

Tabletten aus der Spritzgießmaschine

Bestimmte pharmazeutische Darreichungsformen lassen sich in einem Schritt „wirkungsvoll“ spritzgießen

40 Prozent aller Wirkstoffentwicklungen, die sich aktuell in den Pipelines der Pharmaindustrie befinden, sind schwer wasserlöslich. Gleichzeitig steigen die Kosten für Arzneimittel rapide an. Dies bedeutet, um den Zugang zu Arzneimitteln weiterhin für eine breite Bevölkerungsschicht zu garantieren, zweierlei: Die Industrie muss neue, wirtschaftliche Herstellprozesse entwickeln und durch neue Darreichungsformen die Freisetzung und Aufnahme schwer wasserlöslicher Wirkstoffe im menschlichen Körper gewährleisten. Die Spritzgießverarbeitung öffnet hierfür neue Türen.



Die Tabletten (hier mit Angussverteiler, aber ohne Stangenanguss) wurden aus Soluplus-Pellets mit 10 %-igem Wirkstoffanteil (Fenofibrat) im Einstufenprozess hergestellt

Damit ein Wirkstoff aus einer festen, oral zu applizierenden Darreichungsform an seinen Wirkort gelangen und dort resorbiert werden kann, muss er sich lösen. Zur Verbesserung der Löslichkeit ist es heute Stand der Technik, sogenannte feste Dispersionen herzustellen. Der Wirkstoff ist darin in eine Matrix aus einem wasserlöslichen Polymer eingebettet, das als Träger und Lösungsvermittler dient [1]. Feste Dispersionen werden heute durch Schmelzeextrusion in einem mehrstufigen

Compoundierprozess hergestellt (Bild 1). Dabei wird das Trägerpolymer gemeinsam mit dem kristallin eingesetzten Wirkstoff oberhalb ihrer Glastemperaturen verarbeitet und in ein amorphes Schmelzesystem überführt.

Um ein gleichmäßiges Einarbeiten der Wirkstoffe zu gewährleisten, durchläuft die Polymer-Wirkstoff-Mischung verschiedene Scher- und Mischzonen. Eine erfolgreiche Compoundierung setzt zudem Entgasungszonen voraus, weil das

Polymer zumeist stark amphiphil ist und die Restfeuchte aus dem System entfernt werden muss. Das Extrudat wird zunächst pelletiert, bevor die Pellets wieder zermahlen werden, um sie im nächsten Schritt der Tablettenpressanlage zuzuführen.

Pharmapolymere bilden die Basis

Den Kunststofftechniker mag solch ein aufwendiges mehrmaliges Durchlaufen verschiedener Arbeitsschritte an die klassische Duroplast-Verarbeitung erinnern. Die Spritzgießtechnik bietet im Gegensatz dazu bekanntlich den Vorteil, viele dieser einzelnen Bearbeitungsschritte zu einem einzigen integrierten Prozess zusammenzuführen. Dieses Wissen bildete gemeinsam mit dem großen Marktpotenzial – einer Studie zufolge werden die Ausgaben für Arzneimittel im Jahr 2017 bei ca. 1,2 Bio. USD liegen, 22% über dem Wert von 2012 [2] – die Motivation, erste Grundlagen für das Spritzgießen pharmazeutischer Darreichungsformen zu erarbeiten. An dem Forschungsprojekt sind u.a. das Institut für Polymerspritzgießtechnik und Prozessautomatisierung (IPIM) der Johannes Kepler Universität in Linz und der Spritzgießmaschinenbauer Engel Austria GmbH, Schwertberg, beide Österreich, beteiligt.

