksames Glucocorticoid. Es wurde 1986 von Zyma als Sicorten[®] eingeführt und wird seither ausschließlich topisch angewendet.¹⁰⁵⁵ Es ist in Form von Creme und Salbe zur Behandlung der Psoriasis im Handel erhältlich.¹⁰⁵⁶

¹⁰⁵⁰ Vgl. CALVERLEY / ANDERSON / CELLI / FERGUSON / JENKINS / JONES / YATES / VESTBO (2007), 775 sowie CALVERLEY / PAUWELS / VESTBO / JONES / PRIDE / GULSVIK / ANDERSON / MADEN (2003), 449-456, PAGGIARO / DAHLE / BAKRAN / FRITH / HOLLINGWORTH / EFTHIMIOU (1998), 773 und BURGE / CALVERLEY / JONES / SPENCER / ANDERSON / MASLEN (2000), 1297 sowie OLIVIERI / CHETTA / DEL DONNO / BERTORELLI / CASALINI / PESCI / TESTI / FORESI (1997), 1864-1871.

¹⁰⁵¹ Vgl. HARDING (1990), 25-29 und MÖLLMANN / WAGNER / MEIBOHM / HOCHHAUS / BARTH / STÖCKMANN / KRIEG / WEISSER / FALCOZ / DERENDORF (1998), 459-467.

¹⁰⁵² Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass ebenfalls Kombinationspräparate mit Fluticason und Salmeterol sowie Fluticason und Vilanterol im Handel erhältlich sind. Siehe ergänzend Fachinformation atmadisc[®] Dossier-Aerosol, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2016) und Fachinformation Relvar[®] Ellipta[®], Glaxo Group Limited (2015).

¹⁰⁵³ Vgl. FOKKENS / JOGI / REINARTZ / SIDORENKO / SITKAUSKIENE / VAN OEINE / FARIS / ELLSWORTH / CALDWELL (2007), 1078-1080.

¹⁰⁵⁴ Vgl. CRIM / PIERRE / DALEY-YATES (2001), 1339-1340 sowie Fachinformation AVAMYS[®], Glaxo Group Ltd. (2015), 5-6 und Fachinformation Flutide[®] Nasal, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2014), 3.

¹⁰⁵⁵ Vgl. VON BRUCHHAUSEN / DANNHARDT / EBEL / FRAHM / HACKENTHAL / HÄNSEL / HOLZGRABE / KELLER / NÜRNBERG / RIMPLER / SCHNEIDER / SURMANN / WOLF / WURM (1993), 404-405..

Fluocortin

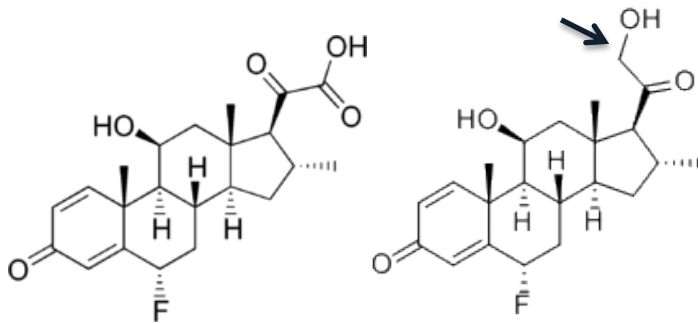


Abbildung A.3.29:: Strukturformel Fluocortin (links) im Vergleich zur Strukturformel von Fluocortolon (rechts)

Fluocortin leitet sich strukturell von Fluocortolon ab und besitzt anders als dieses eine zusätzliche Ketogruppe. Unter der Bezeichnung Vaspit[®] ist dieses topisch anwendbare Glucocorticoid erstmals 1977 von Schering in Westdeutschland eingeführt worden.¹⁰⁵⁷ Fluocortin gehört zu den schwach wirksamen lokalen Glucocorticoiden und wurde in Form von Creme äußerlich angewendet. Neben dieser Applikationsart fand es zudem als intranasales Glucocorticoid Anwendung bei allergischer Rhinitis.¹⁰⁵⁸ In klinischen Studien jedoch war Fluocortin dem Prednicarbat hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen unterlegen.¹⁰⁵⁹ Dies mag eine Begründung dafür sein, weshalb es seit 2004 in Deutschland nicht mehr im Handel erhältlich ist. Fluocortin muss den Scheininnovationen zugeordnet werden.

A.3.2.3 Methylprednisolon

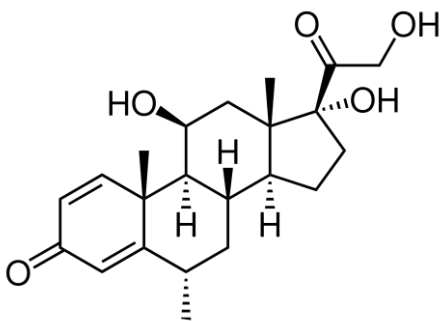


Abbildung A.3.30: Strukturformel von Methylprednisolon

Methylprednisolon kann als Derivat des Prednisolons sowie des Prednisons aufgefasst werden. Es ist der erste Vertreter unter den Glucocorticoiden, der sich durch eine Methyl-

¹⁰⁵⁶ Vgl. GALBIATI / BONFACINI / CANDIANI (1983), 31-33.

¹⁰⁵⁷ Vgl. SITTIG (1988), 671-672.

¹⁰⁵⁸ Vgl. ORGEL / MELTZER / BIERMAN / BRONSKY / CONNELL / LIEBERMAN / NATHAN / PEARLMAN / PENCE / SLAVIN (1991), 257-264, sowie BRUCHHAUSEN, F. / EBEL, S. / HACKENTHAL, E. / DANNHARDT, G. / FRAHM, A.W. / HOLZGRABE, U. / KELLER, K. / NÜRNBERG, E. / RIMPLER, H. / SCHNEIDER, G. / SURMANN, P. / WOLF, H.U. / WURM, G. (1993), 250, ARBESMAN / BERNSTEIN / BIERMAN / BOCLES / KATZ / LIEBERMAN / MALTUCCI / MELTZER / MIDDLETON / NOYES / PEARLMAN / PENCE / SLAVIN / SPECTOR (1983), 597-603 und ALIAGA / RODRIGUEZ / ARMIJO / BRAVO / AVILA / MASCARO / FERRANDO / DEL RIO / LOZANO / BALAGUER (1996), 131-132.

¹⁰⁵⁹ Vgl. GA DE TIEDRA / MERCADAL / LOZANO (2012), 193-208.

Gruppe in Position 6 des Grundgerüsts auszeichnet. Im Vergleich zu Prednison ist Methylprednisolon außerdem in Position 11 hydroxyliert. Diese Substanz wurde unter dem Fertigarzneimittelnamen Medrol[®] von Upjohn erstmals 1957 in den USA eingeführt, in der Roten Liste wird es erst sechs Jahre später, 1963, erstmals erwähnt. Hoechst brachte dieses Arzneimittel mit dem Fertigarzneimittelnamen Urbason[®] auf den deutschen Markt, für das es eine Lizenz von Upjohn erhalten hatte.¹⁰⁶⁰ Methylprednisolon ist ein Corticoosteroid, das sich in seinen Indikationsgebieten von anderen Glucocorticoiden unterscheidet. Neben der Anwendung bei Rheumatoider Arthritis und allergischen Erkrankungen wurde es auch zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewandt.¹⁰⁶¹

Am 1. Mai 1975 ergänzte Hoechst seine Produktpalette um ein weiteres Methylprednisolonhaltiges Präparat. Es handelte sich hierbei um Urbason[®] solubile forte, einem zur Injektion bestimmtem Präparat, das die ungewöhnlich große Menge von 1 g des Wirkstoffes enthält.¹⁰⁶² Heute ist Methylprednisolon in Form von Tabletten im Handel. Nach oraler Applikation wird der Ester schnell zum freien Methylprednisolon umgewandelt, sodass maximale Serumkonzentrationen innerhalb von 1,5 Stunden erreicht werden. Die Bioverfügbarkeit ist für ein orales Glucocorticoid mit 89% hoch. Methylprednisolon verhält sich in Bezug auf seine Eiweißbindung, die 77% beträgt, ungewöhnlich, da es ausschließlich an Albumin und nicht an Transkortin bindet.¹⁰⁶³

Ebenso wie andere Glucocorticoide ist auch Methylprednisolon in Form von Estern auf dem Markt. Es handelt sich hierbei um das ebenfalls systemisch wirksame Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat und das topische Methylprednisolonaceponat.

Methylprednisolonaceponat, auch als Methylprednisolon-17-propionat-21-acetat bezeichnet, ist zur topischen Anwendung bei Ekzemen bestimmt. Es wird in Epidermis und Dermis zu 6 α -Methylprednisolon-17-propionat hydrolysiert, das stärker an den Rezeptor bindet und die eigentliche Wirkform darstellt.¹⁰⁶⁴ Ebenfalls einer Metabolisierung unterliegt Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat. Es ist als Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung im Handel. Die Halbwertszeit seines Esters liegt bei 1,93 Stunden, die Biover-

¹⁰⁶⁰ Vgl. Fortecortin Schreiben 25/29 vom 16. Februar 1959 MA L10/214d, Prospekt der Farbwerke Hoechst AG zu Hydrocortison Hoechst MA L10/188 und SITTIG (1988), 998-999.

¹⁰⁶¹ Vgl. SCRIBINE (1999), 244-245.

¹⁰⁶² Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

¹⁰⁶³ Vgl. SZEFLER / EBLING / GEORGITIS / JUSKO (1986), 323-329 sowie Fachinformation Urbason[®] 4 mg/8 mg/16 mg/ 40mg Tabletten, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015), 4-5 sowie ANTAL / WRIGHT / GILLESPIE / ALBERT (1983), 561-576.

¹⁰⁶⁴ Vgl. Advantan[®] 0,1% Creme, Jenapharm GmbH & Co. KG (2014), 1-2.

fügarkeit beträgt 82%. In seinen übrigen pharmakokinetischen Daten stimmt es mit dem Hauptmetaboliten überein.¹⁰⁶⁵

Im Vergleich zum Prednisolon zeigt Methylprednisolon keine mineralcorticoide Wirkung und stärkere Wirksamkeit. Es könnte somit im Vergleich zu diesem als Schrittinovation bezeichnet werden. Allerdings war zum Zeitpunkt seines Markteintrittes bereits Dexamethason als ihm überlegenes, stärker wirksames Glucocorticoid erhältlich, sodass Methylprednisolon letztlich nur als Scheininnovation bezeichnet werden kann.

Fluprednisolon

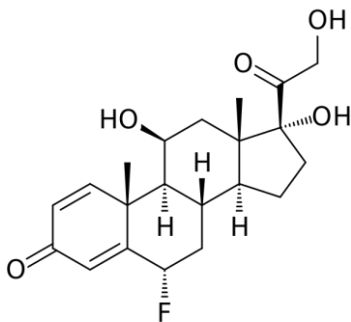


Abbildung A.3.31: Strukturformel Fluprednisolon

In Deutschland wurde Fluprednisolon 1973 von Hoechst unter dem Fertigarzneimittelnamen Isopredon[®] eingeführt. Es ist gegenwärtig nicht mehr im Handel.

Cloprednol

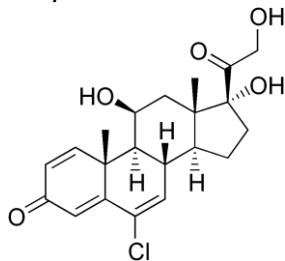


Abbildung A.3.32: Strukturformel von Cloprednol (links)

Ebenso wie bei Fluprednisolon führte auch bei Cloprednol eine Halogenierung in Position 6, hier mit einem Chloratom, zu einer Wirkungsverstärkung.

Erstmals in Deutschland eingeführt wurde diese Substanz als Syntestan[®] von Syntey.¹⁰⁶⁶ Cloprednol ist indiziert bei Bronchialasthma und Polyarthrit und wird in Form von Tabletten zur systemischen Behandlung verwendet. Cloprednol bindet zu 74-94% an Plasmaproteine

¹⁰⁶⁵ Vgl. Fachinformation Urbason[®] soluble 16 mg Urbason[®] soluble 32 mg, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015), 4.

¹⁰⁶⁶ Vgl. SITTIG (1988), 376.

und wird mit einer Halbwertszeit von 1,86 Stunden eliminiert.¹⁰⁶⁷ Seine antiinflammatorische Potenz ist in etwa doppelt so groß wie die von Prednisolon¹⁰⁶⁸ Cloprednol ist weltweit nur noch in einem Land im Handel: in Deutschland.¹⁰⁶⁹

Fluorometholon

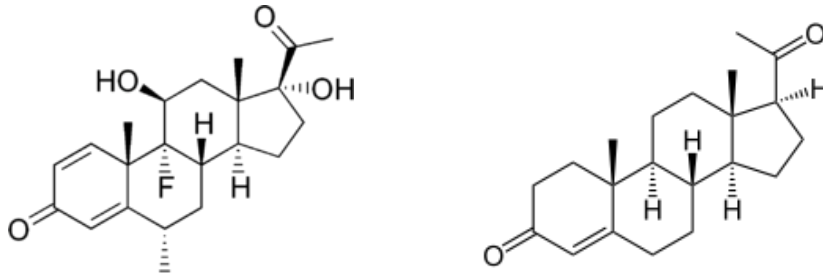


Abbildung A.3.33: Vergleich der Strukturformeln von Fluorometholon (links) und Progesteron (rechts)

Fluorometholon ist ein in C(9) fluoriertes Derivat des Methylprednisolons. Es unterscheidet sich von anderen Glucocorticoiden darin, dass kein Hydroxy-Rest in Position C21 vorhanden ist und es somit eine Progesteron-ähnliche Struktur aufweist. Durch die 21-Desoxy-Struktur kann die Verbindung in der Leber besser abgebaut werden. Fluorometholon, das 1975¹⁰⁷⁰ von Pharm-Allergan als Efflumidex zur Behandlung nicht bakterieller oder allergischer Entzündungen des vorderen Augenabschnittes eingeführt wurde, ist in etwa 20 - 40mal stärker lokal wirksam als Hydrocortison.¹⁰⁷¹ „Im Gegensatz zu anderen in der Ophthalmologie angewandten Glucocorticoiden erhöht Fluorometholon aufgrund seiner strukturellen Verwandtschaft zu Progesteron den intraokularen Druck nur selten und dann in geringerem Ausmaß.“¹⁰⁷² Es kann somit als Schrittinnovation bezeichnet werden.

Prednicarbat

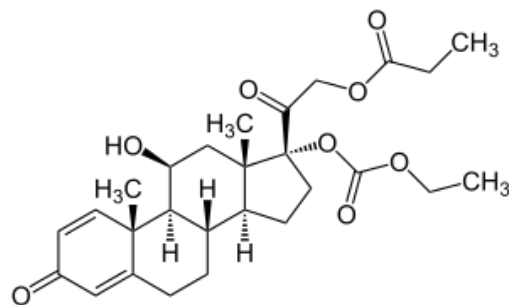


Abbildung A.3.34: Strukturformel von Prednicarbat-17-ethylcarbonat-21-propionat

¹⁰⁶⁷ Vgl. MROSCZAK / RUNKEL / STRAND / TOMLINSON / FRATIS / SEGRE (1978), 920-923 sowie LEGLER (1988), 173-175 und MÖLLMANN / HOCHHAUS / ROHATAGI / BARTH / DERENDORF / KRIEG / WEISSER / MÖLLMANN (1996), 1-5.

¹⁰⁶⁸ Vgl. ORTEGA / RODRIGUEZ / STRAND / BESSLER / SEGRE (1976), 122-128.

¹⁰⁶⁹ Vgl. QuintilesIMSTM.

¹⁰⁷⁰ Aufgrund der Eintragung in der Roten Liste muss man jedoch davon ausgehen, dass dieses Präparat erst ab 1977/78 in Deutschland vermarktet wurde.

¹⁰⁷¹ Vgl. Fachinformation Fluoropos[®], Ursapharm (2014), 1-2 sowie SITTIG (1988), 675.

¹⁰⁷² Vgl. Fachinformation Efflumidex[®] 1 mg/ml Augentropfensuspension, Allergan Pharmaceuticals Ireland (2005), 2.

Ebenso wie beispielsweise Methylprednisolon ist auch Prednicarbat ein nicht fluoriertes Glucocorticoid. Es wird seit der Einführung von Dermatop® im Jahre 1986 dermal in Form des Prodrugs Prednicarbat-17-ethylcarbonat-21-propionat verwendet. Dies wird in der Haut zu Prednisolon-17-ethylcarbonat metabolisiert, dessen Rezeptoraffinität 8,3 mal höher als die der Muttersubstanz Prednicarbat-17-ethylcarbonat-21-propionat und in etwa so hoch wie die Dexamethason ist.¹⁰⁷³ Als stark wirksames Corticoid findet Prednicarbat Anwendung bei entzündlichen Hauterkrankungen. Da es systemisch nicht verfügbar ist und die physiologische Cortisolsekretion nicht beeinflusst, ist die Substanz trotz starker Wirksamkeit gut verträglich. Atrophien der Haut treten nur selten auf, sodass es auch zur Langzeitanwendung geeignet ist.¹⁰⁷⁴ Aufgrund des außerordentlich positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist Prednicarbat anderen stark wirksamen Substanzen gegenüber überlegen und muss den Schrittinnovationen zugeordnet werden.¹⁰⁷⁵

Loteprednol

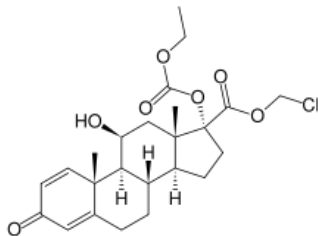


Abbildung A.3.35: Loteprednol

Um ein weiteres nicht halogeniertes Glucocorticoid handelt es sich bei Loteprednol, das 2004 die Zulassung in Deutschland erhalten hat, wo es seither als Lotemax®¹⁰⁷⁶ vermarktet wird. Loteprednol ist indiziert zur „Behandlung postoperativer Entzündungen nach chirurgischen Eingriffen am Auge.“ Dass es den Augeninnendruck weniger stark als Prednisolonacetat erhöht und systemisch keine Wirkung entfaltet, ist ein großer Vorteil dieser Substanz.¹⁰⁷⁷ Neben der bereits erwähnten Indikation konnte die Wirksamkeit Loteprednols ebenfalls bei Konjunktivitis einschließlich allergischer Konjunktivitis nachgewiesen werden.¹⁰⁷⁸

¹⁰⁷³ Vgl. BARTH / LEHR / DERENDORF / MÖLLMANN / HÖHLER / HOCHHAUS (1993), 179 UND Fachinformation Dermatop®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2014), 2.

¹⁰⁷⁴ Vgl. SPENCER / WAGSTATT (1998), 61-86 sowie GUPTA / CHOW (2004), 244-249.

¹⁰⁷⁵ Vgl. LANGE / GYSLER / BADER / KLEUSER / KORTING / SCHÄFER-KORTING (1997), 1744.

¹⁰⁷⁶ In den USA hingegen wird Loteprednol nicht von Dr. Gerhard Mann, sondern von Bausch und Lomb vermarktet.

¹⁰⁷⁷ Vgl. Fachinformation Lotemax®, Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH (2012), 1-3 sowie FRIEDLAENDER / HOWES (1997), 455-464.

¹⁰⁷⁸ Vgl. DELL / SHULMAN / LOWRY / HOWES (1997), 791.

Loteprednol ist stark wirksam und hat eine Rezeptorbindungsaffinität, die 4,3-mal höher ist als die von Dexamethason.¹⁰⁷⁹ Wie andere Substanzen auch wurde der Wirkstoff mit dem Ziel entwickelt, einem schnellen Metabolismus zu unterliegen, aus dem inaktive nicht toxische Metabolite hervorgehen.¹⁰⁸⁰

A.3.2.4 Deflazacort

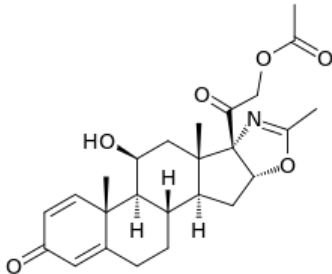


Abbildung A.3.36: Strukturformel von Deflazacort

Das Oxazolin-Derivat des Prednisolons ist 1969 eingeführt worden. Es ist in Form seines Acetates im Handel erhältlich und somit ein Prodrug, das zu 21-Desacetyldeflazacort metabolisiert wird. Deflazacort ist weniger potent als Prednison, seine therapeutische Potenz beträgt nur 83% dessen.¹⁰⁸¹ Die Resorption des Deflazacorts aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgt schnell. Maximale Plasmaspiegel werden somit nach 0,96 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit ist mit 68% vergleichsweise gering.¹⁰⁸²

Obwohl Deflazacort schwächer wirksam ist als Prednisolon, so scheint es doch besser verträglich zu sein als viele andere orale Glucocorticoide. Im Vergleich zu Methylprednisolon verursacht Deflazacort weniger Cushing-Syndrom, im Vergleich zu Prednison soll die Gefahr der Osteoporoseentwicklung bei Langzeitgebrauch geringer sein.¹⁰⁸³

¹⁰⁷⁹ Vgl. DRUZGALA / HOCHHAUS / BODOR (1991), 149-154 SOWIE HOWES / BARU / VERED / NEUMANN (2009), 289-293.

¹⁰⁸⁰ Vgl. NOBLE / GOA (1998), 329-339.

¹⁰⁸¹ Vgl. GRAY / DOHERTY / GALLOWAY / COULTON / KANIS / DE BROE (1991), 295 sowie MAZZUCCONI / MALAGNINO / DE LAURENTIS / CRISCUOLO (1980), 538.

¹⁰⁸² Vgl. SCHIATTI / SELVA / BARONE / RESTELLI / GLÄSER (1980), 1543-1549 sowie MÖLLMANN / HOCHHAUS / ROHATAGI / BARTH / DERENDORF (1995), 1096 -1100 und MARKHAM / BRYSON (1995), 332-333.

¹⁰⁸³ Vgl. FERRARIS / DAY / GUTMAN / GRANILLO / RAMIREZ / RUIZ / PASQUALINI (1992), 813 sowie BONIFATI / RUZZA / BERARDINELLI / GORNI / ORCESI / LANZI / ANGELINI (2000), 1344-1347 sowie GENNARL / IMBIMBO (1985), 592-593 und LOFTUS / ALLEN / HESP / DAVID / REID / WRIGHT / GREEN / REEVE / ANSELL / WOO (1991), 428 – 436.

A.3.3 Hydrocortison

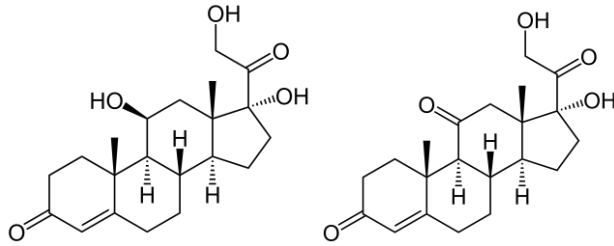


Abbildung A.3.37: Vergleich der Strukturformeln von Hydrocortison (links) und Prednisolon (rechts)

Erstmals auf den deutschen Markt gebracht wurde Hydrocortison als Arzneimittel von Schering in zwei Darreichungsformen, als Tabletten namens Scheroson[®] und als Scheroson F[®]-Salbe die zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Dermatosen indiziert war. Neben der aktiven Substanz Hydrocortisonacetat enthielt diese Salbe außerdem einen antibakteriellen Wirkstoff, Hexachlordioxydiphenylmethan, der auch als Hexachlorophen bekannt ist.¹⁰⁸⁴ Heute wird Hydrocortisonacetat hauptsächlich in der Monotherapie bei entzündlichen Hauterkrankungen angewandt. Es zählt zu den schwach wirksamen topischen Glucocorticoiden. Hydrocortisonacetat penetriert rasch durch die Haut, systemische Wirkungen werden jedoch nicht erzielt. Das Penetrationsvermögen ist zusätzlich zu den Eigenschaften des Wirkstoffes vom Zustand der Haut, dem Applikationsort und den Eigenschaften des Vehikels abhängig.¹⁰⁸⁵

In Augensalben ist Hydrocortisonacetat in Dosierungen von 1% und 2,5% zur Therapie von „allergischen, nicht infektiösen, entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut, des vorderen Augenabschnittes und der Augenlider“ erhältlich. Da Hydrocortisonacetat nur schlecht löslich ist, liegt es in den Augentropfen als Suspension vor. Der Penetrationsgrad ist weniger vom Wirkstoff, als vielmehr vom Zustand des Auges abhängig.¹⁰⁸⁶ Hauptsächlich Indikation unterschiedlicher Hydrocortisonderivate wie Hydrocortison-21-acetat, Hydrocortison-17-butytrat, Hydrocortison-17-butytrat-21-propionat sowie Hydrocortison-17-propionat-21-acetat ist die Behandlung entzündlicher Hauterscheinungen. Hydrocortison-21-hydrogensuccinat hingegen wird systemisch verwendet und ist zur dermalen Applikation hingegen nicht geeignet.

¹⁰⁸⁴ Vgl. FROMM (1956), 472.

¹⁰⁸⁵ Vgl. Fachinformation Heumann 1% Creme, Heumann Pharma (2015), 1-2.

¹⁰⁸⁶ Vgl. Fachinformation Hydrocortison-POS[®] N1%, Ursapharma (2014), 1.

Hydrocortison-17-butytrat

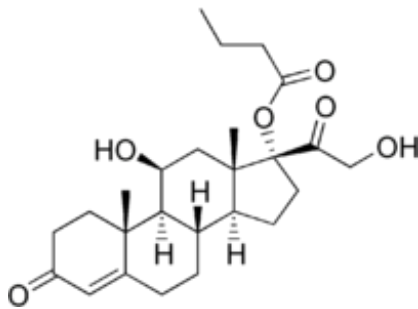


Abbildung A.3.38: Strukturformel von Hydrocortison-17-butytrat

Der Wirkstoff Hydrocortison-17-butytrat, der in den späten 1960er Jahren entwickelt wurde, wird dermal zur "symptomatischen Behandlung von Hauterkrankungen (...) z.B. bei akute(n) bis subakute(n) Formen des allergischen oder irritativ-toxischen Ekzems sowie des atopischen Ekzems und akute(n) bis subakute(n) Läsionen der Psoriasis"¹⁰⁸⁷ verwendet.¹⁰⁸⁸ Es wird nach Niedner der Klasse II der topischen Glucocorticoide zugeteilt und ist ein Vertreter der mittelstarken Corticoide. Es wirkt stärker antiphlogistisch als Hydrocortison selbst.¹⁰⁸⁹ Seine Wirkung entfaltet es im Stratum corneum und in der Epidermis. Es ist zur Anwendung bei Kindern geeignet, da im Vergleich zu fluoridierten Corticoiden lokale Hautschäden weniger stark ausgeprägt sind, da die Epidermopoese und Bindegewebsproliferation weniger stark auftritt.¹⁰⁹⁰

Hydrocortison-17-butytrat zeigt gute Effizienz bei geringen Nebenwirkungen. In der Behandlung der atopischen Dermatitis ist es dem Hydrocortison-21-acetat überlegen, aber ebenso effektiv wie Triamcinolonacetonid. Bei Psoriasis angewandt, konnte es bessere Behandlungsergebnisse erzielen als Hydrocortisonacetat und Triamcinolonacetonid.¹⁰⁹¹

Weitere Derivate des Hydrocortisons sind Hydrocortisonbutytrat und Hydrocortisonaceponat, die ebenfalls lokal angewendet werden. Beide Substanzen sind Ester des Hydrocortisons. Während Hydrocortisonbutytrat auch als Hydrocortison-17butytrat-21-propionat bezeichnet werden kann, so handelt es sich bei Hydrocortisonaceponat um Hydrocortison-17-propionat-21-acetat. Beide Wirkstoffe finden bis heute Einsatz in der Behandlung von Ekzemen, Dermatitisen und Psoriasis.¹⁰⁹²

¹⁰⁸⁷ Vgl. Fachinformation Alfason[®], Astellas (2014), 1.

¹⁰⁸⁸ Vgl. KORSTANJE / DIJKMAN (1992), 435.

¹⁰⁸⁹ Vgl. Fachinformation Alfason[®], Astellas (2014), 2.

¹⁰⁹⁰ Vgl. Fachinformation Laticort[®] Creme 0,1%, Laticort[®] Salbe 0,1%, Almirall Hermal GmbH, 2.

¹⁰⁹¹ Vgl. PIÉRARD (2006), 128-130 sowie YASUDA (1976), 221-229.

¹⁰⁹² Vgl. MURAMATSU / TANAKA / OTOMO / AIHARA / KURIYAMA (1985), 143-150 sowie Fachinformation Retef AP 0,127 %, Dolorgiet GmbH & Co. KG (2015), 1-3.

Hydrocortison-21-hydrogensuccinat

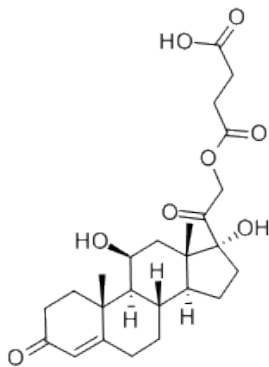


Abbildung A.3.39: Strukturformel von Hydrocortison-21-hydrogensuccinat

Anders als die bisher besprochenen Vertreter des Hydrocortisons kommt Hydrogensuccinat ausschließlich parenteral zur Anwendung und entfaltet seine Wirkung systemisch. Es ist als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung erhältlich und bei schweren akuten Schockzuständen indiziert. Eine intramuskuläre Applikation findet nur in Ausnahmefällen statt.¹⁰⁹³ Hydrocortison-21-hydrogensuccinat gehört zu den kurzwirksamen Glucocorticoiden mit einer Halbwertszeit von 8 bis 12 Stunden. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb der ersten Stunde erreicht. Aktive Metaboliten entstehen nach Verstoffwechslung in der Leber nicht, weshalb die Substanz bei Notfällen gut steuerbar ist.¹⁰⁹⁴

In Form von Tabletten wird Hydrocortison-21-hydrogensuccinat zur Substitutionstherapie bei primärer¹⁰⁹⁵ und sekundärer¹⁰⁹⁶ Nebennierenrinden-Insuffizienz, sowie als Hemmtherapie bei Adrenogenitalem Syndrom (AGS) angewandt. Nach oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach einer Stunde erreicht. Seine Bioverfügbarkeit beträgt im Mittel 96%. Die Substanz bindet zu 90% an Eiweiße, dabei hauptsächlich an Transkortin. In der Leber findet eine Metabolisierung zu den inaktiven Metaboliten Tetrahydrocortison, 6-Hydroxycortison, 11-Ketocortison und 20-Hydroxycortison statt. Die Wirkdauer beträgt 8 bis 12 Stunden, weshalb es den kurzwirksamen Glucocorticoiden zugerechnet wird.¹⁰⁹⁷

¹⁰⁹³ Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass Hydrocortison-21-hydrogensuccinat ebenfalls subkutan verabreicht werden kann. Allerdings treten maximale Plasmaspiegel dann später auf. Vgl. hierzu HAHNER / BURGER-STRITT / ALLOLIO (2013), 147-154.

¹⁰⁹⁴ Vgl. SIMON / CASTINETTI / OULIAC / LESAVRE / BRUE / OLIVER (2010), 461-463 sowie Fachinformation Hydrocortison 100 mg / 250 mg / 500 mg, Pfizer Pharma GmbH (2014), 1-4.

¹⁰⁹⁵ Zur primären Nebenniereninsuffizienz zählen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Addison.

¹⁰⁹⁶ Z.B. Sheehan-Syndrom

¹⁰⁹⁷ Vgl. Fachinformation Hydrocortison 10 mg JENAPHARM® Tabletten, mibe GmbH Arzneimittel (2013), 1-2 sowie DERENDORF / MÖLLMANN / BARTH / MÖLLMANN / TUNN / KRIEG (1991), 473-476.

Hydrocortison zeigt einen rascheren Wirkungseintritt und eine stärkere Wirkung als Cortison.¹⁰⁹⁸ Dem Prednisolon gegenüber ist es jedoch nicht überlegen, weshalb es oral verwendet lediglich als Scheininnovation bezeichnet werden kann.

2.1.1 Medrysone

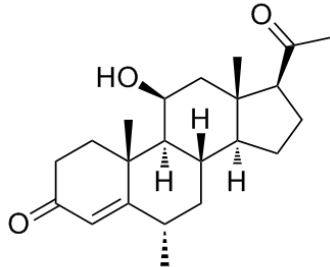


Abbildung A.3.40: Strukturformel Medrysone

Spectramedryn, ein Arzneimittel vermarktet von der Pharm-Allergan, ist 1974 auf den Markt gekommen und enthielt den Wirkstoff Medrysone. Diese Substanz, die chemisch ein Hydroxymethylpregesteron ist, weist anti-inflammatorische Eigenschaften auf und senkt den Augeninnendruck. Aus diesen Gründen wurde Medryson als Augentropfen zur Behandlung von atopischer Konjunktivitis und Keratoconjunktivits verwendet.¹⁰⁹⁹

2.1.2 Fludroxycortid/ Flurandrenolide/ Fluadrenolone

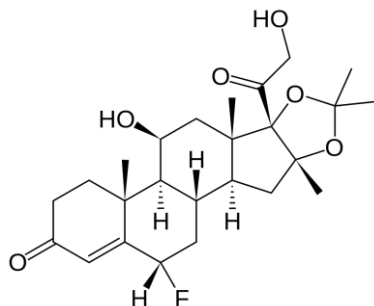


Abbildung A.3.41: Strukturformel von Fludroxycortide

Ebenso wie Hydrocortison weist auch Fludroxycortid keine Doppelbindung zwischen C(1) und C(2) auf. Es zeichnet sich ebenso wie Budesonid, Flucinonid oder auch Flunisolid durch Ketalisierung aus. Diese Substanz ist von Lilly zunächst 1962 als Haelan[®] in Großbritannien eingeführt worden, bevor es 1977/78 als Sermaka[®] auch in Deutschland Marktreife erlangte.¹¹⁰⁰ Die Datenlage zu diesem topischen Glucocorticoid ist äußerst unbefriedigend. Aus diesem Grund, und weil es heute in Deutschland nicht mehr verfügbar ist, muss man davon ausgehen, dass es sich allenfalls um eine Scheininnovation handelte.

¹⁰⁹⁸ Prospekt der Farbwerke Hoechst AG zu Hydrocortison Hoechst MA L10/188.

¹⁰⁹⁹ Vgl. BEDROSSIAN / ERIKSEN (1969), 184-191 sowie SPAETH (1966), 783-787 und RASTOGI / MATHUR / RAIZADA (1985), 295-297.

¹¹⁰⁰ Vgl. SITTIG (1988), 687.

Halcinonid

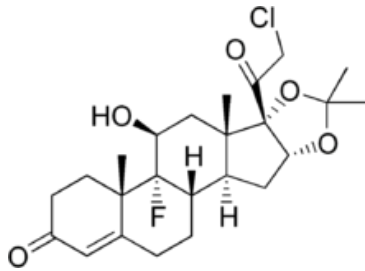


Abbildung A.3.42: Strukturformel Halcinonid

Um ein weiteres ketalisiertes Derivat des Cortisols handelt es sich bei Halcinonid. Dieses Glucocorticoid wurde erstmals unter dem Fertigarzneimittelname Halog[®] von von Heyden 1977 in Westdeutschland eingeführt. Bereits 1974 war es von Squibb unter derselben Bezeichnung in den USA und als Halciderm[®] in Großbritannien vermarktet worden.¹¹⁰¹ Halcinonid ist ein doppelt halogeniertes Glucocorticoid, das ausschließlich topisch verwendet wird und den mittel starken Glucocorticoiden zuzuordnen ist.¹¹⁰² Obwohl es dem Beta-methasonvalerat in der Behandlung der atopischen und ekzematösen Dermatitis überlegen war, so konnte es sich auf dem deutschen Markt nicht behaupten.¹¹⁰³

2.1.3 Tixocortol

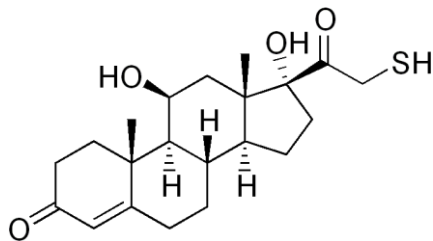


Abbildung A.3.43: Strukturformel Tixocortol

Tixocortol, das strukturell ein 21-Thio-Derivat des Hydrocortisons ist, besitzt eine der Muttersubstanz vergleichbare Aktivität. Der Wirkstoff in Deutschland keine Anwendung als Arzneimittel.¹¹⁰⁴ Es handelt sich hierbei vielmehr um eine Suchsubstanz für Kontaktallergien. Reagiert ein Patient positiv auf diese Substanz, so sollen Gruppe-A-Corticosteroide¹¹⁰⁵ in der

¹¹⁰¹ Vgl. SITTIG (1988), 749.

¹¹⁰² Vgl. BRUCHHAUSEN / EBEL / HACKENTHAL / DANNHARDT / FRAHM / HOLZGRABE / KELLER / NÜRNBERG / RIMPLER / SCHNEIDER / SURMANN / WOLF / WURM (1993), 401-402.

¹¹⁰³ Vgl. LEIBSOHN / BAGATELL (1974), 435-440.

¹¹⁰⁴ Vgl. LAROCHELLE / DU SOUICH / BOLTE / LELORIER / GOYER (1983), 343-350 sowie DAVIES / KELLET / SANIFORTH / TOROSSIAN / GROUHEL (1981), 453-459.

¹¹⁰⁵ Zu diesen zählen Clopreduol, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon, Prednisoloncoproat, Fludrocortison acetat, Prednisolonacetat

Therapie vermieden werden, aber auch Kreuzallergien mit Gruppe-D2-Corticosteroiden¹¹⁰⁶ sind möglich.

A.3.3 Andere Glucocorticoid-Derivate

16-Methylen-Prednisolon/Prednyliden

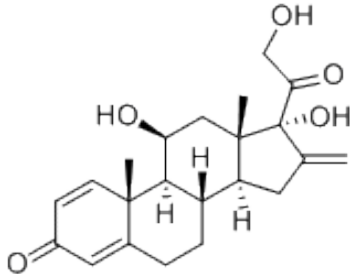


Abbildung A.3.44: Strukturformel Prednyliden

Um ein weiteres Glucocorticoid das sich durch eine Methylenstruktur in Position 16 von allen anderen Substanzen dieser Klasse unterscheidet, handelt es sich bei Prednyliden. Es ist zu Beginn der Glucocorticoidära, bereits 1962 eingeführt worden, und war mit dem Ziel entwickelt worden ein "hochwirksames Corticoid mit verminderten unerwünschten Begleiterscheinungen"¹¹⁰⁷ zu synthetisieren. Die Firma Merck vermarktete dieses Präparat, das von Schering einlizensiert worden war, unter dem Fertigarzneimittelnamen Decortilen[®] zunächst in Form von Tabletten.¹¹⁰⁸ Weitere Darreichungsformen kamen noch im selben Jahr mit Decortilen[®] soluble, einem wasserlöslichen Wirkstoff zur Injektion, und 1963 mit Decortilen[®] retard auf den Markt.¹¹⁰⁹ Als Stärken des Präparates wurde seine kurze Halbwertszeit und gute Verträglichkeit genannt. Es sollte entsprechend besonders für die Anwendung bei Kindern und älteren Patienten gut geeignet sein.¹¹¹⁰ Als weitere therapeutische Nische sah man die Anwendung bei Transplantationen.¹¹¹¹

¹¹⁰⁶ Gruppe D2-Corticosteroiden wie Methylprednisolon aceponat, Hydrocortison-17-butepart, Hydrocortison-17-aceponat, Hydrocortison-17-butytrat, Prednicarbat.

¹¹⁰⁷ Wissenschaftliche Information zu Decortilen[®] (1962-1967) MA W38/400c.

¹¹⁰⁸ Brief von Herrn Prof. Dr. Thesing an Herrn Dr. Antony von Scherico Limited in Luzern vom 14. Juli 1967 MA E10/235.

¹¹⁰⁹ Das Merck Blatt, Nr.: 4, 1964, S.24-27 sowie Wissenschaftliche Information zu Decortilen[®] (1962-1967) MA W38/400c.

¹¹¹⁰ Marketing-Plan Decortin / Decortin-H Decortilen von Dr. Brombach und Frau Apothekerin Kessler (1988) MA L10/429a.

¹¹¹¹ Standardinformation für Krankenhausapotheker über Solu-Decortin-H (1979) MA L10/463.

A.4 – Benzodiazepine

A.4.1 1,4 - Derivate

A.4.1.1. Chlordiazepoxid

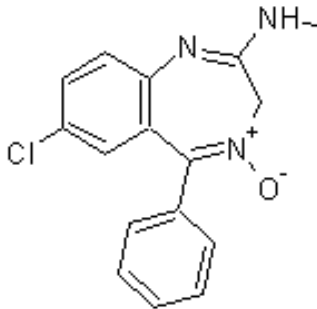


Abbildung A.4.1: Struktur des Chlordiazepoxids

Chlordiazepoxid hatte 1960 als Librium® in den USA und in vielen weiteren Ländern, darunter auch in Deutschland, Marktreife zur Behandlung von Angststörungen und Muskelverspannungen erlangt. Dieser Fertigarzneimittelname soll sich von folgendem Zitat während einer internen Komiteesitzung bei Hoffmann-La Roche ableiten: „*This drug restores the patients mental equilibrium.*“¹¹¹² Man glaubte, eine wirksame Substanz gefunden zu haben, die im Gegensatz zu den bis dahin verwendeten Barbituraten keine Gefahr bei Überdosierungen oder Abhängigkeitsrisiken mit sich brachte.¹¹¹³

Chlordiazepoxid war das erste Benzodiazepin und somit die Durchbruchsinnovation seiner Klasse. Vertreter der Benzodiazepine zeichnen sich durch ein „bicyclisches Ringsystem, das aus einem normalen aromatischen Sechsring mit einem anellierten, heterocyclischen Siebenring mit 2 Stickstoffatomen“ besteht, aus. Vor allem die groß angelegten Werbekampagnen führten zu einem sensationellen Erfolg der Substanz, sodass Librium® schon kurz nach seinem Markteintritt das beliebteste verschreibungspflichtige Medikament in Deutschland war.¹¹¹⁴ Bereits ein Jahr nach dessen Einführung, 1961, wurde das erste Kombinationsprodukt Librax® ausgeben, das eine Kombination aus Chlordiazepoxid und dem Spasmolytikum Clidiniumchlorid war. Weitere Kombinationsprodukte folgten 1964 mit Pentrium®, einer Kombination aus Chlordiazepoxid und Pentaerythritryltetranitrat und 1967 mit Mibatriil®, einer Kombination mit Amitriptylin zur Behandlung der Depression.¹¹¹⁵ Mit diesen Kombinationsprodukten war versucht worden das Potenzial des Chlordiazepoxids auch auf andere Anwendungsgebiete auszuweiten. Erfolgreich war diese Strategie allerdings nicht.

¹¹¹² STERNBACH (1988), 285.

¹¹¹³ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 102-103.

¹¹¹⁴ Vgl. EHRHART / RUSCHIG (1972), 256.

¹¹¹⁵ Vgl. OELSCHLÄGER / KUREK / SENGÜN / VOLKE (1976), 123-128.

Auch heute noch wird Chlordiazepoxid, das mittlerweile aufgrund des abgelaufenen Patentschutzes auch generisch verfügbar ist, zur „symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen“ angewendet, weil es sedierende, hypnotische sowie antikonvulsive Eigenschaften hat.¹¹¹⁶

Chlordiazepoxid ist ein langwirksames Benzodiazepin, das in Tagesdosen von durchschnittlich 30 mg angewandt wird. Ein bis zwei Stunden nach Applikation werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften und der damit verbundenen außerordentlich guten Resorption beträgt die Bioverfügbarkeit nahezu 100%. Chlordiazepoxid hat eine Halbwertszeit von 5 bis 30 Stunden, die vor allem durch die Halbwertszeiten der aktiven Metabolite Desmethylchlordiazepoxid, Demoxepam und N-Desmethyl-Diazepam¹¹¹⁷ zustandekommen.¹¹¹⁸ Chlordiazepoxid gehört zu den „low clearance drugs“, da nur 2,5% aus dem Plasma eliminiert werden. Demnach ist die Gefahr für Akkumulation, insbesondere der aktiven Metaboliten, hoch.¹¹¹⁹

A.4.1.2 2-Keto-Verbindungen

Man untersuchte Chlordiazepoxid weiterhin und stellte schon bald fest, dass die zentrale Wirksamkeit nicht an die Methylaminogruppe, sondern vielmehr an die 1,4-Benzodiazepin-Struktur gekoppelt war. Diese Arzneistoffklasse, die aufgrund der Ketogruppe auch Benzodiazepinone genannt werden, zeichnet sich durch Stickstoffatome in Position 1 und 4 aus. Neben der Lactamgruppe sind eine Nitrogruppe oder ein Chloratom in Position 7 (hier R₄) typisch für diese Subgruppe. Die folgende Tabelle zeigt, dass jedoch auch Substanzen mit einem Bromatom in Position 7 entwickelt wurden.

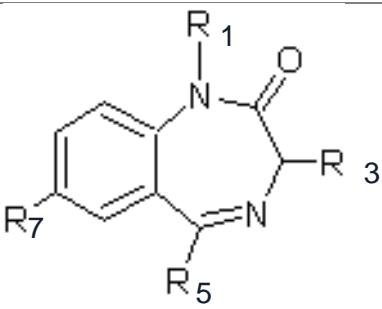













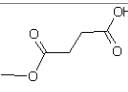




¹¹¹⁶ Vgl. Fachinformation Librium® Tabs 25 mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013) und JENNER / KERRY / PARKIN (1961), 575.





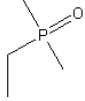

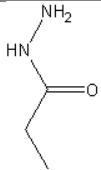

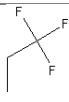






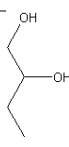

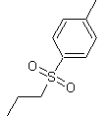

¹¹¹⁷ Desmethylchlordiazepoxid (HWZ 10 - 18 Std), Demoxepam (21-78 Std), N-Desmethyl-Diazepam (44 Std) siehe ergänzend Fachinformation Librium® Tabs 25 mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Oktober 2013.

¹¹¹⁸ Vgl. Fachinformation Librium® Tabs 25 mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013).

¹¹¹⁹ Vgl. Fachinformation Librium® Tabs 25 mg Filmtabletten, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013).

Tabelle A.4.1: Vergleich der 2-Keto-Benzodiazepine hinsichtlich ihrer Struktur

				
	R ₁	R ₃	R ₅	R ₇
Diazepam	-CH ₃	-H ₂		-Cl
Clorazepat	-CH ₃	-COOH		-Cl
Nitrazepam	-H	-H ₂		-NO ₂
Flunitrazepam	-CH ₃	-H ₂		-NO ₂
Flurazepam		-H ₂		-Cl
Prazepam		-H ₂		-Cl
Flutoprazepam		-H ₂		-Cl
Tetrazepam	-CH ₃	-H ₂		-Cl
Menitrazepam	-CH ₃	-H ₂		-NO ₂
Bromazepam	-H	-H ₂		-Br
Flubromazepam	-H	-H ₂		-Br
Phenazepam	-H	-H ₂		-Br
Cinazepam	-H			-Br
Clazepam		-H ₂		-Cl
Delorazepam	-H	-H ₂		-Cl

Diclazepam	-CH ₃	-H ₂		-Cl
Fletazepam		-H ₂		-Cl
Fludiazepam	-CH ₃	-H ₂		-Cl
Fosazepam		-H ₂		-Cl
Gidazepam		-H ₂		-Br
Halazepam		-H ₂		-Cl
Meclonazepam	-CH ₃	-CH ₃		-NO ₂
Nimetazepam	-CH ₃	-H ₂		-NO ₂
Nordazepam	-H	-H ₂		-Cl
Pinazepam		-H ₂		-Cl
Proflazepam		-H ₂		-Cl
Tolufazepam		-H ₂		-Cl

Diazepam

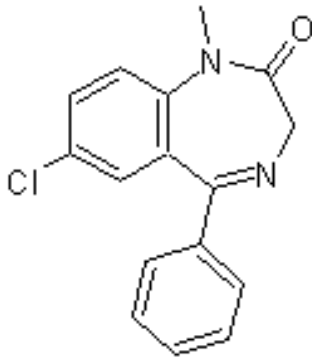


Abbildung A.4.6: Struktur von Diazepam (Valium®)

Kurz darauf synthetisierte man das 1-Methylderivat des Chlordiazepoxids, das signifikant potentere Wirkungen zeigte und das, nachdem die Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt worden war, 1963 in den USA als Valium® eingeführt wurde.¹¹²⁰ Dieser Name leitet sich von dem lateinischen Wort *valere* (= gesund sein, sich wohl fühlen) ab. Es versprach das vermeintlich sicherste potente Anxiolytikum zu sein und wurde schon bald nicht nur der beliebteste Tranquilizer, sondern das meist verordnete Medikament überhaupt.¹¹²¹

Noch heute ist dieses langwirksame Benzodiazepin, das dieselben Indikationen wie Chlordiazepoxid umfasst und zusätzlich zur „Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen [...] und zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus“ zugelassen ist, im Handel.¹¹²² Es ist stärker und schneller wirksam als Chlordiazepoxid. Seine Wirkung tritt innerhalb von nur 30 Minuten ein. So können mit Diazepam bereit 0,5 bis 1,5 Stunden nach oraler Applikation maximale Plasmaspiegel erreicht werden. Die Bioverfügbarkeit ist mit 75-80% etwas geringer als die der Durchbruchinnovation. Diazepam wird allerdings ebenfalls rasch und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.¹¹²³

Diazepam wird durch zweierlei CYP-Enzyme, CYP2C19 und CYP3A4, verstoffwechselt. Als aktive Metabolite entstehen N-Desmethyldiazepam, N-Methyldiazepam¹¹²⁴ sowie Oxazepam. Die Eliminationshalbwertszeiten schwanken in Abhängigkeit von Polymorphismen und liegen bei durchschnittlich 48 Stunden, wobei insbesondere N-Methyldiazepam mit Halbwertszeiten von bis zu 194 Stunden für die lange Wirksamkeit verantwortlich gemacht werden kann.¹¹²⁵

¹¹²⁰ Vgl. EHRHART / RUSCHIG (1972), 256 sowie STERNBACH (1972), 84 und PIETERS / SNELDERS (2007), 103.

¹¹²¹ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 103, STERNBACH (1988), 271, 285 sowie MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 158.

¹¹²² Vgl. Fachinformation Valium® 5 mg Tabletten / Valium® 10 mg Tabletten, Roche (2013) sowie vergleichend RICKELS / DOWNING / SCHWEIZER / HASSMAN (1993), 884.

¹¹²³ Vgl. Fachinformation Valium® 5 mg Tabletten / Valium® 10 mg Tabletten, Roche (2013).

¹¹²⁴ Auch Temazepam oder Nordiazepam genannt.

¹¹²⁵ Vgl. KAPLAN / JACK / ALEXANDER / WEINFELD (1973), 1789-1796.

Dem Valium® folgten zahlreiche weitere 1,4-Benzodiazepine auf den Markt. Sie wurden von Roche aber auch von anderen pharmazeutischen Unternehmen produziert und sollen im Folgenden anhand des zuvor erstellten Stammbaumes besprochen werden. Substanzen, die in Deutschland nicht kommerziell verfügbar waren, werden in alphabetischer Reihenfolge ihres INN in der entsprechenden Kategorie besprochen.

Clorazepat/ Dikalium-Chlorazepat

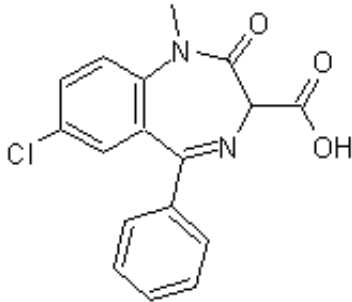


Abbildung A.4.3: Strukturformel Clorazepat

Clorazepat ist als Tranxilium® von Sanofi auf den Markt gebracht worden. Die Entwicklung kam nicht aus dem eigenen Haus, sondern ist von Clin-Midy einlizensiert worden. Clorazepat gehört zu den hydroxilierten Verbindungen. Diese wirken kürzer und auch schwächer als solche Benzodiazepine, die nicht hydroxiliert sind.¹¹²⁶ Clorazepat ist indiziert zur „symptomatischen Behandlung akuter oder chronischer Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände (sowie zur) Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen.“¹¹²⁷

Clorazepat wird in durchschnittlichen Tagesdosen von 20 mg angewandt. Es wird außerordentlich schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten bereits nach 0,5 - 1 Stunden auf. Clorazepat wird zum aktiven Metaboliten N-Desmethyldiazepam metabolisiert, der eine hohe Rezeptoraffinität¹¹²⁸ aufweist. Aufgrund einer Eliminationshalbwertszeit von durchschnittlich 44 bis 46 Stunden zählt Clorazepat zu den langwirksamen Benzodiazepinen.¹¹²⁹

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Clorazepat und Diazepam verglichen. Man fand heraus, dass die Wirkung an die Konzentration des N-Desmethyldiazepam (Nordazepam) geknüpft ist. Je höher dabei die Menge des aktiven Metaboliten ausfiel, umso größer war auch die erreichte Wirkung. Man kann demnach bei Clorazepat von einem Prodrug sprechen.¹¹³⁰

¹¹²⁶ Vgl. NUSSER (1980), 10-11.

¹¹²⁷ Vgl. Fachinformation Tranxilium® 5 mg / 10 mg / 20 mg, Sanofi (2015).

¹¹²⁸ Die Rezeptoraffinität des Clorazepats hingegen ist nur gering.

¹¹²⁹ Vgl. Fachinformation Tranxilium® 5 mg / 10 mg / 20 mg, Sanofi (2015).

¹¹³⁰ Vgl. ROBIN / CURRY / WHELPTON (1974), 388-392, sowie LADER / CURRY / BAKER (1980), 83-90.

Auch heute ist Clorazepat ausschließlich als Tranxilium® von Sanofi-Aventis im deutschen Handel erhältlich.

Nitrazepam

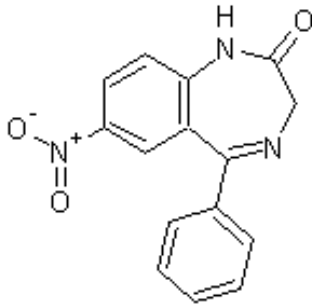


Abbildung A.4.4: Strukturformel von Nitrazepam (Mogadan®)

Zwei Jahre nach der Einführung des Valiums® folgte ein weiteres von Roche entwickeltes Benzodiazepin. Es handelte sich hierbei um Nitrazepam, das als Mogadan® am 24. März 1965 die Zulassung erhielt.¹¹³¹

Zur „Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen“ sowie „Behandlung von BNS-Krämpfen (West-Syndrom) des Säuglings und Kleinkindes“ ist es auch heute noch im Handel.¹¹³² Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1,4 Stunden erreicht, eine hypnotische Wirkung tritt erst nach 4-8 Stunden und damit wesentlich später als nach Diazepam ein.¹¹³³ Der induzierte Schlaf dauert 6 bis 8 Stunden an.¹¹³⁴

Aufgrund der schnellen und guten Resorption und einem ausgeprägten First-Pass-Effekt schwankt die Bioverfügbarkeit interindividuell zwischen 53% und 94%. Sie liegt im Mittel bei 78%, wobei die gleichzeitige Einnahme von Nahrung zu verringerten Plasmaspiegeln führt. Ebenso wie Chlordiazepoxid und Diazepam gehört Nitrazepam mit Eliminationshalbwertszeiten von 24-30 Stunden zu den langwirksamen Benzodiazepinen. Als Metabolit entsteht neben dem inaktiven 7-Aminonitrazepam und dem inaktiven 7-Acetoamido-nitrazepam auch in geringem Maße 3-Hydroxynitrazepam, das aktiv, aber klinisch nicht von Relevanz ist.¹¹³⁵ Die Substanz ist potenter als Chlordiazepoxid, Oxazepam und Diazepam und kann deshalb niedriger dosiert werden.

¹¹³¹ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 103, sowie Fachinformation Mogadan®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015).

¹¹³² Vgl. Fachinformation Mogadan®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015).

¹¹³³ Vgl. ZITA (1968), 824-829 sowie VOGES (1965), 2498-2500.

¹¹³⁴ Vgl. NICHOLSON (1986), 164-176, sowie Fachinformation Mogadan®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015).

¹¹³⁵ Vgl. KANGAS / KANTO / SIIRTOLA (1977), 74-79 sowie RIEDER (1973), 212-218, KENNY / KAFETZ / COX (1984), 296-297 und Fachinformation Mogadan®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2015).

Tabelle A.4.2: Vergleich der wichtigsten Keto-Verbindungen

Arzneistoff	Markteinführung	DDD	Aktiver Metabolit
Chlordiazepoxid	1960	30 mg	ja
Diazepam	1963	10 mg	ja
Nitrazepam	1965	5 mg	nein
Oxazepam	1965	50 mg	nein

Zudem entstehen keine aktiven Metaboliten, weshalb die Substanz besser steuerbar ist. Aus diesen Gründen kann Nitrazepam als Schrittinnovation innerhalb der Benzodiazepine angesehen werden.

Flunitrazepam

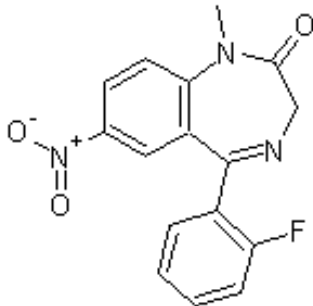


Abbildung A.4.5: Strukturformel von Flunitrazepam (Rohypnol®)

Ebenso wie Menitrazepam kann auch Flurazepam als Derivat des Nitrazepams aufgefasst werden. Diese fluorierte und N-methylierte Verbindung, die ebenfalls von Leo Sternbachs Team bei Hoffmann La-Roche entwickelt wurde, ist am 21. März 1962 in das US-Patentregister eingetragen worden. Es kam im Jahre 1975 unter dem Fertigarzneimittelnamen Rohypnol® auf den europäischen Markt.¹¹³⁶

Flunitrazepam hat sedierende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Die hypnotische Wirkung ist vorherrschend, weshalb es zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen indiziert ist.¹¹³⁷ Im Vergleich zur Muttersubstanz Nitrazepam wird Flunitrazepam in Dosen angewandt, die mit 1 mg täglich fünfmal geringer sind als die empfohlene Tagesdosis von Nitrazepam. Dies spricht für eine erhöhte Wirkstärke des Flunitrazepams.¹¹³⁸

Flunitrazepam wird wie alle Benzodiazepine rasch und nahezu vollständig resorbiert. Seine Bioverfügbarkeit wird mit 80-90% angegeben und ist nach Nahrungsmittelaufnahme

¹¹³⁶ Vgl. Patent US3203990A sowie HÄUSSLER (2013), 310.

¹¹³⁷ Vgl. Fachinformation Rohypnol® 1 mg, Filmtabletten, Roche (2012) sowie MATTILA / LARNI (1980), 353-374.

¹¹³⁸ Vgl. MATTILA / LARNI (1980), 353-374.

reduziert.¹¹³⁹ Peak-Plasmakonzentrationen treten nach 1,21 Stunden, die Wirkung bereits nach 20-30 Minuten ein. Der Wirkeintritt erfolgt damit in etwa so schnell wie bei Diazepam und wesentlich zügiger als nach oraler Applikation von Nitrazepam. Die Wirkung hält bis zu 8 Stunden an. Flunitrazepam unterliegt einer linearen Pharmakokinetik im Dosisbereich von 0,5-4 mg.¹¹⁴⁰

Flunitrazepam wird fast vollständig zu 7-Amino-Flunitrazepam und N-Desmethyl-Flunitrazepam metabolisiert, die allerdings klinisch keine Relevanz haben. Mit einer Halbwertszeit von 16 bis 35 Stunden gehört Flunitrazepam zu den langwirksamen Benzodiazepinen.¹¹⁴¹

In den Jahren der Anwendung hat sich herausgestellt, dass Flunitrazepam Gefahren der Abhängigkeit und des Missbrauchs birgt. Es wurde aus diesen Gründen in den 1990er-Jahren dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt.

Flurazepam

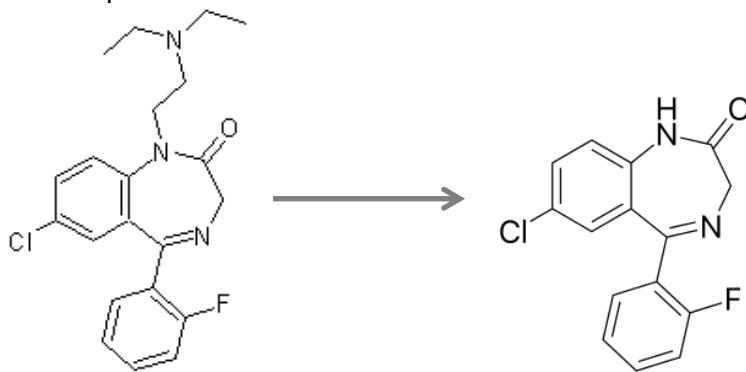


Abbildung A.4.6: Desalkylierung von Flurazepam zum N¹-Desalkylflurazepam

Um ein weiteres sich vom Nitrazepam ableitendes, langwirksames Benzodiazepin, das zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen angewendet wird, handelt es sich bei Flurazepam.¹¹⁴² Neben sedierenden und hypnotischen Effekten, weist es ebenfalls muskelrelaxierende, antikonvulsive und angstlösende Eigenschaften auf. Es wurde ebenfalls bei Hoffmann-La Roche entwickelt und 1974¹¹⁴³ als Dalmadorm[®] ausgeboten. Strukturell unterscheidet es sich von Nitrazepam durch einen Diethylaminoethylrest an Position 1 sowie in der Fluorierung am Phenylrest.

¹¹³⁹ Vgl. MATTILA / LARNI (1980), 353-374 sowie BAREGGI / PIROLA / TRUCI (1988), 371-375.

¹¹⁴⁰ Vgl. MATTILA / SUURINKEROINEN / SAILA (1983), 284-286 sowie MCGOWANS / DUNDEE / CLARKE (1980), 447-451, WICKSTROM / AMREIN / HAEFELFINGER (1980), 189-196 und BOND / LADER (1975), 143-150.

¹¹⁴¹ Vgl. DAVIS / COOK (1981), 18-35 sowie Fachinformation Rohypnol[®] 1 mg, Filmtabletten, Roche (2012).

¹¹⁴² Vgl. Fachinformation Dalmadorm[®] MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013).

¹¹⁴³ In den USA hingegen war es bereits ab 1970 im Handel erhältlich.

Nach schneller Resorption treten maximale Plasmaspiegel innerhalb einer bis drei Stunden nach oraler Applikation auf. Erste sedierende Effekte können bereits 15 bis 30 Minuten nach Einnahme vom Patienten wahrgenommen werden.¹¹⁴⁴ Bei Flurazepam handelt es sich um ein Prodrug mit einer Halbwertszeit von nur 3,1 Stunden, das bereits in der Dünndarmmukosa und bei der ersten Leberpassage desalkyliert wird. Es wird über CYP3A4 und CYP2C19 zu N¹-Desalkylflurazepam¹¹⁴⁵ und N¹-Hydroxyethylflurazepam sowie Flurazepamaldehyd metabolisiert. Die Halbwertszeit des N¹-Hydroxyethylflurazepam ist mit 2,3 - 3,4 Stunden nur geringfügig länger als die der Muttersubstanz. N¹-Desalkylflurazepam hingegen weist Halbwertszeiten von bis zu 133 Stunden auf, weshalb es zu Kumulation kommt.¹¹⁴⁶

Flurazepam unterschied sich in den bis dahin vermarkteten Substanzen in seiner Halbwertszeit. Diese ist mit nur 3,1 Stunden äußerst gering, weshalb Flurazepam insbesondere zur Behandlung von Einschlafstörungen geeignet ist.

Prazepam

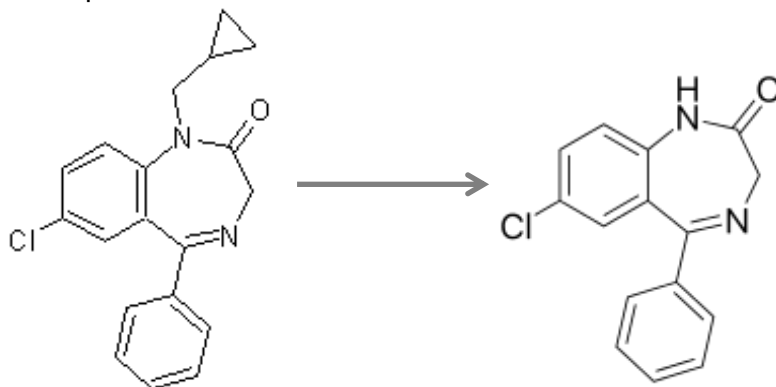


Abbildung A.4.7: Desalkylierung von Prazepam zu seinem Hauptmetabolit Nordazepam

Anders als Flurazepam ist Prazepam nicht am Phenyrling substituiert, es hat jedoch mit diesem einen Substituenten in Position 1 gemeinsam. Im Falle des Prazepams handelt es sich um einen Cyclopropylrest, der für das Prodrug-Prinzip dieser Substanz verantwortlich ist.¹¹⁴⁷ Das als Demetrin[®] von Gödecke¹¹⁴⁸ 1972 vermarktete Prazepam ist indiziert zur

¹¹⁴⁴ Vgl. JOHNS / MASTERTON (1974), 358-364 sowie Fachinformation Dalmadorm[®] MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2013).

¹¹⁴⁵ N-Desalkylflurazepam entsteht ebenfalls bei der Metabolisierung zahlreicher weiterer Benzodiazepine wie z.B. Flutoprazepam, Fludiazepam, Midazolam, Quazepam.

¹¹⁴⁶ Vgl. COOPER / DROLET (1982), 757-760 sowie KAPLAN / DESILVA / JACK / ALEXANDER / STRIJNY / WEINFELD / PUGLISI / WEISSMAN (1973), 1932-1935 und KALES / BIXLER / SCHARF (1976), 576-583.

¹¹⁴⁷ Vgl. ALLEN / GREENBLATT / HARMATZ / SHADER (1979), 445-450.

¹¹⁴⁸ Gödecke war ein deutsches Unternehmen, das von Gustav Gödecke 1866 gegründet wurde. Es war zu Beginn auf die Produktion von Farbstoffen spezialisiert, stieg 1898 allerdings auch ins Pharmageschäft ein. Heute ist Gödecke im Konzern Pfizer aufgegangen. Vgl. hierzu HELMSTÄDTER (2014), 57-74.

„symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen“.¹¹⁴⁹ Es hat neben den anxiolytischen, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Effekten kaum sedierende Eigenschaften.¹¹⁵⁰

Das langwirksame Benzodiazepin Prazepam wird nur langsam und unvollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel nach 30 Minuten bis vier Stunden erreicht werden. Allerdings erreicht bereits „30 Minuten nach oraler Gabe von 30 mg Prazepam [... sein Hauptmetabolit] Nordazepam eine mindestens 10-fach höhere Plasmakonzentration als Prazepam“.¹¹⁵¹ Nordazepam, das zu 84% bei der Metabolisierung entsteht, ist aufgrund seiner bis zu 16-fach höhere Affinität zum Benzodiazepinrezeptor der für die Wirksamkeit verantwortliche Metabolit mit einer Halbwertszeit von bis zu 200 Stunden. Oxazepam (13%) sowie 3-Hydroxyprazepam (4%) entstehen ebenfalls zu geringen Anteilen.¹¹⁵²

Prazepam ist noch heute als Demetrin® und Mono Demetrin® von Pfizer in Deutschland erhältlich. Es ist anderen Benzodiazepinen in seiner Pharmakokinetik nicht überlegen.

Flutoprazepam

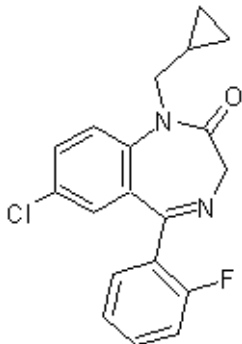


Abbildung A.4.8: Strukturformel von Flutoprazepam, dem fluorierten Derivat des Prazepams

In Anlehnung an Prazepam wurde ein fluoriertes Derivat, das Flutoprazepam, synthetisiert und von der Firma Sumitomo und dem Erfinder Hisao Yamato am 29. April 1968 in den USA patentiert.¹¹⁵³ 2 bis 4 mg werden zur kurzzeitigen Behandlung von Angstzuständen und Insomnien angewendet, wobei die Substanz drei bis sechsmal potenter als Diazepam sein soll. Ebenso wie bei Prazepam ist auch hier der N-Desalkyl-Metabolit für die Wirkung

¹¹⁴⁹ Vgl. Fachinformation Demetrin® / Mono Demetrin®, Pfizer (2014).

¹¹⁵⁰ Vgl. RICKELS / SABLOSKY / SILVERMAN / CASE / RIAL / MIRMAN / GOTTLIEB (1977), 239.

¹¹⁵¹ Vgl. Fachinformation Demetrin® / Mono Demetrin®, Pfizer (2014).

¹¹⁵² Vgl. DICARLO / VIAU / EPPS (1971), 487-492 sowie Fachinformation Demetrin® / Mono Demetrin®, Pfizer (2014).

¹¹⁵³ Vgl. Patent US3632574A

verantwortlich.¹¹⁵⁴ Unter dem Fertigarzneimittelnamen Restas[®] ist es auch heute noch (ausschließlich) in Japan erhältlich.

Tetrazeepam

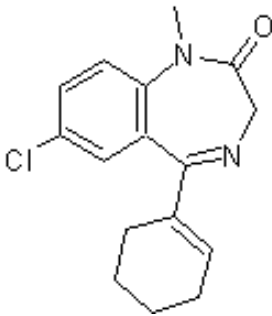


Abbildung A.4.9: Strukturformel von Tetrazeepam

In Deutschland wurde 1981 ein langwirksames Benzodiazepin unter dem Fertigarzneimittelnamen Musaril[®] eingeführt, das von Midy Arzneimittel GmbH vertrieben wurde, und sich in seiner Indikation wesentlich von den übrigen Benzodiazepinen unterschied.¹¹⁵⁵ Es war zugelassen zur Behandlung von „schmerzreflektorische(n) Muskelverspannungen, insbesondere als Folge von Erkrankungen der Wirbelsäule und der achsennahen Gelenke (sowie) spastische Syndrome mit pathologisch gesteigertem Muskeltonus unterschiedlicher Ätiologie.“¹¹⁵⁶

Dieses Muskelrelaxans wurde rasch und zu 90-100% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Peak-Plasmakonzentrationen traten bereits 0.5 - 2 Stunden nach Anwendung auf.¹¹⁵⁷

Der Phenyling des Diazepams ist im Tetrazeepam durch einen Cyclohexinyling ersetzt. „Diese strukturelle Modifikation führt (...) zu einer beschleunigten und modifizierten Metabolisierung“.¹¹⁵⁸ Als aktive Metaboliten entstehen Nortetrazeepam, 3-Hydroxytetrazeepam, 3-Hydroxytetrazeepam, 3-Hydroxynortetrazeepam, 3'-Hydroxytetrazeepam und 3'-Hydroxynortetrazeepam, wobei Nortetrazeepam und 3-Hydroxytetrazeepam klinisch nicht relevant sind, da die Plasmakonzentration nur sehr gering sind.¹¹⁵⁹

Man nahm an, dass Tetrazeepam anderen Benzodiazepinen hinsichtlich seiner Verträglichkeit überlegen war. So konnten weniger Nebenwirkungen wie beispielsweise Atemdepressionen

¹¹⁵⁴ Vgl. BARZAGHI / LEONE / MONTELEONE / TOMASINI / PERUCCA (1989), 293-298 sowie SUKAMOTO / AIKAWA / ITOH / NOSE (1980), 447-468.

¹¹⁵⁵ Vgl. KRÄMER (1988), 21.

¹¹⁵⁶ Vgl. Fachinformation Musaril[®] Sanofi.

¹¹⁵⁷ Vgl. Fachinformation Musaril[®] Sanofi

¹¹⁵⁸ Vgl. KRÄMER (1988), 18.

¹¹⁵⁹ Vgl. Fachinformation Musaril[®] Sanofi

beobachtet werden, aber auch die Gefahr von Toleranz oder Reboundeffekten schien verringert zu sein.¹¹⁶⁰

Im Januar 2013 wurde von der französischen Arzneimittelbehörde ein Artikel-107i-Verfahren initiiert, das alle Tetrazepam-haltigen Arzneimittel betraf. Die in der französischen Datenbank für Pharmakovigilanz gesammelten Daten wiesen darauf hin, dass unter Tetrazepam häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten als unter anderen Benzodiazepinen. Daraufhin begann die europäische Arzneimittelagentur EMA gemäß Artikel 107i¹¹⁶¹ alle verfügbaren Sicherheitsdaten für diesen Arzneistoff zu untersuchen. Auch das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) kam im April 2013 zu dem Entschluss, dass es unter Tetrazepam gehäuft zu schweren Hauterscheinungen inkl. Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme und Arzneimittelexanthemen kam. Daraufhin wurde im August 2013 europaweit das Ruhen der Zulassung angeordnet.¹¹⁶²

Tetrazepam wurde als einziges Benzodiazepin, neben Diazepam, als Muskelrelaxans angewandt. Es hatte Diazepam gegenüber den Vorteil, dass sedierende Effekte wesentlich geringer ausfielen und es folglich auch tagsüber angewandt werden konnte, ohne den Patienten erheblich zu beeinträchtigen.

Menitrazepam

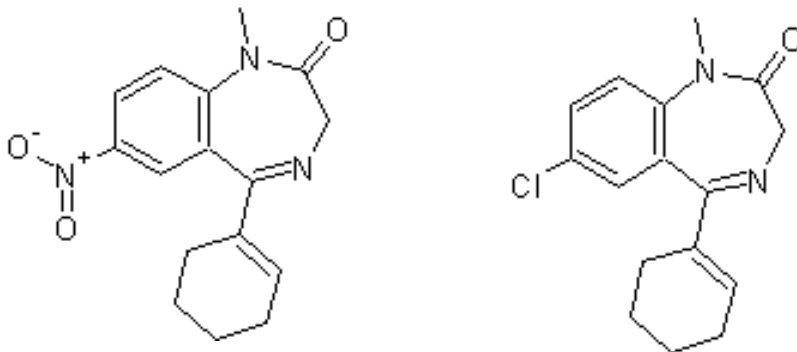


Abbildung A.4.10: Vergleich der Strukturformeln Menitrazepam (links) und Tetrazepam (rechts)

Menitrazepam ist mit Tetrazepam nahe verwandt. Der 7-Chlorsubstituent des Tetrazepams ist durch eine Nitro-Gruppe ersetzt ist. Menitrazepam war zur Behandlung von Schlafstörungen indiziert und ist weltweit nicht (mehr) im Handel.

¹¹⁶⁰ Vgl. BARNETT / IORO / ONGINI (1982), 1452-1456 sowie LADER (1992), 248-255 und MURRAY / BELLVILLE / COMER / DANIELSON (1987), 310-313.

¹¹⁶¹ Artikel 107i gemäß der Direktive 2001/83/EC.

¹¹⁶² Vgl. Roter Hand Brief, Sanofi vom 24. Juni 2013 sowie STADLER (2013), 25-27 und EMA (2012).

Bromazepam

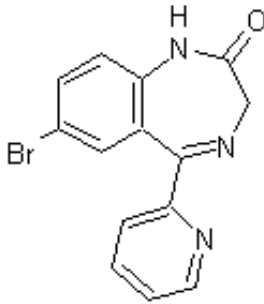


Abbildung A.4.11: Strukturformel Bromazepam (Lexotanil®)

Um ein weiteres Benzodiazepin, das bei Roche von Fryer, Schmidt und Sternbach synthetisiert worden war, handelt es sich beim Bromazepam. Es wurde 1963 patentiert und 1970 als Lexotanil® in den deutschen Markt eingeführt.¹¹⁶³ Es liegt somit chronologisch vor dem Tetrazepam und gehört aufgrund des frühen Anmeldedatums zu den ersten Benzodiazepinen.

Bromazepam wirkt tranquillierend, schlafanstoßend, antikonvulsiv und muskelrelaxierend, hat allerdings keine antidepressiven Eigenschaften. Es wird zur kurzzeitigen Behandlung von Angst oder Panikattacken angewendet und konnte in klinischen Studien bessere Ergebnisse zur Behandlung der generalisierten Angststörung erzielen als Diazepam.¹¹⁶⁴

Wie alle bisher besprochenen 1,4-Benzodiazepine handelt es sich auch hierbei um einen langwirksamen Vertreter dieser Arzneistoffklasse. Die empfohlene Tagesdosis ist mit 10 mg vergleichbar zu der des Diazepams, allerdings werden vorwiegend 3 oder 6 mg eingesetzt.

Bromazepam wird nach oraler Applikation zu 85% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel ein bis zwei Stunden nach Einnahme auftreten. Die Bioverfügbarkeit des Bromazepams liegt mit 84% ähnlich der des Flurazepams und Flunitrazepams.¹¹⁶⁵ Eine überwiegend hepatische Metabolisierung führt zu aktiven, aber klinisch nicht relevanten Metaboliten.¹¹⁶⁶ Die Halbwertszeit des Bromazepams beträgt 8 - 20 Stunden, wobei Mittelwerte mit 11,9 Stunden angegeben werden.¹¹⁶⁷

¹¹⁶³ Vgl. Patent US3100770 und STERNBACH (1988), 293.

¹¹⁶⁴ Hier wurden 18 mg/d Bromazepam mit 15 mg/d Diazepam verglichen. Bromazepam senkte den totalen Wert auf der *Hamilton-Anxiety-Skala* besser als Diazepam. Vgl. hierzu FONTAINE / ANNABLE / CHOUINARD / OGILVIE (1983), 80-87.

¹¹⁶⁵ Vgl. ASCALONE / CISTERNINO / SICOLO / DE PALO (1984), 96-98 sowie RAAFLAUB / SPEISER-COUROISIER (1974), 1841-1844.

¹¹⁶⁶ Bei diesen Metaboliten handelt es sich um 3-Hydroxybromazepam und 3-Hydroxybenzoylpyridin. Siehe DESILVA / BEKERSKY / BROOKS (1974), 1440-1445 sowie ALLEN / GALLOWAY / EHSANULLAH (1984), 321-326.

¹¹⁶⁷ Vgl. KAPLAN / JACK / WEINFELD / GLOVER / WEISSMAN / COTLER (1976), 16 sowie RAAFLAUB / SPEISER-COUROISIER (1974), 1841-1844.

Auch heute noch ist Bromazepam in Deutschland äußerst beliebt. Es ist dem Valium® in der Behandlung der Angst klinisch überlegen.

Flubromazepam

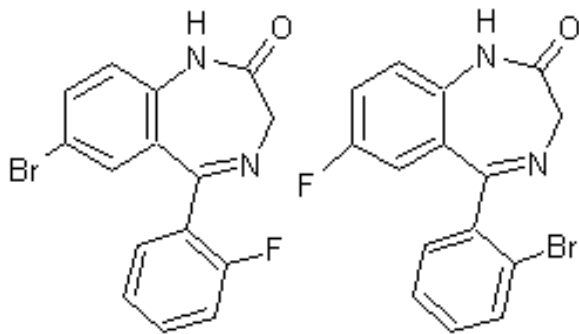


Abbildung A.4.12: Strukturformel des Flubromazepam – zwei unterschiedliche Moleküle haben unter demselben Namen Eingang in die Literatur gefunden.

Um ein fluoriertes Derivat des Bromazepams, das allerdings vor diesem, und zwar 1961, in das Patentregister der USA eingetragen worden ist, handelt es sich bei Flubromazepam.¹¹⁶⁸ Es ist, anders als Bromazepam nie vermarktet worden, erlebt heute allerdings, insbesondere aufgrund seiner extrem langen Halbwertszeit von mehr als 100 Stunden, einen Aufschwung als Designerdroge.¹¹⁶⁹

Phenazepam

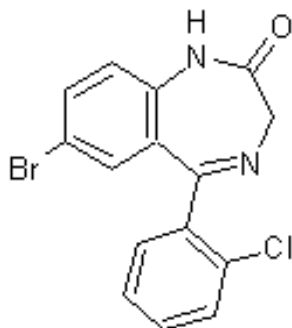


Abbildung A.4.13: Strukturformel Phenazepam

Phenazepam oder Fenazepam ähnelt strukturell dem Flubromazepam, wobei das Fluoratom durch ein Chloratom ersetzt ist. Es wurde 1974 in der Sowietunion entwickelt und wird zur Behandlung der Epilepsie, bei Insomnie, bei Alkoholentzugssymptomen, sowie als Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen angewendet.¹¹⁷⁰

In Deutschland wurde Phenazepam im Zuge der 27. Betäubungsmittel-Änderungsverordnung dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und in die Anlage III des Betäubungs-

¹¹⁶⁸ Vgl. Patent US3136815A.

¹¹⁶⁹ Vgl. MOOSMANN / HUPPERTZ / HUTTER / BUCHWALD / FERLAINO / AUWÄRTER (2013), 1150-1159 sowie

¹¹⁷⁰ Vgl. MASKELL / PAOLI / SEETOHUL / POUNDER (2011), 343.

mittelgesetzt aufgenommen. Es gehört demnach zu den verkehrs- und verschreibungsfähigen Betäubungsmitteln, es ist in Deutschland jedoch nicht mehr erhältlich.¹¹⁷¹

Thienodiazepine

Thienodiazepine sind Moleküle, bei denen ein Thiophen-Ring mit einem Diazepin anelliert ist. Zu ihnen zählen Bentazolam, Brotizolam, Clotiazolam, Ciclotiazolam und Etizolam, wobei Brotizolam, Ciclotiazolam und Etizolam aufgrund ihrer Triazol-Struktur in eine weitere Subgruppe, die Thienotriazoldiazepine, eingeteilt werden können.

Bentazepam

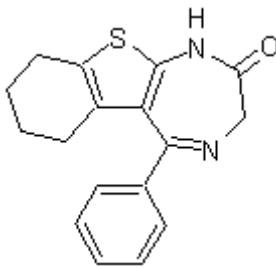


Abbildung A.4.14: Strukturformel Bentazepam

Bentazepam ist ein Vertreter der sogenannten Thienodiazepine, der überwiegend als Anxiolytikum bei Angststörungen und Panikattacken Verwendung findet. Es soll in der Behandlung der Angst vergleichbare Effekte haben wie Clorazepat oder Ketazolam, wobei die Eliminationshalbwertszeit mit durchschnittlich 3 Stunden verhältnismäßig kurz ist.¹¹⁷²

Bentazepam ist nur in Spanien und in Uruguay erhältlich. Allein aus diesen Gründen kann man davon ausgehen, dass die Substanz anderen anxiolytischen Benzodiazepinen gegenüber nicht überlegen genug war, um sich große Marktanteile zu sichern. Auch die kurze Eliminationshalbwertszeit dürfte von Nachteil zur Behandlung einer chronischen Erkrankung gewesen sein.

Clotiazepam

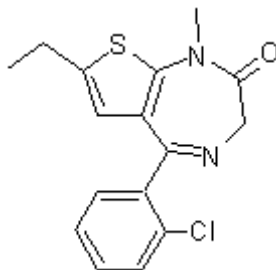


Abbildung A.4.15: Strukturformel Clotiazepam

¹¹⁷¹ BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (2013).

¹¹⁷² Vgl. PEDREIRA / BLANCO / RODRIGUEZ / FERNANDEZ HIERRO / ORTEGA DE JUANA / ACUNA GALLEGO / PARADA / GARCIA DE LA VILLA / OTERO / ARMENTEROS / GARRIDO / VELASCO (1994), 348-355 sowie HIGUERAS / SANMATIAS / PADIAL / GARRIDO / OTERO / VELASCO (1992), 51-52 und COLINO / LASTRA / LOPEZ / LEDESMA / MARINO (1991), 457 – 462.

Auch Clotiazepam weist die typischen anxiolytischen, muskelrelaxierenden, antikonvulsiven und sedierenden Eigenschaften der Benzodiazepine auf.¹¹⁷³ Ebenso wie Bentazepam wird auch Clotiazepam zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt.¹¹⁷⁴ In Japan und Frankreich ist es aufgrund seiner sedierenden Eigenschaften auch zur Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen zugelassen. Mit einer Halbwertszeit von 10 Stunden kann es den mittellangwirksamen Benzodiazepinen zugeordnet werden.¹¹⁷⁵ Clotiazepam findet in Deutschland keine Verwendung mehr.

A.4.1.3 Weitere 2-Keto-Verbindungen

Im Nachfolgenden sollen weitere 2-Keto-Derivate der 1,4-Benzodiazepine behandelt werden, die aufgrund fehlender Markteintrittsdaten in Deutschland nicht dem Stammbaum zugeordnet werden konnten. Sie werden, um die Orientierung im Kapitel zu erleichtern, alphabetisch entsprechend dem Anfangsbuchstaben ihres INN besprochen.

Carburazepam

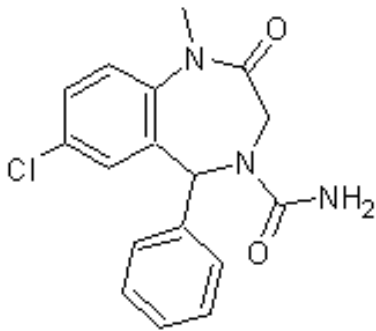


Abbildung A.4.16: Strukturformel Carburazepam

Carburazepam, das unter dem Fertigarzneimittelnamen Uxepam[®] als Tranquillizer verwendet wurde und sich durch einen Harnstoff- Rest am N⁴ auszeichnet, ist heute weltweit nicht mehr im Handel.¹¹⁷⁶ Es wird zu Desmethyl-Uxepam, Desmethyl-Carbamoyl-dihydro-diazepam und Diazepam verstoffwechselt.¹¹⁷⁷ Aufgrund der äußerst geringen Datenlage muss man davon ausgehen, dass Carburazepam dem Diazepam und anderen Benzodiazepinen gegenüber klinisch nicht überlegen war.

¹¹⁷³ Vgl. FUKUDA / TSUMAGARI (1983), 890 sowie MANDRIOLI / MERCOLINI / RAGGI (2008), 827 -844.

¹¹⁷⁴ Vgl. MARTUCCI / MANNA / AGNOLI (1987), 121-128.

¹¹⁷⁵ Vgl. OCHS / GREENBLATT / KNÜCHEL (1986), 89 sowie BENVENUTI / BOTTA / BROGGINI / GAMBARO / LODI / VALENTI (1989), 617 -619.

¹¹⁷⁶ Vgl. ZAKUSOV / VORONINA / GARIBOVA / PALOSI / SPORNI (1983), 5-9.

¹¹⁷⁷ Vgl. VAJDA / TEGYEY / KOZMA / VERECZKEY (1986), 497-503.

Cinazepam

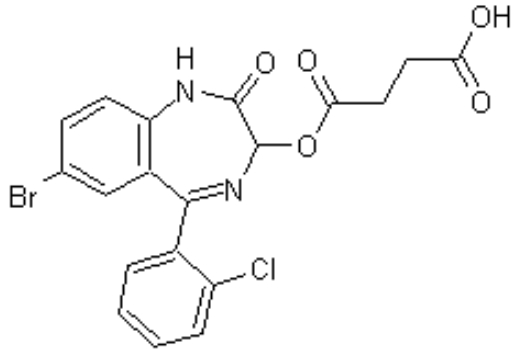


Abbildung A.4.17: Strukturformel von Cinazepam

Hypnotische, sedierende und anxiolytische Effekte, aber nahezu keine muskelrelaxierenden Eigenschaften hat Cinazepam. Im Gegensatz zu vielen anderen Benzodiazepinen soll der Schlafrhythmus nicht gestört werden, er sei vielmehr mit dem physiologischen Schlaf vergleichbar. Trotz dieser außerordentlich positiven Eigenschaft, ist dieses Prodrug, dessen Hauptmetabolit das 3-Hydroxyphenazepam ist, nie vermarktet worden.¹¹⁷⁸

Clazepam / Iclazepam

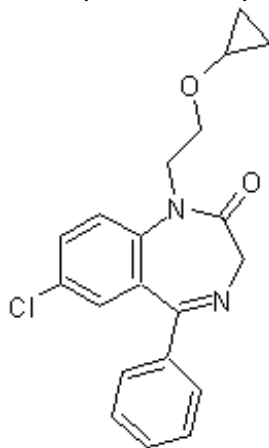


Abbildung A.4.18: Strukturformel von Clazepam

Clazepam oder auch Iclazepam ist ein Cyclomethoxyethyl-Derivat des langwirkenden Nordazepams, wozu es im menschlichen Organismus verstoffwechselt wird. 30 mg dieses Prodrugs werden täglich oral eingenommen. Es ist 1 – 3-mal weniger potent als Diazepam, aber 1,5 - 6-mal potenter als Chlordiazepoxid.¹¹⁷⁹

¹¹⁷⁸ Vgl. SCHUKIN / ZINKOVSKY / ZHUK (2011), 1093-1100 sowie ANDRONATI / MAKAN / NESHCHADIN / YAKUBOVSKAYA / SAVA / ANDRONATI (1998), 513.

¹¹⁷⁹ Vgl. GIUDICELLI / BERDEAUX / IDRISSE / RICHER (1978), 65-69.

Clazolam

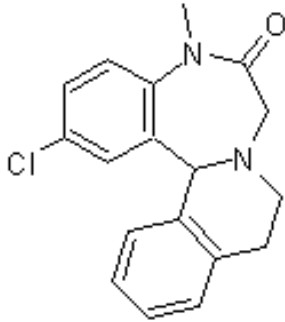


Abbildung A.4.19: Struktur von Clazolam

Unter der Abkürzung SAH-1123 ist in den 1960er Jahren eine Substanz mit anxiolytischen und antidepressiven Eigenschaften entwickelt worden, die nie vermarktet wurde. Es handelt sich hierbei um Clazolam, das in der englischsprachigen Literatur auch *Isoquinazepon* genannt wird.

Delorazepam

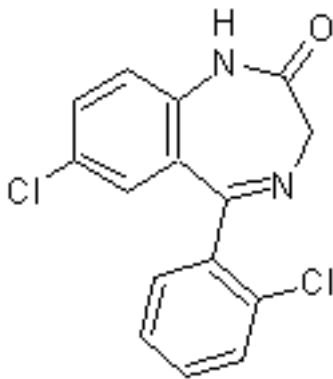


Abbildung A.4.20: Strukturformel Delorazepam

Delorazepam ist Chlordesmethyldiazepam, ein am C'2 chloriertes Derivat des Nordazepams. Oral verwendet treten maximale Plasmaspiegel bereits 0,7 – 1,6 Stunden nach Applikation auf, eine Sedierung kann allerdings erst 3 Stunden später bemerkt werden.¹¹⁸⁰ Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird die Zeit bis zum Auftreten des Peak-Plasmaspiegels nach hinten verschoben, die Bioverfügbarkeit mit 77-79% ändert sich jedoch nicht.¹¹⁸¹ Delorazepam wird zum aktiven Metaboliten Lorazepam hydroxyliert, der eine Eliminationshalbwertszeit von 60 - 240 Stunden hat.¹¹⁸² Daher zählt Delorazepam zu den langwirksamen Benzodiazepinen, die als Anxiolytika Verwendung finden.¹¹⁸³

¹¹⁸⁰ Vgl. BAREGGI / PIROLA / LEVA (1986), 171-174 SOWIE BAREGGI / TRUCI / LEVA (1988), 109-112.

¹¹⁸¹ Vgl. BAREGGI / PIROLA / TRUCI (1988), 561-562.

¹¹⁸² Vgl. BAREGGI / NIELSEN / LEVA / PIROLA / ZECCA / LORINI (1986), 309 und FU / MOLNAR / BOWRON / LEWIS / WAND (2011), 153-164.

¹¹⁸³ Vgl. IMS HEALTH

Diclazepam

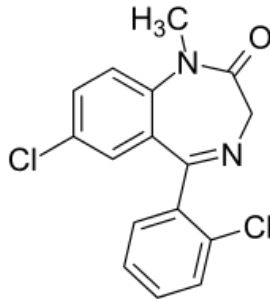


Abbildung A.4.21: Strukturformel von Diclazepam

Diclazepam, wurde 1960 unter der Abkürzung RO5-3448 von Leo Sternbach bei Hoffman-LA Roche entwickelt.¹¹⁸⁴ Das 2-Chloro-Derivat des Diazepam hat dieselben Eigenschaften wie die Muttersubstanz, wirkt also anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend sowie muskelrelaxierend und ist zehnmal potenter als Diazepam. Aufgrund der hohen Wirksamkeit treten starke Sedierung mit amnestischen Effekte bereits bei einer Dosis von 0,5 mg auf. Diclazepam wird im Organismus zu Lormetazepam und Delorazepam verstoffwechselt. Seine Halbwertszeit beträgt in etwa 42 Stunden.¹¹⁸⁵ Diclazepam wurde nie systematisch am Menschen getestet und somit nie als Arzneimittel vertrieben. Heutzutage ist es über das Internet als Designerdroge erhältlich.¹¹⁸⁶

Elfazepam

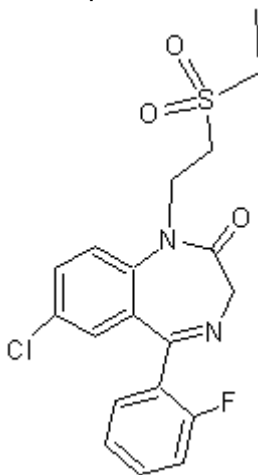


Abbildung A.4.22: Strukturformel Elfazepam

Elfazepam zeigt neben den typischen sedierenden und anxiolytischen Eigenschaften auch appetitanregende Effekte im Tierversuch.¹¹⁸⁷ Ebenfalls konnte eine Unterdrückung der

¹¹⁸⁴ Vgl. MOOSMANN / BISEL / AUWÄRTER (2014), 757 sowie STERNBACH / FRYER / METLESICS / REEDER / SACH / SAUCY / STEMPEL (1962), 3788-3796.

¹¹⁸⁵ Vgl. MOOSMANN / KING / AUWÄRTER (2015), 248.

¹¹⁸⁶ Vgl. MOOSMANN / BISEL / AUWÄRTER (2014), 757.

¹¹⁸⁷ Vgl. BAILE / MCLAUGHLIN (1979), 1371-1395 sowie KRABILL / WANGSNESS / BAILE (1978), 1356-1359.

Magensäuresekretion festgestellt werden.¹¹⁸⁸ Trotz der sedierenden Effekte wird Elfazepam nicht zur Behandlung der Insomnie eingesetzt.

Ethyl-Derivate

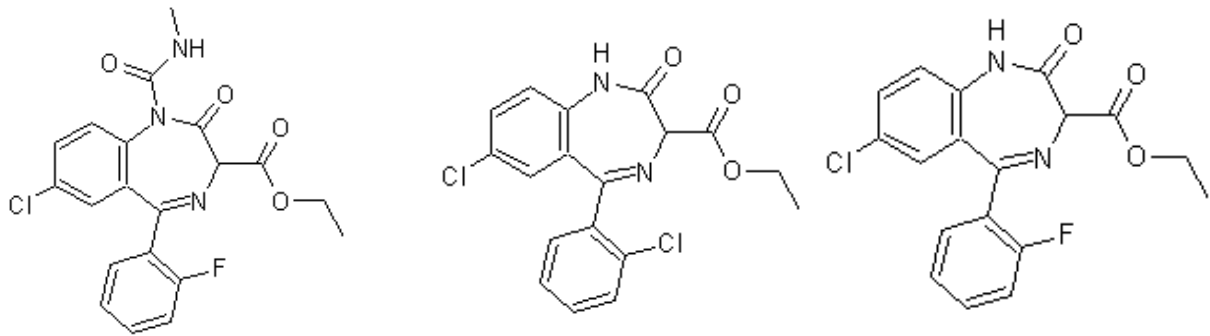


Abbildung A.4.23: Strukturformel von Ethyl-Carfluzepat (links), Ethyl-Dirazepat (mitte) und Ethyl-Loflazepat (rechts)

Die Datenlage zu den Ethylderivaten ist äußerst gering. Aus diesen Gründen kann davon ausgegangen werden, dass alle drei Substanzen geringe oder keine Bedeutung als therapeutisch eingesetzte Benzodiazepine hatten. Während Ethyl-Carfluzepat sich in erster Linie durch seine sedierende und hypnotische Wirkung auszeichnete, standen bei dem von Sanofi Winthrop entwickelten Ethyl-Dirazepat die anxiolytischen und hypnotischen Effekte im Vordergrund.

Um ein geringfügig beliebteres Ethyl-Derivat handelt es sich bei Ethyl-Loflazepat. Es weist die typischen anxiolytischen, antikonvulsiven, sedierenden und muskelrelaxierenden Eigenschaften der Benzodiazepine auf. Insbesondere zur Behandlung der Angst wird es in Dosen von 2 oder 4 mg angewendet.¹¹⁸⁹ In Tierstudien konnte eine nur geringe Toxizität nachgewiesen werden. Seine Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 51 und 103 Stunden. Der aktive Haupt-Metabolit Descarboxyloflazepat ist stärker wirksam als die Muttersubstanz und für den pharmakologischen Effekt verantwortlich.¹¹⁹⁰

¹¹⁸⁸ Vgl. VAN DEN BROEK / ROBERTSON / KEIM / BAILE (1979), 51-56.

¹¹⁸⁹ Vgl. GUYONNET / SALES / CAUTREELS (1985), 1061-1065 sowie MIZUKI / KUWAHARA / ISOZAKI / TANAKA / INANAGA (1988), 401-406.

¹¹⁹⁰ Vgl. SAKAI / NAMIMA (1985), 373-379 sowie CHAMBON / PERIO / DEMARNE / HALLOT / DANTZER / RONCUCCI / BIZIÈRE (1985), 1573-1577.

Fletazepam

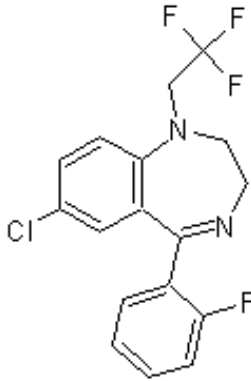


Abbildung A.4.24: Strukturformel Fletazepam

Fletazepam, das aufgrund der N-Trifluoroethyl-Gruppe nahe mit Halazepam und Quazepam verwandt ist, zeichnet sich durch seine stark ausgeprägte muskelrelaxierende Wirkung aus.¹¹⁹¹ Das Patent ist am 10. Februar 1971 eingetragen und am 30. September 1971 veröffentlicht worden.¹¹⁹² Markt- oder Einführungsdaten liegen keine vor, weshalb man davon ausgehen muss, dass Fletazepam nie im Handel war.

Fludiazepam

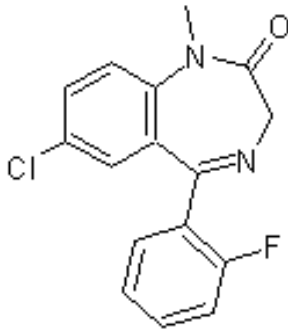


Abbildung A.4.25: Strukturformel von Fludiazepam

Ein fluoriertes Derivat des Diazepams ist von Hoffmann-La Roche in den 1960er-Jahren entwickelt worden. Fludiazepam, das strukturell ein 2'-Fluoro-Diazepam darstellt, ist als Erispan[®] angeboten werden. Bereits die geringe empfohlene Tagesdosis von nur 0,75 mg lässt auf eine hohe Potenz dieser Substanz schließen. Auch in klinischen Studien konnten diese Effekte bestätigt werden, sodass Fludiazepam rund 40-mal potenter als Diazepam gewirkt haben soll, wobei die Affinität zum Benzodiazepinrezeptor nur 4-mal höher ist. Anders als Diazepam gehört Fludiazepam zu den kurzwirksamen Benzodiazepinen.¹¹⁹³

¹¹⁹¹ Vgl. BARNETT / GOLDSTEIN / FIEDLER / TABER (1974), 164 sowie IORIO / BARNETT / BILLARD (1984), 105-113.

¹¹⁹² Vgl. Patent DE2106175A1.

¹¹⁹³ Vgl. TSUCHIYA / FUKUSHIMA (1978), 421-424 sowie NAKATSUKA / SHIMIZU / ASAMI / KATOH / HIROSE / YOSHITAKE (1985), 113-119.

Fosazepam

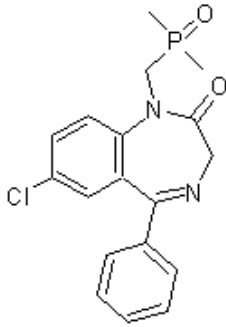


Abbildung A.4.26: Strukturformel Fosazepam

Fosazepam ist ein wasserlösliches Derivat des Diazepams. Es hat eine äußerst lange Halbwertszeit, die in erster Linie den aktiven Metaboliten 3-Hydroxyfosazepam und Desmethyldiazepam zuzuschreiben ist.¹¹⁹⁴ Daher eignet sich Fosazepam weniger zur Behandlung von Schlafstörungen. Im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen hat es eine geringe Potenz, sodass 100 mg Fosazepam mit 10mg Nitrazepam vergleichbar sind.¹¹⁹⁵ In Deutschland ist Fosazepam nicht im Handel.

Gidazepam

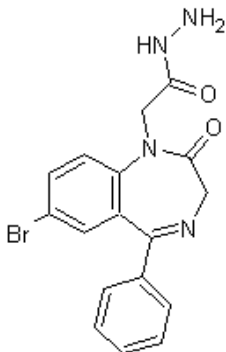


Abbildung A.4.27: Strukturformel Gidazepam

Das Prodrug Gidazepam, dessen aktiver Metabolit Desalkylgidazepam oder Bromor-Nordazepam ist, wurde in der Sowjetunion entwickelt und als Anxiolytikum verwendet.¹¹⁹⁶ Heute findet Gidazepam weltweit keine Verwendung mehr.

¹¹⁹⁴ Vgl. ALLEN / OSWALD (1976), 165-168.

¹¹⁹⁵ Vgl. BREIMER / JOCHEMSEN / VON ALBERT (1980), 875-881 sowie RISBERG / HENRICSSON / INGVAR (1977), 105 und DUNDEE / JOHNSTON / LILBURN / SCOTT (1976), 708.

¹¹⁹⁶ Vgl. SPASENNIKOV / SPASENNIKOVA (1991), 35-37, KORKHOV / TKACHUK / MAKAN / PAVLOVSKY / ANDRONATI (2002), 411 sowie KOLYVANOV / ZHERDEV / CHIRKOV / OTABEKOVA / LITVIN (1993), 48-50 und ZHUK / ZINKOVSKI / GOLOVENKO / STANKEVICH / TOTROVA (1999), 451-454.

Halazepam

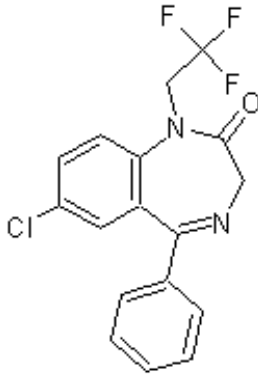


Abbildung A.4.28: Strukturformel von Halazepam

Um ein weiteres N-Trifluoroethyl-Derivat handelt es sich bei Halazepam, das 1981 in den USA erstmals vermarktet wurde. Dieses langwirksame Benzodiazepin mit einer DDD von nur 0,1 mg wird zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt.¹¹⁹⁷

Halazepam wird gut und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel bereits ein bis drei Stunden nach oraler Einnahme auftreten. Es unterliegt einem starken First-Pass-Effekt, mit N-Desmethyldiazepam als aktivem Metaboliten. Seine Halbwertszeit ist mit 57,9 Stunden wesentlich länger als die der Muttersubstanz¹¹⁹⁸.

Ob und inwiefern Halazepam anderen Benzodiazepinen klinisch überlegen ist, ist umstritten. Während von manchen Autoren angegeben wird, dass Halazepam gegenüber anderen Benzodiazepinen, die ebenfalls zum N-Desmethyldiazepam verstoffwechselt werden, keine Vorteile aufweist, nehmen andere Autoren eine Überlegenheit des Halazepams an.¹¹⁹⁹ Man bezieht sich hierbei in erster Linie auf Vergleichsstudien, bei denen Halazepam ebenso effektiv war wie Diazepam, allerdings weniger Nebenwirkungen verursachte.¹²⁰⁰ Dies kann allerdings auch ein dosisabhängiges Phänomen gewesen sein, da 160 mg Halazepam mit 20 mg Diazepam verglichen wurden.¹²⁰¹

¹¹⁹⁷ Vgl. FANN / SULLIVAN / MILLER (1974), 1281 sowie ZISOOK / ROGERS (1978), 502 und PECKNOLD (1982), 895-905.

¹¹⁹⁸ Die Halbwertszeit des Halazepams beträgt 34,7 Stunden. Siehe CHUNG / HILBERT / GURAL / RADWANSKI / SYMCHOWICZ / ZAMPAGLIONE (1984), 838-842.

¹¹⁹⁹ Vgl. GREENBLATT / LOCNISKAR / SHADER (1982), 1358-1359.

¹²⁰⁰ Vgl. FANN / PITTS / WHELESS (1982), 72.

¹²⁰¹ Vgl. RICKELS / CASE / CHUNG / DOWNING / VLAHOVICH (1978), 118.

Meclonazepam

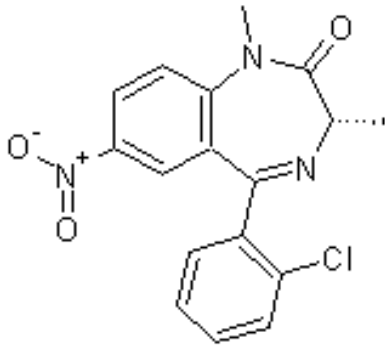


Abbildung A.4.29: Strukturformel Meclonazepam

Methylclonazepam oder auch Meclonazepam ist in den 1970er-Jahren von Hoffmann-La Roche entwickelt worden. Dieses Benzodiazepin, das neben seinen sedierenden und anxiolytischen Effekten auch in hohen Dosen gegen Schistosomiasis¹²⁰² wirksam ist, war nie kommerziell verfügbar.¹²⁰³ Es wird heute als Designerdroge im Internet angeboten.¹²⁰⁴

Nimetazepam

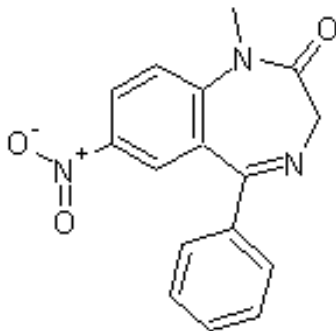


Abbildung A.4.30: Struktur Nimetazepam

Das N-methylierte Derivat von Nitrazepam ist 1962 bei Hoffmann-La Roche entwickelt worden und als Erimin[®] vermarktet worden. Es gehört somit zu den ersten Benzodiazepinen überhaupt, die synthetisiert worden sind.¹²⁰⁵ Dieses mittellangwirksame Benzodiazepin mit einer Eliminationshalbwertszeit von 14 bis 30 Stunden wird zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt. Nimetazepam ist anderen Benzodiazepinen in seiner Pharmakokinetik überlegen. Es soll sich durch den schnellsten Wirkeintritt aller oralen Benzo-

¹²⁰² Schistosomiasis oder Bilharziose ist eine Infektionskrankheit, die durch Trematoden verursacht wird. Als Zwischenwirte dienen Süßwasserschnecken, die vor allem in den Tropen und Subtropen beheimatet sind. Bilharziose kann sich in unterschiedlichen Formen äußern. Dazu gehören neben der Urogenitalschistosomiasis, die Darmschistosomiasis und die hepato lienale Schistosomiasis. Die Erkrankung zeichnet sich durch allergische Reaktionen mit Ödembildung bis hin zu Leberzirrhose aus. Vgl. hierzu WITZEL / ARNOLD / NAGEL / VETTIN / WILCK / PAUL (2007), 1715-1716.

¹²⁰³ Vgl. O'BOYLE / LAMBE / DARRAGH (1985), 105-108 sowie MAHAJAN / KUMAR / MANSOUR / BICKLE / CHIBALE (2008), 2333-2336.

¹²⁰⁴ Vgl. HUPPERTZ / BISEL / WESTPHAL / FRANZ / AUWÄRTER / MOOSMANN (2015), 388-395.

¹²⁰⁵ Vgl. Patent US 3109843

diazepine auszeichnen. Auch seine Bioverfügbarkeit mit nahezu 100% ist maximal.¹²⁰⁶ Einziger Hersteller für Erimin® war Sumitomo Japan, das Unternehmen hat im November 2015 die Produktion eingestellt.

Nordazepam

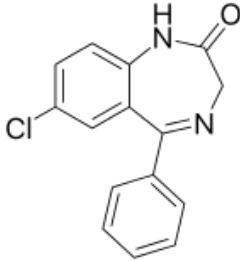


Abbildung A.4.31: Struktur von Nordazepam

Nordazepam wurde als Arzneistoff 1963 von Hoffmann-La Roche entwickelt. Es ist der aktive Metabolit verschiedener Benzodiazepine wie beispielsweise von Chlordiazepoxid, Clorazepat, Diazepam, Medazepam, Prazepam und Pinazepam. Dieser auch als Desmethyl-diazepam oder Desoxydemoxepam bekannter Arzneistoff hat amnestische, antikonvulsive, anxiolytische, muskelrelaxierende sowie sedierende Effekte und wird in erster Linie zur kurzzeitigen Behandlung von Angstzuständen und Insomnie verwendet.¹²⁰⁷

Nortetrazepam

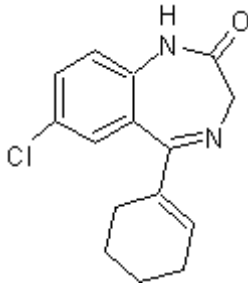


Abbildung A.4.32: Strukturformel Nortetrazepam

Nortetrazepam ist ein Benzodiazepin und der Hauptmetabolit von Tetrazepam. Es ist und war als Arzneistoff nie im Handel erhältlich.

¹²⁰⁶ Vgl. FUKINAGA / ISHIZAWA / KAMEI (1998), 233-241.

¹²⁰⁷ Vgl. ATOR / GRIFFITHS (1997), 1442.

Pinazepam

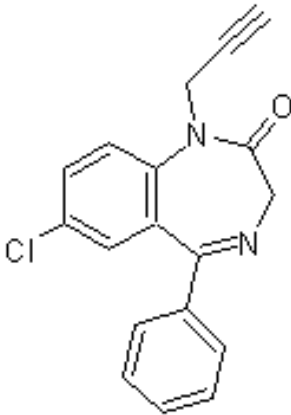


Abbildung A.4.33: Strukturformel Pinazepam

Pinazepam zeichnet sich durch eine Propargylgruppe an Position N1 aus. Während sich Peak-Plasmaspiegel zwei bis drei Stunden nach oraler Applikation manifestieren, erfolgt der Wirkungseintritt bei Angst innerhalb der ersten Woche.¹²⁰⁸ Bei der Verstoffwechslung des Pinazepams entsteht durch N1-Dealkylierung das aktive N-Desmethyldiazepam, durch Hydroxylierung das inaktive 3-Hydroxypinazepam.¹²⁰⁹ Demnach fungiert Pinazepam in erster Linie als Prodrug des langwirksamen N-Desmethyldiazepam.¹²¹⁰

A.4.1.4 2-Thionamid-Verbindungen

Um eine Abwandlung der 2-Keto-Derivate handelt es sich bei den 2-Thionamid-Verbindungen, die anstelle des Sauerstoffatoms ein Schwefelatom aufweisen. Zu dieser Arzneistoffgruppe gehören nur zwei Substanzen, Quazepam und Sulfazepam. 2-Thionamid-Verbindungen konnten auf lange Sicht nicht erfolgreich als Benzodiazepine angewandt werden. Dies ist in erster Linie in der fehlenden Wirksamkeit begründet, da die Aktivität erheblich abnimmt, wenn der Carbonylsauerstoff durch Schwefel ersetzt wird.¹²¹¹

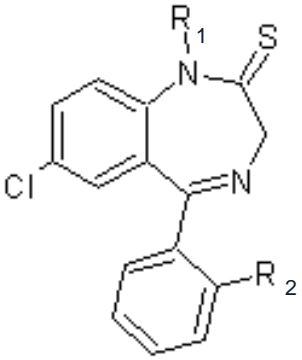
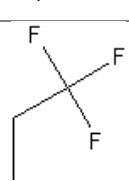
¹²⁰⁸ Vgl. JANBROERS (1984), 434-450.

¹²⁰⁹ Vgl. PACIFICI / PLACIDI / PLACIDI (1982), 225-228 sowie PACIFICI / PLACIDI / FORNARO (1983), 331-337.

¹²¹⁰ Vgl. PACIFICI / PLACIDI / FORNARO / GOMENI (1982), 225 sowie Fachinformation Domar®.

¹²¹¹ Vgl. STERNBACH (1988), 292.

Tabelle A.4.3: Vergleich der 2-Thionamid-Benzodiazepine hinsichtlich ihrer Struktur

		
	R ₁	R ₂
Quazepam		-F
Sulazepam	-CH ₃	-H

Quazepam

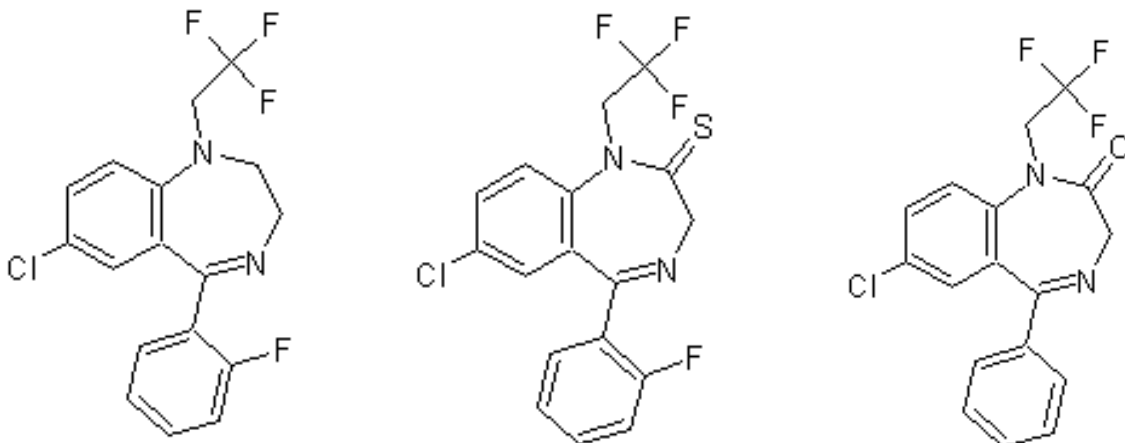


Abbildung A.4.34: Strukturformel von Fletazepam (links), Quazepam (mitte) und von Halazepam (rechts)

Quazepam gehört zu den 1,4-Benzodiazepinen, die eine Thionamidstruktur anstelle der üblichen Ketoverbindung aufweisen. Zusätzlich trägt Quazepam einen Trifluoroethyl-Substituenten an N1 und ist somit nahe mit Fletazepam und Halazepam verwandt.

Unter dem Fertigarzneimittelnamen Doral[®] ist es in den 1970er Jahren von Schering entwickelt worden und sollte bei Schlafstörungen eingesetzt werden.¹²¹² Quazepam wird schnell und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel nach ca. 2,5 Stunden auftreten.¹²¹³ Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-

¹²¹² Vgl. MENDELS (1994), 60-65.

¹²¹³ Vgl. CHUNG / HILBERT / GURAL (1984), 520-524 sowie HILBERT / CHUNG / MAIER (1984), 99-104 und HILBERT / SYMCHOWICZ / ZAMPAGLIONE (1984), 457-462.

Mechanismus entstehen 2-Oxoquazepam und N-Desalkyl-2-Oxoquazepam als aktive Metaboliten. Mit Eliminationshalbwertszeiten zwischen 25 und 41 Stunden¹²¹⁴ sind sie maßgeblich für die Wirkung verantwortlich.¹²¹⁵ Es ist heute in Deutschland nicht mehr erhältlich.

Sulazepam

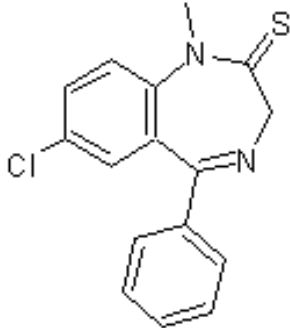


Abbildung A.4.35: Struktur von Sulazepam

Um einen weiteren Vertreter der 2-Thioamid-Verbindungen handelt es sich bei Sulazepam. Aufgrund der Verstoffwechslung zu Diazepam, Desmethyldiazepam und Oxydiazepam wirkt es sedierend, muskelrelaxierend, antikonvulsiv und hypnotisch.¹²¹⁶ Anders als Quazepam ist es nie vermarktet worden.

A.4.1.5 3-Hydroxy-Derivate

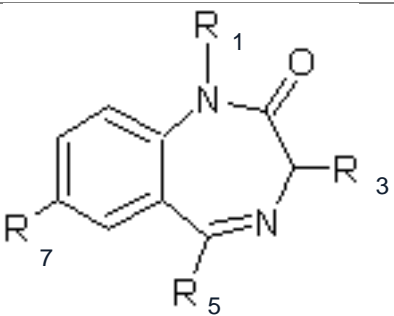
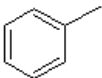
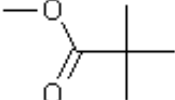
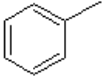
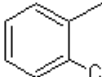
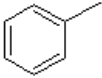
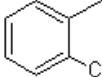
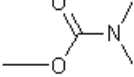
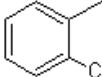
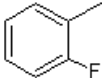
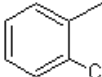

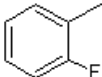
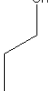
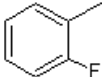
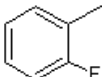
Zu den 3-Hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-onen zählen eine Vielzahl von Arzneistoffen. Einige dieser 3-Hydroxyderivate gehören zu den beliebtesten Benzodiazepinen. Aufgrund der Hydroxyfunktion in Position 3 ist die Hydrophilie größer als die der reinen 2-Keto-Verbindungen und sie werden langsamer aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.¹²¹⁷

¹²¹⁴ Die Eliminationshalbwertszeit von 2-Oxoquazepam beträgt 28-43 Stunden, die von N-Desalkyl-2-Oxoquazepam 84 Stunden. Siehe ergänzend JOCHEMSEN / BREIMER (1984), 60-79.

¹²¹⁵ Vgl. CHUNG / HILBERT / GURAL (1984), 520-524.

¹²¹⁷ Vgl. STEINHILBER / SCHUBERT-ZSILAVECZ / ROTH (2010), 102.

Tabelle A.4.4: Vergleich der 3-Hydroxy-Benzodiazepine hinsichtlich ihrer Struktur

				
	R ₁	R ₃	R ₅	R ₇
Oxazepam	-H	-OH		-Cl
Pivoxazepam	-H			-Cl
Lorazepam	-H	-OH		-Cl
Temazepam	-CH ₃	-OH		-Cl
Lormetazepam	-CH ₃	-OH		-Cl
Camazepam	-CH ₃			-Cl
Flutemazepam	-CH ₃	-OH		-Cl
Clonazepam	-H	-OH		-NO ₂
Cinolazepam		-OH		-Cl
Doxefazepam		-OH		-Cl
Nifoxipam	-H	-OH		-NO ₂

Oxazepam

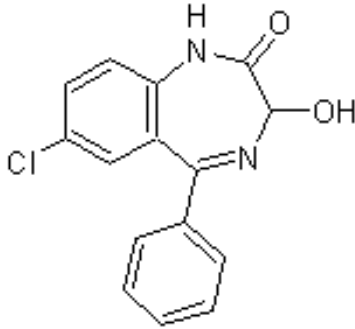


Abbildung A.4.36: Strukturformel Oxazepam

Als erstes 3-Hydroxy-Derivat ist 1965 Oxazepam in den US-amerikanischen Markt eingeführt worden. Es ist das 3-Hydroxyderivat des Chlordiazepoxids und wurde somit in seiner Struktur direkt an die Durchbruchinnovation angelehnt. Es ist von Wyeth Laboratories synthetisiert und als Serax[®] in den USA und als Adumbran[®] von Thomae in Deutschland vermarktet worden.¹²¹⁸

Oxazepam ist indiziert zur „symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen“ sowie zur „symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen“.¹²¹⁹

Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt nur langsam, dafür wird Oxazepam nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten erst nach zwei bis vier Stunden auf, die Bioverfügbarkeit ist mit 92,8% vergleichsweise groß.¹²²⁰ Oxazepam unterliegt einem geringen First-Pass-Mechanismus. Der Metabolismus findet zu 40% über Glucuronidierung statt, wobei neben dem Hauptmetaboliten Oxazepam-Glucuronid weitere sechs Metabolite entstehen.¹²²¹ Da es sich um inaktive Metabolite handelt, kann deren Halbwertszeit für die Wirkung vernachlässigt werden. Die Halbwertszeit der Muttersubstanz Oxazepam beträgt 2,8 bis 8,6 Stunden, weshalb dieser Arzneistoff der erste Vertreter der kurzwirksamen Benzodiazepine ist. Oxazepam unterscheidet sich somit deutlich von allen bis 1965 vermarkteten Benzodiazepinen.¹²²²

Klinisch konnte durch die Einführung der OH-Gruppe im Vergleich zu Diazepam eine geringere Toxizität verzeichnet werden. Es ist weniger gut löslich als Diazepam und wird demnach schlechter aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass es weniger Missbrauchsgefahren birgt, da kein „Kick“ eintritt, allerdings wirkt es bei

¹²¹⁸ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 104 sowie STERNBACH (1988), 288.

¹²¹⁹ Vgl. Fachinformation Oxazepam-ratiopharm[®] 10 mg Tabletten, ratiopharm GmbH (2014).

¹²²⁰ Vgl. GREENBLATT / DIVOLL / HARMATY (1980), 86-91 sowie ALVAN / ODAR-CEDERLÖF (1978), 48 und SONNE / LOFT / DOSSING (1988), 385-389.

¹²²¹ Vgl. SONNE / ANDREASEN / LOFT (1990), 951-956.

¹²²² Vgl. SONNE / LOFT / DOSSING (1988), 385-389 sowie IMLAH (1978), 96.

akuter Angst weniger effektiv. Aufgrund der schlechteren Löslichkeit kann Oxazepam nicht parenteral appliziert werden, sondern wird ausschließlich oral eingenommen.¹²²³ In klinischen Studien war die Effektivität von Oxazepam der von Chlordiazepoxid bei Insomnie überlegen.¹²²⁴

Pivoxazepam

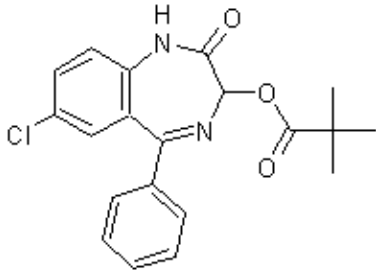


Abbildung A.4.37: Strukturformel Pivoxazepam

Pivoxazepam ist der Ester von Oxazepam. Es wird als dieses etwas schneller resorbiert und wirkt stärker sedierend. Es ist kommerziell nicht verfügbar.

Lorazepam

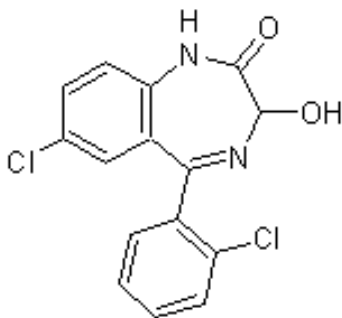


Abbildung A.4.38: Strukturformel Lorazepam

Das 2'-Chlor-Derivat des Oxazepams, Lorazepam, ist in Deutschland als Pro Dorm[®] und Tavor[®], in den USA als Ativan[®] seit 1977 verfügbar.¹²²⁵ Im Vergleich zu Oxazepam handelt es sich hierbei um ein Benzodiazepin mit einer sehr hohen Rezeptoraffinität. Nur 2,5 mg täglich reichen zur Kurzzeitbehandlung von „Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingte Schlafstörungen“ aus. Auch zur „Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen“ wird das Lorazepam verwendet.¹²²⁶

Lorazepam wird rasch resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel nach einer halben bis 3 Stunden auftreten. Die hypnotische Wirkung tritt bereits vor Erreichen des Peak-Plasmas-

¹²²³ Vgl. ALVAN / ODAR-CEDERLÖF (1978), 47-48, 55.

¹²²⁴ Vgl. LADER (1978), 89.

¹²²⁵ Vgl. STERNBACH (1988), 288.

¹²²⁶ Vgl. Fachinformation Tavor[®] 0,5 mg / 1,0 mg / Tabs 2,0 mg / 2,5 mg Tabletten, Pfizer (2015).

piegels, 20–30 Minuten nach oraler Einnahme ein.¹²²⁷ Amnestische Effekte können nach oraler Einnahme 60-90 Minuten später, nach intravenöser Applikation nach 15-20 Minuten verzeichnet werden.¹²²⁸ Die Wirkung des Lorazepam hält 6 bis 8 Stunden an.¹²²⁹

Die Bioverfügbarkeit ist mit 90 - 94,1% mit derjenigen von Oxazepam vergleichbar. Lorazepam, mit einer Eliminationshalbwertszeit von 12 Stunden gehört zu den mittellangwirksamen Benzodiazepinen. Es wird zu 75% in der Leber metabolisiert, wo ausschließlich inaktive Metabolite entstehen.¹²³⁰

Lorazepam, das eine weitere Schrittinovation ist, da es dem Oxazepam aufgrund seiner hohen Rezeptoraffinität überlegen ist, ist in Deutschland sehr beliebt und konnte sich über die Zeit zum meist verordneten Benzodiazepin entwickeln.

Temazepam

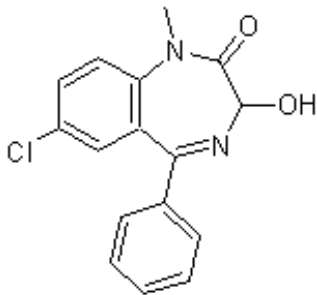


Abbildung A.4.39: Strukturformel von Temazepam

Ab 1970 wurde das methylierte Derivat des Oxazepams Temazepam in den USA als Resotril[®], in Italien als Lavanxol[®] vermarktet. Erst zehn Jahre später, 1980 ist es auch in Deutschland als Planum[®] von Farmitalia auf den Markt gekommen.¹²³¹ Temazepam ist indiziert zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen.¹²³²

Ebenso wie bei Oxazepam ist auch die Affinität des Temazepams zum Rezeptor von mittlerer Stärke. Es wird zu 90 - 100% aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten wesentlich schneller als bei Oxazepam, bereits nach 50 Minuten auf.¹²³³ Erste Wirkungen können 30 bis 60 Minuten nach oraler Einnahme verspürt werden.¹²³⁴ Temazepam unterliegt einem geringen First-Pass-Mechanismus, wobei nur inaktive Metabolite sowie Oxazepam entstehen. Letzteres trägt nicht zur klinischen

¹²²⁷ Vgl. GREENBLATT (1981), 89-105.

¹²²⁸ Vgl. LEUBE / HOFFKES (1971), 1098 sowie Fachinformation Ativan[®] Injection, Wyeth.

¹²²⁹ Vgl. BANEN / RESNICK (1973), 507.

¹²³⁰ Vgl. GREENBLATT (1981), 89-105 sowie Fachinformation Ativan[®] Injection, Wyeth.

¹²³¹ Vgl. MÜLLER-JAHNCKE / FRIEDRICH / MEYER (2005), 158 sowie STERNBACH (1988), 288.

¹²³² Vgl. Fachinformation Planum[®] Pfizer (2014).

¹²³³ Vgl. Fachinformation Planum[®] Pfizer (2014).

¹²³⁴ Vgl. RATCLIFF / INDALO / BRADSHAW (1989), 812-815 sowie FUCELLA / TOSOLINI / MORO (1972), 303-309.

Wirksamkeit bei, da es nur zu 5% gebildet wird. Demnach ist einzig die Halbwertszeit der Muttersubstanz für die Dauer der Wirksamkeit verantwortlich. Mit einer Halbwertszeit von 3,5–18,4 Stunden gehört Temazepam zu den mittellangwirksamen Benzodiazepinen.¹²³⁵

Temazepam ist auch heute noch in Deutschland erhältlich. Es zeichnet sich durch seinen schnellen Wirkeintritt aus, ist jedoch Substanzen wie Lorazepam, Nitrazepam oder Flurazepam diesbezüglich unterlegen.

Lormetazepam

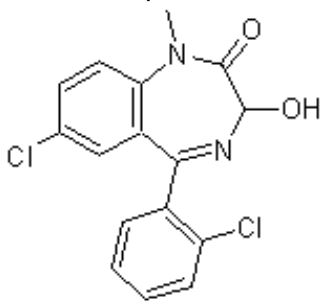


Abbildung A.4.40:: Strukturformel Lormetazepam

Das 2'-Chlor-Derivat von Temazepam ist Lormetazepam, das ab 1980 als Noctamid® Eingang in den Arzneimittelschatz gefunden hat.¹²³⁶ Es ist ein langwirksames Hypnotikum, das durch Halogensubstituierung hoch potent ist¹²³⁷. Aufgrund des Methylsubstituenten ist Lormetazepam weniger polar als Lorazepam und so besser membrangänig. Durch die Hydroxylierung in Position 3 unterliegt Lormetazepam einer langsameren Resorption¹²³⁸ und einem schnellerem Abbau¹²³⁹. Lormetazepam zeigt sedativ-hypnotische, muskelrelaxierende, antikonvulsive und anxiolytische Effekte, es kann zu anterograder Amnesie führen. Aus diesem Grund wird es auch zur Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen eingesetzt. In klinischen Studien war es in diesem Indikationsgebiet Midazolam jedoch unterlegen.¹²⁴⁰

Lormetazepam, dessen Bioverfügbarkeit 80% beträgt und das eine mittlere Halbwertszeit von 10-14 Stunden hat, ist auch heute noch in Deutschland erhältlich.¹²⁴¹ Es ist hinsichtlich seiner Pharmakokinetik ein Benzodiazepin unter vielen.

¹²³⁵ Produktinformation Restoril® sowie SCHWARZ (1979), 23S-29S.

¹²³⁶ Vgl. STERNBACH (1988), 288.

¹²³⁷ Die DDD beträgt nur 1 mg.

¹²³⁸ maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht.

¹²³⁹ Der Abbau von 3-Hydroxy-Verbindungen im Organismus findet ebenfalls schneller statt, da die Hydroxylierung bei der Phase-1-Reaktion der Biotransformation entfallen kann.

¹²⁴⁰ Vgl. BABINSKY (1986), 7-9.

¹²⁴¹ Vgl. Fachinformation Noctamid®, Bayer (2015).

Camazepam

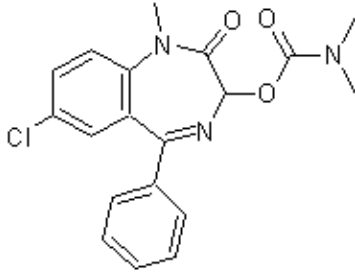


Abbildung A.4.41: Strukturformel Camazepam

Camazepam ist der Dimethylcarbamat-Ester von Temazepam, das wiederum der Metabolit von Diazepam ist. Es wurde von unterschiedlichen Firmen ausgeboten. So war es beispielsweise als Albego[®] von Boehringer Ingelheim, als Limpidon[®] von Crinos und als Paxor[®] und Nebalon[®] im Handel. Das entsprechende deutsche Patent wurde am 23. August 1971 in das Patentregister eingetragen und am 2. März 1972 veröffentlicht.¹²⁴²

Ebenso wie andere Vertreter der Benzodiazepine, hat auch Camazepam anxiolytische, anti-krampflösende, muskelrelaxierende und hypnotische Eigenschaften.¹²⁴³ Die anxiolytischen Eigenschaften sind besonders prominent ausgeprägt, Nebenwirkungen, welche die Reaktionszeit oder die Koordination betreffen fallen gering aus, weshalb es besonders als Anxiolytikum geeignet ist.¹²⁴⁴

In einer Studie an 25 Patienten konnte die gute Verträglichkeit von einer relativ hohen Dosis (30 mg) bei gleichzeitig dem Diazepam überlegenen anxiolytischen Effekten nachgewiesen werden.¹²⁴⁵ Die Bioverfügbarkeit war mit 90% derjenigen von Oxazepam oder Lorazepam vergleichbar, allerdings entstehen bis zu zehn¹²⁴⁶ unterschiedliche Metabolite.¹²⁴⁷ Nichtsdestotrotz ist Camazepam heute nicht mehr im Handel. Die Gründe dafür sind nicht bekannt.

¹²⁴² Patent DE2142181A1.

¹²⁴³ Vgl. TAMMARO / PICCEO / GEMMELLARO / BONACCORSO (1977), 2177.

¹²⁴⁴ Vgl. TALLONE / GHIRARDI / BIANCHI / RAVACCIA / BRUNI / LORETI (1980), 1024 sowie GUTHY (1975), 1390.

