

Oberflächenmodifizierung von Lactose mit überkritischem CO₂

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Sabrina Gericke

aus

Krefeld-Uerdingen

Bonn 2003

Angefertigt mit Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Erster Referent: PD Dr. M. Wolf

Zweiter Referent: Prof. Dr. K.-J. Steffens

Tag der Promotion: 1.08.2003

Auszüge der Arbeit wurden an folgenden Stellen vorab veröffentlicht:

- Gericke, S., Wolf, M., Steffens, K.-J., Influence on Particle Wettability after Treatment with supercritical Carbon Dioxide, Abstract und Poster, 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology, Florence April (2002)
- Gericke, S., Wolf, M., Steffens, K.-J., Einfluss auf die Benetzbarkeit von Pulvern nach Behandlung mit überkritischem Carbondioxid, Pharm. Ind. 64, Nr. 12, 1293-1296 (2002)
- Gericke, S., Wolf, M., Kröber, H., Teipel, U., Steffens, K.-J., Kontaktwinkel und spezifische Oberfläche von α -Lactose-Monohydrat nach Behandlung mit überkritischem Kohlendioxid, Pharm. Ind. 65, Nr. 6, 619-623 (2003)

I	Einleitung und Zielsetzung	1
II	Theoretischer Teil	5
II.1	Physikalische Eigenschaften überkritischer Fluide	5
II.2	Einsatz überkritischer Fluide.....	7
II.2.1	Extraktion mit überkritischen Fluiden	7
II.2.2	Mikronisierung von Partikeln	8
II.2.2.1	RESS-Verfahren bei löslichen Substanzen	8
II.2.2.2	GAS/PCA-Verfahren bei unlöslichen Substanzen	9
III	Experimenteller Teil.....	11
III.1	Verwendete Materialien.....	11
III.1.1	Lactose	11
III.2	Methoden und Geräte.....	13
III.2.1	CO ₂ -Oberflächenmodifizierungen	13
III.2.1.1	Kritisch-Punkt-Trockner.....	13
III.2.1.2	Hochdruckanlage	14
III.2.2	Benetzungsverhalten von Pulvern	17
III.2.2.1	Kontaktwinkel und Benetzbarkeit	17
III.2.2.2	Kontaktwinkelbestimmung nach der Steighöhenmethode	19
III.2.2.3	Ableitung der modifizierten Washburn-Gleichung	21
III.2.3	Spezifische Oberflächenbestimmung (BET)	25
III.2.4	Dichtebestimmung	26
III.2.5	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	27
III.2.6	Laserbeugungsspektroskopie	29
III.2.7	Rasterelektronenmikroskopie.....	31
III.2.8	Röntgendiffraktometrie.....	31

IV Ergebnisse und Diskussion	33
IV.1 Charakterisierung der Pulveroberflächen	33
IV.1.1 Physikalische Parameter von Lactose-Monohydrat	33
IV.1.2 Benetzungsverhalten	34
IV.1.2.1 Kontaktwinkel von Lactosen bei trockener und feuchter Lagerung	34
IV.1.2.2 Versuchsbedingungen im Kritisch-Punkt-Trockner.....	38
IV.1.2.3 Kontaktwinkel vor und nach CO ₂ -Behandlung.....	41
IV.1.2.4 Kontaktwinkel von CO ₂ -behandelten Lactosen nach Lagerzeit	47
IV.1.2.5 Kontaktwinkel bei definiertem Druckprofil.....	48
IV.1.2.6 Kontaktwinkel und Korngröße	50
IV.1.3 Spezifische Oberfläche	51
IV.1.3.1 Spezifische Oberfläche der unbehandelten Lactosen	51
IV.1.3.2 Spezifische Oberfläche bei definiertem Druckprofil	51
IV.1.3.3 Spezifische Oberfläche in Abhängigkeit von der Korngröße	54
IV.1.3.4 Reproduzierbarkeit der CO ₂ -modifizierten Oberflächen	56
IV.1.4 Partikelgrößenverteilung	59
IV.1.5 Dichtebestimmung bei definiertem Druckprofil.....	64
IV.1.6 DSC-Messungen.....	67
IV.1.7 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen.....	69
IV.1.8 Röntgendiffraktometrische Analyse	70
V Zusammenfassung und Ausblick	71
VI Anhang	74
VI.1 Verwendete Geräte	74
VI.2 Substanzen	76
VI.3 Abbildungen	77
VI.3.1 DSC-Thermogramme.....	77
VI.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen.....	81

VI.3.3	Röntgendiffraktogramme	85
VI.3.4	Kontaktwinkelmessungen	88
VI.3.4.1	Tabellarische Übersicht über die Kontaktwinkelmessungen.....	88
VI.3.4.2	Trockene und feuchte Lactose	96
VI.3.5	Messergebnisse bei definiertem Druckprofil (I)	99
VI.3.6	BET-Messungen bei definiertem Druckprofil (II)	102
VII	Literaturverzeichnis	103
VIII	Symbole und Abkürzungen.....	106

I Einleitung und Zielsetzung

Bei der Herstellung fester pharmazeutischer Arzneiformen können Entmischungstendenzen auftreten, die in den meisten Fällen auf relativ große Teilchengrößendifferenzen zwischen Wirk- und Hilfsstoffen zurückzuführen sind. Die Folge ist eine schlechtere Dosiergenauigkeit bei Applikation der jeweiligen Arzneiform.

Bei Pulverinhalatoren (DPI, dry powder inhaler), die dazu dienen, den Arzneistoff ohne Treibmittelzusatz für die Inhalation zugänglich zu machen, tritt das beschriebene Entmischungsproblem insbesondere bei Mehrdosispräparaten auf. Die maximale Partikelgröße des Wirkstoffes sollte um 10 µm liegen, die Hilfsstoffpartikelgröße jedoch bei 100 - 200 µm. Es sind nur Partikel mit einer Größe von $1\ \mu\text{m} < d < 10\ \mu\text{m}$ inhalierbar. Um nicht wieder ausgeatmet zu werden, darf die Partikelgröße eine Untergrenze von 1 µm nicht unterschreiten. Bei Pulvern zur Inhalation gilt die Forderung, dass die Menge des zur Inhalation gelangenden Wirkstoffes möglichst hoch, der entsprechende Hilfsstoffanteil aber möglichst niedrig zu halten ist. Um dies zu erreichen, sollten die Hilfsstoffpartikel relativ groß und die Wirkstoffpartikel relativ klein sein (Zimmermann, 1998).

Trotz der beschriebenen Probleme hat die Entwicklung auf dem Gebiet der Pulverinhalatoren in den letzten 15 Jahren großen Aufschwung erfahren. Dies hat ihren Grund in der Umstellung von FCKW-haltigen auf FCKW-freie Produkte. Sie stellen eine Alternative zu Dosieraerosolen dar, deren Applikation durch Koordinationsprobleme sehr schwierig ist. Zum anderen bieten sie die Möglichkeit zur Applikation von systemisch wirksamen Arzneistoffen, insbesondere von Peptiden und Proteinen. Das am weitesten fortgeschrittene Projekt ist ExuberaTM, ein insulinhaltiges Pulverinhalat der Firma Inhale, das sich in den Vereinigten Staaten kurz vor der Zulassung befindet (Steckel, 2003).

Zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Pulvers und zur besseren Dosierbarkeit der geringen Wirkstoffmenge im Mikrogrammbereich wird den Wirkstoffen ein Hilfsstoff wie z. B. Lactose zugesetzt. Die feinen Wirkstoffpartikel lagern sich durch elektrostatische Kräfte an den wesentlich größeren Trägerpartikeln an. Es kommt zu einer Agglomeration des mikronisierten Wirkstoffes mit den größeren Lactosepartikeln und somit zu einer Abschwächung der starken Anziehungskräfte zwischen den mikronisierten Teilchen. Eine kontrollierte

Agglomeration des mikronisierten Arzneistoffes verbessert demnach die Fließeigenschaften des Pulvers.

Egermann beschreibt in Hagers Handbuch (1991), dass durch die Herstellung einer so genannten „interaktiven Mischung“, in denen eine Feinkornkomponente an größeren Teilchen adhärert, eine Stabilisierung unter Beibehaltung des freifließenden Charakters der Mischung erreichbar ist.

Das Adhäsionsverhalten des mikronisierten Wirkstoffes an die Trägerstoffoberfläche wird sehr stark durch deren Eigenschaften beeinflusst. Durch Kristallfehlstellen, Bruchkanten und Verunreinigungen gibt es auf Kristallen Flächen mit einer so hohen Oberflächenenergie, dass der daran gebundene Wirkstoff während der Inhalation nicht vollständig abgelöst werden kann und die Feinpartikelfraktion im Inhalat abnimmt (Steckel, 2003).

Eine klassische Behandlung von α -Lactose-Monohydrat (90 - 150 μm) wird von Cocconi et al. (2002) beschrieben. Hier wird die Lactose mit einer Ethanol/ Wasser-Lösung (3 : 5 V/V) in mehreren Schritten befeuchtet, unter Vakuum getrocknet und in einem Hochleistungsmischer geformt. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der behandelten Lactose zeigen im Vergleich zur unbehandelten Form eine von Feinanteil befreite Partikeloberfläche. Das Ergebnis ist eine Glättung der Partikeloberfläche („smooth surface“).

Podczeck et al. (1999) untersuchten den Einfluss der Partikelgrößenverteilung und die Partikelrauhigkeit am Beispiel einer interaktiven Pulvermischung von Salmeterol und Lactose-Monohydrat. Das Resultat ist, dass Partikel mit einer verhältnismäßig rauhen Oberfläche ihre Funktion als Trägerpartikel für einen mikronisierten Wirkstoff verlieren.

Zeng (2001) behandelt α -Lactose-Monohydrat mit 95 % (V/V) Ethanol, um Unebenheiten und raue Oberflächen in eine „smooth surface“ zu überführen, ohne dabei die Partikelgestalt zu verändern.

In dieser Arbeit soll durch den Einsatz eines überkritischen Gases eine Oberflächenglättung der Lactose erreicht werden. Die Durchführung erfolgt mit überkritischem CO_2 , da es leicht zu erreichende kritische Parameter ($p_c=73,8$ bar, $T_c=31,1^\circ\text{C}$) besitzt (Donsi et al., 1991).

Außerdem ist CO_2 völlig untoxisch, relativ billig und wieder verwendbar und kann deshalb auch in der Lebensmittelindustrie verwendet werden, z. B. zur Extraktion von

Coffein. Es trennt sich wieder vollständig vom extrahierten Stoff und hat ein sehr günstiges Viskositäts- und Diffusionsverhalten (Rizvi et al., 1986).

CO₂ ist ein unpolares Lösungsmittel, es besitzt demnach eine hohe Löslichkeit für unpolare und einige polare Stoffe mit geringen Molmassen. Im überkritischen Zustand vereinigt CO₂ die positiven Eigenschaften niedriger dynamischer Viskosität η von Gasen mit dem hohen Lösungsvermögen von Flüssigkeiten und einem fast 100-fach höheren Diffusionskoeffizient D (Tabelle II-1). Hieraus resultiert ein schnelles Massentransportverhalten, aufgrund dessen überkritische Fluide bevorzugt für die Extraktion eingesetzt werden (Kröber et al., 2000). Die Dielektrizitätskonstante und die Lösungsmittelstärke können durch relativ kleine Veränderungen am kritischen Druck (0,9-2,0 Pa) variiert werden (Subramaniam et al., 1997).

Da α -Lactose-Monohydrat einer der meist benutzten Hilfsstoffe bei der Herstellung von pharmazeutischen Arzneiformen ist (ICH Sevilla 1997) und in der Regel auch als Hilfsstoff in Pulveraerosolen eingesetzt wird, erfolgt in dieser Arbeit die CO₂-Behandlung an α -Lactose-Monohydrat.

In der folgenden Abbildung I-1 ist die Aufgabenstellung schematisch dargestellt.

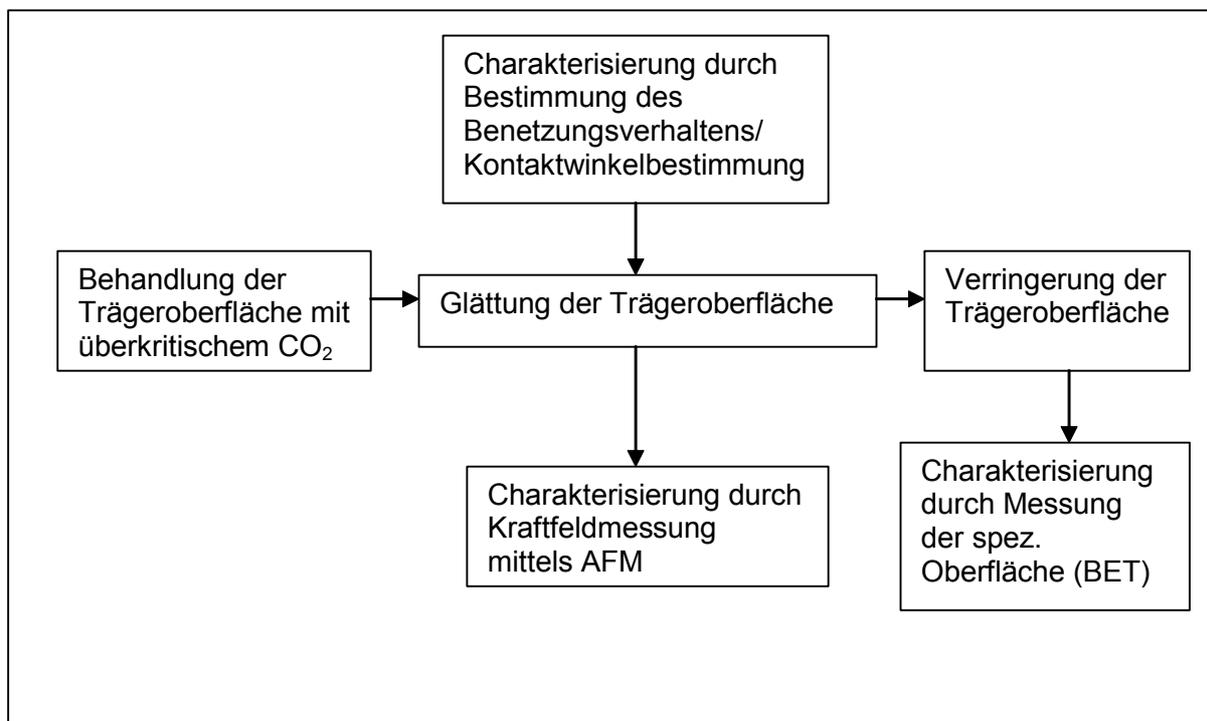


Abbildung I-1: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung

Das Ziel der CO₂-Behandlung und der nachfolgenden Untersuchungen ist die Verringerung der Adhäsionskräfte zwischen den Partikeln und die Erlangung physikalisch stabiler Partikeloberflächen, d. h. Partikeloberflächen mit geringer Neigung zum Partikelwachstum bzw. zur Partikelagglomeration. Dies soll erreicht werden durch die Hydrophobisierung der Partikel, durch die Reduzierung des elektrischen Potentials und die Verkleinerung der spezifischen Oberfläche. Somit wird eine Lactose mit einer so genannten „smooth surface“ angestrebt, die dann zu einer besseren Dosiergenauigkeit des Wirkstoffes in Pulverinhalaten führen kann.

Folgende Messparameter sind während der überkritischen CO₂-Behandlung einzustellen: die für die Durchführung benutzten Geräte, die Versuchsdurchführung, die physikalischen Parameter wie Druck und Temperatur, die Verweilzeit der Substanz im überkritischen Bereich. Nach der Behandlung mit überkritischem CO₂ soll das Benetzungsverhalten der Lactose durch Messung des Kontaktwinkels nach der Washburn-Methode (1921) und die spezifische Oberfläche nach der BET-Methode bestimmt werden. Weiterhin soll die Partikelgrößenverteilung mit Hilfe der Laserbeugungsspektroskopie, die Dichte mittels eines He-Pyknometers die Kristallstruktur anhand der Röntgendiffraktometrie und thermoanalytische Untersuchungen mit dem Verfahren der Dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) durchgeführt werden. Im Rahmen eines weiteren Projektes sind Kraftfeldmessungen mittels Atomic Force Microscopy (AFM) geplant.

II Theoretischer Teil

II.1 Physikalische Eigenschaften überkritischer Fluide

Ein Stoff wird zum überkritischen Fluid, wenn Druck und Temperatur über dem kritischen Druck (p_c) und der kritischen Temperatur (T_c) liegen. In diesem Zustand besitzt die Substanz physikalische Eigenschaften eines Gases (z. B. Viskosität) und einer Flüssigkeit (z. B. Dichte). Der Diffusionskoeffizient D ist in der Nähe des kritischen Punktes um das fast hundertfache größer als der von Flüssigkeiten, die Folge ist ein schnelles Massentransportverhalten in hochkomprimierten Gasen. Aufgrund dieser physikalischen Eigenschaften sind hochkomprimierte Gase gut als Extraktionsmittel geeignet (Teipel et al., 2000). Zum Vergleich sind in Tabelle II-1 die physikalischen Eigenschaften in ihrer Größenordnung aufgeführt.

	ρ [kg/m ³]	η [Pa·s·10 ³]	D [m ² /s]
Gase bei 0,1 MPa, T=297 K	0,6 -2,0	0,01 – 0,03	10-40·10 ⁻⁶
Überkritische Fluide bei T_c, P_c	200 – 500	0,01 – 0,03	7·10 ⁻⁸
Flüssigkeiten bei T=297 K	600 – 1600	0,2 – 3,0	2-20·10 ⁻¹⁰

Tabelle II-1: Physikalische Eigenschaften von Gasen, überkritischen Fluiden und Flüssigkeiten, ρ = Dichte, η = dynamische Viskosität, D = Diffusionskoeffizient (Stahl et al., 1987).

In der folgenden Abbildung II-1 ist der überkritische Zustand einer reinen Komponente definiert. Wie man in diesem schematischen Zustandsdiagramm sieht, steht der Begriff „überkritisch“ für den einphasigen, homogenen Zustandsbereich oberhalb der kritischen Temperatur und des kritischen Druckes für den jeweiligen reinen Stoff.

Das überkritische Zustandsdiagramm beginnt am so genannten kritischen Punkt CP, der die Dampfdruckkurve beendet. Entlang dieser Kurve stehen bei einem reinen Stoff die flüssige und gasförmige Phase miteinander im Gleichgewicht. Bei einem Druck $p < p_c$ und einer Temperatur $T < T_c$ ist der Stoff oberhalb der Dampfdruckkurve flüssig und unterhalb der Dampfdruckkurve gasförmig. Am Tripelpunkt befinden sich die feste, die flüssige und die gasförmige Phase miteinander im Gleichgewicht.

Die Diffusionskoeffizienten (D_T , D_P) sind im überkritischen Bereich quantitativ unterschiedlich stark ausgebildet. Je nach Druckbereich hat dieses Phänomen einen großen Einfluß auf die Diffusionsgeschwindigkeit (Hubert et al., 1987).

Für den Diffusionskoeffizienten gilt im überkritischen Bereich in Abhängigkeit von der Temperatur bzw. vom Druck folgende Gleichung (Gl. II-1).

$$D_T (p \sim p_c, T > T_c) \gg D (p = p_c, T = T_c) \gg D_P (p > p_c, T \sim T_c) \quad \text{Gl. II-1}$$

In Abbildung II-1 wird der überkritische Zustand einer reinen Komponente definiert. Die Diffusionskoeffizienten D_P und D_T werden als vektorielle Größen dargestellt. Es gilt: $D_T \gg D_P$.

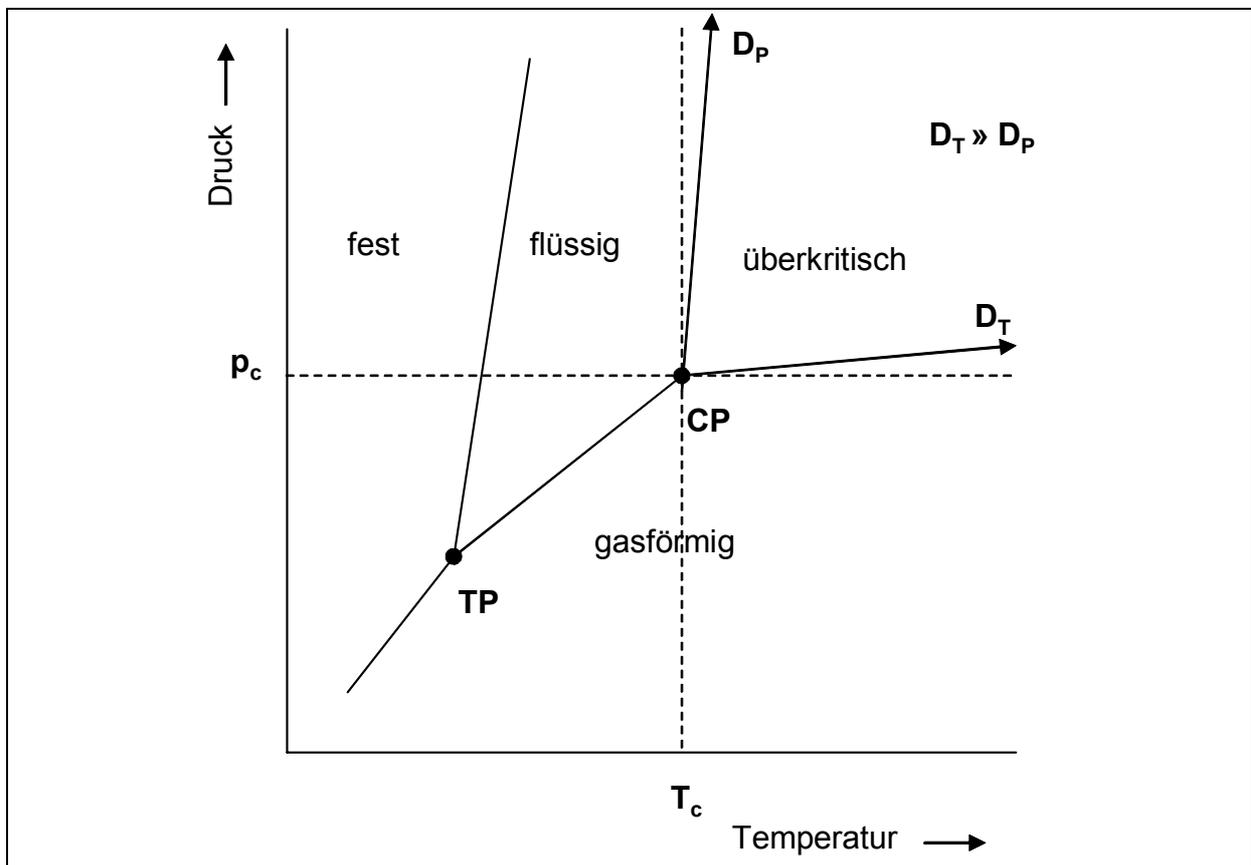


Abbildung II-1: Definition eines überkritischen Zustandes einer reinen Komponente, CP = kritischer Punkt, TP = Tripelpunkt, T_c = kritische Temperatur, p_c = kritischer Druck, D_P , D_T = Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit von Druck und Temperatur.

II.2 Einsatz überkritischer Fluide

II.2.1 Extraktion mit überkritischen Fluiden

Zu den wichtigsten Stofftrennungsmethoden zählen die Destillation und die Extraktion. Wie von Zosel (1978) beschrieben, spielen bei der Extraktion mit Flüssigkeiten die Wechselwirkungen zwischen den Molekülen des gelösten Stoffes mit dem Lösungsmittel eine entscheidende Rolle, während die Stofftrennung durch Destillation auf den unterschiedlichen Dampfdrücken der Komponenten beruht. Die Stofftrennung mit überkritischen Gasen verbindet somit die Merkmale beider Methoden. Da sich im überkritischen Bereich die Lösungseigenschaften von Gasen verbessern, werden für die Fluid-Extraktion Gase wie CO_2 , N_2O , NH_3 , aber auch Edelgase und Kohlenwasserstoffe eingesetzt. CO_2 stellt für Fluid-Extraktionen ein geeignetes Lösungsmittel dar, da es niedrige kritische Parameter ($p_c=73,8$ bar, $T_c=31,1^\circ\text{C}$) besitzt, außerdem unbrennbar, physiologisch unbedenklich und relativ billig ist (List et al., 1985).

Die Fluid-Extraktion wird bereits bei einer Reihe von Genusspflanzen angewendet. In dem Artikel von Hubert et al. (1978) werden die Eigenschaften und die lebensmittelrechtliche Beurteilung von CO_2 als Extraktionsmittel ausführlich beschrieben. Der Vorteil der Extraktion mit überkritischem gegenüber flüssigem CO_2 liegt in der erhöhten Löslichkeit der zu extrahierenden Substanzen. Außerdem lassen sich die Bearbeitungstemperaturen in einem größeren Bereich wählen. Durch die Wahl des Drucks können Dichte und Dielektrizitätskonstante verändert werden. Mit zunehmender Dichte, d. h. mit zunehmendem Druck, nimmt im allgemeinen die Löslichkeit von schwer flüchtigen Komponenten im Gas zu. Die Extraktionsgeschwindigkeit, die eine Funktion der temperaturabhängigen Diffusion der Inhaltsstoffe im Inneren des pflanzlichen Materials ist, ist nach Messungen von Hubert et al. (1987) mit überkritischem CO_2 mindestens 2,5 mal größer als mit flüssigem CO_2 . Der Einfluss der Temperatur kann je nach Druckbereich sehr unterschiedlich sein. Durch die Wahl der geeigneten Druck/Temperatur-Kombinationen lassen sich demnach bestimmte Lösungs- oder Abscheideeffekte erzielen (Abbildung II-1).

Waleczek (2002) entwickelte eine Kamillensalbe, die als Wirkkomponente einen Kamillen- CO_2 -Extrakt in beta-Cyclodextrin enthält. Die Verwendung von beta-Cyclodextrin/Kamillen- CO_2 -Extrakt-Komplexen in einer Salbenformulierung soll

zu einer verbesserten Stabilität und verbesserten sensorischen Eigenschaften führen.

Im großtechnischen Maßstab konnten sich die überkritische Extraktion zur Entkoffeinierung von Rohkaffee und die Gewinnung von Hopfenextrakten mit CO₂ als Extraktionsmittel durchsetzen (Hubert et al., 1987).

II.2.2 Mikronisierung von Partikeln

Ein neues Anwendungsgebiet ist die Mikronisierung von Partikeln mit enger Korngrößenverteilung. Der Einsatz von hochkomprimierten Gasen ermöglicht eine schonende Behandlung insbesondere von Feststoffen, die empfindlich gegen mechanische und thermische Beanspruchung sind, wie z. B. Pharmazeutika oder energetische Materialien. Zur Herstellung von Mikropartikeln stehen zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, die im Folgenden erläutert werden.

II.2.2.1 RESS-Verfahren bei löslichen Substanzen

Das RESS-Verfahren (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) nutzt ein überkritisches Fluid als Lösungsmittel. Dieses Verfahren wird bei Materialien eingesetzt, die in überkritischen Fluiden löslich sind. Bei nicht hinreichender Löslichkeit kann durch Zugabe eines Schlepptittels die Lösungskapazität wesentlich gesteigert werden (Niehaus et al., 1996). Durch den Einsatz eines überkritischen Fluids als Lösungsmittel können Kristallfehler durch Lösungsmitelein schlüsse vermieden werden. Wegen seiner niedrigen kritischen Parameter wird für dieses Verfahren Kohlendioxid (CO₂) verwendet (Teipel et al., 2000). In Abbildung II-2 wird das RESS-Verfahren schematisch dargestellt.

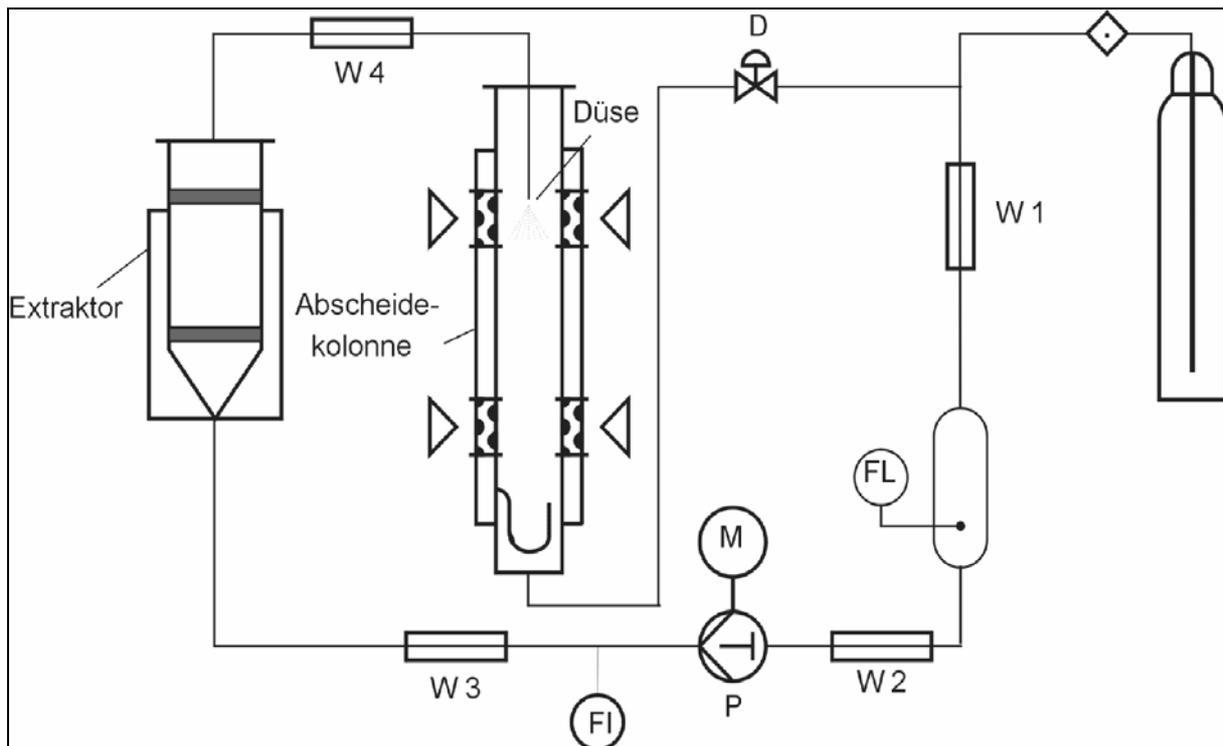


Abbildung II-2: Schematische Darstellung des RESS-Verfahrens (W: Wärmeaustauscher, FL: Flüssigkeitsspeicher, P: Pumpe, FI: Massendurchflussmesser, D: Druckregelung)

II.2.2.2 GAS/PCA-Verfahren bei unlöslichen Substanzen

Beim PCA-Verfahren (Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent) wird ein komprimiertes Gas als Anti-Solvent verwendet, um einen gelösten Feststoff aus einem „klassischen“ Lösungsmittel zu rekristallisieren. Dieses Verfahren wird für die Rekristallisation von Feststoffen benutzt, die sich nicht oder nur sehr schwer in überkritischen Fluiden lösen. Die Diffusion des Gases in das Lösungsmittel führt zur volumetrischen Expansion der flüssigen Phase. Die Zunahme des spezifischen Volumens V der Lösung, d. h. die Abnahme der Dichte ρ bewirkt eine Verminderung des Lösevermögens des Lösungsmittels, so dass Feststoffpartikel auskristallisieren. Bei diesem Verfahren wird das Gas aus einem Reservoir entnommen und mittels Wärmeaustauscher und Pumpe auf überkritische Prozessbedingungen gebracht. Die Lösung wird aus dem Lösungsmittelbehälter über eine Düse in die Kristallisationskolonne gesprüht, während das hochkomprimierte Gas vorzugsweise in Gegenstrom zugeführt wird. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine schnelle Diffusion des Gases in die Lösung und somit eine Ausfällung sehr feiner

Feststoffpartikel. Danach gelangt das mit Gas beladene Lösungsmittel in den Separator, in dem beide Stoffe voneinander getrennt und dem Kreislauf wieder zugeführt werden. Eine feine Zerstäubung der Lösung in eine verdichtete CO₂-Atmosphäre bewirkt eine große Oberfläche der Tropfen, so dass eine schnelle Diffusion des hochkomprimierten Gases in das Lösungsmittel erfolgen kann. So ist es möglich, sehr feine, engverteilte Feststoffpartikel zu rekristallisieren, die bei einem ausreichenden Spülvorgang mit reinem Kohlendioxid nach Beendigung der Rekristallisation frei von Lösungsmitelein Schlüssen sind (Teipel et al., 2000).

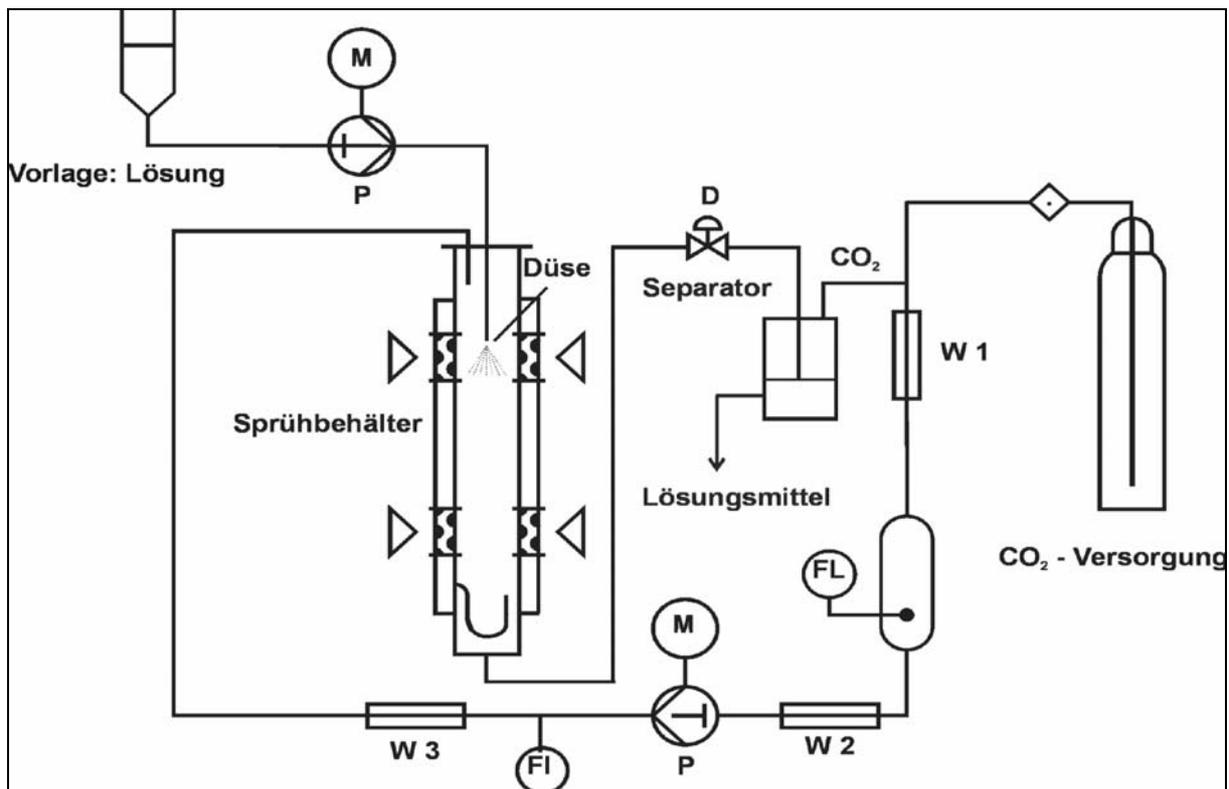


Abbildung II-3: Schematische Darstellung des PCA-Verfahrens (W: Wärmeaustauscher, FL: Flüssigkeitsspeicher, P: Pumpe, FI: Massendurchflussmesser, D: Druckregelung)

III Experimenteller Teil

III.1 Verwendete Materialien

III.1.1 Lactose

Monographien: Ph. Eur. (1997), USP 25 (2002), JP XIV (2001)

Lactose ist ein Disaccharid, das aus je 1 mol D-Glucose und D-Galactose aufgebaut ist. Der Rohstoff für die Gewinnung der Lactose ist die Molke, die bei der Käseherstellung aus Kuhmilch entsteht. Die Gewinnung aus Molke ist seit 1937 patentiert und erfolgt in Form einer einfachen Abtrennung von gewinnbarer Lactose durch Kristallisation. Je nach Wahl der Herstellungstemperatur können zwei verschiedene Formen der Lactose anfallen. Unterhalb von 93,5 °C erhält man das Monohydrat der α -Form und oberhalb von 93,5 °C die wasserfreie β -Form (Kibbe, 2000).

Lactose gehört zu den am häufigsten eingesetzten Hilfsstoffen in der pharmazeutischen Technologie und wird als inerter Füllstoff bei der Herstellung fester Arzneiformen eingesetzt. Sie befindet sich auf der Liste der zehn wichtigsten Hilfsstoffe für die Harmonisierung zwischen den einzelnen Pharmakopöen (ICH Sevilla 1997).

Den Monographien entsprechen sowohl kristalline, pulverisierte als auch granuliert Pulver (JP 2001). Neben α -Lactose-Monohydrat sind in der Substanz auch unterschiedliche Mengen an amorpher Lactosen zugelassen (Ph. Eur. 2001) (USP 2002).

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Produkten unterschiedlicher Funktionalität, deren physikalisches Verhalten und Einsatzgebiete sich je nach Herstellungsart unterscheiden. Gemahlene Produkte werden für die Feuchtgranulation eingesetzt, während gesiebte Lactosen zur inhalativen Applikation genutzt werden (Kibbe, 2000).

Da in der pharmazeutischen Industrie und insbesondere bei der Herstellung von Pulverinhalatoren α -Lactose-Monohydrat die gebräuchlichste Form ist, wurde sie auch in dieser Arbeit verwendet. Es wurde α -Lactose-Monohydrate vom kristallinen Typ der Firma Meggle verwendet. Diese wird aus Molke unter 93,5 °C auskristallisiert und anschließend gesiebt. Sie besitzen auf ihrer Oberfläche eine charakteristische

monomolekulare Adsorptionsschicht, die mögliche Verunreinigungen aus dem Herstellungsprozess enthält. Die verschiedenen Siebfraktionen werden je nach Korngrößenverteilung als unterschiedliche Produkte vertrieben. Durch einen sich anschließenden Mahlprozess werden die Oberflächeneigenschaften der kristallinen Lactosen verändert. Durch den Bruch entstehen neue Oberflächen mit anderen physikalischen Eigenschaften.

