

1 EINLEITUNG

1.1 Grundlagen des Filmcoatings

Die moderne Coating-Technologie entwickelte sich aus dem Überziehen von Drageekernen mit Zuckern. Hierbei standen am Anfang die Überdeckung des schlechten Geschmacks sowie eine elegante Präsentation im Vordergrund [Bauer et al. 1988]. Mit der Entwicklung moderner Polymere wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder den Methacrylsäure-Copolymeren zum Überziehen von monolithischen oder multipartikulären Arzneiformen standen weitere neue Anwendungsbereiche zur Verfügung. Tabelle 1.1 zeigt einen Überblick wichtiger Gründe zum Überziehen von Arzneiformen.

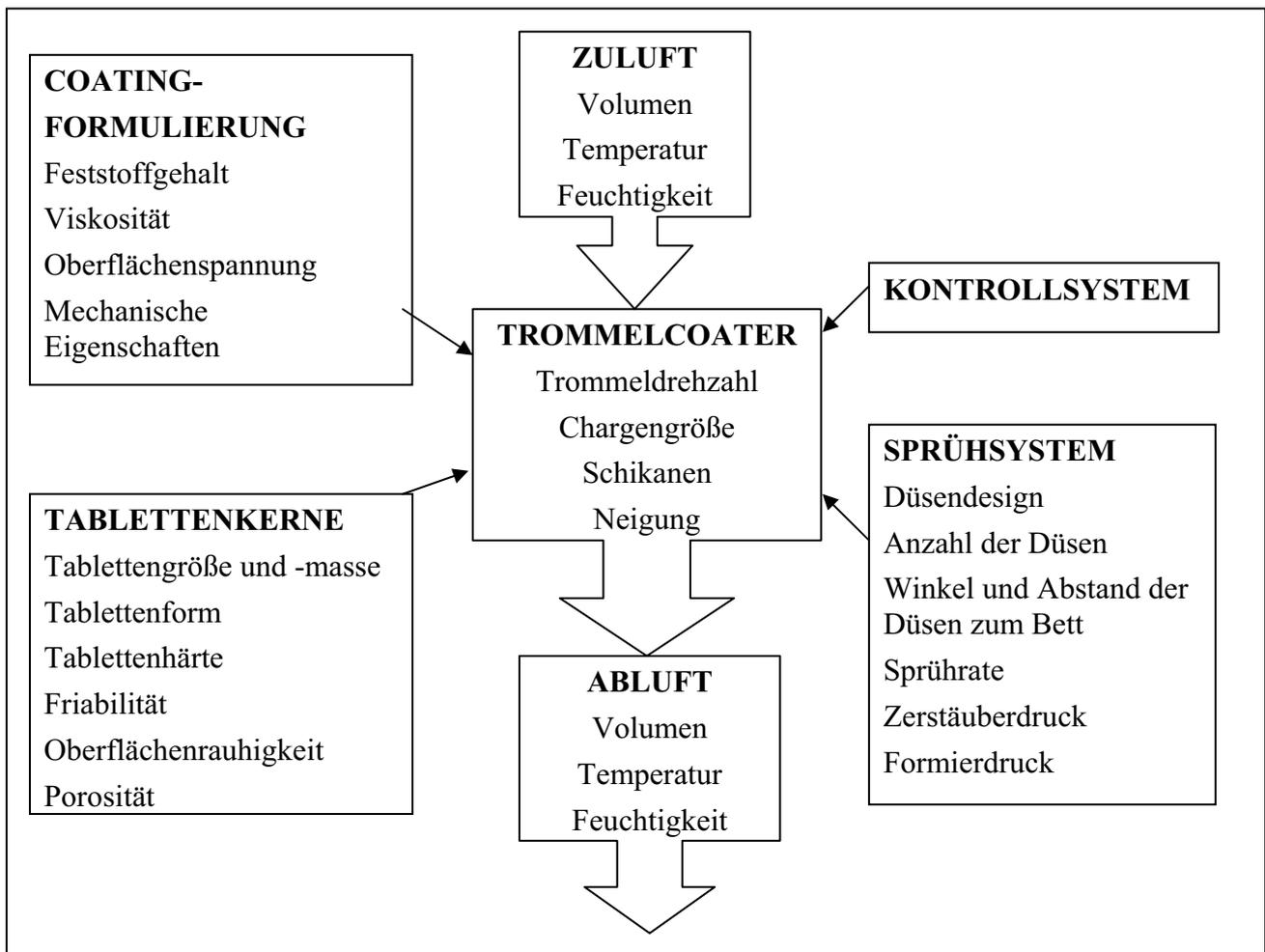
Tabelle 1.1: Gründe für das Überziehen von festen Arzneiformen