¹²⁴⁵ Vgl. DEBERDT (1975), 32-39.

¹²⁴⁶ Darunter auch Temazepam und Oxazepam.

¹²⁴⁷ Vgl. MORINO / NAKAMURA / NAKANISHI / TATEWAKI / SUGIYAMA (1985), 1043 sowie BENKERT / HIPPIUS (1986), 243 sowie MORINO / SUGIYAMA (1985), 597-606.

Flutemazepam

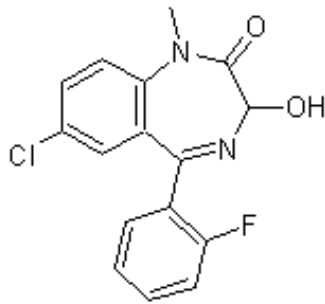


Abbildung A.4.42: Strukturformel Flutemazepam

Um ein in Position 2' fluoriertes Derivat des Temazepams handelt es sich bei Flutemazepam. Es wurde bei schweren Schlafstörungen, aber auch bei Angst und Panikattacken angewendet. Heute ist es nicht mehr verfügbar.

Clonazepam

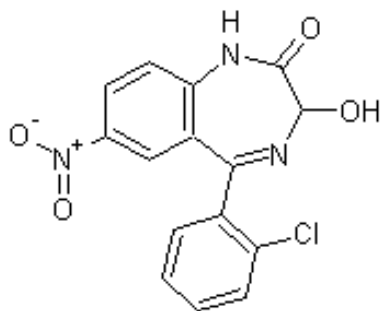


Abbildung A.4.43: Strukturformel Clonazepam

Unter den Fertigarzneimittelnamen Rivotril[®] und Klonopin[®] ist von Hoffmann-La Roche 1976 eine weitere Substanz in den Arzneimittelmarkt eingeführt worden, die bereits 1963 patentiert worden war.¹²⁴⁸ Es handelte sich hierbei um Clonazepam, ein Benzodiazepin, das wie Flunitrazepam eine Nitro-Gruppe in Position 7 und ein Halogenatom in Position 2' trägt, jedoch strukturell zu den 3-Hydroxyverbindungen gehört. Trotz des typischen Wirkmechanismus' unterscheidet sich Clonazepam von anderen Benzodiazepinen hinsichtlich seiner Indikation. Es wird als Antikonvulsivum angewendet und ist zur „Behandlung der Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie bei Kindern und Säuglingen, insbesondere typischen und atypischen Petit-mal-Epilepsien, primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Krisen (und zur) Behandlung von Epilepsien – besonders fokalen Anfällen – bei Erwachsenen“ bestimmt.¹²⁴⁹

Nach oraler Applikation treten maximale Plasmaspiegel aufgrund guter und vollständiger Resorption nach ein bis vier Stunden auf. Clonazepam unterliegt einem Metabolismus, der

¹²⁴⁸ Vgl. SCRIABINE (1999), 217.

¹²⁴⁹ Vgl. Fachinformation Rivotril[®] Roche (2014) sowie AARLI (1973), 11.

von CYP3A4 katalysiert wird und aus dem 7-Amino-Clonazepam und 7-Acetamino-Clonazepam als aktive Metaboliten mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 30 – 40 Stunden hervorgehen.¹²⁵⁰

Clonazepam ist auch heute noch zur Behandlung der Epilepsie zugelassen und auf dem deutschen Markt erhältlich.

A.4.1.6 Weitere 3-Hydroxy-Verbindungen

Cinolazepam

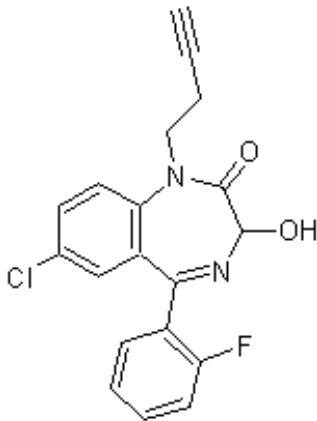


Abbildung A.4.44: Strukturformel Cinolazepam

Cinolazepam, das als Gerodorm[®] noch heute in Osteuropa verfügbar ist, zeigt die typischen anxiolytischen, antikonvulsiven, sedierenden und muskelrelaxierenden Klasseneffekte der Benzodiazepine. Die sedierenden Eigenschaften fallen verhältnismäßig stark aus, weshalb Cinolazepam als Hypnotikum zur kurzfristigen Behandlung von Schlafstörungen zugelassen ist. Die Standarddosis in diesem Indikationsgebiet liegt bei 40 mg.¹²⁵¹

Doxefazepam

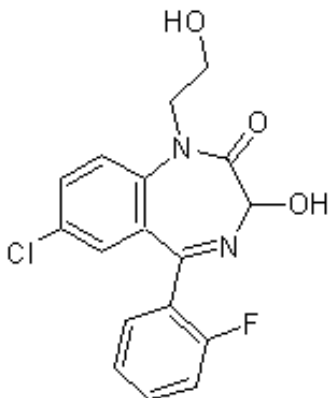


Abbildung A.4.45: Strukturformel Doxefazepam

¹²⁵⁰ Vgl. Produktinformation Klonopin[®] Roche sowie Fachinformation Planum[®] Pfizer (2014).

¹²⁵¹ Vgl. SALETU / KINDSHOFER / ANDERER / GRÜNBERGER (1987), 407-418.

Doxefazepam ist in den 1970er-Jahren von Schiapparelli entwickelt worden. Das als Doxans[®] vermarktete Hypnotikum und Derivat des Flurazepams soll potenter und weniger toxisch als dieses gewesen sein.¹²⁵² Allein die Tatsache, dass die Datenlage gering und das Arzneimittel heute weltweit nicht mehr im Handel ist, lässt darauf schließen, dass es den gängigen Benzodiazepinen gegenüber nicht überlegen war und keinen signifikanten Vorteil in der Behandlung mit sich brachte.

Nifoxipam

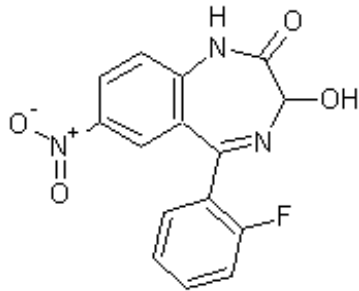


Abbildung A.4.46: Strukturformel von Nifoxipam

Nifoxipam, oder auch 3-Hydroxydesmethylflunitrazepam, ist der aktive Metabolit von Flunitrazepam. Es hat langwirksame anxiolytische, sedierende, hypnotische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften.¹²⁵³ Nifoxipam war kommerziell nie verfügbar. Es handelt sich somit um einen Kandidaten in der Arzneistoffentwicklung, der heute als Designerdroge Verwendung findet.¹²⁵⁴

A.4.1.7 1,4-Benzodiazepine ohne Keto-Gruppe in Position 2

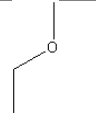
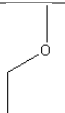
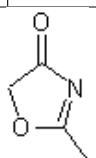
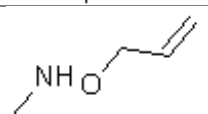
Tabelle A.4.5: Vergleich der 1,4-Benzodiazepine ohne Keto-Gruppe in Position 2 hinsichtlich ihrer Struktur

	R ₁	R ₂	R _{2'}	R ₇
Medazepam	-CH ₃	-H ₂	-H	-Cl

¹²⁵² Patente DE2338058 sowie BABBINI / TORRIELLI / STRUMIA / GAIARDI / BARTOLETTI / DEMARCHI (1975), 1294-1300.

¹²⁵³ Vgl. KILICARSLAN / HAINING / RETTIE / BUSTO / TYNDALE / SELLERS (2001), 460-465.

¹²⁵⁴ Vgl. MOSSMANN / KING / AUWÄRTER (2015), 248.

Metaclazepam	-CH ₃		-Cl	-Br
Motrazepam		-H ₂	-H	-NO ₂
Reclazepam		-H ₂	-Cl	-Cl
Uldazepam		-H ₂	-Cl	-Cl

Medazepam

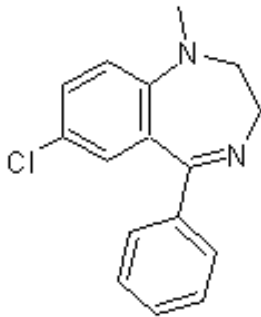


Abbildung A.4.47: Strukturformel Medazepam

Medazepam gehört zwar zur Arzneistoffklasse der Benzodiazepine, unterscheidet sich aber von den bereits behandelten Arzneistoffen insofern, als dass es keine Keto-Gruppe an Position 2 des Grundgerüsts trägt.

Durch den Austausch der Carbonylgruppe durch eine Methylgruppe, war die Substanz zwar weniger potent, allerdings besser lipidlöslich. Die sedierenden Effekte des unter dem Fertigarzneimittelnamen Nobrium[®] 1968 eingeführten Medazepams waren im Vergleich zum Diazepam weniger stark ausgeprägt, weshalb es als Tagestranquilizer sowie zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen¹²⁵⁵ angewendet werden konnte.¹²⁵⁶

Ebenso wie die 2-Keto- und 3-Hydroxy-Derivate wird auch Medazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel nach 1-2 Stunden auftreten.¹²⁵⁷ Die Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme liegt zwischen 49% und 76% und somit nur im mittleren bis unteren Bereich. Auch Medazepam unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-

¹²⁵⁵ Vgl. Fachinformation Rudotel[®] TEVA (2014).

¹²⁵⁶ Vgl. STERNBACH (1988), 293 sowie EHRHART / RUSCHIG (1972), 256.

¹²⁵⁷ Vgl. HAILEY / BAIRD (1979), 493-496.

Mechanismus. Als aktive Metaboliten entstehen N-Desmethyldiazepam, Diazepam, Desmethyldiazepam sowie Oxazepam.¹²⁵⁸ Aufgrund der langen Halbwertszeit von bis zu 100 Stunden und der damit in Verbindung gebrachten Kumulation wird Desmethyldiazepam (HWZ 50-80 Std) nach einigen Tagen der Anwendung zum Hauptmetaboliten.¹²⁵⁹ Die Plasmaeliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz von zwei Stunden ist von nur untergeordneter Bedeutung; Medazepam wird den langwirksamen Benzodiazepinen zugeordnet.¹²⁶⁰

Es war 1968, im Jahr seiner Einführung, das Benzodiazepin mit der längsten Halbwertszeit und einem vergleichsweise schnellen Wirkeintritt. Es war somit als Anxiolytikum besonders gut geeignet und kann den Schrittinnovationen zugeordnet werden. Es ist in Deutschland heute noch unter dem Fertigarzneimittelnamen Rudotel® von TEVA erhältlich.

Metaclazepam

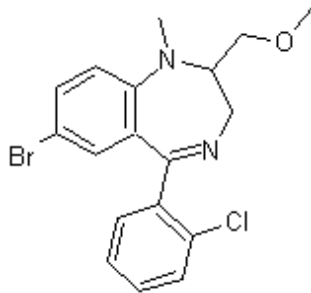


Abbildung A.4.48: Struktur Metaclazepam

Ebenso wie Medazepam trägt auch Metaclazepam keine Carbonylgruppe in Position 2 und keine Hydroxygruppe in Position 3 des Benzodiazepin-Grundgerüsts. Die als Talis® von Kali-Chemie Pharma 1988 in Deutschland eingeführte Substanz zeichnet sich durch eine Methoxymethyl-Gruppe am C2-Atom des heterozyklischen Ringsystems aus.¹²⁶¹

Metaclazepam wirkt nahezu selektiv anxiolytisch. Sedierende und muskeltonusdämpfende Eigenschaften sind nur gering ausgeprägt. Es fand daher ausschließlich als Anxiolytikum Anwendung.¹²⁶² Maximale Plasmaspiegel treten nach oraler Einnahme nach 0.33 - 1.33 Stunden auf. Die Bioverfügbarkeit von lediglich 50% lässt darauf schließen, dass die Resorption nur unvollständig stattfindet oder dass Metaclazepam einem großen First-Pass-Effekt unterliegt.¹²⁶³ Der aktive Metabolit des Metaclazepams ist N-Desmethylmetaclazepam,

¹²⁵⁸ Vgl. JOCHEMSEN / BREIMER (1984) 60-79 sowie DESILVA / PUGLISI (1970), 1725-1736.

¹²⁵⁹ Vgl. Fachinformation Rudotel® TEVA (2014).

¹²⁶⁰ Vgl. JOCHEMSEN / BREIMER (1984) 60-79.

¹²⁶¹ Vgl. MOLZ / GIELSDORF / RASPER / JAEGER / HAUSLEITER / ACHTERT / PHILIPP (1985), 247-249 sowie THESEN / LIEKFELD / MORCK (1988), 21-23.

¹²⁶² Vgl. BUSCHMANN / KÜHL / ROHTE (1985), 1643-1655 sowie MARANO / PATTI / NICOLETTI (1988), 41-44.

¹²⁶³ Vgl. GIELSDORF / MOLZ / HAUSLEITER (1986), 205-210 sowie Fachinformation Talis®.

das mit einer Halbwertszeit von 16 Stunden geringfügig länger im Körper verweilt als die Muttersubstanz¹²⁶⁴ selbst.¹²⁶⁵

Trotz der selektiv anxiolytischen Wirkung ist Metacalzepam heute weltweit nicht mehr im Handel.

Motrazepam

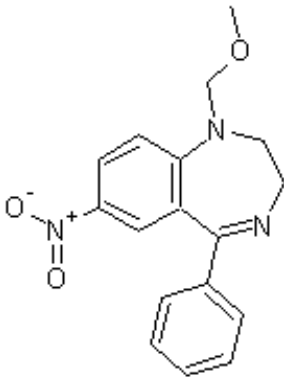


Abbildung A.4.49: Strukturformel Motrazepam

Ein weiteres zu dieser Untergruppe gehörendes Benzodiazepin ist Motrazepam, das als RO 06-9098 entwickelt wurde und am 14.12.1989 in das Patentregister eingetragen worden ist.¹²⁶⁶ Als Fertigarzneimittel ist es allerdings nie ausgebaut worden.

Reclazepam

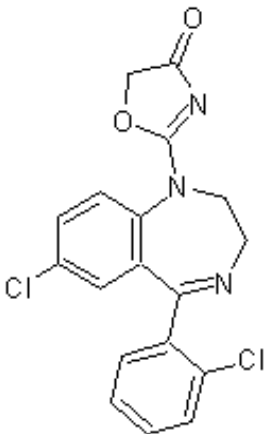


Abbildung A.4.50: Strukturformel Reclazepam

Reclazepam ist ein Benzodiazepin mit sedierenden und anxiolytischen Eigenschaften. Es wurde am 3. April 1979 in das Patentregister der USA und am 2. April 1980 in das deutsche

¹²⁶⁴ Die Halbwertszeit von Metacalzepam beträgt 12 Stunden. Die Halbwertszeiten von Metabolit und Muttersubstanz schwanken insgesamt zwischen 12 und 12 Stunden.

¹²⁶⁵ Vgl. GIELSDORF / MOLZ / HAUSLEITER (1986), 205-210.

¹²⁶⁶ Patent CA 2005508C.

Patentregister eingetragen.¹²⁶⁷ Darüber hinaus ist die Datenlage über Reclazepam gering. Aus diesen Gründen muss auch hier angenommen werden, dass Reclazepam als Forschungssubstanz gelten muss und nie kommerziell verfügbar war.

Uldazepam

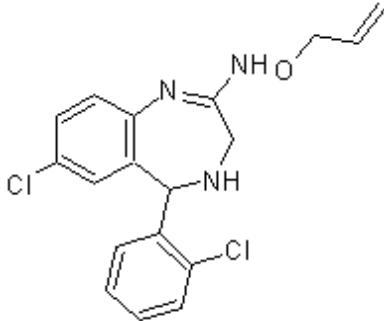


Abbildung A.4.51: Struktur von Uldazepam

Um ein weiteres sedierendes und anxiolytisches Benzodiazepin handelt es sich bei Uldazepam, das jedoch weltweit nicht im Handel ist. Uldazepam war vermutlich eine Forschungssubstanz, die nie Marktreife erlangt hat.¹²⁶⁸

A.4.1.8 Oxazinobenzodiazepine

Ketazolam

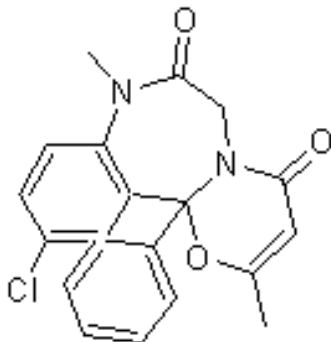


Abbildung A.4.52: Strukturformel Ketazolam

Um ein weiteres langwirksames 1,4-Benzodiazepin, das in erster Linie zur Behandlung von Angst verwendet wird, handelt es sich beim Ketazolam. Trotz dieses Anwendungsgebietes weist es ebenfalls die für diese Arzneistoffklasse typischen sedierenden, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Effekte auf.¹²⁶⁹

Ketazolam unterliegt einem starken First-pass-Metabolismus, bei dem Diazepam, Oxazepam sowie N-Desmethyldiazepam, 6-Chloro-4-Phenyl-2(1H)-Chinazolin, 4-Hydroxydiazepam, N-

¹²⁶⁷ Vgl. Patent DE3012801 sowie US4208327.

¹²⁶⁸ Vgl. OEHLISCHLÄGER / ELLAITHY / VOLKE (1988), 69-72.

¹²⁶⁹ Vgl. BASMAJIAN / SHANKARDASS / RUSSELL / YUCEL (1984), 689-701 sowie FABRE / MCLENDON / STEPHENS (1981), 191 und FABRE / HARRIS / STUBBS (1976), 50-54.

Desmethylketazolam und 3-Hydroxydiazepam als aktive Metabolite entstehen. Es ist unklar, ob die Muttersubstanz, deren Eliminationshalbwertszeit nur 2 Stunden beträgt, anxiolytische Eigenschaften besitzt, oder ob diese lediglich den langwirksamen Metabolite¹²⁷⁰ zugeschrieben werden können.¹²⁷¹

Die Substanz ist in Deutschland nicht erhältlich, wird allerdings in vielen europäischen Ländern wie beispielsweise Spanien, Italien oder in der Schweiz heute noch vertrieben.

A.4.1.9 Oxazolobenzodiazepine

Oxazolobenzodiazepine wurden in etwa zeitgleich von Hoffmann-La Roche, Upjohn und Sankyo entwickelt. Von Sankyo wurden 1971 erstmals Daten zur Pharmakologie dieser Substanzklasse publiziert.¹²⁷²

Cloxazolam

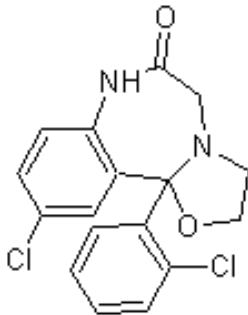


Abbildung A.4.53: Strukturformel Cloxazolam

Um ein Prodrug der Klasse der Oxazolobenzodiazepine handelt es sich bei Cloxazolam.¹²⁷³ Es wird zu Delorazepam / Chlordesmethyl Diazepam metabolisiert und aufgrund seiner angstlösenden Eigenschaften als Anxiolytikum verwendet.¹²⁷⁴ Ob es dem Bromazepam überlegen ist, sind sich die Studien uneinig.¹²⁷⁵

¹²⁷⁰ Die Halbwertszeit der Metabolite liegt insgesamt bei über 50 Stunden.

¹²⁷¹ Vgl. DEBERDT (1981), 69-73, ANHALT / YOUNG / ROGINSKY (1980), 386-392, COHN / GOTTSCHALK (1980), 676-680 SOWIE RICKELS / CSANALOSI / GREISMAN (1980), 676-680.

¹²⁷² Vgl. STERNBACH (1988), 294.

¹²⁷³ Vgl. STERNBACH (1988), 294.

¹²⁷⁴ Vgl. OLIVEIRA-SILVA / OLIVEIRA / MENDES / GALVINAS / BARRIENTOS-ASTIGARRAGA / DENUCCI (2009), 1266-1275 sowie FISCHER-CORNELSSSEN (1981), 1757-1765 und KAMIOKA / NAKAYAMA / AKIYAMA / TAKAGI (1977), 17-23.

¹²⁷⁵ Vgl. ANSSEAU / VONFRENCKELL (1990), 25-29.

Flutazolam

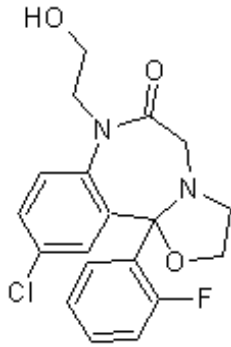


Abbildung A.4.54: Strukturformel Flutazolam

Das ebenfalls anxiolytisch und sedierend wirkende Flutazolam wurde unter der Bezeichnung MS-4101 in Japan erfunden und dort als Coreminal[®] zur Behandlung von Schlafstörungen vermarktet.¹²⁷⁶ Flutazolam, das strukturell eng mit Haloxazolam verwandt ist, konnte sich außerhalb seines Heimatmarktes nicht durchsetzen.

Haloxazolam

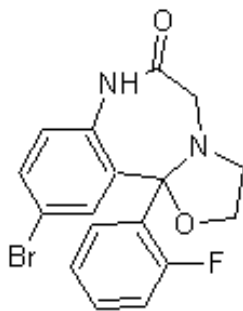


Abbildung A.4.55: Strukturformel von Haloxazolam

Haloxazolam wird ausschließlich in Japan als Somelin[®] zur Behandlung von Schlafstörungen von Daiichi Sankyo vertrieben. Es soll vergleichbare hypnotische Effekte wie Triazolam, Temazepam und Flunitrazepam besitzen.¹²⁷⁷

Mexazolam

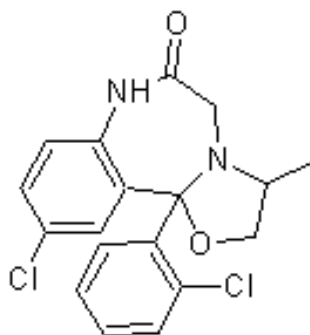


Abbildung A.4.56: Strukturformel Mexazolam

¹²⁷⁶ Vgl. MITSUSHIMA / UEKI (1978), 959-979.

¹²⁷⁷ Vgl. TAN / UCHIDA / MATSUURA / NISHIHARA / KOJIMA (2003), 97-104.

Mexazolam wird ebenfalls den Oxazolobenzodiazepinen zugeordnet, die sich durch ihre sedierenden und anxiolytischen Eigenschaften auszeichnen. Die Effektivität dieser Substanz ist umstritten, war es in klinischen Studien nach drei wöchiger Anwendung nicht effektiver als Placebo.¹²⁷⁸ Aus diesen Gründen ist Mexazolam in vielen Ländern wie Deutschland nicht erhältlich.

Oxazolam

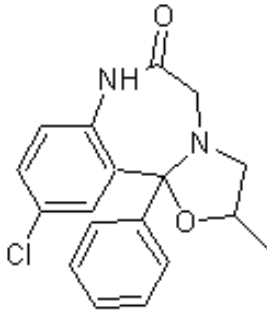


Abbildung A.4.57: Strukturformel Oxazolam

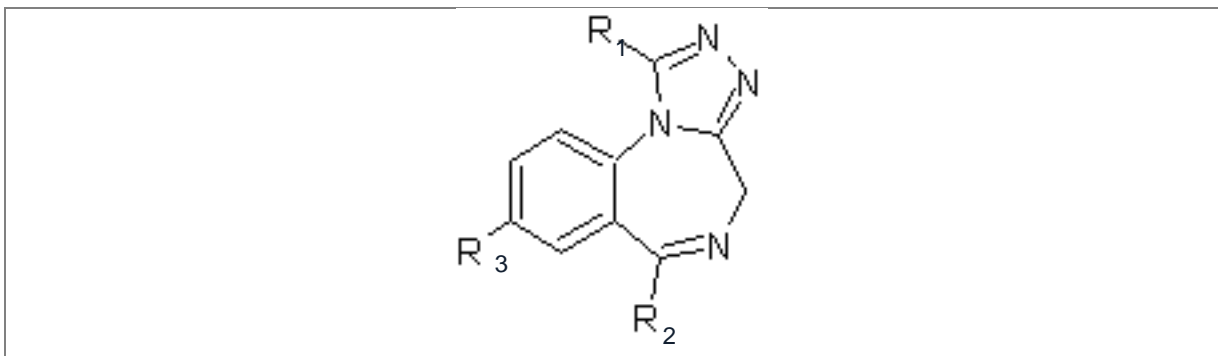
Ebenso wie Ketazolam ist auch Oxazolam ein annelliertes Derivat der 1,4-Benzodiazepine. Es hat klinisch die typischen anxiolytischen, antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Effekte, da es ein Prodrug von Desmethyldiazepam ist.¹²⁷⁹ Es wurde unter dem Fertigarzneimittelnamen Serenal[®] von Sankyo in Japan entwickelt und ist auch heute nur dort und in Taiwan kommerziell verfügbar.

A.4.1.10 Anellierte Derivate

Die annellierten Benzodiazepin-Derivate lassen sich in unterschiedliche Subklassen einteilen. Zu ihnen gehören die Triazolo-, Imidazo-, Pyrrolo-, Pyrazolo- und Pyrido-Derivate, auf die im Folgenden nacheinander eingegangen werden soll.









Triazolo-Verbindungen

Tabelle A.4.6: Vergleich der Triazolo-Benzodiazepine hinsichtlich ihrer Struktur



¹²⁷⁸ Vgl. FERREIRA / FIGUEIRA / BESSA-PEIXOTO / MARIERO / ALBUQUERQUE / PAZ / CERQUEIRA / DAMIAO / DOLGNER / DINGERMANNSE (2003), 235-243.

¹²⁷⁹ Vgl. OCHS / GREENBLATT / VERBURG-OCHS / LOCNISKAR (1984), 446-451.

	R ₁	R ₂	R ₃
Alprazolam	-CH ₃		-Cl
Triazolam	-CH ₃		-Cl
Adinazolam			-Cl
Clonazolam	-CH ₃		-Cl
Estazolam	-H		-Cl
Flubromazolam (1)	-H		-Br
Flubromazolam (2)	-H		-F
Pyrazolam	-CH ₃		-Br

Triazoloderivate wurden von Takeda in Japan und Upjohn in den USA in etwa zeitgleich erwähnt. Man kann daher davon ausgehen, dass es sich um eine Parallelentwicklung in diesen beiden Unternehmen handelte. Durch Halogen-Substitution in Position 8 und / oder in Position 2' des Phenylringes konnte die Aktivität dieser Verbindungen weiter erhöht werden.¹²⁸⁰ Insbesondere Adinazolam und Triazolam zeichnen sich durch ihre kurzen Plasmaeliminationshalbwertszeiten aus.

Alprazolam

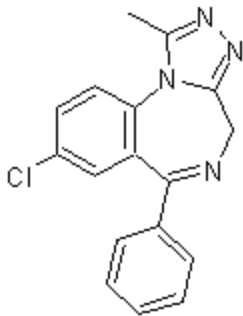


Abbildung A.4.58: Strukturformel Alprazolam

Das erste Triazoloderivate wurde von Dr. Jackson B. Hester bei Upjohn entwickelt, das 1981 in Deutschland als Tafil^{®1281} eingeführt wurde.¹²⁸² Es war indiziert „zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen“ und

¹²⁸⁰ Vgl. STERNBACH (1988), 294-295.

¹²⁸¹ In den USA hingegen war es als Xanax[®] erhältlich.

¹²⁸² Vgl. STERNBACH (1988), 295.

zeichnete sich insbesondere durch seine hohe Rezeptoraffinität aus, weshalb bereits 1 mg täglich zur Behandlung ausreichte.¹²⁸³

Ebenso wie andere Benzodiazepine wird auch Alprazolam schnell und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen treten bereits nach durchschnittlich ein bis zwei Stunden auf. Die Zuordnung zu den langwirksamen Benzodiazepinen hat Alprazolam der Halbwertszeit seines aktiven Metaboliten¹²⁸⁴ alpha-Hydroxyalprazolam von 12 bis 15 Stunden zu verdanken. Neben diesem konnten bis zu 29 weitere Metabolite identifiziert werden.¹²⁸⁵

Alprazolam ist auch in Deutschland bis heute verfügbar, ist aber anderen Anxiolytika wie beispielsweise Lormetazepam nicht signifikant überlegen.

Triazolam

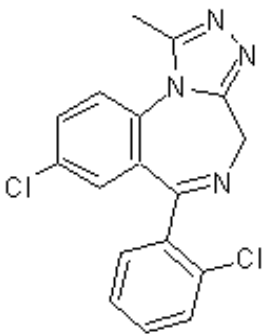


Abbildung A.4.59: Strukturformel von Triazolam

Triazolam unterscheidet sich von Alprazolam in einem zusätzlichen Chlorsubstituenten an Position 2'. Es ist 1969 von Upjohn getestet und als sicher erachtet worden. Bis zur deutschen Zulassung von Halcion[®] hat es jedoch weitere 10 Jahre¹²⁸⁶ gedauert – sie wurde erst 1979 erteilt. Triazolam ist indiziert „zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit (von nur 2,3 Stunden) insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt.“¹²⁸⁷

Triazolam wird rasch und zu 85% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,7 – 2 Stunden erreicht, der Wirkeintritt erfolgt früh, bereits 15 bis 30 Minuten nach oraler Einnahme. Triazolam unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt, bei dem ein kurzwirksamer aktiver Metabolit namens alpha-Hydroxytriazolam¹²⁸⁸ entsteht,

¹²⁸³ Vgl. Fachinformation Tafil[®] 0,5 / 1,0 mg Tabletten Pfizer (2014).

¹²⁸⁴ CYP3A4 katalysiert.

¹²⁸⁵ Vgl. Fachinformation Tafil[®] 0,5 / 1,0 mg Tabletten Pfizer (2014) sowie BEYER (1990), 40.

¹²⁸⁶ Auch in den USA wurde diese Substanz von Upjohn erst 1982 eingeführt.

¹²⁸⁷ Vgl. Fachinformation HALCION[®] Pfizer (2014) sowie EBERTS / PHILIPOPOULOS / REINEKE (1981), 81-93.

¹²⁸⁸ Alpha-Hydroxytriazolam hat eine Halbwertszeit von 4 Stunden. Vgl. hierzu PAKES (1981), 81-110.

der neben der Muttersubstanz für die Wirkung verantwortlich ist, die bis zu 7 Stunden anhält.¹²⁸⁹

Triazolam bringt aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit den Vorteil mit sich, dass keine Kumulationsgefahr, auch nicht bei älteren Patienten, besteht.¹²⁹⁰

In Deutschland ist die Substanz noch heute kommerziell erhältlich. In anderen Ländern hingegen wurde sie aufgrund vermuteter Nebenwirkungen schnell wieder vom Markt genommen. So beispielsweise in den Niederlanden, wo es nur 3 Jahre im Markt erhältlich war. Mit seiner Anwendung wurden starke Nebenwirkungen wie Amnesie, Halluzinationen, Aggressionen in Verbindung gebracht.¹²⁹¹

Adinazolam

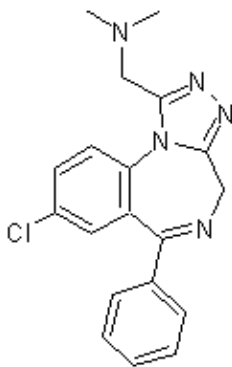


Abbildung A.4.60: Strukturformel von Adinazolam

Das entsprechende Patent des kurzwirksamen Triazolo-Derivats Adinazolam ist am 28. Februar 1973 eingetragen worden. Anmelder war Ciba-Geigy, von dessen Mitarbeiter Dr. Jackson B. Hester der Arzneistoff entwickelt worden war. Ziel dieser Entwicklung war es, einen dem Alprazolam in seinen antidepressiven Eigenschaften überlegenen Arzneistoff herzustellen.¹²⁹² Adinazolam wurde kurz darauf unter dem Fertigarzneimittelnamen Deracyn® zur Behandlung von Angst und Depression zugelassen.¹²⁹³

Adinazolam zeichnet sich durch ein Erreichen des maximalen Plasmaspiegels innerhalb von 0,75 - 1 Stunde und einer sehr kurzen Eliminationshalbwertszeit von nur 1 - 3 Stunden aus. Es wird zu N-Desmethylnadinazolam als Hauptmetabolit sowie Estazolam und alpha-Hydroxyalprazolam verstoffwechselt.¹²⁹⁴ Heute ist Adinazolam weltweit nicht mehr im Handel.

¹²⁸⁹ Vgl. PAKES (1981), 81-110 sowie WINCOR (1982), 425-431.

¹²⁹⁰ Vgl. Fachinformation HALICON® Pfizer (2014).

¹²⁹¹ Vgl. PIETERS / SNELDERS (2007), 105.

¹²⁹² Vgl. Patent FR 2248050.

¹²⁹³ Vgl. LAHTI / SETHY / BARSHUN / HESTER (1983), 1277-1282.

¹²⁹⁴ Vgl. PENG (1984), 1173-1175 sowie FRASER / ISNER / BRYAN (1993), 427-431.

Clonazolam

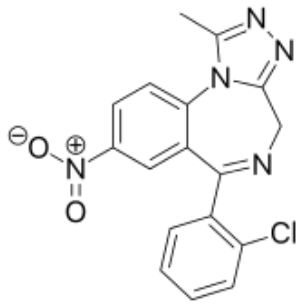


Abbildung A.4.61: Strukturformel Clonazolam

Das Triazolo-Derivat Clonazolam ist eines der Benzodiazepine, die aufgrund ihrer Potenz als Designer-Drogen missbraucht werden. Es soll bereits bei geringen Dosen starke Sedationen und Amnesien auslösen und ist weltweit als Arzneimittel nicht zugelassen.¹²⁹⁵

Estazolam

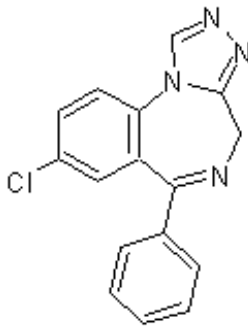


Abbildung A.4.62: Strukturformel Estazolam

Estazolam wurde von Takeda in Japan unter dem Fertigarzneimittelnamen Eurodin[®] eingeführt. Die Substanz unterscheidet sich in ihrer chemischen Struktur durch das Fehlen eines Methylsubstituenten und in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften nur unwesentlich von den anderen Triazoloderivaten. Mit einer Halbwertszeit von 10 - 24 Stunden kann es zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen angewandt werden.¹²⁹⁶

Abgesehen von seinem Heimatmarkt Japan ist es auch in anderen Ländern der Welt¹²⁹⁷ kommerziell verfügbar, allerdings nicht in Deutschland.

¹²⁹⁵ Vgl. HUPPERTZ / BISEL / WESTPHAL / FRANZ / AUWÄRTER / MOOSMANN (2015), 388 sowie MOOSMANN / KING / AUWÄRTER (2015), 248.

¹²⁹⁶ Vgl. STERNBACH (1988), 295 sowie ALLEN / GREENBLATT / ARNOLD (1979), 267-274.

¹²⁹⁷ Darunter zum Beispiel in China, Polen oder Frankreich.

Flubromazolam und Pyrazolam

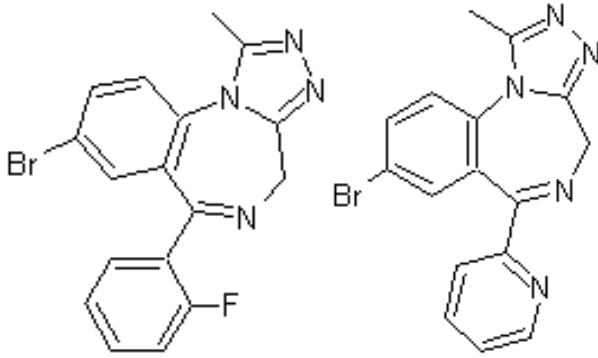
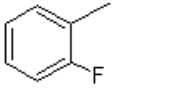
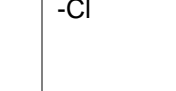



Abbildung A.4.63: Strukturformel von Flubromazolam (links) und Pyrazolam (rechts)

Flubromazolam und Pyrazolam waren nie im Handel, sondern haben lediglich als Entwicklungssubstanzen einen Beitrag zur Forschung der Benzodiazepine geleistet. Sie sind allerdings über das Internet erhältlich und werden als Designer-Drogen missbraucht. Pyrazolam gilt als das erste „Designer-Benzodiazepin“ überhaupt.¹²⁹⁸

Imidazo-Verbindungen

Tabelle A.4.7: Vergleich der Imidazo-Benzodiazepine hinsichtlich ihrer Struktur

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Midazolam	-CH ₃	-H ₂		-Cl
Climazolam	-CH ₃	-H ₂		-Cl
Remimazolam	-CH ₃			-Br

¹²⁹⁸ Vgl. HUPPERTZ / BISEL / WESTPHAL / FRANZ / AUWÄRTER / MOOSMANN (2015), 388-395 sowie MOOSMANN / HUTTER / HUPPERTZ / FERLAINO / REDLINGSHÖFER / AUWÄRTER (2013), 263.

Midazolam

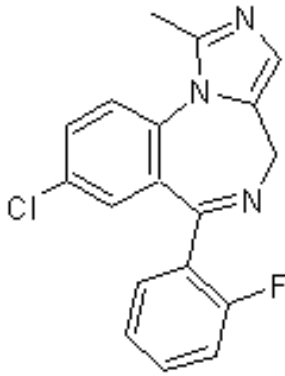


Abbildung A.4.64: Strukturformel Midazolam

Der erste Vertreter der Imidazobenzodiazepine ist von Hoffmann-La Roche entwickelt und unter den Fertigarzneimittelnamen Dormicum® und Versed® 1984 eingeführt worden. Es ist indiziert „zur Sedation in der Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen“.¹²⁹⁹

Aufgrund des Imidazol-Teils ist Midazolam basisch und wasserlöslich und eignet sich auch zur Injektion.¹³⁰⁰ Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 1 - 2.5 Minuten nach intravenöser Applikation, wobei dies interindividuell schwanken kann.¹³⁰¹ Bei oraler Applikation tritt die Wirkung nach 10-20 Minuten ein, die höchsten Konzentrationen im Plasma werden nach 0,2-0,8 Stunden und damit außerordentlich schnell erreicht.¹³⁰²

Midazolam unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Mechanismus, der vorwiegend über CYP3A4 abläuft.¹³⁰³ Als aktive Metabolite entstehen alpha-Hydroxymidazolam, sowie der 4-Hydroxy- und 1,4-Dihydroxy-Metabolit, die dazu führen, dass die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam nur bei 1.8 - 6.4 Stunden liegt.¹³⁰⁴ Diese kurze Halbwertszeit und der schnelle Wirkeintritt machen Midazolam zu einem gut steuerbaren Hypnotikum, das anderen Benzodiazepinen in seiner Pharmakokinetik überlegen ist. Ein weiterer Vorteil dieser Substanz ist die lineare Pharmakokinetik im Dosisbereich von 7,5 bis 15 mg.¹³⁰⁵

¹²⁹⁹ Vgl. Fachinformation Dormicum® 7,5 mg Filmpillen, Roche (2014).

¹³⁰⁰ Vgl. STERNBACH (1988), 296.

¹³⁰¹ Vgl. FREUCHEN / OSTERGAARD / MIKKELSON (1983), 269, JENSEN / SCHOU-OLESEN / HUTTEL (1982), 605-607, PAKKANEN / KANTO (1982), 143-146 sowie BERGGREN / ERIKSSON (1981), 492-496.

¹³⁰² Vgl. LOUON / REDDY (1994), 259-261 sowie CHENG (1993), 902-920 sowie SMITH / EADIE / BROPHY (1981), 271 und ALLONEN / ZIEGLER / KLOTZ (1981), 653 und BURSTEIN / MODICA / HATTON (1997), 711-718

¹³⁰³ Vgl. HEIZMANN / ZIEGLER (1981), 2220-2223.

¹³⁰⁴ Vgl. DE WILDT / KEARNS / HOP (2001), 525-531 sowie DUNNDEE / HALLIDAY / HARPER (1984), 519-543.

¹³⁰⁵ Vgl. Fachinformation Dormicum® 7,5 mg Filmpillen, Roche (2014).

Midazolam ist in weiten Teilen der Welt einer der beliebtesten Arzneistoffe zur Prämedikation vor operativen Eingriffen. Es ist aufgrund seines außerordentlich schnellen Wirkeintrittes eine Schrittinnovation innerhalb seiner Arzneistoffklasse.

Climazolam

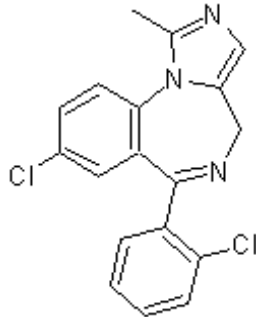


Abbildung A.4.65: Strukturformel Climazolam

Climazolam wurde unter der Bezeichnung Ro21-3982 bei Hoffman-LaRoche entwickelt und als Tierarzneimittel von dem Schweizer Pharmaunternehmen Gräub unter dem Fertigarzneimittelnamen Climasol[®] eingeführt. Es wird für die Anästhesierung von Tieren verwendet, während es für die Verwendung am Menschen nicht zugelassen ist.¹³⁰⁶

Remimazolam

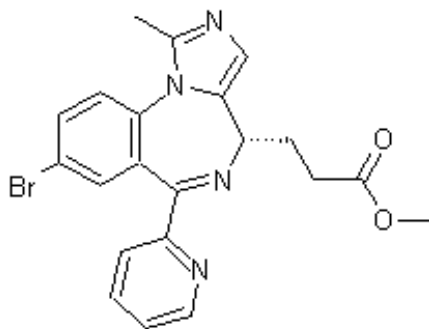


Abbildung A.4.66: Struktur von Remimazolam

Remimazolam wurde von Paion in Kooperation mit Ono Pharmaceuticals, einem japanischen Arzneimittelhersteller, entwickelt. Es sollte eine Alternative zu Midazolam sein, die sich durch einen schnelleren Wirkeintritt und eine kürzer anhaltende Wirkung auszeichnete. Bislang ist die Substanz nicht im Handel.¹³⁰⁷

Auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Remimazolam dem Midazolam in seiner Pharmakokinetik überlegen ist. Ob es tatsächlich kommerziell verfügbar wird und wie

¹³⁰⁶ Vgl. BETTSCHART-WOLFENBERGER / TAYLOR / SEAR / BLOOMFIELD / RENTSCH / DWALING (1996), 1472-1477.

¹³⁰⁷ Vgl. SAARI / UUSI-OUKARI / AHONEN/OLKKOLA (2011), 243 sowie ROGERS / McDOWELL (2010), 929-937.

es sich dann auf dem Markt entwickeln wird, bleibt abzuwarten. Sicherlich spricht der späte Markteintritt gegen einen großen Erfolg dieser Substanz.¹³⁰⁸

Loprazolam

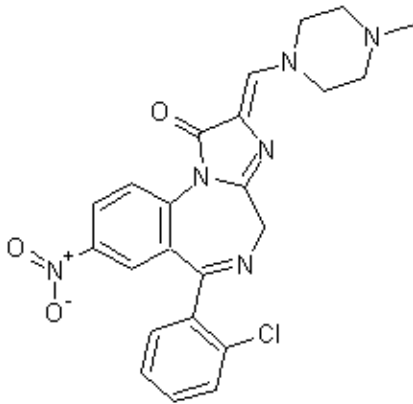


Abbildung A.4.67: Struktur von Loprazolam

Das als Sonin[®] von Lipha Arzneimittel AG 1987 eingeführte Loprazolam zählt mit einer Halbwertszeit von 6,3 Stunden zu den kurzwirksamen Benzodiazepinen.¹³⁰⁹ Bereits 30 Minuten nach oraler Einnahme tritt die sedierende Wirkung ein, die dann 6 bis 8 Stunden anhält.¹³¹⁰ Loprazolam wird rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel sind nach 1.6 - 5.5 Stunden zu verzeichnen.¹³¹¹ Als aktiver Metabolit des Loprazolams entsteht das Piperazin-N-oxid, das in etwa dieselbe Halbwertszeit wie Loprazolam besitzt, allerdings etwas weniger aktiv ist.¹³¹²

Loprazolam ist in zahlreichen Ländern der Europäischen Union erhältlich, in Deutschland jedoch nicht.

Thienotriazolodiazepine

Thienotriazolodiazepine sind Thienodiazepine, die sich durch eine zusätzliche Triazol-Struktur auszeichnen. Es kann sich hierbei um 1,2,3- oder 1,2,4-Triazole handeln. Diese Gruppe soll sich insbesondere durch eine einfache Oxidierung, schnellen Metabolismus und geringer Gefahr für Kumulationen auszeichnen.

¹³⁰⁸ Vgl. SNEYD (2012), 217-219.

¹³⁰⁹ Vgl. BAREGGI / PIROLA / TRUCI (1988), 371-375 sowie JOCHEMSEN / VANRIJN / HAZELZET (1986), 53-61.

¹³¹⁰ Vgl. ADAM / OSWALD / SHAPIRO (1984), 389-394, CLARK / JUE / DAWSON (1986), 500-516 sowie SWIFT / SWIFT / ANKIER (1985), 119-128.

¹³¹¹ Vgl. FORD / ANKIER / CORLESS (1987), 1001-1009, MCINNES / BUNTING / INGS (1985), 649-656 sowie STEVENS / BEVAN / SALMON (1983), 651-655.

¹³¹² Vgl. FORD / ANKIER / CORLESS (1987), 1001-1009 sowie CLARK / JUE / DAWSON (1986), 500-516.

Brotizolam

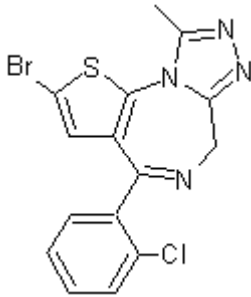


Abbildung A.4.68: Strukturformel Brotizolam

Das 1976 von Takeda Chemical Industries entwickelte und unter dem Fertigarzneimittelnamen Lendormin[®] verfügbare Brotizolam wird zur Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen und zur kurzzeitigen Behandlungen von Ein- und Durchschlafstörungen verwendet.¹³¹³ Verglichen mit anderen Benzodiazepinen ist Brotizolam äußerst potent. So haben 0.125 - 0.5 mg Brotizolam dieselbe schlafinduzierende Wirkung wie 2.5 - 5 mg Nitrazepam.¹³¹⁴

Brotizolam wird schnell und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, sodass maximale Plasmaspiegel nach nur 45 Minuten erreicht werden. Es wird hepatisch über CYP3A4 metabolisiert, wobei ausschließlich inaktive Metabolite durch Hydroxylierung entstehen. Die Eliminationshalbwertszeit von 5 Stunden charakterisiert Brotizolam als ein kurzwirksames Thienotriazoldiazepin, das auch heute noch in Deutschland verfügbar ist.¹³¹⁵

Brotizolam war hinsichtlich seiner Potenz den übrigen Benzodiazepinen, die 1976 marktfähig waren, überlegen und muss aus diesen Gründen als weitere Schrittinnovation kategorisiert werden.

Ciclotizolam

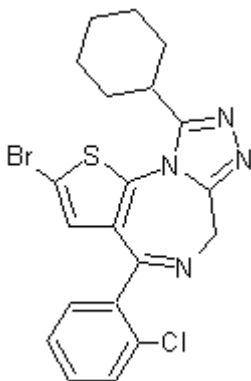


Abbildung A.4.70: Strukturformel Ciclotizolam

¹³¹³ Vgl. Patent US4017620 sowie RICKELS (1986), 132 und Lendormin[®] 0,25 mg Tabletten Fachinformation, Boehringer Ingelheim, 2015.

¹³¹⁴ Vgl. LANGLEY / CLISSOLD (1988), 104-122.

¹³¹⁵ Vgl. JOCHEMSEN / WESSELMAN / VAN BOXTEL / HERMANS / BREIMER (1983), 291-297.

Das Patent für Clotizolam wurde 1974 von C.H. Boehringer Sohn eingetragen.¹³¹⁶ Viel mehr ist über diese Substanz nicht bekannt. Man muss also davon ausgehen, dass es sich lediglich um eine Substanz in der Entwicklungspipeline handelte.

Etizolam

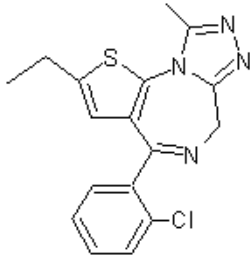


Abbildung A.4.71: Strukturformel Etizolam

Etizolam wird bei Insomnie, Angst- und Panikattacken angewendet, wobei 1 mg equivalent zu 10 mg Diazepam sind.¹³¹⁷ Mit einer t_{max} von 0,5 -2 Stunden und einer Eliminationshalbwertszeit von 3,5 Stunden wird Etizolam etwas langsamer resorbiert als das ebenfalls kurzwirksame Brotizolam und geringfügig zügiger ausgeschieden.¹³¹⁸

Im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen scheint Etizolam den Prolactinspiegel zu erhöhen und prolactogene Effekte zu haben.¹³¹⁹ Etizolam ist in Deutschland nicht verfügbar.

Pyrrolodiazepine

Premazepam

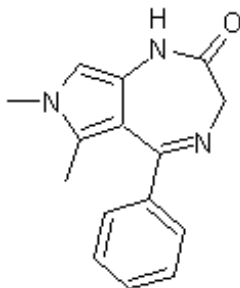


Abbildung A.4.72: Strukturformel von Premazepam

Premazepam ist der einzige Vertreter der Klasse der Pyrrolodiazepine, das allerdings weltweit nie vermarktet wurde. Diese Entwicklungssubstanz soll als Partialagonist am Rezeptor

¹³¹⁶ Patent DE2445430.

¹³¹⁷ Vgl. LOPEDATO / CUTRIGNELLI / TRAPANI / BOGHETICH / DENORA / LAQUINTANA / TRAPANI / LISO (2007), 214-224.

¹³¹⁸ Vgl. FRACASSO / CONFALONIERI / GARATTINI / CACCIA (1991), 181-185.

¹³¹⁹ Vgl. KANEDA (2000), 475-476.

fungiert haben und anxiolytische, aber nahezu keine sedierenden Effekte ausgelöst haben.¹³²⁰

Pyrazolodiazepinone

Ripazepam

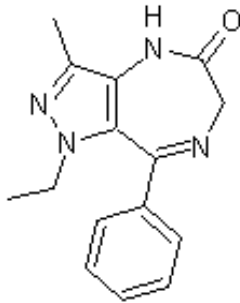


Abbildung A.4.73: Strukturformel von Ripazepam

Ripazepam ist ein Vertreter der Pyrazolodiazepinone und somit eng verwandt mit Zolazepam. Neben der Strukturformel sowie vermeintlich anxiolytische Eigenschaften ist über diese Substanz nichts bekannt.¹³²¹

Zolazepam

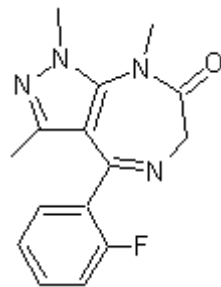


Abbildung A.4.74: Strukturformel Zolazepam

Das Patent zu Zolazepam ist bereit 1969 eingetragen worden. Diese Substanz war von Parke-Davis entwickelt worden und wurde in erster Linie zur Sedierung von Tieren verwendet. Am Menschen fand die Substanz keine Anwendung.¹³²²

¹³²⁰ Vgl. CORSICO (1983), 939-940 sowie VITIELLO / BUNIVA / BERNAREGGI / ASSANDRI / PERAZZI / FUCCELLA / PALUMBO (1984), 273-277 sowie MENNINI / BARONE / GOBBI (1985), 464-467.

¹³²¹ Vgl. FITZGERALD / DELAIGLESIA / MCGUIRE (1984), 178-190.

¹³²² Vgl. Patent DE2023453 sowie BAKER / FEDAK / ANDERSON / ARNBOM / BAKER (1990), 75-77 und TAYLOR / REYNOLDS / WARREN (1989), 978.

Zomebazam

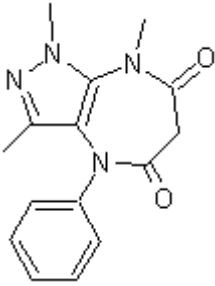


Abbildung A.4.75: Strukturformel Zomebazam

Im Gegensatz zu Ripazepam und Zolazepam ist Zomebazam kein 1,4- sondern ein 1,5-Benzodiazepin. Die Datenlage über diese Substanz ist äußerst gering. Sie ist von Höchst entwickelt worden und soll vorwiegend anxiolytische Eigenschaften gehabt haben.

Pyrimidin-Derivate

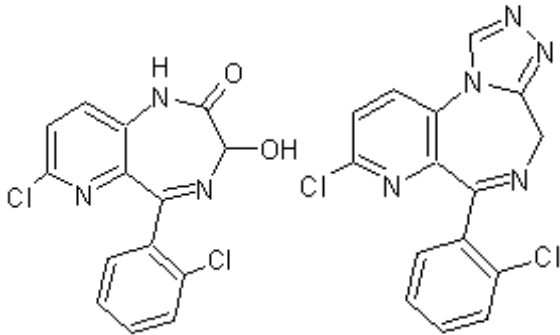


Abbildung A.4.76: Strukturformel Lopirazepam (links) und Zapizolam (rechts)

Zu den Pyrimidin-Derivaten zählen zwei Substanzen, Lopirazepam und Zapizolam, die beide nie vermarktet wurden. Beide Substanzen sollen sedierende und anxiolytische Wirkungen haben. Über Lopirazepam ist bekannt, dass es sich um einen kurzwirksamen Vertreter seiner Klasse gehandelt hat.¹³²³ Die Datenlage zur gesamten Arzneistoffklasse ist äußerst schlecht. Man muss davon ausgehen, dass die bioisosteren Pyrimidin-Derivate nie von Bedeutung waren.

A.4.2 1,5-Benzodiazepine

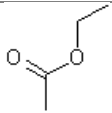
Alle Benzodiazepine haben den siebengliedrigen Diazepinring gemeinsam, weshalb generell empfohlen wurde, besser von Diazepinen zu sprechen, da die anxiolytische Wirkung mit diesem Ringelement einhergeht. Es hat sich allerdings herausgestellt, dass die Position des Stickstoffes in Position 1 und 4 nicht für die Wirkung ausschlaggebend ist. So wurden beispielsweise auch wirksame 1,5- sowie 2,3-Benzodiazepine entwickelt.¹³²⁴ Zu den 1,5-Benzo-

¹³²³ Vgl. SALETU / SALETU / GRÜNBERGER / MADER / KAROBATH (1983), 119-134.

¹³²⁴ Vgl. OEHLISCHLÄGER (1986), 19-21.

diazepinen mit N-Atomen in Position 1 und 5 des Diazepinrings zählen die Arzneistoffe Clobazam, Arfendazam, Lofendazam und Triflubazam.

Tabelle A.4.8: Vergleich der 1,5-Benzodiazepine hinsichtlich ihrer Struktur

	R ₁	R ₂	R ₄	R ₇
Clobazam	-CH ₃	=O	=O	-Cl
Arfendazam		-H ₂	=O	-Cl
Lofendazam	-H	-H ₂	=O	-Cl
Triflubazam	-CH ₃	=O	=O	-CF ₃

A.4.2.1 Clobazam

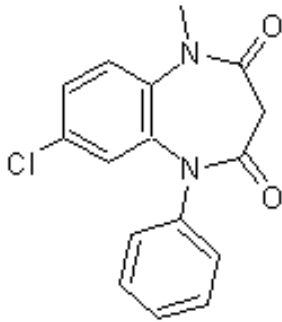


Abbildung A.4.77: Strukturformel Clobazam

Der Wirkstoff Clobazam wurde Ende der 1960er-Jahre erstmals von Laboratori Farmaceutici Maestretti entwickelt und von Hoechst zum Arzneimittel weiterentwickelt. Es hat schließlich als Frisium® am 9. Dezember 1983 in Deutschland die Zulassung zur „symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen“ sowie zur „Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren“ zugelassen.¹³²⁵ Dies gelang, weil Clobazam bessere antikonvulsive Eigenschaften zeigt als andere Benzodiazepine.¹³²⁶ Dass dies die vorherrschenden Effekte dieser Substanz sind, war nicht von vorn herein bekannt. So wurde Clobazam 1975 in Kanada zunächst als Anxiolytikum vermarktet, als Antikonvulsivum ist es dort erst seit 1984 zugelassen.¹³²⁷

Clobazam wird täglich in Dosen von 20 mg angewendet. Oral eingenommen wird es schnell und zu großen Anteilen resorbiert, sodass die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels eine bis vier Stunden beträgt.¹³²⁸ Durch Demethylierung über CYP2C19, CYP3A4 und CYP2B6 entstehen die aktiven Metabolite N-Desmethylclobazam und 4-Hydroxyclobazam, deren Halbwertszeit in etwa 50 Stunden beträgt. Clobazam gehört somit ebenfalls zu den langwirksamen Benzodiazepinen.¹³²⁹

In Deutschland unterliegt diese Substanz dem Betäubungsmittelgesetz mit Ausnahme von Zubereitungen, die nicht mehr als 20 mg des Wirkstoffes enthalten. Es ist generisch nicht verfügbar.

¹³²⁵ Vgl. Fachinformation Frisium® Sanofi (2015).

¹³²⁶ Vgl. GASTAUT / LOW (1979), 437 sowie KOEPPEN / BARUZZI / CAPOZZA / CHAUVEL / COURJON / FAVEL / HARMANT / LORENZ / OILER / PROCACCIANTI / RUCQUOY-PONSAR / SALLOU / SIDERI / TROTTIER / WEBER / WOLF (1987), 495-506.

¹³²⁷ Vgl. N.A. (1991), 407-416.

¹³²⁸ Vgl. RUPP / BDIAN / CHRIST / HAJDU / KULKARNI / TAEUBER / UIHLEIN / BENDER / VANDERBEKE (1979), 51S.

¹³²⁹ Vgl. GIRAUD / TRAN / REY / VINCENT / TRÉLUYER / PONS (2004), 1279-1286 sowie BROGDEN / HEEL / SPEIGHT / AVERY (1980), 161.

Arfendazam

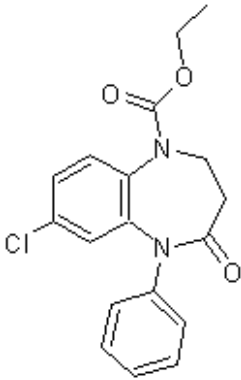


Abbildung A.4.78: Strukturformel Arfendazam

Der Tranquilizer Arfendazam ist ein Partialagonist am Benzodiazepinrezeptor und hat geringe sedierende sowie anxiolytische Eigenschaften, die hauptsächlich dem aktiven Metaboliten Lofendazam zugeschrieben werden können. Muskelrelaxierende Effekte sind gering ausgeprägt und können erst mit sehr hohen Dosen erzielt werden.¹³³⁰ Arfendazam zurzeit nirgendwo im Handel.

Lofendazam

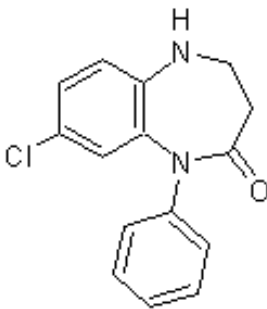


Abbildung A.4.79: Strukturformel Lofendazam

Ebenso wie Clobazam gehört auch Lofendazam zu den 1,5-Benzodiazepinen. Es hat sedierende und anxiolytische Eigenschaften und ist der aktive Metabolit von Arfendazam. Es ist ebenfalls nirgends kommerziell verfügbar.

¹³³⁰ Vgl. MÜLLER (1985), 10-11 sowie MÜLLER (1986), 314-315 und ANDREW (1988), 385-386.

A.4.2.2 Triflubazam

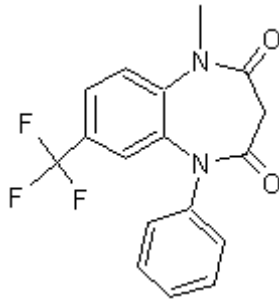


Abbildung A.4.80: Strukturformel Triflubazam

Triflubazam hat sedierende und anxiolytische Eigenschaften. Es zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit und eine lange Wirkung aus und wird in doppelt so hohen Dosen wie Clobazam verwendet.¹³³¹ Allerdings konnte in einer Studie bei einer täglichen Dosis von 30 mg angewandt über 4 Wochen kein anxiolytischer Effekt am Menschen festgestellt werden.¹³³² Aus diesen Gründen muss Triflubazam, das weltweit nicht im Handel ist, den Scheininnovationen zugeordnet werden.

A.4.3 2,3-Benzodiazepine

2,3-Benzodiazepine gehören pharmakologisch *per definitionem* nicht zu den Benzodiazepinen, da sie nicht am Benzodiazepin-, sondern am AMPA-Rezeptor angreifen.¹³³³ Aus diesen Gründen soll in der vorliegenden Arbeit nicht näher auf die 2,3-Benzodiazepine eingegangen werden.

A.4.4 Prodrugs

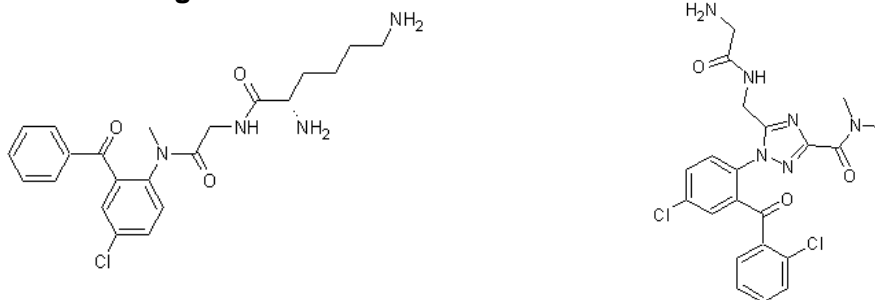


Abbildung A.4.81: Strukturformel Avizafone (links) und Rilmazafone (rechts)

Ein weiterer Versuch Benzodiazepine zu optimieren lag darin, wasserlösliche Prodrugs herzustellen. Unter anderem sind unter dieser Vorstellung Avizafone und Rilmazafone entwickelt worden. Avizafone ist das wasserlösliche Prodrug von Diazepam, das eine

¹³³¹ Vgl. NICHOLSON / STONE / CLARKE (1977), 567-572.

¹³³² Vgl. CSANALOSI (1977), 166-171.

¹³³³ Vgl. GITTO / ZAPPALA / DE SARRO / CHIMIRRI (2002), 129-134 sowie TARNAWA / VIZE (1998), 41.

intramuskuläre Injektion ermöglicht. Während Avizafone kommerziell nicht verfügbar ist, wurde Rilmazafone in Japan unter dem Fertigarzneimittelnamen Rhythmy® von Shionogi Seiyaku eingeführt.

A.5 – Betablocker

A.5.1 Propranolol



Abbildung A.5.1: Strukturformeln von Pronethanolol (links) und Propranolol (rechts)

Propranolol gehört zu den unselektiven β -Rezeptorenblockern, da das linksdrehende Enantiomer β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren gleichermaßen zu hemmen vermag. Es zeigt keinerlei partialantagonistische Aktivität, allerdings aufgrund seiner Lipophilie eine starke membranstabilisierende Wirkung.¹³³⁴

Propranolol wird, wie alle Betablocker, schnell und nahezu vollständig (>90%) resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen bei sofort freisetzenden Formulierungen nach 2 bis 3 Stunden und bei retardierten Formulierungen nach 3 bis 4 Stunden erreicht werden. Im Organismus wird es zu etwa 90% an Proteine gebunden und ist aufgrund der ausgeprägten Lipophilie dazu in der Lage die Bluthirnschranke zu passieren. Das freie Propranolol wird nahezu vollständig metabolisiert. Durch oxidative Desaminierung und Ringhydroxylierung sowie Glucuronidierung entstehen acht Metabolite, von denen nur das 4-Hydroxypropranolol aktiv ist. Propranolol ist Substrat und Inhibitor von CYP1A2 und CYP2D6.¹³³⁵ Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes liegt die Bioverfügbarkeit letztlich nur zwischen 34 und 46%. Die Eliminationshalbwertszeit liegt je nach galenischer Formulierung bei 4 bis 6 Stunden (sofort freisetzend) oder bei 8 bis 10 Stunden (verzögernd freisetzend). Die Halbwertszeit legte zunächst eine häufige Gabe nahe, von der man allerdings später abkam: „Anfang der sechziger Jahre (...) war zunächst eine viermal tägliche Gabe empfohlen worden. Empirisch stellte sich jedoch heraus, daß (...) eine zweimal tägliche Gabe den gleichen therapeutischen Effekt ergab.“¹³³⁶

5.1.1 Betablocker mit Substituenten an Position 2' des Benzolrings

Die ersten Derivate, die nach Propranolol entstanden, waren an Position 2' substituiert. Zu ihnen gehörten zahlreiche Substanzen, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

¹³³⁴ Vgl. HOFFMANN (1979), 7 sowie HOLLMANN (1984), 6.

¹³³⁵ Vgl. KORNISCHKA / CORDES / AGELINK (2007), 199.

¹³³⁶ Vgl. WEIßER (1987), 91.

A.5.1.1.1 Oxprenolol

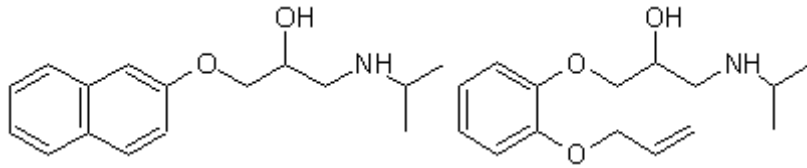


Abbildung A.5.2: Vergleich der Struktur von Propranolol (links) und Oxprenolol (rechts)

Oxyprenolol oder auch Oxprenolol, das von der Firma Ciba-Geigy 1966 entwickelt worden war und als Trasicor[®] in England 1968 und in Deutschland 1975 Marktreife erlangte, unterscheidet sich vom Inderal[®] darin, dass es an Position 2' substituiert ist. Es wurde als Monopräparat sowie als Kombinationsprodukt¹³³⁷ klinisch angewandt.¹³³⁸

Ebenso wie Propranolol ist auch Oxprenolol eine lipophile Substanz, die nicht β_1 -selektiv wirkt. Sie besitzt eine geringe membranstabilisierende Wirkung und eine intrinsisch sympathomimetische Aktivität. Oxprenolol galt als dem Propranolol klinisch gleichwertig, sollte allerdings einen weniger ausgeprägten negativ inotropen Effekt haben.¹³³⁹

Pharmakodynamisch und -kinetisch zeigte Oxprenolol keine Vorteile gegenüber Propranolol, weshalb es als Scheininnovation klassifiziert werden muss. Die geringe Halbwertszeit von nur 1 bis 2 Stunden dürfte dem Präparat eher von Nachteil gewesen sein.¹³⁴⁰

Alprenolol/Alpranolol

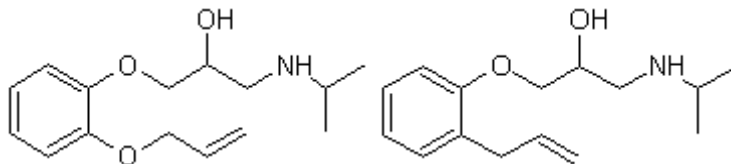


Abbildung A.5.3: Oxprenolol (links) und Alprenolol (rechts) unterscheiden sich chemisch nur durch eine Etherfunktion in Position 2'.

