

# **Beeinflussung und Optimierung von Hilfsstoffeigenschaften durch Interaktion mit Wasser**

Dissertation

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

vorgelegt von

**Kay Weyer**

aus Köln

Bonn 2007

Die Dissertation wurde angefertigt mit Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

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

Zweiter Referent: Priv. Doz. Dr. H. Rein

Tag der Promotion: 13.07.2007

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn

**[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online)**

elektronisch publiziert

Auszüge aus dieser Arbeit wurden an folgender Stelle vorab veröffentlicht:

Weyer, K.; Steffens, K.-J.: Changes in the Amount of the alpha / beta Ratio of Granulac 70 during Storage at Different Relative Humidities and the Results on Tableting Characteristics, 5 th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Genf, März 2006



Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. Klaus-Jürgen Steffens

am Institut für Pharmazeutische Technologie der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens, danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Vergabe des sehr interessanten Promotionsthemas, das in mich gesetzte Vertrauen und die immer gewährten Freiräume, die die Verwirklichung eigener Ideen ermöglichten.

Herrn PD Dr. habil. H. Rein danke ich für die Übernahme des Koreferats, die Anfertigung des Zweitguthabens sowie die vielen konstruktiven Gespräche.

Herrn Prof. Dr. G. Bendas und Herrn Dr. K. P. Sauer danke ich für die Bereitschaft, der Prüfungskommission beizuwohnen.

Bei Herrn Prof. Dr. R. Süverkrüp möchte ich mich für seine stete Hilfsbereitschaft und Anregungen bedanken.

Bei Herrn Dr. J. Adolphs, Porotec, und Herrn Dr. Frank Thielmann, Surface Measurement Systems, bedanke ich mich herzlichst für die Bereitstellung von Software zur Berechnung von Sorptions- und Desorptionsvorgängen, sowie die gute Kooperation.

Bei Herrn Dr. R. Stute, Knorr, bedanke ich mich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit während des Projektes: „Eignung von hochdruckbehandelter Stärke als Tablettierhilfsstoff“ sowie die vielen konstruktiven Gespräche. Ferner bedanke ich mich ganz herzlich bei allen weiteren in dieses Projekt involvierten Personen.

Bei Herrn PD. Dr. H. Schlenz vom Mineralogischen Institut der Universität Bonn bedanke ich mich für die konstruktiven Gespräche zum Ablauf von Kristallisationsprozessen.

Bei Herrn Dr. E. Schwarz, Meggle GmbH, bedanke ich mich für die gute Kooperation bei der Untersuchung der Lactosen und der Anfertigung von „Sondermustern“.

Den Rohstoffherstellern Meggle GmbH, DMV International B.V., Roquette, Cargill N.V., Baerlocher GmbH sowie der Stada AG danke ich für die großzügige Bereitstellung der in dieser Arbeit verwendeten Materialien.

Ich möchte mich bei all meinen Kollegen, insbesondere meinem Bürogenossen Gabriel Wauer, für die schöne Zeit und die vielen fachlichen und persönlichen Gesprächen bedanken, die immer zu neuen Anregungen führten. Besonderer Dank gilt Herrn G. Feldkeller, Herrn J. Hohmann und Frau K. Piskorz für deren unablässige technische Unterstützung, Unterweisung in analytische Geräte sowie deren stete Hilfsbereitschaft.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Großmutter bedanken für die unerschöpfliche Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Verlobten Azadeh Haghiri-Ilkhachi für ihre unermüdliche und immerwährende Unterstützung und Zuversicht in allen Lebenslagen.

Meiner Familie

Zu wissen, was man weiß, und zu wissen, was man tut, das ist Wissen.  
(Konfuzius)

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Teil</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Wasserdampf–Feststoff–Interaktionen</b>	<b>4</b>
2.1.1 Dampfdruck	5
2.1.2 Gleichgewichtsfeuchte	7
2.1.3 Wassergehalt	8
2.1.4 Vorgänge bei der Sorption	9
2.1.4.1 Hygroskopizität	9
2.1.4.2 Einfluss der Feuchte auf interpartikuläre Bindungskräfte	10
2.1.4.3 Arten der Wasserbindung an und in den Feststoff	12
2.1.4.4 Sorptionsisothermen	13
2.1.4.5 Kinetik des Sorptionsvorgangs	15
2.1.5 Vorgänge bei der Desorption	18
2.1.5.1 Prinzipien der Wasserdampfdesorption	19
2.1.5.2 Trocknungsstufen	22
2.1.5.3 Ausgewählte Trocknungsverfahren	24
2.1.5.3.1 Gefriertrocknung	24
2.1.5.3.2 Sprühtrocknung	26
2.1.5.3.3 Vakuumtrocknung	27
<b>2.2 Kristallisation</b>	<b>28</b>
<b>2.3 Lactose</b>	<b>31</b>
2.3.1 Synonyme	31
2.3.2 Chemischer Aufbau	31
2.3.3 Gewinnung	32
2.3.4 Lactose in der Pharmazeutischen Technologie	33
2.3.4.1 Definition nach Europäischem Arzneibuch	33
2.2.4.2 Eigenschaften und Verwendung	33

2.3.5 Bestimmung des Anomerverhältnisses	36
2.3.5.1 Polarimetrische Methode	36
2.3.5.2 Differenzkalorimetrische Methode	37
2.3.5.3 Röntgendiffraktometrische Methode	38
2.3.5.4 Gaschromatographische Methode	38
2.3.5.5 Weitere Methoden	38
<b>2.4 Stärke</b>	<b>39</b>
2.4.1 Synonyme	39
2.4.2 Aufbau	39
2.4.2.1 Amylose	39
2.4.2.2 Amylopektin	41
2.4.3 Gewinnung nativer Stärke	42
2.4.4 Stärke in der Pharmazeutischen Technologie	43
2.4.4.1 Arzneibuchmonographien	43
2.4.4.2 Eigenschaften und Verwendung	43
2.4.4.3 Hochdruckbehandlung von Stärke	45
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>48</b>
<b>3.1 Verwendete Materialien</b>	<b>48</b>
3.1.1 Lactose	48
3.1.1.1 $\alpha$ -Lactosemonohydrat	48
3.1.1.2 $\beta$ -Lactose	48
3.1.2 Stärken	49
3.1.2.1 Weizenstärke	49
3.1.2.2 Maisstärke	49
3.1.2.3 Pregeflo	50
3.1.2.4 Pharmgel DC 93000	50
3.1.3 Magnesiumstearat	51
3.1.4 Tramadol-Hydrochlorid	53

<b>3.2 Verwendete Methoden und Geräte</b>	<b>54</b>
3.2.1 Generieren der Luftfeuchte	54
3.2.1.1 Statische Methode	54
3.2.1.2 Dynamische Wasserdampfsorption	55
3.2.2 Hochdruckhomogenisation	57
3.2.3 Trocknungsverfahren	58
3.2.3.1 Sprühtrocknung	58
3.2.3.2 Gefriertrocknung	59
3.2.3.3 Vakuumtrocknung	60
3.2.4 Thermische Analyseverfahren	60
3.2.4.1 Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie (DSC)	60
3.2.4.2 Thermogravimetrische Analyse (TGA)	61
3.2.5 Partikelgrößenanalytik	61
3.2.5.1 Laserdiffraktometrie	61
3.2.5.2 Siebanalyse	62
3.2.6 Dichtebestimmung der Pulver	63
3.2.6.1 Bulkdichte	63
3.2.6.1.1 Schütt- und Stampfdichte	63
3.2.6.1.2 Hausnerfaktor	63
3.2.6.1.3 Carr-Index	64
3.2.6.2 Pyknometrische Dichte	64
3.2.6.3 Zwischenraumporosität	65
3.2.7 Mikroskopische Methoden	65
3.2.7.1 Rasterelektronenmikroskopie	65
3.2.7.2 Lichtmikroskopie	66
3.2.8 Krüss-Tensiometer	67
3.2.9 Röntgendiffraktometrie	70
3.2.10 Aufnahme von UV/VIS-Spektren	72
3.2.11 Tablettierung	72
3.2.12 Charakterisierung der Tabletten	73
3.2.13 Quecksilber-Porosimetrie	74
3.2.14 Freisetzungsuntersuchung	75
3.2.15 Zerfallszeit	76
3.2.16 Varianzanalyse	76

<b>4 Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>78</b>
<b>4.1 Einfluss der relativen Luftfeuchte während der Lagerung auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften kristalliner Lactose</b>	<b>78</b>
4.1.1 Einleitung	78
4.1.2 Versuchsplan	79
4.1.3 Substanzcharakterisierung	80
4.1.3.1 Granulac 70	80
4.1.3.2 Granulac 200	85
4.1.3.3 Pharmatose DCL 21	88
4.1.4 Untersuchung der Umwandlung kristalliner $\beta$ -Lactose in $\alpha$ -Lactose in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte	90
4.1.4.1 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei kristallwasserhaltiger Lactose	90
4.1.4.1.1 Bestimmung des Anomerverhältnisses in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte	90
4.1.4.1.1.1 Versuchsdurchführung	90
4.1.4.1.1.2 Ergebnisse und Auswertung	91
4.1.4.1.1.2.2 Kalibrierung	91
4.1.4.1.1.2.3 Quantifizierung des $\alpha$ -Lactoseanteils	93
4.1.4.1.2 Untersuchung der Stabilität des Umlagerungsproduktes	98
4.1.4.1.2.1 Ergebnisse und Auswertung	99
4.1.4.1.3 Untersuchung der Reversibilität der $\beta/\alpha$ -Umkristallisation	100
4.1.4.1.3.1 Ergebnisse und Auswertung	100
4.1.4.1.4 Zusammenfassung der Versuchsreihen 4.1.4.1.1 bis 4.1.4.1.3	101
4.1.4.1.5 Untersuchung der Kinetik der Umkristallisation von $\beta$ -Lactose nach $\alpha$ -Lactosemonohydrat	102
4.1.4.1.5.1 Durchführung	102
4.1.4.1.5.2 Ergebnisse und Auswertung	103
4.1.4.1.5.3 Zusammenfassung	109

## Inhaltsverzeichnis

---

4.1.4.1.6 Untersuchung der morphologische Veränderungen während der Umkristallisation	110
4.1.4.1.6.1 Durchführung	110
4.1.4.1.6.2 Ergebnisse und Auswertung	110
4.1.4.1.6.3 Zusammenfassung	116
4.1.4.1.7 Untersuchung der Porenbildung im Lactosekristall bei hohen Luftfeuchten	117
4.1.4.1.7.1 Versuchsdurchführung	117
4.1.4.1.7.2 Ergebnisse und Auswertung	118
4.1.4.1.7.3 Zusammenfassung	121
4.1.4.2 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei wasserfreier Lactose	122
4.1.4.2.1 Bestimmung des Anomerverhältnisses in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte und der Lagerungszeit	122
4.1.4.2.1.1 Versuchsdurchführung	122
4.1.4.2.1.2 Ergebnisse und Auswertung	123
4.1.4.2.1.3 Zusammenfassung	139
4.1.4.2.2 Untersuchung der morphologischen Veränderungen während der Umkristallisation von DCL 21 in $\alpha$ -Lactosemonohydrat	140
4.1.4.2.2.1 Versuchsdurchführung	140
4.1.4.2.2.2 Ergebnisse	140
4.1.4.2.2.3 Zusammenfassung	151
4.1.5 Auswirkungen der Umwandlung von $\beta$ -Lactose in $\alpha$ -Lactosemonohydrat	153
4.1.5.1 Auswirkung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung auf die Pulvereigenschaften	153
4.1.5.1.1 Ergebnisse und Auswertung	153
4.1.5.1.2 Zusammenfassung	156
4.1.5.2 Auswirkung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung auf die Tablettiereigenschaften	157
4.1.5.2.1 Durchführung	157
4.1.5.2.2 Ergebnisse und Auswertung	158

## Inhaltsverzeichnis

---

4.1.5.2.3 Zusammenfassung	170
4.1.5.3 Untersuchung des Verformungsverhaltens von $\alpha$ -Lactosemonohydrat und $\beta$ -Lactose	172
4.1.5.3.1 Durchführung	172
4.1.5.3.2 Ergebnisse und Auswertung	173
4.1.5.3.3 Zusammenfassung	177
4.1.5.4 Auswirkung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung auf die Benetzbarkeit von Pulver und Tabletten	178
4.1.5.4.1 Durchführung	178
4.1.5.4.2 Ergebnisse und Auswertung	179
4.1.5.4.3 Zusammenfassung	181
4.1.6 Diskussion	182
<b>4.2 Einfluss des Trocknungsverfahrens auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften hochdruckbehandelter Stärke</b>	<b>185</b>
4.2.1 Einleitung	185
4.2.2 Suche nach einem geeigneten Trocknungsverfahren für die durch Hochdruckbehandlung nativer Weizenstärke erhaltenen Pasten	186
4.2.2.1 Versuchsplan	186
4.2.2.2 Substanzcharakterisierung	187
4.2.2.2.1 Weizenstärke	187
4.2.2.2.2 Thermisch verkleisterte Weizenstärke	191
4.2.2.3 Hochdruckbehandlung und Trocknung der Weizenstärke	194
4.2.2.4 Charakterisierung der Trocknungsprodukte	198
4.2.2.4.1 Mikroskopische Untersuchung	198
4.2.2.4.1.1 Untersuchung der beim Gefriertrocknen beobachteten Matrix	203
4.2.2.4.1.2 Zusammenfassung	205
4.2.2.4.2 Röntgendiffraktometrische Untersuchung	206
4.2.2.4.2.1 Zusammenfassung	210
4.2.2.4.3 Bestimmung der Kettenlänge von Amylose vor und nach Trocknung der HD-Weizenstärke	210
4.2.2.4.3.1 Zusammenfassung	212
4.2.2.4.4 Vorauswahl der Trocknungsverfahren	213

## Inhaltsverzeichnis

---

4.2.2.5 Auswirkung der Trocknungsverfahren auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften	215
4.2.2.5.1 Pulveranalytik	215
4.2.2.5.1.1 Sorptionsverhalten	215
4.2.2.5.1.2 Pulverdichten und Fließverhalten	217
4.2.2.5.1.3 Benetzbarkeit	219
4.2.2.5.1.4 Zusammenfassung	220
4.2.2.5.2 Tablettiereigenschaften	221
4.2.2.5.2.1 Tensile Strength und Porosität	221
4.2.2.5.2.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der Tabletten	224
4.2.2.5.2.3 Elastische Rückdehnung	230
4.2.2.5.2.4 Zerfall der Tabletten	232
4.2.2.5.2.5 Zusammenfassung	236
4.2.2.6 Gesamtbewertung der Trocknungsverfahren	238
4.2.3 Eignung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke als Tablettierhilfsstoff	240
4.2.3.1 Versuchsplan	240
4.2.3.2 Vergleich der Pulvereigenschaften	242
4.2.3.2.1 Untersuchung der Morphologie	242
4.2.3.2.2 Röntgendiffraktometrische Bestimmung des Verkleisterungsgrades	246
4.2.3.2.3 Vergleich der Kettenlänge von Amylose bei den Maisstärkeprodukten	250
4.2.3.2.4 Untersuchung des Sorptionsverhaltens	251
4.2.3.2.5 Pulverdichten und Fließverhalten	253
4.2.3.2.6 Benetzbarkeit	255
4.2.3.2.7 Zusammenfassung	256
4.2.3.3 Vergleich der Tablettiereigenschaften	258
4.2.3.3.1 Tensile Strength und Porosität	258
4.2.3.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung	261
4.2.3.3.3 Rückdehnung der Tabletten	265
4.2.3.3.4 Zerfall der Tabletten	266
4.2.3.3.5 Zusammenfassung	269
4.2.3.4. Schmiermittelempfindlichkeit	270

## Inhaltsverzeichnis

---

4.2.3.4.1 Einfluss des Magnesiumstearatanteils auf die Bruchfestigkeit der Tabletten	271
4.2.3.4.2 Einfluss von Magnesiumstearat auf die Verdichtung	275
4.2.3.4.3 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der Schmiermittelempfindlichkeit	278
4.2.3.4.4 Einfluss des Magnesiumstearatanteils auf die Zerfallszeiten	283
4.2.3.4.5 Einfluss der Magnesiumstearatkonzentration auf die Effektivität des Schmiermittels	286
4.2.3.4.6 Zusammenfassung	288
4.2.3.5. Einfluss der Wirkstoffearbeitung auf die Freisetzung	290
4.2.3.5.1 Zusammenfassung	297
4.2.3.6 Gesamtbewertung der Pulver- und Tablettiereigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke	298
4.2.4 Diskussion	300
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>303</b>
<b>6 Anhang</b>	<b>312</b>
<b>6.1 Geräte</b>	<b>312</b>
<b>6.2 Substanzen</b>	<b>317</b>
<b>6.3 Messdaten</b>	<b>319</b>
6.3.1 Substanzcharakterisierung Lactose	319
6.3.2 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei kristallwasserhaltiger Lactose	321
6.3.3 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei wasserfreier Lactose	322
6.3.4 Auswirkungen der Umwandlung von $\beta$ -Lactose in $\alpha$ -Lactosemonohydrat	331
6.3.5 Auswahl des Trocknungsverfahrens für HD-Stärkepasten	335
6.3.6 Eignung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke als Tablettierhilfsstoff	339

**7 Literaturverzeichnis 351**

**8 Symbole und Abkürzungen 364**



### 1 Einleitung und Zielsetzung

Alle Materialien interagieren mehr oder weniger stark mit Luftfeuchtigkeit. Wasserdampfsorptions- und -desorptionsvorgänge haben einen erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften und die Qualität von Wirk- und Hilfsstoffen. Die Kenntnis von feuchteinduzierten Änderungen der Materialeigenschaften ist ein wichtiger Schlüsselparameter für Entscheidungen hinsichtlich der Verarbeitung, Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit eines Produktes.

Schon aus dem alltäglichen Leben weiß man, dass Lebensmittel bei hohen Luftfeuchten leicht verderben und lagert sie aus diesem Grund kühl und trocken. Aber nicht nur die mikrobiologische Qualität von Lebensmitteln, Wirk- und Hilfsstoffen werden durch die Luftfeuchte beeinträchtigt. Auch die physiko-chemischen Eigenschaften von Pulvermischungen, Granulaten und Tabletten hängen stark von der Luftfeuchte und der resultierenden Gleichgewichtsfeuchte des Gutes ab. So beeinflusst die Feuchte, die Wirk- und Hilfsstoffe bei einer bestimmten Temperatur und Luftfeuchte adsorbieren, das Fließverhalten des Pulvers oder Granulats sowie die Tablettiereigenschaften. Darüber hinaus hat die Luftfeuchte während der Lagerung Einfluss auf die physikalischen Stabilität der Tablette, wie z.B. Bruchfestigkeit und Zerfall (Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002). Außerdem beeinflusst die umgebende Luftfeuchte die Wirkstofffreisetzung sowie die Bildung pseudopolymorpher Modifikationen, die eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit aufweisen können. Ferner kann es mit Zunahme des Feuchtegehaltes verstärkt zur Beeinflussung der chemischen Qualität durch Hydrolyse oder Oxidation kommen.

Aber auch die Art der Desorption hat einen entscheidenden Einfluss auf die Produktqualität. Erfolgt die Desorption z. B. bei zu hohen Temperaturen zu schnell, so kann es zur Zersetzung kommen. Ebenso kann es bei der Desorption v.a. bei Granulaten oder Tabletten mit wasserlöslichen Wirkstoffen dazu kommen, dass ein Teil des Wirkstoffes durch Diffusion an die Gutoberfläche gelangt und sich dort anreichert, während im Gutinneren die Wirkstoffkonzentration abnimmt. Bei der Desorption ist neben dem Wassergehalt auch die Art der Bindung entscheidend, nämlich ob es sich z.B. nur um physikalisch und damit relativ locker gebundenes

Sorptionswasser oder um chemisch und damit fest gebundenes Kristallwasser handelt.

Untersuchungen von Strickland, Jr., W.A. (1962), Umprayn, K. und Mendes, R.W. (1987) haben gezeigt, dass Sorption und Desorption von Wasserdampf bei Pulvern nicht immer vollständig reversibel sind, da sich z.B. Oberfläche oder Struktur ändern können. Ebenso verlieren befeuchtete und wieder getrocknete Stärken eine Teil ihrer Quellbarkeit, was ihren Einsatz als Sprengmittel beeinflusst (Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A, 2002).

Man findet in der Literatur zwar zahlreiche Arbeiten zum Einfluss des Wassergehaltes auf Pulver-, Granulat- und Tablettiereigenschaften, allerdings sind die durch Wasserdampfsorption und –desorption von Hilfsstoffen vor allem während der Lagerung verursachten komplexen Prozesse und deren pharmazeutisch-technologische Relevanz noch unzureichend untersucht.

Die Komplexität der Sorptions- und Desorptionsvorgänge zeigt sich schon darin, dass es zahlreiche Versuche gibt, die Interaktion zwischen Adsorptiv und Adsorbens thermodynamisch zu beschreiben (Bravo-Osuna, I., 2005; Monleon Pradas, M. et al., 2004; Schwister, K. et al., 2000; Umprayn, K und Mendes R.W., 1987).

Untersuchungen zum Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf die Lagerung pharmazeutischer Hilfsstoffe findet man in jüngerer Zeit v.a. zu Kristallinitätsveränderungen bei Stärkederivaten (Cervera, M.F. et al., 2004), zur Rekristallisation von amorpher Lactose (Buckton, G., 1998; Price, R. und Young, P.M., 2004) und dem Verhältnis der sich bei der Rekristallisation bildenden kristallinen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose (Buckton, G., 2002; Steckel, H. und Bolzen, N., 2005). Die Auswirkung der relativen Luftfeuchte bei der Lagerung kristalliner Lactose wurde dagegen bisher kaum untersucht.

**Das Ziel dieser Arbeit** bestand in der Untersuchung der Veränderung von Hilfsstoff- und Tablettiereigenschaften durch Wasserdampfsorption und -desorption:

Der erste Teil dieser Arbeit befasst sich v.a. mit den Auswirkungen der Sorption: Es werden die Auswirkung verschiedener relativer Luftfeuchten bei der Lagerung kristalliner Lactose auf das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis der Lactose und die Pulver- und Tabletteneigenschaften untersucht.

Der zweite Teil befasst sich v.a. mit den Auswirkungen der Wasserdampfdesorption. Diese soll an einer neuartigen Substanzgruppe, den durch Hochdruckbehandlung vorverkleisterten Stärken, untersucht werden. Es soll zunächst ein Verfahren gefunden werden, mit dem die nach der Hochdruckbehandlung erhaltenen Stärkepasten so getrocknet werden können, dass dabei die Kornstruktur nicht zerstört wird. Anschließend werden die Pulver- und Tablettiereigenschaften der Hochdruck behandelten Stärken mit denen von nativer Stärke und handelsüblichen vorverkleisterten Stärken verglichen und die Eignung als Tablettierhilfsstoff diskutiert.

## 2 Theoretischer Teil

### 2.1 Wasserdampf–Feststoff–Interaktionen

Bei den Wasserdampf–Feststoff–Interaktionen unterscheidet man Sorptions- und Desorptionsvorgänge. Unter Sorption versteht man Stoffaustauschvorgänge an Grenzflächen, bei denen es zur Dampfaufnahme aus dem Gasraum an einen Feststoff kommt, während man mit Desorption den Vorgang der Abgabe von Wasserdampf von einem Feststoff an den Gasraum bezeichnet. Ob es zur Sorption oder zur Desorption kommt, hängt von dem Wasserdampfpartialdruck auf der Gutoberfläche und dem in der umgebenden Luft ab. Der Sättigungsgrad der Luft mit Wasserdampf wird durch die relative Luftfeuchte (r.F.) angegeben. Unter der relativen Luftfeuchte versteht man das Verhältnis von Wasserdampfpartialdruck zu Sättigungswasserdampfdruck bei einer bestimmten Temperatur in Prozent. Der Sättigungsdampfdruck ist der Druck, der sich nach Erreichen des Verdampfungsgleichgewichtes über einer Flüssigkeit einstellt. Er hat für jede Flüssigkeit einen charakteristischen Wert. Bei Wasser beträgt er bei 20 °C 23,3 mbar.

Gibt man eine trockene Substanz in einen dampfgefüllten Gasraum, so kommt es zur Wasserdampfsorption an den Feststoff. Die treibende Kraft dabei ist das Absenken der Oberflächenenergie des Feststoffs durch die Sorption von Molekülen aus der Dampfphase (Mitrevej, A., Hollenbeck, R. G., 1982). Die Anwesenheit von Wasser auf dem Feststoff bewirkt einen Wasserdampfpartialdruck auf der Feststoffoberfläche. Es kommt nun so lange zur Wasserdampfsorption an die Feststoffoberfläche, bis der Wasserdampfpartialdruck des Gutes dem der umgebenden Luft entspricht und sich ein Dampfdruckgleichgewicht zwischen Feststoffoberfläche und Umgebung eingestellt hat. Gibt man dagegen feuchtes Gut in eine trockene Atmosphäre, so kommt es zur Wasserabgabe, zur Desorption, solange bis dass sich ein Gleichgewichtszustand eingestellt hat. Jede Dampfdruckveränderung zwischen Feststoff und umgebender Luft bewirkt einen Wasseraustausch und damit eine Änderung im Wassergehalt des betreffenden Feststoffs, bis dass das Dampfdruck- und Feuchtegleichgewicht wieder erreicht sind. Durch ständige Sorptions- und Desorptionsvorgänge wird das Feuchtigkeitsgleichgewicht aufrechterhalten.

### 2.1.1 Dampfdruck

Der Dampfdruck ist der Druck, der sich in einem abgeschlossenen Gefäß in der Gasphase über einer flüssigen oder festen Phase einstellt.

Der Dampfdruck hängt von verschiedenen Faktoren ab: Zum einen wird er durch Temperatur und Umgebungsdruck beeinflusst. Mit zunehmender Temperatur und zunehmendem Umgebungsdruck kommt es zur Dampfdruckerhöhung, wobei Umgebungsdrücke erst ab 10 bar einen nennenswerten Einfluss auf das sich einstellende Gleichgewicht haben (Krischer, O., 1963). Der Zusammenhang zwischen Temperatur und Dampfdruck wird in der Clausius-Clapeyron-Gleichung beschrieben (Gleichung 1)

$$\text{Log} \frac{p_2}{p_1} = \frac{\Delta H_v \cdot (T_2 - T_1)}{2,303 \cdot R \cdot T_1 \cdot T_2} \quad (\text{Gleichung 1})$$

Darin bedeuten  $p_1$  und  $p_2$  die Dampfdrücke [Pa] bei den absoluten Temperaturen  $T_1$  und  $T_2$  [K],  $H_v$  ist die molare Verdampfungswärme [J/mol], d.h., die Wärmemenge, die nötig ist, um ein Mol Flüssigkeit zu verdampfen, und  $R$  ist die allgemeine Gaskonstante ( $R = 8,3143 \text{ J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$ ).

Zum anderen haben aber auch die Guteigenschaften einen entscheidenden Einfluss auf das sich einstellende Dampfdruckgleichgewicht zwischen Gasphase und Gutoberfläche: Das Ausmaß der Sorption hängt z. B. von der Oberflächenbeschaffenheit und von Größe und Form der Partikel ab. Mit zunehmender Porosität vergrößert sich die Gutoberfläche und damit auch die Bindungskapazität. Durch die Anwesenheit von Kapillaren entstehen Zugkräfte, die zu einer Dampfdruckerniedrigung führen. Der Dampfdruck über den stark gekrümmten Flächen in den mit Wasser gefüllten Kapillaren ist kleiner als der Dampfdruck über einer ebenen Bezugsfläche. Für den Dampfdruck des Wassers in Kapillaren gilt:

$$p = p_0 \cdot e^{-\frac{2 \cdot \sigma \cdot V_m}{R \cdot T \cdot r} \cdot \cos \Theta} \quad (\text{Gleichung 2})$$

mit  $p$ : Dampfdruck [Pa],  $p_0$ : Dampfdruck für  $r \rightarrow \infty$  [Pa],  
 $\sigma$ : Oberflächenspannung [N/m],  $r$ : Kapillarradius [m],  $\Theta$ : Kontaktwinkel zwischen  
 Oberfläche der Flüssigkeit und Kapillarrwand [°],  $V_m$ : molares Volumen [m<sup>3</sup>/mol],  
 $R$ : allgemeine Gaskonstante (8,3143 J/(mol•K))

Anhand des negativen Vorzeichens vor dem Exponenten erkennt man, dass mit  
 zunehmender Krümmung der Oberfläche der Dampfdruck immer weiter abnimmt. Die  
 Folge dieser Dampfdruckerniedrigung ist die Kapillarkondensation. Der kapillare Zug  
 $P_w$  lässt sich nach der Washburn-Gleichung (Gleichung 3) wie folgt berechnen:

$$P_w = \frac{2 \cdot \sigma \cdot \cos \Theta}{r} \quad (\text{Gleichung 3})$$

worin  $\sigma$  die Oberflächenspannung des Wassers (0,07275 N/m),  $r$  der  
 Kapillarradius [m] und  $\Theta$  der Benetzungswinkel [°] ist. Die Formel zeigt, dass die  
 Kapillarkondensation umso bedeutender wird, je kleiner die Durchmesser der  
 Kapillaren sind.

Außerdem wird der Dampfdruck durch den osmotischen Druck gelöster oder bei der  
 Sorption angelöster Teilchen erniedrigt. Der osmotische Druck ist bei geringen  
 Konzentrationen in erster Näherung der Zahl der gelösten Teilchen proportional. Der  
 Zusammenhang zwischen der Anzahl der gelösten Teilchen und der resultierenden  
 Dampfdruckerniedrigung lässt sich aus dem Raoult'schen Gesetz (Gleichung 4)  
 herleiten:

$$p = x_1 \cdot p_{01} \quad (\text{Gleichung 4})$$

mit  $p$ : Dampfdruck der Lösung [Pa],  $x_1$ : Anteil des reinen Lösungsmittels,  $p_{01}$ :  
 Sättigungsdampfdruck des reinen Lösungsmittels [Pa]

Der Dampfdruck der Lösung einer Substanz wird durch den Anteil reinen  
 Lösungsmittels bestimmt, so dass sich für die Dampfdruckerniedrigung ergibt:

$$\Delta p = x_2 \cdot p_{01} \quad (\text{Gleichung 5})$$

mit  $\Delta p$ : Dampfdruckerniedrigung [Pa],  $x_1$ : Anteil der gelösten Substanz,  $p_{01}$ : Sättigungsdampfdruck des reinen Lösungsmittels [Pa]

Aus Gleichung 5 geht hervor, dass die Dampfdruckerniedrigung als kolligative Eigenschaft nur von der Zahl aber nicht von der Art der gelösten Teilchen abhängig ist. Das Phänomen der Dampfdruckerniedrigung durch osmotische Effekte verwendet man, um definierte relative Luftfeuchten mit gesättigten Salzlösungen zu generieren (Callahan, J.C. et al., 1982). Weiterhin sind Kenntnis und Berechnung des Dampfdrucks in der Pharmazie von Bedeutung bei der Destillation mischbarer und nicht mischbarer Flüssigkeiten sowie bei der Berechnung von Trocknungsvorgängen und beim Wachstum von Mikroorganismen.

### **2.1.2 Gleichgewichtsfeuchte**

In der Literatur findet man häufig den Begriff Gleichgewichtsfeuchte. Unter Gleichgewichtsfeuchte eines Materials versteht man diejenige relative Feuchte, welche bei einer bestimmten Temperatur in der umgebenden Atmosphäre herrschen muss, damit kein Wasseraustausch stattfindet (Hyland, M. et al., 1986). Die Gleichgewichtsfeuchte wird auch als Gleichgewichtswasseraktivität bezeichnet, dann aber nicht in Prozent angegeben sondern auf 1 normiert. Die Wasseraktivität beschreibt die Bindungsstärke des Wassers an das Gut und nimmt bei gleichem Wassergehalt mit steigender Temperatur zu. Die Wasseraktivität hat deutlichen Einfluss auf die Guteigenschaften. In Abbildung 2-1 sind die Tabletteneigenschaften in Abhängigkeit vom Wassergehalt dargestellt.

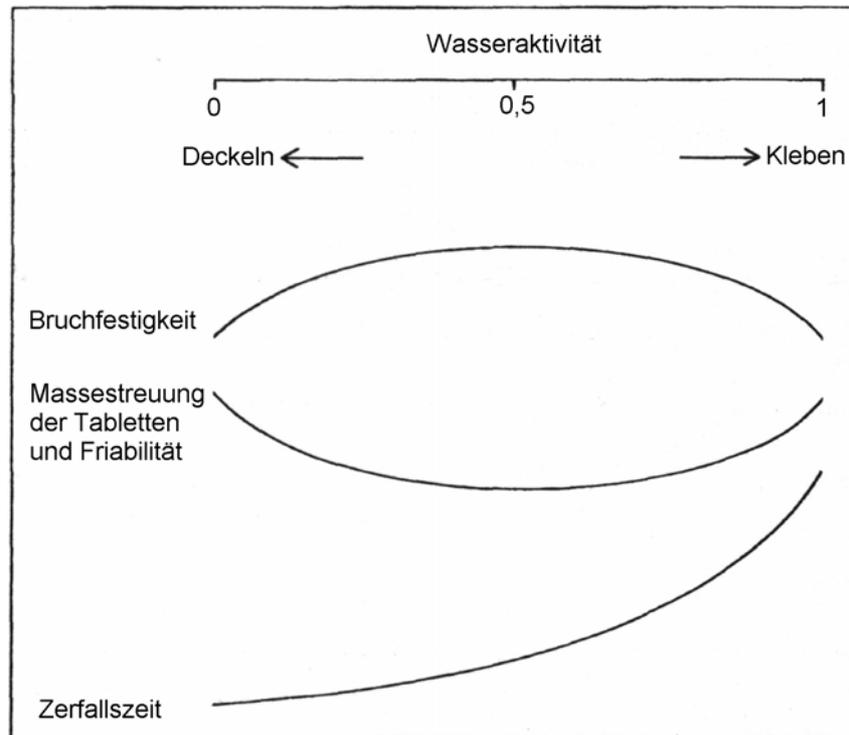


Abbildung 2-1: Abhängigkeit der Tabletteneigenschaften von der Wasseraktivität (Quelle: Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002)

Aber auch Pulver und Granulate dürfen weder zu feucht noch zu trocken sein, so dass sich ein Wasseraktivitätsfenster von 0,2 bis 0,6 ergibt, in dem mit einem Minimum an Störungen gerechnet werden kann.

### 2.1.3 Wassergehalt

Die Angabe des Wassergehaltes des Gutes kann auf verschiedene Weise erfolgen: Im Europäischen Arzneibuch findet man die Bezeichnung Trocknungsverlust (loss on drying, LOD). Diese Bezeichnung wird sehr häufig verwendet, da der Trocknungsverlust als Messwert bei der gravimetrischen Bestimmung des Wassergehaltes mittels Trocknungswaage anfällt.

$$\text{LOD [\%]} = (\text{Masse des Wassers in der Probe} / \text{Gesamtmasse der Probe}) \cdot 100$$

(Gleichung 6)

Möchte man verschiedene Wassergehalte miteinander vergleichen, so ist dies unter Verwendung des Trocknungsverlustes schwierig, weil dieser Wert von der aktuellen Feuchte der gezogenen Probe abhängt.

Einfacher ist die Umrechnung in Wassergehalt der Probe:

$$\text{Wassergehalt [\%]} = \frac{\text{(Masse des Wassers in der Probe / Probenmasse trocken)}}{\text{(Gleichung 7)}} \cdot 100.$$

#### **2.1.4 Vorgänge bei der Sorption**

Sorption bedeutet die Aufnahme des Sorptivs (zu sorbierender Stoff, hier Wasser) durch das Sorbens (Stoff, der sorbiert, hier Feststoff). Den Begriff Sorption kann man unterteilen in Adsorption und Absorption. Unter Adsorption versteht man die reversible Anlagerung des Adsorptivs an die Oberfläche des Adsorbens. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Absorption nicht um eine reine Oberflächenerscheinung sondern um das Eindringen des Sorptivs in die Masse des Feststoffs. Sie kann bei vielen organischen und anorganischen Polymeren wie Stärke, Celluloseether und kolloidalem Siliciumdioxid beobachtet werden (Bauer, K.H., Frömming, K.H., Führer, C., 1999)

##### **2.1.4.1 Hygrokopizität**

Stoffe, die Wasserdampf aus der Luft aufnehmen und zurückhalten können, bezeichnet man als hygrokopisch. Dabei gibt es unterschiedliche Definitionen, ab wann ein Stoff als hygrokopisch gilt. Von pharmazeutischer Bedeutung sind die Einteilungen von Czetsch–Lindenwald, H. (1963), Modrezejewski, F. et al. (1966) und Callahan, J.C. et al. (1982). Czetsch–Lindenwald teilte pharmazeutische Pulver entsprechend ihrer Wasseraufnahme in drei verschiedene Klassen ein: 1) bei Feuchte erweichende Substanzen, 2) Substanzen, die Feuchte aufnehmen und zurückhalten können und 3) Antistatika. Modrezejewski führte die Bezeichnung „Hygrokopischer Punkt“ ein, den er als die relative Luftfeuchte definierte, bei der Pulver ca. ein Prozent Feuchte innerhalb von 24 Stunden aufnehmen. Nach Callahan et al. lässt sich der Grad der Hygrokopizität einer Substanz aus den sich jeweils einstellenden Gleichgewichtsfeuchtegehalten bei verschiedener Umgebungsfeuchte beurteilen. Dazu teilten sie vier Klassen ein:

*Klasse 1 Nicht hygroskopisch:* Bei relativen Luftfeuchten (r.F.) unter 90 % kommt es zu keiner nennenswerten Zunahme des Wassergehaltes. Nach einer Woche Lagerung über 90 % r.F. nimmt der Wassergehalt um weniger als 20 % zu.

*Klasse 2 Wenig hygroskopisch:* Bei relativen Luftfeuchten unter 80 % kommt es zu keiner nennenswerten Zunahme des Wassergehaltes. Nach einer Woche Lagerung über 80 % r.F. nimmt der Wassergehalt um weniger als 40 % zu.

*Klasse 3 Moderat hygroskopisch:* Der Wassergehalt des Gutes nimmt bei der Lagerung bei 60 % r.F. um nicht mehr als 5 % zu. Nach einer Woche Lagerung über 80 % r.F. nimmt der Wassergehalt um weniger als 50 % zu.

*Klasse 4 Sehr hygroskopisch:* Der Wassergehalt des Gutes nimmt schon bei relativen Feuchten zwischen 40 und 50 % r.F. zu. Nach einer Woche Lagerung über 90 % r.F. nimmt der Wassergehalt um mehr als 30 % zu.

Die Einteilung von Callahan wird heutzutage am häufigsten verwendet. Der Wassergehalt der Probe im Feuchtegleichgewicht hängt damit von der relativen Feuchte und der Hygroskopizität des Feststoffs ab. Ein Großteil der pharmazeutischen Hilfsstoffe lässt sich in die Klassen 1 und 2 einordnen. Die Klassen 3 und 4 enthalten v.a. Bindemittel für die Tablettierung und Sprengmittel und müssen somit auch bei besonderen klimatischen Bedingungen gelagert werden (Callahan, J. C. et al., 1982).

#### **2.1.4.2 Einfluss der Feuchte auf interpartikuläre Bindungskräfte**

Mit zunehmender Feuchte und Hygroskopizität des Feststoffs nimmt der Wassergehalt immer weiter zu. Es kommt zur Agglomeration und bei starker Hygroskopizität wasserlöslicher Stoffe zu Lösungsvorgängen. Schon die Anwesenheit kleiner Mengen Feuchtigkeit beeinflusst die Agglomerationstendenz nachhaltig. Bei sehr geringen Schichtdicken adsorbierten Wassers wirken zunächst Van-der-Waals-Kräfte, wobei die Sorptionsschichten bei der Berechnung dem Feststoff zugeschlagen werden. Aufgrund der geringen Schichtdicke sind die sterischen Voraussetzungen zur Ausbildung von Wasserstoff-Brückenbindungen nicht erfüllt. Dies gilt bis zu einer Dicke von drei Schichten Sorptionswasser, wobei eine monomolekulare Schicht ca.  $3 \cdot 10^{-10}$  m dick ist. Durch die Sorption werden Oberflächenrauigkeiten der Primärpartikel ausgeglichen. Ihre Gestalt nähert sich der Kugelform an. Nimmt die Dicke der Sorptionsschicht durch weitere Wasseradsorption

zu, so werden die Wassermoleküle frei beweglich und Wasserstoff-Brückenbindungen können ausgebildet werden. Die Ausbildung eines Flüssigkeitsmeniskus ist ab Schichtdicken von ca.  $3 \cdot 10^{-9}$  m möglich, so dass Kohäsion zweier sich gegenseitig durchdringender Sorptionsschichten auftritt. Es entstehen Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln. Nun werden Kapillarkräfte und Oberflächenspannung wirksam (Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002). Ist der Feststoff wasserlöslich, so kann es nun zu Anlösevorgängen kommen. Neben dem Abstand der Teilchen ist auch die Größe der Primärpartikel entscheidend für die Haftkraft, wie Abbildung 2-2 zeigt. Für kleine Teilchen unterhalb von  $1 \mu\text{m}$  reichen Van-der-Waals-Kräfte für eine Agglomeration aus, Teilchen um die  $100 \mu\text{m}$  benötigen dagegen Kapillarkräfte.

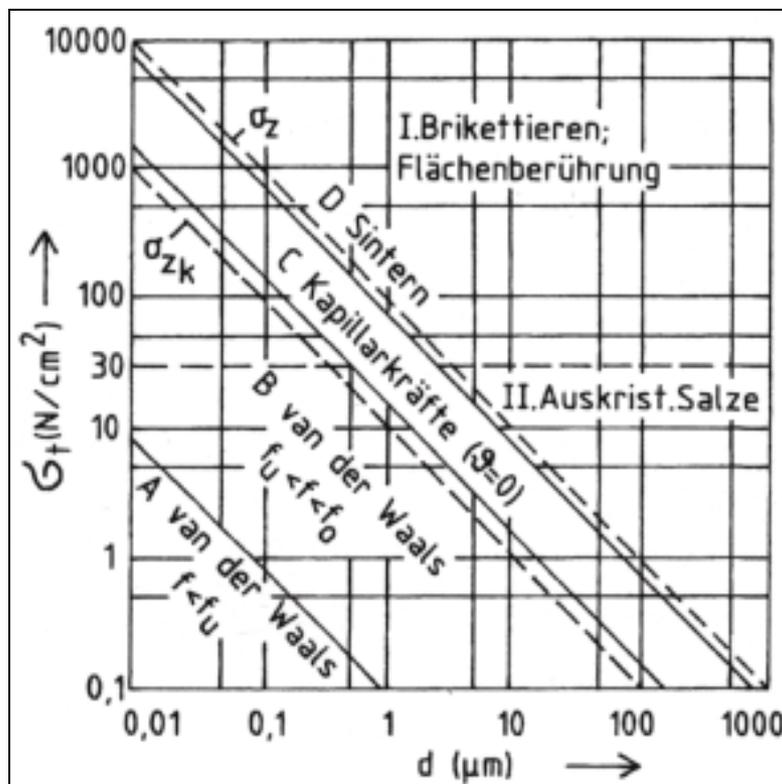


Abb. 2-2: Abhängigkeit der theoretischen Zugfestigkeiten (Bindungsstärken) vom Radius der Primärteilchen (Quelle: Rumpf, H., 1954)

$f$  = Feuchtigkeitsgehalt des Gutes;  $f_u$  = untere Grenze des Feuchtigkeitsgehaltes für die Sorptionsschichtdicke von mindestens  $3 \cdot 10^{-10}$  m;  $f_0$  = obere Grenze des Feuchtigkeitsgehaltes für die Sorptionsschichtdicke von mindestens  $3 \cdot 10^{-9}$  m;  $\sigma_z$  = Zugfestigkeit;  $\sigma_{zk}$  = Zugfestigkeit aufgrund der Kapillarkräfte; Abszisse: Primärteilchengröße; Ordinate: Theoretische Zugfestigkeit der Granulatkörner

**2.1.4.3 Arten der Wasserbindung an und in den Feststoff**

Bei der Wassersorption kann das Wasser auf verschiedene Arten gebunden werden (Tabelle 2-1).

	Kapillarwasser		Quellungs- wasser	Adsorbiertes Wasser	Kristall- wasser	Konstitutions- wasser
	grob-	fein-				
Bindungs- zustand	ungebunden		physikalisch		chemisch	
Verhältnis	-		kontinuierlich		stöchiometrisch	
Bindungs- wärme	0 [kJ/mol]	0-5 [kJ/mol]	0-20 [kJ/mol]	2-60 [kJ/mol]	5-40 [kJ/mol]	20-100 [kJ/mol]
Bindungs- mechanismus	kapillare Leitung in benetz- baren Kapillaren $r > 0,1 \mu\text{m}$	Kapillar- konden- sation $r < 0,1 \mu\text{m}$	Osmose, Hydratisierung	Adsorbition	Koordinative Bindung	Kovalente Bindung
Beispiele	Nasser Sand	Kieselgel Molekular- -sieb	Gele (Gelatine – Gel)	Alle hydrophilen Oberflächen an der Luft	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ * 10 $\text{H}_2\text{O}$	$\text{Ca}(\text{OH})_2$

Tabelle 2-1: Bindung des Wassers an und in festen Stoffen (Quelle: Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002)

Während Haftwasser nur durch schwache Adhäsionskräfte an der Feststoffoberfläche gebunden ist, liegt beim Konstitutionswasser eine starke kovalente Bindung vor. Nach dem Absolutbetrag der Bindungsenthalpien unterscheidet man zwischen Physisorption und Chemisorption. Ursache der Physisorption sind v.a. van der Waals'sche Wechselwirkungen, wie z.B. Dipolkräfte und Induktionskräfte. Die Bindungsenthalpien liegen in der Regel unter 50 kJ/mol. Bei der Chemisorption kommt es dagegen zur Oberflächenreaktion zwischen Adsorbens und Adsorptiv mit Bindungsenthalpien zwischen 60 und 450 kJ/mol. Die Grenzziehung zwischen Physisorption und Chemisorption erfolgt dabei allerdings weitgehend willkürlich.

#### **2.1.4.4 Sorptionsisothermen**

Die einfachste und zugleich aussagekräftigste Methode, die Änderung der Gutfeuchte in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte zu dokumentieren, stellt die Sorptionsisotherme dar. Dazu trägt man bei konstanter Temperatur den Wassergehalt im Gut gegen den Gleichgewichtsdampfdruck, ausgedrückt durch die relative Luftfeuchte im Gasraum, auf. Aufgrund der meist sehr komplexen chemisch-physikalischen Prozesse bei der Sorption (und auch bei der Desorption) werden die Isothermen meist experimentell bestimmt und nicht vorhergesagt. Allerdings sind mittlerweile auch Modell zu Vorhersage von Sorptionsisothermen entwickelt worden (Li, Yanxia et al., 2003). Brunauer, S. et al. (1938, 1940) unterteilten die Sorptionsisothermen in fünf verschiedene Typen. Mittlerweile wurde die Zahl der Sorptionsisothermen um eine weitere auf 6 Typen erweitert. Die Sorptionsisothermen sind in Abbildung 2-3 dargestellt.

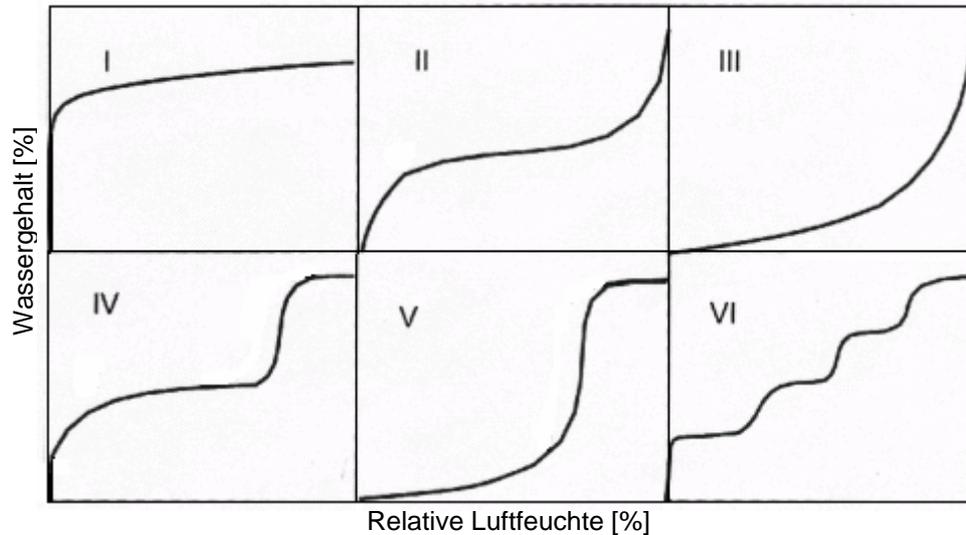


Abb. 2–3: Typen der Sorptionsisothermen

*Typ 1* tritt bei der einfachen Belegung des Adsorbens mit dem zu adsorbierenden Stoff auf. Sind alle Sorptionsplätze auf der Oberfläche besetzt, liegt eine Sättigung vor, die sich in einer Asymptoten zur Abszisse äußert. Dieser Fall wird v.a. bei der Chemisorption beobachtet. Bei der physikalischen Adsorption kommt er nur dann vor, wenn mikroporöse Oberflächen vorliegen. Sind bei höheren Luftfeuchten alle Poren gefüllt, kommt es zur Plateaubildung.

*Typ 2* tritt bei dispersen, unporösen Feststoffen auf. Am Wendepunkt ist das Adsorbens komplett mit einer Monoschicht des Adsorptivs belegt. Anschließend findet eine multimolekulare Beschichtung statt.

*Typ 3* zeigt den seltenen Fall einer konvexen Isotherme ohne Sättigung. Dieser Fall tritt auf, wenn die Adsorptionsenergie kleiner ist als die Kondensationsenergie, die bei der Kondensation des Adsorptivs an die bereits adsorbierten Schichten frei wird. Aus diesem Grund kommt es in der Folge verstärkt zur Sorption an der Monoschicht und den nachfolgend gebildeten Schichten anstelle der Sorption an noch freien Plätzen der Adsorbensoberfläche. Typ 3 ist bei Feststoffen mit einer Porengröße kleiner 2 nm zu beobachten. Die Physisorption ist dabei so gering, dass eine vollständige Beschichtung nicht stattfinden kann.

*Typ 4* tritt bei einer Mehrschichtadsorption mit Sättigung auf. Eine solche Adsorptionsisotherme lässt sich v.a. bei porösen Feststoffen mit einer Porengröße über 2 nm beobachten.

*Typ 5* zeigt eine konvexe Isotherme mit Sättigung. Es kommt zur Bildung mehrerer Schichten, ohne dass die erste vollständig belegt ist. Sie ist das Ergebnis geringer Adsorbens–Adsorptiv–Wechselwirkungen (ähnlich *Typ 3*).

*Typ 6* zeigt die stufenweise Ausbildung einer multimolekularen Schicht.

Der Grund für den häufigen S-förmigen Verlauf der Sorptionsisothermen bei der Wasserdampfsorption an Feststoffen liegt in der Ausbildung multimolekularer Schichten durch Kapillarkondensation. Den unteren Ast deutet man dabei als monomolekulare Adsorption nach Langmuir, den oberen als multimolekulare Adsorption.

#### 2.1.4.5 Kinetik des Sorptionsvorgangs

Je nach Sorptionstyp gibt es unterschiedliche Ansätze, die Kinetik des Sorptionsvorgangs mittels Gleichung zu beschreiben.

Die Ausbildung monomolekularer Schichten lässt sich nach Langmuir beschreiben:

$$Y = \frac{a \cdot p}{b + p} \quad (\text{Gleichung 8})$$

mit  $Y$  als Wassergehalt des Feststoffs,  $p$  der relativen Luftfeuchte und den Konstanten  $a$  und  $b$ , die das Adsorbens, das Adsorptiv und die Temperatur charakterisieren. Für kleine Partialdrücke  $p \ll b$  vereinfacht sich die Gleichung zu

$$Y = \frac{a}{b} \cdot p \quad (\text{Gleichung 9})$$

Für große Partialdrücke  $p \gg b$  vereinfacht sich die Gleichung zu:

$$Y = a \quad (\text{Sättigungsbeladung}) \quad (\text{Gleichung 10})$$

Die Langmuir'sche Adsorptionsisotherme beruht auf der Annahme gleichartiger Adsorptionsplätze bei beliebiger Bedeckung. Die Adsorptionenthalpie nimmt jedoch oftmals mit steigendem Bedeckungsgrad ab. Dieser Effekt kann durch eine Verschiedenartigkeit der vorhandenen Adsorptionsplätze oder durch Abstoßungskräfte zwischen den adsorbierten Teilchen hervorgerufen werden.

Systeme, bei denen diese Enthalpieänderung sehr stark ist, gehorchen dem Langmuirschen Gesetz nicht mehr. Für Systeme, bei denen die Adsorptionseenthalpie logarithmisch mit der Belegung abnimmt, hat sich die empirisch gefundene Freundlich-Isotherme bewährt.

Freundlich-Isothermen tragen der Tatsache Rechnung, dass bei stärkerer Beladung der Sorptionsoberflächen des Sorbenten weniger Sorbat aufgenommen werden kann. Die Adsorptionsisotherme nach Freundlich beschreibt nur für kleine Partialdrücke das Sorptionsgleichgewicht ausreichend genau. Nach Freundlich gilt:

$$Y = k \cdot p^{1/n} \quad (\text{Gleichung 11})$$

mit  $Y$  als Wassergehalt des Feststoffs,  $p$  der relativen Luftfeuchte und den Konstanten  $k$  und  $n$  ( $k$  und  $n$  sind stoffspezifisch und temperaturabhängig). Der Exponent  $n$  strebt dabei gegen 1. Anstelle der exponentiellen Form findet man in der Literatur häufiger die linearisierte logarithmische Form:

$$\log Y = \log k + 1/n \cdot \log p \quad (\text{Gleichung 12})$$

Ein Beispiel für die Sorption nach Freundlich ist die Wasserdampfsorption an Cefaclor (Umprayn, K., Mendes R.W., 1987).

Für die Ausbildung multimolekularer Schichten durch Sorption hat aus pharmazeutisch-technologischer Sicht v.a. die Gleichungen von Brunauer–Emmett–Teller und Guggenheim–Andersen–deBoer Bedeutung.

In der Pharmazie verwendet man die 1938 von Brunauer, Emmett und Teller (BET) erstellte Gleichung v.a. zur Oberflächenbestimmung durch Gasadsorption (meist Stickstoffsorption) an Feststoffberflächen. Die BET Gleichung hat die Form:

$$Y = \frac{Y_m a_w}{(1 - a_w)[1 + (C - 1)a_w]} \quad (\text{Gleichung 13})$$

mit  $Y$  als Wassergehalt,  $Y_m$  als Wassergehalt, der für eine monomolekulare Bedeckung erforderlich ist,  $C$  als BET-Konstante und  $a_w$  als der Wasseraktivität. Die

BET-Konstante  $C$  ist dabei ein Maß für die Sorptionsenthalpie. Aus der Gasmenge, die zur monomolekularen Bedeckung der Feststoffoberfläche erforderlich ist, wird die Größe der Oberfläche berechnet.

Allerdings hat die BET-Gleichung einen entscheidenden Nachteil (Monleon Pradas, M., 2004): Die BET-Gleichung geht immer von einer vollständigen Besetzung der „Plätze“ in den Sorptionsschichten im Gleichgewichtszustand aus. Treten dagegen „Fehlstellen“ in den Sorptionsschichten auf, werden fehlerhafte Ergebnisse erhalten. Die Gleichung von Guggenheim, Andersen und de Boer (GAB) berücksichtigt dieses Problem:

$$Y = \frac{Y_m K a_w}{(1 - K a_w)[1 + (C - 1) K a_w]} \quad (\text{Gleichung 14}).$$

Diese Gleichung unterscheidet sich von der BET-Gleichung nur dadurch, dass die Wasseraktivität  $a_w$  mit der Konstanten  $K$  multipliziert wird. Die Konstanten  $C$  und  $K$  sind ein Maß für den Besetzungsgrad in den Sorptionsschichten. Die BET-Gleichung lässt sich damit als Sonderfall der GAB-Gleichung betrachten mit  $K = 1$ . Da die GAB-Gleichung die Sorption an makromolekulare organische Adsorbentien genauer als die BET-Gleichung beschreibt, wurde sie 1985 von der Europäischen Projektgruppe COST 90, die sich mit physikalischen Eigenschaften von Lebensmitteln beschäftigt, als fundamentale Gleichung zur Charakterisierung der Wasserdampfsorption an Lebensmitteln empfohlen.

Das Ergebnis der BET- und der GAB-Gleichung wird nur von der Stärke der Feststoff-Feuchte-Interaktion bestimmt und ist unabhängig von der Form oder Kristallinität des Feststoffs. Ebenso wird die Geometrie sorbierter Aggregate nicht berücksichtigt.

Es stehen also verschiedene Modelle zur Beschreibung von Sorptionsvorgängen zur Verfügung. Welches das geeignete Modell ist, hängt von dem Sorptionsmechanismus und den Sorbenseigenschaften ab.

### 2.1.5 Vorgänge bei der Desorption

Desorption ist der umgekehrte Vorgang der Sorption und bedeutet die Abgabe des Sorptivs vom Sorbens. Bei der Wasserdampfdesorption, die man verfahrenstechnisch auch als Trocknung bezeichnet, gibt der feuchte Feststoff Wasserdampf an den Gasraum ab. Während es bei der Wasserdampfsorption zu einem Anlösen oder zur Suspensionsbildung des Feststoffs kommen kann, entsteht bei der Desorption ein Feststoffgerüst, das eine mehr oder weniger poröse Struktur aufweist. In welchem Ausmaß eine Desorption stattfindet, hängt davon ab, wie fest das Wasser an die Feststoffoberfläche gebunden ist. Ist das Wasser durch Physisorption an die Oberfläche gebunden, kann die Sorption leicht rückgängig gemacht werden z.B. durch Temperaturerhöhung oder Erniedrigung des Druckes, da nur sekundäre Bindungskräfte überwunden werden müssen. Doch auch hier ist die Art der Bindung entscheidend. So kann oberflächlich gebundenes Haftwasser leicht desorbiert werden. Die Bindungskräfte sind so gering, dass sie die Desorption nicht beeinträchtigen. Der Dampfdruck ist gleich dem des ungebundenen Wassers, so dass das Gut vollständig austrocknen kann. Es gilt:

$$p = p_0 = f(T) \text{ (Gleichung 15)}$$

mit  $p$  als Partialdampfdruck,  $p_0$  als Sättigungsdampfdruck und  $f(T)$  als Funktion der Temperatur.

Bei Kapillarwasser dagegen wird die Desorption mit Abnahme des Radius durch die Zunahme des kapillaren Zuges bei hydrophilen oder hygroskopischen Substanzen gemäß der Washburn-Gleichung (Gleichung 3) erschwert, so dass diese Stoffe eine Restfeuchte aufweisen (Hagers Handbuch, 1977).

Da bei der Chemisorption das Wasser durch eine chemische Reaktion an die Oberfläche gebunden wurde, ist der Vorgang nicht oder nur unvollständig rückgängig zu machen, meist nur unter Zersetzung.

### 2.1.5.1 Prinzipien der Wasserdampfdesorption

Bei der Aufnahme der Desorptionsisothermen kommt es zur Wasserdampfdesorption durch Absenken der relativen Luftfeuchte bei konstanter Temperatur. Durch die Abnahme der relativen Feuchte verschiebt sich das Dampfdruckgleichgewicht und der Feststoff gibt Feuchte an den Gasraum ab, bis das Gleichgewicht zwischen dem Partialdampfdruck auf der Feststoffoberfläche und dem Gasraum wieder hergestellt ist.

Während die Sorption spontan abläuft, wird bei der Desorption Wärme verbraucht, die wieder zugeführt werden muss, wenn der Trocknungsvorgang nicht gestoppt werden soll. In Abhängigkeit der Temperatur, bei der die Desorption stattfindet, unterscheidet man: Verdunsten, wenn die Prozesstemperatur oberhalb des Tripelpunktes aber unterhalb des Siedepunktes des zu desorbierenden Stoffes liegt, Verdampfen bei Temperaturen oberhalb des Siedepunktes und Sublimation als Übergang von fest nach gasförmig, wobei die Prozesstemperatur unterhalb des Schmelzpunktes liegt. Dabei unterscheidet man verschiedene Arten der Wärmeübertragung auf das Gut:

- **Konvektionstrocknung:** Bei der Konvektionstrocknung erfolgt der Wärmeübergang an das Gut über umströmendes Gas (i.d.R. Luft). Der Wärmeaustausch und die Trocknung erfolgen von außen nach innen, wobei das Gas den Wasserdampf aufnimmt und abtransportiert. Die Guttemperatur ist dabei an der Oberfläche höher als im Inneren. Der Trocknungsprozess lässt sich dabei leicht durch Messung der Feuchtigkeit und Temperatur der Trocknungsluft kontrollieren: Ist das Gut trocken, sind Eingangs- und Ausgangstemperatur sowie Eingangs- und Ausgangsluftfeuchte gleich. Beispiele für diese Trocknungsart sind Wirbelschicht-, Sprüh- und Hordentrockner.
- **Kontaktstrocknung:** Das Gut befindet sich direkt auf einer beheizten Fläche, von der aus Wärme und Feuchtigkeit durch das Gut wandern. Die Kontaktstrocknung ist für dünne Schichten und sehr nasse Stoffe geeignet. Als Beispiel ist der Bandrockner zu nennen.
- **Strahlungstrocknung:** Am besten ist Infrarotstrahlung (0,8-10  $\mu\text{m}$ ) geeignet, da sie Moleküle in Schwingung und Rotation versetzt. Die Oberflächentemperaturen, die bei dieser Trocknung entstehen, sind dabei so hoch, dass die Infrarottrocknung nicht in der Produktion sondern

hauptsächlich bei der Restfeuchtigkeitsgehaltsbestimmung angewendet wird. In der Produktion werden stattdessen die langwelligeren Mikrowellen (915-2450 MHz) verwendet. Sie dringen tiefer in das Gut ein und führen zur Spinresonanz der Kerne und Elektronen.

- Hochfrequenztrochnung: Eine weitere Trocknungsmöglichkeit, die mit anderen Trocknungsverfahren kombiniert wird, stellt die Hochfrequenztrochnung dar. Hier wird die Trocknung mittels Radiofrequenzgeber (27 MHz) beschleunigt, indem die Dipole der Flüssigkeit als auch des zu trocknenden Gutes versuchen, der Polarisierung des erzeugten hochfrequenten elektrischen Feldes zu folgen. Es entsteht Reibungswärme, die sowohl von der Stärke des Feldes als auch von der Dauer der Erwärmung abhängt. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in einer gleichmäßigen und damit schonenden Trocknung.

Das desorbierte Wasser erzeugt über dem Trockengut einen höheren Partialdampfdruck. Da nicht nur die Temperatur, sondern auch ein starkes Partialdampfdruckgefälle zwischen Trocknungsgut und umgebenden Gasraum ein wichtiger Antrieb für die Trocknung ist, müssen die Partialdampfdrücke in der Umgebung ständig abgebaut werden. Dies geschieht z.B. mit strömender trockener Luft, durch Evakuieren oder durch den Einsatz von Trockenmitteln oder Kondensatoren.

Die Zusammenhänge zwischen absoluter Feuchte  $x$ , relativer Luftfeuchte  $\varphi$ , Temperatur  $T$  und der zur Trocknung benötigten Enthalpie  $h$  sind für den technisch relevanten Bereich im  $h$ - $x$ -Diagramm nach Mollier (Abbildung 2-4) dargestellt. Es enthält die absolute Feuchte als Abszisse und die Temperatur als Ordinate. Außerdem sind für einen konstanten Gesamtdruck von 966,6 mbar die Isopsychren (Kurven konstanter relativer Luftfeuchtigkeit) und die Adiabaten (Linien gleicher Enthalpie) enthalten. Die verschiedenen Einflussgrößen sind über die Clausius-Clapeyronsche Gleichung (Gleichung 1) miteinander verknüpft.

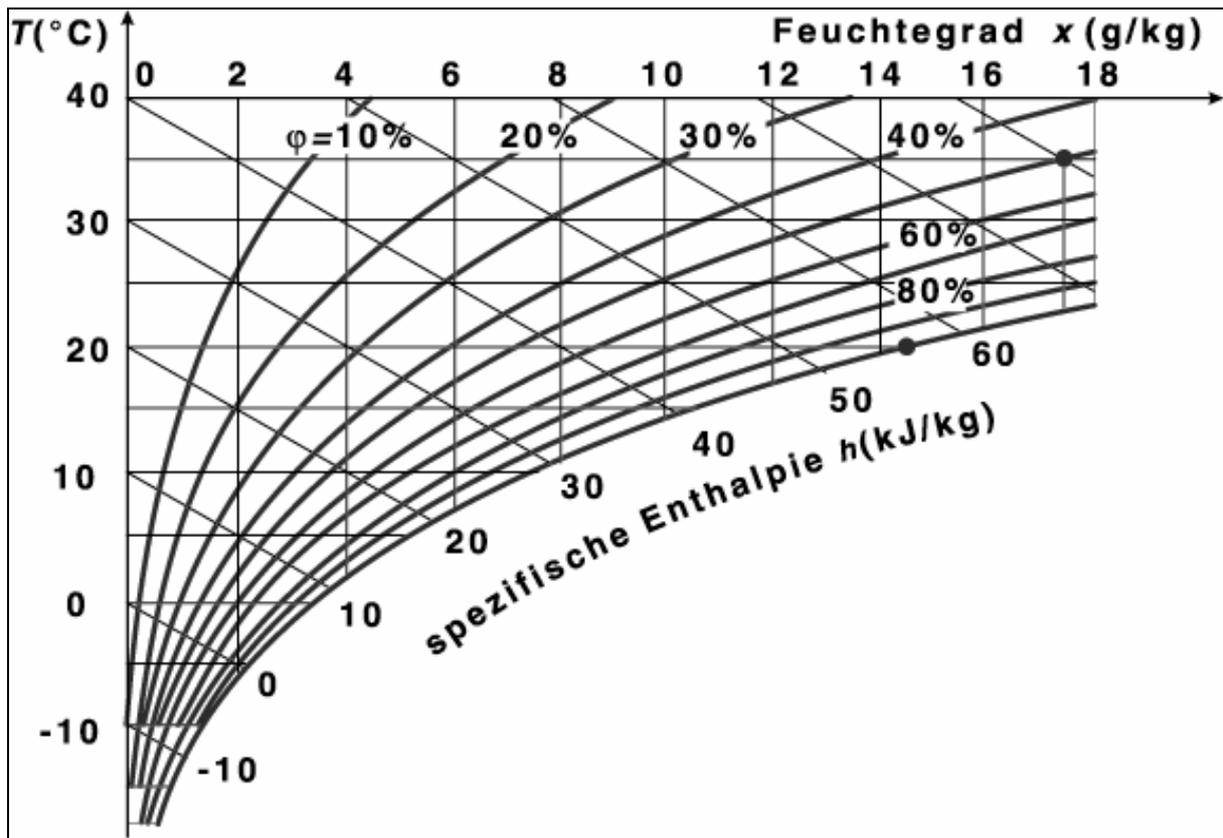


Abb. 2-4: Mollier-Diagramm für einen Gesamtdruck von 966,6 mbar

Aus diesem Diagramm lassen sich neben dem Taupunkt ( $\varphi = 100\%$ ) noch weiterhin entnehmen:

1. die absolute Feuchte in Abhängigkeit von der Temperatur für eine konstante relative Feuchtigkeit
2. die Wärmebetrag  $h$ , der bei isothermem Befeuchten oder Trocknen von Luft zu- oder abgeführt werden muss
3. die Temperaturunterschiede, die sich beim Befeuchten von Luft unter adiabatischen Bedingungen ergeben
4. die Änderung der relativen Feuchte bei Veränderung der Temperatur.

