

HERBERT STRICKER

---

# Arzneiformen- Entwicklung

Feste Zubereitungen

Mit 13 Abbildungen und 243 Tabellen



Springer

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Allgemeine Aspekte der wissensbasierten Entwicklung . . . .</b>	<b>1</b>
1.1	Definition der Produktanforderungen . . . . .	3
1.1.1	Produktanforderungsprofil . . . . .	3
1.1.2	Haltbarkeitsdauer . . . . .	3
1.1.3	Produktanforderungen . . . . .	3
1.1.4	Zwischenprodukte . . . . .	4
1.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen . . . .	4
1.3	Arzneistoffeigenschaften, Zwischenprodukt- eigenschaften . . . . .	4
1.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES) und Aktionen (EA) . . . . .	5
1.4.1	Entwicklungsschrittaktionen (EA) . . . . .	6
	Literatur . . . . .	10
<b>2</b>	<b>Entwicklung von Pulvern (für Hartkapseln) . . . . .</b>	<b>11</b>
2.1	Definition der Produktanforderungen . . . . .	13
2.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen . . . .	13
2.3	Arzneistoffeigenschaften . . . . .	13
2.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) . . . . .	13
2.4.1	EP, ES: Schmelzpunkt des Arzneistoffes . . . . .	13
2.4.2	EP, ES: Hygroskopizität des Arzneistoffes . . . . .	17
2.4.3	EP: Gehalts- und Masseneinheitlichkeit des Arznei- stoffes, ES: Teilchengröße des Arzneistoffes . . . . .	17
2.4.4	EP, ES: Füllstoffauswahl . . . . .	17
2.4.5	EP: Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffes, ES: Netzmittelauswahl . . . . .	21
2.4.6	EP: Zerfall der Arzneiform, ES: Sprengmittelauswahl . .	25
2.4.7	EP: Masseneinheitlichkeit des Arzneistoffes, ES: Auswahl Fließregulierungsmittel . . . . .	26
2.4.8	EP: Werkzeughaftung, ES: Schmiermittelauswahl . . . .	27
2.4.9	EP: Gehaltseinheitlichkeit des Arzneistoffes, ES: Mischerauswahl I . . . . .	27
2.4.10	EP: Gehaltseinheitlichkeit des Schmiermittels, ES: Mischerauswahl II . . . . .	28
2.5	Demonstrationsbeispiel . . . . .	32
	Literatur . . . . .	34

<b>3</b>	<b>Entwicklung von Granulaten (Feuchtgranulation)</b> .....	<b>39</b>
3.1	Definition der Produktanforderungen .....	41
3.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen .....	41
3.3	Arzneistoffeigenschaften .....	41
3.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) .....	41
3.4.1	EP, ES: Schmelzpunkt des Arzneistoffes .....	41
3.4.2	EP, ES: Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffes .....	47
3.4.3	EP, ES: Gehaltseinheitlichkeit des Arzneistoffes .....	47
3.4.4	EP: Granuliertverfahren .....	48
3.4.5	EP: Problemkombination I, ES: Füllstoffauswahl .....	51
3.4.6	EP: Problemkombination II, ES: Auswahl Granulierflüssigkeit .....	54
3.4.7	EP: Problemkombination III, ES: Bindemittelauswahl ..	58
3.5	Demonstrationsbeispiel .....	62
	Literatur .....	65
<b>4</b>	<b>Entwicklung von Extrusionspellets</b> .....	<b>73</b>
4.1	Definition der Produktanforderungen .....	75
4.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen .....	75
4.3	Arzneistoffeigenschaften .....	75
4.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) .....	75
4.4.1	EP, ES: Schmelzpunkt des Arzneistoffes .....	75
4.4.2	EP, ES: Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffes .....	75
4.4.3	EP: Pelletierverfahren .....	77
4.4.4	ES: Füllstoffauswahl .....	79
4.4.5	ES: Auswahl Extrudiermittel .....	83
4.4.6	EP: Problemkombination, ES: Auswahl Befeuchtungsflüssigkeit .....	83
4.5	Demonstrationsbeispiel .....	87
	Literatur .....	90
<b>5</b>	<b>Entwicklung von Tabletten (Direktverpressung)</b> .....	<b>97</b>
5.1	Definition der Produktanforderungen .....	99
5.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen .....	99
5.3	Arzneistoffeigenschaften .....	99
5.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) .....	99
5.4.1	EP: Schmelzpunkt des Arzneistoffes .....	104
5.4.2	EP: Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffes .....	104
5.4.3	EP: Gehalts- und Masseneinheitlichkeit des Arzneistoffes ES: Teilchengröße des Arzneistoffes .....	104
5.4.4	ES: Auswahl des Pressdruckniveaus .....	106
5.4.5	EP: Problemkombination, ES: Füllstoffauswahl .....	106
5.4.6	ES: Sprengmittelauswahl .....	110