Die folgende Tabelle III-1 zeigt eine Übersicht der verwendeten kristallinen Lactosen vom gesiebten und gemahlten Typ der Firma Meggle. Die Zahlen hinter den Handelsbezeichnungen sind die Siebmaschenweite in mesh-Größen (meshes per inch) nach ASTM E11-70 (American Society for Testing and Materials) (Sucker et al., 1991). Bei gesiebten Lactosen bedeutet dies die mittlere Partikelgröße (D_{50} -Wert), bei der 50 % des Produktes den Siebdurchgang mit der entsprechenden mesh-Größe bildet. Bei den gemahlten Lactosen ist die Zahl kennzeichnend für einen Siebdurchgang von 90 Prozent (D_{90} -Wert).

Handelsbezeichnung	Herstellungstechnologie	Partikelgröße [μm]
SacheLac 80	gesiebt	180
InhaLac 70	gesiebt	212
InhaLac 120	gesiebt	125
CapsuLac 60	gesiebt	250
GranuLac 70	gemahlen	212
GranuLac 140	gemahlen	106

Tabelle III-1: Verwendete kristalline Lactosen von der Firma Meggle, Partikelgröße [μm]:
 D_{50} = gesiebt, D_{90} = gemahlen

III.2 Methoden und Geräte

III.2.1 CO₂-Oberflächenmodifizierungen

III.2.1.1 Kritisch-Punkt-Trockner

Die CO₂-Behandlung erfolgte am Institut der Pharmazeutischen Technologie der Universität Bonn mit dem Kritisch-Punkt-Trockner, Critical Point Dryer CPD E3100, von der Firma Microtech, East Grinstead, West Sussex, England (Abbildung III-1).

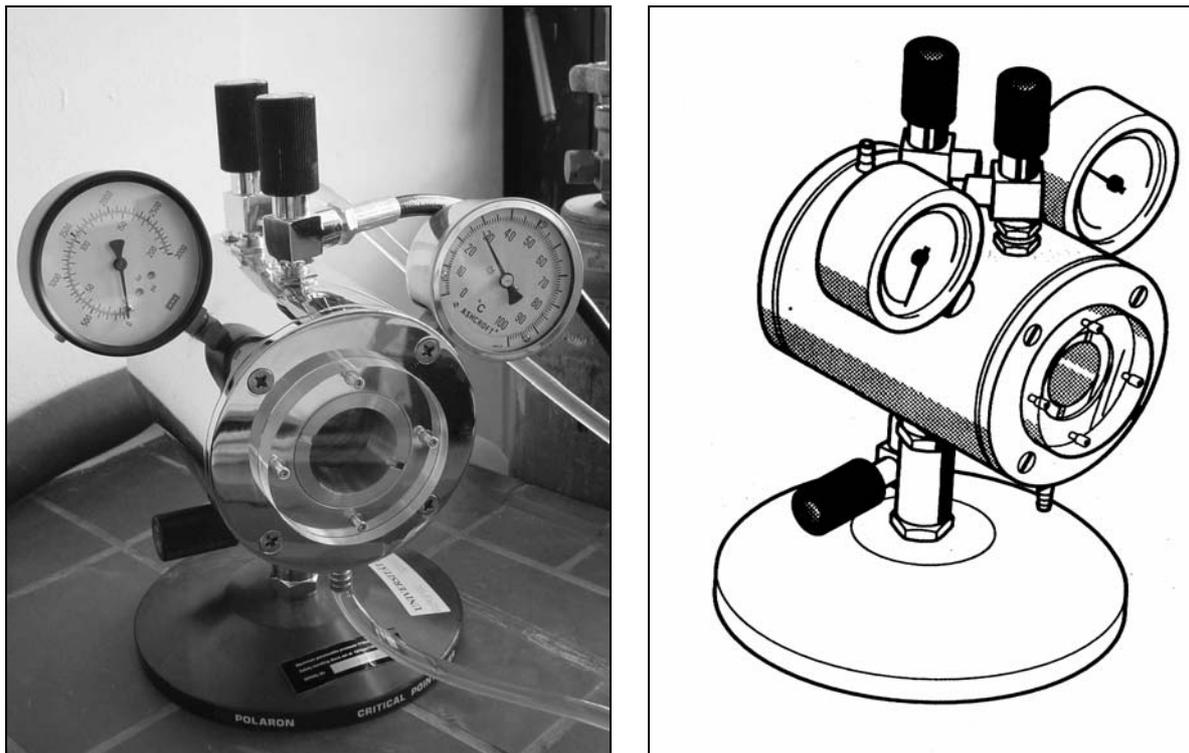


Abbildung III-1: Kritisch-Punkt-Trockner in photographischer und schematischer Darstellung

Die Apparatur besteht aus einer zylindrisch geformten Druckkammer, die mit Wasser über einen Thermostaten gekühlt oder geheizt wird. Sie ist mit einem CO₂-Einlassventil, einem Entlüftungsventil und einem Druckablassventil ausgestattet. Druck und Temperatur werden über ein Manometer bzw. über eine Temperaturanzeige abgelesen.

Die zu behandelnde Probe wird in einem CO₂-durchlässigen Probengefäß in der Druckkammer platziert. Diese wird auf 15 °C vorgekühlt und flüssiges CO₂ bis zu einem Druck von 55 bar in die Druckkammer eingelassen. Es wird über den kritischen Punkt ($p_c=73,8$ bar, $T_c=31,1$ °C) auf eine Temperatur von 37 °C und einem Druck von 80 bar aufgeheizt und die Probe über einen definierten Zeitraum im

überkritischen Zustand belassen. Nach der Behandlung verlässt das CO₂ über das Druckablassventil wieder die Druckkammer.

III.2.1.2 Hochdruckanlage

Die CO₂-Behandlungen erfolgten außerdem in der Hochdruckanlage am Fraunhofer Institut für Chemische Technologie ICT in Pfinztal. Das zu behandelnde Material wird in einen zylindrisch geformten Extraktionsbehälter eingefüllt. Dieser ist oben und unten mit einer Sintermetallplatte (Porengröße 100 nm) verschlossen, so dass CO₂ hindurchströmen kann, Feststoffpartikel jedoch zurückgehalten werden. Der Behälter wird in einen Extraktor mit einem Volumen von 600 ml eingebracht, temperiert (Doppelmantel im Autoklaven) und mit Druck beaufschlagt. Die CO₂-Versorgung erfolgt über eine Membranpumpe, die maximal 30 kg CO₂ pro Stunde fördert. Der im Extraktor maximal einstellbare Druck beträgt 300 bar, die maximale Temperatur 120 °C. Das Material bleibt anschließend für 90 Minuten bei konstanten Bedingungen im Autoklaven. Danach wird dieser durch Öffnen eines Ventils entspannt und anschließend geöffnet. Das Material kann dann entnommen und anschließend vermessen werden. Die Abbildung III-2 zeigt ein Fließbild der Hochdruckanlage. Wie im Fließbild zu sehen, besteht die Möglichkeit an die Hochdruckanlage sowohl eine HPLC-Probenschleife als auch ein online UV/Vis-Spektrometer anzuschließen, welches jedoch für die in dieser Arbeit durchgeführten CO₂-Behandlungen nicht gemacht wurde.

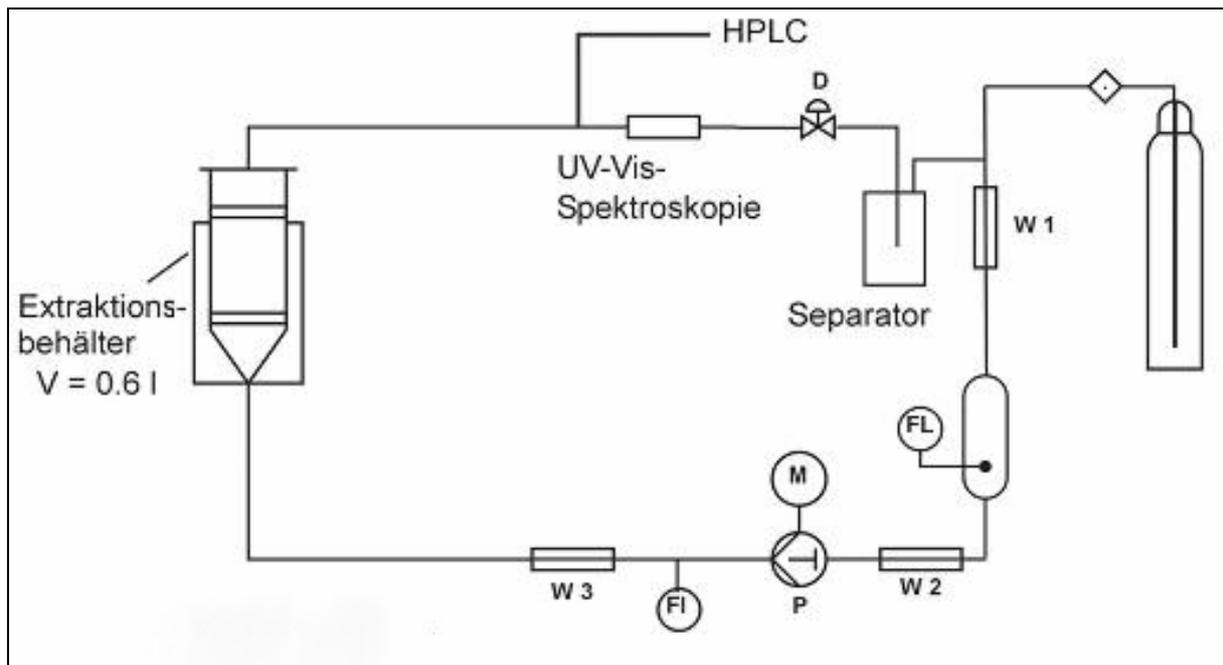


Abbildung III-2: Fließbild der Hochdruckanlage im Fraunhofer ICT in Pfinztal

(W: Wärmeaustauscher, FL: Flüssigkeitsspeicher, P: Pumpe, FI: Massendurchflussmesser, D: Druckregler)

Die folgende photographische Aufnahme (Abbildung III-3) zeigt die Hochdruckanlage des Fraunhofer Institutes ICT in Pfinztal.



Abbildung III-3: Hochdruckanlage im Fraunhofer ICT, Pfinztal

In Abbildung III-4 wird der verwendete Extraktor (Abbildung III-4, links) und der dazugehörige Extraktionsbehälter (Abbildung III-4, rechts) in der Vergrößerung gezeigt. Bei der CO₂-Behandlung wird das zu behandelnde Pulver zunächst in den Extraktionsbehälter gefüllt und dann in den Extraktor eingebracht.



Abbildung III-4: Extraktor (links) mit Extraktionsbehälter (rechts) der Hochdruckanlage im Fraunhofer ICT, Pfinztal

III.2.2 Benetzungsverhalten von Pulvern

III.2.2.1 Kontaktwinkel und Benetzbarkeit

Die Benetzung von Festkörpern ist Voraussetzung für alle Auflösungsprozesse. Sie ist der erste Schritt beim Lösungsvorgang einer festen Substanz. Dabei spielt die Oberflächenspannung der zu lösenden Substanz eine wichtige Rolle. Die Bestimmung der Oberflächenspannung von Feststoffen ist jedoch nur indirekt über die Ermittlung des Kontaktwinkels möglich. Unter dem Kontaktwinkel bzw. Benetzungswinkel ist derjenige Winkel zu verstehen, den ein Flüssigkeitstropfen mit der Oberfläche eines festen Stoffes bildet. Der Kontaktwinkel ist ein Maß für die Wechselwirkung zwischen flüssiger und fester Phase. Mit seiner Hilfe ist eine Aussage über das Benetzungsverhalten möglich. Je niedriger der Winkel, desto effektiver ist die Benetzung und desto stärker ist die Wechselwirkung zwischen flüssiger und fester Phase. Wie die Abbildung III-5 zeigt, kann der Kontaktwinkel dabei von 0° (vollständige Benetzung) bis 180° (keine Benetzung) reichen. In dem Fall der vollständigen Benetzung spricht man von Spreitung der Flüssigkeit auf dem Festkörper, die Anziehungskräfte zwischen den Flüssigkeits- und Feststoffmolekülen (Adhäsionskräfte) sind dann größer als die Anziehungskräfte zwischen den Flüssigkeitsmolekülen (Kohäsionskräfte).

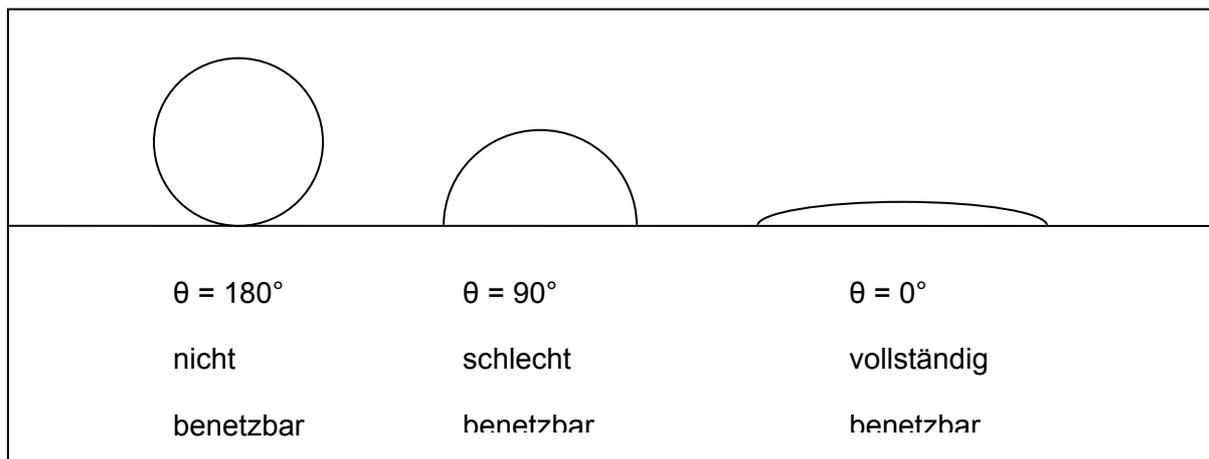


Abbildung III-5: Kontaktwinkel eines Tropfens auf einer festen Oberfläche (Martin et al., 1987)

Der Kontaktwinkel θ repräsentiert ein Gleichgewicht zwischen drei Grenzflächenkräften und wird durch die Young-Gleichung beschrieben:

$$\gamma_{sg} = \gamma_{sl} - \gamma_{lg} \cos \theta \quad \text{Gl. III-1}$$

γ_{sg} = Oberflächenspannung der Festkörperoberfläche an der Oberfläche
Festkörper/ Gas

γ_{lg} = Oberflächenspannung der Flüssigkeit an der Oberfläche Flüssigkeit/ Gas

γ_{sl} = Grenzflächenspannung der Grenzfläche Festkörper/ Flüssigkeit

In Abbildung III-6 sind die Zusammenhänge der drei Grenzflächenkräfte dargestellt.

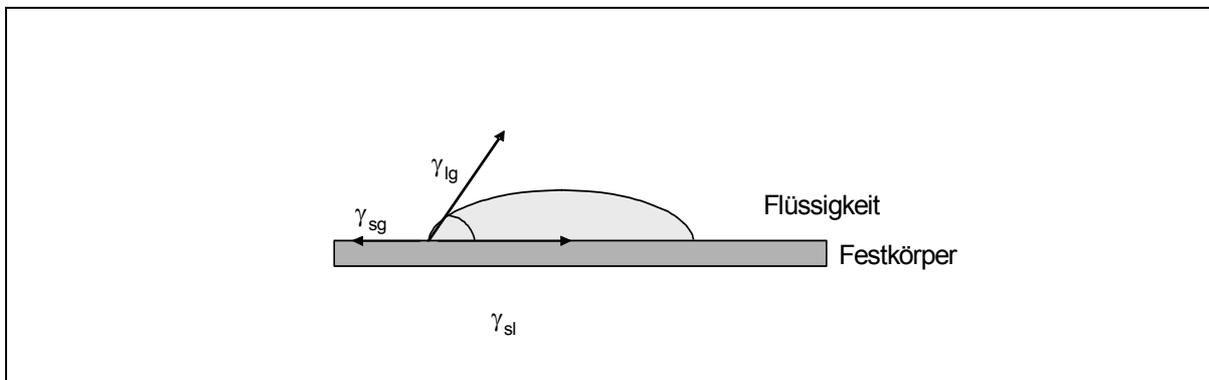


Abbildung III-6: Dreiphasenkontakt eines Flüssigkeitstropfens auf einer Festkörperoberfläche

Aus der Young-Gleichung (Gl. III-1) folgt, dass die schwer zugängliche Oberflächenspannung des Feststoffes γ_{sg} und die Grenzflächenspannung γ_{sl} durch die leicht messbaren Größen der Oberflächenspannung γ_{lg} und des Kontaktwinkels θ ersetzt werden können. Daraus folgt die Definition für die Benetzungsspannung γ_B :

$$\gamma_B = \gamma_{sg} - \gamma_{sl} = \gamma_{lg} \cos \theta \quad \text{Gl. III-2}$$

Für $\theta < 90^\circ$ ($\cos \theta > 0$) ist die Benetzungsspannung positiv. Der Festkörper lässt sich durch die Flüssigkeit benetzen. Im Fall $\theta > 90^\circ$ ($\cos \theta < 0$) ist die Benetzungsspannung negativ. Der Festkörper wird nicht oder nur sehr schlecht benetzt. Für $\theta = 180^\circ$ ($\cos \theta = -1$) tritt der Fall absoluter Unbenetzbarkeit und für $\theta = 0^\circ$ ($\cos \theta = 1$) der Fall der vollständigen Benetzung ein (Spreitung).

III.2.2.2 Kontaktwinkelbestimmung nach der Steighöhenmethode

In dieser Arbeit soll mittels Kontaktwinkelmessungen eine Aussage über die mögliche Veränderung des Benetzungsverhaltens von α -Lactose-Monohydrat nach Behandlung mit überkritischem CO_2 gemacht werden.

Es gibt verschiedene Methoden, mit deren Hilfe man den Kontaktwinkel einer Flüssigkeit auf einem Festkörper bestimmen kann.

Die Methode des liegenden Tropfens (sessile drop method) wird zur Charakterisierung von glatten Festkörperoberflächen angewendet. Es ist ein optisches Verfahren, bei dem ein Tropfen einer Flüssigkeit mit bekannter Oberflächenspannung auf einen zu charakterisierenden Festkörper mit Hilfe einer Spritze aufgebracht wird und möglichst parallel zur Festkörperoberfläche betrachtet wird. Unter Benutzung eines Goniometers erhält man den Kontaktwinkel manuell durch Anlegen einer Tangente an den Tropfen im Berührungspunkt fest-flüssig-gasförmig. Voraussetzung für die Anwendung der Methode des liegenden Tropfens ist eine ebene und feste Unterlage.

Um die Methode des liegenden Tropfens bei Pulvern anwenden zu können, wird aus dem zu untersuchenden Pulver zuerst ein Pressling hergestellt. Durch den Prozess der Kompaktierung kommt es jedoch zu einer Veränderung der Oberflächenenergie der Probe. Man erhält neue Oberflächen mit anderen Kontaktwinkeln. Buckton und Newton (1986) untersuchten den Einfluss des Pressdrucks auf den Kontaktwinkel. Sie fanden heraus, dass der Kontaktwinkel mit zunehmendem Pressdruck einen exponentiellen Abfall zeigt.

Das Eindringen einer Flüssigkeit in ein Pulverbett wurde von Washburn (1921) und Studebaker und Snow (1955) als Methode zur Bestimmung des Kontaktwinkels entwickelt. Buckton (1993) beschreibt in seiner Arbeit, dass die Steighöhenmethode (liquid penetration method) das einzige Verfahren zur Bestimmung von Pulvern ist, bei dem das Pulver in seiner ursprünglichen Form bleibt.

In dieser Arbeit wurde zur Bestimmung des Kontaktwinkels von α -Lactose-Monohydrat die Steighöhenmethode (liquid penetration method) nach Washburn angewendet und anschließend nach der modifizierten Washburn-Gleichung ausgewertet. In der folgenden Abbildung III-7 ist der Versuchsaufbau zur Kontaktwinkelbestimmung nach der Steighöhenmethode (Washburn-Methode) dargestellt.

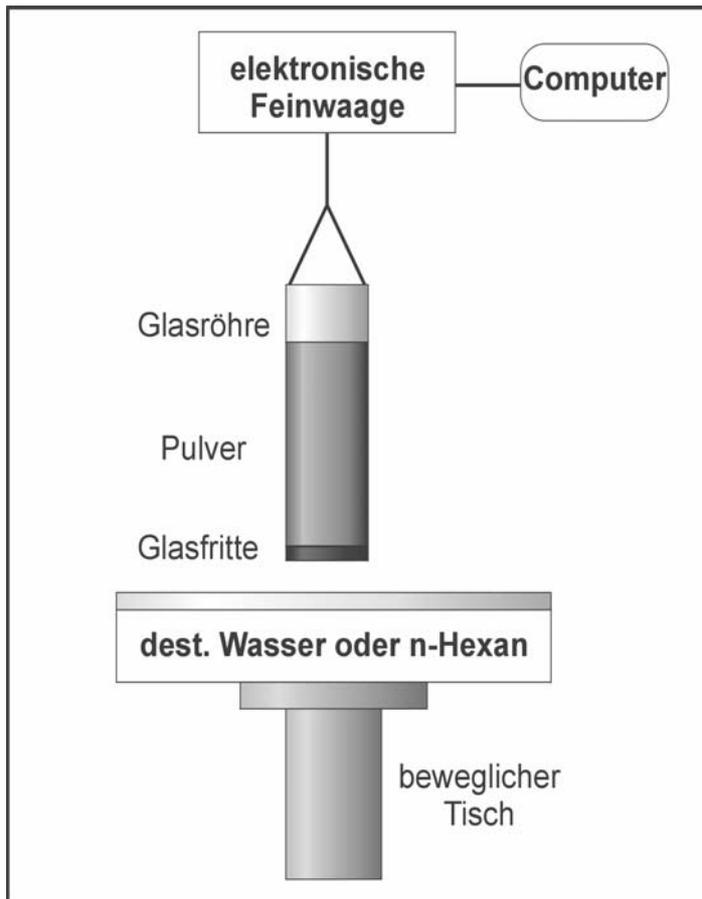


Abbildung III-7: Versuchsaufbau zur Kontaktwinkelbestimmung nach der Steighöhenmethode

Als Kontaktwinkelmessgerät wird ein Digitaltensiometer K12 der Firma Krüss, Hamburg verwendet. Das Gerät besteht aus einem motorisch verstellbaren, temperierbaren Proben­tisch, auf dem eine Glasschale mit Testflüssigkeit platziert wird, aus einem Kraftaufnehmer und einem Messverstärker für den Kraftaufnehmer, der an einen Rechner angeschlossen ist.

Ein Glasröhrchen der Firma Krüss wird zu zwei Drittel seines Volumens (ca. 1,5 g) mit Pulver gefüllt. Anschließend wird das Pulverbett komprimiert, um eine konstante Packungsdichte zu gewährleisten. Eine dicht gepackte Pulversäule wird mit gleich bleibenden Stampfbewegungen oder mittels eines eingebrachten Stempels, der über zwei Minuten mit einem Gewicht von 1 kg belastet wurde, erhalten.

Um vergleichende Aussagen zu treffen, ist es wichtig, dass man die Art der Komprimierung bei einer Messreihe nicht verändert. Detaillierte Ausführungen über die Art der Komprimierung und der damit verbundenen Reproduzierbarkeit werden von Yurtseven (1997) beschrieben.

Das Glasröhrchen ist am unteren Ende mit einer Fritte und einem Filterpapier versehen, durch die die Flüssigkeit in die Pulvermischung eindringen kann. Für die Aufnahme der Flüssigkeit in die Pulversäule sorgen Kapillarkräfte. Je nach Hydrophobisierungsgrad des verwendeten Pulvers ist die Flüssigkeitsaufnahme unterschiedlich schnell. Eine elektronische Waage ermittelt die Gewichtszunahme des Pulvers pro Zeiteinheit. Durch Auftragung der Masse m gegen die Zeit t nach Kontakt der Glasfritte mit der Flüssigkeit werden Massenaufnahme-Zeit-Diagramme erhalten. Die erhaltenen Kurven werden durch Quadrieren des Massenwertes m linearisiert und nach Bildung der Regression die Steigung bestimmt. Durch Einsetzen dieses Wertes in die modifizierte Washburn-Gleichung (Gl.III-9) erhält man den Kontaktwinkel θ in Grad.

III.2.2.3 *Ableitung der modifizierten Washburn-Gleichung*

Die folgende Ableitung der modifizierten Washburn-Gleichung erfolgt nach Yurtseven (1997).

Ein Pulver, das in ein Rohr gefüllt wird, kann als ein Kapillarbündel betrachtet werden mit einem mittleren Kapillarradius r .

Für die Steiggeschwindigkeit einer Flüssigkeit in einer Kapillare gilt:

$$\boxed{\frac{h^2}{t} = \frac{\gamma_L \cdot \cos\theta \cdot r}{2 \cdot \eta}}$$

Gl. III-3

h = Höhe der Kapillare [m]

t = Zeit [s]

η = Viskosität der Flüssigkeit [$\text{N}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}$]

r = hypothetischer Kapillarradius der Poren im Pulverbett [m]

γ_L = Oberflächenspannung der Flüssigkeit [$\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$]

θ = Kontaktwinkel zwischen Pulver und Flüssigkeit [$^\circ$]

Für das Probenvolumen gilt:

$$V = r^2 \cdot \pi \cdot h \cdot n \quad \text{Gl. III-4}$$

Durch Ersetzen des Volumens mit der Masse erhält man:

$$\frac{m}{\rho} = r^2 \cdot \pi \cdot h \cdot n \quad \text{Gl. III-5}$$

Durch Umformen erhält man:

$$h = \frac{m}{r^2 \cdot \pi \cdot \rho \cdot n} \quad \text{Gl. III-6}$$

V = Volumen einer Kapillare [m³]

n = Anzahl der Kapillaren

ρ = Dichte der Flüssigkeit [g/m³]

m = Masse der Flüssigkeit [g]

Der Term für h (Gl. III-6) in Gl. III-3 eingesetzt:

$$\frac{m^2}{r^4 \cdot \pi^2 \cdot \rho^2 \cdot n^2 \cdot t} = \frac{\gamma_L \cdot \cos \theta \cdot r}{2 \cdot \eta} \quad \text{Gl. III-7}$$

Nach cos θ aufgelöst:

$$\cos \theta = \frac{m^2}{t} \cdot \frac{2 \cdot \eta}{\gamma_L \cdot \pi^2 \cdot \rho^2} \cdot \frac{1}{r \cdot r^4 \cdot n^2} \quad \text{Gl. III-8}$$

($r \cdot r^4 \cdot n^2$) ergibt die Materialkonstante k

$$\boxed{k \cdot \cos \theta = \frac{m^2}{t} \cdot \frac{2 \cdot \eta}{\gamma_L \cdot \pi^2 \cdot \rho^2}} \quad \text{Gl. III-9}$$

mit der Einheit $\frac{\text{g}^2}{\text{s}} \cdot \frac{\text{N} \cdot \text{s} \cdot \text{m} \cdot \text{m}^6}{\text{m}^2 \cdot \text{N} \cdot \text{g}^2} = \text{m}^5$

Die Materialkonstante k beschreibt:

1. die Porosität des Pulvers
2. die Anzahl der Kapillaren
3. den durchschnittlichen Radius der Kapillaren

Um die Materialkonstante k zu erhalten, die von der Probe und dem Probenhalter abhängt, muss zuerst eine Messung mit einer vollständig benetzenden Flüssigkeit durchgeführt werden. Bei diesen Untersuchungen wurde n -Hexan verwendet. Bei n -Hexan ist der Benetzungswinkel auf den meisten Festkörpern 0° . Durch Einsetzen aller Parameter in die modifizierte Washburn-Gleichung und anschließendem Auflösen nach θ erhält man den Kontaktwinkel, den das Wasser mit der Oberfläche des zu untersuchenden Festkörpers bildet.

Für die Anwendung der modifizierten Washburn-Gleichung wird vorausgesetzt, dass laminare Strömungsverhältnisse herrschen und die Packungskonstante sich nicht verändert. Außerdem wird die Gravitation vernachlässigt. Um eine hohe Reproduzierbarkeit zu erhalten, sollte man für die n -Hexan- und die darauf folgenden Wasser-Messungen das gleiche Probengefäß verwenden, weil dadurch Glasfritteneinflüsse ausgeschlossen werden können. Auswertungen und Studien zur Reproduzierbarkeit der Steighöhenmethode zur Bestimmung des Benetzungsverhaltens werden in Yurtseven (1997) beschrieben.

In der folgenden Abb. III-8 ist die Gewichtszunahme m von Lactose mit n -Hexan in Abhängigkeit von der Zeit t dargestellt. Nach erfolgter Linearisierung durch Quadrieren des Massenwertes m wird in Abb.III-9 die Gewichtszunahme m^2 gegen die Zeit t aufgetragen. Aus der Steigung der Regressionsgeraden lässt sich die Gerätekonstante k bestimmen.

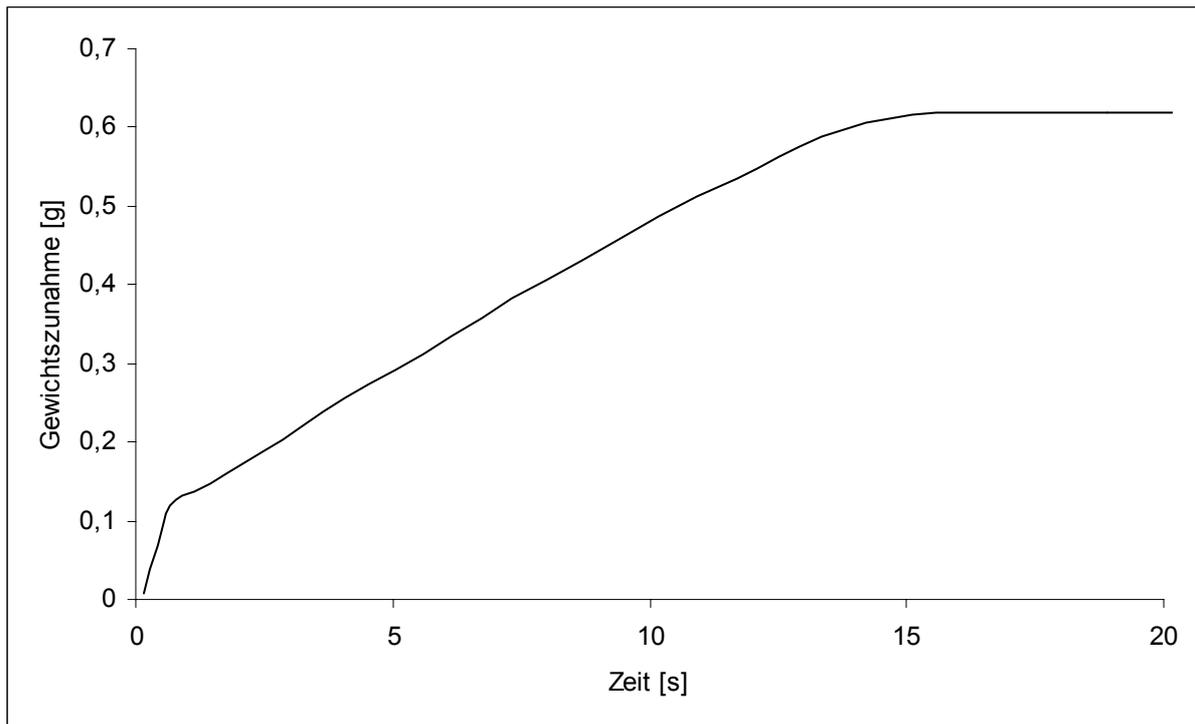


Abbildung III-8: Beispiel für die Gewichtszunahme [g] von Lactose mit n-Hexan in Abhängigkeit von der Zeit t.

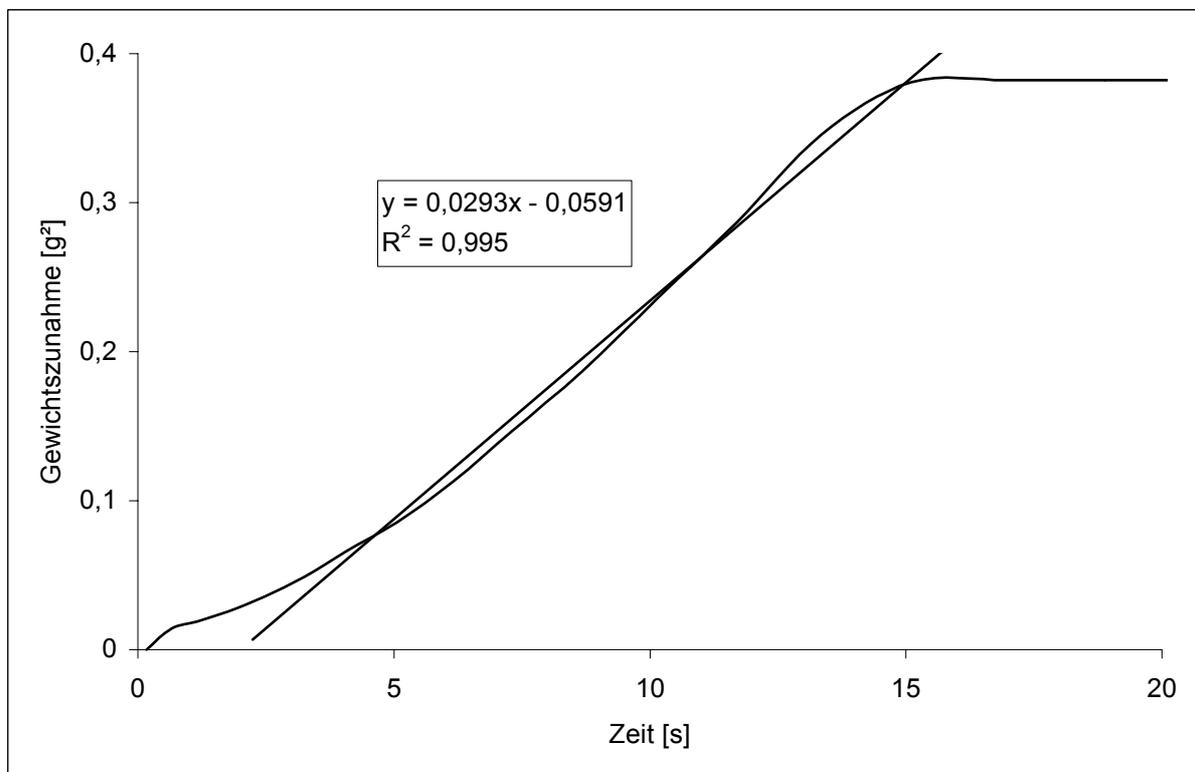


Abbildung III-9: Beispiel für die Gewichtszunahme [g²] von Lactose mit n-Hexan in Abhängigkeit von der Zeit t und die Regressionsgerade.

III.2.3 Spezifische Oberflächenbestimmung (BET)

Zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Partikel wurde die Gasadsorptionsmethode nach Brunauer, Emmet und Teller (BET) verwendet.

Das Verfahren beruht auf der Bestimmung der Menge des Adsorbats, in diesem Fall Stickstoff, durch Erfassung der Druckänderung im Messbehältnis, die erforderlich ist, um die äußere und die zugängliche innere Porenoberfläche eines Feststoffes mit einer vollständigen Adsorbat-Monoschicht zu bedecken.

Vor der Adsorptionsmessung ist die genau gewogene Probe weitgehend von physisorbiertem Material zu befreien, wobei jedoch irreversible Veränderungen der Oberfläche vermieden werden müssen. Dies geschieht hier durch Entgasung im Vakuum über 45 Minuten bei 50 °C. Bei den verwendeten Geräten (Nova 2200/ Nova 3000, Quantachrome GmbH) kann nach der Dreipunkt-BET-Methode vorgegangen werden, nach der bei drei unterschiedlichen Drücken die jeweilige Adsorption von Stickstoff bestimmt wird. Die Messgefäße werden evakuiert und durch ein Kältebad auf die Temperatur des flüssigen Stickstoffs gebracht. In diesem Bereich geht man von der Adsorption einer monomolekularen Gasschicht aus. Registriert wird eine auftretende Druckveränderung in der Probenkammer, die proportional zur adsorbierten Gasmenge ist. Die Software des Gerätes ermittelt aus den Messpunkten eine Gerade, aus der die Stickstoffmenge ermittelt werden kann, die für eine vollständige monomolekulare Bedeckung der gesamten Probenoberfläche notwendig ist. Aus diesem Wert lässt sich dann unter Berücksichtigung des Platzbedarfs eines einzelnen Stickstoffmoleküls und der Avogadroschen Zahl auf die Probenoberfläche schließen. Die Berechnung erfolgt automatisch über die Gerätesoftware.

In der folgenden BET-Gleichung ist der Zusammenhang dargestellt:

$$\frac{p}{V \cdot (p_0 - p)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{(C-1) \cdot p}{V_m C \cdot p_0} \quad \text{Gl. III-10}$$

p = Partialdruck des Prüfgases [Pa]

p_0 = Sättigungsdampfdruck des Prüfgases [Pa]

V = Volumen des adsorbierten Gases pro 1g Pulver [cm³]

V_m = Volumen des adsorbierten Gases für eine monomolekulare Schicht [cm³]

C = BET- Konstante

Wenn man $\frac{p}{V \cdot (p_0 - p)}$ gegen den Relativdruck $\frac{p}{p_0}$ aufträgt, erhält man in diesem Bereich einen linearen Zusammenhang. Mit Kenntnis des Ordinatenabschnittes und der Steigung wird die massenbezogene spezifische Oberfläche O_m berechnet:

$$O_m = \frac{A_m \cdot N_A \cdot V_m}{V_M}$$

Gl. III-11

A_m = Flächenbedarf des Adsorbats [cm^2]

N_A = Avogadro'sche Zahl

V_M = Molvolumen des Adsorbats [cm^3/mol]

O_m = massenbezogene spezifische Oberfläche [cm^2/g]

III.2.4 Dichtebestimmung

Die Bestimmung der Dichte der Lactosen erfolgte mit einem Gaspyknometer (Ultrapyknometer 1000) der Firma Quantachrome, Odelzhausen. Als Messgas wurde hier Helium verwendet.

Das Gaspyknometer besteht aus zwei gleichen, gasdichten Zylindern (Messzylinder und Referenzzylinder), die mit einem Druckdifferenzmesser verbunden sind. Durch die in den Messzylinder eingebrachte Substanz verringert sich dessen Gasvolumen. Die Volumendifferenz wird mit Hilfe beweglicher Kolben bestimmt, wobei bei Messende keine Druckdifferenz zwischen den beiden Zylindern besteht (Hunnius, 1993).