### 2.1.5.2 Trocknungsstufen

Die Trocknung lässt sich schematisch in verschiedene Schritte einteilen (Abbildung 2-5).

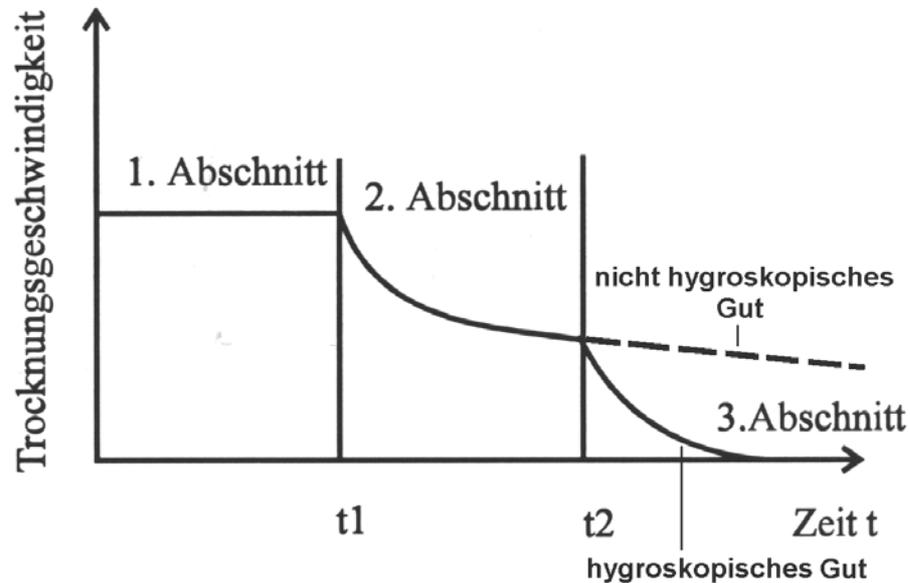


Abb. 2-5: Verlauf der Trocknung, Quelle: Zimmermann, I., 1998

Im ersten Trocknungsabschnitt bildet sich eine konstante Trocknungsgeschwindigkeit aus, solange das Oberflächenwasser verdunstet und weiteres Wasser aus dem Inneren des Granulates nachdiffundiert, um das Gutfeuchtigkeitsgefälle wieder auszugleichen. An Punkt  $t_1$  ist der „kritische Feuchtigkeitsgehalt“ erreicht. Ab diesem Punkt sinkt die Trocknungsgeschwindigkeit, weil die Diffusion fester gebundenen Wassers geschwindigkeitsbestimmend wird. Die Diffusionsgeschwindigkeit reicht nicht mehr aus, das Feuchtigkeitsgefälle zwischen Gutinnerem und Oberflächenbezirken auszugleichen, so dass sich auf der Oberfläche trockene Stellen bilden. Das Wasser verdunstet nun langsamer, restliches Oberflächen- und Grobkapillarwasser werden abgetrocknet. Die Trocknungsfrent verschiebt sich von der Partikeloberfläche immer weiter ins Gutinnere. Der Trocknungsvorgang ist in hohem Maße von den Dicken der getrockneten Schichten und ihren Eigenschaften, insbesondere der Wärmeleitfähigkeit und Dampfdurchlässigkeit sowie von der Hygroskopizität des Gutes abhängig. Bei nichthygroskopischen Gütern führt dieser Abschnitt zu wirklich trockener Substanz, während sich bei hygroskopischen Gütern ein dritter Trocknungsabschnitt anschließt. In diesem Trocknungsabschnitt sinkt die Trocknungsgeschwindigkeit weiter ab bis auf Null. Dieser Abschnitt beginnt dann,

wenn Kapillaren mit einem Radius größer  $10^{-9}$  m ausgetrocknet sind und sich die Kapillarkondensation bemerkbar macht. Aufgrund des kapillaren Zuges wird das Sorptionswasser nicht vollständig abgegeben.

Bei hygroskopischen Gütern lässt sich daher ein Unterschied zwischen der sich bei der Gleichgewichtsfeuchte einstellenden Gutfeuchte bei der Sorption und der Gutfeuchte bei der Desorption beobachten. Die Gutfeuchte bei der Desorption liegt über der bei der Sorption. Die Sorptionsisotherme zeigt dann eine sogenannte Hystereseschleife.

Dabei unterscheidet man zwei Formen der Hysterese je nach Art der Poren

- Sackporen führen zu offenen Hystereseschleifen, bei denen die Desorptionskurve bei 0 % relative Luftfeuchte nicht die Sorptionskurve schneidet (Abbildung 2-6).

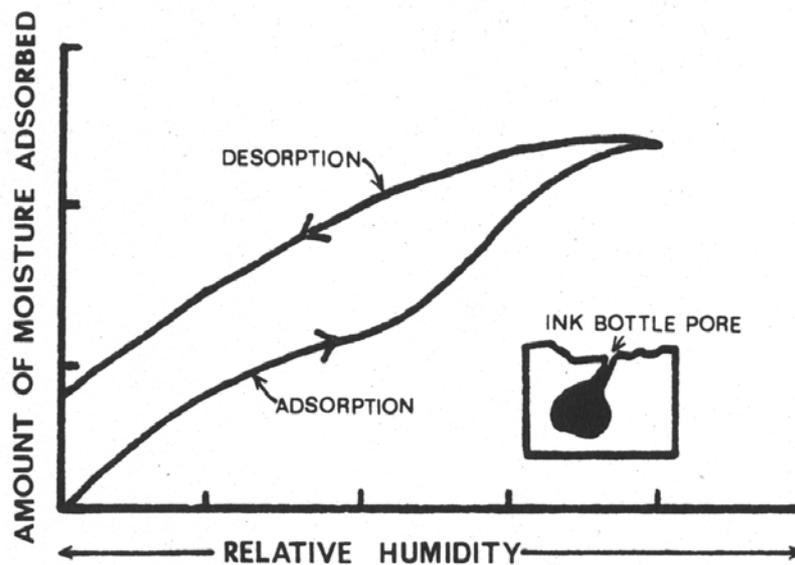


Abb. 2-6: Offene Hystereseschleife bei Sackporen, Quelle: Umprayn, K., Mendes R.W., 1987

- Kapillare Poren führen zu geschlossenen Hystereseschleifen, bei denen die Desorptionskurve bei 0 % relative Luftfeuchte die Sorptionskurve schneidet (Abbildung 2-7).

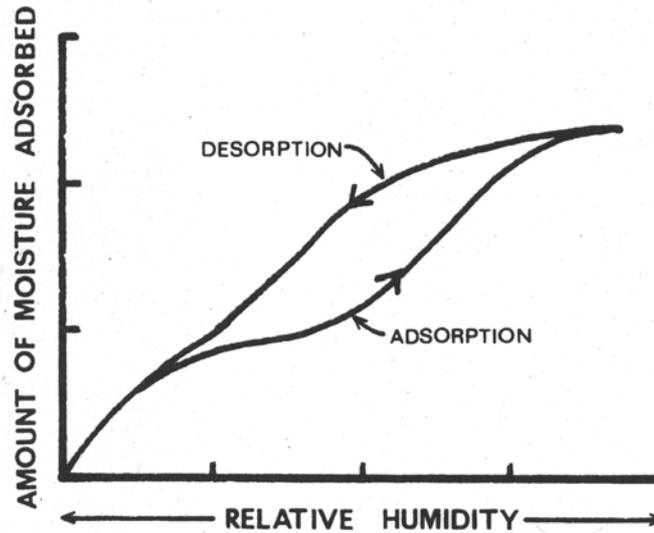


Abb. 2-7: Geschlossene Hystereseschleife bei kapillaren Poren, Quelle: Umprayn, K., Mendes R.W., 1987

Somit lässt sich mit Hilfe der Sorptionsisothermen auf die Art der Poren schließen. Ebenso macht die Größe der Hystereseschleife eine Aussage über die Porengröße: Je größer die Hystereseschleife desto größer sind die Poren (Sadek, H.M. und Olsen, J.L., 1980).

Das Ausmaß der Wasserdampfdesorption hängt also sowohl von Gut abhängigen Faktoren, wie Art der Wasserbindung, Partikelgröße, Kapillarität und Oberfläche ab, als auch von Trockner abhängigen Faktoren wie Art der Wärmeübertragung und Dampfdruckdifferenz zwischen Gasraum und Gut ab.

### 2.1.5.3 Ausgewählte Trockungsverfahren

#### 2.1.5.3.1 Gefriertrocknung

Unter Gefriertrocknung oder Sublimationstrocknung versteht man das Trocknen eines Gutes im gefrorenen Zustand. Dabei kommt es zur Sublimation der im Gut enthaltenen gefrorenen Flüssigkeit unter Umgehung des flüssigen Aggregatzustandes. Die Voraussetzungen für eine Sublimation sind nur unterhalb des sogenannten Tripelpunktes gegeben (für Eis:  $T = 0,0098 \text{ °C}$ , 6,11 mbar). Der grundsätzliche Unterschied im Ablauf der Trocknung bei der Sublimationstrocknung gegenüber der Trocknung im nicht gefrorenen Zustand besteht darin, dass bei der Sublimationstrocknung keine Bewegung in der flüssigen Phase existiert. Die Trockenfront tritt von Anfang an unter die Gutoberfläche und sinkt im weiteren

Verlauf stetig ab. Es gibt damit keinen ersten Trocknungsabschnitt in der Trocknungskurve (siehe Abbildung 2-5).

Die Gefriertrocknung wird dadurch ermöglicht, dass Wasser im gefrorenen Zustand noch einen ausreichenden Dampfdruck besitzt. Bei der Gefriertrocknung werden die in den Gasraum übertretenden Wassermoleküle durch Kondensation an Kühlflächen entfernt. Als Folge nimmt die Eismenge immer mehr ab. Zusätzlich wird der Luftdruck über dem Eis abgesenkt und somit die mittlere freie Weglänge der Wassermoleküle in der Gasphase und damit der Diffusionskoeffizient vergrößert.

Der Gefriertrocknungsprozess lässt sich in drei Schritte einteilen:

1. Im ersten Schritt wird das Trocknungsgut unterhalb der eutektischen Temperatur eingefroren. Dies ist erforderlich, um sicherzustellen, dass keine Flüssigkeitsnester mehr vorhanden sind. Organische Polymere müssen unterhalb der Glasübergangstemperatur eingefroren werden, um ein sprödebrüchiges Trocknungsgut zu erhalten. Dabei muss für jedes Produkt die optimale Einfriertemperatur und –geschwindigkeit ermittelt werden, um die Produktqualität nicht negativ zu beeinflussen.
2. Im zweiten Schritt erfolgt die Primärtrocknung durch Sublimation und Kondensation des Wassers. Das sublimierte Wasser wird an Kühlflächen, dem Kondensator, abgeschieden und somit laufend aus der Trocknungskammer abgezogen. Bei diesem auch als Haupttrocknung bezeichneten Schritt muss die Temperatur so niedrig wie möglich gehalten werden, um ein Antauen des Trocknungsgutes zu verhindern.
3. Im dritten Schritt, der Sekundärtrocknung, wird die Trocknungstemperatur angehoben, damit auch fester gebundenes Wasser entfernt werden kann.

Die Gefriertrocknung wird auch als Lyophilisation bezeichnet, da sich ein hochporöser Kuchen mit großer Oberfläche bildet, der eine sehr hohe Lösungsgeschwindigkeit aufweist. Bei der Gefriertrocknung handelt es sich um ein schonendes Trocknungsverfahren, das sich für die Trocknung temperatur-empfindlicher Materialien aller Art, wie z.B. von proteinhaltigen Lösungen, anbietet.

### **2.1.5.3.2 Sprühtrocknung**

Unter Sprüh- oder Zerstäubungstrocknung versteht man die Umwandlung einer Lösung oder einer Suspension in ein Pulver in einem einzigen Prozess. Nach Turck, E. (1955) ist die Sprühtrocknung die Überführung eines Nebelaerosols in ein Rauchaerosol, wobei anschließend die disperse Phase vom Dispersionsmittel getrennt wird. Die Anlagen zur Sprühtrocknung unterscheiden sich v.a. in der Zufuhr der Trockenluft, der Abfuhr der Feuchtluft, dem Bau der Trocknungskammer und in der Art der Zerstäubungsaggregate. Zur Sprühtrocknung wird das Trocknungsgut entweder als Lösung, Emulsion oder Suspension in feine Tröpfchen versprüht. Die Zerstäubung erfolgt durch Sprühdüsen oder mit Hilfe eines rotierenden Zerstäubungsrades. Die Zerstäubungsaggregate befinden sich im oberen Teil des Sprühturms. Gleichzeitig strömt die heiße Trocknungsluft von oben nach unten (Gleichstromverfahren) oder von unten nach oben (Gegenstromverfahren) durch den Turm und trocknet die fein zerteilten Tröpfchen aufgrund ihrer großen Oberfläche fast augenblicklich. Um ein gut fließendes Produkt zu erhalten, sollte das Trocknungsprodukt eine möglichst große Korngröße haben. Dafür sind eine lange Fallstrecke im Trockner und große Türme mit entsprechendem Durchsatz erforderlich. Als Produkt erhält man amorphe Hohlkugeln. Scott, M.W. et al. (1964) und Elversson, J. et al. (2003) untersuchten den Einfluss des Zerstäuberaggregats, Durchsatzgeschwindigkeit und Feststoffgehalt der versprühten Lösung auf die Produkteigenschaften. Sie stellten fest, dass die Partikelgröße des Produkts mit zunehmender Tröpfchengröße und zunehmendem Feststoffanteil der versprühten Lösung wächst.

Die Sprühtrocknung eignet sich zur sehr schnellen Trocknung flüssiger Zubereitungen und wird zur Herstellung von Instant-Teepulvern, Pulveraromen und pharmazeutisch z.B. zur Herstellung amorpher Produkte wie amorpher Lactose verwendet. Die so gewonnenen amorphen Produkte zeichnen sich durch gute Fließigenschaften und Tablettiereigenschaften aus.

### **2.1.5.3.3 Vakuumtrocknung**

Bei der Vakuumtrocknung wird das Partialdampfdruckgefälle zwischen Trocknungsgut und Gasraum durch Evakuieren des Gasraums aufrecht erhalten. Durch das Anlegen des Vakuums wird zum einen der Dampfdruck im Gasraum erniedrigt, wodurch es zu einer Verschiebung des Dampfdruckgleichgewichts und damit zu einer verstärkten Desorption kommt. Durch den niedrigen Luftdruck wird die Temperatur, bei der die Gutfeuchtigkeit verdunstet, entsprechend abgesenkt. Zum anderen wird die mittlere freie Weglänge der Wassermoleküle in der Gasphase und damit der Diffusionskoeffizient vergrößert. Soll zum Trocknen Hitze zugeführt werden, geschieht dies üblicherweise durch Kontakt über beheizbare Stellflächen. Der Vorteil der Vakuumtrocknung liegt darin, dass die Trocknung bei niedrigen Temperaturen erfolgen kann. Somit eignet sich dieses Verfahren für temperatur- und oxidationsempfindliche Stoffe. Außerdem sind Vakuumtrockner unabhängig von klimatischen Gegebenheiten, da sie nicht wie die meisten anderen Trockner größere Mengen Trocknungsluft benötigen.

## 2.2 Kristallisation

Kristalle sind Körper mit einer bestimmten regelmäßigen, ihnen eigentümlichen Gestalt. Die Kristallform wird bestimmt durch die Anzahl der Flächen, die unter bestimmten Winkeln gegeneinander geneigt sind. Man kann die verschiedenen Kristallformen in sieben Kristallsysteme einteilen (Abbildung 2-8). Als Grundlage dafür dient die Geometrie der Elementarzelle, die das Kristallgitter aufbaut.

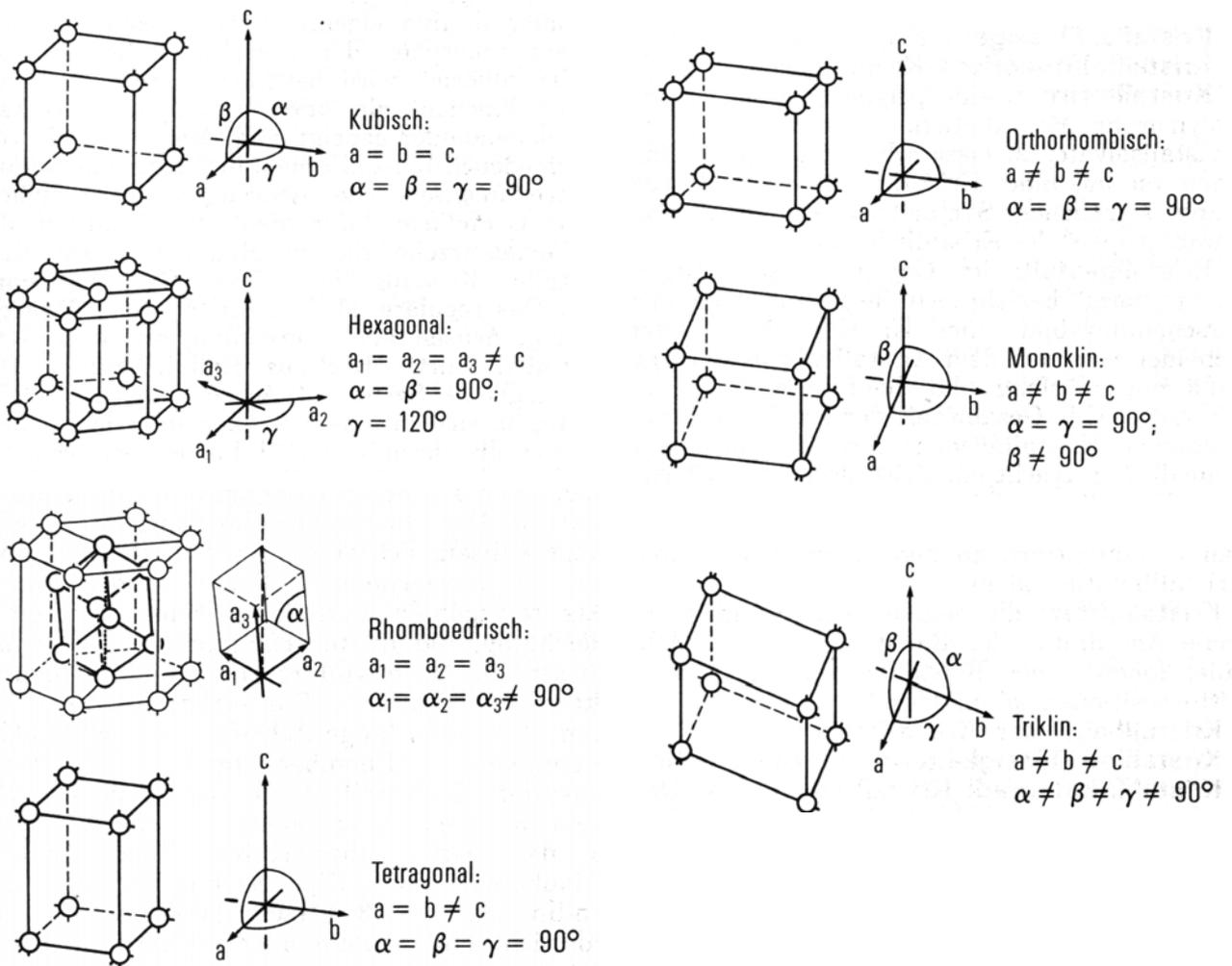


Abb. 2-8: Die sieben kristallographischen Achsensysteme (Quelle: Hunnius, 1998)

Kristallisation bedeutet den Übergang eines Stoffes aus irgendeinem anderen Zustand in den betreffenden kristallinen Zustand. Der Übergang in eine kristallisierte Phase kann aus einem Dampf, einer Schmelze, einer Lösung oder einer anderen kristallisierten Phase erfolgen (Kleber, W. et al., 1998).

Die Umwandlung eines Stoffes in verschiedene kristalline oder nichtkristalline Phasen, die auch als Modifikationen bezeichnet werden, geschieht bei Veränderung der Umgebungsbedingungen, da die Stabilität einer bestimmten Gitterstruktur vom

vorherrschenden Druck und der Temperatur bestimmt wird. Modifikationen eines Stoffes haben unterschiedliche Gitterstrukturen. Die chemischen Eigenschaften variieren dabei nicht, während die physikalischen Eigenschaften deutliche Veränderungen erfahren können.

In Dampf oder Lösung wird die Kristallisation durch eine Übersättigung, bei Schmelzen durch eine Unterkühlung ausgelöst. Die Umwandlung einer kristallinen Phase in eine andere bezeichnet man als Umkristallisation. Die treibende Kraft der Kristallisation ist der Energiegewinn bei der Bildung von Kristallen. Kristalle sind dem nichtkristallinen Zustand gegenüber energetisch begünstigt, da bei der Kristallisation die sogenannte Gitterenergie frei wird.

Im Zuge der Kristallisation kommt es zunächst zur Keimbildung, indem sich submikroskopische Partikel als Keime der neuen Phase bilden. Diese wachsen dann zu größeren Individuen aus. Damit es zur spontanen Keimbildung kommt, muss die freie Enthalpie eines Systems abnehmen. Die Bildung eines Keimes ist mit einer Änderung der freien Enthalpie  $\Delta G_K$  verbunden, die sich aus folgenden Summanden zusammensetzt:

$$\Delta G_K = \Delta G_V + \Delta G_\sigma + \Delta G_e \quad (\text{Gleichung 16})$$

$\Delta G_V$  stellt dabei die Energie dar, die durch den Übergang des Stoffsystems in die Kristallphase frei wird, und liefert somit einen negativen Beitrag. Mit der Formierung des Keimes ist aber auch eine neue Phasengrenze entstanden, deren Grenzflächenenergie einen positiven Beitrag  $\Delta G_\sigma$  zur freien Enthalpie bewirkt. Außerdem kann der neue Keim bei seiner Formierung elastischen Kräften ausgeliefert sein, so dass v.a. bei einer Keimbildung in kristallinen Phasen ein weiterer positiver Beitrag  $\Delta G_e$  zu berücksichtigen ist (Kleber, W. et al., 1998).

Nach der Theorie von Becker, R. und Döring, W. (1935) lässt sich die Keimbildung als molekulare Kettenreaktion betrachten, in der die Keime durch das Zusammentreten und die sukzessive Anlagerung einzelner Teilchen entstehen. Dazu muss Keimbildungsarbeit geleistet werden, die dazu führt, dass die gebildeten Keime zunächst instabil sind. Erst wenn der Keim die sogenannte kritische Größe erreicht hat, wird durch sein weiteres Wachstum die freie Enthalpie des Systems wieder verringert, so dass die Keime nun stabil sind und weiterwachsen. Bis zum Erreichen der kritischen Keimgröße vergeht eine Induktionszeit, die aber in den meisten Fällen

so kurz ist, dass sie experimentell nicht bestimmbar ist. Die Größe der kritischen Keime bewegt sich in einer Größenordnung von 100 Teilchen (Atomen, Molekülen). Man unterscheidet zwei verschiedene Arten der Keimbildung: die homogene und die heterogene Keimbildung. Findet eine Keimbildung nur aus den bisher betrachteten thermodynamischen Notwendigkeiten statt, spricht man von homogener Keimbildung. Eine homogene Keimbildung lässt sich z. B. bei der Kristallisation durch Abkühlung amorpher Schmelzen beobachten. Wird die Keimbildung neben den thermodynamischen Gegebenheiten auch noch durch Oberflächeneinflüsse begünstigt, so liegt eine heterogene Keimbildung vor. Eine heterogene Keimbildung lässt sich z.B. bei der Kristallisation an Fremdpartikeln (Staub), Gefäßwänden oder auf kristallinen oder nichtkristallinen Substraten beobachten.

Zum Wachstum eines Keims werden Bausteine aus der umgebenden Phase an den energetisch günstigsten Positionen des Keims angelagert. Die Positionen des Anbaus bestimmen dabei die Wachstumsform des Kristalls. So erhalten polyedrisch wachsende Kristalle den stärksten Materialzustrom an Ecken und Kanten.

Eine besondere Art des Kristallwachstums stellt die Epitaxie dar. Bei der Epitaxie handelt es sich um ein Aufwachsen einer kristallinen Substanz auf einer anderen. Dabei wird auf einem vorgegebenen Kristall, dem Substrat, eine zweite kristalline Phase, das Deposit, abgeschieden. Während die Definition ursprünglich nur ein gesetzmäßiges Aufwachsen vorsah, ist die Definition mittlerweile nicht mehr nur an ein gesetzmäßiges Wachstum gebunden. So wird auch das Abscheiden einer einkristallinen Schicht, wie es in der Halbleitertechnologie der Fall ist, als Epitaxie bezeichnet (Kleber, W. et al., 1998). Epitaxie tritt v.a. dann auf, wenn die Gitterabstände zwischen Substrat und Deposit vergleichbar sind. Es gibt aber auch zahlreiche Beispiele dafür, dass Epitaxie trotz größerer Unterschiede in den Gitterparametern auftreten kann (Kleber, W. et al., 1998). In der Grenzschicht kommt es dann nach einem Modell von Frank, F.C. und van der Mewe, H.J. (1959) zur elastischen Deformation oder sogenannten Fehlpassungsversetzungen. Der Initialvorgang der Epitaxie ist eine heterogene Keimbildung auf dem Substrat. Dabei werden in der Regel zahlreiche Keime gebildet, die nur unwesentlich wachsen. Bei diesen Keimen ist die Wachstumsorientierung noch nicht sonderlich ausgeprägt. Wenn die Keime so zahlreich werden, dass sie in Kontakt kommen, findet eine Koaleszenz der Keime statt, wobei gleichzeitig die richtige Wachstumsorientierung

hergestellt wird. Anschließend findet das Auffüllen der noch freien Zwischenräume in der Schicht, sowie das weitere Dickenwachstum statt, wobei Keime, die die richtige Wachstumsorientierung noch nicht erhalten haben, überwachsen werden.

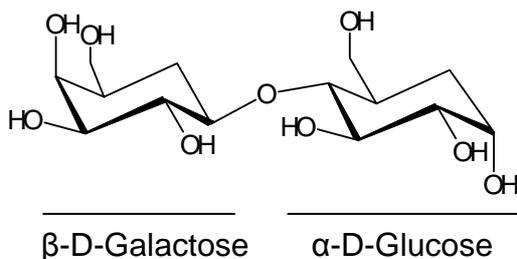
## 2.3 Lactose

### 2.3.1 Synonyme

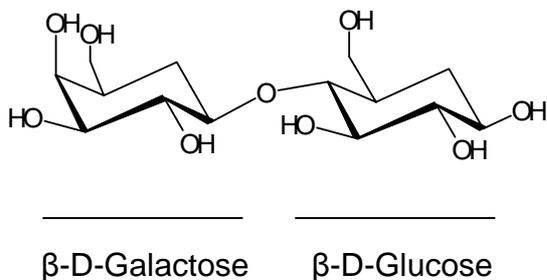
Lactose, Lactosum (DAB / Ph. Eur.), Lactose (USP, BP), Milchzucker, Saccharum Lactis, Lactose, wasserfrei [CAS 63-42-3], Lactose-Monohydrat [CAS 64044-51-5]

### 2.3.2 Chemischer Aufbau

Lactose ist ein reduzierendes Disaccharid vom Maltosetyp, bei dem  $\beta$ -D-Galactose und D-Glucose  $\beta$ -1,4-glykosidisch verknüpft vorliegen. Lactose stellt somit eine  $\beta$ -Galactosido-glucose dar, bei der beide Monosaccharidreste als Pyranosen vorliegen. Von der Lactose existieren zwei anomere Formen: eine  $\alpha$ -Form, mit einer  $\alpha$ -Glucose, deren C-1-Hydroxyl axial steht (Abbildung 2-9), und eine  $\beta$ -Form, deren C-1-Hydroxyl der Glucose äquatorial zur Ringebene angeordnet ist.



0- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glucopyranose ( $\alpha$ -Lactose)



0- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucopyranose ( $\beta$ -Lactose)

Summenformeln:  $C_{12}H_{22}O_{11}$  (wasserfrei)

$M_r = 342,30$

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$  (Monohydrat)

$M_r = 360,31$

Abb. 2-9: Struktur der Lactose-Anomere

Die  $\beta$ -Lactose kommt nur wasserfrei vor, während die  $\alpha$ -Lactose ein Mol Wasser enthalten als auch wasserfrei vorkommen kann.

### 2.3.3 Gewinnung

Milchzucker wird aus Kuhmilch gewonnen, in der er zu 4 bis 5 % enthalten ist. Zur Lactosegewinnung werden zunächst Milchfett und Casein abgetrennt. Dabei kann das Casein entweder durch enzymatische Fällung (Süßmolke = Labmolke) oder durch Säureeinwirkung abgetrennt werden (Sauermolke = Quarkmolke). Die Molken unterscheiden sich v.a. im Calciumgehalt: Während die Sauermolke Calcium enthält, ist die Süßmolke im Wesentlichen frei von Calcium. Da die süße Molke mehr Lactose enthält, wird sie zur Lactosegewinnung weiterverarbeitet. Das in der Molke enthaltene Lactalbumin wird am häufigsten durch Hitzefällung abgetrennt. Dazu wird die Molke auf den isoelektrischen Punkt des Milchalbumins (pH 4,4-4,8) eingestellt und über einen Zeitraum von 30-50 Minuten auf ca. 90 °C erhitzt. Dabei fällt das Milchalbumin aus und wird abgetrennt. Die somit entweißte Molke wird zur Abscheidung von Mineralsalzen knapp unter den Neutralpunkt eingestellt. Anschließend wird sie in Vakuumverdampfern auf einen Trockensubstanzanteil von ca. 55 % eingedampft. Zur Kristallisation wird aus dem Verdampfer kommende konzentrierte Zuckerlösung in Kristallisationsbehälter eingeleitet, in denen sowohl eine Kühlung als auch ein vorsichtiges Rühren möglich ist. Nach 24 Stunden scheidet sich Rohmilchzucker ab, der abzentrifugiert und somit von der Melasse getrennt wird. Anschließend findet eine Trocknung bei 90-93 °C statt. Dieser Rohmilchzucker enthält aber noch Eiweißreste, Wasser, anorganische Salze, Farb- und Geruchsstoffe und wird deshalb raffiniert. Durch Umkristallisation und Adsorbtivreinigung mit Aktivkohle und Kieselgur erhält man gereinigten Milchzucker.  $\alpha$ -Lactosemonohydrat kristallisiert aus wässriger Lösung unterhalb von 93,5 °C aus (Lerk, C.F. et al., 1984). Oberhalb dieser Temperatur scheidet sich das besser lösliche Betaisomer ab, das häufig durch Walzentrocknung  $\alpha$ -lactosemonohydrathaltiger Lösungen gewonnen wird. Durch Trocknen mit organischen Lösungsmitteln wie wasserfreiem Methanol oder Erhitzen von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat in feuchter Atmosphäre bei Temperaturen von über 130 °C entsteht die stabile wasserfreie  $\alpha$ -Lactose, die nicht hygroskopisch ist; beim Trocknen im Vakuum bei Temperaturen von 110-130 °C die instabile hygroskopische

Form (Lerk, C.F. et al., 1984). In der pharmazeutischen Technologie wird außerdem durch Sprühtrocknung gewonnene Lactose wegen ihrer Direkttablettierbarkeit verwendet.

Im europäischen Raum wird fast ausschließlich  $\alpha$ -Lactosemonohydrat verwendet, während in den USA auch  $\beta$ -Lactose zum Einsatz kommt.

### **2.3.4 Lactose in der Pharmazeutischen Technologie**

#### **2.3.4.1 Definition nach Europäischem Arzneibuch**

Das Europäische Arzneibuch 5.0 nennt zwei Monographien für Lactose: Wasserfreie Lactose und Lactosemonohydrat. Die wasserfreie Lactose ist laut Ph. Eur. 5.0 definiert als 0- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucopyranose oder eine Mischung aus 0- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucopyranose und 0- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glucopyranose. Lactosemonohydrat ist definiert als 0- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glucopyranose-Monohydrat.

#### **2.2.4.2 Eigenschaften und Verwendung**

Lactose ist laut Europäischem Arzneibuch 5.0 ein weißes bis fast weißes, kristallines Pulver, das in Wasser leicht, jedoch langsam löslich ist. In 96 % Ethanol ist sie unlöslich. Lactose ist geruchlos und schmeckt nur schwach süßlich (fünf bis sechs Mal schwächer als Saccharose), wobei die  $\beta$ -Form etwas süßer als die  $\alpha$ -Form ist. Es existieren verschiedene Arten von Lactose:  $\beta$ -Lactose, stabile wasserfreie  $\alpha$ -Lactose, instabile wasserfreie  $\alpha$ -Lactose und  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, ebenso noch mischkristalline  $\alpha/\beta$ -Formen, die man z.B. durch Kristallisation aus Methanol erhält (Buma, T.J., 1978) bzw. bei der Rekristallisation amorpher Lactose auftreten. Während die wasserfreien Formen eine unregelmäßige, raue Kristallstruktur aufweisen, hat das  $\alpha$ -Lactosemonohydrat eine charakteristische Beilform mit monokliner Struktur (Abbildung 2-10).

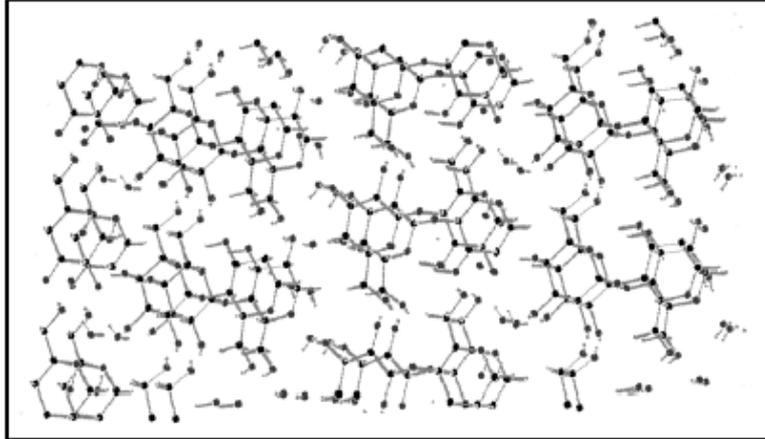


Abb. 2-10: Kristallstruktur von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat (monoklin) (Quelle: Fix, I., 2004)

Lactose ist der in der Pharmazie am häufigsten verwendete Hilfsstoff. Von den verschiedenen Formen der Lactose wird das  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat am häufigsten verwendet.  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat hat einen Wassergehalt von ca. 5 %, der sich aus Kristallwasser und adsorptiv gebundenem Wasser (0,1 %-0,2 %) zusammensetzt und ist somit gemäß der Callahan Klassifizierung ebenso wie die  $\beta$ -Lactose ein nicht hygroskopisches Pulver.

Wasserfreie  $\alpha$ -Lactose ist dagegen hygroskopischer. Ab einer relativen Feuchte von 50 % kommt es zur Umwandlung in das Monohydrat.

Auch bei der amorphen Lactose kann es in Abhängigkeit der Luftfeuchte zu Veränderungen kommen: Mit zunehmender Wassersorption kommt es aufgrund des Weichmachereffekts von Wasser dazu, dass die Glasübergangstemperatur unter die Umgebungstemperatur absinkt, wodurch die amorphe Lactose rekristallisiert. 58 % r.F. entsprechen dabei der kritischen relativen Feuchte, bei der die Rekristallisation der amorphen Lactose stattfindet (Price, R. und Young, P.M., 2004). In welchem Verhältnis  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form kristallisieren, hängt von der relativen Luftfeuchte ab und inwieweit sich ein Mutarotationsgleichgewicht zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form ausbilden kann (Figura, L.O., 1993). Steckel, H. und Bolzen, N. (2005) fanden heraus, dass sich bei einer Rekristallisation bei hohen Luftfeuchten verstärkt  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bildet, während bei niedrigen Luftfeuchten bevorzugt  $\beta$ -Lactose entsteht. Bei einer relativen Luftfeuchte von 100 % bildet sich ausschließlich  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

Lactose zeigt die für Zucker mit anomem Zentrum typische Mutarotation in wässriger Lösung. Mutarotation ist die Erscheinung, dass sich die spezifische Drehung einer frisch bereiteten Lösung bis zu einem konstanten Endwert verändert

(Hunnus, 1998). Es kommt zur Gleichgewichtseinstellung zwischen den anomeren Formen. Bei 25 °C stellt sich ein Verhältnis von 38:62 ( $\alpha$ : $\beta$ -Form) ein.

$\alpha$ -Lactosemonohydrat wird je nach Anwendungsgebiet in gesiebter, gemahlener, agglomerierter und sprühgetrockneter Form eingesetzt (Produktinformation Meggle). Die kristallinen, gesiebten Produkte werden v.a. als Kapselfüllmittel und Trägerstoff für Pulverinhalatoren verwendet. Auf der Oberfläche können dabei Verunreinigungen aus dem Herstellungsprozess adsorbiert sein. Dies ist bei ihrem Einsatz in Pulverinhalatoren von Bedeutung, bei denen der mikronisierte Wirkstoff reversibel und möglichst reproduzierbar an den Lactoseträger gebunden sein muss. Außerdem können  $\beta$ -Lactose und amorphe Anteile enthalten sein. Die vermahlenden Produkte werden v.a. für die Feuchtgranulierung eingesetzt, während man die agglomerierten und sprühgetrockneten Qualitäten aufgrund verbesserter Fließ- und Tablettiereigenschaften für die Direkttablettierung verwendet. Kristalline Lactose weist sprödebrüchige und plastische Tablettiereigenschaften auf und besitzt nur schlechte Bindungseigenschaften. Bei der sprühgetrockneten Lactose sind amorphe Feststoffbrücken für das gute Verformungsverhalten verantwortlich. Der amorphe Anteil führt zu einer Zunahme von Komprimier- und Kompaktierbarkeit, durch die Erhöhung der Hygroskopizität jedoch auch zu einem verminderten Fließverhalten der Tablettiermischung. Dabei hat das Verfahren einen entscheidenden Einfluss auf den Gehalt von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, wasserfreier  $\alpha$ -Lactose und  $\beta$ -Lactose (Buckton, G. et al., 2002). Aufgrund des höheren Energieinhalts der amorphen Phase kommt es zu einer verbesserten Löslichkeit und damit einem verbesserten Auflösungsverhalten und einer besseren Bioverfügbarkeit der Tablette. Andererseits ist damit aber auch eine erhöhte Reaktivität und damit Instabilität gegeben. So können Maillard-Reaktionen schneller auftreten und zu einer unerwünschten Verfärbung der Tablette führen (Kibbe, A.H., Rowley, G., 2000). Da außerdem immer mit einer Festphasenumwandlung zur stabileren, kristallinen Form gerechnet werden muss, ist der Einsatz amorpher Formen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Die wasserfreie  $\alpha$ -Lactose kann ebenso zur Direkttablettierung verwendet werden. Die hergestellten Tabletten zeigen aber einen schlechteren Zerfall als beim Monohydrat, so dass wasserfreie  $\alpha$ -Lactose nur bei sehr feuchteempfindlichen Wirkstoffen Verwendung findet.  $\beta$ -Lactose wird vornehmlich in den USA zur Direkttablettierung eingesetzt.

### 2.3.5 Bestimmung des Anomerverhältnisses

Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose, gibt es verschiedene Methoden, das Anomerverhältnis zu bestimmen:

#### 2.3.5.1 Polarimetrische Methode

Das älteste Verfahren zur Bestimmung des Anomerverhältnisses ist die polarimetrische Methode nach Sharp, P.F. und Doob, H. aus dem Jahre 1941. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die beiden Anomere die Ebene linear polarisierten Lichts zwar beide nach rechts aber um einen unterschiedlichen Winkel drehen.  $\alpha$ -Lactose hat eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = + 90^\circ$ ,  $\beta$ -Lactose eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = + 35^\circ$ . Nach Einstellen des Mutarotationsgleichgewichts beträgt die spezifische Drehung bei 25 °C  $[\alpha]_D = + 55,5^\circ$ . Das Prinzip der Methode beruht auf der Herstellung einer von Begleitstoffen gereinigten Probenlösung, bei der man die spezifische Drehung sofort nach Herstellung und in definierten Zeitabständen bis zur Einstellung des Mutarotationsgleichgewichtes bestimmt. Das Verhältnis der Anomeren zueinander kann nach Auftragen der Drehwerte gegen die Zeit und Rückextrapolation auf den Drehwert zur Zeit  $t = 0$  berechnet werden. In der Literatur findet v.a. das nach Buma, T.J. (1970) modifizierte Verfahren Anwendung. Dieses Verfahren unterscheidet sich von dem ursprünglichen in der Abtrennung der Begleitstoffe und in der Messtemperatur (20 °C statt 25 °C). Die Anteile wasserfreier  $\alpha$ -Lactose (a) und  $\beta$ -Lactose (b) werden folgendermaßen berechnet:

$$a = \left( \frac{r_0}{r_\infty} - 0,622 \right) \cdot 99,1 \quad (\text{Gleichung 17})$$

$$b = \left( 1,631 - \frac{r_0}{r_\infty} \right) \cdot 99,1 \quad (\text{Gleichung 18})$$

mit  $r_0$  als rückextrapolierter Drehwert zur Zeit  $t = 0$  und  $r_\infty$  als Drehwert nach Einstellung des Mutarotationsgleichgewichtes.

Unter der Annahme, dass nur ein Anomer vorliegt, kann man mit dieser Methode auch den Kristallinitätsgrad bestimmen. Für die Annahme, dass nur kristalline  $\alpha$ -Lactose neben amorpher Lactose vorliegt, gilt:

$$C_{\alpha} = \left( a - \frac{b}{R} \right) \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 19})$$

mit  $C_{\alpha}$  als Anteil kristalliner  $\alpha$ -Lactose,  $a$  als Anteil wasserfreier  $\alpha$ -Lactose,  $b$  als Anteil der  $\beta$ -Lactose und  $R$  als Verhältnis von  $\beta$ - zu  $\alpha$ -Lactose im Mutarotationsgleichgewicht in der amorphen Lactose.

Entsprechend lässt sich der kristalline  $\beta$ -Gehalt in amorpher Lactose berechnen.

Nachteilig ist zum einen der hohe Zeitaufwand dieser Methode, denn es dauert mindestens 8 Stunden bis zur Einstellung des Mutarotationsgleichgewichtes. Eine Beschleunigung der Gleichgewichtseinstellung durch Basen sollte vermieden werden, da dadurch das Ergebnis verfälscht werden kann. Außerdem setzt diese Methode bei der Kristallinitätsbestimmung voraus, dass nur ein kristallines Anomer neben dem amorphen Anteil vorliegt.

#### 2.3.5.2 Differenzkalorimetrische Methode

Da  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose unterschiedliche Schmelzpunkte haben, gelang es Ross, K.D. 1978, das Anomerverhältnis mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (engl. Differential Scanning Calorimetrie, DSC) zu bestimmen. Dazu bestimmte er die auf die Basislinie normierten Peakhöhen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form und berechnete das Verhältnis nach folgender Formel:

$$\alpha\text{-Gehalt} = 100 \cdot a / ( a + b / 1,3 ) \text{ [\%]} \quad (\text{Gleichung 20})$$

$a$ : Höhe des  $\alpha$ -Lactosepeaks;  $b$ : Höhe des  $\beta$ -Lactosepeaks

In einer Arbeit von Steckel, H. und Bolzen, N. (2005) werden nicht die Peakhöhen zur Berechnung des Anomerverhältnisses, sondern das auf die Einwaage normierte

Verhältnis der Flächen unter dem  $\alpha$ -Peak und dem  $\beta$ -Peak, also das Verhältnis der Schmelzenthalpien, verwendet.

Der größte Vorteil dieser Methode gegenüber der Polarimetrie ist die Zeitersparnis. Durch die Einbeziehung des  $\beta$ -Peaks wird diese Methode bei hohen  $\alpha$ -Lactosegehalten ungenau, da die geringe Höhe des  $\beta$ -Lactosepeaks zu einem hohen relativen Fehler bei der Messung führt. Deshalb verwendet man anstelle des Verhältnisses der Peakflächen bei kristalliner Lactose alternativ nur die auf die Einwaage normierte Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose und bestimmt daraus nach voriger Kalibrierung den Anteil an  $\alpha$ -Lactose in der Probe (Mettler Toledo, 1998). Der  $\beta$ -Anteil ergibt sich rechnerisch.

### **2.3.5.3 Röntgendiffraktometrische Methode**

Da  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose eine unterschiedliche Kristallstruktur besitzen (Buma, T.J. und Wiegers, G.A., 1967), lässt sich das Anomerverhältnis kristalliner Lactose auch röntgendiffraktometrisch bestimmen. Dazu wird der Gehalt des Anomers über die Peakfläche bestimmt.

### **2.3.5.4 Gaschromatographische Methode**

Das Europäische Arzneibuch 5.0 sieht bei wasserfreier Lactose die Bestimmung des Gehalts an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose mittels Gaschromatographie vor. Dazu wird eine gepackte Säule aus silanisierendem Kieselgur verwendet. Bei dem Trägergas handelt es sich um Helium. Die Detektion erfolgt mittels Flammenionisationsdetektor. Zur Bestimmung wird die Probe in das Silyl-Derivat überführt. Der prozentuale  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anteil ergibt sich aus dem Verhältnis der Peakfläche des jeweiligen Anomers zur Summe der Peakflächen beider Anomere.

### **2.3.5.5 Weitere Methoden**

In der Literatur werden außerdem zur Bestimmung des Anomerverhältnisses thermogravimetrische Methoden (Anderson, B.A. und Berlin, E., 1974) sowie eine Messtechnik mittels Ferninfrarotabsorption (Susi, H. und Ard, J.S., 1973) beschrieben. Allerdings haben diese Verfahren aufgrund ihrer Ungenauigkeit nur eine geringe Bedeutung.

Zur Zeit werden ferner Versuche unternommen, das Anomerverhältnis mittels Mikrokalorimetrie zu bestimmen.

## 2.4 Stärke

### 2.4.1 Synonyme

Stärke, Starch (USP), Starches (BP), Amylum [CAS 9005-25-8], Fecule, Amidon (PG)

### 2.4.2 Aufbau

Stärke besteht hauptsächlich aus zwei unterschiedlich aufgebauten Polysacchariden: der linear aufgebauten Amylose und dem verzweigten Amylopektin. Das Amylopektin liegt dabei meistens im Überschuss vor. Ferner enthält Stärke neben 5-10 % einer sogenannten Zwischenfraktion, die auch als anomales Amylopektin oder Amylopektin C bezeichnet wird (Ullmann, M., 1971), Wasser, kleine Mengen Eiweiß, Fette und esterartig gebundene Phosphorsäure. Die Zwischenfraktion steht in ihren Eigenschaften und in ihrem Verzweigungsgrad zwischen denen von Amylose und Amylopektin. Bei den meisten Gehaltsbestimmungsmethoden wird die Zwischenfraktion dem Amylopektin zugerechnet, da man meist nur die Amylose erfasst und die Differenz zur jeweiligen trockenen Probenmenge als Amylopektin betrachtet.

#### 2.4.2.1 Amylose

Amylose besteht aus unverzweigten Ketten aus D-Glucopyranose-Einheiten ( $n = 300$  bis  $1000$ ) in  $\alpha$ -1,4-glykosidischer Bindung (Abbildung 2-11).

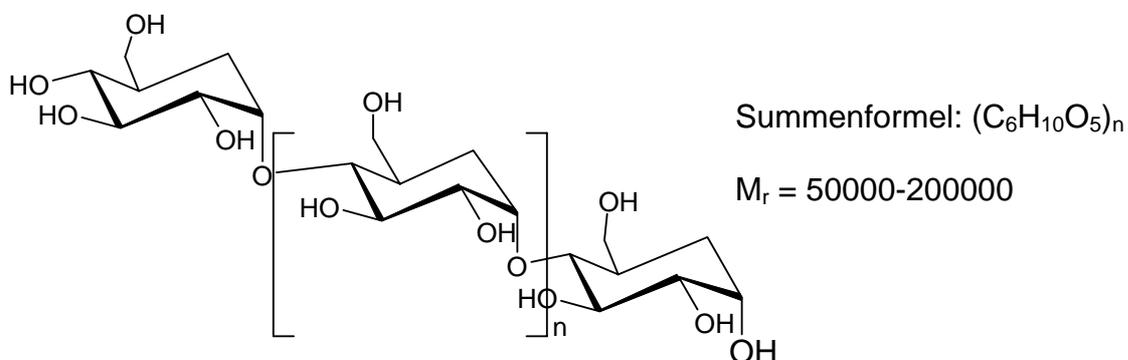


Abb. 2-11: Ausschnitt aus einem Amylosemolekül

Man unterscheidet drei verschiedene Typen von Amylose, die man als A-, B- und C-Amylose bezeichnet. Außerdem gibt es die artefiziell gebildete V-Amylose. Diese Modifikationen lassen sich röntgendiffraktometrisch unterscheiden. Bei der A-Amylose, die man v.a. in Poaceenstärken findet, handelt es sich um eine linksgängige antiparallele Doppelhelix mit einer Stufenhöhe von 1,052 nm. Die hexagonale Elementarzelle besteht aus 12 Glucoseeinheiten und 8 Wassermolekülen. Als Referenzstärke gilt Maisstärke. Die B-Amylose lässt sich durch Umkristallisation aus A-Amylose herstellen. Sie kommt überwiegend in Knollenstärken vor und weist eine linksgängige antiparallele Doppelhelix mit einer Stufenhöhe von 1,040 nm auf. Die hexagonale Elementarzelle besteht aus 12 Glucoseeinheiten und 36 Wassermolekülen. Typischer Vertreter ist die Kartoffelstärke. C-Amylose ist eine Mischung aus A- und B-Elementarzellen und steht in den Eigenschaften zwischen A- und B-Amylose. Vertreter sind die Amylosen aus Tapioka- und Marantastärke.

Die Verkleisterungamylose (V-Amylose) entsteht als Artefakt bei der Stärkeaufbereitung in Gegenwart geeigneter Gastmoleküle. Es handelt sich um eine linksgängige Einfachhelix mit einer meist kleineren Ganghöhe als A- oder B-Amylose.

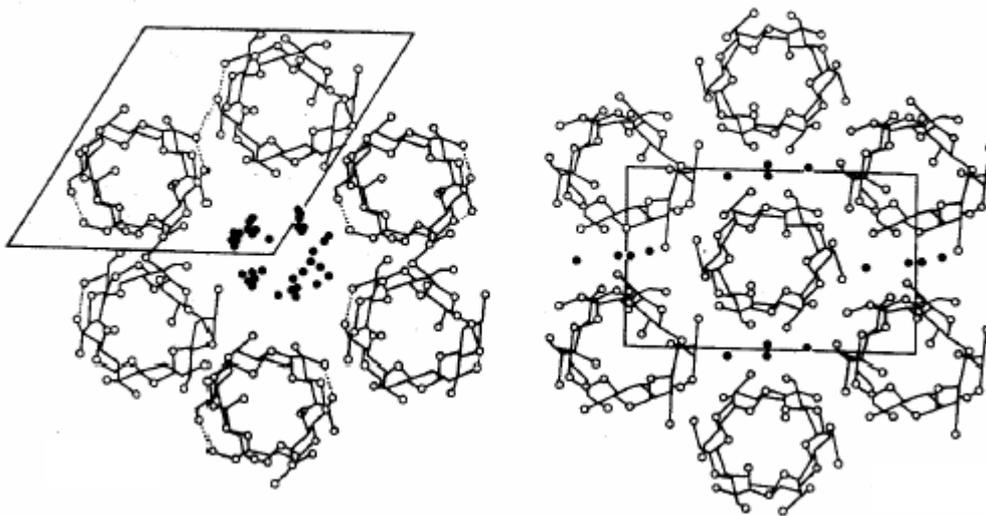


Abb. 2-12: Kristallstruktur und Elementarzellen von Amylosen nach Wu, H. et al. (1978), links: B-Amylose, rechts: A-Amylose

Die helikale Sekundärstruktur der Amylose enthält pro Windung 6 Glucosemoleküle und ist zur Bildung von Einschlussverbindungen befähigt.

### 2.4.2.2 Amylopektin

Im Gegensatz zur Amylose sind beim Amylopektin die Glucoseeinheiten nicht nur  $\alpha$ -1,4-glykosidisch, sondern zu einem Anteil von 4-5 % auch  $\alpha$ -1,6-glykosidisch verknüpft. Der durchschnittliche Abstand zwischen zwei  $\alpha$ -1,6-glykosidischen Verzweigungsstellen beträgt 12-17 Glucoseeinheiten. Das relative Molekulargewicht liegt bei 100000-1000000. Im Gegensatz zur Amylose ist die Struktur des Amylopektins noch nicht vollständig geklärt. Heute geht man davon aus, dass die Verzweigungen so über das Molekül verteilt sind, dass sich eine Büschelstruktur entwickelt (Abbildung 2-13).

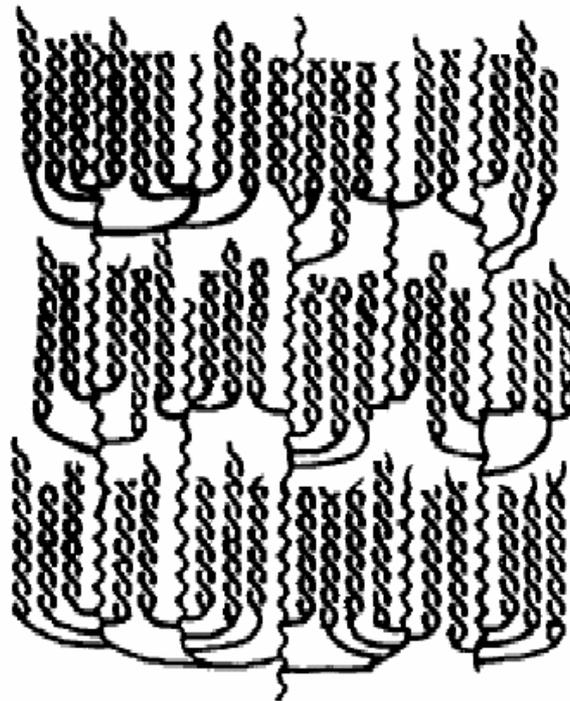


Abb. 2-13: Struktur eines Amylopektinmoleküls (Quelle: Imberty, A. et al., 1991)

Diese Büschel besitzen relativ kurze Seitenketten, von denen jeweils zwei wieder eine Doppelhelix bilden, deren Struktur der A- oder B-Amylose entspricht. Jedes Amylopektinbäumchen bildet ein Cluster, so dass jedes Stärkorn aus vielen dieser Cluster aufgebaut ist. In weniger geordnete Clusterstrukturen ist die freie Amylose eingelagert. Aufgrund der vielen Verzweigungen und des helicalen Aufbaus ist Amylopektin gut wasserlöslich. Außerdem ist Amylopektin für die Kristallinität des Stärkekorns verantwortlich.

### **2.4.3 Gewinnung nativer Stärke**

Stärke ist eine in unter- oder oberirdischen Nährgeweben in Form von gekörnten Polysacchariden vorkommende Reservesubstanz höherer Pflanzen.

Die Gewinnung der Stärke unterscheidet sich je nach Stärkeart. Nachfolgend wird nur auf die Gewinnung von Mais- und Weizenstärke genauer eingegangen.

Maisstärke ist die in der Pharmazeutischen Technologie am häufigsten verwendete Stärke. Stammpflanze zur Gewinnung von Maisstärke ist *Zea mays* L. Da die Stärke aus den getrockneten Maiskörnern aufgrund ihrer Härte nicht direkt extrahiert werden kann, wird sie zunächst einer Milchsäuregärung unterworfen. Um Abbauprozesse während dieses Vorgangs zu vermeiden, wird dem Quellwasser Schwefeldioxid zugesetzt. Durch aufeinanderfolgende Mahlschritte wird das vorgequollene Maiskorn zerkleinert. Die aus den Zellen freigesetzte Stärke wird dann durch wiederholte Auswasch-, Dekantier- und Schleudervorgänge von Begleitstoffen, wie Zellwandfragmenten und Proteinen, gereinigt und getrocknet.

Weizenstärke wird aus dem Mehl von *Triticum aestivum* L. gewonnen. Zur Abtrennung von Faserbestandteilen wird das Mehl zunächst gesiebt und dann mit Wasser zu einem Teig geknetet, aus dem man die Stärke in mehreren Schritten auswäscht und von Zellwandbestandteilen und Kleber (Gluten) befreit. Die Stärke wird aus dem Prozesswasser durch Zentrifugation abgetrennt und getrocknet. Da das Gluten beim Quellen Klumpen bildet, ist eine saubere Trennung schwierig. Die im Weizen enthaltene Glutenfraktion der Gliadine verursacht Erkrankungen der Darmschleimhaut wie Zöliakie (im Kindesalter) und Sprue (im Erwachsenenalter). Da Weizenstärke relativ viel Gluten enthält und eine Abtrennung schwierig ist, wird Weizenstärke in der Pharmazie nicht mehr für die innere Anwendung eingesetzt. Bei der Herstellung von Weizenstärke fallen zwei Fraktionen an, die A- und die B-Weizenstärke. Die A-Weizenstärke enthält die größeren Stärkekörner, die B-Weizenstärke wird als Weizenfeinkornstärke in den Handel gebracht.

## **2.4.4 Stärke in der Pharmazeutischen Technologie**

### **2.4.4.1 Arzneibuchmonographien**

Im Europäischen Arzneibuch 5.0 sind vier native Stärkesorten offizinell, die aus Mais (*Zea Mays*, ca. 60 % Stärke), Reis- (*Oryza sativa*, ca. 75 % Stärke), oder Weizenkörnern (*Triticum aestivum*, ca. 65 % Stärke), bzw. Kartoffelknollen (*Solanum tuberosum*, ca. 18 % Stärke), gewonnen werden. Darüber hinaus nennt das Arzneibuch die Monographie „Vorverkleisterte Stärke“, die aus Mais-, Kartoffel- oder Reisstärke durch mechanische Verarbeitung mit oder ohne Anwendung von Hitze hergestellt wird.

### **2.4.4.2 Eigenschaften und Verwendung**

Stärken sind in organischen Lösungsmitteln und in kaltem Wasser unlöslich. Jedoch quellen sie in letzterem unter großem Quellungsdruck mit einer Volumenzunahme von 30-40 %. Bei der Quellung kommt es zur reversiblen, begrenzten Einlagerung von Wasser in die Stärkekörner. Beim Erwärmen der Stärkesuspension quellen die Stärkekörner zunächst stärker. Sobald die jedoch für jede Stärkesorte charakteristische Verkleisterungstemperatur überschritten wird, verkleistert die Stärke. Dabei geht die molekulare Ordnung des Stärkekorns verloren, die Bindungen der Amylose- und Amylopektinstrukturen werden dabei aufgeweitet und teilweise irreversibel gelöst. Dadurch kommt es zu irreversiblen Veränderungen der Stärkeeigenschaften wie Viskositätserhöhung, Verlust der Doppelbrechung und Kristallinität, Volumenzunahme sowie Lösen von Stärkebestandteilen (meist Amylose), was schließlich zur Bildung des Stärkekleisters führt. Je länger die Verkleisterungstemperatur überschritten ist, desto weiter schreitet der Abbau fort. Die in Lösung gegangenen Moleküle lagern sich wieder zu geordneten, wasserunlöslichen Strukturen zusammen. Es kommt zur Retrogradation. Die unterhalb der Retrogradationstemperatur gebildeten Niederschläge bestehen meist nur aus Amylose, da sowohl die kurzkettigen als auch die längerkettigen Amylosen wasserlöslich sind (Pfannenmüller, B. et al., 1971). Die retrogradierte Amylose kristallisiert dabei immer als B-Amylose aus.

Aufgrund der Quellungseigenschaft verwendet man Stärken als Sprengmittel bei der Tablettierung, von denen die Kartoffelstärke die stärkste Sprengwirkung hat. Nach Münzel, K. (1953) beruht die Quellung der Stärkekörner darauf, dass die unlösliche Amylose bei Kontakt mit Wasser quillt und die inneren Strukturen auseinander

drückt. Außerdem wird durch die sphärischen Stärkekörner in einer Tablettiermischung die Porosität der hergestellten Tablette erhöht, wodurch der Zerfall beschleunigt wird (Curlin, L.C., 1955). Amylopektin dagegen ist ein gutes Bindemittel und bedingt die Viskosität des Stärkekleisters.

Stärkezusätze beschleunigen nicht nur den Zerfall, sondern setzen auch die Reibung in der Matrize herab, da sie ein gewisses Potential an Eigenschmierung besitzen (Bolhuis, G.K. und Lerk, C.F., 1973; Bolhuis, G.K. und Chowan, Z.T., 1996; Gullatz, A., 1996). Gegenüber Schmiermittelzusätzen sind Stärketabletten besonders empfindlich. Schon ein Zusatz von 0,5 % Magnesiumstearat führt nach einer Mischzeit von fünf Minuten zur Unverpressbarkeit der Tablettiermischung. Das Magnesiumstearat lagert sich während des Mischens an die Oberfläche der Stärkekörner und besetzt vorhandene Bindungskapazitäten (Bolhuis, G.K. et al., 1975; Bolhuis, G.K. und Lerk, C.F., 1977; Müller, B.W. et al., 1982). Aufgrund der hohen Elastizität werden während des Verpressens kaum neue Oberflächen gebildet, so dass durch die geringe Anzahl freier Bindungswerten die Summe aller Van-der-Waals-Kräfte, die für den Zusammenhalt und für die Festigkeit der Tablette verantwortlich sind, gering bleibt (De Boer, A.H. et al., 1978). Ebenso fällt aufgrund fehlender neuer magnesiumstearatfreier Oberflächen die Verlängerung der Zerfalls- und Freisetzungzeiten durch den hydrophoben Charakter des Magnesiumstearats bei Stärketabletten besonders ins Gewicht (Lowenthal, W., 1972). Diese Phänomene nehmen sowohl mit der Magnesiumstearat-Konzentration als auch mit der Mischzeit zu (Shah, A.C. und Mlodozieniec, A.R., 1977 und Ragnarsson, G. et al., 1979). Daher wird bei der Tablettierung von Stärke entweder gänzlich auf einen Zusatz von Magnesiumstearat verzichtet oder dieser so gering wie möglich gehalten. Nachteilig ist die geringe Bruchfestigkeit der Stärketabletten, selbst bei hohen Presskräften (Bolhuis, G.K. und Chowan, Z.T., 1996). Der Grund dafür liegt in den elastischen Verformungseigenschaften der Stärke (Sheth, B.B. et al., 1980). Da die Stärkekörner nur über Kohäsionserscheinungen (Führer, C., 1964) zusammengehalten werden und es im Gegensatz zu sprödem oder plastischem Tablettierverhalten nicht zu einer irreversiblen Verformung der Partikel kommt, ist ihre mechanische Festigkeit zu gering. Man versucht deshalb, die Kompaktiereigenschaften durch eine Vorverkleisterung, also durch Anlösen und Partialhydrolyse, zu verbessern. Neben der Möglichkeit der thermischen Stärkewerksamkeit, gibt es noch weitere Möglichkeiten der Vorverkleisterung wie

z.B. durch mechanische Drücke mittels Walzenkompaktierung (Sta-RX<sup>®</sup>), Mahlprozesse (Meuser, F. et al., 1978) oder Hochdruckbehandlung. Ebenso können Stärkeeigenschaften auf chemischem oder enzymatischem Wege modifiziert werden. Neben der Verwendung als Spreng- und Füllmittel bei der Tablettenherstellung wird Stärke in der Puderfabrikation v.a. in Form der veretherten, nicht quellbaren und nicht mehr bakteriell angreifbaren ANM (Amylum non mucilaginosum)-Stärke als Füll- und Gleitmittel verwendet. Außerdem wird Stärke nach erfolgter Dextrinierung als Salben- und Suppositorienbasis und als Auflockerungsmittel für Pasten eingesetzt (Fiedler, H.P., 1996).

#### **2.4.4.3 Hochdruckbehandlung von Stärke**

Die Behandlung von Lebensmitteln mittels hohem hydrostatischem Druck wurde ursprünglich zur Verbesserung der Haltbarkeit eingesetzt (Hayashi, R., 1987; Hite, B.H., 1899). 1982 wurde die Hochdruckbehandlung erstmalig zur Verkleisterung von Weizenstärke bei Raumtemperatur eingesetzt (Muhr, A.H. und Blanshard, J.M.V., 1982). Die Hochdruckbehandlung erfolgte in einen Hochdruckhomogenisator, wobei der Druck mittels Kolben und druckübertragendem Medium (z.B. Wasser) aufgebaut wurde. Durch den hohen hydrostatischen Druck werden nur Sekundär- und Tertiärbindungen beeinträchtigt, während Primärbindungen nicht beeinflusst werden. Damit kommt es zur Denaturierung von Proteinen, Inaktivierung von Mikroorganismen und Enzymen bei gleichzeitiger Bewahrung der Frische von Lebensmitteln bei minimaler thermischer Belastung, so dass Aromastoffe nicht beeinträchtigt werden.

