

A Einleitung

1. Grundlagen Filmüberzüge

Das Überziehen von Arzneiformen wie Tabletten oder Pellets mit filmbildenden Polymeren ist eine häufig angewandte Technik in der pharmazeutischen Industrie. Absichten dabei sind beispielsweise, den Arzneistoff vor eventuell schädigenden Umwelteinflüssen wie Luftfeuchte, Sauerstoff oder Licht zu schützen, aber auch die Compliance von Patienten durch verbesserte Schluckbarkeit und ein ansprechendes Äußeres der Arzneiform zu erhöhen. Weiterhin kann die Wirkstofffreigabe von Arzneiformen beeinflusst werden. Beispiele hierfür sind Speichelresistenz zur Geschmacksmaskierung von bitteren Arzneistoffen, verzögerte und verlängerte Freisetzungen. Dadurch können Therapieregimes optimiert, Nebenwirkungen von Patienten reduziert und die Stabilität von Arzneimitteln erhöht werden (Bauer et al., 1988).

2. Überzugsverfahren

2.1 Lösungsbasierte Überzugsprozesse

Historisch betrachtet wurden die ersten Überzugsprozesse mit filmbildenden Polymerlösungen durchgeführt (Cole et al., 1995). Bei einem solchen Prozess wird das Polymer im entsprechenden Lösungsmittel gelöst und die entstehende Lösung auf die zu überziehenden festen Arzneistoffträger gesprüht. Da die meisten verwendeten Polymere, insbesondere diejenigen zur Retardierung, eine begrenzte Wasserlöslichkeit aufweisen, müssen oftmals organische Lösungsmittel eingesetzt werden. Ein Vorteil lösungsbasierter Prozesse ist eine ausgezeichnete Filmbildung, auf die genauer in Abschnitt 5 eingegangen wird. Ein Nachteil ist die oft hohe Viskosität von Polymerlösungen. Zu viskose Lösungen lassen sich schlecht versprühen, und pulsierende Sprühkegel mit inhomogenen Tröpfchengrößenverteilungen können die Folge sein. Dies kann das Überzugsergebnis stark nachteilig beeinflussen. Aufgrund dessen werden meist

niedrige Polymerkonzentrationen verwendet, was zu verlängerten Sprüh- und somit Prozesszeiten führt.

Organische Lösungsmittel sind aus Gründen der Arbeitssicherheit und des Umweltschutzes bedenklich. Da sie oft leicht entflammbar und toxisch sind, besteht Explosionsgefahr während des Überzugsprozesses, und es muss nachfolgend eine Rückgewinnung des Lösungsmittels und eine entsprechende Entsorgung stattfinden (Bauer et al., 1988).

2.2 Dispersionsbasierte Überzugsprozesse

Aufgrund der Nachteile des Befilmens mit organischen Lösungsmitteln wurden wässrige Polymerdispersionen entwickelt. Je nach Herstellungsverfahren wird zwischen Latices und Pseudolatices unterschieden (Wheatley und Steuernagel, 1997). Da Wasser als Dispersionsmittel verwendet wird, entfallen toxikologische Bedenken. Allerdings muss auch Wasser dem Prozess durch Trocknen wieder entzogen werden, was aufgrund der hohen Verdunstungs- bzw. Verdampfungswärme zu höheren Energiekosten führt.

Prinzipiell lassen sich in Dispersionen höhere Feststoffanteile einarbeiten, ohne die Viskosität so stark zu erhöhen wie bei Lösungen. Allerdings müssen Polymerdispersionen aufgrund der Sedimentationsgefahr während des Sprühvorganges permanent gerührt werden, außerdem besteht bei einem hohen Feststoffanteil die Gefahr des Düsenverstopfens durch Partikel. Bei Verwendung von wasserempfindlichen Arzneistoffen oder -formen kann es außerdem zu Instabilitäten kommen.

2.3 Pulverbeschichtungsverfahren

Aufgrund der beschriebenen Nachteile herkömmlicher Überzugsverfahren ist in den letzten Jahren ein gestiegenes Interesse für die Entwicklung von alternativen wasser- und lösungsmittelfreien Überzugsprozessen zu beobachten. Im Gegensatz zur pharmazeutischen Industrie ist in anderen Industriezweigen, wie beispielsweise der Metallindustrie, die Anwendung von pulverbasierten Überzugsprozessen weit verbreitet. Dabei wird das Überzugsmaterial direkt als Pulver auf das zu überziehende Gut aufgebracht. Häufig wird das Pulver elektrostatisch aufgeladen,

um die Adhäsion auf dem zu überziehenden Gut zu verbessern. Danach wird die Filmbildung, die Koaleszenz der einzelnen Partikel, durch Temperaturerhöhung oder auch UV-Licht induziert. Vorteile sind die geringere Umweltbelastung durch den Verzicht auf organische Lösungsmittel und verkürzte Prozesszeiten.