Mit dem Gaspyknometer wird die wahre Dichte (Reindichte) eines Feststoffes bestimmt. Die wahre Dichte ist der Quotient aus Masse und Volumen eines Festkörpers ohne Poren und Hohlräume. Da Helium in die kleinsten Poren und Hohlräume einzudringen vermag, ohne selbst adsorbiert zu werden, kann man davon ausgehen, dass die Heliummethode die besten Näherungswerte für die wahre Dichte liefert (Martin, 1987).

III.2.5 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Die thermischen Analysenverfahren gehören heute zu den wichtigsten analytischen Verfahren zur Charakterisierung von Arzneistoffen, Arzneiformen und deren Träger- oder Verpackungsmaterialien.

Die thermische Analyse ist der Oberbegriff für Methoden, bei denen physikalische oder chemische Eigenschaften einer Substanz, eines Stoffgemisches oder von Reaktionsgemischen als Funktion der Temperatur oder Zeit gemessen werden, wobei die Probe einem kontrollierten Temperaturprogramm unterzogen wird.

Ein wichtiges Verfahren in der Pharmazeutischen Technologie ist die DSC (Differential Scanning Calorimetry), mit deren Hilfe die Wärmemenge festgestellt wird, die bei einer physikalischen oder chemischen Umwandlung eines Stoffes oder Stoffgemisches benötigt oder frei wird. Von Interesse ist die Enthalpieänderung (ΔH) zwischen zwei untersuchten Zuständen:

$$\Delta H = \int c_p \cdot dT$$

Gl. III-12

mit: c_p = spezifische Wärmekapazität [$J/^\circ C \cdot g$]

Die spezifische Wärmekapazität c_p gibt an, wie viel Energie aufgewendet werden muss, um einen Stoff bzw. ein Stoffgemisch um $1^\circ C$ zu erwärmen.

Nach DIN 51005 (1999) werden zwei verschiedene Methoden unterschieden:

- Dynamische Wärmestrom-Differenzkalorimetrie (DWDK)
- Dynamische Leistungs-Differenzkalorimetrie (DLDK)

Die nachfolgenden Messungen wurden mit der DLDK-Methode durchgeführt. Die in Abbildung III-10 dargestellte Messzelle besteht aus zwei kleinen, getrennt beheizbaren Öfen für Probe und Referenz. Beide Öfen werden dem gleichen Temperaturprogramm in kontrollierter Stickstoff-Atmosphäre unterzogen.

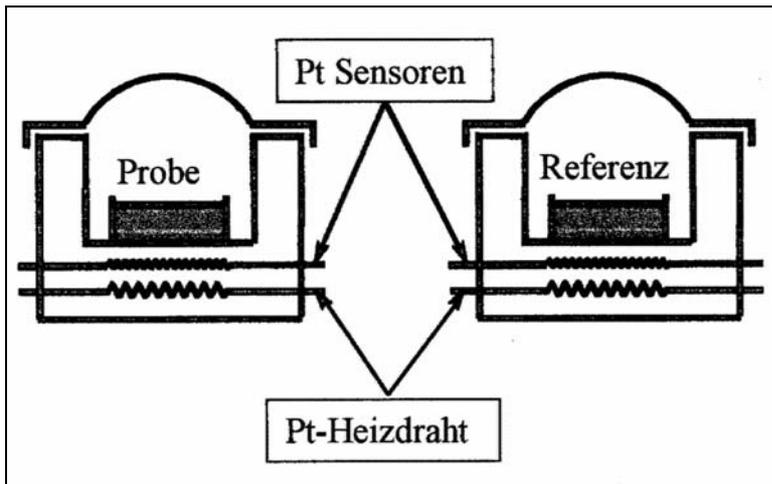


Abbildung III-10: Versuchsaufbau der Dynamischen Leistungs-Differenzkalorimetrie

Ein DSC-Thermogramm gibt Aufschluss über die Enthalpieänderung pro Zeit- oder Temperatureinheit (Abbildung III-11).

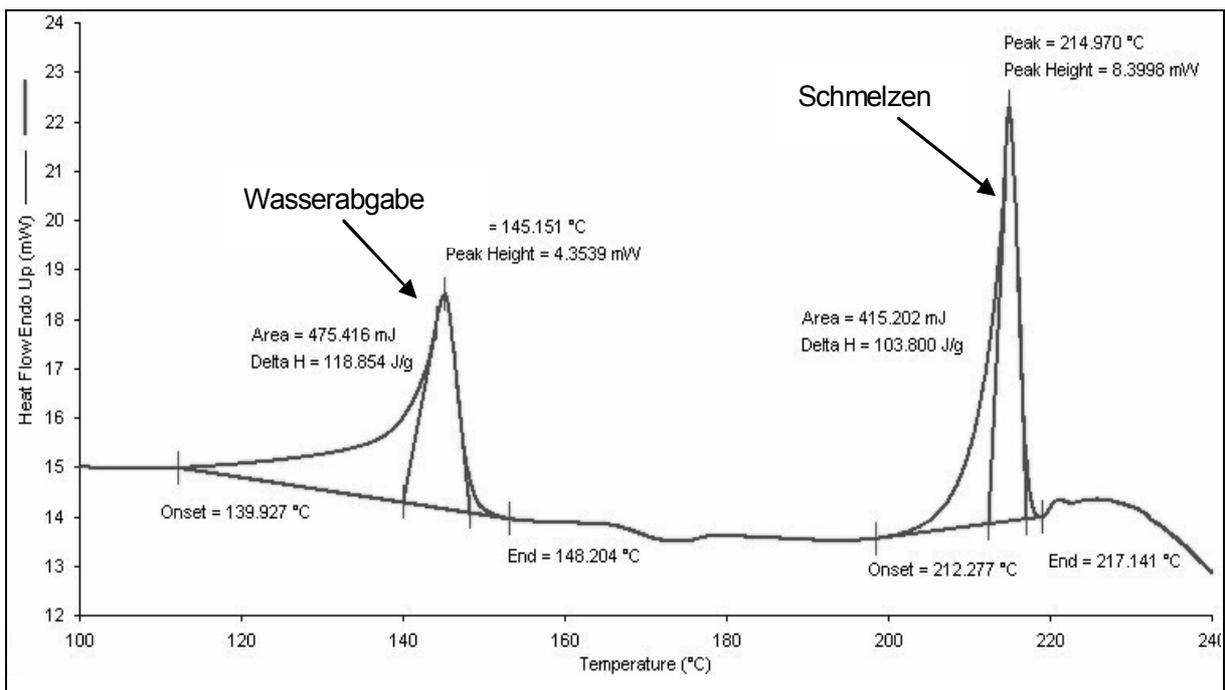


Abbildung III-11: DSC-Thermogramm, α -Lactose-Monohydrat (Pyris 1-DSC)

Das angezeigte kalorische Signal dQ/dt in [mJ/s] oder [mW] ist von der Einwaage m [mg] und der Heizrate hr [K/min] abhängig (Gl. III-13).

$$\frac{dQ}{dt} = hr \cdot m \cdot c_p$$

Gl. III-13

Außerdem haben die Probenvorbehandlung und auch die Tiegelart (geschlossen/offen) einen wichtigen Einfluß auf das Messergebnis.

Neben Schmelzpunkt, Gefrierpunkt und Zersetzungstemperatur können Glasübergänge, Kristallinität und Umkristallisierungen, wie z. B. Hydratwasserverlust oder Modifikationsumwandlungen bestimmt werden.

Die Reinheitsprüfung mittels Schmelzpunktbestimmung ist ein wichtiges Messverfahren der Differentialkalorimetrie. Bei verunreinigten Substanzen ist der Schmelzpunkt im Vergleich zur Reinsubstanz erniedrigt, was als Schmelzpunktdepression bezeichnet wird. Der Schmelzpunkt ist bei einer DSC-Messung als endothermer Peak zu erkennen, der bei einer bestimmten Temperatur auftritt (Peakmaximum).

In der vorliegenden Arbeit wurden Reinheitsprüfungen verschiedener Lactose-Typen vor und nach Modifizierung mit überkritischem CO₂ mit Hilfe der DSC-2C und der Pyris 1 DSC der Fa. Perkin-Elmer, Norwalk durchgeführt. Dazu wurden ca. 5 mg Substanz in einen Aluminium-Tiegel mit perforiertem Deckel eingewogen und in einem Temperaturbereich von 40 - 270 °C bei einer Heizrate von 5 K/min geheizt.

III.2.6 Laserbeugungsspektroskopie

Zur Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung und der mittleren Korngröße wird die Laserbeugungsspektroskopie herangezogen. Das Messprinzip beruht darauf, dass ein einfallender Lichtstrahl von den Partikeln im Strahlengang je nach deren Größe unterschiedlich stark gebeugt wird. Dabei wird das Licht umso stärker abgelenkt, je kleiner die Teilchen sind. Es entsteht ein so genanntes Beugungsmuster, das von ringförmig um die Strahlachse angeordneten Detektoren aufgefangen wird. Sammellinsen (Fourierlinsen) unterschiedlich ausgewählter Brennweite sorgen dafür, dass die gebeugten Strahlen auf den Detektor treffen. Die Auswahl der Brennweiten der Sammellinse hängt von dem zu untersuchenden Messbereich ab. Zur Verfügung standen Linsen mit Brennweiten von 100 mm bis 2000 mm, mit denen sich ein Partikelgrößenbereich von 1 µm bis 3500 µm abdecken lässt. Die Intensität des Streulichtes auf dem einzelnen Detektorring macht sowohl eine Aussage über die Größe als auch über die Häufigkeit der vorkommenden Partikel. Verwendet wurde bei den durchgeführten Untersuchungen das Laserbeugungsspektrometer Helos 12KA/LA (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld).

Es gibt zwei verschiedene Methoden der Zufuhr von Material in den Strahlengang, a) die Schwerkraftdispersion (System Gradis) und b) die Druckluftdispersion (System Rodos).

a) Schwerkraftdispersion(System Gradis)

Über eine Schwingrinne wird die Probe einem Freifallschacht zugeführt, durch den die Partikel vertikal in den Strahlengang des Lasers zur Messung fallen. Vorteil dieser Methode ist die geringe mechanische Beanspruchung der untersuchten Pulver. Dadurch verhindert man eine Zerstörung größerer Sekundärpartikel. Nachteilig ist, dass nur Pulver mit ausreichenden Fließeigenschaften über die Schwingrinne zugeführt werden können.

b) Druckluftdispersion (System Rodos)

Von einem Drehteller wird die Probe mit Hilfe von Druckluft aufgenommen und horizontal in den Strahlengang eingeblasen. Die Stärke der Druckluftzufuhr ist variierbar und richtet sich nach der Größe der Partikel und der Empfindlichkeit der Probe. Vorteil ist hier, dass auch schlecht fließende Pulver in den Strahlengang eingebracht werden können. Als Nachteil muss angesehen werden, dass durch den verwendeten Druck die mechanische Beanspruchung der Probe sehr hoch ist. Agglomerate können dadurch zerstört werden, was zu falschen Messergebnissen führt.

Die mit Hilfe der Fraunhofer-Berechnung ermittelten Ergebnisse können als Dichteverteilungskurve oder Summenverteilungskurve dargestellt werden. Zur Präzisierung der Daten ermittelt man charakteristische Kurvenparameter. Wesentlich für die Lage der Verteilung ist dabei der D_{50} -Wert [μm], der auch als charakteristische Korngröße bezeichnet wird. Er gibt die Partikelgröße an, unterhalb derer 50 % des Gesamtvolumens der Partikel liegen.

In dieser Arbeit wurde das unter Punkt b) beschriebene Dispergiersystem Rodos verwendet. Es wurden jeweils 5 Messungen je Probe durchgeführt. Für die Lactosen, die eine mittlere Partikelgröße von 50 - 200 μm aufwiesen, wurde eine Sammellinse von 1000 mm verwendet und bei einem Dispergierdruck von 1 bar vermessen. Die nach Fraunhofer-Berechnung ermittelten Ergebnisse werden als volumenbezogene Dichteverteilungskurve (q_{3lg}) logarithmisch dargestellt.

III.2.7 Rasterelektronenmikroskopie

Gegenüber der Auflichtmikroskopie bietet die Rasterelektronenmikroskopie (REM) den Vorteil größerer Tiefenschärfe und einen hohen Auflösungsgrad von bis zu 3 nm. Der dabei von einer Kathode emittierte Elektronenstrahl wird mit einer festgelegten Beschleunigungsspannung auf einem sehr kleinen Punkt der Probenoberfläche fokussiert und tastet die betrachtende Stelle zeilenweise ab. Im Vorfeld der Untersuchung wird die Probe mit einer leitfähigen Schicht aus Gold überzogen. Beim Abrastern durch den Elektronenstrahl kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem Strahl und der Leitschicht. Es entstehen dabei so genannte Sekundärelektronen, die von einem Detektor aufgefangen werden. Bevor sie an die Kathodenstrahlröhre weitergeleitet werden, erfolgt die Umwandlung in eine Spannung und die Verstärkung des Signals. Die Intensität der erzeugten Spannung spiegelt sich letztlich in der Helligkeit der Lichtpunkte auf dem Abbildungsschirm wider.

In dieser Arbeit wurden mit dem Rasterelektronenmikroskop (Hitachi, Tokyo) REM-Aufnahmen gemacht, um eine durch die CO₂-Behandlung auftretende strukturelle Veränderung in der Oberflächenbeschaffenheit der Lactoseteilchen zu erkennen.

III.2.8 Röntgendiffraktometrie

Röntgenstrahlen wurden 1895 von W. K. Röntgen entdeckt. Es handelt sich um sehr kurzwellige elektromagnetische Strahlen mit Wellenlängen von 0,01-10 nm. Damit sind sie um ca. den Faktor 1000 kurzwelliger als das sichtbare Licht. Sie zeigen ebenso wie Licht das Phänomen der Streuung, d. h. Reflexion, Brechung und Beugung und somit auch Interferenz (Hunnius, 1998)

Die Röntgenstrukturanalyse wird zur Bestimmung des morphologischen Zustandes und der Kristallstruktur von Substanzen eingesetzt. Hierbei wird das von Laue (1912) entdeckte Phänomen der Beugung der Röntgenstrahlen definierter Wellenlänge (λ) an Kristallen genutzt. Dabei können Interferenzerscheinungen auftreten, deren Winkel bei gegebener Wellenlänge des Röntgenlichtes von dem Kristallgitteraufbau des Festkörpers abhängig sind. Die Beugung von monochromatischen Röntgenstrahlen an Kristallen stellte 1912 W. L. Bragg mit dem in Abbildung III-12 gezeigtem Modell dar.

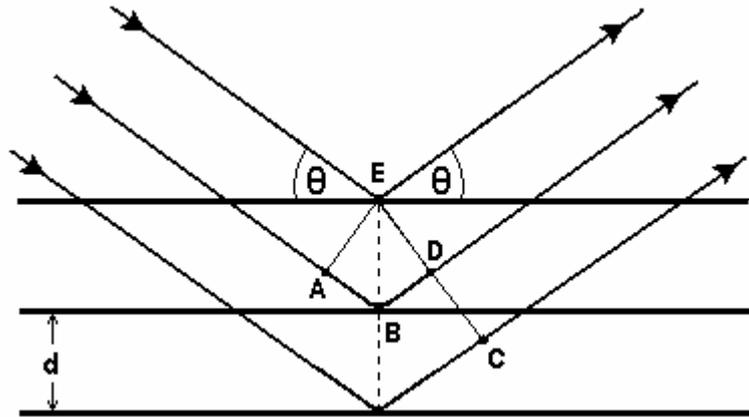


Abbildung III-12: Beugung von Röntgenstrahlen am Kristall

Daraus folgt die Bragg'sche Reflexionsgleichung (Gl.III-14), die zur Bestimmung der Kristallstruktur und des morphologischen Zustandes herangezogen werden kann.

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Gl.III-14

n = Beugungsordnung

λ = Wellenlänge des monochromatischen Röntgenstrahls

d = Abstand der benachbarten Netzebenen im Kristallgitter

θ = Winkel zwischen Primärstrahl und gebeugtem Strahl

Zur Strukturanalyse von Substanzen wurde in dieser Arbeit das Zählrohrverfahren nach Bragg-Brentano eingesetzt, welches es ermöglicht, sowohl qualitative als auch quantitative Aussagen über die Struktur von Substanzen zu machen.

Röntgendiffraktogramme, in denen der Winkel 2θ gegen die Intensität der Strahlung aufgetragen wird, spiegeln das Verhältnis der Fläche unter den Kristallpeaks zur Gesamtfläche wider. Kristalline Bereiche zeichnen sich durch spitze hohe Peaks aus, während amorphe Bereiche durch breite Peaks auffallen. Der prozentuale Anteil der kristallinen Peaks an der Gesamtfläche wird als Kristallinitäts-Index (KI) bezeichnet.

In dieser Arbeit wird die Morphologie von α -Lactose-Monohydrat nach der Oberflächenmodifizierung mit überkritischem CO_2 im Vergleich zur Originalsubstanz mit dem Röntgendiffraktometer (Goniometer PW1830/40) von der Firma Phillips, NL-Amsterdam untersucht.

IV Ergebnisse und Diskussion

IV.1 Charakterisierung der Pulveroberflächen

IV.1.1 Physikalische Parameter von Lactose-Monohydrat

In Tabelle IV-1 sind die gemessenen physikalischen Parameter der verwendeten Lactosen dargestellt. Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch BET-Messung, die Dichtebestimmung mit dem Gaspyknometer sowie die Ermittlung des D_{50} -Wertes als Median der volumenbezogenen Partikelgrößenverteilung durch Laserbeugungsspektroskopie werden in Kapitel III.2 beschrieben.

Handelsbezeichnung *gesiebt, **gemahlen	Spez. Oberfläche (BET-Messung) [m ² /g]	Dichte [g/cm ³]	Mittlerer Partikeldurchmesser (D_{50} -Wert) [μm]
SacheLac 80*	0,245	1,5345	193,0
InhaLac 70*	0,340	1,4680	210,6
InhaLac 120*	0,355	1,4577	145,7
CapsuLac 60*	0,185	1,4818	228,4
GranuLac 70**	0,240	1,4904	125,7
GranuLac 140**	0,620	1,4723	54,8

Tabelle IV-1: Verwendete kristalline Lactosen vom gemahlenden und gesiebten Typ

Die spezifische Oberfläche weist Werte zwischen ca. 0,19 und 0,36 m²/g auf. Die feingemahlene Lactose GranuLac 140 mit einem mittleren Partikeldurchmesser von 55 μm hat jedoch eine deutlich größere spezifische Oberfläche von 0,62 m²/g. Die Dichten der Lactosen variieren zwischen 1,46 und 1,53 g/cm³.

IV.1.2 Benetzungsverhalten

Die Benetzbarkeit der Lactose wurde durch Kontaktwinkelmessungen nach der Steighöhenmethode (Washburn-Methode) mit dem Digitaltensiometer K12 analysiert. Die Versuchsdurchführung erfolgte wie in III.2.2.2 beschrieben.

IV.1.2.1 Kontaktwinkel von Lactosen bei trockener und feuchter Lagerung

Zur Bestimmung des Benetzungsverhaltens von Lactosen unterschiedlicher Feuchte wurde beispielhaft die gemahlene Lactose GranuLac 200 unter definierten Bedingungen konditioniert.

Zur Erhöhung des Kristallwassergehaltes von GranuLac 200, der bei α -Lactose-Monohydrat bei 4,5 - 5 % liegt, wurden jeweils 5 g des Pulvers in zwei Petrischalen gefüllt. Die eine Probe wurde in einem Exsikkator mit Trockenmittel und die andere Probe in einem zweiten Exsikkator über einer gesättigten Elektrolytlösung als „Hygrostatenlösung“ eingelagert (P.H. Stahl, 1980).

Nach einer Lagerzeit von 7 Tagen wurde das Benetzungsverhalten mit Hilfe der Kontaktwinkelbestimmung analysiert. Um die Materialkonstante k zu erhalten, muss zuerst eine Messung mit einer vollständig benetzenden Flüssigkeit (n-Hexan) durchgeführt werden. Die Materialkonstante k setzt sich aus der Porosität des Pulvers, der Anzahl der Kapillaren und ihrem durchschnittlichen Radius zusammen.

Wie in Tabelle IV-2 dargestellt, wird die Materialkonstante k durch die feuchte Lagerung beeinflusst. Da die Poren der feuchten Lactose im Gegensatz zu der trockenen Lactose mit Kapillarwasser behaftet sind, ergibt sich bei der feucht gelagerten Lactose GranuLac 200 eine kleinere Materialkonstante k als bei trockener Lagerung.

Materialkonstante k	GranuLac 200 (trocken gelagert)	GranuLac 200 (feucht gelagert)
Mittelwert, $n = 3$ [cm^5]	$2,45 \cdot 10^{-3}$	$1,82 \cdot 10^{-3}$
Standardabweichung [cm^5]	$8,8 \cdot 10^{-5}$	$5,5 \cdot 10^{-5}$
Variationskoeffizient [%]	3,59	3,02

Tabelle IV-2: Materialkonstante k in Abhängigkeit von der Lagerung

In der folgenden Abbildung IV-1 sind die n-Hexankurven von trockener und feuchter Lactose am Beispiel von GranuLac 200 dargestellt. Es wird die adsorbierte Hexanmasse gegen die Zeit aufgetragen. Die n-Hexankurven sind Mittelwertkurven mit Standardabweichungen von jeweils drei durchgeführten Messungen. Der erste Abschnitt der Kurven stellt die Benetzung der Fritte und des Filterpapiers mit n-Hexan dar. Aus diesem Grund erfolgte die Auswertung der Kurven erst im zweiten Abschnitt der Kurve, d. h. bei der feuchten Lactose zwischen 10 und 25 s und bei der trockenen Lactose zwischen ca. 15 und 25 s. Die Kurven werden nach Quadrieren der Massenwerte linearisiert und nach Regression die Steigung der Kurven im zweiten Abschnitt bestimmt. Da der Kontaktwinkel θ bei einer vollständig benetzenden Flüssigkeit wie n-Hexan bei 0° liegt, erhält man durch Einsetzen des Wertes in die modifizierte Washburn-Gleichung die Materialkonstante k . Die mit dem Digitaltensiometer K12 gemessenen und zur Auswertung herangezogenen Originaldaten sowie die Originalkurven sind im Anhang, Kapitel VI.3.4.2, aufgeführt.

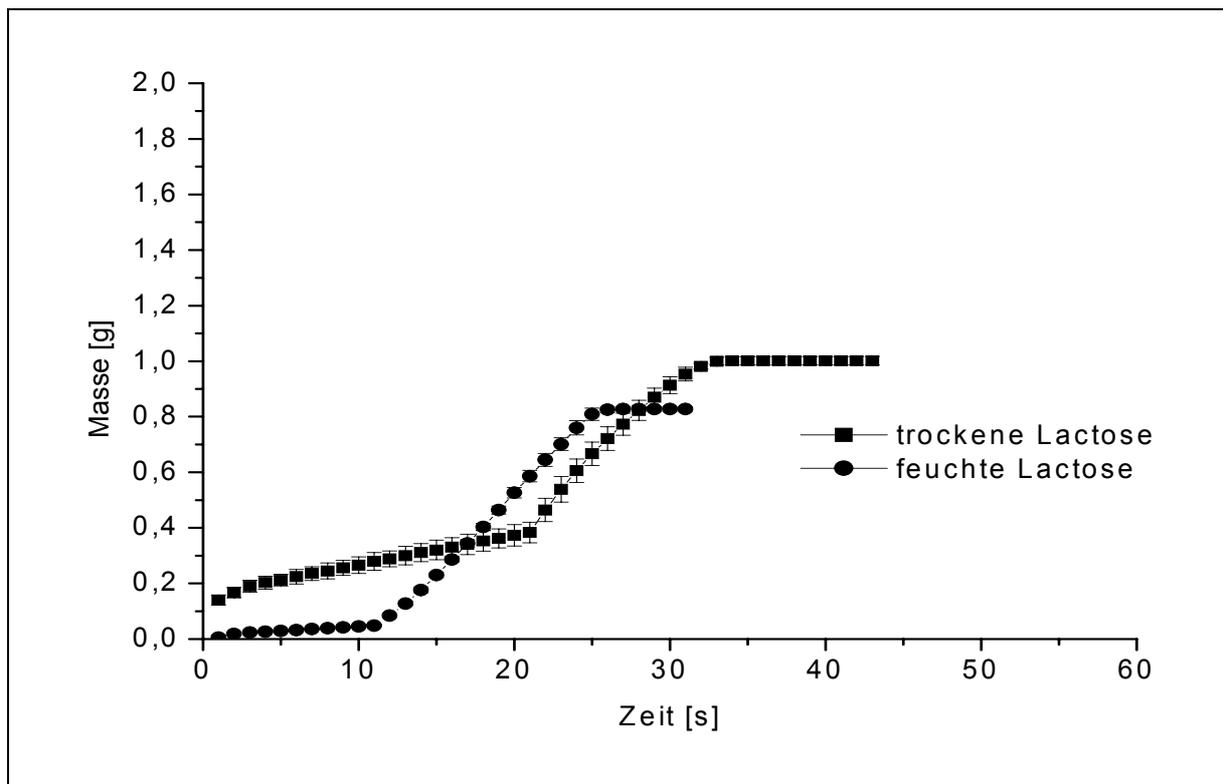


Abbildung IV-1: n-Hexanaufnahme von trockener und feuchter Lactose am Beispiel von GranuLac 200

Die Aufnahme von n-Hexan unterscheidet sich im zweiten Abschnitt der Kurven durch einen zeitlich verzögerten Anstieg bei der trockenen Lactose im Vergleich zur feuchten Lactose (ca. 5 Sekunden). Der durchschnittliche Kapillarradius, die Anzahl der Kapillaren und die Porosität der feucht gelagerten Lactose haben sich durch das anhaftende Kapillarwasser verkleinert, welches auch durch die in Tabelle IV-2 aufgeführten kleineren Werte der Materialkonstante k bestätigt wird.

In Tabelle IV-3 sind die Mittelwerte der gemessenen Kontaktwinkel von GranuLac 200 bei trockener und feuchter Lagerung aufgeführt.

Kontaktwinkel ggü. Wasser	GranuLac 200 (trocken gelagert)	GranuLac 200 (feucht gelagert)
Mittelwert, $n = 5$ [°]	77,0	66,3
Standardabweichung [°]	1,1	2,2
Variationskoeffizient [%]	1,4	3,3

Tabelle IV-3: Kontaktwinkelbestimmung von GranuLac 200 bei unterschiedlichen Lagerbedingungen

Der Kontaktwinkel der trocken gelagerten Lactose liegt bei $77,0^\circ$ und der Kontaktwinkel der feucht gelagerten Lactose bei $66,3^\circ$. Aus der Verkleinerung des Kontaktwinkels folgt, dass sich die Benetzung und damit auch das Wasseraufnahmevermögen der Lactose bei feuchter Lagerung verbessert haben. Dieses Ergebnis kann durch die Dochtwirkung der feuchten Kapillaren begründet werden.

In der folgenden Tabelle IV-4 sind die Mittelwerte der kapillaren Steiggeschwindigkeit der trockenen und feuchten Lactose GranuLac 200 im Vergleich dargestellt.

Kapillare Steiggeschwindigkeit	GranuLac 200 (trocken gelagert)	GranuLac 200 (feucht gelagert)
Mittelwert, n = 5 [cm ⁵]	0,03906	0,05273
Standardabweichung [cm ⁵]	0,00331	0,00515
Variationskoeffizient [%]	8,46	9,77

Tabelle IV-4: Kapillare Steiggeschwindigkeit von GranuLac 200 bei unterschiedlichen Lagerbedingungen

Die kapillare Steiggeschwindigkeit ist bei der trockenen Lactose kleiner als bei der feuchten Lactose. Bei der feuchten Lactose wird pro Zeiteinheit mehr Wasser aufgenommen als bei der trockenen Lactose, d. h. die kapillare Saugkraft hat sich durch das anhaftende Kapillarwasser in den Kapillaren verstärkt.

In der folgenden Abbildung IV-2 sind die Wasseraufnahmekurven von trockener und feuchter Lactose am Beispiel von GranuLac 200 dargestellt. Es wird die adsorbierte Wassermasse gegen die Zeit aufgetragen. Die Wasseraufnahmekurven sind Mittelwertkurven mit Standardabweichungen von fünf durchgeführten Messungen. Der erste Abschnitt der Kurve stellt die Benetzung der Fritte und des Filterpapiers dar. Aus diesen Gründen erfolgt die Auswertung im zweiten Abschnitt der Kurve, bei der feuchten Lactose von 15 – 30 s und bei der trockenen Lactose von 25 – 40 s. Nach anschließendem Quadrieren der Massenwerte wird aus der Steigung der Kurven im linearen zweiten Abschnitt der Kontaktwinkel berechnet. Die zur Auswertung herangezogenen Originaldaten und Originalkurven sind im Anhang, Kapitel VI.3.4.2, aufgeführt.

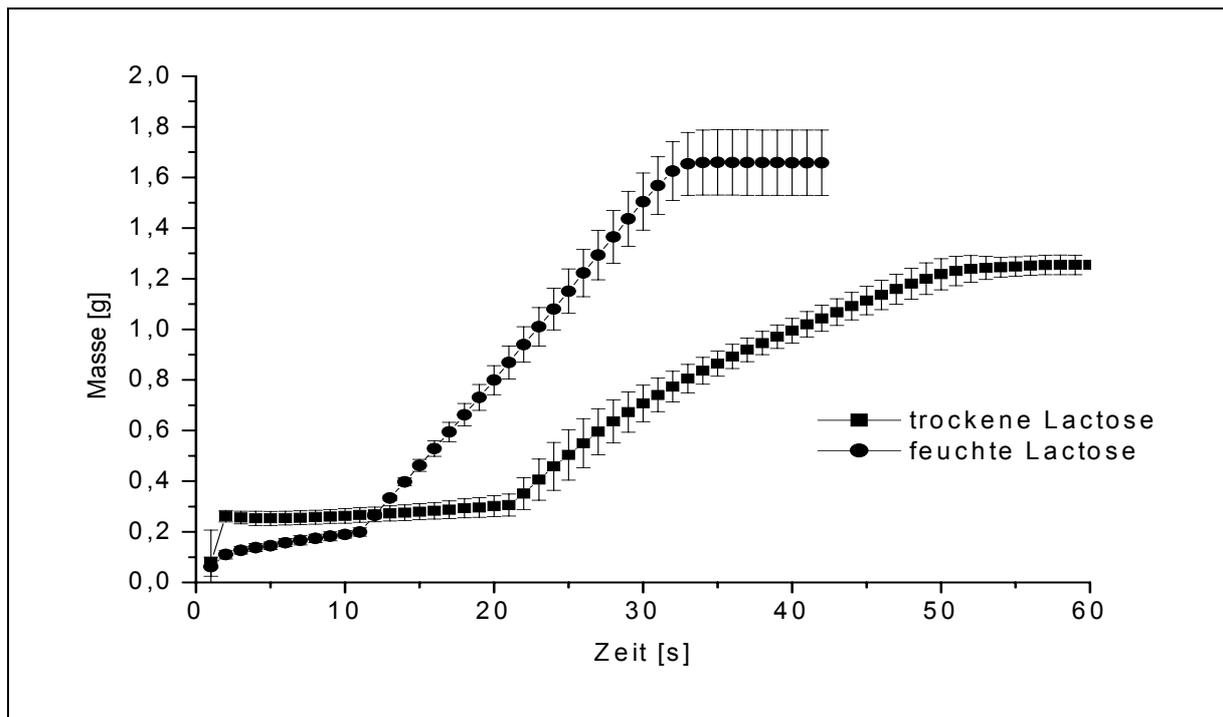


Abbildung IV-2: Wasseraufnahme von trockener und feuchter Lactose am Beispiel von GranuLac 200

Die feuchte Lactose nimmt eine maximale Wassermasse von 1,7 g und die trockene Lactose eine maximale Wassermasse von 1,3 g auf. Die Hydrophilie des Pulvers steigt mit zunehmender Feuchtigkeit und somit wird auch die Benetzbarkeit des Pulvers verbessert, was auch an dem kleineren Benetzungswinkel zu erkennen ist.

IV.1.2.2 Versuchsbedingungen im Kritisch-Punkt-Trockner

Die folgenden Versuche a und b wurden mit der gesiebten Lactose SacheLac 80 durchgeführt. Es sollte sowohl der Einfluß der Durchflutungszeit (D) mit flüssigem CO₂ im unterkritischen Bereich ($p = 40$ bar, $T = 28^{\circ}\text{C}$) als auch die Verweilzeit (\ddot{U}) der Lactose im überkritischen Bereich ($p = 73$ bar, $T = 33^{\circ}\text{C}$) anhand des Benetzungsverhaltens gegenüber Wasser überprüft und für die anschließenden Versuche festgelegt werden.

Die CO₂-modifizierte Oberfläche wurde mit der Kontaktwinkelmessung nach der Steighöhenmethode analysiert, die in III.2.2.2 beschrieben wird. In Tabelle IV-5 sind die Kontaktwinkelmessungen von SacheLac 80 bei veränderter Durchflutungszeit (D) mit flüssigem CO₂ im unterkritischen Bereich und Verweilzeit (\ddot{U}) im überkritischen

Zustand aufgeführt. In Versuch a wurden die Anfangsbedingungen durch die Durchflutungszeit im unterkritischen Bereich von $D = 30$ min und einer Verweilzeit der Lactose im überkritischen Bereich von ebenfalls $\ddot{U} = 30$ min gewählt (Slac5). Die Kontaktwinkelwerte sind Mittelwerte aus fünf Messungen pro Probe. Die zur Auswertung herangezogenen Originalwerte sind im Anhang, Kapitel VI.3.4, tabellarisch dargestellt.

Versuch a: Anfangsbedingung bei $D = 30$ min und $\ddot{U} = 30$ min

Kontaktwinkelmessung ggü. Wasser, $n = 5$	Int. Ch. B.: Slac5 $D = 30$ min $\ddot{U} = 30$ min	Int. Ch. B.: Slac8 $D = 30$ min $\ddot{U} = 60$ min	Int. Ch. B.: Slac10 $D = 120$ min $\ddot{U} = 30$ min	Int. Ch. B.: Slac13 $D = 120$ min $\ddot{U} = 60$ min
Mittelwert [°]	47,3	46,6	37,5	43,6
Standardabweichung [°]	1,8	2,2	2,8	3,4
Variationskoeffizient [%]	3,9	4,7	7,5	7,8

Tabelle IV-5: Kontaktwinkelbestimmung von SacheLac 80 bei veränderten Parametern ($n=5$): $D = \text{CO}_2$ -Durchflutungszeit im unterkritischen Zustand ($p = 40$ bar, $T = 28^\circ\text{C}$), $\ddot{U} =$ Verweilzeit im überkritischen Zustand ($p = 73$ bar, $T = 33^\circ\text{C}$)

Im Vergleich zur unbehandelten Lactose, bei der der Kontaktwinkel gegenüber Wasser bei 40° liegt (siehe Tabelle IV-9), erhöht sich der Kontaktwinkel bei der gewählten Anfangsbedingung im überkritischen Bereich ($D = 30$ min, $\ddot{U} = 30$ min) um ca. 20 % auf $47,3^\circ$ (Slac5). Die Oberfläche der behandelten Lactose ist demnach hydrophober geworden.

Es wird nun sowohl die Durchflutungszeit (D) mit flüssigem CO_2 im unterkritischen Bereich als auch die Verweilzeit (\ddot{U}) der Lactose im überkritischen CO_2 -Bereich variiert (siehe Tabelle IV-5).

Bei einer Durchflutungszeit im unterkritischen Zustand von $D = 30$ min im unterkritischen Zustand hat die Verdoppelung der Verweilzeit im überkritischen Zustand auf $\ddot{U} = 60$ min keine Veränderung des Kontaktwinkels gegenüber Wasser ergeben (Slac8).

Verändert man jedoch die Durchflutungszeit im unterkritischen Zustand um das vierfache auf $D = 120$ min bei gleich bleibender Verweilzeit im überkritischen Zustand, reduziert sich der Kontaktwinkel um ca. 20 % von $46,6^\circ$ auf $37,5^\circ$ (Slac10).

Der Kontaktwinkel liegt knapp unterhalb des Kontaktwinkels der unbehandelten Lactose von 40°. Geht man nun von der gleichen Durchflutungszeit im unterkritischen Zustand von $D = 120$ min aus und verlängert die Verweilzeit im überkritischen Zustand um das zweifache, erhöht sich der Kontaktwinkel von 37,5° auf 43,6° (Slac13), d. h. die Benetzbarkeit der Lactose hat sich etwas verschlechtert.

In Tabelle IV-6 sind die in Versuch b gemessenen Kontaktwinkel von SacheLac 80 bei veränderter Durchflutungszeit (D) im unterkritischen Zustand und Verweilzeit (\ddot{U}) im überkritischen Zustand aufgeführt. In Versuch b wurden die Anfangsbedingungen durch die Durchflutungszeit im unterkritischen Zustand von $D = 60$ min und einer Verweilzeit der Lactose im überkritischen Bereich von ebenfalls $\ddot{U} = 60$ min gewählt (Slac6). Die Kontaktwinkelwerte sind Mittelwerte aus fünf Messungen pro Probe. Die zur Auswertung herangezogenen Originalwerte sind im Anhang, Kapitel VI.3.4, tabellarisch dargestellt.

Versuch b: Anfangsbedingung bei $D = 60$ min und $\ddot{U} = 60$ min

Kontaktwinkelmessung ggü. Wasser, $n = 5$	Int. Ch. B.: Slac6 $D = 60$ min $\ddot{U} = 60$ min	Int. Ch. B.: Slac9 $D = 60$ min $\ddot{U} = 90$ min	Int. Ch. B.: Slac7 $D = 90$ min $\ddot{U} = 60$ min	Int. Ch. B.: Slac8 $D = 30$ min $\ddot{U} = 60$ min
Mittelwert [°]	58,9	48,1	42,1	46,6
Standardabweichung [°]	2,6	1,0	2,3	2,2
Variationskoeffizient [%]	4,4	2,1	5,5	4,7

Tabelle IV-6: Kontaktwinkelbestimmung von SacheLac 80 bei veränderten Parametern ($n=5$): $D = \text{CO}_2$ -Durchflutungszeit im unterkritischen Zustand ($p = 40$ bar, $T = 28^\circ\text{C}$), $\ddot{U} =$ Verweilzeit im überkritischen Zustand ($p = 73$ bar, $T = 33^\circ\text{C}$)

Im Vergleich zur unbehandelten Lactose erhöht sich der Kontaktwinkel bei der in Versuch b gewählten Anfangsbedingung ($D = 60$ min, $\ddot{U} = 60$ min) um ca. 50 %, von 40° auf 58,9° (Slac6). Es wird nun sowohl die Durchflutungszeit (D) mit flüssigem CO_2 im unterkritischen Zustand als auch die Verweilzeit (\ddot{U}) der Lactose im überkritischen CO_2 -Bereich variiert.