Stute, R. et al. (1996) untersuchten die Möglichkeiten der Verkleisterung von Stärken unterschiedlicher Herkunft mittels Hochdruckbehandlung. Dabei stellten sie fest, dass, von einigen Ausnahmen abgesehen, die Stärken des B-Typs druckresistenter als die Stärken vom A- oder C-Typ sind. So lässt sich Weizenstärke bei 25 °C bei 500 MPa weitgehend verkleistern, während für Kartoffelstärke Drücke über 800 MPa erforderlich sind (Kervinen, R. et al., 1995). Der Druckbereich, in dem die Verkleisterung einer Stärke erfolgt, ist ähnlich wie die Verkleisterungstemperatur charakteristisch für die jeweilige Stärke. Für die meisten Stärken sind für die Verkleisterung bei Raumtemperatur Drücke zwischen 500 und 600 MPa erforderlich. Dabei hängt der Verkleisterungsgrad neben dem Druck von der Temperatur (Rumpold, B., 2005) ab: Mit zunehmender Temperatur wird die Verkleisterung

vollständiger bzw. lässt sich der für die Verkleisterung erforderliche Druck reduzieren. So lässt sich der für die Verkleisterung von Kartoffelstärke erforderliche Druck von über 800 MPa bei 25 °C auf etwa 200 MPa reduzieren, wenn die Temperatur auf 45 °C erhöht wird (Muhr, A.H., und Blanshard, J.M.V., 1982). Außerdem ist die Einwirkzeit des Drucks für das Ausmaß der Verkleisterung von Bedeutung. Ferner müssen die Stärkesuspensionen für eine Verkleisterung mittels Hochdruckbehandlung bei Raumtemperatur einen ausreichend hohen Wassergehalt haben. Man benötigt Stärkesuspensionen mit einem Wasseranteil von mindestens 50 %, um weiche Pasten zu erhalten sollte der Wasseranteil bei ca. 75 % liegen.

Im Gegensatz zur thermischen Verkleisterung zeigen die meisten Stärken bei der Hochdruckverkleisterung nur eine begrenzte Quellung (1,5 bis zweimal des ursprünglichen Durchmessers). Der granuläre Charakter bleibt erhalten. Die Wasseraufnahme in die Stärkekörner geht im Gegensatz zur Hitzeverkleisterung mit einer Volumenabnahme der Suspension einher. Douzals, J.P. et al. (1996) erklären dieses Phänomen anhand des Prinzips von Le Chatelier: Sie vermuten, dass nach Wasseraufnahme in die Stärkekörner ein geringeres Volumen erforderlich ist als in der Stärkesuspension, so dass bei der Hochdruckbehandlung die Wasseraufnahme in die Stärkekörner bevorzugt wird. Es entstehen Pasten cremiger Konsistenz bzw. feste Gele. Dabei hängt die Konsistenz der gebildeten Pasten bei gleichem Wasseranteil von der Geschwindigkeit des Druckaufbaus ab: Je rascher der Druckaufbau, desto viskoser die gebildete Paste (Stute, R., 2005). Ferner lässt sich die Viskosität durch Zugabe von Komplexbildnern wie z.B. Tween herabsetzen.

Da praktisch keine Amylose bei der Hochdruckbehandlung in Lösung geht, erfolgt auch die Retrogradation weitgehend innerhalb der Partikel, worin ein weiterer Grund für die von der Hitzeverkleisterung abweichenden Pasten- und Geleigenschaften zu suchen ist. Es wird vermutet, dass es während der Hochdruckbehandlung abhängig von den Verkleisterungsbedingungen zu einer beschleunigten Retrogradation kommt. Diese Erklärung stünde auch im Einklang mit der Beobachtung, dass keine Amylose in Lösung übergeht. Allerdings zeigen die Gele von hochdruckbehandeltem Stärken eine langsamere Retrogradation und sind weniger empfindlich gegenüber Alterung und Lagerungsbedingungen (Douzals, J.P. et al., 1998).

Die durch Hochdruckbehandlung von Stärken gewonnene Pasten und Gele werden bisher v.a. kosmetisch verwendet, da sie ein angenehmes Hautgefühl vermitteln, sehr stabile Emulsionen bilden und unsichtbar auf der Haut sind. Ferner laufen

Untersuchungen zu Einsatzgebieten in der Lebensmitteltechnologie (Rumpold, B., 2005). In dieser Arbeit soll der Einsatz von durch Hochdruckbehandlung vorverkleisterter und nachfolgend getrockneter Stärke als Hilfsstoff für die Tablettierung untersucht werden.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Verwendete Materialien**

#### **3.1.1 Lactose**

Die Auswirkungen der Wasserdampfsorption wurden an handelsüblichen kristallinen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat- und  $\beta$ -Lactose-Qualitäten untersucht.

##### **3.1.1.1 $\alpha$ -Lactosemonohydrat**

Als handelsübliche  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Qualitäten wurden Granulac 70 (Ch.-B. D086) und Granulac 200 (Ch.-B. 0526) der Firma Meggle (Wasserburg, Deutschland) verwendet, da diese Lactosequalitäten in der Pharmazeutischen Technologie am häufigsten eingesetzt werden. Die Lactosen werden durch Kristallisation und anschließende Mahlung gewonnen. Nach der Herstellung wurden die Proben sofort in Aluminiumbeutel eingeschweißt, um eine Veränderung durch Luftfeuchte während des Transportes zu vermeiden. Granulac 70 und Granulac 200 unterscheiden sich in der Partikelgrößenverteilung: Granulac 70 hat eine breitere Partikelgrößenverteilung und ist grobkörniger (Spezifikationen: Partikel < 100  $\mu\text{m}$  40-60 %; Partikel < 400  $\mu\text{m}$  mindestens 95 %) als Granulac 200 (Spezifikationen: Partikel < 32  $\mu\text{m}$  45-75 %; Partikel < 100  $\mu\text{m}$  mindestens 90 %) (Meggle, 2000). Aufgrund schlechter Fließeigenschaften werden die Granulac-Qualitäten industriell erst nach Granulation verwendet.

##### **3.1.1.2 $\beta$ -Lactose**

Als wasserfreie Lactose mit einem überwiegenden  $\beta$ -Anteil wird Pharmatose DCL 21 (Ch.-B. 10226717, DMV International, Veghel, Niederlande) verwendet. Bei der  $\beta$ -Lactose handelt es sich die natürliche kristalline Form der Lactose, die im Gegensatz zur  $\alpha$ -Lactose kein Wasser in ihrem Kristallgitter enthalten kann. Hergestellt wird Pharmatose DCL 21 durch Walzentrocknung von Lactoselösungen bei Temperaturen über 93 °C. Im Arzneibuch wird die  $\beta$ -Lactose in der Monographie Wasserfreie Lactose aufgeführt, wobei neben der  $\beta$ -Lactose auch

$\alpha$ -Lactose(anhydrat) vorkommen darf. Der gaschromatographisch ermittelte Anteil an  $\beta$ -Lactose beträgt 83,7 %. Aufgrund guter Fließeigenschaften, des fehlenden Kristallwasseranteils und der fehlenden Hygroskopizität wird es industriell hauptsächlich zur Direkttablettierung feuchteempfindlicher Wirkstoffe verwendet.

### **3.1.2 Stärken**

#### **3.1.2.1 Weizenstärke**

Bei der verwendeten Weizenstärke handelt es sich um C Gel 20006 (Ch.-B. SC-7854) von Cargill (Vilvoorde, Belgien). Die Verkleisterungstemperatur der Weizenstärke liegt bei 57 °C. Weizenstärke hat damit die geringste Verkleisterungstemperatur der offizinellen Stärken. Die Weizenstärke enthält laut Herstellerangaben 25 % Amylose und 75 % Amylopektin. Die verwendete Weizenstärke enthält überwiegend die A-Fraktion, also die größeren Stärkekörner. Die Stärkekörner der A-Fraktion sind in der Aufsicht scheiben- oder seltener nierenförmig, in der Seitenansicht sind sie elliptisch, spindelförmig und entlang der Längsachse aufgespalten, während die Körner der B-Fraktion klein und kugelig sind. Der Vorteil der Weizenstärke für die Verkleisterung mittels Hochdruckbehandlung liegt darin, dass sie sich schon bei Drücken um 500 MPa bei Raumtemperatur weitgehend verkleistern lässt. Nachteilig ist jedoch ihr Glutengehalt. Aufgrund der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen wird sie deshalb pharmazeutisch nur äußerlich angewendet.

#### **3.1.2.2 Maisstärke**

Maisstärke ist die in der Pharmazeutischen Technologie am häufigsten verwendete Stärke. Für die Versuchsreihen wurde die Maisstärke C Pharmgel 03406 (Ch.-B. IS 17372) der Firma Cargill (Vilvoorde, Belgien) verwendet. Die Verkleisterungstemperatur liegt bei 64 °C. Die verwendete Maisstärke hat einen Amylosegehalt von 23 % und einem Amylopektingehalt von 77 %. Die Maisstärkekörner haben eine unregelmäßige Struktur und sind kleiner als die der Weizenstärke. Der Nachteil der Maisstärke für die Verkleisterung mittels Hochdruckbehandlung gegenüber der Weizenstärke liegt darin, dass sie sich erst bei höheren Drücken über 500 MPa bei Raumtemperatur verkleistern lässt.

### **3.1.2.3 Pregeflo**

Als thermisch verkleisterte Stärken wurden die Pregeflo-Qualitäten von Roquette (Lestrem, Frankreich) verwendet. Zur Herstellung von Pregeflo wird die Stärke in einem Trommeltrockner verkleistert. Dazu wird Stärkemilch auf die Oberfläche eines Trommeltrockners gesprüht. Mit Hilfe von Heißdampf findet auf der 100 °C heißen Trockneroberfläche die Verkleisterung und auch die Trocknung des Kleisters statt. Für die Produkteigenschaften wie Viskosität des Kleisters und Kaltlöslichkeit ist dabei das Ausmaß der Energieübertragung bei Verkleisterung und Trocknung entscheidend. Die übertragene Energie lässt sich z.B. über Sprührate, Trocknungstemperatur und Umdrehungsgeschwindigkeit beeinflussen.

Als hitzeverkleisterte Weizenstärke wurde Pregeflo WM (Ch.-B. 782445) und als hitzeverkleisterte Maisstärke Pregeflo M (Ch.-B. 633398) verwendet. Pregeflo WM und Pregeflo M dienen bei der röntgendiffraktometrischen Bestimmung des Verkleisterungsgrades aufgrund ihrer starken Verkleisterung als Kalibriersubstanzen. Außerdem wurde Pregeflo WM als Vergleichssubstanz für die Pulver- und Tablettiereigenschaften der durch Hochdruckbehandlung verkleisterten Weizenstärke verwendet.

### **3.1.2.4 Pharmgel DC 93000**

Bei Pharmgel DC 93000 (Ch.-B. AK 4252) handelt es sich um eine vorverkleisterte Maisstärke des Marktführers Cargill (Vilvoorde, Belgien). Aufgrund der guten Fließeigenschaften wird Pharmgel DC 93000 zur Direkttablettierung eingesetzt. Die Vorverkleisterung der Maisstärke erfolgt dabei durch Sprühkochung. Die Sprühkochung lässt sich als ein Sprühtrocknungsverfahren mit einer speziellen Zweistoffsprühdüse verstehen (Abbildung 3-1): Bei der Sprühkochung werden Stärkesuspension und heißer Wasserdampf in die Sprühdüse eingeleitet. Stärkesuspension und Wasserdampf vereinigen sich in der Vermischzone, wodurch die Stärke vorverkleistert wird. Dann treten vorverkleisterte Stärke und Wasserdampf aus der unteren Sprühöffnung aus, werden zerstäubt, und es erfolgt eine konventionelle Sprühtrocknung. Durch den Vorgang der Vorverkleisterung kommt es zum Anlösen und zur Partialhydrolyse der Stärke und somit zu verbesserten Fließ- und Kompaktiereigenschaften. Neben dem für native Stärken typischen elastischen Verformungsverhalten besitzen vorverkleisterte Stärken ein plastisches Verhalten, was zu einer erhöhten Tablettenfestigkeit führt. Pharmgel DC 93000 ist den anderen

direkttablettierbaren Maisstärke überlegen, da die hergestellten Tabletten eine höhere Festigkeit bei gleichzeitig schnellerem Zerfall aufweisen (Cargill, 2004). Pharmgel DC 93000 dient als Vergleichssubstanz für die durch Hochdruckbehandlung verkleisterte Maisstärke.

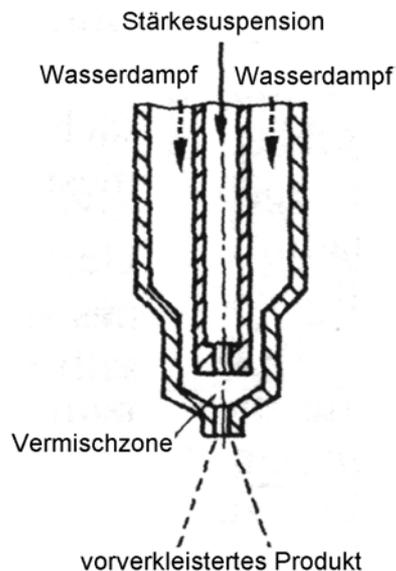


Abb. 3-1: Düse zur Sprühkochung von Stärke, in Anlehnung an Bauer, K.H., Frömming, K.H., Führer, C., 1999

### 3.1.3 Magnesiumstearat

Magnesiumstearat ist ein weißes, sehr feines und leichtes Pulver. Es ist in Wasser unlöslich, löslich in heißem Alkohol und Benzol (Fiedler, H.P., 1996). Bei handelsüblichem Magnesiumstearat handelt es sich um ein Stoffgemisch, das neben Magnesiumstearat auch noch Magnesiumpalmitat und geringen Mengen Magnesiumoleat enthält. Die Fettsäuregemische bestehen üblicherweise aus 40-80 % Stearinsäure, 16-50 % Palmitinsäure und maximal 4 % Ölsäure (Wade, A. und Weller, P.J., 1994). Bei Magnesiumstearat handelt es sich daher um ein sehr uneinheitliches Produkt, das deutlich in der Zusammensetzung und in seinen Eigenschaften schwanken kann. Außerdem existieren verschiedene Modifikationen von Magnesiumstearat: Die kristallwasserfreie, amorphe Form, sowie die kristallwasserhaltigen plättchen- oder nadelförmigen Modifikationen. Die Handelspräparate enthalten Gemische der amorphen und kristallinen Modifikationen. Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Magnesiumstearat-Qualitäten, wurde für die Versuche nur Magnesiumstearat Pharma veg (Ch.-B. 6041)

pflanzlicher Herkunft der Firma Baerlocher (Unterschleißheim, Deutschland), verwendet.

Magnesiumstearat wird als Schmiermittel der Wahl in Konzentrationen zwischen 0,25-1,5 %, in Ausnahmefällen bis zu 5 %, der Tablettenrezeptur zugesetzt (Ritschel, W.A. und Bauer-Brandl, A., 2002).

Neben den sehr guten Schmiereigenschaften besitzt Magnesiumstearat aber auch negative Einflüsse auf die Tabletteneigenschaften. Da Magnesiumstearat sehr weich ist, kommt es beim Mischen mit den Tablettenbestandteilen zum Abschilfern von Magnesiumstearat, wodurch die Tablettenbestandteile mit einem hydrophoben Schmiermittelfilm überzogen werden (Bolhuis, G.K. et al., 1975). Das Abschilfern von Magnesiumstearatpartikeln und damit die Filmbildung ist umso stärker, je mehr höher die Masse der Tablettiermischung ist. Durch die Filmbildung werden viele freie Bindungswerten, die den Zusammenhalt der Tablette bestimmen, mit Magnesiumstearat besetzt und stehen den Bindungen in der Tablette nicht mehr zur Verfügung. Entstehen während des Tablettiervorgangs durch Verformung oder Bruch keine neuen Bindungswerten, kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Tablettenfestigkeit. Ebenso kommt es aufgrund des hydrophoben Charakters von Magnesiumstearat zur Hydrophobisierung der Tablettenrezeptur, wodurch Zerfallszeiten und Wirkstofffreisetzung verlängert werden (Lowenthal, W., 1972; Bolhuis, G.K. et al., 1975; Bolhuis, G.K. und Lerk, C.F., 1977). Diese Phänomene nehmen sowohl mit der Magnesiumstearat-Konzentration als auch mit der Mischzeit zu (Shah, A.C. und Mlodozieniec, A.R., 1977 und Ragnarsson, G. et al., 1979).

### 3.1.4 Tramadol-Hydrochlorid

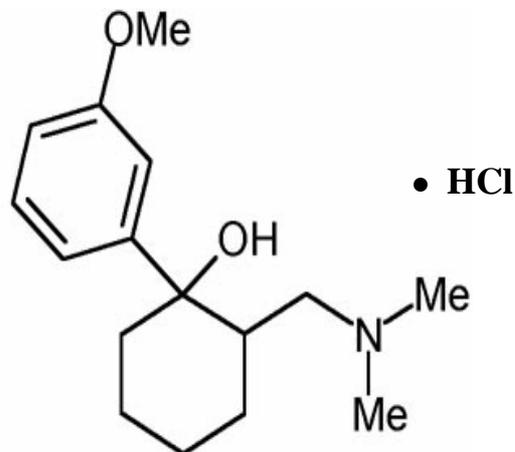


Abb. 3-2: Tramadol-Hydrochlorid

Tramadol-Hydrochlorid (Ch.-B. 04004, Strukturformel: siehe Abbildung 3-2) wurde freundlicherweise von der Firma Stada AG (Bad Vilbel, Deutschland) zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um ein zentral wirkendes Analgetikum, das bei starken Schmerzen eingesetzt wird. Die Tagesdosen liegen bei 100-400 mg. Als Applikationsmöglichkeiten stehen Injektionslösungen, Tropfen, Kapseln und Zäpfchen zur Verfügung (Fachinformation Trama<sup>®</sup>, 2004).

Tramadol-Hydrochlorid ist ein farbloses, geruchloses Pulver mit einem Schmelzpunkt zwischen 180-182 °C.

Da Tramadol zwei chirale Kohlenstoffatome besitzt, existieren vier verschiedene Enantiomere, von denen nur die (Z)-Enantiomere aufgrund ihrer stärkeren Wirksamkeit verwendet werden. Tramadol-Hydrochlorid zeichnet sich durch eine gute Wasserlöslichkeit aus: Tramadol-Hydrochlorid ist im Verhältnis 1:1 wasserlöslich (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0, 2006). Außerdem ist es aufgrund der Phenolgruppe leicht UV-detektierbar. Daher eignet es sich sehr gut als Modellsubstanz für Freisetzungsversuche. Nachteilig ist jedoch der hohe Preis.

## 3.2 Verwendete Methoden und Geräte

### 3.2.1 Generieren der Luftfeuchte

#### 3.2.1.1 Statische Methode

Die in den Lagerungsversuchen verwendeten Luftfeuchten wurden nach der von Callahan, J.C. et. al. (1982) beschriebenen statischen Methode generiert. Das Prinzip dieser Methode beruht darauf, dass eine gesättigte Salzlösung über einem Bodenkörper in einem luftdicht verschlossenen Gefäß eine konstante Luftfeuchtigkeit ergibt. Aufgrund des osmotischen Druckes des gelösten Salzes tritt eine Dampfdruckerniedrigung auf, so dass sich die relative Luftfeuchte über der Salzlösung durch die osmotischen Eigenschaften des Salzes regulieren lässt. Damit der osmotische Druck der Salzlösung konstant bleibt und nicht durch Wasserdampfsorptions- und -desorptionsvorgänge beeinträchtigt wird, wurden gesättigte Salzlösungen, die mit ihrem Bodenkörper im Gleichgewicht stehen, verwendet. Callahan, J.C. et. al. benutzten 1982 diese Methode, um die Gleichgewichtsfeuchte verschiedener Substanzen zu charakterisieren.

Bei den Lagerungsversuchen dieser Arbeit wurden die Luftfeuchten in dicht verschlossenen Glasexsiccatoren, die verschiedene gesättigte Salzlösungen über dem Bodenkörper des Salzes enthalten, generiert. Die Salze wurden in bidestilliertem Wasser gelöst. Für eine Luftfeuchte von 100 % r.F. wurden die Proben direkt über bidestilliertem Wasser gelagert. Damit sich in den Exsiccatoren die jeweilige Luftfeuchte einstellen konnte, wurden die Exsiccatoren zunächst eine Woche bei  $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  ohne Probe stehen gelassen. Temperatur und relative Luftfeuchte wurden während der Equilibrierungsphase und der Probeneinlagerung regelmäßig mit dem Feuchte- und Temperaturmessgerät Qhygro-temp 60 (VWR International, Wien, Österreich), kontrolliert. Die verwendeten Salze und die gemessenen Luftfeuchten sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Die zu untersuchenden Proben wurden nach Einstellung der jeweiligen Luftfeuchten in die Exsiccatoren eingebracht. Dabei wurden sie in dünnen Schichten in Aluminiumpfännchen ausgebreitet, um eine große Oberfläche zu schaffen und Totluftzonen zu vermeiden.

Verwendetes Salz	Gemessene Luftfeuchte [%]
Kaliumhydroxid	16
Kaliumacetat	31
Calciumchlorid	40
Kaliumthiocyanat	54
Natriumbromid	64
Kaliumiodid	71
Kaliumchlorid	81
Kaliumsulfat	91
Natriumhydrogenphosphat	97

Tab. 3-1: Gemessene relative Luftfeuchten über den gesättigten Salzlösungen

### 3.2.1.2 Dynamische Wasserdampfsorption

Bei der dynamischen Wasserdampfsorption handelt es sich um ein relativ neues Verfahren zur Sorptions- und Desorptionsuntersuchung, das seit 1994 eingesetzt wird. Dazu wird im Gegensatz zur statischen Methode (s. 3.2.1.1), bei der die Probe bei verschiedenen relativen Luftfeuchten gelagert wird, ein dynamisches Gasflusssystem verwendet: Die Probe befindet sich in einem kontinuierlichen Fluss von mit Wasser beladenem Trägergas (trockener Stickstoff). Dadurch wird ein optimaler Stofftransport zur Probe gewährleistet, und Diffusionslimitierungen werden reduziert, wodurch die Gleichgewichtseinstellung beschleunigt wird.

Ein weiterer Vorteil liegt in der Verwendung von Ultra-Microwaagen mit einer Genauigkeit von 0,1 µg, wodurch kleinste Probenmengen (< 10 mg) mit hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit vermessen werden können, was zusätzlich Stofftransport und damit die Messdauer reduziert. Materialien, die mit statischen Methoden über mehrere Wochen oder Monate equilibriert werden mussten, können so in Stunden bis Tagen vermessen werden.

Zur Erstellung von Sorptionsisothermen und zur Untersuchung weiterer massenbezogener Änderungen der Proben in Abhängigkeit von der Zeit und der relativen Luftfeuchte wurde die DVS 1 (Porotec GmbH, Hofheim, Deutschland) verwendet. Der Aufbau ist in Abbildung 3-3 schematisch dargestellt.

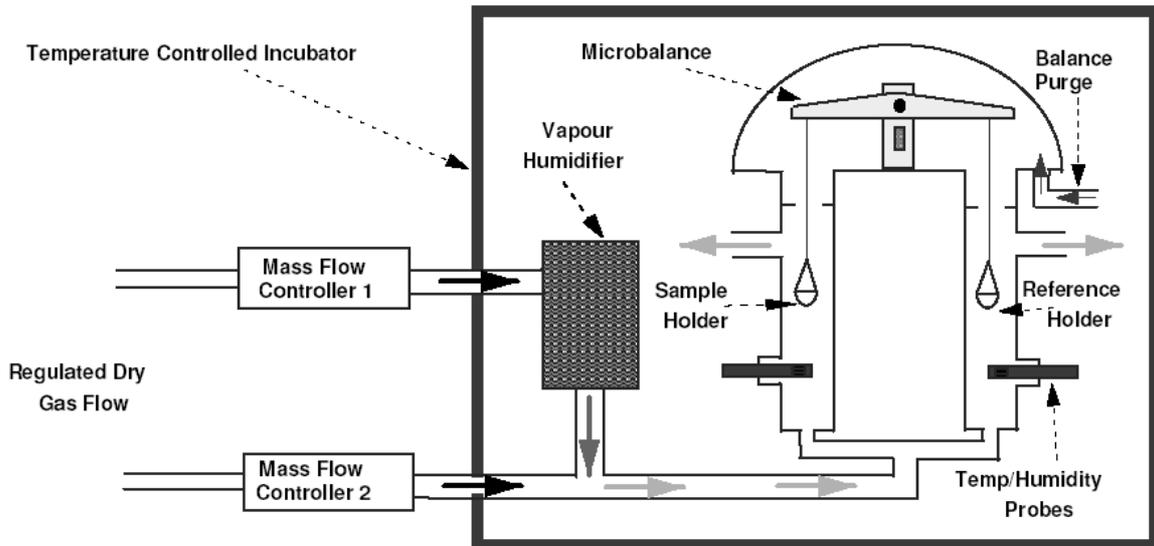


Abb. 3-3: Schematischer Aufbau der DVS 1, Quelle: DVS-Benutzerhandbuch v9.0

Wie Abbildung 3-3 zeigt, befindet sich die gesamte Messeinrichtung des DVS mit Ausnahme der Massenflussregler im Inkubator. Die Strömungsgeschwindigkeit des Trägergases betrug 200 ml/min. Zwei Massenflussregler steuern den jeweiligen Anteil des Gesamtmassenstroms, der über die DVSWin-Software eingestellt wird. Dabei wird ein Teil des Gasstroms durch einen Dampfsättiger geleitet und zu 100 % relativer Feuchte mit Wasser bzw. Solvent gesättigt. Durch den zweiten Massenflussregler fließt trockenes Gas und vermischt sich mit dem gesättigten Gas. Das so erzeugte Gas mit einer definiert eingestellten Feuchte gelangt in die Kammern (Proben- und Referenzseite) des Systems. Die angebrachten Temperatur- und Feuchtesensoren zeigen die aktuellen Werte an. Das Gas strömt an den Wägeschälchen vorbei, wobei die Waage auftretende Massenänderungen detektiert. Die Waage wird dabei zur Vermeidung von Temperatur- und Feuchte-Drifts mit trockenem Stickstoff umspült.

Die Inkubatortemperatur betrug bei allen Messungen 25 °C. Nach Trocknung der Proben bei 0 % relativer Luftfeuchte wurden sie in einem Bereich von 0-98 % relativer Luftfeuchte in 10 Stufen vermessen. Es wurden sowohl Sorptions- als auch Desorptionsmessungen durchgeführt. Bei der Lactose wurde nach erfolgter Sorption und Desorption mit der gleichen Probe im Anschluss ein zweiter Sorptions- und Desorptionszyklus gefahren, um mögliche Veränderungen nach dem ersten Zyklus zu untersuchen. Die pro Stufe zugelassene Massenänderung wurde bei Lactose auf 0,0005 %/min, bei Stärke auf 0,002 %/min eingestellt. Dies bedeutet, dass die

Massenänderung pro Stufe maximal 0,0005 %/min bzw. 0,002 %/min betragen durfte, bevor das System in dieser Stufe als equilibriert betrachtet und die nächste Stufe eingeleitet wurde. Die Einwaagen lagen zwischen 4 und 8 mg.

### **3.2.2 Hochdruckhomogenisation**

Die Stärkeproben wurden im Hochdruck-Lebensmittel-Prozessor der Firma EPSI (Engineered Pressure Systems International N.V., Temse, Belgien) hochdruckbehandelt. Die wässrigen Stärkesuspensionen mit einem Feststoffanteil von 25 % wurden dafür in Polyethylenbeutel eingeschweißt und in den zylindrischen Stahlbehälter des Hochdruckhomogenisators eingebracht. Polyethylen eignet sich als Primärpackmittel, da es die von Masuda, M. et al. (1992) und Ochiai, S. und Nakagawa, Y. (1992) geforderten Eigenschaften für Packmittel zur Hochdruckbehandlung aufweist: Es ist flexibel, das Produkt kann eingeschweißt werden und stellt auch bei hohem Druck eine stabile Barriere zwischen druckübertragendem Medium und Produkt dar. Der Stahlbehälter ist mit einem Wasser-Glycol-Gemisch als druckübertragendes Medium gefüllt. Der Druckaufbau erfolgte mittels Druckübersetzer. Bei dem Druckübersetzer handelt es sich um einen Kolben mit unterschiedlich großen Flächen an den Enden. Auf der Seite, an der der Kolben eine große Fläche aufweist, befindet sich ein Hydraulikaggregat, das den Kolben mit einem Maximaldruck von 300 bar antreibt. Die Seite des Kolbens, die in den Hochdruckbehälter eintaucht, weist dagegen eine kleine Fläche auf, wodurch der ausgeübte Druck vervielfältigt wird. Der erzeugte Druck lag bei 600 MPa. Druckauf- und -abbau dauerten jeweils eine Minute, die Druckhaltezeit lag bei 10 Minuten (Abbildung 3-4). Die Hochdruckbehandlung fand bei Raumtemperatur statt. Während der Hochdruckbehandlung wurde eine Temperatur von 40 °C nicht überschritten. Als Produkt erhielt man Pasten hoher Konsistenz.

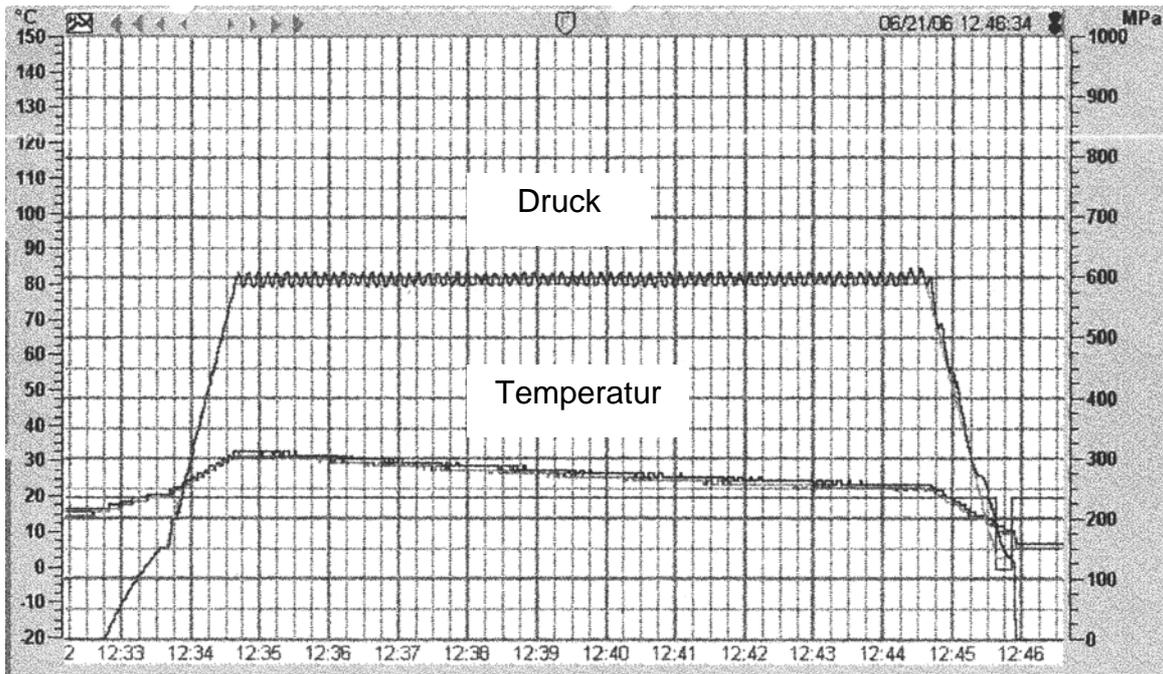


Abb. 3-4: Druck- und Temperaturverlauf während der Hochdruckbehandlung

### 3.2.3 Trocknungsverfahren

Die Stärkepasten (Feststoffanteil 25 %), die nach der Hochdruckbehandlung erhalten wurden, wurden mit verschiedenen Verfahren getrocknet. Vor dem Trocknen wurden sie zu wässrigen Suspensionen mit einem Feststoffanteil von 13 % verdünnt. Auf diese Weise wurde die Bildung von nur schwer zerkleinerbaren Agglomeraten verhindert.

#### 3.2.3.1 Sprühtrocknung

Im Sprühtrockner erfolgt die Wärmeübertragung durch Konvektion. Die Sprühtrocknung ist ein schnelles Trocknungsverfahren, da die nach Zerstäubung gewonnenen fein zerteilten Tröpfchen aufgrund ihrer großen Oberfläche sehr rasch trocknen (vgl. 2.1.5.3.2).

In dieser Arbeit wurde der Kompaktsprühtrockner der Firma APV Anhydro (Soeborg, Dänemark) verwendet. Die Suspension wurde mit einer Geschwindigkeit von ca. 29 kg/h dem Sprühturm zugeführt. Die Zerstäubung erfolgte mittels Zerstäuberscheibe im oberen Teil des Sprühturms bei einer Zerstäuberdrehzahl von 30000 Umdrehungen pro Minute. Die Trocknung erfolgte nach dem Gleichstromverfahren, d.h., die Trocknungsluft strömte von oben nach unten. Die

Trocknung erfolgte bei einer Zulufttemperatur von 290-300 °C, die Ablufttemperatur lag bei 95-100 °C. Dabei handelt es sich um die geringst mögliche Temperatureinstellung, da bei Ablufttemperaturen unter 95 °C noch feuchtes Produkt anfällt. Aufgrund der so gewählten Trocknereinstellungen, war das Produkt nur zwei bis drei Sekunden diesen Temperaturen ausgesetzt, da die fein zerteilten Tröpfchen aufgrund ihrer großen Oberfläche sehr rasch trocknen.

### **3.2.3.2 Gefriertrocknung**

Beim Gefriertrockner erfolgt die Trocknung durch Absublimieren des Wassers aus dem gefrorenen Trocknungsgut im Vakuum (vgl. 2.1.5.3.1).

Die Gefriertrocknung wurde im Lyovac GT2 der Steris GmbH (Hürth, Deutschland) durchgeführt. Dazu wurden die Stärkesuspensionen in Kunststoffschalen mit einem Durchmesser von 14 cm und einer Höhe von 1 cm im Gefrierschrank (Firma: Liebherr GmbH, Ochsenhausen, Deutschland) bei – 30 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden durchgefroren. Durch die große Oberfläche und die niedrige Temperatur wurde das Vorhandensein von Flüssigkeitsnestern ausgeschlossen. Ebenso wurden die Stellplatten eingefroren, um ein Antauen der gefrorenen Suspension beim Beschicken des Gefriertrockners zu vermeiden. Die Trocknungskammer wurde mit Hilfe der Ölpumpe Trivac der Firma Leybold-Heraeus (Hanau, Deutschland) evakuiert. Die Trocknung fand bei einem Druck von 0,12 mbar statt. Mittels barometrischer Temperaturmessung wurde die Sublimationstemperatur bestimmt. Sie lag bei ca. – 40 °C. Die Stellplattentemperatur betrug maximal 13 °C, um ein Antauen des Produktes während der Trocknung zu verhindern. Um eine thermische Belastung des Produktes zu vermeiden, wurde auf eine Beheizung der Stellplatten zur Sekundärtrocknung verzichtet. Die Gefriertrocknung wurde beendet, wenn nach Schließen des Kammerventils der Kammerdruck um nicht mehr als 0,02 mbar innerhalb von zwei Minuten anstieg. Die Trocknungszeit betrug durchschnittlich 48 Stunden.

### **3.2.3.3 Vakuumtrocknung**

Die Vakuumtrocknung ermöglicht ein Trocknen bei niedrigen Temperaturen durch Aufrechterhalten des Partialdampfdruckgefälles und Vergrößerung des Diffusionskoeffizienten (vgl. 2.1.5.3.3).

Im verwendeten Vakuumtrockner FVI 420 KB von Heraeus (Hanau, Deutschland) erfolgte die Wärmeübertragung mittels Kontakt. Um eine große Oberfläche zu erzielen, wurde die Suspension in 300 ml Kristallisierschalen (Schott Duran, Mainz, Deutschland) mit einer Schichtdicke von einem Zentimeter gegeben. Mittels der Membran-Vakuumpumpe ME 16 (Vacuubrand, Werthheim, Deutschland) wurde ein Vakuum von 80 mbar erzielt. Um eine Verkleisterung der Stärke zu vermeiden, wurde eine Trocknungstemperatur von 35 °C gewählt. Die Trocknungszeit betrug 5 Tage.

### **3.2.4 Thermische Analyseverfahren**

#### **3.2.4.1 Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie (DSC)**

Die Dynamische Differenzkalorimetrie, die international als DSC (Differential Scanning Calorimetry) bezeichnet wird, misst den Unterschied der Wärmeströme zwischen Proben- und Referenztiegel, welche gleichzeitig demselben Temperaturprogramm unterworfen sind. Das in dieser Arbeit verwendeten DSC-Gerät Pyris 1 der Firma Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) arbeitet nach dem Prinzip der Dynamischen Leistungsdifferenzkalorimetrie. Es besteht aus zwei getrennt heizbaren Öfen, zwischen denen während der Messung kein Temperaturunterschied besteht. Erfolgt in der Probe eine Phasenumwandlung, so wird entweder Energie frei oder benötigt. Dementsprechend muss dem Probeofen mehr oder weniger Energie zugeführt werden, um keine Temperaturdifferenz zum Referenzofen auftreten zu lassen. Durch Integration des Wärmestroms über die Zeit erhält man die Enthalpieänderungen der Probe. Die DSC wurde in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung des Anomerverhältnisses von Lactose und der Verkleisterungsenergie der Stärken verwendet. Die Messungen erfolgten bei einem konstanten Stickstoffstrom von 20 ml/min und bei Temperaturen von 100-250 °C mit einer Heizrate von 10 K/min für die Lactoseuntersuchungen bzw. 20-85 °C bei 5 K/min für die Stärkeuntersuchungen. Für die Bestimmung des Anomerverhältnisses wurden im Deckel gelochte, für die Bestimmung der

Verkleisterungsenergie geschlossene Aluminiumiegel verwendet. Zur Bestimmung der Verkleisterungsenthalpie wurde in Anlehnung an Rein, H. (1993) eine 15 %ige wässrige Stärkesuspension vermessen. Da die gemessenen Enthalpien masseabhängig sind, wurde immer die auf ein Gramm normierte Enthalpie [J/g] angegeben. Die Proben wurden mit einer Genauigkeit von 0,1 mg gewogen (Sartorius 2006 MP, Göttingen, Deutschland).

### **3.2.4.2 Thermogravimetrische Analyse (TGA)**

Die TGA dient der Bestimmung der Massenänderung einer Substanz in Abhängigkeit der Temperatur bzw. bei isothermen Untersuchungen in Abhängigkeit von der Zeit. In dieser Arbeit wurde die TGA 7 mit der Analyseeinheit Thermal Analysis Controller TAC 7/DX der Firma Perkin-Elmer (Überlingen, Deutschland) verwendet. Die gravimetrische Registrierung erfolgt dabei mit einer in einem Ofen befindlichen Analysenwaage unter einem Stickstoffstrom (10 ml/min). Die Heizrate betrug 10 K/min. Die Einwaagen lagen bei 2-4 mg.

### **3.2.5 Partikelgrößenanalytik**

#### **3.2.5.1 Laserdiffraktometrie**

Die Partikelgröße hat einen entscheidenden Einfluss auf die Pulvereigenschaften, wie Benetzbarkeit und Fließverhalten, und auf die Tablettierbarkeit. Zur Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung wurde die Laserbeugung verwendet. Das Prinzip der Laserdiffraktometrie beruht auf der Beugung eines Laserstrahls an der Oberfläche annähernd runder Partikel. Bei dem verwendeten Gerät handelt es sich um das Laserbeugungsspektrometer HELOS der Firma Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland. Die abgelenkten Strahlen erzeugen im Idealfall radial-symmetrische Beugungsspektren auf den konzentrischen Ringen eines Multielement-Detektors, wobei der Radius eines Beugungsringes umgekehrt proportional zur Partikelgröße ist. Kleine Teilchen streuen das Licht mit niedriger Intensität unter großen Beugungswinkeln, große mit hoher Intensität unter kleinen Beugungswinkeln. Außerdem wird die Intensität eines Beugungsmaximums von dem Mengenanteil der entsprechenden Teilchen im Partikelkollektiv bestimmt. Die Auswertung der Beugungsbilder erfolgt in der Regel im Fraunhofer-Bereich, in dem das eingestrahelte Licht an den Teilchen, deren Durchmesser größer als die

Wellenlänge ist, vorwiegend gestreut und kaum reflektiert oder gebrochen wird. Die Streulichtintensität ist zur zweiten Potenz des Partikeldurchmessers proportional ( $I \sim d^2$ ).

Zur Pulverdispergierung wurde das RODOS Aggregat verwendet. Dabei handelt es sich um eine Druckluftdispergierung, bei der das Pulver von einem rotierenden Teller aus in eine Düse mit Verwirbelungsschikanen eingesaugt wird, durch die es in der Druckluft dispergiert und horizontal zum Laserstrahl ( $\lambda = 632,8 \text{ nm}$ ) eingesprüht wird. Mit dieser Methode können sowohl kohäsive als auch freifließende Pulver vermessen werden. Dabei muss der Druck so gewählt werden, dass die Agglomerate zerstört werden, die Primärpartikel jedoch nicht. In dieser Arbeit wurde als optimaler Druck 1 bar gewählt. Zur Darstellung der Partikelgrößen wurde die Volumenverteilung gewählt, da diese dem optischen Eindruck besser entspricht als die anzahlbezogene Partikelgrößenverteilung.

### **3.2.5.2 Siebanalyse**

Die Einteilung der Pulver in bestimmte Partikelklassen bzw. die Abtrennung von Agglomeraten erfolgte mittels Siebturm. Dazu wurden die Analysensiebe (Firma Retsch GmbH, Haan, Deutschland) so angeordnet, dass das Sieb mit der lichten Maschenweite, die die Obergrenze der Partikelklasse darstellt, sich über dem für die Untergrenze befand. In dieser Arbeit wurde der Siebturm AS 200 digital der Firma Retsch GmbH (Haan, Deutschland) verwendet. Zur Siebung wird der Siebturm mit Hilfe eines elektromagnetischen Antriebs in Schwingungen versetzt. Partikel, die größer sind als die lichte Maschenweite des Siebes, bleiben auf diesem zurück und bilden das so genannte Grobgut. Die Teilchen mit kleinerem Durchmesser als dem der Siebmaschen, fallen hindurch und bilden das Feingut. Die Schwingintensität lag bei 70 %, was einer Amplitude von ca. 2,1 mm entspricht. Als Messzeit wurden 30 min verwendet, da sich nach dieser Zeit die Masse pro Sieb nur noch um weniger als 0,1 % pro Minute änderte.

### **3.2.6 Dichtebestimmung der Pulver**

#### **3.2.6.1 Bulkdichte**

Die Bulkdichte beschreibt die Dichte eines Haufenwerks einschließlich aller vorhandenen Lufträume. Bei den Bulkdichten unterscheidet man Schütt- und Stampfdichte. Die Schüttdichte ist ein wichtiger Faktor für die volumenbezogene Dosierung eines Pulvers z.B. bei der Matrizenfüllung der Tablettierung, während die Stampfdichte die Auswirkungen von Erschütterungen z.B. durch Transport oder Vibrationen der Maschinen auf das Pulver wiedergibt.

##### **3.2.6.1.1 Schütt- und Stampfdichte**

Die Schütt- und Stampfdichten wurden gemäß Europäischen Arzneibuch 5.0 bestimmt. Dazu wurde eine Pulverprobe (in der Regel 100 g) in einen graduierten 250 ml-Messzylinder ohne Verdichten des Materials überführt und das Schüttvolumen bestimmt. Die Schüttdichte ergibt sich aus dem Quotienten aus Einwaage und Schüttvolumen. Der Messzylinder wurde in das Stampfvolumeter SVM 22 der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) eingesetzt. Anschließend wurden mit einer Geschwindigkeit von 250 Hüben pro Minute 10, 500 und 1250 Stampfbewegungen ausgeführt und die entsprechenden Volumina bestimmt. War die Differenz zwischen  $V_{500}$  und  $V_{1250}$  größer als 2 ml, wurden weitere 1250 Stampfbewegungen durchgeführt. Das Stampfvolumen errechnet sich als Quotient aus Einwaage und dem Stampfvolumen nach 1250 bzw. 2500 Hüben.

##### **3.2.6.1.2 Hausnerfaktor**

Der Hausnerfaktor ergibt sich als Quotient aus Stampf- und Schüttdichte und ist ein Maß für die Kompressibilität eines Haufenwerks. Ein Hausnerfaktor unter 1,2 bewirkt ein exzellentes bis gutes Fließverhalten und ein Hausnerfaktor über 1,5 ein sehr schlechtes Fließverhalten (Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A., 2002). Je größer der Unterschied zwischen Schütt- und Stampfdichte, umso eher ist mit Problemen bei der Einhaltung der Einheitlichkeit von Masse und Dosierung zu rechnen.

### 3.2.6.1.3 Carr-Index

Auf Basis der gleichen Daten wie der Hausner-Faktor stellt der Carr-Index einen Konsolidierungsindex dar, der ebenfalls zur Beurteilung des Fließverhaltens die Schütt- und Stampfdichte verwendet. Der Carr-Index wird v.a. im anglo-amerikanischen Bereich angewendet.

Carr-Index = (Stampfdichte – Schüttdichte) / Stampfdichte • 100 [%] (Gleichung 21)

Ein Carr-Index unter 17 bewirkt ein exzellentes bis gutes, über 22 ein schlechtes bis sehr schlechtes Fließverhalten.

### 3.2.6.2 Pyknometrische Dichte

Bei der pyknometrischen Dichte wird das Volumen bestimmt, das von einer bekannten Masse eines Pulvers eingenommen wird und das dem durch das Pulver verdrängten Gasvolumen entspricht. Im Gegensatz zu den Bulkdichten werden bei der pyknometrischen Dichte die Partikelzwischenräume und Poren, in die das Gas eindringen kann, dem Gasraum zugerechnet. In dieser Arbeit wurde das Ultrapycnometer 1000 der Firma Quantachrome GmbH (Odelzhausen, Deutschland) verwendet. Das Messprinzip beruht auf der Anwendung des Boyle-Mariottschen Gesetzes, nach dem für eine definierte Gasmenge das Produkt aus Gasvolumen und Gasdruck eine konstante Größe bleibt. Als Messgas wurde Helium verwendet, da es aufgrund seiner geringen Molekülgröße in sehr kleine Poren (bis 0,1nm) eindringen kann und kaum sorbiert wird. Hauptbestandteile des Gaspycnometers sind Probenzelle und Expansionszelle. Das Gas wird unter einem Druck von ca. 0,22 MPa in die Probenkammer eingebracht und der Druckabfall in der Expansionskammer definierten Volumens gemessen. Nach vorhergegangener Kalibrierung mit einer Stahlkugel bekannten Volumens wird über den Volumenunterschied der Kammern die Volumenverdrängung durch die Probe gemessen.

Um Luft und Feuchte aus dem Pulver zu entfernen, wurden die Pulverproben in der Probenkammer zehnmal vermessen und dabei jedes Mal mit trockenem Helium gespült und entgast. Es wurden nur die drei letzten Messungen ausgewertet. Die Probenmassen wurden nach der letzten Messung bestimmt. Das Prozedere wurde für jede Probe dreimal wiederholt. Die Temperatur lag bei 21 °C.

### 3.2.6.3 Zwischenraumporosität

Die Zwischenraumporosität  $\varepsilon_z$  gibt den Volumenanteil der Zwischenräume zwischen den Pulver- oder Granulatteilchen an. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$\varepsilon_z = 1 - \frac{\text{Schüttdichte}}{\text{pyknometrische Dichte}} \quad (\text{Gleichung 22})$$

## 3.2.7 Mikroskopische Methoden

### 3.2.7.1 Rasterelektronenmikroskopie

Bei der Rasterelektronenmikroskopie werden anstelle von Lichtstrahlen, wie es bei der Lichtmikroskopie der Fall ist, Elektronenstrahlen verwendet. Die Elektronen werden mit bis zu 30 kV beschleunigt. Da mit einer Zunahme der Teilchengeschwindigkeit die Auflösung zunimmt, verbessert sich bei diesen Geschwindigkeiten die Auflösung enorm, so dass über 200000fache Vergrößerungen erreicht werden können. Elektronen können aber nur im Hochvakuum bestehen, so dass das zu untersuchende Präparat in ein Vakuum eingeschleust werden muss.

Die Elektronen werden aus einer Metalldrahtkathode aus Wolfram aufgrund einer angelegten Emissionsspannung emittiert und durch eine Lochanode beschleunigt. Mit Hilfe von elektromagnetischen Blenden wird ein fokussierter Elektronenstrahl erzeugt. Zur Bildgebung wird die Probe mit dem Elektronenstrahl abgerastert und die Helligkeit der einzelnen Raster bestimmt. Da Helligkeitsunterschiede analysiert werden, erhält man keine farbigen Abbildungen sondern nur Schwarz–Weiß–Bilder. Um eine Aufladung der Probe durch den Beschuss mit Elektronen zu vermeiden, wird die Probe vor der Untersuchung mit einer gut leitenden Substanz wie Gold oder Graphit beschickt („gesputtert“).

Durch den Beschuss der Probe mit Elektronen werden Elektronen aus der inneren Schale der Probe herausgeschossen. Die entstandene Elektronenlücke wird durch ein Elektron der darüber liegenden Schale aufgefüllt, wodurch Energie in Form eines Röntgenquants frei wird. Die Energie dieser Röntgenquanten ist für jedes Element charakteristisch, weshalb man von charakteristischer Röntgenstrahlung spricht. Bei der energiedispersiven Elementaranalyse (EDX = Energy Dispersive X-ray–analysis) wird die Energie der emittierten Röntgenquanten gemessen und somit bestimmt, welche Elemente in der Probe vorhanden sind.

In dieser Arbeit wurde für die Stärkeproben und Pharmatose DCL 21 das Rasterelektronenmikroskop Hitachi S 2460 N (Tokio, Japan) in Kombination mit dem EDX der Firma EDAX (Wiesbaden, Deutschland) zur Oberflächenanalyse verwendet. Die Beschleunigungsspannung betrug für die Lactoseuntersuchungen 20 kV, für die Stärkeuntersuchungen 15 kV. Als Arbeitsabstand wurde für die Pulveruntersuchungen 25 mm, für die Tabletten 36 mm gewählt. Für die Untersuchung der Bruchkante der Tabletten wurden die Proben um einen Winkel von 15-45° geneigt. Die Proben für die rasterelektronischen Untersuchungen wurden mit Gold in Argonatmosphäre gesputtert (Gerät: Polaron SC 7640, Herts, United Kingdom), die für die EDX-Untersuchungen mit Graphit beschickt (Sputter Coater dSC 150B der Firma Edwards (Kirchheim, Deutschland)). Zur digitalen Bildauswertung wurde das Programm „Digital Image Processing System V2.5.2.1“ der Point electronic GmbH (Halle an der Saale, Deutschland) genutzt.

Für die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen von Granulac 70 wurde ein Rasterelektronenmikroskop der Firma Zeiss-LEO (Oberkochen, Deutschland) mit einer Feldemissionskathode benutzt (LEO Gemini 1530VP). Zusätzlich an diesem Gerät angebracht war eine EDX-Analyse der Firma EDAX (Wiesbaden, Deutschland). Es wurde bei einem Arbeitsabstand von 8 mm und einer Spannung von 4 kV für die Proben nach Absublimieren des Wassers gearbeitet.

### **3.2.7.2 Lichtmikroskopie**

Beim Lichtmikroskop ist aufgrund der geringeren Geschwindigkeit des Lichts die Auflösung geringer als beim Rasterelektronenmikroskop. Mit einem Lichtmikroskop sind mit sichtbarem Licht Vergrößerungen bis 1500fach möglich. Das Lichtmikroskop besteht im Wesentlichen aus einem Tubus, in dem sich in einem bestimmten Abstand zwei Sammellinsen befinden: Die dem Auge zugewandte heißt Okular, die dem Objekt zugewandte Objektiv. Das vom Objekt kommende Licht wird durch Objektiv und Okular optisch abgebildet. Dabei bildet zunächst das Objektiv das Objekt in ein reales Zwischenbild ab, welches durch das Okular analog zur Lupe vergrößert betrachtet wird. Die Vergrößerung des Mikroskops ergibt sich durch das Produkt aus Objektivvergrößerung und Okularvergrößerung.

In der vorliegenden Arbeit wurde das binokulare Lichtmikroskop Dialux der Firma Leitz (Oberkochen, Deutschland) zur Untersuchung der in Wasser redispergierten hochdruckbehandelten Stärken verwendet. Dazu wurden 40- und 100fache

Vergrößerungen verwendet. Zur digitalen Bilderfassung wurden die Bilder mit der Color Video Camera TK-C1380 von JVC (Friedberg, Deutschland) auf den Computer übertragen und mit der Software WinTV 2000 ausgewertet.

### 3.2.8 Krüss-Tensiometer

Die Benetzbarkeit stellt eine wichtige Oberflächeneigenschaft dar, da die Benetzung von Festkörpern der erste Schritt beim Lösungsvorgang einer Substanz ist. Zur Bestimmung der Benetzbarkeit wurde die Kontaktwinkelmessung mittels Krüss-Tensiometer verwendet. Der Kontaktwinkel bzw. Benetzungswinkel ist ein Maß für die Wechselwirkung zwischen flüssiger und fester Phase. Je niedriger der Kontaktwinkel, desto effektiver ist die Benetzung und umso stärker sind die Wechselwirkungen.

Das Krüss-Tensiometer besteht aus einer Mikrowaage, in die ein mit dem zu untersuchenden Pulver befülltes Glasröhrchen eingehängt wird, das an seiner Unterseite eine Fritte aufweist. Über die Fritte wird das Pulver mit der Testflüssigkeit benetzt. Das in das Röhrchen gepresste Pulver kann als Kapillarbündel verstanden werden. Aufgrund des kapillaren Zuges steigt die Testflüssigkeit in der Pulversäule nach oben. Die daraus resultierende Massenzunahme wird mit der Mikrowaage als Funktion der Zeit registriert. Aus der Zeitfunktion der Flüssigkeitsaufnahme lässt sich über eine modifizierte Washburn-Gleichung der Kontaktwinkel zwischen Festkörper und Flüssigkeit berechnen:

$$\frac{m^2}{t} = \frac{[(c \cdot \bar{r}) \cdot \varepsilon^2 \cdot (\pi \cdot R^2)] \cdot \rho^2 \cdot \sigma \cdot \cos \Theta}{2 \cdot \eta} \quad (\text{Gleichung 23})$$

- m Masse der eindringenden Flüssigkeit
- t Fließzeit
- c Konstante zur Beschreibung der Orientierung der Kapillaren
- $\bar{r}$  mittlerer Kapillarradius
- $\varepsilon$  relative Porosität
- R Innendurchmesser des Messröhrchens
- $\rho$  Dichte der Messflüssigkeit

- $\sigma$     Oberflächenspannung der Flüssigkeit
- $\Theta$     Kontaktwinkel
- $\eta$     Viskosität der Flüssigkeit

Die in eckigen Klammern stehenden Größen bestimmen den geometrischen Faktor  $K$  ( $\text{cm}^5$ ), der experimentell durch Verwendung einer vollständig benetzenden Messflüssigkeit (hier n-Hexan), für die  $\cos \Theta = 1$  ist, ermittelt wird.

Trägt man das Quadrat der Massenzunahme als Funktion der Zeit auf, so lässt sich der Kontaktwinkel aus der Steigung des linearen Kurvenabschnitts berechnen (Abbildung 3-5).

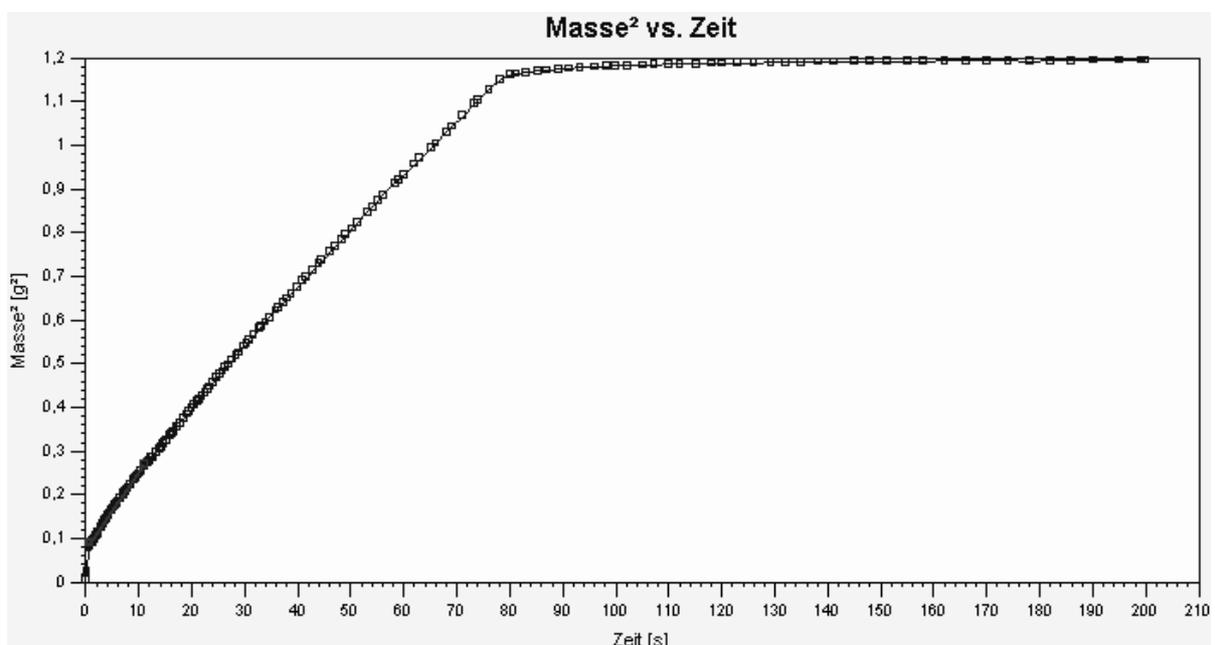


Abb. 3-5: Benetzung von Granulac 70-Pulver mit Wasser

In dieser Arbeit wurde das Krüss-Tensiometer K100 (Hamburg, Deutschland) verwendet. Zur Bestimmung der Benetzbarkeit von Pulvern wurde das Pulver in das Probenröhrchen SH0610 gefüllt, das zum besseren Anspringen der Flüssigkeit auf dem Frittenboden ein Filterpapier enthielt, und verdichtet. Als Detektionsempfindlichkeit, d.h., als minimale Massenänderung, ab der die Messung startet, wurde 0,01 g gewählt. Die Pulvermasse wurde bei jeder Messreihe möglichst konstant gehalten.

Zur Bestimmung der Benetzbarkeit von Lactosetabletten wurden die Tabletten mit doppelseitigem Klebeband an die Unterseite eines stempelförmigen Probenhalters geklebt, der in die Waage eingehängt wurde (Abbildung 3-6).

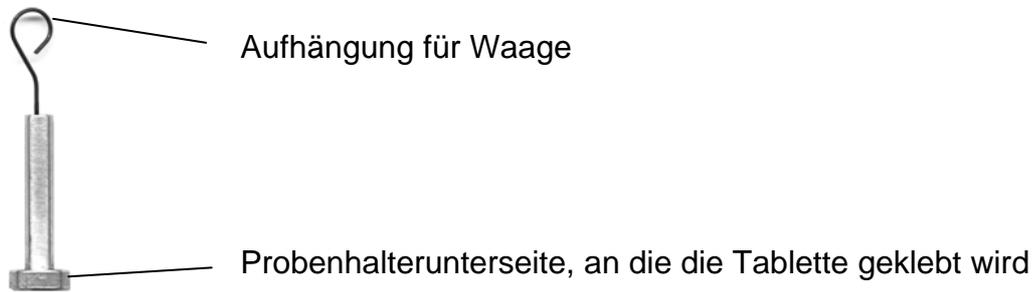


Abb.3-6: Probenhalter zur Bestimmung der Benetzbarkeit von Tabletten

Die Detektionsempfindlichkeit betrug 0,0005 g bei einer schnellstmöglichen Datenaufzeichnungsrate innerhalb der ersten Sekunde. Diese hohe Detektionsempfindlichkeit war ebenso wie die rasche Datenaufzeichnungsrate erforderlich, da die geringe Porosität der Tabletten ein Aufsteigen von Wasser in die Tabletten erschwerte, so dass es aufgrund der Wasserlöslichkeit von Lactose sehr schnell zu Anlösungsprozessen kam. Somit war der lineare Abschnitt der Kurven auf ein sehr kleines Zeitfenster begrenzt (Abbildung 3-7).

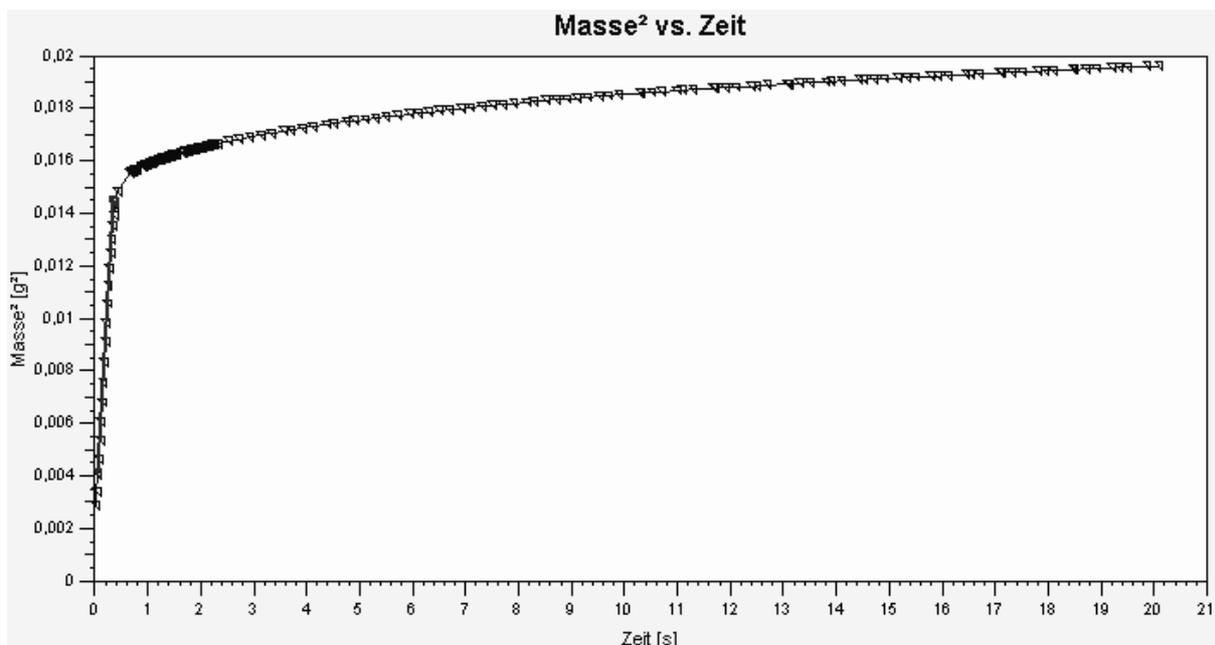


Abb. 3-7: Benetzung von Granulac 70-Tabletten mit Wasser

Die Datenaufnahme erfolgte jeweils logarithmisch. Die Messungen wurden bei 21 °C durchgeführt. Jede Messung wurde mindestens zweimal wiederholt. Die Datenerfassung und –auswertung erfolgte mittels LabDesk 2.0.

### 3.2.9 Röntgendiffraktometrie

Die Röntgendiffraktometrie dient der Aufklärung der Kristallstruktur und somit der Untersuchung polymorpher und amorpher Zustände. Bei der Polymorphie kristallisiert eine Substanz in verschiedenen Kristallgittern. Im amorphen Zustand liegt eine ungeordnete Anordnung der Moleküle vor. Da diese Zustände unterschiedliche Gitterenergien aufweisen, unterscheiden sie sich in ihren physikalischen Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Dampfdruck und Löslichkeit. Außerdem weisen amorphe Substanzen aufgrund ihres plastischen Verformungsverhaltens in der Regel bessere Tablettiereigenschaften auf.

Bei der Verwendung der Röntgendiffraktometrie zur Strukturaufklärung macht man sich zunutze, dass die Wellenlänge der Röntgenstrahlung im Bereich eines Atomabstandes liegt (0,1-0,3 nm). Die Röntgendiffraktometrie beruht auf dem von Bragg, W. und Bragg, L. erforschten Prinzip, nach dem die Beugung monochromatischer Röntgenstrahlung als Reflexion an den einzelnen Netzebenen aufgefasst wird, wobei Interferenzen auftreten. Als Netzebene bezeichnet man eine Ebene beliebiger Orientierung im Kristallgitter. Der Reflexionswinkel hängt vom Kristallgitteraufbau der untersuchten Substanz ab. Die Bragg'sche Reflexionsgleichung beschreibt diesen Zusammenhang:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \Theta \quad (\text{Gleichung 24})$$

In dieser Gleichung ist  $\lambda$  die Wellenlänge des monochromatischen Röntgenstrahls und  $n$  die Beugungsordnung. Der Netzebenenabstand zweier benachbarter Gitterebenen ist als  $d$  definiert, und  $\Theta$  ist der Beugungswinkel des Röntgenstrahls. Damit es zur Ausbildung eines Beugungsmaximums kommt, müssen die an der Netzebene gebeugten Strahlen in Phase sein. Bei der Röntgendiffraktometrie wird die Probe in verschiedenen Winkeln mit Röntgenstrahlung beschossen und die Reflexion sowie deren Intensität gemessen. In einem Röntgendiffraktogramm wird die Intensität der Strahlung gegen den doppelten Beugungswinkel  $\Theta$  aufgetragen.