Die Forschungsarbeit gliedert sich in zwei Entwicklungsstufen. Aktuell wird die Entwicklungsstufe I forciert, wobei be-

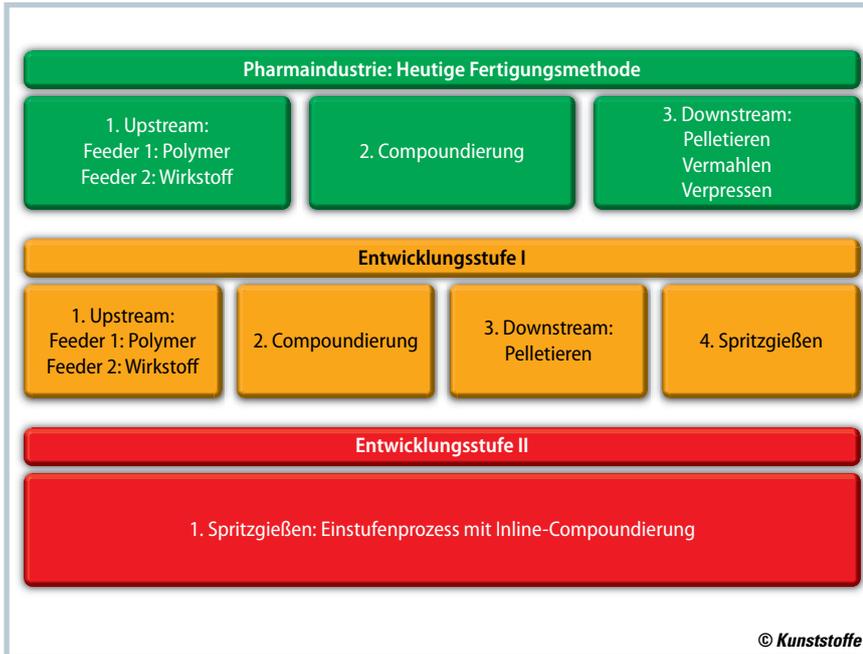


Bild 1. Auf dem Weg zum einstufigen Spritzgießprozess wird das Compoundieren übersprungen (Bilder: IPIM)

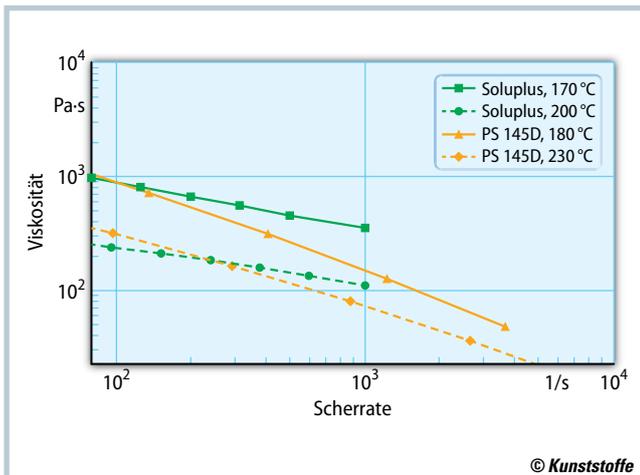


Bild 2. Aus dem Vergleich der scherabhängigen Viskositäten von Soluplus und Polystyrol 145D (Hersteller jeweils: BASF) lässt sich u. a. ableiten, dass das Pharmapolymer einen höheren Spritzdruck verlangt

reits erste Schritte in Richtung Entwicklungsstufe II (Einstufenprozess mit Inline-Compoundierung) gesetzt werden (**Bild 1**). Die Umsetzung stellt das Entwicklungsteam vor eine Reihe von Herausforderungen:

- das Dosieren von Polymer und Wirkstoff (beides in Pulverform),
- die Compoundierung auf einer Schubschnecken-Plastifiziereinheit,
- die Feuchtigkeitsaufnahme der Trägerpolymere,
- die Abformung einer Tablette mit gleichmäßiger Wirkstoffverteilung,
- die Nutzung von Prozesssimulationen zur Analyse.

