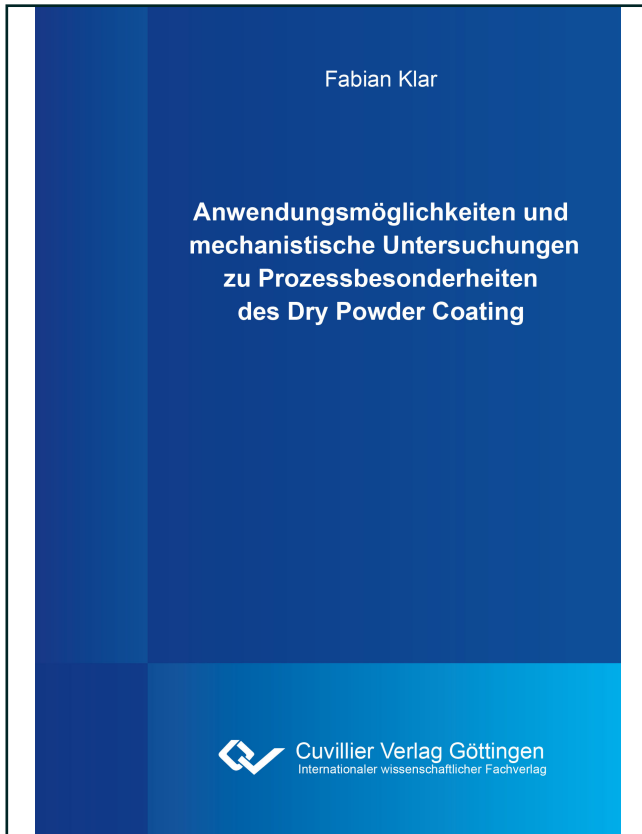




Fabian Klar (Autor)

Anwendungsmöglichkeiten und mechanistische Untersuchungen zu Prozessbesonderheiten des Dry Powder Coating



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7133>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	XVI
Abbildungsverzeichnis	XXIII
Tabellenverzeichnis.....	XXX
A. Problemstellung.....	1
B. Einführung und theoretische Grundlagen.....	5
1. Sinn und Entstehung von Befilmungsverfahren.....	5
2. Definitionen von Begrifflichkeiten bei der Befilmung	7
2.1. Überzogene Arzneiformen, Befilmung, Coating und Dragierung	7
2.2. Polymere, Kunststoffe, Filme, Lacke und Befilmungsrezeptur	8
3. Mechanistische Betrachtungen der Filmbildung.....	10
3.1. Verfilmung: Entstehung eines gleichmäßigen Filmes aus einzelnen Polymerpartikeln.....	10
3.1.1. Glasübergang und Glasübergangstemperatur von Filmpolymeren	11
3.1.2. Mindestfilmbildetemperatur.....	12
3.1.3. Weichmachung.....	14
3.1.3.1. Innere Weichmachung.....	15
3.1.3.2. Äußere Weichmachung und Weichmacher.....	15
3.2. Kräfte und energetische Aspekte bei der Filmbildung.....	21
3.2.1. Wasserstoffbrückenbindungen	21
3.2.2. Elektrostatische Wechselwirkungen	23
3.2.3. Kräfte permanenter Ladungen.....	26
4. Arten der Entstehung von Filmen	28
4.1. Filmbildung aus Polymerlösungen.....	28
4.2. Filmbildung aus Polymerdispersionen	29
4.3. Filmbildung beim Dry Coating-Prozess.....	30
5. Befilmungstechniken und -rezepturen	31
5.1. Befilmung mittels organischer Lösungen	31
5.2. Befilmung mittels wässriger Dispersionen	33
5.2.1. Einfache wässrige Dispersionen.....	34
5.2.2. Latex-Dispersionen	35
5.2.3. Pseudolatex-Dispersionen	36
5.3. Befilmung mittels wässriger Lösungen.....	36