Schutz des Wirkstoffes gegen Licht, Feuchtigkeit und Sauerstoff
Verbesserung der mechanischen Stabilität bei der Verpackung und somit Erhöhung der Effizienz der Verpackungsmaschine
Trennung inkompatibler Arzneistoffe
Modifizierung der Wirkstofffreisetzung, z.B. magensaftresistente, retardierte Arzneiform
Verbesserung der Compliance und Arzneimittelsicherheit durch Verwendung farbiger Überzüge

Ausgehend von den Dragierkesseln, die für die Zuckerdragierung eine ausreichende Trocknungskapazität besitzen, mussten für die Verarbeitung moderner Polymere neue Geräte mit verbesserten Trocknungs- und Mischeigenschaften entwickelt werden. Der Einsatz von Tauchrohren in normalen Kesseln, bei dem die Trocknungsluft über ein abgewinkeltes Rohr direkt in das zu überziehende Gut eingeleitet wurde, oder auch der Einsatz von Tauchschwertern führte zu einer verbesserten Trocknung des feuchten Gutes. Mit der Einführung teilperforierter und vollperforierter Trommeln wurde die Wärmeübertragung auf das Gut sowie der Massenübergang des Lösungsmittels in die Trocknungsluft deutlich verbessert [Cole 1995b]. Neben den verwendeten Trommelcoatern gibt es weitere Geräte zum Überziehen von festen Arzneiformen. Der Einsatz von Wirbelschichtgeräten zum Aufbringen von Überzügen, bei denen vorwiegend kleinere Partikel (Pellets, Granulate oder Minitabletten) durch einen Luftstrom bewegt werden, ist dabei von großer Bedeutung in der pharmazeutischen Industrie. Übersichten über das Gebiet des Wirbelschichtcoatings wurden von verschiedenen Autoren gegeben [Bauer et al. 1988, Cole 1995a, Wigmore 1989].

Die Filmmasse von Dragees beträgt 50-150% bezogen auf die Kernmasse. Im Gegensatz dazu beträgt die Filmmasse von Filmtabletten 5-15% [Bauer et al. 1999]. Die entstehenden Filme der

Filmtabletten haben durchschnittliche Dicken, je nach Anforderung von 20 bis 60µm [Bueb et al. 1994, Tobiska und Kleinebudde 2003b]. Aufgrund der geringen Filmdicken ist ein gleichmäßiger Überzug von großer Bedeutung. Dies ist besonders wichtig bei Filmüberzügen, die die Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Kern über Diffusion steuern [Shao et al. 2002] oder bei denen der Wirkstoff im Film eingebettet ist [Rege et al. 2002]. Die Qualität des Filmüberzuges wird durch eine Reihe von Faktoren bestimmt, die sich aus den Prozessparametern, der geometrischen Bauweise der Trommel und der Schikanen, den physikochemischen Eigenschaften der Coatingformulierung, der Beschaffenheit der Tablettenkerne und den Umweltbedingungen ergeben. Diese Faktoren sind in Abbildung 1.1 dargestellt.



**Abbildung 1.1: Einflussfaktoren auf die Qualität des Filmüberzuges
(modifiziert nach [Porter 2001])**

1.2 Industriell verwendete Trommelcoater

Auf dem Markt erhältlich sind teilperforierte und vollperforierte Trommelcoater verschiedener Hersteller. Bei den teilperforierten Coatern wird unterschieden zwischen teilperforierten Trommeln wie zum Beispiel beim Hi-Coater oder der Einsatz mit perforierten Schikanen wie beim GS-Coater. Der Großteil der eingesetzten Coater besitzt jedoch vollperforierte Trommeln. Hierzu gehören zum Beispiel der Accela Cota, der Driacoater, der Glatt Coater und der Bohle Film Coater. Detaillierte Beschreibungen der Bauweisen der Coater verschiedener Hersteller finden sich in den Büchern „Pharmaceutical Unit Operations: Coating“ [Campbell und Sackett 1999] und „Pharmaceutical Coating Technology“ [Cole 1995a]. Zur Durchführung eines kontinuierlichen Coatingprozesses können Trommelcoater der Firmen Thommas Engineering Inc. und Vector Corporation verwendet werden. Solche Geräte eignen sich vor allem für Produkte, die einen geringen Massenzuwachs bis zu 1% benötigen und in großen Mengen produziert werden [Mancoff 1998].