Verschiedene Ansätze, solch einen Pulverbeschichtungsprozess auf pharmazeutische Prozesse zu übertragen, sind in der Literatur beschrieben. Obara et al. (1999) entwickelten einen Prozess in einem sogenannten Zentrifugal-Granulator, in dem Tabletten mit pulverförmigem Hydroxypropylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS), einem magensaftresistenten Polymer, überzogen wurden. Zusätzlich wurden flüssige Weichmacher, welche auch in herkömmlichen Überzugsprozessen verwendet werden, eingesetzt, um die Glasübergangstemperatur des Polymers zu senken und gleichzeitig die Adhäsion des Polymerpulvers auf den Tabletten zu erhöhen. Diese flüssigen Weichmacher werden vom Polymerpulver absorbiert und verbleiben im fertigen Filmüberzug. Allerdings konnte auf den Einsatz von Wasser, welches nach der Applikation des Überzugsmaterials versprüht wurde, nicht vollständig verzichtet werden, da die Filmbildung andernfalls nicht ausreichend war. Dennoch war die Prozesszeit im Vergleich zu Verfahren mit Polymerlösungen oder -dispersionen stark verkürzt. Pearnchob und Bodmeier (2003a) nutzten eine Wirbelschichtanlage mit Wurster Einsatz, um Pellets mit Polymerpulver zu überziehen. Es wurde zusätzlich eine wässrige Binderlösung, in der gleichzeitig der verwendete Weichmacher dispergiert war, eingesetzt, um die Haftung des Pulvers zu verbessern und die Filmbildung zu erleichtern.

Kablitz et al. (2006) transferierte die von Obara et al. (1999) entwickelte Rezeptur auf eine rotierende Wirbelschicht, Terebesi und Bodmeier (2010) verwendeten einen Kugelcoater mit Ethylcellulose und Eudragit® RS als Überzugsmaterialien. In beiden Fällen konnte auf den Einsatz von Wasser verzichtet werden.

Cerea et al. (2004) und Sauer et al. (2008) verwendeten einen Sphäroniser im Labormaßstab, um Tabletten entweder mit unbehandeltem oder mit Weichmacher versetztem Polymer zu überziehen. Die Mischung aus Polymer und Weichmacher wurde schmelzextrudiert und das resultierende Extrudat vor der Anwendung gemahlen. Wasser wurde nicht eingesetzt, allerdings stellte sich die Zugabe von Hilfsstoffen, die in geschmolzener Form vorab auf die Kerne gesprüht wurden, als vorteilhaft für die Polymeradhäsion heraus.

Weiter wurde auch über elektrostatische Pulverbeschichtung in pharmazeutischen Anwendungen berichtet, wobei die Pulveradhäsion durch elektrisches Aufladen des Polymerpulvers erreicht wurde (Qiao et al., 2010). Flüssige Weichmacher kamen trotzdem zum Einsatz, um die elektrische Leitfähigkeit der Kerne zu erhöhen, da pharmazeutisch genutzte Hilfsstoffe häufig einen hohen elektrischen Widerstand aufweisen. Außerdem erfordert Filmbildung ohne den Einsatz von weichmachenden Zusätzen hohe Temperaturen je nach verwendetem Polymer.

3. Pulverbeschichtung in der rotierenden Wirbelschicht

Die Pulverbeschichtung in der Wirbelschicht ist grundsätzlich in verschiedenen Apparaturen möglich. In der rotierenden Wirbelschicht erfährt das zu überziehende Gut eine gerichtete, kontrollierte Bewegung durch eine rotierende Bodenplatte im Vergleich zu anderen herkömmlichen Wirbelschichtapparaturen, wie z.B. Top Spray und Bottom Spray. Die Bodenplatte wird im Prozess angehoben, so dass ein Spalt zwischen der Umwandung und der Platte entsteht, durch den die von unten kommende Zuluft einströmen kann. Durch Variation der Spaltbreite kann die durchströmende Luftmenge reguliert werden. Das Zusammenspiel von Zentrifugalkraft durch die rotierende Platte, einströmender Zuluft von unten und Gravitationskraft erzeugt eine spiralförmige Gutbewegung und gleichzeitig ein kompaktes, dichtes Wirbelbett.

