A. Problemstellung

Befilmungsverfahren spielen in der Pharmazie seit jeher eine bedeutende Rolle, da sowohl aus anwendungstechnischen, biopharmazeutischen wie auch aus Stabilitätsgründen durch Befilmung eines wirkstoffhaltigen Kernes eine optimale Arzneimitteltherapie mit bestimmten Wirkstoffen überhaupt erst ermöglicht werden kann. Der Beginn der modernen Befilmungsverfahren ist in den 1950er Jahren durch die Verwendung von halb- und vollsynthetischen Polymeren als Filmbildner zu sehen. Die sich derzeitig in der Anwendung befindlichen Filme reichen von einfachen Schmuckfilmen, über funktionale Filme mit verzögerter Freisetzung für magensaftresistente Formulierungen zum Schutz des Wirkstoffes vor der Magensäure bzw. des Magens vor Arznei- und Hilfsstoffen bis hin zu hochkomplexen Befilmungen mit veränderter Freisetzung, die eine gezielte Arzneimitteltherapie über viele Stunden ermöglichen. Bezogen auf den Verwendungszweck gibt es auf dem Markt eine Vielzahl verschiedenster Filmmaterialien, die größtenteils aus Polymeren bestehen, jedoch strukturell je nach Einsatz sehr variabel sein können.

Konventionell werden Filme hauptsächlich mittels drei verschiedener Verfahren hergestellt. Wässrige Dispersionen, organische und wässrige Lösungen kommen hierbei in Abhängigkeit des eingesetzten Filmbildners zum Einsatz. Wie allgemein bei der Arbeit mit organischen Lösungsmitteln, besteht auch hier das Problem der Gewährleistung der vollständigen Rückgewinnung, da die oftmals toxikologisch bedenklichen Stoffe problematisch für Anwender und Umwelt sind. Dies bedingt vielfach einen aufwendigen und kostspieligen Herstellungsprozess. Auch die Herstellung mittels wässriger Lösungen oder Dispersionen ist nicht ohne Nachteile. Viele Polymere sind nicht wasserlöslich. Für Dispersionen müssen sie zudem fein verteilt und in mikronisierter Form vorliegen. Eines der größten Probleme stellt das Wasser an sich dar, welches während des Herstellungsprozesses herausgetrocknet werden muss. Ein solcher Trocknungsschritt ist in der Regel zeit- und kostenintensiv. Auch ist die Anwendung von Wasser bei einer Reihe von Wirkstoffen problematisch, beispielsweise wenn diese hydrolyseempfindlich sind oder in metastabilen polymorphen Formen vorliegen.

Die von Obara et al. im Jahre 1999 entwickelte Idee eines Befilmungsverfahrens, welches vollkommen ohne Wasser und andere Lösungsmittel auskommt, indem der Filmbildner als Pulver auf den zu überziehenden Kern aufgebracht und schließlich unter Wärmeeinfluss verfilmt wird, scheint daher eine interessante Alternative zu konventionellen Befilmungsverfahren darzustellen. Um den Unterschied zu Letzteren zu verdeutlichen, bekam

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

der Prozess die Bezeichnung Dry Coating bzw. Dry Powder Coating. Ähnliche Ideen und ihre Verwirklichungen gab es bereits in verwandten Technologien, wie beispielsweise der Lackbefilmung von Automobilen. Jedoch sind die hierbei eingesetzten Rohstoffe zu den pharmazeutischen Formulierungen grundverschieden, so dass eine Übertragung in die Pharmazie nicht ohne Weiteres möglich ist. Mehrere Arbeitsgruppen versuchten daher, das von Obara et al. entwickelte Verfahren für die breitere Anwendung zu verbessern. Von entscheidender Bedeutung sind dabei die Arbeiten von Kablitz et al., die eine Methode entwickelten, mit der Dry Coating in einem Rotorwirbelbett mit guten Ergebnissen zur Befilmung von Pellets eingesetzt werden kann.

Wie bei konventionellen Befilmungsverfahren, kommen beim Dry Coating Weichmacher zum Einsatz. Die Notwendigkeit dieser Hilfsstoffe ergibt sich unter anderem aus der Tatsache, dass Filmpolymere, sofern diese nicht in Lösung vorliegen, nur oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur (Tg) die notwendige Umwandlung zu einem rissfreien Film durchlaufen. Da die Tg vieler eingesetzter Polymere jedoch mit 100°C oder höher oftmals zu hoch für empfindliche Wirkstoffe liegen, muss eine Senkung der Tg realisiert werden, die durch Weichmacher erreicht werden kann. Da Wasser in vielen Befilmungsrezepturen auch zur Weichmachung beiträgt, muss dessen Abwesenheit ebenfalls durch die eingesetzten Weichmacher kompensiert werden. Beim Dry Coating kommt den eingesetzten Weichmachern eine weitere besondere Bedeutung zu, da diese als die einzigen flüssigen Komponenten in der Befilmungsrezeptur auch andere Funktionen wie die Bildung von Kontaktkräften zwischen zu überziehendem Kern und Filmbildnerpartikeln sowie zwischen den Filmbildnerpartikeln realisieren müssen. Wie bisherige Arbeiten zeigen, stellen Kapillarkräfte, die vom Weichmacher ausgehen, dabei die maßgeblichen Kräfte dar. Daher ermöglichen Weichmacher, die stärkere Kapillarkräfte ausbilden können, einen effizienteren Befilmungsprozess als solche mit niedrigeren Kapillarkräften.

