



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Untersuchungen zu Sprühverlusten bei der
Filmlackierung von pharmazeutischen Gütern und
Verfahren zu deren Reduzierung“

Verfasserin

Elisabeth Grünstein

Angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuer: UNIV.-PROF. MAG. DR. HELMUT VIERNSTEIN

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir beim Erstellen dieser Arbeit durch ihre Unterstützung zur Seite gestanden sind:

Ich danke Herrn Prof. Helmut Viernstein, Leiter des Departments für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie für die gute Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Kai Jürgens, Abteilungsleiter des DPS 1 der Firma Bayer AG Berlin für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und dafür, dass er mir die Freiheit gelassen hat, die Arbeit nach eigenen Vorstellungen zu entwickeln, sowie stets für mich ansprechbar war.

Weiteres möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Mitarbeitern des DPS 1 für die schöne Zeit in der Abteilung bedanken.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mein Studium erst ermöglicht haben, mich all die Jahre hinweg tatkräftig unterstützt haben und meinen Plänen und Wünschen gegenüber immer offen waren.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
------------------------------------	----------

1 Einleitung	1
---------------------------	----------

1.1	Geschichtlicher Hintergrund	1
1.2	Zusammenfassung der neuesten Literatur zum Coating-Prozess	3
1.3	Problemstellung	4
1.4	Beabsichtigte Vorgehensweise	5

2 Theoretische Grundlagen	7
--	----------

2.1	Grundlagen des Filmcoatings	7
2.2	Die Beschreibung der verwendeten Trommelcoater	16
2.2.1	<i>Trommelcoater BFC 5</i>	16
2.2.2	<i>Trommelcoater GC 750</i>	21
2.3	Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf	23
2.4	Zusammensetzung von Tablettenkernen	29
2.5	Die Tablettierung	31
2.6	Gründe für die Lackierung von Tabletten aus der Sicht	33
2.7	Retrospektive Datenanalyse	36
2.7.1	<i>Einführung</i>	36
2.7.2	<i>Hauptkomponentenanalyse</i>	38
2.8	Ermittlung der Lackmenge pro Kern mittels Atomabsorptionsspektrometrie	40
2.8.1	<i>Grundlagen der Atomabsorptionsspektrometrie</i>	41

3 Material und Methoden	45
--------------------------------------	-----------

3.1	Materialien	45
3.2	Geräte	45
3.3	Herstellung der Lacksuspension	46
3.4	Durchführung der Hauptkomponentenanalyse	46

3.5	Entwicklung einer Methode zur Eisen-Bestimmung	47
3.5.1	<i>Herleitung der Methode</i>	47
4	Ergebnisse und Diskussion	51
4.1	Retrospektive Datenanalyse	51
4.1.1	<i>Berechnung der Lackmenge pro Kern</i>	51
4.1.2	<i>Hauptkomponentenanalyse</i>	54
4.1.3	<i>Analyse der Lackmengen- Varianz der Filmtabletten</i>	58
4.2	Parameteranalyse der Einflussfaktoren auf den Sprühverlust	62
4.2.1	<i>Luftfeuchtigkeit</i>	62
4.2.2	<i>Einfluss der Oberfläche auf die Massen-</i> <i>zunahme zwischen Filmtabletten und Tablettenkernen</i>	72
4.2.3	<i>Einfluss der Luftfeuchtigkeit während des Heiz-</i> <i>und Abkühlvorgangs bei verschiedenen Geometrien</i>	75
4.2.4	<i>Tablettengeometrie</i>	79
4.2.5	<i>Optimierte Berechnung der Auftragssuspensionsmenge</i>	82
4.2.6	<i>Zerstäuberdruck, Feststoffanteil in der Lack-</i> <i>suspension und Zeitpunkt der Lackierung</i>	83
5	Zusammenfassung	90
6	Summary.....	94
7	Abbildungsverzeichnis	II
8	Tabellenverzeichnis	VI
9	Literaturverzeichnis	VII
10	Curriculum Vitae	XI

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektrometrie
ABC	Anti-Bearding-Cap
bzw.	beziehungsweise
Croscarmellose-Natrium	Natriumsalz der quervernetzten Carboxymethylcellulose
FcT	Filtabletten
FST-Komplex	Fließregulierungs-, Schmier- und Formtrennmittel
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
Hypromellose	Hydroxypropylmethylcellulose
IPC	In-Process-Control
MFT	Mindestfilmbildetemperatur
MW	Mittelwert
PCA	Principal Component Analysis
PVP	Polyvinylpyrrolidon
rel. Luftfeuchtigkeit	relative Luftfeuchtigkeit
Temp.	Temperatur
Visk.	Viskosität
WR	Wölbungsradius

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Die Geschichte der Arzneimittel reicht bis zu 5000 Jahre zurück, wo die ersten Rezeptssammlungen in Mesopotamien (heutiges Irak) gefunden wurden. Dort wurden erstmals Arzneipflanzen zu Kügelchen zusammengerollt.¹

Zwischen 1479-1445 v. Chr. wurden in Ägypten die ersten Rezepturen hinterlegt, die bereits Informationen zur Vorgehensweise zum Überziehen dieser oben genannten Kügelchen enthielten.¹ Die Ursprünge dieser ersten Medikamente waren pflanzlicher Natur, aber auch tierischer und mineralischer Herkunft. Ab dem 18. Jahrhundert wurden sie dann durch die synthetisch hergestellten Arzneimitteln ergänzt. Damals wie heute gibt es Arzneien in verschiedenen Applikationsformen, wie zum Beispiel. Salben, Sprays, Suppositorien und Tropfen. Welche Form die geeignetste Verabreichungsform darstellt, wird individuell auf die PatientInnen und auf das Krankheitsbild abgestimmt.

Seit Mitte des 19. Jahrhundert gibt es zusätzlich eine weitere Darreichungsform: Die Tablette. Die Tablette gewährleistet eine hohe Dosierungsgenauigkeit, eine für den PatientInnen angenehmere Handhabung, sowie eine noch präzisere Entfaltung des Wirkstoffes und somit die Kontrolle der Bioverfügbarkeit.

Jedoch weist diese auch Nachteile auf. Zu den Nachteilen der Tablette als Applikationsform gehört die Einnahme, denn diese kann Probleme für PatientInnen mit Schluckbeschwerden bereiten.² Ein weiterer Nachteil wird beim Vergleich mit der Arzneiform Kapsel deutlich. Diese ist der Tablette hinsichtlich der Möglichkeit Tropfen, Extrakte, Suspensionen verarbeiten zu können, überlegen. Die Einarbeitung von Flüssigkeiten ist bei der Tablettenherstellung nur sehr beschränkt umsetzbar.³

Der Begriff Tablette leitet sich von dem lateinischen Wort „Tabuleta“ ab und bedeutet Täfelchen. Seinen Ursprung nimmt das Wort „Täfelchen“ wiederum im Jahr 1608, zu welcher Zeit der Apotheker Jean de Renoult Überzüge aus Gold und Zucker herstellte, um den Geschmack von Arzneistoffen zu überdecken.⁴ Diese Überzüge kamen dabei in Form von Täfelchen auf den Markt.⁴ Im Arzneibuch wird jedoch von „Compressi“ (Komprimat) gesprochen, da die erwähnten Arzneiformen meist durch Komprimierung

¹ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 2, Kapitel 1.1 Geschichte Antike (Einführung und Geschichte des Coatings).

² Vgl. Dressman, Grundlagen der Arzneiformenlehre- Tablette, 2005, Seite 6.

³ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, 2002, Die Tablette, Seite 4.

⁴ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 3, Kapitel 1.3 Vom Mittelalter bis zum 18. Jahrhundert.

hergestellt werden. Daher wird zweite Bezeichnung verwendet, da sie einen besseren Bezug zum Herstellungsverfahren darstellt.

Die Entwicklung der Überzugsverfahren nimmt ihren Ursprung bei der Dragee-Herstellung, die das gebräuchlichste Verfahren um das Jahr 1848 darstellte.⁵ Trotz großer Beliebtheit der Dragierung, ist nicht außer Acht zu lassen, dass diese sehr zeitaufwendig ist und keinen Spielraum für eine Modifikation der Wirkstoffliberation zulässt.⁶ Mit der Herstellung von Tablettenmaschinen, kam in den letzten Jahrhunderten die Weiterentwicklung der Umhüllungsmethode hinzu.⁷ Diese wurde angetrieben durch die Erweiterung der technischen Überzugsverfahren, sowie der größeren Auswahl an Hilfsstoffen.⁸

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden überwiegend gewölbte Tablettenkerne untersucht, die der Herstellung von umhüllten Tabletten dienen. In der Herstellungstechnologie spricht man von Tablettenkernen, wenn das Tablettiergut bereits verpresst wurde, jedoch noch keine Dragier- oder Filmüberzugsverfahren durchlaufen hat. Ein Kern kann damit ein Kristall, ein Granulat, ein Pellet oder eben eine Tablette sein.⁹ Spezielle Kerneigenschaften, die ausschlaggebend für die Eignung zum Überziehen sind, sind Härte, Form und Oberfläche: Die Oberfläche der Kerne, die einen Lacküberzug erhalten sollen, sollte glatt und staubfrei sein.¹⁰ Allgemein kann man sagen, dass Tabletten, die lackiert werden sollen, eine leicht gewölbte Form aufweisen sollten, um das Zusammenkleben zu verhindern, sowie den Abrieb der Tablettenkerne bei der Lackierung gering zu halten.¹¹

Die Herstellung überzogener Tabletten nimmt eine wichtige Rolle in der pharmazeutischen Industrie ein, da sie es ermöglicht, die Nachteile der Tablette als Arzneiform, zu kaschieren und sie so zu modifizieren, dass sie bestmöglich auf die Bedürfnisse der einzelnen Zielpersonen abgestimmt werden kann. Im Kapitel 2.3 wird im Detail auf die Gründe für die Lackierung einer Tablette eingegangen.

Im weiteren Verlauf wird näher auf die Filmlackierung eingegangen.

Unter dem Begriff Coating versteht man das Beschichten von Oberflächen. Dieser Begriff taucht jedoch nicht nur in der pharmazeutischen Industrie auf, sondern auch

⁵ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2002, Seite 7.

⁶ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2002, Seite 23.

⁷ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2002, Seite 6.

⁸ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2002, Seite 30.

⁹ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 23.

¹⁰ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 24.

¹¹ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 55, Kapitel 3.2 Coating von Arzneiformen.

beispielsweise in der Werkzeugtechnik, wo das Beschichten von Bauteilen gemeint ist. Bei Beschichtungsverfahren kann man nach dem Aggregatzustand des aufzutragenden Materials unterscheiden.¹² Dieses kann in flüssiger oder fester Form vorliegen. Wenn im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit der Begriff Coating erwähnt wird, so ist das Lackieren von Tabletten gemeint, wobei sich die aufzutragenden Materialien im pulverförmigen Zustand befinden und zum Beschichten in eine Dispersion übergeführt werden.

1.2 Zusammenfassung der neuesten Literatur zum Coating-Prozess

Der Coatingprozess wurde bereits in vielen wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Da dieser Prozess von vielen Faktoren beeinflusst wird, gibt es verschiedene Arbeitsgruppen, die unterschiedliche Herangehensweisen gewählt haben, um die dahinterstehenden Parameter zu ergründen, zu verstehen und letztendlich zu optimieren. Da das Coating einen komplexen Prozess darstellt, ist es nicht möglich, die Vielzahl an Parametern gleichzeitig zu untersuchen.

Im Folgenden soll ein Überblick über die Parameter gegeben werden, die schon näher betrachtet wurden:

Das Beladen der Trommel, wobei der Füllgrad eine kritische Rolle spielt, wurde schon in einigen Publikationen¹³ untersucht. Dabei wurden zum Einen die Auswirkungen unterschiedlicher Beladungen auf die Verweilzeit der Tabletten in der Sprühzone analysiert, zum Anderen die Tablettengeometrien, wobei der Schwerpunkt der Betrachtung auf der Orientierung der Tabletten im Tablettencoater während der Passage durch die Sprühzone in Abhängigkeit der Tablettenform erfasst wurden.

Weiterhin wird dem Aufsprühen von Filmdispersionen eine besondere Beachtung¹⁴ gewidmet. Hierzu wurden Untersuchungen, betreffend den Abstand, den die Düse zum Tablettenbett einnehmen muss, durchgeführt, um eine möglichst gleichmäßige Lackierung zu erzielen und das Überfeuchten der Kerne zu verhindern. Genauere Untersuchungen betreffend die Düse, hinsichtlich des von ihr erzeugten Sprühstrahls,

¹² Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 91.

¹³ Vgl. Kandela et al., „Study of tablet-coating parameters for a pan coater through video imaging and Monte Carlo simulation“; 2010 / Müller und Kleinebudde, „Prediction of tablet in pan coaters for scale up“, 2006.

¹⁴ Vgl. Müller und Kleinebudde „Comparison of a Laboratory and a Production Coating Spray Gun with respect to scale up“, 2007 / Müller und Kleinebudde „Comparison Study of Laboratory and Production Spray Guns in Film Coating: Effect of Pattern Air and Nozzle Diameter“, 2006.

wurden anhand der Betrachtung des Zerstäuberdrucks durchgeführt.¹⁵ Hierbei ging es darum, den Einfluss dieses Parameters auf die Tropfengröße, -geschwindigkeit, -form sowie auf die Breite des Sprühdüsenstrahls zu erkennen.

1.3 Problemstellung

Im Vordergrund dieser Arbeit steht die genaue Untersuchung des Vorganges „Sprühen“, damit die Einstellung der Prozessparameter so gewählt ist, dass letztendlich eine Reduzierung des Sprühverlustes erreicht werden kann. Um zu verstehen, welche Bedeutung hinter der Reduzierung des Sprühverlustes steht, soll zunächst erläutert werden, was mit diesem Begriff gemeint ist.

Unter Sprühverlust versteht man den Anteil der Lacksuspension, der nicht am Aufbau der Lackschicht beteiligt ist. Dafür kann es mehrere Gründe geben. Einerseits kann ein Teil des Lacks auf der Trommel kleben bleiben, andererseits durch den Luftstrom im Inneren des Coaters dem Prozess entzogen werden.

In beiden Fällen leistet der Lack keinen Beitrag zur Umhüllung der Tablettenkerne. Durch die Reduzierung des Sprühverlustes soll daher in erster Linie eine Verkürzung der Sprühzeit erreicht, sowie die Effizienz des Coatings gesteigert und in geringem Masse auch die nachfolgende Reinigung verkürzt werden. Eine Optimierung in diesem Bereich ist demzufolge für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse.

Die Höhe des Sprühverlusts wurde untersucht¹⁶, indem verschiedene Sprühdüsenpositionen gewählt wurden, um herauszufinden, ob sich gegebenenfalls so der Sprühverlust minimieren lässt. Zusätzliche Untersuchungen zum Luftstrom im Inneren des Coaters sollen zum besseren Verständnis des Sprühverhaltens führen.¹⁶

In der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt darin, eine Reduzierung des Sprühverlustes zu erreichen, indem man die gewünschte Sollmenge an Lack pro Tablette mit der Istmenge vergleicht und versucht, zu ergründen, welche Parameter zu ändern sind, um die gewünschte Sollmenge bestmöglich zu erreichen. Diese bessere Anpassung kann einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, die Prozesszeiten zu verkürzen. Hiermit wird die hergestellte Menge an Lacksuspension besser auf den Prozess abgestimmt, was dazu führt, dass die Kosten für die Lacksuspension reduziert werden können.

¹⁵ Vgl. Tobiska und Kleinebudde „Coating Uniformity: Influence of atomizing air pressure“, 2003 / Suzzi et al., „Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality“, 2010.

¹⁶ Vgl. Toschkoff et al., „Detailed Analysis of Air Flow and Spray Loss in a Pharmaceutical Coating Process“, 2011.

Bei der Bearbeitung des Themas steht also die Betrachtung der lackierten Tabletten im Vordergrund, wobei die Tablettenkerne in Bezug auf die Wechselwirkung zwischen der Kernzusammensetzung und der Umgebung eine besondere Berücksichtigung finden.

1.4 Beabsichtigte Vorgehensweise

Das Ziel dieser Arbeit liegt in der Ergründung, welche Faktoren in welchem Ausmaß den Sprühverlust während eines Lackiervorgangs begünstigen. Ausgehend von einem großen Datensatz, der die Coating-Herstellungsverfahren seit 2009 beinhaltet, sollte versucht werden durch eine ausführliche retrospektive Datenanalyse einen Zusammenhang zwischen den Prozessparametern und der Lackmenge pro Kern zu finden. Die Lackmenge wurde über die Differenzbildung zwischen den Massen der Tabletten nach und vor der Lackierung bestimmt. Da die insgesamt eingesetzte Lackauftragsmenge bereits bekannt war, erhoffte man sich, über die Lackmenge pro Kern, Rückschlüsse darauf ziehen zu können, wie groß der Sprühverlust sein könnte.

Die retrospektive Datenanalyse machte deutlich, dass die Differenzbildung zur Mengenbestimmung des Lacks nicht zielführend war. Jedoch ergab sich durch die retrospektive Datenanalyse ein Anhaltspunkt (Luftfeuchtigkeit), der in weiterer Folge durch praxisrelevante Versuche vertieft untersucht wurde. Um die Vielzahl an Variablen, die während vieler verschiedener Coatingdurchgänge in den drei Jahren gemessen wurden, auf wenige gemeinsame Einflussfaktoren zu reduzieren und somit sicher gehen zu können, dass die versteckte Information, die hinter der großen Menge an Daten steht, nicht übersehen wurde, wurde die Hauptkomponentenanalyse (PCA) hinzugezogen.

Anschließend sollte experimentell herausgefunden werden, ob sich die PCA-Ergebnisse und die Vermutung, hinsichtlich des Einflusses der Luftfeuchtigkeit auf die Kerne, die sich im Laufe der retrospektiven Datenanalyse ergab, bestätigen lässt. In Anlehnung an die Versuche zur Luftfeuchtigkeit wurden weitere Faktoren getestet, die ebenfalls einen Beitrag dazu leisten, dass Feuchtigkeit ins Innere des Coaters kommt. Zum Einen ist hier der Zerstäuberdruck zu nennen und zum Anderen der Feststoffanteil der Lacksuspension. Es schließt sich ein Vergleich unterschiedlicher Tablettengeometrien an, denn dadurch variiert die Oberfläche die zur Feuchtigkeits- und Lackaufnahme zur Verfügung steht. Des weiteren wurde in der Praxis nach einer Methode gesucht, die sich als Bestimmung für die Lackmenge pro Kern eignet, da, wie schon bereits oben erwähnt, die Differenzbildung nicht als Maß genommen werden kann. Dabei stellte sich die Ermittlung des Eisengehalts in der Lackschicht mittels Atomabsorptionsspektrometrie als geeignet heraus.

Zunächst sollen die Grundlagen des Filmcoatings beschrieben werden, denn nur wenn die Geräte- und Verfahrenstechnologie des Coatings bekannt ist, kann ein Prozess optimiert werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Grundlagen des Filmcoatings

Seit mehr als 150 Jahren werden Tabletten überzogen.¹⁷ Die Anfänge des Coatings sind bei der Zuckerdragierung zu finden, die Mitte des 19. Jahrhunderts, wo der Rohstoff Zucker günstig und im Überschuss zur Verfügung stand, die bewährteste Verfahrenstechnik zur Umhüllung von Tabletten war.¹⁸ Die erste „film-gecoatete“ Tablette wurde 1953 von Abbott Laboratories¹⁹ auf den Markt gebracht. Der Unterschied zwischen Filmtabletten und Dragees liegt darin, dass Dragees Kerne darstellen, die mit Zucker, Zuckeralkoholen oder konfektartigen Überzügen versehen sind, während der Film bei Filmtabletten aus Polymeren besteht²⁰ (detaillierte Beschreibung der unterschiedlichen Filmdicken siehe Seite 17). Durch immer neuere Technologien sowie die Weiterentwicklung der Überzugsmaterialien und die gesteigerten Ansprüche hinsichtlich der Beschichtung, wie z.B. eine modifizierte Freisetzung, haben sich im Laufe der Zeit die Verfahrenstechniken immer weiter verfeinert.

In den vergangenen 30 Jahren haben sich die Lackieranlagen verändert.²¹ Sowohl in Bezug auf das Design der Coatingtrommel - durch Verbesserungen der Trocknungskapazität - als auch durch die Optimierung des Prozesses für den Bediener. Der Dragierkessel als Ursprungsform, der heute in der pharmazeutischen Industrie verwendeten Trommelcoater, beruht auf dem Prinzip, dass das Dragiergut um eine schräggestellte Achse rotiert.²² Dadurch überlagert sich die Umwälzbewegung mit der Zentrifugalbewegung, wodurch eine gute Durchmischung der Kerne gewährleistet wird.²³ Dieser Durchmischung sind jedoch Grenzen gesetzt, da sich durch die Anwendung größerer Trommeln, bei größeren Ansätzen, die Rotation um eine schräggestellte Achse als schwierig erweist.²⁴ Aus diesem Grunde wurde 1955 das Pellegrini – Gerät entwickelt, bei welchem eine waagerechte Rotationsachse vorliegt. Dadurch fallen allerdings die Zentrifugalkräfte weg, was sich nachteilig auf den Mischungseffekt auswirkt.²⁴

Ein weiterer negativer Nebeneffekt der waagerechten Rotation ist die Entstehung von toten Zonen. Unter den „toten“ Zonen versteht man die bewegungsarme Zone im Kessel,

¹⁷ Vgl. Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 1990, Seite 77.

¹⁸ Vgl. Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 1990, Seite 78.

¹⁹ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 5, Kapitel 1.5 Vom 20. Jahrhundert bis heute

²⁰ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 11.

²¹ Vgl. Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 1990, Seite 125.

²² Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 177.

²³ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 168.

²⁴ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 178.

die sich zwischen der auf- und absteigenden Bewegung des zu umwälzenden Guts ausbildet.²⁵ Um diesen unerwünschten Effekt vorzubeugen, kann man das sich in einer waagerechten Position befindliche Gerät in eine leichte Schräglage versetzen.²⁶

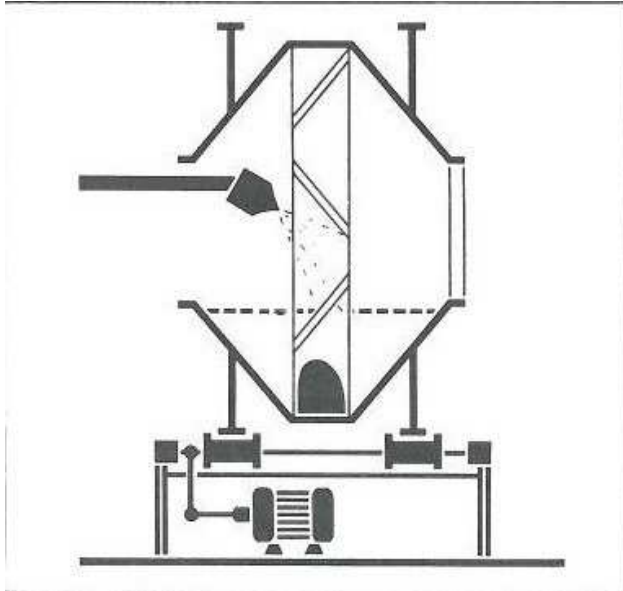


Abbildung 1: Um eine waagerechte Achse rotierende Kessel, Pellegrini-Gerät.²⁶



Abbildung 2: Konventioneller Dragierkessel.²⁷

²⁵ Vgl. Bauer et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002, Seite 341.

²⁶ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 178.

²⁷ Vgl. Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 1990, Seite 126

Neben der Trommelform und der Umlaufbewegung ist für den Beschichtungsprozess außerdem die Trocknungsluft im Inneren der Trommel entscheidend, da diese dazu beiträgt, dass es zu keiner Überfeuchtung der Kerne kommt und somit in weiterer Folge das Zusammenkleben dieser verhindert wird.

Der konventionelle Dragierkessel wurde daher im Laufe der Jahre hinsichtlich des Luftstroms verbessert. Zunächst wurde das Tauchrohrverfahren entwickelt. Hierbei taucht das Rohr direkt in das Tablettenbett ein, zusätzlich strömt die Überzugslösung in die gleiche Richtung, wie die Zuluft, sodass dadurch der Verlust an Auftragsmaterial geringer ist. Das Strömungsprofil kann durch eine getrennte Zu- und Abluftführung, wie beim Tauchschwertverfahren weiter verbessert werden.²⁸

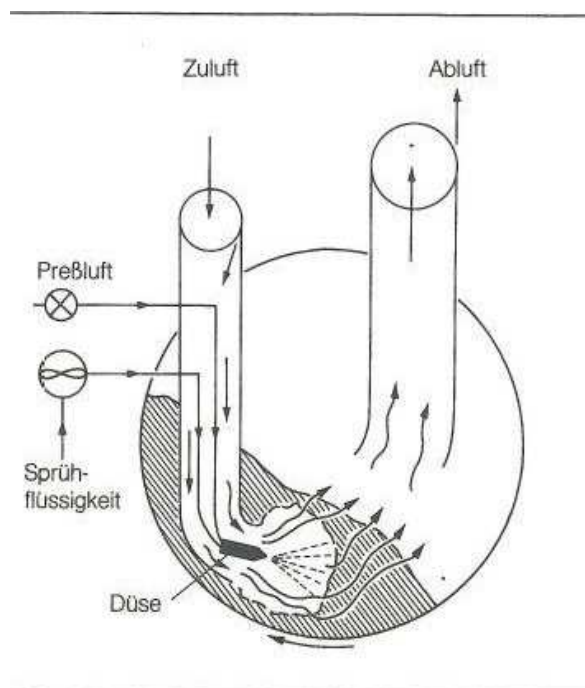


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Tauchrohrgerätes.²⁸

²⁸ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 180.

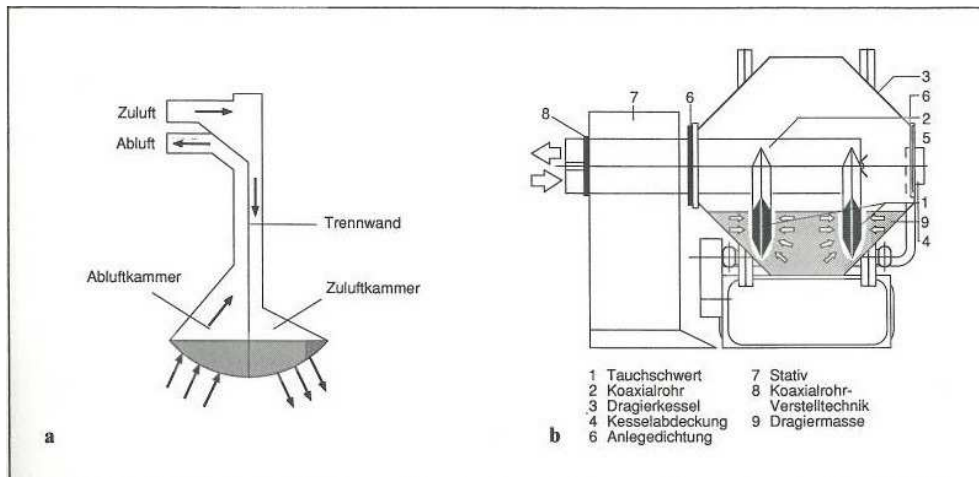


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Tauchschwertes a) Das Tauchschwert wird analog wie das Tauchrohr in das zu umhüllende Gut eingetaucht. b) Rapid Coater GTS-H (Bauer et al, 1988)²⁹

Die Optimierungen, die zu den heutigen Coatergeräten geführt haben, betreffen nicht nur die verbesserte Führung der Trocknungsluft und die Rotationsbewegung, sondern auch die Konstruktion der Trommel selbst. Mit der Einführung waagerecht rotierender Kessel mit perforierten Böden standen nun mehr Möglichkeiten zu unterschiedlichen Luftstromführungen im Coater zur Verfügung. Dabei kann zwischen einem Gleichstrom- oder einem Gegenstromverfahren unterschieden werden, je nachdem ob der Luftstrom und die Sprühung in die gleiche Richtung erfolgen oder nicht.³⁰ Arbeitet das Gerät mit dem Gleichstromverfahren, so werden die Kerne gleichmäßiger getrocknet und der Bedarf an Lack ist niedriger, da hierbei die Sprühtrocknung niedriger ist.³¹

Durch die Perforation, teilweise oder vollständig auf die gesamte Fläche der Trommel verteilt, konnte die Wärmeübertragung auf die Kerne verbessert und der Anteil des Lösungsmittels der in die Trocknungsluft übergeht, erhöht werden.³² Zu den teilperforierten Geräten gehört der Hi-Coater, während der Accela-Cota®, der Driacoater und der Glatt-Coater zu den vollperforierten Trommelgeräten gehören. Der Grund dafür, warum es keine perforierten Dragierkessel gibt, liegt daran, dass eine Perforation beim Dragieren, wo der Vorgang des Auftrags eher feucht gehalten wird, zum Verkleben führen würde.³³

²⁹ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 181.

³⁰ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 182.

³¹ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2002, Seite 591.

³² Vgl. Ronny Müller, Dissertation: „Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater“, 2006.

³³ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 296.

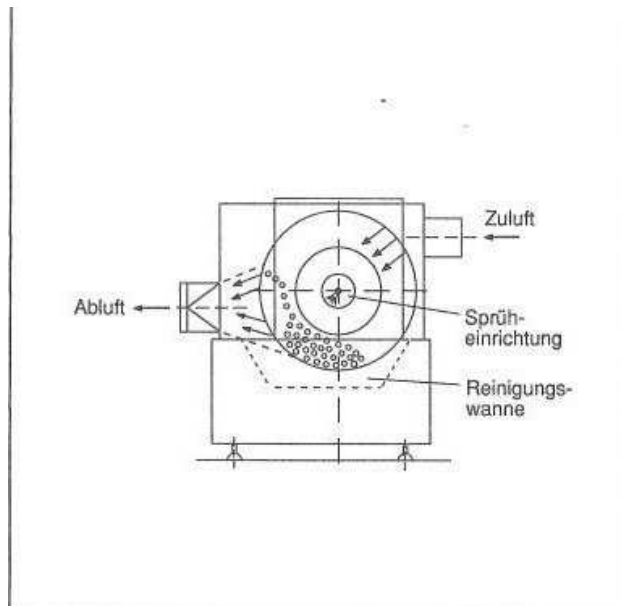


Abbildung 5: Accela-Cota®- Verfahren.³⁴

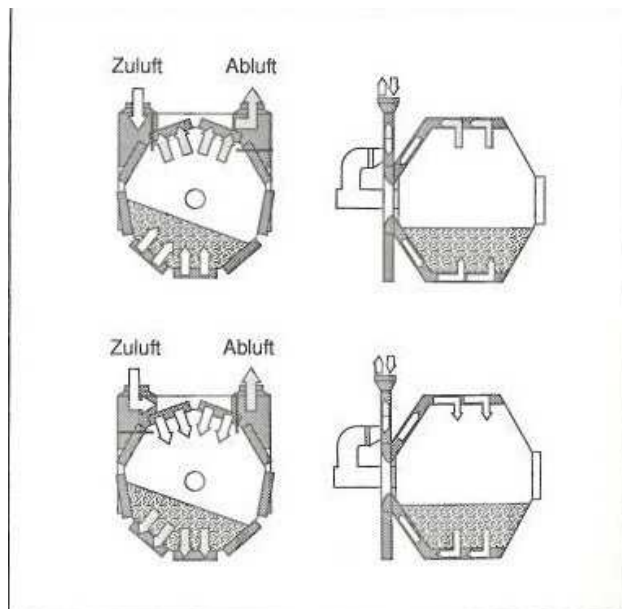


Abbildung 6: Driacoater-Verfahren.³⁴

Bild von Hi-Coater

³⁴ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 182

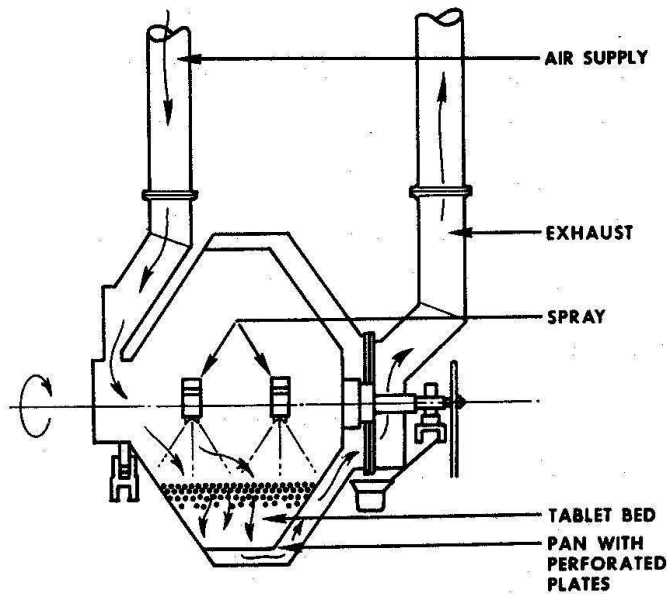


FIG. 12-10. *Simplified diagram of Hi-Coater system.*

Abbildung 7: Hi-Coater- Verfahren³⁵

Durchgesetzt haben sich im Laufe dieser Entwicklung auf der einen Seite die Trommelcoater mit perforierten Böden für die Beschichtung von Tabletten und auf der anderen Seite der Wirbelschichtcoater, der von Herrn Prof. Dale Wurster eingeführt wurde und seit 1954 eine Alternative zu den Trommelcoater darstellt³⁶. Diese Methode wird allerdings vorwiegend für den Überzug von Granulaten und Pellets angewendet und ist für Tabletten eher nicht geeignet. Die Bewegung im Wirbelschichtcoater wird im Gegensatz zu den rotierenden Kesseln durch den Luftstrom erzeugt, daher sind hohe Strömungsgeschwindigkeiten notwendig.³⁷ Demnach sind die Kerne einer mechanischen Stoßbeanspruchung ausgesetzt, die den Abrieb bedingt.³⁸ Insgesamt betrachtet strömt also eine größere Luftmenge durch das Gerät als zum Trocknen des Überzugs benötigt wird.³⁷ Damit eine Verwirbelung der Pulverteilchen im Wirbelschichtcoater eintreten kann, müssen jene Teilchen einen kleinen Durchmesser aufweisen.³⁹ Daher ist für das Coaten von größeren Kernen dem Trommelcoater Vorzug zu gewähren, denn hier ist die mechanische Belastung nicht so hoch, wie beim Wirbelschichtverfahren.⁴⁰

³⁵ Vgl. Pharmexpert, <http://www.pharmxpert.co.kr/image/Hi-coater.gif>.

³⁶ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 5, Kapitel 1.5 Vom 20. Jahrhundert bis heute.

³⁷ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 323.

³⁸ Vgl. Voigt, Pharmazeutische Technologie, 1993, Seite 281.

³⁹ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 300.

⁴⁰ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 586.

