TechnoPharm Prozesstechnik

Statistische Versuchsplanung zur Festlegung von Prozessparametern bei Filmüberzugsverfahren im Vertical Centrifugal Coater 3–15

Prof. Dr. Gerd Kutz, Nina Hauschildt und Monika Anna Skala • Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Pharmaceutical Engineering, Detmold
Michael Schleimer • Diosna Dierks & Söhne GmbH, Pharmaceutical Process Systems, Osnabrück

Korrespondenz: Prof. Dr. Gerd Kutz, Pharmaceutical Engineering, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, University of Applied Sciences, 32756 Detmold;
e-mail: gerd.kutz@hs-owl.de

Zusammenfassung

In einem Vertical Centrifugal Coater 3-15 (VCC 3-15, Fa. Diosna Diercks & Söhne GmbH, Osnabrück) wurden Untersuchungen zur Befilmung magensaftresistenter Tabletten durchgeführt. Mit Hilfe von 34, auf statistischer Versuchsplanung beruhenden Versuchen, konnten die für ein Filmüberzugsverfahren prozessrelevanten Einflussgrößen identifiziert, deren Wechselwirkungen untereinander aufgeklärt und ein „Design Space"bestimmt werden. Die ermittelten Tablettenkennzahlen lassen den Schluss zu, dass während des optimierten Filmüberzugsverfahrens weder ein übermäßiger Abrieb an den eingesetzten Tabletten noch ein unvorteilhaft hoher Verlust an Filmauftragssuspension auftritt.

Autoren

Prof. Dr. Gerd Kutz studierte Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach Beendigung des Studiums und Promotion in „Pharmazeutischer Technologie" war er in der pharmazeutischen Industrie in Entwicklung und Herstellung verantwortlich tätig. Er erwarb die Qualifikation zum Herstellungs- und Kontrollleiter. Im Jahr 1993 nahm er einen Ruf (C3) an die FH Lippe und Höxter (jetzt Hochschule Ostwestfalen-Lippe) für das Fach Technologie der Kosmetika und Waschmittel an. Mit dem Aufbau des Studienganges Pharmatechnik im Fachbereich Life Science Technologies ab 1997 übernahm er Lehr- und Entwicklungsaufgaben in den Bereichen Pharmazeutische Technologie und Pharmazeutische Qualitätssicherung. 2007 wurde sein Lehrgebiet um Pharmazeutische Technologie erweitert. Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeiten sind die Prozess- bzw. Produktoptimierung (QbD) im Rahmen der Arzneimittelherstellung.

Prof. Dr. Gerd Kutz

Nina Hauschildt

Nina Hauschildt ist ausgebildete Chemikantin mit Schwerpunkt der Produktion von anorganischen Spezial- und Laborchemikalien. Von 2006 bis 2009 studierte Hauschildt Pharmatechnik an der Hochschule Ostwestfalen-Lippe. Ihre Praxis- und Abschlussarbeit zum Bachelor-Degree absolvierte sie bei Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück. Seit 2010 ist sie Senior Scientist im Tech. Service EUDRAGIT® bei Evonik Industries AG, Darmstadt und in der anwendungstechnische Kundenberatung auf dem Gebiet funktionaler EUDRAGIT®-Polymere für feste Darreichungsformen tätig.

TechnoPharm 1, Nr. 2, 136–143 (2011)
© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

1. Zielsetzung

Das Befilmen von Tabletten stellt ein komplexes pharmazeutisches Produktionsverfahren mit zahlreichen Einflussfaktoren dar. Diese müssen bekannt sein, um einen sicheren Prozessablauf zu gewährleisten. Darüber hinaus sind die Qualitätsmerkmale überzogener Tabletten unmittelbar von den eingestellten Prozessparametern abhängig. Als Methode der Wahl, um das Verständnis über schwierige Zusammenhänge zwischen einzelnen Prozessparametern zu erlangen, wird von der FDA in der ICH Q8 die statistische Versuchsplanung, auch „Design of Experiments“ (DoE) genannt, vorgeschlagen [1, 2].

In dieser Studie sollen unter Zuhilfenahme der statistischen Versuchsplanung relevante Prozessparameter für ein Filmüberzugsverfahren in einem Vertical Centrifugal Coater 3–15 (VCC 3–15, Diosna Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Deutschland), identifiziert und anschließend optimiert werden, um einen „Design Space“ zu bestimmen. Dieser wird als multidimensionaler Raum verstanden, der sich aus der Kombination und Interaktion verschiedener Einflussfaktoren und Prozessparameter ergibt. Innerhalb des „Design Space“ ist ein optimaler Befilmungsprozess, und damit verbunden, die geforderte Qualität der Filmtabletten garantiert [3, 4, 5].