1.3 Scale-up Methoden

1.3.1 Definition

Der Begriff des Scale-up wird als Prozess der Chargenvergrößerung in den „Scale-up and Postapproval Changes“ der FDA definiert. Etwas umfassender wird der Scale-up Prozess wie folgt beschrieben [Burger und Wachter 1998]: Scale-up ist die Überführung eines Verfahrens zur Herstellung einer Arzneiform vom Laboransatz über den Pilot- auf den Produktionsmaßstab. Dabei dürfen sich wichtige Eigenschaften des Produktes wie die biologische Verfügbarkeit und die therapeutische Wirksamkeit nicht oder nur möglichst wenig verändern.

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel wird immer mehr versucht, die Zeit der Entwicklungsphasen zu verkürzen, indem bestimmte Phasen der Entwicklung parallel laufen. Für die bei den klinischen Phasen eingesetzten Präparate müssen für die behördliche Zulassung Stabilitätsdaten vorliegen, so dass mit der galenischen Entwicklung schon sehr früh begonnen werden muss. Die später im Produktionsmaßstab hergestellten Präparate müssen mit den im Labor- oder Pilotmaßstab hergestellten Präparaten aus den klinischen Studien bioäquivalent sein. Um dies zu gewährleisten, müssen die Rezepturen und Verfahren optimal auf die größeren Geräte übertragen werden [Zimmermann 1991]. Dabei wurde früher eher ein „Versuch und Irrtum“ Verfahren angewendet, um irgendwann die entsprechende Produktqualität zu erzielen. Mit Einzug der Philosophie, dass sich die Produktqualität nicht durch nachträgliches Prüfen erzielen lasse, sondern in das Produkt hineinproduziert werden muss, suchte man Wege, um den Scale-up Prozess wissenschaftlicher, systematischer und somit auch wirtschaftlicher durchzuführen. Dabei werden in der Literatur verschiedene Ansätze beschrieben. Die Einführung genauerer und umfangreicherer Instrumentierungen brachte einen deutlichen Informationsgewinn über die pharmazeutischen Prozesse, der für das Scale-up genutzt werden konnte. Hierbei sind zu nennen die Einführung der

Kraft- und Wegmessungen beim Pressen von Tabletten [Hilman und Fuchs 1977] sowie die Messung der Leistung beim Granulieren [Bier et al. 1979, Usteri und Leuenberger 1989]. So verändert sich beim Granulieren die Leistungsaufnahme des Mixers mit steigendem Anteil an Granulierflüssigkeit. Man kann im Laufe des Granulierprozesses verschiedene Phasen im Flüssigkeits-Leistungsaufnahmediagramm erkennen, die sich mit bestimmten Granulatoreigenschaften korrelieren lassen. Für das Scale-up kann man diese Phasen nutzen, um die gleichen Granulatoreigenschaften zu produzieren. Ein weiterer Ansatz, um systematisch an den Scale-up Prozess heranzugehen, wird durch die Dimensionsanalyse beschrieben.

1.3.2 Dimensionsanalyse

Die Dimensionsanalyse ist ein mathematisches Verfahren, um das Zusammenspiel physikalischer Größen bei komplexen Prozessen zu erfassen, ohne jedoch genau die dem physikalischen Vorgang zugrunde liegenden Formeln oder die exakten Gesetzmäßigkeiten zu kennen. Dabei kommen angewandte Mathematik, die Durchführung und Auswertung von Versuchen sowie praktische Beobachtungsgabe zur Anwendung. Die Dimensionsanalyse hat sich insbesondere in der Strömungsmechanik bewährt. Um ein Problem mit Hilfe der Dimensionsanalyse zu beschreiben, muss es dimensionshomogen formuliert werden, d.h. in beliebigen Dimensionssystemen gültig sein. Eine umfangreiche Einführung in die Dimensionsanalyse zur Lösung der bei der Modellübertragung auftretenden Probleme gibt das Buch „Scale-up Modellübertragung in der Verfahrenstechnik“ [Zlokarnik 2002].