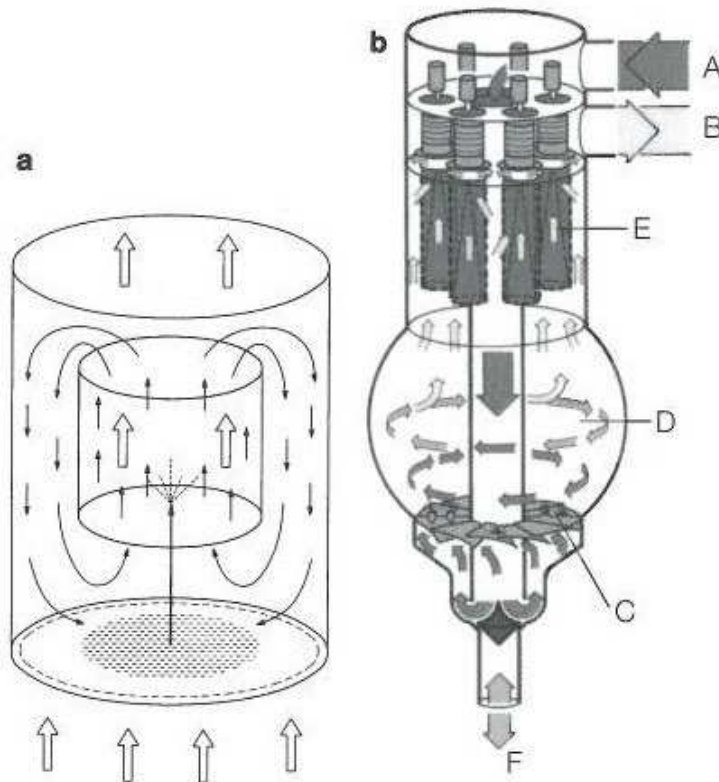


Abbildung 8: Flugschicht- oder Luftgleitschichtüberzugsgeräte a) Bei diesem Gerät hat der Siebboden unter dem zentralen Führungszylinder innen mehr und größere Perforationen. Das zu überziehende Gut wird deshalb durch den Führungszylinder nach oben getragen und im Gleichstrom besprüht. Nach der Entspannung fließt es außerhalb vom Führungszylinder zurück (Wurster- Verfahren). b) Moderner Kugelcoater (Turbojet), mit homogenem Gutfluss, A= Zuluft, B= Abluft, C= Sprühdüsen im Lamellenboden, D= Zirkulierendes Fließbett, E= Innenkegel-Abluftfilter, der sich durch alternierende, pulsierende Gegenluftströmung selbst reinigen kann, F= Befüllungs- und Entleerungsstutzen (Hüttlin).⁴¹

In den meisten Fällen wird ein Coatingprozess diskontinuierlich betrieben, das bedeutet, dass auf eine bestimmte Tablettenmenge kontinuierlich ein Mantel aufgetragen wird.⁴² Im Gegenzug dazu werden bei einem kontinuierlich geführten Coatingprozess die zu umhüllenden Kerne kontinuierlich dem System, in dem sich schon das Hüllmaterial befindet, zugeführt.⁴³

Während der Vorgang des Dragierens sich in die sechs Schritte Imprägnieren, Andecken, Auftragen, Färben, Glätten und Polieren gliedert,⁴⁴ ist das Auftragsverfahren bei den heutigen Coatergeräten in folgende Prozessstufen unterteilt: Befüllen, Vorwärmen, Sprühen, Abkühlen und Entleeren.

⁴¹ Vgl. Bauer et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002, Seite 344.

⁴² Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 15, Kapitel 2.2.1 Schichtaufbau beim diskontinuierlichen Coatingprozess.

⁴³ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 25, Kapitel 2.2.2 Schichtaufbau beim kontinuierlichen Coatingprozess.

⁴⁴ Vgl. Bauer et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002, Seite 335.

Dies macht deutlich, dass der Dragierprozess deutlich zeitintensiver ist und sich auch kaum automatisieren lässt. Eine detaillierte Beschreibung der Parameter, die in den jeweiligen Stufen entscheidend sind, werden im nächsten Kapitel erläutert.

Das Verfahren der Dragierung wird heutzutage zwar noch immer angewendet, vor allem, wenn es sich beim Überzugsmaterial um Saccharose bzw um andere zuckerhaltige Materialien handelt, allerdings bringt die Durchführung des Coatingverfahrens große Vorteile mit sich. Diese liegen zum einen in der Prozessdauer, wie bereits oben erwähnt, aber auch beim geringeren Energieverbrauch während des Prozesses.⁴⁵ Da Lacküberzüge recht dünne Filme ausbilden (die Gewichtszunahme des Kerns durch den Film liegt nur etwa bei 3%, beim Dragee liegt diese etwa bei 40%), bleiben Tablettenprägungen erhalten.⁴⁶ Durch die Weiterentwicklung vom Dragierkessel zum heute industriell verwendeten Trommelcoater wurde die Flexibilität in Bezug auf die Optimierung der Formulierung ermöglicht⁴⁷, denn man hat nun eine größere Auswahl hinsichtlich der Überzugsmaterialien und kann den Prozess sowohl wässrig als auch organisch fahren. Dies ist vor allem für funktionelle Überzüge, mit denen eine modifizierte Freisetzung möglich ist, wichtig.

Die Überzüge bestehen meistens aus einem Gemisch verschiedener Stoffe. Dieses Gemisch setzt sich in der Regel aus einem Filmbildner, wie z.B. der Hydroxypropylmethylcellulose und den notwendigen Hilfsstoffen zusammen.⁴⁸ Bei diesen Hilfsstoffen handelt es sich meist um Weichmacher, Pigmente, Trenn- und Gleitmittel, sowie Farbstoffe.⁴⁸ Im folgenden praktischen Teil wurde als Weichmacher Polyethylenglykol 3350 eingesetzt, als Weißpigment diente Titandioxid und für die Farbe war das Eisenoxid rot verantwortlich. Dabei ist zwischen Farbstoff und Pigment zu unterscheiden. Das Pigment ist im Gegensatz zum Farbstoff nicht in der Substanz, in der es dispergiert werden soll, löslich.⁴⁹ Nach dem Bindemittel lassen sich die Überzüge in drei Klassen unterteilen⁵⁰:

- 1) *Überzüge* mit Saccharose und anderen zuckerhaltigen Substanzen
- 2) *Schmelzüberzüge*, die warm aufgetragen werden und durch den Abkühlvorgang eine einheitliche Hüllschicht um das zu überziehende Material bilden.

⁴⁵ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 55, Kapitel 3.1.5 Zusammenfassung.

⁴⁶ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Verfahren und Produkte, 2007, Seite 290.

⁴⁷ Vgl. Gazanniga und Vecchio, Coating of pharmaceutical solid-dosage forms, 2011, Seite 48.

⁴⁸ Vgl. Bauer et al., 1988, Überzogene Arzneiformen, S. 71.

⁴⁹ Vgl. Bauer et al., 1988, Überzogene Arzneiformen, S.155.

⁵⁰ Vgl. Bauer et al., 1988, Überzogene Arzneiformen, S.17.

- 3) *Filmüberzüge*, die eine deutlich dünnere Schicht formen, wodurch weniger Material benötigt wird.⁵⁹

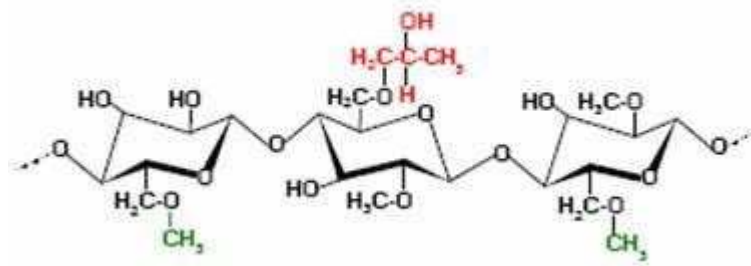


Abbildung 9: Strukturformel der Hydroxypropylmethylcellulose⁵¹

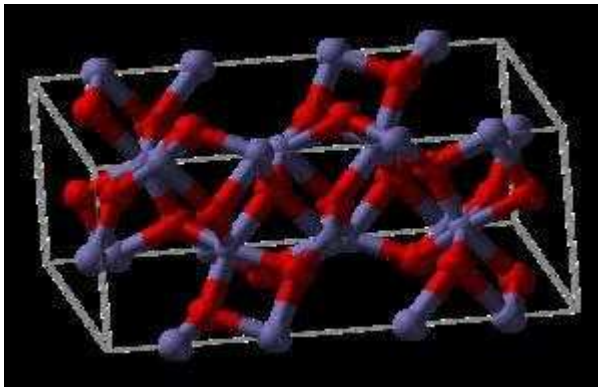


Abbildung 10: Dreidimensionale Darstellung des Eisenoxidgerüsts⁵²

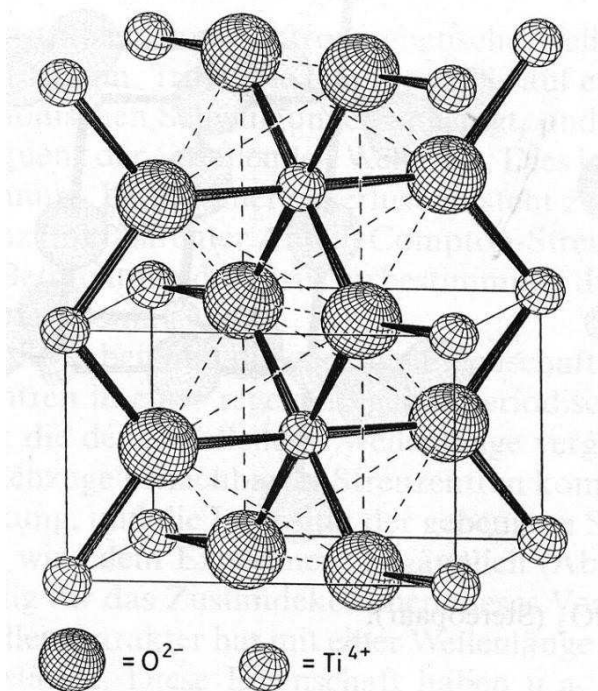


Abbildung 11: Dreidimensionale Darstellung des Titandioxidgerüsts⁵³

⁵¹ Vgl. Henan Tiansheng Chemical Industry Co.,Ltd., HPMC, 2006.

⁵² Vgl. wikipedia, Eisen-III-oxid.

⁵³ Vgl. Raith, Festkörper, 1992.

2.2 Die Beschreibung der verwendeten Trommelcoater

2.2.1 Trommelcoater BFC 5

Wie bereits oben erwähnt wurde, kam es durch die Weiterentwicklung im Bereich der Gerätetechnologie zur Entwicklung der heute industriell verwendeten Trommelcoater.



Abbildung 12: Trommelcoater BFC 5.

Der BFC 5 der Firma L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH aus Ennigerloh gehört zu den vollperforierten Trommelcoatern, deren Trommel eine zylindrische Form aufweisen.



Abbildung 13: Trommelinnenraum (mit Schikanen) des BFC 5-Coater.

Dieser Zylinder läuft an den Enden konisch zu und ist im Inneren mit sogenannten Schikanen ausgestattet. Schikanen sind „Mitnehmer“, deren Funktion darin besteht, die Tablettenkerne während des gesamten Coatingprozesses, zusätzlich zur Rotation der Trommel, schonend zu durchmischen und somit die Verteilung der Sprühsuspension, sowie die des Luftstroms, zu ermöglichen. Ferner stellen die Zylinder aber auch eine zusätzliche Fläche dar, an denen Lack anhaften kann, da diese sich direkt in der Sprühzone befinden und sich somit der feuchte Lack bzw der Teil, der nicht an der Filmbildung der Tablette beteiligt ist, absetzen kann.

Beim BFC 5 hat man außerdem die Möglichkeit, die Trommel an die Chargengröße anzupassen, da man die Wahl zwischen zwei Trommelgrößen hat: 5kg und 4kg. Die 5kg- Trommel hat dabei den Vorteil, dass man auch kleine Ansätze (bis zu 1,5kg) lackieren kann, da sie mithilfe einer Trennscheibe halbierbar ist.

Für die Zerstäubung der Lacksuspension verfügt der Bohle Coater über eine Düse der Firma Düsen-Schlick GmbH. Wird die vorhin erwähnte halbe 3kg-Trommel verwendet, so wird der Düsenstock mit einer Düse eingesetzt, bei größeren Ansätzen besteht der Düsenstock aus 2 Düsen.

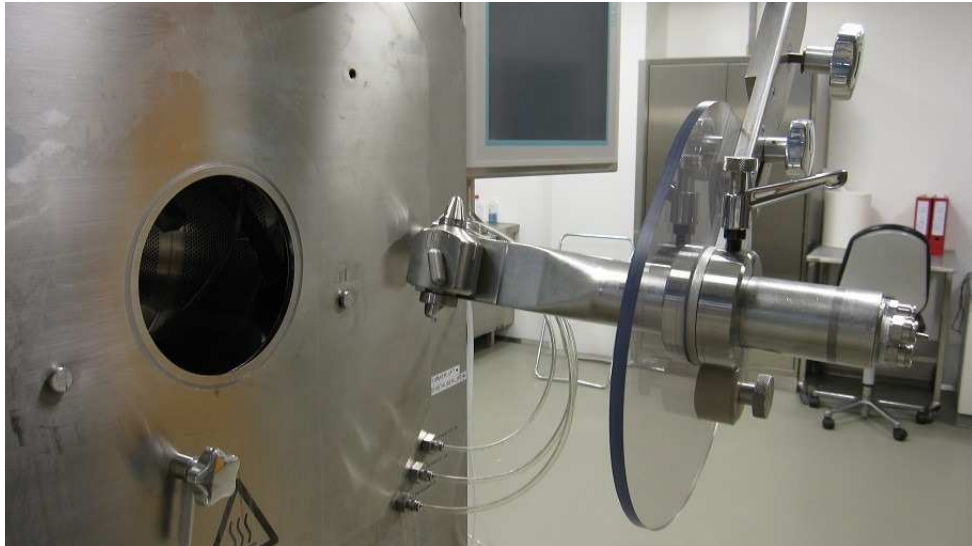


Abbildung 14: Düsenstock+ Zweistoffdüse.

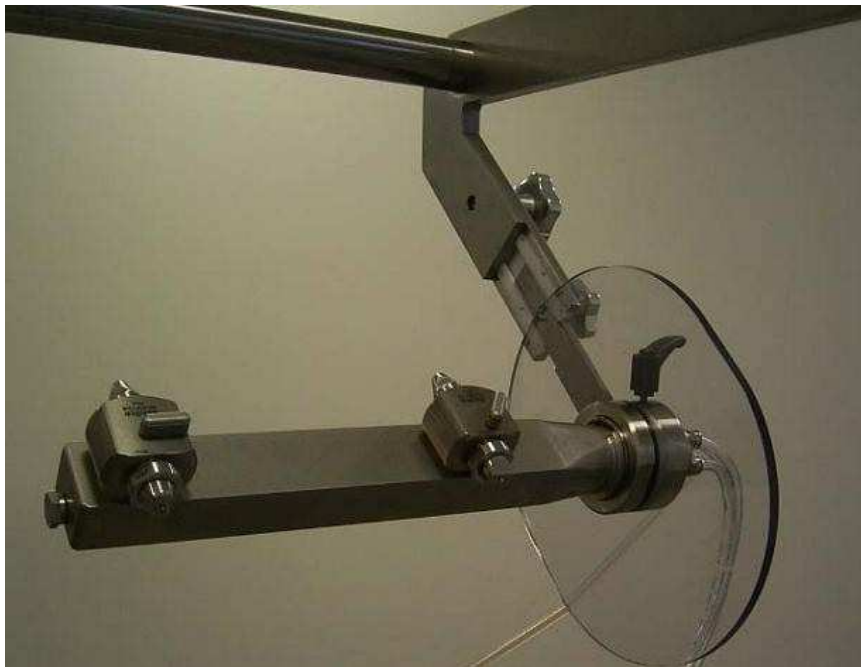


Abbildung 15: Düsenstock+ 2 Zweistoffdüsen

Der Düsenstock kann in Richtung des Kernbetts verschoben werden. Dies ermöglicht es, den Abstand zum Gut anzupassen. Da die Düsen allerdings am Düsenstock festgeschraubt sind, kann der Abstand zwischen den Düsen nicht verstellt werden.



Abbildung 16: Verstellbarkeit des Abstands vom Düsenstock zum Kernbett unter der Zuhilfenahme der Skalierung.



Abbildung 17: Graphische Veranschaulichung der Verstellbarkeit des Düsenstocks zum Kernbett.

Der Winkel zwischen Düse und dem Tablettenbett ist einstellbar, da der Düsenstock nicht nur in „waagrecht Position“ verändert, sondern auch um 60° gedreht werden kann.

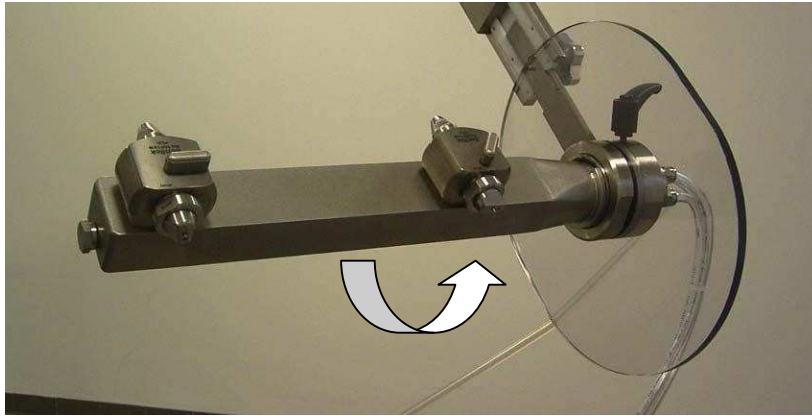


Abbildung 18: Graphische Veranschaulichung der Verstellbarkeit des Winkels zwischen Düse und Tablettenbett.



Abbildung 19: Eintauchtiefe des Düsenstocks.

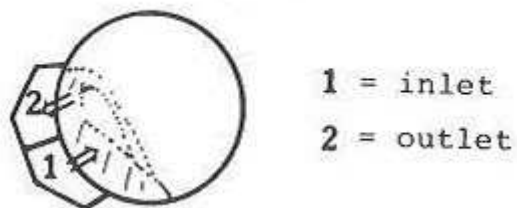


Abbildung 20: Luftstromführung im Trommelinnenraum des BFC 5 –Coater.⁵⁴

Abbildung 20 zeigt, dass die Zuluft über einen Zuluftschuh ins Innere des Bettes geleitet wird und somit nicht am Sprüharm entlang geht, was verhindert, dass ein Teil des Sprühstrahls mit der Luft wieder abgesaugt wird und somit die Gefahr einer Sprühtrocknung verringert. Andererseits muss man hierbei mit einer höheren Verschmutzung der Trommel rechnen, da die Zuluft und der Sprühstrahl nicht im Gleichstrom erfolgen.

⁵⁴ Vgl. Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 1990, Seite 131.

2.2.2 Trommelcoater GC 750



Abbildung 21: Trommelcoater GC 750.

Der Glatt®-Coater GC 750 gehört ebenfalls zu den vollperforierten Trommelcoatern. Bei diesem sind die Schikanen im Inneren der Trommel hingegen nicht spiralförmig, sondern schaufelförmig und bedecken nicht den gesamten Boden, was eine schlechtere Durchmischung als im Trommelcoater BFC 5 zur Folge hat. Für den GC 750 gibt es darüber hinaus nur eine Trommelgröße, die für eine Beladung von 12-44 kg geeignet ist. Dies ist der Grund, warum mit diesem Coater nur große Ansätze lackiert werden können.

Bei der Düse des GC 750 handelt es sich um eine Zweistoffdüse, genau wie beim BFC 5, nur dass jene des GC750 größer ist und somit eine höhere Sprühmenge erlaubt.

Im Vergleich zum BFC 5, besteht beim GC 750 allerdings nur die Möglichkeit, den Winkel zwischen Düse und Tablettenbett um maximal 40° zu verändern, da sich der Düsenstock bei letzterem nicht drehen lässt. Jedoch kann man den Abstand zwischen den beiden Düsen und jenem zwischen Düse und Gut manuell verstellen.

Beim GC 750 wird mittels zwei Düsen lackiert, wodurch eine größere Fläche des Tablettenbettes abgedeckt wird.⁵⁵



Abbildung 22: Zweistoffdüsen.



Abbildung 23: Luftstromführung im Trommelinnenraum des GC 750 Coater.⁵⁶

Die Abbildung 23 macht deutlich, dass hier im Gegensatz zum Bohle-Coater die Zuluft an der Düse vorbeizieht und dadurch bewirkt, dass der Sprühstrahl auf das Bett gerichtet wird. Die Trocknung, die durch den Zuluftvolumenstrom bewirkt wird, erfolgt langsamer als beim BFC 5. Dies erklärt, warum ein Coatingprozess im GC 750 mit einer geringen Sprühmenge pro Zeit läuft und somit der gesamte Prozess zeitintensiver ist als beim BFC 5.

Grundsätzlich wird zwischen zwei verschiedenen Möglichkeiten der Luftführung unterschieden, die hier stellvertretend durch die beiden bereits genannten Trommelcoater repräsentiert werden. Zum einen kann die Zuluft von oben oder von vorn in das Coatergehäuse eingeleitet werden, wobei diese durch die Perforation der Trommel ins Innere gelangt und mit dem Sprühstrahl in Richtung des Abluftkanals gezogen wird.⁵⁵ Zum anderen kann die Zuluft definiert durch das Gut geführt werden.

⁵⁵ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Verfahren und Produkte, 2007, Seite 299.

⁵⁶ Vgl. Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 1990, Seite 131.

Oberhalb des Guts herrscht somit eine wirbelfreie Luftströmung, dies hat gravierende Auswirkungen auf den Sprühverlust, denn dieser stellt sich, dadurch dass es nicht zu einer Verwirbelung des Düsenstrahls kommt, geringer ein⁵⁷. Dadurch dass die Zuluft beim Durchgang durch das Tablettenbett einen anderen Feuchtigkeitsgehalt aufweist, als die Oberfläche der feuchten Tablettenkerne entsteht ein treibendes Feuchtigkeitsgefälle, wodurch die Trocknung der Kernoberflächen beschleunigt wird.⁵⁷ Dieses Feuchtigkeitsgefälle ist genauer gesagt ein Partialdampfdruckgefälle, dass sich zwischen dem umgebenden Luftraum und dem Tablettenbett einstellt, denn die warme Zuluft (siehe Kapitel „Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf“) überträgt die Wärme an die Tablettenoberfläche, wodurch das Wasser der feuchten Kerne verdunstet⁵⁸ und einen Partialdampfdruck über dem Gut erzeugt.⁵⁹ Der Antrieb für die Trocknung ist dadurch gegeben, dass das verdunstete Wasser mittels der Abluft abtransportiert wird.⁵⁹ Dies erklärt die im Kapitel „Trommelcoater GC 750“ beschriebene kürzere Prozesszeit (siehe Seite 26).

Die unterschiedliche Luftführung der beiden Coater war ausschlaggebend für die Wahl dieser beiden Geräte im praktischen Teil dieser Arbeit. Dies ermöglichte zu bestimmen, inwieweit der Faktor „Feuchtigkeit“ eine Auswirkung auf den Lackierungsprozess hat. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, ob neben der Luftfeuchtigkeit, auch die unterschiedliche Luftführung eine Auswirkung auf den Sprühverlust hat, da es vorkommt, dass der von der Düse produzierte Strahl, durch die unterschiedliche Luftzirkulation im Inneren der Trommel, verschiedene Sprühbilder aufweist.

2.3 Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf

Grundsätzlich lässt sich der Prozess des Coatings in fünf Schritte unterteilen: Befüllen, Erwärmen, Sprühen, Trocknen und Abkühlen. Dieser Ablauf wird beeinflusst durch die Menge und durch die Art der Bewegung des zu lackierenden Produktes. Durch die Rotation der Trommel wird die Durchmischung des Gutes erreicht, wobei es hierbei wichtig ist, dass diese möglichst homogen ist und die Tablettenkerne nur einer geringen mechanischen Belastung ausgesetzt werden. Da die Trommel während des gesamten Coatings rotiert, sollten die Tablettenkerne eine ausreichende Festigkeit besitzen, denn sie erhalten erst im späteren Verlauf einen Schutz durch die Beschichtung.

Die Bewegung des Gutes hängt von der Geometrie der Tabletten, sowie von der Beladungsmenge ab. Beispielsweise weisen Oblongtabletten eine andere

⁵⁷ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 299.

⁵⁸ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 293.

⁵⁹ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 123.

Geschwindigkeit auf als runde Tabletten⁶⁰, während ein Vergleich gleichgeformter Tabletten zeigt, dass die kleineren langsamer sind als die Großen. Durch die gleiche kinetische Energie der beiden Tabletten ist die Geschwindigkeit der größeren Kerne geringer, als jene der Kleineren.

Die richtige Beladung der Trommel stellt einen weiteren zu beachtenden Parameter dar. Dieser hat eine Auswirkung auf die Umlaufzeit des Gutes. Die Umlaufzeit gibt die Häufigkeit der Umdrehungen bezogen auf ein Zeitintervall an. Mit einer höheren Beladungsmenge nimmt die Neigung (steilerer Böschungswinkel) des Bettes zu und damit auch die Gravitationsenergie auf die oberen Kerne, wodurch wiederum die Umlaufzeit der Tabletten größer wird.⁶¹ Diese erhöhte Tablettengeschwindigkeit, führt indes dazu, dass die Aufenthaltszeit der Tabletten in der Sprühzone geringer wird.⁶²

Für eine optimale Beladung muss die Chargengröße angepasst werden. Durch die Angabe des Geräteherstellers zum Fassungsvermögen der Trommel, wird eine Orientierungsmenge für die Füllung vorgeschlagen. Infolge einer Vergrößerung der Charge wird der Massendruck auf die unteren Tablettenschichten erhöht, was zu einer Zunahme der Reibungskräfte zwischen Kernbett und Wand führt.⁶³ Jedoch hat nicht nur eine zu hohe Beladung negative Auswirkungen auf den Prozess, sondern auch eine zu niedrige, denn hierbei sind Lufterin- bzw. -auslässe nicht vollständig bedeckt, was in weiterer Folge eine schlechtere Trocknung nach sich zieht.⁶³

Die Trommelgeschwindigkeit, sowie die Beladung der Trommel haben einen geringen Einfluss auf die Gleichförmigkeit zwischen verschiedenen Seiten einer Tablette (intra-tablet Coating), wohingegen der Einfluss auf die Gleichförmigkeit zwischen verschiedenen Tabletten (inter-tablet Coating) hoch ist.⁶⁴

Neben der Beladung und der Bewegung der Trommel hängt der Coatingprozess vom Sprühsystem und vom Zerstäuberdruck ab.⁶⁵

Das Sprühsystem besteht aus einer oder mehreren korrosionsfreien Metall-Sprühdüse(n), bei denen es sich meist um Zweistoffdüsen handelt.

⁶⁰ Vgl. Kandela et al., „Study of tablet – coating parameters for a pan coater through video imaging and Monte Carlo simulation“, 2010.

⁶¹ Vgl. Kandela et al., „Study of tablet – coating parameters for a pan coater through video imaging and Monte Carlo simulation“, 2010 / Ketterhagen, „Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM“, 2011.

⁶² Vgl. Müller und Kleinebudde, „Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale up, 2006.

⁶³ Vgl. Müller, Dissertation: „Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater“, 2006.

⁶⁴ Vgl. Ketterhagen, „Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM“, 2011.

⁶⁵ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 66, Kapitel 3.8 Einflussfaktoren auf den Prozess.

In der pharmazeutischen Industrie werden fast überwiegend nur Zweistoffdüsen eingesetzt. Der Unterschied zwischen einer Einstoff- und einer Zweistoffdüse liegt darin, dass bei einer Einstoffdüse die Zerstäubung mittels Hochdruckpumpen, bei Zweistoffdüsen mittels Pressluft (die unter Druck gesetzt wird), erzeugt wird.⁶⁶ Beim Sprühen mit Einstoffdüsen findet außerdem ein „hydrodynamischer Vorgang“ statt. Daher ist hierbei nicht nur ein enormer Druck erforderlich, sondern es ist auch wichtig, den Druck konstant zu halten, um gute Ergebnisse zu erzielen.⁶⁶

Namensgebend für die Zweistoffdüse sind die zwei verschiedenen Stoffströme: die Suspension, die unter Druck gesetzt wird, und der Zerstäuberdruck. Der Vorteil dieser Düsen ist, dass man die Tropfengröße gut über den Zerstäuberdruck regulieren kann⁶⁷, was mit einer Einstoffdüse nicht möglich ist. Des Weiteren neigen Zweistoffdüsen, im Gegensatz zu Einstoffdüsen, nicht zum Verstopfen, wodurch auch viskosere Lacksuspensionen einsetzbar sind.⁶⁸

Bei der Zerstäubung der Auftragsflüssigkeit wird der Strahl mittels Druckluft zerrissen, wodurch kleine Tropfen entstehen.⁶⁹ Dadurch wird die spezifische Flüssigkeitsoberfläche vergrößert.

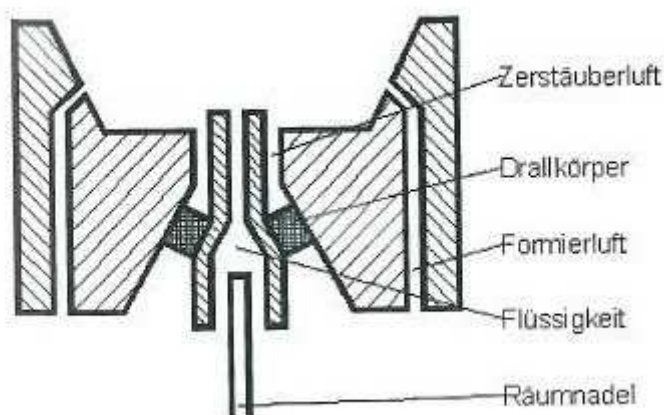


Abbildung 24: Aufbau einer Zweistoffdüse für Filmcoating-Anwendungen.⁶⁹

Die Abbildung 24 zeigt, dass um die Flüssigkeitsbohrung herum, die Zerstäuberluft austritt und dabei ein kreisrundes Sprühbild entsteht. Der Nachteil hierbei ist, dass die Sprühfläche nicht breit genug ist und daher zusätzlich Formierluft eingesetzt wird, welche einen ellipsenförmigen Flachstrahl⁷⁰ erzeugt. Mit Hilfe dieses Flachstrahls kann

⁶⁶ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, S.170.

⁶⁷ Vgl. Bauer et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002, Seite 337.

⁶⁸ Vgl. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen, 1988, Seite 171.

⁶⁹ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Verfahren und Produkte, 2007, Seite 291.

⁷⁰ Vgl. Müller, Dissertation: „Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater“, 2006.

eine größere Trommellänge⁷¹ besprüht werden, sodass einerseits mehr Tabletten vom Sprühstrahl erfasst werden und andererseits die Gefahr verringert wird, dass die Lackmenge, je nachdem ob der Kern sich im Sprühzentrum oder am Rand befindet, variiert.⁷² Darüber hinaus besteht die Möglichkeit den Prozess mit einer höheren Sprühdrate durchzuführen.

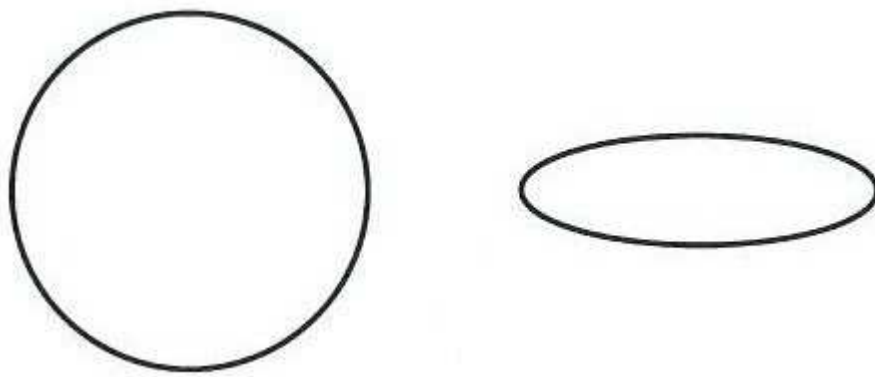


Abbildung 25: Sprühbild einer Coatingdüse ohne Formierluft (links) und mit Formierluft (rechts).⁷³

Über den Sprühdruk kann man die Tropfengrößenverteilung regulieren. Dabei ist es wichtig, dass die Tropfen nicht zu klein sind, sonst kommt es zur Sprühtrocknung, da das Lösemittel aus der Lacksuspension leicht verdampfen kann. Liegen jedoch zu große Tropfen vor, kann es zur Überfeuchtung der Kerne kommen, da die Zeit zum Verdampfen des Wassers zu gering ist. Damit wird ein nächster wichtiger Einflussparameter deutlich und zwar der Abstand zwischen Düse und Tablettenbett: Ist der Abstand zu groß gewählt, besteht die Gefahr der Sprühtrocknung; bei einem zu kleinen Abstand neigen die Tabletten durch die erhöhte Feuchtigkeit zum Zusammenkleben.⁷³

Der Zu- und Abluftvolumenstrom spielt bei der Trocknung eine entscheidende Rolle: Die Tablettenkerne werden nach dem Befüllen der Trommel⁷⁴ erwärmt, bis die nötige Ablufttemperatur (siehe Mindestfilmbildetemperatur Seite 31) erreicht ist. Die Ablufttemperatur gibt dabei Auskunft über die Temperatur, die der Oberfläche der feuchten Tabletten entspricht.

Da die Trocknungskapazität auch entscheidend ist für die Filmbildung, gilt dieser Faktor als Maß für die Sprühmenge, die pro Minute auf die Kerne gesprüht werden kann. Sollte

⁷¹ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 299.

⁷² Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Verfahren und Produkte, 2007, Seite 291.

⁷³ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Verfahren und Produkte, 2007, Seite 292.

⁷⁴ Vgl. Müller, Dissertation: „Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater“, 2006.

die Sprühdrate nämlich zu hoch sind, sinkt die Temperatur im Produktraum ab, was dazu führt, dass der Film nur sehr langsam trocknet und dass die Kerne verkleben.⁷⁵

Der Zuluftvolumenstrom der von außen in die Trommel geleitet wird, unterliegt den saisonalen Schwankungen, da der Zulufttaupunkt, je nachdem ob Winter oder Sommer ist, variieren kann. Entscheidend ist hier vor allem der Unterschied in der Trocknungskapazität, denn diese ist im Winter deutlich höher, als im Sommer. Der Grund dafür ist bei den unterschiedlichen Temperaturen in diesen Jahreszeiten zu finden. Die absolute Feuchte der Winterluft ist, bedingt durch die niedrige Temperatur, deutlich geringer als die der warmen Sommerluft. Damit dieser beschriebene Unterschied zwischen der Feuchtigkeit der Außenluft im Sommer und Winter ausgeglichen werden kann und somit für annäherungsweise konstante Zuluftbedingungen gesorgt werden kann, bedient man sich dem Einsatz von Kondensationsentfeuchter.⁷⁶ Mit dem Kühler in diesem Entfeuchter wird die absolute Feuchte der Luft eingegrenzt. Vor den Kühler wird ein Vorwärmer vorgeschaltet, der besonders im Winter die Funktion hat, ein Einfrieren des Kühlers durch die tiefen Temperaturen zu verhindern. Ohne den Vorwärmer würde die Gefahr bestehen, dass die Kondensatoren platzen.⁷⁶ Die gefilterte Zuluft wird nach dem Einleiten ins Innere erwärmt, da zum Verdampfen des Lösemittels aus der Lacksuspension Wärme/Energie erforderlich ist.

Diese Wärme wird demnach auf die Oberfläche der Tabletten übertragen, wodurch ihnen die Feuchtigkeit entzogen wird. Die Abluft stellt nun die abgekühlte und mit Feuchtigkeit aufgesättigte Luft dar.⁷⁷ Die Verdunstung des Lösungsmittels, in diesem Fall des Wassers, trägt nun dazu bei, dass die Partikel des Lacks den Abstand zueinander verringern und eine dichte Kugelpackung bilden.⁷⁸ Die Packung wird durch „Kapillarkräfte, Partikel-Wasser – und Partikel-Luft-Wechselwirkungen“⁷⁸ noch kompakter, bis letztendlich ein einheitlicher Film entsteht.

⁷⁵ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 586.

⁷⁶ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Verfahren und Produkte, 2007, Seite 303.