2. Material und Methoden

Zur Auffindung des „Design Space“ wurde eine hierarchisch aufgebaute, dreistufige Vorgehensweise gewählt. Diese beinhaltet zu Beginn orientierende Vorversuche („Screening“) auf dem VCC 3–15, mit Hilfe derer ein möglicher Einfluss diverser Prozessparameter erfasst werden soll. Anschließend kann eine Vorauswahl bezüglich der Faktoren mit wahrscheinlich signifikantem Einfluss, hinsichtlich der Zielgrößen

- Wirkstofffreisetzung,
- Coatingeffizienz (CPE),
- und optischer Qualität,

getroffen werden. Im Anschluss werden für diese identifizierten kritischen Prozessparameter entsprechende Untersuchungsniveaus („Faktorstufen“) festgelegt. Diese bilden die Grundlage für die Experimente innerhalb einer statistisches Versuchsplanung („Modelling“). Es ist von großer Bedeutung, dass das Intervall zwischen den Faktorstufen nicht zu eng gesetzt wird, da ein optimaler Prozessraum nur ermittelt werden kann, wenn auch grenzwertige Parameterkombinationen abgeprüft werden. Die auf diese Weise zugänglichen Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Zielparameter werden in der finalen Versuchsphase („Optimierung“) hinsichtlich deren Interaktionen untersucht, um anschließend den „Design Space“ festzulegen.

2.1 Beschreibung des Vertical Centrifugal Coaters 3–15

Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung des Vertical Centrifugal Coaters 3–15. Die Funktionsweise des VCC ist insofern einzigartig, da die in diesem Coater vorherrschenden Zentrifugalkräfte während des Sprühauftrages die Grundlage einer gerichteten Gutbewegung bilden: Der Produktbehälter besteht aus einem um eine vertikale Achse rotierenden, schüsselartig ausgeformten Unterteil und einem statischen, sich nach oben konisch verjüngenden Oberteil. Durch die Rotationsbewegung des unteren Produktbehälters erfahren die Tabletten eine zentrifugale Beschleunigung. Hierdurch, und durch die spezielle Geometrie des Behälters, werden die Tabletten zu einer gerichteten Aufwärtsbewegung gezwungen in der sie den statischen, oberen Behälterteil erreichen. Dort werden die Tabletten verlangsamt und kehren in das Zentrum des Unterteils zurück. Es resultiert ein spiralförmiges Bewegungsmuster, das die Durchmischung des Tablettenbetts gewährleistet (Abb. 2). Der Sprühkopf zum Auftrag der Filmsuspension ragt von oben in den Behälter. Auf diesem sind – im Falle des VCC 3–15 – sechs einzelne Sprühdüsen kreisförmig angeordnet, so dass ein Besprühen des spiralförmig umlaufenden Tablettenbetts in einem horizontalen 360° Winkel ermöglicht wird. Die warme Trockenluft durchströmt von oben nach unten über die perforierten Wandungen das Tablettenbett. Die Entleerung des Produktbehälters erfolgt durch Absenkung bei gleichzeitiger Rotation des Behälterunterteils, wodurch die befilmten Tabletten über Ablaufrinne und Entnahmestutzen den Coater verlassen.

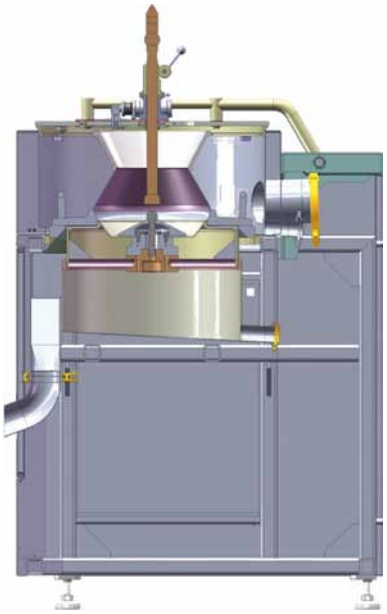

Abb. 1: Schematische Darstellung des Vertical Centrifugal Coaters 3–15 (Quelle alle Bilder: Diosna Dierks & Söhne GmbH).

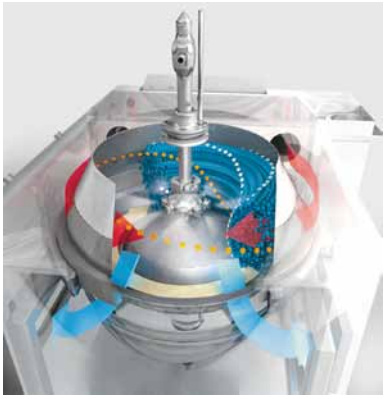

Abb. 2: Vereinfachte Darstellung des Bewegungsmusters.

© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

2.2 Tabletten und Filmrezeptur

Für die Untersuchung wurden bikonvexe, 10 mm Placebotabletten mit einer Bruchfestigkeit von 80 N (Bruchfestigkeitstester PTB 302, Pharma Test, Hainburg, Deutschland) verwendet. Der Abrieb der Tabletten wurde experimentell mit 0,0 % ermittelt (Friabilitätsmessgerät PTF E, Pharma Test, Hainburg, Deutschland) [6]. Die Tabletten weisen zudem die Gravur „20“ und eine Bruchkerbe auf. Beide Merkmale stellen bekanntermaßen besondere Herausforderungen an den Coatingprozess. Zudem enthielt jede Versuchscharge zehn 500 mg Paracetamoltabletten. Mit diesen wurden In-vitro Freisetzungsuntersuchungen vorgenommen, um die Funktionalität des Filmes zu überprüfen. Alle Chargen wurden mit EUDRAGIT® L 30 D-55 (Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Deutschland), befilmt. Die theoretische Auftragsmenge an Polymertrockensubstanz betrug 5 mg/cm², so dass bei einem beherrschten Filmcoatingprozess eine Magensaftresistenz sicher gegeben ist. Tab. 1 zeigt die Rezeptur für die Filmauftragssuspension. Die Rezepturbestandteile wurden getrennt abgewogen. Die Polymerdispersion EUDRAGIT® L 30 D-55 wurde vorgelegt und unter langsamen Rühren die Natronlauge zugegeben. Separat wurden Triethylcitrat, Talkum und Eisenoxid rot mittels eines Rotor-Stator-Dispergierstabs homogenisiert. Diese Pigmentsuspension wurde nun in die teilneutralisierte Polymerdispersion überführt. Um Sedimentation zu vermeiden wurde die Filmsuspension während des gesamten Filmcoatingprozesses weitergerührt. [7]

Rohstoffe	[%]
Methacrylic Acid-Ethyl-Acrylate Copolymer, EUDRAGIT® L 30 D-55	48,3
Natronlauge 1,0 mol/L	4,9
Talkum	7,2
Triethylcitrat	1,5
Eisenoxid rot	1,9
Wasser, gereinigt	ad. 100,0

Tab. 1: Rezeptur Filmsuspension.

2.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für das zu untersuchende Überzugsverfahren sind experimentell leicht zugängliche Qualitätsmerkmale der herzustellenden Filmtabletten und der Verlust an Sprühsuspension während des Verfahrens vordefiniert worden.

2.3.1 Coating Process Efficiency (CPE)

Mit Hilfe der CPE lässt sich der Erfolg eines Coatingprozesses ermitteln. Diese ist als prozentuales Verhältnis zwischen theoretischer und effektiv aufgebrachter Auftragsmenge definiert. Sie ermöglicht eine Aussage darüber, in welcher Höhe Materialverluste durch Sprühtrocknung oder Abrieb auftraten. Die CPE ist experimentell durch Vergleichswägungen zugänglich. Pro Charge wurden 30 Tabletten untersucht.

Erfahrungsgemäß werden CPE-Werte über 90 % als „gut“ und CPE-Werte über 95 % als „ideal“ bezeichnet.

2.3.2 Optische Qualität

Ein wichtiges Kriterium für ein gelungenes Filmüberzugsverfahren stellt das Erscheinungsbild der Filmtablette dar. Für die Quantifizierung dieser „optischen Qualität“ wurde eine Bewertungsskala entwickelt, welche auf dem AQL-System und der Pareto-Skala aufbaut [8, 9]. Es wird so möglich Tabletten nach der Schwere der Fehler – ausgehend von einfachen kosmetischen Mängeln bis hin zu gravierenden Defekten mit einhergehendem Funktionalitätsverlust – und deren Auftrittshäufigkeit zu kategorisieren. Innerhalb einer dimensionslosen und für die Versuchsanordnung spezifischen Skala von „0“ bis „300“ werden alle Werte > 45 als kritisch betrachtet. In diesem Fall ist entweder die gesamte Charge mit kosmetischen Mängeln, wie z. B. Farbinhomogenitäten, behaftet oder einige wenige Tabletten weisen einen schwerwiegenden Fehler, wie z. B. Bruch, auf.

Die optische Qualität wird bei jeder Charge über die Betrachtung von 200 zufällig gewählten Tabletten bestimmt. Mechanische Defekte, Farbinhomogenitäten und die Oberflächencharakteristika werden qualitativ kategorisiert und anschließend mit ihrer Auftrittshäufigkeit multipliziert. Um die Gesamtfehlerpunktzahl der Charge zu bestimmen werden alle ermittelten Einzelpunktzahlen addiert. [10, 11]

2.3.3 Freisetzungsprüfung

Die Prüfung der In-vitro-Freisetzung der magensaftresistent überzogenen Paracetamoltabletten erfolgt nach Angaben der Arzneibücher USP und Ph.Eur. in Apparatur „I“ nach „Methode A“, Rührerdrehzahl 50 min^{-1}, über zwei Stunden in 0,1 n HCl (pH 1,0) und nachfolgend in Puffer pH 6,8 über einen Zeitraum von mindestens 45 Minuten. Bei Prüfung in 0,1 n HCl soll die In-vitro-Freisetzung 10 Prozent (n = 6) nicht übersteigen, innerhalb der 45 Minuten bei (pH 6,8) sollen mindestens 80 Prozent (n = 6) des Wirkstoffs freigesetzt werden (USP). Der Paracetamolgehalt wurde über UV-VIS Spektroskopie bei 242nm bestimmt. [6,12]

