

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

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

4.2.4.3.4	Anwendungstechnische Besonderheiten von Dispersio- nen	98	5.5	Praktische Konsequenzen und Anwendungsbeispiele	139
4.2.4.3.5	Produkte, Eigenschaften und Anwendung	99	6	Färben und Aromatisie- ren überzogener Arznei- formen	153
4.2.4.4	Thermogelierung	107	6.1	Das Färben	155
4.2.4.5	Redispergierbare Polymer- pulver	107	6.1.1	Die Färbetechnik	155
4.2.4.6	Beispiele für Wirkstoffzube- reitungen mit wäßrigen Über- zugsmitteln	112	6.1.2	Die psychische Wirkung der gefärbten Arzneiform	159
4.3	Rezepturentwicklung	114	6.1.3	Gesetzliche Bestimmungen	160
4.3.1	Weichmacherwirkung	114	6.2	Die Aromatisierung	162
4.3.2	Rezepturfindung	116	7	Geräte für Dragier- und Filmüberzugsverfahren	165
4.3.3	Überzüge auf Gelatinekap- seln	117	7.1	Verfahrenselemente	167
4.3.4	Rezepturvorschläge	118	7.1.1	Misch- und Bewegungsvor- gänge in Umhüllungsgeräten .	168
4.4	Komplikationen	121	7.1.2	Sprühen und Sprühsysteme .	170
5	Biopharmazeutische Aspekte	125	7.1.3	Trocknen der Überzüge	173
5.1	Zweckbestimmung gesteuer- ter Wirkstoffabgabe und Steuerungsprinzipien	127	7.2	Konventionelle Dragierkes- sel und Dragierbänder	177
5.1.1	Schnellzerfallende Überzüge zur Vermeidung von Neben- wirkungen	127	7.3	Konventionelle Dragierkes- sel mit verbesserter Führung der Trockenluft	180
5.1.2	Steuerung nach dem Ort der Wirkstoffabgabe im Verdau- ungstrakt	128	7.3.1	Tauchrohrverfahren	180
5.1.3	Steuerung nach der Zeit und Beeinflussung der Pharmako- kinetik	129	7.3.2	Tauchschwertverfahren	180
5.2	Milieubedingungen im Ver- dauungstrakt und ihr Einfluß auf Arzneiformen	130	7.3.3	Dragierkessel mit perforier- tem Abluftkonus zur Unter- bettabsaugung	181
5.3	Schwankungen der Milieube- dingungen im Verdauungs- trakt	134	7.4	Waagrecht rotierende Kessel mit perforierten Böden	182
5.4	Biopharmazeutische Pro- bleme und Grenzen der Wirk- samkeit von Überzügen auf Arzneiformen	136	7.5	Wirbelschicht- oder Luftsus- pensionsgeräte zum Überzie- hen	184
5.4.1	Einfache Überzüge, die im Magen zerfallen sollen	136	7.5.1	Wurster-Luftsuspensionsge- räte und Glatt-Zeller-Geräte	185
5.4.2	Magensaftresistente Zuberei- tungen	137	7.5.2	Rotor-Umhüllungsgeräte	186
5.4.3	Arzneiformen mit verzöger- tem Zerfall im Darmbereich .	137	7.5.3	Kugelcoater®	188
5.4.4	Langzeitzubereitungen	138	7.6	Vakuum-Coater mit Lösungs- mittelrückgewinnung und Energieübertragung	189
			7.7	Auswahlkriterien für Umhüll- ungsgeräte	190
			7.8	Peripheriegeräte	191
			7.8.1	Vorrichtungen und Sicher- heitsmaßnahmen	191

7.8.2	Die Entsorgung von Lösungsmitteln	192	9	Stabilitätsprobleme	217	
8	Prüfung überzogener Arzneiformen	197	9.1	Stabilität von Zucker und Zuckerlösungen	219	
8.1	Prüfung von Überzugsmaterialien	199	9.2	Stabilität von Zuckerdragees	219	
8.1.1	Lösungsverhalten	199	9.3	Stabilität der Filmbildner	221	
8.1.2	Mechanische Eigenschaften der Filme	200	9.4	Inkompatibilitäten und Stabilitätsprobleme der Überzugszubereitung	223	
8.1.3	Benetzungsverhalten der Überzugszubereitungen	202	9.5	Stabilität der Filmtabletten	225	
8.1.4	Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit	204	10	Rohstoffe	229	
8.2	Prüfung an überzogenen Arzneiformen	206	10.1	Zucker und Zuckeralkohole	231	
8.2.1	Arzneibuchprüfungen	206	10.2	Filmbildner	236	
8.2.1.1	Apparaturen nach DAB 9 (Ph. Eur. 2)	207	10.2.1	Celluloseether	236	
8.2.1.2	Durchführung der Prüfungen	209	10.2.2	Celluloseester	237	
8.2.2	Andere Prüfungen	210	10.2.3	Methacrylsäure-Copolymere	239	
8.2.2.1	Resistenz gegenüber Verdauungssäften	210	10.2.4	Aminoalkylmethacrylat-Copolymer	240	
8.2.2.2	Lösungsmittelreste	212	10.2.5	Methacrylester-Copolymere	240	
8.2.2.3	Rauhigkeit	213	10.2.6	Polyvinylacetat-Copolymere	242	
8.2.2.4	Adhäsion der Filme	213	10.2.7	Polyvinylpyrrolidon	243	
8.2.2.5	Farbprüfungen	214	10.3	Weichmacher	244	
			10.4	Farbstoffe	247	
			10.5	Sonstige Rohstoffe	260	
			Sachverzeichnis			279