Die Auswahl eines geeigneten Weichmachers orientiert sich in erster Linie am eingesetzten Filmpolymer. Jedoch wird diese Auswahl vielfach durch die zwingend zu gewährleistende toxikologische Unbedenklichkeitsforderung erschwert. Verwiesen sei auf die guten Weichmacher aus der Gruppe der Phthalate, die in galenischen Formulierungen jahrzehntelang Verwendung fanden, allerdings durch in neuerer Zeit nachgewiesene Reproduktionstoxizität zunehmende Kritik erfahren. Daher spielt die Auswahl einer geeigneten Befilmungsrezeptur gerade zu Beginn der Verfahrensentwicklung eine entscheidende Rolle. Jedoch sind viele physikalisch-chemische Prozesse, die das Dry Coating determinieren, bedingt durch die

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Neuheit des Verfahrens, noch nicht bekannt, so dass der Einsatz von verschiedenen Hilfsstoffen bisher meist empirisch erfolgte.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, durch experimentelle Untersuchung verschiedener Hilfsstoffe, Erkenntnisse über die den Dry Coating-Prozess beeinflussenden Eigenschaften dieser Hilfsstoffe zu erlangen und somit eine gezieltere und zweckmäßigere Auswahl treffen zu können. Dies geschieht im Hinblick auf eine Optimierung der Befilmungsrezeptur mit dem Ziel, die Performance des Prozesses im Hinblick auf Funktionalität des Films und auf Effizienz des Filmauftrags verbessern zu können.

Dabei konzentriert sich die vorliegende Arbeit schwerpunktmäßig auf die Suche nach anderen geeigneten Weichmachern, besonders auf neue Hilfsstoffe, die zusätzlich die Coating Effizienz (CE) erhöhen. Wie Kablitz et al. bereits postulierten, bedarf das Dry Coating Verfahren zusätzlich zur Weichmachung eines weiteren Hilfsstoffes, der Kontaktkräfte zwischen den einzelnen Polymerpartikeln ermöglichen kann. Da hierfür bislang jedoch Stoffe eingesetzt wurden, die auch weichmachende Wirkung haben, wurde dieser Eigenschaft in anderen Arbeiten keine besondere Bedeutung beigemessen und daher die Erniedrigung der Tg als Hauptkriterium herangezogen. Jedoch konnten Kablitz et al. zeigen, dass die eingesetzten Substanzen wie Myvacet® 9-45K die Tg des Polymers nicht zu senken vermögen, jedoch für den Prozess von essentieller Bedeutung sind. Da Kablitz et al. mittels Rasterkraftmessungen zeigen konnten, dass Myvacet® 9-45K Kapillarkräfte zwischen Polymerpartikeln ausbilden und erhöhen kann, wurde dieser Hilfsstoffgruppe die Bezeichnung Kapillarkraftverstärker (CFP) gegeben. Bislang ist nur für Myvacet® 9-45K bekannt, dass es als CFP fungieren kann. Daher befasst sich diese Arbeit mit der Auffindung anderer CFP, um daraus mögliche weitere Erkenntnisse über diese neue Hilfsstoffgruppe und ihre besonderen Eigenschaften, die sie von den Weichmachern unterscheiden, zu erlangen. Hierfür sollen Kriterien erarbeitet werden, mit denen Hilfsstoffe als CFP ausgemacht werden können, ohne dass hierfür ein Befilmungsprozess durchgeführt werden muss. Des Weiteren soll durch systematischen Vergleich homologer Substanzreihen geprüft werden, ob sich CFP Eigenschaften aus bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaften bzw. der molekularen Struktur von Substanzen herleiten lassen. Weitere Schwerpunkte dieser Arbeit liegen in der Charakterisierung von Filmpolymeren sowie in der Erprobung weiterer Filmpolymere für den Dry Coating-Prozess. Hierbei soll zudem auch untersucht werden, ob unterschiedliche wirkstoffhaltige Kerne unter vergleichbaren Bedingungen für das Dry Coating geeignet sind.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

B. Einführung und theoretische Grundlagen

1. Sinn und Entstehung von Befilmungsverfahren

Die älteste Form einer überzogenen Arzneiform, sofern diese bereits als Arzneiform aufgefasst werden darf, stellt das Dragee dar. Bereits dabei diente die Umhüllung zur Kaschierung bitteren Geschmacks damaliger Arzneien, überwiegend wurde das Verfahren jedoch zur Herstellung wohlschmeckenden Naschwerks verwendet [1]. Heutzutage versteht man unter einem Dragee, dessen Name sich vom griechischen *tragamenta* für eine Süßigkeit oder ein Dessert ableitet, eine mit Zucker und / oder zuckerartigen Stoffen umhüllte Arzneiform. Aber auch im Bereich der Lebensmittel hat sich der Begriff für einige Süßigkeiten wie Drageeeier oder dragierte Mandeln gehalten.