⁷⁷ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Verfahren und Produkte, 2007, Seite 293.

⁷⁸ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 57, Kapitel 3.3.1 Filmentstehung.

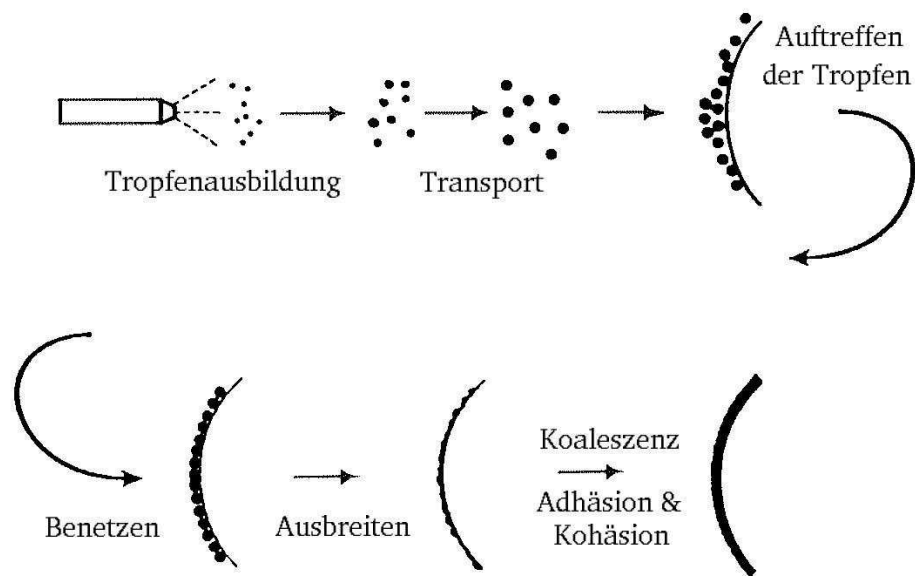


Abbildung 26: Prozess der Filmentstehung.⁷⁹

Die Trocknungstemperatur darf dabei nicht zu hoch sein, da sonst die Tropfen zu viskös werden. Dies erschwert die Verteilung auf der Tablettenoberfläche, wodurch eher ein rauher Filmüberzug entsteht.⁸⁰ Als Maß dafür, ob die Partikel einer Lacksuspension zur Koaleszenz befähigt sind oder nicht, dient die Mindestfilmbildetemperatur (MFT). Diese gibt die Temperatur an, bei der eine ausreichende Fließfähigkeit der Partikel gegeben ist und sich somit ein zusammenhängender Film ausbilden kann.⁸¹ Daher wird in der Literatur ein Orientierungswert für die Ablufttemperatur vorgeschlagen, welche der Oberflächentemperatur der feuchten Tabletten⁸² entspricht. Diese sollte etwa 10°C über der Mindestfilmbildetemperatur liegen, da ein unterschreiten der MFT zur Ausbildung eines porösen Filmes führt.⁸³

Im Rahmen der praktischen Versuche wurden Schlick-Düsen verwendet. Die Schlick Düsen sind mit der „Anti-Bearding-Cap“ (ABC- Luftkappe) ausgestattet. Diese Luftkappe weist eine abgerundete Form auf, die Ablagerungen, sowie eine Verstopfung der Düsenöffnung verhindert. Bei den Luftkappen ohne Anti-Bearding-Technik kann sich der Lack an der Oberfläche absetzen und sogenannte „Hörner“ bilden, welche wiederum das Sprühbild verschlechtern und den Reinigungsaufwand erhöhen. Diese Beläge entstehen

⁷⁹ Vgl. Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 1990, Seite 94, modifiziert.

⁸⁰ Vgl. Ruotsalainen, Dissertation: „Studies on aqueous film Coating of Tablets performed in a Side-Vented Pan Coater“, 2003.

⁸¹ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 320.

⁸² Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 299.

⁸³ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 587.

meist dadurch, dass sich durch die thermische Belastung einige Partikel - meistens handelt es sich hierbei um den Feststoff - in der Lacksuspension chemisch verändern (z.B. polymerisieren) und daher an der Oberfläche der Kappe kleben bleiben.⁸⁴

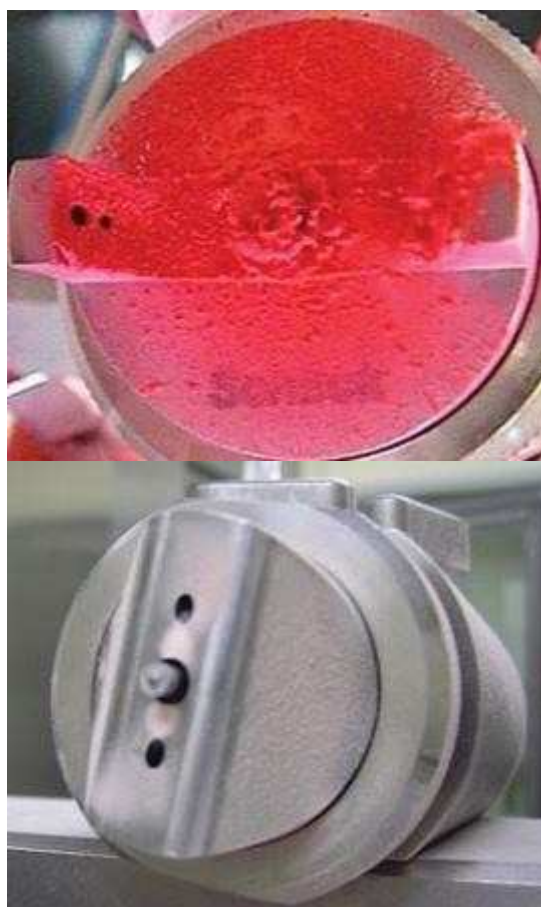


Abbildung 27: Zweistoffdüse ohne (links) und mit (rechts) Anti-Bearding-Cap.⁸⁴

2.4 Zusammensetzung von Tablettenkernen

Bevor Tabletten lackiert werden können, müssen zunächst Tablettenkerne hergestellt werden. Dazu müssen vorerst die Wirk- und Hilfsstoffe zu einer Tablettiermasse verarbeitet werden. Die abgewogenen Wirk- und Hilfsstoffe werden einer Mischung unterzogen, um ein homogenes Pulver zu erreichen. Das „Mischen“ gehört dabei zur Grundoperation „Stoffvereinigung“.⁸⁵ Diese Vereinigung beruht auf der Einwirkung von intermolekularen Wechselwirkungen und elektrostatischen Anziehungs- oder Abstoßungskräften.⁸⁶ Die Materialien (Hilfs- und Wirkstoffe), die als heterogene Mischung vorliegen, sollen nach der Vereinigung so gemischt sein, dass in allen Teilvolumina die gleiche Zusammensetzung zu finden ist.⁸⁵

⁸⁴ Vgl. Schlick Atomizing Technologies (Anti-Bearding-Technik, 2001, Seite 2.

⁸⁵ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 235.

⁸⁶ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 129.

Die Hilfsstoffe werden in ihrer Gesamtheit als Aufstockung bezeichnet.⁸⁷ Bei der Auswahl der Hilfsstoffe steht die Stabilität der Tablettenkerne und die Verpressbarkeit der Pressmasse im Vordergrund, so dass die Auswahl an die physikalisch-chemischen Eigenschaften⁸⁸ der(des) Wirkstoffe(s) angepasst wird.⁸⁷ Die Aufgabe der Hilfsstoffe besteht zum Einen darin, die mechanische Festigkeit der Tabletten zu steigern, und zum Anderen darin, das Volumen der Pressmasse zu vergrößern, so dass sich die Pressmasse in eine komprimierbare Form bringen lässt.⁸⁹ Die Hilfsstoffe werden dabei/hierbei in verschiedene Kategorien, je nach ihrer Funktion, unterteilt: Füllstoffe, Bindemittel und Schmiermittel.

Als Füllstoff für die Tablettenkerne, die für die Durchführung der Versuche hergestellt wurden, wurde Tablettose eingesetzt.

Die Tablettose gehört zu den direktverpressbaren Qualitäten des α -Lactose-Monohydrats⁹⁰ und somit zu den Füllmitteln. Füllmittel dienen dem „Strecken“ des Wirkstoffes, vor allem wenn die eingesetzte Menge an Wirkstoff gering ist und sich das Verpressen als schwierig erweist.⁹¹ Die erforderliche Tablettengröße kann somit durch das Füllmittel erreicht werden.⁹² Da Tablettose eine schlechte Verformbarkeit aufweist, wird durch die Zugabe eines Bindemittels, wie z.B. Avicel (mikrokristalline Cellulose) diese verbessert.⁹⁰

Man spricht bei Avicel auch von einem Trockenbindemittel, da dieses nicht als Lösung zugesetzt wird, wie es bei der Feuchtgranulierung der Fall ist, sondern in Pulverform.⁹³ Die mikrokristalline Cellulose (Avicel) wird zum Verstärken der Kohäsionskräfte im Preßling eingesetzt.⁹⁴

Neben den Füllstoffen und Bindemittel werden auch noch Schmiermittel bei der Herstellung von Tabletten verwendet:

Die Schmiermittel werden in der Literatur meist unter dem Begriff FST-Komplex (Fließregulierungs-, Schmier- und Formentrennmittel) zusammengefasst.

Das Fließregulierungsmittel (z.B. Talkum) dient dabei dazu, die Pressmasse aus dem Herstellungsbehältnis in den Füllschuh fließen zu lassen.⁹⁵ Als Schmiermittel ist hier das

⁸⁷ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 60.

⁸⁸ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 64.

⁸⁹ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 63.

⁹⁰ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 76.

⁹¹ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 11.

⁹² Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 69.

⁹³ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 85.

⁹⁴ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 11.

⁹⁵ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 144.

Magnesiumstearat anzuführen, welches die Reibung zwischen der Matrizenwand und dem Preßling verhindern soll. Zweiteres ist dabei vor allem beim Auswurf zu beobachten.

Da Magnesiumstearat ein hydrophobes Gleitmittel darstellt, muss bei der Durchmischung darauf geachtet werden, dass der Mischungsvorgang nicht zu kurz ausfällt, da sonst keine Durchmischung eintritt. Eine zu lange Durchmischung hingegen führt dazu, dass sich das Magnesiumstearat an der Oberfläche der Tablettenpartikel anlagert und dabei bewirkt, dass die Partikel ebenfalls hydrophob und somit weich werden. Um diesem Effekt entgegenzuwirken, erfolgt eine Erhöhung des Pressdrucks, was dazu führt, dass es zum Deckeln der Tabletten kommt.⁹⁶

Zur Herstellung der Pressmasse werden zunächst die Tablettose und die mikrokristalline Cellulose in einem geeignetem Edelstahlgefäß eingewogen und anschließend für 10min im Rhönradmischer durchmischt. Erst dann wird das gesiebte Magnesiumstearat zur Pulvermischung hinzugegeben, um einer Verkapselung der anderen Hilfsstoffe und damit der Ausbildung von Klumpen entgegenwirken zu können.

Die Betrachtung der Hilfsstoffe ist in Hinblick auf die Wechselwirkungen, die diese mit der Umgebung eingehen könnten, von entscheidender Bedeutung. Im weiteren Verlauf wird diese Bedeutung im Zusammenhang mit der Aufnahme der Luftfeuchtigkeit und dem Prinzip der Nachhärtung erläutert.

2.5 Die Tablettierung

Die Herstellung von Tablettenkernen erfolgt durch das Verpressen eines konstanten Volumens von Substanzpartikeln,⁹⁷ wobei es drei Möglichkeiten für die Erzeugung gibt: Feuchtgranulierung, Trockengranulierung und Direkttablettierung.⁹⁸

Bei der Feuchtgranulierung wird die Pulvermischung, die sich aus dem Wirkstoff und den Hilfsstoffen zusammensetzt, mit der Lösungsmittel- oder Klebstofflösung versetzt und durch den Einsatz von Sieben in die Granulatform überführt.⁹⁹

Bei der Trockengranulierung wird hingegen die Pulvermischung (Wirkstoff und Hilfsstoff) durch Kompression zu Preßlingen verpresst und anschließend maschinell in kleinere Körner zerbrochen.⁹⁹

Die Direkttablettierung, bei der die trockene Pulvermischung als Pressmasse hergestellt wird und durch den anschließenden Siebvorgang eine Zerstörung der Agglomerate

⁹⁶ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 319.

⁹⁷ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 8.

⁹⁸ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 12.

⁹⁹ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 248.

erreicht wird⁹⁹, stellt das Verfahren der ersten Wahl dar. Diese Art der Erzeugung ist den anderen deshalb vorzuziehen, da hierbei der Granulierungsschritt ausgespart wird und sie somit weniger zeitintensiv ist als die Feuchtgranulierung.¹⁰⁰ Zudem ist die Staubentwicklung bei der Durchführung der Trockengranulierung im Vergleich deutlich geringer.¹⁰⁰ Dadurch dass auf den Einsatz von Feuchtigkeit verzichtet wird, wird die Stabilität der Pressmasse erhöht.¹⁰⁰ Zu den Nachteilen der Direkttablettierung gehört indessen die Gefahr der Entmischung, da die trockene Pulvermischung schlechter fließt.¹⁰¹

Bei der Tablettierung wird die Tablettiermasse mittels Druck in eine Presskammer gepresst, die aus Matrizenbohrung und Stempel gebildet wird.¹⁰² Die so entstehenden Preßlinge besitzen eine Festigkeit, die sich zum Einen aus den chemischen Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe zusammensetzt und zum Anderen wird sie durch den Pressdruck der Tablettenmaschine vorgegeben.¹⁰²

Beim Verpressen liegt der Vorgang der Volumenreduktion vor. Dabei kann einerseits die dichtere Packung durch den Platzwechsel der Partikel und der Verringerung des Abstands zueinander entstehen, andererseits kann es durch Einwirkung von äußerer Kraft zu einer Verformung kommen, welche die Verringerung des Volumens bewirkt.¹⁰³

Bei der Verformung wird zwischen der plastischen und der elastischen Verformung unterschieden. Die erst genannte Verformung ist irreversibel und dauerhaft, während bei der elastischen Verformung die aus ihrer Gleichgewichtslage verdrängten Partikel wieder in ihre Ursprungsposition zurückkehren.¹⁰⁴ Damit ist diese Verformung nicht von langer Dauer ist und somit reversibel.¹⁰³

Zum Verpressen stehen Exzenter- und Rundlaufpressen zur Verfügung. Zur Herstellung der Tablettenkerne wurden im praktischen Teil dieser Arbeit Rundlaufpressen verwendet, daher liegt im Folgenden der Schwerpunkt auf der Funktionsweise der Rundlaufpressen, wobei auch die Unterschiede zwischen beiden Pressen veranschaulicht werden.

Das Werkzeug von Pressen besteht aus Oberstempel, Unterstempel, Matrize und Matrizenscheibe.

Bei Rundlaufpressen vollführt die Matrizenscheibe eine Drehung in Horizontalebene um die eigene Achse, wobei die Ober- und Unterstempel mittels feststehender

¹⁰⁰ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 253.

¹⁰¹ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 255.

¹⁰² Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 375.

¹⁰³ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 376.

¹⁰⁴ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 49.

Führungsschienen und Niederzugsschienen auf- und abwärts bewegt werden.¹⁰⁵ An der Unterstempelgleitbahn entlang bewegt sich der Unterstempel in Richtung Füllschuh. Die Abwärtsbewegung des Stempels ermöglicht es, dass die Matrize mit der Pressmasse gefüllt werden kann.¹⁰⁵ Bei einer weiteren Drehung der Matrizenscheibe wird der Unterstempel mit Hilfe eines Dosierstücks angehoben, wodurch überschüssige Pressmasse abgestrichen wird.¹⁰⁵ Diese Überfüllung kommt dadurch zustande, dass der Unterstempel während des Füllvorgangs auf der untersten Position bleibt.¹⁰⁶

Nach diesem Füllungsschritt kommt der Oberstempel hinzu, der vom Niederdruckstück heruntergezogen wird und dadurch in die Matrize eintaucht.¹⁰⁵ Bei Rundlaufpressen werden die Ober- und Unterstempel unter exzentrisch gelagerten Druckrollen gefahren, sodass der Pressdruck gleichmäßig von beiden Stempeln ausgeübt wird.¹⁰⁵ Die Ausstoßung der fertigen Tablette wird dadurch erreicht, dass der Unterstempel durch die Aushebebahn angehoben wird, während der Oberstempel gleichzeitig durch die Aufzugskurve angehoben wird.¹⁰⁵ Wenn der Abstreifer die fertige Tablette hinausschiebt, wird zeitgleich der Oberstempel bis zu seiner höchsten Position angehoben und der nächste Pressvorgang kann beginnen.¹⁰⁶

2.6 Gründe für die Lackierung von Tabletten aus der Sicht des Konsumenten und des Herstellers

Beim Filmcoating unterscheidet man zwischen „functional und non-functional“-Überzügen.¹⁰⁷ Vom erst genannten spricht man, wenn es sich beispielsweise um Magensaftresistente- oder Retardüberzüge handelt. Hierbei macht der Überzug 5-8% des Massenzuwachses bezogen auf das Gewicht des Kerns aus.¹⁰⁸

Retardüberzüge weisen meist Polymethacrylate als Filmbildner auf, die als Membran fungieren und dadurch die Freisetzung der (des) Wirkstoffe(s) steuern.¹⁰⁹ Bei Retardarzneiformen soll erreicht werden, dass der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum konstant freigegeben wird, wodurch die Einnahmefrequenz für den PatientInnen, trotz verlängerter therapeutischer Wirkung, verringert wird.¹¹⁰ Somit unterstützen diese Überzüge die pharmakologische Wirkung.

Bei functional-Überzügen wird die Filmdicke als Bezugswert dafür genommen, wann der Coatingprozess beendet werden muss.¹¹¹

¹⁰⁵ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2007, Seite 389.

¹⁰⁶ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 305.

¹⁰⁷ Vgl. Gazanniga und Vecchio, Coating of pharmaceutical solid-dosage forms, 2011, Seite 52.

¹⁰⁸ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 290.

¹⁰⁹ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2002, Seite 583.

¹¹⁰ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 346.

¹¹¹ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 289.

Die „non-functional“- Überzüge zählen zu den sogenannten „ästhetischen Coatings“¹¹². Unter „ästhetischen Coatings“ fasst man alle Filmüberzüge zusammen, die nur das äußerliche Bild der Tablette verändern, jedoch keine Auswirkung auf die Freisetzung des Wirkstoffes haben.¹¹² Hierzu zählt die Lackierung, welche in den meisten Fällen nur 3% des Massenzuwachses ausmacht.¹¹³

Die ästhetische Lackierung der Tablette dient primär dazu, den Arzneistoff vor der Einwirkung von Feuchte, UV-Strahlung, aber auch vor Oxidationsprozessen zu schützen. Zudem ermöglicht die Lackierung die, die Funktion eines Schutzfilmes ausübt, eine längere Lagerung der Arzneimittel ohne, dass sich dies nachhaltig auf den Wirkstoff auswirkt.¹¹² Desweiteren kann durch ästhetische Coatings die „Compliance“ (Einnahmetreue) gesteigert werden, denn durch die Beschichtung werden unangenehme Gerüche und Geschmacksempfindungen für den PatientInnen kaschiert.¹¹⁴ Durch die Erleichterung des Schluckens der Tablette wird ebenfalls die „Compliance“ verbessert, wobei hier meist nicht die Lackschicht im Vordergrund steht, sondern eher die quellenden Hüllschichten, die eine Art Gel ausbilden.¹¹⁴

Das Coating der Tabletten dient, neben den oben erwähnten Funktionen, wie etwa dem Schutz vor äußeren Einwirkungen allerdings auch anderen Zwecken:

Ibna Sina (980-1037) war der erste Arzt, der den Zusammenhang zwischen der Farbe des Arzneimittels und der Wirkung, die diese auf die Psyche des Menschen hat, erkannte.¹¹⁵ Die Farbe dient einerseits als Unterscheidungsmerkmal und erleichtert andererseits die Zuordnung. Dieser Aspekt ist vor allem für ältere PatientInnen sehr entscheidend, da es so bei gleichzeitiger Einnahme von mehreren Tabletten nicht zu einer Verwechslung kommen kann.¹¹⁴ Durch die Farbe kann also eine Art Identifizierung für den PatientInnen geschaffen werden.

Die Farben verfolgen zudem bestimmte Marketingstrategien, was anhand des Beispiels des patentierten Viagrablaus der Firma Pfizer deutlich wird. Man spricht in so einem Fall von „Brand Recognition“¹¹⁶. Mit jeder Erkrankung kann somit eine Farbe in Verbindung gebracht werden, die zu einem gewissen Teil einen positiven Einfluss auf den PatientInnen hat und eine Art Placeboeffekt ausübt.

¹¹² Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 53, Kapitel 3.1.3 ästhetische coatings.

¹¹³ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 290.

¹¹⁴ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 54, Kapitel 3.1.3 Ästhetische coatings.

¹¹⁵ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Kapitel 1.2 Errungenschaften der Araber.

¹¹⁶ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 54, Kapitel 3.1.3 Ästhetische coatings.

„Für den westlichen Kulturkreis“ gelten folgende Zusammenhänge zwischen Farben und Arzneimittelwirkungen:

Blau	Grün	Rot	Dunkelrot	Rosa	Orange	Braun
blutdruck-senkend	Gegen Unwohlsein	kräftigend	Eisenpräparat e	Frauenleide n	Vitamine	Magen-Darm- erkrankungen
beruhigend	Unruhe&Schlaf- störungen	stärkend	Blutbildung	Anti- depressiva	Mineralien	
Atem entspannen d		aufheiternd		Psycho- pharmaka	Kinder- arzneien	

Abbildung 28: Darstellung der psychologischen Wirkung einzelner Farben (modifiziert).¹¹⁷

In Japan ist dunkles Violett eher unbeliebt, da es böse Dämonen symbolisiert, während Dunkelrot mit Blut, Sünde und Tod in Verbindung gebracht wird. Grau wird als ein „schmutziges Weiß“ (an)gesehen. Da mit der Farbe Weiß die meisten positiven Wirkungen assoziiert werden, sind die Tabletten fast zu 90% weiß gefärbt.¹¹⁸

In arabischen Ländern ist die Farbe Grün mit jener Bedeutung gleichzusetzen, welche die Farbe Weiß in Japan hat, da Grün die Farbe des Korans ist. Des weiteren gilt „Gold als stärkend und Silber als Potenz fördernd“.¹¹⁸

Im lateinamerikanischen Raum wird mit Hellblau Stärke, Vitalität und zum Teil auch Fruchtbarkeit assoziiert.¹¹⁹

Für Deutschland gelten folgende Verbindungen zwischen Farbe und Einsatzgebiet von Arzneimitteln:¹²⁰

Weiss	Rot	Gelb-Braun
Schmerztabletten	Wirkstoffe für Herz,Kreislauf und Blut	Magen-Darm infektionen

Abbildung 29: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Farbe und dem Einsatzgebiet des Arzneimittels

Die Anforderungen an den Filmüberzug richten sich folglich einerseits nach der Funktion, die der Überzug hinsichtlich des Wirkstoffes erfüllen soll und andererseits spielen Marketingaspekte eine (wichtige) Rolle.

¹¹⁷ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 61, Kapitel 3.4.1 Psychologische Aspekte, modifiziert.

¹¹⁸ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 62, Kapitel 3.4.1 Psychologische Aspekte.

¹¹⁹ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 63, Kapitel 3.4.1 Psychologische Aspekte.

¹²⁰ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 289.

Bevor Tabletten nun lackiert werden können, muss zunächst geklärt werden, welche Farbstoffe in dem Land, in dem das Medikament auf den Markt gebracht werden soll, von den Pharmakopoen zugelassen sind.¹²¹ Als Beispiel kann hier das Tartrazin genannt werden, dass aufgrund eines allergischen Potentials in den Ländern Österreich, Schweiz, Griechenland und Skandinavien verboten ist.¹²¹

Ein weiterer Punkt, der vor/bei der Produkteinführung berücksichtigt werden muss, ist die „Marktzuordnung“. Dabei wird unterschieden, ob das zukünftige Produkt in das Segment „pharmazeutisches Produkt“ oder in das Segment „Nahrungsergänzungsmittel“ fällt. Um in beiden Marktsegmenten ein Produkt vermarkten zu können, bleiben als Farbstoffe nur die Eisenoxide als Option übrig, allerdings ist der farbliche Spielraum hierbei eher begrenzt, denn die Farbpalette beinhaltet nur „Hellockergelb- Rot- Orange- Rotbraun- Schwarz“¹²¹.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Gründe für die Lackierung von Tabletten psychologische und regulatorische Aspekte beinhalten, sowie auch solche, die den Schutz des Wirkstoffes selbst betreffen. Hier kann als Beispiel eine erhöhte mechanische Stabilität genannt werden, welche vor allem während der Herstellung, der Verpackung und auch während des Transportes wichtig ist.

Bei funktionellen Überzügen kommt zusätzlich die modifizierte Freisetzung (z.B pH-abhängige Auflösung) und der Schutz des Wirkstoffes gegenüber verschiedenen Verdauungssäften im Körper hinzu.¹²²

2.7 Retrospektive Datenanalyse

Der Fokus dieser Analysen lag im Wesentlichen darin, zu klären, ob die gewünschte Sollmenge an Lack durch die bisherigen Parametereinstellungen erreicht wird und somit die Menge an Auftragssuspension optimal auf den Prozess abgestimmt ist.

2.7.1 Einführung

Die retrospektive Datenanalyse stellt eine rückblickende Analyse bereits erhobener Daten dar. Dies bedeutet, dass man sich das Ergebnis, welches in diesem Fall das Endprodukt eines Filmcoatingprozesses darstellt, ansieht und von diesem ausgehend versucht, Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern und deren Auswirkung auf die Qualität des Coatings zu erkennen.

¹²¹ Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 63, Kapitel 3.4.2 Regulatorische Aspekte.

¹²² Vgl. Kumpugdee-Vollrath und Krause, Easy Coating, 2011, Seite 53, Kapitel 3.1.1 Magensaftresistente Coatings.

Bei dieser Vorgehensweise wird nicht zunächst eine Hypothese aufgestellt, die man versucht in der Praxis zu bestätigen oder zu widerlegen. Mit Hilfe dieser unvoreingenommenen Haltung kann verhindert werden, dass die Analyse in eine bestimmte Richtung gelenkt wird; durch aufgestellte Hypothesen beeinflusst wird.

Ein weiterer Vorteil dieser Art von Datenanalyse ist die Vielzahl von Daten die zur Verfügung steht, und welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten von verschiedenen Mitarbeitern/Bearbeitern erstellt und gewonnen wurden. Dadurch erhalten die vorliegenden Daten eine genauere Aussagekraft, denn wie schon bereits im Kapitel 2.3 Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf erwähnt wurde, stellt die Jahreszeit auch einen relevanten Faktor dar. Personenbezogene Fehler, welche sich möglicherweise durch den gesamten Coatingablauf ziehen, können durch verschiedene Bediener minimiert werden.

Der Nachteil der retrospektiven Analysen gegenüber einer prospektiven, statistisch basierten Versuchsplanung liegt darin, dass ein n-dimensionaler Versuchsraum nicht so optimal durch Versuche abgedeckt werden kann. Daher kann es passieren, dass durch retrospektiv-basierte Versuche einige Bereiche nicht abgebildet werden. Insgesamt betrachtet ist die Vorgehensweise bei einer prospektiven Versuchsplanung strukturierter und der abgegriffene Datenraum ist homogener besetzt.

Das Ziel der Datenanalyse sollte sowohl der Erhalt von Anhaltspunkten als auch die Herstellung von Verknüpfungen sein, um den praktischen Ablauf hinsichtlich der Problemstellung zu optimieren.

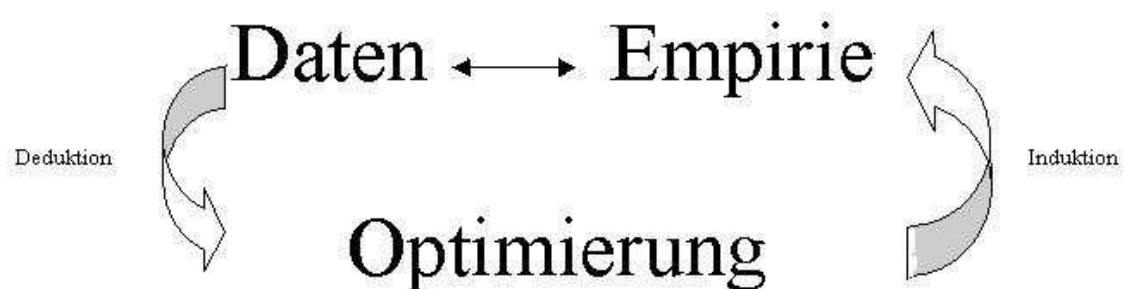


Abbildung 30: Schematische Darstellung der Vorgehensweise einer retrospektiven Datenanalyse.¹²³

Die vorliegenden Daten weisen einen empirischen Hintergrund auf, da die Einstellungen der Parameter auf Erfahrungswerte beruhen. Die Abbildung 30 soll verdeutlichen, dass mit Hilfe der retrospektiven Datenanalyse untersucht wird, inwieweit die Möglichkeit besteht, aus dem gesamten Prozess, auf die entscheidenden Parameter zu schließen

¹²³ Vgl. <http://de.wikipedia.org/wiki/Empirie>

und durch Anpassung dieser, den Coatingprozess, in Bezug auf den Sprühverlust, zu verbessern.

Da der vorliegende Datensatz sich über drei Jahre erstreckt, beinhaltet er mehrere Variablen, die mittels der bisherigen Datenanalyse nicht alle zugleich untersucht werden können. Das Ziel dieser Analysen sollte jedoch sein, Abhängigkeiten innerhalb der Vielzahl an unterschiedlichen Parametern, die den Coatingprozess charakterisieren, aufzudecken. Aus diesem Grund wurde die Hauptkomponentenanalyse durchgeführt.

2.7.2 Hauptkomponentenanalyse

2.7.2.1 Einführung

Die Hauptkomponentenanalyse auch Principal Component Analysis (PCA) genannt, ist eine Methode der multivariaten Datenanalyse. Erstmals wurde diese Analyse vom Statistiker Pearson im Jahre 1901 formuliert und wird seitdem in den verschiedensten Wissenschaften eingesetzt. Bevor die PCA 1970 ihren Einsatz in den Naturwissenschaften fand, wurde sie bereits in der Psychologie und in den Wirtschaftswissenschaften verwendet.¹²⁴

Diese Art der Analyse versucht einen hohen Satz an Variablen durch jene zu ersetzen, die sich hinter den Originalvariablen verbergen. Dies hat sowohl eine Reduzierung der Datenmenge zum Zweck, als auch die Hervorhebung jener Information, die hinter dieser Datenmenge steht.¹²⁵

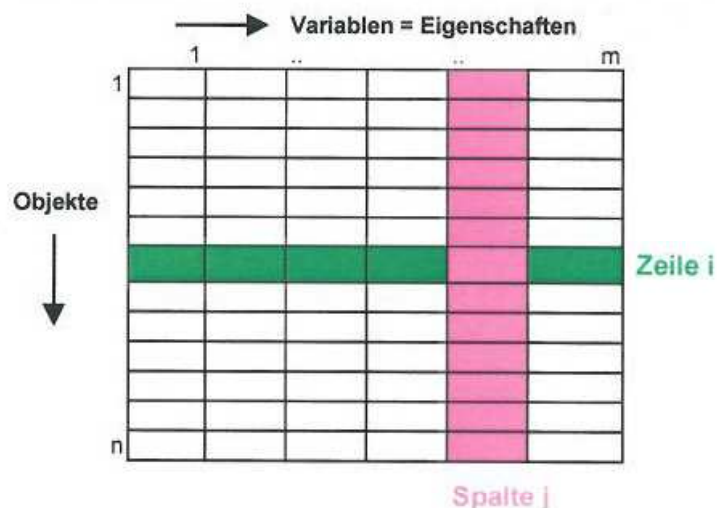


Abbildung 31: Datenmatrix für die Hauptkomponentenanalyse.¹²⁴

¹²⁴ Vgl. Kessler, Multivariate Datenanalyse, 2006.

¹²⁵ Vgl. Böker, Hauptkomponentenanalyse, 2010, Seite 33.

Bei der Hauptkomponentenanalyse wird des Weiteren davon ausgegangen, dass hinter den Variablen, die untereinander korrelieren, eine weitere Größe steckt. Jene Größen, die nicht direkt messbar sind und nur durch die anderen Größen zum Ausdruck kommen, nennt man Hauptkomponenten.

Das Ziel der Analyse ist es nun, mit Hilfe dieser im Hintergrund stehenden Größen, die Variation in den Originaldaten zu erkennen und Zusammenhänge zwischen denselben zu erklären.¹²⁵

Mit den Hauptkomponenten (Geraden), die orthogonal zueinander stehen, wird ein neues Koordinatensystem erstellt, das einen n -dimensionalen Raum auf einen m -dimensionalen Raum reduziert. ($m < n$),¹²⁴ in dem die korrelierten Variablen zusammengefasst werden. Die Hauptkomponenten werden dabei in absteigender Bedeutung konstruiert,¹²⁵ d.h. die erste Hauptkomponente spiegelt die größte Variation in den Daten wieder und enthält somit die meiste Information.¹²⁴

An dieser Stelle sollen die Begriffe „Loadings“ und „Scores“ erklärt werden, da diese zum Verständnis der Hauptkomponentenanalyse dienen.

Die Loadings sind von der Anzahl her identisch mit jener der Variablen, liefern daher die Werte für die Hauptkomponenten¹²⁴ und sollen somit die Verknüpfungen zwischen den Variablen beschreiben.¹²⁴ Die Loadings geben damit eine Richtung im Raum des Koordinatensystems an.

Die Scores dagegen stellen die neu ermittelten Koordinatenwerte für jene Objekt dar, welche auf die Hauptkomponenten projiziert werden (siehe Methodenteil „Durchführung der Hauptkomponentenanalyse“ zur genauen Erklärung der Vorgehensweise).