Zur Pulverbeschichtung wurde solch eine Anlage (Abbildung 1) erstmals verwendet, um Pellets mit einem magensaftresistenten Überzug zu versehen (Kablitz et al., 2006). Hierfür wurde mikronisiertes HPMCAS-Pulver ($x_{50}=5,4 \mu\text{m}$) als Filmbildner und ein Gemisch aus Triethylcitrat und acetylierten Monoglyceriden (Myvacet[®] 9-45K) als Weichmacher verwendet. Mit dem Versprühen der flüssigen Komponenten wurde 30 Sekunden vorher begonnen, um die Adhäsion des Polymerpulvers auf den zu überziehenden Pellets zu erhöhen. Die Pulverzuführung erfolgte mittels eines gravimetrischen Zweischneckendosierers, mit dem auch eine gleichmäßige Zufuhr von kohäsiven, mikronisierten Pulvern möglich war. Polymerpulver und flüssige Hilfsstoffe wurden mit einer Dreistoffdüse simultan versprüht. Diese Dreistoffdüse befand sich tangential angeordnet zur Bewegung des Rotor-Wirbelbettes und wurde vom dichten Pelletbett umspült. Dadurch kamen Polymerpulver und Weichmacher bei Verlassen der Düse direkt in Kontakt mit dem Gut. Dies wirkte sich positiv auf die

Haftung des Überzugsmaterials auf den Kernen aus und verminderte Sprühverluste. Da durch die Zentrifugalkraft ein, im Vergleich zu anderen Wirbelschichtprozessen, höherer Energieeintrag ins Produktbett erfolgt, lässt dies erwarten, dass auch die Koaleszenz der einzelnen Polymerpartikel begünstigt wird.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Rotorwirbelschichten aufgrund des gerichteten, dichten Produktbettes und des hohen Energieeintrags einen positiven Einfluss sowohl auf den Materialauftrag als auch die Filmbildung haben können.

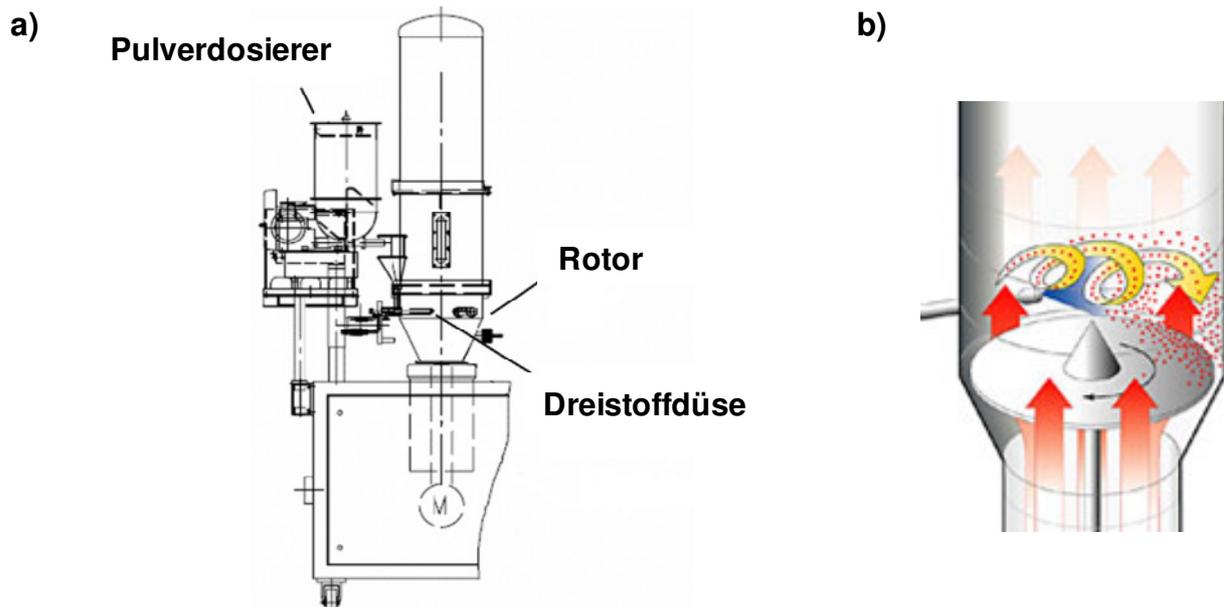


Abbildung 1. a) Aufbau der Wirbelschichtanlage mit Rotoreinsatz, Dreistoffdüse und gravimetrischem Pulverdosierteil (siehe Abschnitt F2.3).

b) Detailansicht Rotor-Wirbelschicht mit tangential angeordneter Dreistoffdüse (Glatt, 2006).