Für die Forschungsarbeiten wurden Pharmapolymer aus dem Soluplus-Programm

der BASF SE, Ludwigshafen, eingesetzt. Im Vergleich zu Thermoplasten, die z. B. in der Medizintechnik verwendet werden, zeigen Soluplus-Polymer ein deutlich geringer ausgeprägtes strukturviskoses Verhalten (Abnahme der Viskosität mit zunehmender Scherung). Diese Materialeigenschaft (**Bild 2**) bedingt ein höheres Drehmoment beim Plastifizieren und hohe Spritzdrücke für die Kavitätenfüllung.

Soluplus ist ein Polyvinylcaprolactam-Polyvinylacetat-Polyethylenglycol-Pfropfcopolymer. Die Hauptkette bildet Ethylenglycol (PEG 6000) mit ein oder zwei aufgepfropften Vinylacetat-Seitenketten, die mit Vinylcaprolactam polymerisiert sind. Als Modell-Wirkstoff kommt mit Fenofibrat ein als schwer wasserlös- »

Bild 3. Schnitt durch das Spritzgießwerkzeug für die Pharmaproduktion (links). Die Tabletten sind über einen Sechsfach-Sternverteiler mit Stangenanguss angebunden (rechts)



Die Autoren

Dipl.-Ing. Dipl.-Ing. Herwig Juster ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Polymerspritzgießtechnik und Prozessautomatisierung (IPIM) der Johannes Kepler Universität, Linz/Österreich; herwig.juster@jku.at

Prof. Dr.-Ing. Georg Steinbichler ist Vorstand des Instituts für Polymerspritzgießtechnik und Prozessautomatisierung (IPIM) an der Johannes Kepler Universität in Linz und Leiter Forschung und Entwicklung Technologien der Engel Austria GmbH, Schwertberg/Österreich; georg.steinbichler@jku.at

Dank

Der Dank der Autoren gilt der österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) für die finanzielle Unterstützung sowie allen beteiligten Unternehmen und Forschungseinrichtungen, darunter:

- Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE), Graz/Österreich;
- Institut für pharmazeutische Wissenschaften, Universität Graz;
- FH Joanneum, Graz.

Service

Literatur & Digitalversion

- Das Literaturverzeichnis und ein PDF des Artikels finden Sie unter www.kunststoffe.de/1006453

English Version

- Read the English version of the article in our magazine *Kunststoffe international* or at www.kunststoffe-international.com

lich eingestufte Vertreter aus der Gruppe der Lipidsenker zum Einsatz [3]. Lipidsenker werden zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verordnet.

Sechsfach-Versuchswerkzeug für die Tablettenproduktion

Der Glasübergangsbereich liegt sowohl bei Soluplus als auch bei Fenofibrat zwischen 70 und 80°C. Diese Ähnlichkeit im Glasübergangsbereich ist eine wesentliche Voraussetzung für die Herstellung fester Dispersionen.

Für die Untersuchungen wurde eine Tablette mit 13 mm Durchmesser und einer Höhe von 4 mm als pharmazeutische Darreichungsform definiert. Die Formgebung erfolgt in einem Spritzgießwerkzeug mit sechs Kavitäten und einem natürlich balancierten Verteilerstern in Verbindung mit einem Stangenanguss (**Bild 3**). Düsenseitig misst ein Sensor den Werkzeuginnendruck. Die verschiedenen Polymer-Wirkstoffsysteme werden auf einer vollelektrischen Spritzgießmaschine (Typ: Engel e-mac 50/50) mit einer Schließkraft von 500 kN und einem Schubschnecken-Plastifizieraggregat mit einer 18-mm-Dreizonenschnecke verarbeitet.

Simulation verfolgt homogene Wirkstoffverteilung als Ziel

Beim Einfärben von Kunststoffen wird als Ziel eine gleichmäßige Verteilung der Farbpigmente auf der Oberfläche des

Bauteils angestrebt, wofür jedoch die gesamte Kunststoffschmelze beim Plastifizieren eingefärbt wird. Bei pharmazeutischen Darreichungsformen stellt die gleichmäßige Wirkstoffverteilung über die gesamte Höhe der Tablette den Idealzustand dar. Hier ist ein gleichmäßiges „Einfärben“ nicht nur gewünscht, sondern Voraussetzung.