2.7.2.2 Anwendungsbeispiel

Anhand eines Beispiels soll die graphische Ausgabe welche die Hauptkomponentenanalyse liefert, erläutert werden:

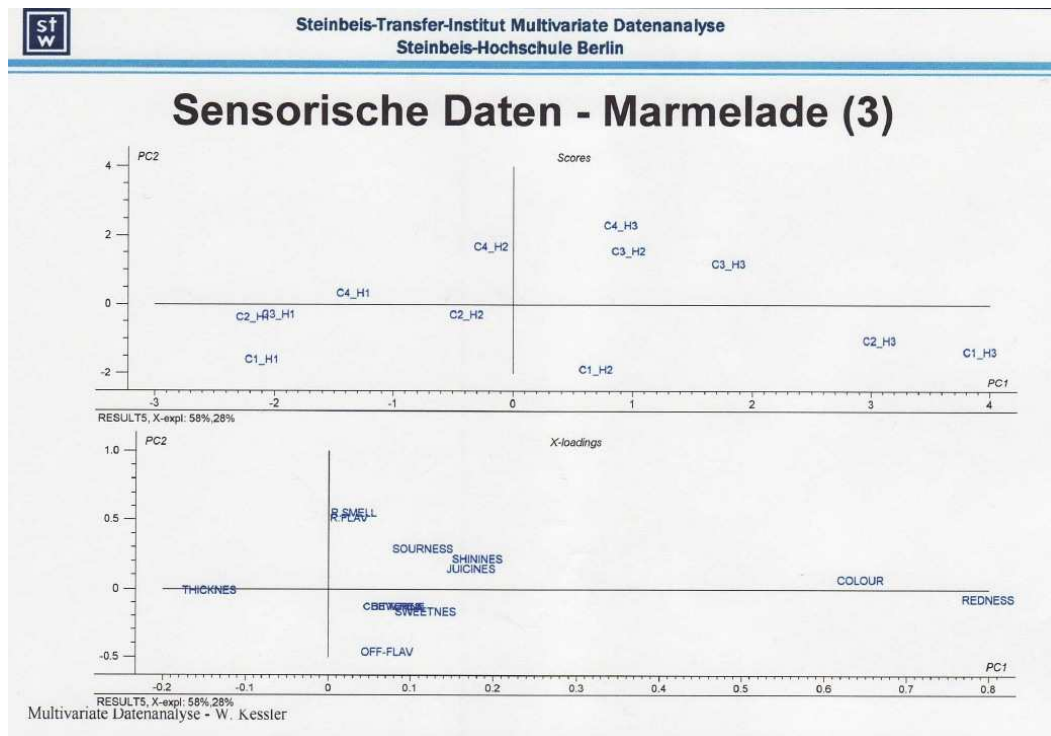


Abbildung 32: Beispielhafter Auszug der grafischen Ausgabe einer Hauptkomponentenanalyse.¹²⁴

Der Loadingplot zeigt entlang der ersten Hauptkomponente drei Variablen, von denen auf der rechten Seite (im positiven Wertebereich) die beiden Variablen „Colour und Redness“ und auf der linken Seite (im negativen Bereich) die Variable „Thickness“ zu erkennen sind. Diese drei Variablen sind miteinander korreliert (siehe Korrelationskoeffizient im Kapitel „Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse“), wobei „Colour und Redness“ positiv korreliert sind, während „Thickness“ negativ zu diesen beiden korreliert ist. Da diese drei Variablen auf der ersten Hauptachse liegen, sind diese hinsichtlich der enthaltenden Information am wichtigsten. Dadurch kann der Loadingplot in Bezug zum Scores-Plot gesetzt werden: C1H3 und C2H3 haben demnach eine starke Röte und sind relativ dünnflüssig. Wird die Information der zweiten Achse hinzugezogen („Rasp.Smell und Rasp.Flavour sind positiv korreliert, während die Variable „Off flavour“ negativ zu diesen korreliert ist), so kann gesagt werden, dass C4H3 einen angenehmen Geruch und Geschmack hat, während bei der Probe C1H2 ein unangenehmer Geruch, sowie ein unerwünschter Nebengeschmack zu verzeichnen sind.¹²⁴

2.8 Ermittlung der Lackmenge pro Kern mittels Atomabsorptionsspektrometrie

Da bei der Durchführung der retrospektiven Datenanalyse festgestellt wurde, dass die Differenzbildung (siehe Berechnung „Massenzuwachs“ auf Seite 53) zwischen den

Massen der Tabletten nach und vor der Lackierung zur Mengenbestimmung des Lacks nicht zielführend war, wurde nach alternativen Methoden gesucht. Nach einigen analytischen Ansätzen zur Bestimmung der Lackmenge pro Kern (siehe Entwicklung einer Methode zur Eisen-Bestimmung¹²⁶), erschien das Eisen, welches in Form von Eisenoxid im Überzug vorliegt, als einzig sinnvolles analytisches Bestandteil der Lackschicht(siehe weitere Bestandteile des Überzugs im Kapitel „Grundlagen des Filmcoatings“)

Zur Ermittlung der Lackmenge pro Kern wurde mittels der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) der Eisengehalt der Lackschicht bestimmt. Anhand des ermittelten Analysenwert der AAS können die unterschiedlichen Parametereinstellungen miteinander verglichen werden und Aussagen darüber getroffen werden, durch welche Einstellungen die Sollmenge an Lack pro Kern bestmöglich erreicht werden kann.

Zunächst soll ein historischer Überblick gegeben, sowie die physikalischen Grundlagen der Atomabsorptionsspektrometrie erläutert werden.

2.8.1 Grundlagen der Atomabsorptionsspektrometrie

Die Historie der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) reicht bis ins 17. Jahrhundert zurück, zu welcher Zeit der Professor Joannes Marcus Marci von Kronland erstmals die Auftrennung des Lichts in verschiedene Farben anhand der Beugung des Lichts in Wassertropfen beobachtete und erklärte.¹²⁶ Aufgrund dessen gilt er als der erste Spektroskopiker.¹²⁶

1955 wurde dann der Einsatz der AAS als ein analytisches Verfahren von den beiden Niederländern Alkemade und Milatz und vom Engländer Walsh wiederentdeckt.¹²⁷ Das Desinteresse und Misstrauen der Wissenschaftler gegenüber der AAS-Methode kostete Sir Walsh jedoch viel Überzeugungskraft bis es ihm schließlich 1962 gelang, den Manager der Firma Perkin-Elmer davon zu überzeugen, mit dem Bau eines AAS-Gerätes zu beginnen.¹²⁸

Sir Walsh entdeckte schon zu dieser Zeit, dass die Selektivität der AAS durch die Verwendung von elementspezifischen Linienstrahlern erreicht wird.¹²⁹ Linienstrahler stellen die Strahlungsquellen dar, die dazu beitragen, dass die Probe verdampfen kann und mit Hilfe von thermischer Energie dazu angeregt wird ihr Spektrum auszusenden.¹³⁰

¹²⁶ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 1.

¹²⁷ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 3.

¹²⁸ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 7.

¹²⁹ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 16.

¹³⁰ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 109.

Demnach besteht die Hauptaufgabe der Linienstrahler darin, die Spektrallinien von den zu untersuchenden Proben zu emittieren.¹³⁰

Als Strahlungsquellen werden damals wie heute Hohlkathodenlampen eingesetzt, welche eine zylindrische Form aufweisen. Die Kathoden enthalten das interessierende Element (in diesem Fall das Element Eisen), während die Anoden sich aus Wolfram oder Nickel zusammensetzen.¹³¹

Neben den genannten Linienstrahler ist auch der Einsatz von Selektivverstärkern notwendig, welche jedoch nicht vollständig verhindern können, dass die Strahlung auch von anderen Effekten als der Atomabsorption abgeschwächt wird.¹³² In der Literatur spricht man beim Auftreten dieser Effekte von „unspezifischer Absorption“, welche dadurch zustande kommt, dass beispielsweise gasförmige Moleküle eine Strahlungsabsorption hervorrufen.¹³²

Das Problem welches die unspezifische Absorption mit sich bringt, war schon zu Zeiten von Sir Walsh bekannt, jedoch konnte in den sechziger Jahren keine Lösung für jene Beseitigung gefunden werden.¹³³ Heute wird das Problem der Untergrundabsorption mittels Deuteriumlampen oder Zeeman-Magneten behoben.

Die AAS beruht auf dem Prinzip, dass die Atome in der Probe in den gasförmigen Zustand überführt werden, mit dem Ziel einen ionisierten Zustand der Atome zu verhindern.¹³⁴ Der eben beschriebene Prozess wird mit Hilfe von Brennern durchgeführt und als Atomisierung bezeichnet.

Für die Versuche, die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführt wurden, wurde ein Dreischlitzbrennerkopf eingesetzt.¹³⁵ Der Vorteil bei der Verwendung dieses Brennertyps besteht darin, dass die erzeugte Flamme eine Breite aufweist, die es ermöglicht, die Strahlung optimal zu umschließen und das Justieren für den Analytiker zu vereinfachen.¹³⁵ Bedingt durch den Bau des Brennerkopfes kann der Luftsauerstoff nur an den Rand gelangen, wodurch reduzierende Bedingungen in der Mitte der Brennerflamme für die Probe vorliegen,¹³⁵ die es ermöglichen auch Oxide zu atomisieren.

Bei der Durchführung einer AAS-Analyse wird die Probe verdampft und verascht, um als Endergebnis freie Atome zu gewinnen.¹³⁴ Das entscheidende Elektron, welches das

¹³¹ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie, 1997, Seite 111.

¹³² Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie, 1997, Seite 16.

¹³³ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie, 1997, Seite 17.

¹³⁴ Vgl. Hoffmann, Atomabsorptionsspektrometrie, 2007, Seite 141.

¹³⁵ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie, 1997, Seite 26.

Auftreten von Spektrallinien hervorruft, nennt sich Valenzelektron.¹³⁶ Dieses liegt zunächst im Grundzustand vor, dieser beschreibt die niedrigst mögliche Energiestufe, in dem sich ein Element befinden kann.¹³⁶ Das Valenzelektron kann durch die Aufnahme von Energie in das nächsthöhere, unbesetzte Orbital angehoben werden.¹³⁷

Der oben beschriebene Vorgang der AAS- Analyse verdeutlicht, dass eine Energiedifferenz zwischen dem angeregten Zustand und dem Grundzustand vorliegt. Diese muss laut den Energieerhaltungssätzen des Atoms mit der Umgebung ausgetauscht werden.¹³⁸ Erfolgt dieser Austausch mit der von der Strahlungsquelle erzeugten Energie, so kann die AAS als analytische Methode eingesetzt werden, da freie Atome nur Strahlungsenergie einer definierten Frequenz absorbieren können.¹³⁹ Man spricht in der Spektroskopie auch oft von Spektren, genauer von Spektrallinien, die sich als Differenz zwischen den beiden Atomzuständen charakterisieren lassen. Somit sind sie kennzeichnend für die Atome und liefern spezifische Informationen über die zu untersuchenden Elemente. Die gewonnenen Informationen ermöglichen es wiederum sowohl qualitative als auch quantitative Analysen durchzuführen.¹³⁷

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Licht das von der Lichtquelle (Hohlkathodenlampe) erzeugt wird, verschiedene Wellenlängen produziert. Durchdringt diese erzeugte Strahlung eine, aus freien Atomen im Gaszustand bestehende, Wolke, so kann eine Abschwächung des Lichtstrahls festgestellt werden.¹⁴⁰ Das zu analysierende Element absorbiert dabei nur eine bestimmte Wellenlänge des eingestrahlt Lichts, welches sich durch die Differenzbildung zwischen der Lichtintensität nachher und vorher ermitteln lässt.¹⁴¹

Die physikalische Grundlage auf der die Auswertung der AAS beruht, ist das Lambert-Beersche-Gesetz¹⁴⁰, welches besagt, dass die Extinktion (Maß für die Abschwächung einer Strahlung¹⁴¹) proportional zum Gehalt des Analyten in der Probe ist.¹⁴²

Um die tatsächliche Beziehung zwischen dem Analytgehalt und der Extinktion zu erhalten, wird vor der Analyse der Probe kalibriert. Angestrebt wird ein linearer Zusammenhang, da dies von Vorteil für die Auswertung ist.¹⁴³

¹³⁶ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 67.

¹³⁷ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 67/68.

¹³⁸ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 68.

¹³⁹ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 68/91.

¹⁴⁰ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 95.

¹⁴¹ Vgl. Hoffmann, Atomabsorptionsspektrometrie, 2007, Seite 141.

¹⁴² Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 97.

¹⁴³ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 251.

Neben den Messlösungen und Kalibrierlösungen ist auch eine Blindwertlösung wichtig, denn sie enthält das selbe Lösungsmittel, wie die Messlösung, jedoch ohne dem Zusatz der Substanz, die analysiert werden soll. Somit durchläuft die Blindwertlösung dasselbe Herstellungsverfahren, wie die Messlösung. Durch Abziehen des Wertes der Blindwertlösung vom Ergebnis, das die Messlösung nach der Analyse liefert, können Messunsicherheiten gering gehalten werden und gleichzeitig kann damit sicher gestellt werden, dass keine weiteren Substanzen eingeschleppt wurden, die das Signal hätten verfälschen können.¹⁴⁴

Die Methode der AAS wurde gewählt, um den Eisengehalt in der Probe zu detektieren. Für die Bestimmung wurde dabei eine Luft-Acetylen-Flamme eingesetzt.¹⁴⁵

Vor der Analyse wurde die Literatur hinsichtlich möglicher Störfaktoren und Elemente, die das eigentliche Eisen-Signal behindern könnten, durchsucht. Dabei wurde den Elementen Silicium, Strontium, Aluminium, Mangan, Cobalt, Kupfer und Nickel eine Auswirkung auf die Erniedrigung des Eisen-Signals zugeschrieben.¹⁴⁶ Da diese Elemente in der zu untersuchenden Probe nicht vorliegen, kann eine Störung durch jene ausgeschlossen werden.

Für die Analyse von Eisen erweist sich seitens der Literatur die Wellenlänge 248,3nm als geeigneteste.¹⁴⁶ Aufgrund des Vorhandenseins von Eisen in Luftstäuben¹⁴⁶ und auch in vielen Geräten, die zur Aufbereitung der Probe verwendet werden, müssen jene Geräte durch solche aus Kunststoff ausgetauscht werden, um die Gefahr einer Verfälschung des Ergebnisses verhindern zu können.

¹⁴⁴ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 249.

¹⁴⁵ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 538.

¹⁴⁶ Vgl. Welz und Sperling, Atomabsorptionsspektrometrie , 1997, Seite 538.

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

Chemikalien	Hersteller
Avicel pH 302	FMC BioPolymer
Croscarmellose-Natrium	FMC BioPolymer
Fertigfilmlackpulver rot	Colorcon Opadry
Magnesiumstearat	FACI Group
Salpetersäure	Merck KGaA, Darmstadt
Salzsäure (30%)	Merck KGaA, Darmstadt
Schwefelsäure (konz.)	Merck KGaA, Darmstadt
Siliciumdioxid hochdispers	Evonic Degussa GmbH
Tablettose	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG
Wasser	Merck Millipore

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
Beutel-PE 430x750x0,10mm	Bischof und Klein GmbH und Co
Handschuhe	Semperit Technische Produkte GmbH und Co KG
Pipetten 10ml;1ml;0,5-5ml;0,1-1ml	Eppendorf

3.2 Geräte

Geräte	Hersteller
Atomabsorptionsspektrometrie-Gerät (AAS Analyt 800)	Perkin-Elmer
BFC 5	L.B. Bohle Maschinen+Verfahren GmbH
Dissolver-Rührer R1303	IKA
GC 750-Coater	Glatt GmbH
Härtetester	Sotax
Muffelofen CSF 1100	Strohlein Instruments
Rhönradmischer SA 1200	Firma Engelsmann
Rundlaufpresse T200	Kilian GmbH&Co.KG
Standard-Propellerrührer	IKA
Siebtrommel/ Schnellsieb	Frewitt SA
Tablet Tester 8M	Dr.Schleuniger Pharmatron
Trockenschrank	Waldner Prozess Systems
RW 16 basic Ultra-Turrax	IKA
Waagen: Mindesteinwaage 0,1g Mindesteinwaage 1,0g Mindesteinwaage 10g Mindesteinwaage 1000g	Sartorius AG, Göttingen
Zentrifuge Rotina 35R	Hettich
Zweistoffdüsen Modell 970 Form 0 S75	Düsen-Schlick GmbH

Behältnisse	Hersteller
Braunglasgefäße 100ml+Schraubdeckel	SGD Kipfenberg GmbH (Glas) und STELLA Kunststofftechnik GmbH (Kap)
300L- Edelstahlgefäß	BOCHEM Laborbedarf
120L-Edelstahlgefäß	BOCHEM Laborbedarf
Messkolben 50/100ml	Fortuna DIN A, Germany
UN1A2 Stahl-Hobbock 30L	Fa. Siepe GmbH

Programme	Hersteller
The Unscrambler Version 9.8	Camo

3.3 Herstellung der Lacksuspension

Bei der Herstellung der Beschichtungsflüssigkeit wird das Polymer, in diesem Fall Hydroxypropylmethylcellulose, in einem Anteil des Lösungsmittels (Wasser) gelöst, anschließend wird der Weichmacher zugesetzt und gerührt. Die Durchmischung sollte dabei nicht zu kurz ausfallen, da sonst keine einheitliche Filmqualität gewährleistet werden kann.

Der andere Teil des Lösemittels wird dazu verwendet, das Pigment mithilfe von einem Homogenisator, wie z.B. dem Ultra –Turrax ®, zu verteilen. Zuletzt wird der Pigmentdispersion die Polymerlösung zugesetzt. Neben dieser aufwändigen Herstellung gibt es heute auch Fertiglacke, die in Konzentrationen zwischen 5-15% einer bestimmten Menge an demineralisiertem Wasser zugesetzt werden. Dabei wird zunächst das Wasser mit einem Dissolver-Rührer gerührt bis eine Trombe entsteht. In diese wird in Folge der Fertiglack, der als Pulver vorliegt, eingestreut. Die Verwendung eines Dissolver-Rührers hat den Vorteil, dass gröbere Partikel zerschlagen werden können. Erst wenn keine sichtbare Trennung zwischen Feststoffpartikel und Wasser erkennbar ist, wird der Standard-Propellerrührer eingesetzt. Dieser hat die Aufgabe einer Auftrennung der beiden Phasen während des Aufsprühens entgegenzuwirken.

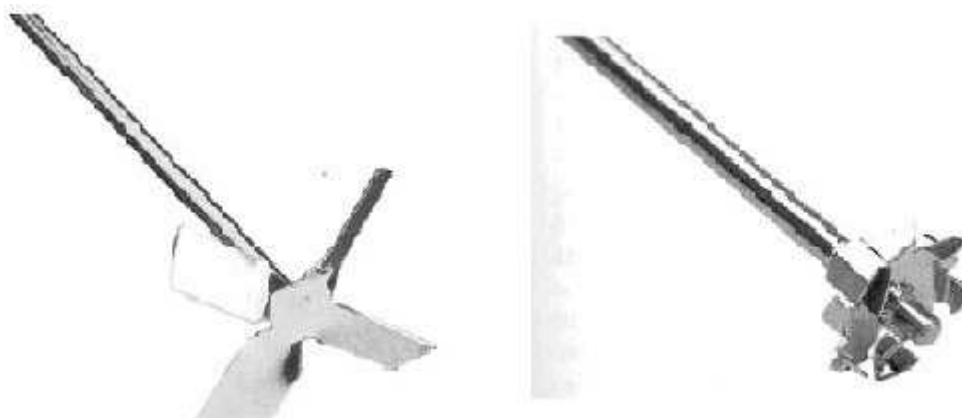


Abbildung 33: Standard-Propellerrührer (links) und Dissolver-Rührer (rechts)¹⁴⁷

3.4 Durchführung der Hauptkomponentenanalyse

Für die multivariate Datenanalyse wurde die Hauptkomponentenanalyse unter zur Hilfenahme des Programmes „The Unscrambler“¹⁴⁸ durchgeführt. Die zu untersuchende

¹⁴⁷ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2002, Seite 335.

Datenmenge bildet bei einer Auftragung im Koordinatensystem eine Punktwolke. Bevor allerdings die Hauptkomponentenanalyse durchgeführt werden kann, muss zunächst der Ursprung des Koordinatensystems in den Mittelpunkt der Punktwolke gesetzt werden.¹⁴⁹ Den Ursprung der Hauptachsen stellen die Massenschwerpunkte der Daten dar.¹⁴⁹ Fällt der Koordinatenursprung der Achsen mit dem Massenschwerpunkt zusammen, so spricht man von „Mittenzentrierung“(Datenmatrix X ; Mittelwerte $\bar{x}$; Mittenzentriert: $X - \bar{x}$).¹²⁴ Um den Koordinatenursprung in den Mittelpunkt der Massenschwerpunkte der Daten setzen zu können, wird durch das Programm das Koordinatensystem so gedreht, dass die erste Achse in Richtung der größten Abweichung zeigt.¹⁵⁰ Anschließend wird dieses Koordinatensystem um die erste Achse gedreht, so dass die Richtung der ersten Achse nicht verändert wird und damit beide Achsen in Richtung der größtmöglichen Varianz zeigen.¹⁵⁰

Die Hauptachsen, die das Koordinatensystem bilden, werden folgendermaßen bestimmt: Die Punkte aus der Punktwolke, die sich aus der Datenmenge ergibt, werden auf eine Gerade projiziert. Dabei wird die Gerade so gewählt, dass die größte Varianz in den Daten erfasst wird. Die erste Gerade wird als erste Hauptkomponente bezeichnet und liefert die meiste Information, da sie die größtmögliche Variation in den Daten erklärt. Die Projektion der ursprünglichen Punkte auf die neue Hauptachse bezeichnet man als Scores. Die Scores sind damit die Koordinatenwerte für jedes einzelne Objekt, während die Loadings die Zahlenwerte für die Hauptkomponente darstellen und dadurch aufgrund ihrer Anzahl, der Anzahl an Variablen entsprechen. Nachdem die erste Gerade gezogen wird, werden die Punkte, die von der ersten Achse abweichen mittels einer zweiten Achse dargestellt. Diese zweite Achse ist orthogonal zur ersten Achse. Die Originalpunkte werden hierbei wiederum auf die zweite Achse projiziert. Damit bilden die beiden Hauptkomponenten ein neues Koordinatensystem. Die Daten werden in diesem neuen Koordinatensystem beschrieben, indem die Projektion auf die erste beziehungsweise zweite Achse angegeben wird.¹²⁴

3.5 Entwicklung einer Methode zur Eisen-Bestimmung

3.5.1 Herleitung der Methode

Die retrospektive Datenanalyse hat gezeigt, dass die Differenzbildung der Massenmittelwerte der Filmtabletten und Tablettenkerne nicht geeignet ist, um die Lackmenge pro Kern zu bestimmen. Aus diesem Grund wurde nach einer alternativen

¹⁴⁸ Version 9.8, Camo

¹⁴⁹ Vgl. Siegemund, Hauptkomponentenanalyse, 2003, Seite 6.

¹⁵⁰ Vgl. Siegemund, Hauptkomponentenanalyse, 2003, Seite 7.

Methode gesucht. Dazu wurde die Lackzusammensetzung hinsichtlich eines Elements überprüft, welches sich analytisch bestimmen lässt.

Tabelle 1: Lackzusammensetzung

Hypromellose Visk.5
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid
Farbstoff Eisenoxid Pigment rot
gereinigtes Wasser

Die Zusammensetzung des Lacks zeigt, dass sich das Eisenoxid – neben dem Titandioxid, welches jedoch Signale bei mehreren Wellenlängen liefert und damit die Analytik komplexer macht- als Element für eine analytische Analyse eignet. Um die Atomabsorptionsspektrometrie als analytisches Messverfahren heranziehen zu können, wurde die Menge an Eisenoxid in die Menge an Eisen anhand der Molmasse umgerechnet.

Damit die Atomabsorptionsspektrometrie zur Eisen-Bestimmung angewendet werden kann, muss die zu untersuchende Probe in flüssiger Form vorliegen. Daher wurde nach einer geeigneten Vorgehensweise zur Auflösung der Tablette und damit zur Gewinnung des Eisens gesucht. Dabei musste berücksichtigt werden, dass durch eine mögliche Bildung eines Titandioxid-Niederschlages oder durch die Bildung einer Einschlussverbindung durch das Vorliegen von Hydroxypropylmethylcellulose Eisen verloren gehen könnte und damit dem anschließenden Nachweis entzogen wird.

Zunächst wurde die Filmtablette in 5ml 30%-iger Salzsäure und 5ml Wasser bei einer Temperatur von 100°C gelöst, da laut der verwendeten Literatur das Eisenoxid nur in verdünnten Säuren und nur unter nicht starkem Erhitzen löslich ist. Diese Lösung wurde im Verhältnis 1:10 verdünnt und anschließend mittels der Atomabsorptionsspektrometrie analysiert. Alle verwendeten Geräte (Filter und Kolben) wurden vor ihrem Kontakt mit der Probe mit Wasser und 30%-iger Salzsäure gewaschen, um mögliche Eisenbestandteile zu beseitigen, die den Nachweis verfälschen könnten. Parallel zu diesem Versuch wurden zwei weitere Versuche durchgeführt, um zu testen, ob die Löslichkeit der Filmtabletten durch Verwendung anderer Säuren verbessert werden kann. Dazu wurde die Filmtablette einerseits in Salpetersäure und andererseits – anstelle von Salzsäure - in Königswasser gelöst. Die Analyse ergab dabei, dass bei der Filmtablette, die in einer Mischung aus 30%-iger Salzsäure und Wasser (1:1) gelöst wurde, eine höhere Menge an Eisen detektiert werden konnte.

Da zunächst noch unklar war, ob die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) für diesen Zweck ein geeignetes Messgerät darstellt, wurde im Vorfeld eine Probe mit einer

definierten Eisenmenge der Lacksuspension in verdünnter Salzsäure gelöst und untersucht. Dabei wurde derselbe Eisenwert ermittelt, der auch laut Hersteller in der Lacksuspension enthalten sein sollte. Damit wurde bestätigt, dass die Atomabsorptionsspektrometrie, bei vorhergehender Lösung der Filmtablette in verdünnter Salzsäure, eine mögliche Methode zur Lackmengenbestimmung darstellt, jedoch musste diese Methode noch weiter optimiert werden, da die einzelnen Ergebnisse einem hohen Variationskoeffizienten unterlagen.

Um ausschließen zu können, dass durch die Verwendung eines Filters¹⁵¹ zusätzliches Eisen in die Probe gelangt und damit den Wert verfälscht, wurden Tablettenkerne ebenfalls nach der oben beschriebenen Durchführung gelöst und analysiert. Da hierbei kein Eisen gemessen werden konnte, konnte ausgeschlossen werden, dass durch diese Vorgehensweise zusätzliches Eisen in die Probe gelangt.

Es wurde der Versuch angestellt, die oben beschriebene hohe Varianz zu reduzieren, indem dem Lösungsprozess eine besondere Beachtung gewidmet wurde: Zunächst wurde der Faltenfilter durch eine Glasfritte (Größe 0,4) ausgetauscht, um die Eisenrückstände, die am Filter zurückbleiben können, zu verringern. Die Methode des Abnutschen war jedoch nicht zielführend, da sie sehr zeitintensiv war und zudem auf diesem Wege keine besseren Ergebnisse erzielt werden konnten.

Aufgrund des Vorliegens der Hydroxypropylmethylcellulose in der Lacksuspension besteht die Möglichkeit einer Komplexbildung, welche wiederum die Gefahr einer Eiseneinlagerung birgt. Deswegen wurden die Filmtabletten (10 Stück) zunächst auf einer Heizplatte und dann über Nacht im Muffelofen bei 600°C erhitzt, um eine Veraschung der Kohlenstoffhaltigen Verbindungen zu erreichen. Die Vorheizung auf der Heizplatte soll verhindern, dass durch eine zu starke Veraschung Eisen-Partikel verloren gehen könnten.

Der durch die Veraschung entstehende Rückstand wurde nach dem Abkühlen in der oben beschriebenen Lösung (10ml) aus 30%-iger Salzsäure und Wasser (1:1) gelöst und bei 100°C erhitzt, um das Eisen wieder in die Oxidationsstufe 3 zu überführen, welches sich aufgrund des Veraschungsvorgangs in einer höheren Oxidationsstufe befindet. Zur Unterstützung der Löslichkeit kann das Ultraschallbad hinzugezogen werden. Die dabei entstehende gelbe Lösung wird im Verhältnis 1:10 verdünnt und anschließend zentrifugiert, damit sich der Anteil an Titandioxid absetzen kann und den Analysevorgang nicht stört. Der Überstand wird zunächst im Verhältnis 1:50 verdünnt, anschließend wird die Atomabsorptionsspektrometrie durchgeführt. Durch diese Art der

¹⁵¹ Schleicher&Schnell Faltenfilter Ø 150mm

Durchführung konnte der Variationskoeffizient auf 2% (vorher bei 4%) reduziert werden, was in Betracht dessen, dass die untersuchte Probe aus dem Coatingprozess kommt, akzeptabel. Denn beim Coating kann prozessbedingt nicht gewährleistet werden, dass jede Tablette exakt dieselbe Lackmenge aufweist.

Um sicherstellen zu können, dass der gesamte, in der Probe enthaltene, Kohlenstoff durch den Heizvorgang im Muffelofen verascht wird, wurde derselbe Versuch nochmals durchgeführt, wobei anstelle der Salzsäure die konzentrierte Schwefelsäure verwendet wurde. Durch die Verwendung der Schwefelsäure werden Restbestandteile vom Kohlenstoff in der Probe durch schwarze Partikel angezeigt. Beim dem hier durchgeführten Vorgang war dies allerdings nicht der Fall, so dass damit bestätigt werden konnte, dass durch den Einsatz des Muffelofens eine vollständige Veraschung erzielt werden kann.

An dieser Stelle muss gesagt werden, dass sich beide Methoden, sowohl die Verwendung der Salzsäure, als auch die Schwefelsäure zur Aufbereitung der Probe eignen. Es ist jedoch zu bedenken, dass der Aufbereitungsschritt bei Verwendung der Schwefelsäure länger dauert, als dies bei der Verwendung der Salzsäure der Fall ist.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Retrospektive Datenanalyse

4.1.1 Berechnung der Lackmenge pro Kern

Um den Sprühverlust während des Coatingsprozesses reduzieren zu können, muss zunächst überprüft werden, ob mit der bisherigen Berechnung (1) der Menge an Lacksuspension, die geforderte Sollmenge pro Kern erreicht wird. Aus diesem Grund wurde aus dem zur Verfügung stehenden Datensatz eine Tabelle (Tabelle 2) mit den Werten erstellt, die die Massen der Tabletten nach und vor dem Besprühen charakterisieren.

Gleichung 1: Bisherige Berechnung der Auftragssuspensionsmenge

$$\frac{\text{Grundeinheit [mg]} \times \text{Stückzahl} \times \text{Herstellfaktor}}{1000} = \text{Masse Suspension [g]}$$

Grundeinheit → Feststoff- und Wasseranteil der Lacksuspension

Stückzahl → Masse Tabletten [g] / Mittelgewicht pro Tablette [g]

Herstellfaktor → drückt den prozessbedingten überschüssigen Anteil aus

Tabelle 2: Parameter, die der Überprüfung der erreichten Lackmenge pro Kern dienen

	MW vor dem Besprühen	MW nach dem Besprühen	tatsächl. Menge an Lack insgesamt [g]	herg. Menge an Lack insgesamt [g]	Feststoffanteil bezogen auf die herg. Lackmenge	Überschuss an Lack [g]	Überschuss an Lack [%]	Lackmenge pro Tablette [mg]
Stückzahl								

Der Auswahl dieser Werte liegt der Grundgedanke zugrunde, dass sich die Lackmenge über die Gewichtszunahme der Tabletten ableiten lässt. Des Weiteren wurden jene Daten hinzugenommen, welche die Lacksuspension betreffen. Hierbei sind der Feststoffanteil und die Gesamtmenge, die an Lack hergestellt wird, zu nennen.

Die Menge, die an Auftragssuspension hergestellt wird, ist insofern entscheidend, als dass diese durch die oben dargestellte Berechnung zum Teil in sehr großen Überschüssen (bis zu 300%) hergestellt wird und damit nicht auf die Kernmenge angepasst ist. In weiterer Folge kann, durch eine bessere Anpassung, die Sprühdauer verkürzt werden, wodurch Maschinen- und Personalkosten eingespart werden können, ohne dass die Qualität hinsichtlich der Farbverteilung unter der kürzeren Sprühzeit leidet.

Die Anzahl der Tablettenkerne gibt Auskunft über die Beladung der Trommel und ermöglicht damit – unter Berücksichtigung der Geometrie – die Abschätzung des Anteils, der die Trommelbelegung ausmacht.

Zusätzlich wird die Sollmenge an Lack pro Kern hinzugenommen, um letztendlich abschätzen zu können, wie groß die Abweichung der Istmenge zur Sollmenge ist.

Berechnung der tatsächlich aufgetragenen Lackmenge:

Gleichung 2: Massenzuwachs

$$\text{MW des Gewichts der FcT} - \text{MW des Gewichts der Tablettenkerne}$$

Gleichung 3: tatsächliche Lackmenge, die auf den Tablettenkernen wiederzufinden ist

$$\text{Massendifferenz (Gleichung 2)} * \text{Stückzahl}$$

Gleichung 4: hergestellte Lackmenge

$$\text{Angabe aus dem Herstellungsprotokoll}$$

Gleichung 5: Feststoffanteil der hergestellten Lacksuspension

$$\frac{\text{hergestellte Lackmenge(3)} \times \text{Feststoffanteil[\%]}}{100}$$

Das Ergebnis (Gleichung 3) bezieht sich dann lediglich auf den Feststoffanteil des Lacks, da nur dieser sich auf den Tabletten absetzt.

Der verbleibende Lösemittelanteil - in diesem Fall Wasser - wird durch die Trocknung während des Coatings der Suspension entzogen. Deswegen wird ausgehend von der hergestellten Auftragsmenge der Anteil berechnet, der dem Feststoff entspricht (Gleichung 5) und dieser wird dann in Relation zu der tatsächlichen Menge an Lack (Gleichung 3) gesetzt. Beim Durcharbeiten des Datensatzes fiel auf, dass es nicht selten den Fall gab, dass die tatsächlich wiedergefundene Lackmenge auf den Tablettenkernen(Gleichung 3) betragsmäßig größer war als der Feststoffanteil in der hergestellten Lacksuspension(Gleichung 5).

Auch der Vergleich zwischen der gewünschten Lackmenge pro Kern und der Massendifferenz (Gleichung 2), zeigte, dass innerhalb einer Charge die Istmenge schwankte und die Sollmenge an Lack nur selten erreicht wurde (Abbildung 34).

Bei diesem Vergleich wurden die Massen betrachtet, die das Gewicht der Tabletten charakterisieren und die Differenz zur Ermittlung der tatsächlichen Lackmenge auf den Filmtabletten gebildet. Die Betrachtung lieferte Ergebnisse, die so offensichtlich nicht stimmen konnten. Dies soll an einer Charge (AN002;Materialnummer: 80969067) verdeutlicht werden:

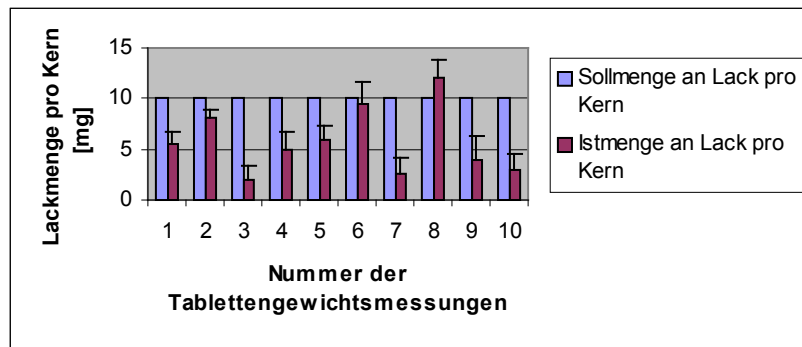


Abbildung 34: Abweichung der Istmenge von der Sollmenge bei der Betrachtung einer Charge(AN002, Materialnummer 80969067).

Zur Überprüfung, ob die Sollmenge von 10mg erreicht wurde, sollte die Differenzbildung der Massenmittelwerte eine Auskunft geben. Aufgrund dessen das mit Massenmittelwerten gerechnet wurde, unterliegen diese einer Standardabweichung, die in der Grafik dargestellt wird. Die Berechnung der Lackmenge über die Differenzbildung zeigte, dass es innerhalb einer Charge Tabletten gab, bei denen die Lackmenge 2mg und bei anderen 12mg ausmachte. Solch ein großer Unterschied müsste optisch durch die Farbintensität erkennbar sein. Dies ist jedoch nicht festzustellen.

Diese beobachteten Schwankungen setzen sich auch bei der Betrachtung gleicher Materialnummer (80969067), aber unterschiedlichen Chargen fort:

Die Sollmenge pro Kern beträgt wieder 10mg, da die gleiche Materialnummer vorliegt.