Physikalische Größen setzen sich aus dem Produkt des Zahlenwertes und der Dimension zusammen. Sie sind damit dimensionsbehaftet und verändert man die Dimension, verändert sich auch der Zahlenwert. Kennt man für das System alle bekannten physikalischen Zusammenhänge, so lassen sich für die einzelnen Einflussgrößen mit Hilfe einer geeigneten Umformung dimensionslose Kennzahlen gewinnen. Diese dimensionslosen Kennzahlen sind unabhängig von einer Maßstabsveränderung. Bekannte dimensionslose Kennzahlen sind die Reynoldszahl, die angibt wann eine laminare Strömung in eine turbulente Strömung übergeht [Burger und Wachter 1998], die Froude-Zahl, die ein Maß für das Verhältnis von Trägheitskräften zu Schwerkraften innerhalb eines Systems darstellt oder die Weber Zahl. Sie dient als Maß für die Tropfenverformung bzw. zur Charakterisierung der Zerstäubungsqualität eines Sprays.

Voraussetzung für die Anwendung der Dimensionsanalyse ist, dass die Vorgänge im Labormaßstab und im Produktionsmaßstab ähnlich sind. Der Begriff Ähnlichkeit vergleicht zunächst zwei Systeme [Zimmermann 1991]. Geometrisch werden Dreiecke als ähnlich betrachtet, wenn die Winkel gleich sind. Daraus folgt auch, dass die Seitenverhältnisse bei ähnlichen Dreiecken gleich sind. Dieser als lineare oder geometrische Ähnlichkeit definierte Begriff bedeutet, dass bei einer Vergrößerung oder Verkleinerung die geometrische Gestalt des Systems nicht verzerrt werden darf. So kann der Begriff der Ähnlichkeit auf unterschiedlichste Teilgebiete übertragen werden. Neben der beschriebenen linearen oder geometrischen Ähnlichkeit gibt es auch die thermische Ähnlichkeit. Diese liegt dann vor, wenn korrespondierende Punkte zweier Systeme gleiche Temperaturen bzw.

Temperaturdifferenzen besitzen. Liegen in einem System gleichartige Kräfteverhältnisse vor, spricht man von der dynamischen Ähnlichkeit.

Spielen sich zwei Vorgänge in geometrisch ähnlichen Räumen ab und haben alle Kennzahlen den gleichen Zahlenwert, dann sind die Vorgänge untereinander vollständig ähnlich [Zlokarnik 2002].

Über die im Modell aufgestellten dimensionslosen Kennzahlen und Zusammenhänge lassen sich nun direkte Aussagen zur Einstellung der Prozessparameter für den Produktionsmaßstab treffen. Verschiedene Forschergruppen haben die Anwendbarkeit der Dimensionsanalyse auf pharmazeutische Fragestellungen gezeigt. So wurde ein Mischprozess von Phenobarbital und Laktose aus dem Laboransatz eines Turbulamischers auf eine achtmal größere Anlage übertragen [Sinay und Tawashi 1972], bzw. die Anwendung der Dimensionsanalyse auf einen Mischprozess mit kohäsiven Stoffen gezeigt [Muzzio und Alexander 2005]. Ein weiteres Gebiet, bei dem die Dimensionsanalyse pharmazeutische Anwendung findet, ist das Granulieren [Brüßel 1998, Leuenberger 2001, Levin 2005, Mort und Tardos 1999].

Um die Dimensionsanalyse erfolgreich zur Lösung der beim Scale-up Prozess auftretenden Probleme einzusetzen, wird jedoch eine vollständige Beschreibung des Prozesses vorausgesetzt. Dies ist jedoch bei komplexen pharmazeutischen Prozessen, bei denen die Produktqualität durch eine Reihe von verschiedenen Einflussfaktoren bestimmt wird, sehr schwierig (Abbildung 1.1).

Eine weitere Methode, um an den Scale-up Prozess eines Verfahrens heranzugehen, bietet die statistische Versuchsplanung.