Die frühesten Angaben zu Dragees finden sich im griechisch-arabischen Kulturkreis. Im Laufe der Geschichte wurden zum Überziehen von meist Pillen diverse Materialien wie natürlich vorkommende Schleime, Pigmente, für wohlhabende Leute sogar Silber und Gold, verwendet. Die klassische Entwicklung des Überziehens mit süßschmeckenden Stoffen, wie Honig und später Zucker, wurde jedoch im alten Ägypten und im Mittelalter in Frankreich durchlaufen. Auch hier stellte ein wichtiger Grund für das Überziehen das Verdecken eines bitteren Geschmackes von Arzneien dar. Im 19. Jahrhundert rückte, bedingt durch den vermehrten Anbau von Zuckerrohr und Zuckerrüben, Zucker (= Sucrose, syn. Saccharose) immer mehr als dominierender Überzug von Dragees in den Vordergrund.

Auch der Herstellungsprozess wurde weiterentwickelt, dragierte man anfangs noch in Schalen, so wurden später Kupferschalen über offenem Feuer und ab 1840 erste handbetriebene Dragierkessel verwendet. Bis in die 1940er Jahre bestanden in der Herstellung von Dragees in den Bereichen Pharmazie und Lebensmittelindustrie keine nennenswerten Unterschiede. Mit dem Aufkommen automatisierter Herstellungsprozesse in den 1950er Jahren entwickelten sich die beiden Bereiche in unterschiedliche Richtungen. Die Lebensmittelindustrie verfolgte weiterhin Verfahren des klassischen Dragierens, wohingegen die Bestrebungen der Arzneiformenentwicklung in Richtung Befilmung mit möglichst geringen Mengen an Umhüllungsmaterialien gingen. Man bedenke dabei, dass bei Dragees die Masse des aufgetragen Überzugsmaterials im Ausmaß der Masse des Kernes durchaus entsprechen kann. Dieses führt bei an sich schon großen Kernen zu einem erheblichen Anstieg der Größe der

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Darreichungsform, was den Anwendern Probleme beim Schluckvorgang bereiten kann. Denn im Gegensatz zu Naschwerk-Dragees sollen überzogene Arzneiformen in der Regel unzerkaut eingenommen werden. Daher ist es generell wünschenswert, die Masse des Überzugsmaterials möglichst gering zu halten. Ein weiterer Nachteil dicker Überzüge und der Dragierung ist in der hohen Zeitintensität der Herstellung zu sehen. Bestrebungen in Richtung der Entwicklung dünnerer Überzüge gelangen erstmals mit dem Einsatz synthetischer, oftmals polymerer Materialen als Überzugsmittel in den 1950er Jahren [2, 3]. So wurden 1953 bereits erste wachsartige Überzüge aus Polyethylenglycolen hergestellt. Auch die Kerne verändern sich. Bereits in den 1960 Jahren gelang es, Kristalle, Granulate, Pellets und sogar Hartgelatinekapseln zu überziehen. Zu dieser Zeit rückten neben der Kaschierung schlechten Geschmacks auch andere Gründe für die Herstellung von überzogenen Arzneiformen zunehmend in den Vordergrund. Waren Gründe anfangs noch die Erhöhung der mechanischen Stabilität und Schutz des Wirkstoffes gegen Feuchte, Luft und Licht, so trat in den 1970er Jahren, ermöglicht durch die Entwicklung neuer Polymere seitens der chemischen Industrie, auch der Wunsch nach veränderten Freisetzungseigenschaften des Wirkstoffes in den Fokus der Überlegungen. Dies ging einher mit der zunehmenden Bedeutung der Pharmazeutischen Technologie als eigenständige Disziplin innerhalb der pharmazeutischen Wissenschaften [1].

Im Bereich der modernen Arzneiformen hat der ursprüngliche Gedanke einer Geschmackskaschierung als Grund für das Überziehen wenig von seiner Bedeutung verloren. Auch heute existieren viele Spezialitäten mit Überzügen zum Verdecken des Geschmacks, jedoch wird dies vornehmlich durch synthetische Filmpolymere erzielt. Der Einsatz von Sucrose als Überzugsmaterial wie auch das Verfahren der klassischen Dragierung haben aus Gründen hoher Kalorität des Materials und dem hohen zeitlichen Aufwand der Herstellung, aber auch aufgrund schlechter Möglichkeiten im Bereich der Prozessindustrialisierung und -automatisierung zu Gunsten moderner Befilmungstechniken mit Polymeren an Bedeutung eingebüßt. Neben der Geschmacksmaskierung stellen mechanische Stabilität, Schutz des Wirkstoffes, verzögerte und veränderte Freisetzung heutzutage die entscheidenden Gründe für die Herstellung überzogener Arzneiformen dar. Gerade das zunehmende Wissen um biopharmazeutische Aspekte von Arzneien wie auch die zunehmende Entwicklung von Wirkstoffen, deren pharmakokinetische Eigenschaften nicht denen einer effizienten Therapie entsprechen, verlangen der Entwicklung von Arzneiformen gerade im Bereich freisetzungsregulierender Filme eine ständige Weiterentwicklung ab.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

2. Definitionen von Begrifflichkeiten bei der Befilmung

Befilmungsverfahren sind nicht nur bei der Arzneiformung, sondern auch in diversen anderen Industriebereichen von essentieller Bedeutung bei der Herstellung von Produkten. Es sei hier vor allem auf die Lackierung von Metallwaren und Automobilen sowie auf den großen Bereich der Farb- und Lackindustrie verwiesen. Besonders zu Letzterem lassen sich beachtliche Gemeinsamkeiten finden, welche vorrangig aus den Anfängen der Entwicklung polymerbasierter pharmazeutischer Filme herrühren, da man sich in der Zeit vielfach an den bereits fortgeschrittenen Verfahren, insbesondere den Formulierungstechniken der Farb- und Lackindustrie, orientierte. So kommt es, dass viele Begrifflichkeiten in beiden Bereichen Verwendung finden, obgleich bedingt durch die individualisierte Weiterentwicklung in jedem Fachbereich, heute mit einigen Begriffen unterschiedliche Bedeutungen verbunden sind. Da zudem einige Begrifflichkeiten auch in den Alltagsbereich Eingang gefunden haben, bestand der Bedarf, diese Ausdrücke im Folgenden näher zu charakterisieren.