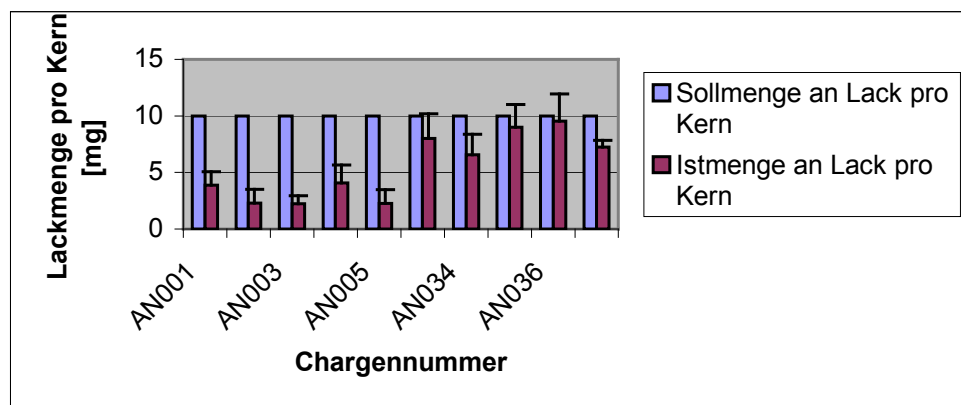


Abbildung 35: Darstellung der Lackmenge pro Kern innerhalb unterschiedlicher Chargen, aber gleicher Materialnummer

Aufgrund der dargestellten großen intra (zwischen unterschiedlichen Chargen) und inter (zwischen gleichen Chargen) Schwankungen der Tablettenmasse nach der Lackierung wurde der umfangreiche Datensatz, der bisher als Basis für die Suche nach einer Lösung der Problematik diente, auf eine geringere Anzahl an Variablen reduziert, um

mehr Erkenntnisse über die möglichen Einflussgrößen zu gewinnen.¹⁵² Aus diesem Grund wurde die Hauptkomponentenanalyse (PCA) durchgeführt.

4.1.2 Hauptkomponentenanalyse

4.1.2.1 Erläuterungen zu der Auswahl der Parameter für die PCA

Mit Hilfe der PCA soll ermittelt werden, ob die ausgewählten Parameter einen Einfluss auf die Massendifferenz zwischen Ist- und Sollmenge haben. Die Massendifferenz wurde als Bezugswert gewählt, da durch eine Reduzierung der Differenz zwischen Ist- und Sollmenge, die Lackmenge besser an die Menge an Tabletten angepasst werden kann. Wenn ermittelt werden kann, welche Parameter, auf welche Art und Weise, die nötige Lackmenge pro Kern, beeinflussen, so kann das Ausmaß des Sprühverlustes besser eingeschätzt werden.

Bei der Auswahl der Parameter, wurden alle Faktoren miteinbezogen, durch welche die Tablettenkerne charakterisiert werden. Dabei spielen zum Einen die Tablettengewichte eine Rolle, die zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach des Coatingprozesses erhoben wurden, da durch diese Werte die Massenveränderungen widerspiegelt werden (MW während der Tablettierung, MW vor dem Coating, MW IPC Tabletten, MW IPC Filmtabletten und die Massendifferenz zwischen dem Wert IPC Filmtabletten und MW vor dem Coating). Zum Anderen sind die Tablettengewichte wichtig, da anhand einer Stichprobe (5 mal die Masse von 25 unterschiedlichen Tablettenkernen) die durchschnittliche Kernmasse bestimmt wird, die letztendlich für die Berechnung der Auftragsmenge (Gleichung 1) benötigt wird.

Die Qualität eines Lackierprozesses hängt dabei davon ab, ob eine gute oder schlechte Spreitung des Lacks auf der Zieloberfläche erfolgt. Oberflächenseitig ist die Benetzbarkeit maßgeblich für die Spreitung.

Die Benetzbarkeit ist die Eigenschaft einer Flüssigkeit sich auf der Oberfläche von Feststoffen auszubreiten. Dieses Verhalten hängt von der Affinität der Flüssigkeit zum Feststoff, der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und der Oberflächenspannung des Feststoffes ab. Im Berührungspunkt der drei Phasen (Gasphase, Flüssigkeit und feste Phase) liegt ein Gleichgewicht zwischen der Oberflächenspannung des Feststoffes, der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und der Grenzflächenspannung zwischen dem Feststoff und der Flüssigkeit vor.¹⁵³ Die beteiligten Oberflächenspannungen stehen über die Youngsche Gleichung mit dem Kontaktwinkel in Beziehung.¹⁵⁴ Das Maß der

¹⁵² Vgl. Kessler, Multivariate Datenanalyse, 2006.

¹⁵³ Vgl. Bauer et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002, Seite 74.

¹⁵⁴ Vgl. Bauer et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002, Seite 74.

Benetzbarkeit hängt von dem Kontaktwinkel ab: Je kleiner der Kontaktwinkel ist, desto größer ist die Benetzbarkeit.¹⁵⁵

Die Verknüpfung zwischen Oberfläche und Benetzbarkeit stellt die „Porosität“ dar. Die Porosität definiert sich über die drei Größen Masse, Volumen und Dichte:

Gleichung 6: Berechnung der Porosität

$$P = \frac{1 - \left(\frac{\text{Masse}}{\text{Volumen}} \right)}{\text{wahre Dichte}}$$

Damit beschreibt sie den Anteil der Hohlräume am Gesamtvolumen.¹⁵⁶ Da die Porosität sich auf die Wasseraufnahme auswirkt (Analyse der Lackmengen- Varianz der Filmtabletten), könnte die Berücksichtigung der Porosität einen Aufschluss darüber geben, warum die Aufnahme des Lacks so unterschiedlich ist. Denn die Lacksuspension besteht aus einem Feststoff - und einem Wasseranteil. Wird seitens der Kerne ein höhere Menge an Wasserdampf aus der Luftfeuchtigkeit aufgenommen, so ist die Tablette mit Feuchtigkeit gesättigt und die Bindung des Feststoffanteils fällt geringer aus(Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf).

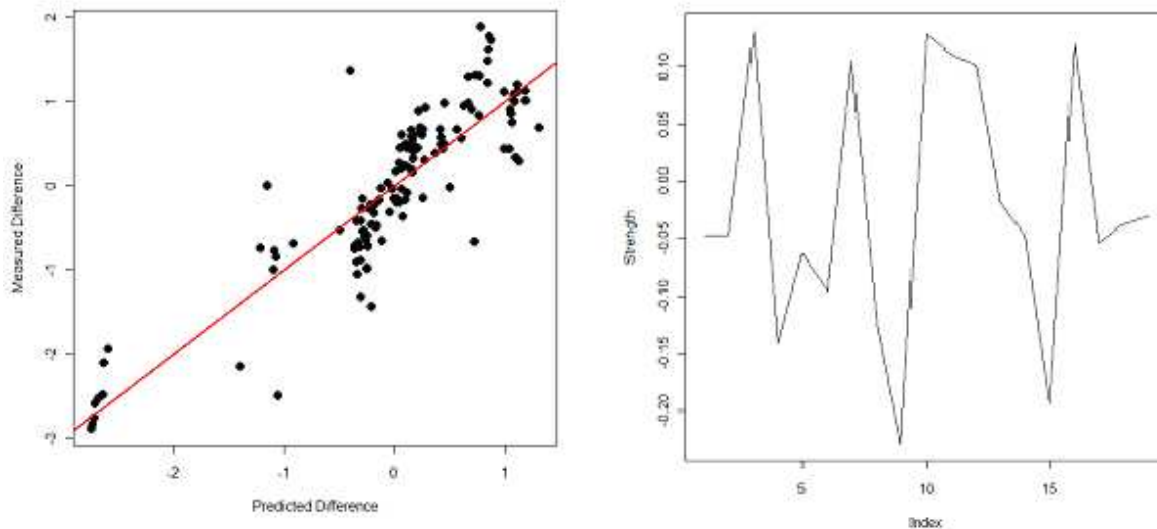
Im Hinblick auf die Wasseraufnahme wurden auch die Parameter Feststoffanteil des Lacks, Standzeit der Tablettenkerne, sowie der Zerstäuberdruck mit in den Datensatz für die PCA aufgenommen.

Tabelle 3: Übersicht über die aufgenommenen Parameter zur Hauptkomponentenanalyse

MW während der Tablettierung
MW vor dem Coating
MW IPC Tablettenkerne
MW IPC Filmtabletten
Massendifferenz zwischen IPC Filmtabletten und MW vor dem Coating
Zeitdifferenz zwischen Ende der Lackierung und IPC Filmtabletten-Erhebung
Grundeinheit
Porosität
Feststoffanteil des Lacks
Standzeit der Tablettenkerne
Zerstäuberdruck

¹⁵⁵ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 72.

¹⁵⁶ Vgl. Jeckel, Tablettenparameter, 2008.



4.1.2.2 Ergebnis

Die Variablen wurden vor der Analyse skaliert, um zu erreichen, dass die gesamte Transformation der Daten orthogonal wird. Dadurch bleiben die Abstände im multidimensionalen Raum erhalten.¹⁵⁷

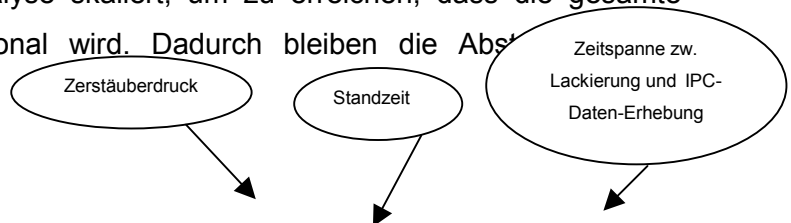
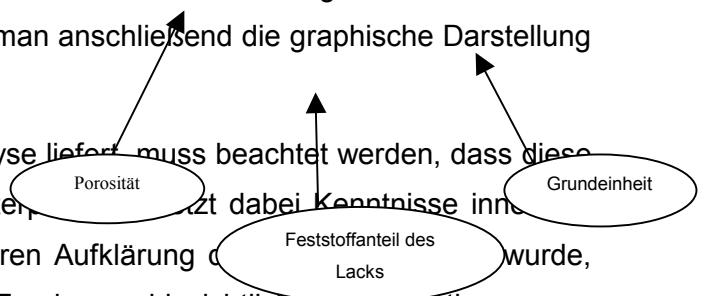


Abbildung 36: Graphische Darstellung des Ergebnisses der Hauptkomponentenanalyse

Die linke Grafik zeigt, dass die ausgewählten Parameter einer Richtung im Raum folgen und dadurch eine Korrelationsstruktur sichtbar wird. Nimmt man jene beiden Loadings heraus, die am Höchsten miteinander korrelieren, und bildet mit diesen ein Koordinatensystem, so kann man in diesem eine mittlere Richtung bestimmen. Durch Auftragen der einzelnen Messwerte erhält man anschließend die graphische Darstellung auf der rechten Seite.

Bei den Ergebnissen, die eine solche Analyse liefert, muss beachtet werden, dass diese abhängig von der Skalierung sind. Die Interpretation setzt dabei Kenntnisse in der Problematik, zu deren Aufklärung die Analyse durchgeführt wurde, voraus.¹⁵⁸ Nichts desto trotz zeigt die PCA Tendenzen hinsichtlich der Korrelation an.



Um den linearen Zusammenhang zwischen zwei Messgrößen zu bekommen, wird der Korrelationskoeffizient als Maß hinzugezogen. Die Werte für die Korrelationskoeffizienten liegen zwischen $[-1, 1]$.¹⁵⁹ Liegt der Wert der Koeffizienten bei null, so korrelieren die Werte nicht miteinander; sind die Werte des Koeffizienten positiv,

¹⁵⁷ Vgl. Böker, Hauptkomponentenanalyse, 2010, Seite 34.

¹⁵⁸ Vgl. Böker, Hauptkomponentenanalyse, 2010, Seite 66.

¹⁵⁹ Vgl. Siegemund, Hauptkomponentenanalyse, 2003, Seite 5.

so bedeutet dies, dass hohe Werte der einen Messgröße, einem hohem Wert der zweiten Messgröße entsprechen. Ein negativer Korrelationskoeffizient stellt den entgegengesetzten Zusammenhang dar.¹⁵⁹

Bezogen auf die vorliegende PCA (siehe rechte Grafik Abbildung 36) kann man folgende Zusammenhänge zwischen den Parametern erkennen:

- Erhöhung des Zerstäuberdrucks → Vergrößerung der Massendifferenz zwischen der Ist- und Sollmenge an Lack
- Erhöhung der Porosität → Verkleinerung der Massendifferenz zwischen der Ist- und Sollmenge an Lack
- Erhöhung des Feststoffanteil des Lacks → Verkleinerung der Massendifferenz zwischen der Ist- und Sollmenge an Lack (Zerstäuberdruck, Feststoffanteil in der Lacksuspension und Zeitpunkt der **Lackierung**)

Die weiteren drei Ausschläge, die in der rechten Grafik zu erkennen sind, entsprechen der Standzeit der Tabletten, der Grundeinheit und der Zeitdifferenz zwischen dem Ende der Lackierung und der Erhebung der IPC FcT-Daten.

Die Standzeit der Tabletten und die Zeitdifferenz zwischen dem Ende der Lackierung und der Erhebung der IPC FcT-Daten werden im Folgenden während der retrospektiven Datenanalyse untersucht und die dort festgestellten Zusammenhänge wurden durch die PCA ebenfalls bestätigt:

- Erhöhung der Zeitdifferenz zwischen dem Ende der Lackierung und der Erhebung der IPC FcT-Daten → Vergrößerung der Massendifferenz zwischen der Ist- und Sollmenge an Lack (Analyse der Lackmengen- Varianz der Filmtabletten)
- Erhöhung der Standzeit der Tablettenkerne → Vergrößerung der Massendifferenz zwischen der Ist- und Sollmenge an Lack (Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Lagerung der Tablettenkerne)

Der Wert der Grundeinheit setzt sich aus den Feststoffsubstanzen und dem Wasseranteil zusammen und wird durch die Untersuchung des Einflusses den der Feststoffanteil des Lacks auf die Massendifferenz zwischen der Ist- und Sollmenge an Lack hat, mit berücksichtigt (Zerstäuberdruck, Feststoffanteil in der Lacksuspension und Zeitpunkt der **Lackierung**).

4.1.3 Analyse der Lackmengen- Varianz der Filmtabletten

Aufgrund der ermittelten Abweichungen (siehe intra - und inter -chargen Schwankungen) gegenüber der Sollmenge und der Tatsache, dass die Menge an Feststoff auf den Tabletten nicht diejenige überschreiten kann, die der Gesamtmenge an Feststoff in der hergestellten Lacksuspension entspricht, wurde die Tabelle 2 unter Berücksichtigung der neuen Erkenntnisse die, die Hauptkomponentenanalyse geliefert hat, um weitere Parameter erweitert. Anhand derer wird versucht eine Erklärung für eine solche breite Schwankung der Lackmenge pro Kern innerhalb einer Charge zu finden. Denn der Vergleich der Massen allein ist nicht aussagekräftig genug, um entscheiden zu können, ob die hergestellte Menge an Lacksuspension optimal auf den Prozess abgestimmt ist.

Da die Massen der Kerne einer bestimmten Dosierung folgen, stellen sie, im Gegensatz zu den Coatingparametern, feste Werte da. Die Parameter sind variable Faktoren, die so verändert werden könnten, dass eine Optimierung hinsichtlich der Prozesszeiten, sowie der Kosten für die Herstellung der Lacksuspension, erreicht werden kann. Deswegen wurde die Tabelle 2 um folgende Parameter erweitert:

Tabelle 4: Erweiterung der Tabelle 2 zur Klärung der Lackmengen-Schwankungen

Geometrie	Standzeit der Tabletten-kerne	MW während Tablettierung [mg]	MW Tabletten vor dem Coating [mg]	MW IPC FcT [mg]	Menge an Lack pro Kern [mg]	Feststoff-anteil [%]	relative Feuchte [%]	Monat der Herstellung
-----------	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	-----------------	-----------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------

Um einen besseren Überblick über die Gewichtsveränderungen zu bekommen, wurden nicht nur die Massen der Kerne vor und nach dem Lackieren betrachtet, sondern auch das Gewicht der Tabletten während der Tablettierung hinzugezogen.

Bei genauer Betrachtung der Massen MW während der Tablettierung und MW vor dem Coating konnte festgestellt werden, dass je nachdem wie groß die Zeitspanne zwischen der Tablettierung und der Lackierung ist, die Massendifferenz zwischen diesen Werten variiert.

Aus diesem Grund wurden die Massen MW während der Tablettierung, MW vor dem Coating und IPC FcT in Verbindung mit der relativen Feuchte, die zum Zeitpunkt der Erhebung der Messwerte herrschte, in einem Koordinatensystem aufgetragen.

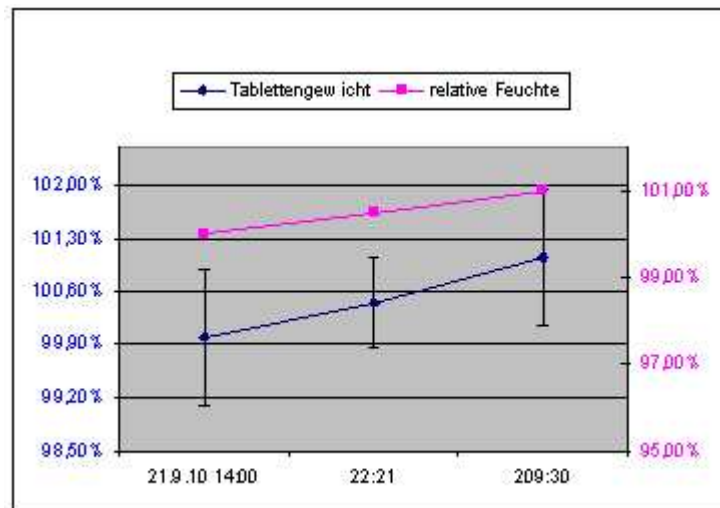


Abbildung 37: Graphische Darstellung der Tablettengewichte in Verbindung mit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit. Messwert 1: Massenmittelwert der Tablettenkerne während der Tablettierung, Messwert 2: Massenmittelwert der Tablettenkerne vor dem Coating, Messwert 3: Massenmittelwert der Filmtabletten während der In Process-Control

Diese graphische Darstellung macht deutlich, dass sich ein Anstieg der relativen Feuchte auch auf einen Anstieg der Massen auswirkt. Dies lässt die Vermutung zu, dass der ermittelte Massenzuwachs (Gleichung 2) eventuell nicht ausschließlich darauf beruht, dass der Tablettenkern Lack aufnimmt. Da die relative Feuchte sich nicht für den gesamten zu untersuchenden Datensatz nachträglich bestimmen lässt, wurden zur Bestätigung des Einflusses der relativen Feuchte auf die Kernmassen eigens für diesen Versuch Tablettenkerne hergestellt, die direkt nach der Tablettierung unter verschiedenen Bedingungen (Abbildung 38) gelagert wurden.

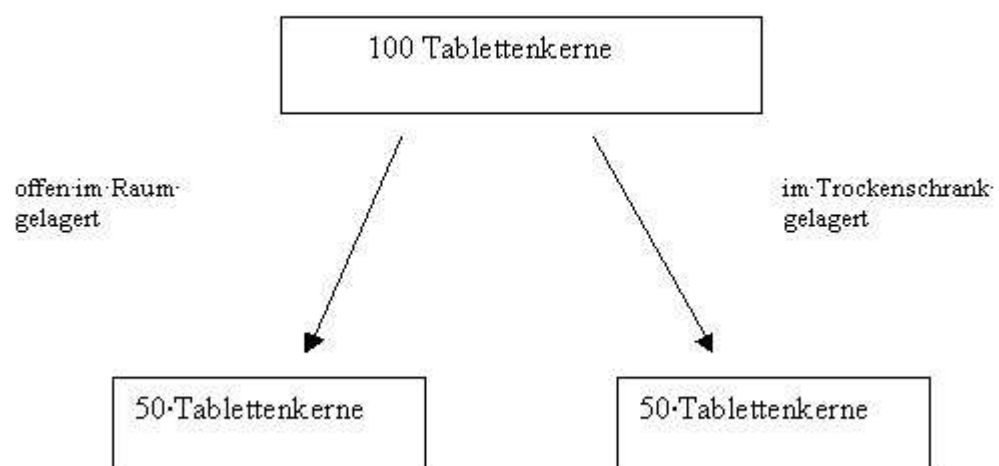


Abbildung 38: Versuchsmatrix

Um den Anstieg beziehungsweise die Abnahme der Kernmasse bedingt durch die Aufnahme an Feuchtigkeit graphisch darzustellen, wurde das Anfangsgewicht der Tablettenkerne auf 100% normiert, während die x-Achse die Zeitabstände, in denen jeweils die Proben gezogen wurden, darstellt.

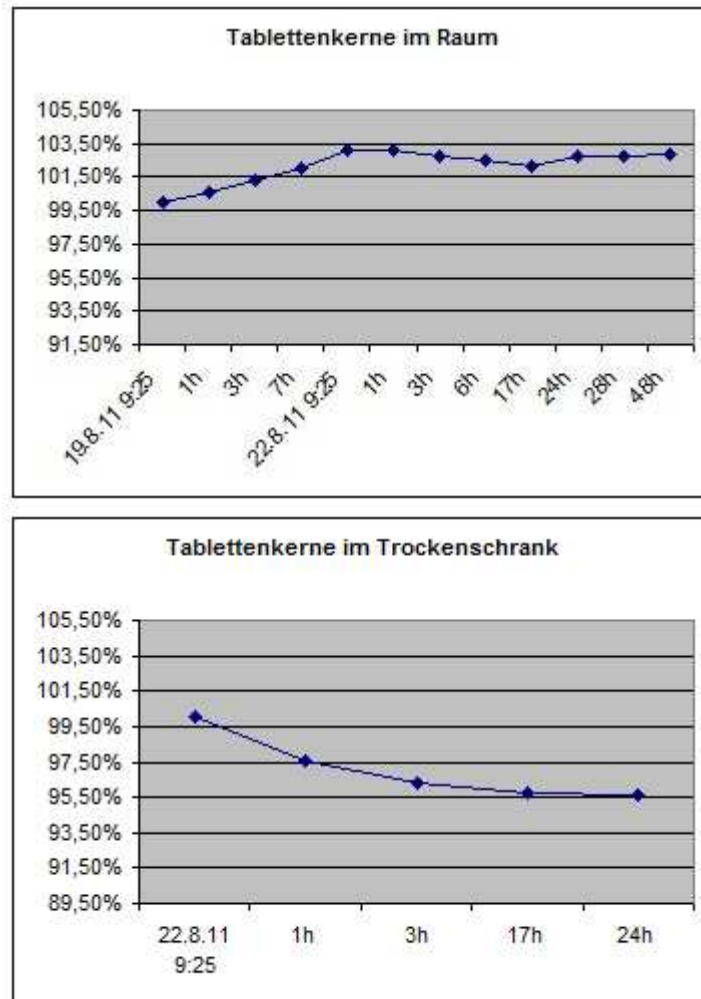


Abbildung 39: Graphische Darstellung der Gewichtsveränderungen der Tablettenkerne einen Tag nach der Tablettierung unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: offen gelagerte Tablettenkerne im Raum (oben) und im Trockenschrank gelagerte Tablettenkerne (unten)

Dieser Versuch zeigt, dass die Tablettenkerne dazu neigen, Feuchtigkeit aus der Luft aufzunehmen. In den ersten drei Tagen ist bei den Kernen, die offen im Raum gelagert wurden, ein Massenanstieg um 3% zu beobachten. Nach dieser Massenzunahme, die sich in den ersten 24 Stunden am stärksten auswirkt, tritt nach fünf Tagen eine Sättigung ein.

Dieses Verhalten ist so zu erklären, dass in den ersten 24 Stunden die trockenen Tablettenkerne Wasserdampf aus der Luftfeuchtigkeit aufnehmen.¹⁶⁰ Diese Aufnahme

¹⁶⁰ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 119.

erfolgt durch die Hohlräume an der Oberfläche (Erläuterungen zu der Auswahl der Parameter für die PCA). Gleichzeitig zur Aufnahme findet die Abgabe statt, wenn die Kerne einen höheren Wassergehalt aufweisen, als der umgebende Luftraum.¹⁶⁰ Ein Feuchtigkeitsgleichgewicht ist dann zu beobachten, wenn der Partialdampfdruck im Luftraum dem im Inneren der Kerne entspricht.¹⁶⁰ Dieses Gleichgewicht ist abhängig vom Feuchtigkeitsgehalt der Luft und von den hygroskopischen Eigenschaften der Tablettenkerne.¹⁶⁰

Im Gegensatz dazu nimmt die Masse der Tabletten, die im Trockenschrank gelagert wurden, bedingt durch die Hitze (60°C) im Trockenschrank, rasch ab. Diese Abnahme macht 3,5% vom Ausgangsgewicht aus. Der Anstieg, der in der rechten Grafik zu sehen ist, lässt sich dadurch erklären, dass vor dem Anstieg der Trockenschrank über das Wochenende ausgeschaltet werden musste. Dadurch besteht für die Kerne die Möglichkeit mit der Luftfeuchtigkeit in Kontakt zu treten.

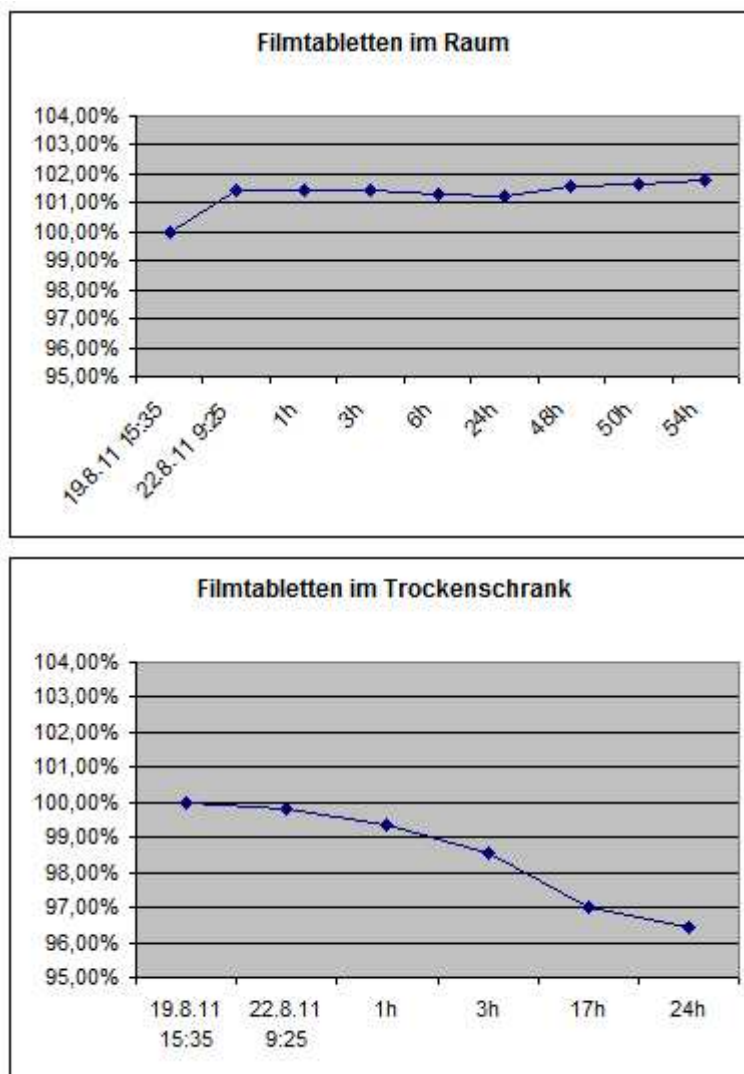


Abbildung 40: Graphische Darstellung der Gewichtsveränderungen der Filmtabletten einen Tag nach der Lackierung unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: offen gelagerte Filmtabletten im Raum (oben) und im Trockenschrank gelagerte Filmtabletten (unten)

Als Vergleich wurde dieser Versuch (siehe Abbildung 40) parallel mit Filmtabletten durchgeführt, da durch die Lackschicht, davon ausgegangen werden konnte, dass die Aufnahme an Feuchtigkeit geringer sein muss. Diese Annahme hat sich in der Praxis bestätigt.

Hier liegt der Massenanstieg in den ersten Tagen bei 1,5%. Er macht somit nur die Hälfte von dem der Kerne aus. Die Erklärung, warum es hier trotz Umhüllschicht (Lackschicht) zu einer Feuchtigkeitsaufnahme kommen kann, ist die, dass die Filmtabletten durch das Coating getrocknet werden und daher bei Kontakt mit der Luftfeuchtigkeit mit einem Massenanstieg reagieren.

Diese beiden Versuche verdeutlichen, dass sich die Werte IPC FcT und MW vor dem Coating nicht einfach voneinander subtrahieren lassen, sondern diese Differenzbildung zur Bestimmung der Lackmenge pro Kern nur dann sinnvoll sein kann, wenn die Zeit zwischen dem Ende der Lackierung und der Erhebung der IPC -Daten nicht mehr als 24 Stunden beträgt.

Die graphische Darstellung der Massen (MW während der Tablettierung, MW vor dem Coating und IPC Filmtabletten) in Verbindung mit der vorherrschenden relativen Feuchte im Raum zum Zeitpunkt der Erhebung der Messwerte und das Ergebnis des zuletzt beschriebenen Versuches veranschaulichen, dass die Feuchtigkeitsaufnahme nicht außer Acht zu lassen ist. Daher wurden alle Bereiche im Prozessablauf, die einen Kontakt mit der Luftfeuchtigkeit ermöglichen, näher untersucht: die Standzeit der Kerne und der Heiz -und Abkühlvorgang während des Coatings.

4.2 Parameteranalyse der Einflussfaktoren auf den Sprühverlust

4.2.1 Luftfeuchtigkeit

4.2.1.1 Einleitung

Im Rahmen der retrospektiven Analyse konnte bisher gezeigt werden, dass der in der Theorie an sich schlüssige Weg zur Ermittlung der Lackmenge pro Kern über die Differenzbildung zwischen der Tablettenmasse, nach und vor dem Besprühen, in der Praxis nicht der Richtige ist/ oder „sich in der Praxis nicht anwenden lässt“.

Bei der Suche nach einer Erklärung für diese Problematik hat die retrospektive Datenanalyse veranschaulicht, dass sowohl die Tablettenkerne als auch die Filmtabletten eine Tendenz zur Feuchtigkeitsaufnahme aufweisen und damit die Differenz der Tablettenmassen nicht zur Bestimmung der Lackmenge pro Kern

herangezogen werden kann. Daher soll anhand von Versuchen herausgefunden werden, ob das Wasseraufnahmevermögen ausschließlich während der Lagerung berücksichtigt werden muss oder ob es auch eine wichtige Stellung im Coatingprozess, beispielsweise während des Heiz- und Abkühlvorgangs (Einfluss der Luftfeuchtigkeit während des Heiz- und Abkühlvorgangs bei verschiedenen Geometrien), einnimmt.

Im Anschluss daran werden die Ergebnisse die, die PCA geliefert hat, überprüft. Dabei liegt der Schwerpunkt der Betrachtung/Untersuchung auf den Parametern Porosität, Zerstäuberdruck und dem Feststoffanteil des Lacks.

4.2.1.2 Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Lagerung der Tablettenkerne

4.2.1.2.1 Versuchsdurchführung

Aufgrund des festgestellten Unterschieds zwischen den Massen der Tablettenkerne, die einerseits bei Raumtemperatur und andererseits im Trockenschrank gelagert wurden, sollen unter praxisrelevanten Bedingungen Versuche zum Einfluss der Luftfeuchtigkeit vorgenommen werden.

Es wurden 100 Kerne pro Charge direkt nach der Tablettierung in ein passendes Braunglasgefäß abgefüllt und verschlossen im Raum, in dem der Coatingprozess stattfindet, bei einer Temperatur von 22°C gelagert. Es wurden zwei Chargen ausgewählt (82220659/ 82220640), bei denen die Tablettenkerne unterschiedliche Hilfsstoffzusammensetzungen (siehe Tabelle 5) aufweisen, um feststellen zu können, ob die Feuchtigkeitsaufnahme abhängig von den verwendeten Hilfsstoffen verschieden stark ausfällt.

Die verschiedenen Hilfsstoffe der beiden Tablettenkerne werden in der folgenden Tabelle hergestellt:

Tabelle 5: Die Hilfsstoffe der hergestellten Tablettenkerne

Tablettenkerne (10 WR 15)	Tablettenkerne (16 WR 7)
Avicel	Croscarmellose-Natrium
Tablettose	Siliciumdioxid hochdispers
Magnesiumstearat	Magnesiumstearat

Für diesen Versuch wurden Braunglasgefäße mit Schraubdeckel aus Polyethylenterephthalat und einem Fassungsvermögen von 100ml verwendet. Der Einsatz eines Braunglasgefäßes für die Durchführung dieses Versuchs sollte dazu dienen, die Einwirkung von anderen äußeren Faktoren, wie z.B. der Lichteinstrahlung

ausschließen zu können, während der Schraubdeckel den Eintritt von Feuchtigkeit aus der Luft möglichst gering halten sollte.

Bei den untersuchten Kernen handelt es sich einerseits um runde, bikonvexe Placebotabletten, die einen Durchmesser von 10mm (WR 15mm) und einer mittleren Masse zwischen 330mg und 350mg aufweisen und andererseits um Oblongtabletten mit folgenden geometrischen Abmaßen: Durchmesser 16mm, WR 7mm, mittlere Masse zwischen 460mg und 470mg.

Mit den in der Tabelle 5 angebenen Hilfsstoffen der beiden verschiedenen Chargen lässt sich erkennen, dass bei den zweitgenannten Kernen Croscarmellose-Natrium und hochdisperses Siliciumdioxid eingesetzt wird. Croscarmellose-Natrium stellt einen quellfähigen Vielfachzucker dar und wird als Sprengmittel verwendet, da mit steigendem Substitutionsgrad die Löslichkeit in Wasser abnimmt¹⁶¹, während hochdisperses Siliciumdioxid Verwendung als Fließregulierungsmittel findet. Die Gemeinsamkeit dieser beiden Hilfsstoffe stellt das hohe Wasserbindevermögen dar - bis zu 40% an Wasser kann aufgenommen werden.¹⁶² Diese Eigenschaft ist bei der Klärung des Einflusses der Luftfeuchtigkeit nicht zu vernachlässigen und ermöglicht es, Rückschlüsse darauf zu ziehen, ob das Wasseraufnahmevermögen hilfsstoffspezifisch ist.

Nach der Lackierung mit einem wasserlöslichem, schnell zerfallendem Lack auf wässriger Hydroxypropylmethylcellulose-Basis, wurde der im folgenden beschriebene Versuch wiederholt, um abschätzen zu können, ob der Zeitspanne zwischen der Erhebung der IPC-FcT-Daten und dem Ende der Lackierung besondere Rücksicht gewidmet werden muss. Die Berücksichtigung dieser Zeitspanne ist im Hinblick auf die beschriebene Berechnung der Lackmenge pro Kern über die Differenzbildung (Gleichung 3) relevant, da diese Zeitspanne womöglich eine Erklärung dafür ist/sein könnte, warum diese Methode der Lackbestimmung nicht aussagekräftig ist.

Die Tablettenkerne und Filmtabletten wurden solange im geschlossenen Zustand aufbewahrt bis die Massenkonzanz erreicht wurde, um sicherstellen zu können, dass alle weiteren folgenden Gewichtsveränderungen nur durch die Kontaktaufnahme mit Feuchtigkeit entstanden sind. Anschließend wurden diese durch Öffnen des Gefäßes, der vorherrschenden Luftfeuchtigkeit im Raum ausgesetzt und bis zum Eintreten der Massenkonzanz beobachtet. Hierbei ist das Erreichen der Massenkonzanz hinsichtlich der Überprüfung, ob eine Grenze der Feuchtigkeitsaufnahme gegeben ist und wann diese eintritt, relevant. Die Werte der Massen wurden zunächst in kurzen Zeitabständen

¹⁶¹ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 169.

