

Fabian Klar

**Anwendungsmöglichkeiten und  
mechanistische Untersuchungen  
zu Prozessbesonderheiten  
des Dry Powder Coating**



**Cuvillier Verlag Göttingen**  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag



# Anwendungsmöglichkeiten und mechanistische Untersuchungen zu Prozessbesonderheiten des Dry Powder Coating





# **Anwendungsmöglichkeiten und mechanistische Untersuchungen zu Prozessbesonderheiten des Dry Powder Coating**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Fabian Klar**  
aus Herne

Düsseldorf, Juli 2015



## **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen: Cuvillier, 2015

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2015

D 61 (Dissertation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf)

Markennamen, eingetragene Marken und Warenzeichen sind in dieser Arbeit mit dem Symbol ® gekennzeichnet, unabhängig davon, ob der Inhaber der Markenrechte diese mit den Symbolen ®, ™ oder sonstigen kennzeichnet. Weiterhin kann ein Warenzeichen warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf bestehende Schutzrechte nicht angegeben ist. Das Fehlen einer Kennzeichnung berechtigt daher nicht zur freien Verwendung einer Markenbezeichnung.

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. N. A. Urbanetz

Korreferent: Prof. Dr. P. Proksch

Tag der mündlichen Prüfung: 10. November 2015

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2015

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2015

Gedruckt auf umweltfreundlichem, säurefreiem Papier aus nachhaltiger Forstwirtschaft.

ISBN 978-3-7369-9149-1

eISBN 978-3-7369-8149-2



*Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Frau Prof. Dr. N. A. Urbanetz. Die praktischen Arbeiten wurden überwiegend an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und der Technischen Universität Graz durchgeführt. Ferner wurden einzelne Experimente an anderen universitären und industriellen Einrichtungen durchgeführt. Für die Möglichkeit zur Nutzung der einzelnen Einrichtungen und Geräte möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.*

*Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. N. A. Urbanetz für das Überlassen des interessanten Themas und ihre Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Ihre fortwährende Diskussionsbereitschaft und das Gewähren großer Freiräume bei der Bearbeitung der Thematik haben entscheidend zum Gelingen beigetragen.*

*Herrn Prof. Dr. P. Proksch danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferates.*

*Frau Dr. C. D. Kablitz möchte ich für die praktische Einführung in das Dry Coating und in die Bedienung des GPCG 1 danken. Ihre Arbeiten zum Dry Coating im Rotorwirbelbett bildeten eine wesentliche Grundlage für viele Fragestellungen dieser Arbeit.*

*Frau Prof. Dr. C. S. Leopold danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung von TMA-Messungen an ihrem Institut.*

*Für die Durchführung der IGC-Messungen bin ich Frau Dr. K. Stank und Herrn Prof. Dr. H. Steckel zu Dank verpflichtet.*

*Bei Herrn Prof. Dr. F.-J. Marner möchte ich mich für die Möglichkeit zur Benutzung des GC-MS-Gerätes bedanken.*

*Für die Möglichkeit der Nutzung von Geräten, insbesondere des DSC-Gerätes, möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. A. Zimmer bedanken.*

*Ein großer Dank gilt den vielen Firmen für das Überlassen unzähliger Hilfsstoffe. Dabei gebührt den Firmen BASF, Dow Wolff Cellulosics, Harke Group, Pharmatrans-Sanaq und Temmler Ireland besonderer Dank für die kostenlose Zurverfügungstellung großer Mengen an Pellets, Polymeren und weiteren Hilfsstoffen.*

*Den Kollegen aus Düsseldorf und Graz möchte ich für die angenehme Zusammenarbeit danken. Frau D. Hetkämper-Flockert und Frau Dr. S. Zellnitz danke ich für ihre Unterstützung bei der Beschaffung diverser Hilfsstoffe.*

*Herrn B. Zscheppank und Herrn S. Naumann danke ich für die Unterstützung bei der Formatierung der Arbeit und das Korrekturlesen.*

*Für ihre ausdauernde Unterstützung möchte ich meinen Eltern danken.*





# 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<br>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,<br>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 ( $\gamma_{so}$ ) und kritische Oberflächenenergie ( $\gamma_c$ ) .....                 | 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<br>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<br>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<br>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<br>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. Weichgelatinekapseln.....                                                                                                             | 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<br>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<br>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<br>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<br>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 Brechungsindex 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. Diisoproylsuccinat (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 |



## Abkürzungsverzeichnis

|                  |                                                                  |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| A                | Fläche in m <sup>2</sup>                                         |
| AcOH             | Essigsäure                                                       |
| AFM              | Rasterkraftmikroskopie                                           |
| A <sub>H</sub>   | Hamaker Konstante in J                                           |
| AMC              | Aminomethacrylat-Copolymere                                      |
| AMG              | Acetylierte Monoglyceride                                        |
| anh.             | Wasserfrei (griech. <i>ánhydros</i> )                            |
| A <sub>SL</sub>  | Grenzfläche zwischen einer festen und einer flüssigen Phase      |
| ATBC             | Acetyltri- <i>n</i> -butylcitrat                                 |
| ATEC             | Acetyltriethylcitrat                                             |
| ATEHC            | Acetyltri-(2-ethylhexyl)citrat                                   |
| B <sub>2V</sub>  | zweiter Virialkoeffizient bei der inversen Gaschromatographie    |
| B <sub>Hoy</sub> | Basiswert zur Berechnung von Löslichkeitsparametern nach Hoy     |
| BMA              | Butylmethacrylat                                                 |
| BSE              | Bovine spongiforme Enzephalopathie                               |
| BuB              | <i>n</i> -Butylbutyrat                                           |
| BuC              | <i>n</i> -Butylcaprylat (syn. <i>n</i> -Butyloctanoat)           |
| 1-BuOH           | 1-Butanol (syn. <i>n</i> -Butanol)                               |
| BuL              | <i>n</i> -Butyllaurat                                            |
| BuPS*            | <i>n</i> -Butylpalmitostearat                                    |
| BuS              | <i>n</i> -Butylstearat                                           |
| c                | Konzentration                                                    |
| C                | Elektrische Kapazität in F (Farad)                               |
| CAP              | Celluloseacetatphthalat                                          |
| CAS              | Celluloseacetatsuccinat                                          |
| CAT              | Celluloseacetattrimellitat                                       |
| CE               | Coating Effizienz in %                                           |
| CFP              | Kapillarkraftverstärker (engl. <i>Capillary Force Promoter</i> ) |
| CI               | Konfidenzintervall in %                                          |
| CL               | Coating Level in %                                               |
| CMC              | Carboxymethylcellulose (syn. Carmellose)                         |
| CMEC             | Carboxymethylethylcellulose                                      |
| CT               | Curing-Temperatur in °C                                          |
| d                | Durchmesser in mm                                                |
| DAB 9            | Deutsches Arzneibuch 9. Ausgabe                                  |
| DBP              | Di- <i>n</i> -butylphthalat                                      |
| DBS              | Di- <i>n</i> -butylsebacat                                       |
| DCM              | Dichlormethan (syn. Methylenchlorid)                             |