Aus dem Winkel und der Intensität der Reflexion lässt sich die Position der Atome und somit die Kristallstruktur ermitteln.

Außerdem lässt sich die Fläche unter den Peaks zur quantitativen Bestimmung der vorhandenen Modifikationen bzw. des Kristallinitätsgrades nutzen.

Für die Kristallinitätsuntersuchungen und die Bestimmung des Anomerverhältnisses von Lactose wurde das Goniometer X'PERT von Panalytical (Almelo, Niederlande) verwendet. Es wurde monochromatische Kupfer  $K\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0,154$  nm) verwendet, die bei einer Spannung von 35 kV und einer Stromstärke von 30 mA emittiert wurde. Außerdem wurde ein „sample spinner“ verwendet, durch den die Probe während der Messung mit einer Geschwindigkeit von einer Umdrehung pro Sekunde um ihre Vertikale rotierte. Dadurch wird das Problem einer Vorzugsorientierung verringert und die Partikelstatistik verbessert, was die relativen Intensitäten berichtigt und den allgemeinen Kurvenverlauf glättet.

Die für die Lactoseuntersuchungen verwendeten Einstellungen sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Programm	Startposition [° 2Theta]	Endposition [° 2Theta]	Zeit pro Schritt [s]	Schritthöhe [° 2Theta]
Übersicht	9,501	44,992	120,015	0,017
Quantitativ kurz	6,493	40,500	219,710	0,017
Quantitativ Weitwinkel	7,017	69,981	219,710	0,033

Tab. 3-2: Einstellungen für die röntgendiffraktometrischen Lactoseuntersuchungen

Zur röntgendiffraktometrischen Bestimmung des Verkleisterungsgrades der Stärkeproben wurde das Goniometer PW 1830/40 von Phillips (Kassel, Deutschland) verwendet. Monochromatische Kupfer  $K\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0,154$  nm) wurde bei einer Spannung von 40 kV und einer Stromstärke von 40 mA emittiert. Die Einstellungen für die röntgendiffraktometrischen Bestimmung des Verkleisterungsgrades sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Programm	Startposition [° 2Theta]	Endposition [° 2Theta]	Zeit pro Schritt [s]	Schritthöhe [° 2Theta]
Verkleisterung	5,010	44,990	4,000	0,020

Tab. 3-3: Einstellungen für die röntgendiffraktometrischen Lactoseuntersuchungen

Die Spektren wurden mit der Software X'PERT High Score Version 1.0c von Panalytical (Almelo, Niederlande) ausgewertet. Zur Probenvorbereitung wurden die

zu untersuchenden Stoffe in einem Achatmörser sorgfältig verrieben. Die Probenpräparation erfolgte mit Hilfe der sog. „Backloading“ Technik, bei der das Pulver rückseitig in die Probenhalterung eingebracht wird, die dann auf einer Trägerplatte fixiert wird. Die entstehende Probenoberfläche war stets plan und glatt.

### 3.2.10 Aufnahme von UV/VIS-Spektren

Die UV/VIS-Spektren wurden zur Bestimmung des Absorptionsmaximums aufgenommen. Die UV/VIS-Spektroskopie nutzt die elektromagnetischen Wellen des UV- (200–400 nm) bzw. sichtbaren Lichtes (400–800 nm) zur Anregung der  $\pi$ - und n-Elektronen in Molekülen. Die Absorption wird in Abhängigkeit von der eingestrahlten Wellenlänge aufgezeichnet.

In dieser Arbeit wurde das Zweistrahl-UV/VIS-Spektrometer Lambda 12 von Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) verwendet. Die Datenerfassung erfolgte mittels UV WinLab von Perkin Elmer. Die Aufnahmen erfolgten bei Wellenlängen von 800-300 nm in 1 nm Intervallen mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von 120 nm/min.

### 3.2.11 Tablettierung

Zur Tablettierung der Lactose- und Stärkepolver wurde die Flexitab<sup>®</sup> von Röntgen (Solingen, Deutschland) verwendet. Bei der Flexitab<sup>®</sup> handelt es sich um eine pneumohydraulische Tablettenpresse. Der Aufbau der Flexitab ist mit dem einer Exzenterpresse vergleichbar, bei der die Oberstempel aber nicht über einem Exzenter befestigt ist, sondern die Presskraft über Luft- (bis 7 kN) bzw. Öldruck aufgebaut wird. Die Bewegung der Tablettierwerkzeuge erfolgt pneumatisch, die Kompaktierung der Pulvermasse durch einen pneumatischen bzw. hydraulischen Krafthub des Oberstempels. Der Vorteil der Tablettierung mittels pneumohydraulischem Krafthub liegt darin, dass die auf das Pulver übertragene Kraft nicht mehr von der in die Matrize eingefüllten Masse abhängt. Massenunabhängig wird die eingestellte Presskraft auf die Tablettiermischung ausgeübt.

Die Presskraft wurde mittels Dehnungsmessstreifen gemessen, die an Ober- und Unterstempelhalterung befestigt sind. Die Datenerfassung erfolgte mittels DAQ4 (Hucke Software, Solingen, Deutschland). In allen Versuchsreihen wurden biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm hergestellt. Die Füllung der Matrizen

erfolgte manuell. Dem zu tablettierenden Pulver wurde, sofern es das Versuchsdesign nicht ausdrücklich vorsah, kein Schmiermittel zugemischt. Stattdessen wurde bei der Tablettierung der Stärkepulver aufgrund ihrer Fähigkeit zur Eigenschmierung auf einen Schmiermittelzusatz verzichtet bzw. zur Herstellung von Lactosetabletten nur die Presskammer, also Matrize sowie Ober- und Unterstempel, mit Magnesiumstearat beschichtet.

Zur Untersuchung der Schmiermittelempfindlichkeit wurden die Stärkepulver mit unterschiedlichen Mengen Magnesiumstearat fünf Minuten im Turbula-Mischer Schatz (Willy A. Bachofen AG, Basel, Schweiz) bei einer Mischgeschwindigkeit von 90 Umdrehungen pro Minute gemischt. Im Turbulamischer wird das Mischgefäß um zwei senkrecht aufeinanderstehende Achsen gedreht, so dass das Mischgut im Wechsel ständig beschleunigt und abgebremst wird.

### **3.2.12 Charakterisierung der Tabletten**

Zur Tablettencharakterisierung wurden Masse, Höhe, Durchmesser und Bruchfestigkeit bestimmt.

Die Tabletten wurden mit der Analysenwaage AG 204 der Firma Mettler Toledo GmbH (Giessen, Deutschland) mit einer Genauigkeit von 0,1 mg gewogen.

Tablettenhöhe und -durchmesser wurden mittels einer digitalen Messuhr (Mitutoyo Absolute, Tokio, Japan) mit einer Genauigkeit von 0,01 mm ermittelt.

Die Bruchfestigkeit wurde mit dem Bruchfestigkeitstester TBH 200 WTD der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) bestimmt. Dazu wurde die Tablette flach in eine Testkammer gelegt, die durch zwei flache Backen begrenzt ist. Durch Annäherung einer der Backen wird die Tablette nach Überwinden der Bruchkraft zerquetscht. Die im Moment des Brechens erreichte Kraft wird angezeigt und als Bruchkraft ausgewiesen. Die so bestimmte diametrale Bruchfestigkeit ist formatabhängig und dadurch wenig aussagekräftig.

Um Tabletten mit abweichenden Abmessungen miteinander zu vergleichen, kann aus der diametralen Bruchfestigkeit, der Höhe und dem Durchmesser die formatunabhängige Tensile Strength nach Fell, T.J. und Newton, J.M. (1970) wie folgt berechnet werden:

$$TS = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot h \cdot d} \quad (\text{Gleichung 25})$$

mit TS als Tabletten-Tensile Strength, F als diametrale Bruchfestigkeit, der Tablettenhöhe h und dem Tablettendurchmesser d.

Die Porosität  $\mathcal{E}$  der Tabletten wurde entsprechend der Gleichung 26 berechnet:

$$\mathcal{E} = 100 \cdot \left(1 - \frac{D}{\rho}\right) \quad (\text{Gleichung 26})$$

mit D als scheinbarer Dichte, die aus Masse, Höhe und Durchmesser der Tablette berechnet wurde, und  $\rho$  als pyknometrische Dichte.

### 3.2.13 Quecksilber-Porosimetrie

In dieser Arbeit wurde die Quecksilberporosimetrie zur Bestimmung der spezifischen Tablettenoberfläche verwendet.

Grundlage dieser Technik ist die Eigenschaft von Quecksilber aufgrund seiner hohen Oberflächenspannung ( $\sigma = 476 \text{ mN/m}$ ) Feststoffe nicht benetzen zu können. Dies bedeutet, dass Quecksilber nur unter äußerem Druck in die Poren eines Feststoffes eindringt. Der nötige Druck ist abhängig vom jeweiligen Porenradius und verhält sich zu diesem umgekehrt proportional. Der Zusammenhang ist in der Washburn Gleichung (Gleichung 3) dargestellt.

Die Bestimmung der Porosität erfolgt volumetrisch. Dazu misst man die Volumenabnahme des Quecksilbers im Dilatometer (Messgefäß) durch das Eindringen in die Poren in Abhängigkeit des aufgewendeten Drucks. Um Fehlmessungen durch Poren in der Wandung des Dilatometers zu vermeiden, wird vor der Messung der Proben ein Blindwert ohne Probe durchgeführt.

Für die Berechnungen der Tablettenoberfläche geht man von der Annahme aus, dass der Feststoff nicht durch den Druck deformiert wird, sich das System im Gleichgewicht befindet und die Poren zylinderförmig sind. Dabei wird die

Mantelfläche einer jeden Pore über das eingedrungene Quecksilbervolumen bestimmt:

$$A_i = \frac{2 \cdot V_i}{r_i} \quad (\text{Gleichung 27})$$

wobei  $A_i$  die Mantelfläche einer Pore und  $V_i$  und  $r_i$  das in die Pore eingedrungene Quecksilbervolumen bzw. den Porenradius darstellen. Die spezifische Oberfläche einer Tablette ergibt sich aus der Summe der Mantelflächen der Poren.

In dieser Arbeit wurden die Quecksilberporosimeter Pascal 140 und Pascal 440 der Firma Porotec GmbH (Hofheim, Deutschland) verwendet. Nach Befüllen des Dilatometers mit 450  $\mu\text{l}$  Quecksilber, erfolgte die Messung zunächst im Niederdruck-Porosimeter Pascal 140 (Druckaufbau bis 4 bar) zur Erfassung der Makroporen und anschließend im Hochdruckporosimeter Pascal 440 (Druckaufbau bis 4000 bar) zur Erfassung der Mikroporen. Somit konnten Poren in einem Bereich von 58  $\mu\text{m}$  bis 1,8 nm erfasst werden. Jede Messung wurde mindestens dreimal wiederholt.

### 3.2.14 Freisetzungsuntersuchung

Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist ein wichtiger Parameter zur Tablettencharakterisierung. Die Freisetzungsgeschwindigkeit bestimmt die Geschwindigkeit, mit der der Wirkstoff der Resorption und somit der Aufnahme in die systemischen Zirkulation zur Verfügung steht.

In dieser Arbeit wurde die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung aus Tabletten aus vorverkleisterter Stärke untersucht. Als Modellwirkstoff wurde Tramadol-Hydrochlorid verwendet.

Alle Freisetzungsuntersuchungen erfolgten in der Blattrührer-Apparatur PTW S der Firma Pharma Test Apparatebau GmbH (Hainburg, Deutschland). Gemäß Europäischem Arzneibuch 5.0 wurden jeweils sechs Tabletten untersucht. Die Rührergeschwindigkeit betrug 50 Umdrehungen pro Minute. Als Freisetzungsmedium wurden 900 ml 0,1 N Salzsäure verwendet. Das Freisetzungsmedium wurde auf  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$  temperiert. Die Proben wurden im Photometer Lambda 12 von Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) vermessen. Es wurden 10 mm Durchflussküvetten verwendet, durch die das Freisetzungsmedium mit einer

Pumpgeschwindigkeit von 10 ml/min gepumpt wurde (Pumpe IPN der Firma Ismatec, Wertheim-Monfel, Deutschland). Die Totzeit, also die Zeit, die das Medium benötigt, um von der Freisetzungsanlage aus die Durchflussküvette zu erreichen, wurde aus allen Spektren herausgerechnet. Die photometrischen Messungen fanden im Absorptionsmaximum von Tramadol-Hydrochlorid statt, das durch Aufnahme eines UV-Spektrums von Tramadol-Hydrochlorid ermittelt wurde. Die Messwellenlänge wurde mit einer Deuteriumlampe erzeugt. Die Datenerfassung erfolgte mittels UV WinLab von Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland). Die Daten wurden über einen Zeitraum von 450 Sekunden erfasst. Die Messintervalle richteten sich nach der Presskraft, bei dem die Tabletten hergestellt wurden: Bei einer Presskraft von 190 MPa lag das Messintervall bei 6 Sekunden, bei 64 MPa wurden die Daten alle 3 Sekunden erfasst.

### **3.2.15 Zerfallszeit**

Die Zerfallszeit beeinflusst bei schnellfreisetzenden Tabletten das Freisetzungsverhalten und somit die Geschwindigkeit, mit der der Wirkstoff der Resorption zur Verfügung steht.

Die Zerfallszeiten wurden gemäß Europäischen Arzneibuch 5.0 durchgeführt. Dazu wurden sechs Tabletten in den Zerfallstester ZT 72 der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) eingelegt. Das Gestell mit den Prüflingen wurde mit einer Geschwindigkeit von 30 Hüben pro Minute in einem Becherglas mit 37 °C warmem Wasser auf und ab bewegt, bis alle Tablettenfragmente durch den Siebboden gefallen waren. Als Zerfallzeit wird die Zeit angegeben, nach der die letzte Tablette zerfallen ist. Entsprechend der Prüfung nichtüberzogener Tabletten müssen alle Prüflinge innerhalb von 15 Minuten vollständig zerfallen sein.

### **3.2.16 Varianzanalyse**

Zur Beurteilung der Signifikanz von Messwerten wurde die Varianzanalyse (ANOVA) nach Fisher, A. (1920) verwendet. Im Gegensatz zum t-Test nach Student, bei dem mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit nur zwei Mittelwerte hinsichtlich ihrer Signifikanz unterschieden werden, erlaubt die Varianzanalyse den Vergleich mehrerer Datenreihen. Dazu wird mit Hilfe einer berechneten Prüfgröße getestet, ob

die Varianz zwischen den Datenreihen größer ist als die Varianz innerhalb einer Datenreihe. Durch Vergleich der Prüfgröße mit sogenannten kritischen Werten wird auf die Irrtumswahrscheinlichkeit geschlossen, mit der sich die Datenreihen tatsächlich unterscheiden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der eine falsche Ablehnung oder Annahme der Nullhypothese, dass die Unterschiede zwischen den Datenreihen nur zufällig sind, eintreten kann. Die Beurteilung der Signifikanzniveaus erfolgte nach der Klassifizierung nach Bühl, A. und Zöfel, P. (1994).

Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha$	Aussage
$\alpha < 0,1 \%$	höchst signifikant
$\alpha < 1 \%$	hoch signifikant
$\alpha < 5 \%$	signifikant
$\alpha > 5 \%$	nicht signifikant

Tabelle 3-4: Klassifizierung von Signifikanzniveaus

## **4 Ergebnisse und Diskussion**

### **4.1 Einfluss der relativen Luftfeuchte während der Lagerung auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften kristalliner Lactose**

#### **4.1.1 Einleitung**

Lagerungsstabilität ist ein wichtiges Qualitätskriterium eines Arzneimittels. Über den angegebenen Zeitraum muss die Qualität des Arzneimittels gewährleistet werden. Dabei gilt ein Arzneimittel solange als stabil oder haltbar, wie das Ausmaß der Veränderungen festgelegte Schwellenwerte der Spezifikationen nicht überschreitet. Gemäß der APV-Richtlinie „Haltbarkeit und Stabilitätsprüfungen von Arzneimitteln“ wird die Qualität des Arzneimittels während der Lagerung bestimmt durch den Wirkstoffgehalt sowie die sensorisch wahrnehmbaren, die physikalisch-chemischen und mikrobiologischen Eigenschaften.

Trotz dieser Forderungen ist der Einfluss der Lagerungsbedingungen auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Hilfsstoffen nur unzureichend untersucht. Erst seit jüngerer Zeit wird der Einfluss der Lagerungsbedingungen auf die Hilfsstoffeigenschaften wissenschaftlich untersucht. Als besonderer Schwerpunkt wurde dabei die Rekristallisation amorpher Lactose in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte erforscht (Buckton, G., 1998; Price, R. und Young, P.M., 2004; Buckton, G., 2002; Steckel, H., Bolzen, N., 2005). Die Auswirkung der relativen Luftfeuchte bei der Lagerung kristalliner Lactose wurde dagegen bisher kaum untersucht.

In diesem Teil der Arbeit wurden die Auswirkung der relativen Luftfeuchte bei der Lagerung kristalliner Lactose auf das Anomerverhältnis der Lactose sowie die Pulver- und Tabletteneigenschaften untersucht. Als Modellsubstanzen mit einem überwiegenden Anteil an  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wurden das in der pharmazeutischen Technologie häufig verwendete Granulac 200 und das grobkörnigere Granulac 70 verwendet. Der Einfluss der Luftfeuchtigkeit wurde außerdem an einer wasserfreien

Lactose mit hohem  $\beta$ -Anteil, der Pharmatose DCL 21 von DMV International, Veghel, Niederlande, untersucht.

### 4.1.2 Versuchsplan

In den nachfolgenden Versuchsreihen wurde die Lagerungsstabilität kristalliner Lactosen untersucht.

Dazu wurden zwei Qualitäten von handelsüblichem  $\alpha$ -Lactosemonohydrat (Granulac 200 und Granulac 70 von Meggle, Wasserburg, Deutschland) und wasserfreie Lactose mit hohem  $\beta$ -Anteil (Pharmatose DCL 21, DMV International, Veghel, Niederlande) bei verschiedenen relativen Luftfeuchten gelagert. Schwerpunkt der Untersuchung war der Einfluss der relativen Luftfeuchte auf das Anomerverhältnis kristalliner Lactose. Außerdem wurden in Abhängigkeit von relativer Luftfeuchte und Lagerungszeit untersucht:

- Morphologie
- Bulk- und pyknometrische Dichten
- Fließverhalten
- Porosität
- Tablettenfestigkeit
- Verformungsverhalten
- Benetzbarkeit von Pulver und Tabletten

### 4.1.3 Substanzcharakterisierung

#### 4.1.3.1 Granulac 70

Bei Granulac 70 handelt es sich um eine gemahlene grobkörnige Qualität von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat der Firma Meggle ( $x_{10}$ : 30  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 136  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 258  $\mu\text{m}$ ). Die Dichte- und Summenverteilung der Teilchengröße ist in Abbildung 4.1-1 dargestellt.

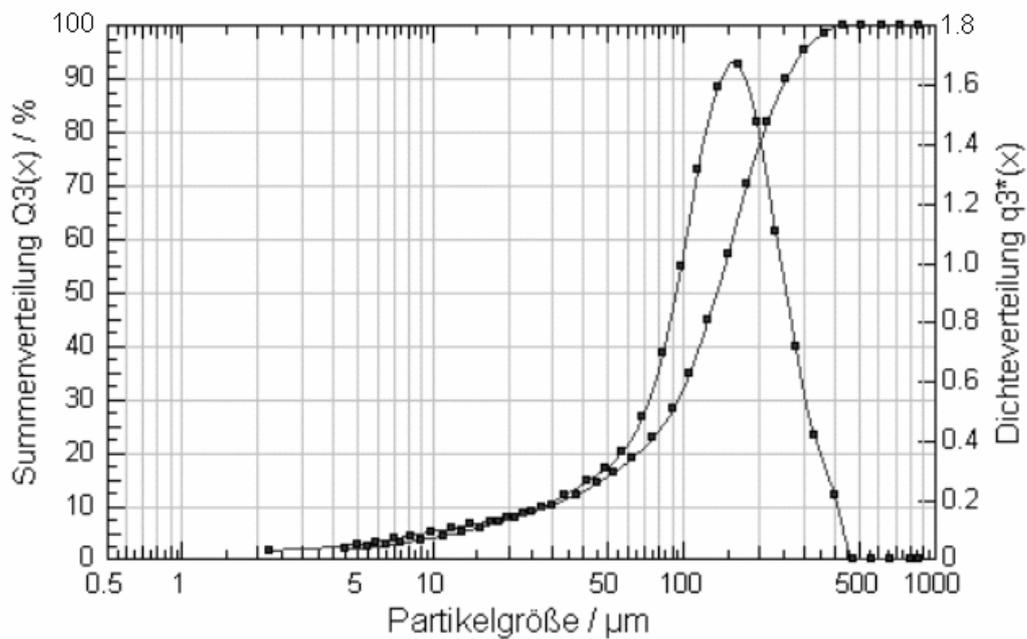


Abb. 4.1-1: Dichte- und Summenverteilung von Granulac 70;  $x_{10}$ : 30  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 136  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 258  $\mu\text{m}$

DSC- und TGA Thermogramm von Granulac 70 sind in den Abbildungen 4.1-2 und 4.1-3 aufgeführt. Sie zeigen, dass Granulac 70, wie für  $\alpha$ -Lactosemonohydrate üblich, bei Temperaturen über 140  $^{\circ}\text{C}$  das Kristallwasser verliert, das zu 5 % enthalten ist. Bei 210  $^{\circ}\text{C}$  schmilzt die dabei gebildete wasserfreie  $\alpha$ -Lactose. Die nachfolgenden Endothermen können dem Schmelzen von  $\beta$ -Lactose bzw. bei höheren Temperaturen Zersetzungsreaktionen zugeordnet werden.

## Ergebnisse und Diskussion

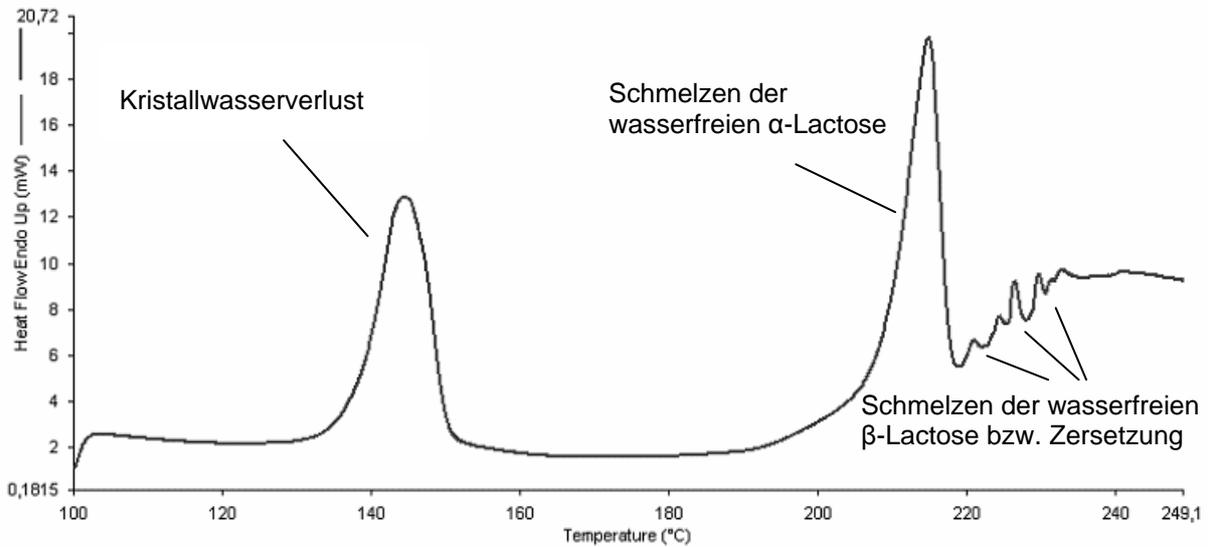


Abb 4.1-2 DSC Thermogramm von Granulac 70

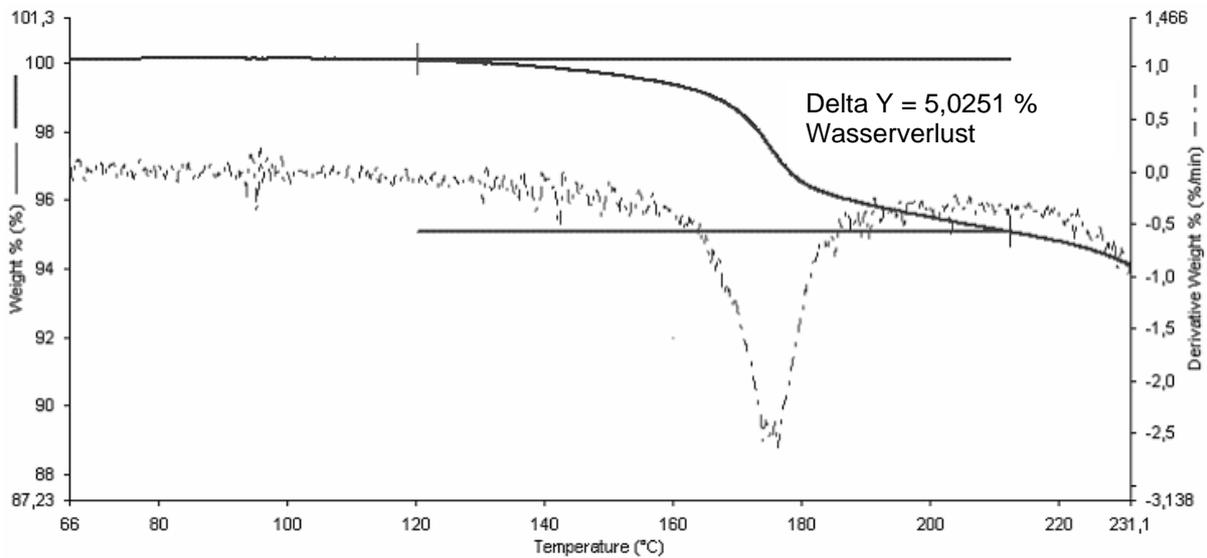


Abb 4.1-3 TGA Thermogramm von Granulac 70 mit erster Ableitung

Granulac 70 ist gemäß der Callahan-Klassifizierung eine nicht hygroskopische Substanz, denn es kommt erst bei relativen Luftfeuchten über 90 % zu einer nennenswerten Wasserdampfsorption, wobei maximal 1,7 % sorbiert werden (Abbildung 4.1-4)

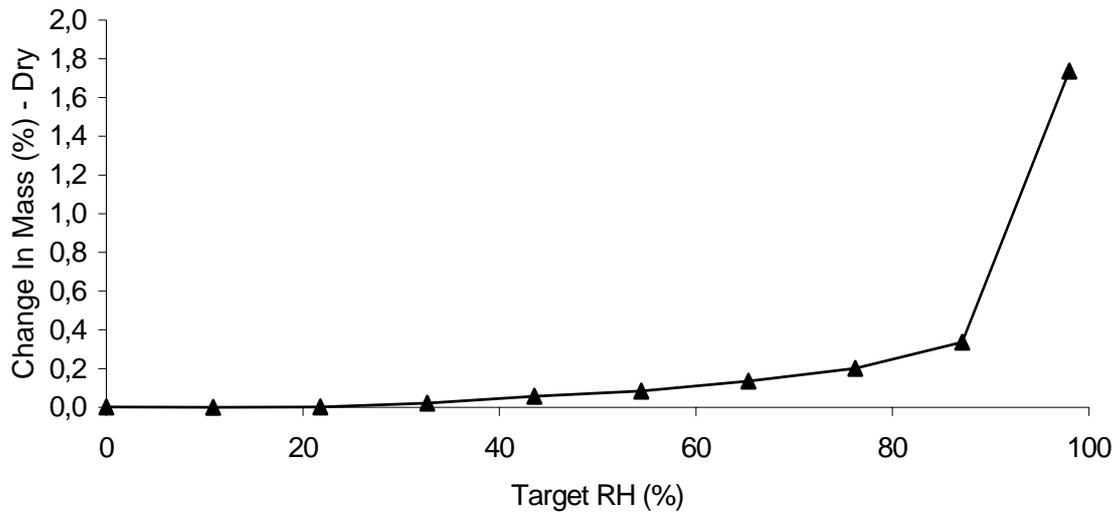


Abb. 4.1-4 Sorptionsisotherme von Granulac 70

Im Röntgendiffraktogramm (Abbildung 4.1-5) fällt neben den Peaks für das  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei 11,8 und 12,5° 2Theta ein Peak für  $\beta$ -Lactose bei 10,5° 2Theta auf. Granulac 70 enthält neben  $\alpha$ -Lactosemonohydrat auch noch  $\beta$ -Lactose.

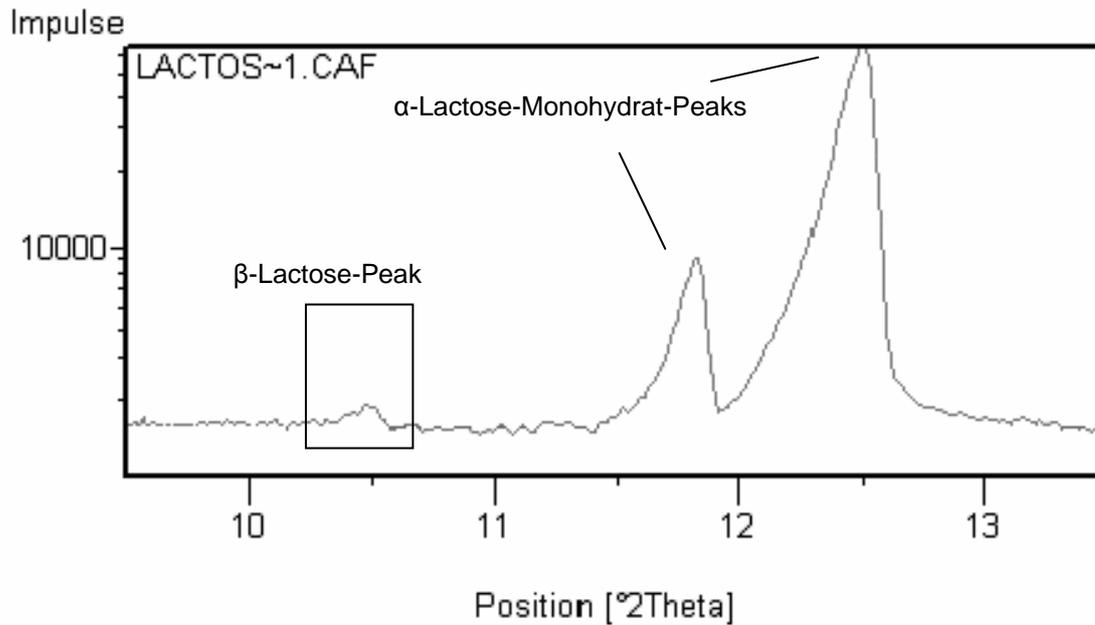


Abb. 4.1-5 Röntgendiffraktogramm von Granulac 70

Die Kristallinität der Probe wurde in Anlehnung an Fix, I. (2004) bestimmt unter Einbeziehung des  $\beta$ -Peaks nach folgender Formel:

$$\text{Kristallinität} = \frac{\sum \text{Peakflächen} (10,5^\circ 2\Theta + 11,8^\circ 2\Theta + 12,5^\circ 2\Theta)_{\text{Probe}}}{\sum \text{Peakflächen} (10,5^\circ 2\Theta + 11,8^\circ 2\Theta + 12,5^\circ 2\Theta)_{\text{Referenz}}} \cdot 100 \%$$

(Gleichung 28)

Als Referenz wurde kristallines Granulac 70 verwendet, das durch Lagerung bei 100 % relativer Feuchte über den Zeitraum von einer Woche gewonnen wurde (Buckton, G. et al., 1998). Die Ergebnisse sind im Anhang Tabelle 4.1-1 dargestellt. Die Kristallinität des verwendeten Granulac 70 beträgt 99,2 %. Im Folgenden wird Granulac 70 als vollständig kristalline Substanz betrachtet.

Bei der Bestimmung der Kristallinität fiel auf, dass während der Lagerung bei 100 % r.F. nicht nur die Kristallinität zunimmt, sondern auch der  $\beta$ -Peak zugunsten des  $\alpha$ -Lactosemonohydrates verschwindet (Abbildung 4.1-6). Nach der Lagerung bei 100 % r.F. über eine Woche besteht Granulac 70 nur noch aus  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

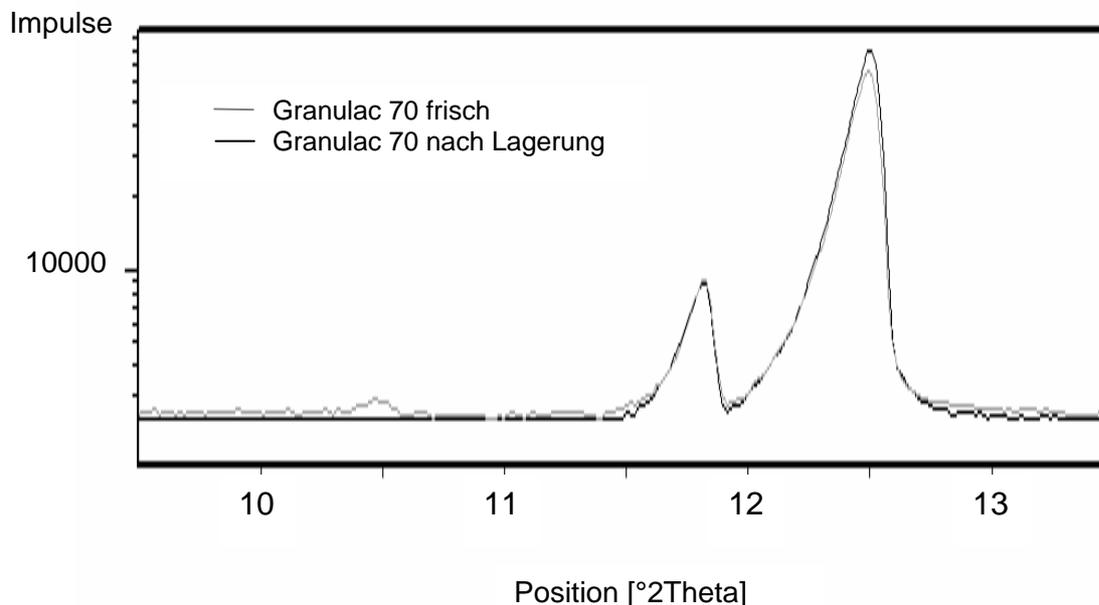


Abbildung 4.1-6: Vergleich der Röntgendiffraktogramme von Granulac 70 vor und nach der Lagerung bei 100 % r.F. über den Zeitraum von einer Woche

In dem DSC-Thermogramm zeigt sich die Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in einer Zunahme des Kristallwasserpeaks bei 140 °C und des Schmelzpeaks der  $\alpha$ -Lactose bei 210 °C (Abbildung 4.1-7).

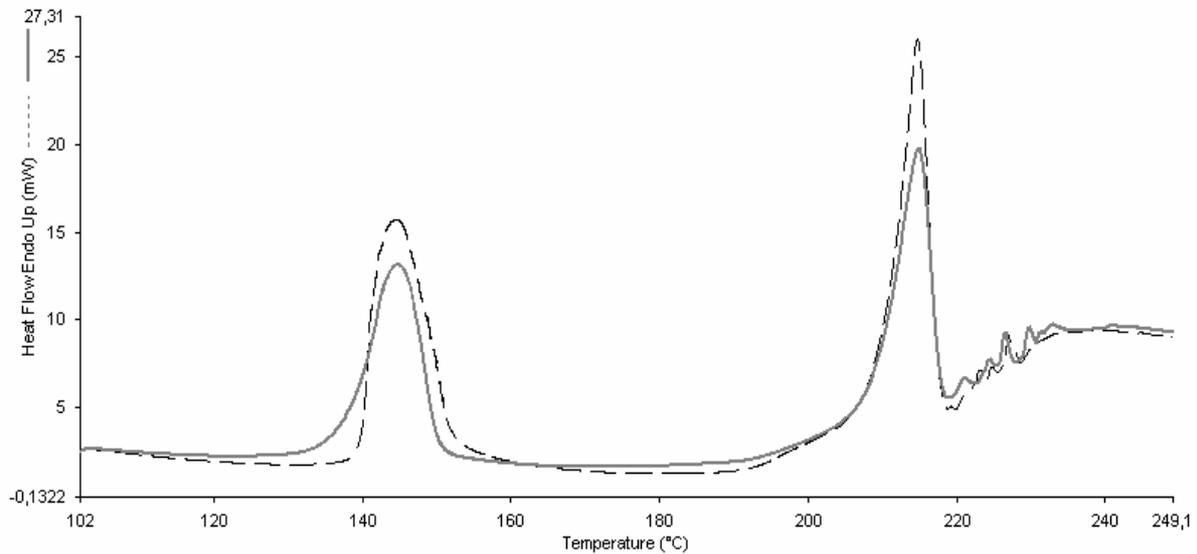


Abb. 4.1-7: Vergleich der DSC-Thermogramme von Granulac 70 vor ( — ) und nach (---) und Lagerung bei 100 % r.F., Einwaage jeweils 5 mg

Die Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose, die durch Integration der Fläche unter dem Schmelzpeak bei 210 °C berechnet wird, nahm von 98 J/g vor der Lagerung auf 123 J/g nach der Lagerung zu. Somit beträgt die Schmelzenthalpie von Granulac 70, das aus reiner  $\alpha$ -Lactose besteht, 123 J/g.

#### 4.1.3.2 Granulac 200

Bei Granulac 200 handelt es sich im Gegensatz zu Granulac 70 um ein feinkörniges gemahlenes  $\alpha$ -Lactosemonohydrat der Firma Meggle ( $x_{10}$ : 3,35  $\mu\text{m}$ ,  $x_{50}$ : 27,20  $\mu\text{m}$ ,  $x_{90}$ : 93,52  $\mu\text{m}$ ). Die Dichte- und Summenverteilung der Teilchengröße ist in Abbildung 4.1-8 dargestellt.

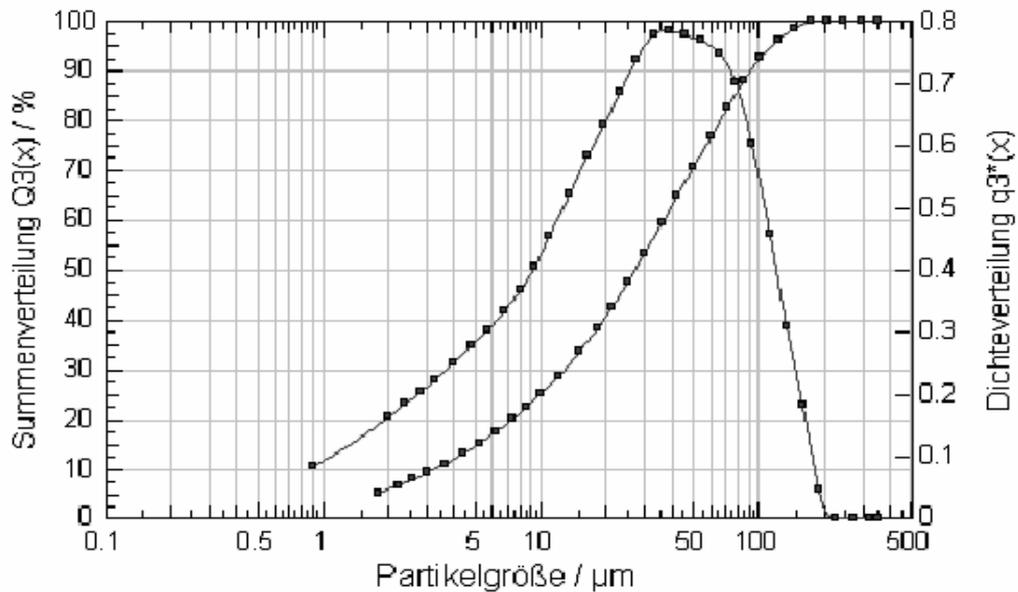


Abb. 4.1-8: Dichte- und Summenverteilung von Granulac 200 ( $x_{10}$ : 3,35  $\mu\text{m}$ ,  $x_{50}$ : 27,20  $\mu\text{m}$ ,  $x_{90}$ : 93,52  $\mu\text{m}$ )

DSC- und TGA–Thermogramm sind im Anhang dargestellt (Abbildung 4.1-9 und 4.1-10) und zeigen keinen nennenswerten Unterschied im Vergleich zu Granulac 70. Als kristallines  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ist Granulac 200 wie Granulac 70 eine nicht hygroskopische Substanz. Allerdings sorbiert Granulac 200 aufgrund der durch die kleinere Partikelgröße erzeugten größeren Oberfläche mehr Feuchtigkeit (maximaler Wassergehalt: 1,9 %), wie die Sorptionsisotherme in Abbildung 4.1-11 zeigt.

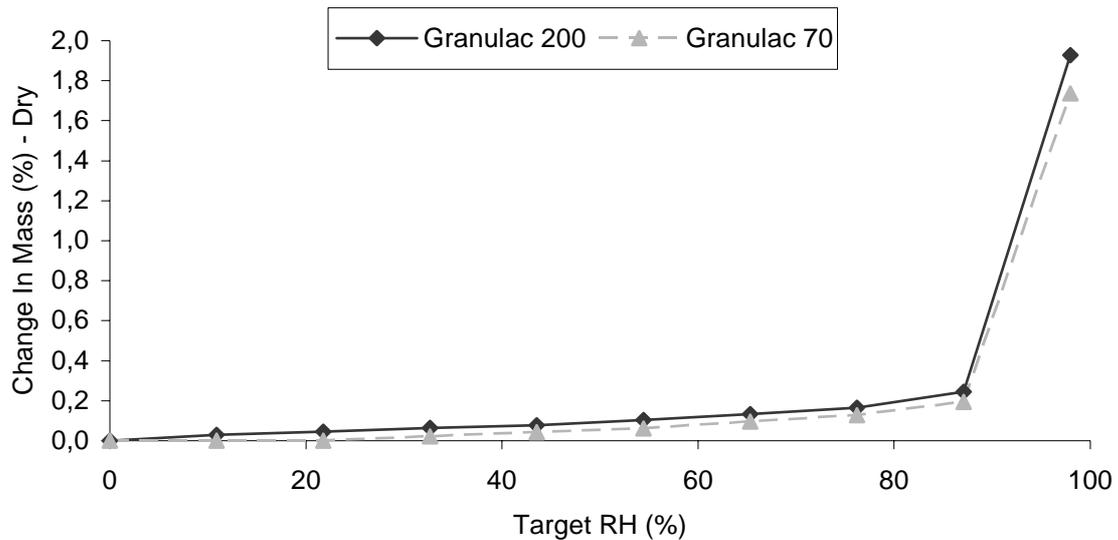


Abb. 4.1-11: Vergleich der Sorptionsisothermen von Granulac 70 und Granulac 200

Die Kristallinität wurde, wie unter 4.1.3.1 beschrieben, bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1-2 im Anhang dargestellt. Die Kristallinität betrug 99,4 %. Wie bei Granulac 70 beobachtet, verschwindet auch bei Granulac 200 der  $\beta$ -Peak zugunsten der  $\alpha$ -Peaks bei Lagerung der Substanz bei 100 % r.F. über den Zeitraum von einer Woche. Nach Lagerung bei 100 % r.F. besteht Granulac 200 nur noch aus  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

Wie bei Granulac 70 zeigt sich auch bei Granulac 200 die Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in einer Zunahme des Kristallwasserpeaks bei 140 °C und des Schmelzpeaks bei 210 °C (Abbildung 4.1.-12). Die Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose, nahm von 122 J/g vor der Lagerung auf 144 J/g nach der Lagerung zu. Somit beträgt die Schmelzenthalpie von Granulac 200, das aus reiner  $\alpha$ -Lactose besteht, 144 J/g.

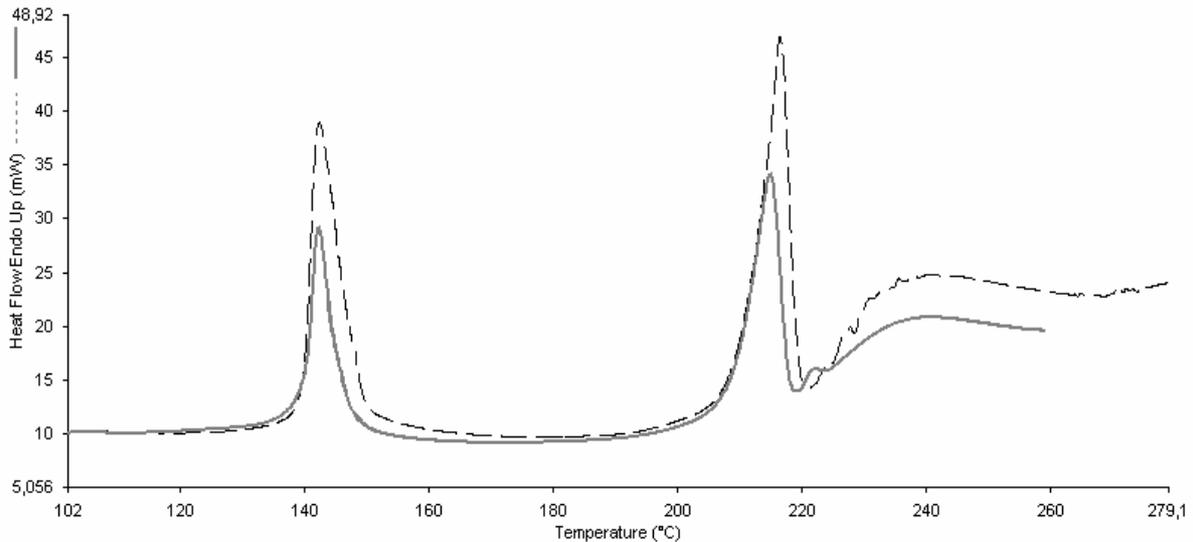


Abb. 4.1-12: Vergleich der DSC-Thermogramme von Granulac 200 vor (—) und nach (---) Lagerung bei 100 % r.F., Einwaage jeweils 5 mg

Vergleicht man die Schmelzenthalpien von Granulac 70 und Granulac 200, so fällt auf, dass die von Granulac 200 um etwa 20 J/g höher liegen als die von Granulac 70. Da die Schmelzenthalpien auch nach Lagerung bei 100 % r.F., also bei den Produkten, die nur noch aus  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bestehen, unterschiedlich sind, kann dieser Unterschied nicht mit einem unterschiedlichen  $\alpha$ -Lactoseanteil begründet werden. Außerdem sind beide Substanzen kristallin, so dass auch kein unterschiedlicher amorpher Gehalt die Differenz verursacht. Als möglicher Grund kommen die unterschiedlichen Partikelgrößen von Granulac 70 und Granulac 200 in Frage. Siebt man Granulac 70 in die Fraktionen 125-250  $\mu\text{m}$  und 45-63  $\mu\text{m}$  und bestimmt die Schmelzenthalpie, so weist die Fraktion mit der kleineren Partikelgröße eine höhere Schmelzenthalpie (120 J/g) auf als die Fraktion mit den größeren Teilchen (97 J/g). Diese kleineren Partikel haben eine größere Kontaktfläche mit der Heizfläche des Ofens, so dass beim Schmelzvorgang ein besserer Wärmeübergang möglich ist, weshalb die gemessene Schmelzenthalpie bei kleinen Partikeln größer ist. Daher wurden in den Versuchsreihen immer nur gesiebte Fraktionen verwendet.

### 4.1.3.3 Pharmatose DCL 21

Pharmatose DCL 21 der Firma DMV International (Veghel, Niederlande) ist eine wasserfreie Lactose mit einem  $\beta$ -Anteil von 83,7 %. Die Partikelgrößenverteilung ist in Abbildung 4.1-13 dargestellt.

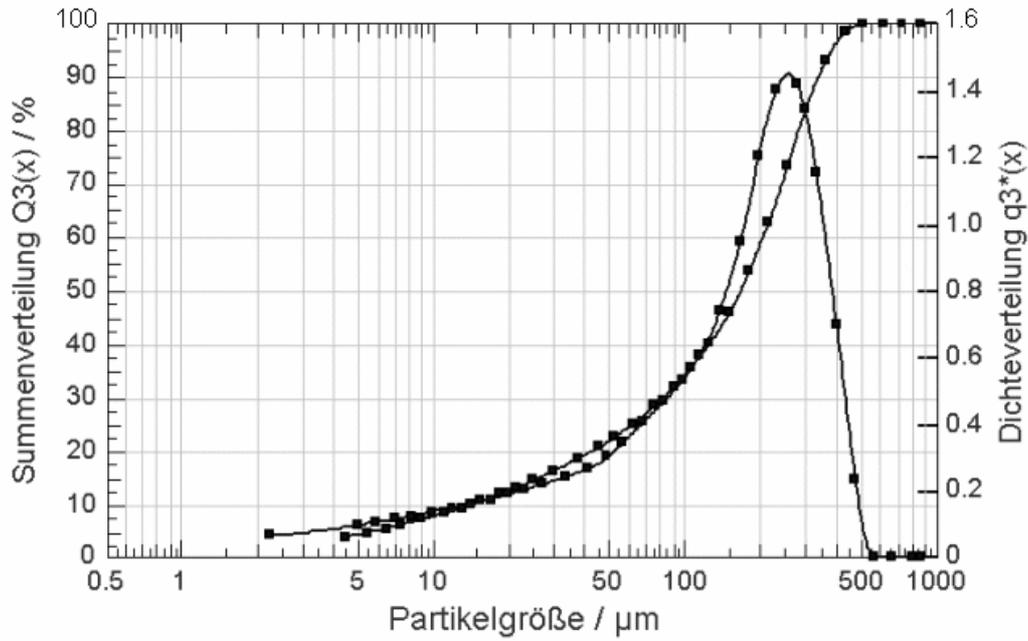


Abb. 4.1-13: Dichte- und Summenverteilung von DCL 21;  $x_{10}$ : 15  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 166  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 345  $\mu\text{m}$

Der mittels TGA bestimmte Wassergehalt lag unter 0,1 %.

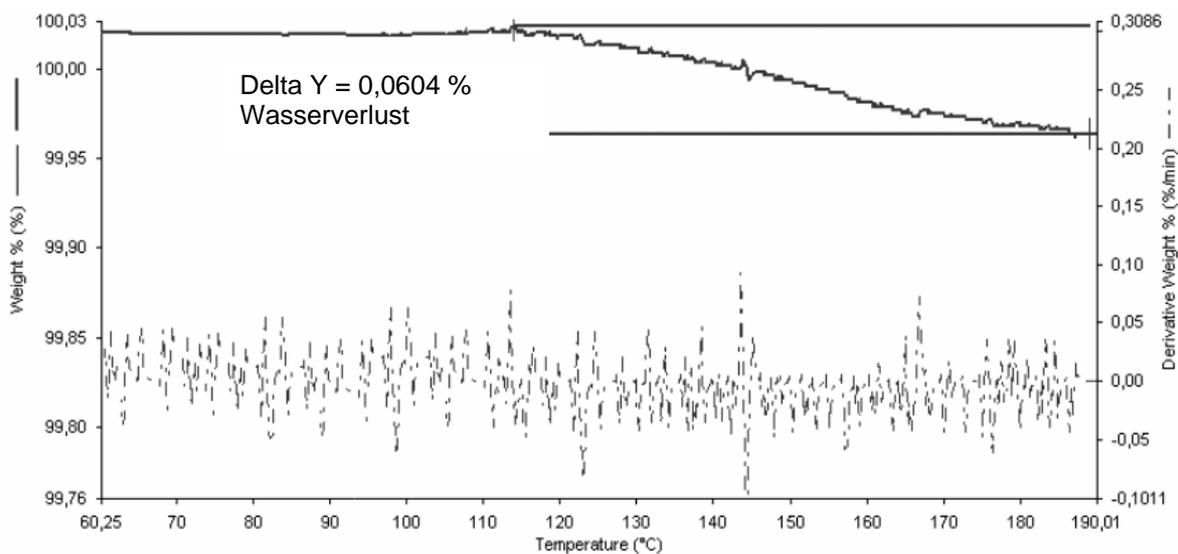


Abb. 4.1-14: TGA-Thermogramm von DCL 21 mit erster Ableitung

Der hohe  $\beta$ -Lactoseanteil zeigt sich im DSC-Thermogramm (Abbildung 4.1-15) in einem deutlichen Schmelzpeak der  $\beta$ -Lactose zwischen 220 und 240 °C. In Übereinstimmung mit dem Ergebnis der TGA lässt sich kein Kristallwasserpeak beobachten. DCL 21 enthält somit nur wasserfreie Formen der Lactose.

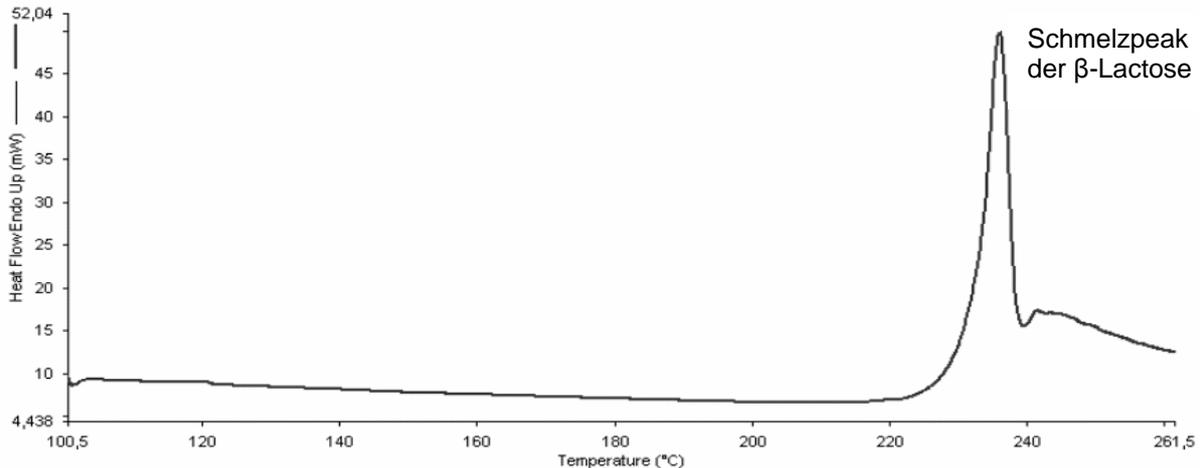


Abb. 4.1-15: DSC-Thermogramm von DCL 21

DCL 21 ist eine nicht hygroskopische Substanz. Die Sorptionsisotherme (Abbildung 4.1-16 im Anhang) weist allerdings im Gegensatz zu den Lactosemonohydraten eine deutlich höhere Feuchtesorption nach Überschreiten des hygroskopischen Punktes von ca. 90 % r.F. auf.

Das Röntgendiffraktogramm (Abbildung 4.1-17) zeigt neben typischen  $\beta$ -Lactose-Peaks auch noch vereinzelt Peaks für die stabile wasserfreie  $\alpha$ -Lactose, von denen der bei 19,4° 2Theta am deutlichsten sichtbar ist. Die scharfen Peaks mit dem geringen Untergrund zeigen die hohe Kristallinität der Substanz, die nachfolgend als 100 % festgesetzt wird.

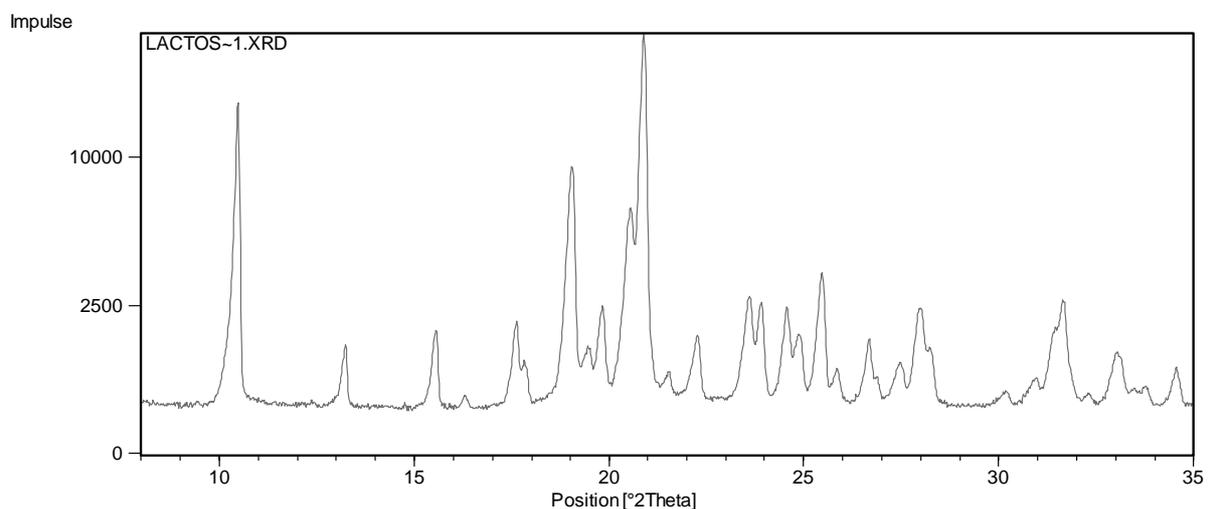


Abb. 4.1-17: Röntgendiffraktogramm von Pharmatose DCL 21

#### **4.1.4 Untersuchung der Umwandlung kristalliner $\beta$ -Lactose in $\alpha$ -Lactose in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte**

Die bei der Kristallinitätsbestimmung von Granulac 70 und Granulac 200 beobachtete Umwandlung des  $\beta$ -Anteils in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat durch die Lagerung bei hoher Luftfeuchte wird im Folgenden genauer untersucht. Es wird analysiert, ab welcher relativen Feuchte mit einer Umwandlung zu rechnen ist und ob die Umkristallisation reversibel ist. Außerdem werden Kinetik und Mechanismus der Umkristallisation untersucht. Ferner wird überprüft, ob diese Phasenumwandlung nur bei kristallwasserhaltiger Lactose oder auch bei wasserfreier Lactose stattfindet.

##### **4.1.4.1 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei kristallwasserhaltiger Lactose**

###### **4.1.4.1.1 Bestimmung des Anomerverhältnisses in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte**

###### **4.1.4.1.1.1 Versuchsdurchführung**

Zur Untersuchung des Einflusses der relativen Luftfeuchte auf das Anomerverhältnis von kristalliner kristallwasserhaltiger Lactose wurden Granulac 70 und Granulac 200 bei verschiedenen Luftfeuchten, die nach der statischen Methode generiert wurden (s. 3.2.1.1), über den Zeitraum von einer Woche bei einer Temperatur von  $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  gelagert. Als relative Luftfeuchten wurden 16 %, 31 %, 40 %, 54 %, 64 %, 71 %, 81 %, 91 %, 97 % und 100 % gewählt.

Zur Bestimmung des Anomerverhältnisses wurde als etablierte Methode die DSC verwendet. In Anlehnung an Steckel, H. und Bolzen, N. (2005) erfolgte die Bestimmung des Anomerverhältnisses über die Schmelzenthalpie. Allerdings wurde nicht das Flächenverhältnis von  $\alpha$ - zu  $\beta$ -Peak verwendet, da die Messung der Fläche unter dem  $\beta$ -Peak bei hohen  $\alpha$ -Lactoseanteilen zu einem hohen relativen Fehler führt. Stattdessen erfolgte die Quantifizierung des  $\alpha$ -Lactoseanteils in Anlehnung an Mettler Toledo (1998) über die Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose nach vorangegangener Kalibrierung. Eine solche Bestimmung ist möglich, da es sich bei den untersuchten Lactosen um kristalline Lactosen handelt, so dass die gemessene Schmelzenthalpie keine Schwankungen durch die Rekristallisation amorpher Lactose zu unterschiedlichen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anteilen während der Messung in der DSC erfährt

(Figura, L.O., 1993). Jede Probe wurde dreimal vermessen. Für die Kalibrierung wurde als Standard für die  $\beta$ -Lactose Pharmatose DCL 21 mit einem  $\beta$ -Anteil von 83,7 % verwendet. Als Standard für die  $\alpha$ -Lactose wurden Granulac 70 bzw. Granulac 200 eine Woche lang bei 100 % r.F. eingelagert, so dass der  $\alpha$ -Lactose-Anteil bei 100 % lag. Zur Kalibrierung wurden sechs Mischungen mit bekanntem  $\alpha$ -Anteil hergestellt. Um eine Verfälschung des Ergebnisses durch Partikelgrößeneinflüsse zu vermeiden, wurde zur Kalibrierung für Granulac 70 von dem durch Einlagerung von Granulac 70 bei 100 % r.F. gewonnenen  $\alpha$ -Standard und dem  $\beta$ -Standard die Partikelgrößenfraktion  $< 250 \mu\text{m}$ , zur Kalibrierung für Granulac 200 von dem  $\alpha$ -Standard aus Granulac 200 und  $\beta$ -Standard die Partikelgrößenfraktion  $< 100 \mu\text{m}$  verwendet. Während der Lagerung der Proben gebildete Agglomerate wurden zerstört, indem Granulac 70 vor der Vermessung durch ein Kressnersieb der lichten Maschenweite von  $250 \mu\text{m}$  bzw. Granulac 200 durch ein Kressnersieb der lichten Maschenweite von  $100 \mu\text{m}$  gegeben wurde. Außerdem wurden die Änderungen des Anomerverhältnisses in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchten röntgendiffraktometrisch untersucht. Auch in diesem Fall wurden Agglomerate mittels Siebung durch das jeweilige Kressnersieb zerkleinert.

### **4.1.4.1.1.2 Ergebnisse und Auswertung**

#### **4.1.4.1.1.2.2 Kalibrierung**

Die Kalibrierung des  $\alpha$ -Lactoseanteils über die Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose ergibt sowohl für Granulac 70 (Abbildung 4.1-18) als auch für Granulac 200 (Abbildung 4.1-19) einen polynomischen Zusammenhang zweiten Grades. Die Korrelationskoeffizienten liegen bei  $r^2 = 0,9961$  für Granulac 70 und  $r^2 = 0,9990$  für Granulac 200. Somit liegt eine sehr gute Korrelation zwischen der Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose und dem  $\alpha$ -Lactoseanteil vor.

## Experimenteller Teil

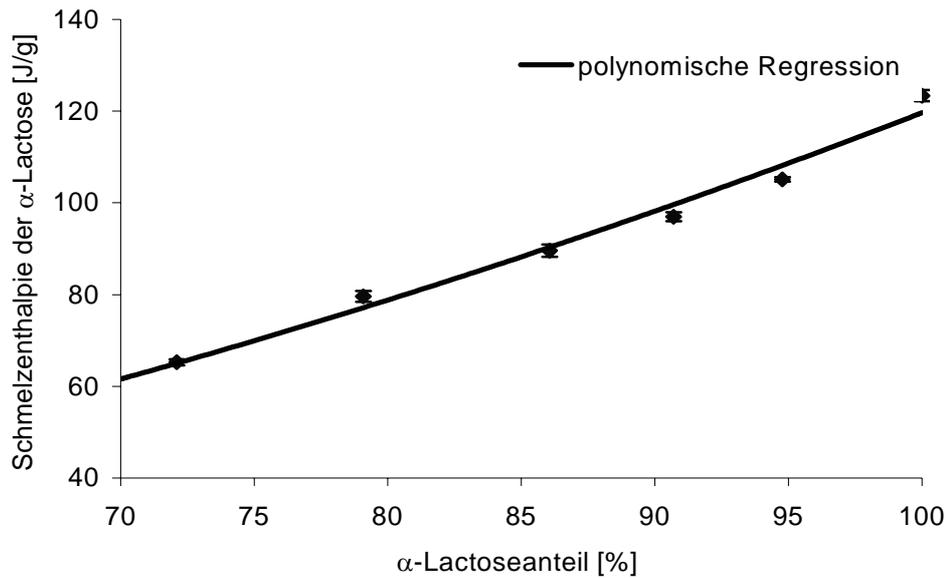


Abb. 4.1-18: Abhängigkeit der Schmelzenthalpie vom  $\alpha$ -Lactoseanteil bei Granulac 70; Polynomfunktion zweiten Grades:  $y = 0,084 + 0,13915x + 0,01057x^2$

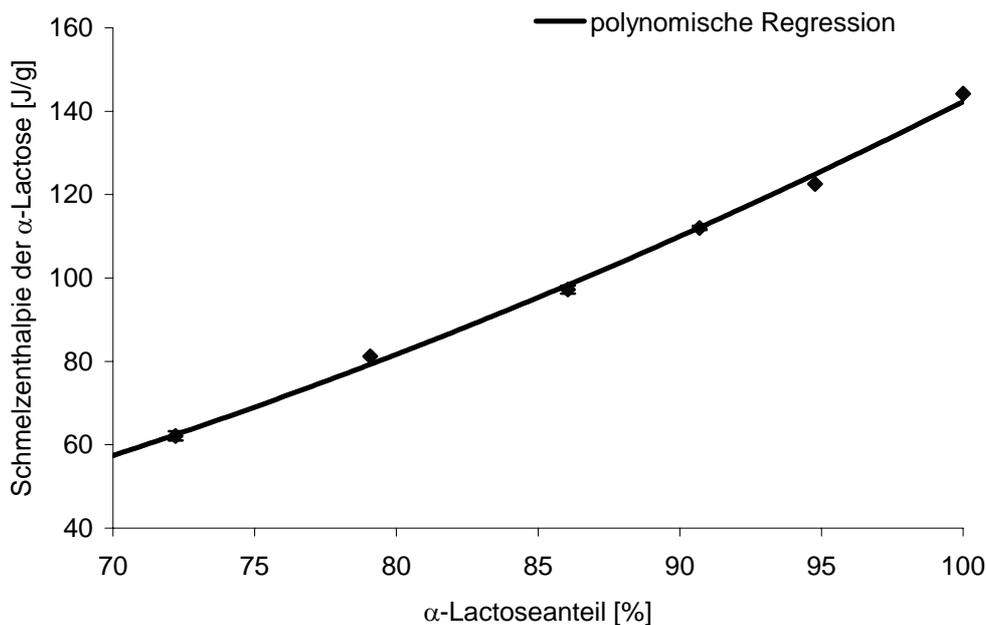


Abb. 4.1-19: Abhängigkeit der Schmelzenthalpie vom  $\alpha$ -Lactoseanteil bei Granulac 200; Polynomfunktion zweiten Grades:  $y = 0,03218 - 0,5867x + 0,02009x^2$

Bei der Kalibrierung wird die Beobachtung, dass sich die Schmelzenthalpien von Granulac 70 und Granulac 200 bei gleichem  $\alpha$ -Lactoseanteil unterscheiden, bestätigt. Dabei ist die Schmelzenthalpie von Granulac 200 bei gleichem  $\alpha$ -Lactoseanteil gegenüber der von Granulac 70 bei den meisten Werten erhöht.