2.4 Statistisch-mathematische Auswertung

Im Rahmen der statistischen Versuchsplanung kam die Software STAVEX Expert System (Version 5.1, AICOS Technologies AG, Basel, Schweiz) zum Einsatz. Mit ihr wurden die Versuchspläne erstellt, statistisch ausgewertet, der „Design Space“ berechnet und graphisch dargestellt. Das Softwareprogramm STAVEX unterscheidet Versuchspläne für die Versuchsphasen „Screening“, „Modelling“ und „Optimierung“. Zur Schätzung von Effekten werden dabei unterschiedliche mathematische Modelle berücksichtigt. [13]

3. Ergebnisse

3.1 Identifizierung der kritischen Prozessparameter

Mithilfe der „Ishikawa Methode“ wurden zuerst alle Prozessparameter mit Einfluss auf den Coatingprozess

TechnoPharm 1, Nr. 2, 136–143 (2011)
© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

3 Schichten!

Die frei steuerbaren Einhub-Tablettenpressen FlexiTab® sind ideal für die galenische Entwicklung und die Kleinstserienfertigung.

Alle gängigen Tablettenformen können mit der FlexiTab® problemlos hergestellt werden, sowohl Einschicht-, Zweischicht- und sogar Dreischicht-Tabletten mit unterschiedlichen Schichtdicken.

Knoche Werbung Solingen

RÖLTGEN GMBH + Co. KG
MARKING-SYSTEMS
POSTFACH 13 01 17 • D-42679 SOLINGEN
TELEFON: 02 12 / 33 99-0 • FAX: 02 12 / 33 99 11
WWW.ROELTGEN.DE • INFO@ROELTGEN.DE

MONTAGE AUTOMATION

- Vor- und Endmontage von Medical Devices
- Montage und Befüllung von Diagnostik-Komponenten
- Integrierte Liquid- und Pulver-Dosierung
- Funktions- und Prüfmaschinen für Medical Devices
- Verkettung mit Primär- und Sekundär-Verpackungslinien
- Turn-key Lösungen für Medical Devices

Harro Höfliger

[ALL YOU NEED]

Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH
Helmholtzstraße 4 · 71573 Allmersbach im Tal
Telefon: +49 (0)7191 / 501-0 · www.hoefliger.com

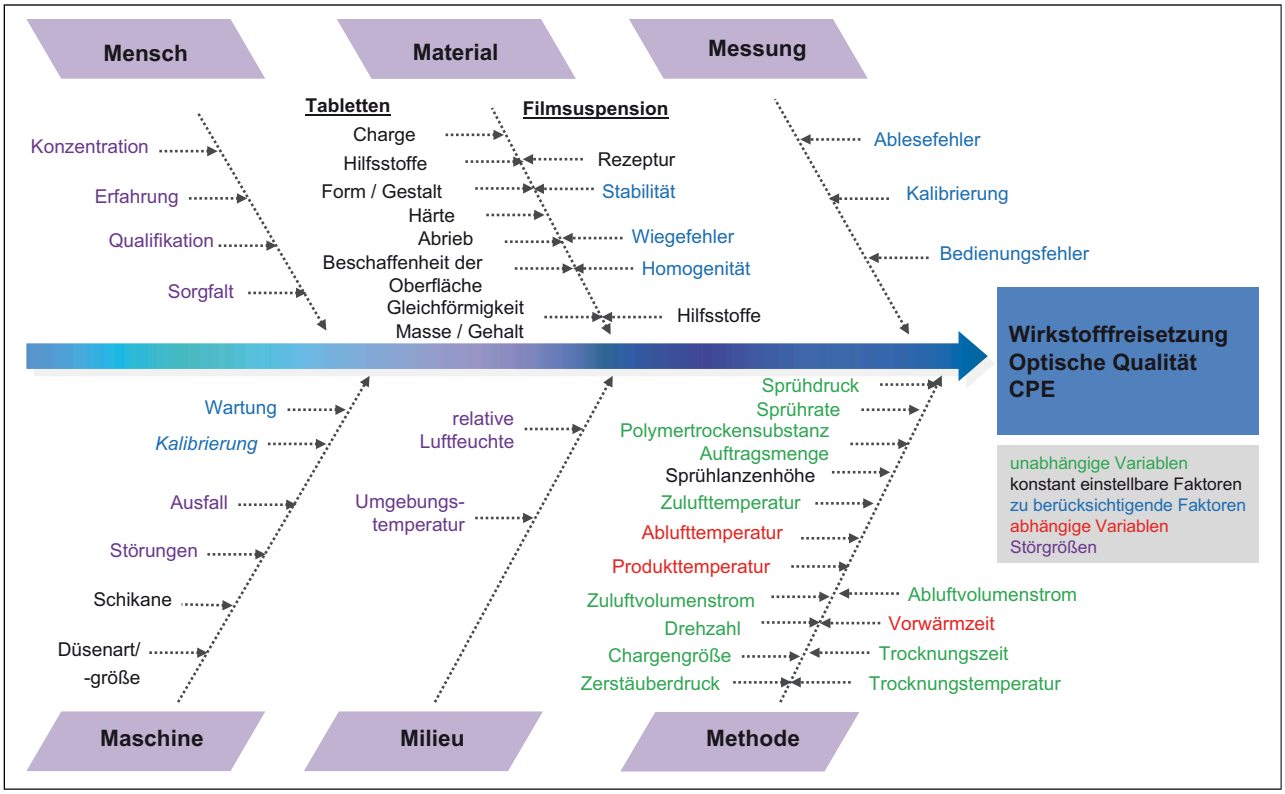

Abb. 3: Fischgräten-Diagramm –Visualisierung möglicher Prozesseinflüsse.

