

# Überzogene Arzneiformen

**Grundlagen, Herstellungstechnologien,  
biopharmazeutische Aspekte,  
Prüfungsmethoden und Rohstoffe**

Von

**Professor Dr. Kurt H. Bauer**

Inhaber des Lehrstuhles Pharmazeutische Technologie,  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

**Dr. Klaus Lehmann**

Leiter der Pharmazeutischen Forschung und Entwicklung der  
Röhm GmbH, Darmstadt

**Apotheker Dr. Hermann P. Osterwald**

Leiter der Pharmazeutischen Entwicklung SKD  
(Smith Kline Dauelsberg) GmbH, Göttingen

**Apotheker Gerhart Rothgang**

Technischer Leiter und Herstellungsleiter der  
Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt

**Mit 94 Abbildungen und 45 Tabellen**



**Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1988**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	5	3.1.3.1	Schokoladenüberzüge .....	52
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	10	3.1.3.2	Polyethylenglycolüberzüge ..	52
<b>Begriffserklärungen</b> .....	11	3.1.3.3	Wachsüberzüge .....	53
<b>1 Einführung</b> .....	13	<b>3.2 Herstellen von Überzügen</b> ..	53	
1.1 <b>Geschichte der überzogenen</b> <b>Arzneiformen</b> .....	15	3.2.1	Planung .....	53
1.2 <b>Schwerpunkte und Trends</b> <b>der gegenwärtigen Überzugs-</b> <b>technik</b> .....	15	3.2.2	Rezepturen .....	58
1.3 <b>Der Zweck des Überziehens</b> ..	16	3.2.2.1	Rezepturen für Saccharose-	58
1.4 <b>Überzugstypen</b> .....	17		überzüge .....	58
1.5 <b>Wirkstoffe in Überzügen</b> ..	19	3.2.2.2	Rezepturen mit anderen Zuk-	62
1.6 <b>Mikrobielle Verunreinigung</b> ..	19		kern und Zuckeralkoholen ..	62
<b>2 Der Kern oder die</b> <b>Einlage</b> .....	21	3.2.2.3	Kakaoüberzüge .....	64
2.1 <b>Art, Formen und Beschaffen-</b> <b>heit von Kernen</b> .....	23	<b>3.3 Komplikationen</b> .....	64	
2.2 <b>Berechnung des Überzugs für</b> <b>verschiedene Kerne</b> .....	25	<b>4 Filmüberzüge</b> .....	69	
<b>3 Dragees</b> .....	33	4.1 <b>Wechselwirkungen zwischen</b> <b>Kern und Film</b> .....	71	
3.1 <b>Dragierv Verfahren</b> .....	35	4.2 <b>Verfahren</b> .....	71	
3.1.1 <b>Überzüge mit Saccharose</b> ..	36	4.2.1 <b>Überzugstypen</b> .....	71	
3.1.1.1 <b>Die Grundlagen des Überzie-</b> <b>hens mit Saccharose</b> .....	36	4.2.2 <b>Verfahrensbedingungen und</b> <b>Methoden</b> .....	77	
3.1.1.2 <b>Auftragsverfahren und</b> <b>Schichtaufbau</b> .....	40	4.2.3 <b>Verfahren mit organischen</b> <b>Lösungsmitteln</b> .....	78	
3.1.1.2.1 <b>Der Vorgang des Dragierens</b> ..	40	4.2.3.1 <b>Lösungsmittelauswahl</b> .....	78	
3.1.1.2.2 <b>Die Dragierschichten</b> .....	44	4.2.3.2 <b>Herstellung der Applika-</b> <b>tionszubereitungen</b> .....	82	
3.1.2 <b>Überzüge mit anderen Zuk-</b> <b>kern und Zuckeralkoholen</b> ..	49	4.2.3.3 <b>Filmbildung</b> .....	82	
3.1.2.1 <b>Glucose</b> .....	49	4.2.4 <b>Verfahren auf Basis wäßriger</b> <b>Zubereitungen</b> .....	85	
3.1.2.2 <b>Lactose</b> .....	50	4.2.4.1 <b>Allgemeines über wäßrige</b> <b>Lacksysteme</b> .....	85	
3.1.2.3 <b>Mannit</b> .....	50	4.2.4.2 <b>Filmbildner in wäßriger Lö-</b> <b>sung</b> .....	85	
3.1.2.4 <b>Palatinit</b> .....	50	4.2.4.2.1 <b>Celluloseether</b> .....	85	
3.1.2.5 <b>Sorbit</b> .....	51	4.2.4.2.2 <b>Sonstige wasserlösliche Poly-</b> <b>mere</b> .....	87	
3.1.2.6 <b>Xylit</b> .....	51	4.2.4.2.3 <b>Salze von anionischen Poly-</b> <b>meren</b> .....	88	
3.1.2.7 <b>Zuckergemische</b> .....	51	4.2.4.2.4 <b>Salze von kationischen Poly-</b> <b>meren</b> .....	89	
3.1.3 <b>Schmelzüberzüge</b> .....	52	4.2.4.3 <b>Wäßrige Polymerdispersio-</b> <b>nen</b> .....	89	
		4.2.4.3.1 <b>Allgemeines</b> .....	89	
		4.2.4.3.2 <b>Herstellung</b> .....	92	
		4.2.4.3.3 <b>Filmbildemechanismus</b> .....	94	