2.1. Überzogene Arzneiformen, Befilmung, Coating und Dragierung

Wie bereits eingangs erwähnt, stellen Dragees die älteste Form überzogener Arzneiformen dar. Dabei ist der Ausdruck „überzogene Arzneiform“ als Oberbegriff zu verstehen, der in die Unterkategorien befilmte Arzneiformen und Dragees unterteilt werden kann. Letztere werden im Prozess der Dragierung mit Hilfsstoffen – vor allem Sucrose, aber auch anderen Zuckern bzw. Zuckeralkoholen – überzogen, so dass diese monomeren Substanzen den Hauptbestandteil des Überzugs ausmachen. Hingegen werden befilmte Arzneiformen in Befilmungsprozessen mit Polymeren als Umhüllungsmaterialien hergestellt. Der aus dem Englischen stammende Begriff *coating* wird heute im Deutschen oftmals auch synonym zum Ausdruck Befilmung verwendet. Gleichzeitig ist Coating auch ein Synonym für einen Film an sich. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass der Ausdruck Coating auch für andere Verfahren wie Beschichtungsprozesse mit diversen Materialien, beispielsweise Metallpulvern Verwendung findet, ohne dass es dabei zwangsläufig zur Ausbildung eines Filmes kommt.

Ein Befilmungsprozess besteht im Wesentlichen aus zwei essentiellen Teilen oder Schritten. Dies sind die Applikation der Befilmungsrezeptur und die Ausbildung des Filmes. Beide Teile laufen je nach Art des Befilmungsprozesses parallel – also zeitgleich in einem Schritt – oder nacheinander in zwei Schritten ab. Im letztgenannten Fall findet nach dem ersten Schritt, der sogenannten Applikations- oder Coating-Phase, die sogenannte Verfilmungs- oder Curing-

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Phase statt, bei der es zur Verfilmung kommt. Als Verfilmung versteht man allgemein Mechanismen und Prozesse die zur Ausbildung eines Filmes aus Ausgangsmaterialien führen. Gleichzeitig bezeichnet Verfilmung auch die Umwandlung der Ausgangsmaterialien in den Film. Bei Befilmungsprozessen kommt es üblicherweise während der Curing-Phase zur Verfilmung. Der englische Ausdruck *curing* wird mit Ausheilen, Härten oder Aushärten übersetzt, obgleich dies hier nicht genau der Bedeutung entspricht. Unter Curing versteht man vielmehr einen Verfahrensschritt, oftmals in Form einer thermischen Behandlung, bei dem es zur Umwandlung des Befilmungspolymers zum fertigen Film kommt [4]. Dabei kommt es zur vollständigen Koaleszenz. Da im Deutschen kein eindeutiger Ausdruck zur Beschreibung dieses Vorganges existiert, wird in dieser Arbeit der Ausdruck Curing verwendet.

2.2. Polymere, Kunststoffe, Filme, Lacke und Befilmungsrezeptur

Polymere haben als Hauptbestandteil von Filmen eine besondere Bedeutung bei Befilmungsprozessen. Zur genauen Abgrenzung der hiermit verbundenen Begrifflichkeiten bedarf es einer Definition des Ausdrucks Polymer. Nach IUPAC ist ein Polymer ein „Molekül mit hoher relativer molarer Masse, dessen Struktur aus der mehrfachen Wiederholung einer Grundeinheit besteht, wobei diese, tatsächlich oder konzeptionell, Moleküle von niedriger Molarer Masse“[1] sind. Umgangssprachlich wird für ein Polymer meist der Ausdruck Kunststoff verwendet, wobei dann davon ausgegangen wird, dass die benannte Substanz synthetischen oder halbsynthetischen Ursprunges ist. Auch innerhalb der Normen werden Polymere oftmals als Kunststoffe bezeichnet, so dass diese Begriffe teilweise synonym verwendet werden. Die pharmazeutisch verwendeten Filmbildner-Polymere sind mit Ausnahme von Schellack, welches einen unveränderten Naturstoff darstellt und somit nicht unter den Begriff Kunststoff gefasst werden kann, Kunstoffe vollsynthetischen Ursprungs, wie beispielsweise Methacrylat-Copolymere, oder werden wie die Cellulosederivate halbsynthetisch hergestellt. Da der Begriff Kunststoff jedoch in der modernen pharmazeutischen Literatur für Befilmungspolymere nicht gebräuchlich ist, soll dieser in der vorliegenden Arbeit auch nicht weiter verwendet werden.

Ein Polymer selbst stellt noch keinen Film dar. Es ist lediglich Hauptbestandteil der sogenannten Befilmungsrezeptur (syn. Befilmungsformulierung). Des Weiteren eignen sich

[1] Wörtliche Übersetzung der IUPAC-Definition „macromolecule polymer molecule“ aus: Pure and Applied Chemistry 68: 2287-2311 (1996).