und damit verbunden auf die Zielgrößen graphisch dargestellt. Abb. 3 visualisiert mit Hilfe eines Fischgräten-Diagramms mögliche Prozesseinflüsse. Das Ursache-Wirkungsdiagramm ist eine Diagrammform, die Problemlösungen visualisiert, wodurch Einflussgrößen identifiziert werden können. Als solche sind Mensch, Maschine, Methode, Material, Messung und Milieu zu nennen. Diese können anschließend z.B. mit einer Risikoanalyse auf ihre Bedeutung hin untersucht werden.

Auf vorliegenden Erfahrungen beruhend wurden zunächst diejenigen Prozessparameter ausgewählt, die sowohl als „beeinflussbar“ als auch als „kritisch“ zu betrachten sind. Im Fall des VCC-Befilmungsprozesses sind folgende Einflussfaktoren naheliegend:

- Zuluftvolumenstrom
- Drehzahl
- Chargengröße
- Sprührate
- Sprühdruck

Bekanntermaßen sind der Zuluftvolumenstrom und die für die Filmauftragssuspension zu wählende Sprührate als kritische Prozessparameter zu werten, deren optimale Einstellungen für jeden Prozess individuell zu ermitteln sind. Gleiches gilt für den festzusetzenden Sprühdruck. Dieser beeinflusst maßgeblich die Größe des generierten Sprühnebels und dadurch den Filmbildungsprozess auf der Tablettenoberfläche.

Aufgrund der besonderen Bauweise des vertikalen Trommelcoaters VCC 3-15 mussten sowohl die Chargengröße als auch die Drehzahl des Produktbehälters in die Untersuchungen einbezogen werden. Beide Parameter stehen im Zusammenhang mit den herrschenden Zentrifugalkräften und dem davon abhängigen Bewegungsmuster der vorgelegten Tablettenkerne.

3.2 Vorversuche

In orientierenden Vorversuchen wurden für die ausgewählten Parameter zunächst ihre Grenzwerte, individuell und in ihrem Zusammenwirken, basierend auf früheren Untersuchungen ermittelt und für die nachfolgenden Untersuchungen als akzeptable Bandbreiten festgelegt. „Worst case“-Szenarien wurden im Hinblick auf eine Überfeuchtung des Tablettenbettes berücksichtigt. Obwohl das Softwarepaket Stavex die Möglichkeit bietet auch Screening-Phasen mit Hilfe eines „DoE“ zu bearbeiten wurde aus pragmatischen Gründen, insbesondere der vorhandenen Prozesserfahrung, dem geschilderten Vorgehen der Vorzug gegeben.

3.3 Hauptstudie: „Modelling“ und „Optimierung“

3.3.1 „Modelling“

Im ersten Teil der Hauptstudie – dem sogenannten „Modelling“ – sollen

TechnoPharm 1, Nr. 2, 136–143 (2011)
© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Einflussfaktoren	Einheit	untere Stufe	obere Stufe
Zuluftvolumenstrom	m³/h	110	250
Sprührate	g/min	21,0	46,5
Sprühdruck	bar	1,0	2,0
Drehzahl	min^{-1}	195	225
Chargengröße	kg	2,2	3,6

Zielgrößen	Einheit	Optimierungs-richtung	untere Grenze	Sollwert	obere Grenze
CPE	%	Sollwert	95	100	100,1
Freisetzung nach 2h HCl	%	Minimierung	0	-	10
Freisetzung nach 45 min pH 6,8	%	Maximierung	80	100	-
Optische Qualität	-	Minimierung	-	0	45

Tab. 2: Einflussfaktoren und zugehörige Faktorstufen, Spezifikationen der Zielgrößen („Modelling").

Einflussfaktoren	Einheit	untere Stufe	obere Stufe
Zuluftvolumenstrom	m³/h	115	170
Sprührate	g/min	30,0	46,0
Sprühdruck	bar	1,0	1,8
Drehzahl	min^{-1}	195	225
Chargengröße	kg	2,2	2,8

Zielgrößen	Einheit	Optimierungs-richtung	untere Grenze	Sollwert	obere Grenze
CPE	%	Sollwert	90	100	100,1
Optische Qualität	-	Minimierung	-	0	45

Tab. 4: Einflussfaktoren und zugehörige Faktorstufen, Spezifikationen der Zielgrößen („Optimierung").

aus den möglichen kritischen Faktoren diejenigen mit signifikantem Einfluss auf die Zielgrößen identifiziert werden.