1.3.3 Statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung findet Einsatz bei der Entwicklung, der Optimierung und im Scale-up von Prozessen. Experimente werden durchgeführt, um die Beziehungen, im Allgemeinen in mathematischer Form, zwischen den Einflussfaktoren und dem System oder den Zielgrößen zu bestimmen. Um alle Beziehungen zwischen den Einflussgrößen und den Zielgrößen zu bestimmen, werden in der Regel jedoch viele Experimente benötigt. Die Minimierung der Anzahl der Experimente, die einen möglichst genauen Aufschluss auf den Zusammenhang zwischen den Einflussgrößen und den Zielgrößen geben, ist eine Aufgabe der Versuchsplanung. So kann genau bestimmt werden, welche Faktoren das untersuchte System beeinflussen und welche Faktoren unwichtig sind, d.h. keinen Einfluss haben. Anwendungen der statistischen Versuchsplanung auf pharmazeutische Fragestellungen werden im Buch „Pharmaceutical Experimental Design“ erörtert [Lewis et al. 1999]. Ein weiterer Vorteil ist, dass mit dieser Methode Wechselwirkungen und nicht lineare Effekte der Einflussgrößen erkannt werden können. Zur Bestimmung der Einflussgrößen und Wechselwirkungen werden oft faktorielle Versuchspläne vom Typ 2^n eingesetzt [Kleinebudde 1997]. Dabei legt man jeden der n Faktoren auf zwei Stufen fest. Anschließend werden alle 2^n Versuche in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Zur Schätzung der Versuchsstreuung werden drei Versuche am Zentrumspunkt durchgeführt, dabei wird genau die Einstellung gewählt, die zwischen den beiden Stufen liegt. Zur Auswertung werden Statistikprogramme herangezogen, welche eine graphische Darstellung der Ergebnisse u.a. in Koeffizienten- und Antwortflächenplots

ermöglichen. Diese ergeben, bei guter Anpassung an das erstellte Modell, eine graphische Darstellung des Versuchsraumes. Die Anwendung der statistischen Versuchsplanung auf das Scale-up verschiedener Feuchtgranulatoren, durch einen Vergleich der Antwortflächen der Versuchsräume, wurde gezeigt [Wehrle et al. 1993].

1.4 Beschreibung der Bohle Film Coater

1.4.1 Aufbau der Bohle Film Coater

Die von der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH aus Ennigerloh gebauten Trommelcoater besitzen alle eine vollperforierte zylindrische Trommel mit zwei kurzen konischen Endstücken. Innere Mitnehmer (Schikanen) aus gegenläufigen Spiralen sorgen im Zusammenhang mit den äußeren, an der Trommel verschweißten Spiralen, für eine produktschonende und kontinuierliche Durchmischung der Tabletten (Abbildung 1.2).



Abbildung 1.2: Darstellung der Mischelemente in der Trommel des BFC 40

Die Neigung der Trommel ist stufenlos einstellbar. Damit kann eine optimierte Durchmischung für unterschiedlichste Tablettenformen erzielt werden. Kommt es bei den Produktionsgeräten zu einem Unterschied in der Tablettenbetthöhe über die Länge des Tablettenbettes, so kann über die Neigungseinstellung des Gerätes dieser ausgeglichen werden. Diese Unterschiede führen zu unterschiedlichen Abständen zwischen dem Tablettenbett und den Düsen, was unterschiedliche Aufprallgeschwindigkeiten der Tropfen auf die Tabletten zur Folge hat (siehe Kapitel 2.7.5).

Die Luftführung der Bohle Film Coater unterscheidet sich von allen anderen handelsüblichen Coatern. Die Luft wird, wie in Abbildung 1.3 gezeigt, durch das Tablettenbett geführt.