5.4.7	EP: Masseneinheitlichkeit des Arzneistoffes ES: Auswahl Fließregulierungsmittel .....	113
5.4.8	EP: Werkzeughaftung, ES: Schmiermittelauswahl .....	114
5.4.9	EP: Gehaltseinheitlichkeit des Arzneistoffes ES: Mischerauswahl I .....	115
5.4.10	EP: Gehaltseinheitlichkeit des Arzneistoffes ES: Mischerauswahl II .....	116
5.5	Demonstrationsbeispiele .....	117
5.5.1	Beispiel 1 .....	117
5.5.2	Beispiel 2 .....	118
	Literatur .....	119
<b>6</b>	<b>Entwicklung von Tabletten (Granulatverpressung) .....</b>	<b>129</b>
6.1	Definition der Produkthanforderungen .....	131
6.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen .....	131
6.3	Arzneistoff- und Granulateigenschaften .....	131
6.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) .....	131
6.4.1	EP: Tablettenzerfall, ES: Sprengmittelauswahl .....	131
6.4.2	ES: Auswahl des „äußeren“ Füllstoffes .....	133
6.4.3	ES: Auswahl des Pressdruckniveaus .....	137
6.4.4	EP: Werkzeughaftung, ES: Schmiermittelauswahl .....	137
6.4.5	ES: Auswahl Fließregulierungsmittel .....	137
6.5	Demonstrationsbeispiel .....	137
	Literatur .....	140
<b>7</b>	<b>Entwicklung von umhüllten Tabletten .....</b>	<b>143</b>
7.1	Definition der Produkthanforderungen .....	145
7.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen .....	145
7.3	Arzneistoff- und Halbfertigprodukteigenschaften .....	145
7.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) .....	145
7.4.1	EP: Schmelzpunkt des Arzneistoffes .....	145
7.4.2	EP: pH-Reaktion des Halbfertigproduktes .....	148
7.4.3	ES: Auswahl Sprühflüssigkeit .....	148
7.4.4	ES: Auswahl Pigmente .....	150
7.4.5	ES: Auswahl Filmbildner .....	151
7.4.6	ES: Auswahl Weichmacher .....	153
7.4.7	ES: Auswahl Antiklebmittel .....	153
7.4.8	ES: Auswahl Stabilisatoren, Netzmittel .....	154
7.4.9	ES: Auswahl Überzugsverfahren .....	154
7.5	Demonstrationsbeispiel .....	157
	Literatur .....	158

<b>8</b>	<b>Entwicklung von magensaftresistent-umhüllten Pellets . . . .</b>	<b>163</b>
8.1	Definition der Produkthanforderungen . . . . .	165
8.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen . . . . .	165
8.3	Arzneistoff- und Halbfertigprodukteigenschaften . . . . .	165
8.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) . . . . .	165
8.4.1	EP: Schmelzpunkt des Arzneistoffes . . . . .	165
8.4.2	EP: pH-Reaktion . . . . .	165
8.4.3	ES: Auswahl Sprühflüssigkeit . . . . .	165
8.4.4	ES: Auswahl Filmbildner . . . . .	168
8.4.5	ES: Auswahl Weichmacher . . . . .	169
8.4.6	ES: Auswahl Antiklebelemente . . . . .	169
8.4.7	ES: Auswahl Netzmittel . . . . .	169
8.4.8	ES: Auswahl Überzugsverfahren . . . . .	169
8.5	Demonstrationsbeispiel . . . . .	171
	Literatur . . . . .	173
<b>9</b>	<b>Entwicklung von retardierend-umhüllten Pellets . . . . .</b>	<b>175</b>
9.1	Definition der Produkthanforderungen . . . . .	177
9.2	Produkt- und maschinenspezifische Bedingungen . . . . .	177
9.3	Arzneistoff- und Halbfertigprodukteigenschaften . . . . .	177
9.4	Entwicklungsprobleme (EP), Entwicklungsschritte (ES), Entwicklungsschrittaktionen (EA) . . . . .	177
9.4.1	EP: Schmelzpunkt des Arzneistoffes . . . . .	177
9.4.2	ES: Auswahl Sprühflüssigkeit . . . . .	177
9.4.3	EA: Auswahl Filmbildner . . . . .	177
9.4.4	EA: Auswahl Weichmacher . . . . .	181
9.4.5	ES: Auswahl Antiklebelemente . . . . .	181
9.4.6	ES: Auswahl Überzugsverfahren . . . . .	181
9.5	Demonstrationsbeispiel . . . . .	181
	Literatur . . . . .	184
<b>10</b>	<b>Anhang . . . . .</b>	<b>187</b>
10.1	Zeichenerklärung . . . . .	191
10.2	Bestimmungsmethoden (B) . . . . .	192
10.3	Hilfsstoffe und ihre Eigenschaften . . . . .	213
10.3.1	Füllstoffe . . . . .	213
10.3.2	Extrudiermittel . . . . .	252
10.3.3	Fließregulierungsmittel . . . . .	252
10.3.4	Bindemittel . . . . .	253
10.3.5	Schmiermittel . . . . .	255
10.3.6	Netzmittel . . . . .	260
10.3.7	Sprengmittel . . . . .	262
10.3.8	Flüssigkeiten/Lösungsmittel . . . . .	266
10.3.9	Überzugsmittel, löslich . . . . .	267
10.3.10	Überzugsmittel, magensaftresistent . . . . .	270

10.3.11	Überzugsmittel, freigaberetardierend .....	275
10.3.12	Weichmacher (für Überzugsmittel) .....	278
10.3.13	Pigmente (für Überzugsmittel) .....	278
10.3.14	Antiklebmittel, Trennmittel, Gleitmittel (für Überzugsmittel) .....	281
10.3.15	Stabilisatoren (für Überzugsmittel) .....	282
10.4	Geräte und ihre Eigenschaften .....	282
10.4.1	Misch- und Granuliergeräte .....	282
10.4.2	Siebgeräte .....	286
10.4.3	Trockner .....	287
10.4.4	Tablettiermaschinen .....	288
10.4.5	Coater .....	289
10.4.6	Extruder .....	292
10.4.7	Spheronizer .....	293
10.4.8	Kapselfüllmaschinen .....	294
10.5	Packmittel und ihre Eigenschaften, Klimazonen .....	295
	Sachverzeichnis .....	297