Mit Hilfe des Softwareprogramms wurde ein D-optimaler Versuchsplan erstellt. Dieser beinhaltete 13 Versuche, die aus den vorausgewählten fünf Einflußfaktoren und der Einbeziehung von zwei Faktorstufen resultierten. Tab. 2 gibt einen Überblick über die identifizierten, möglicherweise kritischen Faktoren und deren auf Grundlage vorhandener Prozesserfahrung und theoretischen Vorüberlegungen festgelegten Faktorstufen. Des Weiteren sind auch die gewählten Zielgrößen mit ihren Grenz- und Zielwerten aufgeführt. Tab. 3 zeigt den Versuchsplan mit dessen Hilfe die tatsächlich kritischen Faktoren über eine statistische Versuchsauswertung identifiziert werden können. Zu erkennen ist sowohl die Anzahl der Versuche (13) als auch deren zugehörige Faktorstufenkombinationen. Des Weiteren sind die Resultate der einzelnen Versuche in Bezug auf die Zielgrößen dargestellt. Die Sprührate, der Sprühdruck, der Zuluftvolumenstrom und die Chargengröße konnten als Größen mit signifikantem Einfluss auf die Zielgrößen „CPE" und „optische Qualität" ermittelt werden, während der Faktor Drehzahl keinen signifikanten Einfluss aufwies. Diese Tatsache ist auf das gewählte Intervall zwischen unterer und oberer Faktorstufe zurückzuführen. Es wurde prozessbedingt so festgelegt, dass die Tabletten bereits auf der unteren Stufe die geforderte, spiralförmige Umlaufbewegung erreichen und auch auf der festgesetzten oberen Stufe in dieser Bewegung verbleiben. Daher konnte der anfangs erwartete Einfluss dieses Prozessparameters über den gewählten Drehzahlbereich nicht bestätigt werden. Für die nachfolgenden Versuche wird diese Faktoreinstellung daher auf die Intervallmitte – 210 min^{-1} – festgelegt.

Weiterhin stellte sich die eingangs gewählte Polymerauftragsmenge in Höhe von 5 mg/cm² als zu hoch heraus, da ausnahmslos alle ausgeführten Versuche zu spezifikationskonformen, magensaftresistenten Filmtabletten führten, ohne signifikante Unterschiede bei der statistischen Auswertung erkennen zu lassen. Deshalb wurde die Zielgröße „Freisetzung" im zweiten Teil der Hauptstudie nicht mehr weiter untersucht. Die erzielten Resultate können der Tab. 3 entnommen werden.

Versuch	Sprührate	Zuluftvolumen-strom	Chargen-größe	Sprüh-druck	Drehzahl	CPE	Freisetzung nach 2h HCL	Freisetzung nach 45 min pH 6,8	Optische Qualität
	g/min	m³/h	kg	bar	min^{-1}	%	%	%	-
1	33,6	155	3,0	1,5	209	97,0	0,1	93,1	0
2	21,0	250	2,2	2,0	225	66,7	0,1	86,0	121
3	21,0	110	2,2	2,0	195	98,3	0,0	93,3	25
4	46,5	250	2,2	1,0	225	96,3	0,1	89,7	114
5	21,0	250	2,2	1,0	195	63,8	0,0	91,8	102
6	46,5	155	2,2	2,0	195	103,0	0,3	93,7	170
7	21,0	250	3,6	2,0	225	96,0	0,1	95,1	95
8	46,5	250	3,6	2,0	225	62,7	0,1	98,0	33
9	46,5	155	3,6	1,0	225	78,5	0,1	98,0	14
10	21,0	250	3,6	1,0	195	76,0	0,1	97,4	25
11	21,0	110	2,2	1,0	225	78,5	0,1	95,9	42
12	21,0	110	3,6	2,0	195	83,8	0,1	94,6	32
13	46,5	250	3,6	1,0	195	80,3	0,1	95,7	17

Tab. 3: D-optimaler Versuchsplan mit Ergebnissen („Modelling").

3.3.2 „Optimierung"

Im zweiten Schritt der Hauptstudie – mit „Optimierung" bezeichnet – wurde nun der Einfluss der als signifikant bewerteten, verbliebenen Faktoren, und ihre möglichen Interaktionen im Hinblick auf die verbliebenen Zielgrößen „CPE" und „optische Qualität" untersucht.

Die Spezifikation der CPE wurde erweitert, um eine bessere Differenzierung der Versuchsergebnisse zu ermöglichen. Unter diesen Prämissen wurde nun ein zweiter D-optimaler Versuchsplan mit 19 Versuchen erstellt und anschließend abgearbeitet. Die Tab. 4 gibt einen Überblick über die Intervallgrenzen der identi-

© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

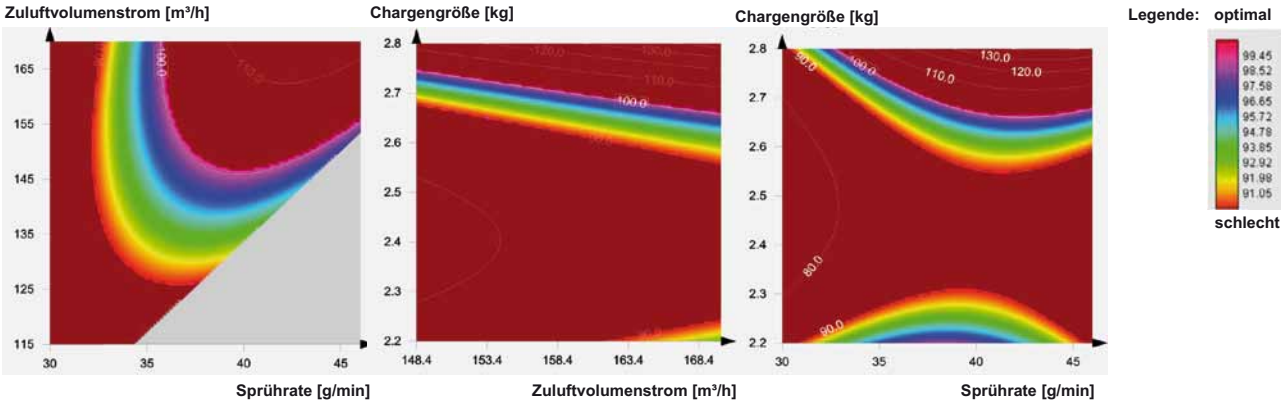

Abb. 4: Höhenliniendiagramme Zielgröße „CPE“ .

fizierten Faktoren mit höchstwahrscheinlich signifikantem Einfluss. Basierend auf den statistisch ausgewerteten Ergebnissen des „Modellings“ sind die Faktorintervalle nun kleiner, um die Identifikation des Optimums zu erleichtern. Weiterhin sind die verbliebenen Zielgrößen mit Grenz- und Zielwerten abgebildet.

Tab. 5 können die Faktorstufenkombinationen der einzelnen Versuche entnommen werden, wobei im Unterschied zum „Modelling“ weitere Faktoreinstellungen innerhalb der Intervallgrenzen untersucht werden. Zusätzlich sind die experimentell ermittelten Ergebnisse der Zielgrößen wiedergegeben.

3.3.3 „Design Space“

Mittels der Hauptstudie konnte letztendlich der „Design Space“ für den VCC 3–15 bestimmt werden. Innerhalb des „Design Space“ garantieren die Faktorkombinationen optimale Coatingresultate, welche eine CPE > 95 % und eine optische Qualität nahe des Null-Fehler-Niveaus garantieren. Diese Aussage wurde mit zwei Bestätigungsversuchen verifiziert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind zum besseren Verständnis in Form von Höhenliniendiagrammen wiedergegeben. Dabei handelt es sich um zweidimensionale Darstellungen bivariater Funktionen. Eine Höhenlinie bzw. eine Farbe repräsentiert einen Funktionswert in Abhängigkeit der beiden Variablen. Für das untersuchte Filmauftragsverfahren ist in Abb. 4 die Abhängigkeit eines Zielparameters, der „CPE“, von der Chargengröße, Sprührate und dem Zuluftvolumenstrom abgebildet. Die gewählten Koordinatenabschnitte innerhalb der dargestellten Diagramme entsprechen den Intervallbereichen der Optimierungsphase. Parameterkombinationen, die innerhalb des polychromen Streifens liegen, garantieren innerhalb dieses „CPE“-Werte des als zielführend betrachteten Intervallen. In Abb. 5 ist analog zu Abb. 4 eine Auswahl an Faktorkombinationen und ihr Einfluss auf die Zielgröße „Optische Qualität“ dargestellt. Die grau eingefärbten Zonen resultieren aus einer für die statistische Auswertung notwendigen Beschränkung, damit die Zielgröße keine negativen Zahlenwerte annimmt. Tab. 6 fasst zudem die erzielten Ergebnisse der Untersuchungen zusammen. Sie zeigt die Faktorkombinationen aus den beiden Bestätigungsversuchen, über die der „Design Space“ letztlich verifiziert werden konnte. Daher ist auch der Wert für den im „Modelling“ ausgeschiedenen Faktor „Drehzahl“ von Relevanz.

Versuch	Sprührate	Zuluftvolumenstrom	Chargengröße	Sprühdruck	CPE	Optische Qualität
	g/min	m³/h	kg	bar	%	-
1	33,5	155	2,8	1,5	95,0	0
2	30	115	2,8	1,8	92,3	0
3	40	135	2,5	1,4	84,8	98
4	30	145	2,2	1,0	97,5	10
5	30	170	2,2	1,4	95,0	0
6	46	155	2,8	1,0	71,8	10
7	30	170	2,5	1,0	58,3	0
8	46	170	2,2	1,0	59,8	83
9	40	135	2,8	1,8	97,3	10
10	38	170	2,2	1,8	95,0	0
11	30	115	2,2	1,8	95,2	0
12	30	145	2,2	1,8	82,0	0
13	38	170	2,8	1,0	83,2	10
14	46	170	2,8	1,4	91,7	0
15	46	170	2,5	1,8	93,2	0
16	30	170	2,8	1,8	93,9	0
17	30	115	2,8	1,0	92,3	10
18	32	115	2,2	1,0	86,8	10
19	46	155	2,2	1,8	84,3	10

Tab. 5: D-optimaler Versuchsplan mit Ergebnissen („Optimierung“).