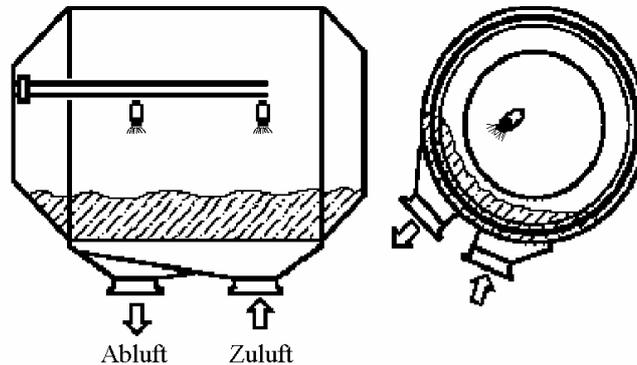


Abbildung 1.3: Darstellung der Luftführung für die Bohle Film Coater

Die Zuluft wird über einen Zuluftschuh, der die gesamte Länge der Trommel bedeckt, in das Tablettenbett hineingeführt. Die Abluft wird dann durch das Tablettenbett seitlich abgeführt. Durch diese Luftführung wird erreicht, dass sich die Zuluft, während sie durch das Tablettenbett strömt, abkühlt und somit die Gefahr der Sprühtrocknung beim Zusammentreffen der Zuluft und des Sprühstrahls deutlich verringert wird. Zur Temperaturregelung besitzen alle Coater Zu- und Ablufttemperatursensoren.

Die Förderung der Filmdispersion erfolgt über eine Schlauchpumpe. Die Sprütrate wird hierbei über einen Massenstromsensor nach dem Coriolis-Prinzip kontrolliert und über die Drehzahl der Pumpe gesteuert. Für die Zerstäubung der Filmdispersion verfügen alle Bohle Film Coater über eine oder mehrere Zweistoffdüsen der Firma Düsen-Schlick GmbH, Untersiemau/Coburg. Der Winkel und Abstand der Düsen zum Tablettenbett kann manuell oder automatisch stufenlos verändert werden, hingegen kann der Abstand der Düsen zueinander nicht variiert werden. Die Einstellung des Zerstäuber- und Formierdruckes ist getrennt regelbar, um für jede Filmdispersion den Sprühstrahl individuell einzustellen. Eine Beschreibung der Düsen findet sich in Kapitel 2.7.6. Die Angabe des Zerstäuber- bzw. Formierdruckes erfolgt als Druck über Normalluftdruck.

Im Vergleich zu traditionellen Coatern haben die Trommeln der Bohle Film Coater ein Verhältnis größer 1 von Länge zum Durchmesser. Die daraus resultierende lang gezogene Trommel führt zu einer geringen Tablettenbetthöhe und so zu einem verminderten Massendruck auf die unteren Tablettschichten. Somit können auch mechanisch empfindliche Kerne gecoatet werden. Die geometrischen Daten der Trommeln sowie die verwendeten Schlick-Düsen in den einzelnen Coartertypen werden in Tabelle 1.2 aufgelistet. Die in Spalte 2 angegebenen Zahlenwerte hinter der Bezeichnung BFC geben die optimale Beladung der Trommel in Litern wieder.

Tabelle 1.2: Geometrische Daten der Trommeln und verwendete Düsentypen mit Anzahl

Maßstab	Coatertyp	Trommel- durchmesser [m]	Länge des zylindrischen Teils der Trommel [m]	Anzahl der Düsen /Typ*
Labor	BFC 5	0,316	0,356	1 / S75
	BFC 10	0,396	0,421	1 / S75
Pilot	Tripfan	10	0,406	5 / S75
		25	0,546	5 / S75
		50	0,696	5 / S75
Produktion	BFC 40	0,660	0,743	2 / S35
	BFC 200	1,100	1,249	3 / S35
	BFC 400	1,430	1,609	4 / S35
	BFC 600	1,640	1,845	6-8 /S35

* 970/7-1 S75 – Labordüse ; 930/7-1 S35 – Produktionsdüse

In den drei folgenden Abschnitten werden die Besonderheiten der einzelnen Coater, ausgehend vom Labormaßstab bis zum Produktionsmaßstab, erläutert.

1.4.2 Beschreibung des Laborcoaters BFC 5 / BFC 10

Der BFC 5 unterscheidet sich von den anderen Bohle Film Coatern in der Hinsicht, dass das Luftsystem im Gerät integriert ist. Der Laborcoater besitzt eine Labordüse sowie einen Zuluftfeuchtemesser. Die Regelung der Zuluftfeuchte war, für den in dieser Arbeit verwendeten BFC 5, nicht möglich, somit unterlag der Coatingprozess bezüglich der Feuchte tages- und jahreszeitlichen Schwankungen.