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

zudem nicht alle Polymere gleichermaßen für die Herstellung von Filmen, da sich viele Polymere auch unter Verwendung weiterer Hilfsstoffzusätze nicht in rissfreie Filme überführen lassen. Der Film selbst ist das fertige Produkt, welches mittels unterschiedlicher technologischer Verfahren aus der Befilmungsrezeptur erhalten wird. Bei pharmazeutischen Produkten befindet sich der Film üblicherweise auf einem Kern, für den unterschiedliche feste Arzneiformen wie Tabletten, Granulate, Pellets oder Kapseln in Frage kommen. Diese kernbildenden Arzneiformen werden in der Regel in einem separaten Herstellungsprozess vor der Befilmung produziert, und erst im Befilmungsverfahren mit dem Film versehen. Zudem ist es möglich, einen Film, insbesondere für experimentelle Zwecke, auch auf andere Oberflächen aufzubringen.

Gelegentlich findet man, besonders in älterer Literatur, für einen pharmazeutischen Film auch den Begriff Lack, was sich z.B. im teilweise noch gebräuchlichen Ausdruck der Lacktablette widerspiegelt. Der Begriff Lack ist chemisch nicht eindeutig definiert. In der Technologie versteht man hierunter jedoch einen Beschichtungsstoff, der nach Auftragung auf einen Körper und nach Einwirkung von chemischen und / oder physikalischen Vorgängen wie beispielsweise dem Verdampfen eines Lösungsmittels, einen Film ausbildet. Ein Lack kann daher im einfachsten Falle ausschließlich aus einem Filmbildungspolymer bestehen, aber auch weitere Zusätze wie Lösungsmittel, Pigmente, Bindemittel usw. enthalten. Mit Lack kann daher sowohl die Befilmungsrezeptur, z.B. eine Lackfarbe, als auch der fertige Film gemeint sein. In den 1960er Jahren, zu Beginn der Entwicklung pharmazeutischer Polymerfilme, wurde der Begriff Lack durchaus auch im Zusammenhang mit überzogenen Arzneiformen verwendet. Heutzutage ist dies jedoch nicht mehr üblich, so dass der Ausdruck Lack ausschließlich im Bereich von Wandfarben und dergleichen verwendet wird. Hiervon streng zu unterscheiden ist der Begriff Farblack (engl. *lake*). Dieser Ausdruck bezeichnet keinen Film oder eine Befilmungsrezeptur, sondern einen chemisch definierten Stoff, der den Farbstoffen zugeordnet werden kann. Im Gegensatz zu Pigmenten, die nahezu vollkommen unlöslich sind, basieren Farblacke auf wasserlöslichen Farbstoffen, die durch Zusätze schlecht löslich gemacht werden. Im Gegensatz dazu existieren im Englischen für den Begriff Lack im Zusammenhang eines Filmes mehrere Ausdrücke. In der Literatur wird oftmals der Ausdruck *varnish* verwendet. Gebräuchlich sind jedoch auch *lacquer*, *finish* und *paint*, wobei Letzteres auch mit Anstrich übersetzt werden kann. Unter (*nail*) *polish* versteht man einen Nagellack.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

3. Mechanistische Betrachtungen der Filmbildung

Ein Film ist ein fester Körper, der sich neben seiner Elastizität insbesondere durch sein gleichmäßiges Aussehen auszeichnet. Oftmals haben Filme eine gewisse Transparenz und einen leichten Glanz. Eine Strukturierung des Filmes lässt sich ohne Vergrößerung meist nicht erkennen. Hingegen handelt es sich bei dem wesentlichen Ausgangsmaterial eines Filmes, dem Polymer, um meist ungleichmäßig geformte und trüb aussehende Partikel.

Im Folgenden soll daher geklärt werden, wie es zur Umwandlung von einzelnen Polymerpartikeln zu einem Film kommt. Hierbei werden insbesondere zwei Hauptaspekte betrachtet. Zum einen ist dies die thermisch induzierte Umwandlung des Polymermaterials. Für diese werden die ablaufenden Prozesse in Hinblick auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Materials und dessen Wechselwirkung mit weiteren Bestandteilen der Befilmungsrezeptur bzw. des Filmes näher betrachtet. Den anderen Aspekt bilden die bei der Befilmung auftretenden Kräfte, die sowohl die Adhäsion des Filmes auf der Kernoberfläche als auch je nach Methode das schichtartige Wachstum einer Polymerschicht oder des Filmes bewirken.

3.1. Verfilmung: Entstehung eines gleichmäßigen Filmes aus einzelnen Polymerpartikeln

Bei der Befilmung muss aus vielen einzelnen Polymerpartikeln durch Umwandlungsprozesse ein zusammenhängender Film gebildet werden. Dies wird durch weitere Bestandteile der Befilmungsrezeptur wie Wasser oder Lösungsmittel und insbesondere durch den Weichmacher unterstützt. Der entscheidende Vorgang dabei ist die Umwandlung des Polymers, die durch thermische Behandlung ausgelöst wird. Bei Befilmungen aus organischen oder wässrigen Lösungen liegen die Polymermoleküle bereits molekulardispers verteilt vor und können sich wie Moleküle im flüssigen Zustand innerhalb gewisser Grenzen frei bewegen. Bei der thermischen Behandlung verdampfen nun die Lösungsmittelmoleküle, wobei sich die Polymermoleküle einander annähern. Dabei bildet sich der Film aus, indem die Polymermoleküle von der flüssigen Phase der Lösung in die feste Phase des Filmes übergehen. Je nach Lösungsmittel muss hierzu nicht zwangsläufig Wärme zugefügt werden, da aufgrund des Dampfdruckes ein Verdampfen des Lösungsmittels auch bei Raumtemperatur möglich ist.