Durch den Einsatz von CFD- (Computational Fluid Dynamics) basierenden Strömungssimulationen (Programme: Sigmasoft, Anbieter: Sigma Engineering GmbH, Aachen, und OpenFoam, Anbieter: OpenCFD Ltd, Bracknell, Berkshire/Großbritannien) ist es möglich, die Verteilung des Wirkstoffs in dynamischen Scher- und Mischteilen einer Schubschnecken-Plastifiziereinheit und bei der Formgebung virtuell als Resultat der zuvor eingestellten Prozessparameter abzubilden.

Ausgehend von einer Füllsimulation mit anschließender Auswertung der Wirkstoffverteilung lassen sich folgende Fragen beantworten:

- Welchen Einfluss auf die Wirkstoffverteilung haben unterschiedliche Einspritzvolumenströme bei der Kavitätenfüllung – beginnend in der Angussbuchse des Verteilersystems?
- Wieviel Wirkstoff (in Prozent) befindet sich am Ende des Füllvorgangs in den einzelnen Tabletten?
- Wie homogen ist der Wirkstoff über alle Kavitäten verteilt?

Um die Homogenität in den einzelnen Kavitäten zu ermitteln, wurde als Hilfsmittel die Shannonsche Entropie S [4, 5] herangezogen. Der Index beschreibt das Vermischen von Substanzen mit statisti-

schen Mitteln. Er berechnet sich aus der Wahrscheinlichkeit p_j und der Tracerzahl C_j :

$$S = -\sum_{j=1}^M p_j \ln p_j \quad \text{mit} \quad p_j = \frac{C_j}{N}$$

p_j bringt die Wahrscheinlichkeit zum Ausdruck, mit der ein Wirkstofftracer in einem Bin (Gitterquadrant) liegt. Die Tablette wird dazu in virtuelle Ebenen im Abstand von 1 mm aufgeteilt. Auf jede Ebene wird ein Gitter gelegt, das aus einer bestimmten Anzahl an Quadranten besteht (im beschriebenen Fall 12). N ist die Gesamtzahl der Wirkstofftracer in einer Ebene.

Analysiert man die Wirkstoffverteilung bei unterschiedlichen Einspritzvolumenströmen, so ergibt eine direkte Gegenüberstellung der Volumenströme in den drei konzentrischen Ringen mit 5, 10 und 15 cm³/s ein einheitliches Verteilungsbild der Wirkstofftracer über alle sechs Kavitäten (**Bild 4**). Hierbei wurde die Anzahl der detektierten Tracer pro Schnittebene addiert und prozentual aufgelistet. Die unterschiedlichen

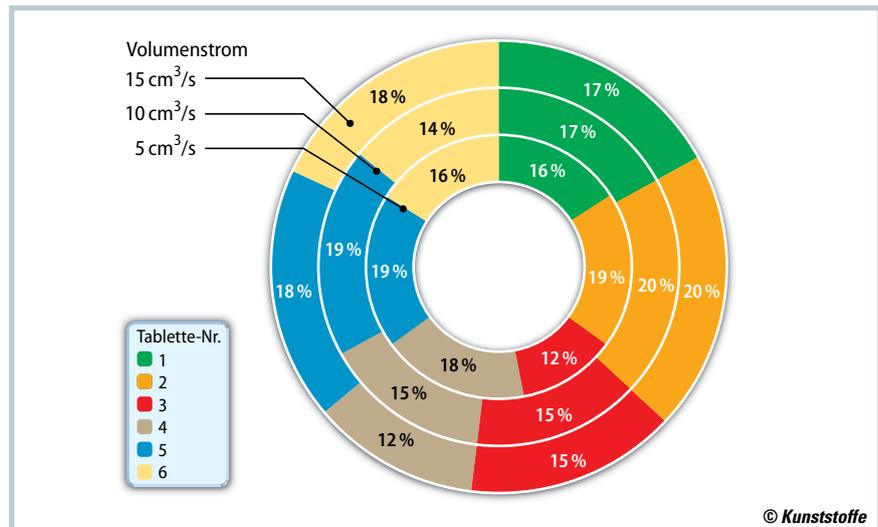


Bild 4. Die prozentuale Wirkstoffverteilung in den Tabletten bei drei verschiedenen Volumenströmen ist im Großen und Ganzen über die sechs Kavitäten einheitlich