#### 4.1.4.1.1.2.3 Quantifizierung des $\alpha$ -Lactoseanteils

Die bei den jeweiligen relativen Luftfeuchten gemessenen Schmelzenthalpien sind für Granulac 200 und Granulac 70 in Abbildung 4.1-20 dargestellt. Die zugehörigen Messdaten sind in Tabelle 4.1-3 im Anhang aufgeführt.

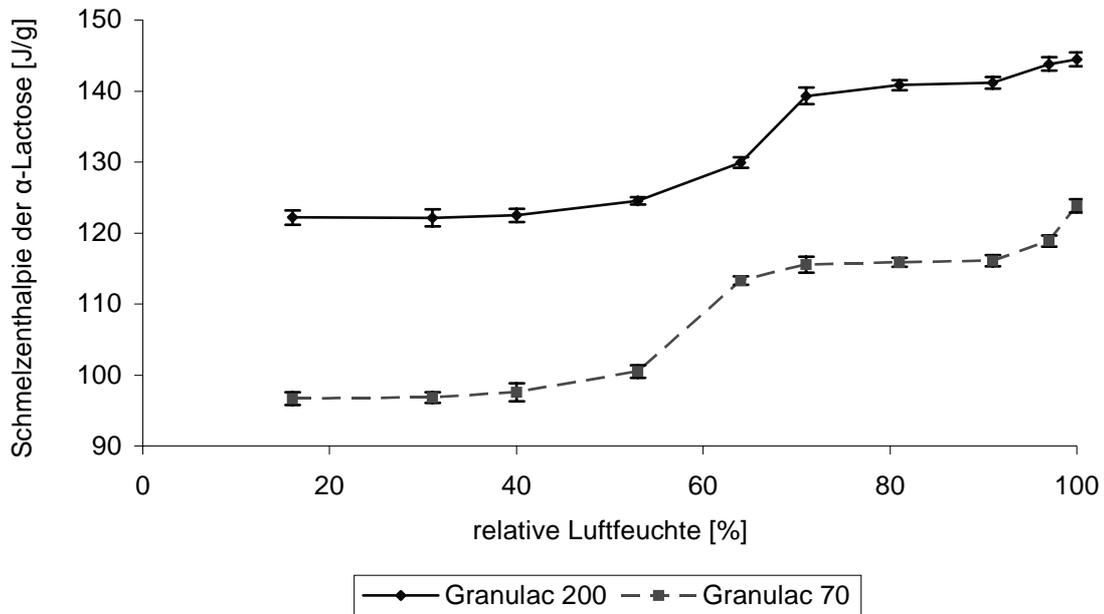


Abb. 4.1-20: Änderung der Schmelzenthalpie in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte nach einer Woche Lagerung

Abbildung 4.1-20 zeigt sowohl für Granulac 200 als auch für Granulac 70 einen vergleichbaren Verlauf, wobei die Schmelzenthalpien für Granulac 200 zu höheren Werten parallel verschoben sind. Diese Parallelverschiebung beruht auf der unterschiedlichen Effizienz des Wärmeübergangs beim Schmelzen kleiner und großer Partikel (vgl. 4.1.3.2). Bei relativen Luftfeuchten ab 54 % nimmt die Schmelzenthalpie zu. Die Zunahme der Schmelzenthalpien erfolgt dabei in zwei Stufen: Die erste Erhöhung der Schmelzenthalpie erfolgt bei relativen Luftfeuchten zwischen 54 und 71 %, die zweite Anstieg ist bei sehr hohen relativen Luftfeuchten über 91 % zu beobachten.

Unter Einbeziehung der Kalibrierdaten erhält man den in Tabelle 4.1-4 dargestellten Zusammenhang zwischen relativer Luftfeuchte und  $\alpha$ -Lactoseanteil.

## Experimenteller Teil

relative Luftfeuchte [%]	Granulac 200		Granulac 70	
	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]	Standard-abweichung [%]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]	Standard-abweichung [%]
16	93,9	0,3	89,2	0,5
31	93,9	0,3	89,3	0,4
40	94,0	0,4	89,7	0,5
54	94,7	0,1	91,1	0,4
64	96,3	0,2	97,1	0,2
71	99,1	0,3	98,1	0,5
81	99,6	0,2	98,3	0,2
91	99,7	0,2	98,4	0,3
97	100,5	0,2	99,6	0,3
100	100,6	0,3	101,8	0,4

Tab. 4.1-4: Änderung des  $\alpha$ -Lactoseanteils in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte nach 1 Woche Lagerung

Bei 100 % r.F. werden aufgrund der Kalibrierdaten  $\alpha$ -Lactoseanteile über 100 % erhalten. Um die Werte besser vergleichen zu können, werden sie auf einen Maximalwert von 100 % normiert (Tabelle 4.1-5).

relative Luftfeuchte [%]	Granulac 200		Granulac 70	
	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]	Standard-abweichung [%]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]	Standard-abweichung [%]
16	93,3	0,3	87,6	0,5
31	93,3	0,3	87,7	0,4
40	93,4	0,4	88,1	0,5
54	94,1	0,1	89,5	0,4
64	95,7	0,2	95,4	0,2
71	98,5	0,3	96,4	0,5
81	99,0	0,2	96,6	0,2
91	99,1	0,2	96,7	0,3
97	99,9	0,2	97,8	0,3
100	100,0	0,3	100,0	0,4

Tab. 4.1-5: Änderung des  $\alpha$ -Lactoseanteils in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte nach 1 Woche Lagerung nach Normierung auf 100%

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.1-21 graphisch dargestellt.

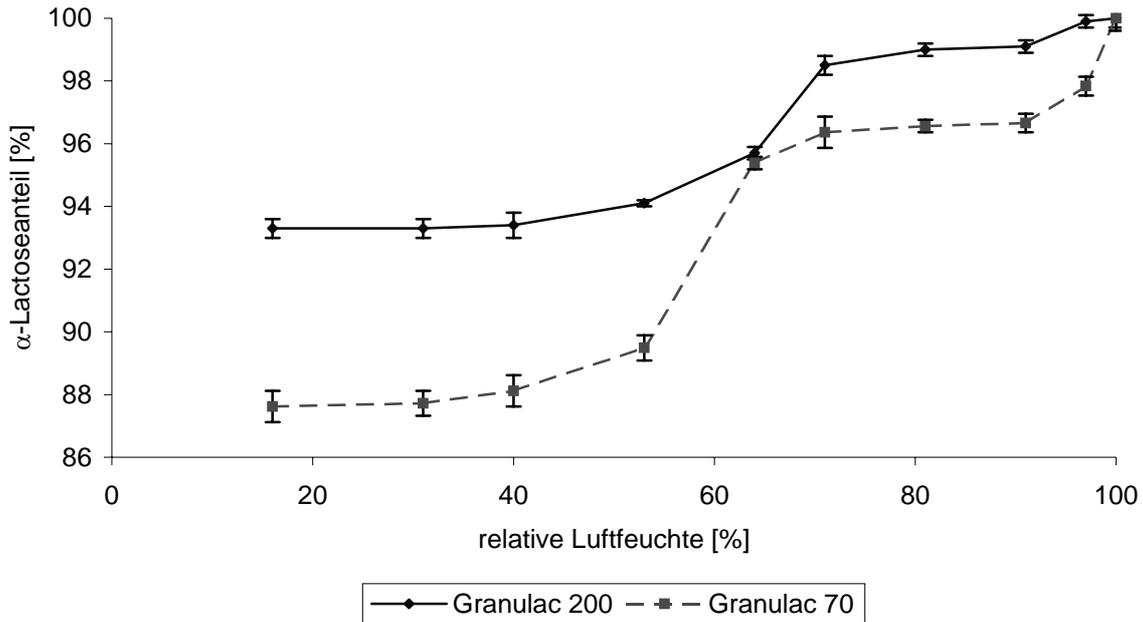


Abb. 4.1-21: Abhängigkeit des  $\alpha$ -Lactoseanteils von der relativen Luftfeuchte nach einer Woche Lagerung

Abbildung 4.1-21 zeigt, dass der Anteil an  $\alpha$ -Lactose mit steigender Luftfeuchte schon bei einer Woche Lagerung zunimmt. Bei einer relativen Luftfeuchte von 100 % bestehen Granulac 70 und Granulac 200 nur noch aus  $\alpha$ -Lactose.

Granulac 200 weist mit Ausnahme von 100 % r.F. einen höheren  $\alpha$ -Lactoseanteil als Granulac 70 auf. Schon bei 16 % r.F. liegt der  $\alpha$ -Lactoseanteil bei Granulac 200 mit 93 % deutlich über dem von Granulac 70 (88 %). Neben chargenbedingten Schwankungen ist dies mit der durch die kleinere Partikelgröße erzeugten größeren Oberfläche zu erklären. Durch die größere Oberfläche kann Granulac 200 mehr Feuchte sorbieren, wie Abbildung 4.1-11 zeigt, so dass vermehrt  $\alpha$ -Lactose gebildet wird. Das Ausmaß der Umkristallisation hängt neben der relativen Luftfeuchte auch von der spezifischen Oberfläche des Pulvers ab. Eine große Oberfläche führt zu einer vermehrten Wasserdampfsorption und somit zu einer verstärkten Bildung von  $\alpha$ -Lactose.

Analog zu den Schmelzenthalpien nimmt auch der  $\alpha$ -Lactoseanteil in zwei Schritten zu, bis nur noch  $\alpha$ -Lactose vorliegt: Unterhalb von 54 % r.F. ist die Änderung des  $\alpha$ -Lactoseanteil nicht signifikant. Bei Luftfeuchten zwischen 54 und 71 % kommt es zu einem deutlichen Anstieg des  $\alpha$ -Lactoseanteils von 88 auf 97 % bei Granulac 70

bzw. von 93 auf 99 % bei Granulac 200. Im Bereich zwischen 71 bis 91 % r.F. bleibt der  $\alpha$ -Anteil nahezu konstant und nimmt bei Luftfeuchten über 91 % zu bis bei 100 % r.F. nur noch  $\alpha$ -Lactose vorliegt.

Im DSC-Thermogramm erkennt man, dass neben dem Schmelzpeak der  $\alpha$ -Lactose auch der Kristallwasserpeak mit steigender Luftfeuchte zunimmt (Abbildung 4.1-22, exemplarisch für Granulac 70 dargestellt).

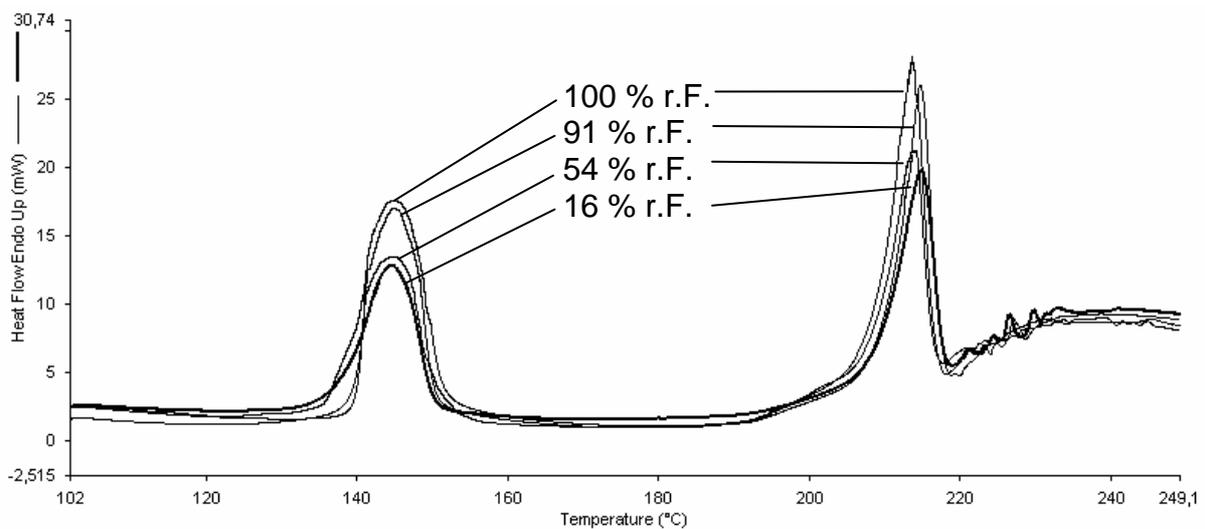


Abbildung 4.1-22: Zunahme des Kristallwasser- und Schmelzpeaks mit steigender relativer Luftfeuchte bei Granulac 70, Einwaage jeweils 5 mg

Außerdem nehmen in den Röntgendiffraktogrammen mit steigender Luftfeuchte die Flächen unter den für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat charakteristischen Peaks, z.B. bei  $12,5^\circ$   $2\theta$ , zu (Abbildung 4.1-23, exemplarisch für Granulac 70 dargestellt). Die Fläche unter den Peaks für die wasserfreien  $\alpha$ -Lactoseformen ändert sich dagegen nicht signifikant. Dies bedeutet, dass als Hauptprodukt  $\alpha$ -Lactosemonohydrat gebildet wird. Mit der Zunahme des für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat charakteristischen Peaks bei  $12,5^\circ$   $2\theta$  nimmt der  $\beta$ -Lactose-Peak bei  $10,5^\circ$   $2\theta$  ab, so dass die Zunahme des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils auf der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat beruht.

## Ergebnisse und Diskussion

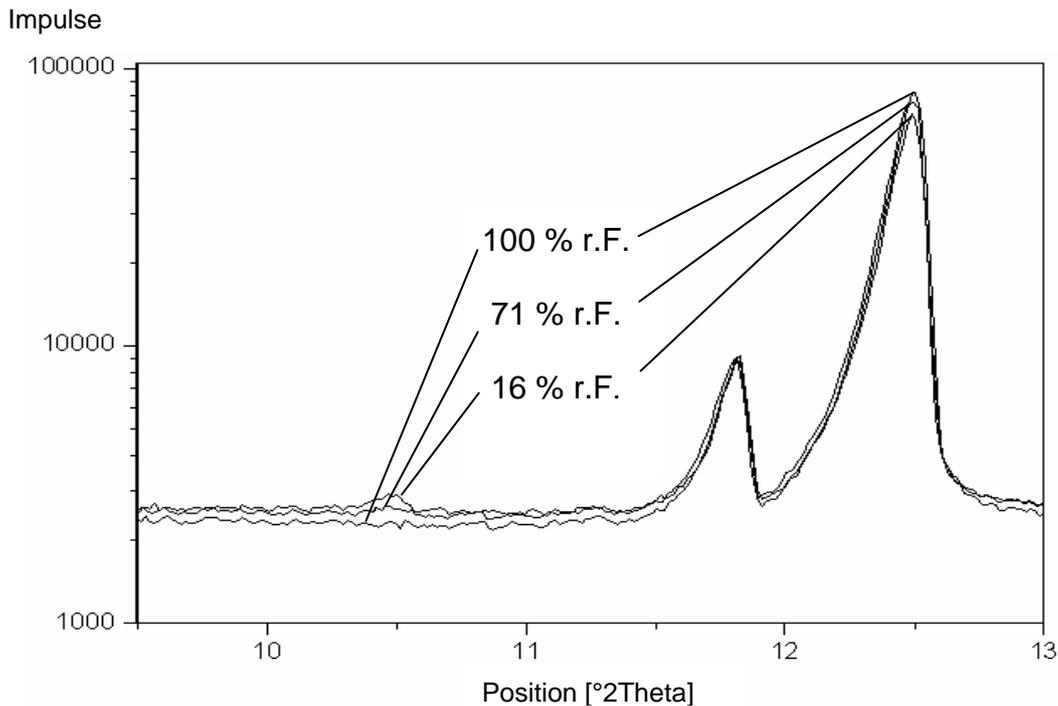


Abbildung 4.1-23: Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat mit steigender relativer Luftfeuchte bei Granulac 70

Quantifiziert man den  $\alpha$ -Lactoseanteil über die Fläche unter dem für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat charakteristischen Peak bei  $12,5^\circ$   $2\Theta$  und setzt die Fläche bei 100 % r.F. als 100 %  $\alpha$ -Lactose, so erhält man mit den DSC-Ergebnissen vergleichbare  $\alpha$ -Anteile (Tab. 4.1-6). Die Schwankungen liegen im Bereich von Messungengenauigkeiten. Dies zeigt die Richtigkeit der DSC-Ergebnisse und unterstreicht, dass bei der Umkristallisation der  $\beta$ -Lactose nicht die wasserfreien Formen der  $\alpha$ -Lactose sondern  $\alpha$ -Lactosemonohydrat gebildet wird.

relative Luftfeuchte [%]	Granulac 200		Granulac 70	
	$\alpha$ -Lactoseanteil [%] DSC	$\alpha$ -Lactoseanteil [%] Röntgendiffraktometer	$\alpha$ -Lactoseanteil [%] DSC	$\alpha$ -Lactoseanteil [%] Röntgendiffraktometer
16	93,3	92,9	87,6	87,9
31	93,3	93,5	87,7	88,1
40	93,4	93,6	88,1	88,5
54	94,1	94,4	89,5	89,1
64	95,7	95,2	95,4	94,9
71	98,5	98,7	96,4	96,1
81	99,0	99,1	96,6	96,4
91	99,1	99,2	96,7	96,9
97	99,9	99,8	97,8	97,5
100	100,0	100,0	100,0	100,0

Tab. 4.1-6: Ergebnisse der Bestimmung des  $\alpha$ -Lactoseanteils mittels DSC und Röntgendiffraktometrie

Nachfolgend ist der in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelte Anteil der in Granulac 70 bzw. Granulac 200 enthaltenen  $\beta$ -Lactose dargestellt. Die Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.1-7.

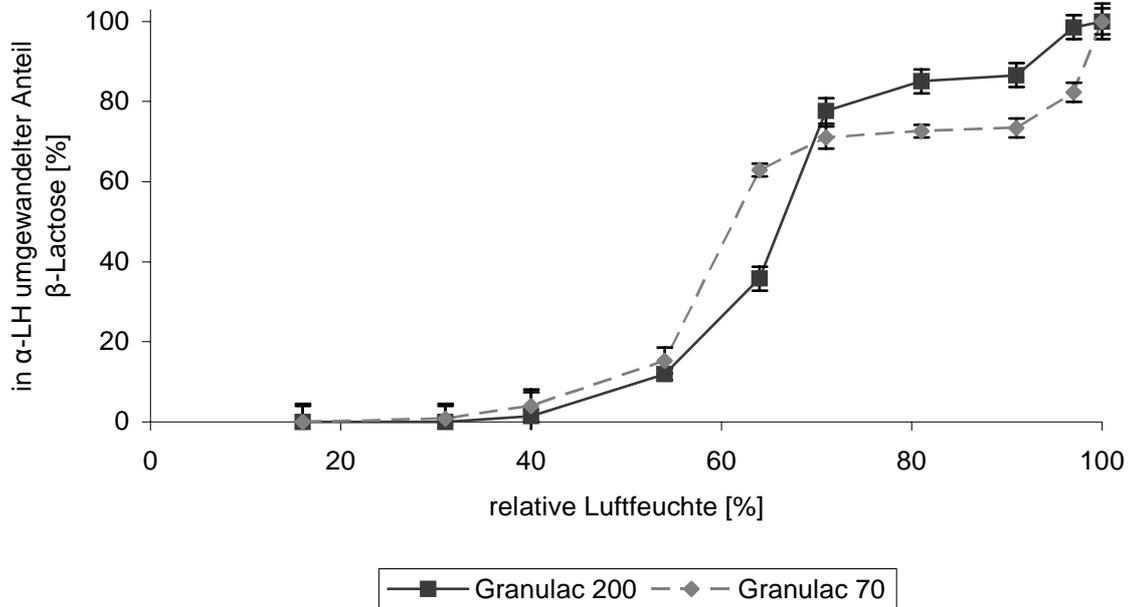


Abb. 4.1-24: In Abhängigkeit der relativen Feuchte umkristallisierte Menge  $\beta$ -Lactose

Auch in dieser Darstellung wird die zweistufige Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ab 54 % r.F. deutlich. Außerdem erkennt man, dass bei Granulac 200 aufgrund der größeren Oberfläche mehr  $\beta$ -Lactose umgewandelt wird.

#### 4.1.4.1.2 Untersuchung der Stabilität des Umlagerungsproduktes

In dieser Versuchsreihe wurde überprüft, ob das nach einer Woche ermittelte Anomerverhältnis bei den jeweiligen Luftfeuchten auch bei längeren Lagerungszeiten konstant bleibt oder ob bei ausreichender Lagerungszeit auch bei Luftfeuchten kleiner 100 % der gesamte  $\beta$ -Anteil in  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat umgewandelt wird.

Dazu wurden die  $\alpha$ -Lactoseanteile mittels DSC bei Granulac 70 und Granulac 200 wie in 4.1.4.1.1 beschrieben bei den relativen Luftfeuchten von 16 %, 54 %, 64 %, 71 %, 91 %, 97 % nach 2, 4, 6, 8 und 10 Wochen ermittelt.

**4.1.4.1.2.1 Ergebnisse und Auswertung**

Der nach 2, 4, 6, 8 und 10 Wochen bestimmte Anteil an  $\alpha$ -Lactose bei den jeweiligen relativen Luftfeuchten ist für Granulac 70 in Tabelle 4.1-8 und für Granulac 200 in Tabelle 4.1-9 dargestellt. Zum Vergleich sind zusätzlich die nach einer Woche gemessenen  $\alpha$ -Lactoseanteile dargestellt.

relative Luftfeuchte [%]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%] bei Granulac 70					
	1 Woche	2 Wochen	4 Wochen	6 Wochen	8 Wochen	10 Wochen
16	89,2	89,6	88,9	89,1	89,3	89,4
54	91,1	90,8	91,3	91,5	91,2	90,9
64	97,1	96,7	97,4	97,1	97,3	96,8
71	98,1	98,3	98,5	97,8	97,9	98,2
91	98,4	98,1	98,6	97,9	98,7	98,3
97	99,6	99,4	99,8	99,2	99,9	99,5

Tabelle 4.1-8:  $\alpha$ -Lactoseanteile nach Lagerung von Granulac 70 bei relativen Luftfeuchten unter 100 % über einen Zeitraum bis zu 10 Wochen

relative Luftfeuchte [%]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%] bei Granulac 200					
	1 Woche	2 Wochen	4 Wochen	6 Wochen	8 Wochen	10 Wochen
16	93,9	94,1	93,7	93,8	94,2	93,8
54	94,7	94,5	94,8	94,6	94,7	94,8
64	96,3	96,1	96,3	96,5	96,2	96,4
71	99,1	98,9	98,8	99,3	99,2	99,4
91	99,7	99,5	99,8	99,7	99,6	99,8
97	100,5	100,1	100,6	100,5	100,3	100,4

Tabelle 4.1-9:  $\alpha$ -Lactoseanteile nach Lagerung von Granulac 200 bei relativen Luftfeuchten unter 100 % über einen Zeitraum bis zu 10 Wochen

Die nach einer und über einen Zeitraum von 10 Wochen ermittelten  $\alpha$ -Lactoseanteile sind vergleichbar. Die Schwankungen liegen im Rahmen der Messungenauigkeiten und sind nicht signifikant ( $\alpha > 5 \%$ ). Sowohl bei Granulac 70 als auch bei Granulac 200 hat sich bereits nach einer Woche der für die jeweilige relative Luftfeuchte maximale  $\alpha$ -Lactoseanteil gebildet.

#### 4.1.4.1.3 Untersuchung der Reversibilität der $\beta/\alpha$ -Umkristallisation

Nachdem die vorigen Versuchsreihen die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat behandelt haben, soll nun untersucht werden, ob diese Umwandlung reversibel ist.

Dazu wurden Granulac 70 und Granulac 200, die durch Lagerung bei 100 % r.F. in 100 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt wurden, bei 16 % relativer Luftfeuchte über einen Zeitraum von fünf Wochen gelagert und der  $\alpha$ -Lactoseanteil mittels DSC wie in 4.1.4.1.1 ermittelt.

##### 4.1.4.1.3.1 Ergebnisse und Auswertung

Die Ergebnisse sind für Granulac 70 und Granulac 200 in den Tabellen 4.1-10 bzw. 4.1-11 dargestellt.

Zeit [Wochen]	Enthalpie [J/g]	$\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil [%]
1	123,1	101,5
2	124,2	102,0
3	122,5	101,2
5	123,9	101,8

Tabelle 4.1-10:  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil nach Lagerung von Granulac 70, das zu 100 % aus  $\alpha$ -Lactosemonohydrat besteht, bei 16 % r.F.

Zeit [Wochen]	Enthalpie [J/g]	$\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil [%]
1	144,1	100,5
2	143,9	100,4
3	144,5	100,7
5	144,3	100,6

Tabelle 4.1-11:  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil nach Lagerung von Granulac 200, das zu 100 % aus  $\alpha$ -Lactosemonohydrat besteht, bei 16 % r.F.

Der Anteil an  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bleibt über den Lagerungszeitraum von fünf Wochen sowohl für Granulac 70 als auch für Granulac 200 konstant. Die Schwankungen liegen im Rahmen der Messungenauigkeiten und sind nicht signifikant ( $\alpha > 5$  %). Dies bedeutet, dass die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat durch ein Absenken der relativen Luftfeuchte nicht rückgängig gemacht werden kann. Die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ist

irreversibel. Dieses Phänomen lässt sich mit der thermodynamischen Stabilität der Anomere erklären.  $\alpha$ -Lactosemonohydrat stellt die thermodynamisch stabilere Form dar und wandelt sich somit nicht spontan in die instabilere  $\beta$ -Form um. Dagegen wandelt sich die thermodynamisch instabile  $\beta$ -Form in Abhängigkeit des Feuchteangebots in das stabile  $\alpha$ -Lactosemonohydrat um. Die thermodynamische Stabilität ist somit entscheidend für die Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte.

#### **4.1.4.1.4 Zusammenfassung der Versuchsreihen 4.1.4.1.1 bis 4.1.4.1.3**

Thermoanalytische und röntgendiffraktometrische Untersuchungen an Granulac 70 und Granulac 200 haben ergeben, dass in handelsüblichen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Qualitäten bis zu 12 %  $\beta$ -Lactose enthalten sind. Der  $\beta$ -Lactoseanteil wandelt sich in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat um. Diese Umkristallisation erkennt man an der Zunahme der Fläche unter dem für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat typischen Peak bei  $12,5^\circ$   $2\theta$  bei gleichzeitiger Abnahme des  $\beta$ -Peaks bei  $10,5^\circ$   $2\theta$ . Die Bildung des Monohydrats erkennt man außerdem im DSC-Thermogramm daran, dass mit der Zunahme des Schmelzpeaks der  $\alpha$ -Lactose auch der Kristallwasserpeak zunimmt. Das Ausmaß der Umwandlung hängt von der relativen Luftfeuchte während der Lagerung ab. Ab einer relativen Luftfeuchte über 54 % wandelt sich die  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat um. Dabei lassen sich zwei Maximalniveaus beobachten: Zwischen 54 und 71 % r.F. wird ein Großteil der enthaltenen  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt. Bei relativen Luftfeuchten zwischen 71 und 91 % bleibt der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil auf dem Niveau von 71 % r.F. nahezu konstant. Erst bei relativen Feuchten über 91 % findet eine weitere Umkristallisation statt, bis dass bei 100 % r.F. die  $\beta$ -Lactose vollständig in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt ist. Schon nach einer Woche Lagerung werden die von der relativen Luftfeuchte abhängigen Maximalniveaus erreicht.

Das Ausmaß der  $\beta \rightarrow \alpha$ -Umwandlung hängt neben der relativen Luftfeuchte auch von der spezifischen Oberfläche des Pulvers ab. Eine große Oberfläche führt zu einer vermehrten Wasserdampfsorption und somit zu einer verstärkten Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat. Dies erkennt man an den erhöhten  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteilen bei Granulac 200.

Die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ist ein irreversibler Vorgang. Durch Absenken der relativen Luftfeuchte lässt sich  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nicht in  $\beta$ -Lactose überführen. Dies lässt sich mit der thermodynamischen Stabilität des  $\alpha$ -Lactosemonohydrats gegenüber der  $\beta$ -Lactose erklären.  $\alpha$ -Lactosemonohydrat stellt die thermodynamisch stabilere Form dar, die sich bei ausreichendem Feuchteangebot aus der instabileren  $\beta$ -Lactose bildet, wobei das Ausmaß der Umwandlung von der Höhe der Luftfeuchte bestimmt wird.

Da bei Granulac 70 und Granulac 200 die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in Abhängigkeit der relativen Feuchte vergleichbar verläuft, Granulac 70 aber einen höheren  $\beta$ -Lactoseanteil aufweist, fanden die nachfolgenden Untersuchungen zur Kinetik und zum Kristallisationsmechanismus aufgrund des höheren  $\beta$ -Lactoseanteils an Granulac 70 statt.

#### **4.1.4.1.5 Untersuchung der Kinetik der Umkristallisation von $\beta$ -Lactose nach $\alpha$ -Lactosemonohydrat**

##### **4.1.4.1.5.1 Durchführung**

Die Kinetik der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wurde an Granulac 70 bei den relativen Luftfeuchten 71 %, 91 % und 100 % bestimmt. Anhand dieser Feuchten wurde untersucht, ob neben dem Ausmaß auch die Geschwindigkeit der Umkristallisation von der relativen Luftfeuchte abhängt. Die relative Luftfeuchte 71 % wurde gewählt, da bei 71 % r.F. die erste Stufe der Umkristallisation erreicht ist. Bei 91 % r.F. ist der entstandene  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil mit dem bei 71 % r.F. vergleichbar. Somit konnte untersucht werden, ob die Geschwindigkeit trotz des vergleichbaren Ausmaßes der Umkristallisation bei 91 % r.F. erhöht ist. Außerdem wurde die Kinetik bei 100 % r.F. untersucht, da bei 100 % r.F. die Umkristallisation vollständig abläuft (s. 4.1.4.1.1).

Zur Untersuchung der Kinetik wurde Granulac 70 bei den oben genannten relativen Luftfeuchten über den Zeitraum einer Woche gelagert und der Anteil an  $\beta$ -Lactose, der sich in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt hat, täglich ermittelt. Der  $\beta$ -Lactoseanteil ergibt sich rechnerisch aus dem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil, der wie unter 4.1.4.1.1 beschrieben, bestimmt wurde.

Aus der Änderung des  $\beta$ -Lactoseanteils in Abhängigkeit der Zeit wurde für die angegebenen Luftfeuchten die Ratenkonstanten für die Umkristallisation ermittelt. Die Ratenkonstanten geben an, welcher Anteil der vorhandenen Phase pro Zeiteinheit in die neue Phase umgewandelt wird.

#### 4.1.4.1.5.2 Ergebnisse und Auswertung

Die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat als Funktion der Lagerungszeit ist für die relativen Feuchten 71 %, 91 % und 100 % in Abbildung 4.1-25 dargestellt. Die Messdaten zu dieser Abbildung befinden sich in Tabelle 4.1-12 im Anhang.

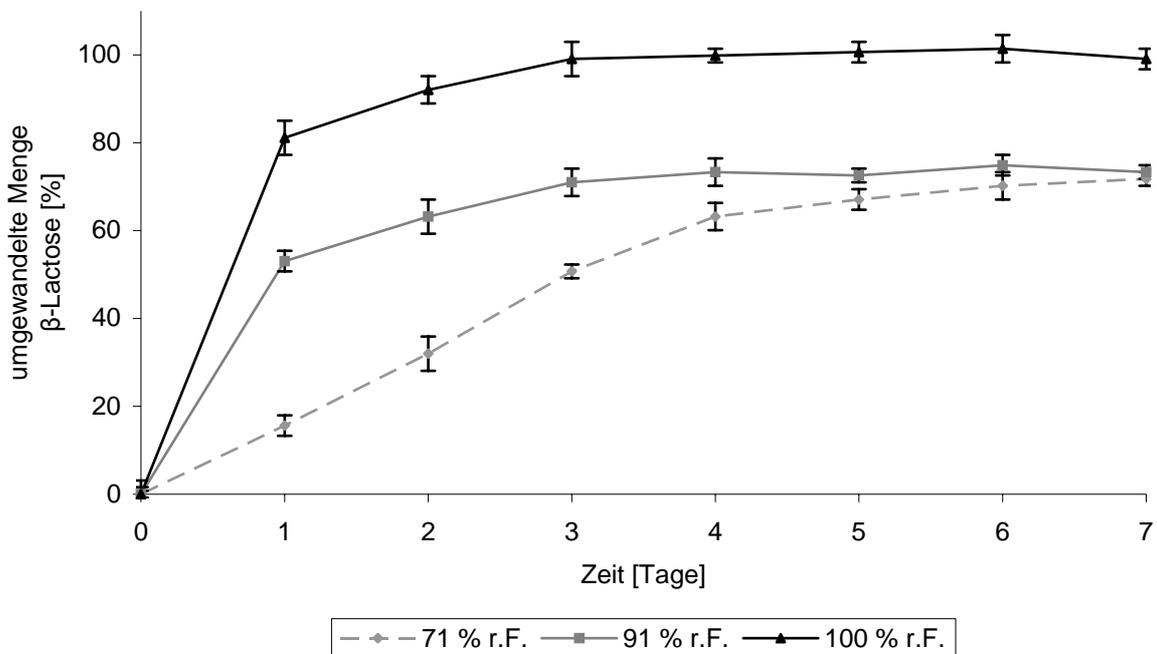


Abb. 4.1-25: Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat als Funktion der Lagerungszeit

Zur Bestimmung der Ratenkonstanten wurde zunächst eine Kurvenanpassung durchgeführt. Das Kurvenfitting erfolgte mit Origin<sup>®</sup> 7G. Anschließend wurden die gefittete Funktion linearisiert und die Ratenkonstanten aus der Steigung bestimmt.

Das beste Kurvenfitting konnte mit der logistischen Funktion erzielt werden. Die logistische Funktion hat die Form:

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + (x / x_0)^p} + A_2 \quad (\text{Gleichung 29})$$

Die Parameter haben folgende Bedeutung:

A1    untere Grenze

A2    obere Grenze

x<sub>0</sub>   Lageparameter

p     Steilheitsmaß oder Streuungsmaß

Die gefitteten Kurven sind in Abbildung 4.1-26 dargestellt.

Die hohen Korrelationskoeffizienten zeigen, dass sich die Kurvenverläufe sehr gut mit der logistischen Funktion beschreiben lassen. Außerdem liegen alle Werte innerhalb des 95 %-igen Konfidenzintervalls.

## Ergebnisse und Diskussion

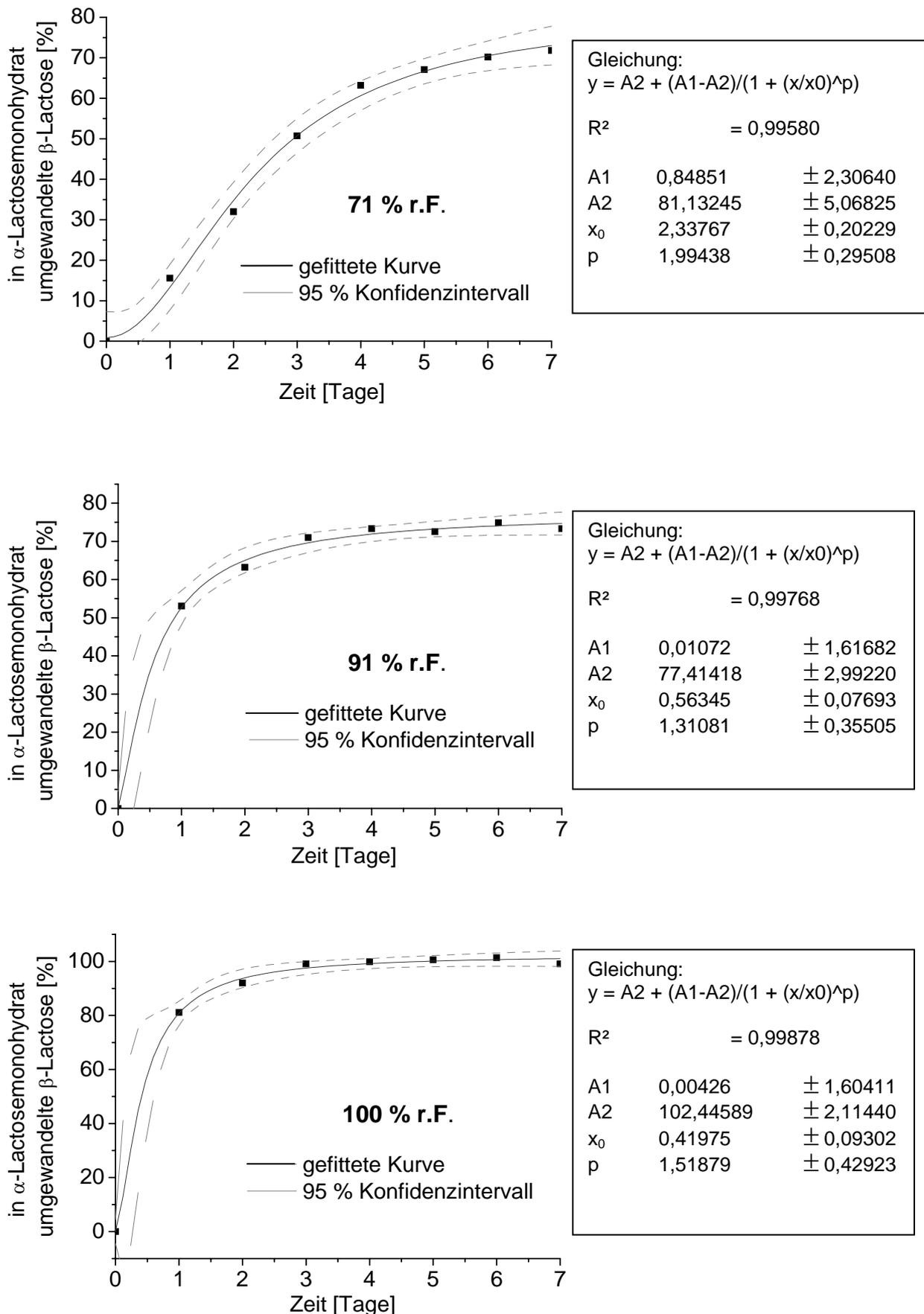


Abb. 4.1-26: Ergebnisse des Kurvenfittings mit der logistischen Funktion bei kristallwasserhaltiger Lactose

Die Linearisierung erfolgte mit Hilfe der logit-Transformation in Anlehnung an Sernetz, M. (2000).

$$\begin{aligned}
 y &= \frac{A_1 - A_2}{1 + (x/x_0)^p} + A_2 \\
 \rightarrow \frac{y - A_2}{A_1 - A_2} &= \frac{1}{1 + (x/x_0)^p} \\
 \rightarrow \frac{A_1 - A_2}{y - A_2} &= 1 + \left(\frac{x}{x_0}\right)^p \\
 \rightarrow \frac{A_1 - \cancel{A_2} - y + \cancel{A_2}}{y - A_2} &= \left(\frac{x}{x_0}\right)^p \\
 \rightarrow \sqrt[p]{\frac{A_1 - y}{y - A_2}} &= \frac{1}{x_0} \cdot x
 \end{aligned}$$

Die linearisierte Funktion hat somit die Form

$$\sqrt[p]{\frac{A_1 - y}{y - A_2}} = \frac{1}{x_0} \cdot x \quad (\text{Gleichung 30})$$

Die linearisierten Funktionen sind für die relativen Luftfeuchten in Abbildung 4.1-27 dargestellt.

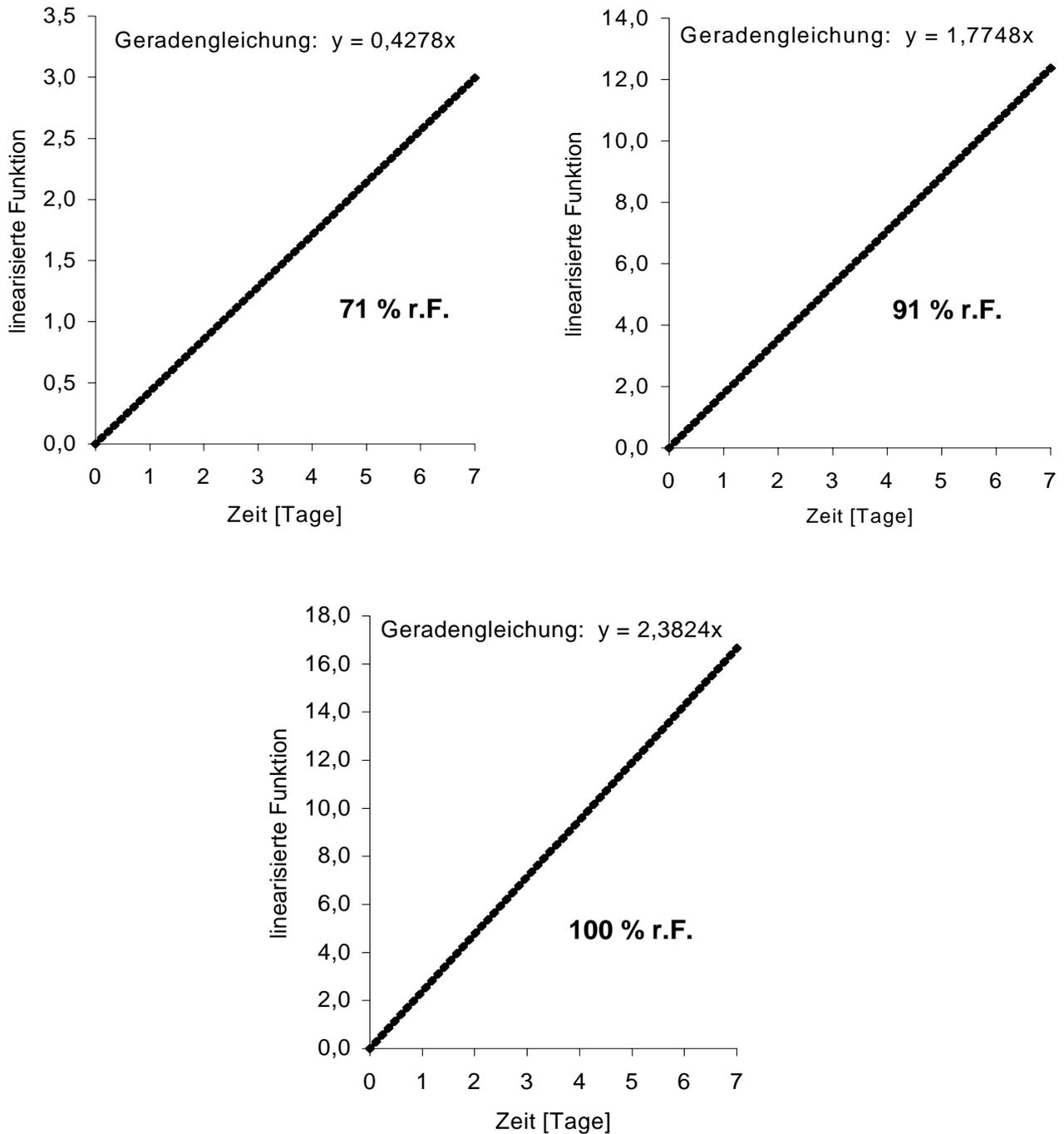


Abb 4.1-27: Linearisierte Darstellung von Abb. 4.1-26

Die Ratenkonstanten ergeben sich aus der Steigung der linearisierten Funktionen und lassen sich somit aus dem Reziprok des Lageparameters  $x_0$  berechnen.

Es ergeben sich in Abhängigkeit der relativen Feuchte folgende Ratenkonstanten für die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei kristallwasserhaltiger Lactose:

## Experimenteller Teil

relative Feuchte [%]	Ratenkonstante [Tage <sup>-1</sup> ]
71	0,4278
91	1,7748
100	2,3824

Tab. 4.1-12: Ratenkonstanten für die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in Abhängigkeit der relativen Feuchte bei kristallwasserhaltiger Lactose

Die Ratenkonstanten nehmen mit steigender relativer Feuchte zu.

Die Versuchsreihe zeigt, dass die relative Luftfeuchtigkeit neben dem Ausmaß der Umkristallisation auch einen erheblichen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Umkristallisation hat. Obwohl das Ausmaß der Umkristallisation bei 71 % r.F. und 91 % r.F. mit ca. 98 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat vergleichbar ist, läuft sie bei 91 % r.F. deutlich schneller ab, wie die höhere Ratenkonstante zeigt.

Trägt man die Ratenkonstanten für die Umkristallisation gegen die relative Luftfeuchte auf, so lässt sich ein linearer Zusammenhang erkennen (Abb.4.1-28).

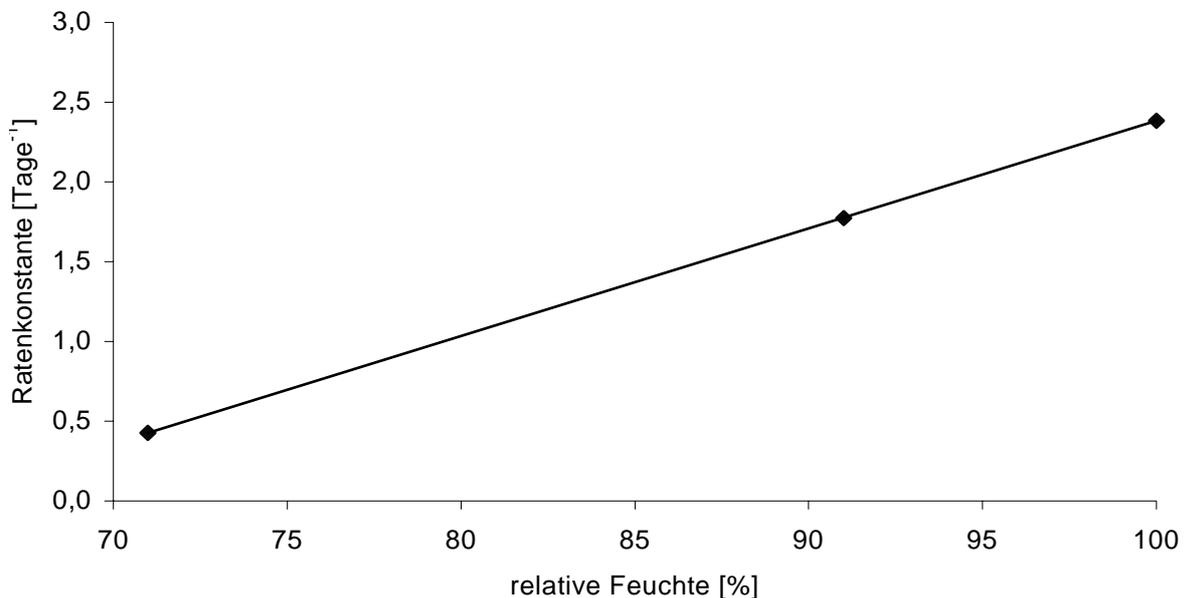


Abb. 4.1-28: Abhängigkeit der Ratenkonstante von der relativen Luftfeuchte

Der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil im Gleichgewicht unterliegt dagegen einem zweistufigen Mechanismus. Die Korrelation der Ratenkonstanten mit der relativen Luftfeuchte vereinfacht diesen Zusammenhang. Dies lässt sich damit erklären, dass

bei der Betrachtung der Kinetik davon ausgegangen wird, dass die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat an allen Positionen des Kristalls in gleichem Maße ablaufen kann. Diese Chancengleichheit ist scheint aber bei der Umwandlung nicht gegeben zu sein. Die Umwandlung scheint an morphologische oder topographische Gegebenheiten gebunden zu sein.

Das Ausmaß der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat unterliegt somit nicht kinetischer sondern thermodynamischer Kontrolle, wobei das thermodynamisch stabilere  $\alpha$ -Lactosemonohydrat gebildet wird.

### **4.1.4.1.5.3 Zusammenfassung**

Die Kinetik der Umkristallisation der in Granulac 70 enthaltenen  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wurde bei den relativen Luftfeuchten 71 %, 91 % und 100 % bestimmt. Die nach Fitten der Kurven mittels logistischer Funktion erhaltenen Ratenkonstanten der Phasenumwandlung nehmen mit steigender relativer Feuchte zu. Dies bedeutet, dass die Umkristallisation mit steigender Luftfeuchte beschleunigt abläuft. Im Gegensatz zum  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil im Gleichgewicht nehmen die Ratenkonstanten mit steigender Feuchte nicht in zwei Stufen sondern linear zu. Dieser Unterschied deutet darauf hin, dass die Umwandlung an morphologische oder topographische Gegebenheiten gebunden ist.

#### 4.1.4.1.6 Untersuchung der morphologische Veränderungen während der Umkristallisation

##### 4.1.4.1.6.1 Durchführung

Zur Untersuchung der morphologischen Veränderungen während der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei kristallwasserhaltiger Lactose wurden Pulverproben von Granulac 70 bei 54 %, 71 %, 91 % und 100 % r.F. über den Zeitraum von einer Woche eingelagert und rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Die Ergebnisse wurden mit der nicht gelagerten Probe verglichen. Es wurden Luftfeuchten ab 54 % r.F. gewählt, da erst ab 54 % r.F. mit einer Umkristallisation zu rechnen ist.

Die Untersuchung auf mischkristalline und amorphe Formen erfolgte durch die Aufnahme von Weitwinkelröntgendiffraktogrammen im Bereich von 7 bis 70° 2Theta.

##### 4.1.4.1.6.2 Ergebnisse und Auswertung

Die frischen noch nicht gelagerten Granulac 70 Kristalle haben die für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat typische Tomahawkform. Die Granulac 70 Kristalle weisen eine raue Oberfläche auf. (Abbildung 4.1-29).

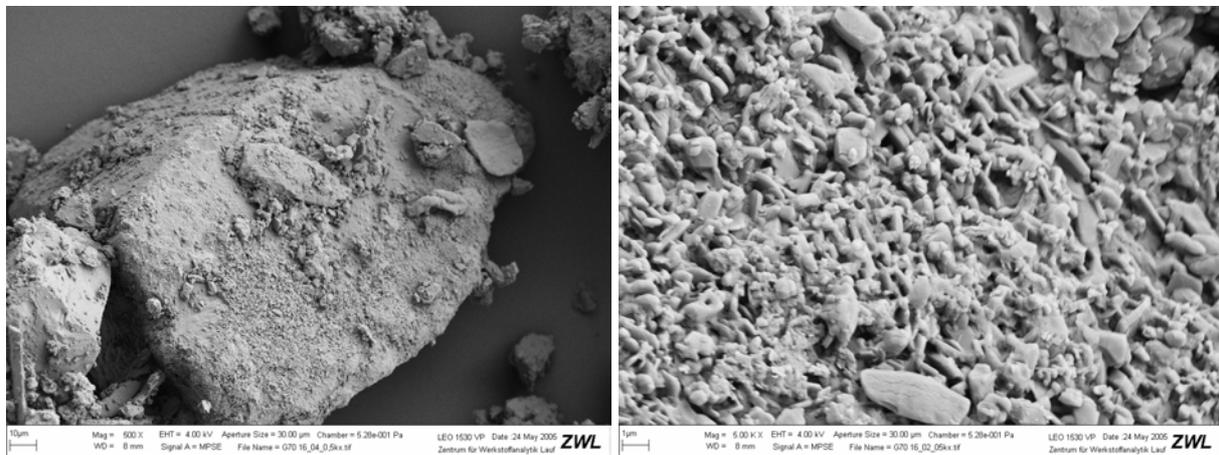


Abb. 4.1-29: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von frischem Granulac 70, links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung

Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass diese Oberflächenrauigkeit durch kleine Kristalle verursacht wird, die auf die Granulac 70 Kristalle aufgelagert sind.

Die Ergebnisse nach Einlagerung sind in Abb. 4.1-30 dargestellt.

## Ergebnisse und Diskussion

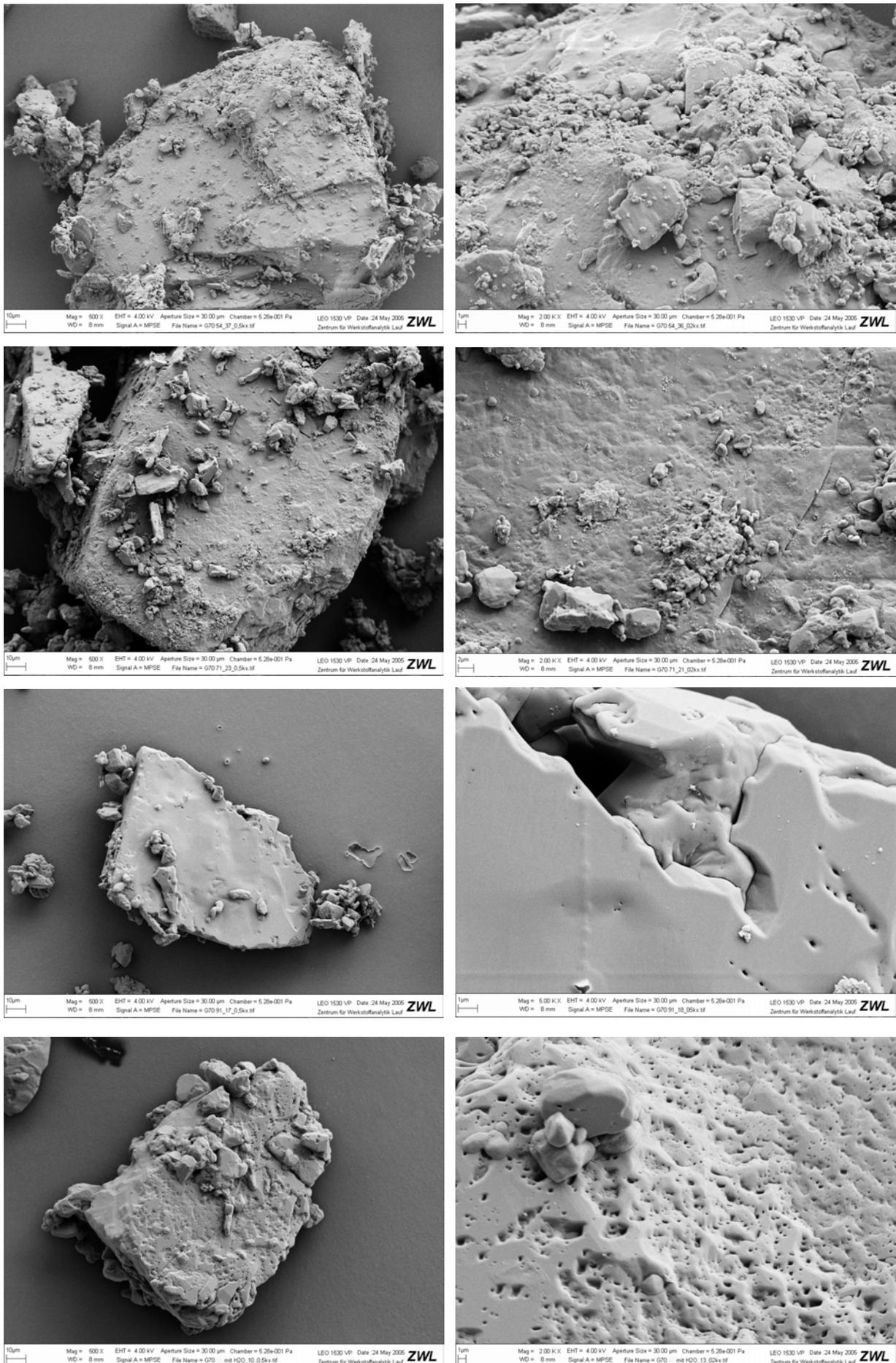


Abb. 4.1-30: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Granulac 70 nach Lagerung bei 54 % r.F. (1. Reihe), 71 % r.F. (2. Reihe), 91 % r.F. (3. Reihe) und 100 % r.F. (4. Reihe); links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellungen

Man erkennt, dass mit zunehmender Luftfeuchte ab 54 % r.F. die Kristalloberflächen immer glatter werden. Schon bei 54 % r.F. hat die Zahl der kleinen auf der Oberfläche befindlichen Kristallen im Vergleich zum frischen Granulac 70 deutlich abgenommen.

Nach einwöchiger Lagerung bei 71 % r.F. lassen sich auf der Kristalloberfläche kaum noch einzelne kleine Kristalle beobachten. Sie machen sich nur noch als Unebenheiten auf der Kristalloberfläche bemerkbar.

Durch Lagerung bei 91 % r.F. erhält man vollständig glatte Oberflächen. Darüber hinaus lässt sich ab einer relativen Feuchte von 91 % vereinzelt eine Porenbildung beobachten.

Nach einwöchiger Lagerung bei 100 % r.F. sind die kristallographischen Veränderungen nicht mehr nur auf die Oberfläche beschränkt, sondern beeinflussen den Habitus des Kristalls. Die Kanten sind abgerundet, die Oberfläche der Kristalle ist glatt und die Übergänge zu den agglomerierten Kristallen sind fließend. Außerdem nimmt durch die Lagerung bei 100 % r.F. die Porenbildung stark zu. Es lassen sich glatte aber hochporöse Oberflächen beobachten.

Anhand dieser morphologischen Veränderungen lässt sich die zweistufige Umkristallisation bei kristallwasserhaltiger Lactose erklären:

Aufgrund von Anlösungsvorgängen nimmt ab einer relativen Feuchten von 54 % r.F. die Oberflächenrauigkeit ab. Die Oberflächen werden „sauber“ kristallisiert. Dabei werden die an der Oberfläche des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalls befindlichen kleinen Kristalle angelöst und verschmelzen mit steigender relativer Feuchte immer weiter mit der Umgebung, bis dass eine glatte Oberfläche entsteht. Erst ab einer relativen Luftfeuchte über 54 % reicht der sorbierte Wasseranteil aus, um diese Anlösungsvorgänge auf der Oberfläche zu verursachen. Mit fortschreitendem Anlösen nimmt auch die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat zu (s. 4.1.4.1.1), so dass diese Anlösungsprozesse der Grund für die Umkristallisation sind. Da erst ab 54 % r.F. Anlösungsvorgänge zu beobachten sind, nimmt auch der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil erst ab 54 % r.F. zu. Die gut wasserlösliche  $\beta$ -Lactose wird angelöst und in das schlechter wasserlösliche und thermodynamisch stabilere  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt. Bis 91 % r.F. reicht die sorbierte Feuchte nicht aus, das vorhandene oder durch die Umkristallisation gebildete  $\alpha$ -Lactosemonohydrat so stark anzulösen, dass die Umkristallisation auch in tieferen Kristallbereichen

stattfinden kann. Die Anlösungsprozesse sind daher bis 91 % r.F. nur auf die äußeren Schichten beschränkt, so dass die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nicht vollständig abläuft. Da die Oberflächen bereits bei 71 % r.F. durch Anlösungsvorgänge weitgehend geglättet sind, ändert sich das Anomerverhältnis zwischen 71 % r.F. und 91 % r.F. kaum.

Erst bei relativen Feuchten nahe 100 % r.F. ermöglicht eine massive Porenbildung ein Eindringen der Feuchte in inneren Schichten, so dass auch dortige  $\beta$ -Lactoseanteile in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt werden können. Somit kommt es zu dem in Abbildung 4.1-21 beobachteten Anstieg des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils bei relativen Feuchten nahe 100 %.

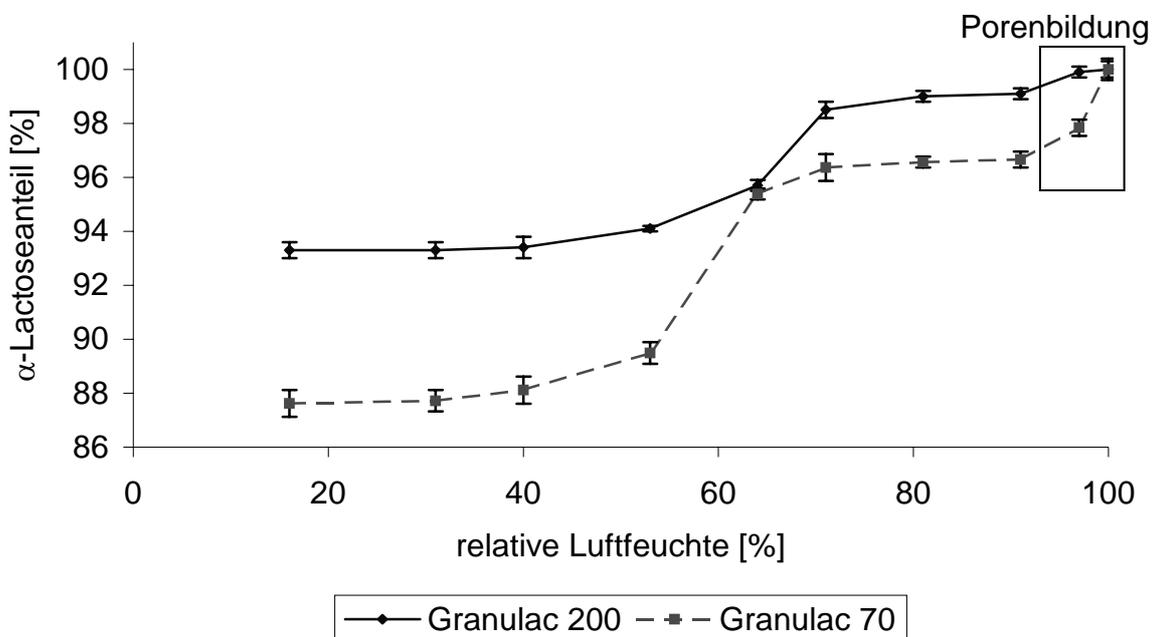


Abb. 4.1-21: Abhängigkeit des  $\alpha$ -Lactoseanteils von der relativen Luftfeuchte nach einer Woche Lagerung

Der zweistufige Mechanismus beruht somit auf morphologischen Gegebenheiten. Die Phasenumwandlung erfolgt dabei von außen nach innen. Den limitierenden Faktor stellt dabei die Eindringtiefe der Feuchte dar, die wiederum von der Löslichkeit des bereits zu Beginn oder durch die Umkristallisation gebildeten  $\alpha$ -Lactosemonohydrats bestimmt wird.

Somit kann die Umkristallisation nicht in allen Bereichen des Kristalls in gleichem Maße stattfinden. Diese Chancenungleichheit erklärt den Unterschied bei der Betrachtung der Ratenkonstanten und des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils in

Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte und bestätigt die dort geäußerte Vermutung, dass die Umkristallisation an morphologische Gegebenheiten gebunden ist.

Die Weitwinkelröntgendiffraktogramme in Abbildung 4.1-31 und 4.1-32 zeigen sowohl für die frische Probe als auch für die gelagerten Proben spitze Peaks und einen geringen Untergrund. Somit sind die glatten, abgerundeten Oberflächen, die sich ab 71 % r.F. beobachten lassen, nicht auf die Bildung amorpher Zustände zurückzuführen. Stattdessen werden sie durch die Anlösungsprozesse verursacht.