5.3.1. Einfache wässrige Lösungen	36
5.3.2. Ammoniakneutralisierte Lösungen	37
5.4. Befilmung mittels Dry Coating	38
6. Befilmungsapparaturen	41
7. Arten von Filmen	44
7.1. Einordnung nach chemischen Gesichtspunkten	44
7.2. Einordnung nach Funktionen von Filmüberzügen / Einordnung des Arzneibuches.....	47
7.2.1. Unveränderte Freisetzung (= unmittelbare Freisetzung).....	47
7.2.2. Magensaftresistente Filme und verzögerte Freisetzung	49
7.2.3. Modifizierte Freisetzung	51
C. Vorüberlegungen und Versuchsplanung	53
1. Das Dry Coating als Befilmungstechnik	53
1.1. Der Dry Coating-Prozess im Rotorwirbelbett.....	53
1.2. Besondere Bedeutung des Weichmachers beim Dry Coating im Rotorwirbelbett	56
1.3. Curing beim konventionellen Befilmen und beim Dry Coating	59
2. Befilmungsmaterialien: Filmpolymere, Zusätze und Kerne	60
2.1. Filmpolymere	60
2.1.1. Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS)	60
2.1.2. Ethylcellulose	63
2.1.3. Methacrylat-Copolymere	68
2.1.3.1. Quaternäre Aminomethacrylat-Copolymere (QAMC)	69
2.1.3.2. Tertiäres Aminomethacrylat-Copolymer (TAMC)	70
2.1.4. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).....	71
2.2. Weichmacher und CFP	74
2.2.1. Triethylcitrat (TEC) und weitere Ester der Citronensäure	75
2.2.1.1. Triethylcitrat (TEC).....	75
2.2.1.2. Weitere Ester der Citronensäure	76
2.2.2. Acetylierte Monoglyceride (AMG).....	78
2.2.2.1. Myvacet [®] 9-45K.....	79
2.2.2.2. Myvacet [®] RX AMG 35 und Myvacet [®] RX AMG 45	79
2.2.2.3. Dynacet [®] 285, Dynacet [®] 211P und Dynacet [®] 212P	80
2.2.3. Triacetin	80
2.2.4. Phthalsäureester.....	81



2.2.5. Sebacinsäureester	83
2.2.6. Propylenglycol und Glycerol	84
2.2.7. Polyethylenglycole	85
2.2.8. Polyethylenglycolstearate.....	86
2.2.9. Propylencarbonat und Ethylencarbonat	87
2.2.10. Poloxamere.....	89
2.2.10.1. Poloxamer 124.....	91
2.2.10.2. Poloxamer 184.....	91
2.2.11. Triglyceride, Partialglyceride und verwandte Substanzen	91
2.2.11.1. Mittelkettige Triglyceride (MCT) und Tricaprylin	91
2.2.11.2. Tributyrin	92
2.2.11.3. Partialglyceride und andere Tenside	92
2.2.12. Flüssige Wachse	94
2.2.12.1. Fettsäureester des Isopropanols.....	94
2.2.11.2. Fettsäureester des <i>n</i> -Butanols	97
2.2.11.3. Fettsäureester des Ethanols	97
2.3. Modellwirkstoffe und –kerne	98
2.3.1. Theophyllin	98
2.3.2. Pheniramin-maleat	100
2.3.3. Pellets	101
2.3.3.1. Theophyllin-Pellets	101
2.3.3.2. Non-Pareil Seeds (NPS)	102
2.3.3.3. Pheniramin-maleat-Pellets	102
2.3.3.4. MCC-Pellets (Cellets [®])	102
2.3.4. Tabletten.....	102
2.3.5. Weichkapseln	103
2.3.6. Hartkapseln.....	103
2.4. Weitere Hilfsstoffe	104
2.4.1. Antiklebemittel.....	104
2.4.2. Porenbildner	104
2.4.3. Farblacke	105
3. Charakterisierung von Befilmungsverfahren und Filmen	105
3.1. Charakterisierung von Ausgangsmaterialien und Befilmungsrezepturen	106