4. Einflussfaktoren auf den Pulverbeschichtungsprozess

4.1 Coating Effizienz

Die Coating Effizienz ist ein Maß für die Effizienz des Materialauftrags, also die Adhäsion von Überzugsmaterial auf den Kernen (zur Berechnung siehe Abschnitt F2.5). Ziel eines effizienten Prozesses ist eine möglichst quantitative Aufbringung des eingesetzten Überzugsmaterials, um materialsparend zu arbeiten.

Auch in lösungs- und dispersionsbasierten Prozessen kann es zu niedrigen Coating Effizienzen kommen. Sind Prozessparameter und Rezeptur nicht optimiert, kann dies beispielsweise zu vorzeitiger Sprühtrocknung, mangelnder Spreitung oder Haftung der Sprühlösung bzw. -dispersion auf den Kernen führen. Generell sind allerdings Coating Effizienzen von über 90% erzielbar.

Grundsätzlich lässt sich bei Pulverbeschichtungsprozessen der Materialauftrag bzw. dessen Haftung auf dem Gut als kritischer Prozessschritt definieren. Je nach angewandter Technik kommen unterschiedliche Haftmechanismen zum Tragen. Die wichtigsten interpartikulären Kräfte zwischen Partikeln sind van der Waals-, elektrostatische und Kapillarkräfte.

Van der Waals-Interaktionen kommen prinzipiell bei allen Partikeln vor. Sie entstehen durch Dipol Wechselwirkungen zwischen Molekülen und Atomen, wobei die entstehende Kraft stark abstandsabhängig ist (Abbildung 2). Bereits bei geringen Abständen nimmt die Kraft stark ab und wird vernachlässigbar klein.

Elektrostatische Kräfte entstehen zwischen geladenen Partikeln. Sind die Partikel gleichsinnig aufgeladen, kommt es zur Abstoßung, bei gegensinniger Aufladung zur Anziehung untereinander. Im Gegensatz zu van der Waals-Kräften wirken elektrostatische Kräfte über eine weitere Distanz.

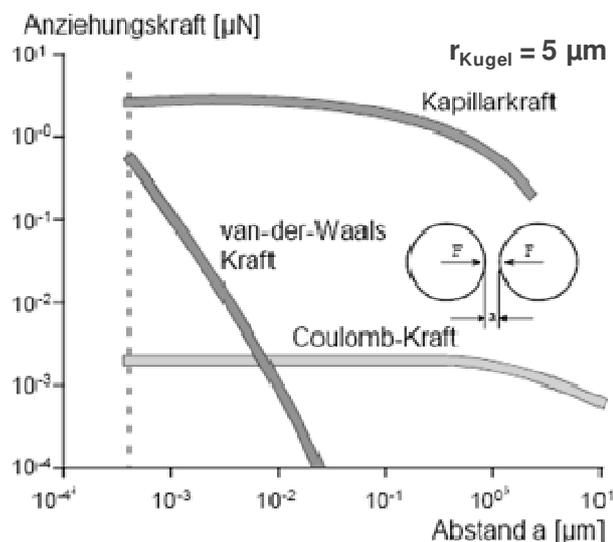


Abbildung 2. Abhängigkeit der unterschiedlichen Kräfte vom Abstand zwischen zwei kugelförmigen Partikeln (modifiziert nach Rumpf, 1974).

Wie in Abschnitt 2.3 erwähnt, gibt es in der Literatur beschriebene Ansätze das Polymerpulver gezielt elektrostatisch aufzuladen, um dadurch eine Adhäsion auf dem

Gut zu erreichen. Eine Schwierigkeit ist dabei, dass sowohl Polymerpulver als auch die zu überziehenden pharmazeutischen Kerne wie Tabletten oder Pellets aufgrund ihres hohen elektrischen Widerstandes häufig Isolatoren darstellen. Dies bedeutet, dass Ladungen in einem solchen Material schlecht abfließen können. Bei der Metallpulverbeschichtung, aus der dieser Prozess abgeleitet wurde, verhält es sich anders. Auch hier ist der Pulverlack ein Isolator. Das Metall selbst hingegen ist ein sehr guter Leiter, wodurch die Abscheidung des Pulvers auf der Metalloberfläche begünstigt wird. In industriell angewandten Prozessen wird überdies das nicht anhaftende Pulver zurückgewonnen und erneut zugeführt, um wirtschaftlich zu arbeiten (Pietschmann, 2003). Allerdings gibt es auch bei solch optimierten Verfahren eine Schichtdickenbegrenzung. Bei wachsender Schichtdicke nimmt aufgrund der isolierenden Eigenschaften des Pulvers die Ladung innerhalb der Pulverschicht zu, so dass ab bestimmten Schichtdicken nachfolgende Pulverteilchen abgestoßen werden.