¹⁶² Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 181.

(nach einer, nach zwei und nach drei Stunden Lagerung) erhoben, ab dem 2.Tag im 2-Stunden-Rhythmus und ab dem 3.Tag im 3-Stunden-Abstand.

Für die graphische Darstellung wurde das Kerngewicht zu Beginn der Messung auf 100% normiert, um die resultierenden Massenveränderungen besser veranschaulichen zu können. Die x-Achse stellt die Zeitabstände (h:min), in denen die jeweiligen Messungen erfolgten, dar.

4.2.1.2.2 Ergebnis

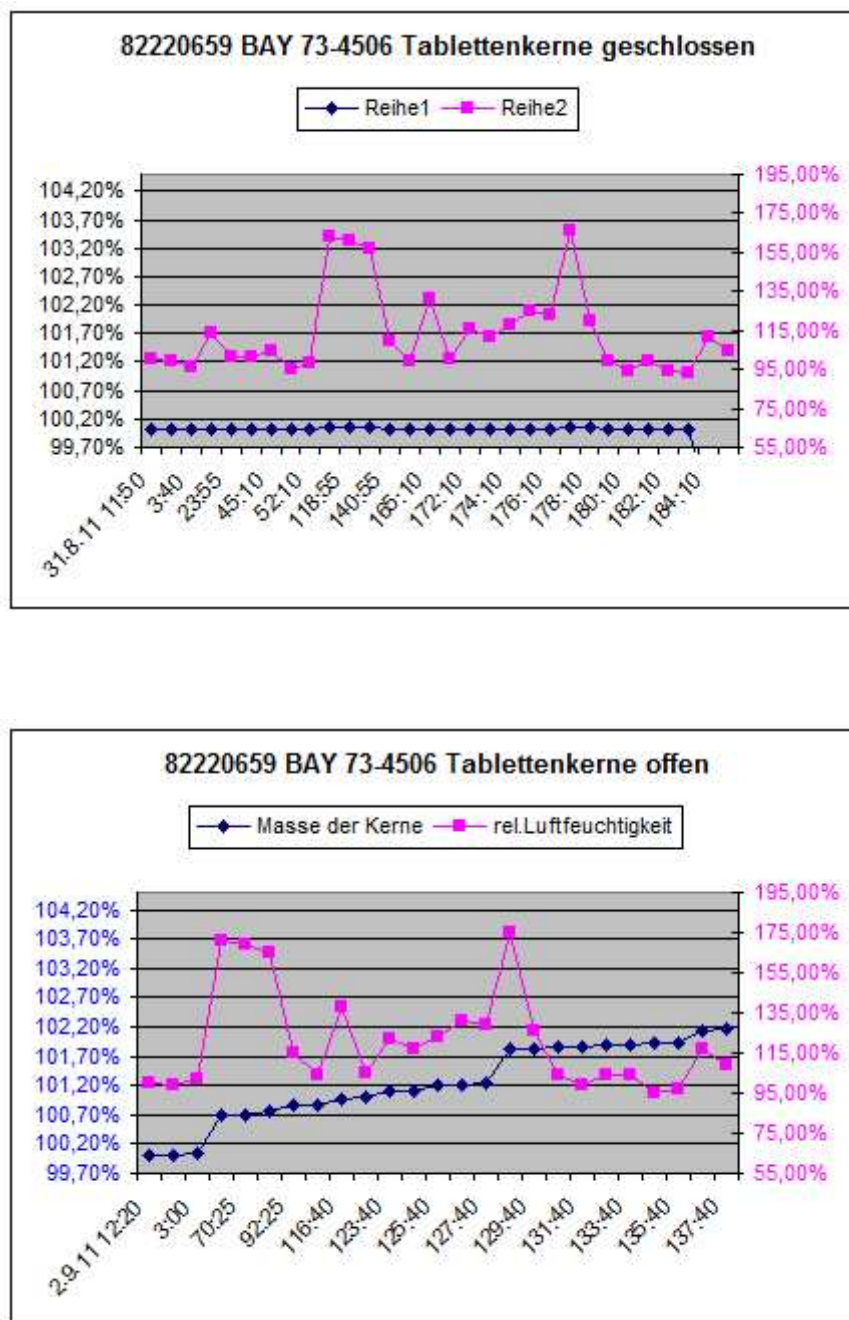


Abbildung 41: Graphische Darstellung der Tablettenkernmassen (Materialnummer: 82220659) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung

verschiedener Lagerungsbedingungen: Tablettenkerne geschlossen gelagert (oben) und Tablettenkerne offen gelagert (unten)

Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der im offenen und geschlossenen Zustand gelagerten Tablettenkerne zeigt, dass diejenigen, die keinen Kontakt mit der Luftfeuchtigkeit aufnehmen können, über einen Zeitraum von sieben Tagen eine nahezu konstante Masse aufweisen. Im Gegensatz dazu, ist bei den im offenen Zustand gelagerten Kernen festzustellen, dass sie auf einen Anstieg der Luftfeuchtigkeit mit der Zunahme der Masse reagieren: Bei einem Anstieg der Luftfeuchtigkeit von 69% beträgt die Massenzunahme dabei 0,65%, bei einem Anstieg um 46% ist eine Zunahme von 0,58% zu beobachten. Beträgt die Luftfeuchtigkeitserhöhung allerdings weniger als 35%, so fällt die Massenzunahme der Kerne - mit einer Steigerung von nur 0,1-0,2% - gering aus.

Der eben beschriebenen Beobachtung in Bezug auf die Auswirkungen der relativen Feuchte auf die Massenzunahme der Kerne ist zu entnehmen, dass höhere Schwankungen der Werte für die relative Luftfeuchtigkeit, eine stärkere Massenzunahme der Tablettenkerne zur Folge haben.

Betrachtet man den Beobachtungszeitraum 129-135 Stunden nach dem Beginn des Versuchs bei den im offenen Zustand gelagerten Tablettenkernen, so stellt man fest, dass trotz der Schwankungen der Luftfeuchtigkeit, keine Auswirkung auf die Masse der Kerne zu vermerken ist. Dies bestätigt den bereits beobachteten Zusammenhang, dass nur dann eine Massenzunahme zu beobachten ist, wenn die Luftfeuchtigkeit um mehr als 35% im Vergleich zum vorhergehendem Wert ansteigt. Um sicher gehen zu können, dass die festgestellte Massenzunahme der Kerne auf die Einwirkung der Luftfeuchtigkeit zurückzuführen ist und nicht ausschließlich auf dem Effekt des Nachhärtens beruht, wurde die Literatur diesbezüglich zu Rate gezogen:

Der Effekt wird dort folgendermaßen beschrieben:

„Man stellt sich vor, dass zum Ausheilen der Kristallgitterdefekte eine bestimmte, wenn auch sehr geringe Menge an adsorbierter Feuchtigkeit vorhanden sein muss, damit es zu molekularen Umlagerungen an der Oberfläche der Partikel und an den Grenzflächen zwischen den Partikeln kommen kann.“¹⁶³

Nachhärtung ist nur bei bestimmten Hilfsstoffen festzustellen, beispielsweise bei jenen Tabletten, bei denen Lactose feuchtgranuliert wird oder wenn PVP als Bindemittel

¹⁶³ Vgl. Ritschel und Bauer-Brandl, Die Tablette, 2002, Seite 525.

verwendet wird.¹⁶³ Desweiteren neigen sorbithaltige Tabletten, sowie - bei längerer Lagerung - auch saccharosehaltige Tabletten zur Nachhärtung.¹⁶⁴

Diese genannten Hilfsstoffe wurden bei der Herstellung für die untersuchten Kerne nicht verwendet. Denn für die eingesetzte Tablettose, die direkt verpresst wurde, ist bekannt, dass innerhalb von drei Jahren keine Nachhärtung eintritt.¹⁶³

Die folgenden Tabellen zeigen die Härtewerte der Tablettenkerne, mit denen die Versuche zur Klärung der Auswirkungen der Luftfeuchtigkeit auf die Kernmasse durchgeführt wurden (Materialnummer: 82220659/ 82220640). Die Stichprobe an Tablettenkernen (10 Stück), die während der Tablettierung gemessen wurde, wurde in getrennte Gefäße aufgeteilt – je nach Zeitpunkt der Messwerterfassung - und nach drei Stunden der automatischen Messwerterhebung unterzogen. Dazu wird das Tablettenprüfsystem der Firma Sotax verwendet. Dieses ermöglicht die Prüfung einer größeren Anzahl an Förmlingen (Tablettenkerne, Filmtabletten, Oblongtabletten) in Hinblick auf die Gleichmäßigkeit der Masse, Höhe, Durchmesser, Druckfestigkeit und Zerfall. Die in den Tabellen dargestellten Härtewerte belegen das Fehlen der Nachhärtung:

Tabelle 6: Härtewertmessungen der beiden untersuchten Chargen: 82220640 (oben) und 82220659 (unten) zu verschiedenen Prozesszeiten (während der Tablettierung und 3 Stunden nach der Tablettierung am Sotax)

während der Tablettierung				
	Messzeitpunkt	zu Beginn	in der Mitte	am Ende
Charge		38 N	39 N	38 N
82220640		37 N	40 N	40 N
		39 N	37 N	37 N
In-Process-Control mittels Sotax HT 100				
	Messzeitpunkt	zu Beginn	in der Mitte	am Ende
		38 N	38 N	38 N
		36 N	40 N	37 N
		38 N	38 N	38 N
während der Tablettierung				
	Messzeitpunkt	zu Beginn	in der Mitte	am Ende
Charge		106 N	109 N	110 N
82220659		110 N	109 N	111 N
		111 N	110 N	109 N
In-Process-Control mittels Sotax HT 100				
	Messzeitpunkt	zu Beginn	in der Mitte	am Ende
		107 N	107 N	109 N
		109 N	110 N	110 N
		111 N	108 N	109 N

¹⁶⁴ Vgl. Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1997, Seite 161/162.

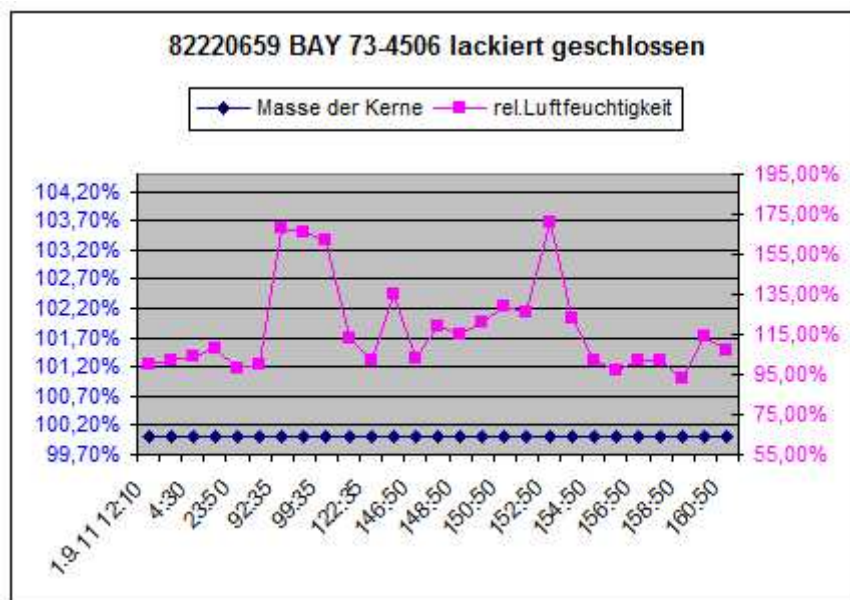
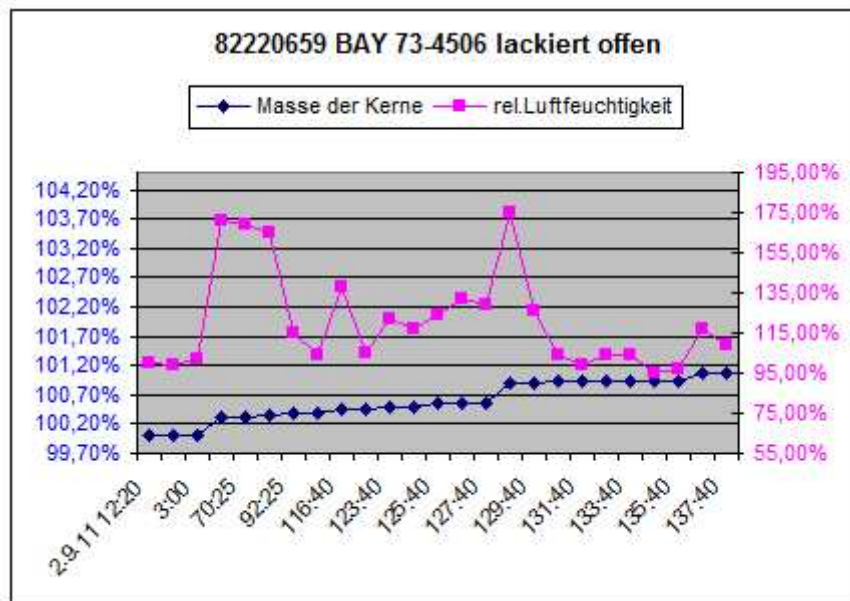


Abbildung 42: Graphische Darstellung der Filmtablettenmassen (Materialnummer: 82220659) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: Filmtabletten offen gelagert (oben) und Filmtabletten geschlossen gelagert (unten)

Die geschlossenen gelagerten Filmtabletten verhalten sich genauso wie die Kerne, die im geschlossenen Zustand aufbewahrt wurden.

Bei einem Vergleich zwischen den offen gelagerten Tablettenkernen und den Filmtabletten wird deutlich, dass trotz des gleichen Anstiegs der Luftfeuchtigkeit die Massenzunahme bei den Filmtabletten geringer ausfällt. Der erste Anstieg bei der Masse macht bei den Kernen 0,65% aus, während der bei den Filmtabletten nur 0,3% ausmacht. Beim zweiten Massenanstieg beträgt der Anstieg bei den Filmtabletten 0,34%, wohingegen er bei den Kernen bei 0,58% liegt. Somit spiegeln die Filmtabletten

die erwartenden Ergebnisse exakt wider: Die Lackschicht schützt den Kerne vor äußeren Einflüssen, wie zum Beispiel Feuchtigkeit.

Trotz alledem unterliegen auch die Filmtabletten dem Einfluss der Luftfeuchtigkeit. Aus diesem Grund sollte die Zeitspanne zwischen dem Ende der Lackierung und der Erhebung der IPC-Werte nicht länger als 24 Stunden betragen, denn die Grafik „lackiert offen“ verdeutlicht, dass in den ersten 24 Stunden kein relevanter Massenanstieg der Filmtabletten zu erkennen ist.

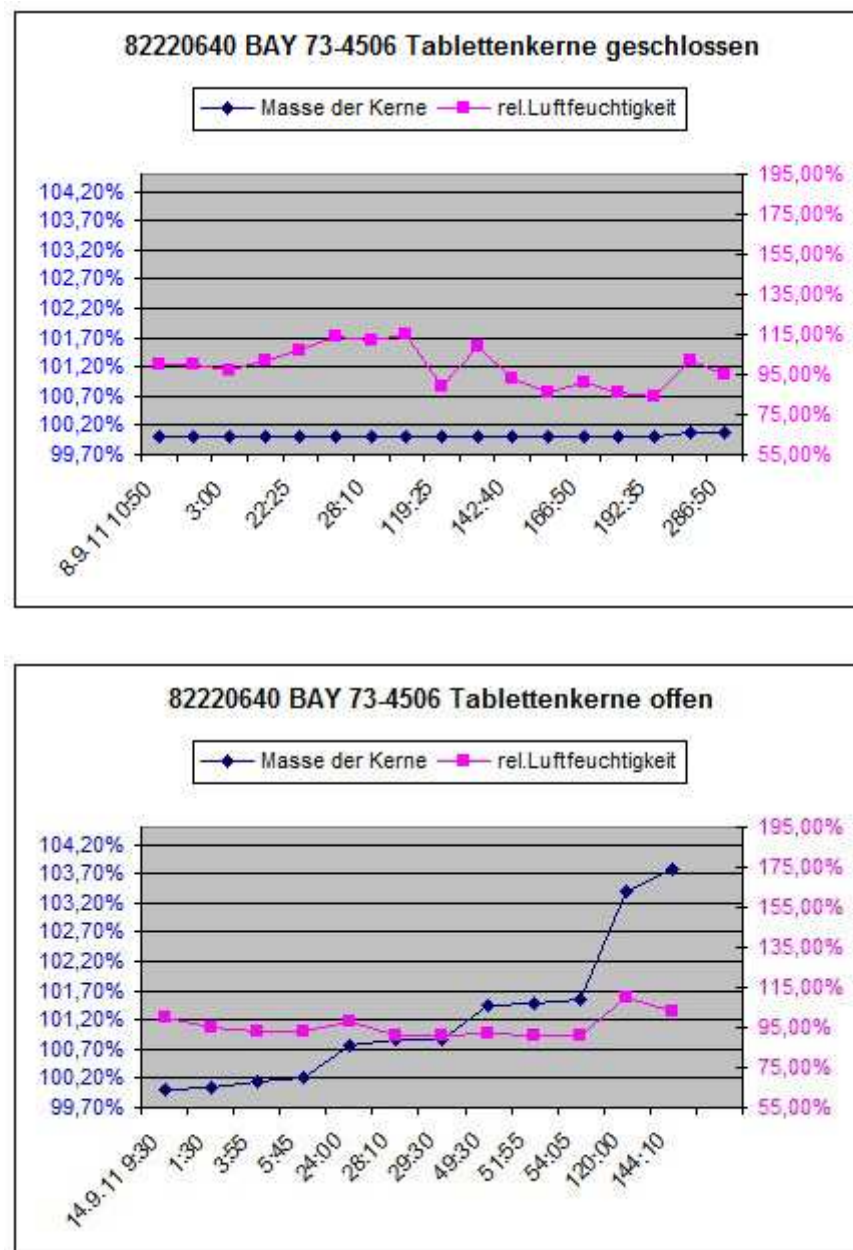
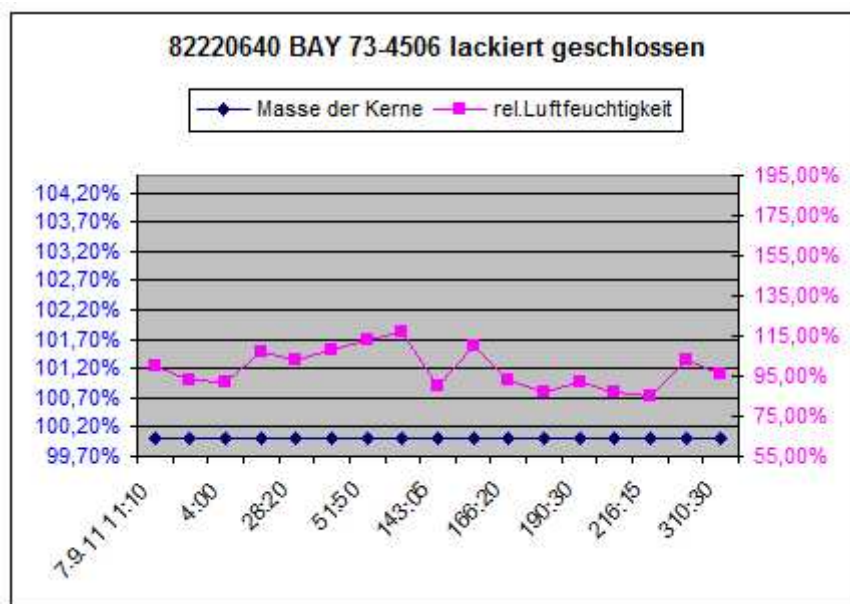


Abbildung 43: Graphische Darstellung der Tablettenkernmassen (Materialnummer: 82220640) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung

verschiedener Lagerungsbedingungen: Tablettenkerne geschlossen gelagert (oben) und Tablettenkerne offen gelagert (unten)

Die bereits oben beschriebene Massenkonzanz trifft auch auf die im geschlossenen Zustand betrachteten Kerne der zweiten untersuchten Charge zu. Bei diesen Kernen wurde, aufgrund ihrer anderen Hilfsstoffzusammensetzung, (Tabelle 5) vor der Durchführung des Versuches vermutet, dass hier ein Massenanstieg schon bei einem geringeren Anstieg der Luftfeuchtigkeit (geringer als 35%, siehe oben bei der ersten Charge) festzustellen sein wird.

Diese Vermutung wurde durch die erzielten Ergebnisse bestätigt: Beim ersten Anstieg der Luftfeuchtigkeit um 5% beträgt die Massenzunahme 0,53%. Der zweite Anstieg der Luftfeuchtigkeit macht nur 1% aus, bewirkt jedoch dieselbe Massenzunahme der Kerne (0,53%). Der dritte Anstieg der Luftfeuchtigkeit um 18% ist zwar geringer als jener der bei den offenen Kernen der ersten Charge beobachtet wurde, führt jedoch zu einem deutlich höherem Massenanstieg, und zwar um 1,85%.



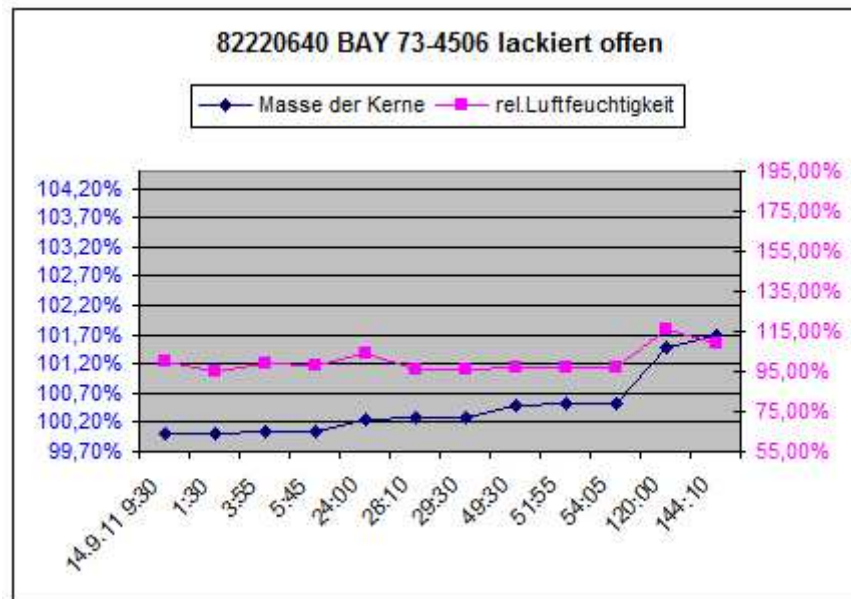


Abbildung 44: Graphische Darstellung der Filmtablettenmassen (Materialnummer: 82220640) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: Filmtabletten geschlossen gelagert (oben) und Filmtabletten offen gelagert (unten)

Der Vergleich zwischen dem Massenanstieg der Filmtabletten und der Kerne zeigt, dass, bei gleichen Werten der Luftfeuchtigkeit, die Massenzunahmen unterschiedlich ausfallen. Während die ersten beiden Anstiege der Kerne 0,53% betragen, liegen diese bei diesen Filmtabletten, bei gleichen Luftfeuchtigkeitsbedingungen, bei 0,18%.

Der dritte Anstieg macht bei den Kernen 1,85% aus und bei den Filmtabletten 0,94%.

Dieser Vergleich zeigt, dass bei dieser Charge ebenfalls der Massenanstieg der Filmtabletten unter dem der Kerne liegt. Betrachtet man den Einfluss der Luftfeuchtigkeit innerhalb der beiden Chargen, so wirkt sich diese auf die Massen der Kerne der zweiten Charge stärker aus.

Zusammenfassend sollen die gewonnen Ergebnisse des beschriebenen Versuches tabellarisch nochmals zusammengefasst werden:

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse des Versuches“ Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Lagerung der Tablettenkerne“: Charge 82220640 (oben) und Charge 82220659 (unten)

Charge		Anstieg der Luftfeuchtigkeit	Massenzunahme der Kerne
82220640			
	Tablettenkerne offen gelagert	um 5%	um 0,53%
		um 1%	um 0,53%
		um 18%	um 1,85%
	Tablettenkerne geschlossen gelagert		konstante Masse über den gesamten Beobachtungszeitraum
	Filmtabletten offen gelagert	um 5%	um 0,18%
		um 1%	um 0,34%
		um 18%	um 0,94%
	Filmtabletten geschlossen gelagert		konstante Masse über den gesamten Beobachtungszeitraum

Charge		Anstieg der Luftfeuchtigkeit	Massenzunahme der Kerne
82220659			
	Tablettenkerne offen gelagert	um 69%	um 0,65%
		um 46%	um 0,58%
	Tablettenkerne geschlossen gelagert		konstante Masse über den gesamten Beobachtungszeitraum
	Filmtabletten offen gelagert	um 69%	um 0,3%
		um 46%	um 0,34%
	Filmtabletten geschlossen gelagert		konstante Masse über den gesamten Beobachtungszeitraum

4.2.2 Einfluss der Oberfläche auf die Massenzunahme zwischen Filmtabletten und Tablettenkernen

4.2.2.1 Versuchsdurchführung

Die bisherigen Untersuchungen bezüglich des Einflusses der Luftfeuchtigkeit auf die Masse der Tablettenkerne während der Standzeit haben gezeigt, dass nur diejenigen Chargen innerhalb des untersuchten Datensatzes im Hinblick auf die Reduzierung des Sprühverlusts näher untersucht werden können, bei denen die Standzeit nicht mehr als 24 Stunden beträgt.

Diese Zeitspanne muss auch bei den Filmtabletten eingehalten werden, denn die Massen (IPC FcT und MW der Tablettenkerne vor dem Coating) können nur dann miteinander verglichen werden, wenn durch die Luftfeuchtigkeit noch keine Abweichungen der Masse zu vermerken sind.

Aufgrund dessen wurden diejenigen Chargen herausgesucht, bei denen die oben genannte Zeitspanne eingehalten wurde und bei welchen - während der Standzeit - annähernd dieselben Werte für die relative Luftfeuchtigkeit im Raum herrschten. Die berechnete Massendifferenz zwischen Massenmittelwerten der Filmtabletten und Massenmittelwerten der Tablettenkerne, wurde gegen die Zeit aufgetragen. Als weitere Größe wurde die Oberfläche hinzugenommen, da diese das Verbindungsstück zwischen der Feuchtigkeitsaufnahme und der Massenzunahme darstellt. Oberflächen von Feststoffpartikeln können auf physikalischem (van der Waalsche Adsorption) oder chemischen Wege (Chemisorption) Moleküle von Gasen und Dämpfen adsorbieren.¹⁶⁵ In welchem Ausmaß diese Absorption erfolgt, hängt letztendlich von der Beschaffenheit der Oberfläche ab. Denn wie schon im Kapitel „Erläuterungen zu der Auswahl der Parameter für die PCA“ erwähnt, kann das Vorhandensein von Hohlräumen die absorbierende Fläche und damit die Bindungskapazität vergrößern.¹⁶⁶

In weiterer Folge soll daher nun geklärt werden, ob das Ausmaß der Wasseraufnahme in Relation zu der Oberfläche der Tablettenkerne zu setzen ist:

¹⁶⁵ Vgl. Voigt, Pharmazeutische Technologie, 1993, Seite 195.

¹⁶⁶ Vgl. Voigt, Pharmazeutische Technologie, 1993, Seite 195.

4.2.2.2 Ergebnis

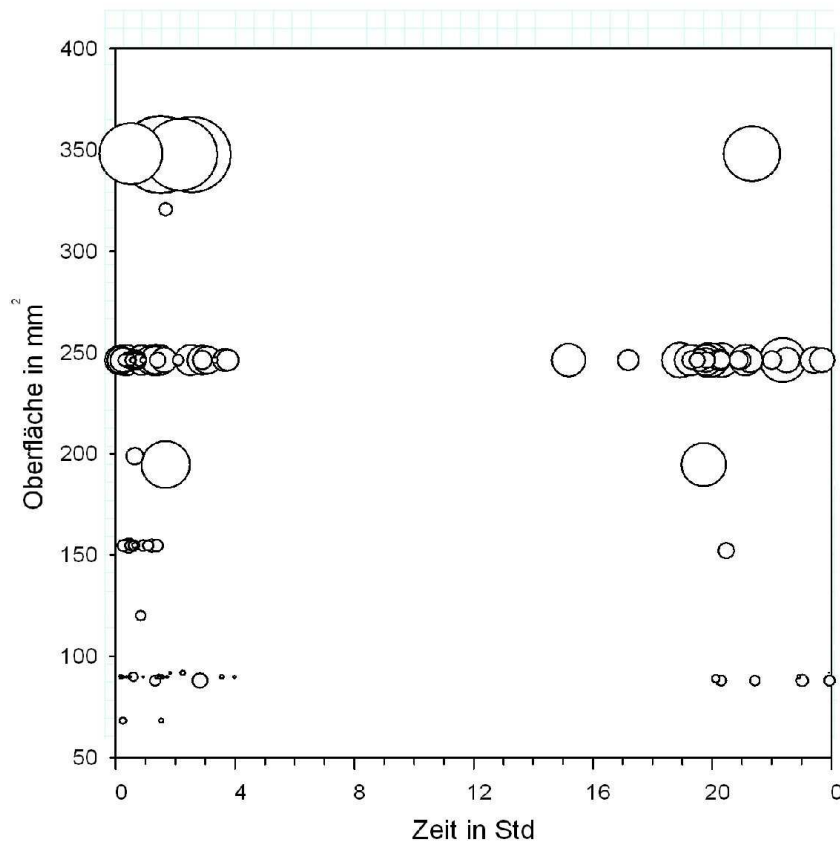


Abbildung 45: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der Massendifferenz zwischen Massenmittelwerten der Filmtabletten und Massenmittelwerten der Tablettenkerne von der Oberfläche unter Berücksichtigung der Zeit

Zunächst einige Erläuterungen zur graphischen Darstellung:

Die Massenzunahme - berechnet aus der Differenz zwischen IPC FcT- Wert und dem MW der Tablettenkerne vor dem Coating - wird durch den Durchmesser der Kreise symbolisiert. Demzufolge stehen große Kreise für eine hohe Massenzunahme und kleine Kreise für eine kleine Massenzunahme. Jeder Kreis steht zudem für eine Charge.

Bedingt durch das verwendete Programm¹⁶⁷, mit dem die Grafik erstellt wurde, konnte die zweite „Null“ am Ende der Zeitskala nicht als 24 dargestellt werden. Der gesamte Beobachtungszeitraum beträgt demnach, wie oben schon erläutert, 24 Stunden. Die graphische Darstellung veranschaulicht, dass die Massenzunahme - bei Einhaltung der genannten Zeitspanne für die Standzeit der Tablettenkerne und Filmtabletten - nicht abhängig von der Zeit ist. Dies bedeutet wiederum, dass die Massenzunahme bei gleicher Oberflächengröße innerhalb von 24 Stunden nicht größer wird, wenn die relative Luftfeuchtigkeit konstant bleibt.

¹⁶⁷ The Unscrambler Version 9.8, Camo

Diese Erkenntnis bestätigt hier nochmals das bereits gewonnene Ergebnis aus den vorhergehenden Versuchen: Nur eine Änderung der Luftfeuchtigkeit bewirkt auch innerhalb von 24 Stunden einen Massenanstieg.

Bei der Betrachtung des neu hinzugenommen Parameters „Oberfläche“ fällt auf, dass mit steigender Oberfläche die Masse - bis auf einige wenige Ausnahmen - ebenfalls zunimmt. Da dieser Parameter möglicherweise einen entscheidenden Anhaltspunkt für die Reduzierung des Sprühverlustes geben könnte, wurde – trotz fehlender Erklärung für die Abweichungen - der darauffolgende Versuch unter Berücksichtigung verschiedener Geometrien (siehe Versuchsdurchführung) durchgeführt.

4.2.3 Einfluss der Luftfeuchtigkeit während des Heiz- und Abkühlvorgangs bei verschiedenen Geometrien

4.2.3.1 Versuchsdurchführung

Der Durchführung dieses Versuches liegt der Grundgedanke zugrunde, dass neben der Lagerung - welche bereits im Kapitel „Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Lagerung der Tablettenkerne“ untersucht wurde - die Kerne auch während des Heiz- und Trocknungs-/Abkühlvorgangs der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt sind. Grund dafür ist, dass die erforderliche Energie zum Verdampfen der Oberflächenfeuchte der Tabletten aus der Zuluft bezogen wird (siehe Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf).¹⁶⁸

Es wurden, wie bereits erwähnt, vier verschiedene Tablettengeometrien mit folgenden geometrischen Abmaßen verwendet: 12×6 WR 5+2, 7 WR 12, 10 WR 15 und 14.7× 7 WR 4.

Der Versuch wurde mit 100 durchnummerierten Kernen pro Geometrie durchgeführt. Bei den beiden größeren Tablettengeometrien wurden jeweils exemplarisch die Ergebnisse für 14 Tabletten angeführt, während bei den kleineren Tabletten es nur 12 Tabletten sind.

Da die Kerne vor dem Coating ebenfalls geschlossen aufbewahrt werden und praxisgetreue Bedingungen hergestellt werden sollten, wurden die untersuchten Kerne zunächst bis zum Erreichen der Massenkonzanz, im geschlossenen Zustand gelagert. Sobald die Kerne die Massenkonzanz erreicht hatten, wurden sie einer 10-minütigen Heizphase bis zu einer Ablufttemperatur von 40°C und einer Zulufttemperatur von 65°C unterzogen. Die Temperaturen entsprechen dabei denjenigen, die üblicherweise während der Aufwärmphase des Coatings verwendet werden. Das Erreichen der Massenkonzanz wurde als Kriterium gewählt, da dadurch ausgeschlossen werden kann,

¹⁶⁸ Vgl. Kutz und Wolff, Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007, Seite 293.

dass die Gewichtsschwankungen aus einem anderen Grund, als dem der Feuchtigkeitsaufnahme, auftreten.

Nach dieser Phase wird die Grundoperation „Sprühen“ übersprungen und der Schritt der Trocknung eingeleitet. Dabei beträgt die Zulufttemperatur 25°C.