Strömungsverhältnisse bei Variation der Einspritzvolumenströme haben die Verteilung der Tracer nicht signifikant beeinflusst. Allerdings wird die Wirkstoffverteilung durch die seitliche Anspritzung der Tablette und die Strömungs-

verhältnisse bei der Kavitätenfüllung beeinflusst.

Die am Ende des Einspritzvorgangs in vier verschiedenen Schnittebenen (1, 2, 3, 4 mm über der Tablettendicke) ausgewertete Shannon-Entropie lässt sich »

Bild 5. Analyse der Wirkstoffverteilung mittels Shannon-Entropie in den vier Schnittebenen (1, 2, 3, 4 mm) der sechs Tabletten bei drei verschiedenen Einspritzvolumenströmen (5, 10 und 15 cm³/s): Je näher die Werte für S am Grenzwert (2,5) liegen, umso gleichmäßiger ist der Wirkstoff innerhalb der Schnittebenen verteilt

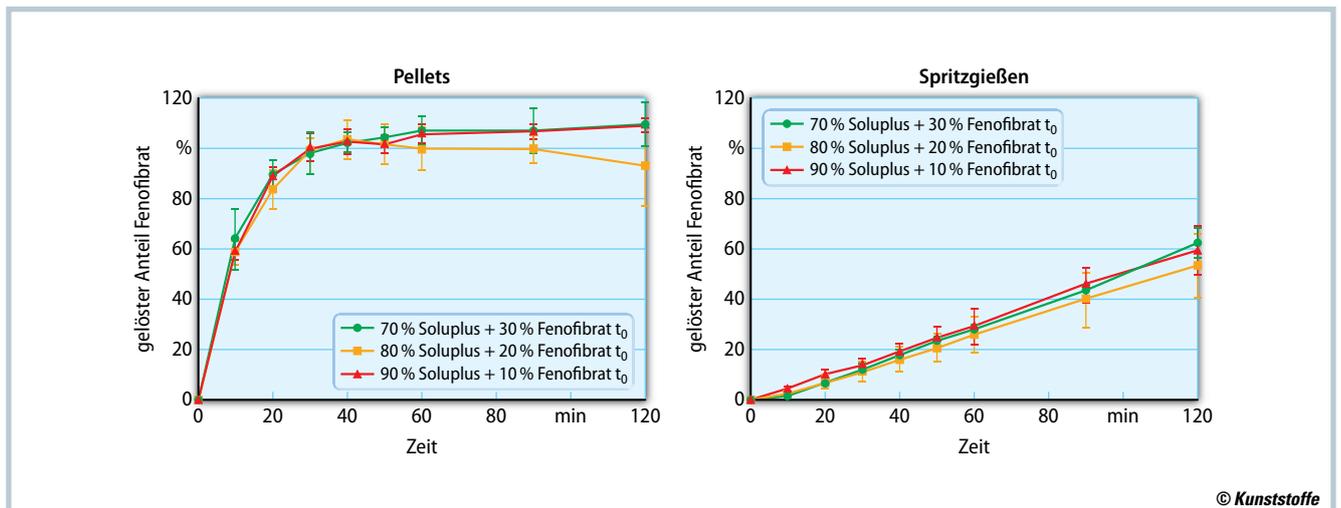
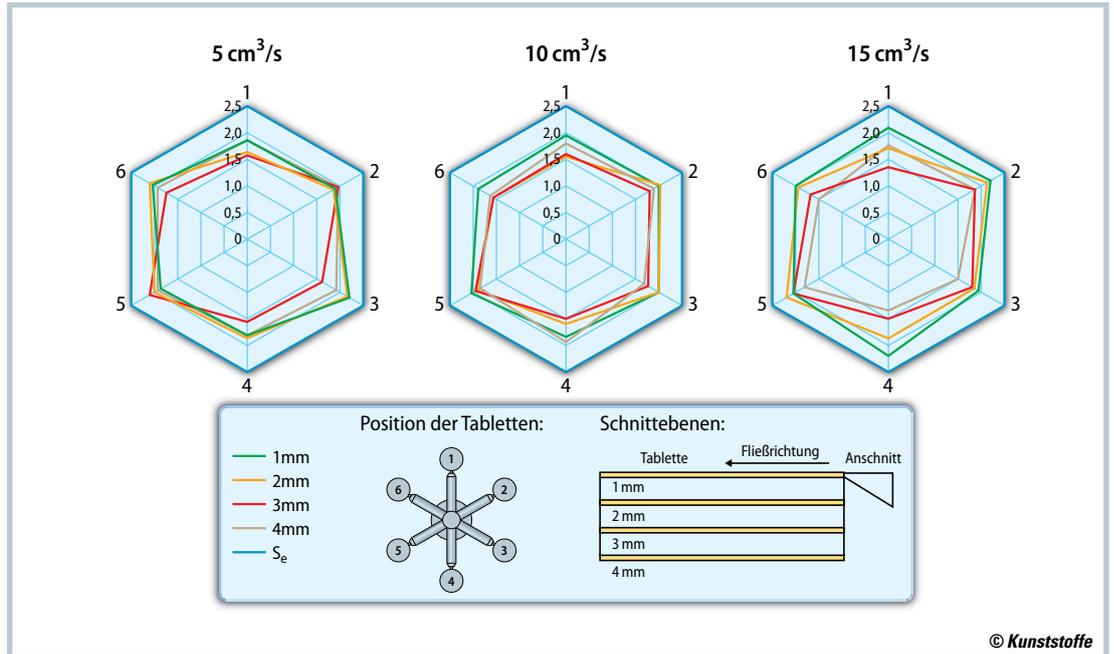