Die zweite Art der Filmbildung liegt bei allen weiteren Befilmungsprozessen vor, bei denen das Polymer nicht gelöst eingesetzt wird. Hierbei muss das Polymer zwei Zustandsumwandlungen durchlaufen. Dabei geht das Polymer durch thermische Behandlung von einem „quasifesten Zustand“ in eine Art „quasiflüssigen Zustand“ über. In diesem Zustand

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

sind die einzelnen Moleküle beweglich, so dass es durch Umordnungsvorgänge zur Ausbildung des Filmes kommt[2]. Während des Abkühlvorganges kommt es wieder zur Rückumwandlung. Der Film behält durch die erfahrene Weichmachung (vgl. folgenden Abschnitt B.3.1.3.) jedoch seine Elastizität.

3.1.1. Glasübergang und Glasübergangstemperatur von Filmpolymeren

Polymere, die zur Filmbildung verwendet werden, sind amorphe bis teilkristalline Substanzen. Die meisten pharmazeutisch verwendeten Polymere sind durch ihren Glaszustand, der eine besondere Form des amorphen Zustandes darstellt, gekennzeichnet. Oberhalb der Glasübergangstemperatur sind glasartige Polymere, die dann gelegentlich auch als Polymerschmelze bezeichnet werden, elastisch verformbar und zeigen ein Fließverhalten, so dass dieser Zustand gummielastisch (syn. viskoelastisch) genannt wird[2]. Polymere, die bereits bei Raumtemperatur gummielastisch sind und somit stets oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur liegen, werden als Elastomere bezeichnet, da sie elastisch verformbar sind.

Damit aus vielen einzelnen Polymerpartikeln (Mikro-Partikel) ein Film (Makro-Partikel) entstehen kann, müssen sie ihre Form ändern. Dies kann zum einen geschehen, indem man die Substanzen auflöst, wobei sie ihre Partikelform vollständig verlieren und nach Verdampfen des Lösungsmittels in der neuen Form des Filmes wieder auftreten. Die andere Möglichkeit der Entstehung eines Polymerfilmes bildet der thermisch induzierte Übergang der Polymerpartikel in den gummielastischen Zustand mit der anschließenden Erstarrung in Form des Filmes. Bei dieser zweiten Methode wird kein Lösungsmittel benötigt, jedoch muss ähnlich dem Schmelzen bei kristallinen Substanzen eine Umwandlung des Polymers durchlaufen werden [5, 6, 7]. Diese wird als Glasübergang und die entsprechende Temperatur als Glasübergangstemperatur Tg bezeichnet. Definitionsgemäß beschreibt die Tg diejenige Temperatur, an der ein amorpher Stoff, der auch als glasartig erstarrte Schmelze betrachtet

---

[2] Der Glasübergang bei der Umwandlung vom spröden glasartigen zum flexibleren gummielastischen Zustand ist kein Phasenübergang im thermodynamischen Sinne (vgl. Abschnitt C.3.1.2.2.), so dass hier korrekterweise nicht von fest und flüssig gesprochen werden darf. Aus thermodynamischer Sicht befindet sich ein glasartiges Polymer in einem amorphen Zustand, der dem festen Aggregatzustand zugeordnet wird. Dabei wird thermodynamisch eher von einem energielastigen Bereich unterhalb des Glasüberganges und einem entropielastigen Bereich oberhalb des Glasüberganges gesprochen, wobei beide Zustände als glasartig bezeichnet werden. Eine Differenzierung der Zustände durch Verwendung des Ausdrucks gummielastisch wird hingegen in den Polymerwissenschaften bevorzugt.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

werden kann, in eine zähe Flüssigkeit übergeht. Oftmals wird dies auch als Übergang der mikrobrownschen Bewegung isolierter Polymersegmente zu einer makrobrownschen Bewegung größerer Segmentabschnitte mit gekoppelten Bewegungen angesehen [11]. Der Glaszustand stellt einen thermodynamischen metastabilen Zustand dar. Anders als bei der Schmelztemperatur T_m, allgemein als Schmelzpunkt bezeichnet, kristalliner Substanzen findet beim Glasübergang kein scharfer Übergang vom festen in den flüssigen Zustand statt (vgl. Abschnitt C.3.1.2.2.). Die Veränderung verläuft vielmehr langsam, mitunter über mehrere Grad Celsius und kann visuell oftmals nicht sofort erkannt werden. Hierin liegt auch ein Grund, warum für die messtechnische Bestimmung der Tg verschiedene experimentelle Methoden entwickelt wurden, die unterschiedliche Aspekte des Polymers betrachten und daher auch zu leicht unterschiedlichen Werten führen. In der pharmazeutischen Technologie stellt der meist mittels DSC bestimmte thermische Glasübergang den vorrangig betrachten Parameter dar. Im Abschnitt C.3.1.2.1. werden die einzelnen Verfahren und die zugrunde liegenden Prozesse eingehend beschrieben.