4.2.3.2 Ergebnis

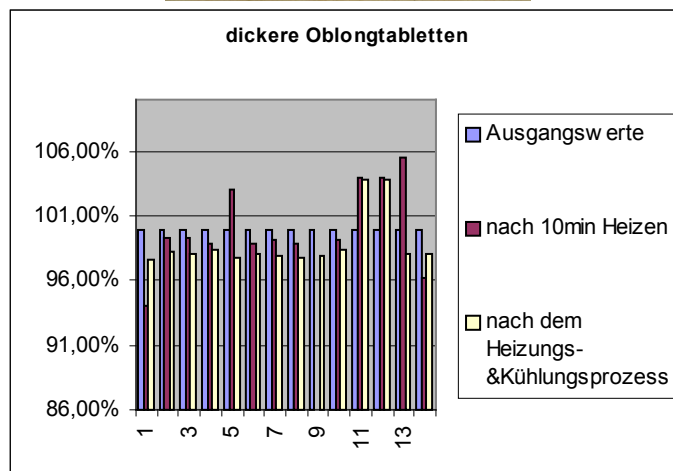


Abbildung 46: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (12×6 WR 5+2)

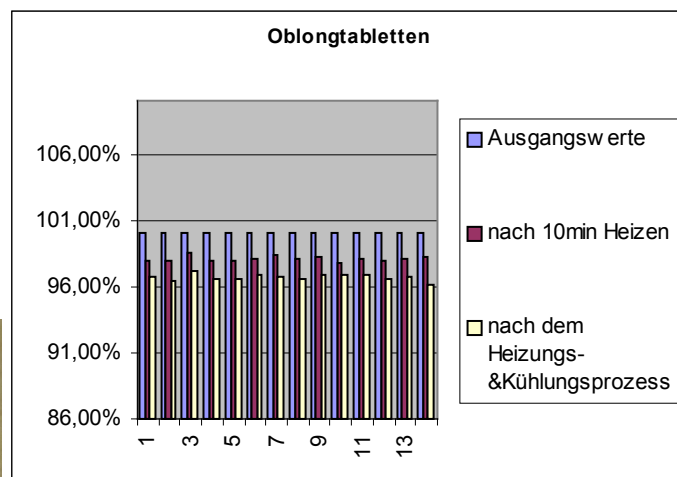


Abbildung 47: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (14.7× 7 WR 4)

Beim Vergleich der Ergebnisse der beiden Oblongtabletten lässt sich feststellen, dass diejenigen mit dem größeren Steg, nach der Heizphase eine geringere Massenabnahme

aufweisen als die Oblongtabletten mit den geometrischen Abmaßen: $14,7 \times 7$ WR 4. Durch die gleiche Dauer der Wärmezufuhr während des Heizschrittes werden die Tablettenkerne mit der kleineren Oberfläche besser getrocknet als die größeren, da diese bedingt durch die höhere Oberflächenfeuchte, mehr Zeit zum Trocknen benötigen. Bei den Oblongtabletten mit der größeren Oberfläche ist bei einigen Tabletten sogar eine Massenzunahme zu beobachten. Dies kann dadurch erklärt werden, dass bedingt durch die größere Oberfläche, die zugefügte Wärme nicht vollständig zum Trocknen ausreicht und somit ein Teil der Feuchte, die mit der Zuluft zugeführt wird, von der Oberfläche dieser Tabletten adsorbiert wird.

Bei den Oblongtabletten, mit den geometrischen Abmaßen: 12×6 WR 5+2, fällt die Massenabnahme bedingt durch die Trocknung sehr unterschiedlich aus (siehe Grafik "dickere Oblongtabletten" Abbildung 46): Bei einigen Kernen macht diese Abnahme 6% (siehe Ergebnis von „Kern 1“) aus, bei „Kern 2, 3, 7, 10“ beträgt diese nur 2%. Durch diese unterschiedliche Auswirkung der Trocknung auf die Masse der Kerne trotz gleicher Bedingungen (siehe Angaben zur Zulufttemperatur oben) und gleicher Charge, ist ersichtlich, warum die Berechnung der Lackmenge über die Massendifferenz nicht zielführend ist.

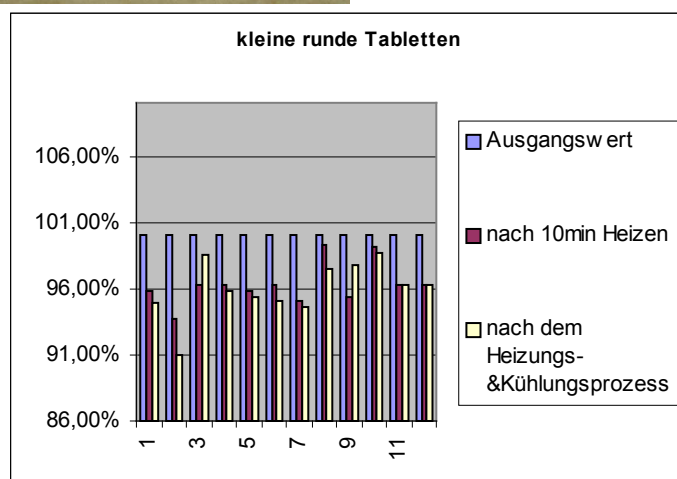


Abbildung 48: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (7 WR 12)

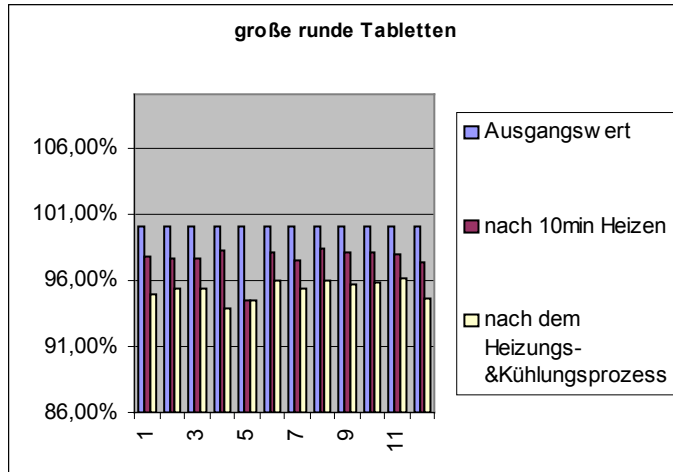


Abbildung 49: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (10 WR 15)

Betrachtet man die Gewichtsabnahme der runden Tabletten und setzt diese in Relation zu jener der Oblongtabletten so fällt die Gewichtsabnahme der runden Tabletten stärker aus, als die der Oblongtabletten: Die durchschnittliche Massenabnahme der kleinen, runden Tabletten liegt bei 5%, während die der Oblongtabletten mit geringerer Steghöhe 3% ausmacht.

	Massenabnahme		Massenabnahme
Oblongtabletten	3%	kleine runde Tabletten	5%
Oblongtabletten mit höherem Steg	1%	große runde Tabletten	3%

Abbildung 50: Überblick über die Massenabnahme der verschiedenen Tablettengeometrien

Bei einem Vergleich der runden Tabletten untereinander kann dieselbe Beobachtung wie bei den Oblongtabletten gemacht werden: Bei den größeren Tabletten erfolgt ebenfalls eine geringere Massenabnahme als bei den kleineren

Dies verdeutlicht, dass die Oberfläche einerseits für das Wasseraufnahmevermögen verantwortlich ist und andererseits für das Ausmaß der Trocknung. Es wird außerdem veranschaulicht, dass die Trocknungszeit nicht unabhängig von der Oberfläche auf 10min festgelegt werden sollte, da sich dieser Zeitraum je nach Größe der Oberfläche

unterschiedlich auf die Verdampfung der Oberflächenfeuchte auswirkt. Dies wirkt sich letztendlich auf die Spreitung des Lacks auf der Kernoberfläche aus, da durch eine trockenere Oberfläche die Spreitung begünstigt wird.

Die während der Heizphase beobachtete Massenabnahme im Vergleich zum Ausgangswert, könnte erklären, warum die Berechnung der Lackmenge über die Masse nicht zielführend ist, denn bei dieser Berechnung geht man von der hier im Versuch blau dargestellten Masse aus. Tatsächlich jedoch ist die Masse der Kerne vor dem Coating eine andere. Somit müsste man dann bei der im Kapitel „Berechnung der Lackmenge pro Kern“ beschriebenen Differenzbildung zwischen der Masse der Filmtabletten und jener der Tablettenkerne von anderen Werten ausgehen.

Die Erhebung der IPC-Werte wiederum sollte angesichts der Ergebnisse nach der Trocknungs-Abkühlphase nicht direkt nach dem Ende der Lackierung durchgeführt werden, da sich zunächst ein Gleichgewicht zwischen den stark getrockneten Filmtabletten und der Umgebung einstellen muss. Würde man die Masse direkt nach der Lackierung zur Berechnung der Lackmenge hinzuziehen, würde man mit einem falschen Wert rechnen.

Aus den bisherigen Untersuchungen lässt sich des Weiteren ableiten, dass die bisherige Berechnung der Lackmenge über die Masse (Gleichung 1) nicht zielführend ist, da die Oberfläche, sowie die Oberflächenbeschaffenheit in Abhängigkeit von der vorherrschenden Luftfeuchtigkeit zur Massenzunahme beitragen ohne dass die Lacksuspension aufgetragen wurde (siehe vorhergehenden Versuch).

Im folgenden Versuch soll nun die Coating-Effizienz anhand der Bestimmung der Lackmenge pro Kern über die Eisen-Methode (Entwicklung einer Methode zur Eisen-Bestimmung) überprüft werden:

4.2.4 Tablettengeometrie

4.2.4.1 Versuchsdurchführung

Zur Bestimmung des Einflusses der Tablettengeometrie und der damit zur Verfügung stehenden Oberfläche auf die Menge an Lack pro Kern, wurden drei verschiedene Tablettengeometrien mit folgenden Abmaßen verwendet: 6 WR 9; 7 WR 10; 8 WR 12.

Jede dieser drei Geometrien wurde nochmals unterteilt, indem bei der Tablettierung einerseits die maximale Steghöhe und andererseits die minimale Steghöhe als Richtwert genommen wurden. Dies sollte es ermöglichen, nicht nur Vergleiche zwischen verschiedenen Tablettengeometrien ziehen zu können, sondern auch innerhalb gleicher Geometrien mit unterschiedlicher Oberflächengröße. Die Berücksichtigung

verschiedener Steghöhen ist im Hinblick auf die Aufnahme von Feuchtigkeit (aus der Luft oder aus der Lacksuspension) dahingehend relevant, da sich mit der Steghöhe auch das Volumen der Tablette ändert und somit in weiterer Folge die Porosität beeinflusst wird (siehe Gleichung 6).

Die Tablettierung gleicher Geometrien mit unterschiedlichen Steghöhen erfolgte jeweils am selben Tag. Bei der Standzeit wurden die aus den vorhergehenden Versuchen gewonnenen Erkenntnisse (Standzeit sollte nicht länger als 24 Stunden betragen) berücksichtigt.

Die chemische Zusammensetzung der Kerne ist dabei wie folgt:

Tabelle 8: Hilfsstoffzusammensetzung der verwendeten Tablettenkerne

Avicel
Milchzucker (Tablettose)
Magnesium- stearat

Es wurden jeweils an einem Tag zwei Geometrieformen mit den dazugehörigen Unterteilungen in maximale und minimale Höhe mit einer Lacksuspension (genaue Herstellung der Lacksuspension siehe Kapitel Herstellung der Lacksuspension) lackiert, deren Feststoffanteil 7,5% ausmacht, um nahezu identische Bedingungen (relative Luftfeuchtigkeit) zu gewährleisten und damit eine Vergleichbarkeit bezüglich der Lackmenge pro Kern zu erzielen. Der gewählte Feststoffanteil entspricht dem in der Praxis üblicherweise verwendeten Wert.

Der Lackiervorgang erfolgte am GC 750-Coater mit den folgenden auf Erfahrung basierten Parametereinstellungen:

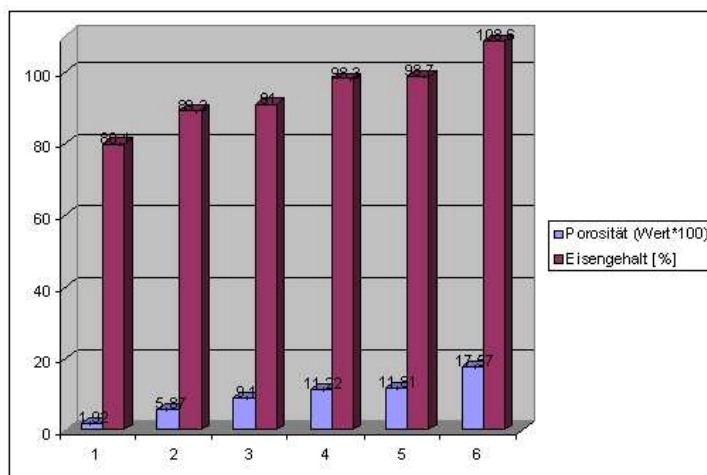
Tabelle 9: Die gewählten Parametereinstellungen am GC 750- Coater

Schritt	Zuluftmenge [m ³ /h]	Zulufttemp. [°C]	Zerstäuber- druck [bar]	Trommel- drehzahl [rpm]	Ablufttemp. [°C]
Vorwärmen	800	60			40
Aufsprühen	800	60	1,5	13	

Eine Optimierung der Parametereinstellungen, sowie des Feststoffanteils wurde bei diesem Versuch nicht vorgenommen, da der Schwerpunkt auf dem Zusammenhang zwischen der Oberfläche und der Lackmenge pro Kern im Vordergrund stand. Eine Veränderung der genannten Faktoren hätte demnach den gesuchten Zusammenhang

beeinträchtigt, da der mögliche Einfluss der einzelnen Parameter auf die Lackmenge pro Kern, nicht mehr eindeutig zugeordnet werden könnte.

4.2.4.2 Ergebnis



	1	2	3	4	5	6
Geometrie	6 WR 9	6 WR 9	7 WR 10	7 WR 10	8 WR 12	8 WR 12
Höhe [mm]	2,50	3,05	2,80	3,35	3,10	3,65
Oberfläche[mm ²]	85,93	96,3	113,24	125,33	146,91	160,73
Porosität	0,0192	0,0587	0,0910	0,1122	0,1181	0,1757
Eisengehalt [%]	80,1	89,2	91,0	98,3	98,7	108,6

Abbildung 51: oben: Graphische Darstellung des gemessenen Eisengehalts [%] bei verschiedenen Tablettengeometrien nach der Lackierung und den dazugehörigen Werten für die Porosität. Unten: Charakterisierung der sechs untersuchten Tablettengeometrien

Der in Abbildung 51 dargestellte Eisengehalt wurde aus einer Stichprobe von 100 Tabletten ermittelt und als analytische Methode zur Bestimmung der Lackmenge pro Kern gewählt (Durchführung der analytischen Methode siehe „Entwicklung einer Methode zur Eisen-Bestimmung“).

Die Unterschiede der im Diagramm dargestellten Tablettengeometrien (1-6) sind in der Abbildung 51 tabellarisch dargestellt. Diese zeigt, dass jene Tabletten mit einer höheren Steghöhe, durch das vergrößerte Volumen eine höhere Porosität aufweisen, als jene mit einer niedrigeren Steghöhe. Mit der Erhöhung der Porosität steigt auch der Eisengehalt, der repräsentativ für die Lackmenge pro Kern steht. Dieses Ergebnis bestätigt den bei der Durchführung der Hauptkomponentenanalyse festgestellten Zusammenhang zwischen der Porosität und der Lackmenge pro Kern (siehe Kapitel „Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse“).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Tabletten gleicher Geometrie, aber unterschiedlich großer Oberfläche, ein größerer Unterschied zwischen den Porositäten sich in einem höherem Eisengehalt- Unterschied äußert. Bei einem Vergleich von

Tabletten verschiedener Geometrien kann wiederum festgestellt werden, dass mit zunehmender Porosität der analytisch bestimmte Eisengehalt steigt.

4.2.5 Optimierte Berechnung der Auftragssuspensionsmenge

Aus der retrospektiven Datenanalyse geht hervor, dass die Berechnung der Lackmenge pro Kern nicht über die Differenzbildung der Massenmittelwerte (Gleichung 3) erfolgen kann. Die Erklärung dafür lieferten die vorhergehenden Versuche, in welchen Auswirkungen der Luftfeuchtigkeit auf die Kernmasse untersuchten. Damit unterliegt der Mittelwert der Kernmassen – der zur Berechnung der Auftragssuspension herangezogen wird – Schwankungen, während die Oberfläche – veranschaulicht durch den Versuch zum Einfluss der Tablettengeometrie – einen festen Parameter darstellt. Da die Berechnung der Oberfläche einen größeren mathematischen Aufwand darstellt und dadurch mehr Zeit in der Praxis benötigt wird, als dies für die Bestimmung der Massenmittelwerte der Fall ist, könnte zur Abschätzung der Oberfläche von gewölbten Tabletten folgende Tabelle¹⁶⁹ zur Hilfe genommen werden:

Tabelle 10: Tabelle zur Abschätzung der Oberflächenberechnung

		Durchmesser [mm]								
		5	6	7	8	9	10	12	14	
Höhe [mm]	2	70	95	120	150					
	3	85	115	145	175	210	250	340		
	4	100	130	165	200	240	280	380	485	mm ²
	5			185	225	270	315	415	530	
	6					300	345	450	570	
	7							505	615	
	8								660	

In der Praxis können ohne Bedenken die vereinfachten Berechnungsformeln für die Oberflächen angewendet werden, da die Ungenauigkeiten der Berechnung über die Einbindung des Herstellfaktors überdeckt werden, durch welchen ein Überschuss an Auftragssuspensionsmenge hergestellt wird, der wiederum den prozessbedingten Verlust einbezieht.

Vereinfachte Berechnung für die Oberfläche von runden, gewölbten Tabletten¹⁷⁰:

Gleichung 7: Berechnung der Oberfläche von runden, gewölbten Tabletten

$$\text{Oberfläche [mm}^2\text{]} = \pi \times (D \times H + 0,5 \times D^2)$$

¹⁶⁹ Vgl. Röhm Pharma Polymers Degussa Polymethacrylate für pharmazeutische Anwendungen, 2003.

¹⁷⁰ Vgl. Röhm Pharma Polymers Degussa Polymethacrylate für pharmazeutische Anwendungen, 2003.

D → Durchmesser [mm]

H → Gesamthöhe [mm]

Vereinfachte Berechnung für die Oberfläche von Oblongtabletten¹⁷⁰:

Gleichung 8: Berechnung der Oberfläche von Oblongtabletten

$$\text{Oberfläche [mm}^2\text{]} = \pi \times L \times H$$

L → Länge

Mit Hilfe der vorangegangenen Formeln kann die Auftragsmenge folgendermaßen bestimmt werden¹⁷⁰:

Gleichung 9: Optimierte Berechnung der Auftragsmenge

$$\text{Auftragsmenge [\%]} = \frac{O[\text{mm}^2] \times P[\text{mg/cm}^2]}{M[\text{mg}]}$$

O → Oberfläche

P → Polymer

M → Masse

4.2.6 Zerstäuberdruck, Feststoffanteil in der Lacksuspension und Zeitpunkt der Lackierung

Für die bisherigen Versuche wurden stets die Sollvorgaben für die Parametereinstellungen aus den Herstellungsprotokollen der letzten Coatingdurchläufe beibehalten, um unter konstanten Einstellungen den Einfluss der Luftfeuchtigkeit, sowie der Tablettengeometrie zu überprüfen. In weiterer Folge soll nun geklärt werden, ob die Änderung einer Parametereinstellung eine Reduktion des Sprühverlustes bewirken kann. Zur Beurteilung dieser Reduktion wurde einerseits die Eisen-Methode zur Bestimmung der Lackmenge pro Kern und andererseits die optische Beurteilung der Verschmutzung des Trommelinneren (Trommelwand und Schikanen) herangezogen.

Für die Ausbildung eines einheitlichen Filmes auf der Kernoberfläche ist die Größe der Tropfen entscheidend (siehe Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf).

Um eine gute Qualität des Überzugs gewährleisten zu können, ist das Vorliegen von kleinen Tropfen (6-60µm) von Relevanz.¹⁷¹

4.2.6.1 Versuchsdurchführung

Da die Tropfengröße über den Zerstäubedruck wesentlich beeinflusst werden kann (siehe Kapitel „Prozessparameter und ihr Einfluss auf den Coatingablauf“), wurde dieser Parameter bei den folgenden Versuchen variiert, während alle anderen Parameter konstant blieben. Dazu wurden Tabletten gleicher chemischer Zusammensetzung (Tabelle 11) mit einem Durchmesser von 10mm, einem Wölbungsradius von 15mm und einer Durchschnittsmasse von 340mg bei drei verschiedenen Zerstäubedrücken (0,5; 1,0 und 1,5 bar) mit der Lacksuspension (siehe Methodenteil „Herstellung der Lacksuspension“) überzogen.

Dabei wurden die Versuche mit unterschiedlichem Feststoffanteil (5%, 7,5% und 10%) der Auftragssuspension durchgeführt. Bisher wurden nur die Auswirkungen der Feuchtigkeit während der Standzeit der Tablettenkerne und diejenige die mit der Zuluft eingeführt, überprüft. Mit der Lacksuspension wird ein weiterer Beitrag dazu geleistet, dass die Kernoberfläche mit Feuchtigkeit in Berührung kommt. Daher wurde der Feststoffanteil der Auftragssuspension variiert, um den Einfluss auf die Lackmenge pro Kern einschätzen zu können. Die Versuche wurden mit zwei verschiedenen Coater-Geräten – BFC 5 und GC 750 – durchgeführt, da aufgrund der unterschiedlichen Luftführung (siehe Abbildung 20 / Abbildung 23) unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Feuchtigkeitsaufnahme und damit der Lackmenge pro Kern erwartet wurden. Der Einfluss der Standzeit wurde ausführlich in den vorhergehenden Versuchen analysiert und dient hier lediglich der Untermauerung der bisherigen Ergebnisse.

Tabelle 11: Chemische Zusammensetzung der verwendeten Tablettenkerne

	Ansatzmenge =125000,000Stk
Avicel	33750,000g
Milchzucker Tablettose	8500,000g
Magnesium- stearat	250,000g

Tabelle 12: Parametereinstellungen

¹⁷¹ Vgl. Tobiska, Dissertation: „Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5“, 2002, Seite 19

	Aufwärmen	Coaten	Abkühlen	Einheit
Zyklusdauer	15	900	10	min
Ablufttemperatur	40		25	°C
Zuluftmenge	160	160	160	nm ³ /h
Zulufttemperatur	65	65	25	°C
Trommeldrehzahl	5	16	5	1/min
Sprührate		8		g/min

4.2.6.2 Ergebnis

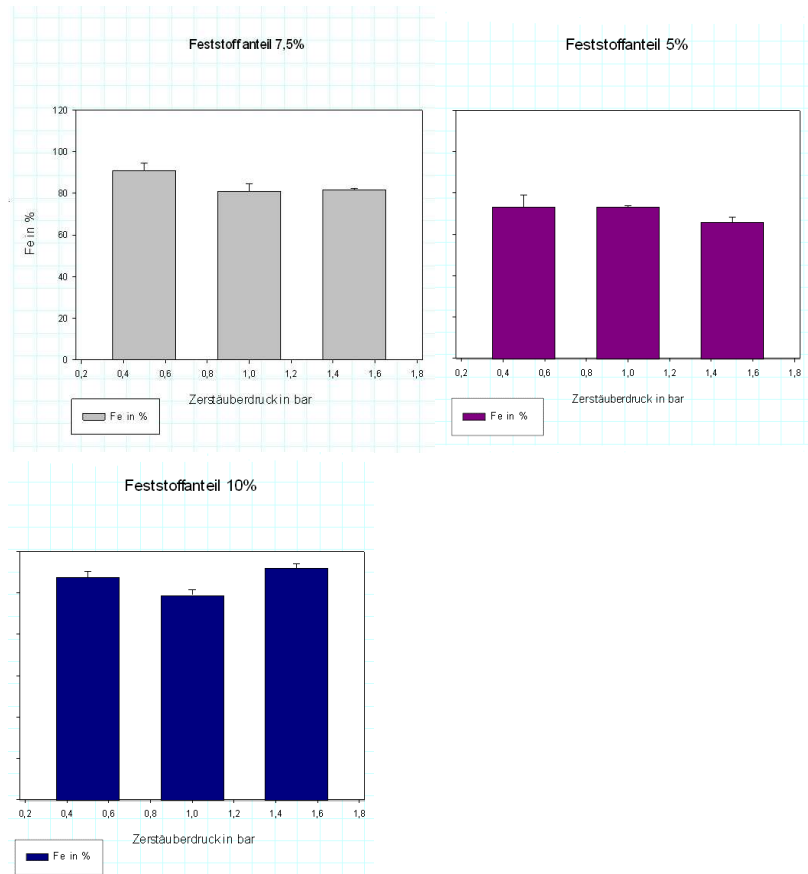


Abbildung 52: Graphische Darstellung der gemessenen Eisengehalte bei der Verwendung verschiedener Zerstäubendrucke und unter Berücksichtigung des Feststoffanteils der Lacksuspension. Standzeit der Tablettenkerne beträgt 24 Stunden. Der Coatingprozess wurde am BFC 5 durchgeführt.

Werden die Tablettenkerne einen Tag nach der Tablettierung lackiert, so fällt auf, dass der Eisengehalt, der repräsentativ für die Lackmenge pro Kern steht, nicht unter 70% liegt. Bei der Verwendung einer Lacksuspension mit einem Feststoffanteil von 10% werden dabei die höchsten Eisenwerte erzielt, die geringsten Werte sind bei einem Feststoffanteil von 5% festzustellen.

Vergleicht man die drei verschiedenen Zerstäubendrucke, so ist - unabhängig vom vorliegenden Feststoffanteil - eine Abnahme des Eisengehaltes mit zunehmendem Zerstäubendruck erkennbar. In Übereinstimmung mit diesem Zusammenhang steht die

Beobachtung, dass die geringste Verschmutzung des Innenraumes der Trommel bei einem Zerstäuberdruck von 0,5 bar im Vergleich zu den anderen beiden Drücken festzustellen ist. Die größte Verschmutzung der Schikanen ist bei 1,5 bar zu vermerken, da hierbei bedingt durch den höheren Druck, der Sprühstrahl das Tablettenbett durchdringt.

Die Erklärung für das bessere Ergebnis bei den Versuchen unter Einsatz geringerer Zerstäuberdrücke lässt sich darauf zurückführen, dass bei hohem Druck sehr kleine Tropfen entstehen, die zur Verdunstung während der Passage von der Düse zum Tablettenbett neigen und damit die Sprühtrocknung begünstigen, die mit einem geringeren Eisengehalt beziehungsweise einer geringeren Lackmenge verbunden ist.¹⁷²

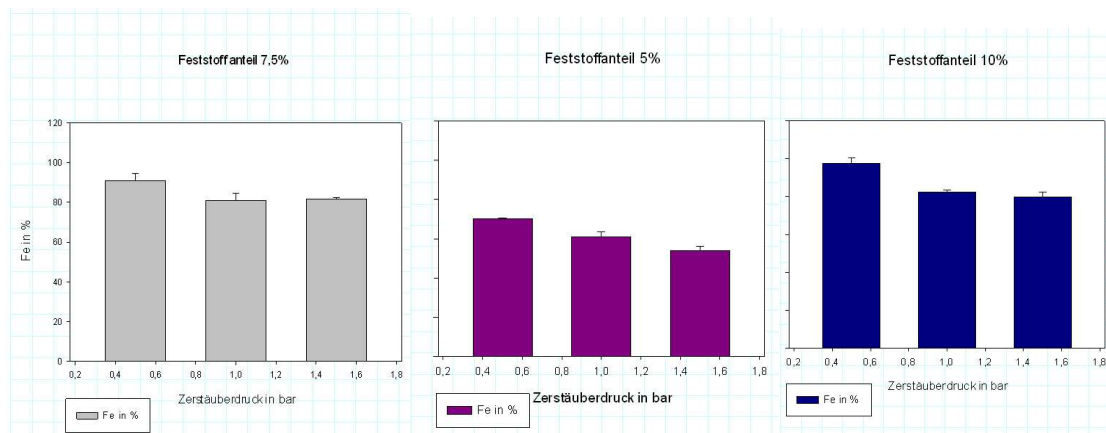


Abbildung 53: Graphische Darstellung der gemessenen Eisengehalte bei der Verwendung verschiedener Zerstäuberdrücke und unter Berücksichtigung des Feststoffanteils der Lacksuspension. Standzeit der Tablettenkerne beträgt 1 Woche. Der Coatingprozess wurde am BFC 5-Coater durchgeführt.

Wird die Lackierung eine Woche nach der Tablettierung durchgeführt, so ist eine Abnahme des Eisengehaltes im Unterschied zum vorhergehenden Ergebnis zu erkennen, wobei die Abnahme mit zunehmendem Zerstäuberdruck größer wird. Zudem ist diese Abnahme abhängig vom eingesetzten Feststoffanteil: am niedrigsten ist diese (zwischen 2-5%) bei einem Feststoffanteil von 7,5%, am höchsten (zwischen 10-22%) bei einer 10%-igen Lacksuspension.

¹⁷² Vgl. Tobiska, Dissertation: „Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5, 2002, Seite 27.

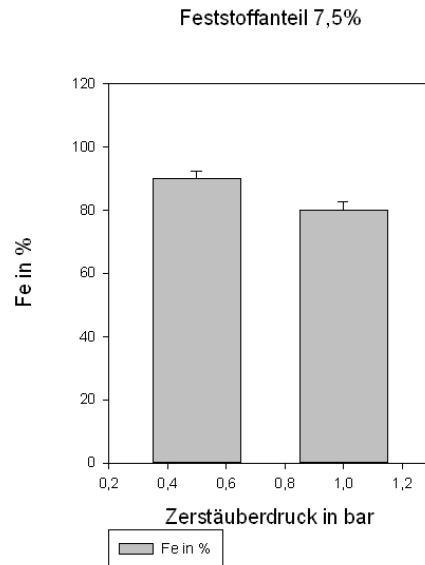


Abbildung 54: Graphische Darstellung der gemessenen Eisengehalte bei der Verwendung verschiedener Zerstäuberdrücke und unter Berücksichtigung des Feststoffanteils der Lacksuspension. Standzeit der Tablettenkerne beträgt 2 Wochen. Der Coatingprozess wurde am BFC 5-Coater durchgeführt.

Die Untersuchungen zur Standzeit haben gezeigt, dass nach einer gewissen Zeit Sättigung eintritt. Diese hängt wiederum von der chemischen Zusammensetzung der Kerne und der Größe der Schwankungen betreffend der relativen Feuchtigkeit der Luft ab (siehe Versuch „Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Lagerung der Tablettenkerne“).

Aus diesem Grund wurde - stellvertretend für die drei vorangegangenen Versuche - derselbe Versuch ein weiteres Mal durchgeführt. Dessen Durchführung erfolgte jedoch mit einer 7,5%-Auftragslacksuspension unter Verwendung von zwei verschiedenen Zerstäuberdrücken (0,5 und 1,0 bar) und mit Tablettenkernen, welche über zwei Wochen in einem geschlossenen, aber nicht luftdicht verpackten Zustand gelagert wurden.

Der dabei gemessene Eisengehalt entspricht demjenigen, der bei jenen Tabletten festgestellt wurde, die eine Woche nach der Tablettierung lackiert wurden. Somit stimmt dieses Ergebnis mit demjenigen überein, welches bei der Untersuchung der Auswirkungen der Standzeit auf die Feuchtigkeitsaufnahme beobachtet wurde.

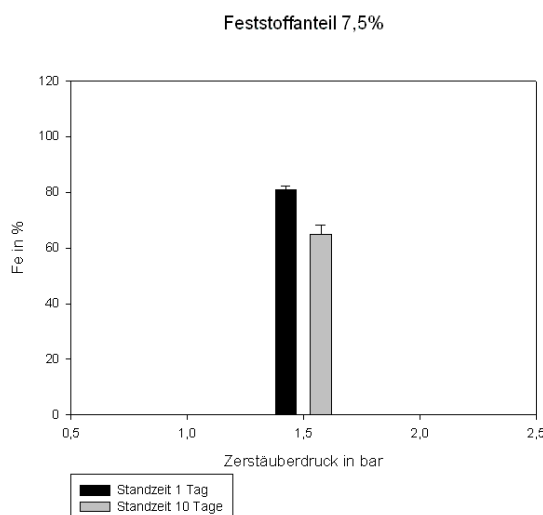


Abbildung 55: Graphische Darstellung des gemessenen Eisengehalts unter Berücksichtigung verschiedener Standzeiten der Tablettenkerne (1 Tag / 10 Tage) und der Anwendung eines Zerstäuberdrucks von 1,5 bar. Der Coatingprozess wurde am GC 750-Coater durchgeführt.

Tabelle 13: Parametereinstellungen

	Aufwärmen	Coaten	Abkühlen	Einheit
Zyklusdauer	15	900	10	min
Ablufttemperatur	40		25	°C
Zuluftmenge	160	160	160	nm ³ /h
Zulufttemperatur	65	65	25	°C
Trommeldrehzahl	5	16	5	1/min
Sprührate		8		g/min

In Ergänzung zu den Ergebnissen die am BFC 5-Coater erzielt wurden, gibt die Abbildung 55 den Versuch mit Tabletten gleicher geometrischer Abmaße unter Verwendung der 7,5%-igen Lacksuspension am GC 750-Coater wieder. Dargestellt wird jeweils der Gehalt an Eisen unter Berücksichtigung verschiedener Standzeiten der Tablettenkerne (1Tag/ 10Tage) und der Verwendung eines Zerstäuberdrucks von 1,5 bar. Ein Vergleich mit den Ergebnissen am BFC 5 unter Berücksichtigung der gleichen Standzeiten und dem gleichem Feststoffanteil zeigt, dass durch das Coating einen Tag nach der Tablettierung am BFC 5 ein um 0,7% höherer Eisengehalt erreicht wird, als dies beim GC 750 der Fall ist.

Beträgt die Standzeit hingegen 10 Tage, so ist ein deutlicher Unterschied zu jenem Eisengehalt festzustellen, der bei einer Standzeit von einem Tag gemessen werden konnte. Während dieser Unterschied beim BFC 5 5% ausmacht, beträgt dieser beim GC 750 17,1%. Insgesamt betrachtet ist der Eisengehalt, der nach einer Standzeit von zehn Tagen am GC 750 erzielt wurde, deutlich geringer als derjenige, der nach einer Woche am BFC 5 gemessen wurde. Diese Tatsache verdeutlicht, dass sich die unterschiedliche Luftführung (siehe Abbildung 20 / Abbildung 23) und die damit verbundene langsamere

Trocknung beim GC 750 nur gering auf den Eisengehalt auswirken, wenn die Tablettenkerne einen Tag nach der Tablettierung lackiert werden, Im Gegensatz dazu ist jedoch ein stärkere Abnahme des Eisengehalts am GC 750 zu erwarten, wenn die Standzeit zunimmt.

Mit diesen Versuchen konnte somit bewiesen werden, dass der Zerstäuberdruck, sowie der Feststoffanteil der Lacksuspension, einen wesentlichen Einfluss auf die Lackmenge pro Kern, die über den Eisengehalt berechnet wurde, haben. Des Weiteren muss darauf geachtet werden, dass die Standzeit der Tablettenkerne möglichst kurz gehalten wird (Standzeit < 7 Tage), besonders für das Coating am GC 750 ist das Einhalten dieser Zeitspanne von großer Relevanz. Zieht man alle Ergebnisse dieser Coatingversuche in Betracht, so erweist sich die Differenz zwischen Ist – und Sollmenge an Lack pro Kern als geringer, wenn die Kerne direkt nach der Tablettierung bei einem Zerstäuberdruck von 0,5 bar und einer Lacksuspension mit 10% Feststoffanteil lackiert werden. Die Erhöhung des Feststoffanteils bewirkt zum Einen einen höheren Eisengehalt und zum Anderen eine Beschleunigung des Coating-Prozesses, wodurch sowohl Zeit als auch Personalkosten eingespart werden können.

5 Zusammenfassung

Das Coating stellt das derzeit häufigste Verfahren zur Herstellung von Lacküberzügen auf Tablettenoberflächen dar. In den meisten Fällen dienen Filmüberzüge der optischen Veränderung der Tablettenerscheinung. Des Weiteren dienen Filmüberzüge zur Modifizierung der Wirkstofffreisetzung, zur Überdeckung des unangenehmen Geschmacks sowie zum Schutz des Kerns vor äußeren Einflüssen.¹⁷³ Schließlich kann der Überzug der Einbettung eines zweiten Wirkstoffes dienen, um diesen von einem anderen mit ihm inkompatiblen Arzneistoff im Kern zu schützen. Im Rahmen dieser Arbeit hatten die untersuchten Lacküberzüge lediglich die Funktion zur optischen Verbesserung beizutragen.