Bild 6. Freisetzungprofile compoundierter Mikropellets (links) und spritzgegessener Tabletten (rechts), jeweils mit 10, 20 und 30 % Fenofibrat Wirkstoffbeladung: Die beim Spritzgießprodukt erreichte verzögerte Wirkstoffabgabe ist in der Therapie oft erwünscht (Messergebnisse: RCPE – Research Center Pharmaceutical Engineering, Graz/Österreich)

als Maßzahl für die Homogenität der Wirkstoffverteilung interpretieren (Bild 5). Der Wert einer äquivalenten Verteilung über alle vier Schnittebenen wird durch S_e ausgedrückt und beträgt als Grenzwert 2,5. Je näher die Werte für S in den Schnittebenen am Grenzwert S_e liegen, umso gleichmäßiger ist der Wirkstoff innerhalb der Schnittebenen verteilt. Die S-Werte liegen für die betrachteten Fälle in einem guten Bereich zwischen 1 und 2. Tendenziell fallen die Werte in den inneren Schnittebenen etwas ab. Eine Erklärung dafür lässt sich aus den Strömungsverhältnissen und dem Füllbild der Kavitäten ableiten.

Experimente ergänzen Simulationsergebnisse

Ein Hauptaugenmerk der Untersuchungen lag auch darauf, die Ergebnisse aus der Strömungssimulation unter realen Spritzgießbedingungen zu verifizieren. Dafür wurden in einem ersten Schritt mit 10 bis 30 % Wirkstoff beladene und compoundierte Mikropellets mit einem angenäherten Durchmesser von 1 mm eingesetzt (Entwicklungsstufe I in Bild 1).