|                                        |                                                                                           |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEHP                                   | Di-(2-ethylhexyl)phthalat                                                                 |
| DEP                                    | Diethylphthalat                                                                           |
| DIAdi                                  | Diisopropyladipat                                                                         |
| DIN                                    | Deutsche Industrienorm                                                                    |
| DIOxa                                  | Diisopropyloxalat                                                                         |
| DISeb                                  | Diisopropylsebacat                                                                        |
| DISub                                  | Diisopropylsuberat                                                                        |
| DISuc                                  | Diisopropylsuccinat                                                                       |
| DMAEMA                                 | Dimethylaminoethylmethacrylat                                                             |
| DMP                                    | Dimethylphthalat                                                                          |
| DSA                                    | Tropfenkonturenanalyse/-system (engl. <i>drope shape analysis</i> )                       |
| DSC                                    | Dynamische Differenzkalorimetrie (engl. <i>differential scanning calorimetry</i> )        |
| E                                      | Energie in J                                                                              |
| EA                                     | Ethylacrylat                                                                              |
| $E_{\text{coh}}$                       | Molare Kohäsionsenergie                                                                   |
| $E_{\text{coh(H)}}, E_{\text{coh(T)}}$ | Gruppenkonstanten zur Berechnung von Löslichkeitsparametern                               |
| EHL                                    | 2-Ethylhexyllaurat                                                                        |
| EHP                                    | 2-Ethylhexylpalmitat                                                                      |
| EHS                                    | 2-Ethylhexylstearat                                                                       |
| EO                                     | Ethylenoxid                                                                               |
| ES                                     | Elektronenstoßionisation                                                                  |
| ESI                                    | Elektronensprayionisation                                                                 |
| $\text{Et}_2\text{O}$                  | Diethylether                                                                              |
| EtOH                                   | Ethanol                                                                                   |
| F                                      | Kraft in N                                                                                |
| $F, F_D, F_P, F_H, F_T$                | Gruppenanziehungskonstanten zur Berechnung von Löslichkeitsparametern                     |
| $F_f$                                  | Flussrate des Trägergases bei der Gaschromatographie in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ |
| FDA                                    | Food and Drug Administration                                                              |
| $F_H$                                  | Haftkraft                                                                                 |
| FID                                    | Flammenionisationsdetektor                                                                |
| $F_K$                                  | Kapillarkraft in N                                                                        |
| $F_R$                                  | Randkraft in N                                                                            |
| FTIR-Spektroskopie                     | Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie                                             |
| $F_Y$                                  | Abrieb in %                                                                               |
| g                                      | Normalfallbeschleunigung [ $9,80665 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ ]                      |
| G                                      | Gibbs-Energie (syn. Gibbsche freie Energie)                                               |
| GC                                     | Gaschromatographie bzw. Gaschromatograph                                                  |
| GC-MS                                  | Gaschromatographie-Massenspektrometrie                                                    |
| GIT                                    | Gastrointestinaltrakt                                                                     |
| $G_m$                                  | Molbezogene Gibbs-Energie                                                                 |



|                 |                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GMAC            | Gruppenanziehungskonstanten (engl. <i>group molar attraction constants</i> )                           |
| GMC             | Glycerolmonocaprylat                                                                                   |
| GML             | Glycerolmonolaurat                                                                                     |
| GMS             | Glycerolmonostearat                                                                                    |
| GPC             | Gelpermeationschromatographie (engl. <i>Size Exclusion Chromatography</i> )                            |
| GPCG 1          | Glatt Particle Coater Granulator Typ 1                                                                 |
| h               | Planck-Konstante [ $6,63 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ ]                                    |
| H               | Enthalpie in $\text{kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$                                          |
| HEC             | Hydroxyethylcellulose (syn. Hyetellose)                                                                |
| HLB             | Hydrophilic Lipophilic Balance                                                                         |
| HPC             | Hydroxypropylcellulose (syn. Hyprolose)                                                                |
| HPMC            | Hydroxypropylmethylcellulose (syn. Hypromellose)                                                       |
| HPMCAS          | Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat                                                             |
| HPMCP           | Hydroxypropylmethylcellulosephthalat                                                                   |
| $H^V$           | Verdampfungsenthalpie in $\text{kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$                              |
| $H_m^V$         | Molare Verdampfungsenthalpie in $\text{kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{mol}^{-1}$ |
| IPB             | Isopropylbutyrat                                                                                       |
| IPC             | Isopropylcaprylat (syn. Isopropyloctanoat)                                                             |
| IPD             | Isopropyldecanoat (syn. Isopropylcaprat)                                                               |
| IPH             | Isopropylhexanoat (syn. Isopropylcaproat)                                                              |
| IPL             | Isopropyllaurat                                                                                        |
| IPM             | Isopropylmyristat                                                                                      |
| IPP             | Isopropylpalmitat                                                                                      |
| IPPS*           | Isopropylpalmitostearat                                                                                |
| IPS             | Isopropylstearat                                                                                       |
| IZ              | Iodzahl                                                                                                |
| JP              | Japanese Pharmacopoeia, Japanisches Arzneibuch                                                         |
| k               | Apparatekonstante                                                                                      |
| K               | Monomerparameter der Mark-Kuhn-Houwink-Sakurada-Gleichung                                              |
| $k_{GT}$        | Gordon-Taylor-Konstante                                                                                |
| Lsg.            | Lösung                                                                                                 |
| m               | Masse in kg oder g                                                                                     |
| m               | Steigung                                                                                               |
| M               | Mittelwert, arithmetischer                                                                             |
| M               | Drehmoment                                                                                             |
| MA              | Methacrylat                                                                                            |
| MA <sub>s</sub> | Methacrylsäure                                                                                         |
| MC              | Methylcellulose                                                                                        |
| MCC             | Mikrokristalline Cellulose                                                                             |
| MCT             | Mittelkettige Triglyceride                                                                             |

## XVIII



|                               |                                                                                              |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> CO            | Aceton                                                                                       |
| MeOH                          | Methanol                                                                                     |
| MFT                           | Mindestfilmbildetemperatur (syn. Mindestfilmbildungstemperatur) in °C                        |
| MMA                           | Methylmethacrylat                                                                            |
| MPST                          | Minimale Polymer-Erweichungstemperatur (engl. <i>minimal polymer softening temperature</i> ) |
| M <sub>r</sub>                | Molare Masse in g · mol <sup>-1</sup>                                                        |
| $\overline{M}_r$              | Mittlere molare Masse eines Polymers in g · mol <sup>-1</sup>                                |
| MS                            | Massenspektrometrie                                                                          |
| MTBE                          | <i>tert</i> -Butylmethylether                                                                |
| n                             | Anzahl an Messungen / Werten                                                                 |
| <i>n</i>                      | Anordnungskonstante                                                                          |
| n <sub>D</sub> <sup>T</sup> : | Brechungsindex bei der Temperatur T (in °C)                                                  |
| NaCMC                         | Natriumcarboxymethylcellulose (syn. Carmellose-Natrium)                                      |
| NH <sub>3</sub>               | Ammoniak                                                                                     |
| NME                           | Nominale Schmelzenthalpie in J · mol <sup>-1</sup>                                           |
| p                             | Druck oder Dampfdruck in N · m <sup>-2</sup> oder in bar                                     |
| p <sub>0</sub>                | Spezifischer Druck bei der IGC in N · m <sup>-2</sup> oder in bar                            |
| p <sup>0</sup>                | Sättigungsdampfdruck in N · m <sup>-2</sup> oder in bar                                      |
| p.a. Qualität                 | Zur Analyse-Qualität (lat. <i>pro analysi</i> )                                              |
| PE                            | Polyethylen                                                                                  |
| PEG                           | Polyethylenglycol (syn. Macrogol)                                                            |
| pH                            | Negativer dekadischer Logarithmus der Hydronium-Ionen-Aktivität                              |
| Ph.Eur.                       | Europäisches Arzneibuch, Pharmacopoea Europaea                                               |
| p <sub>K</sub>                | Kapillardruck in N · m <sup>-2</sup>                                                         |
| pK <sub>s</sub>               | Logarithmus der Säure-Dissoziationskonstante                                                 |
| PMA <sub>s</sub> -EA          | Poly(Methacrylsäure-Ethylacrylat)                                                            |
| PMA <sub>s</sub> -MMA         | Poly(Methacrylsäure-Methylmethacrylat)                                                       |
| PMA <sub>s</sub> -MMA-MA      | Poly(Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Methylacrylat)                                         |
| PO                            | Propylenoxid                                                                                 |
| PPG                           | Polypropylenglycol                                                                           |
| PrB                           | <i>n</i> -Propylbutyrat                                                                      |
| PrL                           | <i>n</i> -Propyllaurat                                                                       |
| 2-PrOH                        | 2-Propanol (syn. Isopropanol)                                                                |
| PrS                           | <i>n</i> -Propylstearat                                                                      |
| PS                            | Polystyrol                                                                                   |
| PTFE                          | Polytetrafluorethylen (syn. Teflon <sup>®</sup> )                                            |
| p <sub>U</sub>                | Umgebungsdruck außerhalb einer Kapillare in N · m <sup>-2</sup>                              |
| PVA                           | Polyvinylalkohol                                                                             |
| PVAc                          | Polyvinylacetat                                                                              |