3.1.1. Bestimmung der Teilchengröße mittels dynamischer Laserbeugung	106
3.1.2. Der Glasübergang und Verfahren zur Charakterisierung.....	107
3.1.2.1. Unterschiedliche Verfahren zur Bestimmung des thermischen Verhaltens, insbesondere des Glasüberganges	107
3.1.2.2. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC).....	113
3.1.2.3. Thermomechanische Analyse (TMA)	118
3.1.2.4. Differentialthermoanalyse (DTA)	120
3.1.2.5. Minimale Polymer-Erweichungstemperatur (MPST)	120
3.1.3. Mischbarkeit und Löslichkeit von Polymer in Weichmacher und CFP.....	121
3.1.3.1. Theoretischer Hintergrund der Löslichkeitsparameter.....	122
3.1.3.2. Bestimmung von Löslichkeitsparametern	131
3.2. Bewertung und Charakterisierung des Dry Coating-Prozesses	146
3.2.1. Coating Level und Coating Effizienz.....	146
3.2.2. Grenzflächenspannung, Oberflächenspannung und Kontaktwinkel	148
3.2.3. Freie Oberflächenenergie (γ_{so}) und kritische Oberflächenenergie (γ_c).....	156
3.2.4. Flüssigkeitskapillaren und Kapillarbrücken.....	158
3.3. Charakterisierung der mittels Dry Coating erhaltenen Filme	162
3.3.1. Funktionalität der Filme	162
3.3.2. Optisches Erscheinungsbild der Filme und Filmdicke.....	162
3.3.3. Lagerstabilität und Agglomerationstendenz befilmter Arzneiformen	162
D. Ergebnisse und Diskussion.....	165
I. Untersuchung des Dry Coatings unter besonderer Berücksichtigung des Polymers	
HPMCAS und der Entwicklung magensaftresistenter Formulierungen.....	166
1. Eigenschaften und Charakterisierung von HPMCAS	166
1.1. Partikelgrößenverteilung der HPMCAS-Typen sowie deren Partikelform	166
1.2. Glasübergangstemperaturen der HPMCAS-Typen.....	167
1.3. Dry Coating von Pellets mit verschiedenen Typen von HPMCAS	171
1.4. Weitere Charakterisierung von HPMCAS	174
1.5. Lösungsverhalten und Löslichkeitsparameter von HPMCAS	177
1.6. Freie Oberflächenenergie und Benetzbarkeit von HPMCAS	186
2. Weichmacher und CFP zum Dry Coating mit HPMCAS	186
2.1. Überprüfung von Weichmachern auf ihre Eignung für HPMCAS	186
2.1.1. Auswahl der Weichmacher durch Vergleich von SP	186

VIII



2.1.2. Einfluss von Weichmachern auf das thermische Verhalten von HPMCAS	191
2.1.2.1. Standardweichmacher	192
2.1.2.2. Andere Weichmacher	195
2.2. Auswahl von CFP für das Dry Coating mit HPMCAS.....	198
2.2.1. Charakterisierung von Myvacet [®] 9-45K als Prototyp der CFP.....	199
2.2.1.1. Charakterisierung von Myvacet [®] 9-45K und anderer AMG nach chemischen Gesichtspunkten	199
2.2.1.2. Physikalisch-chemische Charakterisierung der AMG	206
2.2.2. Verhalten von AMG gegenüber HPMCAS und TEC	209
2.2.2.1. Kontaktwinkel der AMG auf HPMCAS	210
2.2.2.2. Thermisches Verhalten von Mischungen aus AMG und HPMCAS	211
2.2.3. Testung weiterer Hilfsstoffe auf Ähnlichkeit zu Myvacet [®] 9-45K und niedrige Kontaktwinkel	212
2.2.3.1. Kontaktwinkel und Spreitung.....	214
2.2.3.2. Thermisches Verhalten von Mischungen mit HPMCAS	216
2.2.3.3. Mischbarkeit und Löslichkeit mit Weichmachern	221
2.2.3.4. Überprüfung der Zusammensetzung einiger Hilfsstoffe	222
3. Dry Coating mit HPMCAS	223
3.1. Formulierungen	224
3.2. Betrachtung der befilmten Pellets sowie der Filme auf Funktionalität und Gleichmäßigkeit	225
3.3. Vergleich der Coating Effizienzen.....	248
3.3.1. Coating Effizienzen.....	248
3.3.2. Korrelation der Coating Effizienz mit den Kontaktwinkeln	250
4. Lagerstabilität der mit HPMCAS befilmten Pellets	255
4.1. Freisetzung	255
4.2. Agglomerationstendenz.....	259
II. Variationen im Dry Coating: Einsatz anderer Polymere und Verwendung verschiedenartiger Kerne	264
1. Variationen im Polymer	264
1.1. Dry Coating mit Ethylcellulose für Pellets mit verlängerter Freisetzung	264
1.1.1. Löslichkeitsparameter von Ethocel [®] 10 FP.....	266
1.1.2. Auswahl eines geeigneten Weichmacher-CFP-Gemisches für Ethylcellulose ..	267