Für sehr kleine Versuchsansätze bis zu 1kg besteht die Möglichkeit, die Trommel zu halbieren. Eine perforierte Trennscheibe wird, wie in Abbildung 1.4 gezeigt, eingebaut und eine Deckplatte verschließt den nicht bedeckten Teil der Trommel, so dass die Zuluft nur durch den mit Tabletten beladenen Teil strömt.

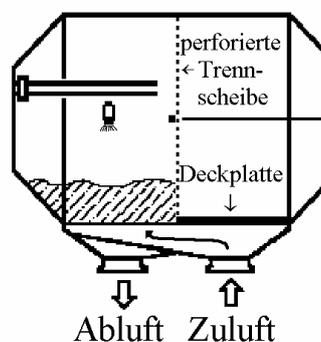


Abbildung 1.4: Reduktion der Chargengröße des BFC 5 durch eine Trennscheibe

Wenn die Chargengröße für die ersten Formulierungsversuche stark verringert wird, kommt es zum Ansprühen der Schikanen und der Trommel. Dieses kann durch eine geeignete Neigung der Trommel verringert werden.

Zur Herstellung von Chargengrößen bis 10 Litern kann in das Gehäuse des BFC 5 eine Wechseltrommel aufgesetzt werden (BFC 10). Dazu wird die 5 Liter Trommel abgebaut und die an der Trommel ansitzende Luftzuführung gegen eine größere ausgetauscht. Anschließend wird die 10 Liter Trommel aufgesetzt. Durch den maximal fünf Minuten dauernden Umbau kann so die Chargengröße des Laborcoaters erhöht werden.

1.4.3 Beschreibung der Coater für den Pilotmaßstab

Die zwei verwendeten Coater im Pilotmaßstab für diese Arbeit waren der BFC 40 mit zwei Produktionsdüsen und der so genannte Tripan mit der 25 Liter Trommel. Die Coater des Pilot- und des Produktionsmaßstabes unterscheiden sich von dem Laborcoater dadurch, dass für die Luftführung (Ventilatoren, Entfeuchter, Heizregister und Filter) zusätzlicher Platz in Form eines Raumes benötigt wird. Der Tripan ist ein Coater, bei dem in einem Gehäuse drei verschiedene Trommeln eingesetzt werden können. Dabei stehen Trommeln mit 10, 25 und 50 Liter Beladung zur Verfügung. Da das Gehäuse immer gleich bleibt, variieren die Trommeln in ihrem Verhältnis von Durchmesser zu Länge (Tabelle 1.2). Dies führt dazu, dass sich für die Trommel mit 50 Liter Beladung ein Verhältnis von kleiner 1 von Länge zu Durchmesser ergibt. Der Tripan ist für alle Trommeleinsätze mit fünf Labordüsen ausgestattet, die gleichmäßig über die einheitliche Länge der jeweiligen Trommeln verteilt sind.

1.4.4 Beschreibung der Produktionscoater

Die in der Produktion verwendeten Coater verfügen über die Möglichkeit der automatischen Düsenanpassung hinsichtlich des Winkels und des Abstandes zum Tablettenbett. Dies kann von Vorteil sein, wenn sich das Tablettenbett während des Coatingprozesses im dynamischen Böschungswinkel und in der Höhe verändert.

Da die Zuluft oft aus der Außenluft angesaugt wird, können diese Coater mit einem Entfeuchter ausgestattet werden. Einflüsse durch veränderte Umweltbedingungen in der Feuchte werden so minimiert.

1.4.5 Geometrische Ähnlichkeit der Bohle Film Coater

In Kapitel 1.3.2 wird der Begriff der geometrischen Ähnlichkeit erläutert. Bei der Anwendung der Dimensionsanalyse zur Lösung der beim Scale-up auftretenden Fragestellungen ist eine geometrische Ähnlichkeit der Systeme im Labor- und Produktionsmaßstab notwendig. Da aber nicht alle Fragestellungen hinsichtlich der Einstellungen der Prozessparameter beim Scale-up des Coatingprozesses mit Hilfe der Dimensionsanalyse beantwortet werden können, kann man eine geometrische Ähnlichkeit der Trommeln im Labor- und Produktionsmaßstab als eine Verein-