|             |                                                                                         |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| PVAP        | Polyvinylacetatphthalat                                                                 |
| PVP         | Povidon (syn. Polyvinylpyrrolidon)                                                      |
| $p_w$       | Wasserdampfdruck in $\text{N} \cdot \text{m}^{-2}$ oder in bar                          |
| $q$         | Elektrische Ladung des Elektrons in C (Coulomb)                                         |
| $Q$         | Elektrische Ladung in C (Coulomb)                                                       |
| $Q_G$       | Quellungskoeffizient nach Gee                                                           |
| QAMC        | Quaternäres Aminomethacrylat-Copolymer                                                  |
| $R$         | Molare Gaskonstante [ $8,3144621 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ] |
| $R_a$       | Kleiner Krümmungsradius einer Kapillare                                                 |
| $R_b$       | Großer Krümmungsradius einer Kapillare                                                  |
| $R^2$       | Determinationskoeffizient (= Bestimmtheitsmaß)                                          |
| $R_f$       | Retentionsfaktor eines Dünnschichtchromatogramms                                        |
| RH          | Relative Luftfeuchtigkeit in %                                                          |
| rpm         | Umdrehungen pro Minute                                                                  |
| $R_s$       | Radius eines kugelförmigen Partikels                                                    |
| RT          | Raumtemperatur                                                                          |
| $S$         | Entropie in $\text{J} \cdot \text{K}^{-1}$                                              |
| $S$         | Spreadingkoeffizient                                                                    |
| S.D.        | Standardabweichung                                                                      |
| Sdp.        | Siedepunkt in °C                                                                        |
| SDS         | Natriumdocecylsulfat, syn. Natriumlaurylsulfat                                          |
| SEM         | Rasterelektronenmikroskopie                                                             |
| Smp.        | Schmelzpunkt in °C                                                                      |
| SP          | Löslichkeitsparameter                                                                   |
| syn.        | Synonym                                                                                 |
| $S_{y,x}$   | Standardabweichung der Residuen                                                         |
| $t$         | Zeit in s, min oder h                                                                   |
| $t_0$       | Totzeit in min                                                                          |
| $T$         | Temperatur in °C oder K                                                                 |
| TAMC        | Tertiäres Aminomethacrylat-Copolymer                                                    |
| TAMCI       | Trimethylammoniummethylemethacrylat-chlorid                                             |
| TBC         | Tri- <i>n</i> -butylcitrat                                                              |
| $T_c$       | Kritische Temperatur einer Substanz in K                                                |
| TEC         | Triethylcitrat                                                                          |
| TIC         | Triisopropylcitrat                                                                      |
| $T_g$       | Glasübergangstemperatur in °C                                                           |
| TLC         | Dünnschichtchromatographie (engl. <i>Thin-Layer Chromatographie</i> )                   |
| TMA         | Thermomechanische Analyse                                                               |
| $t_R$       | Retentionszeit in min                                                                   |
| $T_\lambda$ | dynamische Glasübergangstemperatur in °C                                                |



|                      |                                                                                                                      |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| USP                  | United States Pharmacopoeia                                                                                          |
| $\nu_0$              | Frequenz                                                                                                             |
| $\nu$                | Geschwindigkeit bzw. Sedimentationsgeschwindigkeit                                                                   |
| V                    | Volumen in $\text{m}^3$ , $\text{cm}^3$ oder ml                                                                      |
| VACs                 | Vinylacetat-Crotonsäure-Copolymer                                                                                    |
| $V_f$                | Freies Volumen in $\text{m}^3$ , $\text{cm}^3$ oder ml                                                               |
| $V_m$                | Molares Volumen in $\text{m}^3 \text{ mol}^{-1}$                                                                     |
| $V_{m,c}$            | Kritisches molares Volumen einer Substanz $\text{m}^3 \text{ mol}^{-1}$                                              |
| w                    | Massenanteil an einem Gemisch / einer Probe                                                                          |
| W                    | Arbeit in J                                                                                                          |
| $W_{\text{Adh}}$     | Adhäsionsarbeit in J                                                                                                 |
| WBBK                 | Wasserstoffbrückenbindungsklasse nach Burrell                                                                        |
| $W_{\text{Koh}}$     | Kohäsionsarbeit in J                                                                                                 |
| WP                   | Weißpunkt in $^{\circ}\text{C}$                                                                                      |
| $W_{\text{SL}}$      | Grenzflächenarbeit in J                                                                                              |
| $x_n$                | Fraktionelle Nonpolarität                                                                                            |
| $x_p$                | Fraktionelle Polarität                                                                                               |
| ZNS                  | Zentralnervensystem                                                                                                  |
|                      |                                                                                                                      |
| $\alpha$             | Polarisierbarkeit                                                                                                    |
| $\alpha_H$           | Molekulare Aggregationszahl der Lydersen-Gleichung                                                                   |
| $\alpha_{\text{MH}}$ | Polymerparameter der Mark-Kuhn-Houwink-Sakurada-Gleichung                                                            |
| $\alpha_H^p$         | Molekulare Polymer-Aggregationszahl                                                                                  |
| $\alpha_V$           | Koeffizient der Volumenexpansion am Glasübergang                                                                     |
| $\beta$              | Zentriwinkel in Grad $[^{\circ}]$                                                                                    |
| $\gamma$             | Grenzflächenspannung in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$ oder $\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$                         |
| $\gamma^-$           | Parameter des Elektronendonoranteils an der freien Oberflächenenergie in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$             |
| $\gamma^+$           | Parameter des Elektronenakzeptoranteils an der freien Oberflächenenergie in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$          |
| $\Gamma$             | Anzahl der an einer Oberfläche adsorbierten Moleküle                                                                 |
| $\gamma^{\text{AB}}$ | Polarer Anteil an der freien Oberflächenenergie in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$                                   |
| $\gamma_c$           | Kritische Oberflächenspannung in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$                                                     |
| $\gamma_{\text{LG}}$ | Oberflächenspannung einer Flüssigkeit in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$                                             |
| $\gamma^{\text{LW}}$ | Apolarer Anteil an der freien Oberflächenenergie in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$                                  |
| $\gamma_{\text{SO}}$ | Freie Oberflächenenergie eines Feststoffes in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$                                        |
| $\gamma_{\text{SG}}$ | Oberflächenspannung eines Feststoffes in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$                                             |
| $\gamma_{\text{SL}}$ | Grenzflächenspannung zwischen Feststoff und Flüssigkeit in $\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$                           |
| $\delta_A$           | Kombinierter Löslichkeitsparameter der polaren und wasserstoffbrückenbindungsbezogenen Anteile in $\text{MPa}^{0,5}$ |
| $\delta_D$           | Disperser Löslichkeitsparameter in $\text{MPa}^{0,5}$                                                                |
| $\delta_H$           | Wasserstoffbrückenbindungsbezogener Löslichkeitsparameter in $\text{MPa}^{0,5}$                                      |





|                                                    |                                                                                            |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\delta_p$                                         | Polarer Löslichkeitsparameter in MPa <sup>0,5</sup>                                        |
| $\delta_T$                                         | Totaler Löslichkeitsparameter in MPa <sup>0,5</sup>                                        |
| $\Delta_T, \Delta_{T,i}^{(l)}, \Delta_{T,i}^{(p)}$ | Werte der Lydersen-Korrektur                                                               |
| $\delta_V$                                         | Kombinierter Löslichkeitsparameter der dispersen und polaren Anteile in MPa <sup>0,5</sup> |
| $\Delta\Phi$                                       | Wärmestromdifferenz                                                                        |
| $\varepsilon$                                      | Permittivität (früher Dielektrizitätskonstante genannt) in F · m <sup>-1</sup>             |
| $\eta$                                             | Dynamische Viskosität in Pa · s oder mPa · s                                               |
| $[\eta]$                                           | Grenzviskosität in ml · g <sup>-1</sup>                                                    |
| $\eta_{sp}$                                        | Spezifische Viskosität                                                                     |
| $\theta$                                           | Kontaktwinkel in Grad [°]                                                                  |
| $\theta_A$                                         | Fortschreitender Kontaktwinkel in Grad [°]                                                 |
| $\theta_E$                                         | Gleichgewichtskontaktwinkel in Grad [°]                                                    |
| $\theta_I$                                         | Initialer oder Ungleichgewichtskontaktwinkel in Grad [°]                                   |
| $\theta_R$                                         | Rückziehender Kontaktwinkel in Grad [°]                                                    |
| $\lambda$                                          | Wellenlänge in nm                                                                          |
| $\Xi$                                              | Konstante nach Good und Girifalco für das Verhältnis zweier Grenzflächenspannungen         |
| $\Pi_e$                                            | Spreadungsdruck in N · m <sup>-2</sup>                                                     |
| $\rho$ :                                           | Dichte in g · cm <sup>-3</sup>                                                             |
| $\rho^T$ :                                         | Dichte bei der Temperatur T in g · cm <sup>-3</sup>                                        |
| $\sigma$                                           | Oberflächenspannung einer Flüssigkeit oder eines Feststoffes, identisch mit $\gamma$       |
| $\phi$                                             | Volumenanteil an einem Gemisch / einer Probe oder Volumenfraktion                          |
| $\Phi$                                             | Wärmestrom bei der DSC                                                                     |
| $X$                                                | Flory-Huggins-Interaktionsparameter                                                        |
| $X_H$                                              | Anteil der Enthalpie am Flory-Huggins-Interaktionsparameter                                |
| $X_S$                                              | Anteil der Entropie Flory-Huggins-Interaktionsparameter                                    |
| $\omega$                                           | Winkelgeschwindigkeit                                                                      |
| $\rightarrow p_i$                                  | Induziertes Dipolmoment in C · m oder D (Debye)                                            |
| $\rightarrow \mu$                                  | Permanentes Dipolmoment in C · m oder D (Debye)                                            |



## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei TEC-Molekülen und bei Cellulose.....                              | 23 |
| Abbildung 2: Modelle der Ausbildung eines Filmes aus organischer Lösung , wässriger Dispersion und beim Dry Coating..... | 30 |
| Abbildung 3: Wirbelbett-Apparaturen .....                                                                                | 42 |
| Abbildung 4: Wege des Luftstroms und des Düseneinlasses bei einem Rotorwirbelbett.....                                   | 43 |
| Abbildung 5: Rotorwirbelbett GPCG 1.....                                                                                 | 55 |
| Abbildung 6: Dreistoffdüse des GPCG 1.....                                                                               | 56 |
| Abbildung 7: Rotor des GPCG 1 .....                                                                                      | 56 |
| Abbildung 8: Strukturformel von HPMCAS .....                                                                             | 61 |
| Abbildung 9: Ausschnitt aus der Strukturformel der Ethylcellulose .....                                                  | 64 |
| Abbildung 10: Struktur der quaternären Aminomethacrylat-Copolymere (QAMC).....                                           | 69 |
| Abbildung 11: Strukturformel des tertiären Aminomethacrylat-Copolymers (TAMC) .....                                      | 70 |
| Abbildung 12: Ausschnitt aus der Strukturformel von Hydroxypropylmethylcellulose .....                                   | 72 |
| Abbildung 13: Struktur-formel von TEC .....                                                                              | 75 |
| Abbildung 14: Strukturformeln von TBC und TIC.....                                                                       | 76 |
| Abbildung 15: Strukturformeln von ATEC und ATBC.....                                                                     | 77 |
| Abbildung 16: Strukturformel von ATEHC .....                                                                             | 77 |
| Abbildung 17: Mögliche Struktur von Myvacet <sup>®</sup> 9-45K nach Fiedler und Hyppölä et al. ....                      | 79 |
| Abbildung 18: Struktur-formel von Triacetin .....                                                                        | 80 |
| Abbildung 19: Strukturformeln von DMP, DEP und DBP .....                                                                 | 82 |
| Abbildung 20: Strukturformeln von DES und DBS .....                                                                      | 83 |
| Abbildung 21: Strukturformel von Propylenglycol .....                                                                    | 84 |
| Abbildung 22: Strukturformel von Glycerol.....                                                                           | 84 |
| Abbildung 23: Strukturformel der PEG .....                                                                               | 85 |
| Abbildung 24: Strukturformel der Durchschnittsstruktur der PEG-stearate .....                                            | 87 |
| Abbildung 25: Strukturformeln von Ethylencarbonat und Propylencarbonat .....                                             | 88 |
| Abbildung 26: Strukturformel der Durchschnittsstruktur der Poloxamer-Typen .....                                         | 90 |
| Abbildung 27: Strukturformel von Tricaprylin.....                                                                        | 91 |
| Abbildung 28: Strukturformel von Tributyrin .....                                                                        | 92 |
| Abbildung 29: Strukturen einiger Partialglyceride .....                                                                  | 93 |



|                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 30: Strukturformeln von Polysorbat 80 und SDS .....                                                                                               | 93  |
| Abbildung 31: Strukturformel der Ester des Isopropanols.....                                                                                                | 95  |
| Abbildung 32: Strukturformel von BuS .....                                                                                                                  | 97  |
| Abbildung 33: Strukturformel von Theophyllin .....                                                                                                          | 98  |
| Abbildung 34: <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze.....                                                                                                     | 98  |
| Abbildung 35: Synthese von Theophyllin.....                                                                                                                 | 99  |
| Abbildung 36: Strukturformel von Pheniramin-maleat .....                                                                                                    | 100 |
| Abbildung 37: Synthese von Pheniramin.....                                                                                                                  | 100 |
| Abbildung 38: Freisetzung der nicht befilmten Theophyllin-Pellets .....                                                                                     | 101 |
| Abbildung 39: Schematische Darstellung der Apparatur des Torsionsschwingungsversuches<br>zur Bestimmung von $T_\lambda$ .....                               | 108 |
| Abbildung 40: Schematische Darstellung eines DSC-Gerätes (Wärmestrom-DSC).....                                                                              | 115 |
| Abbildung 41: Beispiel für ein DSC-Thermogramm mit wichtigen Phasenumwandlungen<br>und Glasübergang.....                                                    | 116 |
| Abbildung 42: Auswertung eines DSC-Thermogrammes zur Bestimmung der $T_g$ nach den<br>verschiedenen Methoden.....                                           | 117 |
| Abbildung 43: TMA-Messeinheit und Probenhalter zur Messung der $T_g$ von Filmen auf<br>Pellets.....                                                         | 119 |
| Abbildung 44: Beispiel für eine TMA-Kurve (penetrometrische Methode).....                                                                                   | 119 |
| Abbildung 45: Modell der Struktur von Polymerketten in unterschiedlichen Lösungsmitteln                                                                     | 134 |
| Abbildung 46: Kontaktwinkel eines sitzenden Tropfens .....                                                                                                  | 152 |
| Abbildung 47: Unterschiedlich große Kontaktwinkel .....                                                                                                     | 152 |
| Abbildung 48: Veränderung des Kontaktwinkels durch Kippen der Oberfläche .....                                                                              | 155 |
| Abbildung 49: Kapillarbrücken und Krümmungsdrücke zwischen zwei ebenen Oberflächen                                                                          | 159 |
| Abbildung 50: Kapillare zwischen zwei Kugeln.....                                                                                                           | 161 |
| Abbildung 51: Makroskopisches Bild von HPMCAS MG und MF .....                                                                                               | 166 |
| Abbildung 52: REM-Aufnahme von HPMCAS MF .....                                                                                                              | 167 |
| Abbildung 53: DSC-Thermogramme der HPMCAS-Typen .....                                                                                                       | 169 |
| Abbildung 54: TMA-Messung an einem weichgemachten HPMCAS MF-Film mittels<br>penetrometrischer und Ausdehnungs-Methode.....                                  | 170 |
| Abbildung 55: Glasübergangstemperaturen der drei HPMCAS-Typen.....                                                                                          | 171 |
| Abbildung 56: Glasübergangstemperaturen bestimmt mittels TMA-Messung an den<br>befilmten Pellets der Formulierungen mit unterschiedlichen HPMCAS-Typen..... | 172 |