1.1.3. Ermittlung eines geeigneten Coating Levels und geeigneter Curing-Konditionen.....	287
1.1.4. Ermittlung eines geeigneten Porenbildners.....	294
1.2. Dry Coating mit QAMC-Gemischen für Pellets mit verlängerter Freisetzung.....	303
1.3. Dry Coating mit TAMC.....	315
1.4. Dry Coating mit HPMC.....	321
2. Variation der Kerne beim Dry Coating.....	326
2.1. Verschiedene Arten von Pellets.....	326
2.1.1. Pellets aus verschiedenen Materialien.....	326
2.1.2. Pellets von unterschiedlicher Größe.....	329
2.1.3. Vergleich der Freisetzung von unterschiedlichen Pellets.....	330
2.2. Monolithische Arzneiformen.....	333
2.2.1. Tabletten.....	333
2.2.2. Kapseln.....	338
2.2.2.1. Hartkapseln.....	338
2.2.2.2. Weichgelatine-kapseln.....	345
3. Dry Coating zur Herstellung farbiger Filme.....	351
3.1. Ermittlung einer geeigneten Einsatzkonzentration für Farblacke im Dry Coating...	352
3.2. Variationsmöglichkeiten bei Farblacken.....	354
3.3. Lagerstabilität der farbigen Filme.....	357
III. Untersuchung von Mechanismen im Dry Coating in Hinblick auf verbesserte Befilmungsrezepturen mit guter Coating Effizienz.....	360
1. Versuche zur Auffindung von Parametern zur Vorhersage der Coating Effizienz.....	362
1.1. Versuche zur Ermittlung einer Korrelation zwischen Coating Effizienz und Kontaktwinkel.....	362
1.1.1. Versuche mit homologen Flüssigkeiten gleicher Funktionalität.....	363
1.1.1.1. Kontaktwinkelverlauf innerhalb homologer Reihen.....	366
1.1.1.2. Verlauf weiterer Parameter innerhalb homologer Reihen.....	379
1.1.2. Versuche mit strukturanalogen Flüssigkeiten unterschiedlicher Funktionalität	382
1.2. Überprüfung der Spreitung als Parameter zur Vorhersage der Coating Effizienz....	386
2. Endbefund zum Kontaktwinkel als Parameter für das Dry Coating.....	393
3. Ergebnis der Untersuchung von Mechanismen im Dry Coating in Hinblick auf verbesserte Befilmungsrezepturen mit guter Coating Effizienz.....	396



4. Abschließende theoretische Betrachtung des Dry Coatings	402
4.1. Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der verschiedenen Hypothesen zum Dry Coating	402
4.2. Problematik der Kräftebeschreibung beim Dry Coating.....	405
E. Experimenteller Teil	411
1. Allgemeines.....	411
2. Bestimmung von Polymereigenschaften	412
2.1. Partikelgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie	412
2.2. Prüfung auf kristalline Anteile in Polymeren mittels Röntgendiffraktometrie an Pulvern	412
2.3. Bestimmung der Partikeldichte mittels Heliumpyknometrie	412
2.4. FTIR-Spektroskopie	412
3. Bestimmung von Lösungs- und Mischungseigenschaften	413
3.1. Praktische Bestimmung von Lösungs- und Mischungseigenschaften	413
3.1.1. Prüfung der Löslichkeit von Polymeren in flüssigen Substanzen.....	413
3.1.2. Bestimmung der Mischbarkeit flüssiger Substanzen	413
3.2. Bestimmung von Löslichkeitsparametern.....	414
3.2.1. Bestimmung der Löslichkeitsparameter mittels indirekter Methoden	414
3.2.1.1. Bestimmung von Löslichkeitsparametern über die Grenzviskosität.....	414
3.2.1.2. Bestimmung von Löslichkeitsparametern mit turbidimetrischer Titration .	414
3.2.1.3. Bestimmung von Löslichkeitsparametern mittels inverser Gaschromatographie (IGC).....	415
3.2.2. Bestimmung der Löslichkeitsparameter mittels rechnerischer Methoden	415
4. Befilmung im Rotorwirbelbett	415
4.1. Herstellung von Weichmacher-Mischungen und Coating-Polymer-Mischungen	416
4.1.1. Weichmacher-CFP-Mischungen	416
4.1.2. Coating-Polymer-Mischungen	416
4.1.2.1. Ethylcellulose-Porenbildner-Mischungen.....	416
4.1.2.2. HPMCAS-Farblack-Mischungen	416
4.1.2.3. Methacrylat-Copolymer-Mischungen	416
4.2. Dry Coating mit HPMCAS	416
4.2.1. Dry Coating von Pellets mit HPMCAS	417
4.2.2. Dry Coating von Tabletten mit HPMCAS	417