Bei einer Durchflutungszeit von $D = 60$ min im unterkritischen Zustand hat eine Erhöhung der Verweilzeit der Lactose im überkritischen Bereich um ein Drittel auf $D = 90$ min eine Erniedrigung des Kontaktwinkels um ca. 20 % auf $48,1^\circ$ zur Folge (Slac9).

Wird nun die Durchflutungszeit im unterkritischen Zustand um ein Drittel auf $D = 90$ min erhöht und die Verweilzeit der Lactose im überkritischen Bereich bei $\ddot{U} = 60$ min gehalten, erniedrigt sich der Kontaktwinkel um 30 % auf $42,1^\circ$ (Slac7).

Die Erniedrigung der Durchflutungszeit von $D = 60$ min auf $D = 30$ min im unterkritischen Zustand hat im Vergleich zur unbehandelten Form eine Erhöhung des Kontaktwinkel von 40° auf $46,6^\circ$ zur Folge (Slac8). Im Vergleich zur Anfangsbedingung (Slac6; $D = 60$ min, $\ddot{U} = 60$ min) ist jedoch eine Erniedrigung des Kontaktwinkels um 20 %, von $58,9^\circ$ auf $46,6^\circ$ festzustellen.

Aus den durchgeführten Versuchen (Versuch a, Versuch b) kann man schlussfolgern, dass die Durchflutungszeit (D) mit flüssigem CO_2 im unterkritischen Druckbereich und auch die Verweildauer (\ddot{U}) im überkritischen CO_2 einen Einfluß auf die Oberflächenmodifizierung der Lactose nehmen, jedoch lässt sich keine allgemeine Gesetzmäßigkeit bezüglich der jeweiligen Versuchszeiten ableiten.

Für die folgenden Versuche wurde für die zu behandelnden Lactosen eine CO_2 -Durchflutungszeit von $D = 60$ min im unterkritischen Bereich und eine Verweilzeit im überkritischen Bereich von $\ddot{U} = 60$ min als Versuchsbedingung im Kritisch-Punkt-Trockner gewählt, da bei diesen Parametern (siehe Versuch b, Tabelle IV-6) die größte Veränderung der Kontaktwinkels gegenüber der unbehandelten Form festgestellt wurde.

IV.1.2.3 Kontaktwinkel vor und nach CO_2 -Behandlung

Die Lactosen wurden in folgenden Versuchen nach in IV.1.2.2 festgelegter Versuchsbedingung mit überkritischem CO_2 behandelt und die daraus resultierenden physikalischen Veränderungen an der Partikeloberfläche durch die Analyse des Benetzungsverhaltens gegenüber Wasser untersucht.

In den folgenden Tabellen IV-6 und IV-7 sind die mit dem Digitaltensiometer K12 gemessenen Kontaktwinkel verschiedener Proben von α -Lactose-Monohydrat gegenüber Wasser nach der in III.2.2.2 beschriebenen Steighöhenmethode vor und

nach der überkritischen CO₂-Behandlung im gerade überkritischen Bereich dargestellt. Es wurde ein Druck von 72 bar und eine Temperatur von 33 °C eingestellt. Die Werte der Kontaktwinkelmessung sind Mittelwerte und Standardabweichungen von fünf Messungen.

α-Lactose-Monohydrat *gesiebt, **gemahlen	vor CO ₂ -Behandlung Kontaktwinkel ggü. Wasser, n=5 [°]	SD [°]	RSD [%]
SacheLac 80*	39,5	2,4	6,1
InhaLac 120*	17,9	1,7	9,5
CapsuLac 60*	70,8	0,2	0,3
GranuLac 70**	69,4	2,2	3,2
GranuLac 140**	81,2	1,0	1,2

Tabelle IV-7: Kontaktwinkel von unbehandeltem α-Lactose-Monohydrat mit Standardabweichung (n = 5)

α-Lactose-Monohydrat *gesiebt, **gemahlen	nach CO ₂ - Behandlung Kontaktwinkel ggü. Wasser, n=5 [°]	SD [°]	RSD [%]
SacheLac 80*	55,9	2,9	5,2
InhaLac 120*	31,0	2,7	8,7
CapsuLac 60*	74,5	1,4	1,9
GranuLac 70**	70,4	1,6	2,3
GranuLac 140**	78,2	1,2	1,6

Tabelle IV-8: Kontaktwinkel von CO₂-behandeltem α-Lactose-Monohydrat mit Standardabweichung (n = 5)

Zur graphischen Darstellung der gemessenen Kontaktwinkel vor und nach CO₂-Behandlung wird das Wasseraufnahmevermögen gegen die Zeit aufgetragen (Abb. IV-3 bis IV-5). Zur Auswertung der Kurven wurde der zweite Abschnitt im Bereich von ca. 5 -20 s herangezogen. Durch Quadrieren des Massenwertes m wird aus dem linearen Bereich des zweiten Kurvenabschnittes der Kontaktwinkel über die modifizierte Washburn-Gleichung berechnet. Die nachfolgend dargestellten Abbildungen (IV-3 bis IV-5) zeigen die Wasseraufnahmekurven der gesiebten

Lactosen SacheLac 80, InhaLac 120 und CapsuLac 60 vor und nach der CO₂-Behandlung.

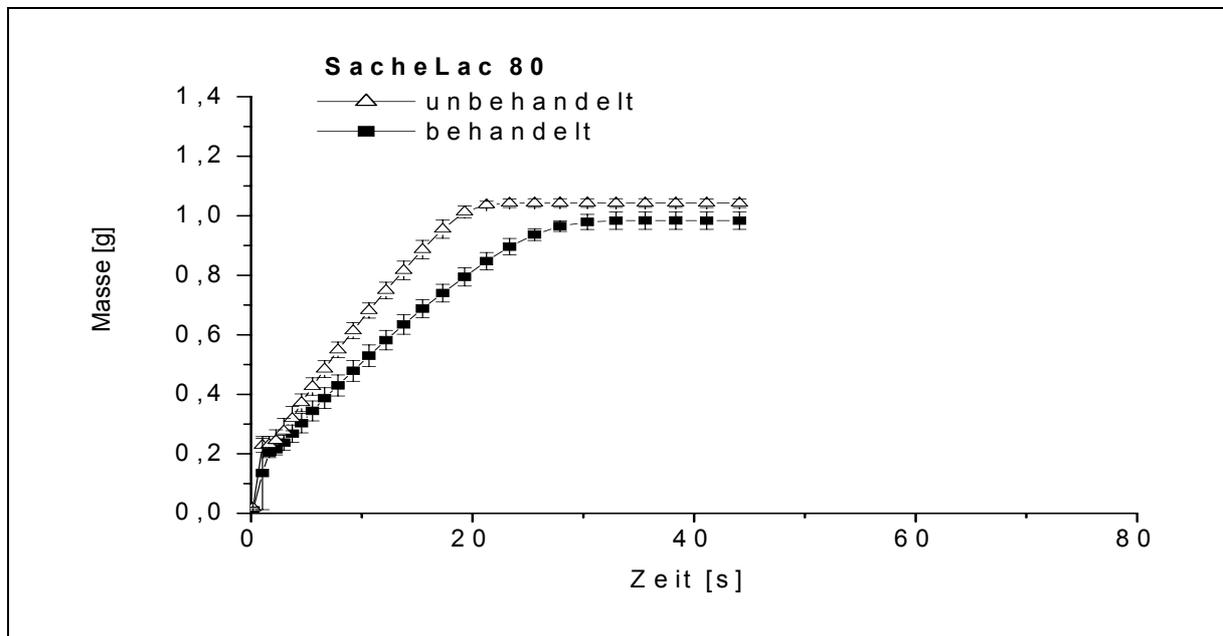


Abbildung IV-3: Wasseraufnahme von SacheLac 80, Mittelwertskurven mit Standardabweichung (n = 5)

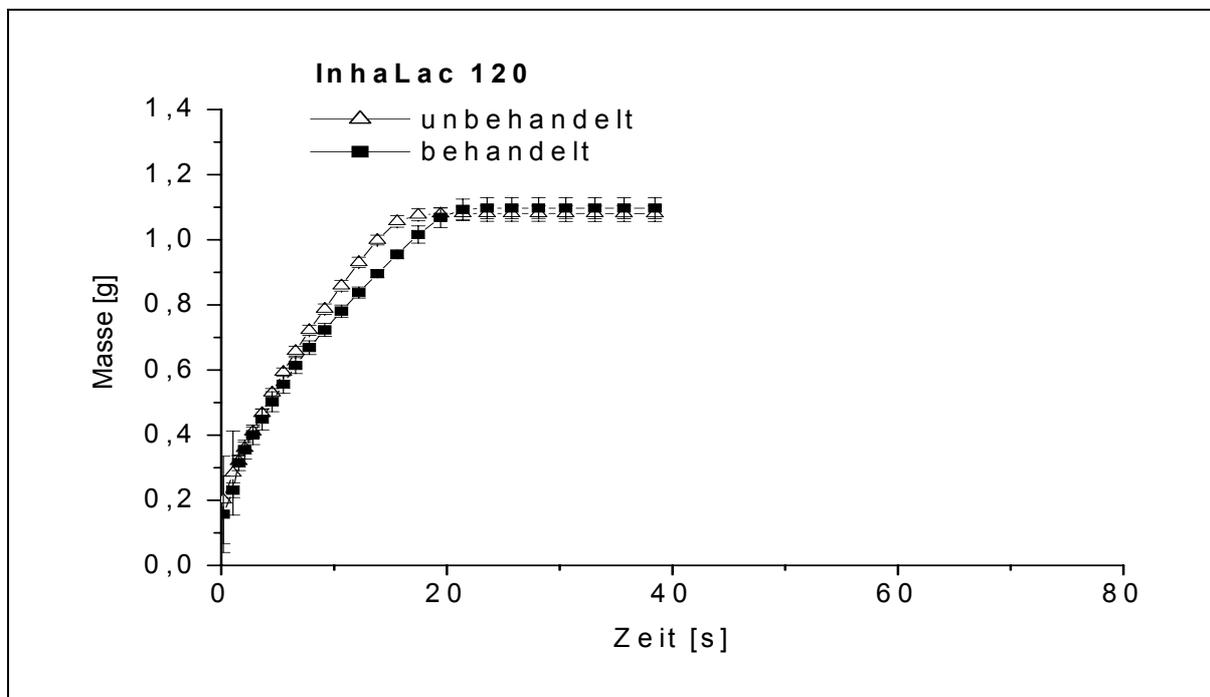


Abbildung IV-4: Wasseraufnahme von InhaLac 120, Mittelwertskurven mit Standardabweichung (n = 5)

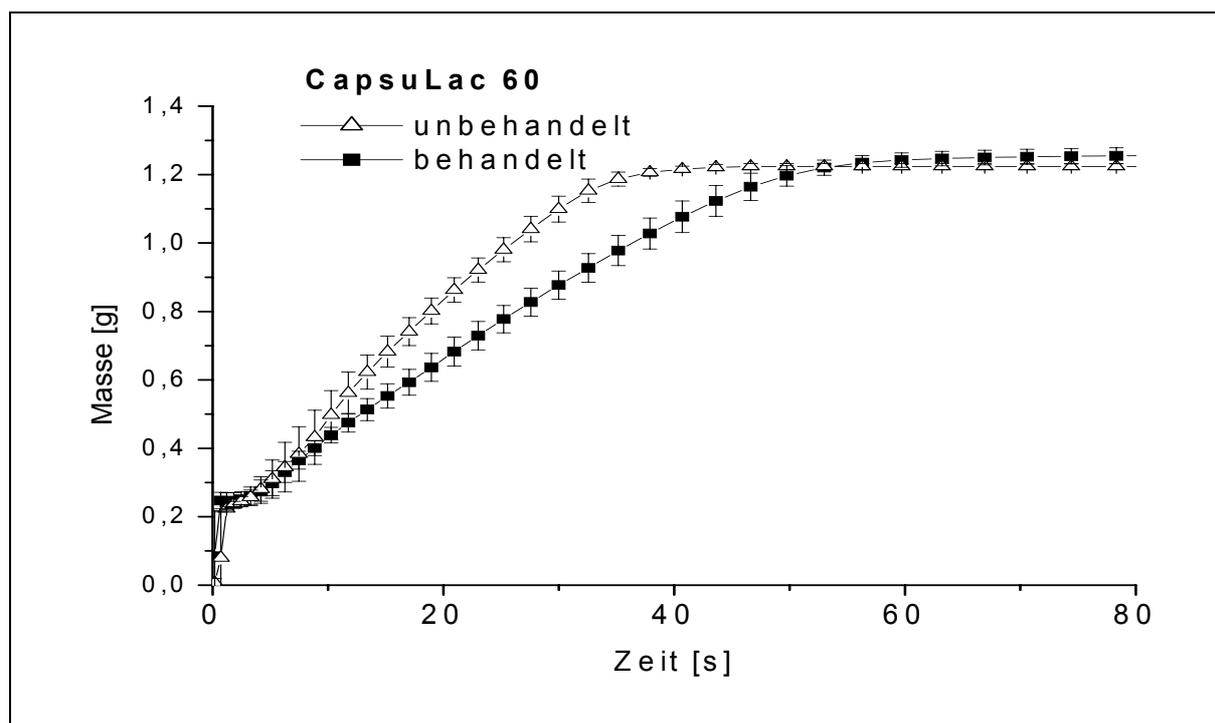


Abbildung IV-5: Wasseraufnahme von CapsuLac 60, Mittelwertskurven mit Standardabweichung (n = 5)

Die dargestellten Abbildungen machen deutlich, dass die Wasseraufnahme pro Zeiteinheit und damit das Wasseraufnahmevermögen der gesiebten Lactosen nach Behandlung mit überkritischem CO_2 reduziert ist. Die Polarität und auch die Hydrophilie des Pulvers nehmen deutlich ab. Durch die CO_2 -Behandlung werden die Oberflächen ebenfalls geglättet, wodurch sich eine kleinere Adsorptionsfläche für Wasser ergibt. Da auch vorhandene Fremdpartikel von der Oberfläche gewaschen werden, verkleinert sich die Oberfläche und es kommt ebenfalls zu einem verschlechterten Adsorptionsverhalten mit Wasser.

Dieses Phänomen wird auch durch die im Vergleich zur unbehandelten Form (Tabelle IV-7) vergrößerten Kontaktwinkelwerte (Tabelle IV-8) nach CO_2 -Behandlung gezeigt. Da sich der Kontaktwinkel mit überkritischem CO_2 vergrößert, hat sich auch die Benetzbarkeit der behandelten gesiebten Lactosen verschlechtert.

Das maximale Wasseraufnahmevermögen hat sich jedoch durch die CO_2 -Behandlung nicht verändert und liegt bei den dargestellten gesiebten Lactosen bei 1,0 – 1,2 g.

Die nachfolgend dargestellten Abbildungen IV-6 und IV-7 zeigen die Wasseraufnahmekurven der gemahlten Lactosen GranuLac 70 und GranuLac 140

vor und nach CO₂-Behandlung bei einem eingestellten Druck von 72 bar und einer kritischen Temperatur von 33 °C. Es wurden die gleichen Versuchsbedingungen wie bei den gesiebten Lactosen verwendet.

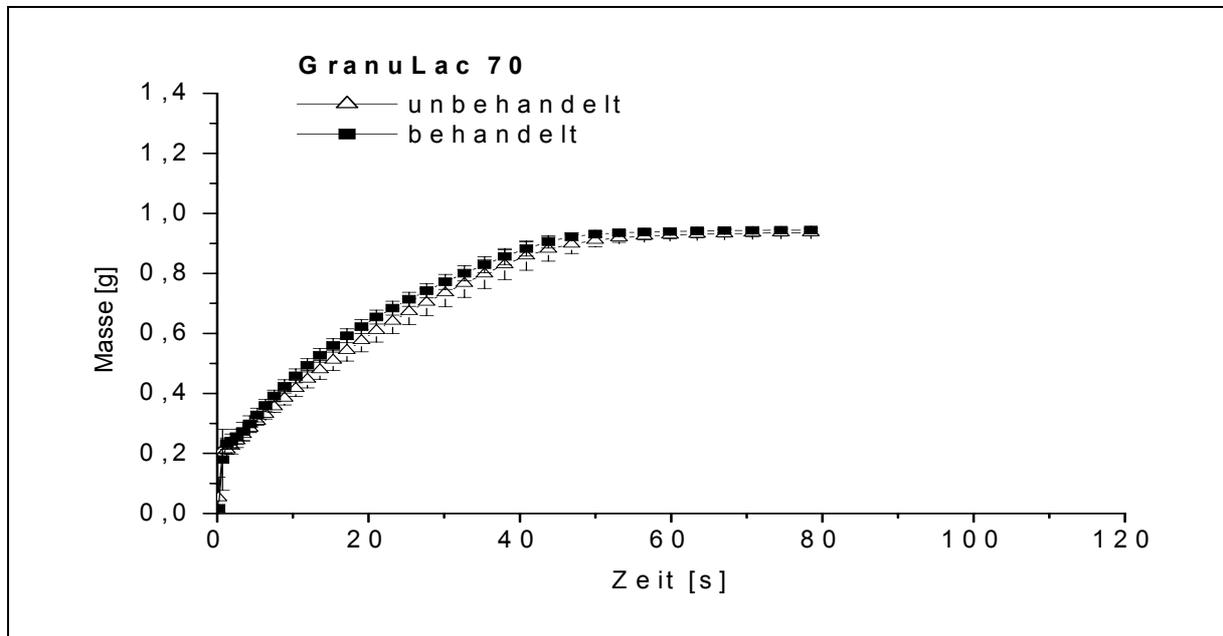


Abbildung IV-6: Wasseraufnahme von GranuLac 70, Mittelwertskurven mit Standardabweichung (n = 5)

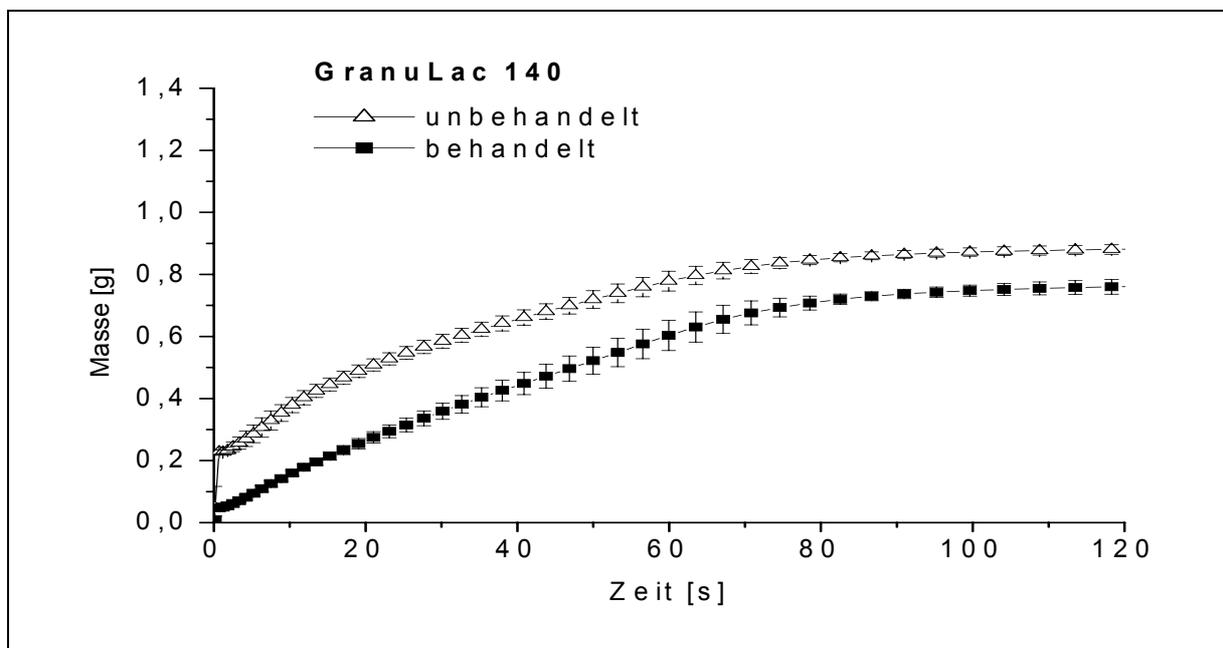


Abbildung IV-7: Wasseraufnahme von GranuLac 140, Mittelwertskurven mit Standardabweichung (n = 5)

Abbildung IV-6 zeigt die Wasseraufnahmekurven der gemahlene Lactose GranuLac 70. Es wird deutlich, dass die Wasseradsorptionskurven vor und nach kritischer Behandlung fast deckungsgleich sind.

In Abbildung IV-7 werden die Wasseraufnahmekurven von der ebenfalls gemahlene Lactose GranuLac 140 dargestellt. Die Wasseraufnahme bei GranuLac 140 verläuft im Vergleich zu GranuLac 70 viel langsamer, welches sich aus den sehr viel feiner gemahlene Partikeln von GranuLac 140 erklären lässt. Die Wasseraufnahmekurve der behandelte Lactose ist parallel zur Wasseraufnahmekurve der unbehandelte Lactose zu höheren Massenwerten verschoben, die Steigung und damit auch der Kontaktwinkel haben sich nicht verändert.

Dies kann an der Herstellungsweise der gemahlene Lactose liegen. Wie in Kapitel III.1.1 beschrieben, liegen durch den Mahlprozess im Vergleich zum Siebprozess deutlich mehr von Fremdstoffen befreite Bruchstellen des Lactosepulvers vor. Es entstehen neue Oberflächen, die sich von der ursprünglichen Oberfläche unterscheiden. Sie sind frei von Fremdstoffpartikeln und dementsprechend ist auch das Adsorptionsverhalten von Wasser nach der Oberflächenbereinigung mit CO_2 kaum verändert. Das gesiebte α -Lactose-Monohydrat hingegen, das bedingt durch den Herstellungsprozess noch mit Lösungsmittelfremdstoffen aus dem Fällungsprozess behaftet ist, wird dann entsprechend von Fremdanlagerungen durch die CO_2 -Behandlung befreit, was zu einer veränderte Wasseraufnahme führt.

IV.1.2.4 Kontaktwinkel von CO₂-behandelten Lactosen nach Lagerzeit

Zur Überprüfung der Lagerstabilität nach erfolgter CO₂-Behandlung wurde die Messung des Kontaktwinkels der CO₂-behandelten gesiebten Lactose SacheLac 80 nach einer Lagerzeit von 6 Monaten durchgeführt.

In Tabelle IV-9 wird der Kontaktwinkel von der unbehandelten gesiebten Lactose SacheLac 80, der Kontaktwinkel direkt nach erfolgter CO₂-Behandlung und der Kontaktwinkel nach einer Lagerzeit von 6 Monaten im Vergleich dargestellt.

Kontaktwinkel ggü. Wasser (n=3)	SacheLac 80 unbehandelt	SacheLac 80 CO ₂ - behandelt [direkt vermessen]	SacheLac 80 CO ₂ - behandelt [nach Lagerung]
Mittelwert, n = 5 [°]	39,5	55,9	47,5
Standardabweichung [°]	2,4	2,9	3,2
Variationskoeffizient [%]	6,1	5,2	6,7

Tabelle IV-9: Kontaktwinkel von CO₂ – behandeltem SacheLac 80 nach Lagerzeit

Die in Tabelle IV-9 aufgeführten Kontaktwinkelwerte zeigen anhand der überprüften Lactose SacheLac 80, dass der unmittelbar nach der Lactosebehandlung mit überkritischem CO₂ gemessene Kontaktwinkel gegenüber Wasser nach einer Lagerzeit von 6 Monaten nicht mehr reproduzierbar ist. Der Wert verschiebt sich wieder in Richtung der unbehandelten Lactose. Damit ist am Beispiel von SacheLac 80 gezeigt, dass die durch überkritisches CO₂ modifizierten Oberflächen weiterhin sehr stark unter dem Einfluß äußerer Faktoren stehen. Bei anschließender Lagerung ist deshalb auf konstante Temperatur und Feuchtigkeit zu achten.

IV.1.2.5 Kontaktwinkel bei definiertem Druckprofil

Die Versuche zur Kontaktwinkelmessung wurden, wie in Kapitel III.2.2.2 experimentell beschrieben, nach der Steighöhenmethode mit dem Tensiometer K12 durchgeführt. Die Werte der Kontaktwinkelmessungen sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 3 bis 5 Messungen. Tabelle IV-10 stellt die gemessenen Kontaktwinkel der unbehandelten α -Lactose-Monohydrate vor der darauf folgenden Behandlung mit CO₂ dar.

α -Lactose-Monohydrat *gesiebt, **gemahlen	Kontaktwinkel ggü. Wasser [°]	SD [°]	RSD [%]
InhaLac 70*	60,5	3,4	5,6
InhaLac 120*	60,9	1,1	1,8
SacheLac 80*	59,8	1,1	1,8
CapsuLac 60*	62,1	2,5	4,0
GranuLac 70**	55,9	1,1	2,0

Tabelle IV-10: Kontaktwinkel von α -Lactose-Monohydrat vor der CO₂-Behandlung

In Tabelle IV-11 sind die gemessenen Kontaktwinkel nach der CO₂-Behandlung von α -Lactose-Monohydrat gleicher Chargen bei unterschiedlichen Druck- und Temperaturbedingungen im Autoklaven der Hochdruckanlage (III.2.1.2) dargestellt. Dabei wurde das folgende Druckprofil von 40 bar = unterkritisch, 72 bar = gerade kritisch (kritischer Punkt) und 170 bar = überkritisch eingestellt. Die Werte der Kontaktwinkelmessungen sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 3 - 5 Messungen. Die Originaldaten sind im Anhang VI.3.5 tabellarisch aufgeführt.

α -Lactose-Monohydrat *gesiebt, **gemahlen	Druck [bar]	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Kontaktwinkel [°]	SD [°]	RSD [%]
InhaLac 70*	40	33	90	66,2	0,6	0,9
	72	33	90	59,4	0,5	0,8
	170	45	90	65,3	0,8	1,2
InhaLac120*	40	33	90	40,4	0,8	1,9
	72	33	90	70,9	1,8	2,5
	170	45	90	56,8	1,6	2,8
SacheLac 80*	40	33	90	65,3	2,0	3,1
	72	37	90	65,1	0,9	1,4
	170	45	90	66,8	1,9	2,8
CapsuLac 60*	40	33	90	69,7	1,2	1,7
	72	33	90	60,0	1,2	2,0
	170	45	90	61,4	0,5	0,8
GranuLac 70**	40	33	90	73,0	0,5	0,7
	72	35	90	73,7	0,8	1,1
	170	38	90	81,0	1,4	1,7

Tabelle IV-11: Kontaktwinkel von α -Lactose-Monohydrat bei eingestelltem Druckprofil

Nach der CO₂-Behandlung verändern sich die Kontaktwinkel und damit das Benetzungsverhalten der Lactosen. Bei den gesiebten Lactosen InhaLac 120, SacheLac 80 und der gemahlene Lactose GranuLac 70 ist im kritischen (72 bar) und im überkritischen Bereich (170 bar) eine Vergrößerung des Kontaktwinkels zu erkennen. Im unterkritischen Bereich bei einem Druck von 40 bar sieht man bei InhaLac 120 eine deutliche Reduzierung des Kontaktwinkels von 60,9° auf 40,4° und bei GranuLac 70 eine deutliche Erhöhung des Kontaktwinkels von 55,9° auf 73,0°.

Bei den gesiebten Lactosen InhaLac 70 und CapsuLac 60 ist im unterkritischen Bereich (40 bar) eine Erhöhung der Kontaktwinkelwerte zu sehen. Im kritischen (72 bar) und überkritischen Bereich (170 bar) liegen die Werte wie bei der unbehandelten Form bei ca. 60°. Bei diesem Versuch lässt sich keine eindeutige Tendenz der Kontaktwinkelwerte bestimmen.

IV.1.2.6 Kontaktwinkel und Korngröße

In Abbildung IV-8 wird die Abhängigkeit des gemessenen Kontaktwinkels von der jeweiligen mittleren Korngröße (D_{50} -Wert) vor und nach der Behandlung mit CO_2 dargestellt. Es handelt sich um die D_{50} -Werte der gemahlene Lactose GranuLac 70 (100 μm) und der gesiebten Lactosen InhaLac 70 (212 μm), SacheLac 80 (180 μm) und InhaLac 70 (212 μm). Die D_{50} -Werte sind Tabelle III-1 entnommen.

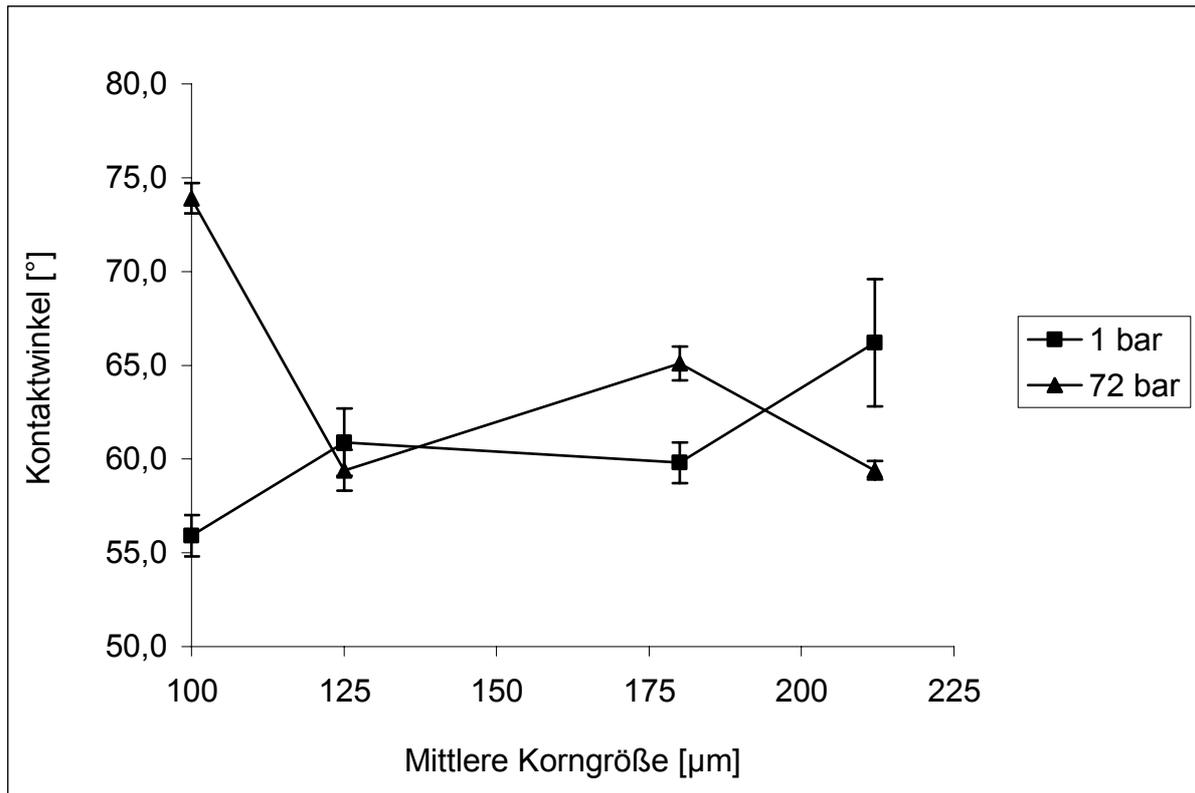


Abbildung IV-8: Kontaktwinkel mit Standardabweichung von α -Lactose-Monohydrat verschiedener mittlerer Korngrößen in Abhängigkeit vom Druck, ■: 1 bar, unbehandelt, ▲: 72 bar, kritischer Druck

Es wird deutlich, dass sich der Kontaktwinkel bei einem Korngrößenbereich von 100 μm nach kritischer Behandlung um fast 40 % vergrößert, was auf eine Abnahme der Polarität und die Bereinigung von Fremdstoffpartikeln von der Partikeloberfläche zurückzuführen ist. Bei einer Korngröße von 125 μm und größer ist der Kontaktwinkel jedoch nicht eindeutig in eine bestimmte Richtung verändert, so dass man in diesem Korngrößenbereich keine Aussage treffen kann.

IV.1.3 Spezifische Oberfläche

IV.1.3.1 Spezifische Oberfläche der unbehandelten Lactosen

Die folgende Tabelle IV-12 stellt die Ergebnisse der spezifischen Oberflächen der unbehandelten Lactosen dar. Bei den gesiebten Lactosen ist eine Vergrößerung der Oberfläche bei kleiner werdenden Partikeln zu erkennen. Die Originaldaten sind im Anhang VI.3.5 tabellarisch aufgeführt.

α -Lactose-Monohydrat *gesiebt, **gemahlen	Partikelgröße [μm]	Spez. Oberfläche (BET-Messung) (n=3), [m^2/g]	SD [°]	RSD [%]
InhaLac 70*	212	0,340	0,047	13,7
InhaLac 120*	125	0,355	0,022	6,1
SacheLac 80*	180	0,245	0,081	33,3
CapsuLac 60*	250	0,185	0,022	11,8
GranuLac 70**	212	0,240	0,018	7,4

Tabelle IV-12: Spezifische Oberflächen der eingesetzten Originalsubstanzen

IV.1.3.2 Spezifische Oberfläche bei definiertem Druckprofil

In Tabelle IV-13 sind die gemessenen Werte der BET-Oberflächen bei unterschiedlichen Druck- und Temperaturbedingungen im Autoklaven der Hochdruckanlage (III.2.1.2) dargestellt. Die BET-Messung erfolgte unmittelbar nach der Probenentnahme. Die Proben wurden nur bei der Messung der unbehandelten Originalsubstanzen ausgegast (1 Std. bei 50 °C unter Vakuum), ansonsten wurden sie direkt gemessen. Die Originaldaten sind im Anhang unter VI.3.5 tabellarisch aufgeführt.

α -Lactose-Monohydrat	Druck [bar]	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Spez. Oberfläche BET-Messung (n=3), [m ² /g]	SD [°]	RSD [%]
InhaLac70*	40	33	90	0,144	0,008	5,6
	72	33	90	0,097	0,006	6,4
	170	45	90	0,166	0,022	13,6
InhaLac120*	40	33	90	0,176	0,009	5,6
	72	33	90	0,153	0,008	5,6
	170	45	90	0,117	0,002	14,8
SacheLac 80*	40	33	90	0,143	0,010	7,1
	72	37	90	0,125	0,007	6,0
	170	45	90	0,105	0,011	11,0
CapsuLac 60*	40	33	90	0,390	0,036	9,5
	72	33	90	0,211	0,018	8,3
	170	45	90	0,273	0,008	2,77
GranuLac 70**	40	33	90	0,305	0,017	5,7
	72	35	90	0,082	0,026	31,5
	170	38	90	0,394	0,014	3,6

Tabelle IV-13: Spezifische Oberfläche von α -Lactose-Monohydrat bei unterschiedlichen Druck- und Temperaturbedingungen; *gesiebt, **gemahlen

Die graphische Darstellung der in Tabelle IV-13 dargestellten Ergebnisse der spezifischen Oberflächen erfolgt in den folgenden Abbildungen IV-9 und IV-10.

Abbildung IV-9 zeigt die Abhängigkeit der spezifischen Oberfläche verschiedener Korngrößen vom Druck. Dabei ist folgendes Druckprofil eingestellt: 1 bar = unbehandelt, 40 bar = unterkritisch, 72 bar = nahe kritisch und 140 bar = überkritisch. Mit steigendem Druck nimmt die spezifische Oberfläche bis zum kritischen Punkt ab, über den kritischen Punkt hinaus bleibt sie dann annähernd konstant.

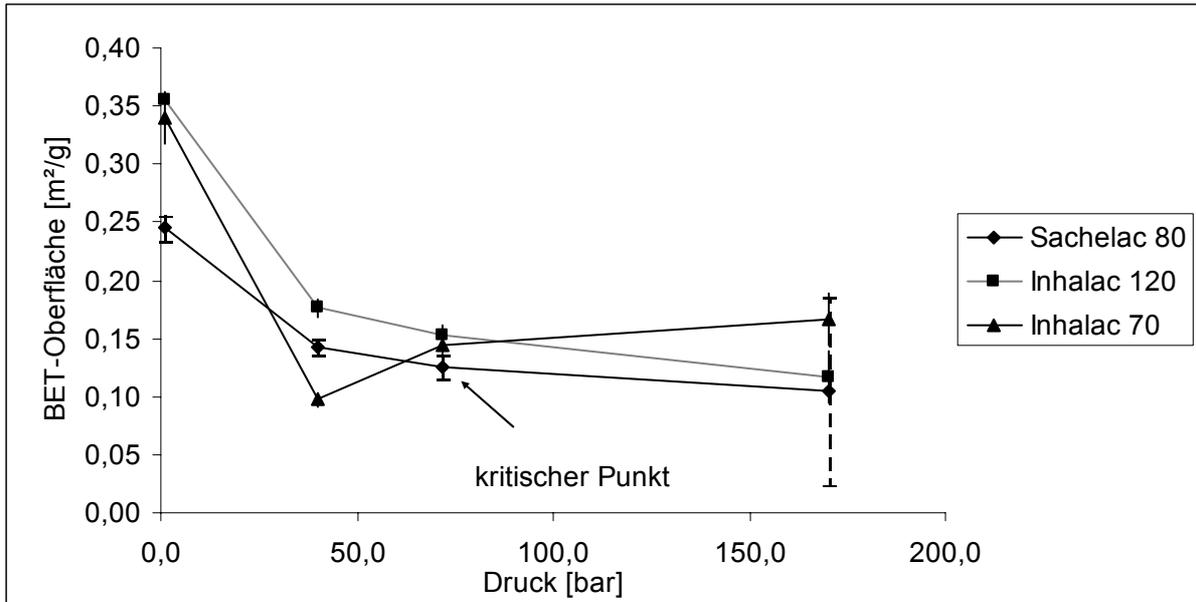


Abbildung IV-9: Spezifische Oberfläche von gesiebttem α -Lactose-Monohydrat verschiedener mittlerer Korngrößen in Abhängigkeit vom Druck (n = 3)

Abbildung IV-10 zeigt die entsprechende prozentuale Zunahme der spezifischen Oberflächenverringerung in Abhängigkeit vom Druck, der je nach Lactosetyp bei 50 bis 60 % im kritischen Punkt liegt.