1969 wurde die Verbindung H56/28, später bekannt als Alprenolol oder Alpranolol, in Anlehnung an Oxprenolol von AB Hässle¹³⁴¹ patentiert. Erst sieben Jahre später, 1976, wurde sie erstmals in Deutschland unter dem Fertigarzneimittelnamen Aptin[®] in die Rote Liste aufgenommen.

Alprenolol zählt ebenso wie seine Vorgänger Propranolol und Oxprenolol zu den unselektiven β -Adrenozeptorenblockern, deren Affinität zu β_1 - und β_2 -Rezeptoren ähnlich ist. Hinsichtlich seiner sonstigen Eigenschaften ist das Alprenolol allerdings enger mit dem

¹³³⁷ Trasicor[®] retard. Dieses setzt sich aus 160 mg Oxprenolol und 20 mg Chlortalidon (Thiazid-Diuretikum) zusammen.

¹³³⁸ VOS / BODEWITZ (1988), 3-5.

¹³³⁹ Vgl. BARTHENHEIER (1970), 2.

¹³⁴⁰ Vgl. MASON / WINER (1976), 401-412 sowie BOBIK / JENNINGS / KORNER (1979), 545-549.

¹³⁴¹ AB Hässle gehört heute zu AstraZeneca.

Oxprenolol verwandt. So hat es ebenfalls membranstabilisierende Eigenschaften und wirkt partiell agonistisch. Für die orale Anwendung wurden das Hydrochlorid und das Benzoat verwendet.¹³⁴²

Wie nahezu alle Beta-Adrenozeptorenblocker war auch Alprenolol als Racemat im Handel. Für die Wirksamkeit ist die (S)-Form verantwortlich. Alprenolol wird zu 80% an Proteine gebunden. Es unterliegt einem starken First-Pass-Effekt, woraus die geringe Bioverfügbarkeit von nur 10% resultiert. Das bei der Metabolisierung entstehende Hydroxyalprenolol ist aktiv. Auch Alprenolol war weder dem Oxprenolol noch dem Propranolol überlegen und muss als Scheininnovation bezeichnet werden.¹³⁴³

Das Original der Firma AstraZeneca, einst AB Hässle, ist heute nicht mehr im Handel.

A.5.1.1.2 Bunitrolol

Ebenso wie Oxprenolol unterscheidet sich Bunitrolol vom Propranolol durch einen Substituenten an 2'. Es handelt sich um ein Benzonitrilderivat des Propranolols. Bunitrolol, das als Kö 1366 klinischen Prüfungen unterzogen wurde und als Stresson[®] der Firma C.H. Boehringer 1977¹³⁴⁴ in den Handel kam, war dem Propranolol hinsichtlich der Potenz seiner blutdrucksenkenden Wirkung unterlegen.¹³⁴⁵ Bunitrolol konnte zum Bucindolol und zum Epanolol weiterentwickelt werden. Bei diesen Derivaten wurde der für die Betablocker typische Alkylaminorest durch raumfüllende Substituenten ersetzt. Bunitrolol selbst ist heute weltweit nicht mehr im Handel.

Bucindolol

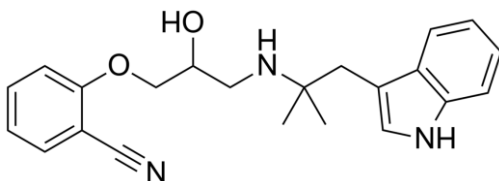


Abbildung A.5.4: Strukturformel Bucindolol

Ebenso wie die bisher betrachteten β -Adrenorezeptorantagonisten hat Bucindolol keine β_1 -selektiven Eigenschaften. Gegenätzlich weist es sogar additional schwache alpha-blockierende Eigenschaften auf. Bucindolol hat ebenso wie Propranolol direkte vasodilatatorische Eigenschaften, zeigt allerdings auch eine partial antagonistische Aktivität.

¹³⁴² Vgl. HOFFMANN (1979), 7.

¹³⁴³ Vgl. SOMER / LUOMANMÄKI / FRICK (1974), 36; ZEDLITZ (1980) sowie BENGSSON (1974), 9.

¹³⁴⁴ Frdl. Mitt. BOEHRINGER INGELHEIM COMPANY ARCHIVE (2015).

¹³⁴⁵ 10 mg Bunitrolol und 5 mg Propranolol konnten in Vergleichsstudien die Herzfrequenz gleichermaßen senken. Bei der Applikation von jeweils 10 mg, war die Wirkung des Propranolols um 28% stärker ausgeprägt. Bunitrolol war demnach weniger potent als Propranolol. Vgl. hierzu MÜLLER (1973), 11, 46-47 sowie KEMMERER (1982), 6-7.

Die orale Bioverfügbarkeit liegt auf Grund eines hohen First-Pass-Effektes, der in erster Linie von genetischen Polymorphismen abhängt, bei 30%. Der dominante Metabolit, das 5-Hydroxybucindolol ist pharmakologisch aktiv.¹³⁴⁶

In Deutschland war nie ein Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff, dessen Halbwertszeit bei 3,6 Stunden liegt, auf dem Markt. In den USA wird das Hydrochlorid noch heute unter dem Namen Gencoro[®] Arca vermarktet. Bucindolol orientiert sich in seiner Struktur nicht direkt am Propranolol, sondern vielmehr am Bunitrolol. Es gehört somit zu den sogenannten späten Folgern. Seine Innovationstiefe ist nur gering, es stellt keine Verbesserung zu auf dem Markt befindlichen Substanzen dar und muss demnach als Scheininnovation tituliert werden.

Epanolol

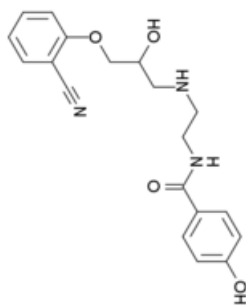


Abbildung A.5.5: Strukturformel Epanolol

Ebenso wie Bucindolol ist Epanolol mit einem Acetonitril in Position 2' substituiert. Die beiden Derivate unterscheiden sich chemisch lediglich in ihrem raumfüllenden Substituenten am Alkylrest. Epanolol ist pharmakologisch ein β_1 -selektiver Adrenozeptor-Antagonist mit einer geringeren Potenz als Atenolol oder Practolol.¹³⁴⁷ Man muss aus diesen Gründen davon ausgehen, dass dieser späte Folger anderen Betablocker weder pharmakodynamisch noch – kinetisch überlegen war und eine weitere Scheininnovation in dieser Arzneistoffklasse war. In Deutschland findet Epanolol keine kommerzielle Verwendung.

A.5.1.1.3. Toliprolol

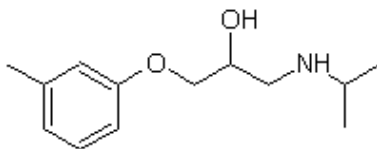


Abbildung A.5.6: Strukturformel Toliprolol

¹³⁴⁶ Vgl. EICHHORN (1993), 65-70 sowie MAURY / BERDEAUC / KHER (1985), 649.

¹³⁴⁷ Vgl. OMKV / LUND-JOHANSEN / HAUGLAND (1993), 125 sowie BILSKI / HADFIELD / WALE (1988), 227.

Toliprolol ist ein Derivat des Propranolols. Es wurde von der Firma Boehringer und Sohn als Doberol[®] ab 1975¹³⁴⁸ vermarktet und konnte aufgrund der lipophilen Struktur mit einer Resorption von 90 bis 100% glänzen.¹³⁴⁹ Ebenso wie Bunitrolol und Epanolol ist auch Toliprolol heute nicht mehr kommerziell verfügbar. Die Einteilung hinsichtlich des Innovationsgrades ist bei Toliprolol aufgrund der geringen Datenlage nur schwer möglich. Man muss allerdings aufgrund des nur geringen Markterfolges davon ausgehen, dass es sich auch hierbei nicht um eine wesentliche Neuerung handelte.

Bupranolol

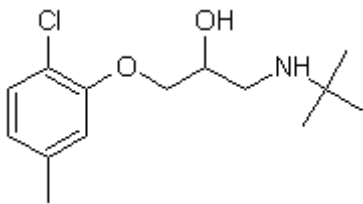


Abbildung A.5.7: Strukturformel Bupranolol

Das chlorierte Derivat des Toliprolols, das Bupranolol, wurde noch im selben Jahr, 1975, als Betadrenol[®] von Pharma Schwarz in den Handel gebracht. Der unselektive Wirkstoff hat keine partialagonistische, allerdings stark membranstabilisierende Wirkung.

Es hat ebenso wie Propranolol und Toliprolol stark lipophilen Charakter. Nach oraler Einnahme wird es rasch und nahezu vollständig resorbiert, sodass maximale Plasmakonzentrationen bereits nach einer Stunde erreicht werden. Bupranolol wird zu 87,8% renal ausgeschieden, wobei nur zu 1% des unveränderten Wirkstoffes im Urin nachgewiesen werden kann, was darauf schließen lässt, dass Bupranolol einem starken Metabolismus unterliegt.¹³⁵⁰

Bupranolol weist eine sehr hohe Affinität zum Rezeptoren auf. Nichtsdestotrotz konnte sich das Bupranolol nicht auf dem Markt behaupten und ist heute nicht mehr im Handel erhältlich.

¹³⁴⁸ 1975 wurde Doberol erstmals in der roten Liste aufgeführt. Der Markteintritt kann somit 1974 oder zu Beginn des Jahres 1975 in Deutschland stattgefunden haben. 1970 wurde Toliprolol erstmals eingeführt, bei dieser Jahresangabe kann allerdings heute nicht mehr abschließend festgestellt werden, ob es sich um eine Einführung international oder national handelt (Frdl. Mitt. BOEHRINGER INGELHEIM COMPANY ARCHIVE (2015). Auf Grund der Diskrepanz mit der Roten Liste muss man von einer internationalen Markteinführung 1970 ausgehen.

¹³⁴⁹ Vgl. RIEDL (1981), 7.

¹³⁵⁰ Vgl. WEIßER (1987), 22-23.

Cloranolol

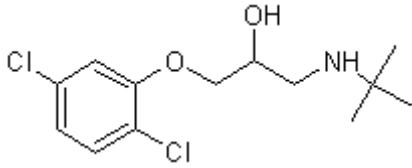


Abbildung A.5.8: Strukturformel Cloranolol

Ein weiterer Vertreter der unselektiven β -Blocker mit membranstabilisierender Wirkung ist Cloranolol, das in Deutschland nie in den Handel gekommen ist. Hier wurde die Methylgruppe des Propranolols gegen ein weiteres Chlorid ausgetauscht. Die Substanz ist also mit dem Propranolol eng verwandt und unterscheidet sich nur durch die beiden Cl-Atome in Position 3' sowie 5' von diesem. In tierexperimentellen Studien band das Cloranolol stärker und länger an den Rezeptor und wirkte daher 3-6-mal stärker als Propranolol. Hinsichtlich der antiarrhythmischen Wirkung war es der Muttersubstanz vor allem bei supraventrikulären Tachykardien überlegen. Die mit einer Halbwertszeit von 10 Stunden lang wirksame Substanz wurde bei Hypertonie, supraventrikuläre Arrhythmien, obstruktiver Kardiomyopathie und Angina pectoris angewandt.

Der negativ inotrope Effekt soll vergleichbar mit dem des Oxprenolol und schwächer als der von Pindolol sein. Es zeigt keine sympathomimetische Eigenschaften.¹³⁵¹ Ebenso wie der enge Verwandte Propranolol, bringt auch das Cloranolol keine signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik mit sich, weshalb es ebenfalls als Scheininnovation klassifiziert werden muss.

Penbutolol

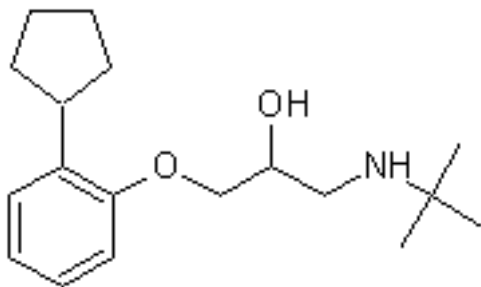


Abbildung A.5.9: Strukturformel Penbutolol

Penbutolol unterscheidet sich chemisch vom Propranolol durch die Addition eines Cyclopentyl-Restes an Position 2' sowie das Fehlen eines Aromaten. Es gehört ebenfalls zu den nicht-selektiven β -Blockern, die keine partialagonistische Aktivität zeigen und keine membranstabilisierende Eigenschaften haben.¹³⁵² Das Handelspräparat Betapressin[®], das

¹³⁵¹ Vgl. KÖLFEN (1983), 17-19.

¹³⁵² Vgl. FRICK / HARTIKAINEN / PÖRSTI (1978), 105-106.

Penbutololsulfat enthält, ist indiziert bei allen Formen der Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, hyperkinetischem Herzsyndrom, tachykarden Rhythmusstörungen sowie Glaukom. Es ist auch als Kombination mit Piretanid in Betarelix[®] und mit Furosemid in Betasemid[®] kommerziell verfügbar.¹³⁵³

Nach oraler Gabe werden maximale Plasmaspiegel nach 1-2 Stunden erreicht. Penbutolol, dessen Bioverfügbarkeit ca 70% beträgt, unterliegt einer starken Metabolisierung in der Leber durch Hydroxylierung sowie Glucoronidierung. Aktiver Metabolit ist das 4-Hydroxy-Penbutolol, das zu ca 10% entsteht und eine Eliminierungshalbwertszeit von 20 Stunden hat. Penbutolol wird zu 80-98% an Protein gebunden. Es ist viermal potenter als Propranolol.¹³⁵⁴ Bei den Betablockern hat das L-Isomer eine stärker betablockierende Eigenschaft als das D-Isomer. Penbutolol wird, ebenso wie das noch zu diskutierende Timolol, als sterisch reine Substanz, nämlich als (S)-Penbutolol angeboten.¹³⁵⁵

Penbutolol ist heute noch kommerziell verfügbar. Das Penbutolol, das 1981 in Deutschland eingeführt wurde, war anderen Derivaten allerdings nicht überlegen genug, um als Fortschritt in der Betablocker-Therapie bezeichnet werden zu können. Es muss daher den Scheininnovationen zugeordnet werden.

A.5.1.2 Betablocker mit Substituenten an Position 4' des Benzolrings

A.5.1.2.1 Practolol

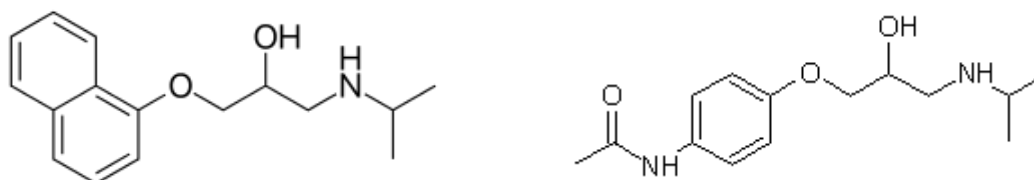


Abbildung A.5.10: Vergleich der Strukturformeln Propranolol (links) und Practolol (rechts)

Im Jahre 1964 wurde Practolol, das einen N-Isoproylrest an Position 4' enthält, erstmals als ICI 66082 von Dunlop und Shanks in der Forschungsabteilung von ICI in Alderley Park synthetisiert, wobei man sich an der Substanz MJ1999 orientiert hatte. Durch die Einführung des N-Isopropylrests an Position 4' des Benzolringes gelang es erstmals einen Arzneistoff zu entwickeln, der eine größere Aktivität am kardialen Rezeptor als an den vaskulären oder bronchialen β -Adrenozeptoren ausübte. Diese Erkenntnisse ergaben sich retrospektiv drei

¹³⁵³ Vgl. Fachinformation Betapressin[®], Betarelix[®] sowie Betasemid[®].

¹³⁵⁴ Vgl. GIUDICELLI / RICHER / CHAUVIN / IDRISSE / BERDEAUX (1977), 135 sowie KAISER / HÄRTFELDER / LINDNER / SCHÖLKENS (1980), 427.

¹³⁵⁵ Vgl. GRIMM (1989), 6,18.

Jahre später, nachdem 1976 die Klassifizierung in β_1 - und β_2 -Rezeptoren durch Lands vorgenommen worden war.¹³⁵⁶ Marktreife erlangte das Practolol allerdings erst sechs Jahre nach seiner Entwicklung, 1970, unter den Fertigarzneimittelnamen Eraldin[®] und Dalzic[®].¹³⁵⁷

Practolol war der erste selektive β_1 -Adrenozeptor-Antagonist. Allerdings zeigte sich mit dem okulomukokutanen Syndrom¹³⁵⁸ eine schwerwiegende substanzspezifische Nebenwirkung, die dazu führte, dass Practolol 1975 aus dem Handel genommen werden musste.¹³⁵⁹ Aufgrund seiner Selektivität und trotz seiner Nebenwirkungen muss Practolol demnach als weitere Schrittinnovation verglichen zu Propranolol bewertet werden. Auch wenn Nebenwirkungen den Markterfolg des Präparates verhinderten, so war doch dieser Schritt essenziell für die Entwicklung weiterer, besser verträglicher, selektiver β_1 -Adrenozeptor-Antagonisten.

Talinolol

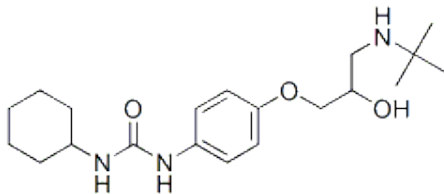


Abbildung A.5.11: Strukturformel von Talinolol

Talinolol leitet sich strukturell vom Practolol ab und gehört ebenfalls zu den β_1 -selektiven Derivaten. Ihre Zulassung erhielt die Substanz 1975 unter dem Fertigarzneimittelnamen Cordanum[®] des VEB Arzneimittelwerks Dresden.¹³⁶⁰ Talinolol wurde in Dosen zu 300 mg oral angewandt, aber auch intravenös appliziert. Talinolol diente in erster Linie zur Behandlung der Angina pectoris, aber auch anderer kardiologischer Erkrankungen wie Rhythmusstörungen.¹³⁶¹

Die lipophile Substanz wird rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel bereits nach 1-2 Stunden erreicht werden. Aufgrund der Lipophilie vermag das Talinolol sich im ZNS anzureichern. Seine Eliminationshalbwertszeit ist verhältnismäßig lang (7 Stunden). Das R-(+)-Enantiomer ist etwa 50fach

¹³⁵⁶ Vgl. LANDS / ARNOLD / MCAULIFF / LUDUENA / BRAUN (1967), 597–598.

¹³⁵⁷ Vgl. BARRETT / CARTER / FRITZGERALD / HULL / LE COUNT (1973), 340.

¹³⁵⁸ Bei dem okulomukokutanen Syndrom, auch Practolol-Syndrom genannt, handelt es sich um eine Practolol-spezifische Nebenwirkung, die bisher nur bei diesem Arzneistoff beobachtet wurde. Diese Nebenwirkungen äußerten sich in starken Schädigungen von Augen, Haut und Schleimhaut.

¹³⁵⁹ Vgl. WRIGHT (1975), 595-598, sowie KREBS / AUMILLER (1982), 9.

¹³⁶⁰ Vgl. MARTINDALE: Olinezugriff am 06.08.2014

¹³⁶¹ Vgl. MARTINDALE: Olinezugriff am 06.08.2014

schwächer β -antagonistisch wirksam als das S-(–)-Enantiomer und wird im Gegensatz zu diesem vorwiegend renal eliminiert.¹³⁶²

Talinolol musste ähnlich wie Practolol aufgrund schwerer akuter Intoxikationen in nahezu allen Ländern aus dem Handel genommen werden und kann daher nicht als Innovation gewertet werden.

Acebutolol

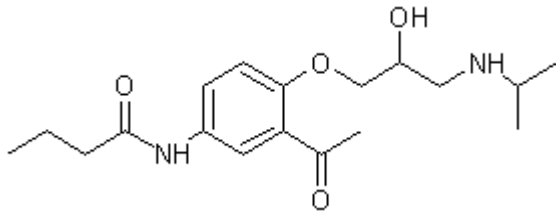


Abbildung A.5.12: Strukturformel Acebutolol

Strukturell leitet sich Acebutolol von Practolol ab und ist mit dem Talinolol nahe verwandt. Es enthält ebenfalls den für die Betablocker charakteristischen N-Isopropylrest sowie eine acetylierte Aminogruppe, die sich vom Practolol in der Kettenlänge unterscheidet. Acebutolol trägt zusätzlich eine Acetylgruppe an Position 2' des Benzolringes.

Acebutolol wurde im Jahr 1977 von Bayer auf den deutschen Markt eingeführt. Es handelt sich hierbei nicht um eine Eigenentwicklung aus dem Hause Bayer, vielmehr stammt Acebutolol von der Firma Rhône-Poulenc, mit der Bayer eine mehrjährige Forschungs Kooperation geschlossen hatte. Unter dem Fertigarzneimittelnamen Prent[®] wurde Acebutolol zunächst in Deutschland, Italien, Chile, Österreich und der Türkei auf den Markt gebracht. Die Anzahl der Länder wurde bewusst begrenzt, da „schon eine Reihe von Beta-Rezeptoren-Blockern verschiedener Wettbewerber auf dem Markt waren“.¹³⁶³

Acebutolol ist indiziert bei koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie sowie bei Herzrhythmusstörungen. Es muss den β_1 -selektiven β -Adrenozeptor-Antagonisten zugeordnet werden, auch wenn seine β_1 -Selektivität nur gering ist. Acebutolol hat ebenfalls nur eine schwache intrinsische Aktivität, wirkt allerdings zusätzlich partial agonistisch, weshalb es auch zur Behandlung peripherer Gefäßerkrankungen sowie bei ausgeprägter Bradykardie genutzt wird.¹³⁶⁴

¹³⁶² Vgl. OLTMANN (1984), 5, 29, 146-149 sowie WETTERICH (1995), 130-131.

¹³⁶³ BAUM (1983), 261.

¹³⁶⁴ Vgl. HOLLMANN (1984), 2.

Aufgrund der verhältnismäßig großen Lipophilie wird Acebutolol schnell und nahezu vollständig resorbiert (>90%), sodass maximale Plasmaspiegel nach 2 - 2,5 Stunden erreicht werden. Es soll die Bluthirnschranke überqueren. Seine Bioverfügbarkeit beträgt 40-60%.¹³⁶⁵

Acebutolol unterliegt einer starken hepatischen Metabolisierung über CYP2D6. Die Halbwertszeit der Muttersubstanz liegt bei 3 - 4 Stunden. Der aktive Metabolit Diacetolol hat eine längere Halbwertszeit von 8-13 Stunden und ist stärker β_1 -selektiv als die Muttersubstanz. Seine Affinität zum Rezeptor ist geringer und es zeigt schwächere partial antagonistische Affinitäten.¹³⁶⁶ Mit einer Halbwertszeit von 4 - 12 Stunden gehört Acebutolol zu den mittellangwirksamen β -Adrenozeptorenblockern. Der Proteinbindungsanteil des Acebutolols liegt bei 25%. Diacetolol hingegen bindet nur zu 6 - 9% an Proteine.

Die Eliminierung findet nur zu 30% über die Niere statt, der Rest wird biliär ausgeschieden. Acebutolol zeigt die Besonderheit einer biphasische Elimination. Während in einem Dosisbereich von 200 - 400 mg eine lineare Kinetik vorliegt, steigen bei höheren Dosen aufgrund Sättigung der hepatischen Metabolisierung AUC und Eliminationshalbwertszeit unverhältnismäßig stark an.

Es wird sowohl oral als auch parenteral zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit, sowie bei tachykarden Herzrhythmusstörungen angewandt.

Die Bewertung des Acebutolols hinsichtlich seiner Innovationstiefe ist nicht so einfach vorzunehmen wie bei den bisher behandelten Substanzen. Es stellt, verglichen mit Propranolol, eine Schrittinnovation dar, das es eine β_1 -Selektivität aufweist. Auch im Vergleich zum Practolol ist das Acebutolol aufgrund geringerer Nebenwirkungen eine Schrittinnovation. Letztlich sollte man jede Substanz doch mit allen Substanzen dieser Arzneistoffklasse vergleichen, die zu diesem Zeitpunkt auf dem Markt waren. In diesem Fall ist das Acebutolol sowohl dem Metoprolol als auch dem Atenolol, die beide 1976, und damit früher in Deutschland ausgeboten wurden, nicht überlegen. Acebutolol muss aus diesen Gründen den Scheininnovationen zugeordnet werden.

¹³⁶⁵ Produkt Information Sectral®

¹³⁶⁶ Vgl. GABRIEL / KAYE / SANKEY (1981), 386-387, RYAN (1985), 1131-1136 sowie ROUX / AUBERT / GUEDON (1980), 339.

Celiprolol

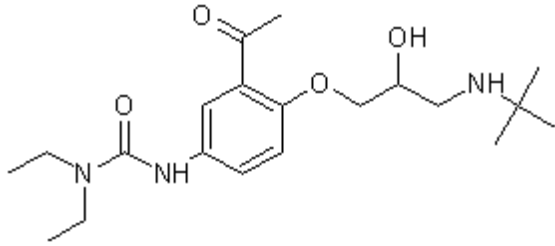


Abbildung A.5.13: Strukturformel Celiprolol

Celiprolol gehört ebenso wie Talinolol zu den Harnstoffderivaten und verfügt anstelle der N-Isopropyl- über eine N-Isobutylgruppe.

Celiprololhydrochlorid wurde im November 1988 als Selectol[®] von Höchst in den Markt eingeführt. Es ist ein β_1 -selektiver β -Adrenozeptor-Antagonist, der neben intrinsisch sympathomimetischen Aktivitäten auch vasodilatierende Eigenschaften hat. Bei Erkrankungen wie arterieller Hypertonie oder Angina pectoris werden täglich 200 - 400 mg eingenommen. Die Resorption verläuft dabei nicht-linear. Je höher die Dosis, umso höher ist der resorbierte Anteil. Mit der Bioverfügbarkeit, die zwischen 30 und 70% schwankt, verhält es sich demnach entsprechend.¹³⁶⁷ Es gehört mit Halbwertszeiten von 4 - 7 Stunden zu den mittellangwirksamen Vertretern seiner Klasse. Celiprolol wird zu geringen Anteilen (22 - 24%) an Proteine gebunden und unverändert über Urin und Faeces ausgeschieden.¹³⁶⁸

Atenolol

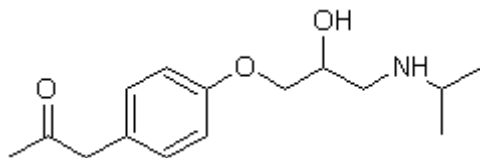


Abbildung A.5.14: Strukturformel Atenolol

1968 wurde Atenolol als ICI 66082 synthetisiert und klinischen Prüfungen unterzogen. Marktreife erlangte es allerdings erst 1976 unter dem Fertigarzneimittelnamen Tenormin[®] und übertraf schon bald das Inderal[®] als meistverkaufter Betablocker.¹³⁶⁹

Die Substanz ist β_1 -selektiv, hat aber keine intrinsisch sympathomimetische Aktivität. Atenolol ist zudem hydrophil und wird daher nur zu 50% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Peak-Plasmaspiegel werden nach zwei bis vier Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit

¹³⁶⁷ BV von 30% bei oraler Dosis von 100 mg, BV von 56% bei oraler Dosis von 200 mg, BV von 74% bei oraler Dosis von 400 mg siehe hierzu SKAEHILL / JUE / VESTAL (1990), 959-965.

¹³⁶⁸ Vgl. SKAEHILL / JUE / VESTAL (1990), 959-965 sowie DOSHAN / BERGER / COSTELLO (1985), 192.

¹³⁶⁹ Vgl. MOERCHEL (1983), 21-40.

beträgt 46 - 60%, wobei diese durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert wird. Es findet kein nennenswerter Metabolismus statt. Aufgrund der Hydrophilie zeigt Atenolol keine membranstabilisierenden Eigenschaften und ist nicht bluthirnschrankengängig, weshalb es beispielsweise für die Prophylaxe der Migräne nicht geeignet ist.¹³⁷⁰ Atenolol wird nur zu 3% an Plasmaprotein gebunden und hat ein Verteilungsvolumen von ca. 0,7 l/kg Körpergewicht. Es wird mit einer Halbwertszeit von 6-7 Stunden renal eliminiert.¹³⁷¹

Atenolol hat die gleiche Wirkstärke wie Propranolol. Es sollte aufgrund der Hydrophilie besser verträglich gewesen sein, sodass es zunächst als Mittel der Wahl zur Behandlung des Bluthochdruckes galt. Eine 2004 im Lancet veröffentlichte Meta-Analyse ergab jedoch, dass Atenolol die Sterblichkeit im Vergleich zu anderen hypertensiven Medikamenten erhöhte.¹³⁷² Auch heute wird es aus diesen Gründen in den Leitlinien nicht mehr empfohlen.

¹³⁷³

Atenolol hat ein Chiralitätszentrum. Während das (S)-Atenolol das Eutomer und somit das wirksame Enantiomer ist, zeigt das (R)-Atenolol keine β -blockierenden Eigenschaften. In Deutschland ist Atenolol lediglich als Racemat erhältlich. International wird mit Atpure[®] auch ein reines S-Atenolol vertrieben.

Das Atenolol muss den Sprunginnovationen/inkrementellen Innovationen zugeordnet werden, da es einer der ersten β_1 -selektiven Betablocker ohne schwerwiegende Nebenwirkungen war. Hierbei muss deutlich erwähnt werden, dass Atenolol und Metoprolol im selben Jahr auf den deutschen Markt gelangten und heute nicht mehr nachvollzogen werden kann, welcher zuerst ausgebaut wurde. Aus diesen Gründen sollen beide Substanzen in der vorliegenden Arbeit als Schrittinovation bezeichnet werden.

Esmolol

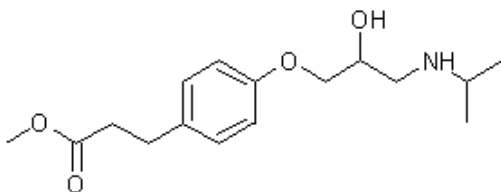


Abbildung A.5.15: Strukturformel Esmolol

Esmolol ist ein Arylpropionsäureester-Derivat. Es wurde im Juli 1990 von Baxter Healthcare Ltd. in Deutschland als erster kurzwirksamer selektiver β_1 -Adrenozeptor-Antagonist unter

¹³⁷⁰ Vgl. KIRCH / GORG (1982), 81-91, MELANDER / STENBERG / LIEDHOLM / SCHERSTEN / WAHLLIN-BOLL (1979) 327-330, BARBER / HAWKSWORTH (1978), 446 sowie REEVES / MCAINSH / MCINTOSH (1978), 313.

¹³⁷¹ Vgl. HEEL / BROGDEN / SPEIGHT (1979), 425-460.

¹³⁷² Vgl. CARLBERG / SAMUELSSON / LINDHOLM (2004), 1684.

¹³⁷³ NATIONALE VERSORGUNGSLEITLINIE. Chronische KHK, 64.

dem Handelsnamen Brevibloc[®] eingeführt. Es ist heute ebenfalls als Esmocard[®] erhältlich. Es ist der einzige β -Blocker, der für die intravenöse Applikation bei hypertensiven Notfällen sowie für die Behandlung von intraoperativen und postoperativem Bluthochdruck indiziert ist.

Esmolol zeigt keine membranstabilisierende Wirkung und keine intrinsische sympathomimetische Aktivität. Es übt eine überwiegende Blockade der β_1 -Rezeptoren aus, wobei es hinsichtlich seiner Kardioselektivität dem Metoprolol entspricht. Der Wirkstoff wird parenteral in Konzentrationen bis zu 10 mg/ml zur Akutbehandlung von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder Sinustachykardie angewendet. Es wirkt nach intravenöser Verabreichung nahezu sofort, es wird mit Dosen von 50-300 μ /kg pro Minute infundiert.¹³⁷⁴ Mit Dosen von 180 mg kann die Herzfrequenz um 13-18%, der Blutdruck um 11-18% gesenkt werden. Esmolol wird zu 55% an Albumin gebunden. Der freie Anteil wird durch Hydrolyse des Esters rasch metabolisiert. Es entsteht Methanol und die freie Säure von Esmolol (sog. ASL 8123), die wie die Muttersubstanz betablockierende Eigenschaft hat, die allerdings 1000-500 mal schwächer und daher klinisch nicht von Bedeutung ist.¹³⁷⁵

Im Vergleich zu den oralen Beta-Adrenozeptoren-Blockern ist der Markt für parenterale Präparate wesentlich kleiner. Als erster unter den kurzwirksamen Betablockern muss Esmolol als weitere Schrittinnovation bezeichnet werden. Die Substanz ermöglichte erstmals die intravenöse Applikation eines Betablockers bei hypertensiven Notfällen.

Landiolol

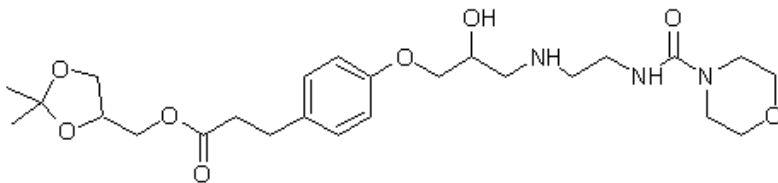


Abbildung A.5.16: Strukturformel Landiolol

Landiolol (Rapibloc[®]) ist auf Grundlage des Esmolols entstanden. Aus struktureller Sicht wurden weitere Substituenten an die N-Isopropylkette des Esmolols sowie an die Propionatstruktur angefügt. Landiolol besitzt ähnliche Eigenschaften wie Esmolol. Es gehört ebenso zu den ultrakurzwirksam und hoch selektiven β_1 -Rezeptorenblockern zur intravenösen Applikation.¹³⁷⁶

¹³⁷⁴ Vgl. GREENSPAN / SPIELMAN / HOROWITZ (1985), 19-26, SOWIE ELLENBOGEN / MCCARTHY / PRITCHETT (1987), 455-459.

¹³⁷⁵ Vgl. SUM / YACOBI / KARTZINAL (1983), 427.

¹³⁷⁶ Vgl. TSUCHIYA / MIZOGAMI (2013), 2.

Nach Injektion wird es sehr rasch von Pseudocholinesterasen¹³⁷⁷ und Carboxyesterasen inaktiviert. Die Halbwertszeit beträgt lediglich 2 - 4 Minuten.¹³⁷⁸ Rapibloc® ist zum 1. Juni 2017 in Deutschland eingeführt worden. Sein Markterfolg bleibt abzuwarten.

Metoprolol

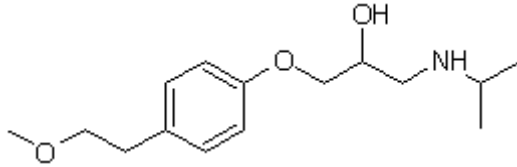


Abbildung A.5.17: Strukturformel Metoprolol

Metoprolol wird aufgrund seiner β_1 -selektiven Wirksamkeit zu den Betablocker der 2. Generation gezählt. Er wurde im Jahre 1971 patentiert und 1976 zunächst unter dem Fertigarzneimittelnamen Lopre(s)or® von der schwedischen Firma AB Hässle vermarktet. Heute wird der Wirkstoff als Beloc® von AstraZeneca sowie als Generikum vertrieben.

Dieser Betablocker, der vor allem zur Behandlung von arterieller / essenzieller Hypertonie, chronischer, stabiler Angina pectoris, hyperkinetischem Herzsyndrom, tachykarden Herzrhythmusstörungen, Reinfarktprophylaxe, Migräneprophylaxe sowie Herzinsuffizienz angewandt wird, besitzt keine intrinsisch sympathomimetische Aktivität und weist keine oder nur geringe membranstabilisierende Eigenschaften auf. Metoprolol ist in Form unterschiedlicher Salze sowie unterschiedlicher Formulierungen im Handel erhältlich.

Neben dem Metoprolol-Fumarat, das in Deutschland keine Verwendung findet, ist es als Salz der Bernsteinsäure (Succinat) und der Weinsäure (Tartrat) erhältlich. Metoprolol wird in schnell-freisetzenden Formulierungen und retadiert verabreicht. Letztere können eine Freisetzungskinetik 1. Ordnung sowie 0. Ordnung¹³⁷⁹ aufweisen. Während retardierte Metoprolol-Präparate mit einer Freisetzungskinetik 1. Ordnung bereits in den 1980er-Jahren eingeführt wurden, folgte der Markteintritt von Metoprololsuccinat mit dem Mikropellet-Retardprinzip erst zehn Jahre später. Diese Formulierung hat den Vorteil, dass nahezu konstante Plasmakonzentrationen über den gesamten Einnahmezeitraum erreicht werden können, da die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht von der Wirkstoffmenge abhängt.

¹³⁷⁷ Pseudocholinesterasen katalysieren die hydrolytische Spaltung von Esterasen.

¹³⁷⁸ Vgl. ATARASHI / KURUMU / YASHIMA (2000), 143-150 sowie KITAMURA / SAKAMOTO / INOUE (1997), 467-471.

¹³⁷⁹ Ebenso *zero order kinetics* = ZOK genannt.

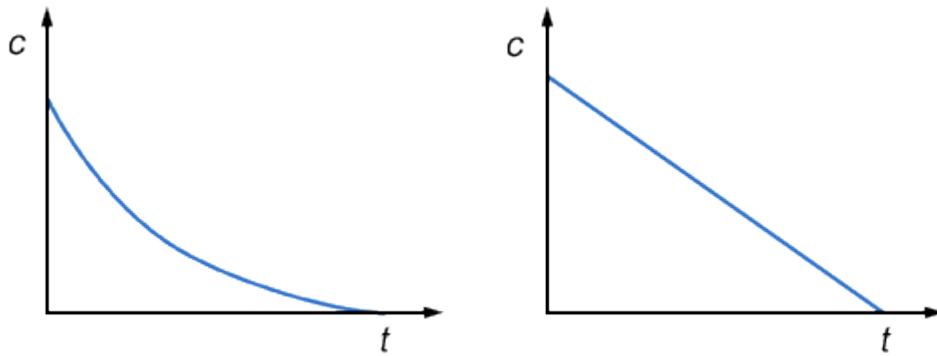


Abbildung A.5.18: Freisetzungskinetik 1.Ordnung(links) und 0. Ordnung (rechts)

Injektionspräparate mit 5 mg Metoprololtartrat sind ebenfalls verfügbar, werden aber nur selten verwendet.

Metoprolol gehört zu den lipophilen Betablockern und wird schnell und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit dieses Wirkstoffs aus der Retardformulierung des Tartratsalzes liegt bei 35%, die der schnell-freisetzenden Formulierung 50%. Die Bioverfügbarkeit des retardierten Succinatsalzes ist hingegen am höchsten mit Werten von 77%. Klinisch hat dies allerdings keine signifikante Auswirkung, da die AUC-Werte vergleichbar groß sind.¹³⁸⁰ Auch die Peak-Plasmaspiegel werden nach unterschiedlichen Zeiten erreicht:

Tabelle A.5.1: Peakplasmaspiegel der unterschiedlichen Metoprololformulierungen¹³⁸¹

Metoprololsalz	Formulierung	Zeit bis zum Erreichen des Peak Plasmaspiegels (h)
Metoprolol tartrat	sofort-freisetzend	1,2
Metoprolol tartrat	Retard (Kinetik 1. Ordnung)	4,2
Metoprolol tartrat	Retard (Kinetik 0. Ordnung)	8,78
Metoprolol fumarat	Retard	9,2
Metoprolol succinat	Retard	11,4

Während die Peak-Plasmaspiegel der sofort-freisetzenden Formulierungen unabhängig vom verwendeten Salz nach 1,5 – 2 Stunden erreicht werden, so werden die maximalen Plasmakonzentrationen des retardiert verabreichten Wirkstoffs erst später gemessen. Sie liegen je nach Formulierung und daraus resultierender Freisetzungskinetik zwischen 4,2 und 11,4 Stunden. In Studien konnte eine vergleichbare blutdrucksenkende Wirkung der unterschiedlichen Retardformulierungen gezeigt werden. Allerdings kann mit Retard-

¹³⁸⁰ Produktinformation Lopressor®

¹³⁸¹ Vgl. DIMENÄS / DAHLÖF (1990), S92.

formulierungen 0. Ordnung die Tagesdosis verringert und Nebenwirkungen gesenkt werden.¹³⁸²

Metoprolol wird lediglich zu 10-12 % an Protein gebunden. Das Succinat ist mit 12% etwas stärker an Albumin gebunden als das Tartrat (10%).¹³⁸³ Die Bioverfügbarkeit, die durch Nahrungsaufnahme erhöht werden kann, liegt aufgrund des vorhandenen First-Pass-Effektes bei Werten um 50%. Metoprolol wird in großen Teilen über CYP2D6 metabolisiert, wobei drei Hauptmetabolite entstehen, von denen nur das O-Desmethyl-Metoprolol und das alpha-Hydroxy-Metoprolol Aktivität am β -Rezeptor zeigen. Die klinische Bedeutung dieser Metabolite ist marginal, da eine schnelle Oxidation des O-Desmethyl-Metoprolols zur Carbonsäure stattfindet und die Aktivitäten nur 1/10 derjenigen der Muttersubstanz betragen.¹³⁸⁴ Das Verteilungsvolumen des Metoprolols liegt bei 5,6 l. Es wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von 3-7 Stunden zu 95% renal ausgeschieden.

Das reine S-Enantiomer, S-Metoprolol, ist lediglich in Indien im Handel.

Metoprolol in seiner ursprünglichen schnellfreisetzenden Darreichungsform muss ebenso wie Atenolol den inkrementellen Innovationen zugeordnet werden, da es sich hierbei um einen der ersten β_1 -selektiven Betablocker handelte mit vergleichsweise wenigen Nebenwirkungen. Metoprolol-Darreichungsformen mit Kinetik 0. Ordnung stellen eine weitere Schrittinnovation dar, da sie Applikationshäufigkeit reduzieren und die Patientencompliance damit erhöhen konnten.

Bisoprolol

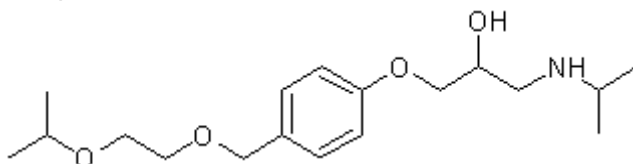


Abbildung A.5.19: Strukturformel Bisoprolol

Bisoprololfumarat wurde im Jahre 1986 von Merck als Concor® in den deutschen Markt eingeführt.¹³⁸⁵ Es war als EMD33152 mit dem Ziel entwickelt worden, einen zuverlässigen und leicht handzuhabenden Betablocker auf den Markt zu bringen. Dieser Beta-Rezeptorenblocker, der chemische Ähnlichkeiten mit Metoprolol aufweist, zeigt keinerlei

¹³⁸² Vgl. OLSSON (1997), 37, CARRUTHERS / SHEARER / TAYLOR / MOORE (1990), S61 sowie OLSSON (1997), 43.

¹³⁸³ Vgl. BROGDEN / HEEL / SPEIGHT (1977), 346-348.

¹³⁸⁴ Martindale. Onlinezugriff am 06.08.2014.

¹³⁸⁵ Am 28.01.1986 wurde Concor® in Deutschland erstmals zugelassen. Die deutsche Markteinführung erfolgte am 01. April 1986. Siehe ergänzend INTERNES DOKUMENT CORPORATE HISTORY MERCK.

partialagonistische Aktivität oder membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol, dessen Indikationen Hypertonie, Angina pectoris und die stabile chronische Herzinsuffizienz umfasst, war der selektivste unter den β_1 -Adrenozeptor-Antagonisten zum Zeitpunkt seiner Markteinführung. Aus diesen Gründen reicht eine tägliche Dosis von 10-20 mg für kardiale Indikationen aus. Hinsichtlich seiner Lipophilie nimmt Bisoprolol eine Mittelstellung ein. Es wird rasch und nahezu vollständig resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen nach 1,5 h erreicht werden. Dieser hochselektive Betablocker unterliegt nur einem sehr geringen First-Pass-Effekt und hat eine Bioverfügbarkeit von 90%. Bisoprolol hat eine lange Eliminationshalbwertszeit von 10 bis 12 Stunden. Demnach vereint Bisoprolol die folgenden Vorteile miteinander: hohe Potenz bei vergleichbar geringer täglicher Dosis, hohe Selektivität für β_1 -Rezeptoren, nahezu vollständige Resorption, nahezu kein First-pass-Effekt, hohe Bioverfügbarkeit und lineare Pharmakokinetik.¹³⁸⁶ Aus all diesen Gründen muss das Bisoprolol zu den Schrittinnovationen gezählt werden.

Betaxolol

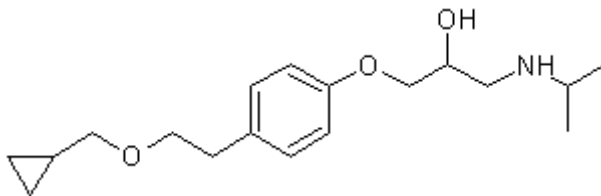


Abbildung A.5.20: Strukturformel Betaxolol

Betaxolol ist ein selektiver β_1 -Adrenozeptor-Antagonist, der keine ISA und nur geringe membranstabilisierende Wirkung hat. Die Substanz wurde im September 1984 eingeführt. Als Kerlone[®] von Sanofi-Aventis wird es peroral in Form des Hydrochlorids verabreicht und bei den üblichen Betablocker-Indikationen verwendet. Als Betoptima[®] von Alcon ist es indiziert zur Senkung des Bluthochdruckes, des erhöhten Augeninnendruckes sowie bei chronischem Weitwinkelglaukom sowie okulärer Hypertension und Sekundärglaukom.¹³⁸⁷

Bei der oralen Einnahme wirken 20 mg Betaxolol so gut wie 100 mg Atenolol oder 160 mg Propranolol antistenokardisch und antiischämisch. Es wird zu über 95% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmaspiegel nach 2 bis 4 Stunden. Die Bioverfügbarkeit liegt nach peroraler Applikation zwischen 78 und 90%.¹³⁸⁸ Betaxolol hat einen Proteinbindungsanteil von 50 - 60%. Sein Verteilungsvolumen liegt bei durchschnittlich 6 l/kg. Betaxolol wird mit einer Halbwertszeit von 14 - 22 Stunden vorwiegend renal eliminiert

¹³⁸⁶ Vgl. BÜHLER / HAEUSLER (1986), S1 sowie HAUSER / SCHLIEP / SCHELLING / BECKER / KLOCKOW / MINCK / ENENKEL / SCHULZE / BERGMANN / SCHMITGES / SEYFRIED / HARTING (1986), S2-S3 sowie LEOPOLD (1986), S16, BRODDE (1986), S29 und BOLLI / MÜLLER / LINDER / JI / BÜHLER (1986), S61.

¹³⁸⁷ Vgl. Fachinformation Kerlone[®] sowie Betoptima[®].

¹³⁸⁸ Vgl. WARRINGTON / TURNER / KILBORN (1980), 449-452.

(73-83%). Als Glaukommittel verwendet, wird Betaxolol mit einer HWZ von 1 Stunde aus dem Kammerwasser eliminiert.¹³⁸⁹ Der Metabolit, der aus einer aliphatischen Hydroxylierung entsteht, ist aktiv, zeigt allerdings nur 50% der betablockierenden Wirkung der Muttersubstanz. Im Markt ist Betaxolol heute nur noch von untergeordneter Bedeutung. Betaxolol stellt keinen Fortschritt innerhalb der Klasse der Betablocker dar und muss aus diesen Gründen den Scheininnovationen zugeordnet werden.

Methypranolol/Metipranolol

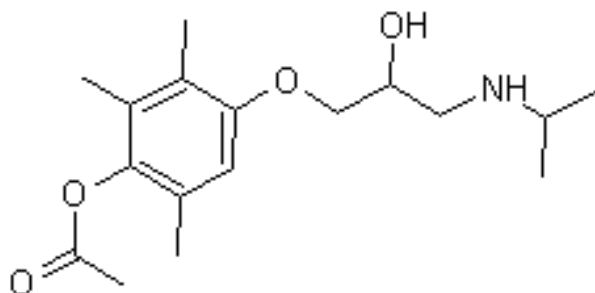


Abbildung A.5.21: Strukturformel Metipranolol

Methypranolol ist nicht nur, wie zum Beispiel Practolol, an Position 4' substituiert, sondern trägt zusätzliche Methylsubstituenten an den Positionen 2', 3' und 5'. Methypranolol, das als Disorat[®] von Boehringer Mannheim 1977/78¹³⁹⁰ zur Behandlung des Glaukoms eingeführt wurde, gehört zu den nicht-selektiven Beta-Blockern. Es zeigt geringe membranstabilisierende Wirkung und nur eine geringe bis keine partialagonistische Aktivität.¹³⁹¹

A.5.1.3 6-Heterozyklisch substituierte Betablocker

Carteolol

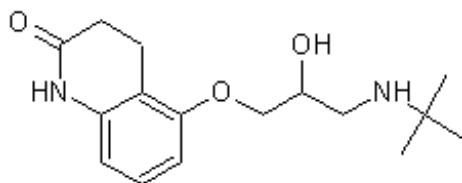


Abbildung A.5.22: Strukturformel Carteolol

Das zu den nicht-selektiven β -Blockern mit partieller agonistischer Aktivität zählende Carteolol wurde 1981 in Deutschland als Endak^{®1392} zur systemischen Behandlung der

¹³⁸⁹ Vgl. HENRY / MITCHELL (1981), 120, WARRINGTON / TURNER / KILBORN (1980), 449-452 sowie GIUDICELLI / CHAUVIN / THUILLEZ (1980), 41-49.

¹³⁹⁰ Metipranolol taucht das erste mal in der Roten Liste von 1977/78 auf. In diesen Jahren wurde eine kombinierte Liste herausgegeben, weshalb das Einführungsdatum nicht genauer spezifiziert werden kann.

¹³⁹¹ Vgl. FINGER-ISHII (1981), 4.

¹³⁹² von Madaus

Hypertonie, der Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, des hyperkinetischen Herzsyndroms, der tachykarden Rhythmusstörungen sowie der Extrasystolen eingeführt.

Carteolol ist ein nicht-selektiver Beta-Adrenozeptorenblocker ohne membranstabilisierende Wirkung, aber mit deutlicher intrinsisch sympathomimetischer Aktivität. Bei der oralen Applikation beträgt die tägliche Dosis 2,5 - 30 mg. Wie nahezu alle Derivate wird auch das Carteolol fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Obwohl Peak-Plasma-Konzentrationen erst nach 1 bis 2 Stunden erreicht werden, ist ein Wirkungseintritt bereits nach 30 Minuten zu bemerken. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 84%. Carteolol wird nur gering, zu 15%, an Protein gebunden. Nach oraler Applikation werden ca. 65% unverändert renal ausgeschieden. Durch die CYP2D6 unterstützte Hydroxylierung in der Leber entsteht zu 5% das 8-Hydroxycarteolol als aktiver Metabolit mit einer Halbwertszeit von 8-12 Stunden.

¹³⁹³

Im April 1984 folgte eine Indikationserweiterung. Das verhältnismäßig hydrophile Carteolol war nun als Glaukommittel Arteoptic® gegen okuläre Hypertension, Weitwinkelglaukom und Offenwinkelglaukom verfügbar. In diesem Indikationsgebiet werden noch heute 1%- oder 2%-ige Lösungen in Form von Augentropfen angewandt. Bei der lokalen Anwendung am Augapfel findet keine nennenswerte Beeinflussung der Hornhautsensibilität, der Tränensekretion, der Änderung der Akkomodation oder der Pupillengröße statt. Zur alleinigen Anwendung bei Engwinkelglaukom ist Carteolol allerdings nicht geeignet, da es keine Wirkung auf die Pupille ausübt und den Kammerwinkel nicht zu öffnen vermag. Aus diesen Gründen muss die Substanz Carteolol bei Engwinkelglaukomen in Kombination mit einem Miotikum angewendet werden. Nach 30 - 60 Minuten wird die maximale Konzentration des Wirkstoffs in der Cornea, der Iris, der vorderen Sklera und der Konjunktivitis erreicht. Nach Anwendung am Auge konnten erhebliche systemische beta-blockierende Effekte berichtet werden, eine Resorption findet also auch über das Auge in signifikantem Ausmaß statt. ¹³⁹⁴

Carteolol spielt heute zur oralen Behandlung des Bluthochdruckes keine Rolle mehr. Dies ist nicht verwunderlich, da das Carteolol den zu dieser Zeit auf dem Markt befindlichen Substanzen lediglich ebenbürtig und nicht überlegen war. Es handelte sich demnach um eine Scheininnovation, die sich auf dem Markt nicht durchsetzen konnte.

¹³⁹³ Vgl. ISHIZAKI / OHNISHI / SASAKI (1983), 95-101.

¹³⁹⁴ Vgl. LEJEUNNE / MUNERA / HUGUES (1990), 583.

Tilisolol

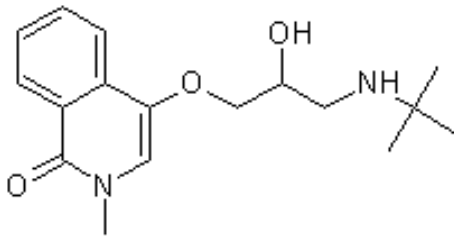


Abbildung A.5.23: Strukturformel Tilisolol

Tilisolol (Selecal[®]) ist ein nicht-selektiver β -Adrenozeptoren-Antagonist mit direkten vasodilatatorischen Effekten. Tagesdosen von 10 - 20 mg werden bei Angina pectoris und Bluthochdruck angewandt.¹³⁹⁵ Tilisolol hat in Deutschland keine Marktreife erlangt. Demnach liegt die Schlussfolgerung nahe, dass es sich beim Tilisolol um eine Scheininnovation handelt, die keinerlei kommerziellen Erfolg erzielen konnte.

Tertatolol

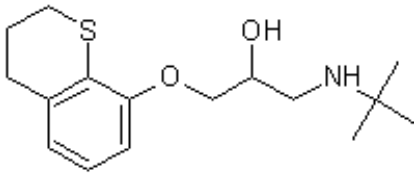


Abbildung A.5.24: Strukturformel Tertatolol

Ebenso wie Tilisolol ist Tertatolol ein unselektiver Betablocker mit vasodilatierenden Eigenschaften und ohne ISA. Der genaue Wirkmechanismus dieser gefäßerweiternden Wirkung ist bis heute unbekannt. Es wird vermutet, dass 5-HT-Rezeptoren beteiligt sind.¹³⁹⁶ In Deutschland ist Tertatolol Hydrochlorid als Prenalex[®] (Servier) seit 1995 erhältlich.¹³⁹⁷ Tertatolol ist ein effektives Arzneimittel zur Langzeit-Behandlung von mildem bis moderatem Bluthochdruck, das den Lipidspiegel nicht beeinflusst und darum vor allem für Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose geeignet ist.¹³⁹⁸ Auch bei Tertatolol muss von einer Scheininnovation ausgegangen werden.

¹³⁹⁵ Vgl. MARTINDALE. Onlinezugriff am 06.08.2014

¹³⁹⁶ Vgl. VERBEUREN (1993), 5.

¹³⁹⁷ Vgl. MARTINDALE: Onlinezugriff am 06.08.2014.

¹³⁹⁸ Vgl. LAHER (1993), 25. DIEHM / JACOBSEN / AMENDT (1993), 32, 37 sowie VIVET (1993), 41.

Nadolol

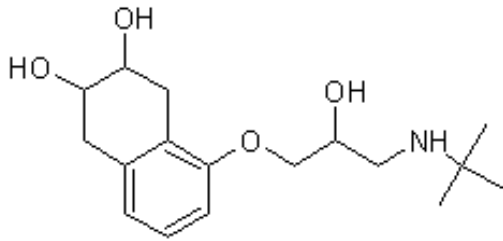


Abbildung A.5.25: Strukturformel Nadolol

Im Jahre 1978 wurde mit Corgard® von Sanofi, ein nicht bluthirnschrankengängiger, nicht-kardioselektiver Beta-Blocker auf den Markt gebracht. Der darin enthaltene Wirkstoff war Nadolol, das weder partialagonistische noch membranstabilisierende Aktivitäten in therapeutischen Dosen aufwies. Nadolol ist der einzige Beta-Adrenozeptorenblocker, der drei chirale Zentren aufweist. Aufgrund seiner verhältnismäßig geringen Lipophilie werden Peak-Plasma-Konzentrationen nach oraler Administration erst nach 2 bis 4 Stunden erreicht und die Bioverfügbarkeit liegt bei 20 - 40%.¹³⁹⁹ Die hydrophile Substanz wird zu 28-30% an Proteine gebunden, nicht metabolisiert und fast ausschließlich über den Urin mit einer Halbwertszeit von 20 - 24 Stunden eliminiert.¹⁴⁰⁰ Nadolol ist im Jahre 2005 in Deutschland aus dem Handel genommen worden. Ebenso wie alle weiteren Vertreter der 6-heterozyklisch substituierten Betablocker, brachte auch das Nadolol weder pharmakodynamische, pharmakokinetische oder klinische Vorteile mit sich. Es ist somit eine Scheininnovation.

A.5.1.4 5-Heterozyklisch substituierte Betablocker

Pindolol, Mepindolol und das Carazolol haben anstelle der Naphtalenstruktur des Propranolols eine Indolstruktur und sind somit chemisch nahe miteinander verwandt.

Pindolol

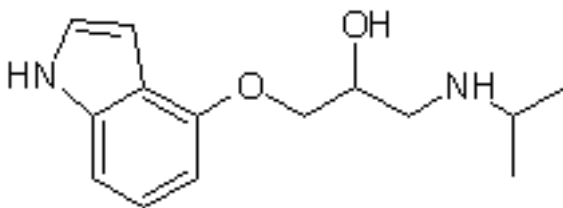


Abbildung A.5.26: Strukturformel Pindolol

Zu einem der ersten Derivate des Propranolols gehörte auch Pindolol, das bereits 1969 als LB 46 von der Sandoz AG patentiert und sechs Jahre später, 1976, unter dem Fertigarznei-

¹³⁹⁹ Vgl. KOSTIS (1988), 1171-1175 sowie DREYFUSS / BRANNICK / VUCOVICH (1977), 300-307.

¹⁴⁰⁰ Vgl. Produktinformation Corgard® Bristol-Myers Squibb, DREYFUSS / BRANNICK / VUCOVICH (1977), 300-307; DREYFUSS / SHAW / ROSS (1978), 503-508 sowie MORRISON / SINGHVI / CREASEY (1988), 625-628 und MEHVAR / BROCKS (2001), 186.

mittelnamen Visken® auf den deutschen Markt gebracht wurde.¹⁴⁰¹ Pindolol ist ein β -Adrenozeptorblocker, dessen Affinität zu den beiden Subtypen β_1 und β_2 identisch ist. Neben diesen antagonistischen, hat das Pindolol allerdings auch agonistische Effekte und wirkt adrenerg stimulierend, diese sogenannte partielle agonistische Wirkung auf die Bronchialmuskulatur soll bei Patienten mit COPD das Risiko für Bronchospasmen senken. Membranstabilisierende Wirkungen treten beim Pindolol nur begrenzt auf.¹⁴⁰²

Dieses lipophile Derivat wird vor allem bei koronarer Herzkrankheit, tachykarden Herzrhythmusstörungen und hyperkinetischem Herzsyndrom angewandt. Auch bei der Behandlung von Hyperthyreose findet es Verwendung, auch wenn dies keine gesicherte Indikation darstellt. Aufgrund seiner 5-HT_{1A}-antagonistischen Wirkung wird Pindolol in Kombination mit SSRI verwendet um die serotonerge Neurotransmission und die Wirksamkeit dieser Antidepressiva zu verstärken.¹⁴⁰³

Nach oraler Administration wird es nahezu vollständig resorbiert (über 90%), maximale Plasmakonzentrationen sind bereits nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 87%, der Proteinbindungsanteil 40-60% und das Verteilungsvolumen 2,1 l/kg. Der First-Pass-Effekt liegt bei weniger als 13% und kann vernachlässigt werden. Pindolol wird mit einer Halbwertszeit von 3-4 Stunden eliminiert, weshalb eine mehrmals tägliche Applikation nötig ist.¹⁴⁰⁴

Pindolol wird ebenfalls lokal am Auge zur Senkung des Augeninnendrucks bei chronischem Weitwinkelglaukom verwendet. Die Akkomodation und die Pupillenweite werden nicht beeinflusst. Heute ist Pindolol in Deutschland nur noch zur oralen Therapie verfügbar. Da das Pindolol den übrigen Betablockern sowohl unter pharmakokinetischen als auch pharmakodynamischen Gesichtspunkten nicht überlegen war, muss es als Scheininnovation eingeordnet werden.

¹⁴⁰¹ In Großbritannien hingegen wurde Pindolol bereits 1971 eingeführt.

¹⁴⁰² Martindale. Onlinezugriff am 06.08.2014.

¹⁴⁰³ Vgl. KORNISCHKA / CORDES / AGELINK (2007), 204, PORTELLA (2009), 516-519 sowie WHALE (2010), 518-519.

¹⁴⁰⁴ Martindale. Onlinezugriff am 06.08.2014.

Carazolol

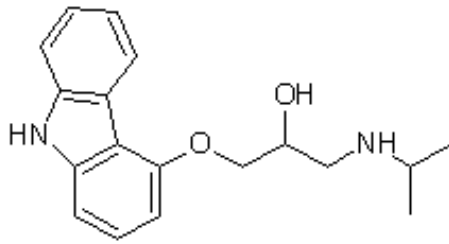


Abbildung A.5.27: Strukturformel Carazolol

Die erste chemische Abwandlung mit einer Carbazol-Struktur wurde im Jahre 1981 mit Carazolol (Conductor[®] von Klinge) eingeführt. Es ist heute nicht mehr im Handel, war aber ein wichtiger Wegbereiter für die Entwicklung des Carvedilols. Auch bei diesem Arzneistoff muss man trotz der geringen Datenlage davon ausgehen, dass es sich um eine Scheininnovation gehandelt hat.

Carvedilol

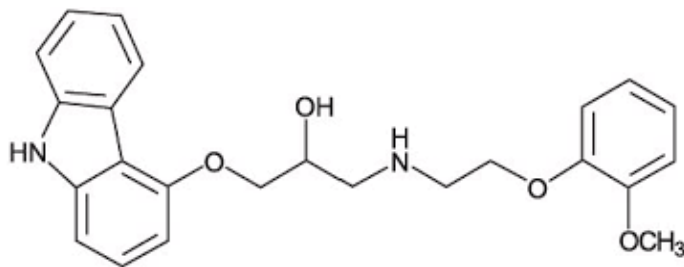


Abbildung A.5.28: Strukturformel Carvedilol

Carvedilol wurde von Robert und Ruffalo bei SmithKline entwickelt und als Phosphatsalz unter dem Namen Careg[®] in Deutschland 1995 eingeführt, aber auch unter anderen Handelsnamen vertrieben, beispielsweise als Dilatrend[®] von Roche und als Querto[®] von Takeda.

Neben der typischen β -Blockade wirkt Carvedilol auch als Vasodilator über eine α_1 -Blockade. Zu α_2 -Rezeptoren hingegen hat es keine Affinität. Während beide Enantiomere α_1 -adrenozeptor-antagonistische Wirkung haben, wird die β_1 -Adrenozeptorblockade hauptsächlich dem (S)-Enantiomer zugeschrieben. Enantiomerenunspezifisch wirkt Carvedilol aufgrund der großen Lipophilie zusätzlich membranstabilisierend, intrinsisch sympathomimetische Wirkungen konnten nicht beobachtet werden.¹⁴⁰⁵ Carvedilol soll zusätzlich antioxidative Eigenschaften haben.¹⁴⁰⁶

Carvedilol wird äußerst schnell resorbiert, sodass Peak-Plasma-Konzentrationen bereits nach 0,8 - 1,7 Stunden auftreten. Vasodilatation wird schon nach 30 - 60 Minuten,

¹⁴⁰⁵ Vgl. NEUGEBAUER / AKPAN / KAUFMANN / REIFF (1990), 108.

¹⁴⁰⁶ Vgl. FEUERSTEIN / RUFFOLO (1995), 38.

Betablockade etwa eine Stunde nach der Applikation beobachtet. Das Wirkungsmaximum tritt allerdings erst nach vier bis sieben Stunden auf. Der First-Pass-Effekt ist stereoselektiv: der Plasmaspiegel von R(+)-Carvedilol ist durchschnittlich zwei- bis dreimal höher als der von S(-)-Carvedilol. Carvedilol unterliegt einer starken Metabolisierung über CYP2D6 und CYP2C9, wobei Desmethylcarvedilol, 1-Hydroxycarbazol, 3-Hydroxy-Carbazol, 4-Hydroxyphenyl-Carvedilol, 5-Hydroxyphenyl-Carvedilol und 8-Hydroxyphenyl-Carvedilol als aktive Metabolite entstehen.¹⁴⁰⁷ Alle aktiven Metabolite wirken in erster Linie beta-blockierend während die vasodilatierenden Effekte nur schwach ausgeprägt sind. Die Affinität zu α_1 -Rezeptoren ist gering.

Carvedilol ist in unterschiedlichen Formulierungen erhältlich. So gibt es neben den sofort-freisetzenen Präparaten auch solche, die den Wirkstoff nur verzögert freigeben. Beide Formulierungen haben aufgrund des starken First-Pass-Effektes eine geringe Bioverfügbarkeit. Die gesamte orale Bioverfügbarkeit liegt bei 21-30%, die durch Nahrungsaufnahme gesteigert werden kann. Der Proteinbindungsanteil liegt zwischen 95% und 98%, wobei das R-(+)-Enantiomer stärker an Albumin bindet als das S-(-)-Enantiomer.¹⁴⁰⁸ Carvedilol wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von 7-10 Stunden zu 60% über die Faeces ausgeschieden.¹⁴⁰⁹

Die Indikationen dieser Substanz umfassen neben der essenziellen Hypertonie auch die chronisch stabile Angina pectoris. Bei Herzinsuffizienz wird sie ebenfalls, allerdings nicht in Monotherapie, verwendet.¹⁴¹⁰

Mitte der 1990er-Jahre wurde in den USA eine klinische Studie, die sogenannte COMET-Studie abgebrochen. Es waren 3029 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz 58 Monate lang entweder mit 2 x 25 mg/d Carvedilol oder mit 2 x 50mg/d Metoprolol behandelt worden. Die Gesamtmortalität konnte unter Carvedilol signifikant stärker (17%) gesenkt werden, Carvedilol war also hinsichtlich dieses Endpunktes dem Metoprolol deutlich überlegen.¹⁴¹¹ Nichtsdestotrotz kann Carvedilol aufgrund des schnellen Wirkeintrittes sowie der zusätzlichen vasodilatierenden Wirkung als weitere Schrittinnovation eingestuft werden.