Um elektrostatische Pulverbeschichtung auf pharmazeutische Prozesse zu adaptieren, versprühten Qiao et. al (2010) flüssige Weichmacher vor der Polymerpulverzuführung. Durch die Benetzung mit einer Flüssigkeit, welche die Ladung gut ableiten kann, reduzierte sich der elektrische Widerstand der verwendeten Tabletten, wodurch mehr Polymerpulver haften blieb. Allerdings war der erzielte Gewichtszuwachs der Kerne, also das Coatinglevel, mit 3% im Vergleich zu üblicherweise eingesetzten Coatingleveln von ca. 5%-30% gering. Eine Coating Effizienz des Prozesses wurde von den Autoren nicht angegeben, so dass nicht beurteilt werden kann, ob auch höhere Schichtdicken erzielbar sind.

Die stärksten interpartikulären Kräfte sind die Kapillarkräfte, sie werden durch Flüssigbrücken vermittelt. Im Vergleich zu van der Waals-Kräften wirken sie auch bei größeren Partikelabständen bis zu einer kritischen Distanz, bei der die Flüssigbrücke reißt.

Bei Pulverbeschichtungsprozessen, bei denen flüssige Hilfsstoffe verwendet werden, kann mit einem Auftreten von Flüssigbrücken gerechnet werden. Sowohl das zu überziehende Gut als auch das Polymerpulver selbst werden von den Flüssigkeiten benetzt. Durch die daraus entstehenden Kapillarkräfte wird die Adhäsion des Pulvers gefördert. Da die Flüssigkeit vom Polymerpulver absorbiert wird, steht sie nach einiger Zeit nicht mehr an der Oberfläche zur Verfügung, wodurch die Kapillarkräfte verschwinden. Die Zeitspanne, die eine bestimmte Flüssigkeit auf der Oberfläche

eines Polymerpulvers verbleibt, bis sie von diesem aufgenommen wird, ist nicht bekannt und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. der Kompatibilität von Polymer und Flüssigkeit aber auch der Porosität des Polymerpulvers und Viskosität und Oberflächenspannung der Flüssigkeit.

Die Aufnahme der Flüssigkeit durch das Polymer kann zu einer erhöhten Klebrigkeit führen, wenn dadurch die Glasübergangstemperatur des Polymers stark herabgesetzt wird. Dies kann einerseits die Haftung von weiterem Überzugsmaterial begünstigen, allerdings kann es auch zu einem Verkleben der Partikel untereinander und zu unerwünschter Agglomeration der Kerne führen.

Der Einfluss von flüssigen Hilfsstoffen auf die Coating Effizienz des Pulverbeschichtungsverfahrens wurde von einigen Arbeitsgruppen beschrieben. Obara et al. (1999) verwendeten als Überzugsmaterial magensaftresistentes HPMCAS-Pulver und Triethylcitrat und Myvacet® 9-45 K als flüssige Hilfsstoffe. Triethylcitrat allein, welches ein effektiver Weichmacher für HPMCAS ist, führte zu einer Coating Effizienz von unter 85%. Durch Zugabe des auf dem Polymer gut spreitenden Myvacet® 9-45 K erhöhte sich die Coating Effizienz auf über 97%. Kablitz et al. (2008) bestätigten diese Ergebnisse mit einer ähnlich zusammengesetzten Formulierung in einer rotierenden Wirbelschicht. Myvacet® 9-45 K ohne die Zugabe von Triethylcitrat führte ebenfalls zu einer hohen Coating Effizienz. Die Autoren beobachteten außerhalb des Prozesses, dass Myvacet® 9-45 K, ein für HPMCAS nicht effektiver Weichmacher, kaum vom Polymerpulver absorbiert wurde. Daraus resultierte die Annahme, dass durch verminderte oder zumindest zeitverzögerte Aufnahme der Flüssigkeit ins Polymer und die dadurch resultierende Erhöhung der Flüssigbrücken im Prozess die Coating Effizienz erhöht wurde.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist in der Literatur, mit Ausnahme der oben erwähnten Prozesse, wenig über die Coating Effizienzen der verschiedenen Prozesse und verwendeten Formulierungen berichtet worden. Dies erschwert eine Beurteilung der verschiedenen Verfahren. Außerdem sind keine Untersuchungen bekannt, wie eine Formulierung, die in einer hohen Coating Effizienz resultiert, rational entwickelt werden kann.