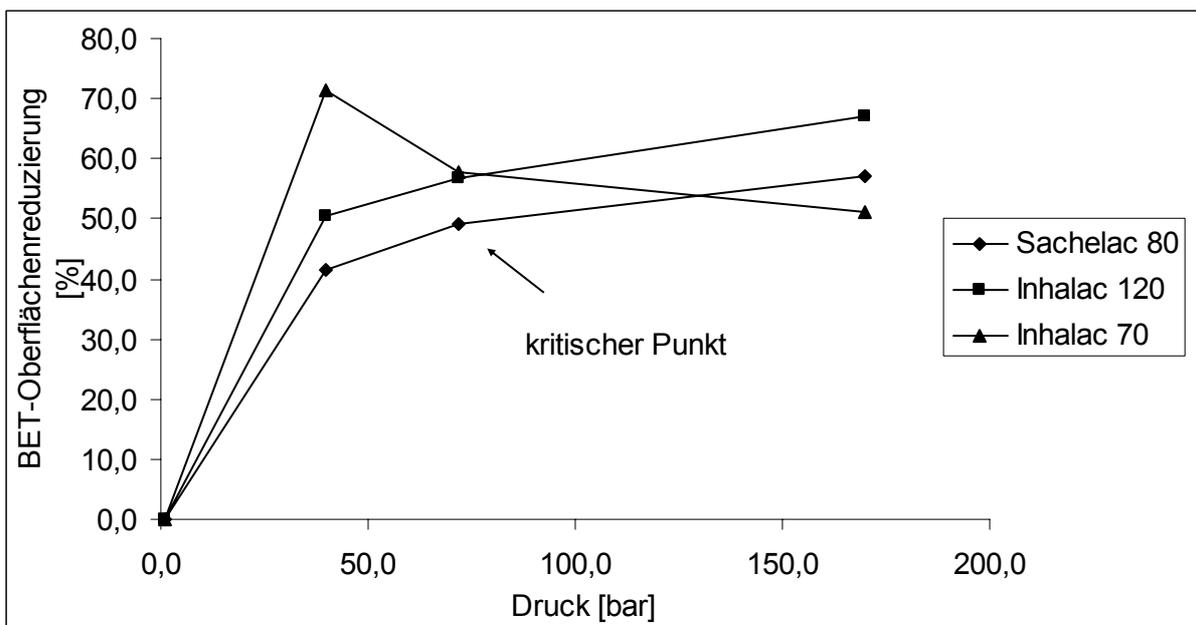


Abbildung IV-10: Prozentuale Spezifische Oberflächenreduzierung von gesiebttem α -Lactose-Monohydrat durch CO_2 -Behandlung in Abhängigkeit vom Druck

IV.1.3.3 Spezifische Oberfläche in Abhängigkeit von der Korngröße

In der folgenden Abbildung IV-11 wird die Abhängigkeit der in Tabelle IV-11 und IV-12 aufgeführten BET-Oberflächen von der Korngröße und dem eingestellten Druck gezeigt. Es wird der Kurvenverlauf vor CO₂-Behandlung bei 1 bar und nach Behandlung mit CO₂ im nahe kritischen Bereich bei 72 bar im Vergleich dargestellt. Die gezeigten Korngrößen sind die mittleren Korngrößen (D₅₀-Werte) der oben genannten Lactosen (Tabelle III-1).

Abbildung IV-12 stellt die prozentuale spezifische Oberflächenverringering in Abhängigkeit der mittleren Korngrößen dar. Betrachtet man Abbildung IV-11 im dargestellten Korngrößenbereich von 100 - 212 µm, so ist eine Parallelverschiebung der spezifischen Oberfläche nach CO₂-Behandlung zur geringeren spezifischen Oberfläche erkennbar. Dies ist durch den Abbau der Unebenheiten durch z. B. Schmutzpartikel oder Feinanteile auf dem Pulverpartikel zu erklären. Der Partikeldurchmesser wird durch die CO₂-Behandlung kleiner. Durch die Abrundung der Partikeloberfläche verringert sich die Anzahl an Poren und Hohlräume auf der Partikeloberfläche und die Dichte des Pulverpartikels wird größer. Daraus folgt eine signifikante Verringerung der spezifischen Oberfläche, die laut Abbildung IV-12 bei 50 - 65 % liegt. Im Korngrößenbereich von 100 – 212 µm nimmt die spezifische Oberflächenreduzierung bei größer werdenden Partikeln von 65% auf 50 % ab. Ab 212 µm ist jedoch wieder ein Anstieg der Oberflächenreduzierung auf 60 % zu erkennen.

Die spezifische Oberfläche wird dabei formal durch die folgenden Gleichungen beschrieben:

$$\frac{O}{m} = \frac{3}{\rho \cdot r} \quad \text{Gl. IV-1}$$

mit

$$O = 4\pi \cdot r^2 \quad \text{Gl. IV-2}$$

und

$$m = \frac{4}{3}\pi \cdot \rho \cdot r^3 \quad \text{Gl. IV-3}$$

Hierbei bedeuten:

O = Oberfläche [cm²], m = Masse [g], ρ = Dichte [g/cm³] und r = Partikelradius [cm].

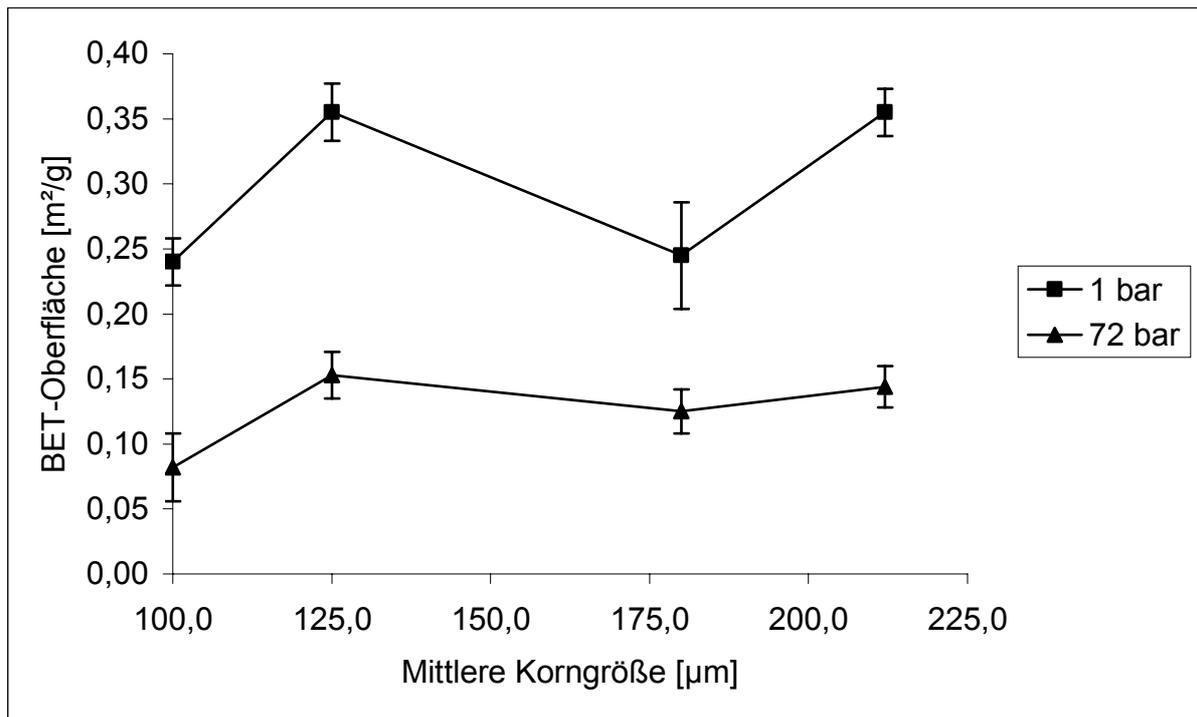


Abbildung IV-11: Spezifische Oberfläche von α -Lactose-Monohydrat verschiedener mittlerer Korngrößen in Abhängigkeit vom Druck, ■: 1 bar = unbehandelt, ▲: 72 bar = kritischer Druck

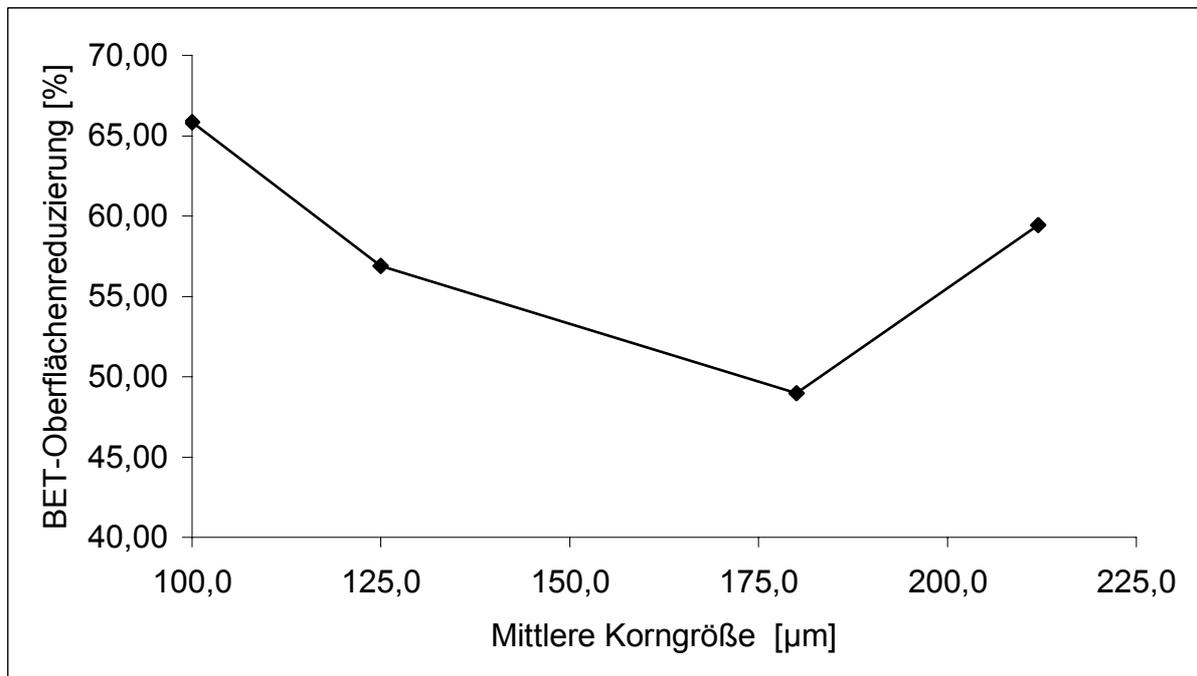


Abbildung IV-12: Prozentuale BET-Oberflächenreduzierung von α -Lactose-Monohydrat nach CO₂-Behandlung bei einem kritischen Druck von 72 bar in Abhängigkeit von der mittleren Korngröße

IV.1.3.4 Reproduzierbarkeit der CO₂-modifizierten Oberflächen

Die Reproduzierbarkeit der CO₂-modifizierten Oberflächen von α -Lactose-Monohydrat wurde durch eine erneute Versuchsreihe mit definiertem Druckprofil (40 bar = unterkritisch, 72 bar = gerade kritisch, 170 bar = überkritisch) und anschließender Messung der spezifischen BET-Oberfläche überprüft.

Die CO₂-Behandlung erfolgte wie unter III.2.1.2 beschrieben in der Hochdruckanlage am Fraunhofer Institut in Pfinztal. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Temperatur im Extraktor nur geringfügig absank. Dies bedingt eine sehr langsame Entspannung, insbesondere bei den Versuchen bei überkritischen Bedingungen. Dadurch konnte auch die Bildung von Trockeneis im Pulver weitgehend verhindert werden.

Die BET-Messung erfolgte unmittelbar nach der Probenentnahme. Von jeder Probe wurden drei Messungen durchgeführt. Die Proben wurden nur bei der Messung der unbehandelten Originalsubstanzen ausgegast (1 Std. bei 50 °C unter Vakuum) ansonsten wurde direkt gemessen. In der Tabelle IV-14 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung aus den drei BET-Messungen der unbehandelten Lactosen und in Tabelle IV-15 entsprechend die BET-Messungen der CO₂-behandelten Lactosen dargestellt. Die zur Auswertung herangezogenen Originaldaten sind im Anhang VI.3.6 tabellarisch dargestellt.

α -Lactose-Monohydrat (gesiebter Typ)	Spez. Oberfläche BET-Messung (n=3) [m ² /g]	SD [°]	RSD [%]
SacheLac 80	0,448	0,035	7,8
InhaLac120	0,322	0,015	4,66
CapsuLac 60	0,302	0,013	4,3

Tabelle IV-14: Spezifische Oberflächen der eingesetzten unbehandelten Originalsubstanzen (n = 3)

α -Lactose-Monohydrat (gesiebter Typ)	Druck [bar]	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Spez. Oberfläche BET-Messung (n=3), [m ² /g]	SD [°]	RSD [%]
SacheLac 80	40	20	90	0,050	0,008	15,8
	72	31	90	0,140	0,021	15,1
	170	40	90	0,140	0,060	44,2
InhaLac120	40	20	90	0,132	0,018	14,0
	72	31	90	0,170	0,054	31,0
	170	40	90	0,154	0,038	24,5
CapsuLac 60	40	20	90	0,131	0,028	21,4
	72	31	90	0,147	0,013	8,8
	170	40	90	0,201	0,041	20,4

Tabelle IV-15: Spezifische Oberfläche von gesiebttem α -Lactose-Monohydrat bei definiertem Druckprofil (n = 3)

Bei allen Proben ist eine Verringerung der spezifischen Oberfläche nach CO₂-Behandlung zu sehen.

In den folgenden Abb. IV-13 und IV-14 sind die spezifischen Oberflächen von gesiebtten Lactosen verschiedener mittlerer Korngrößen in Abhängigkeit vom Druck dargestellt.

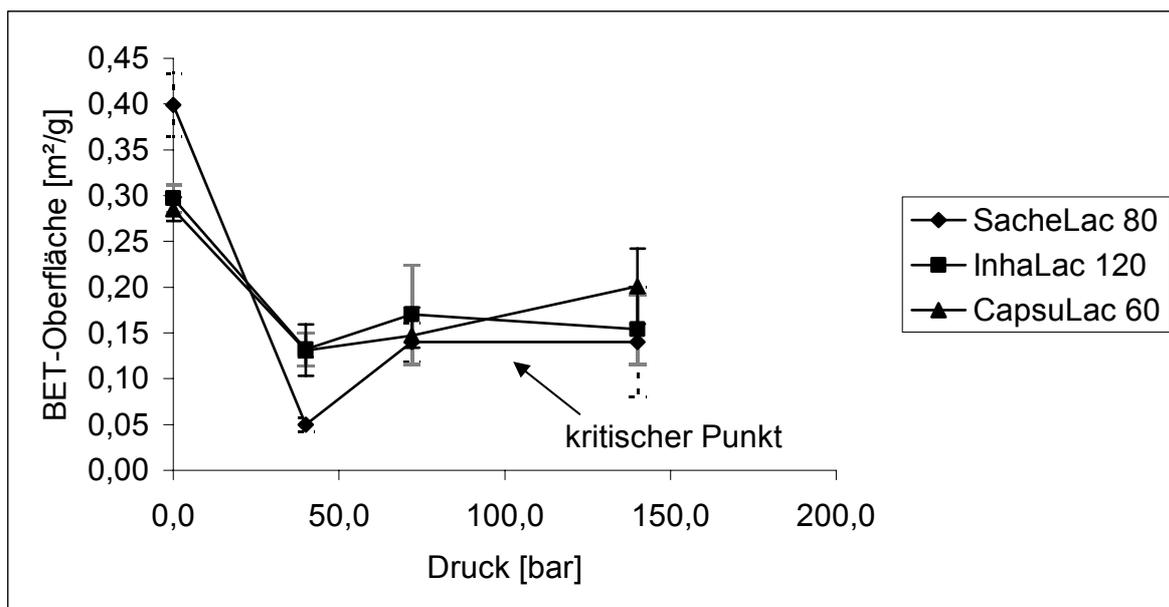


Abbildung IV-13: Spezifische Oberfläche von gesiebttem α -Lactose-Monohydrat verschiedener mittlerer Korngrößen mit Standardabweichung (n = 3)

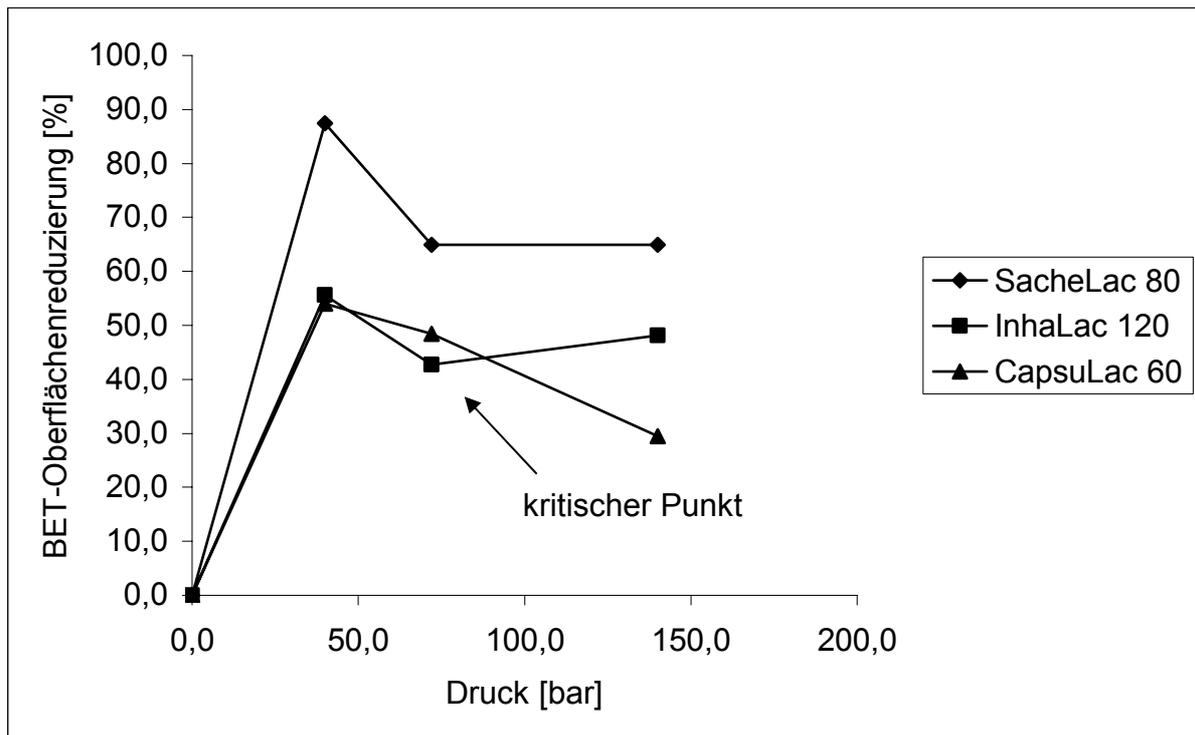


Abbildung IV-14: Prozentuale spezifische Oberflächenreduzierung von gesiebttem α -Lactose-Monohydrat durch CO_2 -Behandlung in Abhängigkeit vom Druck

Die Reproduzierbarkeit der spezifischen Oberfläche ist nach CO_2 -Behandlung bei definiertem Druckprofil gegeben, was aus der Überprüfung der spezifischen Oberfläche durch BET-Messung hervorgeht. Wie schon in Abbildung IV-10 gezeigt, liegt die spezifische Oberflächenverringering in Abhängigkeit vom Druck je nach Lactosetyp bei 50 – 60 % im kritischen Punkt. Die Abnahme der spezifischen Oberfläche nach CO_2 -Behandlung ist damit bestätigt und auch reproduzierbar.

IV.1.4 Partikelgrößenverteilung

Die mit Hilfe der Laserbeugungsspektroskopie ermittelten Korngrößenverteilungen werden in den folgenden Abbildungen als Dichteverteilungskurven dargestellt.

Charakteristische Werte, die Lage und Breite einer Verteilung charakterisieren, sind die Werte für D_{10} , D_{50} und D_{90} . Wesentlich für die Lage der Verteilung ist der D_{50} -Wert [μm], der auch als charakteristische Korngröße bezeichnet wird. Er gibt die Partikelgröße an, unterhalb derer 50 % des Gesamtvolumens der Partikel liegen. Um die Breite der Verteilung zu charakterisieren, werden zusätzlich die Werte für D_{10} und D_{90} ermittelt; die Differenz gibt Aufschluss über die Einheitlichkeit bzw. Breite des Kornspektrums.

In Tabelle IV-16 sind die beschriebenen Korngrößenparameter der untersuchten Lactosen vor und nach der CO_2 -Behandlung dargestellt. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte aus 5 Messungen.

α -Lactose-Monohydrat gesiebt*, **gemahlen		D_{10} [μm]	D_{50} [μm]	D_{90} [μm]
SacheLac 80*	unbehandelt	70,4	187,1	318,7
	CO_2 -behandelt	71,6	185,7	311,1
CapsuLac 60*	unbehandelt	86,6	172,3	303,4
	CO_2 -behandelt	82,9	165,0	281,1
GranuLac 70**	unbehandelt	26,0	129,2	228,0
	CO_2 -behandelt	26,8	128,7	228,9
GranuLac 140**	unbehandelt	15,4	56,4	121,0
	CO_2 -behandelt	16,1	57,6	121,4

Tabelle IV-16: Korngrößenparameter von Lactosen in Abhängigkeit von der CO_2 -Behandlung

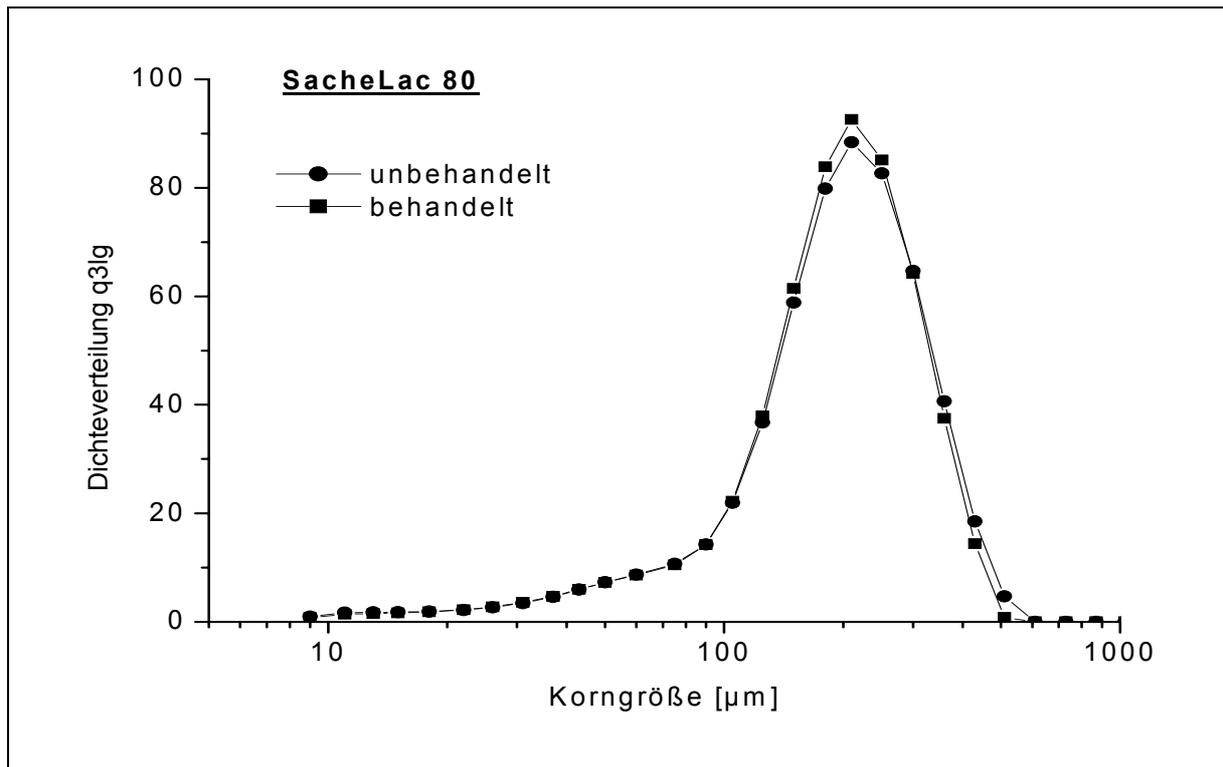


Abbildung IV-15: Korngrößenverteilung von SacheLac 80 in Abhängigkeit von der CO₂-Behandlung

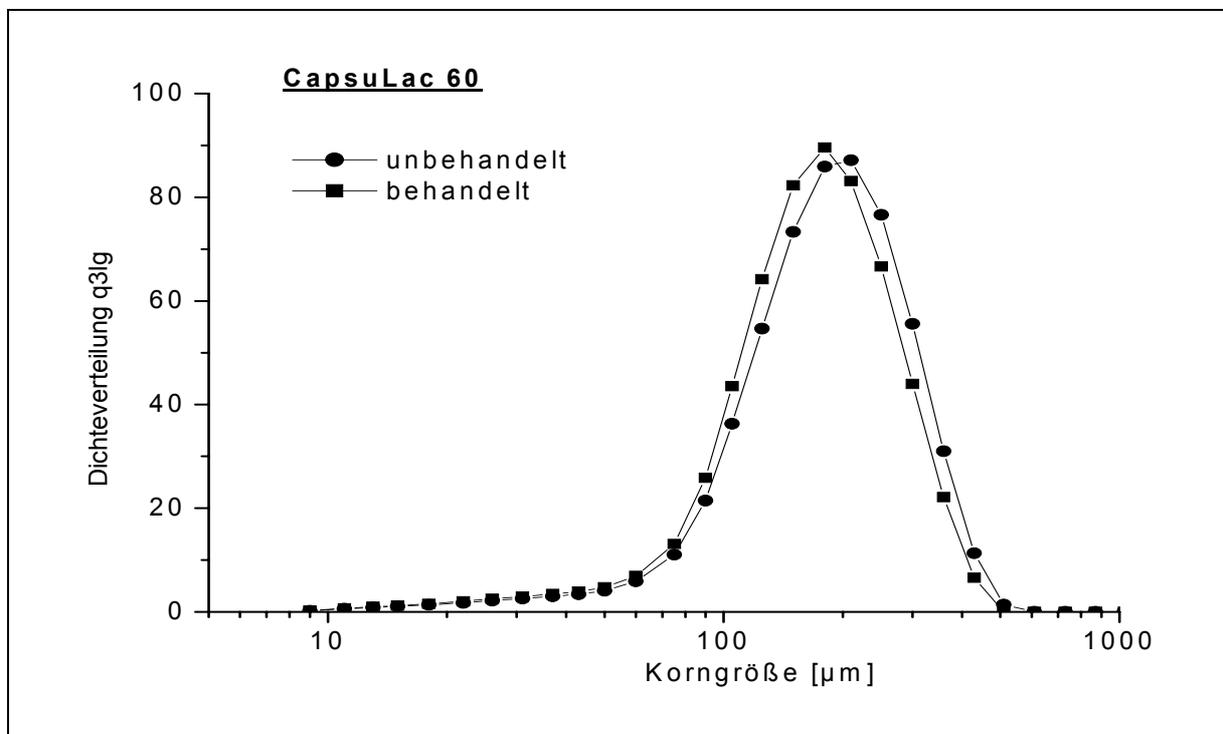


Abbildung IV-16: Korngrößenverteilung von CapsuLac 60 in Abhängigkeit von der CO₂-Behandlung

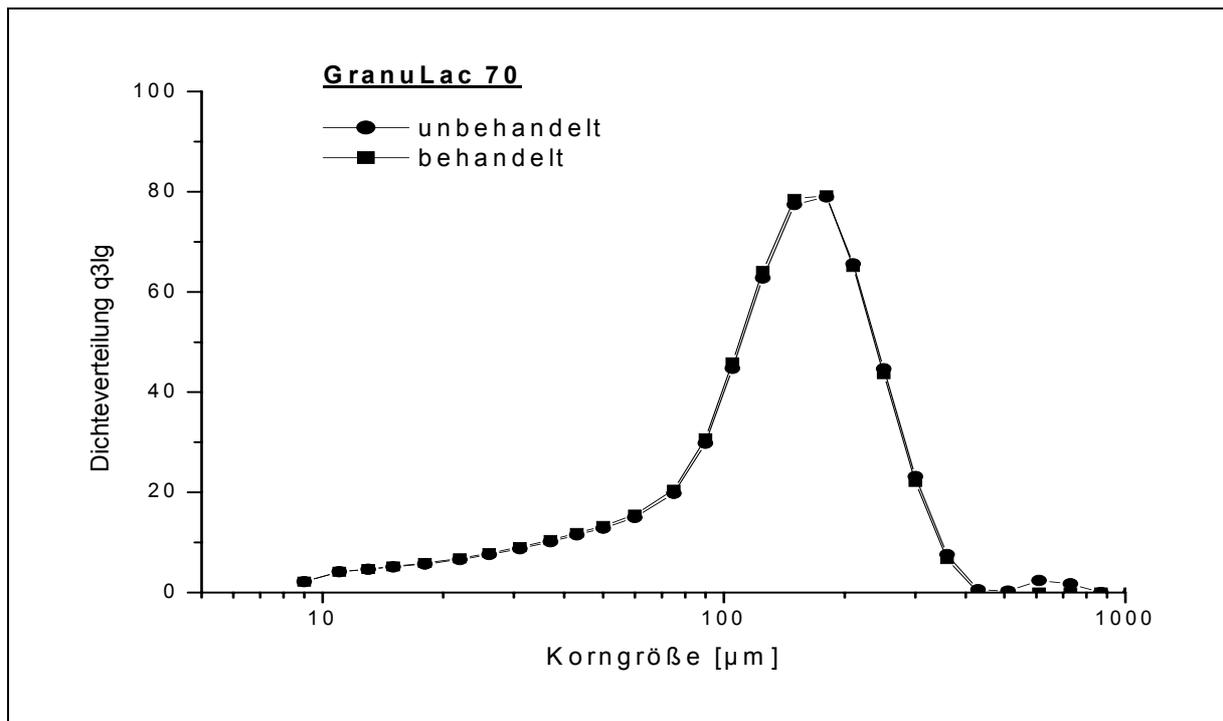


Abbildung IV-17: Korngrößenverteilung von GranuLac 70 in Abhängigkeit von der CO₂-Behandlung

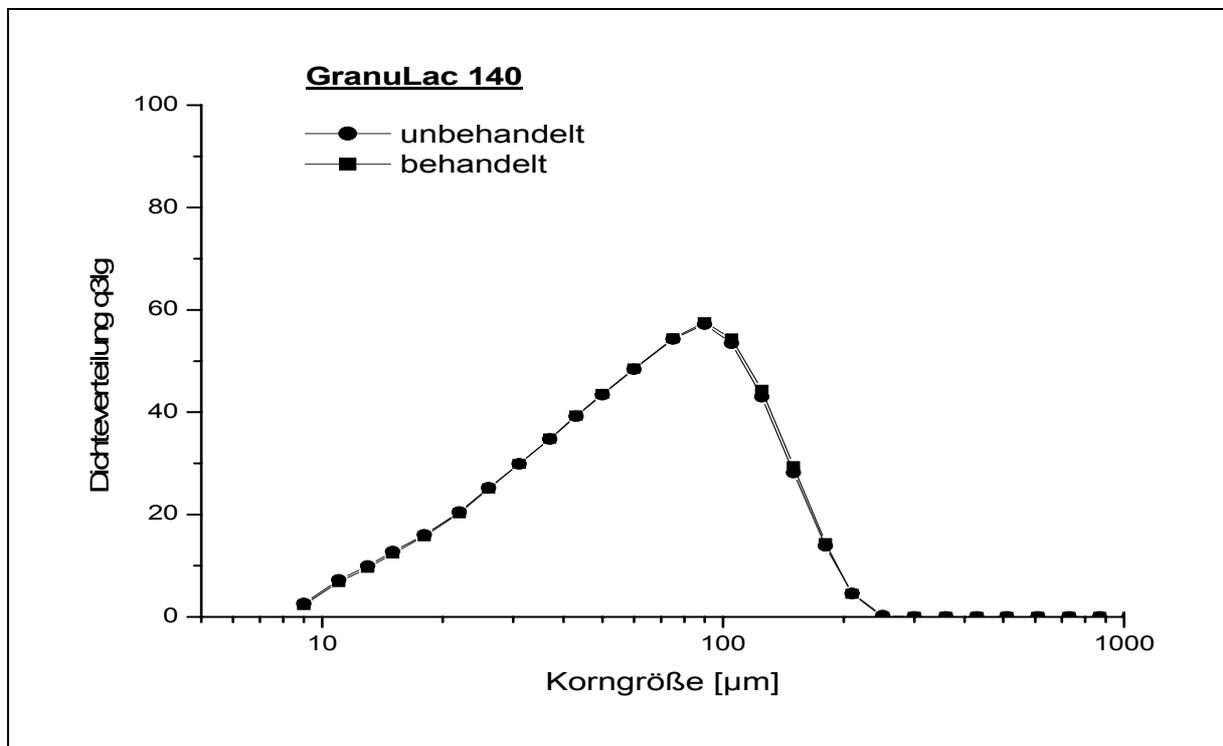


Abbildung IV-18: Korngrößenverteilung von GranuLac 140 in Abhängigkeit von der CO₂-Behandlung

Die oben dargestellten Abbildungen IV-15 bis IV-18 zeigen die mit Hilfe der Laserbeugungsspektroskopie bei einem eingestellten Dispergierdruck von 1 bar ermittelten Korngrößenverteilungen.

Die als Dichteverteilungskurven dargestellten Korngrößenverteilungen vor und nach der CO₂-Behandlung sind bei den einzelnen Lactosen, sowohl vom gesiebten als auch vom gemahlten Typ, fast deckungsgleich (siehe dazu auch Tabelle IV-16).

Das Ergebnis der Korngrößenverteilung zeigt, dass durch die Behandlung mit überkritischem CO₂ keine Zerkleinerung und auch keine durch Agglomeration hervorgerufene Vergrößerung der Partikel stattgefunden haben. Lactose löst sich dem zu Folge nicht in überkritischen CO₂ und es können auch keine neuen Partikel durch Rekristallisationsreaktionen entstehen.

Durch die Behandlung von Lactose mit CO₂ im kritischen und überkritischen CO₂-Bereich ergab sich als Versuchsergebnis:

Spez. Oberfläche (unbehandelte Form) > Spezifische Oberfläche (behandelte Form)

In formaler mathematischer Schreibweise ergibt sich im kritischen und überkritischen CO₂-Bereich:

$$\frac{O_u}{m_u} > \frac{O_b}{m_b}$$

Gl. IV-4

Die spezifische Oberfläche wurde nach CO₂-Behandlung signifikant kleiner. Dies ist das Ergebnis der experimentellen Untersuchungen, wie sie sich aus der Zusammenfassung der Messungen in den Kapiteln IV.1.3.1 (Tabelle IV-13) und IV.1.3.4 (Tabelle IV-15) und den dazugehörigen grafischen Darstellungen ergeben.

Durch Umformung ergibt sich mit Gl. IV-4:

$$\frac{1}{\rho_u r_u} > \frac{1}{\rho_b r_b}$$

Gl. IV-5

Daraus folgt als notwendige Bedingung für eine spezifische Oberflächenreduzierung:

$$\rho_b \cdot r_b > \rho_u \cdot r_u \quad \text{Gl. IV-6}$$

Die Messungen der Partikelgrößenverteilung ergaben (siehe Tabelle IV-16 und Abbildung IV-15 bis IV-18) als Ergebnis: $r_b \approx r_u$

Daraus folgt:

$$r_b \approx r_u \Rightarrow \rho_b > \rho_u \quad \text{Gl. IV-7}$$

Hierbei bedeuten:

O = Oberfläche [cm²]

m = Masse [g]

O/m = spezifische Oberfläche [cm²/g],

ρ = Dichte [g/cm³]

r = Partikelradius [cm] (_u = unbehandelt, _b = CO₂-behandelt).

IV.1.5 Dichtebestimmung bei definiertem Druckprofil

Die Bestimmung der wahren Dichte erfolgte mit dem Gaspyknometer (Ultrapyknometer 100) von der Firma Quantachrome wie unter Kapitel III.2.4 beschrieben.

Die Dichten der Lactosen wurden vor und nach erfolgter Behandlung mit überkritischem CO₂ unter definierten Druckbedingungen durchgeführt. Dabei wurden folgende Druckbedingungen gewählt: 40 bar = unterkritisch, 72 bar = gerade kritisch und 170 bar = überkritisch.

Die Dichtebestimmung diente dazu, die in Kapitel III.2.4 dargestellte Theorie im Experiment zu bestätigen. Die in Kapitel IV.1.4 dargestellten Partikelgrößenverteilungen zeigen, dass der Partikelradius der behandelten Lactosen dem Partikelradius der unbehandelten Lactosen entspricht. Aus Gleichung IV-7 folgt, dass die Dichte der behandelten Lactose größer ist als bei der unbehandelten Lactose.

In Tabelle IV-17 werden die mittleren Dichten der unbehandelten Lactosen aufgeführt. Die zur Auswertung herangezogenen Originalwerte werden im Anhang VI.3.5 tabellarisch aufgeführt.

α-Lactose-Monohydrat *gesiebt, **gemahlen	Dichte, n=3 [g/cm ³]	SD [°]	RSD [%]
InhaLac 70*	1,4647	0,0361	2,5
InhaLac 120*	1,4684	0,0106	0,7
SacheLac 80*	1,4726	0,0537	3,6
CapsuLac 60*	1,4564	0,0234	1,6
GranuLac 70**	1,4814	0,0211	1,4
GranuLac 140**	1,4684	0,0139	0,9

Tabelle IV-17: Mittelwerte der Dichten mit Standardabweichungen von unbehandeltem α-Lactose-Monohydrat (n = 3)

In Tabelle IV-18 werden die Dichten der CO₂-behandelten Lactosen bei oben beschriebenem Druckprofil aufgeführt. Die Dichten sind Mittelwerte von jeweils drei durchgeführten Messungen pro Probe. Die zur Auswertung herangezogenen Originalwerte werden im Anhang VI.3.5 tabellarisch aufgeführt.