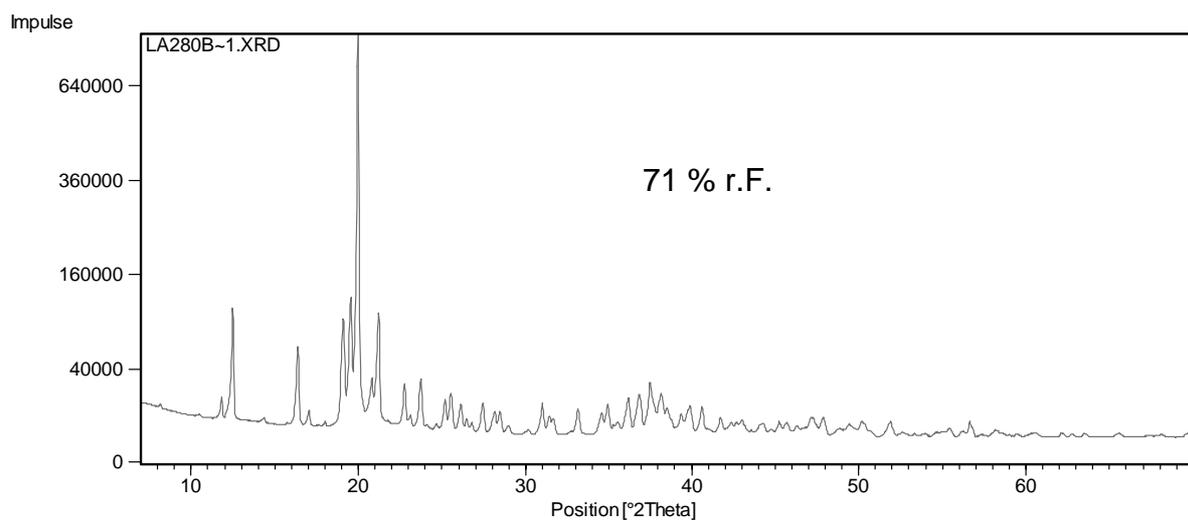
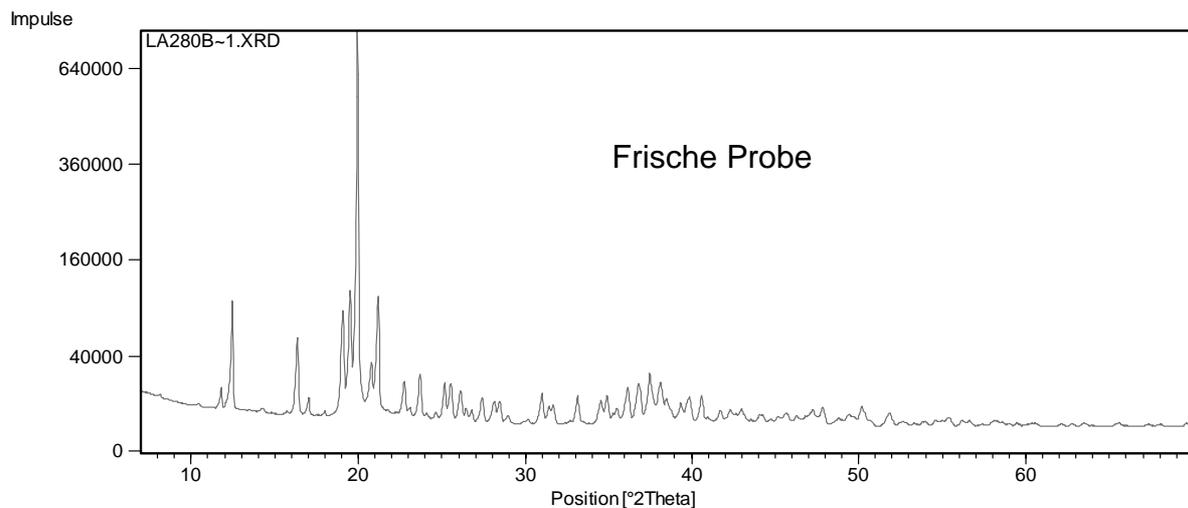


Abb. 4.1-31: Weitwinkelröntgendiffraktogramme frischer und bei 71 % r.F. gelagerter Proben von Granulac 70

## Ergebnisse und Diskussion

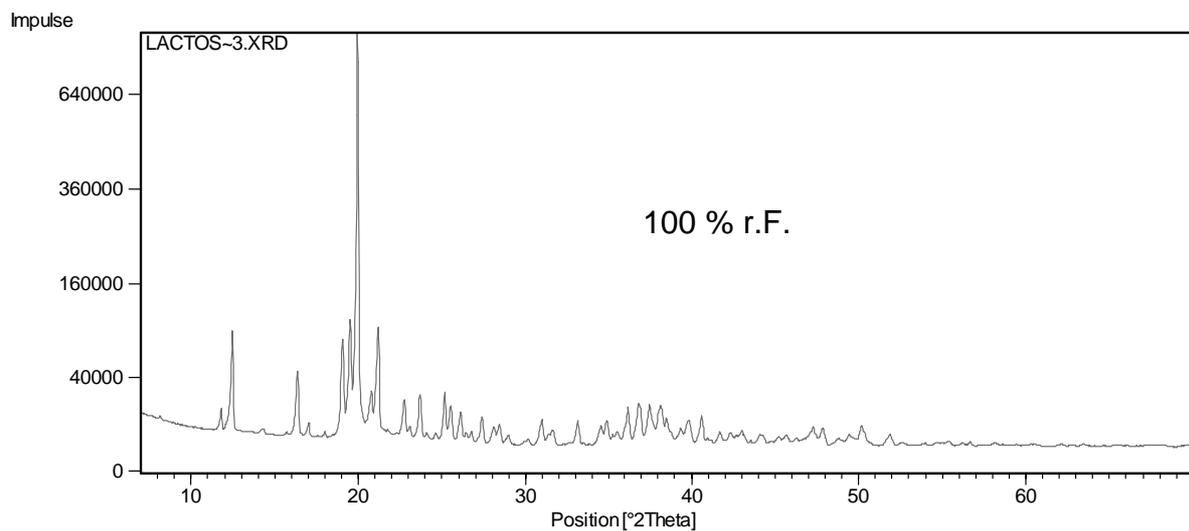
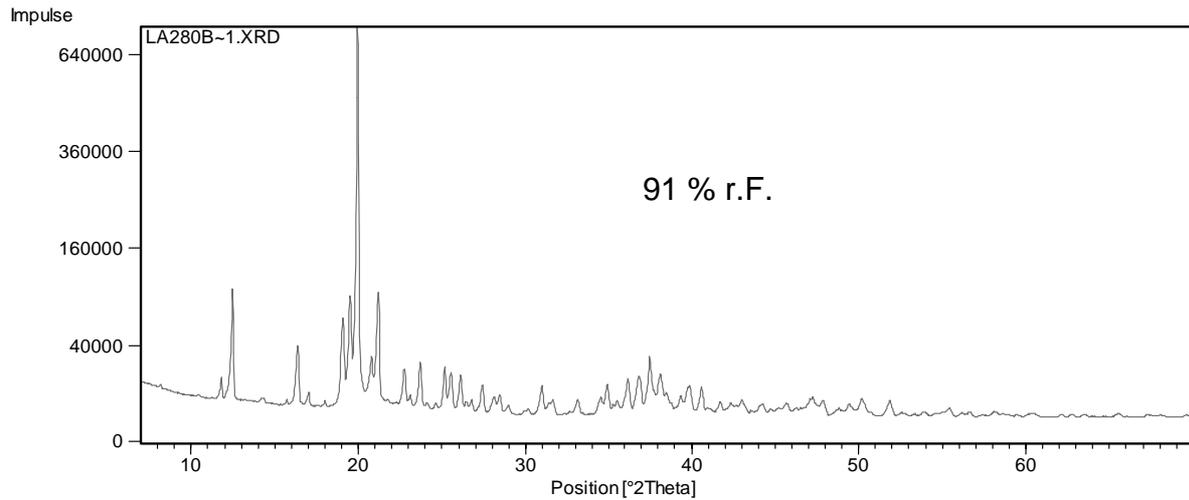


Abb. 4.1-32: Weitwinkelröntgendiffraktogramme bei 91 % r.F. und 100 % r.F. gelagerter Proben von Granulac 70

Die Weitwinkelröntgendiffraktogramme geben keinen Hinweis auf das Vorhandensein mischkristalliner Formen. Denn alle Peaks lassen sich entweder dem  $\alpha$ -Lactosemonohydrat oder der  $\beta$ -Lactose zuordnen. Außerdem lassen sich die charakteristischen Peaks des triklinen  $\alpha/\beta$ -Mischkristalls (Lefebvre, J., 2005) in den in dieser Arbeit aufgenommenen Spektren nicht wiederfinden.

Der Mechanismus der Phasenumwandlung lässt sich für  $\beta$ -Lactose in Anwesenheit von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wie folgt darstellen:

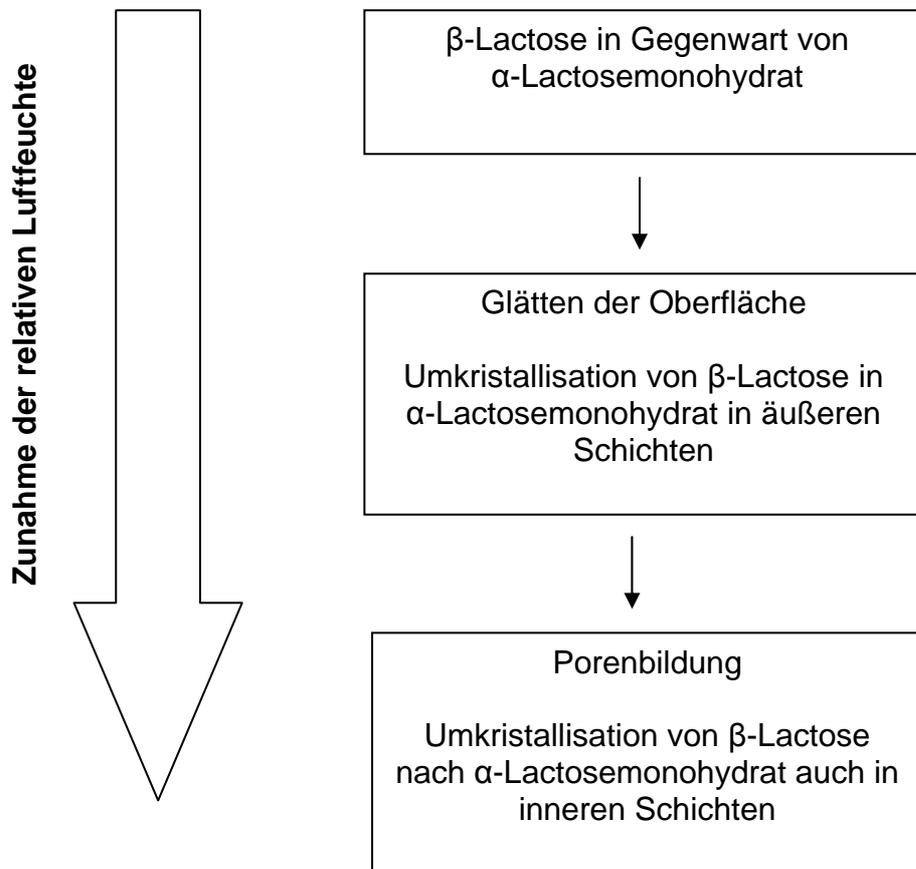


Abb. 4.1-33: Mechanismus der Phasenumwandlung bei kristallwasserhaltiger Lactose

#### 4.1.4.1.6.3 Zusammenfassung

Die morphologische Untersuchung ergibt, dass die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat auf Anlösungsprozessen beruht. Da erst ab 54 % r.F. die sorbierte Feuchte ausreicht, die Kristalloberflächen anzulösen, findet die Umkristallisation erst ab 54 % r.F. statt. Mit steigender Luftfeuchte lässt sich bis 91 % r.F. ein deutliches Glätten der Kristalloberfläche beobachten, wobei  $\beta$ -Lactoseanteile auf dem Granulac-Kristall „ausheilen“, indem sie in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt werden. Da bis 71 % r.F. schon ein weitgehendes Glätten der Kristalloberflächen stattgefunden hat, ändert sich der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil zwischen 71 und 91 % r.F. nur geringfügig. Bis 91 % r.F. reicht die sorbierte Feuchte nicht aus, das vorhandene oder durch die Umkristallisation gebildete  $\alpha$ -Lactosemonohydrat so stark anzulösen, dass die

Umkristallisation auch in tieferen Kristallbereichen stattfinden kann, so dass die Umwandlung unvollständig abläuft. Erst durch die bei relativen Luftfeuchten nahe 100 % r.F. einsetzende massive Porenbildung, kann die Feuchte in innere Bereiche vordringen, so dass eine quantitative Umkristallisation bei 100 % r.F. stattfindet. Die Umkristallisation erfolgt mit steigender Luftfeuchte von Kristallaußenseite nach Kristallinnenseite. Bei röntgendiffraktometrischen Untersuchungen konnten keine amorphen Anteile in den Kristallisationsprodukten nachgewiesen werden. Ferner ließ sich die Bildung mischkristalliner Formen ausschließen.

### **4.1.4.1.7 Untersuchung der Porenbildung im Lactosekristall bei hohen Luftfeuchten**

#### **4.1.4.1.7.1 Versuchsdurchführung**

Bei der Einlagerung von Granulac fiel auf, dass die Kristalle bei hohen relativen Feuchten nahe 100 % zahlreiche im Rasterelektronenmikroskop erkennbare Poren aufweisen (Abbildung 4.1-30, 4. Reihe), die eine vollständige Umwandlung der  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ermöglichen. In dieser Versuchsreihe sollte geklärt werden, wie es zu dieser Porenbildung kommt.

Die Untersuchung erfolgte mittels dynamischer Wasserdampfsorption (DVS). Als Probe wurde Granulac 70 verwendet, da Granulac 70 im Vergleich zu Granulac 200 einen höheren  $\beta$ -Lactoseanteil besitzt.

Zur Untersuchung mittels DVS wurde das Granulac 70 Pulver bei 60 °C über einen Zeitraum von zwei Stunden im Hordentrockner von Heraeus (Hanau, Deutschland) getrocknet, um das Sorptionswasser zu entfernen. Anschließend wurde die Massenzunahme von 5 mg Probe in Abhängigkeit der relativen Feuchte bestimmt. Die Messung erfolgte von 0-98 % r.F. in 10 Schritten bei 25 °C. Die je Stufe zulässige Massenänderung lag bei 0,0005 %/min. Mit der Probe wurde ein doppelter Zyklus gefahren, d.h., dass mit der gleichen Probe aufeinanderfolgend zwei Zyklen bestehend aus Sorption und Desorption gemessen wurden. Auf diese Weise sollten Veränderungen, die durch den ersten Zyklus verursacht wurden, sichtbar gemacht werden.

#### 4.1.4.1.7.2 Ergebnisse und Auswertung

Die Sorptions- und Desorptionsisotherme, die man nach dem ersten Zyklus in der DVS erhält, ist in Abbildung 4.1-34 dargestellt.

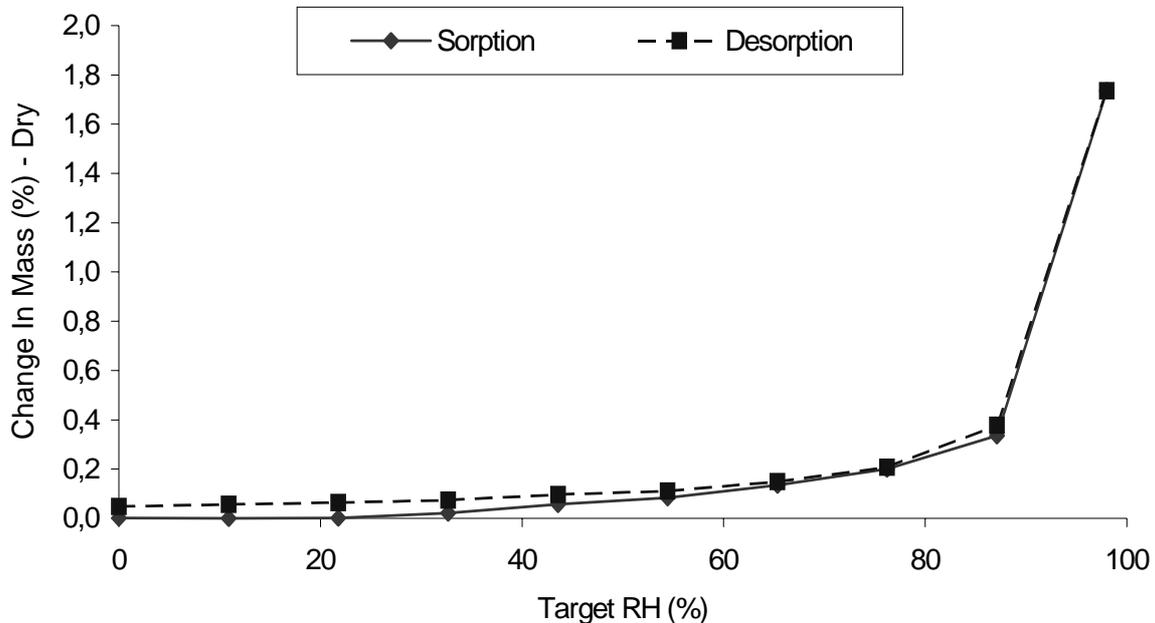


Abb. 4.1-34: Sorptions- und Desorptionsisotherme von Granulac 70

Die Gleichgewichtfeuchten bei Sorption und Desorption sind nicht identisch. Die Gutfeuchte bei der Desorption liegt über der bei der Sorption. Es kommt zur Bildung einer offenen Hystereseschleife, bei der die Desorptionskurve bei 0 % relativer Luftfeuchte nicht die Sorptionskurve schneidet. Eine offene Hystereseschleife weist auf Sackporen hin (Umprayn, K., Mendes R.W., 1987). Diese Sackporen bestehen aus einem oberen schmalen kapillaren Abschnitt, der in ein sackartiges Lumen mündet. Das in den Kapillaren kondensierte Wasser sammelt sich in dem Lumen und wird bei der Desorption nicht mehr vollständig abgegeben. Somit zeigt die Desorptionskurve von Granulac 70 auch bei 0 % r.F. noch eine gewisse Restfeuchte. Die Sorptions- und Desorptionsisothermen nach beiden Zyklen sind in Abbildung 4.1-35 dargestellt.

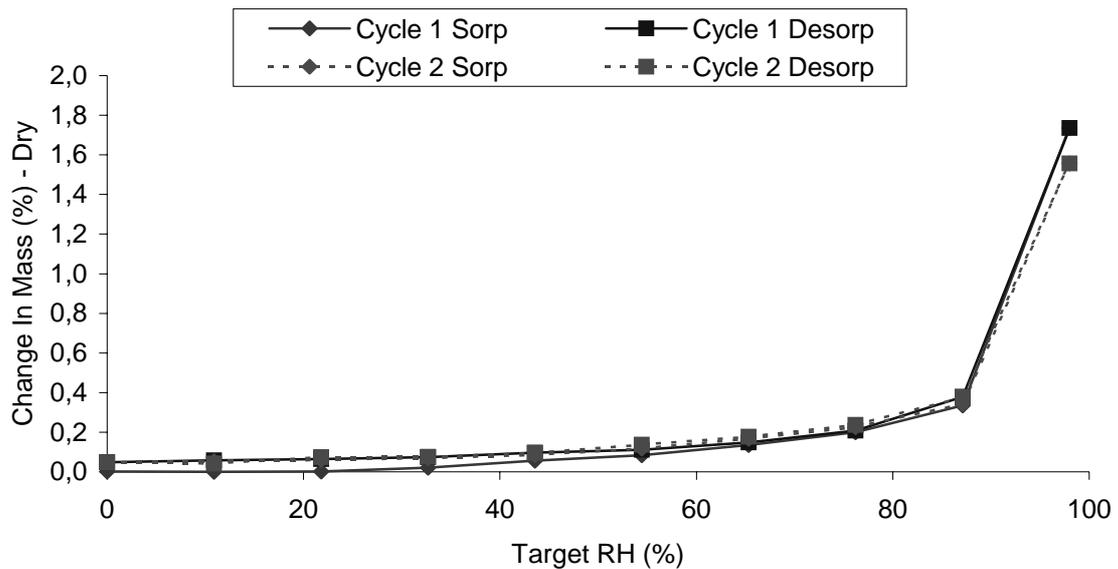


Abb.4.1-35: Sorptions- und Desorptionsisotherme nach erstem und zweitem Zyklus

Beim Vergleich der Isothermen fällt auf, dass Granulac 70 im zweiten Zyklus weniger Feuchte sorbiert als im ersten. Besonders deutlich erkennt man das bei 98 % r.F. Während im ersten Zyklus maximal 1,74 % bei 98 % r.F. sorbiert werden konnten, wurden im zweiten Zyklus nur noch 1,56 % sorbiert. Dieses Phänomen lässt sich erklären, wenn man die Änderungen von Masse und Luftfeuchte in Abhängigkeit der Zeit betrachtet (Abb. 4.1-36).

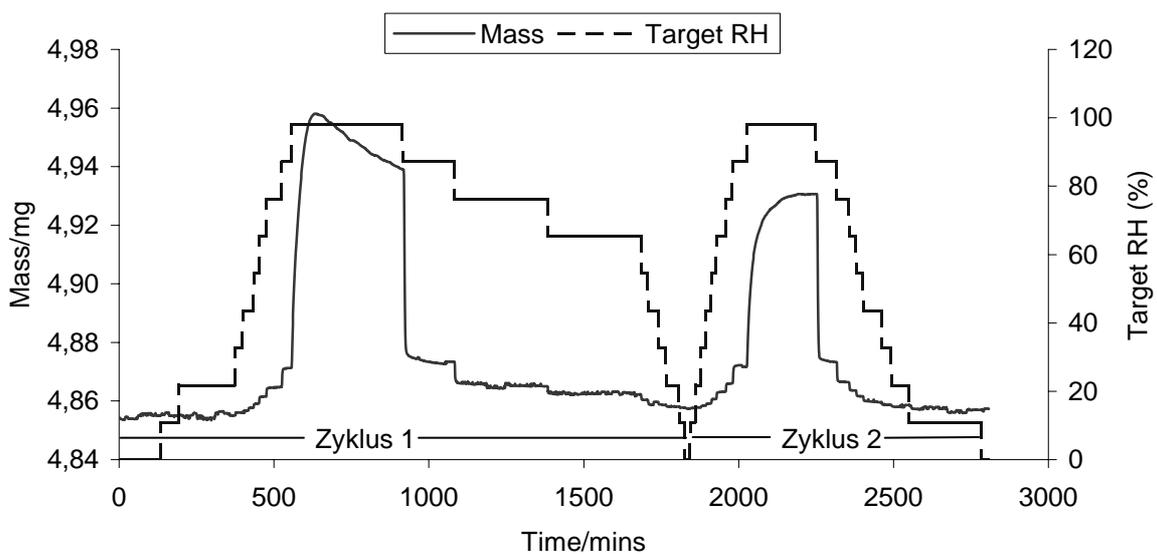


Abb. 4.1-36: Änderung von Probenmasse und Luftfeuchte als Funktion der Zeit

Bei beiden Zyklen nimmt die Gutfeuchte mit steigender Luftfeuchte zu und mit sinkender Luftfeuchte ab. Zyklus 1 und 2 unterscheiden sich in den Vorgängen bei 98 % r.F., also der Luftfeuchte, bei der eine massive Porenbildung beobachtet wird. Im ersten Zyklus bleibt die Masse nach Erreichen des Maximalniveaus nicht konstant, sondern nimmt nach Erreichen des Maximalniveaus auf eine Masse ab, die dem Maximalniveau des zweiten Zyklus entspricht. Die Massenabnahme bei 98 % r.F. im ersten Zyklus bedeutet, dass Gutfeuchte nach Erreichen des Maximalniveaus desorbiert wird. Dieses Phänomen lässt sich mit Anlösungsprozessen in den Sackporen erklären. Mit zunehmender Luftfeuchte füllen sich die Sackporen aufgrund des kapillaren Zuges des oberen kapillaren Abschnitts der Poren. Dieser kapillare Zug  $P_w$  ist umso stärker je kleiner der kapillare Radius der Poren ist (Gleichung 3).

$$P_w = \frac{2 \cdot \sigma \cdot \cos \Theta}{r} \quad (\text{Gleichung 3})$$

mit der Oberflächenspannung  $\sigma$  des Wassers (0,07275 N/m), dem Kapillarradius  $r$  und dem Benetzungswinkel  $\Theta$ .

Bei 98 % r.F. sind bei Erreichen des Maximalniveaus die Sackporen weitgehend mit Wasser gefüllt. Sorptionswasser befindet sich nun nicht mehr nur im unteren sackförmigen Lumen sondern auch im kapillaren oberen Abschnitt. Da Lactose wasserlöslich ist, kommt es zu Anlösungsprozessen, die bei 98 % r.F. nicht mehr nur auf das sackartige Lumen beschränkt sind, sondern auch im kapillaren Abschnitt stattfinden. Durch die Anlösungsprozesse in den Kapillaren wird der kapillare Radius vergrößert, bis dass in den rasterelektronenmikroskopischen Bildern eine Pore erkennbar ist. Mit Zunahme des Kapillarradius nimmt gemäß Gleichung 3 der kapillare Zug ab, wodurch ein Teil des Sorptionswassers desorbiert wird, und es im DVS-Diagramm zu einer Massenabnahme kommt. Der Vorgang der Entstehung der im Rasterelektronenmikroskop sichtbaren Poren ist in Abbildung 4.1-37 skizziert.



Sackpore bei niedrigen Luftfeuchten



Sackpore bei maximaler Feuchteabsorption nahe 100 % r.F.



im Rasterelektronenmikroskop sichtbare Pore nach Anlösen

Abb. 4.1-37: Darstellung der Entstehung mikroskopisch sichtbarer Poren im Lactosekristall bei hohen relativen Luftfeuchten

### 4.1.4.1.7.3 Zusammenfassung

Mit Hilfe der dynamischen Wasserdampfsorption (DVS) lässt die Bildung mikroskopisch erkennbarer Poren im Lactosekristall zu erklären. Dazu wurde eine Pulverprobe von Granulac 70 im Bereich von 0-98 % r.F. untersucht. Bei der Aufnahme von Sorptions- und Desorptionsisothermen lässt sich die Bildung einer offenen Hystereseschleifen beobachten. Diese weist auf das Vorhandensein von Sackporen hin. Bei 98 % r.F. kommt es zunächst zu einer Massenzunahme, die durch ein Füllen der Sackporen mit Wasser verursacht wird. Mit zunehmender Zeit lässt sich bei 98 % r.F. eine Abnahme der Masse feststellen. Dies ist mit Anlösungsprozessen in der Sackpore zu erklären. In der mit Wasser gefüllten Pore kommt es bei Luftfeuchten nahe 100 % r.F. nicht mehr nur im unteren sackartigen Lumen sondern auch im oberen kapillaren Abschnitt zu Lösevorgängen, wodurch der Kapillarradius vergrößert wird. Dadurch nimmt der kapillare Zug ab, und ein Teil des sorbierten Wassers wird desorbiert, was die zeitabhängige Massenabnahme erklärt. Durch die Anlöseprozesse im kapillaren Abschnitt der Sackporen und der damit verbundenen Vergrößerung des Kapillarradius entstehen die bei hohen Luftfeuchten nahe 100 % im Rasterelektronenmikroskop sichtbaren Poren.

#### **4.1.4.2 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei wasserfreier Lactose**

Nachfolgend wird untersucht, ob auch bei wasserfreier Lactose eine Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat stattfindet. Die Untersuchung der  $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei wasserfreier Lactose erfolgte an Pharmatose DCL 21. Als wasserfreie Lactose besteht DCL 21 aus  $\beta$ -Lactose und wasserfreier  $\alpha$ -Lactose. Der hohe  $\beta$ -Lactoseanteil (83,7 %) ermöglicht eine genaue Untersuchung der Phasenumwandlung.

##### **4.1.4.2.1 Bestimmung des Anomerverhältnisses in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte und der Lagerungszeit**

###### **4.1.4.2.1.1 Versuchsdurchführung**

Die Auswirkungen der relativen Luftfeuchte auf das Anomerverhältnis in DCL 21 wurde bei den relativen Luftfeuchten 54 %, 64 %, 71 %, 91 % und 100 % bei  $21 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  untersucht. Die relativen Luftfeuchten wurden über die statische Methode generiert. Es wurden relative Luftfeuchten ab 54 % verwendet, da die vorangegangenen Versuche zeigten, dass mit einer Umkristallisation erst ab Luftfeuchten von 54 % zu rechnen ist. Der  $\alpha$ -Lactoseanteil wurde mittels DSC und Röntgendiffraktometer bestimmt. Dazu wurden analog zu 4.1.4.1.1 Kalibrierungen für die DSC als auch für die röntgendiffraktometrische Methode erstellt. Als Referenz für 100 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wurde DCL 21 solange bei 100 % r.F. gelagert, bis dass kein  $\beta$ -Anteil mehr nachweisbar war. Als Referenz für die  $\beta$ -Lactose wurde DCL 21 unter Berücksichtigung des  $\beta$ - und  $\alpha$ -Lactose-Anteils verwendet. Zur Kalibrierung wurden Mischungen aus dem so gewonnenen  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und frischem DCL 21 hergestellt und vermessen. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Partikelgrößeneinflüsse zu vermeiden, wurde für die Kalibrierung sowohl vom  $\alpha$ - als auch vom  $\beta$ -Lactosestandard die Partikelgrößenfraktion  $< 250 \text{ } \mu\text{m}$  verwendet. Während der Lagerung gebildete Agglomerate wurden zerstört, indem das gelagerte DCL 21 vor der Vermessung durch ein Kressnersieb der lichten Maschenweite von  $250 \text{ } \mu\text{m}$  gegeben wurde.

### 4.1.4.2.1.2 Ergebnisse und Auswertung

Bei der Untersuchung des Einflusses der relativen Luftfeuchte auf wasserfreie Lactose erweist sich die Quantifizierung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils über den Schmelzpeak der  $\alpha$ -Lactose im DSC-Thermogramm als schwierig. Denn nach vier Wochen Lagerungszeit ist nur bei relativen Feuchten ab 91 % der Schmelzpeak der  $\alpha$ -Lactose im DSC-Thermogramm erkennbar. Bei relativen Feuchten von 71 und 64 % ist dagegen kein Schmelzpeak sondern nur ein Kristallwasserpeak erkennbar, bei 54 % r.F. lässt sich keine Veränderung im Vergleich zur frischen Probe nachweisen (Abbildungen 4.1-38, 4.1-39 im Anhang).

Die Röntgendiffraktogramme in Abbildung 4.1-40 zeigen nach 4 Wochen bei relativen Feuchten ab 64 % r.F. eine Zunahme des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils. Wie zuvor bei Granulac erkennt man in Abbildung 4.1-40, dass die Zunahme der für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat charakteristischen Peaks bei  $12,5$  und  $20^\circ$   $2\theta$  stets mit einer Abnahme des  $\beta$ -Lactosepeaks bei  $10,5^\circ$   $2\theta$  einhergeht. Analog zur kristallwasserhaltigen Lactose kommt es auch bei der wasserfreien Lactose zu einer Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

Stabile und instabile wasserfreie Lactose mit Peaks bei  $12,2$ ,  $18,0$ ,  $19,4$  und  $20,2^\circ$   $2\theta$  bzw.  $24,13$  und  $24,7^\circ$   $2\theta$  werden in so geringen Mengen gebildet, dass eine Quantifizierung nicht möglich ist. Dies bedeutet, dass  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat als Hauptprodukt umkristallisiert.

# Experimenteller Teil

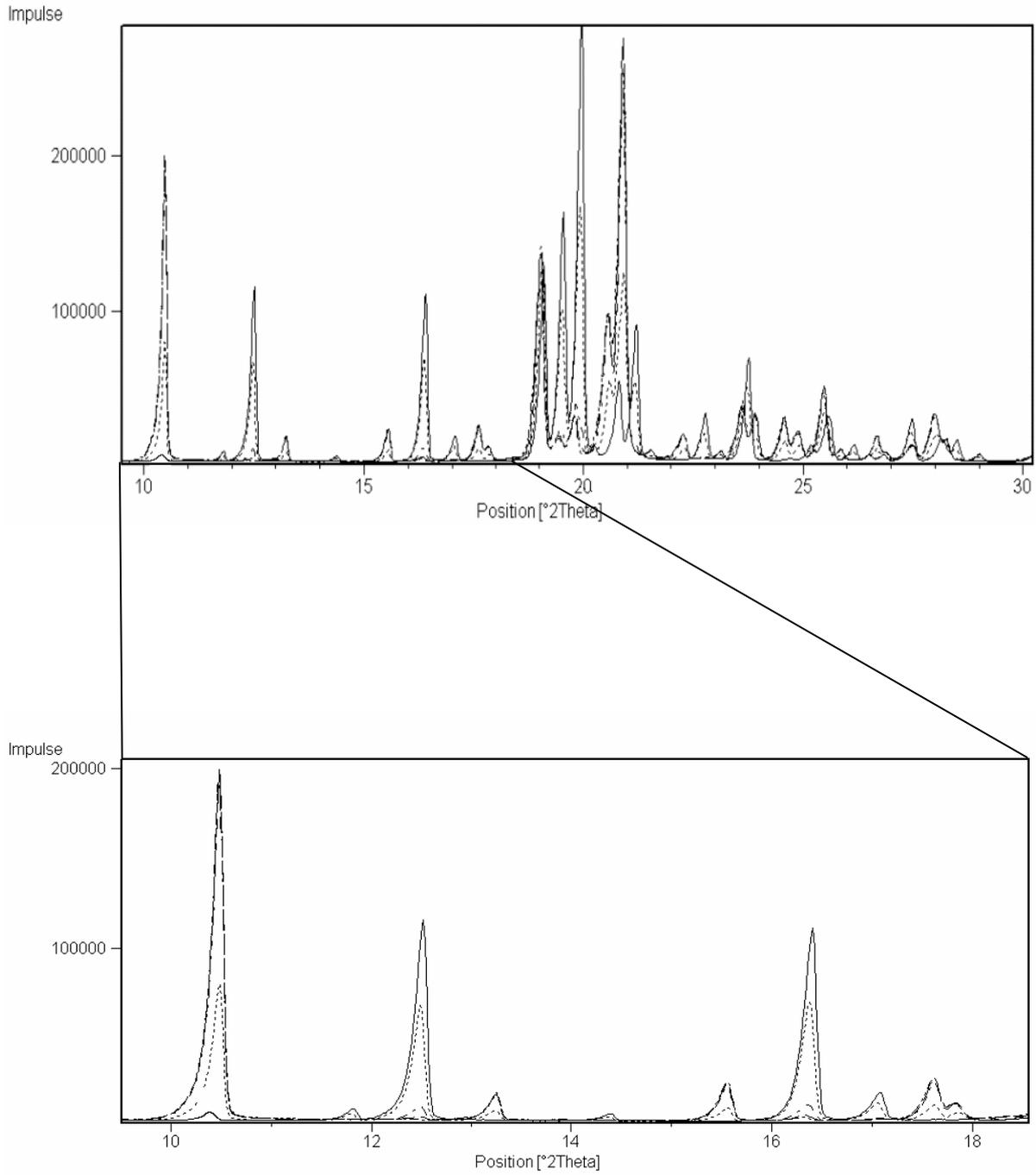


Abb. 4.1-40: Röntgendiffraktogramme von DCL 21 nach vier Wochen Lagerung bei 54 %r.F. (-----), 64 % r.F. (— —), 71 % r.F.( - - - -), 91% r.F.( - · - · - ·) und 100 % r.F. (——)

Da trotz des röntgendiffraktometrischen Nachweises von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in den DSC-Thermogrammen kein Schmelzpeak aber eine Zunahme des Kristallwasserpeaks zu beobachten war, fand die quantitative Bestimmung des  $\alpha$ -Lactosemonohydrat-Anteils nicht wie bei Granulac über den Schmelzpeak sondern über den Kristallwasserpeak statt. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung des Kristallwasserpeaks liegt darin, dass die Fläche unter dem Kristallwasserpeak unabhängig von der Oberfläche und Größe der Partikel (Vromans, H. et al., 1985) ist, so dass Partikelveränderungen während der Kristallisation das Ergebnis nicht verfälschen. Die Kalibrierung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils über die Fläche unter dem Kristallwasserpeak ergibt im Gegensatz zur Bestimmung des  $\alpha$ -Lactoseanteils über den Schmelzpeak keinen polynomischen Zusammenhang sondern eine Ursprungsgerade (Abb. 4.1-41 im Anhang).

Der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil wurde innerhalb der ersten vier Wochen wöchentlich danach alle zwei Wochen mit Hilfe der DSC ermittelt. Alle vier Wochen wurde eine röntgendiffraktometrische Kontrolle der Messwerte durchgeführt. Zur röntgendiffraktometrischen Bestimmung fand die Kalibrierung über die Fläche unter dem für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat charakteristischen Peak bei  $12,5^\circ 2\theta$  statt. Die Kalibriergerade ist im Anhang (Abbildung 4.1-42) dargestellt.

Die Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wurde bei den relativen Luftfeuchten 54 %, 64 %, 71 %, 91 % und 100 % r.F. über einen Zeitraum von 32 Wochen untersucht. Die mittels DSC bestimmten  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteile sind in Abbildung 4.1-42 dargestellt. Die Messwerte sind in Tabelle 4.1-13 im Anhang aufgeführt, wobei jeder Wert der Mittelwert von drei Messungen ist.

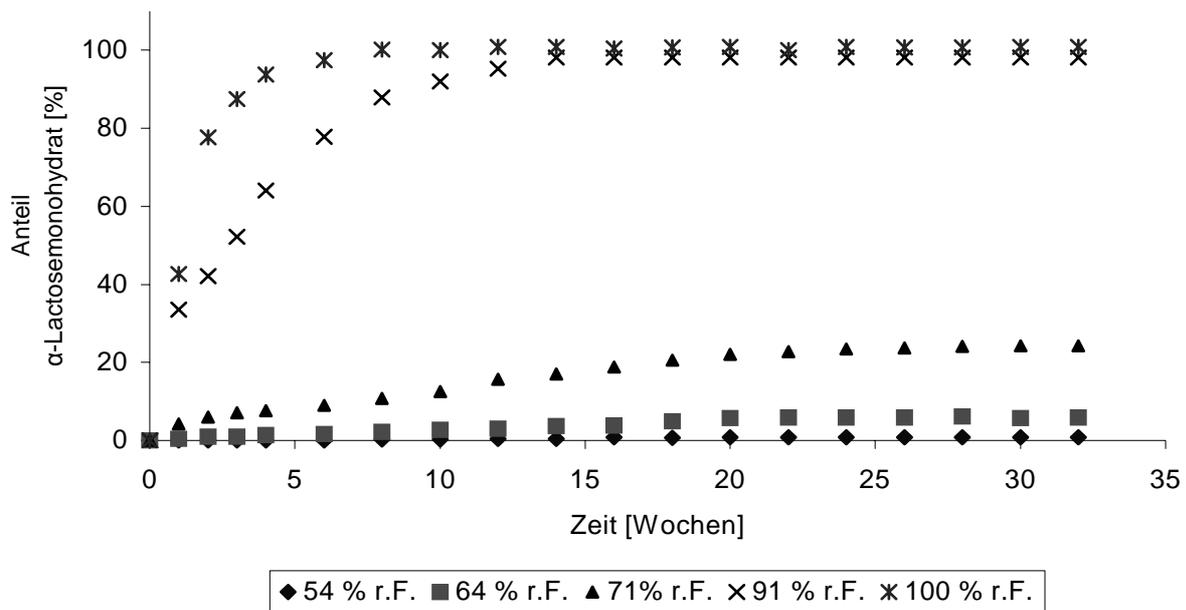


Abbildung 4.1-42:  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil von DCL 21 nach Lagerung bei relativen Luftfeuchten zwischen 54 und 100 %; die absolute Standardabweichung beträgt bis 64 % r.F. 0,5 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und ab 71 % r.F. 1,0 bis 1,2 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei dem wasserfreien DCL 21 erheblich länger dauert als bei dem  $\alpha$ -lactosemonohydrat-haltigen Granulac. Während bei Granulac die Phasenumwandlung nach einer Woche abgeschlossen ist, dauert bei DCL 21 die Überführung der gesamten wasserfreien Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei 100 % r.F. 8 Wochen, bei 91 % r.F. werden für die Umwandlung von 98 % 14 Wochen benötigt. Zur Umwandlung von maximal 24 % werden bei 71 % r.F. 28 Wochen benötigt, bei 64 % wandeln sich maximal 6 % um, bei 54 % werden nur 0,8 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat gebildet. Mit steigender Luftfeuchte nimmt die Umwandlung von wasserfreier Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat immer weiter zu.

Die Ergebnisse der röntgendiffraktometrischen Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils sind im Anhang in Tabelle 4.1-14.1 und 4.1-14.2 dargestellt. Um die Ergebnisse der röntgendiffraktometrischen Bestimmung und die der DSC-Methode vergleichen zu können, wurden Agreement-Plots erstellt (Abbildung 4.1-43).

## Ergebnisse und Diskussion

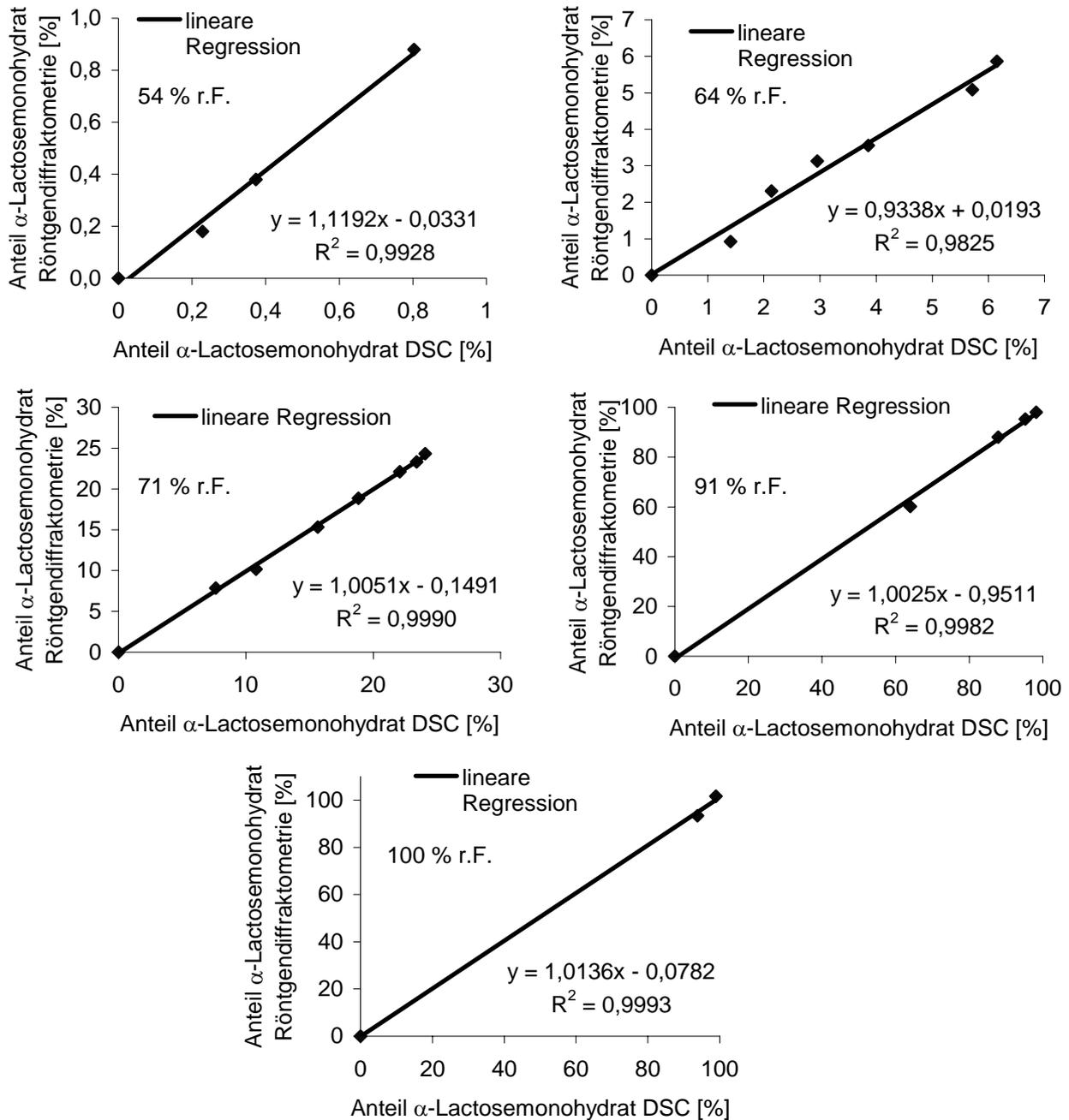


Abb. 4.1-43: Agreement-Plots für die Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils mittels DSC und Röntgendiffraktometrie

Die Agreement-Plots zeigen eine gute Übereinstimmung der über DSC und Röntgendiffraktometrie ermittelten Anteile an  $\alpha$ -Lactosemonohydrat. Die Steigungen der Geraden liegen nahe 1 und die Ordinatenabschnitte nahe 0. Außerdem werden Korrelationskoeffizienten nahe 1 erhalten. Das bedeutet, dass zur Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils sowohl die thermoanalytische Methode, bei der die Berechnung über die Fläche unter dem Kristallwasserpeak in der DSC erfolgt, als auch die röntgendiffraktometrische Methode, bei der eine Korrelation mit der Fläche

unter dem für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat charakteristischen Peak bei  $12,5^\circ$   $2\theta$  stattfindet, geeignet sind.

Möchte man das Ausmaß der Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei DCL 21 bestimmen, so muss berücksichtigt werden, dass die in DCL 21 enthaltene wasserfreie  $\alpha$ -Lactose bei relativen Luftfeuchten über 50 % hydratisiert wird und ebenfalls  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bildet (Hagers Handbuch, 1977). Zur Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils, der aufgrund der Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat gebildet wurde, muss der durch die Hydratation der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose gebildete Monohydratanteil vom Gesamtanteil subtrahiert werden. Dazu wurde in einem Parallelversuch stabile wasserfreie Lactose bei den oben genannten relativen Luftfeuchten eingelagert und der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil wie oben beschrieben mittels DSC über den Kristallwasserpeak bestimmt.

Stabile wasserfreie  $\alpha$ -Lactose wurde gewonnen, indem DCL 21, dass durch Lagerung bei 100 % r.F. vollständig in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt wurde, bei  $148^\circ\text{C}$  zwei Stunden im HB 43 Moisture Analyser von Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) getrocknet wurde, um das Kristallwasser quantitativ zu entfernen. Das DSC-Thermogramm (Abbildung 4.1-44) zeigt den für stabile wasserfreie  $\alpha$ -Lactose typischen Verlauf (Lerk, C.F. et al., 1984).

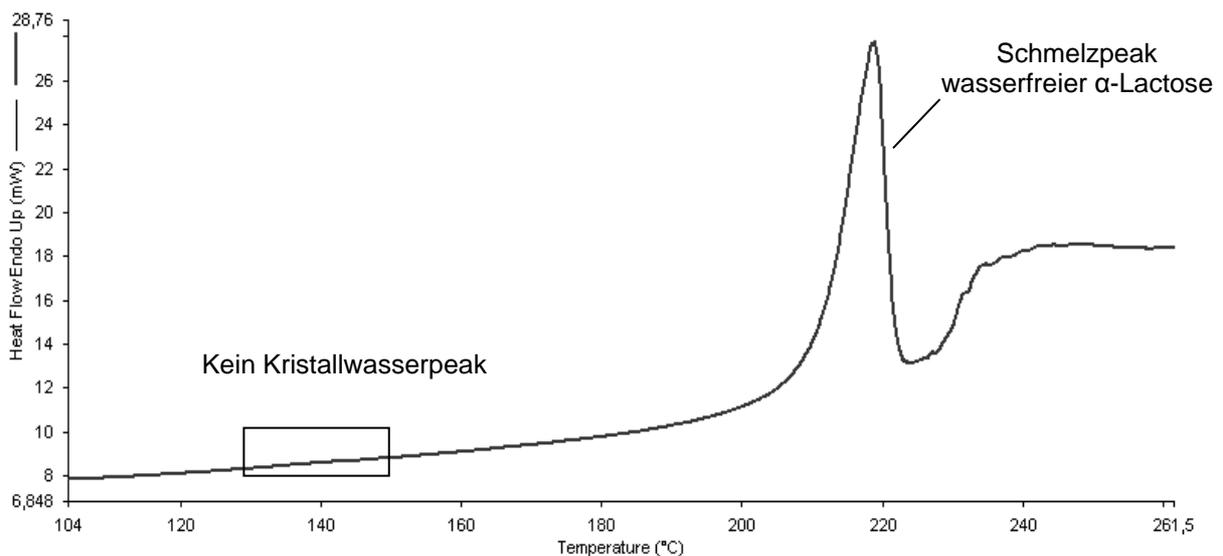


Abb. 4.1-44: DSC-Thermogramm von stabiler wasserfreier  $\alpha$ -Lactose

Es lässt sich kein Kristallwasserpeak erkennen. Außerdem war es bei der thermischen Behandlung nicht zur Bildung von  $\beta$ -Lactose gekommen, da die Schmelzenthalpie im Vergleich zur Ausgangsprobe unverändert blieb (Tabelle 4.1-15).

vor thermischer Behandlung		nach thermischer Behandlung	
Enthalpie [J/g]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]	Enthalpie [J/g]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]
144,009	100,81	144,156	100,91

Tab. 4.1-15:  $\alpha$ -Lactoseanteil vor und nach Dehydratation

Der geringe Massenverlust im TGA-Thermogramm (Abbildung 4.1-45) zeigt, dass die Dehydratation erfolgreich war. Bei der Substanz handelt es sich um stabile wasserfreie  $\alpha$ -Lactose.

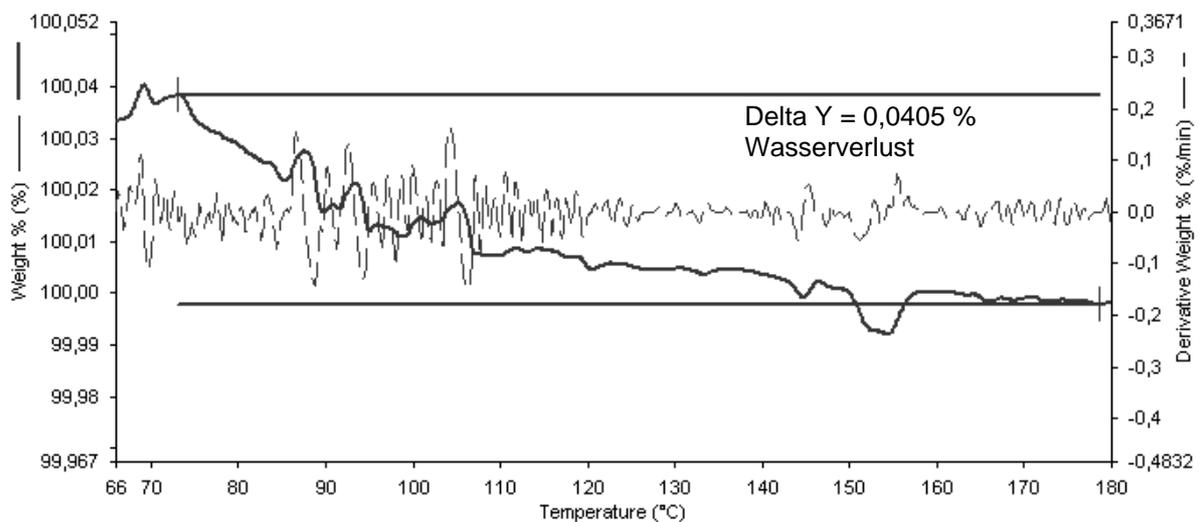


Abb. 4.1-45: TGA-Thermogramm von stabiler wasserfreier  $\alpha$ -Lactose mit erster Ableitung

In Abbildung 4.1-46 ist die Sorptionsisotherme der stabilen wasserfreien  $\alpha$ -Lactose dargestellt.

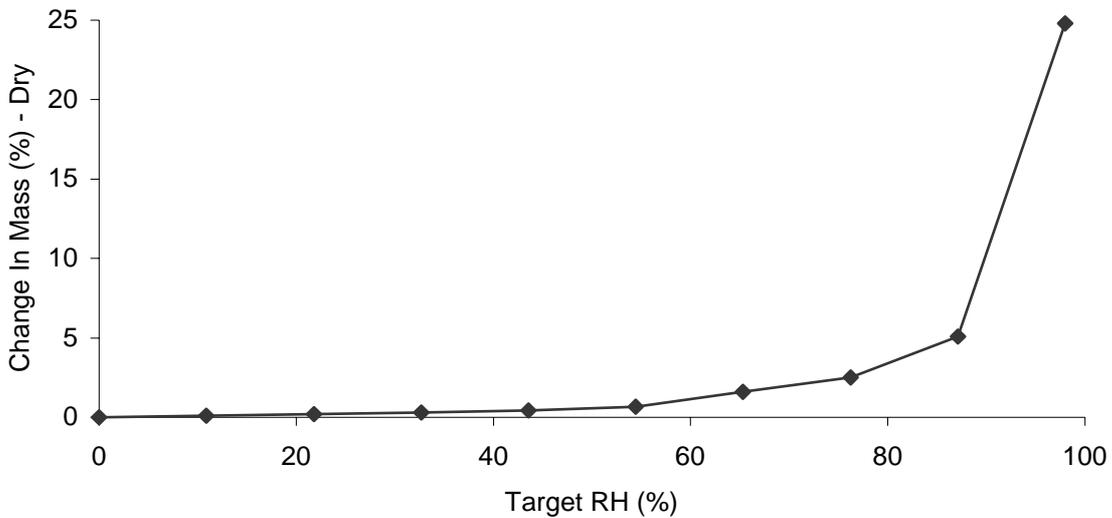


Abb. 4.1-46: Sorptionsisotherme von stabiler wasserfreier  $\alpha$ -Lactose

Es lässt sich bei relativen Luftfeuchten über 50 % eine deutliche Massenzunahme, verursacht durch die Hydratation der wasserfreien Lactose, beobachten. Durch die Aufnahme von Wasser in das Kristallgitter der Lactose kommt es bei der Hydratisierung zu einer Massenzunahme von 5 %. Eine solche Massenzunahme wird erst ab einer relativen Feuchte von 87 % beobachtet. Somit kommt es erst ab relativen Feuchten nahe 90 % zur vollständigen Hydratation der wasserfreien Lactose. Die starke Massenzunahme nahe 100 % r.F. lässt sich durch Lösungsvorgänge erklären.

Nachfolgend sind für die untersuchten Luftfeuchten die Gesamtmenge an  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, die Menge  $\alpha$ -Lactosemonohydrat aus wasserfreier  $\alpha$ -Lactose und aus  $\beta$ -Lactose dargestellt.

## Ergebnisse und Diskussion

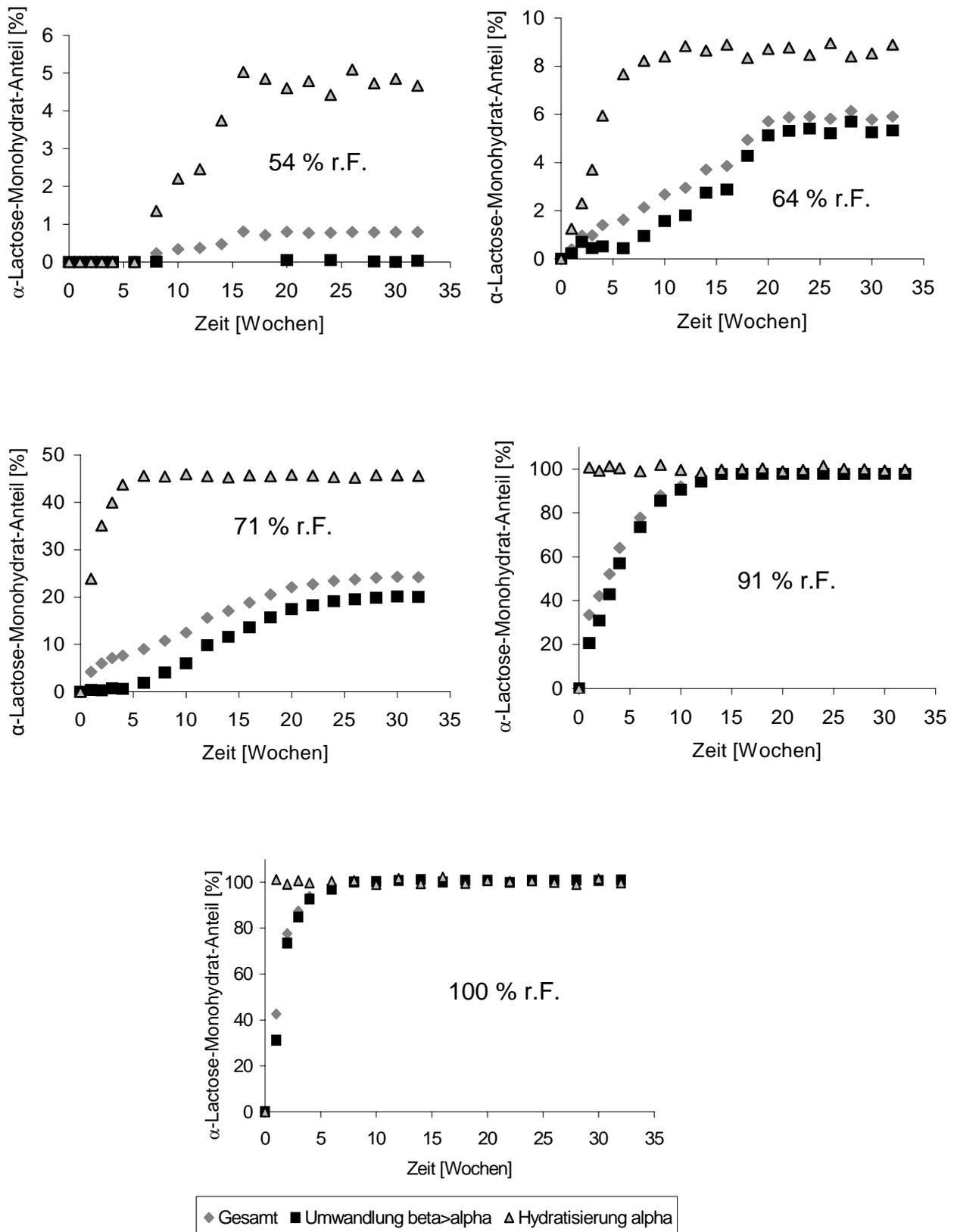


Abb. 4.1-47: Darstellung des Gesamtanteils an  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, der durch die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und die Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose gebildet wird, der prozentualen Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat (bezogen auf 83,7 %  $\beta$ -Lactose in DCL 21) und des prozentualen Anteils an wasserfreier  $\alpha$ -Lactose, die hydratisiert wird (bezogen auf 16,3 % wasserfreier  $\alpha$ -Lactose in DCL 21) in Abhängigkeit von Zeit und relativer Feuchte

Die Daten zu dieser Abbildung sind in Tabelle 4.1-16.1 bis 4.1-16.5 im Anhang dargestellt.

Nach Abzug des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils, der durch die Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose gebildet wurde, fällt auf, dass es erst ab 64 % r.F. zu einer Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat kommt. Bei 64 % und 71 % r.F. zeigt der aus  $\beta$ -Lactose entstandene  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil einen sigmoiden Verlauf nach einer lag-time von einigen Wochen. Bei 91 und 100 % r.F. lässt sich keine lag-time beobachten. Es kommt direkt zu einem Anstieg des aus  $\beta$ -Lactose gebildeten  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils. Mit zunehmender relativer Feuchte wird die lag-time immer kürzer, bis dass sie schließlich nicht mehr messbar ist. In dieser lag-time finden Keimbildung und Keimauslese statt. Eine lag-time lässt sich typischerweise bei langsam ablaufenden Kristallisationsprozessen beobachten (Kleber, W. et al., 1998). Bei hohen Luftfeuchten läuft die Umkristallisation so schnell ab, dass diese lag-time nicht messbar ist.

Die Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose findet schon ab 54 % r.F. statt. Bei allen Luftfeuchten läuft die Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose schneller ab als die Umwandlung der  $\beta$ -Lactose. Außerdem wird mehr wasserfreie  $\alpha$ -Lactose hydratisiert als  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt wird so dass schon bei 91 % r.F. die gesamte Menge wasserfreie  $\alpha$ -Lactose hydratisiert wird. Die Hydratisierung wasserfreier  $\alpha$ -Lactose läuft somit kinetisch begünstigt und vollständiger ab. Dieses Phänomen lässt sich anhand der Gitterparameter erklären (Tabelle 4.1-17):

Gitterparameter	stabile wasserfreie $\alpha$ -Lactose	$\alpha$ -Lactosemonohydrat	$\beta$ -Lactose
a (Å)	7,6522	7,9820	10,8390
b (Å)	19,8637	21,5620	13,3490
c (Å)	4,9877	4,8240	4,9540
$\alpha$ (°)	92,028	90	90
$\beta$ (°)	106,261	109,570	91,310
$\gamma$ (°)	97,153	90	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	720,18	782,30	716,70

Tab. 4.1-17: Gitterparameter von stabiler wasserfreier  $\alpha$ -Lactose,  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose, entnommen aus Lefebvre, J., 2005 (a, b, c = Kantenlängen des Raumgitters;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  = Winkel des Raumgitters)

Die Gitterparameter der stabilen wasserfreien  $\alpha$ -Lactose sind denen des  $\alpha$ -Lactosemonohydrats wesentlich ähnlicher als die der  $\beta$ -Lactose, so dass bei der Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose ein geringerer Gitterumbau stattfinden muss als bei der Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat. Bei der Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose wird „nur“ Kristallwasser in das Gitter aufgenommen, während bei der  $\beta$ -Lactose zusätzlich eine Änderung am anomeren Zentrum stattfinden muss. Aufgrund der ähnlicheren Kristallstrukturen der  $\alpha$ -Lactoseformen läuft die Hydratisierung wasserfreier  $\alpha$ -Lactose gegenüber der Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat bevorzugt ab.

Nachfolgend wird die Kinetik der Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte untersucht. Dazu wurden für die relativen Luftfeuchten ab 64 % die Ratenkonstanten der Umkristallisation bestimmt. In Anlehnung an 4.1.4.1.5 wurden mit Hilfe von Origin<sup>®</sup> 7G die Kurven für die Umkristallisation  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat an die logistische Funktion (Gleichung 29) angepasst. Aus der Steigung der linearisierten Fit-Funktionen wurden dann die Ratenkonstanten berechnet. Die gefitteten Kurven sind in Abbildung 4.1-48.1 und 4.1-48.2 dargestellt.

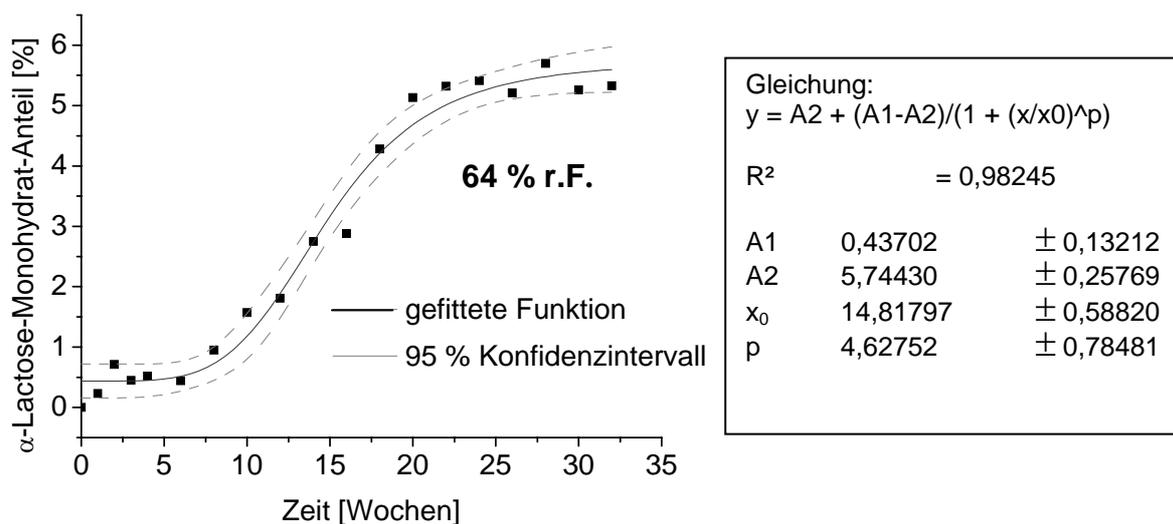


Abb. 4.1-48.1: Ergebnisse des Kurvenfittings mit der logistischen Funktion bei wasserfreier Lactose

## Experimenteller Teil

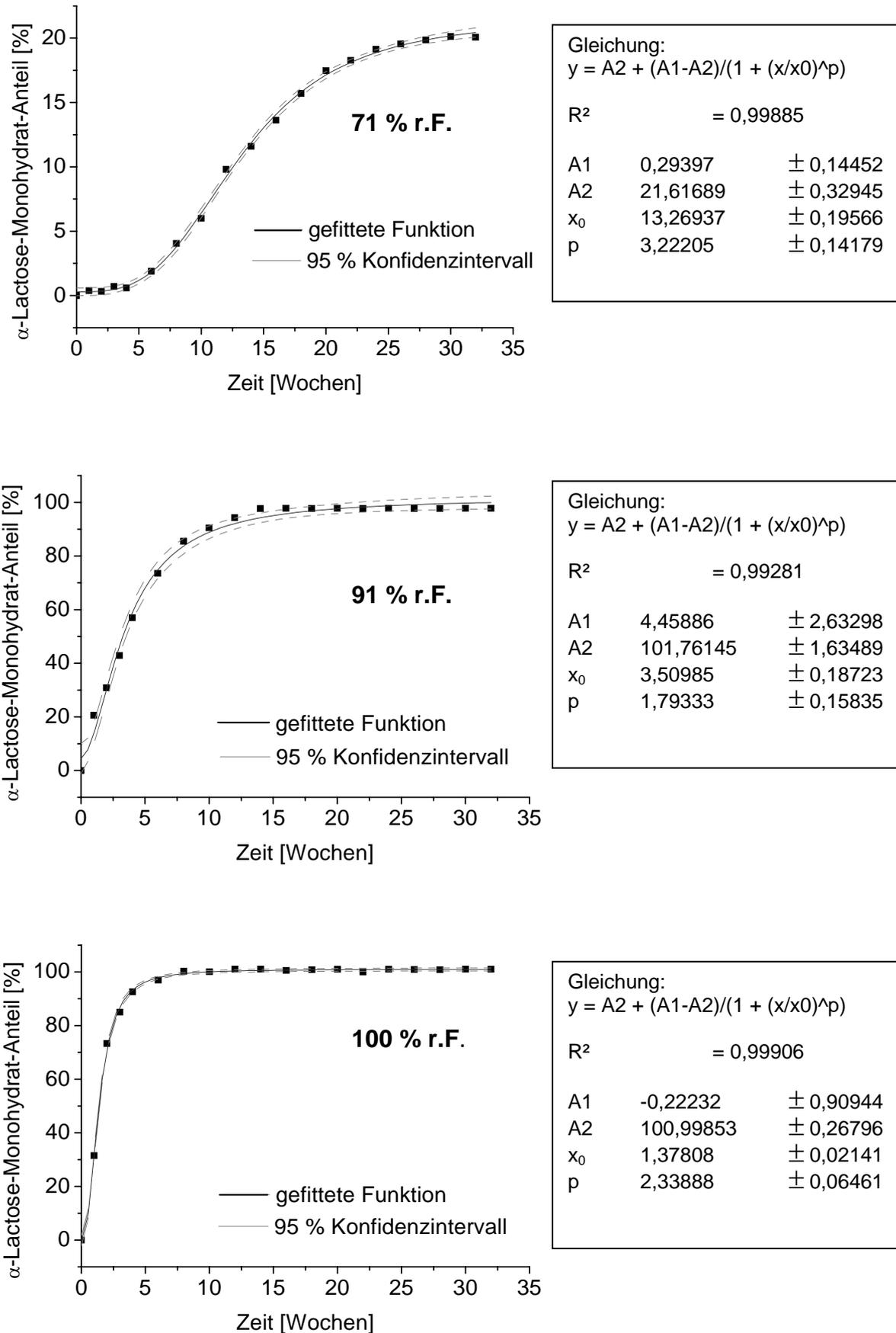


Abb. 4.1-48.2: Ergebnisse des Kurvenfittings mit der logistischen Funktion bei wasserfreier Lactose

## Ergebnisse und Diskussion

Die hohen Korrelationskoeffizienten sowie die Tatsache, dass die Messwerte innerhalb des Konfidenzintervalls liegen, zeigt, dass sich die Kurvenverläufe sehr gut mit der logistischen Funktion beschreiben lassen.

Die Linearisierung der logistischen Funktion erfolgte mit Hilfe der logit-Transformation (Gleichung 30). Die linearisierten Funktionen sind nachfolgend dargestellt.