¹⁴⁰⁷ Vgl. TENERO / BOIKE / BOYLE / ILSON / FESNIAK / BROZENA / JORKASKY (2000), 844-853.

¹⁴⁰⁸ Vgl. VON MOLLENDORFF / REIFF / NEUGEBAUER (1987), 511-513 sowie Produktinformation Coreg® GlaxoSmithKline

¹⁴⁰⁹ Vgl. DULIN / ABRAHAM (2004), 3B-4B.

¹⁴¹⁰ Vgl. NEUGEBAUER / AKPAN / VON MOLLENDORFF (1987), 95-88 sowie VON MOLLENDORFF / REIFF / NEUGEBAUER (1987), 511-513.

¹⁴¹¹ In der Fachöffentlichkeit blieb diese Studie nicht unkommentiert. Die klinische Relevanz ist stark umstritten, da das Metoprolol nicht in der üblichen Formulierung und Dosierungen angewandt wurde. Vgl. hierzu POOLE-WILSON / SWEDBERG / CLELAND / DILENARDA / HANRATH / KOMAJDA / LUBSEN / LUTIGER / METRA / REMME / TORP-PEDERSEN / SCHERHAG / SKENE (2003), 13 sowie KVEIBORG / MAJOR-PETERSEN / CHRISTIANSEN / TORP-PEDERSEN (2007), 31.

Mepindolol

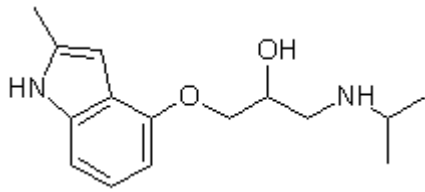


Abbildung A.5.29: Strukturformel Mepindolol

Ebenso wie Carvedilol, gehört auch Mepindolol zu den nicht-selektiven Substanzen seiner Klasse. Mepindolol wirkt aufgrund der ISA dualistisch, die antagonistische Wirkung überwiegt jedoch deutlich. Im Vergleich zu seinem Strukturanalogon, dem Pindolol, besitzt Mepindolol eine höhere Affinität zu β_1 - als zu β_2 -Rezeptoren, es wird nichtsdestotrotz zu den nicht-selektiven β -Adrenozeptoren gerechnet.¹⁴¹²

Mepindololsulfat, wurde Anfang der 1970er Jahre von der Schering AG in Lizenz von Sandoz übernommen. Ab Mitte dieses Jahres lief die klinische Entwicklung der Substanz, die dann 1981 als Corindolan[®] zur Behandlung von Hypertonie, Angina pectoris und hyperkinetischem Herzsyndrom in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen wurde. 1984 folgte der Markteintritt eines Kombinationspräparates mit den Wirkstoffen Mepindolol und Hydrochlorothiazid unter dem Fertigarzneimittelnamen Corindocomb[®]. Die Ersteinführung beider Präparate fand jeweils in Deutschland statt, andere Länder folgten nur sukzessive.¹⁴¹³

Nach oraler Einnahme wird Mepindolol rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach zwei Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 40 - 60%, die Halbwertszeit vier Stunden. Neben der oralen Applikationsform war von Mepindolol eine transdermale (Pflaster) verfügbar. Die Resorption, Bioverfügbarkeit und damit verbundene Wirkung aus diesen therapeutischen Systemen war jedoch vergleichsweise schlecht.¹⁴¹⁴ Mepindolol wird heute weltweit nicht mehr angeboten und muss aufgrund eines fehlenden pharmakodynamischen, pharmakokinetischen sowie klinischen Vorteils als Scheininnovation betrachtet werden.

¹⁴¹² Vgl. BURGHARDT (1986), 3, 43-44 sowie HOLLMANN (1984), 6.

¹⁴¹³ Frdl. Mitt. BAYER CORPORATE HISTORY & ARCHIVES vom 21. Oktober 2015.

¹⁴¹⁴ Vgl. CHEN (1987), 14-15 sowie KRAUSE / KAMPF / FISCHER (1984), 429.

Bopindolol

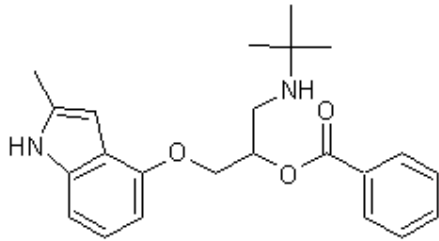


Abbildung A.5.30: Strukturformel Bopindolol

Bopindololmalonat, das als Wandonorm[®] im Jahre 1990 von Wander Pharma auf den deutschen Markt gebracht wurde, gehört zu den nicht-selektiven β_1 -Adrenozeptor-Antagonisten. Es ist heute nicht mehr im Handel. Nach oraler Administration wurde der Peak-Plasmaspiegel nach 1,5 - 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit und die Plasmaproteinbindung betragen jeweils 60 - 70%. Nach Metabolisierung sollen insbesondere die hydrolysierten sowie carboxylierten Metabolite aktiv gewesen sein, deren Halbwertszeiten 4 - 14 Stunden betragen.¹⁴¹⁵ Wenn auch über den Arzneistoff nicht allzuviel bekannt ist, so kann man doch davon ausgehen, dass er den übrigen Beta-Blockern gegenüber nicht überlegen war. Bereits drei Jahre nach der Zulassung klassifizierte das Arzneitelegramm den Wirkstoff folgendermaßen: „Unter den entbehrlichen „Innovationen“ befinden sich (...) Spielarten von Betarezeptorenblockern wie Bopindolol (WANDONORM) und Esmolol (BREVIBLOC).“¹⁴¹⁶

A.5.1.5 Timolol

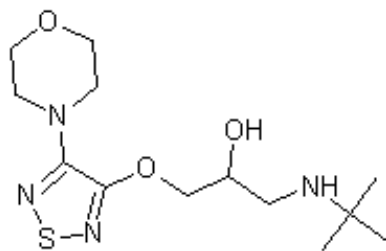


Abbildung A.5.31: Strukturformel Timolol

Ein weiterer heute noch weit verbreiteter β -Adrenozeptorenblocker ist Timolol. Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff sind beispielsweise Blockadren[®], Timoptic[®], Temserin[®] aber auch das Kombinationspräparat Xalacom[®]¹⁴¹⁷. Temserin[®] war als erstes Timololmaleat-haltiges Fertigarzneimittel ab 1975 auf dem deutschen Markt erhältlich.

¹⁴¹⁵ Vgl. WENSING / BRANCH / HUMBERT (1990), 569-572 sowie HARRON / GOA / LANGTRY (1991), 130-149.

¹⁴¹⁶ N.A. (1993), 38.

¹⁴¹⁷ Pfizer, Kombination mit Latanoprost.

Strukturell unterscheidet sich Timolol stark von Propranolol. Es ist ebenfalls nicht kardio-selektiv und intrinsisch sympathomimetisch aktiv und besitzt, anders als das Propranolol, keine lokal-anästhetische Aktivität. Das Maleat wird bei Bluthochdruck, Angina pectoris, Myokardinfarkt und zur Migräneprophylaxe oral in Dosen von 10-20 mg täglich angewendet. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach einer nahezu vollständigen Resorption (90%) nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 50%. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,3 - 1,5 l/kg Körpergewicht. Die Substanz wird mit einer Halbwertszeit von 2-2,7 renal eliminiert.

Eine orale Anwendung stellt heute allerdings nur noch die Ausnahme dar, sind doch bessere Präparate zur Behandlung des Bluthochdrucks verfügbar. Das Maleat oder Hemihydrat wird heute hauptsächlich in Augentropfen zur Behandlung der okulären Hypertension, des chronischen Offenwinkelglaukoms, des Aphakieglaukoms oder des kindlichen Glaukoms angewandt. Der Augeninnendruck wird vermutlich durch Verminderung der Kammerwasserproduktion gesenkt. Eine Beeinflussung von Akkomodation oder Pupillengröße konnte nicht beobachtet werden. Studien haben gezeigt, dass mit Timolol der Augeninnendruck besser gesenkt werden kann als mit Pilocarpin oder Adrenalin, weshalb Timolol Mittel der Wahl zur Behandlung des Offenwinkelglaukoms ist.

30 bis 90 Minuten nach lokaler okulärer Applikation werden maximale Konzentrationen im Kammerwasser gemessen, der intraokuläre Druck sinkt bereits nach etwa 20 Minuten. Nach 1-2 Stunden ist eine maximale Reduktion erreicht. Die Wirkung hält bis zu 24 Stunden an. Auch nach okulärer Anwendung wird der Wirkstoff resorbiert und gelangt in den systemischen Kreislauf, was bei der Verwendung dieses Arzneistoffes bedacht werden muss.

Bei oraler Applikation ist das Timolol anderen Substanzen zur Behandlung des Bluthochdruckes nicht überlegen. Demzufolge ist die Innovationstiefe dieser Substanz in diesem Indikationsgebiet nur gering. Es handelt sich um eine Scheininnovation.

A.5.2 Sotalol

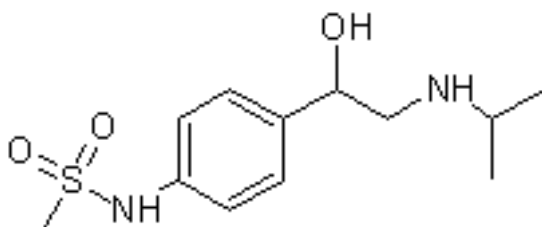


Abbildung A.5.32: Strukformel Sotalol

Strukturell große Ähnlichkeit mit dem β -Agonisten Isoproterenol hat Sotalol. Es wird in Form seines Hydrochlorids als Betapace[®] oder Sotalex[®] von Lappe¹⁴¹⁸ seit 1976 in Deutschland vermarktet.¹⁴¹⁹ Pharmakologisch wird Sotalol trotz seiner strukturellen Verwandtschaft nicht zu den β -Adrenozeptorenblockern gezählt. Es ist vielmehr ein hydrophiles Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter β -Blockade. Die antiarrhythmische Wirkung kommt durch die Hemmung der repolarisierenden Kaliumströme der Myokardzellmembran zustande, wodurch die absolute Refraktärzeit verlängert wird. Während diese Wirkung an beide Enantiomere gebunden ist, wird die nicht-selektive Beta-Blockade nur von dem linksdrehenden Isomer ausgelöst. Intrinsische sympathomimetische und membranstabilisierende Wirkungen konnten nicht beobachtet werden. Die Indikationen des Sotalols unterscheiden sich von denen der übrigen β -Blocker und umfassen schwerwiegende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventikuläre Herzrhythmusstörungen.

Sotalol ist als Racemat im Handel. Nachdem man das Dexsotalol aufgrund der fehlenden β -Blockade als dem Racemat überlegendes Klasse-III-Antiarrhythmikum in Betracht gezogen hatte, musste seine Entwicklung aufgrund von erhöhter Mortalität während klinischen Studien wieder eingestellt werden.¹⁴²⁰

Sotalol unterscheidet sich hinsichtlich seiner Pharmakokinetik nicht wesentlich von den β -Blockern. Es wird ebenfalls gut resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden nach 1-2 Stunden erreicht. Es findet nahezu kein First-Pass-Metabolismus statt, sodass die Bioverfügbarkeit mit Werten von bis zu 90% (75-90%) verhältnismäßig hoch ist. Das Verteilungsvolumen ist mit 1,6-2,4 l/kg Körpergewicht ebenfalls mit dem der meisten β -Adrenozeptorenblockern vergleichbar. Sotalol wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Mit einer langen Halbwertszeit von 15 Stunden wird die Substanz nur langsam eliminiert.¹⁴²¹

A.5.3 Nebivolol

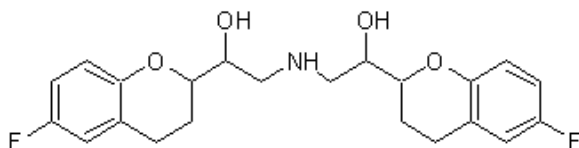


Abbildung A.5.33: Strukturformel Nebivolol

¹⁴¹⁸ In den USA war diese Verbindung als MJ199 bereits Ende der 1950er Jahre hergestellt und getestet worden. Vgl. hierzu DEFREN (1998), 315-316.

¹⁴¹⁹ Vgl. SCHNELLE (1978), 3.

¹⁴²⁰ Vgl. JOHNSTON (1985), 507-510 sowie ADVANI / SINGH (1995), 664-679.

¹⁴²¹ Vgl. SCHNELLE (1978), 100-105.

Ein weiterer Arzneistoff, der sich hinsichtlich seiner Struktur von Propranolol deutlich unterscheidet, ist Nebivolol, das bei Indikationen wie essenzieller Hypertonie oder chronischer Herzinsuffizienz angewandt wird. Es ist als Nebilet[®] (Nebivolol HCl) von Berlin-Chemie sei 1997 als Racemat im Handel.

Nebivolol hat zwei Stereoisomere. Die selektiven β_1 -adrenozeptor-antagonistischen Eigenschaften werden in erster Linie über das Dexneбиволol (SRRR-Nebivolol) vermittelt. Das Levoneбиволol (RSSS-Nebivolol) ist nur von untergeordneter Bedeutung. Nebivolol besitzt keine ISA und keine membranstabilisierenden Eigenschaften, allerdings vasodilatierende Effekte, die zur Blutdrucksenkung beitragen. Der genaue Mechanismus ist bis heute ungeklärt, es wird allerdings von einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickstoffoxid-Stoffwechselweg und damit einhergehender erhöhter endothelialer NO-Produktion ausgegangen.¹⁴²²

Nebivolol wird durch Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glucuronidierung metabolisiert. Die Hydroxylierungsprodukte sind aktive Metabolite. Aromatische Hydroxylierung findet über CYP2D6 statt; Polymorphismen führen zu großen interindividuellen Schwankungen in der Bioverfügbarkeit und der Halbwertszeit (10-24 Stunden). Peak-Plasma-Konzentrationen sind bei Slow-Metabolisern ca 1.3-1.4-mal höher und die Halbwertszeiten sind länger als bei Fast-Metabolisern.¹⁴²³

Der Proteinbindungsanteil beträgt 98%, wobei derjenige des Dexneбиволols geringfügig größer ist als der von Levoneбиволol.¹⁴²⁴ Das Verteilungsvolumen ist mit Werten von 10,1 bis 39,4 l/kg relativ hoch. Nebivolol wird zu 38% renal ausgeschieden und ist hinsichtlich seiner β_1 -Selektivität sogar dem Bisoprolol überlegen.¹⁴²⁵

Labetalol

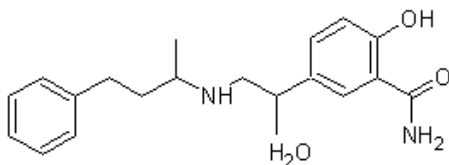


Abbildung A.5.34: Strukturformel Labetalol

¹⁴²² Vgl. GILES (2010), 19 sowie SIEBERT (2004), 451.

¹⁴²³ Vgl. LEFEBVRE (2007), 575-582 sowie HIMMELMANN / HEDNER / SNOECK (1996), 260-264.

¹⁴²⁴ (SRRR: 98,1% und RSSS: 97,9%).

¹⁴²⁵ Vgl. BRIXIUS / BUNDKIRCHEN / BÖLCK / MEHLHORN / SCHWINGER (2001), 1333-1334.

1971 wurde ein Arzneistoff von GlaxoSmithKline patentiert, der sowohl α_1 - als auch β -blockierende¹⁴²⁶ Eigenschaften aufwies: Labetalol, das unter den Fertigarzneimittelnamen Trandate[®] oder Normodyne[®] noch heute als Injektionslösung erhältlich ist.

Labetalol wirkt gleichermaßen hemmend auf β_1 - sowie β_2 -Rezeptoren. Die Blockade von α -Rezeptoren zeigt sich erst bei hohen Dosen von 800 mg und geht dann mit zahlreichen Nebenwirkungen einher. Labetalol zeigt sowohl geringe chinidinartige Wirkungen als auch geringe membranstabilisierende Eigenschaften.¹⁴²⁷

Der Wirkstoff hat zwei optische Zentren. Im Handel ist das Racemat aus vier unterschiedlichen Stereoisomeren. Während das R,R-Isomer für die Wirkung verantwortlich ist und geringe alpha-blockierende Eigenschaften hat, hat das S,R-Isomer vornehmlich starke α_1 -antagonistische Effekte. Das S,S-Isomer besitzt geringe alpha-blockierende Eigenschaften, während das R,S-Isomer keinen therapeutischen Effekt hat.¹⁴²⁸

Die orale Bioverfügbarkeit liegt nur bei 25%, kann allerdings durch gleichzeitige Nahrungsmittelaufnahme erhöht werden.¹⁴²⁹ Das Verteilungsvolumen beträgt 5.1 - 9.4 l/kg Körpergewicht. Die Substanz ist nur gering bluthirnschrankengängig.

Dilevalol

Das R,R-Enantiomer des Labetalols war als Dilevalol von Schering auf den Markt gebracht worden. In klinischen Studien war es ebenso effektiv zur Behandlung des Bluthochdruckes wie Propranolol und Metoprolol, musste kurze Zeit später allerdings wegen Hepatotoxizität vom Markt genommen werden.¹⁴³⁰

A.5.4 Weitere β -Adrenozeptor-Antagonisten

Neben den hier erwähnten β -Blockern sind zahlreiche weitere Derivate synthetisiert, patentiert und teilweise auch auf den Markt gebracht worden. Zu diesen Substanzen zählen Xameterol, Cicloperol, Bucumolol, Levobunol, Befunolol, Bevantolol, Pamatolol, Nifenalol oder BWA575C. Diese Wirkstoffe haben gemeinsam, dass sie ausschließlich in der englischsprachigen Literatur zu finden sind und in Deutschland keine, im Ausland nur geringe klinische Relevanz besaßen. Die Datenlage über die meisten dieser β -Adrenozeptorenblocker ist gering.

¹⁴²⁶ 1:4 oral, 1:7 i.v.

¹⁴²⁷ Vgl. KEWITZ (1983), 78.

¹⁴²⁸ Vgl. GOLD (1982), 1363-1370.

¹⁴²⁹ Vgl. MARTIN / HOPKINS / BLAND (1976), 695-710.

¹⁴³⁰ Vgl. MATSUNAGA / NAKAMURA / UEDA (1985), 785-787.

A.7 – Daten

A.7.1 Salvarsan:

Absolute Daten (kg)

	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1923	1924	1925	1926	1927	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944
Salvarsan	363	303	264	232	61	134	41	48	47	23			6	3	2	1	0	0	0	0	0	0
Neosalvarsan		222	532	740	1199	1149	1488	1823	2235	4299	2748	1669	2832	4262	3699	4981	4453	3990	4230	5134	6633	5997
Salvarsan-Natrium					36	52	55	84	46	22			28	34	30	25	26	28	40	105	100	113
Sulfoxylsalvarsan													8	8	5	1	0	0	0			
Silbersalvarsan									11	146	18	13	12	8	6	0	0	0	0			
Neosilbersalvarsan											69	48	43	38	28	11	10	9	9	13	11	15
Myosalvarsan															24	80	54	36	36	80	117	128
Solu-Salvarsan																566	514	405	403	432	500	314
Kupfersalvarsan-Natrium								0														
Summe	363	525	796	973	1296	1336	1583	1955	2340	4490	2834	1730	2929	4353	3795	5665	5057	4469	4719	5765	7361	6568

Relative Daten (%)

	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1923	1924	1925	1926	1927	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944
Salvarsan	100%	58%	33%	24%	5%	10%	3%	2%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Neosalvarsan		42%	67%	76%	93%	86%	94%	93%	96%	96%	97%	96%	97%	98%	97%	88%	88%	89%	90%	89%	90%	91%
Salvarsan-Natrium					3%	4%	3%	4%	2%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	0%	1%	1%	1%	2%	1%	2%
Sulfoxylsalvarsan									0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Silbersalvarsan										3%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Neosilbersalvarsan										0%	2%	3%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Myosalvarsan														0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	2%
Solu-Salvarsan																10%	10%	9%	9%	7%	7%	5%

A.7.2 Orale Sulfonamide

Relative Daten in %:

	1963	1965	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1993	1997	1998	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
3-Sulfaphenazol	6%	3%	2%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
N1-Methyl-N4-Sulfanilyl-sulfanilamid	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfacetamid	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfadiazin	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	68%	76%	78%	80%	81%	82%	81%	86%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Sulfadimethoxin	10%	8%	9%	4%	5%	4%	5%	6%	6%	7%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfameter	42%	66%	52%	75%	77%	74%	70%	69%	66%	66%	72%	81%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfamethoxyypyrazin	0%	0%	8%	7%	9%	10%	14%	13%	14%	15%	16%	19%	32%	24%	22%	20%	19%	18%	19%	14%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfamethoxyypyridazin	3%	2%	3%	1%	2%	6%	5%	5%	6%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfamidochrysoidin	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfamoxol	11%	6%	6%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfanilylharnstoff	6%	4%	9%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfaperin	10%	5%	5%	3%	2%	3%	3%	4%	4%	3%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfapyridin	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfasomidin	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfasoxazol	5%	3%	3%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfathiazol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sulfathioharnstoff	4%	2%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	99%	98%	99%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

A.7.3 Glucocorticoide

A.7.3.1 Glucocorticoide oral

Absolute Zahlen (Behandlungstage):

	1965	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Betamethason	483000 0	0	1825333	1784000	1298667	1426667	1423667	1290333	1118333	976667	855000	601667	0	1258877	1287217	1253230	1209787	1248963	1281317	1184373	1248020	1134153	1194510	1175160	985510	1027830	770897	851553	498890	696440	721920	606620	163020	
Cortison	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1403760	1305027	1366733	1350187	1340160	1318947	1318987	1285507	1258147	1258053	1220067	307853	0	0	0	0	0	0	0		
Deflazacort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	514872	47576	424760	377888	362824	348592	348768	317480	308360	314336	341312	391424	447240	488976	483168	539104	619592	689640	734736	808088	
Dexamethason	157833 33	3656667	889333	784333	712667	641800	1169333	1597000	1098000	4292333	5199333	6144667	9163000	1757923	1947444	2040934	2153035	2321007	2406718	2580128	2865779	3148823	3367055	3744236	4027522	4129263	4348403	4524380	4652807	4716346	4995077	5275799	5337009	
Fludrocortison	0	0	1400000	1900000	0	2900000	3200000	3500000	3600000	3700000	3800000	3700000	3700000	1093200	1163050	1031550	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8787000
Fluocortolon	0	0	6786000	2142000	7885000	8228500	8165500	8682000	9114000	9733000	0	0	0	7548476	6433346	5780171	4680106	3959100	3033410	2722510	2394320	2095810	1824500	1759090	1621450	1534660	1344710	1198230	1069620	580710	880	0	0	
Hydrocortison	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1960000	2626667	3905693	4015197	4462273	4735520	4799277	5049303	5270010	5528907	5736743	6086420	6297533	7065163	7742793	7937443	8107607	8324873	8561918	8736092	9000028	9161085	
Methylenprednisolon	416400 00	3646000 0	1006640 0	2621000	3120000	3058000	3066000	3217000	2902000	3016000	2966000	2646000	1743000	1119740	952230	854840	680600	481120	499450	186320	800	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Methylprednisolon	104373 333	1367466 67	1167146 7	1003680 0	9915200	9618133	1012053 3	1207040 0	1431893 3	1544426 7	2309280 0	3023253 3	2967360 0	4152727 5	4138105 1	4336378 7	3960927 5	3633654 9	3282117 3	2911370 1	2785273 1	2636324 8	2510274 7	2290428 3	1813109 3	1847685 3	1923195 7	1936941 3	1964138 7	1940943 5	1789993 6	1739209 1	1724236 8	
Paramethason	861000 0	5615000	256000	215500	141500	225650	190350	94000	0	33000	0	23000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prednisolon	295210 00	2086900	0	2471540	1847400	1771750	4598250	5193750	6098000	6600625	8746750	5	0	6	06	64	15	22	04	28	43	70	02	65	20	51	61	22	24	66	23	00	67	54
Prednison	469950 00	4731500	0	4827000	4061500	4082500	4753500	6128500	5879000	8460000	4602000	0	0	0	9	9	2	0	0	5124781	5116638	5094388	5329582	5387326	5454885	5360128	5162100	5134299	5124250	5060640	4845770	4379115	3974765	2914419
Triamcinolon	639957 33	6564373 3	9288640	8515093	7605387	6092800	5384800	5560000	5204587	4836107	4342240	3671467	2328747	4049873	3189696	2938071	2464737	2178806	1858353	1608837	1459504	1247397	1027156	897505	744714	704566	668960	625186	585318	530539	366447	322338	293350	
Summe	315748 400	3163060 67	4948171 3	3390762 7	3653267 0	4154330 0	4404243 3	4798773 3	5241647 8	5538012 3	7571799 8	9801583 3	1093013 89	2747262 44	2777671 78	2983188 49	3016468 04	3068354 60	3130703 68	3215698 14	3339448 12	3506799 20	3637568 98	3758570 85	3986144 62	4055535 42	4270939 95	4215855 88	4321698 34	4454543 22	4466555 42	4461586 28	4409334 55	

Relative Daten (%):

	1965	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Betamethason	2%	0%	4%	5%	4%	3%	3%	3%	2%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Cortison	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Deflazacort	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Dexamethason	5%	1%	2%	2%	2%	2%	3%	3%	2%	8%	7%	6%	8%	6%	7%	7%	7%	8%	8%	8%	9%	9%	9%	10%	10%	10%	10%	11%	11%	11%	11%	12%	12%
Fludrocortison	0%	0%	3%	6%	6%	7%	7%	7%	7%	7%	5%	4%	3%	16%	15%	14%	13%	13%	11%	10%	10%	10%	9%	9%	12%	9%	8%	7%	7%	5%	3%	2%	
Fluocortolon	0%	0%	14%	6%	22%	20%	19%	18%	17%	18%	14%	12%	9%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Hydrocortison	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	2%	1%	1%	1%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	
Methylenprednisolon	13%	12%	20%	8%	9%	7%	7%	7%	6%	5%	4%	3%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Methylprednisolon	33%	43%	24%	30%	27%	23%	23%	25%	27%	28%	30%	31%	27%	15%	15%	15%	13%	12%	10%	9%	8%	8%	7%	6%	5%	5%	5%	5%	4%	4%	4%	4%	4%
Paramethason	3%	2%	1%	1%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Prednisolon	9%	7%	5%	5%	5%	11%	12%	13%	13%	16%	16%	17%	25%	40%	42%	43%	46%	47%	50%	53%	54%	55%	57%	57%	58%	60%	63%	62%	63%	65%	67%	70%	73%
Prednison	15%	15%	10%	12%	11%	11%	14%	12%	16%	8%	16%	21%	20%	16%	15%	15%	15%	16%	16%	16%	15%	15%	15%	15%	13%	13%	12%	12%	12%	11%	10%	9%	7%
Triamcinolon	20%	21%	19%	25%	21%	15%	12%	12%	10%	9%	6%	4%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Summe	100%	100%	100%	100%	106%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

A.7.3.2 Glucocorticoide dermal

Absolute Zahlen (g):

Wirkstoff	1965	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Alclometason														1.739.060	1.493.480	1.308.780	1.071.590	1.012.550	924.810	850.240	704.620	655.120	586.030	508.500	471.940	448.520	430.430	408.790	337.730	16.530	120			
Aminonid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.941.000	9.235.000	7.290.000	9.171.080	9.430.988	9.611.188	8.380.975	8.301.760	7.707.355	6.943.645	6.010.838	5.865.348	5.440.900	5.082.210	5.205.330	4.803.880	4.598.800	4.112.150	4.089.480	4.040.610	3.716.410	3.393.230	3.101.650	
Betamethason-dipropionat					6.218	10.080	10.326	11.163	9.593	10.388	8.683	7.329	5.594	11.086.120	10.260.890	9.798.190	8.478.290	8.072.910	7.597.960	7.119.530	6.505.790	5.652.550	5.545.300	5.168.540	4.948.950	4.740.160	4.581.290	4.399.070	4.400.670	4.174.250	4.106.730	3.887.440	3.665.570	
Betamethason-valerat	5.755	201.935	46.634	68.116	81.639	81.403	76.517	79.409	71.698	63.814	60.555	53.300	35.828	51.248.700	49.341.935	54.594.130	63.097.475	69.725.660	78.235.795	85.278.270	80.100.755	85.583.805	87.909.215	86.684.300	88.096.650	87.333.625	88.554.495	85.763.300	89.105.930	91.772.120	90.826.710	93.332.875	91.780.145	
Clobetasol	-	-	-	-	-	1.107.000	12.557.000	14.025.000	14.695.000	15.444.000	16.806.000	19.159.000	17.870.000	27.286.250	25.961.020	27.583.215	26.770.940	27.584.540	27.644.320	27.874.070	27.978.625	28.755.755	28.967.035	33.833.655	39.906.005	40.834.585	39.632.000	39.139.725	40.153.655	40.580.720	40.586.165	40.522.485	40.701.805	
Clobetason	-	-	-	-	-	254.000	2.274.000	1.178.000	1.222.000	818.000	542.000	350.000		1.596.175	1.222.625	1.091.425	892.800	871.525	811.500	731.825	658.625	725.250	711.500	746.450	772.325	664.750	524.225	509.525	509.925	499.650	510.025	119.625	153.075	
Clocortolon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19.635.000	17.100.000	17.100.000	17.171.000	17.981.840	16.270.610	15.012.005	12.084.705	11.095.255	10.247.775	9.561.270	8.326.705	8.017.050	7.328.735	6.594.195	6.435.445	6.072.940	5.942.870	1.301.265	185					
Desonid	-	-	-	-	-	-	4.349.000	4.075.000	2.404.000	1.750.000				85.585	74.400	64.175	51.925	41.950	1.425															
Desoximetason	-	-	-	-	27.297.000	26.582.000	20.313.000	26.054.000	22.678.000	21.709.000	18.745.000	15.396.000	11.503.000	10.534.450	9.659.345	9.123.445	7.485.420	6.997.355	6.762.485	6.207.835	5.535.515	4.486.385	3.904.165	3.582.965	3.373.555	3.184.665	3.070.315	2.914.830	2.881.595	2.798.030	2.581.670	2.380.300	2.271.330	
Dexamethason	3.275.000	1.210.000												23.823.035	19.501.805	18.869.400	17.317.420	16.585.510	14.559.215	12.476.145	10.935.305	10.123.510	9.291.330	849.490	7.855.655	7.301.530	6.738.250	6.435.875	6.115.010	5.892.085	5.651.000	5.650.705	5.439.980	
Diflorason														4.412.600	4.338.980	3.981.450	3.563.260	3.342.240	2.605.170	1.932.370	1.743.360	1.637.350	1.540.500	1.315.900	1.142.900	1.088.400	1.014.600	1.031.450	1.036.500	1.018.100	1.050.500	42.800		
Diflucortolon	-	-	-	-	-	10.793.000	16.862.000	12.973.000	10.002.000	11.322.500	12.643.000	5.580.000	5.805.000	4.113.450	3.561.375	3.257.505	2.648.100	2.375.280	2.056.410	1.856.130	1.756.230	1.622.745	1.486.965	1.271.400	1.110.825	1.024.725	1.038.090	967.500	956.520	902.130	804.720	757.065	654.360	
Fludrocortid	39.635.000	69.835.000	7.330.000	8.007.000	7.819.000	6.423.000	5.278.000	5.043.000	4.476.000	4.231.000	3.446.000	2.153.000		44.963	20.876	33.685	30.257	22.004																
Flumetason	22.110.000	29.095.000	6.348.000	4.857.000	3.822.000	2.714.000	2.280.000	1.430.000	1.162.000	894.000	949.000	693.000	180.000	3.413.260	2.691.530	2.326.860	1.832.215	1.725.330	1.599.325	1.464.075	1.187.085	1.097.150	996.570	916.525	846.000	799.175	747.850	713.375	679.700	661.650	626.050	582.475	542.925	
Fluocinolon	31.415.000	47.770.000	9.082.000	9.183.000	7.212.000	5.495.000	5.378.000	5.315.000	4.540.000	3.929.000	3.400.000	2.897.000	8.840.000	14.292.205	13.002.965	12.654.060	11.131.320	10.825.090	10.242.145	9.565.875	817.495	7.998.160	7.574.595	6.579.270	5.894.470	5.452.350	5.284.325	4.858.900	4.689.835	4.649.710	4.388.795	4.065.400	3.848.420	
Fluocinonid	-	-	2.366.000	18.296.000	16.304.000	11.249.000	8.443.000	7.327.000	5.686.000	5.190.000	4.622.000	4.211.000	3.457.000	4.471.240	3.865.215	3.609.865	3.061.895	2.978.675	2.788.560	2.540.235	2.234.675	2.147.010	2.018.440	1.841.070	1.676.845	1.563.315	1.491.135	1.364.890	1.333.715	1.214.620	1.034.390	1.047.790	986.510	
Fluocortin	-	-	-	-	-	1.371.000	3.212.000	3.759.000	3.305.000	3.947.000	4.103.000	3.167.000	4.475.000	3.734.065	3.270.100	2.957.945	2.375.410	2.323.525	2.139.415	1.257.115	2.395													
Fluocortolon	-	144.460.000	16.848.000	25.453.000	77.578.000	61.381.000	50.859.000	41.097.000	32.055.000	31.608.000	26.150.000	15.567.000	16.674.000	18.547.400	18.079.860	17.171.220	13.113.405	12.356.075	11.261.550	10.401.040	8.458.233	2.212.440	4.100											
Flupredniden	2.515.000	4.715.000	15.756.000	12.719.000	955.000	6.918.000	6.222.000	5.876.000	4.708.000	3.850.000	3.313.000	2.183.000		1.815.840	1.810.440	1.805.270	1.712.710	1.939.070	2.030.550	2.029.360	2.213.980	2.311.420	2.403.210	2.486.410	2.735.090	2.930.500	3.013.080	3.211.720	3.362.430					
Fluticason														2.475.300	2.204.325	1.831.500	1.161.000	959.425	774.500	644.350	510.050	754.550	821.250	690.375	573.650	497.275	346.650	297.700	1.078.880	2.079.410	1.731.900	731.030	432.660	
Halcinonid	-	-	-	-	-	881.000	1.822.000	1.888.000	1.348.000	1.167.000	896.000	722.000		375.080	338.360	320.570	279.440	272.760	222.350	2.150														
Halometason														160.230	122.480	112.240	91.230	91.140	87.160	80.250	53.870													
Hydrocortison	206.565.000	130.340.000	38.680.000	22.424.000	13.144.000	13.134.500	13.125.000	12.761.000	10.132.000	8.533.000	6.545.000	5.334.000	3.286.000	71.485.275	86.954.455	101.713.795	102.492.760	104.261.420	108.281.325	118.757.335	110.879.065	132.320.125	128.972.160	148.938.030	143.889.915	139.871.075	135.400.525	123.143.235	125.844.163	131.352.785	131.596.895	129.473.670	125.518.120	
Methylprednisolon														16.870.655	19.389.400	21.977.510	23.161.755	24.320.255	23.949.385	22.868.305	21.483.715	26.425.505	27.583.685	27.765.895	30.061.735	34.090.360	38.430.170	40.256.455	44.632.720	48.189.545	49.466.270	49.479.745	52.677.605	
Mometason														24.847.230	26.198.980	28.567.880	30.292.070	34.703.840	35.537.570	35.154.860	34.489.490	34.276.960	32.497.340	34.923.480	37.514.110	40.100.140	42.947.940	46.279.810	49.342.990	54.163.580	62.294.175	68.899.475	72.733.220	
Prednicarbat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25.059.000	28.814.000	27.798.000	25.766.000	51.043.235	48.507.600	48.988.360	43.976.820	46.537.220	48.516.970	48.983.740	48.012.750	53.495.920	54.670.360	53.352.868	55.334.419	55.514.052	56.698.391	57.064.003	60.336.853	63.360.259	63.549.675	65.469.663	64.898.625	
Prednisolon														31.085.625	28.253.750	27.607.425	20.070.300	22.544.250	25.647.675	24.270.950	22.325.725	22.299.175	20.386.475	18.138.075	17.650.900	16.597.900	15.765.575	14.846.600	14.142.375	13.292.850	12.442.900	12.885.350	13.396.200	
Triamcinolon	102.925.000	100.513.000	17.436.000	19.533.500	21.631.000	25.751.000	24.427.000	21.031.000	18.172.000	15.296.000	11.061.000	9.075.000	3.428.000	31.359.691	32.280.884	36.660.023	41.685.110	44.763.065	48.776.742	54.783.059	47.805.800	45.969.755	45.813.640	41.791.940	41.201.630	39.545.615	38.609.495	35.689.995	35.378.005	35.343.980	33.987.045	32.745.140	31.722.135	
Summe	408.445.755	528.139.935	113.892.634	120.540.616	175.849.857	174.144.983	177.487.843	163.922.572																										

Relative Zahlen (%)

	1965	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
Alclometason	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
Amcinonid	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	7%	6%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	
Betamethasondipropionat	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	2%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%		
Betamethasonvalerat	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	12%	11%	12%	14%	15%	16%	17%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%		
Clobetasol	0%	0%	0%	0%	0%	1%	7%	9%	11%	9%	10%	14%	14%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	7%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%		
Clobetason	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%		
Clocortolon	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	11%	10%	12%	14%	4%	4%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Desonid	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	2%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Desoximetason	0%	0%	0%	0%	16%	15%	11%	16%	17%	12%	11%	11%	9%	2%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	
Dexamethason	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	4%	4%	4%	4%	3%	3%	2%	2%	2%	0%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	
Diflorason	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Diflucortolon	0%	0%	0%	0%	0%	6%	10%	8%	7%	6%	8%	4%	5%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Fludrocortid	10%	13%	6%	7%	4%	4%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Flumetason	5%	6%	6%	4%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Fluocinolol	8%	9%	8%	8%	4%	3%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	7%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	0%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	
Fluocinonid	0%	0%	2%	15%	9%	6%	5%	4%	4%	3%	3%	3%	3%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Fluocortin	0%	0%	0%	0%	0%	1%	2%	2%	2%	2%	3%	2%	4%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Fluocortolon	0%	27%	15%	21%	44%	35%	29%	25%	23%	18%	16%	11%	13%	4%	4%	4%	3%	3%	2%	2%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Flupredniden	1%	1%	14%	11%	1%	4%	4%	4%	3%	2%	2%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	
Fluticason	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Halcinonid	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Halometason	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Hydrocortison	51%	25%	34%	19%	7%	8%	7%	8%	7%	5%	4%	4%	3%	16%	20%	22%	23%	22%	23%	24%	25%	27%	27%	31%	29%	28%	27%	26%	26%	26%	26%	25%	24%		
Methylprednisolon	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	4%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	6%	6%	6%	7%	8%	8%	9%	10%	10%	10%	10%	10%	
Mometason	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6%	6%	6%	7%	7%	7%	7%	7%	8%	7%	7%	7%	8%	8%	9%	10%	10%	11%	12%	13%	14%	
Prednicarbat	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	14%	18%	20%	20%	12%	11%	11%	10%	10%	10%	10%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	12%	12%	13%	12%	13%	13%	13%
Prednisolon	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	7%	6%	6%	4%	5%	5%	5%	5%	5%	4%	4%	4%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	2%	2%	3%	3%
Triamcinolonacetonid	25%	19%	15%	16%	12%	15%	14%	13%	13%	9%	7%	6%	3%	7%	7%	8%	9%	10%	10%	11%	11%	9%	10%	9%	8%	8%	8%	8%	7%	7%	7%	6%	6%	6%	
Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

A.7.4 Benzodiazepine

A.7.4.1 Hypnotika

Absolute Zahlen (Behandlungstage)

	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Brotizolam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12147000	19629820	18318530	18031390	16481430	15311850	13695460	12990120	12759940	11507190	10908850	9081470	9028940	8461260	8510350	797550	8049940	7534680	7191920	6723970	6149640
Flunitrazepam	0	0	0	0	0	0	52942000	78648000	99148000	116050000	103466000	78033000	57771310	51405010	40220220	37119420	34418050	31605870	29148760	25484320	24390090	23982840	21100320	21398660	21463400	20176680	18968220	8310550	4252340	3669320	3126810	2520220
Flurazepam	-	-	-	16.293.866	28.717.940	40.552.000	42.006.026	178.566.713	26.498.540	22.999.560	19.790.106	11.050.420	22.621.343	20.409.779	19.279.091	16.976.630	15.738.377	14.033.552	12.874.160	11.324.474	10.236.420	9.341.865	8.231.343	7.214.456	6.434.451	5.611.063	4.980.023	4.549.970	4.043.217	3.575.590	3.183.660	2.788.187
Loprazolam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	906.610	822.960	759.200	619.670	605.460	571.060	543.240	483.380	443.040	211.380	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lormetazepam	0	0	0	0	0	0	6026500	12892150	16810000	29345000	39176000	48495500	58736875	56523165	56579205	54944920	51255565	47873535	44518120	42492925	39547820	36806710	32748295	32072890	30820885	28734510	27155485	25574725	22188440	20244545	18209845	16171640
Midazolam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	115.980	121.695	143.180	148.840	161.140	164.210	181.650	171.480	171.820	179.220	193.090	206.460	204.980	199.840	204.210	206.850	217.340,00	209.210	158.100	189.500
Nitrazepam	198.770.000	21.794.000	27.951.000	36.699.000	38.253.000	40.544.000	29.304.600	29.643.000	23.731.000	19.148.000	14.565.000	39.725.000	51.638.900	48.206.360	46.836.100	44.703.280	42.585.360	40.342.660	37.118.850	31.003.040	26.015.880	23.142.300	21.029.330	18.384.600	16.826.500	15.059.270	53.764.610	11.902.280	5.166.170	9.344.560	8.184.680	7.323.770
Temazepam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13288500	30021515	28679090	27771750	25615950	24467525	22987800	21882655	19983665	18692265	17265980	15572580	14292310	13252320	11929890	11150855	10439650	9310815	8454530	7749755	7303850
Triazolam	0	0	0	0	0	0	8513000	23423000	47760000	66817000	34355000	56142800	9201793,5	8080114	7320403,5	6285008	5714242	4881305,5	4175432	3758368	3867621	3410024	3297905	3290715	3069876	2859572	2749064	2709000	2562192	2243520	2045590	1999640
Summe	198.770.000	21.794.000	27.951.000	52.992.866	66.970.940	81.096.000	138.792.126	323.172.863	213.947.540	254.359.560	211.352.106	258.882.220	250.644.146	232.566.703	216.940.540	202.895.148	190.257.569	176.155.453	163.432.987	147.461.592	134.872.146	125.249.169	111.254.333	105.889.031	100.533.672	93.081.175	119.770.017	71.742.965	55.275.194	54.933.195	49.382.410	44.446.447

Relative Zahlen (%)

	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Brotizolam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	9%	9%	9%	8%	9%	8%	9%	1%	11%	14%	13%	14%	14%	
Flunitrazepam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	38%	24%	46%	46%	49%	30%	23%	22%	19%	18%	18%	18%	18%	17%	18%	19%	19%	20%	21%	22%	16%	12%	8%	7%	6%	6%	
Flurazepam	0%	0%	0%	31%	43%	50%	30%	55%	12%	9%	9%	4%	9%	9%	9%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	7%	7%	7%	6%	6%	4%	6%	7%	7%	6%	6%	
Loprazolam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Lormetazepam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	4%	8%	12%	19%	19%	23%	24%	26%	27%	27%	27%	27%	27%	29%	29%	29%	29%	30%	31%	31%	23%	36%	40%	37%	37%	36%
Midazolam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nitrazepam	100%	100%	100%	69%	57%	50%	21%	9%	11%	8%	7%	15%	21%	21%	22%	22%	22%	23%	23%	21%	19%	18%	19%	17%	17%	16%	45%	17%	9%	17%	17%	16%	
Temazepam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	12%	12%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	14%	14%	14%	14%	13%	13%	13%	9%	15%	17%	15%	16%	16%
Triazolam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6%	7%	22%	26%	16%	22%	4%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	2%	4%	5%	4%	4%	4%	
Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

A.7.4.2 Anxiolytika

Absolute Zahlen (Behandlungstage)

	1965	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Alprazolam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.829.000	7.224.500	3.462.500	16.827.910	12.894.670	13.820.695	13.850.857	14.538.997	14.842.500	15.211.137	15.902.907	15.872.977	16.173.970	15.710.828	15.793.940	14.904.830	14.490.540	14.022.733	13.712.745	13.400.328	13.357.575	13.057.842	13.008.035	
Bromazepam	0	0	0	0	0	21.339.000	103.403.400	14.999.400	14.1985.200	12.3765.000	10.4233.200	85.956.600	66.774.600	68.849.511	65.537.574	65.670.048	64.012.977	61.844.811	60.860.130	60.290.880	58.321.473	54.925.797	52.201.806	47.374.767	45.525.312	43.098.306	40.506.192	37.381.626	35.555.457	32.994.741	30.973.920	28.542.972	26.418.444	
Chlordiazepoxid	101.937.333	352.726.666	32.435.500	38.368.833	40.892.833	34.919.000	25.902.500	18.737.166	12.664.500	10.076.666	8.100.833	6.125.000	4.316.666	5.951.031	4.980.551	4.575.878	3.950.511	3.615.525	3.475.953	3.179.720	2.820.315	2.535.253	2.283.868	2.032.698	1.823.717	1.610.718	1.437.812	1.274.360	1.137.465	1.026.512	896.903	768.126	611.578	
Clobazam	0	0	0	0	0	0	28.412.500	39.200.000	28.306.000	18.500.000	13.258.000	9.740.500	6.231.500	5.215.625	4.781.525	4.673.195	4.320.455	3.983.165	3.630.565	3.445.620	3.070.905	2.697.235	1.288.550	2.466.845	2.465.270	2.489.055	2.886.235	2.642.880	1.260.655	2.006.455	1.818.830	1.643.110	2.079.950	
Clorazepat	0	0	3.470.000	4.477.000	23.135.500	37.050.000	39.276.000	36.900.000	27.826.500	22.617.500	23.196.500	18.100.000	11.261.000	11.763.490	10.981.820	10.748.660	9.803.315	9.420.975	8.825.610	8.201.330	7.665.890	7.108.850	6.726.935	6.293.755	5.848.270	5.416.120	4.962.980	4.571.670	4.289.390	3.946.420	3.652.300	3.338.635	2.996.815	
Clotiazepam	0	0	0	0	0	0	471750	3379000	3335500	2146250	1820250	1306250	849000	797330	740632	708592	361852,5	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diazepam	496.114.000	1.595.474.000	1.360.896.000	199.844.100	218.404.000	179.264.900	148.265.700	116.064.000	86.749.000	70.773.500	58.839.600	47.173.000	42.421.000	82.547.356	83.635.718	83.254.128	79.117.873	77.557.933	75.831.122	74.713.546	67.176.973	59.638.722	57.569.651	50.429.057	49.777.520	45.996.243	42.988.053	40.009.254	39.031.028	36.040.031	34.179.892	33.462.045	30.425.108	
Lorazepam	0	0	0	0	0	21.339.000	10.3403.400	14.9999.400	14.1985.200	12.376.5000	10.4233.200	85.956.600	66.774.600	73.270.911	65.537.574	65.670.048	64.012.977	61.844.811	60.860.130	60.290.880	58.321.473	54.925.797	52.201.806	47.374.767	45.525.312	43.098.306	40.506.192	37.381.626	35.555.457	32.994.741	30.973.920	28.542.972	26.418.444	
Medazepam	540.865.000	202.500	14.602.500	10.354.500	6.741.750	4.385.500	2.844.000	1.951.500	1.301.250.000	-	-	-	-	14.570.890	12.309.810	11.705.370	9.825.825	9.033.880	8.849.880	8.187.350	7.193.205	6.645.910	6.016.255	5.517.515	5.148.735	4.749.565	4.268.835	3.836.650	3.130.700	2.914.930	2.594.540	2.258.810	1.967.890	
Oxazepam	45.755.000	29.511.000	56.665.700	73.779.800	112.864.500	120.346.900	128.789.500	126.947.100	101.086.200	85.893.000	70.431.950	18.127.300.000	47.648.800	51.856.029	50.639.385	48.640.947	46.504.407	45.170.156	43.965.628	42.858.611	39.961.339	37.824.173	35.776.812	31.630.093	30.158.916	28.046.745	26.020.946	24.028.308	22.678.388	19.984.479	18.842.224	17.343.929	15.458.575	
Prazepam	-	-	-	6.235.000	115.066.666	146.468.333	116.875.000	85.751.333	10.872.666	7.791.000	6.046.666	4.481.333	13.471.666	3.012.416	2.650.917	2.510.636	2.274.957	2.129.540	1.959.836	1.791.970	1.627.830	1.482.170	1.357.690	1.226.667	1.115.043	1.025.590	929.613	848.307	786.423	708.583	643.116	584.363	528.907	
Summe	1.184.671.333	1.977.914.166	1.468.069.700	333.059.233	517.105.250	565.112.633	697.643.750	728.928.900	556.112.016	465.327.916	395.989.200	284.191.083	263.211.333	334.662.500	314.690.176	311.978.198	298.036.007	289.139.863	283.101.355	278.171.044	262.062.310	243.656.884	231.597.343	210.056.992	203.182.035	190.435.478	178.997.398	165.997.413	157.137.708	146.017.220	137.933.221	129.542.806	119.913.746	

Relative Zahlen (%)

	1965	1968	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Alprazolam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	3%	1%	5%	4%	4%	5%	5%	5%	5%	6%	7%	7%	7%	8%	8%	8%	8%	9%	9%	10%	10%	11%
Bromazepam	0%	0%	0%	0%	0%	4%	15%	21%	26%	27%	26%	30%	25%	21%	21%	21%	21%	21%	21%	22%	22%	23%	23%	23%	22%	23%	23%	23%	23%	22%	22%	22%	
Chlordiazepoxid	9%	18%	2%	12%	8%	6%	4%	3%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Clobazam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	5%	5%	4%	3%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	2%
Clorazepat	0%	0%	0%	1%	4%	7%	6%	5%	5%	5%	6%	6%	4%	4%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	2%
Clotiazepam	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Diazepam	42%	81%	93%	60%	42%	32%	21%	16%	16%	15%	15%	17%	16%	25%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	26%	24%	25%	24%	24%	24%	24%	24%	25%	25%	25%	26%	25%
Lorazepam	0%	0%	0%	0%	0%	4%	15%	21%	26%	27%	26%	30%	25%	22%	21%	21%	21%	21%	21%	22%	22%	23%	23%	23%	22%	23%	23%	23%	23%	23%	22%	22%	22%
Medazepam	46%	0%	1%	3%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	4%	4%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
Oxazepam	4%	1%	4%	22%	22%	21%	18%	17%	18%	18%	18%	6%	18%	15%	16%	16%	16%	16%	16%	15%	15%	16%	15%	15%	15%	15%	15%	14%	14%	14%	14%	13%	13%
Prazepam	0%	0%	0%	2%	22%	26%	17%	12%	2%	2%	2%	2%	5%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	
Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

A.7.5 Betablocker

Absolute Zahlen (Behandlungstage)

	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
Acebutolol	-	-	-	289.500	13.430.500	20.611.134	20.942.267	18.491.900	16.265.000	9.243.400	2.915.000	3.808.650	3.029.505	2.894.225	2.513.050	2.286.660	2.018.570	1.922.155	1.722.555	1.511.700	1.373.260	1.195.875	1.026.645	851.930	744.785	679.990	595.680	522.020	479.470	436.675	381.390		
Alprenolol	-	-	2.820.000	7.066.000	5.347.500	3.567.500	2.461.750	1.687.000	1.270.000	897.500	487.500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Atenolol	-	-	-	5.045.333	23.924.667	62.089.133	45.768.400	46.571.600	55.065.600	44.767.333	87.302.000	131.474.038	120.834.420	127.786.943	130.713.455	130.936.340	128.316.668	125.810.696	122.982.577	114.164.370	103.119.950	87.630.577	81.071.036	74.344.653	68.616.893	62.379.856	56.161.607	50.997.240	47.271.777	43.342.127	39.873.240		
Betaxolol	-	-	-	-	-	-	-	8.825.000	9.917.000	9.369.667	8.275.000	19.698.685	19.759.065	21.767.635	19.196.100	17.219.115	14.514.670	12.152.175	11.921.785	12.450.970	12.571.620	11.360.985	9.588.700	7.932.960	7.098.880	6.325.660	5.782.015	5.288.960	4.545.900	3.939.650	3.568.400		
Bisoprolol	-	-	-	-	-	-	-	15.867.000	29.781.000	36.549.000	50.085.000	105.907.995	119.206.665	150.587.360	186.582.505	234.823.939	302.933.770	391.310.792	448.693.596	482.322.210	518.151.621	544.610.461	627.573.138	686.563.885	698.378.136	713.010.078	737.438.873	759.291.780	781.619.645	787.366.450	800.826.475		
Bopindolol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	324.000	870.000	536.020	415.770	371.430	321.950	281.220	185.700	900	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bunitrolol	-	-	-	3.145.000	3.750.000	2.245.000	1.404.000	925.000	660.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bupranolol	-	96.000	414.000	892.000	1.478.000	7.562.000	6.960.000	5.004.500	3.705.000	2.515.000	1.215.000	963.850	777.475	693.375	595.925	535.700	468.600	418.050	369.525	309.250	262.775	225.125	200.175	128.600	100	-	-	-	-	-	-	-	
Carazolol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	322.200	276.800	254.400	217.400	195.300	97.300	49.050	31.250	23.500	17.800	14.550	9.800	50	-	-	-	-	-	-	-	-	
Carteolol	-	-	-	-	-	-	-	8.307.000	7.136.875	6.190.750	4.298.500	3.085.550	2.543.205	2.401.610	2.069.585	1.869.370	1.672.355	1.487.800	1.312.150	1.142.100	1.000.000	856.400	517.000	258.650	236.750	203.250	173.500	1.200	-	-	-	-	
Carvedilol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.277.333	34.515.865	40.691.716	53.035.692	55.795.968	61.260.043	66.084.683	70.464.068	91.035.692	91.648.265	99.571.164	99.686.627	105.451.746	108.111.991	107.888.967	104.105.771	102.722.277	98.041.215	95.282.927	91.720.759	88.762.626		
Celiprolol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11.272.000	43.090.140	38.389.590	38.928.990	35.260.940	33.489.890	31.353.690	28.586.430	26.855.100	23.694.600	21.497.368	18.816.430	16.687.960	14.652.822	13.264.416	11.593.090	10.594.776	9.515.694	8.678.182	7.701.602	7.205.120		
Mepindolol	-	-	-	-	-	-	419.000	3.628.000	4.755.000	5.506.000	3.257.500	2.394.610	1.979.125	1.831.170	1.591.925	1.455.635	1.299.730	1.149.725	1.013.440	905.680	765.450	234.570	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Metipranolol	-	-	-	595.000	1.550.000	1.165.000	785.000	450.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Metoprolol	-	-	-	557.000	51.168.667	60.203.667	66.598.666	74.311.333	81.561.667	83.573.111	99.654.292	260.742.638	269.152.966	324.447.324	411.873.632	493.450.572	591.410.537	719.796.322	791.706.814	818.637.741	870.696.711	874.686.663	910.816.730	934.122.015	947.911.598	940.642.512	954.484.227	952.555.361	949.250.337	923.973.594	887.058.709		
Nadolol	-	-	-	-	4.284.000	7.487.663	5.546.925	4.472.325	3.512.700	2.665.200	1.680.000	1.352.839	1.142.419	1.080.183	971.636	894.866	820.511	735.056	679.500	610.313	170.344	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nebivolol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.440.600	14.132.060	30.758.070	42.150.920	57.850.910	71.523.990	84.921.920	99.618.160	120.783.620	142.670.380	146.353.960	129.220.880	138.923.640	162.579.250	165.623.940	177.937.800	191.838.470	201.635.570	209.067.000	213.854.570		
Nifenalol	-	-	20.045.000	13.430.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Oxprenolol	-	-	540.500	1.857.750	12.344.000	10.837.750	7.472.500	4.932.750	3.487.750	2.312.500	1.257.500	885.255	712.618	652.807	533.170	471.495	371.920	307.255	269.160	226.900	195.175	178.500	151.525	128.150	106.325	64.380	20.100	-	-	-	-	-	
Penbutolol	-	-	-	-	-	9.446.000	15.459.000	12.338.000	9.628.000	6.957.000	4.000.000	2.890.870	2.379.410	2.174.500	1.852.520	1.679.350	1.547.920	1.385.700	1.188.900	1.038.120	940.860	833.280	741.130	672.430	598.430	516.890	465.980	417.350	369.310	112.730	600		
Pindolol	2.291.333	15.285.667	25.269.333	34.418.000	35.203.333	32.750.333	26.499.333	20.424.333	16.628.833	10.582.333	-	4.440.303	3.668.588	3.352.208	2.887.387	2.522.830	2.044.940	1.615.683	1.335.358	1.151.033	989.992	831.600	642.750	464.750	418.833	276.767	241.500	264.700	207.300	133.000	-		
Propranolol	-	6.130.250	11.945.000	22.919.063	45.413.438	42.325.625	36.928.800	37.951.962	34.260.750	24.112.100	19.121.813	24.409.974	22.067.200	21.688.003	20.889.515	20.210.581	19.498.320	19.028.192	18.537.608	17.962.420	17.724.356	16.670.331	16.868.941	16.691.896	16.697.150	16.648.578	16.712.054	16.548.247	16.722.723	16.765.391	16.776.999		
Talinolol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	75.789.940	67.968.030	63.894.570	62075050	60.888.980	58.341.030	55.188.970	51.154.230	46.630.940	41.340.350	35.532.550	31.085.340	27.466.890	24.530.390	22.076.180	19.553.330	17.843.400	7.277.700	800	-		
Tertatolol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Timolol	-	-	-	296.500	160.000	338.250	516.500	353.000	254.500	162.500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Summe	2.291.333	21.511.916	61.033.833	90.511.146	198.054.104	260.629.054	237.762.142	264.540.704	277.889.675	245.727.395	301.968.438	718.750.172	729.126.657	848.600.497	978.092.634	1.122.322.797	1.294.504.905	1.516.330.941	1.670.427.401	1.735.213.731	1.833.059.176	1.839.718.483	1.931.653.498	2.011.315.312	2.049.070.905	2.044.146.941	2.082.881.718	2.103.125.637	2.113.340.840	2.084.559.778	2.058.308.129		

relative Zahlen (%)

	1971	1973	1975	1977	1979	1981	1983	1985	1987	1989	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Acebutolol	0%	0%	0%	0%	7%	8%	9%	7%	6%	4%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Alprenolol	0%	0%	5%	8%	3%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Atenolol	0%	0%	0%	6%	12%	24%	19%	18%	20%	18%	29%	18%	17%	15%	13%	12%	10%	8%	7%	7%	6%	5%	4%	4%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	
Betaxolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	4%	4%	3%	3%	3%	3%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Bisoprolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6%	11%	15%	17%	15%	16%	18%	19%	21%	23%	26%	27%	28%	28%	30%	32%	34%	34%	35%	35%	36%	37%	38%	39%	
Bopindolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Bunitrolol	0%	0%	0%	3%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Bupranolol	0%	0%	1%	1%	1%	3%	3%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Carazolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Carteolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	3%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Carvedilol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	5%	6%	6%	6%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	4%	4%
Celiprolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	6%	5%	5%	4%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%
Mepindolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	2%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Metipranolol	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Metoprolol	0%	0%	0%	1%	26%	23%	28%	28%	29%	34%	33%	36%	37%	38%	42%	44%	46%	47%	47%	47%	47%	48%	47%	46%	46%	46%	46%	45%	45%	44%	43%	
Nadolol	0%	0%	0%	0%	2%	3%	2%	2%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Nebivolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	4%	4%	5%	6%	6%	6%	7%	8%	8%	7%	7%	7%	8%	8%	9%	9%	10%	10%	10%
Nifenalol	0%	0%	33%	15%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Oxprenolol	0%	0%	1%	2%	6%	4%	3%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Penbutolol	0%	0%	0%	0%	0%	4%	7%	5%	3%	3%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Pindolol	100%	71%	41%	38%	18%	13%	11%	8%	6%	4%		1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Propranolol	0%	28%	20%	25%	23%	16%	16%	14%	12%	10%	6%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	
Talinolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	11%	9%	8%	6%	5%	5%	4%	3%	3%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	
Tertatolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Timolol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Summe	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

A.7.6 Protonenpumpeninhibitoren

Absolute Zahlen (Behandlungstage)

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Dexlansoprazol																		140	3,640	5,586
Esomeprazol				26,316,390	60,142,300	89,067,760	127,822,400	179,895,330	206,358,610	246,788,130	200,529,470	63,956,670	54,801,570	69,032,797	96,288,988	116,480,503	127,984,553	140,239,205	150,151,951	
Lansoprazol	6,184,430	8,629,040	11,286,233	9,166,724	7,296,191	5,639,725	4,441,808	4,458,048	4,362,092	6,446,150	8,016,649	7,629,370	8,034,625	6,649,300	6,128,528	5,716,736	5,125,278	4,625,213	4,238,669	3,895,391
Omeprazol	75,502,180	89,845,200	134,102,788	231,271,891	289,694,451	342,256,752	389,263,847	485,724,315	504,410,956	610,158,489	734,024,320	1,062,811,559	1,300,491,804	1,181,343,896	1,082,409,500	1,069,270,034	1,038,019,327	984,663,029	948,321,478	904,715,831
Pantoprazol	30,278,265	44,088,803	59,203,695	47,652,725	62,825,225	91,093,925	108,022,160	126,589,000	173,413,188	199,538,728	192,837,620	208,034,940	323,567,963	554,528,797	736,188,624	919,253,805	1,079,630,757	1,222,105,286	1,356,781,510	1,478,869,947
Rabeprazol			2,924,971	4,975,887	5,319,867	4,693,784	3,856,892	3,999,464	4,781,130	5,704,171	11,542,972	10,776,448	17,802,316	18,119,338	11,125,303	10,041,899	4,217,906	4,254,628	4,829,727	5,117,364
Summe	111,964,875	142,563,043	207,517,687	293,067,227	391,452,124	503,826,485	594,652,466	748,593,227	866,862,695	1,028,206,147	1,193,209,691	1,489,781,787	1,713,853,377	1,815,442,901	1,904,884,752	2,100,571,462	2,243,473,771	2,343,632,849	2,454,414,229	2,542,756,070

Relative Zahlen (%)

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Dexlansoprazol	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Esomeprazol	0%	0%	0%	0%	7%	12%	15%	17%	21%	20%	21%	13%	4%	3%	4%	5%	5%	5%	6%	6%
Lansoprazol	6%	6%	5%	3%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Omeprazol	67%	63%	65%	79%	74%	68%	65%	65%	58%	59%	62%	71%	76%	65%	57%	51%	46%	42%	39%	36%
Pantoprazol	27%	31%	29%	16%	16%	18%	18%	17%	20%	19%	16%	14%	19%	31%	39%	44%	48%	52%	55%	58%
Rabeprazol	0%	0%	1%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%

11. Quellen und Literaturverzeichnis

11.1 Ungedruckte Quellen, benutzte Archive

Archiv/Firma	Ort	Schwerpunkt der Recherche
Bayer	Leverkusen	Produktionszahlen von Salvarsan und dessen Derivaten
Boehringer Ingelheim	Ingelheim	Einführungsdaten
Merck (MA)	Darmstadt	Innovationsstrategie in Bezug auf Glucocorticoide
QuintilesIMS™	Frankfurt	Marktdaten der Glucocorticoide, Benzodiazepine, Betablocker, Sulfonamide und Beta-2-Sympathomimetika von 1965 bis heute

11.2 Gedruckte Quellen

AALTO-KORTE, K. / TURPEINEN, M.: Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis. *British Journal of Dermatology* 133 (1995), 259-263.

AARLI, J.A.: Effect of clonazepam (RO 5-4023) on epileptic seizures. *Acta Neurologica Scandinavica* 49 (1973), 11-17.

ABERNETHY, D.R. / GREENBLATT, D.J. / DIVOLL, M. / SHADER, R.I.: Prolongation of drug half-life due to obesity: studies of desmethyldiazepam (clorazepate). *Journal of Pharmaceutical Sciences* 71 (1982), 942-944.

ADAM, K. / OSWALD, I. / SHAPIRO, C.: Effects of loprazolam and of triazolam on sleep and overnight urinary cortisol. *Psychopharmacology* 83 (1984), 389-394.

ADVANI, S. / SINGH, B.: Pharmacodynamic, pharmacokinetic and antiarrhythmic properties of d-sotalol, the dextro-isomer of sotalol. *Drugs* 49 (1995), 664-679.

AFFRIME, M.B. / CUSS, F. / PADHI, D. / WIRTH, M. / PAI, S. / CLEMENT, R.P. / LIM, J. / KANTESARIA, B. / ALTON, K. / CAYEN, M.N.: Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 40 (2000), 1227-1236.

AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *American Journal of Physiology* 153 (1948), 586-599.

AL ABOUND, A. / AL ABOUND, K.: Josef Jadassohn (1863–1936), Felix Lewandowsky (1879 - 1921), and their syndrome. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 4 (2011), 179-182.

AL-HABERT, S.M. / ROGERS, H.J.: Methylprednisolone pharmacokinetics after intravenous and oral administration. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27 (1989), 285.

ALBERS, K.: Ein Jahr Uliron. Diss med. Hamburg. 1938.