α -Lactose-Monohydrat *gesiebt, **gemahlen	Druck [bar]	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Dichte, n=3 [g/cm ³]	SD [°]	RSD [%]
InhaLac 70*	40	33	90	1,4997	0,0360	2,5
	72	33	90	1,5124	0,0538	3,6
	170	45	90	1,4899	0,0272	1,8
InhaLac120*	40	33	90	1,4751	0,0163	1,1
	72	33	90	1,4724	0,0081	0,6
	170	45	90	1,4665	0,0291	2,0
SacheLac 80*	40	33	90	1,5091	0,0184	1,2
	72	37	90	1,4125	0,0717	5,1
	170	45	90	1,5382	0,0706	4,6
CapsuLac 60*	40	33	90	1,4624	0,0247	1,7
	72	33	90	1,5638	0,0376	2,4
	170	45	90	1,4842	0,0068	0,5
GranuLac 70**	40	33	90	1,4930	0,0207	1,4
	72	35	90	1,5409	0,0645	4,2
	170	38	90	1,4891	0,0384	2,6
GranuLac 140	40	33	90	1,5470	0,0346	2,2
	72	36	90	1,4745	0,0810	5,5
	170	45	90	1,6016	0,1257	7,9

Tabelle IV-18: Mittelwerte der Dichten mit Standardabweichungen von α -Lactose-Monohydrat bei definiertem Druckprofil (n = 3)

Zur graphischen Darstellung werden in Abbildung IV-19 die Ergebnisse der Dichtebestimmungen von den Proben der gesiebten α -Lactose gegen den bei der CO₂-Behandlung eingestellten Druck aufgetragen.

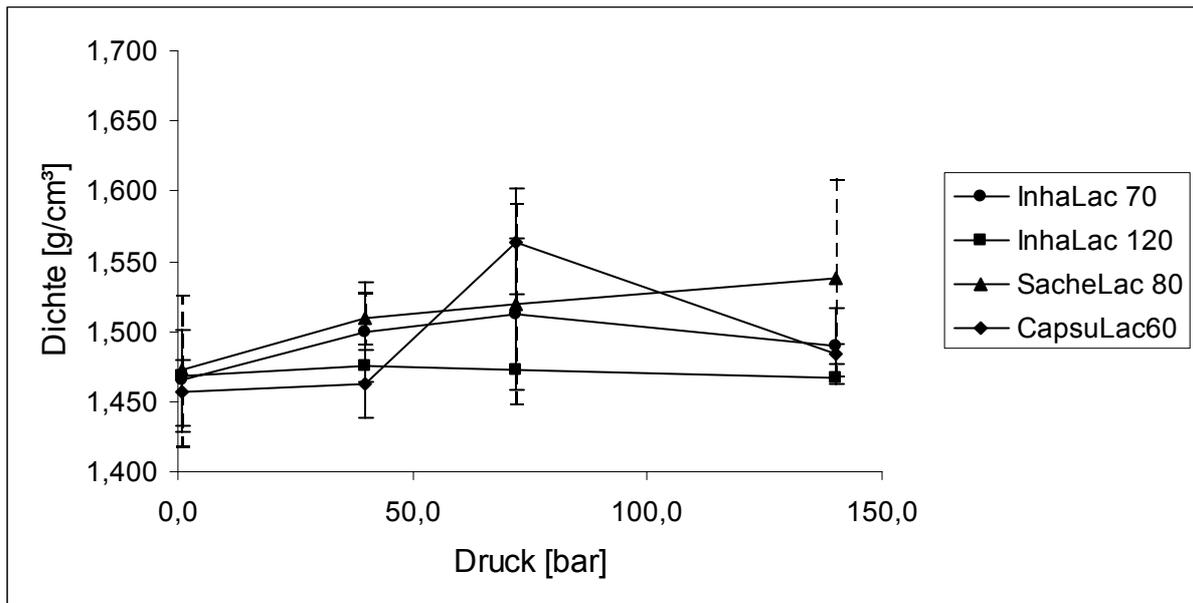


Abbildung IV-19: Mittlere Dichten der gesiebten α -Lactosen mit Standardabweichungen bei definiertem Druckprofil (n = 3)

In Abbildung IV-20 werden die mittleren wahren Dichten mit Standardabweichungen von den verwendeten gemahlene α -Lactosen gegen den bei der CO₂-Behandlung eingestellten Druck aufgetragen.

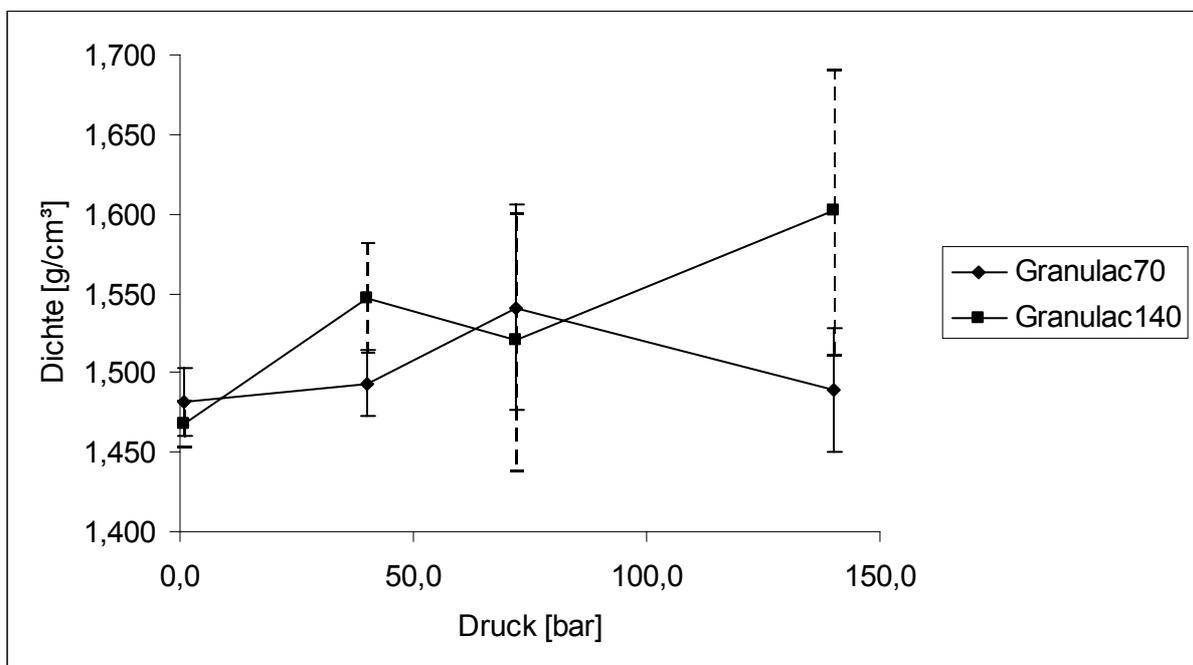


Abbildung IV-20: Mittlere Dichten der gemahlene α -Lactosen mit Standardabweichungen bei definiertem Druckprofil (n=3)

Die Werte der Dichtebestimmung bei definiertem Druckprofil zeigen eine deutliche Zunahme der Dichten (Tabelle IV-17 und IV-18, Abbildung IV-19 und IV-20), wodurch die physikalische Annahme zur formalen Beschreibung der spezifischen Oberflächenreduzierung auch experimentell bestätigt wird.

Die nach erfolgter CO₂-Behandlung gemessene Zunahme der Dichte bei gleichem Partikeldurchmesser deutet auf ein anderes Porositätsverhalten hin, was durch Veränderung hinsichtlich Abmessung und Anzahl der Poren erklärt werden kann. Aus der Zunahme der Dichten folgt weiterhin, dass die spezifische Oberfläche der CO₂-behandelten Lactose kleiner ist als die der unbehandelten Lactose ($O_b < O_u$). Außerdem ist es auch eine Erklärung für die experimentelle Zunahme der Dichten. Bei den beschriebenen Kontaktwinkelversuchen hat sich eine schlechtere Benetzbarkeit gezeigt, was zusätzlich zur Veränderung der Oberflächeneigenschaften ebenso auf eine Veränderung der Porosität hinweist. Buckton und Newton (1986) haben anhand der Komprimierung von Pulvern gezeigt, dass ein poröseres Material ein besseres Saugvermögen und Adsorptionsverhalten aufweist als unporöses Material.

IV.1.6 DSC-Messungen

Die gesiebten und gemahlene Lactosen wurden vor und nach der Behandlung mit überkritischem CO₂ nach der thermischen DSC-Methode mit einer Heizrate von 5 K/min vermessen.

Die dargestellten DSC-Thermogramme sind mit der Pyris 1 DSC der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Hier wird die Wärmestromdifferenz in mW gegen die Temperatur in °C aufgetragen.

Als Beispiel wird das DSC-Thermogramm der gemahlene Lactose GranuLac 70 vor und nach der CO₂-Behandlung dargestellt. Im Anhang in Kapitel VI.3.1 sind noch weitere zur Analytik herangezogene DSC-Thermogramme aufgeführt, die sowohl mit der Pyris 1 DSC als auch mit der DSC-2C der Firma Perkin-Elmer aufgenommen wurden.

In den abgebildeten DSC-Thermogrammen lassen sich zwei deutliche endotherme Peaks detektieren. Der erste zu detektierende Peak bei 148 °C stellt das fest gebundene Kristallwasser dar und der zweite zu detektierende Peak bei 220 °C ist der Schmelzpeak der α -Lactose.

IV Ergebnisse und Diskussion

Nach der CO₂-Behandlung hat sich weder die Onset-Temperatur (Peakanfang) noch das Peakmaximum bzw. der Schmelzpunkt verändert. Geringe Abweichungen beruhen darauf, dass sich bei der CO₂-Behandlung Verunreinigungen von der Oberfläche abgewaschen haben.

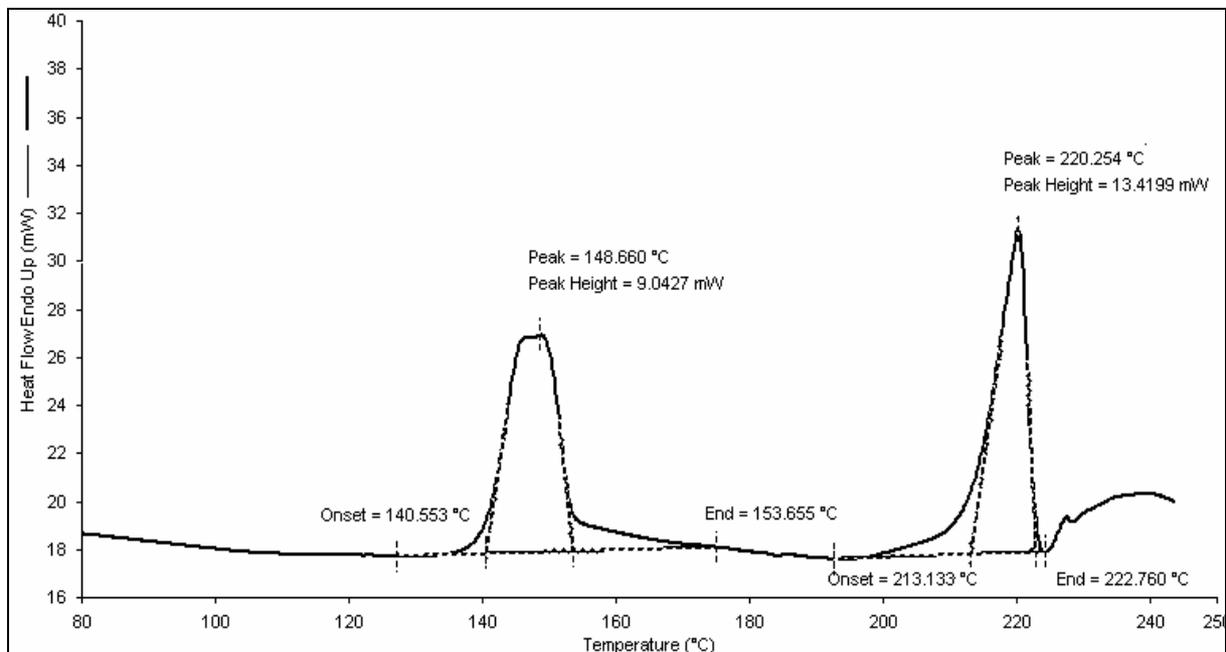


Abbildung IV-21: DSC-Thermogramm, GranuLac 70, unbehandelt (Perkin-Elmer, Pyris 1)

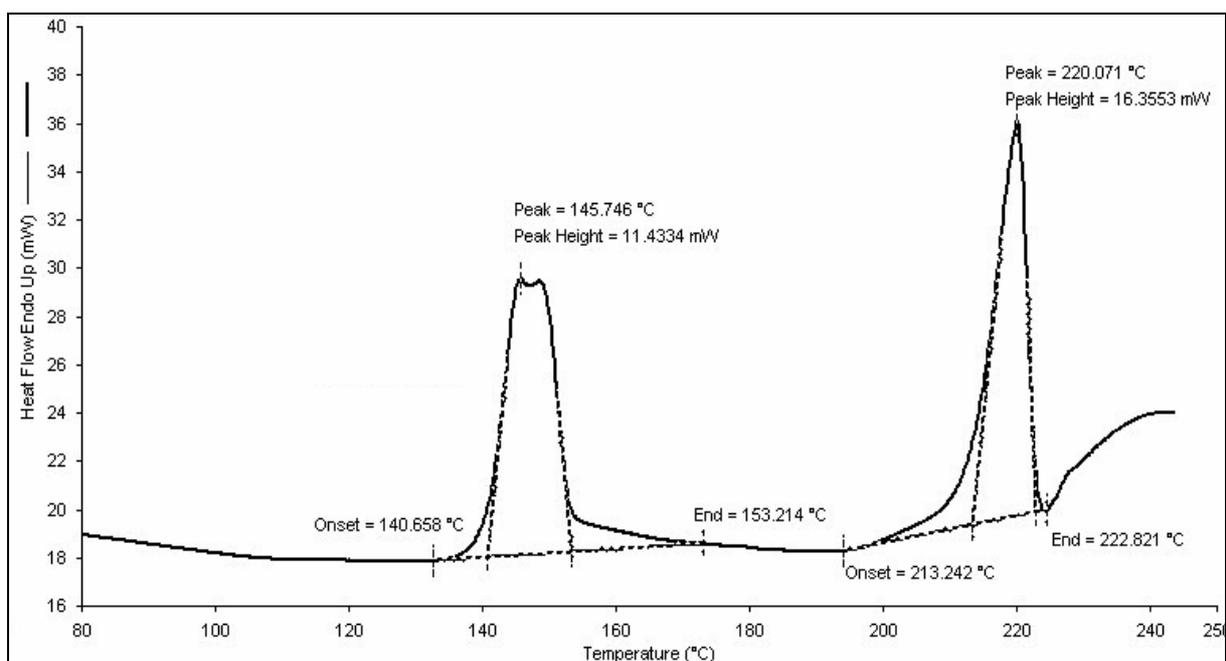


Abbildung IV-22: DSC-Thermogramm, GranuLac 70, CO₂-behandelt (Perkin-Elmer, Pyris 1)

IV.1.7 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen

Zur Unterstützung der Ergebnisse aus pulveranalytischen Untersuchungen wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt (siehe auch Anhang VI.3.2). Es wurden Übersichtsaufnahmen in 100 - 200-facher Vergrößerung und Detailaufnahmen in 500 - 700-facher Vergrößerung gemacht.

Die folgenden REM-Aufnahmen zeigen, dass sich die Lactosen nach der CO₂-Behandlung in ihrer Oberflächenstruktur von der unbehandelten Form geringfügig unterscheiden. In der Übersichtsaufnahme der Lactosen (Abbildung IV-23 und IV-24) sieht man, dass der Feinanteil auf der Oberfläche des Pulverkorns abgenommen hat. Die Detailansicht (Abbildung IV-25 und IV-26) zeigt, dass die Form des modifizierten Pulverkorns runder als das Originalkorn ist. Es hat sich eine im Rasterelektronenmikroskop sichtbare glattere Oberfläche gebildet.

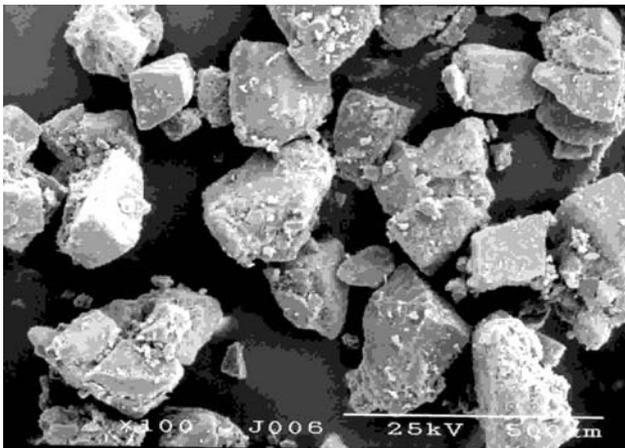


Abbildung IV-23: SacheLac 80,
unbehandelt, 100-fache Vergrößerung

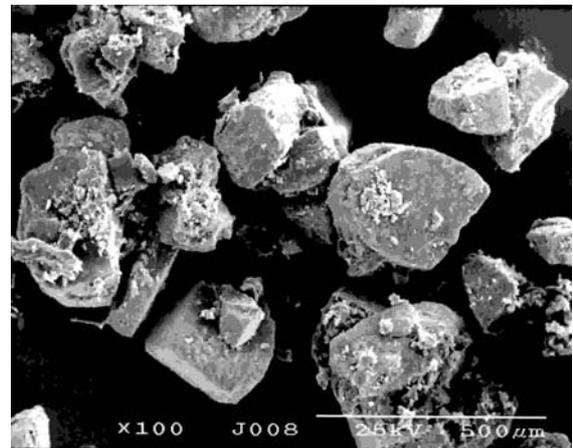


Abbildung IV-24: SacheLac 80,
CO₂-behandelt, 100-fache Vergrößerung

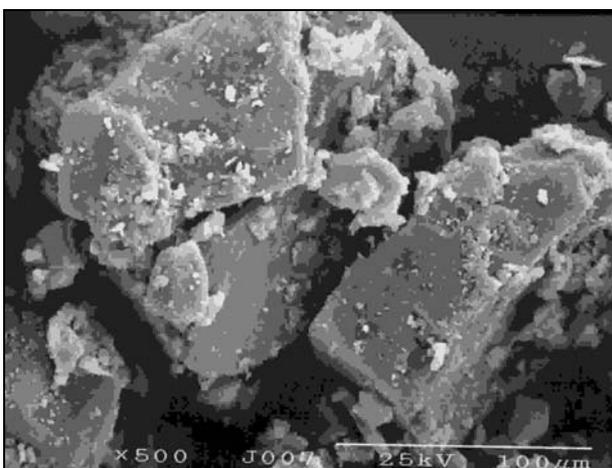


Abbildung IV-25: SacheLac 80,
unbehandelt, 500-fache Vergrößerung



Abbildung IV-26: SacheLac 80,
CO₂-behandelt, 500-fache Vergrößerung

IV.1.8 Röntgendiffraktometrische Analyse

Um Veränderungen in der Kristallstruktur der Lactosen nach der CO₂-Behandlung zu überprüfen, wurden röntgendiffraktometrische Untersuchungen anhand der gesiebten Lactose InhaLac 120 und der gemahlten Lactose GranuLac 70 durchgeführt. Die zur Analyse verwendeten Röntgendiffraktogramme sind im Anhang VI.3.3 aufgeführt.

Die Röntgendiffraktogramme der direkt nach CO₂-Behandlung vermessenen Lactosen lassen im Vergleich zu den Röntgendiffraktogrammen der unbehandelten Lactosen geringfügige Veränderungen in der Lage und auch der Intensität der Peaks erkennen. Die Kristallinität der Lactosen ist nach CO₂-Behandlung unverändert geblieben, jedoch kann man aus den geringfügigen Intensitätsunterschieden eine Änderung in der Kristallstruktur vermuten.

Um auch die Lagerstabilität nach der CO₂-Behandlung im Vergleich zur unbehandelten Form zu überprüfen, wurde behandeltes InhaLac 120 nach einer Lagerzeit von 18 Monaten vermessen.

Im Röntgendiffraktogramm erkennt man, dass nach einer unkonditionierten Lagerung der CO₂-behandelten Lactose Veränderungen in der Kristallstruktur auftreten, die dann die Peaks im Vergleich zum Röntgendiffraktogramm der Ausgangssubstanz verschieben und auch die Peakgröße verändern. Eine durch CO₂ modifizierte Oberfläche trägt demzufolge zu keiner besseren Lagerstabilität bei.

Die durch Lagerung hervorgerufenen Veränderungen in der Kristallstruktur bei Lactosen wurden bereits von Eilbracht (2001) anhand von Cellactose, FlowLac, Tablettose und CapsuLac beschrieben.

V Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde der pharmazeutische Hilfsstoff α -Lactose-Monohydrat in gesiebter und gemahlener Form mit CO_2 als überkritischem Fluid behandelt. Im Mittelpunkt der Arbeit stand dabei der Einfluss auf die Oberflächenbeschaffenheit der behandelten Partikel. Es sollten Oberflächen mit einer „smooth surface“ geschaffen werden, die eine geringere Neigung zur Partikelagglomeration zeigen. Durch die Schaffung einer abgeglätteten Oberfläche und die Reduzierung der elektrostatischen Anziehungskräfte zwischen den Partikeln sollte insbesondere die Herstellung von Pulvermischungen für Pulverinhalatoren verbessert werden. Aufgrund von unterschiedlichen Korngrößenverhältnissen bei eingesetztem Wirk- und Trägerstoff treten starke Dosierschwankungen auf, die sich negativ auf die Inhalationstherapie auswirken können.

Die Charakterisierung der CO_2 -behandelten Lactose erfolgte hauptsächlich durch die Bestimmung des Benetzungsverhaltens bzw. des Kontaktwinkels nach der Washburn-Methode und durch die Bestimmung der spezifischen Oberfläche nach der BET- Methode.

Über den Kontaktwinkel konnte die Verschlechterung der Benetzbarkeit der gesiebten Lactose gegenüber Wasser gemessen werden. Allein der Kontakt mit CO_2 ergibt eine Dehydrophilisierung des behandelten Pulvers. Dabei ist es unabhängig, ob man die Versuchsbedingungen im unterkritischen, gerade kritischen oder überkritischen Bereich wählt.

Die spezifische Oberfläche war nach CO_2 -Behandlung bei den gesiebten und gemahlenden Lactosen deutlich reduziert. Hier spielten die unterschiedlichen Versuchsbedingungen bei eingestelltem Druckprofil eine sehr entscheidende Rolle. Am kritischen Punkt wurde das Maximum der Oberflächenreduktion erreicht.

Weitere pulveranalytische Untersuchungen dienen zur Unterstützung der gezeigten Ergebnisse.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen, dass die Oberflächen der Lactosen nach der CO₂-Behandlung im Vergleich zur unbehandelten Form glatter sind.

Die Untersuchung der Partikelgrößenverteilung ergibt, dass sich die Partikelgröße nicht wesentlich verändert hat, ebenso haben sich bei der röntgendiffraktometrischen Analyse keine Veränderungen in der Kristallstruktur gezeigt.

Die thermoanalytische Untersuchung mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) ergibt keine Veränderung hinsichtlich des Kristallwasserpeaks und des Schmelzpeaks.

Die durchgeführten Experimente bestätigen die Arbeitshypothese, dass durch CO₂-Behandlung eine Veränderung hinsichtlich der Porosität eintritt. Bei gleich bleibendem Partikeldurchmesser vergrößert sich der Kontaktwinkel, was einer geringeren Benetzbarkeit entspricht, die spezifische Oberfläche wird stark reduziert und die wahre Dichte vergrößert sich.

Aufgrund der Dehydrophilisierung und der deutlichen Reduzierung der spezifischen Oberfläche ist es durchaus lohnenswert, die Untersuchungen auch in Verbindung mit einem Wirkstoff weiterzuführen (Abbildung V-1). Dabei wäre zunächst eine Behandlung des Hilfsstoffes Lactose mit überkritischem CO₂ in Richtung höherer Temperaturen erforderlich, da somit die temperaturabhängige Diffusion (D_T) erhöht wird. Das Ziel dieser Behandlung ist eine von Fremdstoffen gereinigte und geglättete Lactoseoberfläche.

Im darauf folgenden Schritt sollte eine überkritische Behandlung der schon vorbehandelten geglätteten Lactose zusammen mit dem einzusetzenden Wirkstoff durchgeführt werden. So kann bei konstant gehaltener Temperatur, jedoch bei einer Druckerhöhung im überkritischen Bereich, einer geringeren Diffusion in Abhängigkeit vom Druck ($D_P \ll D_T$), eine Belegung der Hilfsstoffoberfläche mit den im Vergleich sehr viel kleineren Wirkstoffpartikeln erzielt werden.

Dabei sollten zwei mögliche Varianten zum Aufbringen des Wirkstoffes untersucht werden, zum einen eine Porenbelegung mit Wirkstoffpartikeln allein durch Diffusionsvorgänge und zum anderen eine Oberflächenbelegung verursacht durch Druckerhöhung im überkritischen CO₂. Eine mögliche Identifizierung dieser

Oberflächenbelegung wäre durch einen UV-spektroskopischen Nachweis oder durch die Analyse mittels AFM (Atomic Force Microscopie) gegeben. Damit wäre eine reproduzierbare Ausbringung der Wirkstoffdosis erreicht und die Dosiergenauigkeit bei Pulverinhalatoren deutlich verbessert.

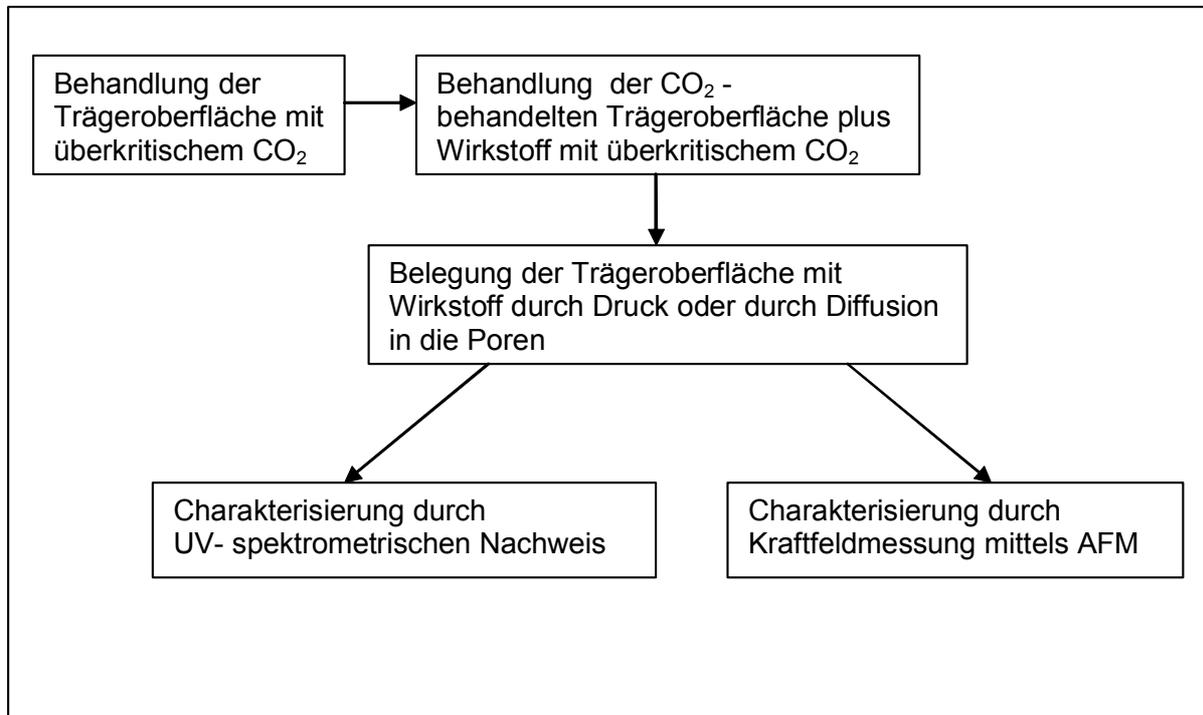


Abbildung V-1: Schematische Darstellung der CO₂-Behandlung von Trägerstoff belegt mit Wirkstoff

VI Anhang

VI.1 Verwendete Geräte

Gerät:	Kritisch-Punkt- Trockner (Critical Point Dryer)
Hersteller:	Microtech, East Grinstead, West Sussex, England
Typ:	CPDE 3100
Gerät:	Hochdruckanlage
Hersteller:	Sitec AG, Zürich, Schweiz
Max. Druck:	30 MPa
Max. Temperatur:	200 °C
Massenstrom CO ₂ :	30 kg/h
Gerät:	Digitaltensiometer
Hersteller:	Krüß, Hamburg, Deutschland
Typ:	K12
Software:	K121
Gerät:	Rasterelektronenmikroskop
Hersteller:	Hitachi, Tokyo, Japan
Beschleunigungsspannung:	15 kV
Gerät:	Waage
Hersteller:	Sartorius, Göttingen, Deutschland
Typ:	BL150S
Gerät:	Gasadsorptionsgerät
Hersteller:	Quantachrome GmbH, Odelzhausen
Typ:	Nova 2200 Nova 3000, Version 6.01
Gerät:	Röntgendiffraktometer
Hersteller:	Philips, Amsterdam, Niederlande
Typ:	Goniometer PW 3710, Nr. DY 1255

VI Anhang

Gerät:	Laserbeugungsspektrometer	
Hersteller:	Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland	
Typ:	Helos 12 KA/LA	
Linsen:	Brennweite	Messbereich [μm]
	100 mm	0,5-175
	200 mm	0,5-350
	1000 mm	0,5-1750
	2000 mm	0,5-3500

Datenerfassung/ Auswertung: Helos-Software 4.7.2 /Origin 6.0

Gerät:	Pyknometer
Hersteller:	Quantachrome GmbH, Odelzhausen, Deutschland
Typ:	Ultrapyknometer 1000

Gerät:	Kalorimeter DSC
Hersteller:	Perkin-Elmer, U.S. Instrument Division Norwalk, Ct 06859 USA
Typ:	DSC-2C, Pyris 1

VI.2 Substanzen

Handelsbezeichnung	Chargenbezeichnung	Material	Hersteller
SacheLac 80 [®]	L 9829 L 0130/M 200015 L 0136/M200166 (ICT)	Lactose- Monohydrat, gesiebt	Meggle GmbH, D-Wasserburg
InhaLac 70 [®]	L 0114/M 200015 L 0114/M 200166 (ICT)		
InhaLac 120 [®]	L 9941/M 464, L 9941/M 100669, L 0134/M 200015 L 0134/M 200166 (ICT)		
CapsuLac 60 [®]	L 0209/ M 200410 L 0209/ M 200411 (ICT)		
GranuLac 70 [®]	L 9838/ M 334 L 0137/M 200220 (ICT)	Lactose- Monohydrat, gemahlen	Meggle GmbH, D-Wasserburg
GranuLac 140 [®]	L 9951/ M 334 L 0207/M 200220 (ICT)		
GranuLac 200	L 9903		

Tabelle VI-1: Verwendete Substanzen, ICT = Fraunhofer Institut Chemische Technologie in Pfinztal

VI.3 Abbildungen

VI.3.1 DSC-Thermogramme

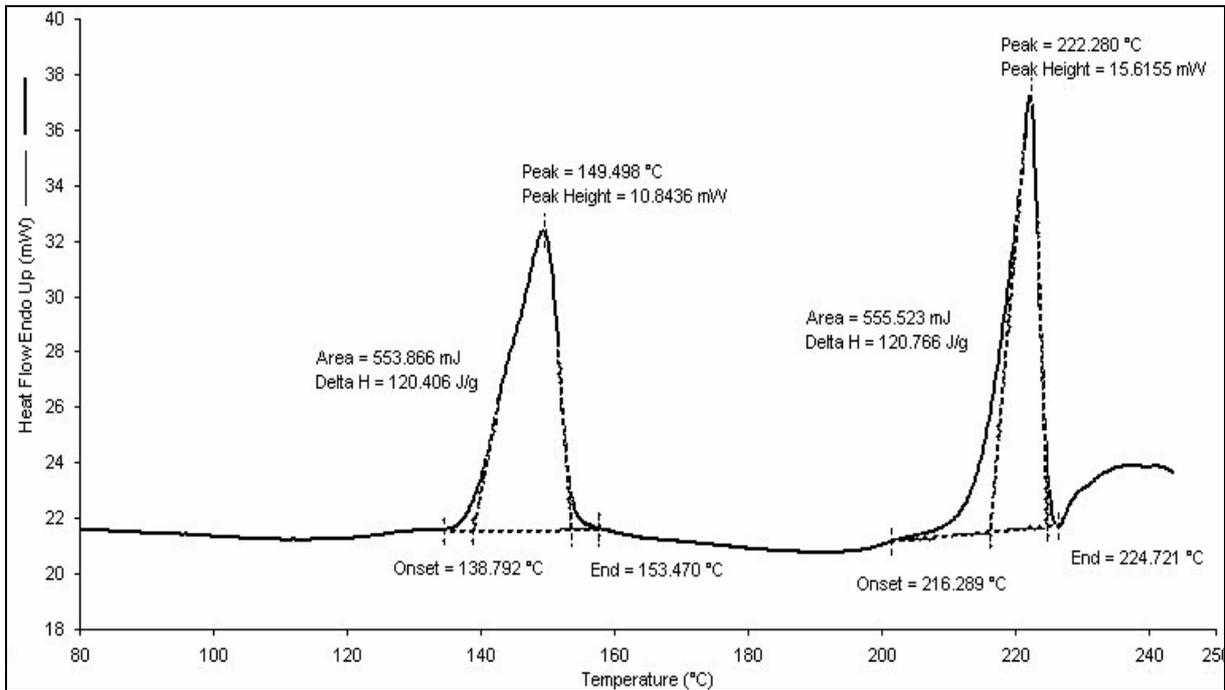


Abbildung VI-1: DSC-Thermogramm, CapsuLac 60, unbehandelt (Perkin-Elmer, Pyris1)

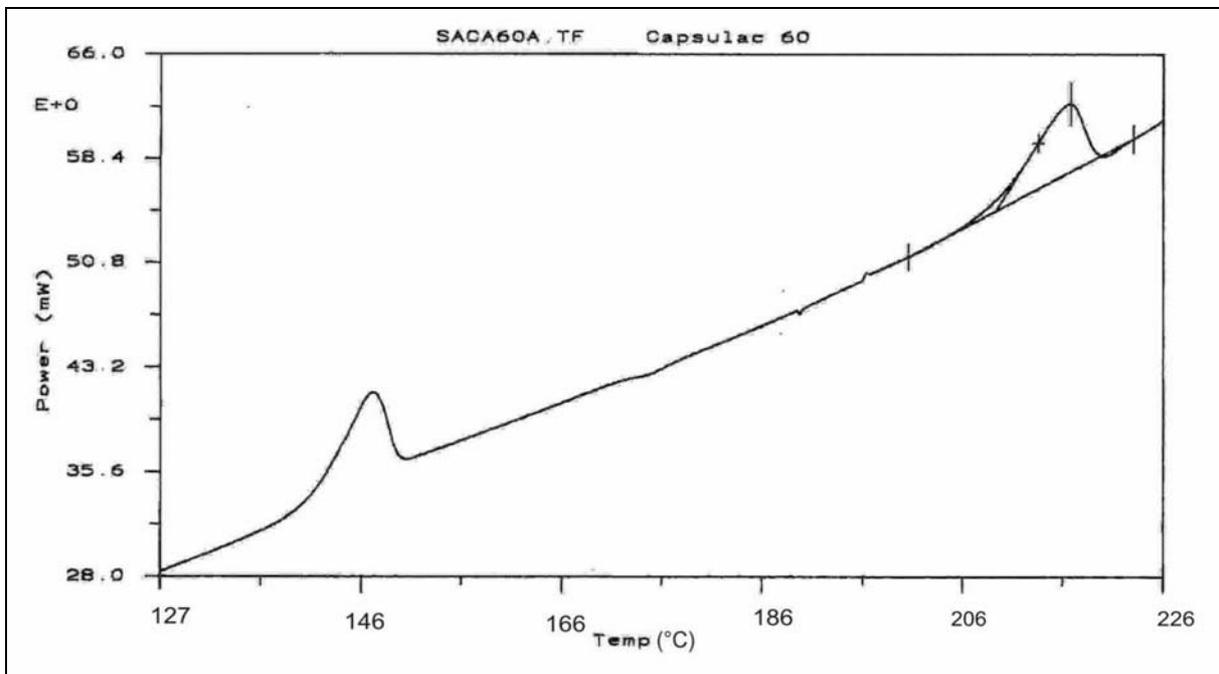


Abbildung VI-2: DSC-Thermogramm, CapsuLac 60, unbehandelt (Perkin-Elmer DSC-2C)

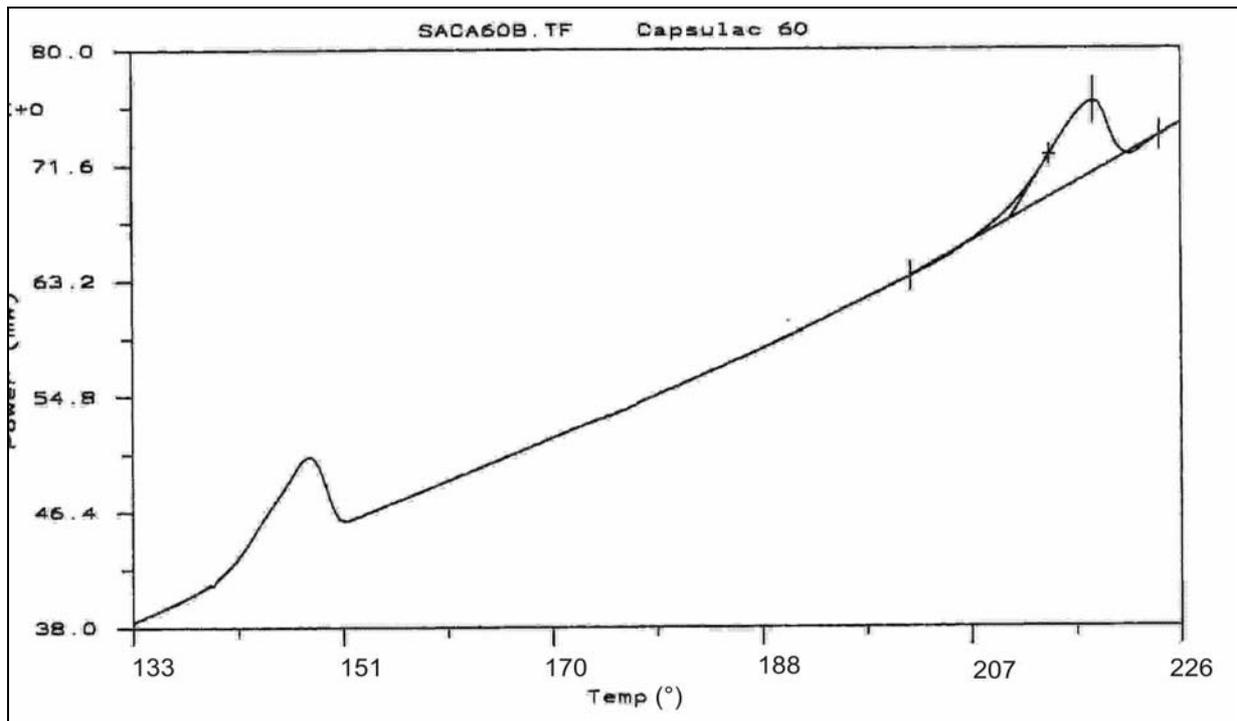


Abbildung VI-3: DSC-Thermogramm, CapsuLac 60, CO₂-behandelt (Perkin-Elmer DSC-2C)