|                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 57: Freisetzung der Formulierungen AS-01-HF, AS-01-LF und AS-01-MF sowie<br>AS-04-HF, AS-04-LF und AS-04-MF .....            | 173 |
| Abbildung 58: FTIR-Spektrum von HPMCAS Typ MF .....                                                                                    | 176 |
| Abbildung 59: Pulver-XRD von HPMCAS .....                                                                                              | 176 |
| Abbildung 60: Teas-Plot der Partiallöslichkeitsparameter von Lösungsmitteln. Dargestellt<br>nach ihrem Lösungsvermögen für HPMCAS..... | 181 |
| Abbildung 61: Löslichkeit von HPMCAS dargestellt als $\delta_V$ - $\delta_H$ -Diagramm.....                                            | 182 |
| Abbildung 62: Bestimmung des $\delta_T$ von HPMCAS mithilfe der Grenzviskosität .....                                                  | 183 |
| Abbildung 63: Graph der IGC-Messung an HPMCAS.....                                                                                     | 184 |
| Abbildung 64: Differenzen der SP von HPMCAS und Weichmachern .....                                                                     | 190 |
| Abbildung 65: Teas-Plot der Partiallöslichkeitsparameter einiger Standardweichmacher .....                                             | 191 |
| Abbildung 66: TLC-Chromatogramme der AMG .....                                                                                         | 200 |
| Abbildung 67: GC-Chromatogramme der FAME der AMG .....                                                                                 | 203 |
| Abbildung 68: EI-MS-Spektrum von Methylstearat als Beispiel für ein FAME.....                                                          | 204 |
| Abbildung 69: Korrigierte Struktur von Myvacet <sup>®</sup> 9-45K und Struktur von Dynacet <sup>®</sup> 285 ..                         | 205 |
| Abbildung 70: DSC-Thermogramme von Myvacet <sup>®</sup> 9-45K.....                                                                     | 208 |
| Abbildung 71: DSC-Thermogramme von Dynacet <sup>®</sup> 285 .....                                                                      | 209 |
| Abbildung 72: Gleichgewichtskontaktwinkel der AMG und ihrer Mischungen mit TEC auf<br>Komprimaten und Filmen von HPMCAS.....           | 211 |
| Abbildung 73: Gleichgewichtskontaktwinkel der Standardweichmacher auf HPMCAS-<br>Komprimaten.....                                      | 215 |
| Abbildung 74: DSC-Thermogramme von IPM.....                                                                                            | 218 |
| Abbildung 75: DSC-Thermogramme von IPL.....                                                                                            | 220 |
| Abbildung 76: REM-Aufnahme der Formulierung AS-05 als Beispiel für eine Formulierung<br>ohne weichmachende Zusätze.....                | 227 |
| Abbildung 77: REM-Aufnahmen einiger Formulierungen mit TEC als Weichmacher mit<br>unterschiedlichen CFP .....                          | 228 |
| Abbildung 78: Freisetzung der nicht magensaftresistenten Formulierungen.....                                                           | 229 |
| Abbildung 79: Freisetzung der Formulierungen mit TEC als Weichmacher.....                                                              | 230 |
| Abbildung 80: REM-Aufnahme der Formulierung AS-20 .....                                                                                | 231 |
| Abbildung 81: TMA-Messungen der Filme mit TEC als Weichmacher. ....                                                                    | 231 |
| Abbildung 82: TMA-Messungen an den Filmen mit Propylencarbonat.....                                                                    | 233 |
| Abbildung 83: Freisetzung der Dry Coating Formulierungen mit Propylencarbonat.....                                                     | 234 |



|                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 84: REM-Aufnahmen der Filme der Formulierung AS-29.....                                                                                                                                                  | 234 |
| Abbildung 85: Freisetzung der mittels wässriger Dispersion befilmten Pellets .....                                                                                                                                 | 235 |
| Abbildung 86: TMA-Messungen der Formulierungen AS-30 bis AS-32.....                                                                                                                                                | 237 |
| Abbildung 87: Freisetzung der Formulierungen AS-30 bis AS-32.....                                                                                                                                                  | 238 |
| Abbildung 88: Freisetzung der Formulierungen mit Poloxameren als Weichmacher .....                                                                                                                                 | 240 |
| Abbildung 89: TMA-Messungen an Formulierungen mit Poloxameren .....                                                                                                                                                | 241 |
| Abbildung 90: REM-Aufnahmen der Pellets von Formulierung AS-33 und AS-34 .....                                                                                                                                     | 241 |
| Abbildung 91: TMA-Messungen an befilmten Pellets der Formulierungen AS-37, AS-38<br>und AS-42 sowie an gegossenen Filmen mit 20 % Diester als Weichmacher.....                                                     | 244 |
| Abbildung 92: Freisetzung der Formulierungen mit ATEHC und TIC .....                                                                                                                                               | 246 |
| Abbildung 93: DSC-Messung von HPMCAS mit TIC .....                                                                                                                                                                 | 247 |
| Abbildung 94: DSC-Messung von HPMCAS mit ATEHC .....                                                                                                                                                               | 247 |
| Abbildung 95: TMA-Messungen an befilmten Pellets der Formulierungen AS-43 bis<br>AS-45.....                                                                                                                        | 248 |
| Abbildung 96: Korrelation von CE mit initialem Kontaktwinkel und Gleichgewichts-<br>kontaktwinkel .....                                                                                                            | 253 |
| Abbildung 97: Spreitzahlen der Weichmacher-CFP-Gemische sowie von verschiedenen<br>Flüssigkeiten auf HPMCAS-Filmen .....                                                                                           | 254 |
| Abbildung 98: Anteil des freigesetzten Wirkstoffes nach 120 Minuten bei pH = 1 aus<br>befilmten Pellets der Formulierungen AS-01-HF, AS-01-LF und AS-01-MF nach<br>Lagerung bei unterschiedlichen Konditionen..... | 256 |
| Abbildung 99: Anteil des freigesetzten Wirkstoffes nach 120 Minuten bei pH = 1 aus<br>befilmten Pellets der Formulierungen AS-04-HF, AS-04-LF und AS-04-MF<br>nach Lagerung bei unterschiedlichen Konditionen..... | 257 |
| Abbildung 100: Anteil des freigesetzten Wirkstoffes nach 120 Minuten bei pH=1 aus<br>befilmten Pellets der Formulierungen AS-12, AS-22, AS-34 und AS-35 nach<br>Lagerung bei unterschiedlichen Konditionen.....    | 258 |
| Abbildung 101: Agglomerationstendenz von Pellets der Formulierungen AS-01 und AS-04 mit<br>jeweils drei Typen von HPMCAS nach Lagerung bei unterschiedlichen Bedingungen .                                         | 261 |
| Abbildung 102: Agglomerationstendenz von Pellets der Formulierungen AS-12, AS-22,<br>AS-34 und AS-35 nach Lagerung bei unterschiedlichen Bedingungen .....                                                         | 262 |
| Abbildung 103: REM-Aufnahme von Ethocel® 10 FP .....                                                                                                                                                               | 265 |
| Abbildung 104: Bestimmung des $\delta_T$ von Ethocel® 10 FP mithilfe der Grenzviskosität.....                                                                                                                      | 267 |



|                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 105: Teas-Plot von Standardweichmachern und Lösungsmitteln eingeteilt nach Lösungseigenschaften für Ethylcellulose.....                                                                 | 269 |
| Abbildung 106: Korrelation der CE der Formulierungen EC-01 bis EC-09 mit initialem Kontaktwinkel und Gleichgewichtskontaktwinkel der verwendeten Weichmacher auf Ethylcellulose-Komprimaten ..... | 278 |
| Abbildung 107: Makroskopische Ansicht der Mischungen von TEC mit verschiedenen potenziellen Weichmachern und CFP .....                                                                            | 279 |
| Abbildung 108: Spreitzahlen Flüssigkeiten auf Ethylcellulose-Filmen.....                                                                                                                          | 282 |
| Abbildung 109: Freisetzung der Formulierungen EC-14 bis EC-17.....                                                                                                                                | 284 |
| Abbildung 110: Einfluss von Curing-Dauer und CL auf die Wirkstofffreisetzung der mit Ethylcellulose unter Einsatz von 30 % Floramac <sup>®</sup> 10 befilmten Theophyllin-Pellets.....            | 289 |
| Abbildung 111: Freisetzung von Variationen der Formulierung EC-16 mit unterschiedlichen CL.....                                                                                                   | 290 |
| Abbildung 112: Freisetzung der Formulierungen mit unterschiedlichen Anteilen an IPM ....                                                                                                          | 293 |
| Abbildung 113: Makroskopische Ansicht der Formulierungen EC-11 nach Herstellung und nach zwölf Monaten Lagerung bei 25°C / 10 % RH .....                                                          | 293 |
| Abbildung 114: DSC-Thermogramm des zweiten Aufheizens der Mischung von Ethylcellulose und Poloxamer 407 (1:1).....                                                                                | 296 |
| Abbildung 115: Freisetzung der Formulierungen mit Ethylcellulose und Poloxameren.....                                                                                                             | 297 |
| Abbildung 116: Freisetzung der Formulierungen mit Kollidon <sup>®</sup> CL-M .....                                                                                                                | 301 |
| Abbildung 117: DSC-Thermogramme der mikronisierten Eudragit <sup>®</sup> RL und Eudragit <sup>®</sup> RS..                                                                                        | 305 |
| Abbildung 118: Gleichgewichtskontaktwinkel der Weichmacher auf QAMC-Komprimaten                                                                                                                   | 308 |
| Abbildung 119: Freisetzung von mit Eudragit <sup>®</sup> RS befilmten Theophyllin-Pellets mit unterschiedlichen CL .....                                                                          | 309 |
| Abbildung 120: TMA-Messungen der QAMC-Formulierungen sowie an gegossenen QAMC-Filmen .....                                                                                                        | 310 |
| Abbildung 121: Freisetzung der Formulierungen MC-11 bis MC 14.....                                                                                                                                | 312 |
| Abbildung 122: Freisetzung der Formulierungen MC-15 und MC-16 .....                                                                                                                               | 313 |
| Abbildung 123: Freisetzung der Formulierung MC-17 im Vergleich zu MC-11 und MC-13                                                                                                                 | 315 |
| Abbildung 124: Freisetzung der mit TAMC befilmten Pellets .....                                                                                                                                   | 318 |
| Abbildung 125: TMA-Messungen der Formulierungen mit HPMC.....                                                                                                                                     | 324 |