4.2.3. Dry Coating von Hartkapseln mit HPMCAS	417
4.2.4. Dry Coating von Weichkapseln mit HPMCAS	418
4.2.5. Dry Coating von Pellets mit HPMCAS zur Herstellung farbiger Filme	418
4.3. Dry Coating mit Ethylcellulose	418
4.3.1. Dry Coating von Pellets mit Ethylcellulose	418
4.3.2. Dry Coating von Tabletten mit Ethylcellulose	419
4.3.3. Analoga-Versuchsreihen	419
4.4. Dry Coating mit Methacrylat-Copolymeren	419
4.4.1. Dry Coating mit QAMC	419
4.4.2. Dry Coating mit TAMC	420
4.5. Dry Coating mit HPMC	420
4.6. Befilmung von Pellets mittels wässriger Dispersion von HPMCAS	421
4.6.1. Herstellung der wässrigen Dispersion von HPMCAS	421
4.6.2. Befilmung mittels wässriger Dispersion	421
4.7. Nachbehandlung von beschichteten Arzneiformen	421
4.7.1. Nachbehandlung im Rotorwirbelbett	421
4.7.2. Nachbehandlung im Trockenschrank	422
5. Verfahren zur Beurteilung von befilmten und unbefilmten Arzneiformen	422
5.1. Bestimmung der Wirkstofffreisetzung	422
5.1.1. UV/Vis-spektralphotometrische Bestimmung	422
5.1.2. Freisetzungsstudien – Prüfung auf Magensaftresistenz	422
5.1.3. Freisetzungsstudien – Prüfung auf direkte oder verlängerte Freisetzung	423
5.1.4. Freisetzungsstudien – Prüfung auf verlängerte Freisetzung	423
5.1.5. Vereinfachte Freisetzung	424
5.2. Graphische Betrachtung des befilmten Produktes	424
5.2.1. Rasterelektronenmikroskopie (SEM)	424
5.2.2. Optische Mikroskopie	424
5.2.3. Bestimmung der Größenverteilung von befilmten Pellets mittels Bildanalyse	424
5.2.4. Makroskopische Aufnahmen	425
5.3. Bestimmung rechnerischer Parameter	425
5.3.1. Coating Levels (CL)	425
5.3.2. Coating Effizienz (CE)	425
5.4. Überprüfung der Lagerungsstabilität	425



5.4.1. Lagerung bei definierten Luftfeuchten.....	425
5.4.2. Überprüfung der Agglomerationstendenz der gelagerten Pellets	425
5.4.3. Überprüfung des Freisetzungsprofils der gelagerten Pellets.....	426
5.5. Bestimmung des Abriebs von befilmten und unbefilmten Pellets	426
5.6. Bestimmung der geometrischen Maße von Tabletten und Pellets	426
6. Probenvorbereitung bei Polymeren	427
6.1. Herstellung von Komprimaten	427
6.1.1. Pressung von Komprimaten für die Kontaktwinkelbestimmung	427
6.1.2. Pressung von Komprimaten für die Tg- Bestimmung	427
6.2. Herstellung von gegossenen Filmen	427
6.2.1. Herstellung von gegossenen Filmen für Kontaktwinkelbestimmungen und Spreitungsmessungen	427
6.2.2. Herstellung von gegossenen Filmen für die Tg- Bestimmung.....	428
6.2.3. Herstellung von gegossenen Filmen für weitere Untersuchungen.....	428
7. Thermische Analyseverfahren.....	428
7.1. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	428
7.2. Thermomechanische Analyse (TMA).....	429
7.3. Differentialthermoanalyse (DTA)	429
7.4. Minimale Polymer-Erweichungstemperatur (MPST)	429
8. Bestimmung von Kontaktwinkeln, Spreitung und freier Oberflächenenergie	430
8.1. Kontaktwinkel-Messung	430
8.2. Ermittlung der freien Oberflächenenergie.....	431
8.3. Bestimmung der Spreitzahl	431
9. Charakterisierung von Hilfsstoffen	432
9.1. Bestimmung der Viskosität	432
9.2. Bestimmung der Oberflächenspannung	432
9.3. Bestimmung des Brechungsindex	432
9.4. Bestimmung der Dichte von Flüssigkeiten	433
9.5. Bestimmung von Fettkennzahlen	433
9.6. Bestimmung von Schmelzpunkten.....	433
10. Analytische Arbeiten.....	433
10.1. Bestimmung von Lösungsmittelresten in Polymerproben mittels GC.....	433
10.2. Dünnschichtchromatographie (TLC)	434