3.1.2. Mindestfilmbildetemperatur

Die Bestimmung der Mindestfilmbildetemperatur (syn. Mindestfilmbildungstemperatur, MFT) ist ein aus dem Bereich von Farben und Lacken stammendes Verfahren zur Charakterisierung einer Befilmungsrezeptur [8]. Aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit und ihres praktischen Nutzens hat die MFT auch zu einer Übernahme in den Bereich der pharmazeutischen Befilmung geführt. Definitionsgemäß wird nach DIN 53787 bzw. der neueren internationalen Norm DIN ISO 2115 als Mindestfilmbildetemperatur MFT die niedrigste Temperatur in °C bezeichnet, bei der eine dünne Schicht einer Kunststoffdispersion noch zu einem zusammenhängenden Film austrocknet [9, 10].

Stellenweise werden die Begriffe Glasübergangstemperatur Tg und Mindestfilm-bildetemperatur (MFT) synonym verwendet [11, 12]. Dies ist jedoch strikt abzulehnen, wenn man bedenkt, was der jeweilige Ausdruck beschreibt. Die Tg definiert streng genommen eine physikalische Größe eines reinen Polymers und ist nicht zwangsläufig im Zusammenhang mit einer Filmbildung zu betrachten [13, 14, 46]. Eine Bestimmung der Tg von Substanzgemischen ist zudem auch möglich. Hingegen kann die MFT immer nur von einem Substanzgemisch, im einfachsten Fall von einer wässrigen Dispersion des Polymers, bestimmt werden. Sie lässt sich

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

auch nur auf weitgehend wasserunlösliche Polymere[3] anwenden und eignet sich aus praktischen Gründen nur für Polymere, deren Tg weit unter 100°C liegt, da oberhalb dieser Temperatur kein flüssiges Wasser und folglich auch keine Dispersion mehr vorliegen kann. Im Gegensatz zu Tg, für deren Bestimmung eine Vielzahl unterschiedlicher Techniken verwendet werden kann (vgl. Abschnitt C.3.1.2.), ist die MFT weitgehend durch ihre Bestimmungsmethode definiert, weshalb sie sich vorrangig für spezielle praktische Fragestellungen und weniger für wissenschaftliche Betrachtungen eignet.

Weiterhin beschreibt die MFT, anders als die Tg, nicht die Eigenschaften des fertigen Filmes bzw. des Polymers, sondern charakterisiert vielmehr die Filmbildung. Beiden gemeinsam ist jedoch, dass sie Temperaturen beschreiben, die durch Änderung der Beweglichkeit von Polymerketten charakterisiert sind und die neben dem Polymer selbst hauptsächlich durch Art und Menge des eingesetzten Weichmachers beeinflusst werden. Um eine gute Verfilmung zu erhalten, sollte beim Curing von befilmten Arzneiformen die Temperatur etwa 10°C oberhalb der MFT liegen [15]. Die thermischen Eigenschaften einiger Filmpolymere sind in Tabelle 1 gezeigt.

Die Bestimmung der MFT kann beim Einsatz von Polymerdispersionen oder wässrigen Lösungen[3], sofern sie unterhalb von 100°C, d. h. des Siedepunktes von Wasser, liegt, über eine MFT-Bank bestimmt werden. Als MFT-Bank wird eine einfache Konstruktion aus einem Metallblech bezeichnet, welches an einer Seite aufgeheizt und an der anderen Seite abgekühlt wird. Beim Aufstreichen der Polymerdispersion bzw. -lösung in dünner Schicht kann die MFT mit einem Thermometer an der Stelle gemessen werden, an der die Bildung eines Filmes einsetzt. Die MFT-Bestimmung dient nicht primär zur Charakterisierung eines Polymer-Weichmacher-Gemisches, sondern bestimmt hauptsächlich den weichmachenden Effekt, der vom Wasser als Dispersionsmittel auf das Polymer ausgeübt wird [18]. Ob die Tg-Senkung im Einzelfall maßgeblich durch den Weichmacher oder durch das Wasser erfolgt, kann anhand der MFT-Messung nicht erkannt werden. Daher wird heute oftmals zur Bestimmung thermischer Vorgänge in Polymer-Weichmacher-Mischungen die DSC nach DIN 51005 verwendet (vgl.

---

[3] Gemäß der DIN ISO 2115 Definition bezieht sich eine MFT auf eine wässrige Polymerdispersion, was zur Folge hat, dass die Probe ungelöste Polymerpartikel enthalten muss. Von Polymerlösungen kann daher streng genommen keine MFT im Sinne der DIN ISO Definition bestimmt werden, wenngleich die MFT-Apparatur auch für Lösungen verwendet werden kann und die ermittelten Werte zur Charakterisierung der Filmbildung verwendet werden können.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Abschnitt C.3.1.2.2.), da diese ohne Wasser durchgeführt werden kann, sodass hiermit allein Veränderungen der Polymereigenschaften durch den Weichmacher bestimmt werden können [16].