4.2.4.3.4	Anwendungstechnische Besonderheiten von Dispersionen . . . . .	98
4.2.4.3.5	Produkte, Eigenschaften und Anwendung . . . . .	99
4.2.4.4	Thermogelierung . . . . .	107
4.2.4.5	Redispersierbare Polymerpulver . . . . .	107
4.2.4.6	Beispiele für Wirkstoffzubereitungen mit wäßrigen Überzugsmitteln . . . . .	112
4.3	<b>Rezepturentwicklung</b> . . . . .	114
4.3.1	Weichmacherwirkung . . . . .	114
4.3.2	Rezepturfindung . . . . .	116
4.3.3	Überzüge auf Gelatinekapselformen . . . . .	117
4.3.4	Rezepturvorschläge . . . . .	118
4.4	<b>Komplikationen</b> . . . . .	121

## **5 Biopharmazeutische Aspekte . . . . . 125**

5.1	<b>Zweckbestimmung gesteuerter Wirkstoffabgabe und Steuerungsprinzipien</b> . . . . .	127
5.1.1	Schnellzerfallende Überzüge zur Vermeidung von Nebenwirkungen . . . . .	127
5.1.2	Steuerung nach dem Ort der Wirkstoffabgabe im Verdauungstrakt . . . . .	128
5.1.3	Steuerung nach der Zeit und Beeinflussung der Pharmakokinetik . . . . .	129
5.2	<b>Milieubedingungen im Verdauungstrakt und ihr Einfluß auf Arzneiformen</b> . . . . .	130
5.3	<b>Schwankungen der Milieubedingungen im Verdauungstrakt</b> . . . . .	134
5.4	<b>Biopharmazeutische Probleme und Grenzen der Wirksamkeit von Überzügen auf Arzneiformen</b> . . . . .	136
5.4.1	Einfache Überzüge, die im Magen zerfallen sollen . . . . .	136
5.4.2	Magensaftresistente Zubereitungen . . . . .	137
5.4.3	Arzneiformen mit verzögertem Zerfall im Darmbereich . . . . .	137
5.4.4	Langzeitzubereitungen . . . . .	138

## **5.5 Praktische Konsequenzen und Anwendungsbeispiele . . 139**

## **6 Färben und Aromatisieren überzogener Arzneiformen . . . . . 153**

6.1	<b>Das Färben</b> . . . . .	155
6.1.1	Die Färbetechnik . . . . .	155
6.1.2	Die psychische Wirkung der gefärbten Arzneiform . . . . .	159
6.1.3	Gesetzliche Bestimmungen . . . . .	160
6.2	<b>Die Aromatisierung</b> . . . . .	162

## **7 Geräte für Dragier- und Filmüberzugsverfahren . . 165**

7.1	<b>Verfahrenselemente</b> . . . . .	167
7.1.1	Misch- und Bewegungsvorgänge in Umhüllungsgeräten . . . . .	168
7.1.2	Sprühen und Sprühsysteme . . . . .	170
7.1.3	Trocknen der Überzüge . . . . .	173
7.2	<b>Konventionelle Dragierkessel und Dragierbänder</b> . . . . .	177
7.3	<b>Konventionelle Dragierkessel mit verbesserter Führung der Trockenluft</b> . . . . .	180
7.3.1	Tauchrohrverfahren . . . . .	180
7.3.2	Tauchschwertverfahren . . . . .	180
7.3.3	Dragierkessel mit perforiertem Abluftkonus zur Unterbettabsaugung . . . . .	181
7.4	<b>Waagrecht rotierende Kessel mit perforierten Böden</b> . . . . .	182
7.5	<b>Wirbelschicht- oder Luftsuspensionsgeräte zum Überziehen</b> . . . . .	184
7.5.1	Wurster-Luftsuspensionsgeräte und Glatt-Zeller-Geräte . . . . .	185
7.5.2	Rotor-Umhüllungsgeräte . . . . .	186
7.5.3	Kugelcoater® . . . . .	188
7.6	<b>Vakuum-Coater mit Lösungsmittelrückgewinnung und Energieübertragung</b> . . . . .	189
7.7	<b>Auswahlkriterien für Umhüllungsgeräte</b> . . . . .	190
7.8	<b>Peripheriegeräte</b> . . . . .	191
7.8.1	Vorrichtungen und Sicherheitsmaßnahmen . . . . .	191