10.3. Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS).....	435
10.4. Massenspektrometrie mit Elektronensprayionisation (ESI-MS)	435
10.5. Bestimmung des Brechungsindexes synthetisierter Hilfsstoffe	435
11. Datenanalyse und -darstellung	436
12. Präparative Arbeiten.....	436
12.1. Darstellung von Isopropyl- und <i>n</i> -Propylestern.....	436
12.1.1. Isopropylhexanoat (syn. Isopropylcaproat, IPH)	438
12.1.2. Isopropylcaprylat (syn. Isopropyloctanoat, IPC)	439
12.1.3. Isopropyldecanoat (syn. Isopropylcaprat, IPD).....	439
12.1.4. Isopropyllaurat (syn. Isopropyldodecanoat, IPL).....	439
12.1.5. Isopropylstearat (Isopropyloctadecanoat, IPS)	440
12.1.6. Diisopropyloxalat (DIOxa)	440
12.1.7. Diisopropylsuccinat (DISuc).....	441
12.1.8. Diisopropylsuberat (DISub)	441
12.1.9. Diisopropylsebacat (DISeb)	441
12.1.10. <i>n</i> -Propyllaurat (PrL)	441
12.1.11. <i>n</i> -Propylstearat (PrS).....	442
12.1.12. Triisopropylcitrat (TIC).....	442
12.2. Darstellung von <i>n</i> -Butylestern	442
12.2.1. <i>n</i> -Butylcaprylat (syn. <i>n</i> -Butyloctanoat, BuC)	442
12.2.2. <i>n</i> -Butylstearat	443
12.3. Darstellung von Triacylglycerolen (syn. Triglyceriden).....	443
12.3.1. Trihexanoin (syn. Tricaproin, Glyceroltricaproat, Glyceroltrihexanoat)	443
12.3.2. Tridecanoin (syn. Tricaprin, Glyceroltricaprinat, Glyceroltridecanoat)	444
F. Bezugsquellenverzeichnis	445
1. Filmpolymere	445
1.1. Filmpolymere zum Dry Coating	445
1.2. Weitere Filmpolymere	445
2. Weichmacher und CFP.....	446
3. Kerne	447
3.1. Gebrauchsfertige Kerne	447
3.2. Angefertigte Kerne	448
3.2.1. Theophyllin-Tabletten (Typ F und Typ K)	448



3.2.2. Theophyllin-Hartkapseln.....	448
3.2.3. Pheniramin-maleat-Tabletten (Typ F).....	449
3.2.3.1. Herstellung farbiger Lactose	449
3.2.4. Pheniramin-maleat-Pellets	449
3.2.5. Pheniramin-maleat-Hartkapseln.....	449
3.2.6. Pheniramin-maleat-Weichgelatine kapseln.....	450
3.2.7. Placebo-Tabletten.....	450
3.2.7.1. Weiße Placebo-Tabletten (Typ F)	450
3.2.7.2. Weiße Placebo-Tabletten (Typ K)	450
3.2.7.3. Blaue Placebo-Tabletten (Typ F)	451
4. Weitere Hilfsstoffe	451
5. Sonstige Chemikalien.....	451
G. Zusammenfassung	455
H. Summary	459
I. Literaturverzeichnis	463
J. Anhang.....	487