In der Literatur wird mitunter auch vom Weißpunkt (WP) gesprochen. Als WP bezeichnet man diejenige Temperatur, bei der aus einer Polymerdispersion noch kein Film entsteht, sondern die während der Trocknung eine weiße Schicht ausbildet. In der Regel liegt der WP wenige Grad Celsius unterhalb der MFT. Da der WP, wie bei Polymerdispersionen üblich, an einer MFT-Bank bestimmt wird, was für Dry Coating-Rezepturen aufgrund des Fehlens von Wasser nicht möglich ist, und zudem weniger Aussagekraft hat als die MFT, wird auf ihn in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Tabelle 1: Thermische Kennzahlen einiger Filmpolymere

Polymer	Tg mittels DSC [°C]	MFT [°C]
CAP	≈ 170 (1)	
CMEC	40 - 45 (2)	≤ 0 (5)
EC	≈ 130 (1), (2)	≈ 75 (6) ≈ 40 (7)
Eudragit® FS 30 D	≈ 48 (3)	≈ 15
Eudragit® L 100	≈ 150 (1)	> 85
Eudragit® NE 30 D	-8 (4)	5
Eudragit® RS 30 D	≈ 70 (4)	≈ 45
Eudragit® S 100	≈ 160 (1)	> 85
HPC	30 - 50 (2)	
HPMC	180 (1)	
HPMCP Typ 55	≈ 135 (1)	
MC	≈ 150 (2)	

(1) Nach Sakellariou et al. [332]; (2) Nach Bauer et al. [1]; (3) Herstellerangaben [17]; (4) Herstellerangaben [104, 105]; (5) Mit 30 % Glycerolmonocaprylat nach Bauer et al. [1]; (6) Mit 20 % Diethylphthalat nach Bauer et al. [1]; (7) Mit 18 % Di-*n*-butylsebacat nach Lippold et al. [18].

3.1.3. Weichmachung

Da die Tg eines Filmpolymers oftmals zu hoch liegt, um bei für die Arzneiform akzeptablen Bedingungen eine Verfilmung zu bewirken, werden Filmpolymeren Weichmacher zugesetzt. Diese setzen sich zwischen die einzelnen Polymerketten, drängen diese auseinander, wodurch die gegenseitigen Wechselwirkungen stark gemindert werden. Die Energiedifferenz zwischen einem auf diese Weise „weichgemachten“ Polymer im Glaszustand und dem Polymer in seinem gummielastischen Zustand ist somit deutlich geringer als die zu einem „nicht-weichgemachten“ Polymer und kann daher oftmals schon durch geringe Temperaturerhöhung erreicht werden (vgl. auch Abschnitt B.3.1.1.). Weichmachung bezeichnet somit einen Vorgang, bei dem verschiedene Einflüsse die ursprüngliche Tg eines Polymers senken.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen innerer und äußerer Weichmachung.

3.1.3.1. Innere Weichmachung

Von innerer Weichmachung spricht man, wenn die Polymerstruktur an sich so verändert wird, dass die Tg sinkt. Dies erreicht man durch den Einsatz längerer Seitenketten sowie durch den Einbau flexiblerer Monomere in die Polymerstruktur. Hierbei werden die einzelnen Polymerketten weiter auseinander gedrängt, wodurch ihre Wechselwirkungsmöglichkeiten sinken. Jedoch führt die Einführung längerer Seitenketten ab einer gewissen Länge auch zur Entstehung kristalliner Bereiche, was einem höheren Ordnungszustand gleichkommt und somit die Tg erhöhen kann. Da mit innerer Weichmachung die chemische Struktur des Polymers als solche verändert wird, und dies bereits bei der Synthese erfolgen muss, hat dieses Verfahren folglich keine Bedeutung für die galenische Erzeugung von pharmazeutischen Filmen. In jüngerer Zeit wurden von Evonik Röhm einige Methacrylat-Copolymere entwickelt, bei denen man von innerer Weichmachung sprechen kann. Es handelt sich dabei um Co-Polymere aus mehreren strukturell unterschiedlichen Monomeren. Unter der Bezeichnung Eudragit® NE 30 D wird eine 30 % ige wässrige Dispersion eines Copolymers aus Ethylacrylat (EA) und Methylmethacrylat (MMA) im Verhältnis 2:1 vertrieben, das laut Herstellerangaben keine Weichmacherzusätze benötigt [19]. Eudragit® FS 30 D, ein neuartiges Polymer für magensaftresistente Filme, wird ebenfalls als 30 % ige Dispersion angeboten. Es ist ein Copolymer aus den drei Monomeren Methylacrylat (MA), MMA und Methacrylsäure (MAs) im Verhältnis 7:3:1, und hat laut Herstellerangaben eine Tg von etwa 48°C wobei die MFT des Handelsproduktes bei etwa 15°C liegen soll [17, 20]. Für beide Polymere wird der nicht vorhandene Weichmacherbedarf durch erhöhte Flexibilität der Struktur begründet, so dass man hier in der Tat von einer Art inneren Weichmachung sprechen kann.

3.1.3.2. Äußere Weichmachung und Weichmacher

Weitaus bedeutsamer ist hingegen die sogenannte äußere Weichmachung. Hierbei setzt man niedermolekulare Substanzen, sogenannte Weichmacher, dem Polymer zu. Diese, verglichen mit dem Polymer, kleinen Moleküle, sind weitaus flexibler, lagern sich daher zwischen den einzelnen Polymersegmenten ein und bilden mit diesen ein dynamisches Gleichgewicht. An diesem Gleichgewicht sind Wechselwirkungen zwischen Weichmachermolekülen und Polymersegmenten, sowie Wechselwirkungen zwischen Weichmachermolekülen einerseits und Polymersegmenten andererseits beteiligt. Wie bei den inneren Weichmachern wird hierdurch die Tg des Polymers gesenkt. Da sich die Weichmacher-Moleküle zwischen die Polymerketten

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.