Faktor	Wert
Drehzahl [min^{-1}]	210
Sprührate [g/min]	43 – 46
Zuluftvolumenstrom [m³/h]	165 – 170
Chargengröße [kg]	2,7 - 2,8
Sprühdruck [bar]	1,8

Tab. 6: Optimale Faktoreinstellungen.

TechnoPharm 1, Nr. 2, 136–143 (2011)
© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

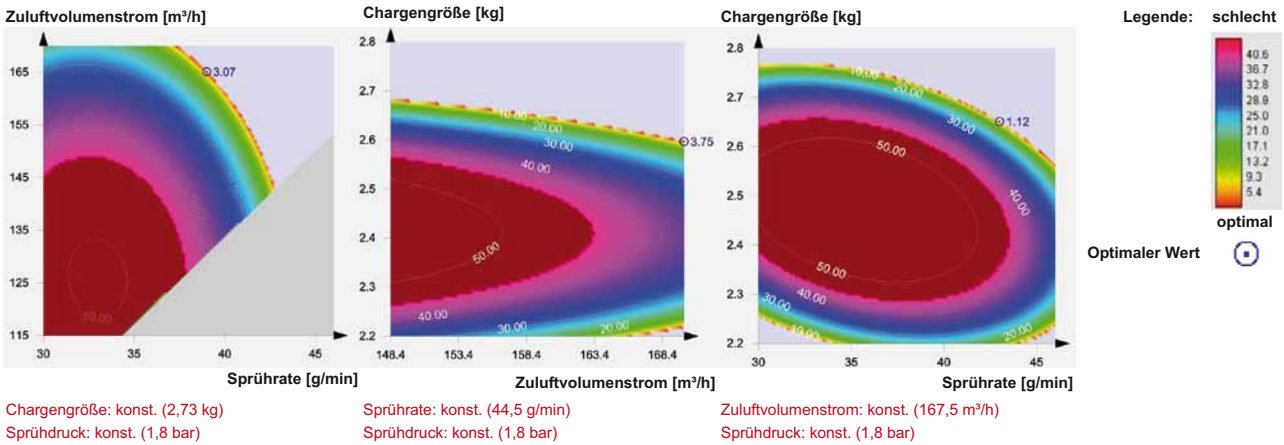

Abb. 5: Höhenliniendiagramme Zielgröße „optische Qualität".

Der Tabelle sind die Intervalle der prozessrelevanten Faktoren zu entnehmen, innerhalb deren die bestmöglichen Ergebnisse in Bezug auf die Zielgrößen erreicht werden können. Für den Sprühdruck und die Drehzahl konnte hingegen kein Einstellungsbereich ermittelt werden, sondern nur ein definierter Wert, unter dessen Beibehaltung der „Design Space" nicht verlassen wird.

Fachliteratur

[1] Guidance for Industry, Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, September 2006. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070337.pdf, 25.08.2009

[2] ICH Q 8 (R2), Pharmaceutical Development, June 2009. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804enfin.pdf, 25.08.2009

[3] Avis, K.E., Shukla, A.J., Chang, R-K., Pharmaceutical Unit Operations, Coating, Drug Manufacturing Technology Series, Volume 3 Interpharm/CRC, 1999, Florida, USA

[4] Stetsko, G., Banker, G.S., Peck, G.E., Mathematical modeling of an aqueous film coating process., PharmTechnol., 1983, 7:50-62

[5] Gundlach, C., Entwicklung eines ganzheitlichen Vorgehensmodells zur problemorientierten Anwendung der statistischen Versuchsplanung, Universität Kassel, 2004

[6] Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe, Grundwerk 2008

[7] Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988

[8] Mohr, G., Qualitätsverbesserung im Produktionsprozess, 1. Auflage, Vogel Verlag und Druck KG, 1991

[9] Haist, Fromm, Qualität im Unternehmen, Carl Hanser Verlag München Wien, 1989

[10] Ott, E. R., Schilling, E. G., Neubauer, D. V., Process Quality Control, 4. Auflage, ASQ Quality Press, 2005

[11] Hauschildt, N., Optimierung von Prozessparametern für Filmüberzugsverfahren am Beispiel des Diosna Vertical Centrifugal Coaters VCC 3–15 mit Hilfe statistischer Versuchsplanung, Bachelorarbeit, Lemgo, 2009

[12] U.S. Pharmacopeia, USP 32/NF 27, Volume 3, 2009

[13] Aicos, STAVEX-Bedienungsanleitung, Version 5.1

Reinraumtechnik Ulm

Flexibilität kennt keine Standards
Anlagen- und Reinraumtechnik

- RABS
- Zytostatika-Isolatoren
- Containment
- Produkt- und Personenschutzanlagen
- Wiege- und Probenzugkabinen
- LF für Produktions- und Abfüllanlagen
- Reinraummöbel
- Reinräume
- Material- und Personenschleusen

Reinraumtechnik Ulm GmbH
Maybachstr. 7, 89079 Ulm
Telefon +49 (0) 7 31 – 17 62 56-0
Telefax +49 (0) 7 31 – 17 62 56-55
E-Mail info@reinraumtechnik-ulm.de
Internet www.reinraumtechnik-ulm.de