|                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 126: Korrelation der CE der Formulierungen HP-01 bis HP-06 mit initialem Kontaktwinkel und Gleichgewichtskontaktwinkel der verwendeten Weichmacher auf HPMC-Komprimaten .....       | 325 |
| Abbildung 127: Abrieb unterschiedlicher Pellets .....                                                                                                                                         | 327 |
| Abbildung 128: Vergleich der CE beim Dry Coating von Pellets aus unterschiedlichen Materialien mit Ethylcellulose und IPM bzw. Tributyrin bei verschiedenen CL .....                          | 328 |
| Abbildung 129: Vergleich der CE beim Dry Coating von Pellets unterschiedlicher Größen mit Ethylcellulose und IPM bzw. Tributyrin bei verschiedenen CL .....                                   | 330 |
| Abbildung 130: Vergleich der Freisetzungsprofile befilmter Theophyllin-Pellets und Pheniramin-maleat-Pellets .....                                                                            | 332 |
| Abbildung 131: Freisetzung der magensaftresistent befilmten F-500-T-Tabletten der Formulierungen TA-01 und TA-02 .....                                                                        | 335 |
| Abbildung 132: Makroskopisches Bild der Tabletten vor und nach Befilmung .....                                                                                                                | 336 |
| Abbildung 133: Freisetzung der mit Ethylcellulose befilmten Tabletten .....                                                                                                                   | 337 |
| Abbildung 134: CE zweier Formulierungen bei der Befilmung von Hartkapseln bei unterschiedlichen CL .....                                                                                      | 339 |
| Abbildung 135: Makroskopische Betrachtung befilmter und unbefilmter Hartkapseln .....                                                                                                         | 342 |
| Abbildung 136: Lagerstabilität der befilmten Hartgelatinekapseln .....                                                                                                                        | 345 |
| Abbildung 137: Unbehandelte und mittels Dry Coating befilmte Weichgelatinekapseln .....                                                                                                       | 347 |
| Abbildung 138: Vergleich der CE von beschichteten Weichgelatinekapseln bei unterschiedlichen CL .....                                                                                         | 348 |
| Abbildung 139: Lagerstabilität der befilmten Weichgelatinekapseln .....                                                                                                                       | 349 |
| Abbildung 140: Freisetzung der Formulierungen mit Farblacken .....                                                                                                                            | 353 |
| Abbildung 141: REM-Aufnahmen von Formulierungen ohne Farblack und mit unterschiedlichen Anteilen von Tartrazingelblack .....                                                                  | 354 |
| Abbildung 142: Makroskopische Aufnahmen von befilmten Pellets ohne Farblack und von Pellets mit einem Zusatz von 5 % Farblack zur Formulierung .....                                          | 356 |
| Abbildung 143: Vergleich der Verteilungsdichten von unbefilmten Pellets mit Pellets befilmt mittels Standardformulierung, sowie von Pellets befilmt mit farblackhaltigen Formulierungen ..... | 357 |
| Abbildung 144: Lagerstabilität der Formulierungen mit Farblack-Zusätzen .....                                                                                                                 | 358 |
| Abbildung 145: Gleichgewichtskontaktwinkel einzelner Substanzen von unterschiedlichen homologen Reihen aufgetragen gegen ihre Position bzw. molare Masse .....                                | 367 |



|                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 146: Kontaktwinkelverlauf von Tropfen unterschiedlicher Volumina von IPM<br>und TEC-IPM (70:30) auf Komprimaten von Ethylcellulose, HPMCAS und HPMC ....    | 370 |
| Abbildung 147: Zeit bis zur Einstellung des Kontaktwinkels von Null Grad von IPM-<br>Weichmacher-Mischungen auf verschiedenen Polymeren .....                         | 371 |
| Abbildung 148: Polarität der 1,2-Alkandiole und Isopropylester .....                                                                                                  | 373 |
| Abbildung 149: CE einzelner Substanzen von unterschiedlichen Reihen homologer<br>Substanzen.....                                                                      | 374 |
| Abbildung 150: CE in Abhängigkeit des Gleichgewichtskontaktwinkels .....                                                                                              | 375 |
| Abbildung 151: CE der Analoga-Testsubstanzen aufgetragen gegen ihren Gleichgewichts-<br>kontaktwinkel .....                                                           | 378 |
| Abbildung 152: CE der Analoga-Testsubstanzen aufgetragen gegen ihre molare Masse .....                                                                                | 379 |
| Abbildung 153: Verlauf der Oberflächenspannung innerhalb der homologen Reihen .....                                                                                   | 381 |
| Abbildung 154: Strukturen der Strukturanaloga .....                                                                                                                   | 383 |
| Abbildung 155: Strukturanaloga: CE gegen verschiedene Parameter .....                                                                                                 | 384 |
| Abbildung 156: Strukturanaloga: CE gegen Löslichkeitsparameter .....                                                                                                  | 385 |
| Abbildung 157: Korrelation zwischen CE und Spreitzahl bei HPMCAS.....                                                                                                 | 390 |
| Abbildung 158: Korrelation der Viskosität mit der Spreitzahl und der CE bei HPMCAS.....                                                                               | 391 |
| Abbildung 159: Entscheidungsbaum zur Einschätzung der Coating Effizienz in Abhängig-<br>keit von den Eigenschaften der zum Dry Coating verwendeten Flüssigkeiten..... | 397 |
| Abbildung 160: Empirischer Zusammenhang zwischen molarer Masse und Siedepunkt von<br>aliphatischen Estern .....                                                       | 400 |





## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 1: Thermische Kennzahlen einiger Filmpolymere .....                                                         | 14  |
| Tabelle 2: Wasserlöslichkeit einiger Weichmacher bei Raumtemperatur .....                                           | 20  |
| Tabelle 3: Einteilung von Lösungsmitteln und Polymere nach ihren Wasserstoffbrücken-<br>bindungseigenschaften ..... | 22  |
| Tabelle 4: Arten von Wasserstoffbrückenbindungen.....                                                               | 23  |
| Tabelle 5: Arten und Stärken von Wechselwirkungskräften .....                                                       | 27  |
| Tabelle 6: Übersicht zur Anwendungsmöglichkeit einiger Filmpolymere .....                                           | 33  |
| Tabelle 7: Zusammensetzung einiger Celluloseester und -ether.....                                                   | 45  |
| Tabelle 8: Polymere für magensaftresistente Filme aus organischer Lösung .....                                      | 50  |
| Tabelle 9: Polymere für magensaftresistente Filme aus wässriger Dispersion oder Latices .....                       | 51  |
| Tabelle 10: Einige Polymere für Filme mit modifizierter Freisetzung .....                                           | 51  |
| Tabelle 11: Verschiedene Handelstypen von HPMCAS .....                                                              | 62  |
| Tabelle 12: Zusammensetzung von Aquacoat <sup>®</sup> ECD .....                                                     | 66  |
| Tabelle 13: Empfohlene Weichmacher für Ethylcellulose .....                                                         | 67  |
| Tabelle 14: Unterschiedliche Typen von HPMC .....                                                                   | 73  |
| Tabelle 15: Typen einiger pharmazeutisch verwendeter Poloxamere .....                                               | 90  |
| Tabelle 16: Benötigte Filmdicken für magensaftresistent befilmte Arzneiformen.....                                  | 147 |
| Tabelle 17: Partikelgrößenverteilung der verschiedenen HPMCAS-Typen .....                                           | 166 |
| Tabelle 18: Glasübergangstemperaturen der drei HPMCAS-Typen .....                                                   | 170 |
| Tabelle 19: Zusammensetzung der Formulierungen mit unterschiedlichen Typen an<br>HPMCAS.....                        | 172 |
| Tabelle 20: Charakteristische Banden im FTIR-Spektrum von HPMCAS.....                                               | 175 |
| Tabelle 21: Löslichkeit von HPMCAS in verschiedenen Lösungsmitteln. ....                                            | 178 |
| Tabelle 22: Berechnete SP von HPMCAS .....                                                                          | 185 |
| Tabelle 23: Berechnete Partialparameter von HPMCAS .....                                                            | 185 |
| Tabelle 24: $\delta_T$ -Werte von Cellulosederivaten .....                                                          | 186 |
| Tabelle 25: $\delta_T$ -Werte einiger Standardweichmacher aus Literaturangaben.....                                 | 187 |
| Tabelle 26: Partialparameter einiger Standardweichmacher aus Literaturangaben .....                                 | 188 |
| Tabelle 27: SP und Lösevermögen der Standardweichmacher für HPMCAS.....                                             | 189 |
| Tabelle 28: Einfluss der Standardweichmacher auf die Tg von HPMCAS .....                                            | 194 |



|                                                                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 29: MPST von HPMCAS-Weichmacher-Mischungen einiger Standard-<br>weichmacher .....                                                                     | 195 |
| Tabelle 30: Einfluss weiterer Weichmacher auf die Tg von HPMCAS .....                                                                                         | 197 |
| Tabelle 31: MPST von HPMCAS-Weichmacher-Mischungen einiger unüblicher<br>Weichmacher.....                                                                     | 198 |
| Tabelle 32: Fettkennzahlen der AMG .....                                                                                                                      | 201 |
| Tabelle 33: Mittels GC-MS ermittelte quantitative Zusammensetzung der Fettsäurefraktion<br>von Myvacet <sup>®</sup> 9-45K.....                                | 204 |
| Tabelle 34: Berechnete SP Myvacet <sup>®</sup> 9-45K und Dynacet <sup>®</sup> 285 basierend auf ihrer<br>quantitativen Zusammensetzung .....                  | 205 |
| Tabelle 35: Physikalische Kennzahlen der festen AMG .....                                                                                                     | 206 |
| Tabelle 36: Physikalische Kennzahlen der flüssigen AMG .....                                                                                                  | 207 |
| Tabelle 37: Nominale Schmelzenthalpie und Tg von Mischungen der AMG mit HPMCAS                                                                                | 212 |
| Tabelle 38: Nominale Schmelzenthalpie und Tg von Mischungen der CFP mit HPMCAS ...                                                                            | 221 |
| Tabelle 39: Mischbarkeit und Löslichkeit von Weichmachern mit potenziellen CFP .....                                                                          | 222 |
| Tabelle 40: Gehalte und Zusammensetzungen einiger Hilfsstoffe .....                                                                                           | 223 |
| Tabelle 41: Zusammensetzung der Formulierungen mit HPMCAS-MF .....                                                                                            | 224 |
| Tabelle 42: Zusammensetzung der Formulierungen zur Befilmung aus wässriger<br>Dispersion.....                                                                 | 235 |
| Tabelle 43: Coating Effizienzen der Formulierungen mit HPMCAS .....                                                                                           | 249 |
| Tabelle 44: Standardisierte Lagerbedingungen.....                                                                                                             | 255 |
| Tabelle 45: Vergleich von $\delta_T$ -Werten, Löslichkeit und Gleichgewichtskontaktwinkeln der<br>Standardweichmacher mit Ethocel <sup>®</sup> 10 FP .....    | 268 |
| Tabelle 46: Vergleich der freien Oberflächenenergien verschiedener Ethylcellulose-Typen .                                                                     | 271 |
| Tabelle 47: Zusammensetzungen und CE der ersten Formulierungen mit Ethylcellulose .....                                                                       | 274 |
| Tabelle 48: Anteil des nach einer Stunde freigesetzten Wirkstoffes einiger Formulierungen<br>mit Ethylcellulose mit unterschiedlichen Curing-Bedingungen..... | 276 |
| Tabelle 49: CE und Tg der Ethylcellulose-Filme auf Pellets bei unterschiedlichen Anteilen<br>von Weichmachern.....                                            | 277 |
| Tabelle 50: Überprüfung potenzieller CFP und Weichmacher auf ihr Lösungsvermögen für<br>Ethocel <sup>®</sup> 10 FP .....                                      | 280 |
| Tabelle 51: CE und Tg weiterer Formulierungen mit Ethylcellulose .....                                                                                        | 282 |



|                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 52: Mittels GC-MS bestimmte Zusammensetzungen der verwendeten Chargen von<br>Floramac® 10.....                                                                               | 283 |
| Tabelle 53: Formulierungen von Ethylcellulose mit Poloxameren sowie ihre CE.....                                                                                                     | 295 |
| Tabelle 54: Formulierungen von Ethylcellulose mit Sprengmitteln .....                                                                                                                | 302 |
| Tabelle 55: Partikelgrößenverteilung und Tg der mikronisierten QAMC .....                                                                                                            | 306 |
| Tabelle 56: Unterschiede zwischen SP von Standardweichmachern und QAMC.....                                                                                                          | 307 |
| Tabelle 57: Zusammensetzungen und CE der Formulierungen mit QAMC.....                                                                                                                | 308 |
| Tabelle 58: Zusammensetzungen und CE der Formulierungen mit QAMC.....                                                                                                                | 311 |
| Tabelle 59: Partikelgrößenverteilung und Tg von Eudragit® E PO .....                                                                                                                 | 316 |
| Tabelle 60: Zusammensetzung der Formulierungen mit TAMC sowie deren CE und Tg .....                                                                                                  | 316 |
| Tabelle 61: Partikelgrößenverteilung und Tg von HPMC-Typen.....                                                                                                                      | 322 |
| Tabelle 62: MPST von HPMC-Weichmacher-Mischungen .....                                                                                                                               | 322 |
| Tabelle 63: Formulierungen mit Pharmacoat® 645 und deren CE.....                                                                                                                     | 322 |
| Tabelle 64: Größenbereiche der verschiedenen Pellets.....                                                                                                                            | 328 |
| Tabelle 65: Typen der verwendeten NPS und deren Größen.....                                                                                                                          | 330 |
| Tabelle 66: Beschreibung der verwendeten Tabletten-Typen.....                                                                                                                        | 334 |
| Tabelle 67: Zusammensetzung und CE der Tabletten-Formulierungen mit HPMCAS.....                                                                                                      | 334 |
| Tabelle 68: Zusammensetzung und CE der mit Ethylcellulose befilmten Tabletten .....                                                                                                  | 337 |
| Tabelle 69: Zusammensetzung der Formulierungen zur Befilmung von Hartkapseln .....                                                                                                   | 341 |
| Tabelle 70: Zusammensetzungen der Formulierungen mit Farblacken .....                                                                                                                | 353 |
| Tabelle 71: Homologe Reihen und ihre Zusammensetzung .....                                                                                                                           | 365 |
| Tabelle 72: Parameter der Linearregressionen zu den Gleichgewichtskontaktwinkeln der<br>Analogen-Reihen.....                                                                         | 369 |
| Tabelle 73: Parameter der Linearregressionen zu den CE der Analogen-Reihen.....                                                                                                      | 375 |
| Tabelle 74: Parameter der Linearregressionen der CE gegen Kontaktwinkel .....                                                                                                        | 377 |
| Tabelle 75: Determinationskoeffizienten bei Korrelation von Oberflächenspannung bzw.<br>Viskosität mit der Position der Substanzen in den Homologenreihen sowie mit ihrer<br>CE..... | 382 |
| Tabelle 76: Determinationskoeffizienten bei Korrelation von SP und CE .....                                                                                                          | 382 |
| Tabelle 77: Eigenschaften der Strukturanaloga .....                                                                                                                                  | 383 |
| Tabelle 78: Determinationskoeffizienten bei Korrelation von CE mit Substanzeigenschaften<br>der Analogenreihe homologer Struktur und unterschiedlicher Funktionalität.....           | 386 |



|                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 79: Determinationskoeffizienten der Korrelationen zwischen CE, Spreitzahl und<br>Viskosität bei HPMCAS .....                  | 391 |
| Tabelle 80: Determinationskoeffizienten der Korrelationen zwischen CE, Spreitzahl und<br>Viskosität bei Ethylcellulose und HPMC ..... | 392 |
| Tabelle 81: Referenzsubstanzen zur Kalibrierung der Kofler-Heizbank .....                                                             | 430 |
| Tabelle 82: Referenzflüssigkeiten zur Kontaktwinkelbestimmung .....                                                                   | 431 |
| Tabelle 83: Füllmassen der Weichgelatine kapseln .....                                                                                | 450 |