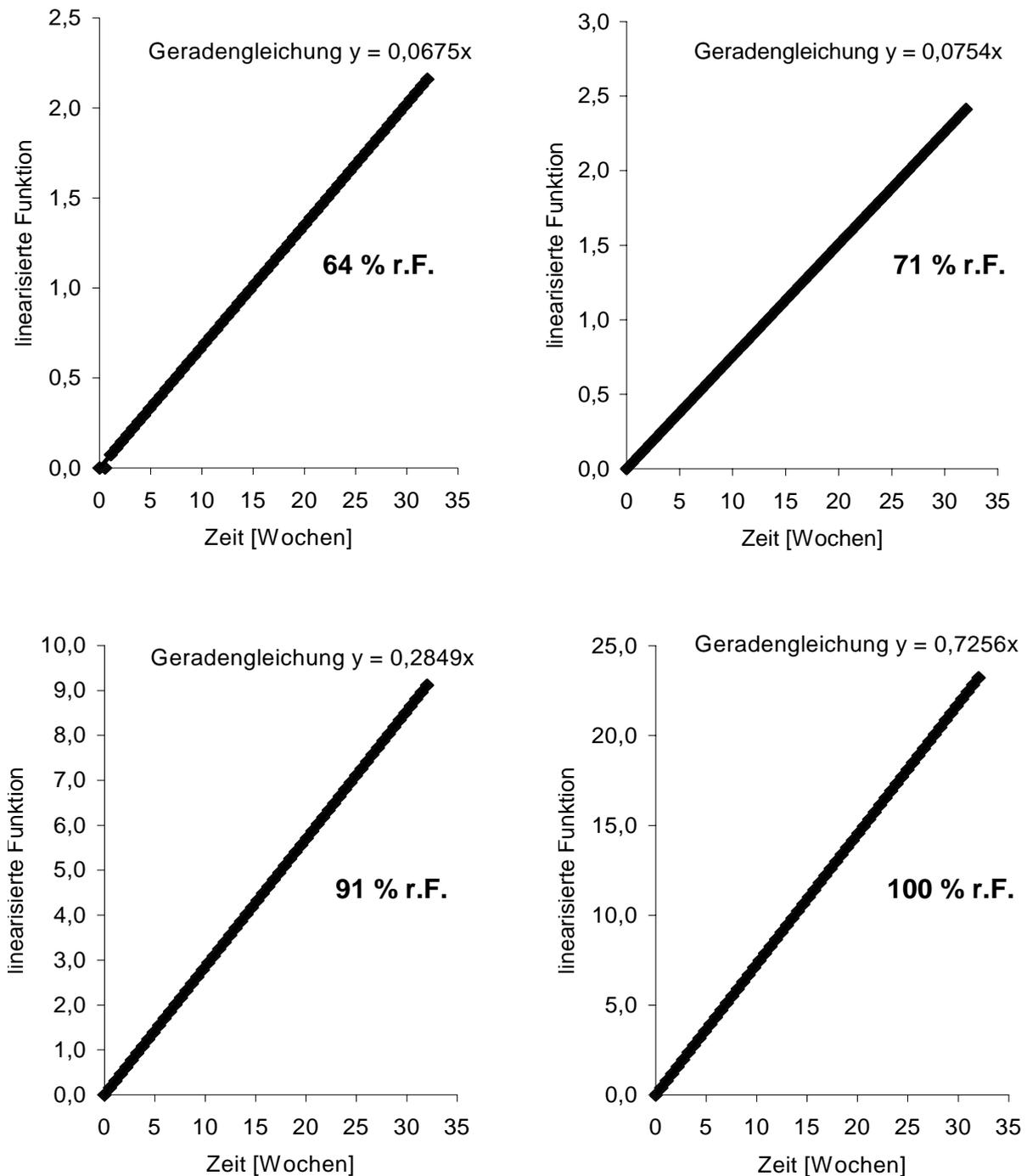


Abb. 4.1-49: Linearisierte Darstellung von Abb. 4.1-48.1 und 4.1-48.2

Die Ratenkonstanten ergeben sich aus der Steigung der linearisierten Funktionen. Es ergeben sich in Abhängigkeit der relativen Feuchte folgende Ratenkonstanten für die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei wasserfreier Lactose:

relative Feuchte [%]	Ratenkonstante [Wochen <sup>-1</sup> ]
64	0,0675
71	0,0754
91	0,2849
100	0,7256

Tab. 4.1-17: Ratenkonstanten für die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in Abhängigkeit der relativen Feuchte

Man erkennt, dass die relative Luftfeuchte einen deutlichen Einfluss auf die Ratenkonstanten hat. Mit steigender Luftfeuchte läuft die Phasenumwandlung schneller ab. Trägt man die Ratenkonstanten gegen die relative Feuchte auf, so lässt sich ein exponentieller Zusammenhang feststellen (Abbildung 4.1-50).

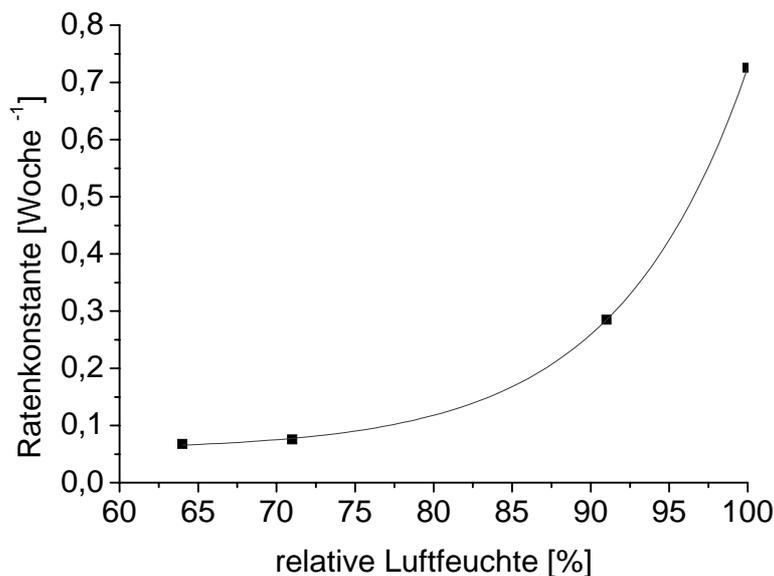


Abb. 4.1-50: Abhängigkeit der Ratenkonstante von der relativen Luftfeuchte

Bei der Phasenumwandlung bei Granulac ließ sich dagegen ein linearer Zusammenhang feststellen (Abbildung 4.1-28). Somit hat die relative Luftfeuchte bei DCL 21 einen größeren Einfluss auf die Geschwindigkeit der Phasenumwandlung. Außerdem liegen die Ratenkonstanten bei Granulac im Bereich von Tagen und nicht von Wochen. Bei Granulac läuft die Umkristallisation erheblich schneller ab als bei

DCL 21. Diese Unterschiede in der Kinetik zwischen dem kristallwasserhaltigen Granulac und dem wasserfreien DCL 21 lassen sich auf das Fehlen von Kristallisationskeimen für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei DCL 21 zurückführen. Im Gegensatz zu Granulac enthält DCL 21 kein  $\alpha$ -Lactosemonohydrat sondern nur die wasserfreien Formen. Der Mangel an Kristallisationskeimen verlangsamt die Kinetik der Umwandlung. Dies lässt sich auch an dem exponentiellen Zusammenhang zwischen den Ratenkonstanten und der relativen Luftfeuchte erkennen. Bei 64 % und 71 % r.F., bei denen die Keimbildung so langsam erfolgt, dass eine lag-time bei der Umkristallisation messbar ist, sind die Ratenkonstanten sehr gering. Dagegen sind die Ratenkonstanten bei 91 % und 100 % r.F., bei denen die Keimbildung so schnell abläuft, als dass keine lag-time messbar ist, deutlich erhöht.

Vergleicht man den Zusammenhang zwischen Ratenkonstanten und relativer Luftfeuchte mit dem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil im Gleichgewicht, so lässt sich ein unterschiedlicher Verlauf beobachten. Die Ratenkonstanten zeigen einen exponentiellen Zusammenhang, während der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil in sigmoider Form ansteigt (Abbildung 4.1-51).

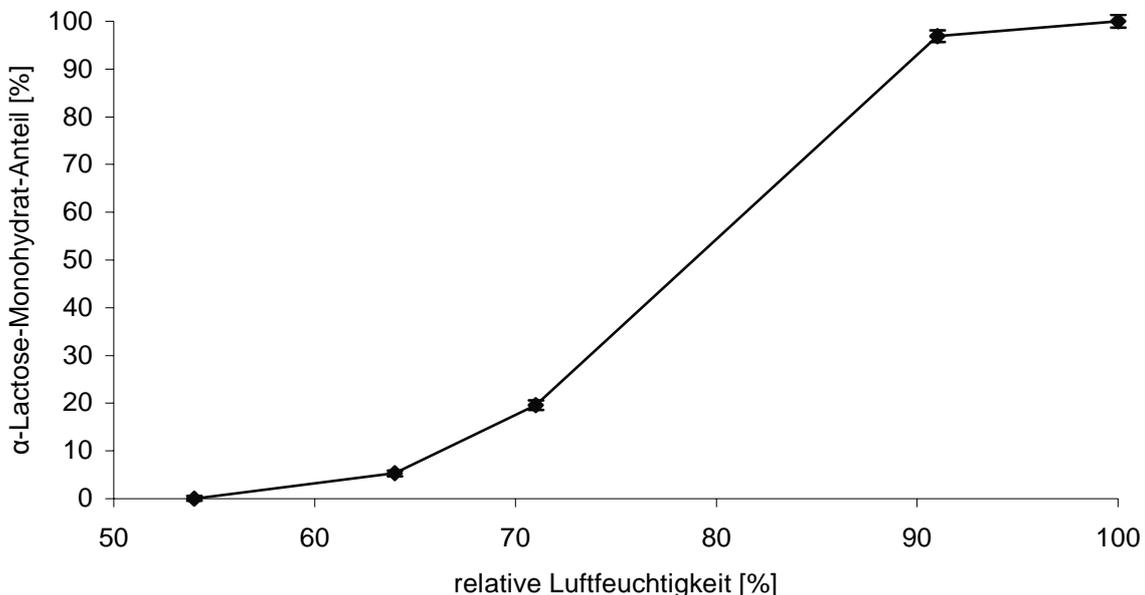


Abb. 4.1-51: Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte bei DCL 21

Dieser unterschiedliche Zusammenhang weist darauf hin, dass die Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nicht an allen Positionen des DCL 21 Kristalls in

gleichem Maße abläuft, sondern dass die Umwandlung an morphologische oder topographische Gegebenheiten des Kristalls gebunden ist (vgl. 4.1.4.1.5).

Neben der Kinetik unterscheidet sich auch das Ausmaß der Umwandlung von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei DCL 21 deutlich von dem bei Granulac (Abbildung 4.1-52).

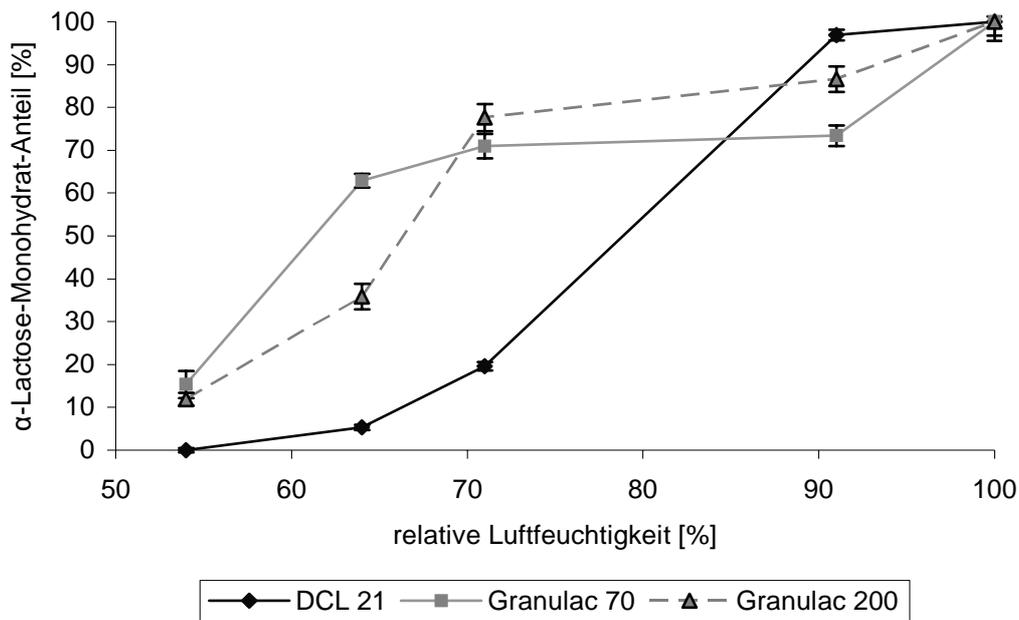


Abb. 4.1-52: Vergleich der umgewandelten Mengen von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei DCL 21 und den verwendeten Granulacqualitäten

Bei DCL 21 lässt sich im Gegensatz zu den Granulacqualitäten kein zweistufiger Mechanismus beobachten. Man erkennt, dass bis zu einer relativen Luftfeuchte von 71 % mehr  $\beta$ -Lactose bei den Granulacqualitäten umgewandelt wird. Bei 91 % r.F. wird dagegen bei DCL 21 mehr  $\beta$ -Lactose in das  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt, bei 100 % r.F. ist in allen Fällen eine vollständige Umwandlung zu beobachten. Dieser Unterschied deutet darauf hin, dass die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei DCL 21 nach einem anderen Mechanismus als bei Granulac abläuft. Nachfolgend wird der Mechanismus der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei wasserfreier Lactose am Beispiel von DCL 21 untersucht.

### 4.1.4.2.1.3 Zusammenfassung

In Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte kommt es bei DCL 21 sowohl zur Hydratisierung der enthaltenen stabilen wasserfreien  $\alpha$ -Lactose als auch zur Phasenumwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

Die Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat aus stabiler wasserfreier  $\alpha$ -Lactose findet im Gegensatz zur  $\beta$ -Lactose schon bei geringeren Luftfeuchten statt und läuft schneller und vollständiger ab. Dies liegt daran, dass die Kristallstruktur der stabilen wasserfreien  $\alpha$ -Lactose der Kristallstruktur von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ähnlicher ist als dies bei der  $\beta$ -Lactose der Fall ist. Bei der Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose wird „nur“ Kristallwasser in das Kristallgitter eingebaut, während es bei der Phasenumwandlung der  $\beta$ -Lactose zusätzlich zu einer Veränderung am anomeren Zentrum kommt.

Bei der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactose entsteht das Monohydrat als Hauptprodukt, als Nebenprodukt treten geringe Mengen wasserfreie  $\alpha$ -Lactose auf. Die relative Luftfeuchte bestimmt dabei Ausmaß und Geschwindigkeit der Umwandlung. Allerdings unterscheiden sich Ausmaß und Kinetik der Umkristallisation bei DCL 21 deutlich von den Ergebnissen bei Granulac. Im Gegensatz zu Granulac fand die Phasenumwandlung nicht ab 54 % r.F. sondern erst ab 64 % r.F. statt. Außerdem lässt sich bei DCL 21 keine zweistufige Umwandlung in Abhängigkeit der Luftfeuchte sondern ein sigmoider Zusammenhang zwischen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil und Luftfeuchte beobachten. Dies weist darauf hin, dass die Phasenumwandlung nach einem anderen Mechanismus erfolgt.

Die Kinetik der Phasenumwandlung ist bei DCL 21 im Vergleich zu Granulac deutlich verlangsamt. So dauert die Umkristallisation bei DCL 21 mehrere Wochen anstelle einiger Tage, wie es bei Granulac der Fall ist. Bei 64 % r.F. und 71 % r.F. läuft die Phasenumwandlung so langsam ab, dass sich eine lag-time beobachten lässt, in der Keimbildung und Keimselektion stattfinden. Diese im Vergleich zu Granulac 70 verlangsamte Kinetik bei der wasserfreien Lactose DCL 21 lässt sich mit dem Fehlen von Kristallisationskeimen für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und dem daher veränderten Kristallisationsmechanismus erklären.

Korreliert man die Ratenkonstanten als auch den  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil im Gleichgewicht mit der relativen Luftfeuchte, so erhält man unterschiedliche Kurvenverläufe, die darauf hinweisen, dass die Umkristallisation bei DCL 21 an topographische Gegebenheiten gebunden ist.

#### 4.1.4.2.2 Untersuchung der morphologischen Veränderungen während der Umkristallisation von DCL 21 in $\alpha$ -Lactosemonohydrat

##### 4.1.4.2.2.1 Versuchsdurchführung

In dieser Versuchsreihe wurden die morphologischen Veränderungen während der Umkristallisation von DCL 21 in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat untersucht. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen von DCL 21 wurden mit dem Rasterelektronenmikroskop Hitachi S 2460 N (Tokio, Japan) gemacht. Da es bei der wasserfreien Lactose erst ab einer relativen Luftfeuchte von 71 % zu einer deutlichen Phasenumwandlung mit Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat kommt, wurden die Proben bei 71, 91 und 100 % r.F. eingelagert und mit der frischen Probe verglichen. Die Untersuchung auf mischkristalline Formen erfolgte durch die Aufnahme von Weitwinkelröntgendiffraktogramme im Bereich von 7 bis 70° 2Theta.

##### 4.1.4.2.2.2 Ergebnisse

Die Kristalle der frischen, noch nicht gelagerten Pharmatose DCL 21 zeigen die für  $\beta$ -Lactose typische unregelmäßige, kantenreiche Form mit zerklüfteter, rauer Oberfläche, auf der sich kleinere Partikel als Auflagerungen befinden (Abbildung 4.1-52).

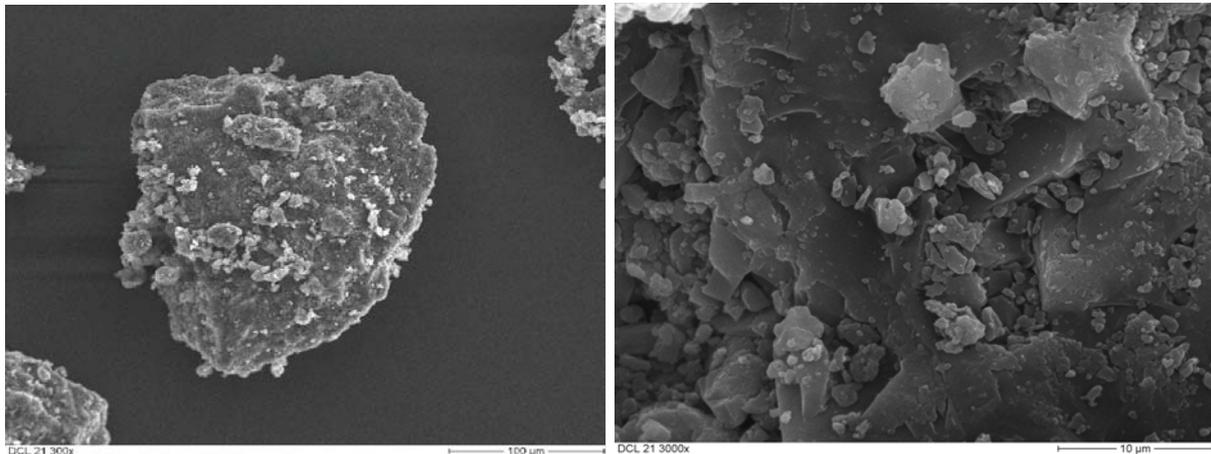


Abb. 4.1-52: Pharmatose DCL 21, frisch, links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung

In Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte zeigen die rasterelektronenmikroskopischen Bilder deutliche Unterschiede bezüglich ihres Kristallwachstums entsprechend des mittels Röntgendiffraktometrie und DSC gemessenen Gehaltes an  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

Nach sechswöchiger Lagerung von DCL 21 bei 71 % r.F. beobachtet man eine deutlich stärker zerfurchte Oberfläche des Kristalls mit gleichzeitiger Bildung kleiner Kristalle, die auf der Oberfläche des vorgegebenen DCL 21 Kristalls, dem Substrat, wachsen (Abbildung 4.1-53).

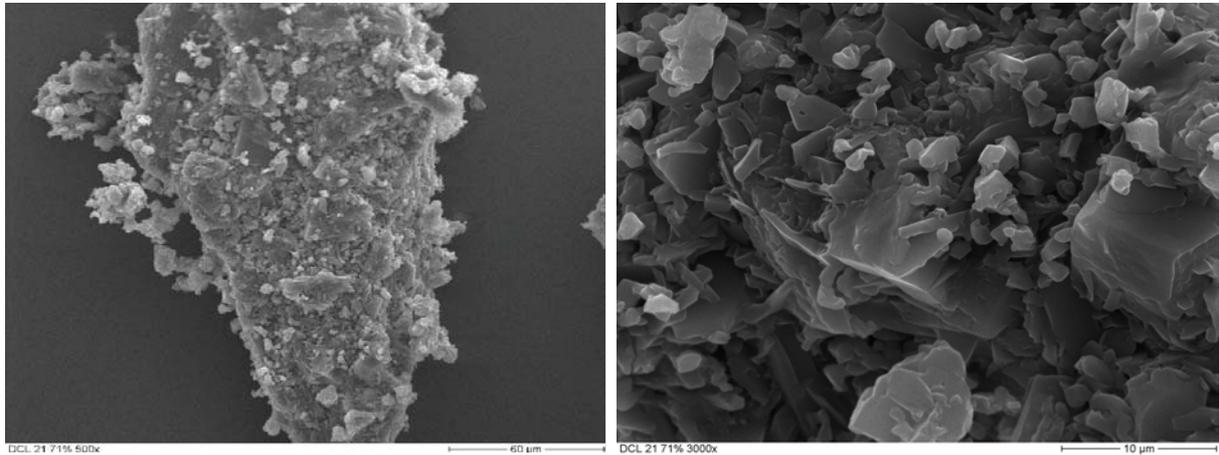


Abb. 4.1-53: Pharmatose DCL 21, 6 Wochen bei 71 %r.F. gelagert, links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung

Mit zunehmender Lagerungszeit nehmen Anzahl und Größe der auf der Oberfläche gebildeten Kristalle zu. Dabei kommt es zu einer immer weiteren Zerfurchung des Substrats (Abbildung 4.1-54).

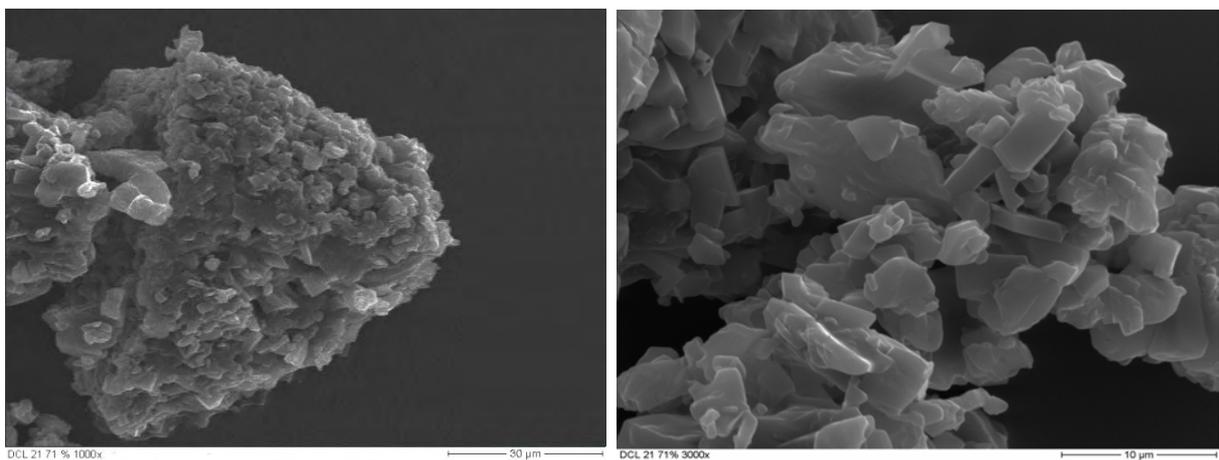


Abb. 4.1-54: Pharmatose DCL 21, 27 Wochen bei 71 % r.F. gelagert, links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung

Bei den auf dem Substrat gebildeten Kristallen handelt es sich um  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle, wie die vorangegangenen Untersuchungen zeigten (siehe 4.1.4.2.1).

Die  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle bilden sich bevorzugt an den Kanten des Substrats, die eine erhöhte Oberflächenenergie aufweisen, und somit die Phasenumwandlung der thermodynamisch instabilen  $\beta$ -Lactose in das stabile  $\alpha$ -Lactosemonohydrat erleichtern. Daher handelt es sich um eine heterogene Keimbildung, die nicht nur aus einer thermodynamischen Notwendigkeit heraus erfolgt, sondern auch aufgrund von Oberflächeneffekten geschieht.

Nach erfolgter Keimbildung und Keimauslese wachsen die  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle auf der Oberfläche des Substrats. Somit handelt es sich um ein epitaktisches Kristallwachstum, dessen Initialvorgang die heterogene Keimbildung ist. Die  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle lösen sich nicht von dem Substrat ab, sondern bilden Aggregate. Dabei lässt sich die für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat typische monokline Tomahawkform nur vereinzelt erkennen, da sich die Kristalle gegenseitig durchdringen. Bei dem gegenseitigen Durchdringen der Kristalle lässt sich keine Gesetzmäßigkeit beobachten. Außerdem ist bei diesen kleinen Kristallen die Wachstumsorientierung noch nicht sonderlich ausgeprägt.

Die morphologischen Veränderungen beruhen auf einer strukturellen Phasenumwandlung, bei der Wassermoleküle die Kristallstruktur der gut wasserlöslichen wasserfreien Lactose des DCL 21 an vielen Stellen zerstören, wobei es anschließend zu einer alsbaldigen Rekonstruktion des Kristalls aber als thermodynamisch stabileres und schlechter wasserlösliches  $\alpha$ -Lactosemonohydrat kommt, das auf der auf diese Weise zerfurchten Substratoberfläche abgeschieden wird. Eine solche Umwandlung lässt sich bei 71 % r.F. allerdings nur in Bereichen erhöhter Oberflächenenergie beobachten.

Nach sechswöchiger Lagerung von DCL 21 bei 91 % r.F. weist die Oberfläche des Substrats deutlich mehr  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle auf als bei 71 % r.F. Nahezu die gesamte Oberfläche ist mit Monohydrat-Kristallen besetzt (Abbildung 4.1-55, erste Reihe).

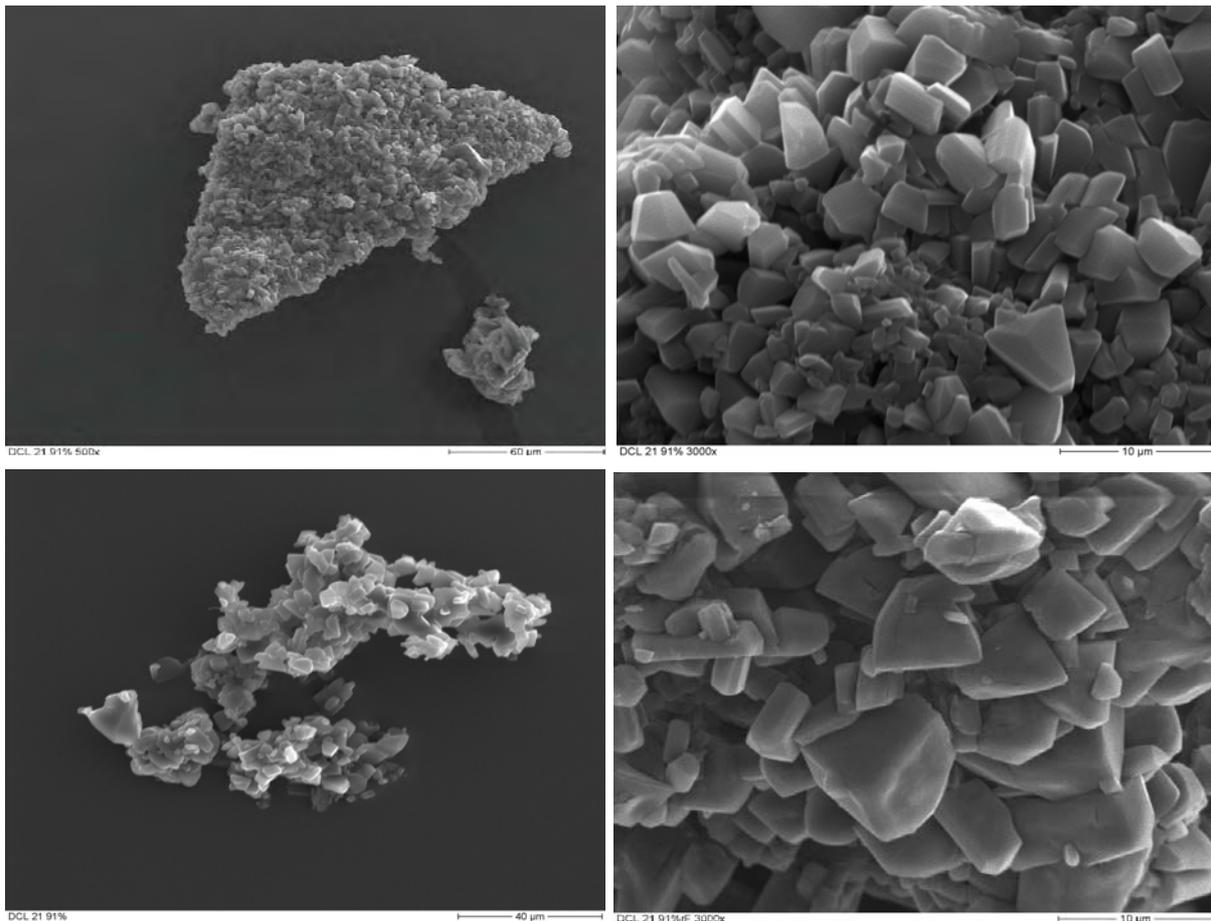


Abb. 4.1-55: Pharmatose DCL 21, bei 91 % r.F. gelagert; 1. Reihe: 6 Wochen; 2. Reihe: 14 Wochen; links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung

Die Kristalle weisen im Gegensatz zur Probe, die bei 71 % r.F. gelagert wurde, eine gut erkennbare Tomahawkform mit glatter Oberfläche auf, die für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat charakteristisch ist. Dies lässt sich mit der einsetzenden Koaleszenz kleinerer Kristalle erklären, die für das epitaktische Wachstum typisch ist. Die kleinen sich stark durchdringenden Kristalle wachsen zu größeren Kristallen zusammen, die nun eine Wachstumsorientierung aufweisen und somit die für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat typische Tomahawkform bilden. Bei 91 % r.F. lässt sich im Vergleich zur Probe, die bei 71 % r.F. gelagert wurde, ein vollständigeres Kristallwachstum beobachten.

Vergleicht man das Kristallwachstum bei 91 % r.F. mit dem bei 71 % r.F., so fällt auf, dass die Bildung von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristallen bei 91 % r.F. nicht mehr nur auf Bereiche erhöhter Oberflächenenergie begrenzt bleibt, sondern der gesamte DCL 21 Kristall mit Monohydratkristallen überzogen ist. Die bei 91 % r.F. sorbierte Feuchte reicht aus, auch Areale niedriger Oberflächenenergie anzulösen und in das Monohydrat zu überführen. Dieses Phänomen ist zusammen mit dem verstärkten

Wachstum der Monohydratkristalle bei 91 % r.F. der Grund dafür, warum der Anteil an  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei 91 % r.F. wesentlich höher ist als bei 71 % r.F.

Mit zunehmender Lagerungszeit kommt es zu einer immer stärkeren Zerkümmung des Substrats mit Umwandlung in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, bis dass die ursprüngliche Struktur kaum noch zu erkennen ist und der ursprüngliche DCL 21 Kristall fast nur noch aus  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristallen besteht (Abbildung 4.1-55, zweite Reihe). Gleichzeitig kommt es zum Wachstum bereits vorhandener Monohydratkristalle. Die Phasenumwandlung beschränkt sich nicht mehr nur auf die Oberfläche, sondern auch innere Schichten des DCL 21 Kristalls werden in das Monohydrat überführt.

Die gebildeten Kristalle zeigen nach 14-wöchiger Lagerung bei 91 % r.F. eine deutliche Begrenzung ihrer Strukturen. Dennoch sind sie an einigen Stellen mit benachbarten Kristallen verwachsen. Trotz der nahezu vollständigen Umwandlung von DCL 21 in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat (98 %) bilden sich keine eigenständigen Kristalle, die sich aus dem Kristallverband ablösen. Die entstandenen Kristalle lassen sich zwar als einzelne Kristalle gut erkennen, bleiben aber als Aggregate zusammen.

Nur bei der Probe von DCL 21, die bei 100 % r.F. gelagert wurde, lässt sich nach achtwöchiger Lagerungszeit die Bildung von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Einzelkristallen nachweisen (Abb. 4.1-56).

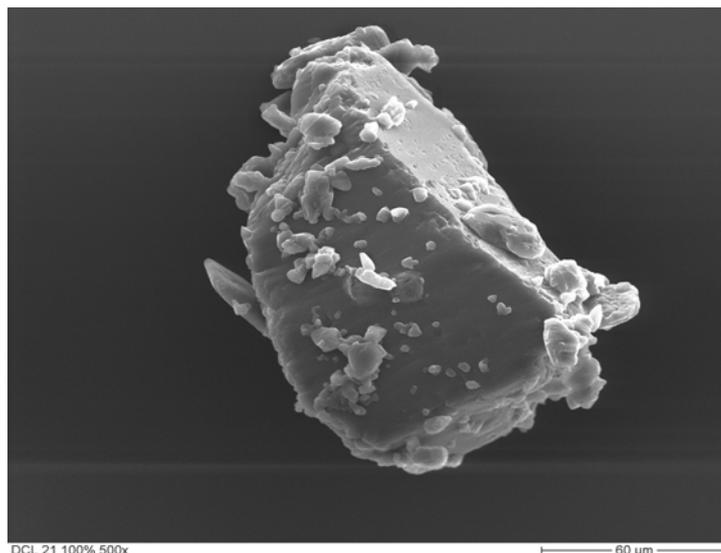


Abb. 4.1-56:  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristall nach achtwöchiger Lagerung von DCL 21 bei 100 % r.F.

Die DCL 21 Kristalle haben sich vollständig in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt. Die  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Aggregate sind zu einem neuen Kristall koalesziert.

Vergleicht man die Größe der entstandenen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle, so fällt auf, dass die Größe der Kristalle mit steigender Luftfeuchte zunimmt: Bei 71 % r.F. erreichen die Kristalle eine Größe von 3-5  $\mu\text{m}$ , bei 91 % r.F. 8-10  $\mu\text{m}$ , allerdings erreichen sie bei 100 % r.F. eine Größe von 100  $\mu\text{m}$ . Somit wird die Größe der sich bildenden Kristalle und damit das Ausmaß des Kristallwachstums von der relativen Luftfeuchte bestimmt: Je höher die relative Luftfeuchte umso größer werden die  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle, bis dass schließlich der gesamte DCL 21 Kristall in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt ist.

Der Einfluss der relativen Luftfeuchte auf Ausmaß und Kinetik zeigt sich auch in der Morphologie: Während sich bei 71 % r.F. nur wenige  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle nach 27 Wochen Lagerungszeit gebildet haben, besteht bei 91 % r.F. schon nach 14 Wochen der gesamte ehemalige DCL 21 Kristall nur noch aus Monohydratkristallen; bei 100 % r.F. lassen sich bereits nach 8 Wochen nur noch  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle beobachten. Somit bestätigen die Ergebnisse der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung die Beobachtungen bei der quantitativen Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils mittels DSC und Röntgendiffraktometrie.

Der Grund, warum sich bei der Umkristallisation aus  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat die für das Monohydrat charakteristische Tomahawkform bildet, wurde von Raghavan, S.L. et al. (2000) untersucht. Die Autoren haben herausgefunden, dass die Anwesenheit eines hohen  $\beta$ -Anteils in einer kristallisierenden Lactoselösung zum Auskristallisieren von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in der Tomahawkform führt. Sie beschreiben, dass sich  $\beta$ -Lactose als ein Kristallisationsinhibitor verhält und bei der Kristallisation des  $\alpha$ -Lactosemonohydrats in das Kristallgitter eingeschlossen wird. Die eingeschlossene  $\beta$ -Lactose führt dazu, dass das Kristallwachstum gerichtet ist und der Kristall die asymmetrische Tomahawkform ausbildet.

Bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung der Phasenumwandlung bei wasserfreier Lactose fällt, wie zuvor bei Granulac beobachtet, bei hohen Luftfeuchten über 90 % r.F. eine Porenbildung der Kristalle auf (Abbildung 4.1-57).

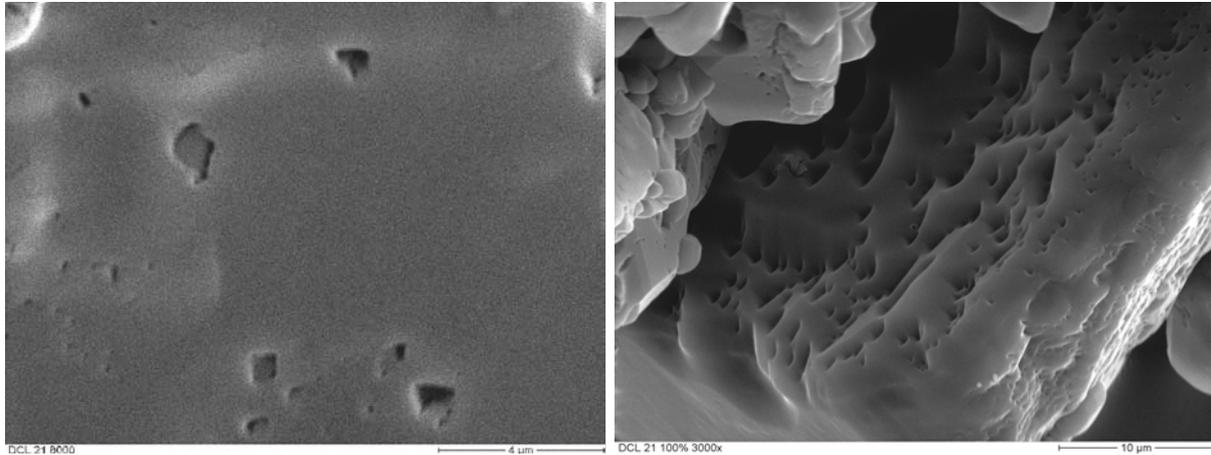


Abb. 4.1-57: Pharmatose DCL 21, Porenbildung nach Lagerung bei 91 % r.F. (links) und 100 % r.F. (rechts)

Während die Porenbildung bei 91 % r.F. nur vereinzelt erfolgt, entstehen bei 100 % r.F. zahlreiche Poren, die ins Innere des Kristalls eindringen. Die Entstehung mikroskopisch sichtbarer Poren lässt sich durch Anlösungsvorgänge in Sackporen erklären (vgl. 4.1.4.1.7).

Die Weitwinkelröntgendiffraktogramme sind in den Abbildungen 4.1-58.1 und 4.1-58.2 dargestellt. Da die Weitwinkelröntgendiffraktogramme für qualitative Untersuchungen verwendet wurden, wurden die Proben vor dem Vermessen nicht gemahlen, um mögliche Veränderungen der Proben durch den Mahlvorgang zu vermeiden. Die unterschiedlichen Partikelgrößen sind der Grund für die in den Abbildungen 4.1-58.1 und 4.1-58.2 beobachteten Intensitätsschwankungen, die die qualitative Aussagekraft der Spektren aber nicht beeinflusst. Die Weitwinkelröntgendiffraktogramme zeigen sowohl für die frische Probe als auch für die gelagerten Proben spitze Peaks und einen geringen Untergrund. Somit entstehen während der Umkristallisation keine amorphen Formen.

## Ergebnisse und Diskussion

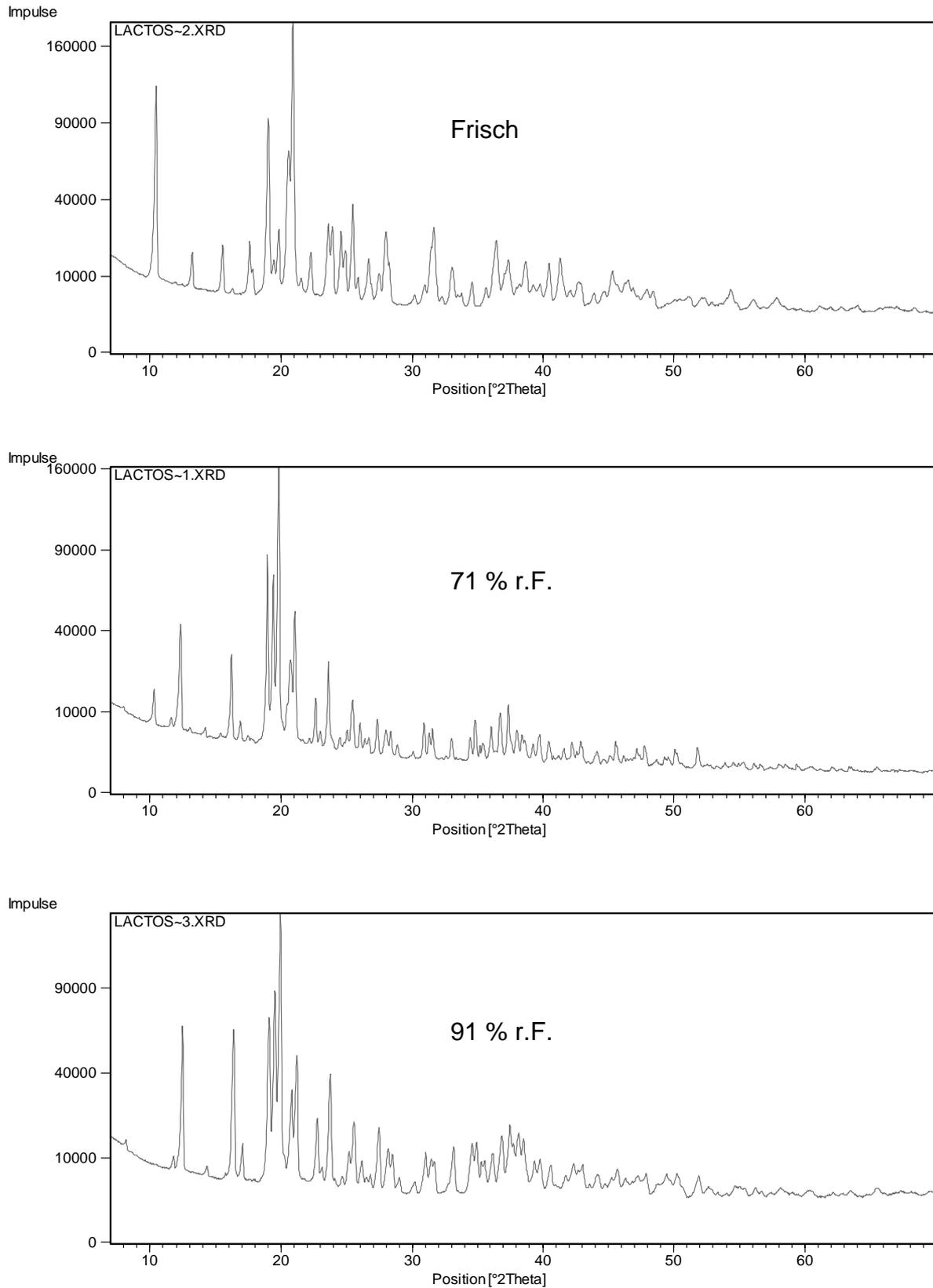


Abb. 4.1-85.1: Weitwinkelröntgendiffraktogramme frischer und gelagerter Proben von DCL 21

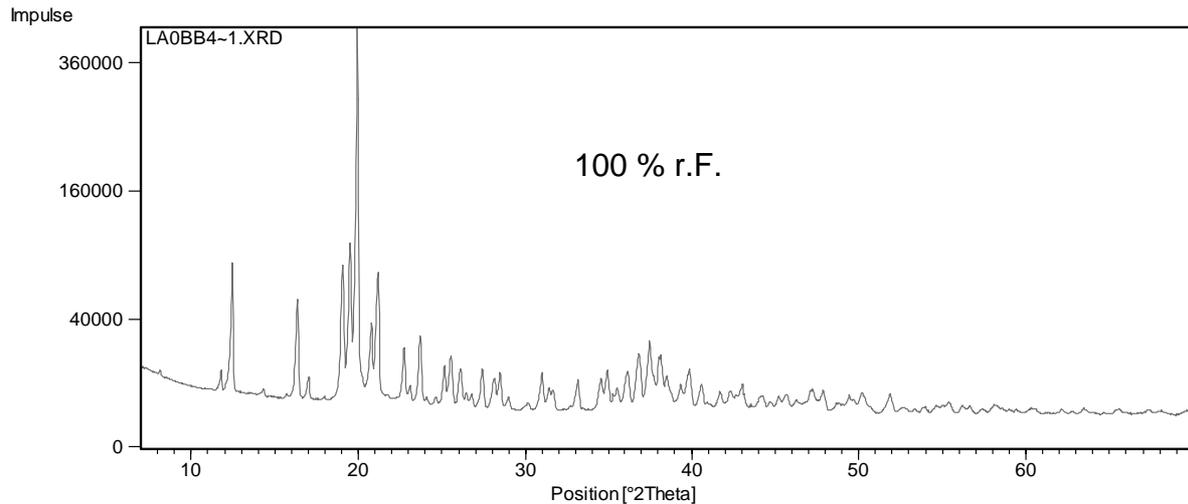


Abb. 4.1-85.2: Weitwinkelröntgendiffraktogramm bei 100 % r.F. gelagerter Probe von DCL 21

Die Weitwinkelröntgendiffraktogramme geben keinen Hinweis auf das Vorhandensein mischkristalliner Formen. Denn alle Peaks lassen sich entweder dem  $\alpha$ -Lactosemonohydrat oder der  $\beta$ -Lactose zuordnen. Außerdem lassen sich die charakteristischen Peaks des triklinen  $\alpha/\beta$ -Mischkristalls (Lefebvre, J., 2005) in den in dieser Arbeit aufgenommenen Spektren nicht wiederfinden.

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung und der Resultate bei der quantitativen Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils mittels DSC und Röntgendiffraktometrie ergibt sich für die Umkristallisation bei wasserfreier Lactose folgender Mechanismus (Abb. 4.1-59):

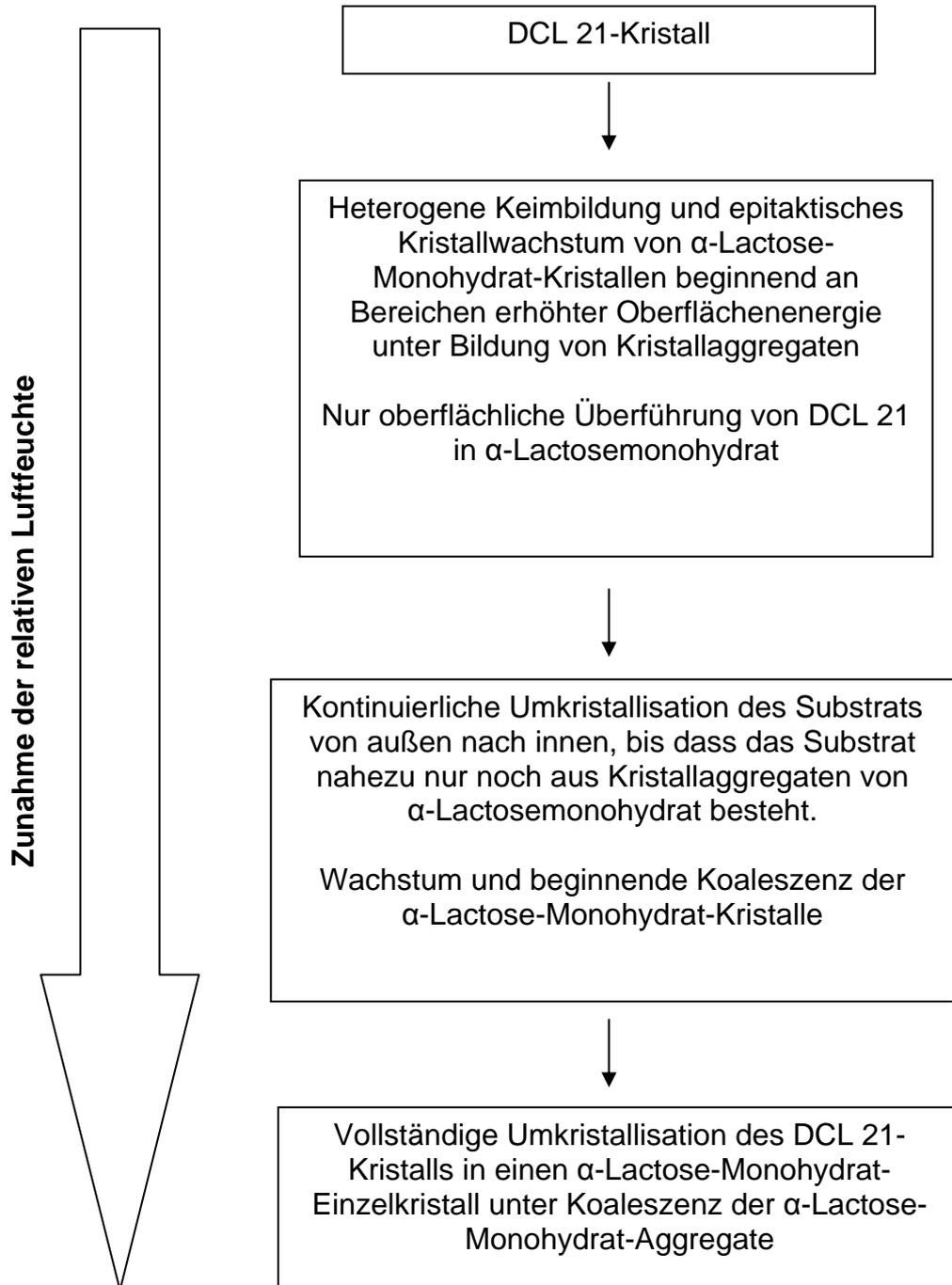


Abb. 4.1-59: Morphologische Veränderungen während der Umwandlung von DCL 21 in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat

Die Phasenumwandlung erfolgt mit zunehmender Luftfeuchte von energiereichen Kanten zu energiearmen Flächen und von der Außenseite des Substrats immer weiter ins Kristallinnere. Da die Kristallisation durch Anlösungsprozesse von außen nach innen immer weiter fortschreitet, handelt es sich um eine kontinuierliche Kristallisation, bei der die Bildung von Kristallisationskeimen und Wachstum

vorhandener Keime parallel ablaufen. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Umkristallisation werden dabei von der relativen Luftfeuchte bestimmt wird.

Das epitaktische Kristallwachstum mit seiner heterogenen Keimbildung erklärt den in Versuch 4.1.4.2.1 beobachteten unterschiedlichen Zusammenhang zwischen Ratenkonstanten und relativer Luftfeuchte auf der einen Seite und  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil im Gleichgewicht und relativer Luftfeuchte auf der anderen Seite. Diese unterschiedlichen Korrelationen deuteten darauf hin, dass die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat an bestimmten Kristallpositionen bevorzugt abläuft. Wie die Untersuchung der Morphologie zeigt, läuft die Kristallisation bevorzugt an energiereichen Flächen wie Ecken und Kanten ab, besonders bei geringeren relativen Feuchten, und bestätigt somit die in Versuch 4.1.4.2.1 geäußerte Vermutung, dass die Umkristallisation an topographische Gegebenheiten gebunden ist.

Die Morphologie bei der Umkristallisation von DCL 21 unterscheidet sich deutlich von der bei Granulac. Während bei Granulac mit steigender relativer Feuchte ein Glätten der Oberfläche zu beobachten ist, kommt es bei DCL 21 zu einer Oberflächenvergrößerung aufgrund des epitaktischen Wachstums von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat auf der Substratoberfläche.

Die unterschiedlichen Mechanismen der Phasenumwandlung bei wasserfreier und kristallwasserhaltiger Lactose sind der Grund, weshalb sich die  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteile deutlich unterscheiden: Bei der wasserfreien Lactose läuft die Bildung von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat im Vergleich zur kristallwasserhaltigen Lactose bei allen relativen Feuchten verlangsamt ab aufgrund des Mangels an Kristallisationskeimen. Dies macht sich besonders bei relativen Luftfeuchten bis 71 % r.F. bemerkbar, da bis 71 % r.F. die Bildung von Kristallisationskeimen nur auf Bereiche erhöhter Oberflächenenergie beschränkt ist, so dass weniger  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt werden kann als bei der kristallwasserhaltigen Lactose. Bei hohen relativen Luftfeuchten wird dagegen mehr  $\beta$ -Lactose bei DCL 21 als bei Granulac umgewandelt. Bei DCL 21 ist bei hohen relativen Feuchten die Keimbildung nicht mehr auf Areale erhöhter Oberflächenenergie beschränkt, sondern findet auf dem gesamten Kristall statt. Da DCL 21 im Gegensatz zu Granulac aus den gut wasserlöslichen wasserfreien Formen besteht, reicht die bereits bei 91 % r.F.

sorbierte Feuchte aus, den DCL 21 Kristall so weit anzulösen, dass auch  $\beta$ -Lactoseanteile im Kristallinneren in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt werden können. Granulac besteht dagegen zu einem Großteil aus dem schwerer löslichen  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, so dass die sorbierte Feuchte nur vereinzelt ausreicht, das schwerer lösliche  $\alpha$ -Lactosemonohydrat anzulösen und darunter liegende  $\beta$ -Lactoseanteile in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat zu überführen. Eine Umwandlung tiefer liegender  $\beta$ -Lactoseanteile ist bei Granulac erst mit einsetzender Porenbildung bei relativen Feuchten nahe 100 % r.F. möglich.

### **4.1.4.2.2.3 Zusammenfassung**

Die Untersuchung der Morphologie während der Umkristallisation von DCL 21 in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat zeigt eine heterogene Keimbildung der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle mit epitaktischem Wachstum. Die Keime bilden sich v.a. bei relativen Feuchten um 71 % bevorzugt auf Flächen erhöhter Oberflächenenergie wie Ecken und Kanten. Bei 71 % r.F. sind Keimbildung und Wachstum nur auf die Substratoberfläche beschränkt. Die für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat typische Tomahawkform lässt sich nur vereinzelt beobachten, da die entstandenen Kristalle nur eine geringe Wachstumsorientierung aufzeigen und sich gegenseitig durchdringen. Bei 91 % r.F. sind Keimbildung und -wachstum nicht mehr nur auf energiereiche Oberflächen begrenzt, sondern finden auf dem gesamten Substrat statt. Die Umkristallisation ist nicht mehr nur auf die Oberfläche beschränkt, sondern findet kontinuierlich von außen nach innen statt, bis dass das Substrat nahezu nur noch aus Kristallaggregaten aus  $\alpha$ -Lactosemonohydrat besteht. Durch Koaleszenz kleinerer Kristalle kommt es zum Kristallwachstum, wobei die größeren Kristalle die für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat typische Tomahawkform erkennen lassen. Bei 100 % r.F. kommt es durch Koaleszenz aller sich auf einem Substrat befindlichen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle zu einer vollständigen Überführung der DCL 21 Kristalle in  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Einzelkristalle. Wie zuvor bei Granulac beobachtet, kommt es bei relativen Feuchten ab 91 % r.F. zu einer beginnenden Porenbildung, die bei 100 % r.F. ihren Höhepunkt findet, so dass auf der gesamten Kristalloberfläche Poren sichtbar sind.

Die Weitwinkelröntgendiffraktogramme lassen keine mischkristallinen Formen erkennen. Außerdem sind die in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte gebildeten Kristallisationsprodukte kristallin.

Damit unterscheiden sich die Kristallisationsmechanismen bei Granulac und DCL 21 deutlich, was die unterschiedlichen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteile in Abhängigkeit der relativen Feuchte während der Lagerung verursacht.

### **4.1.5 Auswirkungen der Umwandlung von $\beta$ -Lactose in $\alpha$ -Lactosemonohydrat**

In diesem Kapitel der Arbeit werden die Auswirkungen der Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften sowie die Benetzbarkeit von Pulver und Tabletten untersucht. Als kristallwasserfreie Lactose wurde Pharmatose DCL 21 verwendet. Die Auswirkungen der Umkristallisation auf kristallwasserhaltige Lactose wurde an Granulac 70 untersucht, da frisches Granulac 70 im Vergleich zu Granulac 200 einen höheren  $\beta$ -Lactoseanteil aufweist, so dass die Auswirkungen der Umwandlung aufgrund des höheren  $\beta$ -Anteils in der unbehandelten Substanz besser erkennbar sind.

#### **4.1.5.1 Auswirkung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung auf die Pulvereigenschaften**

Gemäß Arzneibuch wurden Bulkdichten und pyknometrische Dichten der Proben untersucht. Dazu wurde DCL 21 bei relativen Feuchten von 16 %, 71 %, 91 %, 100 % über einen Zeitraum von 32 Wochen, Granulac 70 bei relativen Feuchten von 16 %, 31 %, 40 %, 54 %, 64 %, 71 %, 81 %, 91 %, 97 %, 100 % über einen Zeitraum von einer Woche bei einer Temperatur von  $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  gelagert. Aus den Daten der Bulkdichten wurden Hausner-Faktor und Verdichtungsindex nach Carr bestimmt. Carr-Index und Hausner-Faktor wurden zur Charakterisierung des Verdichtungs- und Fließverhaltens verwendet. Die pyknometrischen Dichten wurden mit dem Ultrapycnometer 1000 der Firma Quantachrome GmbH (Odelzhausen, Deutschland) bestimmt.

##### **4.1.5.1.1 Ergebnisse und Auswertung**

Die pyknometrischen Dichten sind in Abbildung 4.2-60 dargestellt. Die Messdaten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.1-18.

Bei DCL 21 sinkt die pyknometrische Dichte nach Lagerung bei 71 und 91 % r.F. immer weiter ab, bis dass sie bei 91 % r.F. ihr Minimum erreicht hat und nimmt bei 100 % r.F. wieder zu. Anders verhalten sich die pyknometrischen Dichten nach Lagerung von Granulac: Bei niedrigen relativen Feuchten lassen sich keine signifikanten Änderungen der pyknometrischen Dichten feststellen. Nach Lagerung bei 71 % r.F. kommt es zu einer signifikanten Zunahme der pyknometrischen Dichte, die sich dann bis 91 % r.F. nicht mehr signifikant ändert. Erst bei relativen Feuchten über 91 % r.F. lässt sich eine deutliche Zunahme der pyknometrischen Dichte

messen. So wie die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei Granulac in zwei Stufen stattfindet, nimmt auch die pyknometrische Dichte in zwei Stufen zu.

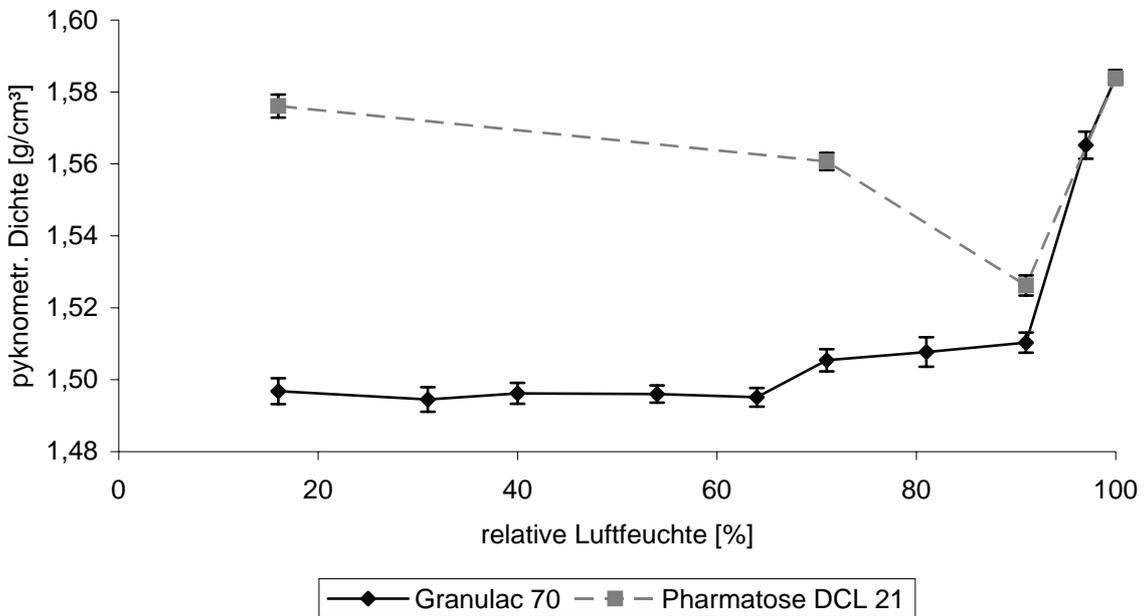


Abb. 4.1-60: Pyknometrische Dichten von Granulac 70 und DCL 21 in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte

Die pyknometrischen Dichten spiegeln die kristallographischen Veränderungen wider, die durch die Anlösungs- und Umkristallisationsvorgänge verursacht werden. Bei DCL 21 wird bei 71 und 91 % r.F. durch das epitaktische Wachstum der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle das Kristallvolumen deutlich vergrößert, so dass die Dichte abnimmt. Die bei 100 % r.F. durch Umkristallisation entstandenen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Einzelkristalle weisen dagegen eine sehr glatte Oberfläche auf, so dass das Kristallvolumen ab- und die Dichte zunimmt.

Bei Granulac 70 nimmt die Oberflächenrauigkeit durch Anlösungsprozesse ab, so dass ab 71 % r.F. die pyknometrische Dichte ansteigt. Da die Oberfläche bei 71 % r.F. schon weitgehend glatt ist, ändert sich die pyknometrische Dichte zwischen 71 und 91 % r.F. nur geringfügig. Bei relativen Feuchten über 91 % r.F. wird soviel Feuchte sorbiert, dass durch Anlösungsprozesse der Kristallhabitus verändert wird: Die Ecken und Kanten werden abgerundet, wodurch das Kristallvolumen verringert wird und die Dichte zunimmt.

## Ergebnisse und Diskussion

Die Schüttgut-Kenngrößen in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte während der Lagerung sind für DCL 21 und Granulac 70 in den Tabellen 4.1-19 bzw. 4.1-20 dargestellt.

relative Feuchte [%]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Verdichtungsindex [%]	Hausner Faktor	Fließverhalten
16	0,63	0,72	12,05	1,14	gut
71	0,59	0,69	14,49	1,17	gut
91	0,45	0,58	21,83	1,28	mäßig
100	0,66	0,76	13,16	1,15	gut

Tab. 4.1-19: Schüttgut-Kenngrößen für DCL 21 in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte während der Lagerung

relative Feuchte [%]	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Verdichtungsindex [%]	Hausner Faktor	Fließverhalten
16	0,69	0,84	17,36	1,21	mäßig
31	0,69	0,86	19,73	1,25	mäßig
54	0,70	0,87	19,31	1,24	mäßig
64	0,69	0,84	17,81	1,22	mäßig
71	0,69	0,83	17,24	1,21	mäßig
81	0,68	0,82	16,71	1,20	mäßig
91	0,67	0,79	15,33	1,18	gut
100	0,65	0,74	12,34	1,14	gut

Tab. 4.1-20: Schüttgut-Kenngrößen für Granulac 70 in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte während der Lagerung

Die Schüttgut-Kenngrößen zeigen für DCL 21, dass sich mit steigender relativer Feuchte bis 91 % r.F. die Verdichtungs- und Fließeigenschaften verschlechtern. Durch das epitaktische Wachstum auf der Kristalloberfläche kommt es zunehmend zu Verhakungen und Verkantungen der Kristalle, die das Verdichtungs- und Fließverhalten negativ beeinflussen. Da bei 100 % r.F. glatte, gut fließfähige  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Einzelkristalle vorliegen, verbessern sich die Verdichtungs- und Fließeigenschaften wieder.

Bei Granulac 70 ändern sich bei relativen Feuchten bis 91 % r.F. die Verdichtungs- und Fließeigenschaften nur unwesentlich. Nach Überschreiten des hygroskopischen Punktes verbessern sich die Schüttgut-Eigenschaften ab 91 % r.F., da es nun verstärkt zur Feuchtesorption und damit vermehrt zur Agglomeration der Pulverpartikel kommt. Ferner werden durch die verstärkte Feuchtesorption nahe 100 % r.F. die Ecken und Kanten der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-kristalle abgerundet, wodurch Fließ- und Verdichtungseigenschaften verbessert werden.

#### 4.1.5.1.2 Zusammenfassung

Die Anlösungs- und Umkristallisationsprozesse haben v.a. bei dem wasserfreien DCL 21 einen deutlichen Einfluss auf die Pulvereigenschaften. So führt bei DCL 21 die durch das epitaktische Wachstum verursachte Vergrößerung des Kristallvolumens zu einer Abnahme der pyknometrischen Dichte bis 91 % r.F. Bei 100 % r.F. nimmt die pyknometrische Dichte wieder zu, da die DCL 21 Kristalle vollständig in glatte  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Einzelkristalle umgewandelt worden sind, wodurch das Kristallvolumen wieder abnimmt. Ebenso lässt sich bei dem kristallwasserhaltigen Granulac 70 mit zunehmender Glättung der Kristalloberfläche eine Zunahme der pyknometrischen Dichte beobachten. Diese Zunahme erfolgt wie die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in zwei Stufen, wobei der erste Anstieg der pyknometrischen Dichte bei 71 % r.F. und der zweite bei relativen Feuchten über 91 % r.F. stattfindet.

Darüber hinaus beeinflussen die durch die Lagerung hervorgerufenen Oberflächenveränderungen die Verdichtungs- und Fließeigenschaften der Pulver. Bei DCL 21 kommt es durch das epitaktische Wachstum zu Verkantungen und Verhakungen der Kristalle, wodurch das Verdichtungs- und Fließverhalten der Proben verschlechtert wird. Erst durch die Bildung von glatten Einzelkristallen bei 100 % r.F. werden die Schüttguteigenschaften wieder verbessert. Bei Granulac 70 lassen sich unterhalb von 91 % r.F. keine Veränderungen der Schüttguteigenschaften feststellen. Erst nach Überschreiten des hygroskopischen Punktes kommt es durch Agglomeration bzw. bei relativen Feuchten nahe 100 % durch die Abrundung der Pulverpartikel zur Verbesserung der Verdichtungs- und Fließeigenschaften.