- ALEXIOU, C. / TIETZE, R. / SCHREIBER, E. / LYER, S.: Pharmakotherapie mittels Nanomedizin. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 53 (2010), 839-845.
- ALIAGA, A. / RODRIGUEZ, M. / ARMIJO, M. / BRAVO, J. / AVILA, A. / MASCARO, J.M. / FERRANDO, J. / DEL RIO, R. / LOZANO, R. / BALAGUER, A.: Double-blind study of prednicarbate versus fluocortin butyl ester in atopic dermatitis. International Journal of Dermatology 35 (1996), 131-132.
- ALLEN, A. / DOWN, G. / NEWLAND, A. / REYNARD, K. / ROUSELL, V. / SALMON, E. / SCOTT, R.: Absolute bioavailability of intranasal fluticasone furoate in healthy subjects. Clinical Therapeutics 29 (2007), 1415-1420.
- ALLEN, J.G. / GALLOWAY, D.B. / EHSANULLAH, R.: The effect of bromazepam (Lexotan) administration on antipyrine pharmacokinetics in humans. Xenobiotica 140 (1984), 321-326.
- ALLEN, M.D. / GREENBLATT, D.J. / ARNOLD, J.D.: Single- and multiple-dose kinetics of estazolam, a triazolo benzodiazepine. Psychopharmacology 66 (1979), 267-274.
- ALLEN, M.D. / GREENBLATT, D.J. / HARMATZ, J.S.: Single-dose kinetics of prazepam, a precursor of desmethyldiazepam. Journal of Clinical Pharmacology 19 (1979), 445-450.
- ALLEN, S. / OSWALD, I.: Anxiety and sleep after fosazepam. British Journal of Clinical Pharmacology 3 (1976), 165-168.
- ALLEYNE, G. / DICKSON, C. / DORNHORST, A. / FULTON, R. / GREEN, K. / HILL, I. / HURST, P. / LAURENCE, D. / PILKINGTON, T. / PRICHARD, B. / ROBINSON, B. / ROSENHEIM, M.: Effect of pronethanol in Angina pectoris. British Medical Journal 53670 (1963), 1226-1227.
- ALLISON, M.: NCATS launches drug repurposing program. Nature Biotechnology 30 (2012), 571 -572.
- ALLONEN, H. / ZIEGLER, G. / KLOTZ, U.: Midazolam kinetics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 30 (1981), 653.
- ALMEROOTH, F.O.: Entzündliche Erkrankungen der Harnwege und Sulfonamide. Diss med. Frankfurt am Main, 1947.
- ALVAN, G. / ODAR-CEDERLÖF, I.: The pharmacokinetic profile of oxazepam. In: CHINNERY, R. / SUNDWALL, A. (Hrsg.) Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Clinical aspects and related Benzodiazepines. Kopenhagen 1978, 47-55
- ANAND, N.: Sulfonamides and sulfones. In: CORCORAN, J. / HAHN, F.: Antibiotics III. Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents. Berlin / Heidelberg / New York, 1975, 668-698.
- ANDERJAN, R. / FRITZ, P. / MATTERN, R.: On determination and pharmacokinetics of flurazepam metabolites in human blood. Arzneimittelforschung 30 (1980), 1944-1947.
- ANDREW, W.: Arfendazam. In: ANDREW, W. (Hrsg.) Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, 3rd Edition, Volume 4: Q-Z, Indices. New York, 1988, 385-386.

- ANDRONATI, S.A. / MAKAN, S.Y. / NESHCHADIN, D.P. / YAKUBOVSKAYA, L.N. / SAVA, V.M. / ANDRONATI, K.S.: Molecular-biological problems of drug and mechanism of drug action. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 32 (1998), 513-515.
- ANGLIN, D. / SPEARS, K.L. / HUTSON, H.R.: Flunitrazepam and its involvement in date or acquaintance rape. *Academic Emergency Medicine* 4 (2008), 323-326.
- ANHALT, H.S. / YOUNG, R. / ROGINSKY, M.: Double-blind comparison of ketazolam, diazepam and placebo in once-a-day vs TID dose. *Journal of Clinical Psychiatry* 41 (1980), 386-392.
- ANSELMINO, O. / GILG, E.: *Kommentar zum Deutschen Arzneibuch* 6. Ausgabe, Berlin 1926.
- ANSOFF, H.I.: Strategies for diversification. *Harvard Business Review* 1 (1957), 113-124.
- ANSSEAU, M. / VON FRENCKELL, R.: Controlled comparison of two anxiolytic benzodiazepines, cloxazolam and bromazepam. *Neuropsychobiology* 24 (1990), 25-29.
- ANTAL, E.J. / WRIGHT, C.E. / GILLESPIE, W.R. / ALBERT, K.S.: Influence of route of administration on the pharmacokinetics of methylprednisolone. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 11 (1983), 561-576.
- ARBESMAN, C. / BERNSTEIN, I.L. / BIERMAN, C.W. / BOCLES, J.S. / KATZ, R. / LIEBERMAN, P.L. / MALTUCCI, K. / MELTZER, E.O. / MIDDLETON, E. / NOYES, J. / PEARLMAN, D.S. / PENCE, H.L. / SLAVIN, R.G. / SPECTOR, S.L.: multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of fluocortin butyl in perennial rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 71 (1983), 597-603.
- ARENDRT, R. / OCHS, H.R. / GREENBLATT, D.J.: Electron-capture GLC analysis of the thienodiazepine clotiazepam: Preliminary pharmacokinetic studies. *Arzneimittelforschung* 32 (1982), 453-455.
- ARK PATENT INTELLIGENCE: Innovation through formulation. 2016.
- ARNOLD, M.: *Marktentwicklung: Theorie nach Ansoff*. Diplomarbeit. Essen. 2005.
- ARNOLD, W: *Morphologie und Pathogenese der Salvarsanschädigungen des Zentralnervensystems*. Heidelberg 1943.
- ASCALONE, V. / CISTERNINO, M. / SICOLO, N.: Bioavailability of bromazepam in man after single administration of an oral solution. *Drug Research* 34 (1984), 96-98.
- ASHRAF, J. / KUNAPULI, S. / CHILTON, D. / THOMPSON, E.B.: Cortivazol mediated induction of glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in wild-type and dexamethasone-resistant human leukemic (CEM) cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 38 (1991), 561-568.
- ATARASHI, H. / KURUMU, A. / YASHIMA, M.: Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting beta-blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 68 (2000), 143-150.
- ATHANASIOU, D.: *Über die Anwendung des Sulfonamidderivates Albucid in der inneren Klinik*. Diss. med. 1940 München.

ATOR, N.A. / GRIFFITHS, R.R.: Selectivity in the generalization profile in baboons trained to discriminate lorazepam: benzodiazepines, barbiturates and other sedative/anxiolytics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 1442-1457.

AUTA, J. / GIUSTI, P. / GUIDOTTI, A. / COSTA, E.: Imidazenil, a partial positive allosteric modulator of GABA A receptors, exhibits low tolerance and dependence liabilities in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 270 (1994), 1262-1269.

BABBINI, M. / TORRIELLI, M.V. / STRUMIA, E. / GAIARDI, M. / BARTOLETTI, M. / DEMARCHI, F.: Sedative-hypnotic properties of a new benzodiazepine in comparison with flurazepam. Pharmacological and clinical findings. *Arzneimittelforschung* 25 (1975), 1294-1300.

BABINSKY, S.: Vergleich der Wirkung dreier Prämedikationsmittel unter besonderer Berücksichtigung ihrer anxiolytischen Eigenschaften: Lormetazepam (Noctamid[®]) oral, Midazolam (Dormicum[®]) oral und Promethazin/Piritramid (Atosil[®]/Dipidolor[®]) i.m.. Diss. med. Ulm 1986.

BACKES, H.: Zur Frage der Schädigungen durch Neosalvarsan. Diss. med. Bonn 1949.

BAENNINGER, A. / COSTA E SILVA, J.A. / HINDMARCH, I. / MOELLER, H.-J. / RICKELS, K.: Good Chemistry. The life and legacy of Valium inventor Leo Sternbach. New Jersey 2004.

BAILE, C.A. / MCLAUGHLIN, C.A.: A review of the behavioral and physiological responses to elfazepam, a chemical feed intake stimulant. *Journal of Animal Sciences* 49 (1979), 1371-1395.

BAKER, J.G.: The selectivity of β -adrenoceptor antagonists at the human β_1 , β_2 and β_3 adrenoceptors. *British Journal of Pharmacology* 114 (2005), 317 -322.

BAKER, J.G.: The selectivity of β -adrenoceptor agonists at human β_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoceptors. *British Journal of Pharmacology* 160 (2010), 1048-1061.

BAKER, J.R. / FEDAK, M.A. / ANDERSON, S.S. / ARNBOM, T. / BAKER, R.: Use of a tiletamine-zolazepam mixture to immobilise wild grey seals and southern elephant seals. *The Veterinary Record* 126 (1990), 75-77.

BANEN, D.M. / RESNICK, O.: Lorazepam versus glutethimide as a sleep-inducing agent for the geriatric patient. *Journal of the American Geriatrics Society* 21 (1973), 507.

BAR-MEIR, S. / CHOWERS, Y. / LAVY, A. / ABRAMOVICH, D. / STERNBERG, A. / LEICHTMANN, G. / RESHEF, R. / ODES, S. / MOSHKOVITZ, M. / BRUCK, R. / ELIAKIM, R. / MAOZ / MITTMANN, U.: Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 115 (1998), 835-840.

BAR, I. / BERNSTEIN, J.: Conformational polymorphism VI: The crystal and molecular structures of form II, form III, and form IV of 4-Amino-N-2-pyridinylbenzenesulfonamide (Sulfapyridine). *Journal of Pharmaceutical Sciences* 74 (1985), 255-263.

BARBER, H. / HAWKSWORTH, G.: Protein binding of atenolol and propranolol to human serum albumin and in human plasma. *British Journal of Clinical Pharmacology* 6 (1978), 446.

- BAREGGI, S.R. / NIELSEN, N.P. / LEVA, S. / PIROLA, R. / ZECCA, L. / LORINI, M.: Age-related multiple-dose pharmacokinetics and anxiolytic effects of delorazepam (chlordesmethyldiazepam). *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 6 (1986), 309.
- BAREGGI, S.R. / PIROLA, R. / LEVA, S.: Pharmacokinetics of chlordesmethyldiazepam after single-dose oral administration in humans. *European Journal of Drug Metabolites Pharmacokinetics* 11 (1986), 171-174.
- BAREGGI, S.R. / PIROLA, R. / TRUCI, G.: Effect of after-dinner administration on the pharmacokinetics of oral flunitrazepam and loprazolam. *Journal of Clinical Pharmacology* 28 (1988), 371-375.
- BAREGGI, S.R. / PIROLA, R. / TRUCI, G.: Effect of food on absorption of chlordesmethyldiazepam. *Arzneimittelforschung* 38 (1988), 561-562.
- BAREGGI, S.R. / TRUCI, G. / LEVA, S.: Pharmacokinetics of and bioavailability of intravenous and oral chlordesmethyldiazepam in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology* 34 (1988), 109-112.
- BARNETT, A. / GOLDSTEIN, J. / FIEDLER, E.P. / TABER, R.I.: The pharmacology of fletazepam a centrally acting muscle relaxant. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 212 (1974), 164.
- BARNETT, A. / IORO, L.C. / ONGINI, E.: The sedative-hypnotic properties of quazepam, a new hypnotic agent. *Arzneimittelforschung* 32 (1982), 1452-1456.
- BARRETT, A. / CARTER, J. / FRITZGERALD, J. / HULL, R. / LE COUNT, D.: A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug. *British Journal of Pharmacology* 48 (1973), 340.
- BARTH, J. / LEHR, K.H. / DERENDORF, H. / MÖLLMANN, H.W. / HÖHLER, T. / HOCHHAUS, G.: Studies on the pharmacokinetics and metabolism of prednicarbate after cutaneous and oral administration. *Skin Pharmacology and Physiology* 6 (1993), 179-186.
- BARTHENHEIER, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit zweier Beta-Rezeptoren blockierender Substanzen (Propranolol und Oxprenolol) bei dosierter körperlicher Belastung. *Diss. med. Mainz* 1970.
- BARTMANN, K. (Hrsg.) *Antimikrobielle Chemotherapie*. Berlin / Heidelberg / New York 1974.
- BARZAGHI, N. / LEONE, L. / MONTELEONE, M. / TOMASINI, G. / PERUCCA, E.: Pharmacokinetics of flutoprazepam, a novel benzodiazepine drug, in normal subjects. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 14 (1989), 293-298.
- BASMAJIAN, J.V. / SHANKARDASS, K. / RUSSELL, D. / YUCEL, V.: Ketazolam treatment for spasticity: a double-blind study of a new drug. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 65 (1984), 689-701.
- BASS, H.: J.A. Schumpeter. Eine Einführung (Gastvorlesung an der Aichi-Universität, Toyohashi/Japan). In: LEMPER, A. / SELL, A. / WOHLMUTH, K. (Hrsg.) *Materialien des Universitätsschwerpunktes „Internationale Wirtschaftsbeziehungen und Internationales Management“* Band 12, Bremen 1998.

BASTAIN, W. / MARLOW, H. F.: The effect of age and renal impairment on the pharmacokinetics of xamoterol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 28 (1989), 65S-66S.

BAUM, H.: Geschichte der Pharma nach dem zweiten Weltkrieg. Bayer AG Leverkusen (1983), 261.

BAUMANN, A.: Innovative Unternehmens- und Produktionsnetze, 6. Auflage 1998.

BAUMGARTNER, R.A. / HANANIA, N.A. / CALHOUN, W.J. / SAHN, S.A. / SCIARAPPA, K. / HANRAHAN, J.P.: Nebulized arformoterol in patients with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. *Clinical Therapeutics* 29 (2007), 261- 278.

BAYER: Grundlagen zur therapeutischen Anwendung der Sulfonamid-Präparate. 1949.

BECHTEL, W.D. / VAN WAYJEN, R.G. / VAN DEN ENDE, A.: Blood level, excretion, and metabolite pattern of ¹⁴C-brotizolam in humans. *Arzneimittelforschung* 36 (1986), 575-578.

BECHTEL, W.D.: Pharmacokinetics and metabolism of brotizolam in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology* 16 (1983), 279-283.

BEDROSSIAN, R.H. / ERIKSEN, S.P.: The treatment of ocular inflammation with Medrysone. *Archives of Ophthalmology* 81 (1969), 184-191.

BEHNISCH, R.: Die Geschichte der Sulfonamidforschung. Berichte aus der Pharmaforschung, Mainz 1986.

BEHNISCH, R.: Klarer, Josef. In: *Neue Deutsche Biographie* Band 11, Berlin 1977, 709-710.

BEHNISCH, R.: Sulfonamide mit zusätzlicher Antimalariawirkung. *European Journal of Inorganic Chemistry* 81 (1948), 297-306.

BEISE, M.: Übersicht über das Lead-Markt-Konzept. In: BEISE, M. (Hrsg.) *Die Lead-Markt-Strategie*. Berlin Heidelberg 2006. S. 1- 29.

BENGTTSSON, C.: Long-term effect of alprenolol as antihypertensive agent. In: JOHNSON, G. (Hrsg.) *The effect of the β -adrenergic blocker alprenolol in hypertension*. Stockholm 1974, S. 9-14.

BENKER, G.: Glukokortikoide: Das Problem der Dosisäquivalenz. *Aktuelle Rheumatologie* 18 (1993), 3-4.

BENKERT, O. / HIPPIUS, H.: Camazepam. In: BENKERT, O. / HIPPIUS, H. (Hrsg.) *Psychiatrische Pharmakotherapie*, Berlin/Heidelberg/New York 1986, S. 243-245.

BENVENUTI, C. / BOTTA, V. / BROGGINI, M. / GAMBARO, F. / LODI, M.: The pharmacokinetics of clotiazepam after oral and sublingual administration to volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 37 (1989), 617-619.

BERG, C.: Innovationen oder Etikettenschwindel? *Pharmazeutische Zeitung* 150 (2005), 4214-4218.

- BERG, J.M. / TYMOCZKO, J.L. / STRYER, L.: Heterotrimere G-Proteine übertragen Signale und kehren von selbst wieder in den Grundzustand zurück. *Biochemie* (2007), 430-434.
- BERGANT, A.: Nebenwirkungen und Kontraindikationen von beta-Blockern. In: LEDOCHOWSKI, M. / DIENSTL, F.: *Beta-Rezeptoren-Blocker. Therapeutische Richtlinien.* Stuttgart 1986, S. 23-33.
- BERGGREN, L. / ERIKSSON, I.: Midazolam for introduction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 25 (1981), 492-496.
- BERGGREN, L.: Clinical, experimental and methodological studies on benzodiazepines sedation with special reference to midazolam and diazepam. *Diss. med. Uppsala* 1986.
- BERGMANN, H.: Arsenspeicherung und -ausscheidung nach Einverleibung von Salvarsanserum- und Salvarsanwasserlösungen. *Diss. med. Jena* 1918.
- BERKOWITZ, R. / BERNSTEIN, D. / LAFORCE, C. / PEDINOFF, A. / ROOKLIN, A. / DAMARAJU, C. / MESARINA-WICKI, B. / NOLOP, K.: Onset of action of mometasone furoate nasal spray (NASONEX(R)) in seasonal allergic rhinitis. *Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 54 (1999), 64-65.
- BESSAU, D. / LENK, T.: *Innovationsökonomik: Ansätze der Innovationstheorien und der Innovationsforschung.* Arbeitspapier Nr. 8, Leipzig 1990.
- BETTSCHEART-WOLFENBERGER, R. / TAYLOR, P.M. / SEAR, J.W. / BLOOMFIELD, M.R. / RENTSCH, K. / DWALING, S.: Physiologic effects of anesthesia induced and maintained by intravenous administration of a clonazepam-ketamine combination in ponies premedicated with acepromazine and xylazine. *American Journal of Veterinary Research* 57 (1996), 1472-1477.
- BEYER, K.-H.: Alprazolam. In: BEYER, K.-H. (Hrsg.): *Biotransformation der Arzneistoffe.* Berlin / Heidelberg / New York 1990, S. 40-41.
- BIAS, P. / LABRENZ, R. / ROSE, P.: Sustained-release dexamethasone palmitate. Pharmacokinetics and efficacy in patients with activated inflammatory osteoarthritis of the knee. *Clinical Drug Investigation* 21 (2001), 429-436.
- BILSKI, A. / HADFIELD, S. / WALE, J.L.: The pharmacology of epanolol (ICI 141292). A new beta1-selektive adrenoceptor partial agonist. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 12 (1988), 227-232.
- BLACK, J. / DUNCAN, W.A.M. / SHANKS, R.G.: Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. *British Journal of Pharmacology* 25 (1965), 577-591.
- BLACK, J.: A life in new drug research. *British Journal of Pharmacology* 160 (2010), 15-25.
- BLAKE, F.: Chemotherapy with the sulfonamide derivatives: General principles. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 16 (1940), 197-207.
- BLASCHKE, G. / KLEY, H. / MÜLLER, W.E.: Racemation of the benzodiazepines camazepam and ketazolam and receptor binding of enantiomers. *Arzneimittelforschung* 36 (1986), 893-894.

- BLÖCHEL-DAUM, B.: „Me-too drugs“ und das Konzept des Klasseneffekts. Wiener Medizinische Wochenschrift 156 (2006), 494-497.
- BLOMQVIST, I. / WESTERGREN, G. / SANDBERG, A. / JONSSON, U.E. / LUNDBORG, P.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release metoprolol: a comparison with atenolol. European Journal of Clinical Pharmacology 33 (1988), S19 – S24.
- BLUEFARB, S.M. / HOWARD, F.M. / LEIBSOHN, E. / SCHLAGEL, C.A. / WEXLER, L.: Diflorasone diacetate: vasoconstrictor activity and clinical efficacy of a new topical corticosteroid. Journal of International Medical Research 4 (1976), 454-461.
- BLUM, G. / YAWALGAR, S.: A comparative, multicenter, double blind trial of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.1% betamethasone valerate ointment in the treatment of patients with chronic, localized plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology 25 (1991), 1153-1156.
- BOBIK, A. / JENNINGS, G. / KORNER, P.: Absorption and excretion of rapid and slow release oxprenolol and their effects in heart rate and blood pressure during exercise. British Journal of Clinical Pharmacology 7 (1979), 545-549.
- BÖCKELMANN, W.: Klinische Erfahrungen mit Prontosil. Diss.med. Heidelberg 1940.
- BOEGER, H.: Die akuten Vergiftungen durch Phosphor, Salvarsan und Bor. Diss. med. Bonn 1937.
- BOHLE, F.-J.: Ein Pionier, der Medizingeschichte machte. Zum 50. Jahrestag der Nobelpreisverleihung an Gerhard Domagk, Leverkusen, 1989.
- BÖHME, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Arsenobenzole. Budapest 1931.
- BÖHME, F.: Salvarsan und seine Nebenwirkungen. Diss. med. Hamburg 1939.
- BOLLI, P. / MÜLLER, F.B. / LINDER, L. / JI, B.H. / BÜHLER, F.R.: Cardiac and vascular β -adrenoceptor-mediated responses before and during treatment with bisoprolol or atenolol. Journal of Cardiovascular Pharmacology 8 (1986), S61-S64.
- BOND, A.J. / LADER, M.H.: Residual effects of flunitrazepam. British Journal of Clinical Pharmacology 2 (1975), 143-150.
- BONIFATI, M.D. / RUZZA, G. / BERARDINELLI, P. / GORNI, K. / ORCESI, S. / LANZI, G. / ANGELINI, C.: A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Muscle & Nerve 23 (2000), 1344-1347.
- BOOTH, B. / ZEMMEL, R.: Quest for the best. Nature Reviews Drug Discovery 2 (2003), 838-841.
- BORINSKI: Medizinische Chemie. Chemisches Zentralblatt 86 (1915a), 1260.
- BORINSKI: Medizinische Chemie. Chemisches Zentralblatt 86 (1915b), 1180.
- BOSCH, F. / ROSISCH, L.: The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the century of his Nobel prize. Pharmacology 82 (2008), 171-179.

BOWMAN, W.C. / RODGER, L.W.: Actions of the sympathomimetic bronchodilator, rimiterol (R798), on the cardiovascular, respiratory and skeletal muscle systems of the anaesthetized cat. *British Journal of Pharmacology* 45 (1972), 574-583.

BPI: Pharma-Daten 2013. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

BRACHER, F. / DOMBECK, F.: Was internationale Freinamen aussagen. *Pharmazeutische Zeitung* 147 (2002), 4290-4298.

BRAEMER, I.: Über zum Tode führende Dermatiden nach Behandlung mit Quecksilber und Salvarsan. Diss. med. Königsberg 1923.

BRECH, W.: Arzneimittelinnovationen aus Sicht der Kassenärzte. In: ALBRING, M. / WILLE, E. (Hrsg): Innovationen in der Arzneimitteltherapie. Definition, medizinische Umsetzung und Finanzierung. Allokation im marktwirtschaftlichen System. Frankfurt am Main 1997, S. 77-86.

BREIMER, D.D. / JOCHEMSEN, R. / VON ALBERT, H.H.: Pharmacokinetics of benzodiazepines. Short-acting versus long-acting. *Arzneimittelforschung* 30 (1980), 875-881.

BREIMER, D.D.: Clinical pharmacokinetics of hypnotics. *Clinical Pharmacokinetics* 2 (1977), 93-109.

BREIMER, D.D.: Pharmacokinetics and metabolism of various benzodiazepines used as hypnotics. *British Journal of Clinical Pharmacology* 8 (1979), 7S-13S.

BRIXIUS, K. / BUNDKIRCHEN, A. / BÖLCK, B. / MEHLHORN, U. / SCHWINGER, R.H.G.: Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *British Journal of Pharmacology* 133 (2001), 1330 – 1338.

BROCK, N. / GEKS, F.J.: Die Bestimmung der therapeutischen Breite von Arzneimitteln. *Naturwissenschaften* 15 (1951), 351-352.

BROCKHOFF, K.: Produktinnovation. In: ALBERS, S. / HERRMANN, A. (Hrsg.) *Handbuch Produktmanagement*, 2002, S. 25-54

BRODDE, O.-E.: Bisoprolol (EMD33512), a highly selective β_1 -adrenoceptor antagonist: in vitro and in vivo studies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8 (1986), 29-35.

BROGDEN, R. / HEEL, R. / SPEIGHT, T.: Metoprolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 14 (1977), 346-348.

BROGDEN, R.N. / HEEL, R.C. / SPEIGHT, T.M. / AVERY, G.S.: Clobazam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in anxiety. *Drugs* 20 (1980), 161.

BROWN, D.J.: Biography Adrien Albert 1907-1989. *Historical Records of Australian Science* 8 (1990), 63-75.

BRUCHHAUSEN, F. / EBEL, S. / HACKENTHAL, E. / DANNHARDT, G. / FRAHM, A.W. / HOLZGRABE, U. / KELLER, K. / NÜRNBERG, E. / RIMPLER, H. / SCHNEIDER, G. / SURMANN, P. / WOLF, H.U. / WURM, G.: Halcinonid. In: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Band 8: Stoffe E-O. Berlin / Heidelberg 1993, S. 401-402.

BUCHHOLZ, W.: Timingstrategien. *Zeitschrift für Betriebswirtschaft* 68 (1998), 205-226.

BÜHLER, F.R. / HAEUSLER, G.: Optimization of β -blockers for cardiovascular care. Journal of Cardiovascular Pharmacology 8 (1986), 1.

BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (2013): Kabinett beschließt 27. Betäubungsmittel-Änderungsverordnung. Siehe: <http://www.bmg.bund.de/presse/pressemitteilungen/2013-02/kabinett-beschliesst-27-btmaendv.html>

BURGE, P.S. / CALVERLEY, P.M.A. / JONES, P.W. / SPENCER, S. / ANDERSON, J.A. / MASLEN, T.K.: randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. British Medical Journal 320 (2000), 1297.

BURGHARDT, I.: Untersuchungen zur β -sympatholytischen und intrinsischen Aktivität von Mepindolol. Diss. med. Düsseldorf 1986.

BURSTEIN, A. / MODICA, R. / HATTON M.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam after intranasal administration. Journal of Clinical Pharmacology 37 (1997), 711-718.

BUSCHMANN, G. / KÜHL, U.G. / ROHTE, O.: General pharmacology of the anxiolytic compound metaclazepam in comparison to other benzodiazepines. Arzneimittelforschung 35 (1985), 1643-1655.

BUTTLE, G.A.H.: Pharmacology of the sulphanilamide group of drugs. British Medical Journal (1939), 269-273.

CALVERLEY, P. / PAUWELS, R. / VESTBO, J. / JONES, P. / PRIDE, N. / GULSVIK, A. / ANDERSON, J. / MADEN, C.: Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. The Lancet 361 (2003), 449-456.

CALVERLEY, P.M.A. / ANDERSON, J.A. / CELLI, B. / FERGUSON, G.T. / JENKINS, C. / JONES, P.W. / YATES, J.C. / VESTBO, J.: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine 356 (2007), 775-789.

CAMPIERI, M. / FERGUSON, A. / DOE, W. / PERSSON, T. / NILSSON, L.G.: Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. Gut 41 (1997), 209-214.

CAREFUSION GERMANY GMBH (2014) Carefusion Rowa®. Kelberg, 12.09.2014, letzter Zugriff 29.03.2015, URL: <https://www.rowa.de/aktuelles/news/detail/2014/09/12/immer-eine-innovation-voraus-carefusion-rowa-ein-messebesuch-der-zukunft/>

CARLBERG, B. / SAMUELSSON, O. / LINDHOLM, L.H.: Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 364 (2004), 1684.

CARR, R.D. / WIELAND, R.G.: Adrenocortical suppression with topical flumethasone. Archives of Dermatology 96 (1967), 269-272.

CARRUTHERS, G. / SHEARER, R. / TAYLOR, W. / MOORE, M.: A comparison of a controlled release (CR/ZOK) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily, in mild to moderate hypertension. Journal of Clinical Pharmacology (1990), 61-65.

- CARRUTHERS, J.A. / AUGUST, P.J. / STAUGHTON, R.C.: Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (dermovate). *British Medical Journal* 4 (1975), 203.
- CASAROSA, P. / KOLLAK, I. / KIECHLE, T. / OSTERMANN, A. / SCHNAPP, A. / KIESLING, R. / PIEPER, M. / SIEGER, P. / GANTNER, F.: Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 337 (2011), 600-609.
- CHA, Y. / EREZ, T. / REYNOLDS, I.J. / KUMAR, D. / ROSS, J. / KOYTIGER, G. / KUSKO, R. / ZESKIND, B. / RISSO, S. / KAGAN, E. / PAPAPETROPOULOS, S. / GROSSMAN, I. / LAIFENFELD, D.: Pharma Perspective on Drug Repurposing. *British Journal of Pharmacology* 174 (2017)
- CHAMBON, J.P. / PERIO, A. / DEMARNE, H. / HALLOT, A. / DANTZER, R. / RONCUCCI, R. / BIZIÈRE, K.: Ethyl lofazepate: a prodrug from the benzodiazepine series designed to dissociate anxiolytic and sedative activities. *Arzneimittelforschung* 35 (1985), 1573-1577.
- CHANG-LIN, J.-E. / ATTAR, M. / ACHEAMPONG, A.A. / ROBINSON, M.R. / WHITCUP, S.M. / KUPPERMANN, B.D. / WELTY, D.: Pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52 (2011), 80-86.
- CHANG, S. / WILLIAMS, M.H.: Bronchial response to oral versus aerosol metaproterenol in asthma. *Annals of Internal Medicine* 93 (1980), 428-431.
- CHASSEAUD, L.F. / WOOD, S.G.: Pharmacokinetics of the bronchodilator tulobuterol in man after repeated oral doses. *Journal of International Medical Research* 14 (1986), 223-227.
- CHEN, C.: Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Current Medicinal Chemistry* 15 (2008), 2173-2191.
- CHEN, L.-S.: Analytik und Bioverfügbarkeit von Mepindolol als transdermales therapeutisches System. Diss. med. Würzburg 1987.
- CHENG, A.: Intranasal midazolam for rapidly sedating an adult patient (letter). *Anesthesia & Analgesia* 76 (1993), 902-920.
- CHOPRA, D. / BHANDARI, B. / WARDHAN, N.: Ciclesonide – a novel corticosteroid for the management of asthma. *Current Clinical Pharmacology* 7 (2012), 73-77.
- CHRISTOPHERS, E. / GOOS, M.: XXXII. Tagung gehalten in Westerland / Sylt vom 16. bis 20. September 1980. Berlin / Heidelberg / New York 1981.
- CHU, A.C. / MUNN, S.: Fluticasone propionate in the treatment of inflammatory dermatoses. *British Journal of Clinical Practice* 49 (1995), 131-133.
- CHUNG, M. / HILBERT, J. / GURAL, R. / RADWANSKI, E. / SYMCHOWICZ, S. / ZAMPAGLIONE, N.: Multiple-dose halazepam kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 35 (1984), 838-842.
- CHUNG, M. / HILBERT, J.M. / GURAL R.P.: Multiple-dose quazepam kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 35 (1984), 520-524.

- CLARK, B.G. / JUE, S.G. / DAWSON, G.W.: Loprazolam, a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in insomnia. *Drugs* 31 (1986), 500-516.
- CLARKE, C.H. / FERRES, H.M. / NICHOLSON, A.N. / STONE, B.M.: Proceedings: effects of diazepam and a soluble salt of diazepam (fosazepam) on sleep in man. *British Journal of Pharmacology* 55 (1975), 262.
- CLARKE, J.H.: Kali Arsenicinosum. In: JAIN, B. (Hrsg.): *A Dictionary of Practical Materia Medica*, Delhi 2010, S. 1142.
- COENEN-BRESLAU, H.: Der Gasbrand. In: KUTTNER, H. / PAYR, E. (Hrsg.): *Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie* 11. Band, Berlin / Heidelberg 1919, 235-364.
- COHEN, F.J.: Macro trends in pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery* 4 (2005), 78-84.
- COHN, J.B. / GOTTSCHALK, L.A.: Double-blind comparison of ketazolam and placebo using once-a-day dosing. *Journal of Clinical Pharmacology* 20 (1980), 676-680.
- COLINO, C. / LASTRA, C.F. / LOPEZ, F.G. / LEDESMA, A. / MARINO, E.L.: Open-loop feedback control of serum bentazepam concentrations and Bayesian estimation in multiple dosage regimens in patients. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* (1991), 457-462.
- COLLELA, D.F. / CHAKRIN, L.W. / SHETZLINE, A. / WARDELL, J.R.: Characterization of the adrenergic activity of carbuterol (SK&F 40383-A). *European Journal of Pharmacology* 46 (1977), 229-241.
- COOPER, S.F. / DROLET, D.: Protein binding of flurazepam and its major metabolites in plasma. *Current Therapeutic Research* 32 (1982), 757-760.
- CORDA, M.G. / SANNA, E. / CONCAS, A. / GIORGI, O. / ONGINI, E. / NURCHI, V. / PINTORI, T. / CRISPONI, G. / BIGGIO, G.: Enhancement of gamma-aminobutyric acid binding by quazepam, a benzodiazepine derivate with preferential affinity for type I benzodiazepine receptors. *Journal of Neurochemistry* 47 (1986), 370-374.
- CORSICO, N.: Premazepam a new potential anxiolytic agent without sedative properties. *IRCS Medical Science: Psychology and Psychiatry* 11 (1983), 939-940.
- CRESPI, H.G.: Topical corticosteroid therapy for children: alclometasone dipropionate cream 0,05%. *Clinical Therapeutics* 8 (1986), 203-205.
- CRIM, C. / PIERRE, L.N. / DALEY-YATES, P.T.: A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clinical Therapeutics* 23 (2001), 1339-1354.
- CRUICKSHANK, J.: The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *American Heart Journal* 100 (1980), 161-162.
- CSANALOSI, I.: Triflubazam (ORF 8063), a new benzodiazepine in anxiety neurosis. *Current Therapeutic Research* 22 (1977), 166-171.

DALEY-YATES, P.T. / PRICE, A.C. / SISSON, J.R. / PEREIRA, A. / DALLOW, N.: Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51 (2001), 400-409.

DAULL, P. / PATERSON, C.A. / KUPPERMANN, B.D. / GARRIGUE, J.-S.: A preliminary evaluation of dexamethasone palmitate emulsion: a novel intravitreal sustained delivery of corticosteroid for treatment of macular edema. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 29 (2013), 258-269.

DAVIES, J.E. / KELLET, D.N. / SANIFORTH, M.W. / TOROSSIAN, R. / GROUHEL, A.: Pharmacological study of a new anti-inflammatory steroid tixocortol pivalate (JO 1016). *Arzneimittelforschung* 31 (1981), 453-459.

DAVIES, R.J. / NELSON, H.S.: once-daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clinical Therapeutics* 19 (2001), 27-38.

DAVIS, P.J. / COOK, D.R.: Clinical pharmacokinetics of the newer intravenous anaesthetic agents. *Clinical Pharmacokinetics* 11 (1981), 18-35.

DAWSON, J.R. / CANEPA-ANSON, R. / KUAN, P. / WHITAKER, N.H. / CARNIE, J. / WARNES, C. / REUBEN, S.R. / POOLE-WILSON, P.A. / SUTTON, G.C.: Treatment of chronic heart failure with pirbuterol: acute haemodynamic responses. *British Medicinal Journal* 282 (1981), 1428.

DE WILDT, S.N. / KEARNS, G.L. / HOP, W.C.J.: Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 70 (2001), 525-531.

DEBERDT, R.: Camazepam versus diazepam: a double-blind trial on psychoneurotic patients. *Current Therapeutic Research* 17 (1975), 32-39.

DEBERDT, R.: Ketazolam (Solatran), an open study of once-a day treatment in ambulatory patients with anxiety. *Journal of International Medical Research* 9 (1981), 69-73.

DEFREN, G.: Die Entwicklung der β -Rezeptorenblocker. Ein Herz-/Kreislaufmedikament bei Angstzuständen. In: LINDE, O.K. (Hrsg.): *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*, Klingenmünster 1988, 309-318.

DELL, S.J. / SHULMAN, D.G. / LOWRY, G.M. / HOWES, J.: a controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the prophylactic treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *American Journal of Ophthalmology* 123 (1997), 791-797.

DELLABELLA, D.: Broxaterol: pharmacological profile of a unique structural feature. *Respiration* 55 (1989), 10-14.

DERENDORF, H. / MÖLLMANN, H. / BARTH, J. / MÖLLMANN, C. / TUNN, S. / KRIEG, M.: Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *Journal of Clinical Pharmacology* 31 (1991), 473-476.

DESILVA, J.A. / PUGLISI, C.V.: Determination medazepam (Nobrium), diazepam (Valium), and their major biotransformation products in blood and urine by electron capture gas-liquid chromatography. *Analytical Chemistry* 42 (1970), 1725-1736.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE: Pocket-Leitlinien. Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz. Düsseldorf. 2009.

DEUTSCHER APOTHEKER VEREIN (Hrsg.): Ergänzungsbuch zum Arzneibuch für das Deutsche Reich 4. Ausgabe, Berlin 1916.

DICARLO, F.J. / VIAU, J.P. / EPPS, J.E.: Prazepam metabolism by man. *Clinical Pharmacology & Therapies* 11 (1971), 487-492.

DIEHM, C. / JACOBSEN, O. / AMENDT, K.: The effects of tertatolol on lipid profile. *Cardiology* 83 (1993), 32-40.

DIETRICH, E.S.: Analogpräparate: Nicht neu, aber teuer. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (2001), 2230.

DIETZEL, K. / ENGELSTÄTTER, R. / KELLER, A.: Ciclesonide: An on-site-activated steroid. *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Progress in Respiratory Research*. Basel 2001, S. 91-93.

DIMASI, J. / PAQUETTE, C.: The economic of follow-on drug research and development. *Pharmacoeconomics* 22 (2004), 1-14.

DIMASI, J. / PAQUETTE, C.: The economic of follow-on drug research and development: Trends in entry rates and the timing of development – the authors' reply. *Pharmacoeconomics* 23 (2005), 1193-1202.

DIMENÄS, E. / DAHLÖF, C.: Tolerability and well-being with metoprolol in a controlled release (CR/ZOK) formulation: a review article. *Journal of Clinical Pharmacology* 30 (1990), 92-97.

DINGERMANN, T. / FISCHALECK, J. / ZÜNDORF, I.: Biosimilars. In: PROGENERIKA E.V. (Hrsg.): *Biosimilars - Ein Handbuch*. Progenerika, Berlin 2014, 4-29.

DINGERMANN, T. / MUTSCHLER, E. / SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.: Analog-(me-too-)Präparate – nur Kostensteigerung oder (auch) therapeutischer Fortschritt, DPhG Verlautbarung, 2002.

DOGGRELL, S.A.: Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 6 (2005), 75-84.

DOKUMENTE AUS HOECHSTER ARCHIVEN: Einführung. Um die Zubereitung des Salvarsan. 30 Briefe Paul Ehrlichs an Hoechst. Ein Beitrag zur modernen Galenik. Frankfurt am Main 1966 (1966), S. 7-13.

DOMAGK, G.: Weitere Untersuchungen über die chemotherapeutische Wirkung sulfonamidhaltiger Verbindungen bei bakteriellen Infektionen. In: *Klinische Wochenschrift* 16 (1937), 1412-1418.

DOMAGK, G.: Die experimentellen Grundlagen der Chemotherapie bei bakteriellen Infektionen. In: MIETZSCH, F. / DOMAGK, G. (Hrsg.) *Arbeitsgemeinschaft für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Heft 31, Köln/Opladen 1953*.

DOMINIK, A. / STEINHILBER, D.: *Instrumentelle Analytik. Kurzlehrbuch und kommentierte Originalfragen für Pharmazeuten*, Stuttgart, 2002.

DONNELLY, R. / SEALE, J.P.: Clinical Pharmacokinetics of inhaled budesonide. *Clinical Pharmacokinetics* 40 (2001), 427 – 440.

DÖRING, T.: Schumpeter und die Theorie unternehmerischer Innovation. Kernaussagen, kritische Abgrenzungen zu anderen Ansätzen sowie Bausteine für eine Weiterentwicklung. Sofia- Diskussionsbeiträge zur Institutionenanalyse 12-13, Darmstadt 2012.

DOSHAN, H. / BERGER, B. / COSTELLO, R.: Oral and parenteral pharmacokinetics of celiprolol, a unique (alpha)₂,(beta)₁-adrenergic blocking agent. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 37 (1985), 192.

DPHG: „Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen“. Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik, 2005.

DREUW, H.: Die Salvarsangefahr. Ritter Verlag, Berlin 1914.

DREYFUSS, J. / BRANNICK, L. / VUKOVICH, R.: Metabolic studies in patients with nadolol: oral and intravenous administration. *Journal of Clinical Pharmacology* 17 (1977), 300-307.

DREYFUSS, J. / SHAW, J. / ROSS, J.: Absorption of the beta-adrenergic-blocking agent, nadolol, by mice, rats, hamsters, rabbits, dogs, monkeys, and man: an unusual species difference. *Xenobiotics* 8 (1978), 503-508.

DRUZGALA, P. / HOCHHAUS, G. / BODOR, N.: Soft drugs – 10. blanching activity and receptor binding affinity of a new type of glucocorticoid: loteprednol etabonate. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 38 (1991), 149-154.

DUDEN: Innovation. Bedeutung. Berlin, 29.07.2014, letzter Zugriff 29.07.2014 URL: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Innovation>

DULIN, B. / ABRAHAM, W.: Pharmacology of carvedilol. *American Journal of Cardiology* 93 (2004), 3B-6B.

DUNDEE, J.W. / JOHNSTON, H.M.L. / LILBURN, S.G. / NAIR, S.G. SCOTT/ M.G.: A placebo-controlled comparison of the sedative properties of three benzodiazepines, lorazepam, flunitrazepam and fosazepam. *British Journal of Pharmacology* 4 (1976), 706-708.

DUNDEE, J.W. / HALLIDAY, N.J. / HARPER, K.W.: Midazolam a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 28 (1984), 519-543.

DÜSTERBEHN: Pharmazeutische Chemie, *Chemisches Zentralblatt* 84 (1914), 1206.

EBEL, S. / SCHÜTZ, H.: Biotransformation von Benzodiazepin-Derivaten. *Pharmazie in unserer Zeit* 8 (1979), 87-93.

EBERTS, F.S. / PHILOPOULOS, Y. / REINEKE, L.M.: Triazolam disposition. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 29 (1981), 81-93.

EBERTS, F.S. / PHILOPOULOS, Y. / REINEKEN, L.M.: Disposition of ¹⁴C-alprazolam, a new anxiolytic-antidepressant, in man. *Pharmacologist* 22 (1980), 279.

ECKSTEIN, N.: Modul 5 des CTD: Klinische Prüfung von Arzneimitteln. In: ECKSTEIN, Niels (Hrsg.) Arzneimittel-Entwicklung und Zulassung für Studium und Praxis. Stuttgart, 2013. S. 54-97.

EDSBÄCKER, S. / ANDERSSON, T.: Pharmacokinetics of budesonide (Entocort™ EC) capsules for Crohn's Disease. *Clinical Pharmacokinetics* 43 (2004), 803-821.

EHRHART, G. / RUSCHIG, H.: Miltown- und Librium-Gruppe (Interneuronenblocker). In: EHRHART, G. / RUSCHIG, H. (Hrsg). Arzneimittel Entwicklung Wirkung Darstellung. Band 1 Therapeutica mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Weinheim 1972. S. 254-259.

EHRlich, P.: Brief von Paul Ehrlich an Farbwerke, vorm. Meister Lucius & Brüning, Pharmazeutische Abteilung. Wissenschaftliches Büro, Höchst a/M. 18. November 1910. In: Dokumente aus Hoechst Archiven: Einführung. Um die Zubereitung des Salvarsan. 30 Briefe Paul Ehrlichs an Hoechst. Ein Beitrag zur modernen Galenik. Frankfurt am Main 1966, S.15-16.

EHRlich, P.: Brief von Paul Ehrlich an Farbwerke, vorm. Meister Lucius & Brüning, Pharmazeutische Abteilung. Wissenschaftliches Büro, Höchst a.M. 25. Januar 1911. In: Dokumente aus Hoechst Archiven: Einführung. Um die Zubereitung des Salvarsan. 30 Briefe Paul Ehrlichs an Hoechst. Ein Beitrag zur modernen Galenik. Frankfurt am Main 1966, S. 49.

EHRlich, P.: Salvarsan. Eine verspätete Sachdarstellung. In: Dokumente aus Hoechst Archiven. Die Salvarsan Prozesse. Frankfurt am Main, 1965, S.50-55.

EHRlich, P.: Zur Abwehr. In: Dokumente aus Hoechst Archiven. Die Salvarsan Prozesse. Frankfurt am Main, 1965, S.22-28.

EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Auflage, 1951.

EICHHORN, E.: Effects of bucindolol in heart failure. *American Journal of Cardiology* 71 (1993), 65-70.

ELDON, M.A. / BATTLE, M.M. / COON, M.J. / NORDBLOM, G.D. / SEDMAN, A.J. / COLBURN, W.A.: Clinical pharmacokinetics and relative bioavailability of oral procaterol. *Pharmaceutical Research* 10 (1993), 603-605.

ELLENBOGEN, K. / MCCARTHY, E. / PRICHETT, E.: Effects of bolus injection of esmolol in healthy, exercising subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 41 (1987), 455-459.

EMA: Notification of a referral under article 107i of directive 2001/83/EC. 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Procedure_started/WC500137136.pdf

EMA: ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs, 2006.

ESTLER, C.-J.: „Me-too-Präparate“ oder „brauchen wir 25 Betablocker?“ *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 14 (1991), 193-194.

ETTMAYER, P. / AMIDON, G. / CLEMENT, B. / TESTA, B.: Lessons to be learned from marketed and investigational prodrugs. *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (2004), 2393-2404.

EVANS, R.L.: Alprazolam. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 15 (1981), 633-638.

FABIAN, J. / SCHEPMANN, D. / WÜNSCH, B.: Arzneistoffe mit maßgeschneiderten Eigenschaften. *Pharmazeutische Zeitung* 159 (2011), 2259-2263.

FABRE, L.F. / HARRIS, R.T. / STUBBS, D.F.: Double-blind placebo-controlled efficacy study of ketazolam (U28,774). *Journal of International Medical Research* 4 (1976), 50-54.

FABRE, L.F. / MCLENDON, D.M. / STEPHENS, A.G.: Comparison of the therapeutic effect, tolerance and safety of ketazolam and diazepam administered for six months to out-patients with chronic anxiety neurosis. *Journal of International Medical Research* 9 (1981), 191.

FACKELMANN, C.R.: Patentschutz und ergänzende Schutzinstrumente für Arzneimittel im Spannungsfeld von Wettbewerb und Innovation. *Schriftenreihe zum gewerblichen Rechtsschutz* 158, Köln/München 2009.

FANN, W.E. / PITTS, W.M. / WHELESS, J.C.: Pharmacology, efficacy, and adverse effects of halazepam, a new benzodiazepine. *Pharmacotherapy* 2 (1982), 72.

FANN, W.E. / SULLIVAN, J.L. / MILLER, R.D.: Halazepam in anxious outpatients: a controlled study. *Current Therapeutic Research* 16 (1974), 1281-1286.

FAWCETT, J.A./ KRAVITZ, H.M.: Alprazolam: pharmacokinetics clinical efficacy, and mechanism of action. *Pharmacotherapy* 2 (1982), 243-254.

FDA, U.S. Department of Health and Human Services: Guidance for industry. Expedited programs for serious conditions-drugs and Biologicals, Washington, 2014.

FELKE, H.: Die Wirkung der Sulfonamidverbindungen auf die Erreger der Gonorrhöe. *Klinische Wochenschrift* 17 (1938), 13-16.

FERNANDEZ DE SOTO, F.: Die pharmazeutisch verwendeten Sulfonamide – Neue Arzneimittel, Spezialitäten und Vorschriften. *Chemisches Zentralblatt* (1942), 2054-2055.

FERRARIS, J.R. / DAY, M.F. / GUTMAN, R. / GRANILLO, E. / RAMIREZ, J. / RUIZ, S. / PASQUALINI, T.: Effect of therapy with a new glucocorticoid, deflazacort, on linear growth and growth hormone secretion after renal transplantation. *Journal of Pediatrics* 121 (1992), 809-813.

FERREIRA, L. / FIGUEIRA, M.L. / BESSA-PEIXOTO/MARIERO, A. / ALBUQUERQUE, R. / PAZ, C. / CERQUEIRA, A. / DAMIAO, P. / DOLGNER, A. / DINGERMANN, J.: Psychomotor and anxiolytic effects of mexazolam in patients with generalised anxiety disorder. *Clinical Drug Investigation* 23 (2003), 235-243.

FEUERSTEIN, G.Z. / RUFFOLO, J.R.: Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *European Heart Journal* 16 (1995), 38-42.

- FINGER-ISHII, K.: Der Einfluß der kombinierten oralen Gabe von Metipranolol und Isosorbiddinitrat auf zentrale Hämodynamik, EKG und Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Diss. med. München 1981.
- FINN, D.A. / GEE, K.W.: A comparison of Ro 16-6028 with benzodiazepine receptor full agonists on GABAA receptor function. *European Journal of Pharmacology* 247 (1993), 233-237.
- FISCHER-CORNELSSSEN, K.A.: Multicenter trials and complementary studies of cloxazolam, a new anxiolytic drug. *Arzneimittelforschung* 31 (1981), 1757-1765.
- FITZGERALD, J.E. / DELAIGLESIA, F.A. / MCGUIRE, E.J.: Carcinogenicity studies in rodents and ripazepam, a minor tranquilizing agent. *Fundamental and Applied Toxicology* 4 (1984), 178-190.
- FLEISCHER, A.: Patentgesetzgebung und chemisch-pharmazeutische Industrie im deutschen Kaiserreich (1871-1918). *Quellen und Studien zur Geschichte der Pharmazie, Band 25.* Stuttgart 1984.
- FLEMISCH, O.: Erfahrungen mit einem neuen Sulfonamidpräparat (Euvernil). *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie* 147 (1944), 210-218.
- FOKKENS, W.J. / JOGI, R. / REINARTZ, S. / SIDORENKO, I. / SITKAUSKIENE, B. / VAN OENE, C. / FARIS, M.A. / ELLSWORTH, A. / CALDWELL, F.: Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 62 (2007), 1078-1080.
- FOLLATH, F.: Pharmakokinetik der Beta-Blocker. In: GROSDANOFF, P. / KAINDL, F. / KRAUPP, O. / LEHNERT, T. / LICHTLEN, P. / SCHUSTER, J. / SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): *Beta-Rezeptoren und Beta-Rezeptorenblocker.* Berlin 1987, S.111-116.
- FONTAINE, R. / ANNABLE, L. / CHOUINARD, G. / OGILVIE, R.I.: Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Journal of Clinical Pharmacology* 3 (1983), 80-87.
- FONTANIVE, W.: Über Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems durch Salvarsan. Diss. med. Münster 1948.
- FORD, S. / ANKIER, S.I. / CORLESS, D.: Pharmacokinetics of loprazolam and its principle metabolite in young subjects and elderly hospital patients. *Xenobiotica* 17 (1987), 1001-1009.
- FORSTER, J.R. / ABRAMS, B.: Desoximetasone. *Topical Corticosteroids.* Basel 1992. S. 388-402.
- FRACASSO, C. / CONFALONIERI, S. / GARATTINI, S.: Single and multiple dose pharmacokinetics of etizolam in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 40 (1991), 181-185.
- FRANKEL, S.: *Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung; für Ärzte Chemiker und Pharmazeuten,* Berlin 1921.

FRASER, A.D. / ISNER, A.F. / BRYAN, W.: Urinary screening for adinazolam and its major metabolites by the Emit d.a.u. and FPIA benzodiazepine assays with confirmation by HPLC. *Journal of Analytical Toxicology* 17 (1993), 427-431.

FREDERICHES, G. / ARENDS, G. / ZÖRNIG, H.: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Berlin 1938.

FREEMAN, S. / HOWARD, A. / FOLEY, P. / ROSEN, R. / WOOD, G. / SEE, J.-A. / GRAY, S.: Efficacy, cutaneous tolerance and cosmetic acceptability of desonide 0,05% lotion (Desowen®) versus vehicle in short-term treatment of facial atopic or seborrheic dermatitis. *Australasian Journal of Dermatology* 43 (2002), 186-189.

FREI, W.: *Zur Wirkung des Salvarsans auf die Spirochaeta pallida (Silbersalvarsan, Neosalvarsan)*, Breslau 1920.

FREUCHEN, I. / OSTERGAARD, J. / MIKKELSON, B.: Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Current Therapeutic Research* 34 (1983), 269.

FRICK, M.H. / HARTIKAINEN, M. / PÖRSTI, P.: Penbutolol, a new non-selective beta-adrenergic blocking compound for the treatment of hypertension. A comparison with propranolol. *Annals of Clinical Research* 10 (1978), 105-106.

FRIEDEL, H.A. / BROGDEN, R.N.: Bitolterol. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 35 (1988), 22-41.

FRIEDLAENDER, M.H. / HOWES, J.: A double-masked, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the treatment of giant papillary conjunctivitis. *American Journal of Ophthalmology* 123 (1997), 455-464.

FRIEDMAN, H. / GREENBLATT, D.J. / PETERS, G.R.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effects of dose, plasma concentration and time. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 52 (1992), 139-150.

FRIEDMAN, M.: *Geldangebot, Preis- und Produktionsänderungen*. *Jahrbuch für die Ordnung von Wirtschaft und Gesellschaft* 11 (1959), 193-216.

FRISHMAN, W. / SAUNDERS, E.: β -Adrenergic blockers. *Journal of Clinical Hypertension* 13 (2011), 649-653.

FRISHMAN, W.: Fifty years of beta-adrenergic blockade: a golden era in clinical medicine and molecular pharmacology. *American Journal of Medicine* 121 (2008), 933-934.

FROMM, H.-R.: *Moderne Arzneimittel*. *Pharmazeutische Zeitung* 101 (1956), 472.

FROST, G.E.: The 1967 patent law debate: first-to-invent vs first-to-file. *Duke Law Journal* 5 (1967), 923-942.

FROST, P. / HORWITZ, S.N.: Clinical comparison of alclometasone dipropionate and desonide ointments (0,05%) in the management of Psoriasis. *Journal of International Medical Research* 10 (1982), 375-378.

- FU, S. / MOLNAR, A. / BOWRON, P. / LEWIS, J. / WAND, H.: Reduction of temazepam to diazepam and lorazepam to delorazepam during enzymatic hydrolysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 400 (2011), 153-164.
- FUCCELLA, L.M. / TOSOLINI, G. / MORO, E.: Study of physiological availability of temazepam in man. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 6 (1972), 303-309.
- FUCHS, H.: Weitere Erfahrungen über die Behandlung von Pyodermien mit verschiedenen Sulfonamiden. Sulfanilamid. Cibazol. Irgamid. Diss. med. Zürich, 1943.
- FUKINAGA, M. / ISHIZAWA, K. / KAMEI, C.: Anticonvulsive properties of 1,4-benzodiazepine derivatives in amygdaloid-kindled seizures and their chemical structure-related anticonvulsant action. *Pharmacology* 57 (1998), 233-241.
- FUKUDA, T. / TSUMAGARI, T.: Effect of psychotropic drugs on the rage responses induced by electrical stimulation of the medial hypothalamus in cats. *Japanese Journal of Pharmacology* 33 (1983), 885-890.
- GA DE TIEDRA, A. / MERCADAL, J. / LOZANO, R.: Prednicarbate versus fluocortin for inflammatory dermatoses. A cost-effectiveness study. *PharmacoEconomics* 12 (2012), 193-208.
- GÁBOR, T. / KLOOSTERMAN, C. / UGES, D.R.A. / JONKMAN, M.F.: Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Therapeutic Drug Monitoring* 21 (1999), 532-535.
- GABRIEL, R. / KAYE, C. / SANKEY, M.: Preliminary observations on the excretion of acebutolol and its acetyl metabolite in the urine and faeces of man. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 33 (1981), 386-387.
- GAGNE, J. / CHOUDHRY, N.: How many "me-too" drugs is too many? *Journal of the American Medical Association* 305 (2011), 711-712.
- GAL-OR, E.: First mover and second mover advantages. *International Economic Review* 26 (1985), 649-653.
- GALBIATI, G. / BONFACINI, V. / CANDIANI, F.: Halometasone cream by day and halometasone ointment at night for the treatment of patients with chronic psoriasis vulgaris. *Journal of International Medical Research* 11 (1983), 31-33.
- GANELLIN, R. / DUNCAN, W.: Obituary: James Black (1924-2010). *Nature* 464 (2010), 1292.
- GANZER, U.: Regulatory environment in licensing / intellectual property right. Vortrag im Rahmen des Workshops des Pharma Lizenz Clubs Deutschland am 21.04.2015 in Berlin.
- GARATTINI, S.: Biochemical and pharmacological properties of oxazepam. In: CHINNERY, R. / SUNDWALL, A. (Hrsg.) *Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Clinical Aspects on Oxazepam and related Benzodiazepines*. Kopenhagen 1978, 9-18.
- GASSMANN, O. / BADER, M.: *Patentmanagement – Innovationen erfolgreich nutzen und schützen*, Berlin Heidelberg 2006.

GASTAUT, H. / LOW, M.D.: Antiepileptic properties of clobazam, a 1-5 benzodiazepine, in man. *Epilepsia* 20 (1979), 437-446.

GEHES CODEX der Bezeichnungen von Arzneimitteln, kosmetischen Präparaten und wichtigen technischen Produkten. 3. Auflage, Dresden 1924.

GEISLER, L.: Beta-Rezeptorenblockade und Lungenfunktion. In: LOHMANN, F.W. (Hrsg.) *Die Bedeutung der Beta-1-Selektivität in Klinik und Praxis*, Berlin / New York 1987, S. 31-35.

GENNARL, C. / IMBIMBO, B.: Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. *Calcified Tissue International* 37 (1985), 592-593.

GENTRY, W.C. / ROSENBERG, E.W. / GOLTZ, R.W.: A clinical evaluation of 0,05% desonide cream. A new nonfluorinated topical corticosteroid. *Archives of Dermatology* 107 (1973), 870.

GERSTENBERG, G.: Das Verschwinden des *Treponema pallidum* unter Neo-Salvarsan-, Penicillin-, Neo-Salvarsan + Penicillin, Streptomycin und Pyripher-Behandlung von Kranken mit Frühluës. Diss. med. Würzburg 1951.

GIBAUD, S. / JAOUEN, G.: Arsenic-based drugs: from Fowler's solution to modern anticancer chemotherapy. *Medicinal Organometallic Chemistry* 32 (2010), 1-20.

GIELSDORF, W. / MOLZ, K.H. / HAUSLEITER, H.J.: Pharmacokinetic profile of metaclozepam (Talis[®]) a new 1,4-benzodiazepine. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 21 (1986), 205-210.

GIEMSA, G.: *Deutsches Kolonial-Lexikon*, Band 1, Frankfurt 1920.

GILES, T.: The role of vasodilating β -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *American Journal of Medicine* 123 (2010), 16-20.

GIRAUD, C. / TRAN, A. / REY, E. / VINCENT, J. / TRÉLUYER, J.M. / PONS, G.: In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: importance of CYP2C19. *Drug Metabolism and Disposition* 32 (2004), 1279-1286.

GITTO, R. / ZAPPALA, M. / DE SARRO, G. / CHIMIRRI, A.: Design and development of 2,3-benzodiazepine (CMF) noncompetitive AMPA receptor antagonists. *Farmaco* 57 (2002), 129-134.

GIUDICELLI, J. / CHAUVIN, M. / THUILLEZ, C.: Beta-adrenoceptor blocking effects and pharmaco-kinetics of betaxolol in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 10 (1980), 41-49.

GIUDICELLI, J. / RICHER, C. / CHAUVIN, M. / IDRISSE, N. / BERDEAUX, A.: Comparative beta-adreno-ceptor blocking effects and pharmacokinetics of penbutolol and propranolol in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 4 (1977), 135-140.

GIUDICELLI, J.F. / BERDEAUX, A. / IDRISSE, N. / RICHER, C.: Clazepam: pharmacokinetics and effects on performance. *British Journal of Clinical Pharmacology* 5 (1978), 65-69.

GIUSTI, P. / DUCIC, I. / PUIA, G. / ARBAN, R. / WALSER, A. / GUIDOTTI, A. / COSTA, E.: Imidazenil: a new partial positive allosteric modulator of gamma-aminobutyric acid (GABA) action at

GABAA receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 266 (1993), 1018-1028.

GIUSTI, P. / GUIDETTI, G. / COSTA, E. / GUIDOTTI, A.: The preferential antagonism of pentylene-tetrazole proconflict responses differentiates a class of anxiolytic benzodiazepines with potential antipanic action. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 257 (1991), 1062-1068.

GODIN, B. / LANE, J.P.: Pushes and pulls. Hi(S)tory of the demand pull model of innovation. *Science Technology Human Values* 38 (2013), 621-654.

GOLD, E.H.: Synthesis and comparison of some cardiovascular properties of the stereoisomers of labetalol 25 (1982), 1363-1370.

GOLDSTEIN, R.: A comparison of beta-blocking agents. *Circulation* XLVII (1973), 443-444.

GOODMAN, D.H.: Comparative study of cloprednol versus placebo in asthma. *Annals of Allergy* 40 (1978), 376-380.

GOODMANN, H.: What a nurse should know about syphilis: salvarsan. *American Journal of Nursing* 20 (1919), 200-202.

GÖTHERT, M.: Neue physiologische und pathophysiologische Aspekte der Beta-Adrenozeptoren des Kreislaufsystems: Rolle des vaskulären Renin-Angiotensin-Systems. In: GROSDANOFF, P. / KAINDL, F. / KRAUPP, O. / LEHNERT, T. / LICHTLEN, P. / SCHUSTER, J. / SIEGENTHALER, W. (Hrsg.) *Beta-Rezeptoren und Beta-Rezeptorenblocker*. Berlin 1987. S. 35-46.

GRABOWSKI, H.: Patents, innovation and access to new pharmaceutical. *Journal of International Economic Law* 5 (2002), 849 -860.

GRATACOS, R.: Action of 2% dexamethasone lineolate cream in various dermatoses. *Medicina Cutanea Ibero-latino-americana* 9 (1981), 149-154.

GRAY, R.E.S. / DOHERTY, S.M. / GALLOWAY, J. / COULTON, L. / KANIS, J.A. / DE BROE, M.: A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis & Rheumatism* 34 (1991), 287-295.

GREENBERG, G.R. / FEAGAN, B.G. / MARTIN, F. / SUTHERLAND, L.R. / THOMSON, A. / WILLIAMS, N. / NILSSON, L.-G. / PERSSON, T.: oral budesonide for active crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 331 (1994), 836-841.

GREENBLATT, D.J. / ABERNETHY, D.R. / LOCKNISKAR, A.: Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61 (1984), 711-718.

GREENBLATT, D.J. / DIVOLL, M. / HARMAT, J.S. / SHACLER, R.J.: Oxazepam kinetics: effect of age and sex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 215 (1980), 86-91.

GREENBLATT, D.J. / LOCNISKAR, A. / SHADER, R.I.: Halazepam, another precursor of desmethyldiazepam. *Lancet* (1982), 1358-1359.

GREENBLATT, D.J. / LOCNISKAR, A. / SHADER, R.I.: Pilot pharmacokinetic study of brotizolam, a thienodiazepine hypnotic, using electron-capture gas-liquid chromatography. *Sleep* 16 (1983), 72-76.

GREENBLATT, D.J.: Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clinical Pharmacokinetics* 6 (1981), 89-105.

GREENSPAN, A. / SPIELMAN, S. / HOROWITZ, L.: Electrophysiology of esmolol. *American Journal of Cardiology* 56 (1985), 19-26.

GRIESE, N. / GOEBEL, R. / BREIHOLZ, S. / SCHULZ, M.: Metoprolol. Austauschbarkeit von Retardpräparaten. *Pharmazeutische Zeitung* 155 (2010), 2386-2387.

GRIFFIN, P. / SCHUBERT-ZSILAVECZ, M. / STARK, H.: Gemeinsamkeiten und Unterschiede: Hemmstoffe von Beta-Adrenozeptoren. *Pharmazie in unserer Zeit* (2004), 442-449.

GRIMM, A.: Stereoselektiver Metabolismus des Betablockers Penbutolol: Kinetische und dynamische Untersuchungen am Menschen. Diss. med. Bonn 1989.

GROVE, D. / KEENAN, G.: The dimorphism of sulfathiazole. *Journal of the American Chemical Society* 63 (1941), 97-99.

GRUNDMANN, E.: Gerhard Domagk. Der erste Sieger über die Infektionskrankheiten. Worte – Werke - Utopien. Thesen und Texte Münsterscher Gelehrter. Band 13. Münster 2001.

GUGLER, R.: Pharmakokinetische Unterschiede zwischen β -Rezeptorenblockern. In: BOLTE, H.D.(Hrsg.): *Beta-Rezeptorenblocker*. Berlin/Heidelberg 1981, S. 19-22.

GUNDERT-REMY, U.: Wechselwirkungen von Beta-Blockern mit anderen Medikamenten. In: GROSDANOFF, P. / KAINDL, F. / KRAUPP, O. / LEHNERT, T. / LICHTLEN, P. / SCHUSTER, J. / SIEGENTHALER, W. (Hrsg.) *Beta-Rezeptoren und Beta-Rezeptorenblocker*. Berlin 1987, S.129-134.

GUPTA, A.K. / CHOW, M.: Prednicarbate (Dermatop[®]): Profile of a corticosteroid. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 8 (2004), 244-249.

GUTHY, H.: The medicinal treatment of anxiety in alcoholism in the withdrawal stage. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 117 (1975), 1390.

GUYONNET, D.H. / SALES, Y. / CAUTREELS, W.: Metabolism of ethyl loflazepate in the rat, the dog, the baboon and in man. *Arzneimittelforschung* 35 (1985), 1061-1065.

HAEFELY, W. / FACKLAM, M. / SCHOCH, P. / MARTIN, J.R. / BONETTI, E.P. / MOREAU, J.L. / RICHARDS, J.G.: Partial agonists of benzodiazepine receptors for the treatment of epilepsy, sleep, and anxiety disorders. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 47 (1992), 379-394.

HAENDEL, L.: Die Artikel über Salvarsanpräparate in der 6. Ausgabe der Deutschen Arzneibuchs. *Archiv der Pharmazie* 264 (1926), 684-688.