Durch die Einführung technisch verbesserter Coatinganlagen entstand der Wunsch den Lackierprozess soweit zu optimieren, dass die Coating-Effizienz gesteigert wird und gleichzeitig unter Beibehaltung der geforderten Qualität, Zeit - und Personalkosten gespart werden können. Dieses kann nur dann gewährleistet werden, wenn die Prozessparameter im Hinblick auf die zu lösende Problematik (Reduzierung des Sprühverlustes) aufeinander abgestimmt werden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag daher darin, durch die Klärung des Einflusses den die ausgewählten Prozessparameter haben, diese gezielt zu optimieren, um eine Reduzierung hinsichtlich des Sprühverlustes zu erzielen.

Besonderer Beachtung wird dem Sprühverlust in Publikationen wie dem „Detailed Analysis of Air Flow and Spray loss in a pharmaceutical Coating Process“¹⁷⁴ gewidmet. Während in dieser die Luftführung im Inneren des Coaters simuliert und der Einfluss verschiedener Sprühdüsenpositionen auf den Sprühverlust näher untersucht wurden, lag der Fokus der vorliegenden Arbeit zunächst darauf auf der Bildung der Massendifferenz zwischen Filmtablettenmasse und Kernmasse: Daraus wurde auf die Lackmenge pro Kern geschlossen um dadurch die Parametereinstellungen, die während des Lackierprozess vorlagen, in Relation zum Ausmaß des Sprühverhaltens setzen zu können.

Dazu wurde die retrospektive Datenanalyse anhand eines großen Datensatzes durchgeführt, wobei sowohl die Lackmenge pro Kern innerhalb gleicher Chargen verglichen wurde, als auch jene mit gleicher Materialnummer, aber unterschiedlicher Chargen. Diese Analyse zeigte, dass die an sich logische Differenzbildung zur

¹⁷³ Vgl. Tobiska, Dissertation: „Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5“, 2002, Seite 3.

¹⁷⁴ Vgl. Toschkoff et al., „Detailed Analysis of Air Flow and Spray Loss in a Pharmaceutical Coating Process“, 2011.

Bestimmung der Lackmenge pro Kern Ergebnisse lieferte, bei denen die Lackmenge hohen Schwankungen unterlag und die Abweichung der Istmenge von der Sollmenge groß war. Um eine Erklärung für diese Inter- und Intra- Schwankungen zu finden, wurde eine Hauptkomponentenanalyse mit einer großen Anzahl an Einflussgrößen durchgeführt, von welchen anzunehmen war, dass sie den Sprühvorgang und die Tablettenmasse beeinflussen. Die Analyse zeigte dabei, dass lediglich die nachstehenden Parameter, einen möglichen Einfluss auf die Massendifferenz zwischen Soll- und Istmenge haben:

Standzeit, Zeitdifferenz zwischen Ende der Lackierung und Erhebung der IPC-Filmtabletten-Daten, Feststoffanteil des Lacks, Porosität und Zerstäuberdruck.

Im Fokus der Untersuchung der Parameter „Standzeit“ und „Zeitdifferenz zwischen Ende der Lackierung und Erhebung der IPC-Filmtabletten-Daten“ stand dabei die Überprüfung der Auswirkung der relativen Luftfeuchtigkeit auf die Varianz der Massen. Der dabei festgestellten Relation zwischen dem Massenanstieg und dem Anstieg der relativen Feuchtigkeit schlossen sich zur näheren Charakterisierung dieses Zusammenhangs Versuche an, welche jene Zeitspanne untersuchten, in denen die Tabletten der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt sind. Diese Versuche zeigten, dass der Anstieg der Kernmasse – bedingt durch die Feuchtigkeitsaufnahme – sich stärker auswirkt, wenn die relative Luftfeuchtigkeit um mehr als 35% zum vorher vorherrschenden Wert zunimmt, als wenn der Feuchtigkeitsanstieg unter 35% liegt. Da der Versuch „Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Lagerung der Tablettenkerne“ unter Verwendung von Film- und Tablettenkernen, sowie unter Berücksichtigung verschiedener Hilfsstoffzusammensetzung der Kerne durchgeführt wurde, konnten zwei wichtige Erkenntnisse gewonnen werden:

Zum Einen ist die Feuchtigkeitsaufnahme hilfsstoffspezifisch. Dies bedeutet, dass bei Vorliegen von stark wasserbindenden Hilfsstoffen, sich bereits ein geringer Anstieg der relativen Luftfeuchtigkeit (unter 35%) auf die Kernmasse auswirkt.

Zum Anderen ist bei einem Vergleich der Auswirkung der Luftfeuchtigkeit auf die Kernmasse bzw. auf die Filmtabletten festzuhalten, dass trotz der Schutzfunktion, die die Lackschicht bei den Filmtabletten darstellt, eine Feuchtigkeitsaufnahme stattfindet. Diese Feuchtigkeitsaufnahme fällt – bei gleichem Luftfeuchtigkeitsanstieg – bei den Filmtabletten jedoch geringer aus, als bei den Tablettenkernen.

Durch den gegebenen Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf die Massen sind sowohl die Zeitspanne zwischen dem Ende der Lackierung und der Erhebung der IPC-Werte, als auch die Standzeit der Tablettenkerne auf 24 Stunden begrenzt. Die Kernmassen als

Bezugswert für die Berechnung der Lackmenge zu wählen ist aufgrund der gewonnenen Erkenntnis, dass eine Massenzunahme bereits durch die Kontaktaufnahme mit der Luftfeuchtigkeit zustande kommt, daher keine geeignete Methode, um Anhaltspunkte für den Ausmaß des Sprühverlustes zu bekommen. Aus diesem Grund wurde bei allen weiteren Versuchen die Lackmenge über den Eisengehalt, welcher sich in der Lackschicht befindet, mittels der Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt.

Nachdem belegt wurde, dass eine Feuchtigkeitsaufnahme bei den Tabletten- und Filmdabletten gegeben ist und zudem durch den Versuch „Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Heiz – und Abkühlvorgangs bei verschiedenen Geometrien“ die Abhängigkeit der zur Verfügung stehenden Oberflächengröße von der Oberflächenbeschaffenheit (Porosität) gezeigt werden konnte, wurden verschiedene Tablettengeometrien dem Lackierungsprozess unterzogen. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich bei Tabletten gleicher Geometrie, aber unterschiedlich großer Oberfläche, ein größerer Unterschied zwischen den Porositäten in einem höheren Eisengehalt-Unterschied äußert. Der Eisengehalt, der im Lack enthalten ist, wurde als Bezugsparameter gewählt, um Aussagen darüber treffen zu können, wie viel an Lack sich tatsächlich nach dem Coatingprozess auf den Tablettenkernen befindet. Für Tabletten verschiedener Geometrien gilt, dass der Eisengehalt mit zunehmender Porosität steigt. Dadurch wird deutlich, dass die Oberflächenbeschaffenheit mit der bereits festgestellten Feuchtigkeitsaufnahme zusammenhängt und damit beide Faktoren im Hinblick auf die Lackmenge relevant sind.

Nachdem der Einfluss der Luftfeuchtigkeit – während der Standzeit und des Heiz – und Abkühlphase im Coatingprozess – geklärt werden konnte, wurde der Sprühvorgang untersucht. Bei dieser Untersuchung lag im Vordergrund – unter Verwendung von zwei verschiedenen Coatergeräten (BFC 5 und GC 750) - den Zerstäuberdruck und den Feststoffanteil der Lacksuspension zu finden, welche die optimalen Ergebnisse hinsichtlich der Lackmenge pro Kern lieferten.

Der Verwendung verschiedener Coating-Geräte lag der Grundgedanke zugrunde, dass sich die Geräte hinsichtlich ihrer Luftführung, Anordnung der Sprühdüsen und unterschiedlicher Abmaße der Trommel unterscheiden und somit Bedarf einer individuellen Anpassung der Parameter, je nach verwendetem Gerät, bestand.

Bei der Untersuchung des Sprühvorgangs stellte sich heraus, dass beim Vorliegen eines Zerstäuberdrucks von 0,5 bar die höchste Menge an Eisen bestimmt werden konnte und die geringste Trommelverschmutzung zu verzeichnen war. Bezogen auf den Feststoffanteil konnten die besten Ergebnisse bei der Verwendung einer 10%-igen

Lacksuspension erzielt werden. Mit diesen genannten Parametereinstellungen kann jedoch nur dann die gewünschte Solllackmenge pro Kern erreicht werden, wenn zusätzlich die in vorigen Versuchen analysierte Standzeit der Kerne von nicht länger als 24 Stunden berücksichtigt wird. Ein Vergleich zwischen den beiden Coater-Geräten zeigte, dass bei gleicher Standzeit und unter Verwendung des gleichen Feststoffanteils beim BFC 5 ein um 0,7% höherer Eisengehalt erreicht werden kann als beim GC 750. Eine Zunahme der Standzeit wirkt sich jedoch auf die Tabletten, die am GC 750 lackiert wurden, stärker aus (in Form einer stärkeren Abnahme des Eisengehalts), als bei jenen die am BFC 5 lackiert wurden.

Aufgrund der in der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse kann also gesagt werden, dass der Einsatz einer Lacksuspension mit 10%igem Feststoffanteil und eines Zerstäuberdrucks von 0,5 bar, sowie die Einhaltung von kurzen Standzeiten eine Annäherung der Ist- an die Soll-Lackmenge bewirkt. Ebenfalls wird dadurch der Sprühverlust reduziert und es können damit Zeit – und Personalkosten eingespart werden.

Einen weiteren Beitrag zur besseren Anpassung der Lackmenge pro Kern kann dadurch geliefert werden, wenn die Berechnung der Auftragssuspensionsmenge nicht nur über den Mittelwert der Kernmassen, sondern zusätzlich über die Oberfläche erfolgt. Denn die retrospektive Datenanalyse hat gezeigt, dass aufgrund der Wechselwirkungen des Kerns mit der Luftfeuchtigkeit, die Masse Schwankungen unterliegt, während die Oberflächengröße konstant bleibt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die beste Anpassung der Istlackmenge an die Solllackmenge pro Kern mit einem gleichzeitig geringen Sprühverlust, dadurch erreicht werden kann, dass die Zeitspanne, in der die Tablettenkerne der relativen Luftfeuchtigkeit ausgesetzt sind, nicht länger als 24 Stunden beträgt. Im Rahmen der Arbeit konnte des Weiteren festgestellt werden, dass der höchste Eisengehalt pro Kern nur dann gemessen werden kann, wenn beim Sprühvorgang darauf geachtet wird, einen geringen Zerstäuberdruck (0,5bar) sowie einen hohen Feststoffanteil (10%) der Lacksuspension zu verwenden.

Somit stellen die Luftfeuchtigkeit, der Zerstäuberdruck und der Feststoffanteil die wesentlichen Parameter dar, die im Hinblick auf die Reduktion des Sprühverlustes berücksichtigt werden müssen.

6 Summary

Presently, film-coating represents the most common method for applying lacquer coatings on tablet surfaces. In most cases film coatings serve as an optical modification of the tablets' appearance. Also film coatings conduce to active agent release modification, to cover the unpleasant taste and further protect the core from external influences.¹⁷⁵ Furthermore the coating serves as an embedment of a second active agent, in order to protect it from other incompatible drugs in the core. Within this diploma thesis the examined lacquer tarnishes solely enhanced an optical advancement.

Due to technically improved coating systems, a desire for the optimization of the varnish process emerged. In addition, the efficiency of coating was to be enhanced by maintaining the required quality, as well as saving time and labour costs.

However, this only can be achieved by optimizing the process parameters with the aim to reducing spray loss. Thus this thesis focused on the clarification of the selected process parameters' influence, as well as on their optimization in order to reduce the spray loss.

A special attention on the spray loss is paid in publications as 'Detailed Analysis of Air Flow and Spray loss in a pharmaceutical Coating Process'¹⁷⁶. While in this publication the air flow pattern in the coater drum is being simulated, and the influence of various spray nozzle positions is being analysed, this thesis primarily focuses on the formation of the mass difference between the film-coated tablets' mass and the core mass: This allows inferring the mass of lacquer per core as to compare the parameter's calibration to the degree of the spray behaviour.

Therefore a retrospective data analysis with a large dataset was conducted, comparing the amount of lacquer per core inside identical lots, as well as the one with equal material number, but different lots.

The analysis showed that the simple difference calculation between film-tablet and core for the determination of the amount of lacquer per core delivers results with a highly various amount of varnish. Besides it led to irregularities of the actual- and the target quantity.

In order to find an explanation for the inter- and intra variability mentioned above, a principal component analysis was conducted. This analysis was carried out with a high

¹⁷⁵ Vgl. Tobiska, Dissertation: „Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5“, 2002, Seite 3.

¹⁷⁶ Vgl. Toschkoff et al., "Detailed Analysis of Air Flow and Spray Loss in a Pharmaceutical Coating Process", 2011.

amount of variables, which were assumed to influence the spraying process and the tablet's mass.

Moreover, the analysis indicated that only the following parameters are potentially influencing the mass difference between the actual and the target quantity: Operational time, time difference between the end of film-coating and collection of the IPC-film tablet-data, solid content of lacquer, porosity as well as atomisation pressure.

The analysis of the parameters „operational time” and “time difference between the end of film-coating and collection of the IPC-film tablet-data” was focusing on examining on the humidity's influence on the mass' variance.

The observed relation between the mass increase and the increase of the humidity resulted in additional tests.

The tests showed that, due to the moisture absorption, an increase of the core mass had a greater effect when humidity was beyond 35%. Within the test “Influence of humidity during tablet core storage”, which had been conducted by using film and tablet cores and in consideration of the various excipients' configuration, it could be shown that humidity absorption is specific to excipients. Given hydrophilic excipients, a slight increase of humidity (under 35%) can already have an influence on the core mass.

Moreover, the comparison of the humidity's impact on the core mass and the film tablets showed that despite the protective function of the film tablet's lacquer coat, humidity absorption can be observed. However, the humidity absorption of film tablets turns out to be lower than the one of the tablet cores.

Due to the given humidity's influence on the mass, the time interval between the end of the film-coating process as well as the collection of IPC-data and the tablet core's durability should be limited with 24hours.

Yet it is not preferable choosing the core's mass as a fiducial value for the lacquer mass' calculation in order to attain a reference point for the degree of spray loss. The reason for this is the finding a mass increase can already be observed when humidity exposure comes about.

Consequently, an atomic absorption spectrometry analysis was implemented for the subsequent tests to define the lacquer amount by iron content.

Different tablet geometries were film-coated after having proven the following: On the one hand the test “the humidity's influence during the heating- and cooling process of different geometries” showed that the surface impact on the coating result is dependent on porosity. On the other hand humidity absorption of tablets was proven.

Also it was confirmed that tablets with equal geometry, but different surface present showed a higher diversity of their coating amount, when having a greater degree of porosity. Thus both lacquer mass factors – surface condition and absorption of humidity – are relevant regarding coating.

After having examined the influence of humidity – both during the stability time and the heating- and cooling phase of the coating process- an inspection of the spray process followed.

The purpose of this examination was to find the optimal result regarding the core lacquer amount. Therefore two different coating devices were used in order to find the required atomisation pressure and solid content of the lacquer suspension.

The usage of two different devices was necessary due to their different air flow pattern, their spray nozzle's adjustment and their different drum dimensions. Consequently an individual adjustment of each parameter was requested, depending on the particular device used.

The examination showed that an atomisation pressure of 0,5 bar results in the highest coating amount as well as in the lowest drum contamination. With regard to the solid content, the best result showed up when using a lacquer suspension of 10%. The required target quantity per core can only be achieved when applying the recommended operational time of at most 24 hours for the core.

Furthermore the comparison of both coater devices showed, that with the BFC 5 the amount of coating applied is 0,7% higher than with the GC 750, considering an comparable operational time and the use of an equal amount of solid content of both devices.

Nevertheless it was observed that - in terms of a higher loss of the coating amount - a durability extension has a stronger impact on the tablets coated in the GC 750 than the ones of the BFC 5.

Due to the findings it can be concluded that the usage of a lacquer suspension with an solid content of 10% and a atomisation pressure of 0,5 bar, as well as the adherence of a short operational time results in an approximation to the actual- and the target quantity. Besides a spray loss reduction can be achieved, leading to savings of time and labour costs.

Another possibility of adjusting the amount of coating per core, would be not only to calculate the amount of contract suspension with the core mass' mean value, but also by taking the surface in account. This is applicable due to the retrospective data analysis

which has shown that the core's interaction with humidity, leads to a variation of the mass, while the surface is persistent.

A consolidated view of all these factors indicates that the optimal adjustment of the actual quantity per core, with a simultaneously low spray loss, can be achieved by keeping the period of time, during which the tablet cores are exposed to the relative humidity, below 24 hours.

Beside this, the thesis assessed that the highest coating amount per core can only be measured when using an atomisation pressure of 0,5 bar and a solid content of the coating suspension of about 10%.

Hence, the parameters humidity, atomisation pressure and solid content, constitute the most relevant determinants regarding the reduction of spray loss.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Um eine waagerechte Achse rotierende Kessel, Pellegrini-Gerät (Bauer et al, 1988)	8
Abbildung 2: Konventioneller Dragierkessel (Herbert A.Lieberman et al, 1990).....	8
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Tauchrohrgerätes (Bauer et al, 1988)	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Tauchschwertes a) Das Tauchschwert wird analog wie das Tauchrohr in das zu umhüllende Gut eingetaucht. b) Rapid Coater GTS-H (Bauer et al, 1988).....	10
Abbildung 5: Accela-Cota®- Verfahren (Bauer et al, 1988)	11
Abbildung 6: Driacoater-Verfahren (Bauer et al, 1988).....	11
Abbildung 7: Hi-Coater- Verfahren	12
Abbildung 8: Flugschicht- oder Luftgleitschichtüberzugsgeräte a) Bei diesem Gerät hat der Siebboden unter dem zentralen Führungszylinder innen mehr und größere Perforationen. Das zu überziehende Gut wird deshalb durch den Führungszylinder nach oben getragen und im Gleichstrom besprüht. Nach der Entspannung fließt es außerhalb vom Führungszylinder zurück (Wurster- Verfahren). b) Moderner Kugelcoater (Turbojet), mit homogenem Gutfluss, A= Zuluft, B= Abluft, C= Sprühdüsen im Lamellenboden, D= Zirkulierendes Fließbett, E= Innenkegel-Abluftfilter, der sich durch alternierende, pulsierende Gegenluftströmung selbst reinigen kann, F= Befüllungs- und Entleerungsstutzen (Hüttlin). (Bauer et al, 2002)	13
Abbildung 9: Strukturformel der Hydroxypropylmethylcellulose	15
Abbildung 10: Dreidimensionale Darstellung des Eisenoxidgerüsts	15
Abbildung 11: Dreidimensionale Darstellung des Titandioxidgerüsts.....	15
Abbildung 12: Trommelcoater BFC 5	16
Abbildung 13: Trommelinnenraum (mit Schikanen) des BFC 5-Coater	17
Abbildung 14: Düsenstock+ Zweistoffdüse.....	18
Abbildung 15: Düsenstock+ 2 Zweistoffdüsen.....	18
Abbildung 16: Verstellbarkeit des Abstands vom Düsenstock zum Kernbett unter der Zuhilfenahme der Skalierung.....	19
Abbildung 17: Graphische Veranschaulichung der Verstellbarkeit des Düsenstocks zum Kernbett	19

Abbildung 18: Graphische Veranschaulichung der Verstellbarkeit des Winkels zwischen Düse und Tablettenbett	20
Abbildung 19: Eintauchtiefe des Düsenstocks	20
Abbildung 20: Luftstromführung im Trommelinnenraum des BFC 5 –Coater (Herbert A.Lieberman et al, 1990)	20
Abbildung 21: Trommelcoater GC 750	21
Abbildung 22: Zweistoffdüsen	22
Abbildung 23: Luftstromführung im Trommelinnenraum des GC 750 Coater (Herbert A.Lieberman et al, 1990)	22
Abbildung 24: Aufbau einer Zweistoffdüse für Filmcoating-Anwendungen (Gerd Kutz und Armin Wolff, 2007).....	25
Abbildung 25: Sprühbild einer Coatingdüse ohne Formierluft (links) und mit Formierluft (rechts) (Gerd Kutz und Armin Wolff, 2007)	26
Abbildung 26: Prozess der Filmentstehung (Herbert A. Lieberman et al., 1990, modifiziert).....	28
Abbildung 27: Zweistoffdüse ohne (links) und mit (rechts) Anti-Bearding-Cap.....	29
Abbildung 28: Darstellung der psychologischen Wirkung einzelner Farben (Mont Kumpugdee-Vollrath und Jens-Peter Krause, 2011, modifiziert).....	35
Abbildung 29: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Farbe und dem Einsatzgebiet des Arzneimittels	35
Abbildung 30: Schematische Darstellung der Vorgehensweise einer retrospektiven Datenanalyse in Anlehnung an http://de.wikipedia.org/wiki/Empirie).....	37
Abbildung 31: Datenmatrix für die Hauptkomponentenanalyse (Waltraud Kessler,2006)	38
Abbildung 32: Abweichung der Istmenge von der Sollmenge bei der Betrachtung einer Charge(AN002, Materialnummer 80969067).	53
Abbildung 33: Graphische Darstellung des Ergebnisses der Hauptkomponentenanalyse	56
Abbildung 34: Graphische Darstellung der Tablettengewichte in Verbindung mit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit. Messwert 1: Massenmittelwert der Tablettenkerne während der Tablettierung, Messwert 2: Massenmittelwert der Tablettenkerne vor dem Coating, Messwert 3: Massenmittelwert der Filmtabletten während der In Process-Control	59

Abbildung 35: Versuchsmatrix.....	59
Abbildung 36: Graphische Darstellung der Gewichtsveränderungen der Tablettenkerne einen Tag nach der Tablettierung unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: offen gelagerte Tablettenkerne im Raum (oben) und im Trockenschrank gelagerte Tablettenkerne (unten)	60
Abbildung 37: Graphische Darstellung der Gewichtsveränderungen der Filmdabletten einen Tag nach der Lackierung unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: offen gelagerte Filmdabletten im Raum (oben) und im Trockenschrank gelagerte Filmdabletten (unten).....	62
Abbildung 38: Graphische Darstellung der Tablettenkernmassen (Materialnummer: 82220659) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: Tablettenkerne geschlossen gelagert (oben) und Tablettenkerne offen gelagert (unten)	65
Abbildung 39: Graphische Darstellung der Filmdablettenmassen (Materialnummer: 82220659) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: Filmdabletten offen gelagert (oben) und Filmdabletten geschlossen gelagert (unten)	68
Abbildung 40: Graphische Darstellung der Tablettenkernmassen (Materialnummer: 82220640) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: Tablettenkerne geschlossen gelagert (oben) und Tablettenkerne offen gelagert (unten)	69
Abbildung 41: Graphische Darstellung der Filmdablettenmassen (Materialnummer: 82220640) in Abhängigkeit der vorherrschenden relativen Luftfeuchtigkeit unter Berücksichtigung verschiedener Lagerungsbedingungen: Filmdabletten geschlossen gelagert (oben) und Filmdabletten offen gelagert (unten)	71
Abbildung 42: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der Massendifferenz zwischen Massenmittelwerten der Filmdabletten und Massenmittelwerten der Tablettenkerne von der Oberfläche unter Berücksichtigung der Zeit.....	74
Abbildung 43: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (12x6 WR 5+2)	76
Abbildung 44: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (14.7x 7 WR 4)	76

Abbildung 45: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (7 WR 12)	77
Abbildung 46: Auswirkungen der 10-minütigen Heizphase nach dem Befüllen und dem Heiz- und Abkühlprozesses (der sich der Lackierung anschließt) auf die Masse der Tablettenkerne (10 WR 15)	78
Abbildung 47: Überblick über die Massenabnahme der verschiedenen Tablettengeometrien.....	78
Abbildung 48: oben: Graphische Darstellung des gemessenen Eisengehalts [%] bei verschiedenen Tablettengeometrien nach der Lackierung und den dazugehörigen Werten für die Porosität. Unten: Charakterisierung der sechs untersuchten Tablettengeometrien.....	81
Abbildung 50: Graphische Darstellung der gemessenen Eisengehalte bei der Verwendung verschiedener Zerstäuberdrucke und unter Berücksichtigung des Feststoffanteils der Lacksuspension. Standzeit der Tablettenkerne beträgt 24 Stunden. Der Coatingprozess wurde am BFC 5 durchgeführt.....	85
Abbildung 50: Graphische Darstellung der gemessenen Eisengehalte bei der Verwendung verschiedener Zerstäuberdrucke und unter Berücksichtigung des Feststoffanteils der Lacksuspension. Standzeit der Tablettenkerne beträgt 1 Woche. Der Coatingprozess wurde am BFC 5-Coater durchgeführt.....	86
Abbildung 52: Graphische Darstellung der gemessenen Eisengehalte bei der Verwendung verschiedener Zerstäuberdrucke und unter Berücksichtigung des Feststoffanteils der Lacksuspension. Standzeit der Tablettenkerne beträgt 2 Wochen. Der Coatingprozess wurde am BFC 5-Coater durchgeführt.	87
Abbildung 53: Graphische Darstellung des gemessenen Eisengehalts unter Berücksichtigung verschiedener Standzeiten der Tablettenkerne (1 Tag / 10 Tage) und der Anwendung eines Zerstäuberdrucks von 1,5 bar. Der Coatingprozess wurde am GC 750-Coater durchgeführt.	88

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lackzusammensetzung	48
Tabelle 2: Parameter, die der Überprüfung der erreichten Lackmenge pro Kern dienen	51
Tabelle 3: Übersicht über die aufgenommenen Parameter zur Hauptkomponentenanalyse	55
Tabelle 4: Erweiterung der Tabelle 2 zur Klärung der Lackmengen-Schwankungen	58
Tabelle 5: Die Hilfsstoffe der hergestellten Tablettenkerne.....	63
Tabelle 6: Härtewertmessungen der beiden untersuchten Chargen: 82220640 (oben) und 82220659 (unten) zu verschiedenen Prozesszeiten (während der Tablettierung und 3 Stunden nach der Tablettierung am Sotax).....	67
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse des Versuches“ Einfluss der Luftfeuchtigkeit während der Lagerung der Tablettenkerne“: Charge 82220640 (oben) und Charge 82220659 (unten)	71
Tabelle 8: Hilfsstoffzusammensetzung der verwendeten Tablettenkerne	80
Tabelle 9: Die gewählten Parametereinstellungen am GC 750- Coater	80
Tabelle 10: Tabelle zur Abschätzung der Oberflächenberechnung.....	82
Tabelle 11: Chemische Zusammensetzung der verwendeten Tablettenkerne	84
Tabelle 12: Parametereinstellungen	84
Tabelle 13: Parametereinstellungen	88

9 Literaturverzeichnis

Bauer, Kurt H./Frömming, Karl-Heinz/Führer, Claus (Pharmazeutische Technologie, 1997): 4.Auflage, Stuttgart 1997.

Bauer, Kurt H./Frömming, Karl-Heinz/Führer, Claus (Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 2002): 7. Auflage, Stuttgart 2002.

Bauer, Kurt H./Lehmann, Klaus/Osterwald, Hermann P./Rothgang, Gerhart (Überzogene Arzneiformen, 1988): Überzogene Arzneiformen: Grundlagen, Herstellungstechnologien, biopharmazeutische Aspekte, Prüfungsmethoden und Rohstoffe, Stuttgart 1988.

Böker, Fred (Hauptkomponentenanalyse, 2010): Analyse mehrdimensionaler Daten – Kapitel 4 Hauptkomponentenanalyse, Göttingen 2010, S. 34-67.

Dressman, Jennifer B. (Grundlagen der Arzneiformenlehre- Tablette, 2005):
www.pharmazie.uni-frankfurt.de/PharmTech/downloads.../x_Tabletten.ppt,
abgerufen am 3.Oktober 2011.

Freireich, Ben/Ketterhagen, William R./Wassgren, Carl (Intra-tablet coating variability for several pharmaceutical tablet shapes, 2011): in: Chemical Engineering Science, Elsevier B.V. 2011, DOI 10.1016/j.ces.2011.02.052, S. 2535-2544.

Gazanniga, Andrea/Vecchio, Carlo (Coating of pharmaceutical solid-dosage forms, 2011): www.scribd.com/doc/57167653/Tablet-Coating, abgerufen am 11.November 2011.

Henan Tiansheng Chemical Industry Co.,Ltd. (HPMC, 2006):
Hydroxypropylmethylcellulose, <http://www.tschem.com.cn/images/image00s6.jpg>,
abgerufen am: 03. November 2011.

Hoffmann, Thorsten (Atomabsorptionsspektrometrie, 2007): Quantitative Anorganische Analyse – Atomabsorptionsspektrometrie, Mainz 2007, S. 120-175.

Jeckel, Philippa Stephanie (Tablettenparameter, 2008): Bestimmung wesentlicher Tablettenparameter mit Hilfe der Nahinfrarot-Spektroskopie, Dissertation, Bonn 2008.

Kandela, Bhoja/Sheorey, Uday/Banerjee, Asish/Bellare, Jayesh (Study of tablet-coating parameters for a pan coater through video imaging and Monte Carlo simulation, 2010): in: Powder Technology, Elsevier B.V. 2010, DOI 10.1016/j.powtec.2010.07.024, S. 103-112.

Kessler, Waltraud (Multivariate Datenanalyse, 2006): Multivariate Datenanalyse mit dem Programm The Unscrambler, Berlin 2011.

Ketterhagen, William R. (Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM, 2011): in: International Journal of Pharmaceutics, Elsevier B.V. 2011, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.045, S. 137-149.

Kumpugdee-Vollrath, Mont/Krause, Jens-Peter (Easy Coating, 2011): Easy Coating-Grundlagen und Trends beim Coating pharmazeutischer Produkte, 1.Auflage, Wiesbaden 2011.

Kutz, Gerd/Wolff, Armin (Pharmazeutische Produkte und Verfahren, 2007): Weinheim 2007.

Lieberman, Herbert A./Lachman, Leon/Schwartz, Joseph B. (Pharmaceutical Dosage Forms, 1990): Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets Volume 3, second Edition, revised and expanded, New York 1990.

Müller, Ronny (Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater, 2006): Dissertation, Düsseldorf 2006.

Müller, Ronny/Kleinebudde, Peter (Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale-up, 2006): in: Powder Technology, Elsevier B.V., 2006, DOI 10.1016/j.powtec.2006.11.016, S. 51-58.

Müller, Ronny/Kleinebudde, Peter (Comparison Study of Laboratory and Production Spray Guns in Film Coating: Effect of Pattern Air and Nozzle Diameter, 2006): in: Pharmaceutical Development and Technology 2006, DOI 10.1080/10837450600770205, S. 425-433.

Müller, Ronny/Kleinebudde, Peter (Comparison of Laboratory and Production Coating Spray Gun with respect to scale-up, 2007): in: American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech 2007, DOI 10.1208/pt0801003, S. 21-31.

Page, Susanne/Baumann, Karl-Heinrich/Kleinebudde, Peter (Mathematical Modeling of an Aqueous Film Coating Process in a Bohle Lab-Coater, Part 1: Development of the Model, 2006): in: American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech 2006, DOI 10.1208/pt070242, S. 79-86.

Pandey, Preetanshu/Turton, Richard (Movement of different –shaped Particles in a Pan-Coating Device using novel Video-Imaging Techniques, 2005): in: American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech 2005, DOI 10.1208/pt060234, S. 237-244.

Pharmxpert (Hi-Coater): <http://www.pharmxpert.co.kr/image/Hi-coater.gif> abgerufen am: 03. November 2011.

Raith, W. (Festkörper, 1992): in: Lehrbuch der Experimentalphysik, Bergmann Schäfer (Hrsg.), Berlin 1992. S. 1-30.

Ritschel, Wolfgang A./Bauer-Brandl, Annette (Die Tablette, 2002): Die Tablette Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, Band 7, 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Aulendorf 2002.

Ruotsalainen, Mirja (Studies on Aqueous film Coating of Tablets performed in a Side-Vented Pan Coater, 2003): Dissertation, Helsinki 2003.

Röhm Pharma Polymers Degussa (Polymethacrylate für pharmazeutische Anwendungen, 2003): Röhm GmbH & Co.KG, Darmstadt, 2003

Schlick Atomizing Technologies (Anti-Bearding-Technik, 2001): Düsen-Schlick GmbH (Hrsg.), Coburg 2001, S. 1-8.

Siegemund, Jan (Hauptkomponentenanalyse, 2003): Hauptkomponentenanalyse – Principal Component Analysis, Bonn 2003, S. 1-19.

Suzzi, Daniele/Radl, Stefan/Khinast, Johannes G. (Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality, 2010): in: Chemical Engineering Science, Elsevier B.V. 2010, DOI 10.1016/j.ces.2010.07.007, S. 5699-5715.

Tobiska, Susanne (Untersuchung und Modellierung von Coatingprozessen am Bohle Laborcoater BLC 5, 2002): Dissertation, Halle 2002.

Tobiska, Susanne/Kleinebudde Peter (Coating Uniformity: Influence of Atomizing Air Pressure, 2003): in: Pharmaceutical Development and Technology 2003, DOI: 10.1081/PDT-120017522, S. 39-46.

Toschkoff, Gregor/Suzzi, Daniele/Tritthart, Walter/Reiter, Franz/Schlingmann, Merten/Khinast, Johannes G. (Detailed Analysis of Air Flow and Spray Loss in a Pharmaceutical Coating Process, 2011): in: American Institute of Chemical Engineers AIChE Journal 2011, DOI 10.1002/aic.12681, S. 399-411.

Voigt, Rudolf (Pharmazeutische Technologie, 1993): Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, 7. überarbeitete Auflage, Berlin 1993.

Welz, Bernhard/Sperling, Michael (Atomabsorptionsspektrometrie, 1997): 4. neu bearbeitete Auflage, Weinheim 1997.

Wikipedia (Eisen-III-Oxid): [http://de.wikipedia.org/wiki/Eisen\(3\)-oxid](http://de.wikipedia.org/wiki/Eisen(3)-oxid), abgerufen am: 03. November 2011.

10 Curriculum Vitae

Angaben zur Person

Nachname/Vorname:	Grünstein Elisabeth
Adresse:	Nibelungengasse 8/9a, 1010 Wien
Telefon:	0660 2165960
e-mail:	2elisabeth@web.de
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Geburtsdatum:	16.08.1987
Familienstand:	ledig

Schulausbildung

1994-1998:	Aloysiusschule(Grundschule) in Marl (Deutschland)
1998-2006:	Joseph-König-Gymnasium in Haltern am See(Deutschland) bis zur 12.Schulstufe
2006-2007	Lise-Meitner Gymnasium in Wien mit Matura –(Abitur)Abschluss
seit 1.10. 2007	Diplomstudium Pharmazie an der Universität Wien
1.7.-31.12.2011	Diplomandin bei Bayer AG in Berlin, Thema der Diplomarbeit: „Untersuchungen zu Sprühverlusten bei der Filmlackierung von pharmazeutischen Gütern und Verfahren zu deren Reduzierung“

Persönliche Fähigkeiten und Kompetenzen

Muttersprache:	Deutsch
Sonstige Sprachen:	Englisch, Französisch und Russisch
EDV-Kenntnisse	Grundkenntnisse in Word, Excel, Powerpoint,

Berufserfahrung

- 2004: | Dreiwöchiges Pflegepraktikum im Sixtus Hospital in Haltern am See
- 2005: | Einmonatiges Pflegepraktikum im Sixtus Hospital in Haltern am See
- 2006: | Einmonatiges Praktikum in der Ordination und im Notdienst bei Herrn
Dr. Doblinger in Wien
- 2009: | Einmonatiges Praktikum in der Apotheke „Zur guten Hoffnung“ in Wien
- 2010: | Zweimonatiges Praktikum bei Bayer Schering Pharma AG

Ergänzungen

- 2006: | Abschluss des Medical English Kurses in Wien
- 2009: | Teilnahme an der Weiter- und Fortbildung für Pharmaziestudenten
„Pharmaworkshop“ in Greifswald