7.8.2	Die Entsorgung von Lösungsmitteln . . . . .	192
-------	---	-----

<b>8</b>	<b>Prüfung überzogener Arzneiformen . . . . .</b>	<b>197</b>
----------	---	------------

<b>8.1</b>	<b>Prüfung von Überzugsmaterialien . . . . .</b>	<b>199</b>
------------	--	------------

8.1.1	Lösungsverhalten . . . . .	199
-------	----------------------------	-----

8.1.2	Mechanische Eigenschaften der Filme . . . . .	200
-------	---	-----

8.1.3	Benetzungsverhalten der Überzugzubereitungen . . .	202
-------	--	-----

8.1.4	Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit . . . . .	204
-------	---	-----

<b>8.2</b>	<b>Prüfung an überzogenen Arzneiformen . . . . .</b>	<b>206</b>
------------	--	------------

8.2.1	Arzneibuchprüfungen . . . . .	206
-------	-------------------------------	-----

8.2.1.1	Apparaturen nach DAB 9 (Ph. Eur. 2) . . . . .	207
---------	---	-----

8.2.1.2	Durchführung der Prüfungen . . . . .	209
---------	--------------------------------------	-----

8.2.2	Andere Prüfungen . . . . .	210
-------	----------------------------	-----

8.2.2.1	Resistenz gegenüber Verdauungssäften . . . . .	210
---------	--	-----

8.2.2.2	Lösungsmittelreste . . . . .	212
---------	------------------------------	-----

8.2.2.3	Rauhigkeit . . . . .	213
---------	----------------------	-----

8.2.2.4	Adhäsion der Filme . . . . .	213
---------	------------------------------	-----

8.2.2.5	Farbprüfungen . . . . .	214
---------	-------------------------	-----

<b>9</b>	<b>Stabilitätsprobleme . . . . .</b>	<b>217</b>
----------	--------------------------------------	------------

<b>9.1</b>	<b>Stabilität von Zucker und Zuckerlösungen . . . . .</b>	<b>219</b>
------------	---	------------

<b>9.2</b>	<b>Stabilität von Zuckerdragees . . . . .</b>	<b>219</b>
------------	---	------------

<b>9.3</b>	<b>Stabilität der Filmbildner . . . . .</b>	<b>221</b>
------------	---	------------

<b>9.4</b>	<b>Inkompatibilitäten und Stabilitätsprobleme der Überzugzubereitung . . . . .</b>	<b>223</b>
------------	--	------------

<b>9.5</b>	<b>Stabilität der Filmtabletten . . . . .</b>	<b>225</b>
------------	---	------------

<b>10</b>	<b>Rohstoffe . . . . .</b>	<b>229</b>
-----------	----------------------------	------------

<b>10.1</b>	<b>Zucker und Zuckeralkohole . . . . .</b>	<b>231</b>
-------------	--	------------

<b>10.2</b>	<b>Filmbildner . . . . .</b>	<b>236</b>
-------------	------------------------------	------------

10.2.1	Celluloseether . . . . .	236
--------	--------------------------	-----

10.2.2	Celluloseester . . . . .	237
--------	--------------------------	-----

10.2.3	Methacrylsäure-Copolymere . . . . .	239
--------	-------------------------------------	-----

10.2.4	Aminoalkylmethacrylat-Copolymer . . . . .	240
--------	---	-----

10.2.5	Methacrylester-Copolymere . . . . .	240
--------	-------------------------------------	-----

10.2.6	Polyvinylacetat-Copolymere . . . . .	242
--------	--------------------------------------	-----

10.2.7	Polyvinylpyrrolidon . . . . .	243
--------	-------------------------------	-----

<b>10.3</b>	<b>Weichmacher . . . . .</b>	<b>244</b>
-------------	------------------------------	------------

<b>10.4</b>	<b>Farbstoffe . . . . .</b>	<b>247</b>
-------------	-----------------------------	------------

<b>10.5</b>	<b>Sonstige Rohstoffe . . . . .</b>	<b>260</b>
-------------	-------------------------------------	------------

<b>Sachverzeichnis . . . . .</b>	<b>279</b>
----------------------------------	------------