HAEUSLER, G.: Pharmakologische Aspekte und Theorien zur antihypertensiven Wirkung von Beta-Blockern. In: GROSDANOFF, P. / KAINDL, F. / KRAUPP, O. / LEHNERT, T. / LICHTLEN, P. /

- SCHUSTER, J. / SIEGENTHALER, W. (Hrsg.) Beta-Rezeptoren und Beta-Rezeptorenblocker. Berlin 1987, S.35-46.
- HAHN, K.: Heterogene Akteure als Innovationspartner – zur Strukturierung von Handeln in industriellen Innovationsprojekten, Dortmund 2012.
- HAHNER, S. / BURGER-STRITT, S. / ALLOLIO, B.: Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Journal of Endocrinology* 169 (2013), 147-154.
- HAILEY, D.M. / BAIRD, E.S.: Plasma concentrations of medazepam and its metabolites after oral administration. *British Journal of Anaesthesia* 51 (1979), 493-496.
- HALLER, L.: Cortison. Geschichte eines Hormons, 1990 – 1955. Zürich. 2012.
- HALLSTROM, C. / LADER, M.H. / CURRY, S.H.: Diazepam and N-Desmethyldiazepam concentrations in saliva, plasma and CSF. *British Journal of Clinical Pharmacology* 9 (1980), 333-339.
- HANNIGAN, T. / MUDAMBI R. / SFEKAS, A.: A longitudinal analysis of blockbuster pharmaceutical drugs. Paper to be presented at the DRUID Academy 2013 (2013) URL: http://druid8.sit.aau.dk/acc_papers/mfu5a1hbx7sxapept4j2d68maxa.pdf letzter Zugriff am 21.06.2015.
- HARDING, S.M.: The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respiratory Medicine* 85 (1990), 25-29.
- HARRISON, L.W.: Solu-Salvarsan. Toxicological and therapeutic tests made on behalf of the therapeutic trials committee of the medical research council. *British Journal of Venereal Diseases* (1939), 203-212.
- HARRON, D. / GOA, K. / LANGTRY, H.: Bopindolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 41 (1991), 130-149.
- HARTMANN, E. A. / MEIER ZU KÖCKER, G.: Innovationen messen: Indikatoren und Methoden. Jahresbericht 2011 Institut für Innovation und Technik (2012), 9-27.
- HATZ, H.J. (Hrsg.) Glucocorticoide. Stuttgart 1998, S.150-153.
- HAUSER, G. / SCHLIEP, H.-J. / SCHELLING, P. / BECKER, K.H. / KLOCKOW, M. / MINCK, K.O. / ENENKEL, H.J. / SCHULZE, E. / BERGMANN, R. / SCHMITGES, C.-J. / SEYFRIED, C. / HARTING, J.: High β_1 -selectivity and favourable pharmacokinetics as the outstanding properties of bisoprolol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8 (1986), 2-15.
- HÄUSSLER, B. / HÖER, A.: Arzneimittel-Atlas 2013: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin Heidelberg. 2013. S. 310.
- HEEL, R. / BROGDEN, R. / SPEIGHT, T.: Atenolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension. *Drugs* 17 (1979), 425-460.
- HEEL, R.C. / BROGDEN, R.N. / SPEIGHT, T.M. / AVERY, G.S.: Desoxymethasone: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of dermatoses. *Drugs* 16 (1978), 302-321.

HEIN, L.: Ein historischer Rückblick: Entwicklung der Beta-Blocker. Pharmazie in unserer Zeit 33 (2004), 434-436.

HEIZMANN, P. / ZIEGLER, W.: Excretion and metabolism of (14)C-midazolam in humans following oral dosing. Arzneimittelforschung 31 (1981), 2220-2223.

HELMSTÄDTER, A.: 100 Jahre Salvarsan: Chemisch auf Erreger zielen. Pharmazeutische Zeitung 155 (2010), 4844-4851.

HELMSTÄDTER, A.: Geschichte der Betasympathomimetika. Von der Schrecksekunde zum Drug Design. Pharmazie in unserer Zeit 40 (2011), 378-384.

HELMSTÄDTER, A.: Zur Geschichte der pharmazeutischen Industrie in Freiburg. In: FRIEDRICH, C. (Hrsg.) Pharmazie in Freiburg i. Br. Vorträge des pharmaziehistorischen Vorsymposiums der DPhG-Jahrestagung am 9. Oktober 2013 in Freiburg i.Br. Marburg 2014, S. 57-74.

HENCK, J. / GRIESSER, U. / BURGER, A.: Polymorphie von Arzneistoffen. Die Pharmazeutische Industrie 59 (1997), 165-169.

HENECKA, H.: Hörlein, Heinrich. In: Historische Kommission bei der bayerischen Akademie der Wissenschaften (Hrsg.). Neue Deutsche Biographie Band 9, Berlin, 1972, 353-354.

HENECKA, H.: Mietzsch, Fritz. In: ARETIN, K. / JAEGER, H. / EBNETH, B. / MENGES, F. / NEMEC, F. / PRESNER, C. / SCHWINGENSTEIN, C. / SONNTAG, R. (Hrsg.) Neue Deutsche Biographie. Band 17, Berlin, 1994, 485-486.

HENRY, J. / MITCHELL, S.: Effect of pH on human plasma protein binding of a series of beta-adrenoceptor antagonists. British Journal of Pharmacology 11 (1981), 119-120.

HENZEN, C.: Therapie mit Glukokorticoiden: Risiken und Nebenwirkungen. Schweizerisches Medizin-Forum 19 (2003), 442-446.

HERING, T.: Preispolitik im Monopol. In: BURCHERT, H. / HERING, T. / PECHTL, H. (Hrsg.) Absatzwirtschaft. München/Wien 1994, S. 191-197.

HIGUERAS, A. / SANMATIAS, J.J. / PADIAL, E. / GARRIDO, J. / OTERO, F.J. / VELASCO, J.: Bentazepam versus cloracepate in the treatment of anxiety disorders. Current Therapeutic Research 52 (1992), 46-52.

HILBERT, J.M. / CHUNG, M. / MAIER, G.: Effect of sleep on quazepam kinetics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 36 (1984), 99-104.

HILBERT, J.M. / SYMCHOWICZ, S. / ZAMPAGLIONE, N.: Excretion of quazepam into human breast milk. Journal of Clinical Pharmacology 24 (1984), 457-462.

HIMMELMANN, A. / HEDNER, T. / SNOECK, E.: Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral D- and L-nebivolol in hypertensive patients. European Journal of Clinical Pharmacology 51 (1996), 259-264.

HIMMELWEIT, F.: Chemotherapy. The Collected Papers of Paul Ehrlich. München 1960.

- HINKLE, J. / HINSON, J. / KERWIN, E. / GODWIN, E. / SCIARAPPA, K. / CURRY, L. / HANRAHAN, J.P.: A cumulative dose, safety and tolerability study of arformoterol in pediatric subjects with stable asthma. *Pediatric Pulmonology* 46 (2011), 769.
- HOCHHAUS, G. / BARTH, J. / AL-FAYOUMI, S. / SUAREZ, S. / DERENDORF, H. / HOCHHAUS, R. / MÖLLMANN, H.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone sodium-m-sulfobenzoate (DS) after intravenous and intramuscular administration: a comparison with dexamethasone phosphate (DP). *Journal of Clinical Pharmacology* 41 (2001), 425-434.
- HOFFMANN, K.-J.: Studies on the metabolism of the beta-adrenoceptor antagonists alprenolol, metoprolol and pamtolol. *Diss. Pharmazeutische Chemie. Uppsala* 1979.
- HOFMANN, H. / SCHÖFFSKI, O.: Generika und Biosimilars. In: SCHÖFFSKI, O./FRICKE, F.-U. / GUMINSKI, W. (Hrsg.) *Pharmabetriebslehre* 2008, S. 397-412.
- HOFMANN, W.: Zur Frage der Wirkungsmöglichkeit von Prontosil. *Diss med. Rostock*. 1939.
- HÖGER, P.H.: Topische Antibiotika und Antiseptika. *Hautarzt* 49 (1998), 331-347.
- HÖGGER, D.: Beitrag zur Kenntnis der biologischen Eigenschaften der acetylierten Sulfonamidderivate. *Schweizer Medizinische Wochenschrift* 71 (1941), 8-15.
- HOHMANN, C.: Me too zur Kostendämpfung. *Pharmazeutische Zeitung* 148 (2003), 3834.
- HOLLIS, A.: Me-too drugs: is there a problem? Department of Economics. University of Calgary 2004.
- HOLLMANN, E.: Über den Einfluß von Propranolol, Acebutolol sowie Atenolol auf kardio-pulmonale und metabolische Parameter bei dosierter Arbeit. *Diss. med. Köln* 1984.
- HOLZGRABE, U.: Chloralhydrat, das älteste synthetische Schlafmittel. *Pharmazie in unserer Zeit* 36 (2007), 185.
- HOPP, W.J. / SPEARMAN, M.L.: To pull or not to pull: what is the question? *Manufacturing & Service Operations Management* 6 (2004), 133-148.
- HÖPPNER, W. / MUNDSCHENK, J. / DIETERICH, K. / KOPF, D. / LEHNERT, H.: Phäochromozytom: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (2001), 2502-2510.
- HORNEF, M.: Weitere medizinisch bedeutsame Bakterien. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Berlin/Heidelberg* 2012, S. 416-420.
- HÖRST, A.: Aspekte der Bestimmung des Ausmaßes der Proteinbindung mittels kontinuierlicher Ultrafiltration. *Diss. Würzburg*, 2013.
- HOWES, J.F. / BARU, H. / VERED, M. / NEUMANN, R.: Loteprednol etabonate: comparison with other steroids in two models of intraocular inflammation. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 10 (2009), 289-293.
- HUBER, M. / KULLAK-UBLICK, G.: Generika. Worauf sollte man beim Umstellen achten? *Ars Medici* 99 (2009), 106-111.

- HULT, K.J.: Incremental innovation and pharmaceutical productivity. Diss. University of Chicago 2015.
- HÜNTELMANN, H.C.: Transformation eines Arzneistoffes - vom 606 zum Salvarsan. In: KLÖPPEL, U. / HULVERSCHEIDT, M. (Hrsg.), Arzneimittel des 20. Jahrhunderts. Historische Skizzen von Lebertran bis Contergan. Bielefeld 2010, S. 17-51.
- HUNTER, J. / STEPHENS, S.: Is open innovation the way forward for big pharma? *Nature Reviews Drug Discovery* 9 (2010), 87-88.
- HUPPERTZ, L.M. / BISEL, P. / WESTPHAL, F. / FRANZ, F. / AUWÄRTER, V. / MOOSMANN, B.: Characterization of the four designer benzodiazepines clonazepam, deschloroetizolam, flubromazolam, and meclonazepam, and identification of their in vitro metabolites. *Forensic Toxicology* 33 (2015), 388-395.
- HUTTUNEN, K.M. / RAUNIO, H. / RAUTIO, J.: Prodrugs – from serendipity to rational design. *Pharmacological Reviews* 63 (2011), 750-771.
- HWANG, J. / CHRISTENSEN, C.M.: Disruptive innovation in health care delivery: a framework for business-model innovation. *Health Affairs* 5 (2008), 1329-1335.
- IMLAH, N.W.: the episodic nature of anxiety and its treatment with oxazepam. In: CHINNERY, R. / SUNDWALL, A. (Hrsg.) *Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Clinical Aspects on Oxazepam and related Benzodiazepine*. Kopenhagen 1978, S. 94-98.
- IORIO, L.C. / BARNETT, A. / BILLARD, W.: Selective affinity of 1-N-trifluoroethyl benzodiazepines for cerebellar type 1 receptor sites. *Life Sciences* 35 (1984), 105-113
- ISHIZAKI, T. / OHNISHI, A. / SASAKI, T.: Pharmacokinetics and absolute bioavailability of carteolol, a new beta-adrenergic receptor blocking agent. *European Journal of Pharmacology* 25 (1983), 95-101.
- ITO, M. / MIYAJIMA, T. / FUJII, T. / OKUNO, T.: Cloxazolam treatment for patients with intractable epilepsy. *Pediatric Neurobiology* 30 (2004), 111-114.
- J/EB: Vertrieb von Durenat® eingestellt. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (1988), 3383.
- JACK, B.: One hundred years of aspirin. *Lancet* 350 (1997), 437-439.
- JACOBI, R.: Preisliste über in- und ausländische, medicinische und pharmaceutische Specialitäten und Neuheiten. *Chemisch-Pharmaceutische Präparate, Verbandstoffe, Ausländische Spirituosen, Medicinische Weine, Medicinische Seifen, etc.*, Elberfeld 1913/14.
- JACOBS, S.: Begriffe und Formen der Diversifikation. In: JACOBS, S. (Hrsg.) *Strategische Erfolgsfaktoren der Diversifikation*. Mannheim 1991, S. 6-10.
- JADASSOHN, J.: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, 5. Band. Berlin 1930.
- JANBROERS, J.M.: Pinazepam: review of pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Clinical Therapeutics* 6 (1984), 434-450.

JANKA, H.U. / ZIEGLER, A.G. / DISSELHOFF, G. / MEHNERT, H.: Influence of bisoprolol on blood glucose, glycosuria, and haemoglobin A₁ in noninsulin-dependent diabetics. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8 (1986), 96-99.

JENNER, F.A. / KERRY, R.J. / PARKIN, D.: A controlled trial of methaminodiazepoxide (chlordiazepoxide, "Librium") in the treatment of anxiety neurotic patients. *British Journal of Psychiatry* 107 (1961), 575-582.

JENSEN, A. / SCHOU-OLESEN, A. / HUTTEL, M.S.: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *British Journal of Anaesthesia* 54 (1982), 605-607.

JEPPSON, A.-B. / NILSSON, E. / WALDECK, B.: Formoterol and salmeterol are both long acting compared to terbutaline in the isolated perfused and ventilated guinea-pig lung. *European Journal of Pharmacology* 257 (1994), 137-143.

JOICHEMSEN, R. / BREIMER, D.: Pharmacokinetics of benzodiazepines: metabolic pathways and plasma level profiles. *Current Medical Research and Opinion* 8 (1984) 60-79.

JOICHEMSEN, R. / VAN RIJN, P.A. / HAZELZET, T.: Comparative pharmacokinetics of midazolam and loprazolam in healthy subjects after oral administration. *Biopharmaceutics Drug Disposition* 7 (1986), 53-61.

JOICHEMSEN, R. / WESSELMAN, J.G. / BOXTER, C.J. / HERMANS, J. / BREIMER, D.D.: comparative pharmacokinetics of brotizolam and triazolam in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 16 (1983), 291-297.

JOICHEMSEN, R. / WESSELMAN, J.G. / HERMANS, J.: Pharmacokinetics of brotizolam in healthy subjects following intravenous and oral administration. *British Journal of Clinical Pharmacology* 16 (1983), 285-290.

JOHANSSON, G. / BERGTHORSDDOTTIR, R. / NILSSON, A.G. / LENNERNAS, H. / HEDNER, T. / SKRTIC, S.: Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *European Journal of Endocrinology* 161 (2009), 119-130.

JOHANSSON, S.A. / ANDERSSON, K.E. / BRATTSAND, R. / GRUVSTAD, E. / HEDNER, P.: Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *European Journal of Respiratory Disease* 122 (1982), 74-82.

JOHNS, M.W. / MASTERTON, J.P.: Effect of flurazepam on sleep in the laboratory. *Pharmacology* 11 (1974), 358-364.

JOHNSTON, G.: A comparison of the cardiovascular effects of (+-)-sotalol and (+-)-sotalol following intravenous administration in normal volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 20 (1985), 507-510.

JOSHI, N. / RAJESHWARI, K.: Deflazacort. *Journal of Postgraduate Medicine* 55 (2009), 296 - 300.

JUERGENS, U.R. / STÖBER, M. / VETTER, H.: Reproterol - a monomolecular combination of orciprenaline and theophylline: novel aspects of its mode of action in asthma. *Respiration* 66 (1999), 220-224.

- JUHLIN, L.: Comparison of fluticasone propionate cream, 0,05%, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0,1%, in the treatment of eczema. *Cutis* 57 (1996), 51-56.
- JULY-GROLMAN, M.: Strategische Planung in pharmazeutischen Unternehmen. In: SCHÖFFSKI, O. / FRICKE, F.-U. / GUMINSKI, W. (Hrsg.) *Pharmabetriebslehre*, Berlin 2002.
- JUNKMANN, K.: Zum Wirkungsmechanismus des Neotropins. *Zeitschrift für die Gesamte Experimentelle Medizin* 106 (1939), 300-305.
- KAISER, H.: Cortison – eine Geschichte der Irrungen und Wirrungen. In: HATZ, H.J.: *Glucocorticoide*. Stuttgart. 1998, S. 28-30.
- KAISER, J. / HÄRTFELDER, G. / LINDNER, E. / SCHÖLKENS, B.: On the pharmacology of the beta-receptor blocker penbutolol. *Arzneimittelforschung* 30 (1980), 420-427.
- KALES, A. / BIXLER, E. / SCHARF, M.: Sleep laboratory studies of flurazepam: a model for evaluating hypnotic drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 19 (1976), 576-583.
- KÄLLSTRÖM, B.-L. / SJÖBERG, J. / WALDECK, B.: The interaction between salmeterol and β_2 -adrenoceptor agonists with higher efficacy on guinea-pig trachea and human bronchus in vitro. *British Journal of Pharmacology* 113 (1994), 687-692.
- KAMIN, W.E. / GENZ, T. / SCHEUCH, G.: Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *Journal of Aerosol Medicine* 15 (2002), 65-73.
- KAMIOKA, T. / NAKAYAMA, I. / AKIYAMA, S. / TAKAGI, H.: Effects of oxazolam, cloxazolam, and CS-386, new anti-anxiety drugs, on socially induced suppression and aggression in pairs of monkeys. *Psychopharmacology* 52 (1977), 17-23.
- KÄMPF, W.: Vergiftungen durch Sulfonamide. Diss. med. Erlangen. 1947.
- KANEDA, Y.: Short communication: Prolactogenic effects of etizolam. *Neuroendocrinology Letters* 21 (2000), 475-476.
- KANGAS, L. / KANTO, J. / SIIRTOLA, T.: Cerebrospinal fluid concentrations of nitrazepam in man. *Acta Pharmacologica* 41 (1977), 74-79
- KANGAS, L. / LISALO, E. / KANTO, J. / LEHTINEN, V. / PYNNÖNEN, S. / RUIKKA, I. / SALMINEN, J. / SILLANPÄÄ, M. / SYVÄLAHTI, E.: Human pharmacokinetics of nitrazepam: effect of age and disease. *European Journal of Clinical Pharmacology* 15 (1979), 163-170.
- KANZELMEYER, C.: Business Development in the challenging pharma environment. Vortrag im Rahmen des Workshops des Pharma Lizenz Clubs Deutschland am 20.04.2015 in Berlin.
- KAPLAN, A.S. / JACK, M.L. / WEINFELD, R.W. / GLOVER, W. / WEISSMAN, L. / COTLER, S.: Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 4 (1976), 1- 16.
- KAPLAN, S.A. / DESILVA, J.A.F. / JACK, M.L. / ALEXANDER, K. / STRIJNY, N. / WEINFELD, R.E. / PUGLISI, C.V. / WEISSMAN, L.: blood level profile in man following chronic oral administration of flurazepam hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 62 (1973), 1932-1935.

- KAPLAN, S.A. / JACK, M.L. / ALEXANDER, K. / WEINFELD, R.E.: Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 62 (1973), 1789-1796.
- KAPP, V.J. / KOCH, H. / CASALS-STENZEL, J. / TÖPERT, M. / GERHARDS, E.: studies on the pharmacology of 6alpha,9-difluoro-11beta-hydroxy-16alpha-methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione (diflucortolon valerat). *Arzneimittelforschung* (1976), 1463-1475.
- KARBE, P.: Die Sulfonamidderivate. In: BRILL E. / FRIEBOES, W. / LOMHOLT, S. / MIESCHER, G. / ZIELER, K. (Hrsg): *Archiv für Dermatologie und Syphilis. Kongressorgan der deutschen dermatologischen Gesellschaft*. Berlin 1939.
- KARRER, P.: Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. VI. Über einige Umsetzungen der 3.5-Dichlor-4-diazo-phenylarsinsäure. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 47 (1914), 1779- 1783.
- KASS, I. / MINGO, T.S.: Bitolterol mesylate (WIN 32784) aerosol. A new long-acting bronchodilator with reduced chronotropic effects. *Chest Journal* 78 (1980), 283-287.
- KAUFMANN, H.: *Arzneimittelsynthese. Eine neuzeitliche Darstellung dieses für den Chemiker, Apotheker, Arzt und die pharmazeutische Industrie wichtigen Forschungsgebietes*, Band 1, Berlin/Heidelberg, 1953.
- KEMMERER, K.: Emotionaler Stress bei Hyperthermie. Zur zentral dämpfenden Wirkung des Beta-Rezeptorenblockers Bunitrolol. *Diss. med. Frankfurt/Main* 1982.
- KENNY, R.A. / KAFETZ, K. / COX, M.: Impaired nitrazepam metabolism in hypothyroidism. *Postgraduate Medicinal Journal* 60 (1984), 296-297.
- KESSEL, N. / BONA, C.: „Revolutionary Markets? Approaching Therapeutic Innovation and Change through the Lens of West German IMS Health Data, 1959-1980“. In: GREENE, J. / SIEGEL WATKINS, E. / CONDRAU, F. (Hrsg.) *Therapeutic Revolutions: Pharmaceuticals and Social Change in the Twentieth Century*, Chicago 2016, S. 97-125.
- KESSEL, N.: *Nebenwirkungen der Konsumgesellschaft? Geschichte des Arzneimittelgebrauchs in Westdeutschland, 1950-1980*. *Diss. Univ. Freiburg* 2015.
- KEWITZ, H.: *Klinische Pharmakologie der Antihypertensiva*. GOERKE, H. / HOLZGREVE, H. / MOERCHER, J. (Hrsg.) *Drei Jahrzehnte medikamentöse Hochdrucktherapie. Vom Reserpin zum Beta-Blocker*, München 1983, S. 63-90.
- KHALIL, S. / MOUSTAFA, M. / EBIAN, A. / MOTAWI, M.: GI Absorption of two crystal forms of Sulfameter in man. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 61 (1972), 1615-1617.
- KIEWEL, A. / ROSTALSKI, B.: Deutschland. In: SELKE, G.W. (Hrsg.) *Innovationen im Arzneimittelmarkt*, Berlin/Heidelberg/New York, S. 67-84.
- KILICARSLAN, T. / HAINING, R.L. / RETTIE, A.E. / BUSTO, U. / TYNDALE, R.F. / SELLERS, E.M.: Flunitrazepam metabolism of cytochrome P250s 2C19 and 3A4. *Drug Metabolism & Disposition* 29 (2001), 460-465.

- KINCH, M.S.: The rise (and decline?) of biotechnology. *Drug Discovery Today* 19 (2014), 1686-1690.
- KINCH, M.S. / HOYER, D.: A history of drug development in four acts. *Drug Discovery Today* 20 (2015), 1163-1168.
- KIRCH, W. / GORG, K.: Clinical Pharmacokinetics of atenolol – a review. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 7 (1982), 81-91.
- KITAMURA, A. / SAKAMOTO, A. / INOUE, T.: Efficacy of an ultrashort-acting beta-adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation. *European Journal of Clinical Pharmacology* 51 (1997), 467-471.
- KLEIN, G. / BERGER, J. / OLSSON, G. / MENZEL, T.: A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50mg and Atenolol 50 mg once daily for uncomplicated hypertension. *Journal of Clinical Pharmacology* 30 (1990), S72-S77.
- KLOPFER-VILBORG, E.: Zur Behandlung der Lues mit Sulfoxylsalvarsan 2203. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 145 (1924), 383-384.
- KNAKE, S. / STRZELCZYK, A. / ROSENOW, F.: Therapie des Status epilepticus. *Arzneimitteltherapie* 31 (2013), 35-38.
- KNOWLES, J. / GROMO, G.: A guide to drug discovery: Target selection in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2 (2003), 63-69.
- KOEPPEN, D. / BARUZZI, A. / CAPOZZA, M. / CHAUVEL, P. / COURJON, J. / FAVEL, P. / HARMANT, J. / LORENZ, H. / OILER, F.V.L. / PROCACCIANTI, G. / RUCQUOY-PONSAR, M. / SALLOU, C. / SIDERI, G. / TROTTIER, S. / WEBER, M. / WOLF, P.: Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia* 28 (1987), 495-506.
- KÖLFEN, W.: Zur Frage der Projektion zentralnervöser Wirkungen eines Betablockers (Cloranolol) im Vergleich zu Diazepam und Plazebo, gemessen mit pharmakoelektroenzephalographischen Methoden in einem klinisch-pharmakologischen Modell. Diss. med. Berlin 1983.
- KÖLLE, E.U.: Pharmacokinetics of oral prazepam. *Fortschritte der Medizin* 99 (1981), 874-879.
- KOLYVANOV, G.B. / ZHERDEV, V.P. / CHIRKOV, A.M. / OTABEKOVA, S.G. / LITVIN, A.A.: Abstract [Gidazepam biotransformation and pharmacokinetics in different species of animals and man]. *Eksperimental'naia i klinicheskaia Farmakologija* 56 (1993), 48-50.
- KORGER, G. / WAGNER, W.-H.: Sulfonamide. In: EHRHART, G. / RUSCHIG, H.: *Arzneimittel. Entwicklung – Wirkung – Darstellung*. Band 4, Weinheim 1972, 85-144.
- KORKHOV, V.M. / TKACHUK, N.A. / MAKAN, S.Y. / PAVLOVSKY, V.I. / ANDRONATI, S.A.: Affinities of gidazolam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 22 (2002), 411- 420.
- KORNISCHKA, J. / CORDES J. / AGELINK, M.W.: 40 Jahre Beta-Blocker in der Psychiatrie. *Fortschritt Neurologische Psychiatrie* 75 (2007), 199-210.

- KORSTANJE, C / DIJKMAN, J.H.M.: Hydrocortisone 17-butyrate. In: MAIBACH, H.I. / SURBER, C. (Hrsg.) Topical Corticosteroids. Basel 1992. S. 435-450.
- KORTING, H.C. / MASLEN, K. / GROß, G. / WILLERS, C.: Vergleich der Wirksamkeit verschiedener topischer Glukokortikoidcremes und -salben im Vasokonstriktionstest: Überlegenheit von Hydrocortisonbutyrat gegenüber Hydrocortison. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 3 (2005), 348-353.
- KORUS, W. / KRÜSKEMPER, L.: Vergleichende Untersuchungen zum Abbau von Cortison, 6-Methylprednisolon und Dexamethason. Klinische Wochenschrift 38 (1960), 938-940.
- KOSTIS, J.: Comparison of the duration of action of atenolol and nadolol for treatment of angina petoris. American Journal of Cardiology 62 (1988), 1171-1175.
- KÖTTER, K.: Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei verschiedenen Arten intravenöser Injektion (konzentriert wäßrigen und Serum-Salvarsan-Lösungen). Diss. med. Jena 1914.
- KRABILL, L.F. / WANGSNESS, P.J. / BAILE, C.A.: Effects of elfazepam in digestibility and feeding behavior in sheep. Journal of Animal Science 46 (1978), 1356-1359.
- KRÄMER, G.: Tetrazepam. In: KRÄMER, G. (Hrsg.): Tetrazepam. Klinisch-neurophysiologisches Profil eines Benzodiazepins. Wirkung auf EEG, Blinkreflexe, Nervenleitung und Muskelkontraktion bei gesunden Probanden. Stuttgart 1988.
- KRASNOW, D.: Sulfanilamid und seine Anwendung bei gonorrhöischen Infektionen. Diss. med. Lausanne 1939.
- KRAUSE, W. / KAMPF, D. / FISCHER, H.-C.: Pharmacokinetics of mepindolol in patients with chronic renal failure. European Journal of Clinical Pharmacology 27 (1984), 429-433.
- KRAUSS, H.-J.: Wirklich neu oder „me-too“? PTA heute Nr 1 (2004), 39-53.
- KREBS, R. / AUMILLER, J. (Hrsg.) Beta-Blocker Leitlinien für die Praxis. München 1982.
- KRITSCHESKY, I.L.: Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfällen nach Anwendung von Salvarsan in Verbindung mit der Neutralisierung seiner toxischen Eigenschaften. Archiv für Dermatologie und Syphilis 144 (1923), 46-59.
- KRÜGER-THIEMER, E.: Sulfonamide und verwandte Chemotherapeutika. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten V/1 Bandteil A, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1961, 962-1100.
- KRÜGER, H.: Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Agranulozytose nach Neosalvarsan mit tierexperimentellen Untersuchungen. Dermatologische Wochenschrift 122 (1950), 975-1009.
- KRUSKA, P. / KERNER, T.: Präklinische Therapie obstruktiver Ventilationsstörungen. Innere Medizin (2013), 11-21.
- KUHNERT, N.: Hundert Jahre Aspirin – Die Geschichte des wohl erfolgreichsten Medikamentes des Jahrhunderts. Pharmazie in unserer Zeit 31 (2000), 32-39.
- KUSNICK, C.: Innovative Arzneimittel oder Scheininnovation? Deutsche Apotheker Zeitung 145 (2005), 6081.

KÜTER, B.: Katecholamine und adrenerge Beta-Rezeptoren-Blocker: Die Wirkung von Isoproterenol und den adrenergen Beta-Rezeptoren-Blockern Propranolol, Ro 3-3528 und LB 46 auf Herz und Kreislauf beim Menschen. Diss. med. Würzburg 1972.

KVEIBORG, B. / MAJOR-PETERSEN, A. / CHRISTIANSEN, B. / TORP-PEDERSEN, C.: Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from the carvedilol or metoprolol European trial. *Vascular Health and Risk Management* 3 (2007), 31-37.

LAACKMANN, G. / BLASCHKE, D. / HIPPIUS, H. / SCHEWE, S.: Double-blind study of metaclazepam versus diazepam treatment of outpatients with anxiety syndrom. *Pharmacopsychiatry* 22 (1989), 120-125.

LADER, M.H. / CURRY, S. / BAKER, W.J.: Physiological and psychological effects of clorazepate in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 9 (1980), 83-90.

LADER, M.H.: Rebound insomnia and newer hypnotics. *Psychopharmacology* 108 (1992), 248-255.

LADER, M.H.: The clinical pharmacology of oxazepam. In: CHINNERY, R. / SUNDWALL, A. (Hrsg.) *Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Clinical Aspects on Oxazepam and related Benzodiazepines*. Kopenhagen 1978, 89-94.

LAHER, M.S.: European experience with Artex: the tertatolol international multicenter study (TIMS). *Cardiology* 83 (1993), 25-31.

LAHN, A. V.: Syphilis im Hamburg der Nachkriegszeit, Diss med., Hamburg, 2009.

LAHTI, R.A. / SETHY, V.H. / BARSUHN, C. / HESTER, J.B.: Pharmacological profile of the anti-depressant adinazolam, a triazolobenzodiazepine. *Neuropharmacology* 22 (1983), 1277-1282.

LAITINEN, L.A. / LAITINEN, A. / HAAHTELA, T.: A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 90 (1992), 32-42.

LANDS, A.M. / ARNOLD, A. / MCAULIFF, J.P. / LUDUENA, P.F. / BRAUN, T.G.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214 (1967), 597-598.

LANGE, K. / GYSLER, A. / BADER, M. / KLEUSER, B. / KORTING, H.C. / SCHÄFER-KORTING, M.: prednicarbate versus conventional topical glucocorticoids: pharmacodynamic characterization in vitro. *Pharmaceutical Research* 14 (1997), 1744-1749.

LANGLEY, M. / CLISSOLD, S.: Brotizolam: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as a hypnotic. *Drugs* 35 (1988), 104-122.

LAPUERTA, P. / CHEN, R.: Outcomes research support of potential blockbuster drugs. *Drug Information Journal* 36 (2002), 919-926.

- LAROCHELLE, P. / DU SOUICH, P. / BOLTE, E. / LELORIER, J. / GOYER, R.: Tixacortol pivalate, a corticosteroid with no systemic glucocorticoid effect after oral, intrarectal, and intranasal application. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33 (1983), 343-350.
- LASSUS, A.: Alclometasone dipropionate cream 0,05% versus clobetasone butyrate cream 0,05%. *International Journal of Dermatology* 23 (1984), 565-566.
- LASSUS, A.: Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0,1% in the treatment of atopic dermatitis in children. *Journal of International Medical Research* 11 (1983), 315-319.
- LAY, G.: Prozeßinnovationen als Schlüssel zu innovativen Produkten: mit neuen Produktionskonzepten in Wachstumsmärkte, 1997.
- LÉAUTÈ-LABRÈZE, C. / DUMAS DE LA ROQUE, E. / HUBICHE, T. / BORALEVI, F. / THAMBO, J.-B. / TAIBE, A.: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 358 (2008), 2649-2651.
- LEDERLE ARZNEIMITTEL: Lederkyn. Sulfamethoxypyridazin – Ein langwirksames Sulfonamid. o.J.
- LEDOCHOWSKI, M. / DIENSTL, F.: Beta-Rezeptoren-Blocker. Therapeutische Richtlinien. Stuttgart 1986.
- LEE, T.H.: „Me-Too“ Products- Friend or Foe? *New England Journal of Medicine* 350 (2004), 211- 212.
- LEFEBVRE, J.: The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology* 63 (2007), 575-582.
- LEGHEAND, J. / CUISINAUD, G. / BERNARD, N. / RIOTTE, M. / SASSARD, J.: Pharmacokinetics of intravenous camazepam in dogs. *Arzneimittelforschung* 32 (1982), 752-756.
- LEGLER, U.F.: Pharmacokinetics of cloprednol in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 26 (1988), 173-175.
- LEGLER, U.F.: Pharmacokinetics of fluocortolone in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 30 (1986), 615-617.
- LEIBSOHN, E. / BAGATELL, F.: Halcinonide in the treatment of corticosteroid responsive dermatoses. *British Journal of Dermatology* 90 (1974), 435-440.
- LEJEUNNE, C. / MUNERA, Y. / HUGUES, F.: Systematic effects of three beta-blocker eyedrops: a comparison in healthy volunteers of beta(1)- and (beta)2-adrenoceptor inhibition. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 25 (1990), 578-583.
- LEMMER, B.: Betarezeptorenblocker. In: SCHWABE, U. / PAFFRATH, D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011, Berlin/Heidelberg 2012, S. 486.*

LEONARDI, A. / PAPA, V. / MILAZZO, G. / SECCHI, A.: Efficacy and safety of desonide phosphate for the treatment of allergic conjunctivitis. *Journal of Cornea and External Disease* 21 (2002), 476.

LEOPOLD, G.: Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8 (1986), 16-20.

LEUBE, H. / HOFFKES, H.: Experience with the new tranquilizer Wy 4036 (lorazepam) in psychiatric-neurologic and internal medicine. *Arzneimittelforschung* 21 (1971), 1098.

LEWIS, L. / CHEETHAM, H.C.: Arsanilic acid. *Organic Syntheses* 1 (1923), 13.

LIEBERMAN, M. / MONTGOMERY, D.: First-mover advantages. *Strategic Management Journal* 9 (1988), 41-58.

LINK, T.: Über die Wirkung der Sulfonamide bei Gonorrhoe. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 182 (1941), 259-286.

LIPINSKI, C.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012), 4-17.

LIPPOLD, B.C. / SCHNEEMANN, H.: The influence of vehicles on the local bioavailability of beta-methasone-17-benzoate from solution- and suspension-type ointments. *International Journal of Pharmaceutics* 22 (1984), 31-32.

LIPWORTH, B.J.: Pharmacokinetics of inhaled drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 42 (1996), 697-705.

LLOYD, N.C. / MORGAN, H.W. / NICHOLSON, B.K. / RONIMUS, R.S.: The composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a century-old debate. *Angewandte Chemie International Edition* 44 (2005), 941-944.

LOCNISKAR, A. / GREENBLATT, D.J. / ZINNY, M.A.: Absolute bioavailability and effect of food and antacid on diazepam absorption from a slow-release preparation. *Journal of Clinical Pharmacology* 24 (1984), 255-263.

LODER, J.S. / GIBSON, J.R. / YAWALKAR, S.J. / WHITE, R.J.: Halobetasol Propionat. In: MAIBACH, H.I. / SURBER, C. (Hrsg.): *Topical Corticosteroids*. Basel 1992, S. 423-434.

LOEW, D. / SCHUSTER, O. / GRAUL, E.H.: Dose-dependent pharmacokinetics of dexamethasone. *European Journal of Clinical Pharmacology* 30 (1986), 225.

LOFTUS, J. / ALLEN, R. / HESP, R. / DAVID, J. / REID, D.M. / WRIGHT, D.J. / GREEN, J.R. / REEVE, J. / ANSELL, B.M. / WOO, P.M.: Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone-sparing effect of deflazacort. *Pediatrics* 88 (1991), 428 – 436.

LOPEDATO, A. / CUTRIGNELLI, A. / TRAPANI, A. / BOGHETICH, G. / DENORA, N. / LAQUINTANA, V. / TRAPANI, G. / LISO, G.: Effects of different cyclodextrins on the morphology, loading and release properties of poly (DL-lactide-co-glycolide)-microparticles containing the hypnotic agent etizolam. *Journal of Microencapsulation* 24 (2007), 214-224.

- LOPPNOW, H.: Die Adsorption von Sulfanilsäure, Sulfanilamid und Sulfaaethylthiodiazol an Plasmaeiweiße und ihr Einfluß auf Verteilungsvorgänge. Diss. Berlin 1955.
- LOUIS, W.J. / DRUMMER, O.H. / TUNG, L.-H.: Actions of dilevalol on adrenoceptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* (1988), S5-S11.
- LOUON, A. / REDDY, V.: Nasal midazolam and ketamine for paediatric sedation during computerised tomography. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38 (1994), 259-261.
- LOUON, A. / REDDY, V.G.: Nasal midazolam and ketamine for paediatric sedation during computerised tomography. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38 (1994), 259-261.
- LU, Z.J. / COMANOR, W.S.: Strategic pricing of new pharmaceuticals. *Review of Economics and Statistics* 80 (1998), 108-118.
- LUGER, T.A. / LOSKE, K.D. / ELSNER, P. / KAPP, A. / KERSCHER, M. / KORTING, H.C. / KRUTMANN, J. / NIEDNER, R. / RÖCKEN, M. / RUZICKA, T. / SCHWARZ, T.: Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2 (2004), 629 - 634.
- LÜLLMANN, H. / MOHR, K. / HEIN, L.: Dosis-Wirkungs-Kurve. In: LÜLLMANN, H. / MOHR, K. / HEIN, L. (Hrsg.) *Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart 2010, S. 17-19.
- LÜLLMANN, H. / MOHR, K. / WEHLING, M.: Antiinfektiöse Wirkstoffe. In: LÜLLMANN, H. / MOHR, K. / WEHLING, M. (Hrsg.) *Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart 2003, S. 412-471.
- LÜLLMANN, H. / MOHR, K. / WEHLING, M.: β -Rezeptoren stimulierende Sympathomimetika (β -Mimetika) In: LÜLLMANN, H. / MOHR, K. / WEHLING, M. (Hrsg.) *Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart 2001, S. 81-82.
- LUND-JOHANSEN, P.: hemodynamic effects of b-blocking compounds possessing vasodilating activity: a review of labetalol, prazidilol and dilevalol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* (1988), S12-S17.
- MAEHLE, A.-H. / PRÜLL, C.-R. / HALLIWELL, R.F.: The emergence of the drug receptor theory. *Nature Reviews Drug Discovery* 1 (2002), 637–641.
- MAEHLE, A.-H.: Historische Grundlagen des Rezeptor-Konzepts in der Pharmakologie. *Gesnerus* 61 (2004), 57–76.
- MAHAJAN, A. / KUMAR, V. / MANSOUR, N.R.N. / BICKLE, Q. / CHIBALE, K.: Meclonazepam analogues as potential new antihelmintic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008), 2333-2336.
- MAK, O. / HÖRRMANN, G. / TIBY, C.: Projektmanagement in der Arzneimittelentwicklung – ein langer Weg zum Weltniveau. In: HERZOG, R. (Hrsg.) *F&E-Management in der Pharma-Industrie*. Aulendorf 199, S. 132-146.
- MALONE, T. / HALEBLIAN, J.K. / PULSEN, B.J. / BURDICK, K.H.: Development and evaluation of ointment and cream vehicles for a new topical steroid, flucolorolone acetonid. *British Journal of Dermatology* 90 (1974), 187-195.

- MANDRIOLI, R. / MERCOLINI, L. / RAGGI, M.A.: Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Current Drug Metabolism* 9 (2008), 827 -844.
- MANSFIELD, P. / HENRY, D. / TONKIN, A.: Single-enantiomer drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 43 (2004), 287-290.
- MARANO, P. / PATTI, F. / NICOLETTI, F.: Controlled study on the anxiolytic activity of a newly-developed benzodiazepine, metaclazepam. *Current Medical Research and Opinion* 11 (1988), 41-44.
- MARINO, E.L. / FERNANDES-LASTRA, C. / GONZALEZ LOPEZ, F. / DOMINQUEZ-GIL, A. / GARCIA SANTALLA, J.L. / VORCA, G. / IZQUIERDO, J.A. / LEDESMA-JIMENO, A.: Parametrization by non-linear regression and bayesian estimation of bentazepam in a multiple dosage regimen in humans. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* (1987), 627-632.
- MARKHAM, A. / BRYSON, H. M.: Deflazacort. *Drugs* 50 (1995), 317-333.
- MARKIDES, C.: Disruptive innovation: In need of better theory. *Journal of Product Innovation Management* 23 (2006), 19-25.
- MARKS, J.H. / WOOD, B.: Topical corticosteroids: a comparison in the treatment of eczema and psoriasis in general practice. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 23 (1973), 226-227.
- MARLOW, H.F.: Xamoterol, a β_1 -adrenoceptor partial agonist: a review of the clinical efficacy in heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 28 (1989), 23S-30S.
- MARSHALL, R.C. / DU VIVIER, A.: the effect on epidermal DNA synthesis of the butyrate esters of clobetasone and clobetasol, and the propionate esters of clobetasol. *British Journal of Dermatology* 98 (1978), 355-359.
- MARTIN, L. / HOPKINS, R. / BLAND, R.: Metabolism of labetalol by animal and men. *British Journal of Clinical Pharmacology* 3 (1976), 695-710.
- MARTINDALE (Hrsg.) *The Extra Pharmacopoeia*. Twenty-third Edition, Volume 1, 1952, S. 210-217.
- MARTINDALE, H. W. / WESTCOTT, W. W. (Hrsg.) *The Extra Pharmacopoeia of Martindale and Westcott*, Eighteenth Edition, Vol. 1, London 1924.
- MARTINELLI, E. / FERRARI, P. / RIPAMONTI, A. / TUAN, G. / PERAZZI, A. / ASSANDRI, A.: Metabolism of deflazacort in the rat, dog and man. *Drug Metabolism & Disposition* (1979), 335-339.
- MARTUCCI, N. / MANNA, V. / AGNOLI, A.: A clinical and neurophysiological evaluation of clotiazepam, a new thienodiazepine derivative. *International Clinical Psychopharmacology* 2 (1987), 121-128.
- MASKELL, P. / DEPAOLI, G. / SEETOHUL, L.N. / POUNDER, D.J.: Phenazepam is currently being misused in the UK. *British Medical Journal* 343 (2011), 343.

- MASKELL, P. / DEPAOLI, G. / SEETOHUL, L.N. / POUNDER, D.J.: Phenazepam: the drug that come in from the cold. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 19 (2012), 122-125.
- MASLOW, A.H.: A theory of human motivation. *Psychological Review* 50 (1943), 370-396.
- MASON, W. / WINER, N.: Pharmacokinetics of oxprenolol in normal subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 20 (1976), 401-412.
- MATSUNAGA, K. / NAKAMURA, K. / UEDA, M.: Intrinsic β -sympathomimetic activity of dilevilol, R,R-isomer of labetalol. *Journal of Pharmacobio-Dynamics* 8 (1985), 785-787.
- MATTILA M. / LARNI, H.M.: Flunitrazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 20 (1980), 353-374.
- MATTILA, M. / SUURINKEROINEN, S. / SAILA, K.: The efficacy and plasma concentrations of flunitrazepam after oral or intramuscular premedication. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 21 (1983), 284-286
- MAURY, M. / BERDEAUX, A. / KHER, A.: Comparative beta-adrenoceptor blocking effect and pharmacokinetics of bucindolol and propranolol in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27 (1985), 649-656.
- MAYER, R.: Recherches sur la chimiotherapie des mycoses et de la tuberculose. *La Revue de Médecine Interne* (1941), 3-19.
- MAYER, U.: „Zur weiteren Anwendung dürfte Grund vorhanden sein“ - Arsen auf dem Weg vom Mordgift zum Leukämie-Therapeutikum. In: FRIEDRICH, C. / MÜLLER-JAHNCKE, W.-D. (Hrsg.) *Arzneimittelkarrieren. Zur wechsellvollen Geschichte ausgewählter Medikamente. Die Vorträge der Pharmaziehistorischen Biennale in Husum vom 25. bis 28. April 2008*, Stuttgart 2009, S. 93-110.
- MAZZUCCONI, M.G. / MALAGNINO, F. / DE LAURENTIS, C. / CRISCUOLO, D.: Deflazacort in thrombocytopenia: A comparison with prednisone. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 18 (1980), 538-542.
- MCGOWANS, W. / DUNDEE, J.W. / CLARKE, R.: Comparison of the subjective effects and plasma concentrations following oral and i.m. administration of flunitrazepam in volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 52 (1980), 447-451.
- MCINNES, G.T. / BUNTING, E.A. / INGS, R.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics following single and repeated nightly administrations of loprozepam, a new benzodiazepine hypnotic. *British Journal of Clinical Pharmacology* 19 (1985), 649-656.
- MCMAHON, L.: Nimetazepam. In: STOLERMAN, P. (Hrsg.) *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin/Heidelberg 2010, S. 899-900.
- MEFFERT, H.: Überblick: Zur Systematisierung von Marketingstrategien. In: MEFFERT, H. (Hrsg.): *Marketing-Management*. Wiesbaden 1994. S. 109-125.
- MEHNERT, W.: Zur Frage der Bioäquivalenz wirkstoffidentischer Externa. *Pharmazeutische Zeitung* 144 (1999), 1177-1182.

- MEHVAR, R. / BROCKS, D.: Stereospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-adrenergic blocker in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 4 (2001), 185-200.
- MEIER, M.: Der Innovations-Prozess. In: *Product innovation. Vorlesungsvorbereitende Materialien der ETH Zürich WS 2005/2006.*
- MELANDER, A. / STENBERG, P. / LIEDHOLM, H. / SCHERSTEN, B. / WAHLIN-BOLL, E.: Food-induced reduction in bioavailability of atenolol. *European Journal of Clinical Pharmacology* 16 (1979) 327-330,
- MENDEL, A. / FRIEDRICH, C.: Antiarrhythmika – eine junge Arzneistoffklasse mit alten Wurzeln. *Pharmakon* 4 (2013), 299-306.
- MENDELS, J. / WASSERMAN, T.W. / MICHALS, T.J. / FINE, E.W.: Halazepam in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 46 (1985), 172-174.
- MENDELS, J.: Evaluation of the safety and efficacy of quazepam for the treatment of insomnia in psychiatric outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* 55 (1994), 60-65.
- MENNINI, T. / BARONE, D. / GOBBI, M.: In vivo interaction of premarazepam with benzodiazepine receptors: relation to its pharmacological effects. *Psychopharmacology* 86 (1985), 464-467.
- MENSING, H. / KORSUKEWITZ, G. / YAWALGAR, S.: A double-blind, multicenter comparison between 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% betamethasone dipropionate ointment in chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 25 (1991), 1149-1152.
- MEYER, J. / BREITHARDT, G. / ERBEL, R. / ERDMANN, E. / GOHLKE, H. / HANRATH, P. / SONNTAG, F. / STEINBECK, G.: *Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris, Düsseldorf 1998.*
- MEYER, U.: Zur Geschichte der Antihypertonika. *Pharmakon* 5 (2013), 378.
- MIETZSCH, F. / BEHNISCH, R.: Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfonverbindungen. In: *Monographien zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“ 2. Auflage, Weinheim/Bergstraße 1995.*
- MIETZSCH, F.: Chemie und wirtschaftliche Bedeutung der Sulfonamide. In: MIETZSCH, F. / DOMAGK, G. (Hrsg.) *Arbeitsgemeinschaft für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Heft 31, Köln/Opladen 1953.*
- MITSUSHIMA, T. / UEKI, S.: Abstract. Psychopharmacological effects of flutazolam. *Folia Pharmacologica Japonica* 74 (1978), 959-979.
- MIZUKI, Y. / KUWAHARA, H. / ISOZAKI, H. / TANAKA, M. / INANAGA, K.: Effects of ethyl loflazepate (CM 6912) on sleep in normal humans. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 10 (1988), 401-406.
- MOERCHEL, J.: Antihypertensiva aus der Retorte. Drei Dekaden antihypertensiver Therapie. GOERKE, H. / HOLZGREVE, H. / MOERCHEL, J. (Hrsg.): *Drei Jahrzehnte medikamentöse Hochdrucktherapie. Vom Reserpin zum Beta-Blocker, München 1983, S. 21-40.*

MÖLLMANN, H. / HOCHHAUS, G. / ROHATAGI, S. / BARTH, J. / DERENDORF, H.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of deflazacort in comparison to methylprednisolone and prednisolone. *Pharmaceutical Research* 12 (1995), 1096 -1100.

MÖLLMANN, H. / HOCHHAUS, G. / ROHATAGI, S. / BARTH, J. / DERENDORF, H. / KRIEG, M. / WEISSER, H. / MÖLLMANN, A.C.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cloprednol. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 34 (1996), 1-5.

MÖLLMANN, H. / WAGNER, M. / MEIBOHM, B. / HOCHHAUS, G. / BARTH, J. / STÖCKMANN, R. / KRIEG, M. / WEISSER, H. / FALCOZ, C. / DERENDORF, H.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration. *European Journal of Clinical Pharmacology* 53 (1998), 459-467.

MOLZ, K.-H. / GIELSDORF, W. / RASPER, J. / JAEGER, H. / HAUSLEITER, H.J. / ACHTERT, G. / PHILIPP, P.: Comparison of the pharmacokinetic profile of metaclazepam in old and young volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 29 (1985), 247-249.

MOORE, P.F. / CONSTANTINE, J.W. / BARTH, W.E.: Pirbuterol, a selective beta2 adrenergic bronchodilator. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 207 (1978), 410-418.

MOOSMANN, B. / BISEL, P. / AUWÄRTER, V.: Characterization of the designer benzodiazepine diclazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics. *Drug Testing and Analysis* 6 (2014), 757-763.

MOOSMANN, B. / HUPPERTZ, L.A. / HUTTER, M. / BUCHWALD, A. / FERLAINO, S. / AUWÄRTER, V.: Detection and identification of the designer benzodiazepine flubromazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetic. *Journal of Mass Spectrometry* 48 (2013), 1150-1159.

MOOSMANN, B. / HUTTER, M. / HUPPERTZ, L.M. / FERLAINO, S. / REDLINGSHÖFER, L. / AUWÄRTER, V.: Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine. *Forensic Toxicology* 31 (2013), 263-271.

MOOSMANN, B. / KING, L. / AUWÄRTER, V.: Designer benzodiazepines: a new challenge. *World Psychiatry* 14 (2015), 248.

MORINO, A. / NAKAMURA, A. / NAKANISHI, K. / TATEWAKI, N. / SUGIYAMA, M.: Species differences in the disposition and metabolism of camazepam. *Xenobiotica* 15 (1985), 1033-1043.

MORINO, A. / SUGIYAMA, M.: Relation between time courses of pharmacological effects and of plasma levels of camazepam and its active metabolites in rats. *Journal of Pharmacobiodynamics* 8 (1985), 597-606.

MORRISON, R. / SINGHVI, S. / CREASEY, W.: Dose proportionality of nadolol pharmacokinetics after intravenous administration to healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 33 (1988), 625-628.

MROSZCZAK, E. J. / RUNKEL, R. / STRAND, L. J. / TOMLINSON, R. V. / FRATIS, A. / SEGRE, E.: Cloprednol bioavailability in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 67 (1978), 920-923.

- MÜHL, H. / PFEILSCHIFTER, J.: Geschichte der Glucocorticoide: Ein kurzer Abriss. Pharmazie in unserer Zeit 32 (2003), 284-287.
- MÜLLER-JAHNCKE, W.-D. / FRIEDRICH, C. / MEYER, U.: (Hrsg.) Arzneimittelgeschichte. 2. Aufl., Stuttgart 2005.
- MÜLLER-WIELAND, D.: Schilddrüsenfunktionsstörungen. In: WEHLING M. (Hrsg.) Klinische Pharmakologie. Stuttgart 2005, 307-312.
- MÜLLER, E.: Benzodiazepine receptor interactions of arfendazam, a novel 1,5-benzodiazepine. Pharmacopsychiatry 18 (1985), 10-11.
- MÜLLER, W. / GÖRRES, D.: Innovationsstrategien – Konzeption und Best Marketing. Reihe Forschungspapier. Band 19. Dortmund 2009.
- MÜLLER, W.-D.: Dosis-Wirkungsbeziehungen der neuen beta-adrenolytischen Substanz Bunitolol. Diss. med. Münster 1973.
- MÜLLER, W.E. / GROH, B. / BUB, O. / HOFMANN, H.P. / KREISKOTT, H.: In vitro and in vivo studies of the mechanism of action of arfendazepam, a novel 1,5-Benzodiazepine. Pharmacopsychiatry 19 (1986), 314-315.
- MÜLLER, W.E. / GROH, B. / BUB, O.: In vitro and in vivo studies of the mechanism of action of arfendazam, a novel 1,5-benzodiazepine. Pharmacopsychiatry 10 (1986), 314-315.
- MÜLLER, W.E.: Partial agonists of the benzodiazepine receptor. In: MÜLLER, W.E. (Hrsg.): The Benzodiazepine Receptor: Drug acceptor only or a physiologically relevant part of our central nervous system? 1987, S. 48-49.
- MÜNNICH, F.: Arzneimittelinnovationen aus dem Blickwinkel der pharmazeutischen Industrie. In: ALBRING, M. / WILLE, E. (Hrsg.) Innovationen in der Arzneimitteltherapie. Definition, medizinische Umsetzung und Finanzierung. Allokation im Marktwirtschaftlichen System, Frankfurt am Main 1997, S. 77-86.
- MÜNNICH, F.: Innovatorischer Wettbewerb auf dem Arzneimittelmarkt. In: KLAUBER, J. / SCHRÖDER, H. / SELKE, G.W. (Hrsg.): Innovationen im Arzneimittelmarkt, Berlin / Heidelberg / New York 2000, S. 107-129.
- MURAMATSU, M. / TANAKA, M. / OTOMO, S. / AIHARA, H. / KURIYAMA, K.: Characteristics of binding of a new anti-inflammatory glucocorticoid, hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate (HBP), to glucocorticoid receptors of rat liver. Japanese Journal of Pharmacology 37 (1985), 143-150.
- MURRAY, A. / BELLVILLE, J.W. / COMER, W. / DANIELSON, L.: Respiratory effects of quazepam and pentobarbital. Journal of Clinical Pharmacology 27 (1987), 310-313.
- MUTSCHER, E.: Analog-Präparate – entbehrlich oder (auch) therapeutischer Fortschritt? Vortrag am 10. Februar 2004, Frankfurt am Main.
- MUTSCHLER, E. / GEISLINGER, G. / KROEMER, H.K. / MENZEL, S. / RUTH, P (Hrsg.) Arzneimittelwirkungen. 10. Auflage Stuttgart 2013.

- MÜTZEL, VW.: Pharmacokinetics and biotransformation of diflucortolon valerate in man. *Arzneimittelforschung* 26 (1976), 1487.
- N.N.: Clobazam in the treatment of refractory epilepsy: the Canadian experience. A retrospective study. *Epilepsia* 32 (1991), 407-416.
- N.N. : Hinter die Werbung schauen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 145 (2005), 6096-6097.
- N.N.: Effect of metoprolol Cr/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 9169 (1999), 2001-2007.
- N.N.: Hinter die Werbung schauen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 145 (2005), 6096-6097.
- N.N.: Silver arsphenamine. *California State Journal of Medicine* 19 (1921), 304-305.
- N.N.: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 9146 (1999), 9-13.
- N.N.: Zwischenbilanz – 180 neue Humanarzneistoffe im Rückblick. *Arznei-Telegramm* 4 (1993), 38.
- NAIR, B.K.H. / NAIR, C.H.K.: clinical evaluation of desoximetasone in treatment of dermatoses and psoriasis. *International Journal of Dermatology* 14 (1975), 277-279.
- NAKATSUKA, I. / SHIMIZU, H. / ASAMI, Y. / KATOH, T. / HIROSE, A. / YOSHITAKE, A.: Benzodiazepines and their metabolites: relationship between binding affinity to the benzodiazepine receptor and pharmacological activity. *Life Sciences* 36 (1985), 113-119.
- NAM, C. / TATUM, C.: Strategies for technology push: lessons from construction innovations. *Journal of Construction Engineering and Management* 118 (1992), 507-524.
- NATHAN, R.A. / BRONSKY, E.A. / FIREMAN, P. / GROSSMAN, J. / LAFORCE, C.F. / LEMANSKE, R.F. / PEARLMAN, D.S. / RATNER, P.H. / ROGENES, P.R.: Once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray is an effective treatment for seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy* 67 (1991), 332-338.
- NATHAN, R.A. / NAYAK, A.S. / GRAFT, D.F. / LAWRENCE, M. / PICONE, F.J. / AHMED, T. / WOLFE, J. / VANDERWALKER, M.L. / NOLOP, K.B. / HARRISON, J.E.: Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 86 (2001), 203-201.
- NATHAN: Das Verhalten des Blutbildes bei toxischen Exanthenen nach Quecksilber und Salvarsan und seine allgemeinpathologische Bedeutung. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 138 (1922), 246-251.
- NATIONALE VERSORGUNGSLEITLINIE. Chronische KHK. Langfassung 2016.
- NAVE, R. / BETHKE, T.D. / VAN MARLE, S.P. / ZECH, K.: Pharmacokinetics of [14C]Ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects. *Clinical Pharmacokinetics* 43 (2012), 479-486.
- NAYAK, S. / ACHARJA, B.: Deflazacort versus other glucocorticoids: a comparison. *Indian Journal of Dermatology* 53 (2008), 167-170.

NAYLOR, S. / KAUPPI, D.M. / SCHONFELD, J.M.: Therapeutic drug repurposing, repositioning and Rescue. *Drug Discovery* (2015), 57 - 72.

NEUBERT, D.: Medizinisch-pharmakologische Anforderungen an Arzneimittelinnovationen: Zusammenfassung Arbeitsgruppe 1 In: ALBRING, M. / WILLE, E. (Hrsg.): Innovationen in der Arzneimitteltherapie. Definition, medizinische Umsetzung und Finanzierung. Allokation im Marktwirtschaftlichen System, Frankfurt am Main 1997, S. 85-102.

NEUGEBAUER, G. / AKPAN, W. / KAUFMANN, B. / REIFF, K.: stereoselective disposition of carvedilol in man after intravenous and oral administration of the racemic compound. *European Journal of Clinical Pharmacology* 38 (1990), S108-S111.

NEUGEBAUER, G. / AKPAN, W. / VON MOLLENDORFF, E.: Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 10 (1987), 95-88.

NEWELL-PRICE, J. / WHITEMAN, M. / ROSTAMI-HODJEGAN, A. / DARZY, K. / SHALET, S. / TUCKER, G.T. / ROSS, R.J.: Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. *Clinical Endocrinology* 68 (2008), 130-135.

NEWMAN, S.P. / BROWN, J. / STEED, K.P. / READER, S.J. / KLADDERS, H.: Lung disposition of genoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without space devices. *Chest Journal* 113 (1998), 957-963.

NICHOLSON, A.: Hypnotics: their place in therapeutics. *Drugs* 31 (1986), 164-176.

NICHOLSON, A.N. / STONE, B.M. / CLARKE, C.H.: Effect of the 1,5-benzodiazepines, clobazam and triflubazam, on sleep in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 4 (1977), 567-572.

NICHOLSON, A.N. / STONE, B.M. / CLARKE, C.H.: effect of the 1,5-benzodiazepines, clobazam and triflubazam on sleep in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 4 (1977), 567-572.

NICHOLSON, A.N. / WRIGHT, C.M.: Activity of fosazepam, a soluble analogue of diazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology* 4 (1977), 494-496.

NIEDNER, R.: Glukokortikosteroide in der Dermatologie. *Deutsches Ärzteblatt* 93 (1996), 2868-2872.

NISAN CENTER EUROPE GMBH: Nissan. Wien, 29.07.2014, letzter Zugriff 29.07.2014, URL: <http://www.nissan.at/AT/de/vehicle/electric-vehicles/leaf/discover/main-features.html>

NOBLE, S. / GOA, K.L.: Loteprednol etabonate. Clinical potential in the management of ocular inflammation. *BioDrugs* 10 (1998), 329-339.

NOISI, J.: Innovation and development through imitation (in praise of imitation). Meeting of the International Schumpeter Society, Australia 2012.

NORTHEY, E.: The sulfonamides and allied compounds. New York, 1948.

NUSSER, W.R.: Experimentelle Untersuchungen zur Wechselwirkung von Alkohol und Dikalium-Chlorazepat (Tranxilium^R) im Hinblick auf die psychophysische Leistungsfähigkeit. Diss. med. Tübingen 1980.

O'BOYLE, C. / LAMBE, R. / DARRAGH, A.: Central effects in man of the novel schistosomicidal benzodiazepine meclonazepam. *European Journal of Clinical Pharmacology* 29 (1985), 105-108.

OCHS, H.R. / GREENBLATT, D.J. / KNUCHEL, M.: Effect of cirrhosis and renal failure on the kinetics of clonazepam. *European Journal of Clinical Pharmacology* 30 (1986), 89-92.

OCHS, H.R. / GREENBLATT, D.J. / VERBURG-OCHS, B. / LOCNISKAR, A.: Comparative single-dose kinetics of oxazolam, prazepam, and clonazepam: three precursors of desmethyldiazepam. *Journal of Clinical Pharmacology* 24 (1984), 446-451.

OEHLISCHLÄGER, H. / ELLAITHY, M.M. / VOLKE, J.: Mechanismus der polarographischen Reduktion des Tranquilizers Urdiazepam. *Archiv der Pharmazie* 321 (1988), 69-72.

OEHLISCHLÄGER, H. / KUREK, E. / SENGÜN, F.I. / VOLKE, J.: Polarographische Gehaltsbestimmung des Chlordiazepoxids (Librium^R) in seinen Arzneiformen. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie* 282 (1976), 123-128.

OEHLISCHLÄGER, H. / MARTIENSSEN, D. / BELAL, F.: Ringverengung von 1,4-Benzodiazepinen zu 3,4-Dihydrochinazolinen bei präparativer Elektrolyse (Beispiel 5: Cyprazepam). *Archiv der Pharmazie* 325 (1992), 503.

OEHLISCHLÄGER, H.: Pharmakokinetik alter und neuer Benzodiazepine. In: HIPPIUS, H. / ENGEL, R.R. / LAAKMANN, G. (Hrsg.) *Benzodiazepine. Rückblick und Ausblick.* Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo 1986, S.19- 30.

OELKERS, H.-A. / WANOWIUS, E.: Giftigkeitssteigerung von Arzneimitteln durch Sulfonamide. *Klinische Wochenschrift* 21 (1942), 752-753.

OGISO, T. / ITO, Y. / IWAKI, M. / ATAGO, H. / TANAKA, C. / MANIWA, N. / ISHIDA, S.: Percutaneous absorption of dexamethasone acetate and palmitate, and the plasma concentration. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 35 (1987), 4263-4270.

OGRODOWCZYK, M. / MARCINIEC, B.: Comparative analysis of selected β -blockers. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 70 (2013), 779-786.

OLIVEIRA-SILVA, D. / OLIVEIRA, C.H. / MENDES, G.D. / GALVINAS, P.A. / BARRIENTOS-ASTIGARRAGA, R.E. / DENUCCI, G.: Quantification of chlordesmethyldiazepam by liquid chromatography-tandem mass spectroscopy: application to a clonazepam bioequivalence study. *Biomedical Chromatography* 23 (2009), 1266-1275.

OLIVIERI, D. / CHETTA, A. / DEL DONNO, M. / BERTORELLI, G. / CASALINI, A. / PESCI, A. / TESTI, R. / FORESI, A.: Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155 (1997), 1864-1871.

OLSEN, E.A. / CORNELL, R.C.: Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology* 15 (1986), 246-255.