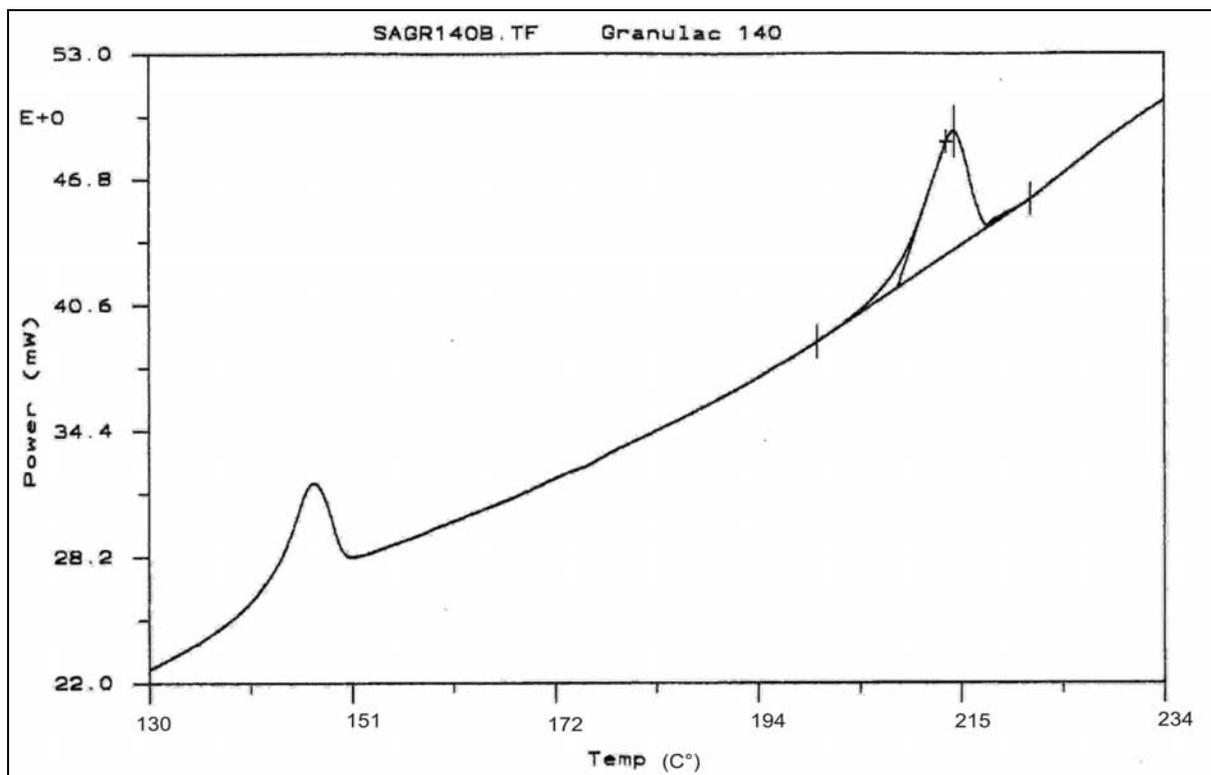


Abbildung VI-4: DSC-Thermogramm, GranuLac 140, unbehandelt (Perkin-Elmer DSC-2C)

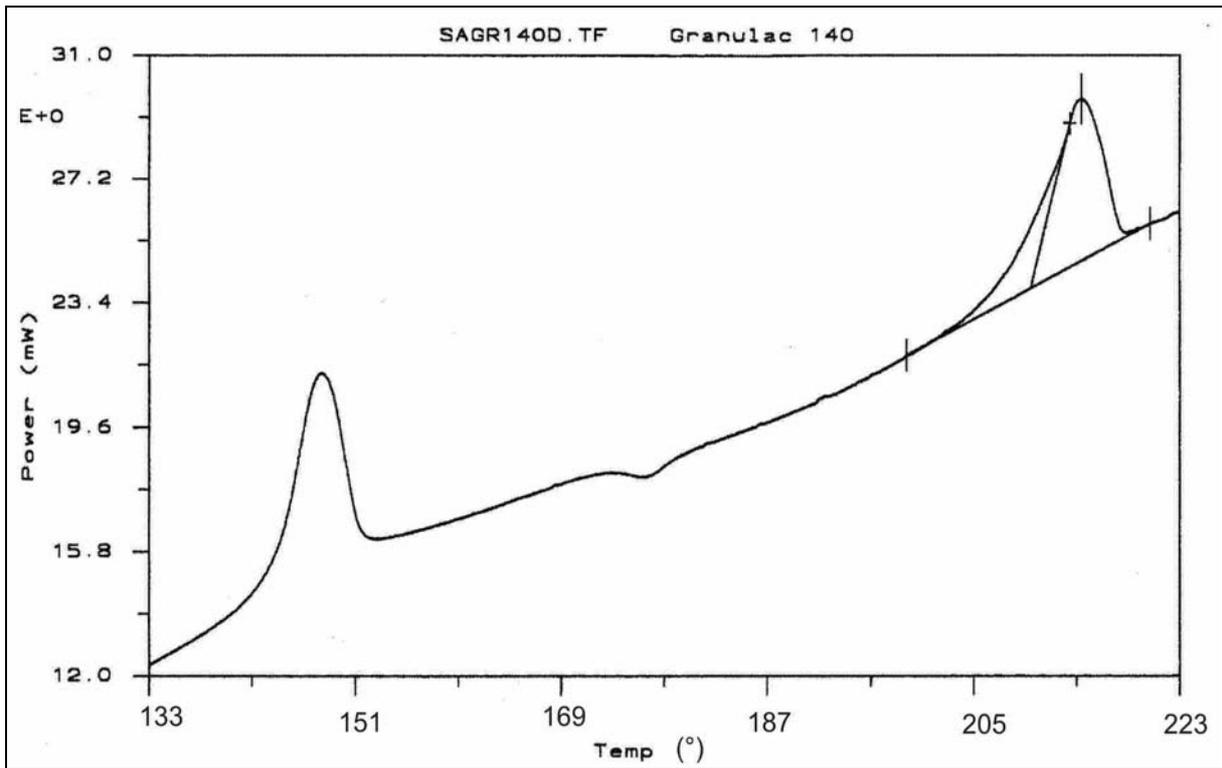


Abbildung VI-5: DSC-Thermogramm, GranuLac 140, CO₂-behandelt (Perkin-Elmer DSC-2C)

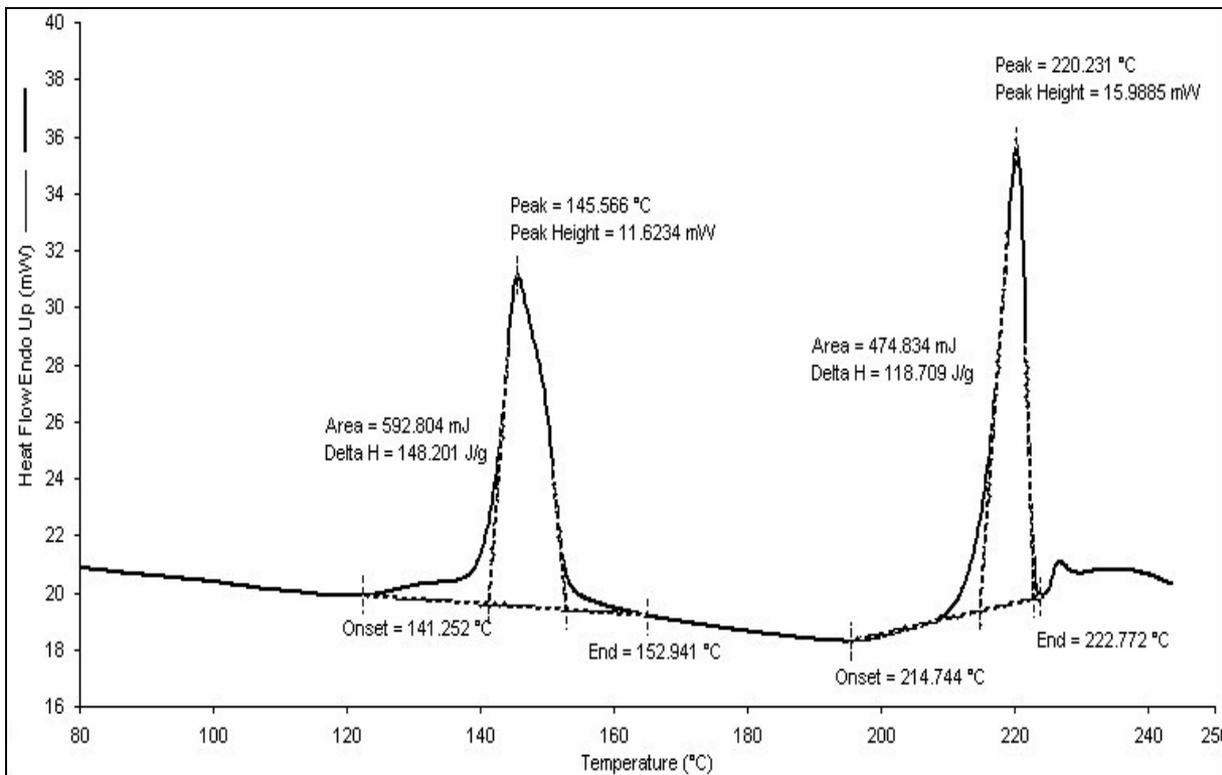


Abbildung VI-6: DSC-Thermogramm, GranuLac 140, CO₂-behandelt (Perkin-Elmer, Pyris1)

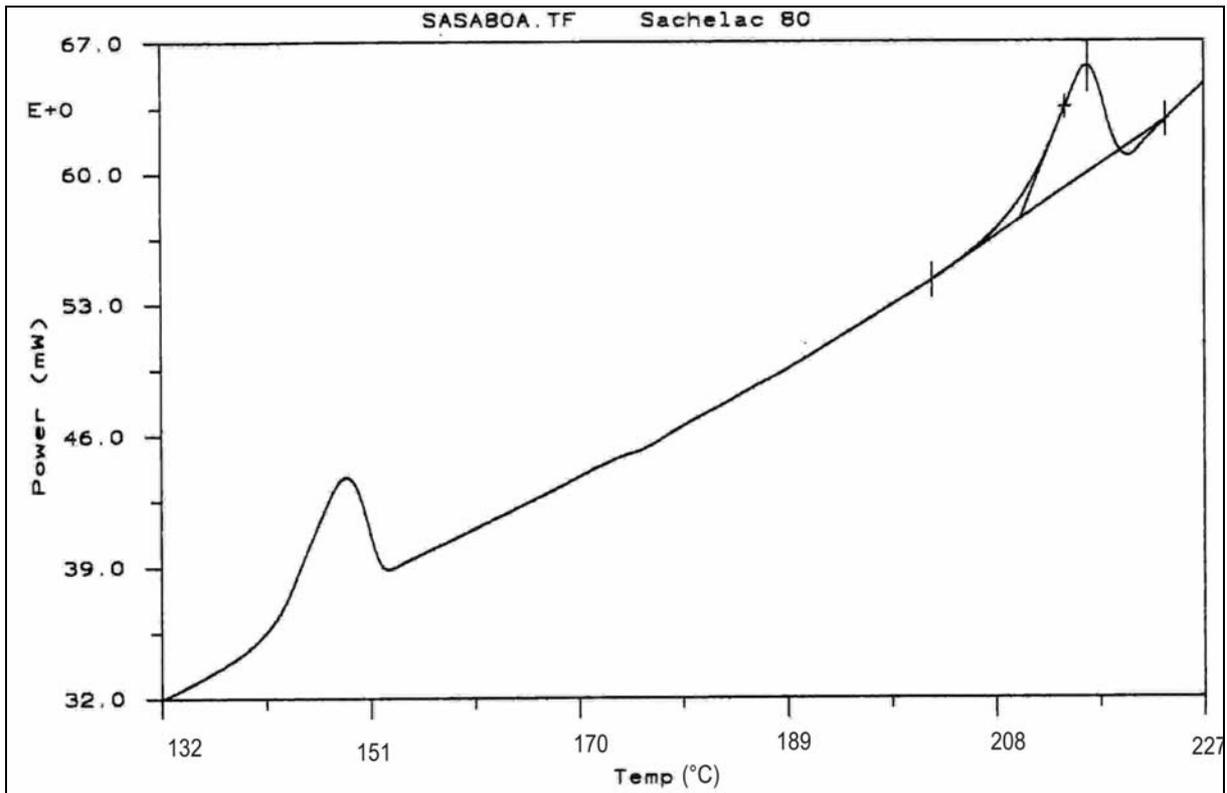


Abbildung VI-7: DSC-Thermogramm, SacheLac 80, unbehandelt (Perkin-Elmer, DSC-2C)

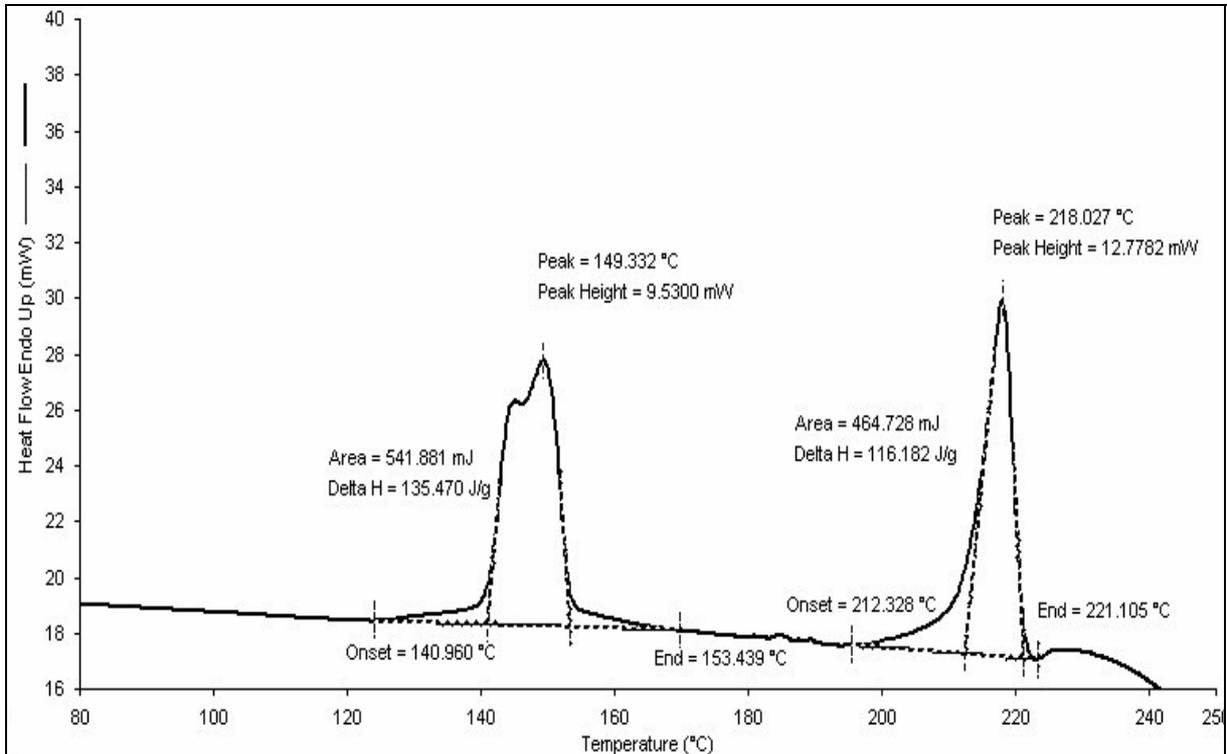


Abbildung VI-8: DSC-Thermogramm, SacheLac 80, CO₂-behandelt (Perkin-Elmer, Pyris1)

VI.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

A) CapsuLac 60

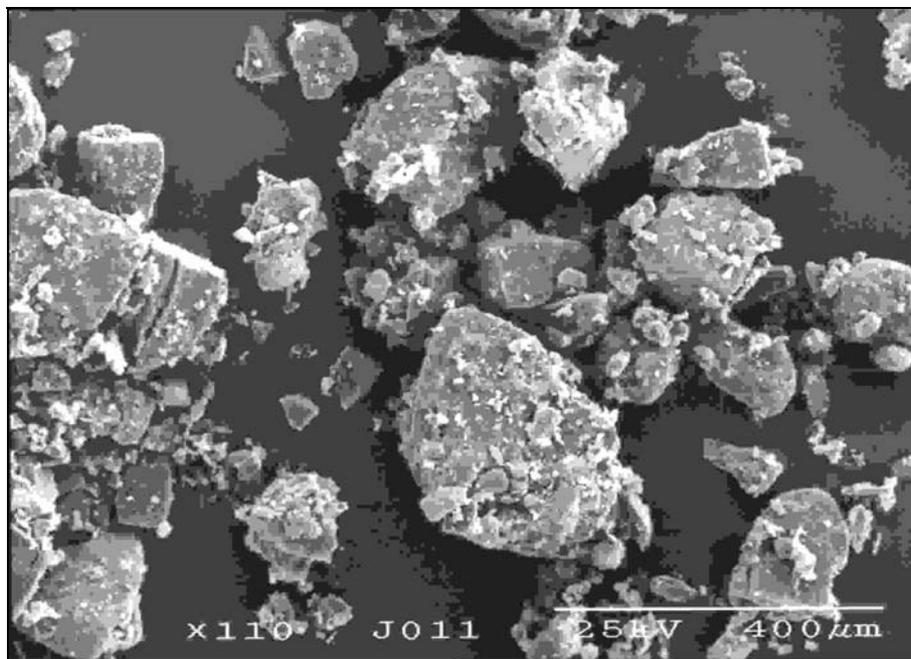


Abbildung VI-9: CapsuLac 60, unbehandelt, 100-fache Vergrößerung

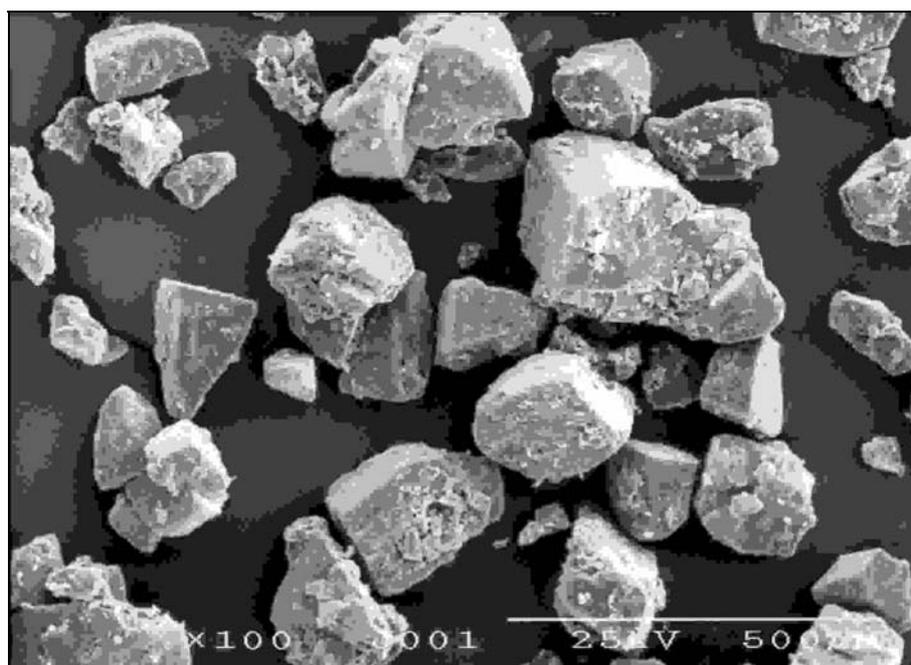


Abbildung VI-10: CapsuLac 60, CO₂-behandelt, 100-fache Vergrößerung

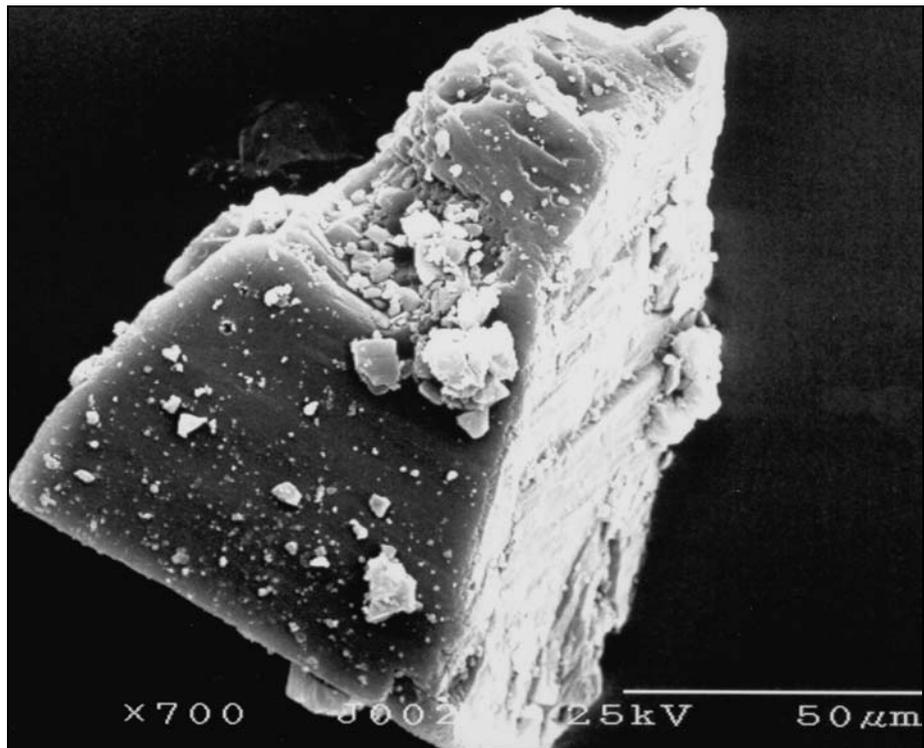


Abbildung VI-11: CapsuLac 60, unbehandelt, 700-fache Vergrößerung

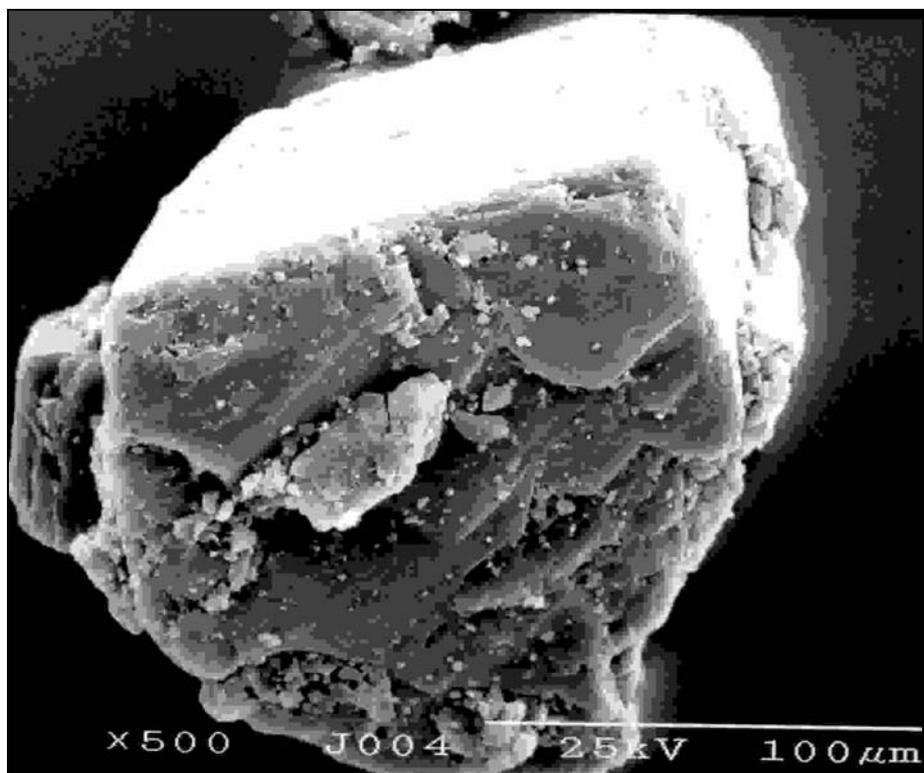


Abbildung VI-12: CapsuLac 60, CO₂-behandelt, 500-fache Vergrößerung

B) GranuLac 70

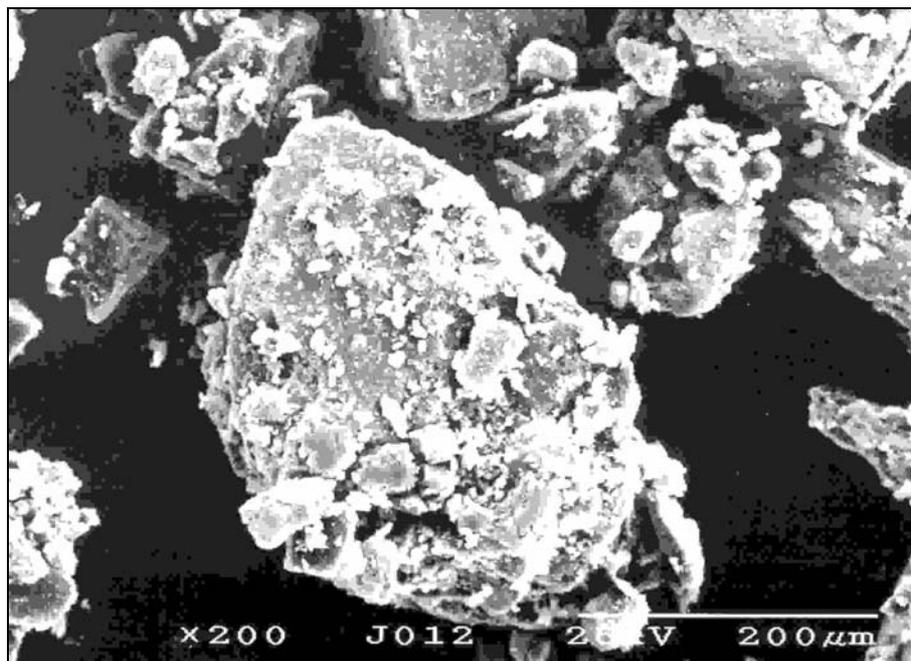


Abbildung VI-13: GranuLac 70, unbehandelt, 200-fache Vergrößerung

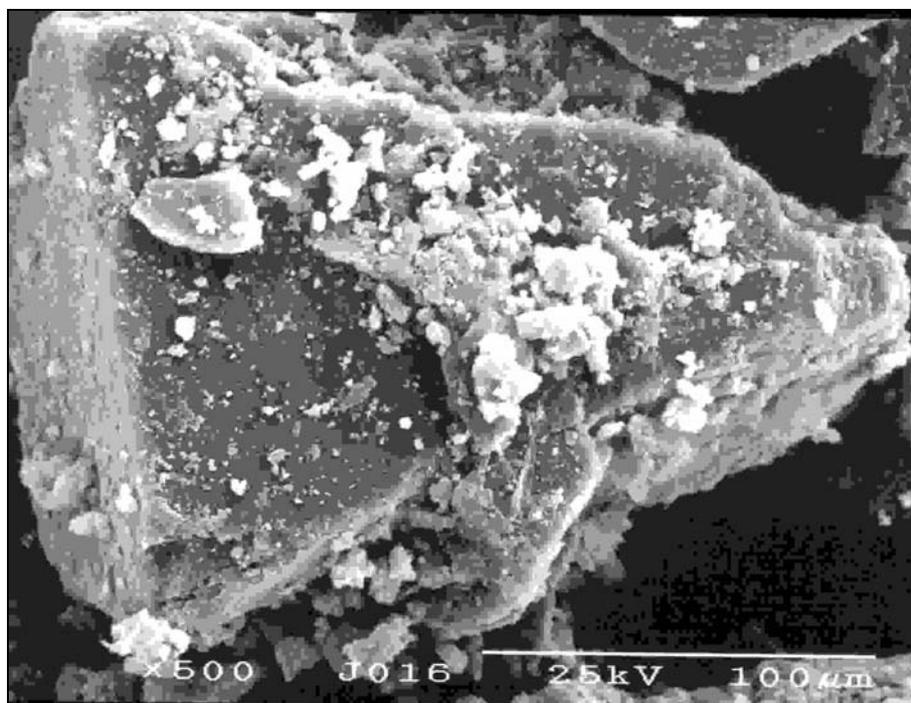


Abbildung VI-14: GranuLac 70, CO₂-behandlet, 500-fache Vergrößerung

C) GranuLac 140

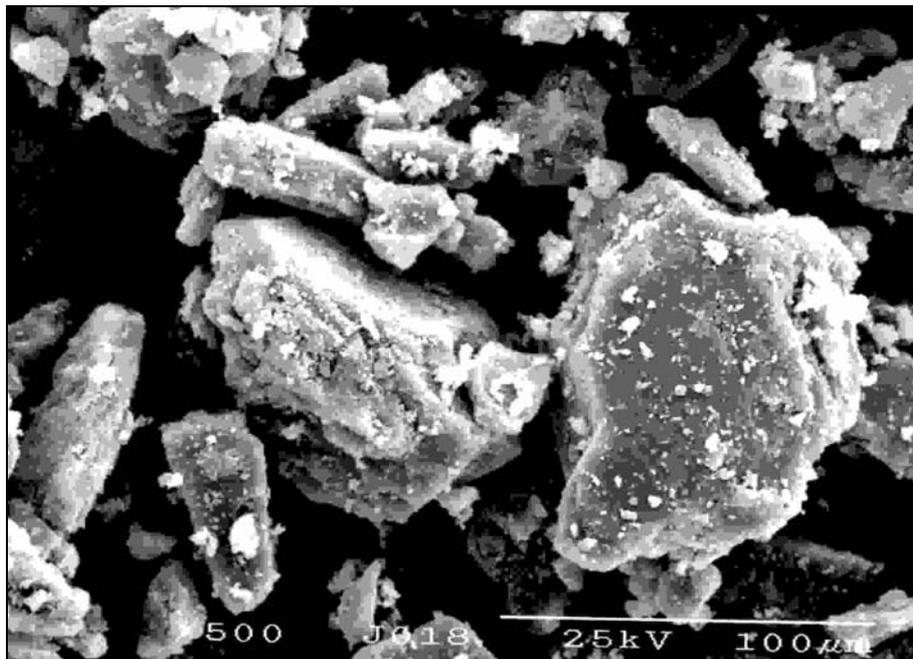


Abbildung VI-15: GranuLac 140, 500-fache Vergrößerung

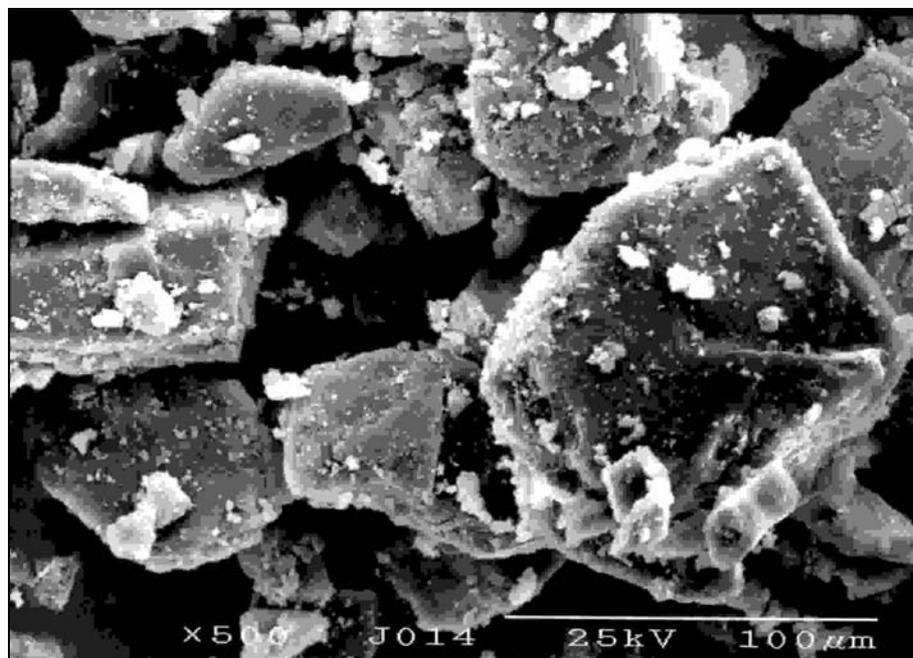


Abbildung VI-16: GranuLac 140, CO₂-behandelt, 500-fache Vergrößerung

VI.3.3 Röntgendiffraktogramme

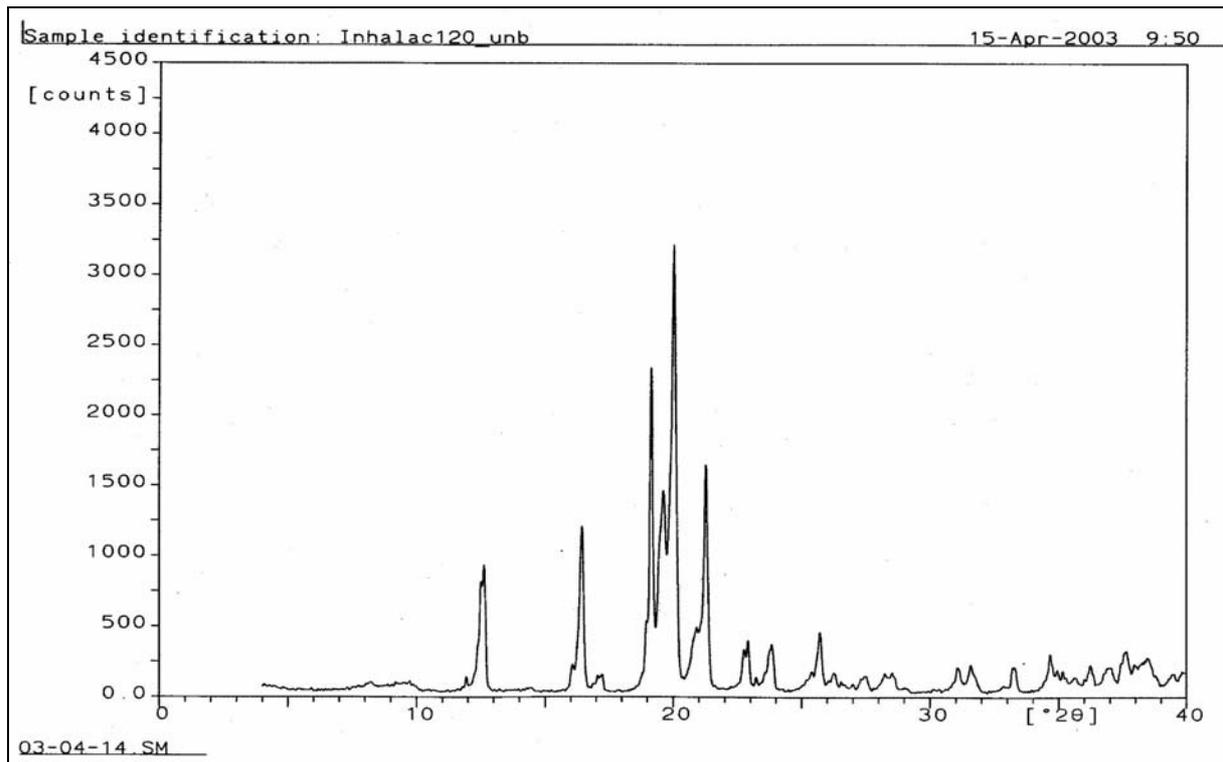


Abbildung VI-17: Röntgendiffraktogramm, InhaLac 120, unbehandelt (Ausgangsmaterial)

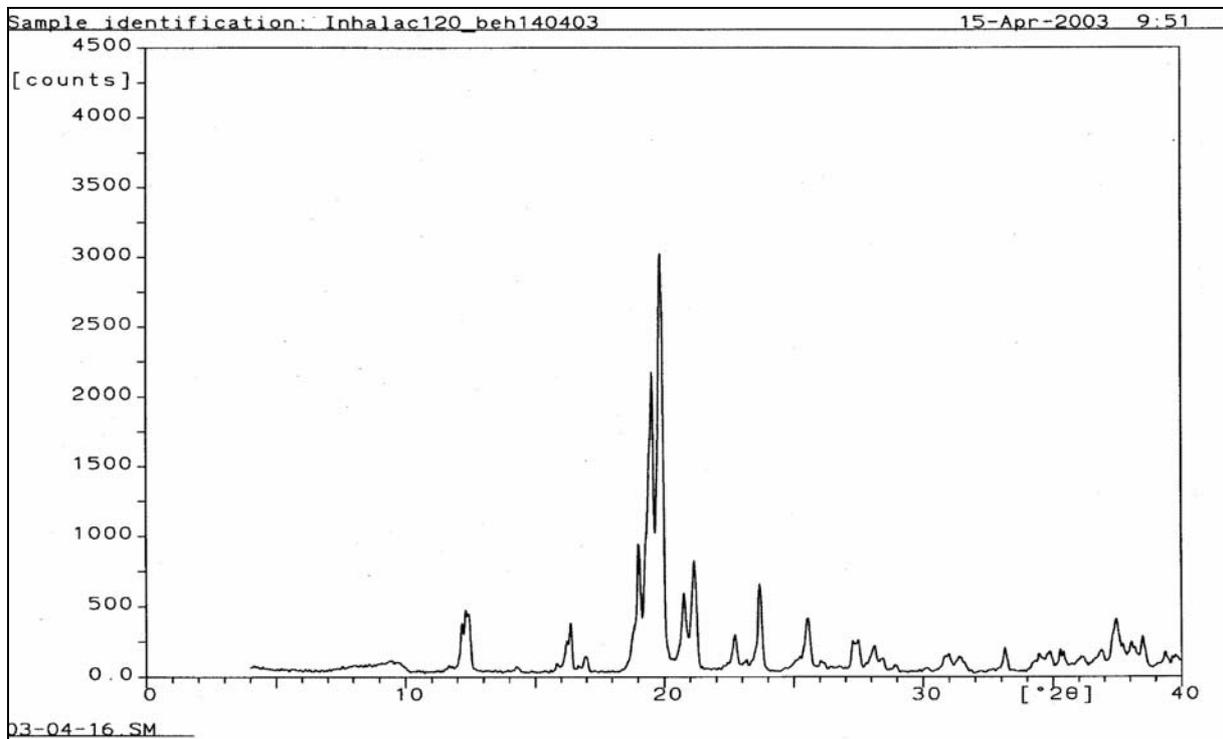


Abbildung VI-18: Röntgendiffraktogramm, InhaLac 120, CO₂-behandelt (direkt vermessen)