## A. Problemstellung

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

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

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



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

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

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



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

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

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







## B. Einführung und theoretische Grundlagen

### 1. Sinn und Entstehung von Befilmungsverfahren

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

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

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



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

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



## 2. Definitionen von Begrifflichkeiten bei der Befilmung

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

### 2.1. Überzogene Arzneiformen, Befilmung, Coating und Dragierung

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

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

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

## **2.2. Polymere, Kunststoffe, Filme, Lacke und Befilmungsrezeptur**

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

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

---

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



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

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



### 3. Mechanistische Betrachtungen der Filmbildung

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

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

#### 3.1. Verfilmung: Entstehung eines gleichmäßigen Filmes aus einzelnen Polymerpartikeln

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

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

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

### **3.1.1. Glasübergang und Glasübergangstemperatur von Filmpolymeren**

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

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

---

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



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

### **3.1.2. Mindestfilmbildetemperatur**

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

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

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

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

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

---

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

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

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

**Tabelle 1: Thermische Kennzahlen einiger Filmpolymere**

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

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

### 3.1.3. Weichmachung

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



Man unterscheidet grundsätzlich zwischen innerer und äußerer Weichmachung.

### **3.1.3.1. Innere Weichmachung**

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

### **3.1.3.2. Äußere Weichmachung und Weichmacher**

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



drängen, schieben sie diese weiter auseinander, wodurch sich der Zusammenhalt des Polymers auflockert. Dies ist der Grund für die Senkung der Tg und stellt die entscheidende Eigenschaft der Weichmacher während des Befilmungsprozesses dar. Weichmacher übernehmen jedoch auch im fertigen Film eine wichtige Aufgabe. Indem sie zwischen den Polymerketten eingelagert sind, verleihen sie dem fertigen Film eine stärkere Flexibilität, was sich in einer Zunahme der Elastizität und Verformbarkeit äußert. Dies ist von nicht zu unterschätzender Bedeutung, wenn man bedenkt, dass es bei Verlust von Weichmachern zu einer erhöhten Sprödigkeit und Rissanfälligkeit des Filmes kommen kann, was den Verlust der Filmfunktion zur Folge haben kann. Aus diesem Grund werden in der Regel schwerflüchtige und hochsiedende Substanzen als Weichmacher verwendet. Trotzdem kann es über die Zeit zum Verlust des Weichmachers kommen [21]. Bildlich veranschaulichen lässt sich dies beispielsweise in der erniedrigten mechanischen Stabilität von Kunststoffmöbeln. Bei diesen kommt es über die Zeit oftmals zum Ausdampfen von Weichmachern, wodurch ihre Elastizität sinkt. Grundsätzlich handelt es sich bei Weichmachern für Kunststoffe, die als Alltagsgegenstände Verwendung finden, und bei Weichmachern für pharmazeutische Formulierungen um die gleichen Substanzen. Bei Letzteren wird jedoch dem Aspekt der toxikologischen Unbedenklichkeit besondere Bedeutung beigemessen, so dass viele Weichmacher pharmazeutisch nicht eingesetzt werden können. Dies liegt nicht immer an einer hohen Toxizität, sondern ist vielfach eine Folge der häufig aufwendigen und kostenintensiven Testverfahren, die im Rahmen der Zulassung an neue Hilfsstoffe für die Anwendung in pharmazeutischen Produkten notwendig sind [22, 23]. Nahezu alle derzeit gebräuchlichen Weichmacher für pharmazeutische Formulierungen sind seit langer Zeit in Gebrauch, wobei ihre Unbedenklichkeit vielfach mit ihrer langjährigen Anwendung ohne negative Auswirkungen begründet wird. Neuere Untersuchungen der letzten zehn Jahre zeigten, dass dies, wie am Beispiel der lange als unbedenklich angesehenen Phthalate gesehen, ein nicht zu unterschätzendes Risikopotenzial hat.

Ein Weichmacher ist nie allein, sondern immer in Bezug zu einem Polymer und dessen physikalisch-chemischen Eigenschaften zu betrachten. Da ein Weichmacher, wie zuvor beschrieben, mit den Polymerketten interagieren muss, um seine weichmachende Wirkung auszuüben, bedarf es eines deutlichen Wechselwirkungspotentials zwischen Polymer und Weichmacher. Dies berücksichtigt die grobe Faustregel, dass hydrophile Polymere eher hydrophile Weichmacher benötigen und für lipophile Polymere entsprechend lipophile Weichmacher geeignet sind [24]. Die Einteilung der Weichmacher wird daher üblicherweise

anhand ihrer hydrophilen und lipophilen Eigenschaften getroffen. Dabei spielt zudem die Mischbarkeit mit Wasser eine entscheidende Rolle. Die Wasserlöslichkeit eines Weichmachers bestimmt, ob sich dieser in Befilmungsrezepturen wässriger Dispersionen im Wasser löst oder aufgrund schlechter Löslichkeit emulgiert vorliegt. Im letzten Fall findet oftmals eine Anreicherung des Weichmachers im dispergierten Polymer statt, so dass dieses bereits vor der eigentlichen Befilmung weichgemacht vorliegt. Bodmeier und Paeratakul fanden heraus, dass sich bereits nach 24 Stunden verschiedene hydrophobe Weichmacher zu über 85 % in der Polymerphase einer wässrigen Ethylcellulose-Dispersion angereichert hatten, wohingegen sich die hydrophilen Weichmacher Triethylcitrat (TEC) und Triacetin nur zu etwa 50 % bzw. 35 % im Polymer anreicherten [25, 26]. Ein weiterer Aspekt, der auch für das Dry Coating von Interesse ist, ist die Herauslösung von Weichmachern (engl. *leaching*) während der Freisetzung. Diese ist tendenziell bei hydrophilen Weichmachern höher als bei lipophilen, was in einigen Fällen zu einer früheren Freisetzung des Wirkstoffes führt [27]. Jedoch kann der Einfluss des Leachings auf die Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit von der Art des Wirkstoffes und der Art des Filmpolymers stark variieren. So konnten Bodmeier und Paeratakul zeigen, dass ein Leaching der hydrophilen Weichmacher TEC und Triacetin aus hydrophober Ethylcellulose deutlich schneller stattfindet als bei hydrophilen Methacrylat-Copolymeren [28]. Dieser Effekt einiger Weichmacher wird durch die Erhöhung der Filmpermeabilität und / oder die Bildung von Poren erklärt und bei einigen Polymeren wie Ethylcellulose oder Schellack mitunter gezielt ausgenutzt [15, 29]. Für einige gut wasserlösliche Weichmacher wie Polyethylenglycol 6000 kann die Erhöhung der Permeabilität so groß sein, dass das Freisetzungsprofil unlöslicher Retardfilme maßgeblich durch ihre Konzentration bestimmt wird [30].

Das Verdampfen in die Umgebung nach Diffusion aus dem Polymer ist ein ähnlicher Effekt vieler Weichmacher, der zur Instabilität und Zunahme der Sprödigkeit von Filmen während der Lagerung führen kann, was durch die Verwendung möglichst schwer flüchtiger Substanzen als Weichmacher gering gehalten werden soll. Dennoch lässt sich dieser seit langem bekannte Effekt bei den meisten verwendeten Weichmachern nachweisen [31].

Im Folgenden sind die Substanzen genannt, welche in pharmazeutischen Formulierungen üblicherweise als Weichmacher Verwendung finden.