In der Entwicklungsstufe II wird die Compoundierung weggelassen. Stattdessen wird seitlich (via Sidefeeder, Hersteller: Movacolor B.V., Sneek/Niederlan-

de) ein mit Wirkstoff vermisches Polymerpulver (Premix) direkt in die Einzugszone der Schubschnecken-Plastifiziereinheit dosiert. Das Aufschmelzen und Vermischen des Polymer-Wirkstoff-Systems erfolgt im Vergleich zur Spritzgießverarbeitung von Thermoplasten bei niedrigeren Temperaturen zwischen 150 und 180 °C.

Nicht alle Einflussfaktoren konnten mit der gewünschten Detailgenauigkeit in der Simulation abgebildet werden. Aus diesem Grunde wurden als Ergänzung zur Simulation auch experimentell erarbeitete Erkenntnisse zur Bewertung herangezogen.

Bei der Umsetzung der Entwicklungsstufe II (Einstufen-Spritzgießprozess mit Inline-Compoundierung) ergeben sich neue Herausforderungen:

- die Feuchtigkeitsaufnahme des Materials vor und während des Dosiervorgangs,
- das Dosieren des Pulvers – bei Bedarf auch eine Prozessführung mit Unterfütterung der Schneckenkanäle,
- das vollständige homogene Aufschmelzen der Pulvermischung während des Dosiervorgangs,
- Entformungsschwierigkeiten durch die klebrige Konsistenz des Polymer-Wirkstoffverbunds an den Werkzeugkavitäten und im Angussbereich.

Inzwischen ist es gelungen, aus Soluplus-Pellets und Wirkstoffpulver Tabletten im Einstufenprozess herzustellen (**Titelbild**).

Analytische Betrachtung: Freisetzungsprofile geben Aufschluss

Maßgeblich für die therapeutische Wirkung ist das Freisetzungsprofil, das sich als Funktion der Wirkstoffbeladung untersuchen lässt (**Bild 6**). Dafür wurden im betrachteten Fall vorcompoundierte Mikropellets mit einem variierten Wirkstoffanteil zwischen 10 und 30 % für das Spritzgießen der Tabletten eingesetzt.

Um die Freisetzungsprofile compoundierter Pellets und spritzgegossener Tabletten miteinander vergleichen zu können, wurden die beiden Chargen jeweils in Säure (mit einem den Verhältnissen im Magen ähnlichen pH-Wert) gelöst. Die anschließende chromatographische Bestimmung der Wirkstoffabgabe lieferte im Wesentlichen folgende Erkenntnisse:

- Die Wirkstoffbeladung hat nahezu keinen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten der Wirkstoffe. Dies gilt sowohl für die lediglich compoundierten Mikropellets als auch für die spritzgegossenen Tabletten.
- Aufgrund der größeren spezifischen Oberfläche erfolgt die Freisetzung bei den Mikropellets wesentlich rascher.
- Mit spritzgegossenen Tabletten lässt sich, wie dies aus Gründen der therapeutischen Dosierung häufig gefordert wird, die Wirkstoffabga-

be effektiv verzögern. Hinzu kommt, dass bei spritzgegossenen Tabletten die Bruchgefahr niedriger ist als bei aus Pulver gepressten Tabletten. Ein Grund hierfür ist die stärkere Kompaktierung bei der Formgebung.

Für die Umsetzung dieser Forschungsergebnisse in die pharmazeutische Großserienfertigung (Ausstoß von 200 000 Tabletten pro Stunde) haben die Entwicklungspartner bereits Werkzeug- und Spritzgießmaschinenkonzepte unter Beachtung wirtschaftlicher Aspekte erarbeitet. Dabei wurden Spritzgießwerkzeuge

mit Vollheizkanalsystemen und Kavitätenzahlen von 128 betrachtet.

Fazit

Die Ergebnisse der Forschungsarbeit machen deutlich, dass in der Spritzgießtechnik für die Herstellung pharmazeutischer Darreichungsformen lukrative Potenziale zur Effizienz- und Qualitätssteigerung stecken. Das Verfahren ermöglicht es beispielsweise, Tabletten mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs und verringerter Bruchgefahr herzustellen. ■