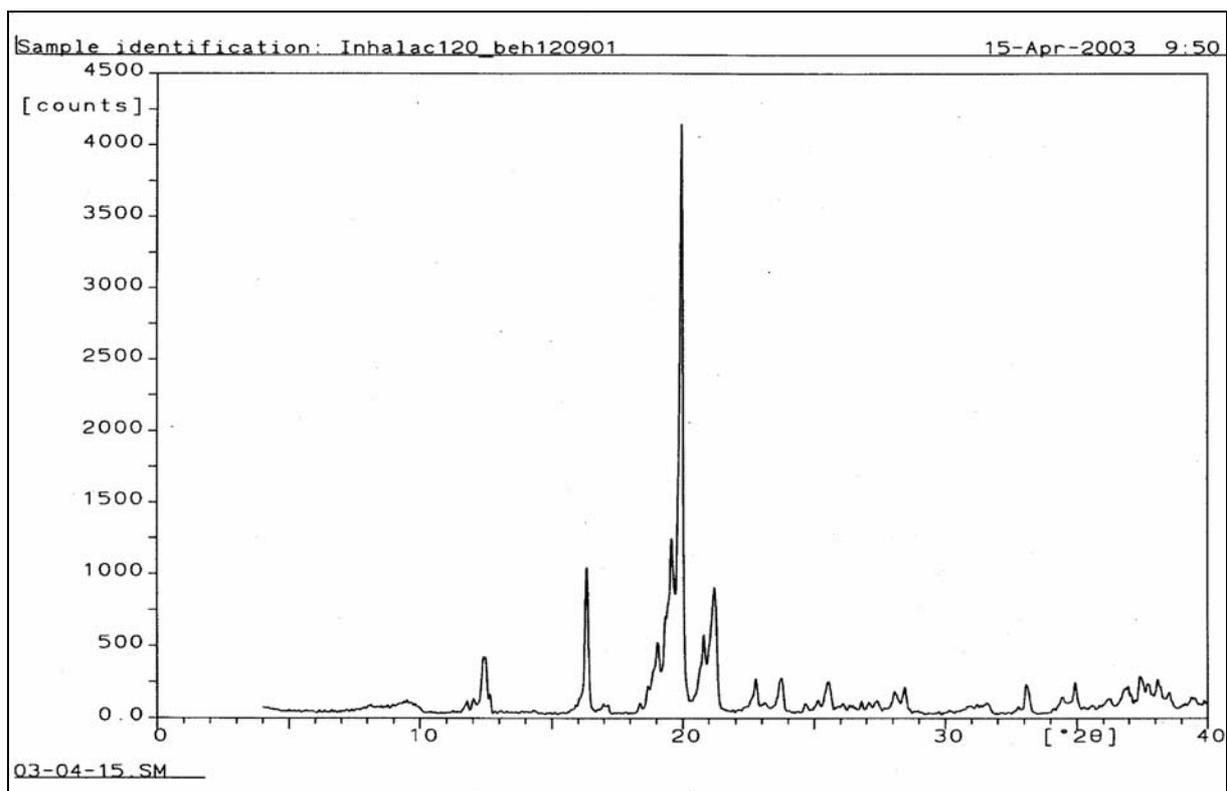


Abbildung VI-19: Röntgendiffraktogramm, InhaLac 120, CO₂-behandelt (nach Lagerung)

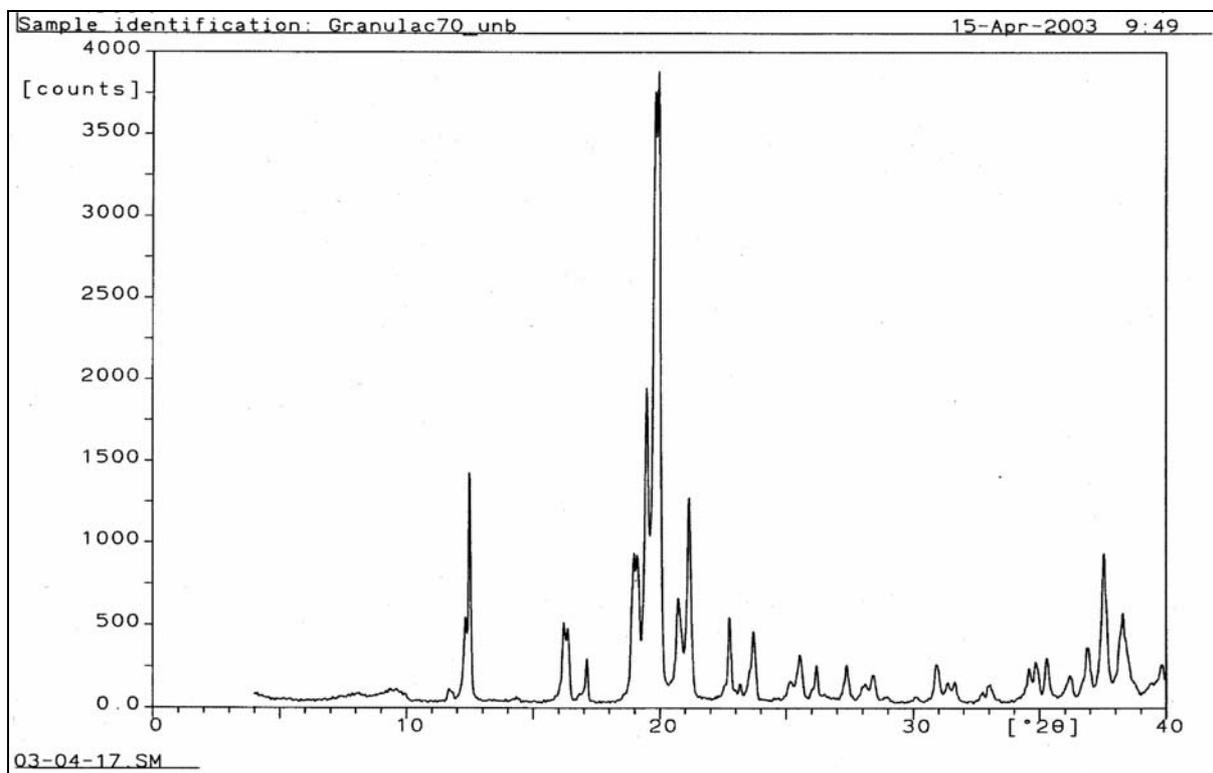


Abbildung VI-20: Röntgendiffraktogramm, GranuLac 70, unbehandelt (Ausgangsmaterial)

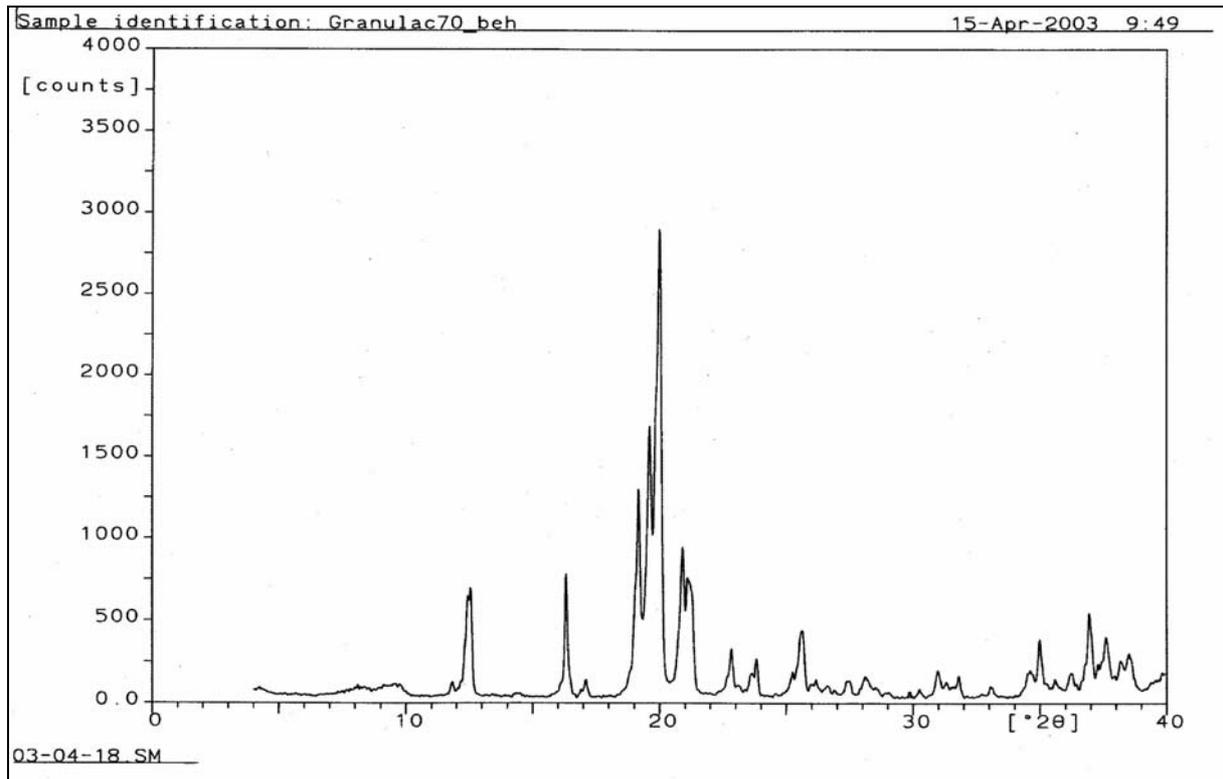


Abbildung VI-21: Röntgendiffraktogramm, GranuLac 70, CO₂-behandelt (nach Lagerung)

VI.3.4 Kontaktwinkelmessungen**VI.3.4.1 Tabellarische Übersicht über die Kontaktwinkelmessungen**

Versuchsbedingungen bei der CO₂-Behandlung im Kritisch-Punkt-Trockner:

D = CO₂-Durchflutungszeit im unterkritischen Bereich [min], Ü = Verweilzeit im überkritischen Bereich [min]

SacheLac 80 (unbehandelt), Ch. B. : L 9829

Interne Ch. B.:	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
Slac3	42,3	42,24	0,72	1,70
	42,6			
	41,4			
	43,2			
	41,7			
Slac30	36,4	39,46	2,38	6,03
	37,4			
	41,6			
	40,8			
	41,1			

SacheLac 80 (CO₂-behandelt): Ch. B.: L 9829

Interne Ch. B.:	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
Slac4 (D=30, Ü=30)	57,8	55,20	2,35	4,25
	57,5			
	52,6			
	53,5			
	54,6			

VI Anhang

Slac40 (Slac4: 6 Monate Lagerzeit)	42,2	46,20	3,21	6,95
	48,2			
	50,3			
	44,1			
	46,2			
Slac5 (D = 30, Ü = 30)	50,1	47,32	1,84	3,89
	46,2			
	47,5			
	47,6			
	45,2			
Slac6 (D = 60, Ü = 60)	56,5	58,86	2,60	4,41
	56,8			
	63,0			
	58,9			
	59,1			
Slac7 (D = 90, Ü = 60)	41,8	42,8	2,32	5,52
	40,4			
	43,8			
	45,0			
	39,4			
Slac8 (D = 30, Ü = 60)	47,4	45,94	2,53	5,50
	47,6			
	43,0			
	48,3			
	43,4			

VI Anhang

Slac9 (D = 60, Ü = 90)	47,5	48,12	1,00	2,07
	48,0			
	47,1			
	49,7			
	48,3			
Slac10 (D = 120, Ü = 30)	39,4	37,46	2,80	7,48
	34,0			
	37,5			
	35,5			
	40,9			
Slac11 (D = 30, Ü = 60)	40,3	40,34	1,97	4,88
	37,7			
	39,4			
	41,4			
	42,9			
Slac12 (D = 30, Ü = 60)	43,8	39,40	2,92	7,42
	39,7			
	37,5			
	36,1			
	39,9			
Slac13 (D = 120, Ü = 60)	41,3	43,58	3,42	7,84
	46,5			
	39,4			
	43,2			
	47,5			

InhaLac 120 (unbehandelt), Ch. B.: L 9941/M 464

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
IL120	16,5	17,92	1,73	9,65
	17,7			
	20,9			
	17,0			
	17,5			
IL121	21,5	20,92	1,83	8,75
	19,2			
	21,3			
	19,1			
	23,5			

InhaLac 120 (CO₂-behandelt), Ch. B.: L 9941/M 464

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
IIB120 (D = 30, Ü = 30)	30,9	29,98	1,96	6,53
	28,1			
	32,9			
	28,5			
	29,5			
ILB12 (D = 60, Ü = 60)	37,2	36,22	2,60	7,19
	35,7			
	40,2			
	34,3			
	33,7			

InhaLac 70 (unbehandelt), Ch. B.: L 0114/M 200015

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
II70	59,8	63,18	3,01	4,77
	63,3			
	63,5			
	67,1			
	62,5			
II71	62,1	64,00	2,03	3,18
	65,7			
	62,1			
	66,5			
	63,6			

InhaLac 70 (CO₂-behandelt), Ch. B.: L 0114/M 200015

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
IIB70 (D = 60, Ü = 60)	59,1	62,6	2,46	3,93
	61,4			
	63,0			
	64,0			
	65,5			
IIB71 (D = 60, Ü = 60)	68,3	66,72	1,34	2,01
	65,3			
	65,5			
	67,8			
	66,7			

CapsuLac 60 (unbehandelt), L 0209/M 200014

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
Clac1	70,7	71,18	0,62	0,87
	70,6			
	71,0			
	72,1			
	71,5			
Clac2	72,2	72,72	1,51	2,08
	74,6			
	73,2			
	70,5			
	73,1			

CapsuLac 60 (CO₂-behandelt), L 0209/M 200014

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
Clac3 (D = 60, Ü = 60)	76,0	74,54	1,21	1,63
	73,7			
	74,2			
	73,2			
	75,6			
Clac4 (D = 60, Ü = 60)	75,2	74,62	1,28	1,72
	73,4			
	76,2			
	75,1			
	73,2			

GranuLac 70 (unbehandelt), L 9839/M 334

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
GL71	67,0	69,38	2,41	3,47
	71,4			
	70,0			
	66,7			
	71,8			
GL70	70,1	70,3	1,51	2,15
	69,4			
	72,1			
	68,4			
	71,5			

GranuLac 70 (CO₂-behandelt), L 9839/M 334

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
GL72 (D = 60, Ü = 60)	72,8	70,4	1,80	2,55
	69,1			
	70,8			
	68,2			
	71,1			
GL73 (D = 60, Ü = 60)	68,5	69,9	1,27	1,82
	71,5			
	70,2			
	72,2			
	69,4			

GranuLac 140 (unbehandelt), Ch. B.: L 9951/M 334

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
Glac141	78,7	78,22	1,23	1,57
	80,1			
	77,4			
	77,0			
	77,9			
GI 142	76,2	78,24	1,55	1,99
	77,3			
	80,2			
	79,1			
	78,4			

GranuLac 70 (CO₂-behandelt), Ch. B.: L 9951/M 334

Interne Ch. B.	Kontaktwinkel [°] ggü. Wasser, n=5	Mittelwert [°]	SD [°]	RSD [%]
GL143 (D = 60, Ü = 60)	80,2	81,16	0,98	1,21
	81,5			
	80,7			
	80,7			
	82,7			
GL144 (D = 60, Ü = 60)	83,2	81,82	1,26	1,54
	80,4			
	82,2			
	80,6			
	82,7			

VI.3.4.2 Trockene und feuchte Lactose

Lactose vom gemahlenden Typ: GranuLac 200, Ch. B.: L9903

n-Hexanaufnahme von trockener Lactose

Interne Ch. B.	TL3_n1	TL3_n2	TL3_n3
Materialkonstante [cm ⁵]	0,0024976	0,0023500	0,0025069
Kap. Steiggeschwindigkeit [g ² /s]	0,061461	0,057829	0,061691

n-Hexanaufnahme von feuchter Lactose

Interne Ch. B.	FL3_n1	FL3_n2	FL3_n3
Materialkonstante [cm ⁵]	0,0017774	0,0018839	0,0018060
Kap. Steiggeschwindigkeit [g ² /s]	0,043739	0,046360	0,044444

Wasseraufnahme von trockener Lactose

Interne Ch. B.	TL3_w1	TL3_w2	TL3_w3	TL3_w4	TL3_w5
Kontaktwinkel [°]	76,0	78,1	77,5	77,7	75,6
Kap. Steiggeschwindigkeit [g ² /s]	0,042598	0,036263	0,038043	0,037376	0,043809

Wasseraufnahme von feuchter Lactose

Interne Ch. B.	FL3_w1	FL3_w2	FL3_w3	FL3_w4	FL3_w5
Kontaktwinkel [°]	66,1	66,9	68,8	67,0	62,1
Kap. Steiggeschwindigkeit [g ² /s]	0,052946	0,051277	0,047281	0,050989	0,061178

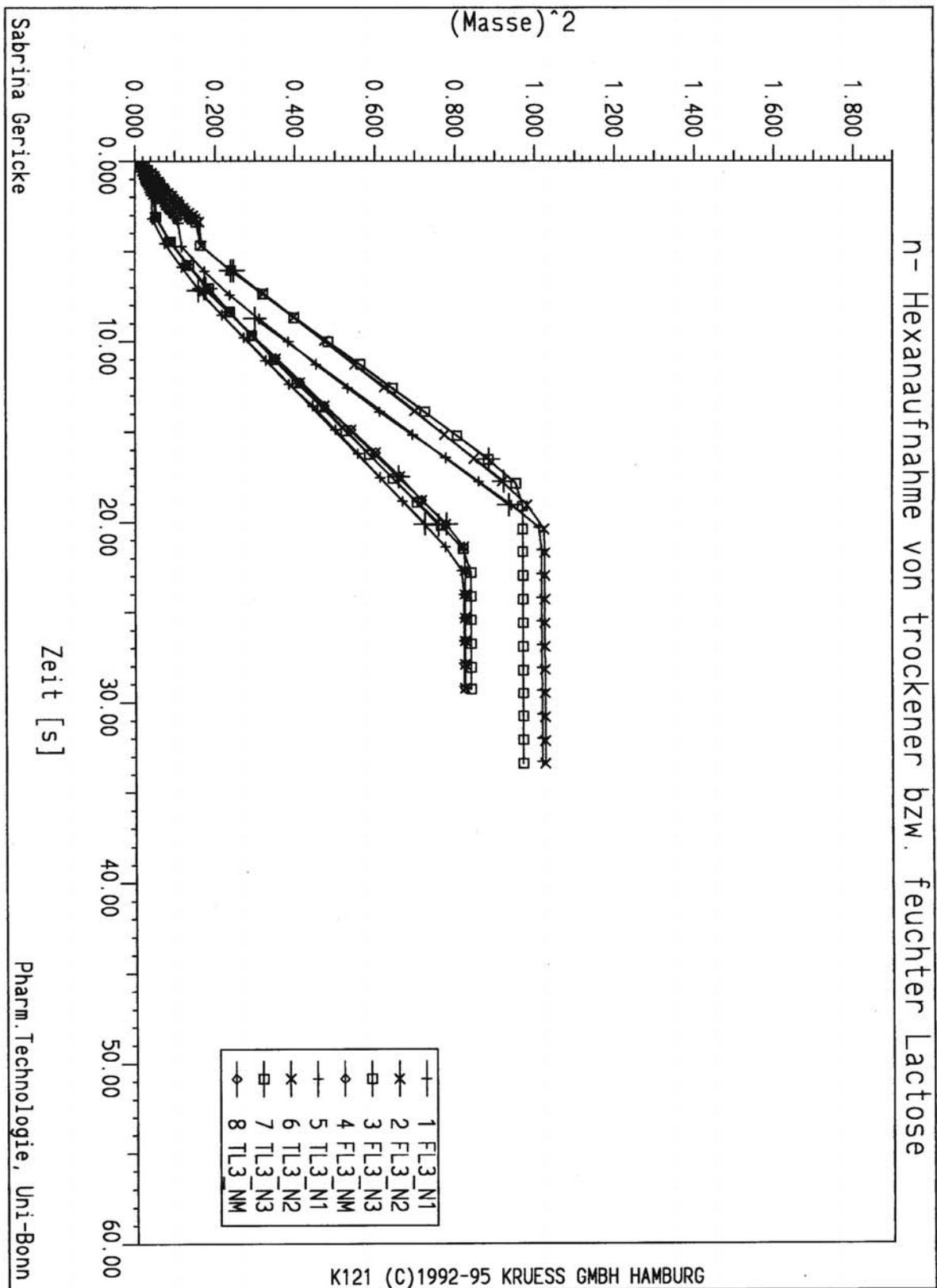


Abbildung VI-22: n-Hexanaufnahmekurven von trockener und feuchter Lactose am Beispiel von GranuLac 200

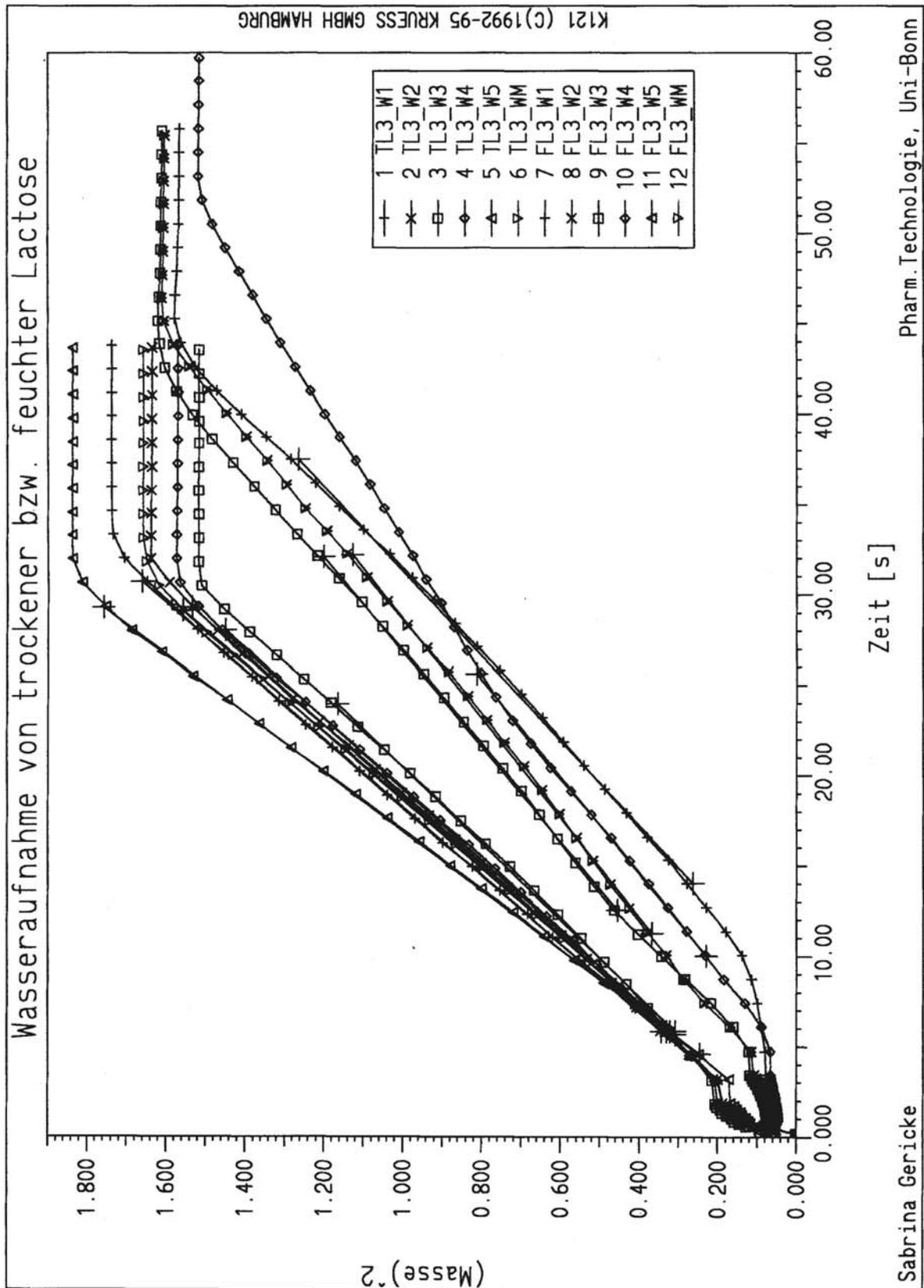


Abbildung VI-23: Wasseraufnahmekurven von trockener und feuchter Lactose am Beispiel von GranuLac 200

VI.3.5 Messergebnisse bei definiertem Druckprofil (I)**Verwendete Lactosen**

Gesiebter Typ	Ch. B.	Gemahlener Typ	Ch. B.
CapsuLac 60	L 0209/M 200410	GranuLac 70	L 0137/M 200220
InhaLac 120	L 0134/M 200166	GranuLac 140	L 0207/M 200220
InhaLac 70	L 0114/M 200166		
SacheLac 80	L0136/M 200166		

A) Kontaktwinkelbestimmung

Zustand	CapsuLac 60 [°]	GranuLac 70 [°]	InhaLac 120 [°]	InhaLac 70 [°]	SacheLac 80 [°]
Unbehandelt	66,7	54,6	60,1	55,8	61,1
	63,2	56,6	61,6	62,5	59,5
	60,9	56,5	60,4	60,5	58,9
	62,4			63,3	
Mittelwert	62,1	55,9	60,9	60,5	59,8
40 bar	68,3	73,5	39,8	59,4	65,9
	70,1	72,5	40,9	60,2	67,0
	70,7	72,9	39,6	58,8	63,1
Mittelwert	69,7	73,0	40,4	59,4	65,3
72 bar	58,6	74,6	69,1	66,9	65,0
	61,0	73,2	71,4	66,0	66,4
	60,4	73,2	69,7	65,7	64,3
			73,2		64,8
Mittelwert	60,0	73,7	70,9	66,2	65,1
170 bar	61,4	82,5	55,6	64,4	69,0
	70,0	80,8	57,9	65,9	65,5
	58,8	79,8		65,6	65,9
Mittelwert	61,4	81,0	56,8	65,3	66,8

Tabelle VI-2: Übersicht über die Kontaktwinkelbestimmung bei eingestelltem Druckprofil

B) Bestimmung der BET-Oberfläche

Zustand	CapsuLac60 [m ² /g]	GranuLac70 [m ² /g]	InhaLac120 [m ² /g]	InhaLac70 [m ² /g]	SacheLac80 [m ² /g]
Unbehandelt	0,170	0,220	0,380	0,321	0,255
	0,210	0,246	0,345	0,393	0,321
	0,175	0,254	0,340	0,306	0,159
Mittelwert	0,185	0,240	0,355	0,340	0,245
40 bar	0,348	0,285	0,184	0,152	0,152
	0,405	0,317	0,165	0,136	0,132
	0,417	0,313	0,179	0,144	0,145
Mittelwert	0,039	0,305	0,176	0,144	0,143
72 bar	0,231	0,110	0,162	0,102	0,132
	0,204	0,077	0,152	0,090	0,117
	0,198	0,059	0,145	0,099	0,126
Mittelwert	0,211	0,082	0,153	0,097	0,125
170 bar	0,265	0,410	0,121	0,172	0,118
	0,280	0,384	0,132	0,185	0,101
	0,274	0,388	0,098	0,141	0,096
Mittelwert	0,273	0,394	0,117	0,166	0,105

Tabelle VI-3: Übersicht über die Bestimmung der BET-Oberflächen bei eingestelltem Druckprofil

C) Bestimmung der wahren Dichte

Zustand	Cap60 [g/cm ³]	Gran140 [g/cm ³]	Gran70 [g/cm ³]	Inh120 [g/cm ³]	Inh70 [g/cm ³]	Sac80 [g/cm ³]
Unbehandelt	1,4818	1,4723	1,4904	1,4577	1,4680	1,5345
	1,4356	1,4944	1,4965	1,4688	1,4272	1,4377
	1,4521	1,4688	1,4573	1,4788	1,4990	1,4457
Mittelwert	1,4565	1,4785	1,4814	1,4684	1,4647	1,4726
40 bar	1,4507	1,5668	1,4858	1,4928	1,4909	1,5300
	1,4908	1,5672	1,4768	1,4607	1,4989	1,4952
	1,4457	1,5070	1,5163	1,4719	1,5092	1,5021
Mittelwert	1,4624	1,5470	1,4930	1,4751	1,4997	1,5091
72 bar	1,5208	1,3936	1,6119	1,4670	1,5530	1,3299
	1,5904	1,5555	1,4858	1,4685	1,5328	1,4490
	1,5802	1,4745	1,5249	1,4818	1,4514	1,4587
Mittelwert	1,5638	1,4745	1,5409	1,4724	1,5124	1,4125
170 bar	1,4765	1,7306	1,4455	1,4843	1,5178	1,6078
	1,4891	1,5948	1,5180	1,4822	1,4886	1,4667
	1,4871	1,4794	1,5038	1,4329	1,4634	1,5401
Mittelwert	1,4842	1,6016	1,4891	1,4665	1,4899	1,5382

Tabelle VI-4: Übersicht über die Dichtebestimmung bei definiertem Druckprofil

VI.3.6 BET-Messungen bei definiertem Druckprofil (II)

Verwendete gesiebte Lactosen:

Handelsbezeichnung	Ch. B.	Hersteller
CapsuLac 60	L 0209/M 200411	Meggler
InhaLac 120	L 0136/M 200166	
SacheLac 80	L0134/M 200166	

Zustand	CapsuLac60 Ch. B.: L 0209, M 200411 [m ² /g]	InhaLac120 Ch. B.: L 0136, M 200166 [m ² /g]	SacheLac80 Ch. B.: L 0134, M 200166 [m ² /g]
Unbehandelt	0,451	0,325	0,451
	0,411	0,335	0,411
	0,481	0,305	0,448
Mittelwert	0,448	0,322	0,302
40 bar	0,119	0,157	0,039
	0,111	0,115	0,056
	0,163	0,124	0,054
Mittelwert	0,131	0,132	0,050
72 bar	0,156	0,108	0,164
	0,132	0,205	0,129
	0,154	0,196	0,126
Mittelwert	0,147	0,170	0,140
170 bar	0,223	0,185	0,070
	0,226	0,165	0,188
	0,153	0,112	0,161
Mittelwert	0,201	0,154	0,140

Tabelle VI-5: Übersicht über die Bestimmung der BET-Oberflächen bei definiertem Druckprofil

VII Literaturverzeichnis

Bauer, K.H., Frömming, K.H., Führer, C., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1999

Buckton, G., Newton, J. M., Assessment of the wettability and surface energy of pharmaceutical powder, *Int. J. Pharm.* 47, 121-128 (1986)

Buckton, G., Assessment of wettability of pharmaceutical powders in Contact Angle, *Wettability and Adhesion*, 437-451 (Ed. K. L. Mittal, VSP 1993)

Cocconi, D., Penotti, C., Bettini, R., Colombo, P., Marriott, C., Smoothed lactose in inhalation ordered mixtures, *Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV*, Florence, 1003-1004 (8/11 April 2002)

DIN 51005, Thermische Analyse (TA), Begriffe, Entwurf (1999)

DIN 66131, Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Gasadsorption nach Brunauer Emmett und Teller (BET), (1993)

Donsi, G., Reverchon, E., Micronization by Means of Supercritical Fluids: Possibility of Applications to Pharmaceutical Field, *Pharm. Acta Helv.* 66 Nr. 5-6 (1991)

Egermann, H., Mischen von Feststoffen. In *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, Band 2: Methoden, Berlin: Springer Verlag (1991)

Eilbracht, M., Instrumentierung von Rundlauftablettenpressen: Untersuchung der Relevanz für Entwicklung- und Produktionsprozesse, *Dissertation Bonn* 2001

Fiedler, H.P., *Lexikon der Hilfsstoffe*. 4. Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf 1996

Gericke, S., Wolf, M., Steffens, K.-J., Influence on Particle Wettability after Treatment with supercritical Carbon Dioxide, *4th World Meeting APV/APGI*, Florence, April (2002)

Gericke, S., Wolf, M., Steffens, K.-J., Einfluss auf die Benetzbarkeit von Pulvern nach Behandlung mit überkritischem Carbondioxid, *Pharmind Editio Cantor Verlag, Pharm. Ind.* 64, Nr.12, 1293-1296 (2002)

Gericke, S., Wolf, M., Kröber, H., Teipel, U., Steffens K.-J., Kontaktwinkel und spezifische Oberfläche von α -Lactose-Monohydrat nach Behandlung mit überkritischem Kohlendioxid, *Pharm. Ind. Nr. 6*, 619-623 (2003)

Hubert, P., Vitzthum, Otto, G.; Fluidextraktion von Hopfen, Gewürzen und Tabak mit überkritischen Gasen, *Angew. Chem.* 90, 756-762 (1978)

Hunnus, *Pharmazeutisches Wörterbuch*. 7.Aufl., Walter de Gruyter, Berlin-New York 1993

Kibbe, A. H., Lactose. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rd Ed., American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press (2000)

Kröber H., Teipel U., Krause H., Herstellung von Partikeln im Submikrobereich durch Expansion überkritischer Fluide, Chemie Ingenieur Technik **72**, 70-73 (2000)

List, P. H., Müller, B. W., Nürnberg, E., Arzneiformenlehre. 3. Auflage, Wiss. Verl. Ges., Stuttgart 1985

Martin, Swarbrick, Cammarata, Physikalische Pharmazie 3.Auflage, Hsg. Herbert Stricker, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart 1987

Milchindustrie-Verband-Pharmalactose, Pharm.Ind.**56**, Nr.9, Editio Cantor Verlag (1994)

Müller, R. H., Hildebrand, G. E., Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen. 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1997

Niehaus, M., Teipel, U., Bunte, G., Krause, H., Weisweiler W., Suitability of Modified Supercritical Carbon Dioxide as a Solvent of Polar Substances. Proc. 1st European Congress on Chemical Engineering (Vol.4), Florence, 3033-3038 (1996)

Nürnberg, E., Surmann, P., Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 2: Methoden, Berlin Springer Verlag (1991)

Perkin Elmer instruments, Einführung in die Kalorimetrie, Pyris 1 DSC-Kursunterlagen, (Februar 2000)

Podczek, F., The Influence of Particel Size Distribution and Surface Roughness of Carrier Particle on the in vitro Properties of Dry powder Inhalations, Journal of Aerosol Science Technology, 301-321 (1999)

Rizvi, S. S. H, Benado, A. L., Zollweg, J. A., Daniels, J. A., Supercritical Fluid Extraction: Fundamental Principles and Modelling Methods, Food Technology-June (1986)

Schmidt, P.C., Christin, I., Wirk-und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung 1. Auflage, Wiss. Verl. Ges., Stuttgart 1999

Stahl, E.; Quirin, K. W., Gerard, D., Verdichtete Gase zur Extraktion und Raffination, Springer-Verlag, Berlin 1987

Stahl, P. H.: Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen Industrie, Dr. Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt 1980

Steckel, H., Moderne Pulverinhalate, Deutsche Apotheker Zeitung - 143. Jahrgang, Nr.3, 61-62 (16.01.2003)

Studebaker, M.L. and Snow, C.W., The influence of ultimate composition upon the wettability of carbon blacks, Phys. Chem., 59 , 973-976 (1955)

Subramaniam, B., Rajewsky, R. A., Snavely, K., Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon Dioxide, J. Pharm. Sci. 86, 885 (1997)

Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., Pharmazeutische Technologie. 2.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1991

Teipel, U., Kröber, H., Förter-Barth, U., Krause, H., Im Submikronbereich tut sich was, Partikelherstellung unter Anwendung überkritischer Fluide, Sonderdruck aus Verfahrenstechnik 7-8 (2000)

Voigt, R., Pharmazeutische Technologie. 9.Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2000

Walczek, K. J., Herstellung und Charakterisierung eines β -Cyclodextrin/Kamillen-CO₂-Extrakt-Komplexes als Wirkkomponente einer halbfesten Arzneiform, Dissertation Tübingen 2002

Washburn, E.W., The dynamics of capillary flow, Phys. Rev., 17, 273-283, (1921)

Yurtseven, N., Stabilitätsuntersuchung an festen Arzneiformen am Beispiel der Acetylsalicylsäure, Dissertation Bonn 1997

Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott C., Pitchard, J., Lactose as a carrier in dry powder formulations: the influence of surface characteristics on drug delivery, J. Pharm. Sci., Sep. 90 (9), 1424-1434 (2001)

Zimmermann, I., Pharmazeutische Technologie 1. Auflage, Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1998

Zosel, K.: Praktische Anwendungen der Stofftrennung mit überkritischen Gasen, Angew. Chem. 90, 748 (1978)

VIII Symbole und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BET	Brunauer-Emmet-Teller
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
Ch. B.	Chargenbezeichnung
cm	Zentimeter
c_p	Wärmekapazität
D	Diffusionskoeffizient
d. h.	das heißt
D_{50}	Median der volumenbezogenen Partikelgrößenverteilung
DSC	Differential Scanning Calorimetry
Dyn.	dynamisch
et al.	Et alii
g	Gramm
ggü.	gegenüber
hr	Heizrate
Hz	Hertz
ICH	International Conference on Harmonization, Sevilla, July 1997
ICT	Fraunhofer Institut Chemische Technologie
Int. Ch. B.	Interne Chargenbezeichnung
J	Joule
JP	Japanese Pharmacopeia
K	Kelvin
L	Lot
log	dekadischer Logarithmus
M	Masse
M	Muster
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
mPa	Millipascal
mW	Milliwatt
M	Mittelwert

n	Anzahl der Stichproben
N _A	Avogadro'sche Zahl
O	spezifische Oberfläche
O _m	massenbezogene spezifische Oberfläche
P	Druck
P _c	kritischer Druck
PCA	Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent
Ph. Eur.	Pharmacopoeia Europea bzw. Europäisches Arzneibuch
Q	Energie
q _{3lg}	volumenbezogene Dichteverteilung
R	Radius
REM	Rasterelektronenmikroskop
RESS	Rapid Expansion of Supercritical Solutions
RSD	relative Standardabweichung
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
spez.	Spezifisch
t	Zeit
T	Temperatur
T _c	kritische Temperatur
USP	United States Pharmacopeia
V	Volumen
x ₁₀	Korngröße unter der 10 % des Gesamtvolumens liegt
x ₅₀	mittlere Korngröße
x ₉₀	Korngröße unter der 90 % des Gesamtvolumens liegt
z. B.	zum Beispiel
η	Viskosität
θ	Kontaktwinkel
ρ	Dichte
γ	Oberflächenspannung
μm	Mikrometer