- OLSSON, G.: Klinische Relevanz der Pharmakokinetik für die Pharmakodynamik von β -Blockern. In: DOMINIAK, P. / HJALMARSON, A. / KENDALL, M.J. / KÜBLER, W. / OLSSON, G.: Betablocker. Im Mittelpunkt der Forschung. Berlin/Heidelberg 1997, S.36-45.
- OLTMANN, G.: Beta-Rezeptorenblockade aus klinischer Sicht. Erfahrungen mit Talinolol (Cordanum^R) – klinische Anwendung, Interaktionen, Nebenwirkungen und Intoxikationen. Diss. med. Erfurt 1984.
- OMVIK, P. / LUND-JOHANSEN, P. / HAUGLAND, H.: modest antihypertensive effect of epanolol, a β_1 -selektive receptor blocker with β_1 agonist activity: an acute and long-term hemodynamic study at rest and during exercise and double crossover comparison with atenolol and ambulatory blood pressure. Cardiovascular Drugs and Therapy 7 (1993), 125-132.
- ONRUST, S.V. / LAMB, H.M.: Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. Drugs 56 (1998), 725-745.
- ORENSTEIN A.J.: Atebrin in the treatment of severe malaria. British Journal of Medicine and Medical Research 2 (1932), 8-10.
- ORGEL, H.A. / MELTZER, E.O. / BIEMAN, C.W. / BRONSKY, E. / CONNELL, J.T. / LIEBERMAN, P.L. / NATHAN, R. / PEARLMAN, D.S. / PENCE, H.L. / SLAVIN, R.G.: Intranasal flucortin butyl in patients with perennial rhinitis: a 12-month efficacy and safety study including nasal biopsy. Journal of Allergy and Clinical Immunology 88 (1991), 257-264.
- ORMOD, D. / SPENCER, C.M.: Levosalbutamol. BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy 11 (1999), 431-438.
- ORNAGHI, C.: Mergers and innovation in big pharma. International Journal of Industrial Organization 27 (2009), 70-79.
- ORTEGA, E. / RODRIGUEZ, C. / STRAND, J. / BESSLER, S. / SEGRE, E.: Metabolic effects of cloprednol – a new systemic corticosteroid. Journal of Clinical Pharmacology 16 (1976), 122-128.
- OSTWALD, D. / ZUBRYCKI, K. / KNIPPEL, J.: The economic footprint of the pharmaceutical industry. Regional breakdown and differentiation between originators and generics. Darmstadt / Berlin 2015.
- OTTO, GEORG (Hrsg.): GEHES Codex der pharmazeutischen Spezialpräparate mit Angaben über Zusammensetzung, Indikationen, Zubereitungsformen und Hersteller, VIII. Auflage, Stuttgart/München 1953, S. 718-719.
- PACIFICI, G.M. / PLACIDI, G.F. / FORNARO, P. / GOMENI, R.: Pinazepam: a precursor of N-Desmethyldiazepam. European Journal of Clinical Pharmacology 22 (1982), 225-228.
- PACIFICI, G.M. / PLACIDI, G.F. / FORNARO, P.: Pharmacokinetics of pinazepam in healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology & Research 3 (1983), 331-337.
- PACIFICI, G.M. / PLACIDI, G.F. / PLACIDI, G.F.: Pinazepam: a precursor of N-desmethyldiazepam. European Journal of Clinical Pharmacology 22 (1982), 225-228

- PADEISKAJA, E.N. / POLUKHINA, L.M.: Sulfalen. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 11 (1977), 139-143.
- PAFFRATH, V.: Die Bedeutung der Beta-1-Selektivität bei der Migräne. In: LOHMANN, F.W. (Hrsg.) *Die Bedeutung der Beta-1-Selektivität in Klinik und Praxis*, Berlin/New York, 1987, S. 9-30.
- PAGET, G.A.: Carcinogenic action of pronethalol. *British Medical Journal* 5367 (1963), 1266-1267.
- PAGGIARO, P.L. / DAHLE, R. / BAKRAN, I. / FRITH, L. / HOLLINGWORTH, K. / EFTHIMIOU, J.: Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 351 (1998), 773-780.
- PAKES, G.E. / KAMM, A.R.: Topical alcoletasone dipropionat. In: MAIBACH, H.I. / SURBER, C. (Hrsg.): *Topical Corticosteroids*. Basel 1992, S. 269-285.
- PAKES, G.E.: Triazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with insomnia. *Drugs* 22 (1981), 81-110.
- PAKKANEN, A. / KANTO, J.: Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 26 (1982), 143-146.
- PALMQVIST, M. / PERSSON, G. / LAZER, L. / ROSENBORG, J. / LARSSON, P. / LOTVALL, J.: Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *European Respiratory Journal* 10 (1997), 2484-2489.
- PECKNOLD, J.C.: A controlled comparative study of halazepam in anxiety. *Current Therapeutic Research* 32 (1982), 895-905.
- PEDREIRA, V. / BLANCO, J. / RODRIGUEZ, M.V. / FERNANDEZ HIERRO, J. / ORTEGA DE JUANA, I. / ACUNA GALLEGU, M. / PARADA, S. / GARCIA DE LA VILLA, J. / OTERO, F.J. / ARMENTEROS, S. / GARRIDO, J. / VELASCO, J.: A comparison of betazepam versus ketazolam in anxiety disorders diagnosed according to DSM –III-R. *Current Therapeutic Research* 55 (1994), 348-355.
- PELZER, H.: Arzneistoffmetabolismus (Biotransformation). In: PELZER, H. (Hrsg.) *Pharmakokinetik und Arzneistoffmetabolismus*. Darmstadt 1981, S. 64-97.
- PENG, G.W.: Assay of adinazolam in plasma by liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 73 (1984), 1173-1175.
- PERMANAND, G.: *EU pharmaceutical regulations: The politics of policy-marketing*, New York 2006.
- PERUTZ, A.: *Die Pharmakologie der Haut. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten* 5. Band, 1. Teil, Berlin 1930.
- PETERSEN, E.: Puerperalsepsis. In: FRIESE, K. / MYLONOS, I. / SCHULZE, A. (Hrsg.) *Infektions-erkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*. Berlin / Heidelberg 2013, S.635-642.

PFEIFFER, D.: Weiterentwicklung bewährter Arzneistoffe: Erfolgreicher Einsatz eines Beta-blockers in neuer Indikation bei Kindern. Vortrag während der 4. Jahrestagung des House of Pharma & Healthcare. Workshop 8. Frankfurt am Main im September 2015.

PHILIPS GMBH MARKET: Philips. Hamburg, 29.03.2015, letzter Zugriff 29.03.2015, URL: <http://www.innovationandyou.philips.com>.

PHILLIPS, B.A. / SANEN, F.J. / LEELING, J.L. / HAMMES, T.L. / HARTNAGEL, R.E. / SANCILIO, L.F. / LORENZETTI, O.J. / KRAUS, P.J.: The physical, animal and human pharmacologic, and toxicologic properties of desonide, a new, topically active, antiinflammatory steroid. *Toxicology and Applied Pharmacology* 20 (1971), 522-537.

PIÉRARD, G.E.: Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid), a thirty-year ongoing innovative drug. *Revue Médicale de Liège* 61 (2006), 128-130.

PIETERS, T. / SNELDERS, S.: From king kong pills to mother's little helpers – career cycles of two families of pschotropic drugs: the barbiturated and benzodiazepines. *Canadian Bulletin of Medical History* 24 (2007), 93- 112.

PONEC, M. / KEMPENAAR, J. / SHROOT, B. / CARON, J.-C.: Glucocorticoids: Binding affinity and lipophilicity. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 75 (1986), 973-975.

POOLE-WILSON, P.A. / SWEDBERG, K. / CLELAND, J. / DI LENARDA, A. / HANRATH, P. / KOMAJDA, M. / LUBSEN, J. / LUTIGER, B. / METRA, M. / REMME, W.J. / TORP-PEDERSEN, C. / SCHERHAG, A. / SKENE, A.: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol euopean trial (COMET): a randomised controlled trial. *Lancet* 362 (2003), 7-13.

PORATH, E.: Studien über Prontosil. Diss. med. Königsberg, 1937.

PORTELLA, M.J.: Pindolol augmentation enhances response outcomes in first depressive period. *European Neuropsychopharmacology* 19 (2009), 516-519.

PRAKASH, A. / BENFIELD, P.: Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 55 (1998), 145-163.

PRATHER, I.D. / BROWN, D.E. / NORTH, P. / WILSON, J.R.: Clenbuterol: a substitute for anabolic steroids? *Official Journal of the American College of Sports Medicine* (1995), 1118-1121.

PRICHARD, B.N.C.: Beta-blockade therapy and cardiovascular disease. Past, present and future. *Postgraduate Medicine* 29 (1988), 8-18.

PRICHARD, B.N.C.: Hypotensive action in pronethanol. *British Medical Journal* 5392 (1964), 1227-1228.

PRO GENERIKA E.V.: Generika in Deutschland. Marktdaten Pro Generika, 2015.

PYM, L.J. / COOK, S.M. / ROSAHL, T. / MCKERMAN, R.M. / ATACK, J.R.: selective labelling of diazepam-insensitive GABAA receptors in vivo using 3H-Ro 14-4513. *British Journal of Pharmacology* 146 (2005), 817-825.

- QUIRKE, V.: Putting theory into practice: James Black, receptor theory and the development of the beta-blockers at ICI, 1958-1978. *Medical History* 50 (2006), 69-92.
- RAAFLAUB, J. / SPEISER-COUROISIER J.: Pharmacokinetics of bromazepam in men. *Arzneimittelforschung* 24 (1974), 1841-1844.
- RAHEEM, A.A. / KELL, P.: Patient preference and satisfaction in erectile dysfunction therapy: a comparison of the three phosphodiesterase-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. *Patient Preference and Adherence* 3 (2009), 99-104.
- RAITH, L. / KARL, H.J.: Biologische Halbwertszeit, Abbau und Ausscheidung von 16-Methylprednisolon. *Klinische Wochenschrift* 44 (1966), 298.
- RAJU, T.N.: The Nobel chronicles. 1988: James Whyte Black (b 1924), Gertrude Elion (1918-99), and George H Hitchings (1905-98). *Lancet* 355 (2000), 1022.
- RATCLIFF, A. / INDALO, A. / BRADSHAW, E.: Premedication with temazepam in minor surgery. *Anaesthesia* 44 (1989), 812-815.
- RATNER, P.H. / WINGERTZAHN, M.A. / VAN BAVEL, J.H. / HAMPEL, F. / DARKEN, P.F. / SHAH, T.: efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118 (2006) 1142-1148.
- REEVES, P. / MCAINSH, J. / MCINTOSH, D. / WINDROW, M.: Metabolism of atenolol in man. *Xenobiotica* 8 (1978), 313-320.
- RÉGNIER, S.: What is the value of 'me-too'-drugs? *Health Care Management Science* 16 (2013), 300-313.
- REISERT, P.M.: Klinische Erfahrungen mit einem 16-Methylen-Prednisolon. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 68 (1962), 304-310.
- RESTORFF VON, H.: Versuche über die Toxizität einiger Sulfonamid-Derivate. In: *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 200 (1942), 195-202.
- REVES, J.G. / FRAGEN, R.J. / VINIK, H.R.: Midazolam: Pharmacology and use. *Anesthesiology* 62 (1985), 310-324.
- REY, E. / DELAUNEY, L. / PONS, G.: Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *European Journal of Clinical Pharmacology* 41 (1991), 355-357.
- REYNOLDS, J.: Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31 Edition, London 1996, S.129-169.
- RHEINGOLD, A.L. / SULLIVAN, P.J.: Crystal and molecular structure of hexaphenylcyclohexarsine, cyclo-(AsPh)₆. *Organometallics* 2 (1983), 327-331
- RICHTER, J. / KAHRILAS, P.J. / JOHANSON, J. / MATON, P. / BREITER, JR. / HWANG, C. / MARINO, V. / HAMELIN, B. / LEVINE, J.G.: Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology* 96 (2011), 656-665.

- RICKELS, K. / CASE, W.G. / CHUNG, H. / DOWNING, R.W. / VLAHOVICH, J.: Diazepam and halazepam in anxiety: Some prognostic indicators. *International Pharmacopsychiatry* 13 (1978), 118.
- RICKELS, K. / CSANALOSI, I. / GREISMAN, P.: Ketazolam and diazepam in anxiety: a controlled study. *Journal of Clinical Pharmacology* 20 (1980), 676-680.
- RICKELS, K. / DOWNING, R. / SCHWEIZER, E. / HASSMAN, H.: Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 11 (1993), 884-895.
- RICKELS, K. / SABLOSKY, L. / SILVERMAN, H. / CASE, W.G. / RIAL, W. / MIRMAN, M. / GOTTLIEB, S.: Prazepam in anxiety: a controlled clinical trial. *Comprehensive Psychiatry* 18 (1977), 239-249.
- RICKELS, K.: The clinical use of hypnotics: indications for use and the need for a variety of hypnotics. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.* 332 (1986), 132.
- RIEDEL, H.: Zur Biologie des 2,4-Diaminoazobenzols. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 195 (1940), 194-198.
- RIEDER, J.: Methoden zur Bestimmung von Nitrazepam und seinen Hauptmetaboliten in biologischen Proben und Ergebnissen von Versuchen über die Pharmakokinetik der Substanz bei Mensch und Ratte. *Arzneimittelforschung* 15 (1965), 1134-1148.
- RIEDER, J.: Plasma levels and derived pharmacokinetic characteristics of unchanged nitrazepam in man. *Arzneimittelforschung* 23 (1973), 212-218.
- RIEDL, A.: Der Nachweis der Beta-Rezeptorenblocker Metipranolol, Metoprolol, Nifenalol, Oxprenolol und Toliprolol in der forensisch-toxikologischen Praxis. *Diss. med. dent. München* 1981.
- RIETHMILLER, S.: From atoxyl to salvarsan: Searching for the magic bullet. *Chemotherapy* 51 (2005), 234- 242.
- RISBERG, A.-M. / HENRICSSON, S. / INGVAR, D.H.: Evaluation of the effect of fosazepam (a new benzodiazepine), nitrazepam and placebo on sleep patterns in normal subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* 12 (1977), 105.
- RIZZELLO, F. / GIONCHETTI, P. / D'ARIENZO, A. / MANGUSO, F. / DI MATTEO, G. / ANNESE, V. / VALPIANI, D. / CASETTI, T. / ADAMO, S. / PRADA, A. / CASTIGLIONE, G.N. / VAROLI, G. / CAMPIERI, M.: Oral beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 16 (2002), 1109-1116.
- ROBIN, A. / CURRY, S. / WHELPTON, R.: Clinical and biochemical comparison of clorazepate and diazepam. *Psychological Medicine* 4 (1974), 388-392.
- ROBINSON, T. / CHIANG, J.: Product development strategies for established market pioneers, early followers, and late entrants. *Strategic Management Journal* 23 (2002), 855-866.
- ROBINSON, W. / KALYANARAM, G. / URBAN, G.: First-mover advantages from pioneering new markets: a survey of empirical evidence. *Review of Industrial Organization* 9 (1994), 1-23.

- ROGERS, W.K. / MCDOWELL, T.S.: Remimazolam, a short-acting GABA(A) receptor agonist for intravenous sedation and/or anesthesia in day-case surgical and non-surgical procedures. *IDrugs: The Investigational Drugs Journal* 13 (2010), 929-937.
- ROHATAGI, S. / TÄUBER, U. / RICHTER, K. / DERENDORF, H.: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling of cortisol suppression after oral administration of flucortolone. *Journal of Clinical Pharmacology* 36 (1996), 311-314.
- ROST, G.: *Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, 2. Auflage, Berlin 1926, S. 140-142.
- ROTHERMUNDT, M.: Über die Bedeutung und Bewährung der staatlichen Salvarsanprüfung. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 124 (1942), 366-400.
- ROTHSCHILD, M.: Tadeus Reichstein. 20 July 1897 – 1 August 1996. *Biographical Memoirs of fellows of the royal society* 45 (1999), 449-450.
- ROUX, A. / AUBERT, P. / GUEDON, J.: Pharmacokinetics of acebutolol in patients with all grades of renal failure. *European Journal of Clinical Pharmacology* 17 (1980), 339.
- RUPP, W. / BADIAN, M. / CHRIST, O. / HAJDU, P. / KULKARNI, R.D. / TAEUBER, K. / UIHLEIN, M. / BENDER, R. / VANDERBEKE, O.: Pharmacokinetics of single and multiple doses of clobazam in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology* 7 (1979), 51S-57S.
- RUß, V.: Haut in Bedrängnis. *Pharmazeutische Zeitung* 161 (2016), 1002-1007.
- RUTGEERTS, P. / LÖFBERG, R. / MALCHOW, H. / LAMERS, C. / OLAISON, G. / JEWELL, D. / DANIELSSON, A. / GOEBELL, H. / OSTERGAARD THOMSEN, O. / LORENZ-MEYER, H. / HODGSON, H. / PERSSON, T. / SEIDEGARD, C.: A comparison of budesonide with prednisolone for active crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 331 (1994), 842-845.
- RYAN, J.: Clinical pharmacology of acebutolol. *American Heart Journal* 109 (1985), 1131-1136.
- RYRFELDT, A. / ANDERSSON, P. / EDSBÄCKER, S. / TÖNNESSON, M. / DAVIES, D. / PAUWELS, R.: Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *European Journal of Respiratory Diseases* 122 (1982), 86-95.
- SAARI, T.I. / UUSI-OUKARI, M. / AHONEN, J. / OLKKOLA, K.T.: Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacological Reviews* 63 (2011), 243-267.
- SAKAI, Y. / NAMIMA, M.: Inhibitory effect on ³H-Diazepam binding and potentiating action on GABA of ethyl lofazepate, a new minor tranquilizer. *Japanese Journal of Pharmacology* 37 (1985), 373-379.
- SALETU, B. / KINDSHOFER, G. / ANDERER, P. / GRÜNBERGER, J.: Short-term sleep laboratory studies with cinolazepam in situational insomnia induced by traffic noise. *International Journal of Pharmacology Research* 7 (1987), 407-418.

- SALETU, M. / SALETU, B. / GRÜNBERGER, J. / MADER, R. / KAROBATH, M.: Clinical symptomatology and computer analyzed EEG before, during and after anxiolytic therapy of alcohol withdrawal patients. *Neuropsychobiology* 9 (1983), 119-134.
- SAMS-DODD, F.: Target-based drug discovery: is something wrong? *Drug Discovery Today* 10 (2005), 139-147.
- SANDER, J. A.: Sulfoxylat-Salvarsan-Behandlung der Lues. Diss. med. Marburg 1920.
- SCANNELL, J.W. / BLANCKLEY, A. / BOLDON, H. / WARRINGTON, B.: Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery* 11 (2012), 191-200.
- SCHIATTI, P. / SELVA, D. / BARONE, D. / RESTELLI, A. / GLÄSSER, A.: Antiinflammatory activity and other pharmacological properties of 11 beta, 21-dihydroxy-2'-methyl-5' beta H-pregna-1,4-dieno [17,16-d] oxazole 3,20-dieno-21-acetate (Deflazacort). *Arzneimittelforschung* 30 (1980), 1543-1549.
- SCHLAGINHAUFEN, O.: Sitzungsberichte von 1920, Protokoll der Sitzung vom 12. Januar 1920. *Vierteljahrsschrift der d. Naturforschenden Gesellschaft.* 65 (1920), 10.
- SCHLECHTE, J.A. / SIMONS, S.S. / LEWIS, D.A. / THOMPSON, E.B.: [3H]cortivazol: a unique high affinity ligand for the glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 117 (1985), 1355-1362.
- SCHMID, E.F. / SMITH, D.A.: Is pharmaceutical R&D just a game of chance or can strategy make a difference? *Drug Discovery Today* 9 (2004), 18-26.
- SCHNEIDER, A. / HELMSTÄDTER, A.: The evil of the unknown - risk-benefit evaluation of new synthetic drugs in the 19th century. *Pharmazie* 70 (2015), 60-63.
- SCHNELLE, K.: *Klinische Pharmakologie einer Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren mit Sotalol (MJ1999)*, München/Wien/Baltimore 1978.
- SCHNUCH, A.: Haben Sulfonamide noch Platz in der Dermatologie? *Hautarzt* 53 (2002), 163-166.
- SCHÖFFSKI, O. / FRICKE, F.-U.: Strategische Planung in pharmazeutischen Unternehmen. In: SCHÖFFSKI, O. / FRICKE, F.-U. / GUMINSKI, W. (Hrsg.): *Pharmabetriebslehre*, Heidelberg 2008, S. 92-104.
- SCHOLZ, A. / ABERER, W.: Zur Geschichte der Geschlechtskrankheiten im 19. und 20. Jahrhundert. In: SCHOLZ, A. / HOLUBAR, K. / BURG, G. (Hrsg.): *Geschichte der deutschsprachigen Dermatologie*, Weinheim 2009, S. 489-505.
- SCHUKIN, S.I. / ZINKOVSKY, V.G. / ZHUK, O.V.: Elimination kinetics of the novel prodrug cina-zepam possessing psychotropic activity in mice. *Pharmacological Reports* 63 (2011), 1093-1100.
- SCHULZ, R.: *Der Streit um das Salvarsan im Spiegel der Tagespresse*. Diss. med., Marburg 1980.

SCHÜTT-GEROWITT, H.: Clostridium. In: DARAI, G. / HANDERMANN, M. / SONNTAG, H.-G. / ZÖLLER, L. (Hrsg.) Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie, Prophylaxe. Berlin/Heidelberg/New York 2012, S. 180-183.

SCHWABE, U.: Analogpräparate. In: SCHWABE, U. / PAFFRATH, D. (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2006, Berlin/Heidelberg 2007, S. 106- 120 .

SCHWABE, U.: Analogpräparate. In: SCHWABE, U. / PAFFRATH, D. (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2007, Berlin/Heidelberg 2008, S. 111- 148.

SCHWABE, U.: Patentmarkt: Innovative Arzneimittel und Analogpräparate. In: SCHWABE, U. / PAFFRATH, D. (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2015, Berlin / Heidelberg 2016, S. 236-240.

SCHWARZ, H.J.: Pharmacokinetics and metabolism of temazepam in man and in several animal species. British Journal of Clinical Pharmacology 8 (1979), 23S-29S.

SCHWICKER, D. / DINKEL, R. / ANTUNES, H.: A cost-comparison study: Ulobetasol versus clobetasol in severe localized psoriasis. Journal of Dermatological Treatment 2 (1992), 127-128.

SCRIABINE, A.: Discovery and development of major drugs currently in use. In: LANDAU, R. / ACHILLADELIS, B. / SCRIABINE, A. (Hrsg.): Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing Human Health, Philadelphia 1999, S.148-270.

SEHGAL, V.N.: Desoxymethasone: a new topical corticosteroid. International Journal of Dermatology 15 (1976), 770-773.

SEIFART, C.: Endlich effektiv therapieren. Pharmazeutische Zeitung 154 (2009), 604-609.

SEPKOWITZ, K.: One hundred years of salvarsan. New England Journal of Medicine 365 (2011), 291- 293.

SEYDEL, J. / BÜTTNER, H. / PORTWICH, F.: Zur Stabilität des 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol. Klinische Wochenschrift 43 (1965), 1060-1061.

SHAMPO, M.A. / KYLE, R.A.: Edward C. Kendall – Nobel Laureate. Mayo Clinic Proceedings 76 (2001), 1188.

SHELTON, R. / PERCIVAL, D.: Breakthrough innovation and growth.
www.pwc.com/innovationsurvey

SIEBERT, C.: Stereochemie der Beta-Blocker. Die räumliche Betrachtung und Beschreibung von Nebivolol. Pharmazie in unserer Zeit 33 (2004), 450-454.

SIMMENROTH-NAYDA, A. / NIEBLING, W. / BJERRE, LM. / GLEITER, CH. / JANSON, R. / LEDIG, T. / KOCHEN, M. / HUMMERS-PRADIER, E.: Empfehlungen zur Umstellung von Originalpräparaten auf Generika. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 78 (2002), 284-286.

SIMMONS, M.M. / CUPP, M.J.: Use and abuse of flunitrazepam. Annals of Pharmacotherapy 32 (1998), 117-119.

SIMON, C./ STILLE, W.: Chemotherapeutika. In: SIMON, C. / STILLE, W. (Hrsg.) Antibiotika-Therapie. Stuttgart 1970, S. 97-112.

- SIMON, N. / CASTINETTI, F. / OULIAC, F. / LESAVRE, N. / BRUE, T. / OLIVER, C.: Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clinical Pharmacokinetics* 49 (2010), 455-463.
- SIMONI, R.D. / HILL, R.I. / VAUGHAN, M.: Purification of progestin(s): Askar Wintersteiner. *The Journal of Biological Chemistry* 227 (2002), 66-67.
- SINGAS, E. / KARPEL, J.P.: Profile of ciclesonide for the maintenance treatment of asthma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 7 (2011), 351-358.
- SITTIG, M.: Halcinonide. In: SITTIG, M. (Hrsg.): *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia Volume 1 & 2*. 1988.
- SKAEHILL, P. / JUE, S. / VESTAL, R.: Focus in celiprolol: a profile of an unconventional beta-blocker. *Hospital Pharmacy Journal* 25 (1990), 959-965.
- SKUTETZKY, A. / STARKENSTEIN, E.: *Die neueren Arzneimittel und die pharmakologischen Grundlagen ihrer Anwendung in der ärztlichen Praxis*, Berlin / Heidelberg 1914.
- SLEIGH, S.H. / BARTON, C.L: Repurposing strategies for therapeutics. *Pharmaceutical Medicine* 24 (2010), 151-159
- SLOCUMB, C.H.: Philip Showalter Hench 1896-1965 in memoriam. *Arthritis & Rheumatism* 8 (1965), 573-576.
- SMITH, A.: Screening for drug discovery: the leading question. *Nature* 418 (2002), 453-459.
- SMITH, M. / EADIE, M. / BROPHY, T.: The pharmacokinetics of midazolam in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 19 (1981), 271.
- SNEYD, R.: Remimazolam: new beginnings or just a me-too? *Anesthesia & Analgesia* 115 (2012), 217-219.
- SNOW, H.M.: The pharmacology of xamoterol: a basis for modulation of the autonomic control of the heart. *British Journal of Clinical Pharmacology* 28 (1989), 3S-13S.
- SOLDAU, F. / HÄRTFELDER, G. / LEBENICH, H.: Sympatholytica. In: EHRHART, G. / RUSCHIG, H.: *Arzneimittel. Entwicklung – Wirkung – Darstellung*. Band 4, Weinheim 1972, S. 166-187.
- SOMER, T. / LUOMANMÄKI, K. / FRICK, H.: Alprenolol and propranolol in the treatment of hypertension: a comparison study. In: JOHNSON, G. (Hrsg.) *The effect of the β -adrenergic blocker alprenolol in hypertension*. Stockholm 1974, S. 33-37.
- SONNE, J. / ANDREASEN, P.B. / LOFT, S.: Glucuronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 11 (1990), 951-956.
- SONNE, J. / LOFT, S. / DOSSING, M.: Bioavailability and pharmacokinetics of oxazepam. *European Journal of Clinical Pharmacology* 35 (1988), 385-389.
- SPASENNIKOV, B.V. / SPASENNIKOVA, M.G.: The new soviet tranquilizer-gidazepam. *Abstract. Feld'sher i Akusherka* 56 (1991), 35-37.
- SPENCER, C.M. / WAGSTATT, A.J.: Prednicarbate. *BioDrugs* 9 (1998), 61-86.

- SPERL, R.: Die Chemotherapie der Sulfonamide. Diss. med. dent. Erlangen, 1944.
- SPINK, W.: Sulfonamide and related compounds in general practice. 2. Edition, Chicago, 1943.
- SPOHRER, B.: Die Beobachtung am Krankenbett - ein Weg zu neuen Arzneimitteln. Diss. Univ. Jena 1996.
- STADLER, B.: Pharmacovigilance referrals – changes in line with the new pharmacovigilance legislation 2010/2012. Bonn. 2013.
- STAPLETON, M.P.: Sir James Black and propranolol. Texas Heart Institute Journal 24 (1997), 336- 342.
- STEFFEL, J. / LÜSCHER, T.: Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen- Prävalenz, Risikofaktoren und Prävention. In: STEFFEL, J. / LÜSCHER, T. (Hrsg.) Herz-Kreislauf. Berlin / Heidelberg 2011, S. 23-28.
- STEINHILBER, D. / SCHUBERT-ZSILAVECZ, M. / ROTH, H.: Medizinische Chemie, 2. Auflage, 2010.
- STERNBACH, L.H. / FRYER, R.I. / METLESICS, W. / REEDER, E. / SACH, G. / SAUCY, G. / STEMPEL, A.: Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. VI.^{1a} Halo-, methyl-, and methoxy-substituted 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-ones^{1b,c}. The Journal of Organic Chemistry 27 (1962), 3788-3796.
- STERNBACH, L.H.: Die Benzodiazepin-Story. In: LINDE, O. K. (Hrsg.) Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Klingenmünster 1988. S. 271- 299.
- STERNBACH, L.H.: The discovery of Librium®. Agents and Actions 2 (1972), 82-85.
- STEVENS, L.A. / BEVAN, C.D. / SALMON, J.: Single and repeated dose kinetics of the hypnotic agent loprozalam in healthy volunteers. European Journal of Clinical Pharmacology 25 (1983), 651-655.
- STEVERDING, D.: The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review. Parasites & Vectors 3 (2010), 1-9.
- STOECK, M. / RIEDEL, R. / HOCHHAUS, G. / HÄFNER, D. / MASSO, J.M. / SCHMIDT, B. / HATZELMANN, A. / MARX, D. / BUNDSCHUH, D.S.: In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of the new glucocorticoid ciclesonide. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 309 (2004), 249-258.
- STOKSTAD, E.L.R. / JUKES, T.H.: Sulfonamides and folic acid antagonists: a historical review. The Journal of Nutrition 117 (1987), 1335-1341.
- STÜRZBECHER, M.: Kollé, Wilhelm. In: Neue Deutsche Biographie, Bd. 12. Berlin 1980, S. 464.
- STYCZYNSKI, J. / KURYLAK, A. / WYSOCKI, M.: Cytotoxicity of cortivazol in childhood acute lymphoblastic leukemia. Anticancer Research 1 (2005), 2253.

- SUITCHMEZIAN, V.E.: Untersuchungen zur Polymorphie ausgewählter Glucocorticoide. Diplomarbeit. Kiel 2006.
- SUKAMOTO, T. / AIKAWA, K. / ITOH, K. / NOSE, T.: Abstract. [Psychopharmacological and general pharmacological studies of 7-chloro-1-cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-5-(2-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (KB509)]. *Folia Pharmacologica Japonica* 76 (1980), 447-468.
- SUM, C. / YACOBI, A. / KARTZINAL, R.: Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 34 (1983), 427.
- SWIFT, C.G. / SWIFT, M.R. / ANKIER, S.I.: Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral loprazolam in elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology* 20 (1985), 119-128.
- SYHA, Y. / POPESCU, L.N. / WURGLICS, M. / SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.: Geschichte der Ulcus-therapie: Ein historischer Rückblick. *Pharmazie in unserer Zeit* 34 (2005), 188 - 192.
- SZEFLER, S.J. / EBLING, W.F. / GEORGITIS, J.W. / JUSKO, W.J.: Methylprednisolone versus prednisolone pharmacokinetics in relation to dose in adults. *European Journal of Clinical Pharmacology* 30 (1986), 323-329.
- TAJERBASHI, B. / FRIEDRICH, C.: Zur Geschichte der Therapie der Epilepsie. *Pharmazie in unserer Zeit* 4 (2007), 254 -261.
- TALLONE, G. / GHIRARDI, P. / BIANCHI, M.C. / RAVACCIA, F. / BRUNI, G. / LORETI, P.: Reaction time to acoustic or visual stimuli after administration of camazepam and diazepam in man. *Arzneimittelforschung* 30 (1980), 1021-1024.
- TAMMARO, A. / PICCEO, M.T. / GEMMELLARO, P. / BONACCORSO, O.: Camazepam versus placebo. A double-blind clinical study on geriatric patients suffering from psychic complaints. Short communication. *Arzneimittelforschung* 27 (1977), 2177-2178.
- TAN, X. / UCHIDA, S. / MATSUURA, M. / NISHIHARA, K. / KOJIMA, T.: Long-, intermediate- and short acting benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57 (2003), 97-104.
- TARNAWA, I. / VIZE, E.S.: 2,3-Benzodiazepine AMPA antagonists. *Restorative Neurology and Neuroscience* 13 (1998), 41-57.
- TÄUBER, U. / HAACK, D. / NIEUWEBOER, B. / KLOSS, G. / VECSEI, P. / WENDT, H.: The pharmacokinetics of flucortolone and prednisolone after intravenous and oral administration. *International Journal of Clinical Pharmacology, therapy and toxicology* 22 (1984), 48-55.
- TÄUBER, U. / TODA, T.: Biotransformation of diflucortolone valerate in the skin of rat, guinea pig and man. *Arzneimittelforschung* 26 (1976), 1484-1487.
- TAYLOR, F. / LOWELL, F. / ADAMS, M. / SPRING, W. / FINLAND, M.: Comparative study of blood concentrations and urinary excretion of sulfapyridine and sulfanilamide after single doses of sulfapyridine and related compounds administered by various routes. *Journal of Clinical Investigations* 19 (1940), 201-213.

- TAYLOR, W.P. / REYNOLDS, H.V. / BALLARD, W.B.: Immobilization of grizzly bears with tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride. *Journal of Wildlife Management* (1989), 978-981.
- TELLIS, G.: Beyond the many faces of price: an integration of pricing strategy. *Journal of Marketing* 50 (1986), 146-160.
- TENERO, D. / BOIKE, S. / BOYLE, D. / ILSON, B. / FESNIAK, H.F. / BROZENA, S. / JORKASKY, D.: steady-state pharmacokinetics of carvedilol and its enantiomers in patients with congestive heart failure. *The Journal of Clinical Pharmacology* 40 (2000), 844-853.
- TERSTAPPEN, G. / REGGIANO, A.: In silico research in drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences* 22 (2001), 23-26.
- TESTA, B. / MAYER, J.: Concepts in prodrug design to overcome pharmacokinetic problems. In: TESTA, B. / VAN DE WATERBEEMD, H. / FOLKERS, G. / GUY, R. (Hrsg): *Pharmakokinetic optimization in drug research*. Zürich 2001, S. 85-95.
- THESEN, R. / LIEKFELD, H. / MORCK, H. / SCHNEIDER, L. / ZAGERMANN, P.: Metaclozepam – ein neues Benzodiazepin. *Pharmazeutische Zeitung* 133/30 (1988), 21-23.
- THISSEN, A.: Ueber Nebenwirkungen einiger moderner Chemotherapeutica (Prontosil, Uliron, Atebrin). *Diss. med. Düsseldorf* 1939.
- THOMPSON, R.B.: Foundations for blockbuster drugs in federally sponsored research. *FASEB Journal* 15 (2001), 1671-1676.
- TICHELAAR, J. / RICHIR, MC. / AVIS, HJ. / SCHOLTEN, HJ. / ANTONINI, NF., DE VRIES, TP.: Do medical students copy the drug treatment choices of their teachers or do they think for themselves? *European Journal of Clinical Pharmacology* 66 (2010), 407-412
- TRENDELENBURG, P.: *Grundlagen der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnungen*. 6. Auflage, Gießen 1944, S. 250-252.
- TROFAST, J. / ÖSTERBERG, K. / KÄLLSTRÖM, B.-L. / WALDECK, B.: Steric aspects of agonism and antagonism at β -adrenoceptors: synthesis of and pharmacological experiments with the enantiomers of formoterol and their diastomers. *Chirality* 3 (1991), 443-450.
- TSE, F.L. / BALLARD, F. / JAFFE, J.M.: Biliary excretion of ^{14}C -temazepam and its metabolites in the rat. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 72 (1982), 311-312.
- TSUCHIYA, H. / MIZOGAMI, M.: Characteristic interactivity of landiolol, an ultra-short-acting highly selective β_1 -blocker, with biomimetic membranes: comparisons with β_1 -selective esmolol and non-selective propranolol and alprenolol. *Frontiers in Pharmacology. Experimental Pharmacology and Drug Discovery* 4 (2013), 1-8.
- TSUCHIYA, T. / FUKUSHIMA, H.: Effects of benzodiazepines an pentobarbitone on the gabe-ergic recurrent inhibition of hippocampal neurons. *European Journal of Pharmacology* 48 (1978), 421-424.

- TSUEI, S.E. / MOORE, R.G. / ASHLEY, J.J. / MCBRIDE, W.G.: Disposition of synthetic glucocorticoids. I. Pharmacokinetics of dexamethasone in healthy adults. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 7 (1979), 249-264.
- TSUKIYAMA, H. / OTSUKA, K. / TAKASAKI, I. / HORII, M.: Hemodynamic effects of dilevalol and N-696, new b-blocking agents with vasodilating properties, and doxazosin and urapidil, new a-blocking agents, in essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* (1988), S32-S35.
- UDE, C. / SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.: Tops und Flops der letzten 20 Jahre. *Pharmazeutische Zeitung* 155 (2010), 1209-1215.
- ULLMANN, K.: Erfahrungen und Bemerkungen über das Myosalvarsan. *Klinische Wochenschrift* 7 (1928), 650-651.
- ULRICH, G.: Wirkungen, die an Wunder grenzen. *Arzneimittelwerbung in Deutschland 1830-1930*. Norderstedt, 2007.
- UNKEL, B.: Schädigungen des Nervensystems bei Salvarsanbehandlung. *Diss. med. Bonn* 1922.
- UNTERBERG, H.P.: Die Anfänge der Sulfonamidtherapie in den dreissiger Jahren. Band 6, Herzogenroth, 1986.
- URBAN, J.D. / CLARKE, W.P. / VON ZASTROW, M. / NICHOLS, D.E. / KOBILKA, B. / WEINSTEIN, H. / JAVITCH, J.A. / ROTH, B.L. / CHRISTOPOULOS, A. / SEXTON, P.M. / MILLER, K.J. / SPEEDING, M. / MAILMAN, R.B.: Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 320 (2007), 1-2.
- VAJDA, M. / TEGYEY, Z. / KOZMA, M. / VERECZKEY, L.: Studies on the pharmacokinetics and metabolism of N₄-carbamoyl-1,3,4,5-dihydro-diazepam (Uxepam[®]) in rats, dogs and man. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 4 (1986), 497-503.
- VAN DEN BROEK, G.W. / ROBERTSON, J. / KEIM, D.A. / BAILE, C.A.: Feeding and depression of abomasal secretion in sheep elicited by elfazepam and 9-aza-cannabinol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 11 (1979), 51-56.
- VAN DER MOLEN, T. / KOCKS, J.W.H.: The efficacy and safety of inhaled corticosteroids: are we ignoring the potential advantages of ciclesonide? *Primary Care Respiratory Medicine* 24 (2014), 14013.
- VAZ-SERRA, A. / FIGUEIRA, M.L. / BESSA-PEIXTO, A. / FIRMINO, H. / ALBUQUERQUE, R. / PAZ, C. / DOLGNER, A. / VAZ-SILVA, M. / ALMEIDA, L.: Mexazolam and Alprazolam in the treatment of generalised anxiety disorder. *Clinical Drug Investigation* 21 (2001), 257-263.
- VECKI, V. / OTTINGER, M.: Treatment of syphilis with silver-salvarsan. *California State Journal of Medicine* 19 (1921), 438.
- VERBEUREN, T.: Vasodilator effect of tertatolol in isolated perfused rat kidneys: Involvement of endothelial 5-HT_{1A} receptors. *Cardiology* 83 (1993), 5-9.

VERSCHOOR, L. / WOLFFENBUTTEL, B.H.R. / WEBER, R.F.A.: β -Blockade and carbohydrate metabolism: theoretical aspects and clinical implications. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8 (1986), S92-95.

VETTER, C.: Me-too-Präparate können nicht pauschal bewertet werden. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (2002), 31-32.

VFA-POSITION: Aufhebung der Patentschutzklausel – Bedeutung der Schrittinnovation. 5. November 2009.

VITIELLO, B. / BUNIVA, G. / BERNAREGGI, A. / ASSANDRI, A. / PERAZZI, A. / FUCCELLA, L.M. / PALUMBO, R.: Pharmacokinetics and metabolism of premarin, a new anxiolytic, in humans. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 22 (1984), 273-277.

VIVET, P.: Overview of clinical safety and efficacy of terbutaline. *Cardiology* 83 (1993), 41-50.

VOGES, D.: Eine neue schlafinduzierende Substanz (Mogadon-„Roche“). *Münchener Medizinische Wochenschrift* 107 (1965), 2498-2500.

VOLKER, U. / MÜLLER-BOHN, T.: Innovationen messen, aber wie? *Deutsche Apotheker Zeitung* 31 (2004), 41-44.

VOLZ, M. / CHRIST, O. / KELLNER, H.-M. / KUCH, H. / FEHLHABER, H.-W. / GANTZ, D. / HAJDU, P. / CAVAGNA, F.: Kinetics and metabolism of clobazam in animals and man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 7 (1979), 41S-50S.

VON BRUCHHAUSEN, F. / DANNHARDT, G. / EBEL, S. / FRAHM, A.W. / HACKENTHAL, E. / HÄNSEL, R. / HOLZGRABE, U. / KELLER, K. / NÜRNBERG, E. / RIMPLER, H. / SCHNEIDER, G. / SURMANN, P. / WOLF, H.U. / WURM, G.: Prednylidin. In: VON BRUCHHAUSEN, F. / DANNHARDT, G. / EBEL, S. / FRAHM, A.W. / HACKENTHAL, E. / HÄNSEL, R. / HOLZGRABE, U. / KELLER, K. / NÜRNBERG, E. / RIMPLER, H. / SCHNEIDER, G. / SURMANN, P. / WOLF, H.U. / WURM, G. (Hrsg.): *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Heidelberg 1993, S. 329-330.

VON MOLLENDORFF, E. / REIFF, K. / NEUGEBAUER, G.: Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol, a vasodilating beta-blocker. *European Journal of Clinical Pharmacology* 33 (1987), 511-513.

VOS, R. / BODEWITZ, H.: Pharmacological and therapeutic profiling in drug innovation: the early history of beta blockers. *Perspectives in Biology and Medicine* 31 (1988), 469-480.

VOSS, C.A.: Technology push and need pull: a new perspective. *R&D Management* 14 (1984), 147-151.

VREE, T. / HEKSTER, Y.: *Clinical pharmacokinetics of sulfonamides and their metabolites*. Basel 1987.

WAGNER, U.: Vollkommene Konkurrenz. In: *Einführung in die Volkswirtschaft*. Fernuniversität Hagen 2012, S. 66-75.

WALDECK, B.: β -Adrenoceptor agonists and asthma – 100 years of development. *European Journal of Pharmacology* 445 (2002), 1-12.

- WALDEN, P.: Geschichte der organischen Chemie seit 1880, Berlin 1941.
- WALKER, M.: The major impacts of James Black's drug discoveries on medicine and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 32 (2011), 183-188.
- WALLAERT, B. / BRUN, P. / OSTINELLI, J. / MURCIANO, D. / CHAMPEL, F. / BLAIVE, B. / MONTANÉ, F. / GODARD, P.: A comparison of two long acting b-agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment of moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Respiratory Medicine* 93 (1999), 33-38.
- WALLER, D.G.: Long-term studies with xamoterol in heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 28 (1989), 53S-58S.
- WALTZMAN, M.L.: Flunitrazepam: a review of "roofies". *Pediatric Emergency Care* 15 (1999), 59-60.
- WARNKE, A. / BLUME, H.: Verbesserte Therapie durch optimierte Arzneiformen?: Schnelle Freisetzung oder Retardformulierungen? *Pharmazie in unserer Zeit* 33 (2004), 456-465.
- WARRINGTON, S. / TURNER, P. / KILBORN, J.: Blood concentration and pharmacodynamic effects of betaxolol (LS 75212) a new beta-adrenoceptor antagonist after oral and intravenous administration. *British Journal of Clinical Pharmacology* 10 (1980), 449-452.
- WASSERMANN, A. / NEISSER, A. / BRUCK, C.: Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Medizinische Wochenschrift* 48 (1906), 745-746.
- WATSON, W.A. / KALB, R.E. / SISKEN, S.B. / FREER, J.P. / KROCHMAL, L.: The safety of halobetasol 0.05% ointment in the treatment of psoriasis. *Pharmacotherapy: Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 10 (1990), 107-111.
- WEBER, S.: Innovation und „schöpferische Zerstörung“ (J.A. Schumpeter) – Fragen zu einem Leitbegriff moderner ökonomischer Strategien, Hagen, 2000/2001.
- WEHLING, M.: Koronare Herzkrankheit. In: WEHLING, M. (Hrsg.) *Klinische Pharmakologie* Stuttgart 2005, S. 75-88.
- WEISE, W.: Salvarsan. *Chemisches und Experimentelles*. In: ALMKVIST, J. (Hrsg.) *Syphilis-Therapie*. Berlin/Heidelberg 1926, S. 500-566.
- WEISE, W.: Salvarsan, *Chemisches und Experimentelles*. In: ALMKVIST, J. / HEUCK, W. / HOFFMANN, C.A. / JULIUSBERG, F. / KERL, W. / LINSER, P. / LOMHOLT, S. / MANTEUFEL, P. / MÜLLER, H. / PERUT, A. / POHL, J. / ROSENTHAL, O. / WEISE, W. / WERTHER, J. / WORMS, W. (Hrsg.) *Syphilis-Therapie*. Berlin / Heidelberg 1928, S. 571-596.
- WEISENBERGER, H. / KÖNIG, E.: Speciesunterschiede bei der Spaltung von Dexamethason-21-isonicotinat durch Serumesterasen. *Klinische Wochenschrift* 50 (1972), 665-666.
- WEIßER, B.: Untersuchungen zur Wirkungsstärke und Wirkungsdauer des Beta-Rezeptorenblockers Propranolol. Diss. med. Bonn 1987.
- WELLSTEIN, A. / PALM, D. / BELZ, G.G. / LEOPOLD, G. / BÜHRING, K.U. / PABST, J.: Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol, and atenolol in humans assessed with

chemical detection and a subtype-selective β -adrenoceptor assay. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8 (1986), S41-S45.

WENSING, G. / BRANCH, R. / HUMBERT, H.: Pharmacokinetics after a single oral dose of bopindolol in patients with cirrhosis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 39 (1990), 569-572.

WERMUTH, C.G.: Selective optimization of side activities: the SOSA approach. *Drug Discovery Today* 160 (2006), 160-164.

WERTHEIMER, A. / LEVY, R. / O'CONNOR, T.: Too many drugs? The clinical and economic value of incremental innovations. In: FARQUHAR, I. / SUMMER, K. / SORKIN, A. (Hrsg.) *Investing in Health: The Social and economic benefits of health care innovation* (2001), 77 – 118.

WETTERICH, U.: Untersuchungen zur Enantiomerenanalytik und -kinetik des β -Adrenozeptorenblockers Talinolol. Diss. phil. nat. Frankfurt/Main 1995.

WHALE, R.: Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology* 24 (2010), 513-520.

WICKSTROM, E. / AMREIN, R. / HAEFELFINGER, P.: Pharmacokinetic and clinical observations on prolonged administration of flunitrazepam. *European Journal of Clinical Pharmacology* 17 (1980), 189-196.

WILD, F.: Die Bedeutung von Generika bei Privatversicherten im Vergleich zu GKV-Versicherten. WIP-Diskussionspapier 3/07, Wissenschaftliches Institut der PKV, Köln 2007.

WILLE, E.: Zur aktuellen Bedeutung von Arzneimittelinnovationen. In: ALBRING, M. / WILLE, E. (Hrsg.): *Innovationen in der Arzneimitteltherapie. Definition, medizinische Umsetzung und Finanzierung. Allokation im Marktwirtschaftlichen System*, Frankfurt am Main 1997, S. 10-15

WILLIAMS, C. L.: Neosalvarsan in brain syphilis: a report of a case of brain syphilis treated with Neosalvarsan, with recovery. *Public Health Reports* 28 (1913), 2405-2407.

WILLIAMS, K.J.: Paul Ehrlich and studies of the effect of dyes on infectious organisms. *Journal of the Royal Society of Medicine* (2009), 343-348.

WIMMER, W.: Wir haben fast immer was Neues. *Gesundheitswesen und Innovationen der Pharma-Industrie in Deutschland, 1880-1935 (Schriften zur Wirtschafts- und Sozialgeschichte, Band 43)*, Berlin 1994.

WINCOR, M.Z.: Insomnia and the new benzodiazepines. *Clinical Pharmacy* 1 (1982), 425-431.

WITZEL, R.: *Relationship Marketing in der Pharmazeutischen Industrie* (2006), Potsdam 2006.

WITZEL, S. / ARNOLD, U. / NAGEL, G. / VETTIN, J. / WILCK, A. / PAUL, T. / BACH, T.: Spezifität. In: *Psychrembel Klinisches Wörterbuch*. 261. Auflage, Berlin / New York, 2007. S. 1803.

- WITZEL, S. / ARNOLD, U. / NAGEL, G. / VETTIN, J. / WILCK, A. / PAUL, T.: Schistosomiasis. In: Psychrembel Klinisches Wörterbuch. 261. Auflage, Berlin / New York, 2007. S.1715-1716.
- WOLF, E.: Losartan öffnet neues Therapiefenster. Pharmazeutische Zeitung 150 (2005), 2630.
- WOLFF, H.P. / SCHREY, A.: Beta-Blocker Fragen und Antworten. Expertengespräch Triberg 1982. München/Wien/Baltimore 1984.
- WRIGHT, P.: Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. International Journal of Clinical Practice 60 (2006), 967-975.
- WRIGHT, P.: Untoward effects associated with practolol administration: oculomucocutaneous syndrome. British Medical Journal 5958 (1975), 595-598.
- WYETH-AYERST LABORATORIES: Selectol®. Postgraduate Medicine (1988).
- YASUDA, T.: Clinical experiences with hydrocortisone 17-butyrate. Dermatologica 152 (1976), 221-229.
- YAWALKAR, S. / WIESENBERG-BOETTCHER, I. / GIBSON, J.R. / SISKIN, S.B. / PIGNANT, W.: Dermatopharmacologic investigations of halobetasol propionate in comparison with clobetasol 17-propionate. Journal of the American Academy of Dermatology 25 (1991), 1137-1144.
- ZACHARIAE, H.: Comparison of desoximetasone and hydrocortisone butyrate in psoriasis. Acta Dermato-venereologica 56 (1976), 309-310.
- ZAGERMANN-MUNCKE, P.: Wenn Arzneistoffe Transportproteine beeinflussen. Pharmazeutische Zeitung 151 (2006), 4710-4716.
- ZAKUSOV, V.V. / VORONINA, T.A. / GARIBOVA, T.L. / PALOSI, E. / SPORNI, L.: [Pharmacology of uxepam]. Abstract. Farmakologiya i Toksikologiya 46 (1983), 5-9.
- ZEDLITZ, C. (Hrsg) Betablocker-Symposium Rhodos 1980 2, Neu-Ulm, 1981.
- ZEISSLER, J.: Vergleichende Prüfung von 8 Sulfonamid-Präparaten gegenüber den wichtigsten Wundinfektionserregern im Kulturplatten-Verfahren. Klinische Wochenschrift 22 (1943), 441-442.
- ZESCH, A. / SCHAEFER, H.: Penetrationskinetik von radiomarkiertem Hydrocortison aus verschiedenartigen Salbengrundlagen in die menschliche Haut. Archiv für dermatologische Forschung 252 (1975), 245-256.
- ZHAO, H. / GUO, Z.: Medicinal chemistry strategies in follow-on drug discovery. Drug Discovery Today 14 (2009), 516-522
- ZHUK, O.V. / ZINKOVSKI, V.G. / GOLOVENKO, N.Y. / STANKEVICH, E.A. / TOTROVA, M.Y.: Biokinetics of gidazepam, derivatives of peptideaminobenzophenones and their metabolites. Experimental and Toxicological Pathology 51 (1999), 451-454.
- ZIMENT, I.: Broxaterol: Therapeutic trials and safety profile. Respiration 55 (1989), 28-40.

ZIMMERMANN, K.: Sulfaguanidin, ein Sulfonamid zur Bekämpfung enteraler Infektionen. In vitro-Untersuchungen über seine Einwirkung auf normale und pathogene Darmbakterien. Diss. med. Frankfurt am Main 1950.

ZISOOK, S. / ROGERS, P.J.: Efficacy of halazepam (SCH 12041) as an anxiolytic. Current Therapeutic Research 23 (1978), 502-508.

ZITA, G.: Therapeutische Beeinflussung von Schlafstörungen bei Schilddrüsenüberfunktion. Therapie der Gegenwart 107 (1968), 824-829.

Promotion am FB 14

Promotionsdauer: 3 Jahre

Publikationen

1. Peer-reviewed Paper, bei denen der Promovend / die Promovendin Erst-, Letzt- oder korrespondierender Autor ist:

Alt, S. / Helmstädter, A.: Market entry, power, pharmacokinetics: what makes a successful drug innovation? Drug Discovery Today (im Druck)
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.09.009>

2. Weitere Paper:

Odenweller, S. et al.: Neuro-Enhancer und Energy-Drinks; Geschichte, Inhaltsstoffe und Pharmakologie. PZ Prisma 2014 1, 7-16.

Odenweller, S. et al.: Hirndoping bei Schülern – Was nutzen Energy-Drinks? PZ Prisma 2014 4, 217-220

3. Buchbeiträge:

-

4. Abstracts/Posterbeiträge:

Alt, S. / Helmstädter, A.: Market entry, power, pharmacokinetics – what makes a successful drug innovation? DPhG Jahrestagung 2017 Saarbrücken,

Odenweller, S. / Helmstädter, A.: Innovationen der pharmazeutischen Industrie des 20. Jahrhunderts: Beta-2-Sympathomimetika (2016) Pharmaziehistorische Biennale 2016 Meißen

Odenweller, S. / Helmstädter, A.: Pharmaceutical innovation in the early 20th Century – Salvarsan and its derivatives. DPhG Jahrestagung 2015 Düsseldorf, 42nd International Congress for the History of Pharmacy Istanbul

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Axel Helmstädter für die hervorragende und engagierte Betreuung, die wissenschaftliche und methodische Unterstützung, sowie die Ratschläge und Anmerkungen während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation bedanken.

Zudem gilt mein besonderer Dank Frau Monika Diefenbach von QuintilesIMSTM. Diese Arbeit ist erst durch die freundliche Überlassung der entsprechenden Daten und den Zugang zum Firmenarchiv ermöglicht worden.

Ebenso geht mein Dank an Herrn Dr. Carsten Telschow vom Wissenschaftlichen Institut der AOK, an Herrn Peter Conradi von Merck KGaA, Herrn Hans-Hermann Pogarell von Bayer sowie an Herrn Michael Siebler von Boehringer Ingelheim. Die zur Verfügung gestellten Informationen haben diese Arbeit bereichert.

Frau Dr. Christiane Steiger danke ich für die Überlassung relevanter Literatur.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meinem Ehemann Jochen Alt sowie meinen Eltern Ursula und Reinhold Odenweller für die tatkräftige und vorallem moralische Unterstützung.

Index

A

Acebutolol.....	386
Acetylatoxyl	45
<i>add-on-technology</i>	33
Adinazolam	363
Adumbran.....	<i>Siehe Oxazepam</i>

Ä

ähnliches Arzneimittel.....	32
-----------------------------	----

A

Albego®.....	<i>Siehe Camazepam</i>
Albucid®.....	<i>Siehe Sulfacetamid</i>
Alclometason.....	293
Alprazolam.....	361
Alprenolol/Alpranolol.....	379
Amcinonid.....	284
Analogpräparates	22
Arfendazam	375
Aristamid®.....	<i>Siehe Sulfasomidin</i>
Arsacetin.....	<i>Siehe Acetylatoxyl</i>
Arsenophenylglycin	45
Atenolol.....	388
Atoxyl.....	44
Avizafone.....	376

B

Badional®.....	<i>Siehe Sulfathioharnstoff</i>
Beclometason.....	295
Befunolol.....	407
Beloc®.....	<i>Siehe Metoprolol</i>
Bentazepam	331
Benzylamin-4-sulfonamid	274
Best-in-class	31
Betadrenol®.....	<i>Siehe Bupranolol</i>
Betamethason	294
Betapressin®.....	<i>Siehe Penbutolol</i>
Betaxolol.....	394
Bevantolol.....	407
<i>birth date of a drug</i>	3
Bisoprolol.....	393
Blockbuster.....	32
Bopindolol.....	403
Breakthrough.....	32
Brevibloc®.....	<i>Siehe Esmolol</i>
Bromazepam	329
Brotizolam.....	369
Bucindolol.....	380
Bucumolol.....	407
Budesonid.....	286
Bunitrolol.....	380

Bupranolol	382
------------------	-----

C

Camazepam.....	350
Carazolol	400
Carburazepam.....	332
Careg.....	<i>Siehe Carvedilol</i>
Carteolol	395
Carvedilol	400
Celestan®.....	<i>Siehe Betamethason</i>
Celiprolol	388
Chancen-Risiko-Verhältnis	36
Chlordiazepoxid.....	316
Cibazol®.....	<i>Siehe Sulfathiazol</i>
Ciclesonid.....	288
Cicloperol	407
Ciclotizolam	369
Cinazepam	333
Cinolazepam	352
Clazepam	333
Clazolam	334
Climazolam.....	367
Clobazam	374
Clobetasol	297
Clobetason	298
Clonazepam	351
Clonazolam	364
Cloprednol.....	306
Cloranolol	383
Clorzepat.....	321
Clotiazepam	331
Cloxazolam.....	358
Concor®.....	<i>Siehe Bisoprolol</i>
Cordanum®.....	<i>Siehe Talinolol</i>
Corgard®.....	<i>Siehe Nadolol</i>
Corindolan®.....	<i>Siehe Mepindolol</i>
Cortisonwunder	86

D

Dagénan®.....	<i>Siehe Sulfapyridin</i>
Dalmadorm.....	<i>Siehe Flurazepam</i>
Dalzic®.....	<i>Siehe Practolol</i>
Decortilen®.....	<i>Siehe 16-Methyl-Prednisoloon</i>
Decortin®.....	<i>Siehe Prednison</i>
Decortin-H®.....	<i>Siehe Prednisolon</i>
Deflazacort	309
Delphicort®.....	<i>Siehe Triamcinolol</i>
Demetrin.....	<i>Siehe Flutoprazepam</i>
Deracyn®.....	<i>Siehe Adinazolam</i>
Dermatop®.....	<i>Siehe Prednicarbat</i>
Desonid	286
Desoximetason.....	297
Dexamethason	288
Dexamethason-21-3-sulfobenzoat	292
Dexamethason-21-acetat.....	290
Dexamethason-21-dihydrogenphosphat	290
Dexamethason-21-isonicotinat.....	291

Dexamethason-21-linoleat	292
Dexamethason-21-palmitat	292
Diacetyldiaminodiphenylsulfon	266
Diazepam	320
Dichlorisoprenalin	159
Diclazepam.....	335
Diflorason	302
Diflucortolon.....	300
Dilatrend®	<i>Siehe Carvedilol</i>
Dilevalol.....	407
Disseptal.....	260
Disorat®	<i>Siehe Metipranolol</i>
Disruptive Innovation	30
Doberol®	<i>Siehe Toliprolol</i>
Dormicum®	<i>Siehe Midazolam</i>
Doxans®	<i>Siehe Doxefazepam</i>
Doxefazepam	352
Durchbruchsinnovation	19
Durenat®	<i>Siehe 2-Sulfa-5-methoxy-pyrimidin</i>

E

Ecural®	<i>Siehe Mometason</i>
Einführungsdatum	2
Elfazepam.....	335
Elkosin®	<i>Siehe Sulfasomidin</i>
Endak®	<i>Siehe Carteolol</i>
Epanolol.....	381
Eraldin®	<i>Siehe Practolol</i>
ergänzendes Schutzzertifikat.....	40
Esmocard®	<i>Siehe Esmolol</i>
Esmolol.....	389
Estazolam.....	364
Ethyl-Carfluzepat	336
Ethyl-Dirazepat	336
Ethyl-Loflazepat	336
Etizolam.....	370
Eubasin®	<i>Siehe Sulfapyridin</i>
Eurodin®	<i>Siehe Estazolam</i>
Euvernii®	<i>Siehe Sulfaharnstoff</i>

F

Fanasil.....	273
first-mover.....	25
first-to-file.....	40
first-to-invent.....	40
Fletazepam.....	337, 343
Flubromazepam.....	330
Flubromazolam.....	365
Fludiazepam	337
Flumetason.....	301
Flunisolid	285
Flunitrazepam.....	323
Fluocinolon	284
Fluocortin.....	304
Fluocortolon.....	299
Fluorometholon.....	307
Flupredniden.....	298

Fluprednisolon.....	306
Flurazepam	324
Flutazolam.....	359
Flutemazepam.....	351
Fluticason	302
Folger	
differentiators	26
fast-followers	26
follow-on-drug	26
imitierende Folger	25
late comers	26
modifizierende Folger.....	25
second-in-class Arzneimittel	26
follower	25
Fosazepam.....	338
Fowler'sche Lösung	44
Frisium®	<i>Siehe Clobazam</i>

G

Gantrisin®	<i>Siehe Sulfasoxazol</i>
Generika.....	23
Gidazepam.....	338
Glybuthiazol.....	270
Glyprothiazol	270

H

Halazepam	339, 343
Halcinonid.....	314
Halcion®	<i>Siehe Triazolam</i>
Halobetasol	301
Halog®	<i>Siehe Halcinonid</i>
Halometason	303
Haloxazolam.....	359
Homosulfanilamid... ..	<i>Siehe Benzylamin-4-sulfonamid</i>
Hydrocortison	310
Hydrocortison-17-butytrat.....	311
Hydrocortison-21-hydrogensuccinat.....	312

I

Iclazepam	<i>Siehe Clazepam</i>
Imitation.....	23
Inkrementelle Innovation	19
Innovationsarten.....	16
Innovationsprozess.....	13
Irgafen	262

K

Ketazolam	357
KL1404	263
Klonopin®	<i>Siehe Clonazepam</i>
<i>kundenorientierte Inventionsstrategie</i>	121
Kupfersalvarsan	48

L

Labetalol	406
Landiolol	390
late-mover	25
Lederkyn®	<i>Siehe</i> Sulfamethoxyipyridazin
Lendormin®	<i>Siehe</i> Brotizolam
Levobunol	407
Lexotanil	<i>Siehe</i> Bromazepam
Librium	<i>Siehe</i> Chlordiazepoxid
Lofendazam	375
Lopirazepam	372
Loprazolam	368
Lopre(s)sor®	<i>Siehe</i> Metoprolol
Lorazepam	347
Lormetazepam	349
Loteprednol	308

M

Madribon	273
Marbadal®	279
Marfanil	<i>Siehe</i> Benzylamin-4-sulfonamid
Meclonazepam	340
Medazepam	354
Medrysone	313
Mefanal®	<i>Siehe</i> Sulfasomidin
Menitrazepam	328
Mepindolol	402
Meprobamat	128
Metaclazepam	355
Methylen-Prednisolon	315
Methylprednisolon	304
Methypranolol	<i>Siehe</i> Metipranolol
Metipranolol	395
Me-too	22
Metoprolol	391
Metrasil®	261
Mexazolam	359
Midazolam	366
Mogadan	<i>Siehe</i> Nitrazepam
Mometason	296
Motrazepam	356
Musaril	<i>Siehe</i> Tetrazepam
Myosalvarsan	49

N

Nadolol	398
Nebilet®	<i>Siehe</i> Nebivolol
Nebivolol	405
<i>Need-pull</i> -Invention	121
Neosalvarsan	48
Neosilbersalvarsan	49
Neo-Uliron®	260
Nifenalol	407
Nifoxipam	353
Nimetazepam	340
Nitrazepam	322

Nobrium®	<i>Siehe</i> Medazepam
Noctamid®	<i>Siehe</i> Lormetazepam
Nordazepam	341
Nortetrazepam	341

O

Organisationsinnovation	17
Oxazepam	346
Oxazolam	360
Oxprenolol	379

P

Pamatolol	407
Paramethason	299
Penbutolol	383
Pharmazeutische Innovation	28
Phenazepam	330
Pinazepam	342
Pindolol	398
Pivoxazepam	347
Planum	<i>Siehe</i> Temazepam
Practolol	384
Präparat 606	<i>Siehe</i> Salvarsan
Prazepam	325
Prednicarbat	307
Prednisolon	281
Prednison	280
Prednylide	<i>Siehe</i> 16-Methyl-Prednisolon
Prent®	<i>Siehe</i> Acebutolol
Priority Rating	20
Pro Dorm	<i>Siehe</i> Lorazepam
Produktinnovation	17
Produktinnovationen	17
Pronethanol	160
Propranolol	378
Prozessinnovationen	17
Pulmicort®	<i>Siehe</i> Budesonid
Pyrazolam	<i>Siehe</i> Flubromazolam

Q

Quazepam	343
Querto®	<i>Siehe</i> Carvedilol

R

Radikale Innovation	18
Radilone®	266
Reclazepam	356
Remimazolam	367
Rilmazafone	376
Rimexolon	293
Ripazepam	371
Rivotril®	<i>Siehe</i> Clonazepam
Rohypnol	<i>Siehe</i> Flunitrazepam

S

Salvarsan-Natrium	48
Scheininnovation	21
Scheroson®	<i>Siehe</i> Hydrocortison
schöpferischen Zerstörung	17, 33
Schrittinnovation	19
Schumpeter	11
Selecal®	<i>Siehe</i> Tilisolol
Selectol®	<i>Siehe</i> Celiprolol
Serax	<i>Siehe</i> Oxazepam
Solu-Salvarsans	49
Sonin®	<i>Siehe</i> Loprazolam
Sotalax®	<i>Siehe</i> Sotalol
Sotalol	404
Spirarsyl	<i>Siehe</i> Arsenophenylglycin
Sprunginnovationen	18
Stammbäumen	9
<i>Strategie der Markterweiterung</i>	126
<i>Strategie der Marktstrukturierung</i>	124
Stresson®	<i>Siehe</i> Bunitrolol
Strukturanaloga	19
<i>substitute technology</i>	33
Succinylsulfathiazol	278
Sulazepam	344
Sulfa-5-methoxy-pyrimidin	275
Sulfacarbamid	<i>Siehe</i> Sulfaharnstoff
Sulfacetamid	262
Sulfadiazin	272
Sulfadicramid	262
Sulfadimethoxin	276
Sulfadimetin	<i>Siehe</i> Sulfasomidin
Sulfadimidin	273
Sulfaethidol	270
Sulfaethidols	271
Sulfaguanidin	265
Sulfaharnstoff	264
Sulfamerazin	272
Sulfamethazin	<i>Siehe</i> Sulfadimidin
Sulfamethizol	270
Sulfamethoxazol	277
Sulfamethoxyimidazin	277
Sulfamoxol	277
Sulfanilsäureanilid	263
Sulfanilylguanidin	<i>Siehe</i> Sulfaguanidin
Sulfanilylharnstoff	<i>Siehe</i> Sulfaharnstoff
Sulfanilylthioharnstoff	<i>Siehe</i> Sulfathioharnstoff
Sulfaphenazol	278
Sulfaproxylin	262
Sulfapyridin	268
Sulfa-pyrimidin	<i>Siehe</i> Sulfasomidin
Sulfasomidin	273
Sulfasomizol	278
Sulfathiazol	269
Sulfathioharnstoff	265
Sulfathiourea	<i>Siehe</i> Sulfathioharnstoff
Sulfiisoxazol	273
Sulfisomidin	<i>Siehe</i> Sulfasomidin
Sulfisoxazol	273

Sulfoglycin®	261
Sulformethoxin	276
Sulfuno®	<i>Siehe</i> Sulfamoxol
Supronal®	279

T

Tadalafil	24
Tafil®	<i>Siehe</i> Alprazolam
Talinolol	385
Talis®	<i>Siehe</i> Metaclozepam
Tardamid®	<i>Siehe</i> Sulfamoxol
<i>Technology-Push-Innovationen</i>	120
Temazepam	348
Temex®	<i>Siehe</i> Diflucortolon
Tenormin®	<i>Siehe</i> Atenolol
Tertatolol	397
Tetrazepam	327
Tibatol®	267
Tilisolol	397
Timolol	403
Tixocortol	314
Toliprolol	381
Trandate®	<i>Siehe</i> Labetalol
Tranxilium	<i>Siehe</i> Clorazepat
Trasacor®	<i>Siehe</i> Oxprenolol
Triamcinolon	282
Triamcinolonacetimid	283
Triazolam	362
Triflubazam	376

U

Uliron®	260
Uliron® C	260
Ulobetasol	<i>Siehe</i> Halobetasol
Ultralan®	<i>Siehe</i> Diflucortolon
Ultrasalon®	<i>Siehe</i> Fluocortolon
Unterlagenschutz	41
Urbason®	<i>Siehe</i> Methylprednisolon

V

Valium	<i>Siehe</i> Diazepam
Vardenafil	24
Vaspit®	<i>Siehe</i> Fluocortin
<i>Verbesserung der Marktdurchdringung</i>	127
Verbesserungsinnovation	<i>Siehe</i> Schrittinnovation
Visken®	<i>Siehe</i> Pindolol
Volon®	<i>Siehe</i> Triamcinolon

W

Wandonorm®	<i>Siehe</i> Bopindolol
<i>wettbewerbsorientierte Innovationsstrategie</i>	119

X

Xameterol	407
-----------	-----

Z

Zapizolam.....	372	Zolazepam.....	371
		Zomebazam	372