### 4.1.5.2 Auswirkung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung auf die Tablettiereigenschaften

#### 4.1.5.2.1 Durchführung

Die Untersuchung der Auswirkung der Umwandlung von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat im Lactosepulver auf die Tablettiereigenschaften fand für kristallwasserhaltige Proben an Granulac 70 und für die wasserfreien Proben an DCL 21 statt. Die Proben wurden bei verschiedenen relativen Luftfeuchten gelagert, die nach der statischen Methode generiert wurden (siehe 3.2.1.1). Granulac 70 wurde bei den relativen Feuchten 16 %, 31 %, 40 %, 54 %, 64 %, 71 %, 81 %, 91 %, 97 %, 100 % bei einer Temperatur von  $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  über einen Zeitraum von einer Woche gelagert. DCL 21 wurde bei den relativen Feuchten 16 %, 71 %, 91 %, 100 % über einen Zeitraum von 32 Wochen gelagert. Da die Tablettiereigenschaften von Lactose stark von der Partikelgröße abhängen (Vromans, H. et al., 1985), wurden die Pulverproben vor der Tablettierung durch ein Kressnersieb der lichten Maschenweite von  $250\text{ }\mu\text{m}$  gegeben, so dass Agglomerate zerstört und eine einheitliche Korngrößenfraktion verwendet wurde.

Die auf diese Weise vorbehandelten Lactoseproben wurden auf der Flexitab<sup>®</sup>, einer pneumohydraulischen Tablettenpresse der Firma Röntgen (Solingen, Deutschland), tablettiert. Es wurden bei einem Pressdruck von 250 MPa 26 je 250 mg schwere biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, wie in 3.2.11 beschrieben, hergestellt.

Bei den Tabletten wurde untersucht, ob sich das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis des Pulvers durch die Energiezufuhr während des Tablettiervorgangs ändert. Dazu wurde in Anlehnung an Versuch 4.1.4.2.1 der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil der Tabletten anhand des Kristallwasserpeaks im DSC-Thermogramm bestimmt. Denn die Fläche unter dem Kristallwasserpeak ist von der Partikelgröße und -oberfläche unabhängig (Vromans, H. et al., 1985), so dass Partikelgrößenveränderungen während des Tablettiervorgangs das Ergebnis nicht verfälschen. Es wurden jeweils 6 Tabletten in einem Mörser zerkleinert und der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil anhand der Kalibriergerade in Abbildung 4.1-41 ermittelt. Die Messungen wurden dreimal wiederholt.

Außerdem wurden die Tensile Strength nach Fell, T.J. und Newton, J.M. (1970) und die Porosität der Tabletten an 20 Presslingen je Luftfeuchte untersucht. Um eine ausreichende Entspannung der Tabletten nach dem Tablettiervorgang zu gewährleisten, wurden die Tabletten nach der Herstellung für 24 Stunden bei der jeweiligen relativen Feuchte gelagert. Die Tabletteneigenschaften wurden wie in

3.2.12 beschrieben bestimmt. Die zur rechnerischen Bestimmung der Porosität erforderliche pyknometrische Dichte wurde mit dem Ultrapycnometer 1000 der Firma Quantachrome GmbH (Odelzhausen, Deutschland) ermittelt.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden anstelle des Lactosepulvers Tabletten, die aus frischem, ungelagerten Granulac 70 bzw. DCL 21 hergestellt worden waren, bei den o.g. relativen Feuchten gelagert. Es wurde untersucht, in wie weit die Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei Presslingen abläuft und welche Auswirkungen sie auf die Tabletteneigenschaften hat. Um eine gute Vergleichbarkeit mit der ersten Versuchsreihe zu erzielen, wurden Granulac 70 und DCL 21 vor der Tablettierung durch ein Sieb der lichten Maschenweite von 250  $\mu\text{m}$  gegeben. Für jede relative Feuchte wurden je 26 Tabletten aus frischem Granulac 70 und DCL 21 auf der Flexitab<sup>®</sup> bei einem Pressdruck von 250 MPa hergestellt. Tablettenformat und -masse wurden wie in der ersten Versuchsreihe beibehalten. Die Granulac 70 Tabletten wurden bei 16 %, 40 %, 54 %, 64 %, 71 %, 81 %, 91 % und 100 % r.F. über den Zeitraum von einer Woche, die DCL 21 Tabletten bei 16 %, 71 %, 91 %, 100 % r.F. über den Zeitraum von 32 Wochen gelagert, so dass es bei den kristallwasserhaltigen als auch den wasserfreien Lactosetabletten zu einer Umkristallisation kommen sollte. Die Temperatur betrug  $21\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

An 20 Tabletten wurde die Tensile Strength nach Fell, T.J. und Newton, J.M. (1970) ermittelt. Die übrigen 6 Tabletten dienten der Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils.

#### **4.1.5.2.2 Ergebnisse und Auswertung**

Zunächst werden die Tabletten, die aus gelagertem Granulac 70- bzw. DCL 21-Pulver hergestellt wurden, betrachtet.

Die Ergebnisse der Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils vor und nach Tablettieren der gelagerten Pulverproben sind für Granulac 70 in Tabelle 4.1-21 und für DCL 21 in Tabelle 4.1-22 dargestellt.

## Ergebnisse und Diskussion

relative Luftfeuchte [%]	Tablette		Pulver
	Fläche unter dem Kristallwasserpeak [J/g]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]
16	124,422	87,1	87,6
31	124,851	87,4	87,7
40	126,565	88,6	88,1
54	127,279	89,1	89,5
64	136,850	95,8	95,4
71	138,136	96,7	96,4
81	138,422	96,9	96,6
91	138,707	97,1	96,7
97	140,279	98,2	97,8
100	143,564	100,5	100,0

Tabelle 4.1-21:  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil von Granulac 70 vor und nach dem Tablettieren

relative Luftfeuchte [%]	Tablette		Pulver
	Fläche unter dem Kristallwasserpeak [J/g]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]	$\alpha$ -Lactoseanteil [%]
16	0,000	0,0	0,0
71	33,998	23,8	24,2
91	140,707	98,5	98,2
100	142,993	100,1	100,8

Tabelle 4.1-22:  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil von DCL 21 vor und nach dem Tablettieren

Vergleicht man den  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil vor und nach Tablettieren, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ( $\alpha > 5 \%$ ). Die auftretenden Schwankungen sind zufällig und liegen im Bereich der Standardabweichungen. Das Verhältnis zwischen  $\beta$ -Lactose und  $\alpha$ -Lactosemonohydrat des Pulvers wird durch den Tablettiervorgang nicht verändert. Die Tabletten weisen einen mit dem Pulver vergleichbaren  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil auf.

Die in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte gemessene Tensile Strength der Tabletten, die aus dem gelagerten Granulac 70 hergestellt wurden, ist in Abbildung 4.1-62 dargestellt. Die Daten sind im Anhang in Tabelle 4.1-23 aufgelistet.

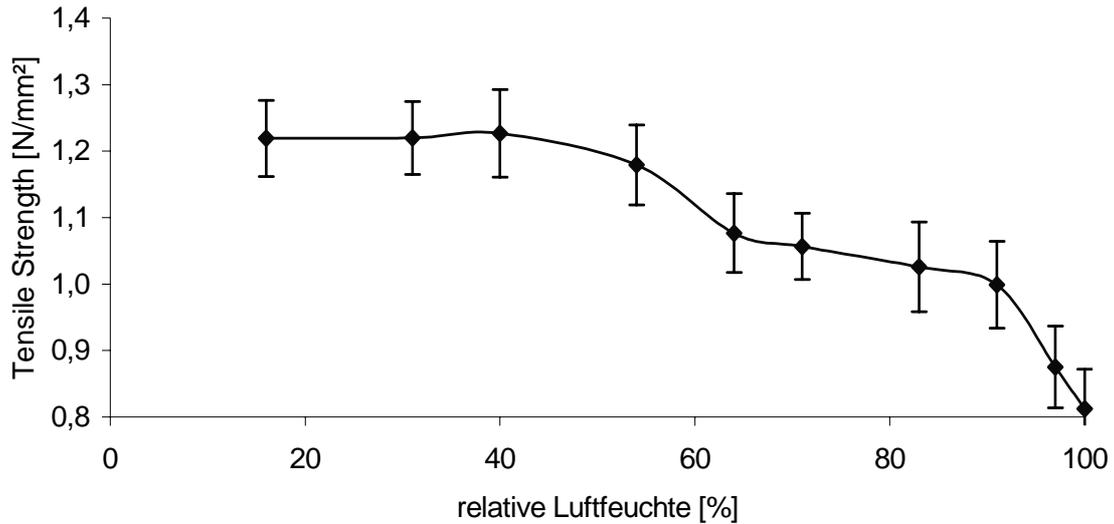


Abb. 4.1-62: Tensile Strength von Granulac 70 Tabletten in Abhängigkeit der relativen Feuchte, bei der das Pulver gelagert wurde

Die Tensile Strength nimmt in Abhängigkeit der relativen Feuchte, bei der das Pulver gelagert wurde, ab. Diese Abnahme erfolgt in zwei Schritten: Bis zu einer relativen Feuchte von 54 % r.F. sind die Änderungen der Tensile Strength nicht signifikant. Zwischen 54 % und 71 % r.F. nimmt die Tensile Strength signifikant ab und bleibt dann bis 91 % r.F. weitgehend konstant. Bei relativen Feuchten über 91 % kommt es zu einer weiteren Abnahme der Tensile Strength. Somit verhält sich die Tensile Strength gegenläufig zum  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil des Pulvers. In dem Maße, in dem der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil im Pulver zunimmt, sinkt die Tensile Strength der hergestellten Tabletten. Zur besseren Übersicht ist die Abhängigkeit der Tensile Strength der Tabletten und des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil des Pulvers von der relativen Feuchte, bei der das Pulver gelagert wurde, in Abbildung 4.1-63 dargestellt.

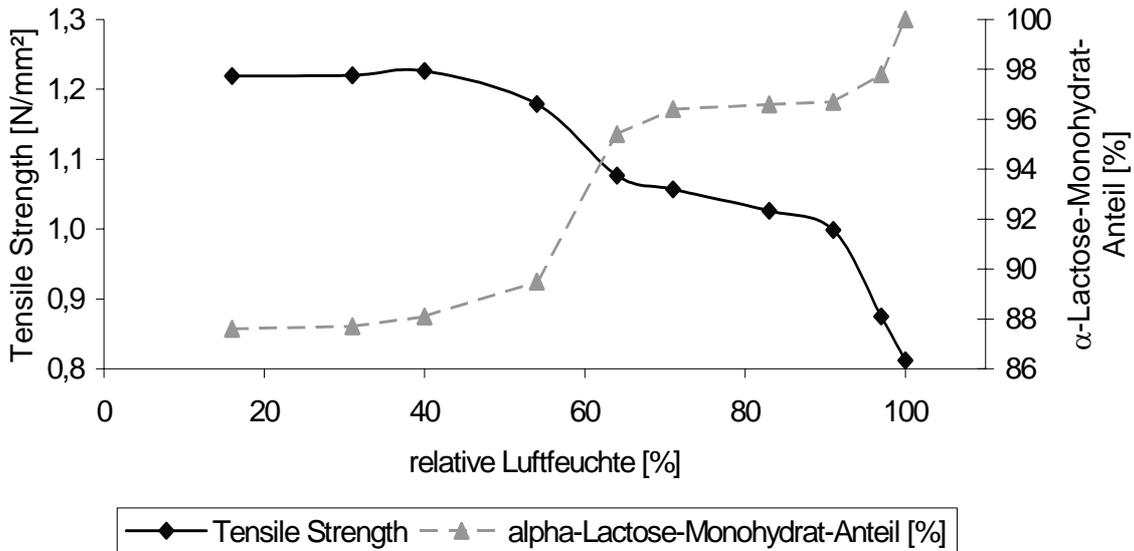


Abb. 4.1-63: Abhängigkeit der Tensile Strength der Tabletten und des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils des Pulvers von der relativen Feuchte, bei der das Granulac 70 Pulver gelagert wurde

Die Tensile Strength verhält sich wie ein Spiegelbild des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil des Pulvers, wobei die Spiegelachse als Verschiebung der Abszisse auf Höhe von 1,1 N/mm<sup>2</sup> zu verstehen ist. Gemäß dieser Ergebnisse gibt es einen Zusammenhang zwischen dem  $\alpha/\beta$ -Verhältnis des Lactosepulvers und der Tensile Strength der hergestellten Tabletten: Mit zunehmender Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nimmt die Tensile Strength ab.

Allerdings könnten für die in dieser Arbeit beobachtete Abnahme der Tensile Strength mit zunehmender relativer Feuchte auch die Ursache in einer Erweichung der Tabletten durch die steigende Luftfeuchte liegen oder das Resultat der im Zuge der Umkristallisation veränderten Oberflächen des Lactosekristalls sein. Diese Einflüsse werden nachfolgend untersucht.

Dazu wurde der Einfluss der relativen Luftfeuchte auf die Granulac 70 Tabletten untersucht, die aus frischem Granulac 70 hergestellt und bei verschiedenen relativen Feuchten gelagert wurden. Die in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte gemessenen  $\alpha$ -Lactosemonohydrat-Anteile sind in Abbildung 4.1-64 dargestellt. Die Messwerte befinden sich im Anhang in Tabelle 4.1-24.

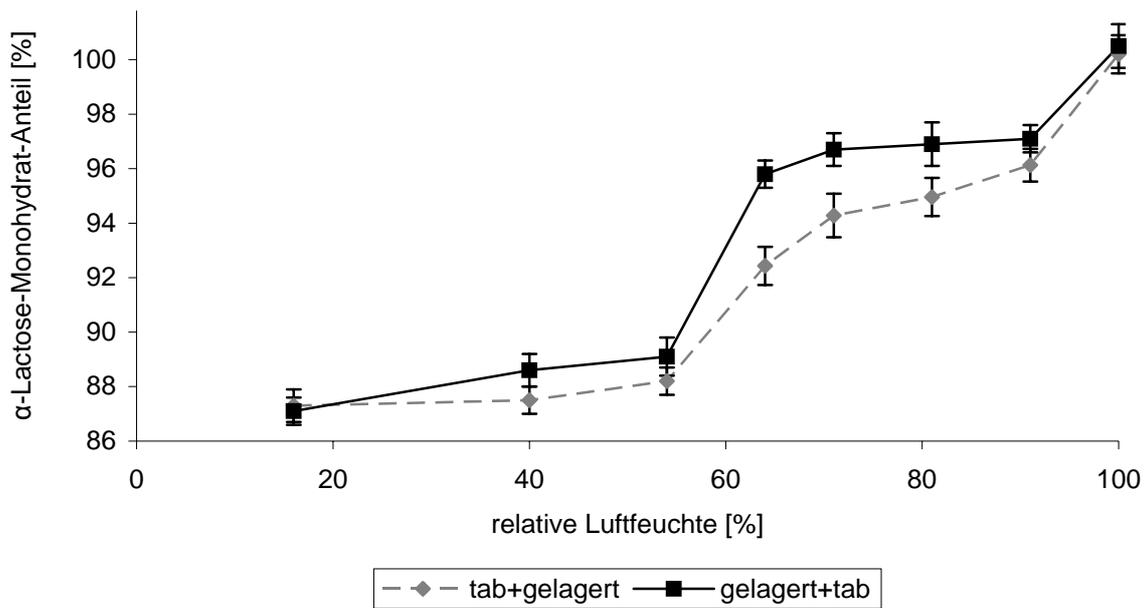


Abb. 4.1-64: Vergleich des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils von Granulac 70 Tabletten, die aus frischem Granulac hergestellt und dann gelagert wurden (tab+gelagert), und von Tabletten, die aus gelagertem Granulac 70-Pulver hergestellt wurden (gelagert+tab)

Sowohl bei den Tabletten, die aus frischem Granulac hergestellt und dann gelagert wurden, als auch bei den Tabletten, die aus gelagertem Granulac 70 Pulver hergestellt wurden, erhält man einen vergleichbaren Kurvenverlauf. Allerdings ist der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil bei den Tabletten aus frischem Granulac v.a. bei relativen Feuchten zwischen 54 und 91 % geringer als bei den Tabletten aus gelagertem Granulac 70 Pulver. Durch die Verdichtung des Pulvers beim Tablettieren kann die Feuchte schlechter in die Tablette eindringen, so dass in einigen Bereichen der Tablette keine Umkristallisation der  $\beta$ -Lactose erfolgen kann bzw. diese nur unvollständig abläuft. Daher weisen die gelagerten Tabletten einen geringeren  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil als das Pulver auf. Bei hohen Luftfeuchten ab 91 % r.F. werden die Tabletten so stark durchnässt, dass die Unterschiede zwischen Pulver und Tablette nivelliert werden.

Die Tensile Strength der aus frischem Granulac hergestellten und gelagerten Tabletten ist in Abbildung 4.1-64 dargestellt. Die Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.1-25.

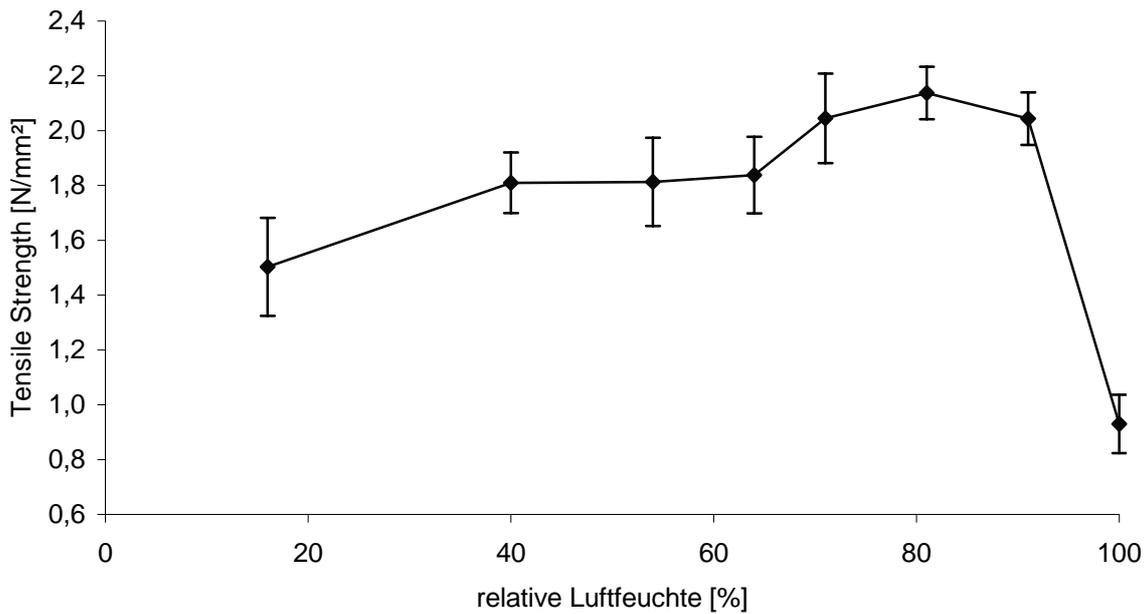


Abb. 4.1-64: Tensile Strength der gelagerten Granulac 70 Tabletten in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte

Bei den gelagerten Granulac Tabletten lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil und der Tensile Strength beobachten. Die Granulac 70 Tabletten zeigen die für Tabletten typische Abhängigkeit der Tensile Strength von der relativen Luftfeuchte (siehe Abbildung 2-1). Bis zu einer relativen Feuchte von 81 % nimmt die Tensile Strength der Tabletten zu, bei relativen Feuchten über 81 % nimmt sie dagegen ab. Die Zunahme der Tensile Strength bis 81 % r.F. lässt sich mit der Ausbildung von Sorptionsschichten und bei höheren Feuchten mit der Entstehung von Flüssigkeitsbrücken erklären, die eine stärkere interpartikuläre Bindung in der Tablette bewirken und somit zu einer Erhöhung der Tensile Strength führen. Bei relativen Feuchten ab 91 % wird dagegen soviel Wasser sorbiert, dass es zum Erweichen der Tabletten kommt.

Somit erhält man deutlich unterschiedliche Werte für die Tensile Strength, wenn man fertige Tabletten bei verschiedenen Luftfeuchten lagert oder zunächst das Lactosepulver bei verschiedenen Luftfeuchten lagert und dann tablettierte. Nur die Änderung des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses im Pulver beeinflusst die Tensile Strength der daraus hergestellten Tabletten. Eine Änderung des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses in Tabletten während der Lagerung hat dagegen keinen Einfluss auf die Tensile Strength.

Der Verlauf der Tensile Strength der gelagerten Tabletten zeigt, dass erst bei relativen Feuchten ab 91 % r.F. ein Erweichen der Tabletten auftritt. Somit lässt sich die in Abbildung 4.1-62 beobachtete zweistufige Abnahme der Tensile Strength der aus gelagertem Granulac hergestellten Tabletten bei relativen Feuchten ab 54 % nicht durch ein Erweichen der Tabletten mit zunehmender Luftfeuchte erklären. Ein Erweichen der Tabletten ist allerdings neben der Zunahme des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils ein Grund für die starke Abnahme der Tensile Strength in Abbildung 4.1-62 bei relativen Feuchten ab 91 % r.F.

Die Ergebnisse für DCL 21 werden nachfolgend diskutiert. Die Tensile Strength der Tabletten aus gelagertem DCL 21 Pulver ist in Abbildung 4.1-65 dargestellt. Die Messdaten sind im Anhang in Tabelle 4.1-26 aufgeführt.

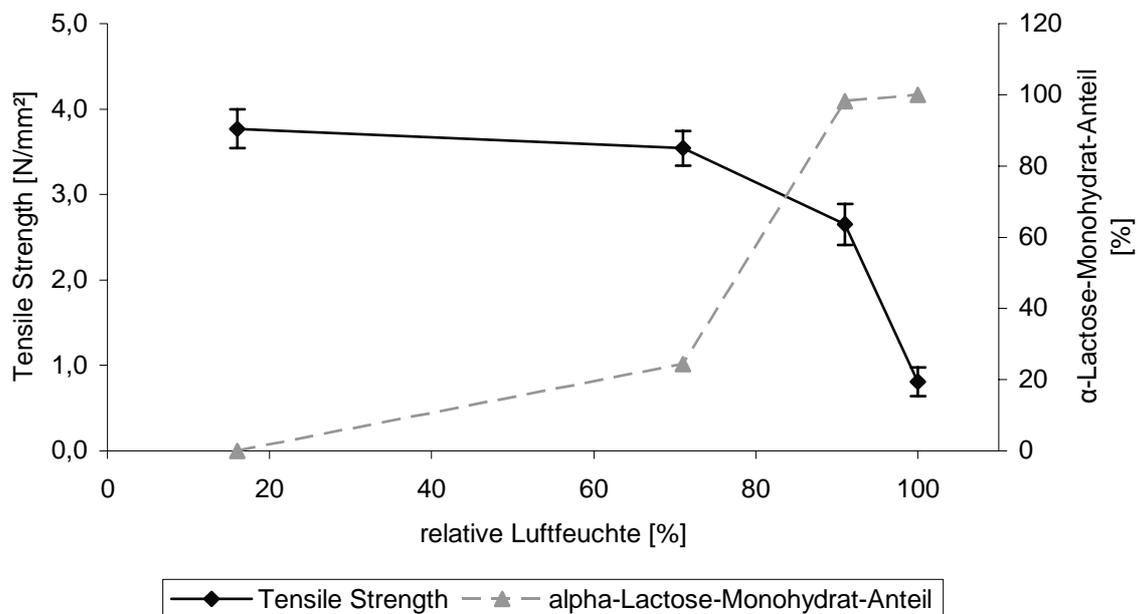


Abb. 4.1-65: Abhängigkeit der Tensile Strength der Tabletten und des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils des Pulvers von der relativen Feuchte, bei der das DCL 21 Pulver gelagert wurde

Abbildung 4.1-65 zeigt, dass die Tensile Strength der Tabletten, die aus dem gelagerten DCL 21 Pulver hergestellt wurden, wie zuvor bei Granulac 70 beobachtet, mit zunehmender Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat im Pulver abnimmt.

Ebenso findet die Umwandlung der wasserfreien Lactose bei den DCL 21 Tabletten bei 71 % r.F. in einem geringeren Ausmaß statt als bei dem Pulver (Abbildung 4.1-66). Die Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.1-27.

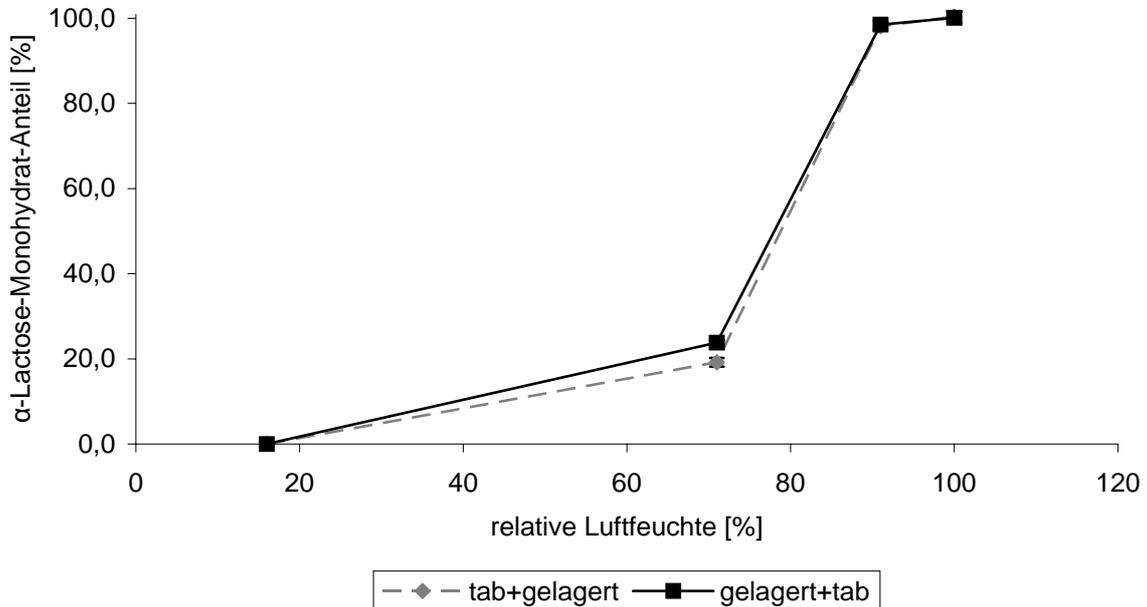


Abb. 4.1-66: Vergleich des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils von DCL 21 Tabletten, die aus frischem DCL 21 hergestellt und dann gelagert wurden (tab+gelagert), und von Tabletten, die aus gelagertem DCL 21-Pulver hergestellt wurden (gelagert+tab)

Wie zuvor bei Granulac lässt sich auch bei den gelagerten DCL 21-Tabletten kein Zusammenhang zwischen dem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil und der Tensile Strength beobachten (Abbildung 4.1-66, Messdaten: Tabelle 4.1-28 im Anhang).

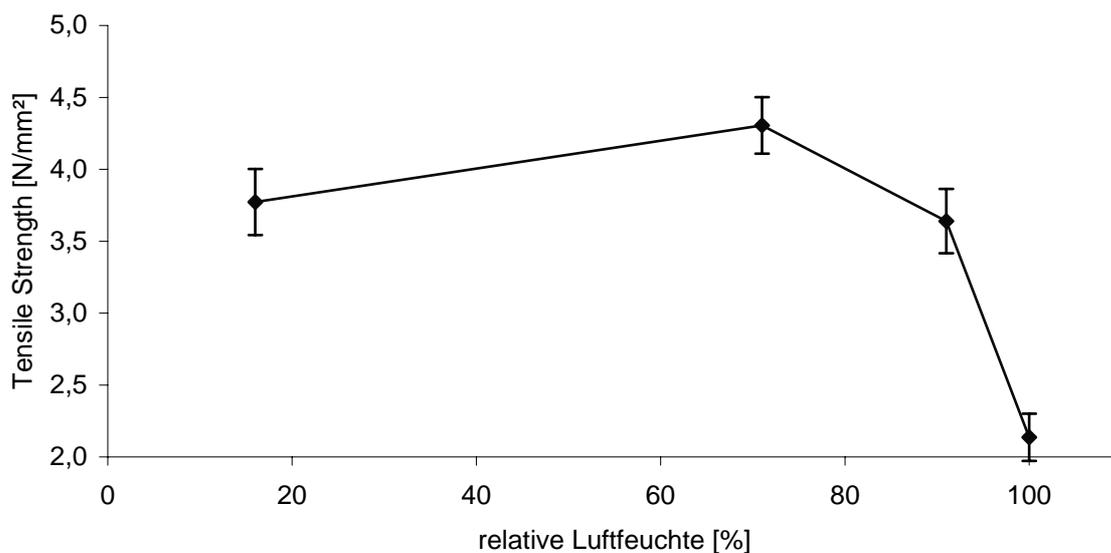


Abb.4.1-66: Tensile Strength der gelagerten DCL 21 Tabletten in Abhängigkeit der von der relativen Luftfeuchte

Stattdessen zeigen die gelagerten DCL 21-Tabletten die für Tabletten typische Abhängigkeit der Tensile Strength von der relativen Luftfeuchte.

Bei der deutlichen Abnahme der Tensile Strength der Tabletten aus gelagertem DCL 21 Pulver bei 91 % und 100 % r.F. in Abbildung 4.1-65 spielt somit auch ein Erweichen der Tabletten eine Rolle. Allerdings ist bei den aus dem gelagerten Pulver hergestellten Tabletten auch bei diesen hohen Luftfeuchten die Tensile Strength höchst signifikant ( $\alpha < 0,1$  %) niedriger als bei den gelagerten Tabletten, was mit dem hohen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil des Pulvers zu erklären ist.

Somit wird die Beobachtung bestätigt, dass nur das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis im Lactosepulver die Tensile Strength beeinflusst, Änderungen des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses während der Tablettenlagerung haben dagegen keine Auswirkung auf die Tensile Strength.

Obwohl die Oberfläche der DCL 21 Kristalle durch das epitaktische Wachstum der  $\alpha$ -Lactosemonohydrat-Kristalle bis 91 % r.F. zunimmt, sinkt die Tensile Strength der aus gelagertem DCL 21 hergestellten Tabletten mit wachsendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil. Somit lassen sich die Veränderungen der Tensile Strength in Abhängigkeit der relativen Feuchte nicht mit der Oberflächenbeschaffenheit des Pulvers erklären. Denn dann hätte die Tensile Strength der Tabletten aus gelagertem DCL 21 mit zunehmender relativer Feuchte bis 91 % r.F. ansteigen müssen (Vromans, H. et al., 1985; De Boer, A.H., 1986). Ein solcher Verlauf lässt sich aber nicht beobachten. Stattdessen sinkt die Tensile Strength in Abhängigkeit des bei den relativen Luftfeuchten gebildeten  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils. Dies verdeutlicht den entscheidenden Einfluss des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses des Pulvers auf die Tensile Strength der Tabletten. Vergleicht man die Tensile Strength der aus gelagertem DCL 21 hergestellten Tabletten mit der der Granulac 70 Tabletten, so macht sich dennoch der Oberflächeneinfluss bemerkbar. Die Tensile Strength der aus gelagertem DCL 21 hergestellten Tabletten liegt mit Ausnahme von 100 % r.F. über der der aus gelagertem Granulac 70 hergestellten Tabletten. Nur bei 100 % r.F. erhält man vergleichbare Werte für die Tensile Strength. Für relative Luftfeuchten bis 71 % r.F. lässt sich dies mit dem erhöhten  $\beta$ -Lactoseanteil der gelagerten DCL 21 Proben erklären, was den Einfluss des  $\alpha/\beta$ -Verhältnis im Pulver auf die Tensile Strength der Tabletten bestätigt. Bei

91 % r.F. ist jedoch der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil bei den Granulacproben und den Proben von DCL 21 vergleichbar. In beiden Fällen liegt der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil bei 98 %. Dennoch weisen die aus der DCL 21 Probe hergestellten Tabletten mit 2,7 N/mm<sup>2</sup> eine deutlich höhere Tensile Strength auf als die Tabletten aus der gelagerten Granulac 70 Probe (1,0 N/mm<sup>2</sup>). Dies lässt sich mit der unterschiedlichen Oberflächenbeschaffenheit der Proben nach Lagerung bei 91 % r.F. erklären. Bei DCL 21 wurden nach Lagerung bei 91 % r.F. die DCL 21 Kristalle in Aggregate aus vielen kleinen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristallen umgewandelt (vgl. 4.1.4.2.2) während bei Granulac 70 eine glatte Oberfläche vorlag (vgl. 4.1.4.1.6). Die vergrößerte Oberfläche des Kristallisationsproduktes von DCL 21 ermöglicht beim Tablettieren eine wesentlich bessere Verzahnung der Partikel, so dass die Tensile Strength des DCL 21 Produktes bei 91 % r.F. über der des Granulac 70 Produktes liegt. Somit nimmt mit wachsender Oberfläche des Pulvers die Tensile Strength der resultierenden Tabletten zu. Diese Beobachtung stimmt mit den in der Literatur gefundenen Ergebnissen überein (Vromans, H. et al., 1985; de Boer, A.H. et al., 1986). Die übereinstimmenden Werte für die Tensile Strength nach Lagerung von DCL 21 und Granulac 70 bei 100 % r.F. lassen sich mit übereinstimmendem  $\alpha/\beta$ -Verhältnis und vergleichbaren Oberflächen des Pulvers erklären: Bei 100 % r.F. wandeln sich DCL 21 und Granulac 70 in 100 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat um, wobei in beiden Fällen Kristalle mit glatter Oberfläche entstehen. Wie bei DCL 21 deutlich wird, haben eine Vergrößerung der Pulveroberfläche und eine Abnahme des  $\beta$ -Lactoseanteils zugunsten des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils genau gegenteilige Effekte auf die Tensile Strength der Tabletten: Durch eine Vergrößerung der Oberfläche steigt die Tensile Strength, während sie mit sinkendem  $\beta$ -Lactoseanteil zugunsten des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils abnimmt. Dabei scheint der Einfluss der Oberfläche geringer zu sein als der des Verhältnisses von  $\beta$ -Lactose zu  $\alpha$ -Lactosemonohydrat im Pulver. Denn obwohl sich die Oberfläche nach Lagerung bei 91 % r.F. im Vergleich zur ursprünglichen Oberfläche des DCL 21 Kristalls sichtlich vergrößert hat, nimmt die Tensile Strength aufgrund des hohen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils ab. Dies zeigt, dass primär das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis im Pulver die Tensile Strength der resultierenden Tabletten beeinflusst.

Diese Beobachtungen stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Vromans, H. et al. (1985b). Vromans, H. et al. stellten fest, dass die Bruchfestigkeit nur von der Oberfläche abhängt und unabhängig vom  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactoseanteil des Pulvers ist.

Ein Grund für diesen Widerspruch liegt zum einen darin, dass in der Arbeit von Vromans, H. die formatabhängige Bruchfestigkeit anstelle der formatunabhängigen Tensile Strength verwendet wurde, so dass Schwankungen im Tablettenformat in der Arbeit von Vromans, H. zu Fehlern geführt haben können.

Zum anderen wurden in der Arbeit von Vromans, H. die Tabletten mit einer hydraulischen Presse der Firma Mooi/Peekel (Appingedam, Die Niederlande) hergestellt, die mit einem Kraftanstieg von 2000 N/s arbeitet. Bei den verwendeten Maximalpressdrücken von 300 MPa und einem Stempeldurchmesser von 13 mm, musste zum Erreichen solcher Pressdrücke eine Presskraft von ca. 40 kN aufgebracht werden. Bei einem Kraftanstieg von 2000 N/s dauerte die Presszeit bis zu 20 s. Damit betrug sie ein Vielfaches von der herkömmlicher Tablettenpressen, bei denen die Presszeiten im Bereich von Sekundenbruchteilen liegen. Das Probenmaterial wurde somit unrealistisch lange dem Pressdruck ausgesetzt, so dass die Probenbelastung nicht mit der unter realen Bedingungen vergleichbar ist. In der vorliegenden Arbeit wurde dagegen das Lactosepulver mit der Flexitab<sup>®</sup> tablettiert. Dabei handelt es sich um eine pneumohydraulische Presse, bei der die Presszeit abhängig von dem Pressdruck zwischen 0,2 und 1,5 s beträgt. Somit konnte die Lactose auf der Flexitab<sup>®</sup> unter realistischeren Bedingungen tablettiert werden.

Sowohl die Verwendung der formatunabhängigen Tensile Strength als auch die Schaffung realistischerer Tablettierbedingungen könnten die Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. Außerdem zeigen auch die Ergebnisse von Vromans, H. et al. bei genauerer Betrachtung für  $\beta$ -Lactose höhere Bruchfestigkeiten als für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

Die Porositäten der Tabletten, die aus dem gelagerten Granulac 70 bzw. DCL 21 hergestellt wurden, sind in Abbildung 4.1-67 dargestellt. Die Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.1-29 und 4.1-30.

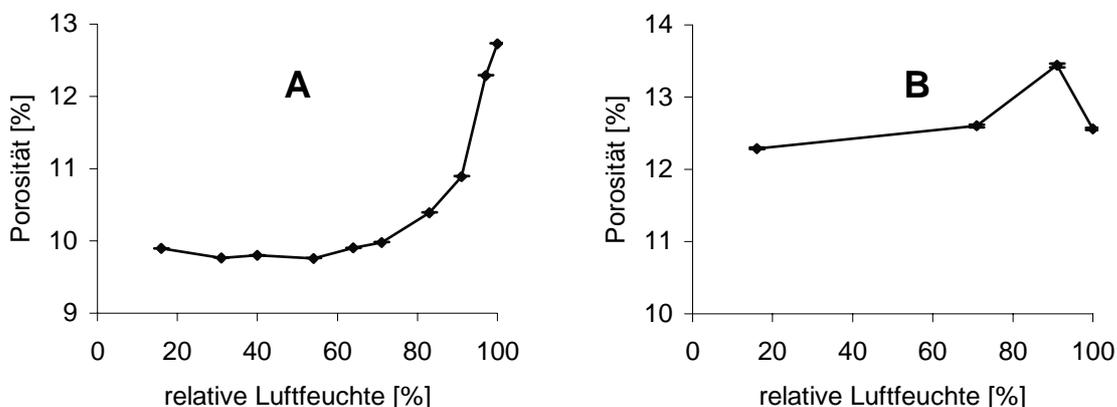


Abb. 4.1-67: Änderung der Porosität von Tabletten aus Granulac 70 (A) und DCL 21 (B) in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte, bei der das Pulver gelagert wurde

Bei den Tabletten aus gelagertem Granulac 70 lässt sich für Luftfeuchten über 80 % eine deutliche Zunahme der Porosität beobachten. Die Tabletten aus DCL 21 zeigen bis 91 % r.F. eine Zunahme der Porosität, gefolgt von einer Abnahme bei 100 % r.F. Dieser Verlauf der Porositäten spiegelt die Oberflächeneinflüsse des Pulvers wider, aus denen die Tabletten hergestellt wurden. Bei Granulac 70 lässt sich der Anstieg der Porosität bei hohen Luftfeuchten mit der zunehmenden Porenbildung im Lactosekristall erklären (vgl. 4.1.4.1.6 und 4.1.4.2.2). Die Zunahme der Porosität bei DCL 21 bis 91 % r.F. beruht auf der Oberflächenvergrößerung durch das epitaktische Wachstum der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle, bei 100 % r.F. entstehen wie bei Granulac die porenreichen aber glatten Kristalle, so dass die Porosität wieder abnimmt.

Ein Zusammenhang zwischen Porosität und Tensile Strength lässt sich allerdings nicht erkennen (Abbildung 4.1-68).

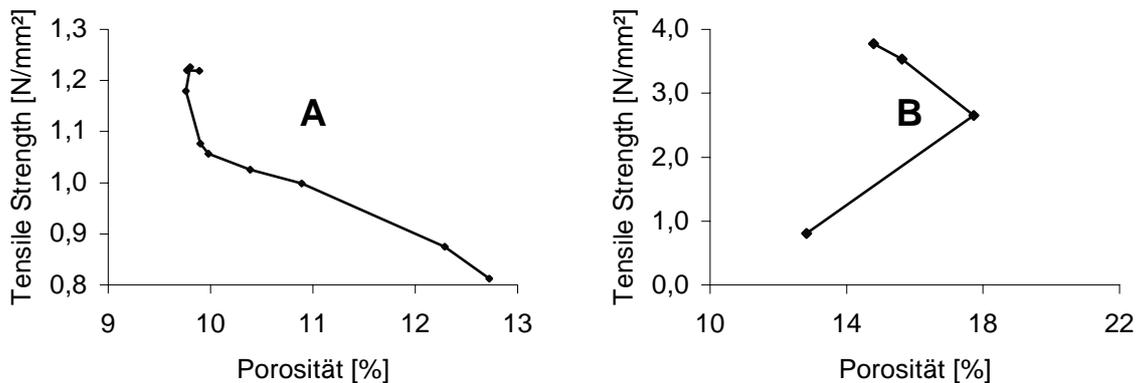


Abb. 4.1-68: Einfluss der Porosität auf die Tensile Strength von Tabletten aus gelagertem Granulac 70 (A) und DCL 21 (B)

Dies verdeutlicht den entscheidenden Einfluss des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses des Pulvers auf die Tablettenfestigkeit.

Da nur das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis des *Pulvers* die Tensile Strength beeinflusst, eine nachträgliche Änderung des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses in den *Tabletten* während der Lagerung dagegen keine Auswirkungen auf die Tensile Strength hat, liegt die Vermutung nahe, dass  $\beta$ -Lactose und  $\alpha$ -Lactosemonohydrat unterschiedliche Verformungsverhalten haben, was nachfolgend in dieser Arbeit untersucht wird.

#### 4.1.5.2.3 Zusammenfassung

Tabletten, die aus Granulac 70 und DCL 21 hergestellt werden, das bei verschiedenen relativen Luftfeuchten gelagert wurde, zeigen mit steigender Feuchte eine Abnahme der Tensile Strength. Die Tensile Strength nimmt dabei in dem Maße ab, in dem  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt wird. Es wurde untersucht, ob dieses Phänomen nur durch das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis des Lactosepulvers bedingt wird oder ob in anderen Einflussfaktoren, wie Oberflächenbeschaffenheit, Porosität der Tabletten oder Erweichen der Tabletten mit zunehmender Luftfeuchte, die Ursache zu sehen ist.

Die Untersuchungen ergeben, dass die beobachteten Veränderungen der Tensile Strength in Abhängigkeit der relativen Feuchte, bei der das Pulver gelagert wurde, in erster Linie durch das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis des Lactosepulvers verursacht werden. Je

höher der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil des Pulvers, desto niedriger ist die Tensile Strength der Tabletten, während ein hoher  $\beta$ -Lactoseanteil im Pulver zu härteren Tabletten führt. Oberflächenvergrößerungen der Pulverpartikel haben einen gegenteiligen Effekt. Sie erhöhen die Tensile Strength und wirken der Abnahme der Tensile Strength durch den steigenden  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil bei DCL 21 entgegen. Eine Korrelation zwischen der Porosität der Tabletten und der Tensile Strength konnte nicht festgestellt werden. Ein Erweichen der Tabletten spielt nur eine untergeordnete Rolle, da es erst bei hohen Luftfeuchten auftritt.

Eine Änderung des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses in Tabletten während der Lagerung hat im Gegensatz zum Pulver keine Auswirkungen auf die Tensile Strength. Die Tabletten zeigen lediglich den typischen Zusammenhang zwischen sorbierter Feuchte und Tablettenfestigkeit: Mit steigender relativer Feuchte nimmt die Tensile Strength zunächst zu durch die Ausbildung von Sorptionsschichten bzw. bei höheren Feuchten von Flüssigkeitsbrücken, die die Lactosepartikel zusammenhalten. Bei hohen Feuchten ab 91 % nimmt die Tensile Strength ab, da es zum Erweichen der Tabletten kommt.

Das Ergebnis, dass nur das  $\alpha/\beta$ -Verhältnis des Pulvers die Tensile Strength beeinflusst, eine nachträgliche Änderung des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses während der Lagerung dagegen keine Auswirkungen auf die Tensile Strength hat, lässt vermuten, dass  $\beta$ -Lactose und  $\alpha$ -Lactosemonohydrat unterschiedliche Verformungsverhalten haben.

### **4.1.5.3 Untersuchung des Verformungsverhaltens von $\alpha$ -Lactosemonohydrat und $\beta$ -Lactose**

#### **4.1.5.3.1 Durchführung**

Versuchsreihe 4.1.5.2 zeigte den deutlichen Einfluss des initialen Verhältnisses von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat zu  $\beta$ -Lactose im Lactosepulver auf die Festigkeit der hergestellten Tabletten. Eine nachträgliche Veränderung des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses in fertigen Tabletten während der Lagerung hatte dagegen keinen Einfluss auf die Tensile Strength. Daher liegt die Vermutung nahe, dass  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose ein unterschiedliches Verformungsverhalten beim Tablettieren haben. In dieser Versuchsreihe wurde deshalb das Verformungsverhalten von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose untersucht.

Die Bestimmung des Verformungsverhaltens wurde in Anlehnung an Vromans, H. et al. (1985b) durchgeführt. Dazu wurden die zu untersuchenden Proben bei verschiedenen Pressdrücken tablettiert und die massenspezifische Oberfläche mittels Quecksilberporosimetrie bestimmt. Bei plastisch verformbaren Substanzen müsste es mit zunehmendem Pressdruck zu einer Verkleinerung der Oberfläche kommen, da die Anzahl der Poren durch den plastischen Fluss verringert werden sollte. Sprödrüchige Substanzen hätten eine Vergrößerung der Tablettenoberfläche bei steigendem Pressdruck zur Folge, da aufgrund der Bildung kleinerer Partikel neue Poren gebildet werden.

Diese Thesen wurden zunächst anhand von Modellsubstanzen mit bekanntem Verformungsverhalten überprüft. Als Referenz für sprödrüchige Substanzen wurde Emcompress, ein Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat der Firma J. Rettenmaier & Söhne (Rosenberg, Deutschland; Ch.-B. F17G) verwendet, Modellsubstanz für plastisch verformbare Substanzen war Avicel PH 101 der Firma FMC Biopolymer (Brüssel, Belgien; Ch.-B. 6443C). Die Pulver wurden auf der Flexitab<sup>®</sup> bei Pressdrücken zwischen 60 und 320 MPa zu runden biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm verpresst und die spezifische Tablettenoberfläche mit den Quecksilberporosimetern Pascal 140 und Pascal 440 der Firma Porotec GmbH (Hofheim, Deutschland) gemäß 3.2.13 nach 24 Stunden bestimmt. Eine plastische Verformung des Avicels durch den bei der Quecksilberporosimetrie aufgewendeten Druck beeinflusst die Ergebnisse nicht, da bei allen Tabletten der gleiche Druck bei der Quecksilberporosimetrie aufgebracht wurde und keine

Absolutwerte für der Tablettenoberfläche, sondern nur die Änderung der Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks von Interesse war.

Das Verformungsverhalten von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose wurde anhand von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, das durch Lagerung von Granulac 70 bei 100 % r.F. gewonnen wurde, und DCL 21, das aufgrund des hohen  $\beta$ -Lactoseanteils als Referenz für  $\beta$ -Lactose verwendet wurde, bei Pressdrücken zwischen 127 und 320 MPa wie oben beschrieben untersucht. Vor der Bestimmung der spezifischen Tablettenoberfläche wurden die Tabletten 24 Stunden bei relativen Feuchten kleiner 30 % gelagert, so dass sich die Tabletten entspannen konnten ohne dass mit einer Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat zu rechnen war. Für die Lactosen wurde ein höherer Anfangspressdruck verwendet, da die Tablettenfestigkeit bei 60 MPa zu gering war, als dass man sie hätte ins Quecksilberporosimeter überführen können. Um die Empfindlichkeit der Untersuchung zu steigern, wurden die Lactosen auf eine Partikelgröße von 125-250  $\mu\text{m}$  gesiebt. Denn das Tablettierverhalten hängt, wie Orowan, E. 1949 zeigte, auch von der Partikelgröße des Pulvers ab: Kleinere Partikel benötigen im Gegensatz zu großen Partikeln höheren Pressdrücke für den Spröbruch. Außerdem wurde für die Messungen immer das gleiche Dilatometer verwendet.

Um eine Beeinflussung des Tablettierverhaltens durch Feuchtigkeitseinfluss zu verhindern, wurden die Pulver der Modell- und Prüfsubstanzen durch 24-stündige Lagerung über Silicagel getrocknet. Eine Verfälschung der gemessenen Tablettenoberfläche durch sorbierte Feuchte wurde verhindert, indem die Tabletten vor der Messung eine halbe Stunde im Vakuum getrocknet wurden. Denn Sorptionswasser verhindert ein Eindringen des Quecksilbers in die Poren, wodurch systematisch zu kleine Oberflächen gemessen würden (Westermarck, S. et al., 2000).

### **4.1.5.3.2 Ergebnisse und Auswertung**

Die Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks ist für die Modellsubstanzen Emcompress und Avicel in den Abbildungen 4.1-69 und 4.1-70 dargestellt. Die Messwerte sind im Anhang in den Tabellen 4.1-31 und 4.1-32 aufgelistet.

## Experimenteller Teil

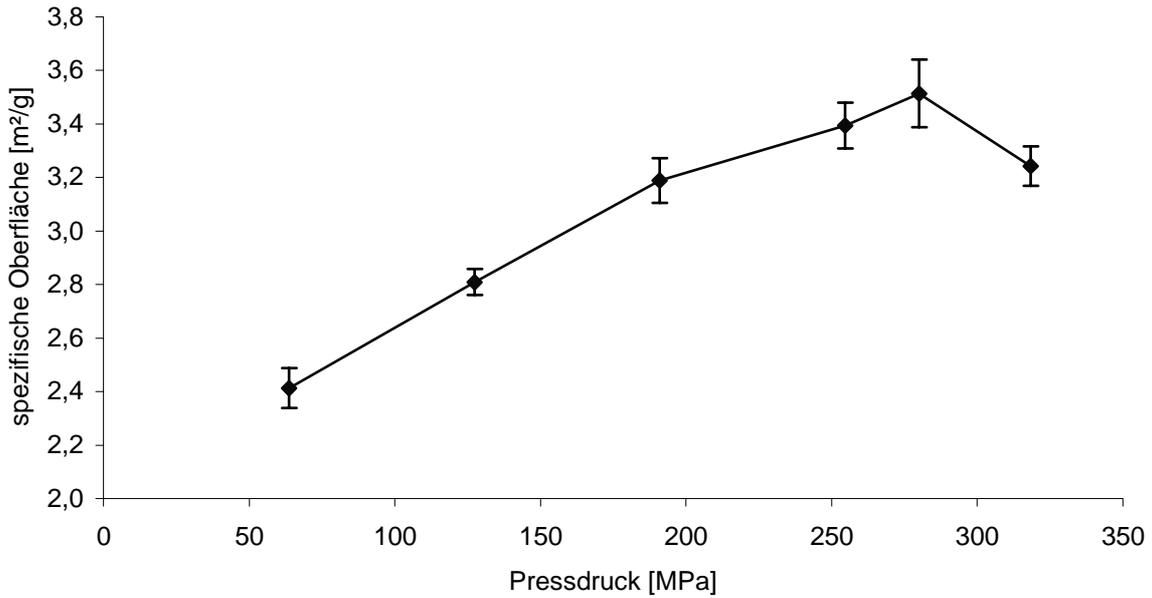


Abb. 4.1-69: Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks bei Emcompress

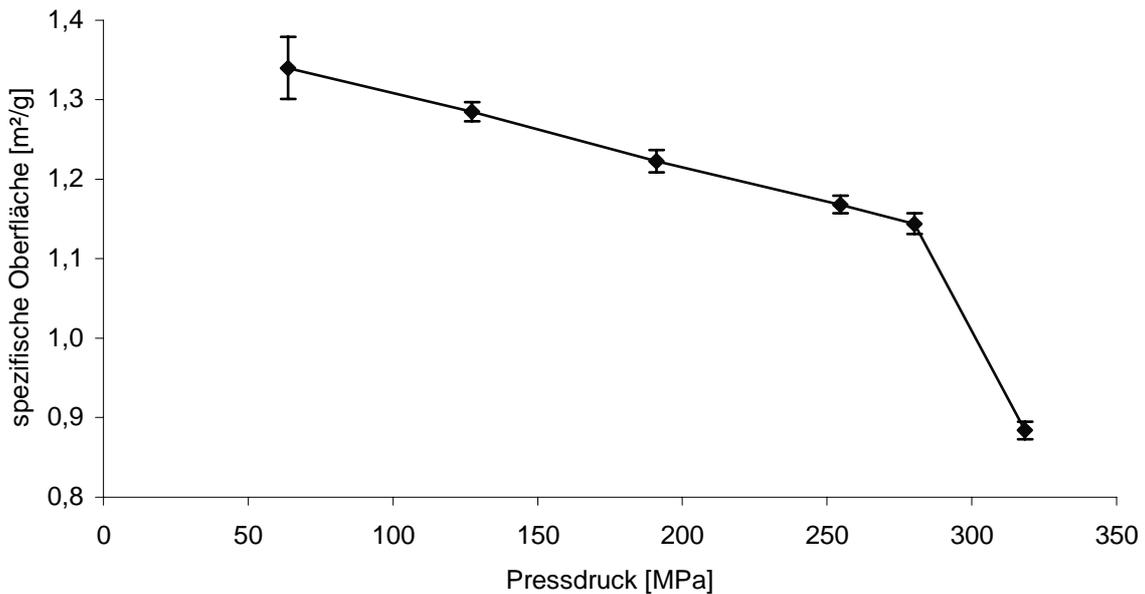


Abb. 4.1-70: Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks bei Avicel

Abbildung 4.1-69 zeigt, dass beim sprödebrüchigen Emcompress die spezifische Oberfläche mit zunehmendem Pressdruck bis 280 MPa zunimmt. Beim plastisch verformbaren Avicel wird dagegen bei steigendem Pressdruck eine Abnahme der spezifischen Oberfläche beobachtet.

Somit wurden die Thesen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Verformungsverhalten und der Änderung der spezifischen Oberfläche in Abhängigkeit des Pressdruckes bestätigt: Bei sprödebrüchigem Tablettierverhalten nimmt die spezifische Oberfläche der Tabletten mit steigendem Pressdruck aufgrund der Bildung neuer Poren zu, während bei plastischem Tablettierverhalten die Oberfläche aufgrund des plastischen Flusses verringert wird. Die Messung der Änderung der spezifischen Oberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks ist damit eine geeignete Methode zur Bestimmung des Verformungsverhaltens.

Bei Pressdrücken von 318 MPa zeigten Emcompress und Avicel eine deutliche Abnahme der spezifischen Oberfläche. Diese Abnahme der spezifischen Oberfläche lässt sich damit erklären, dass aufgrund der starken Verdichtung des Pulvers die Porosität der Emcompress-tabletten so gering war, dass eine Zunahme der Oberfläche durch Sprödebruch nicht mehr stattfinden konnte (De Boer, A.H. et al., 1986) bzw. bei Avicel eine überproportional verstärkte plastische Verformung des Pulvers auftrat, so dass in beiden Fällen eine Verringerung bzw. verstärkte Verringerung der spezifischen Tablettenoberfläche zu beobachten war.

In Abbildung 4.1-71 sind die Ergebnisse für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose dargestellt. Die Messdaten befinden sich im Anhang in den Tabellen 4.1-33 und 4.1-34.

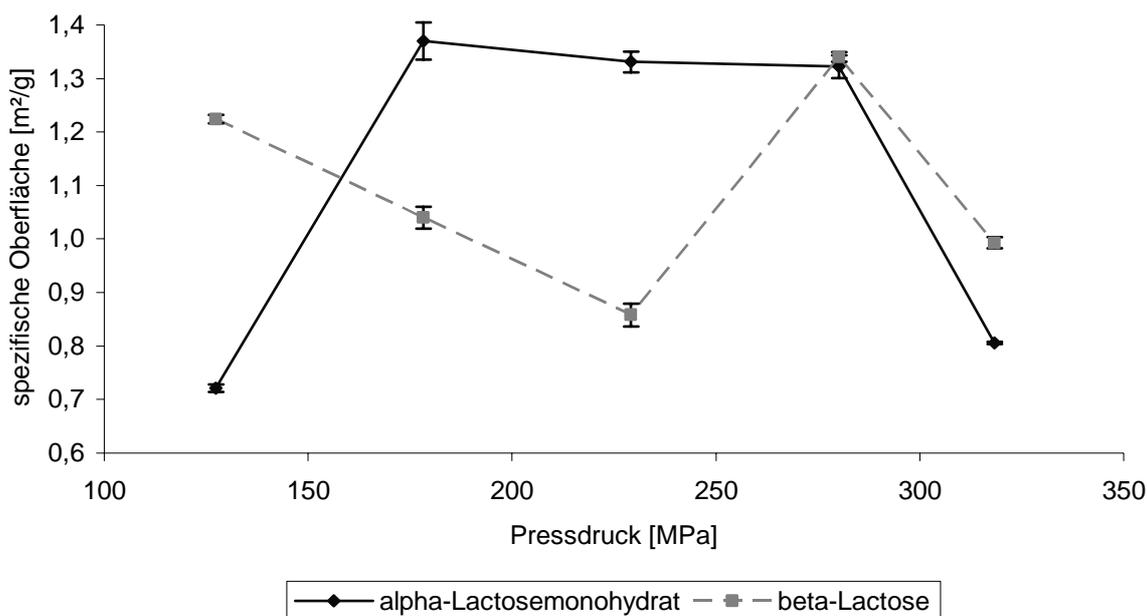


Abb. 4.1-71: Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks bei  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose

Die Änderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks zeigt für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose einen unterschiedlichen Verlauf. Bei  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nimmt die Tablettenoberfläche bis zu einem Pressdruck von 178 MPa zu, bleibt bis 280 MPa nahezu konstant und nimmt bei Pressdrücken über 280 MPa deutlich ab. Bei  $\beta$ -Lactose lässt sich dagegen bis zu einem Pressdruck von 229 MPa eine Abnahme der Tablettenoberfläche beobachten, bei einem Pressdruck von 280 MPa nimmt sie zu, anschließend nimmt sie wieder ab. Da eine Zunahme der Tablettenoberfläche mit steigendem Pressdruck typisch für ein sprödrüchiges Verformungsverhalten, eine Abnahme der Oberfläche bei plastischem Verformungsverhalten beobachtet wird, lässt sich das Tablettierverhalten von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose wie folgt beschreiben: Bei niedrigen Pressdrücken bis 178 MPa zeigt  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ein sprödrüchiges Verformungsverhalten. Die nahezu konstante Tablettenoberfläche zwischen 178 und 280 MPa lässt sich damit erklären, dass nicht mehr überwiegend Spröbruch sondern auch eine plastische Verformung stattfindet: Bei geringer Verdichtung kommt es in erster Linie zum Spröbruch der Partikel. Mit steigender Druckbelastung des Pulvers verformen sich diese Partikel zunehmend plastisch. Da sich die Auswirkungen von Spröbruch und plastischer Verformung auf die Tablettenoberfläche gegenseitig aufheben, lässt sich im Bereich zwischen 178 und 280 MPa keine Veränderung der Tablettenoberfläche messen. Der Übergang von sprödrüchigem Verhalten in plastische Verformung mit steigendem Pressdruck stimmt mit den in der Literatur gefundenen Angaben überein (De Boer, A.H. et al., 1986).

$\beta$ -Lactose zeigt im Gegensatz zu  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bis zu einem Pressdruck von 229 MPa ein plastisches Verhalten. Bei höheren Pressdrücken kommt es zu einer Zunahme der Tablettenoberfläche, da dann das sprödrüchige Verformungsverhalten überwiegt.

Sowohl bei  $\alpha$ -Lactosemonohydrat als auch bei  $\beta$ -Lactose lässt sich bei 318 MPa eine Abnahme der Tablettenoberfläche beobachten, die darauf zurückzuführen ist, dass aufgrund des hohen Pressdrucks die Porosität der Tabletten zu gering ist als dass ein Spröbruch nachweisbar wäre.

$\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose zeigen somit ein entgegengesetztes Verformungsverhalten: Bei niedrigen Pressdrücken hat  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ein sprödrüchiges Verformungsverhalten, bei höheren Pressdrücken kommen

plastische Elemente hinzu.  $\beta$ -Lactose zeigt dagegen bei niedrigen Pressdrücken ein plastisches und bei hohen Pressdrücken ein sprödrüchiges Verformungsverhalten.

Die in Versuch 4.1.5.2 beobachtete Abnahme der Tensile Strength bei einem Pressdruck von 250 MPa mit zunehmender Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat lässt sich mit dem unterschiedlichen Verformungsverhalten von  $\beta$ -Lactose und  $\alpha$ -Lactosemonohydrat erklären: Mit zunehmender Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat steigt der plastisch verformbare Anteil in den Tabletten auf Kosten des sprödrüchigen. Dadurch, dass der sprödrüchige Anteil mit steigendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil abnimmt, entstehen beim Tablettiervorgang weniger neue Kontaktflächen, über die die Pulverpartikel Van-der-Waals-Bindungen eingehen können, so dass die Tablettenfestigkeit mit steigendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil abnimmt.

### **4.1.5.3.3 Zusammenfassung**

Anhand von Modellschubstoffen für sprödrüchiges (Emcompress) und plastisches Verformungsverhalten (Avicel PH 101) wurde gezeigt, dass die Messung der Änderung der Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdruckes ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung des Verformungsverhaltens ist. Bei Sprödrüchigkeit wird die Tablettenoberfläche durch die mit der Bildung kleiner Fragmente einhergehende Porenbildung vergrößert, während die Tablettenoberfläche beim plastischen Fließen aufgrund der Verringerung der Porenzahl bzw. des -durchmessers mit steigendem Pressdruck abnimmt. Bei sehr hohen Pressdrücken um 320 MPa ist die Untersuchung des Verformungsverhaltens erschwert, da die Porosität aufgrund des hohen Pressdrucks so stark abnimmt, dass sich ein sprödrüchiges Verhalten nicht mehr erkennen lässt.

Die Untersuchung des Verformungsverhaltens ergab für  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose ein unterschiedliches Ergebnis: Bei Pressdrücken bis 178 MPa zeigt  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ein sprödrüchiges Verhalten, bei höheren Pressdrücken lässt sich neben dem sprödrüchigen ein deutlich plastisches Verformungsverhalten beobachten.  $\beta$ -Lactose hat dagegen bei Pressdrücken bis 229 MPa ein plastisches Verhalten und zeigt erst bei höheren Pressdrücken sprödrüchige Eigenschaften. Anhand dieses unterschiedlichen Tablettiervorgangs lässt sich die Abnahme der Tensile Strength bei 250 MPa mit steigendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil erklären:

Mit zunehmender Umwandlung von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wächst der plastische Anteil auf Kosten des sprödebrüchigen, so dass während des Tablettiervorgangs weniger neue Oberflächen entstehen, über die die Tabletten über Van-der-Waals-Kräfte zusammengehalten werden können. Die Folge davon ist, dass die Tablettenfestigkeit mit zunehmender Umwandlung von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat abnimmt.

### **4.1.5.4 Auswirkung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung auf die Benetzbarkeit von Pulver und Tabletten**

#### **4.1.5.4.1 Durchführung**

Die Benetzbarkeit stellt eine wichtige Oberflächeneigenschaft dar, da die Benetzung von Festkörpern der erste Schritt beim Lösungsvorgang einer Substanz ist. Zur Bestimmung der Benetzbarkeit wurde die Kontaktwinkelmessung mittels Krüss-Tensiometer K100 (Hamburg, Deutschland) verwendet. Der Kontaktwinkel ist ein Maß für die Wechselwirkung zwischen flüssiger und fester Phase. Je niedriger der Kontaktwinkel, desto effektiver ist die Benetzung und umso stärker die Wechselwirkung.

In dieser Versuchsreihe wurde die Benetzbarkeit von gelagertem Granulac 70 und DCL 21 sowie der daraus hergestellten Tabletten untersucht. Dazu wurde Granulac 70 bei den relativen Luftfeuchten 16 %, 31 %, 40 %, 54 %, 64 %, 71 %, 81 %, 91 %, 97 %, 100 % bei einer Temperatur von  $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  über einen Zeitraum von einer Woche und DCL 21 bei 16 %, 64 %, 71 %, 91 %, 100 % bei einer Temperatur von  $21\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  über einen Zeitraum von 32 Wochen gelagert, so dass in beiden Fällen eine Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose zu  $\alpha$ -Lactosemonohydrat stattfinden konnte. Zur Zerkleinerung von Agglomeraten wurden die Pulver durch ein Kressnersieb mit der lichten Maschenweite von 250  $\mu\text{m}$  gegeben.

Zur Untersuchung der Benetzbarkeit der Tabletten wurden die gesiebten Pulver mit der Flexitab<sup>®</sup> bei 250 MPa zu biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm verpresst. Auch in dieser Versuchsreihe wurde den Proben kein Schmiermittel zugesetzt, um die Benetzbarkeit der Tabletten nicht durch die hydrophobisierende Eigenschaft des Magnesiumstearats zu verfälschen. Aufgrund der Schmierung der Tablettierwerkzeuge befand sich Magnesiumstearat aber an den Tablettenaußenseiten. Um das Magnesiumstearat von der Tablettenunterseite, die

mit der benetzenden Flüssigkeit in Kontakt tritt, zu entfernen, wurden relative dicke Tabletten mit einer Masse von 600 mg und einer Höhe von 5,5 mm hergestellt und an der Tablettenunterseite eine ca. 1,5 mm dicke Schicht abgeschmiert. Somit wurde ein direkter Kontakt zwischen Lactose und benetzender Flüssigkeit ohne die störenden Einflüsse des Magnesiumstearats ermöglicht.

Der geometrische Faktor wurde mit n-Hexan ermittelt, als benetzende Flüssigkeit wurde demineralisiertes Wasser verwendet.

### 4.1.5.4.2 Ergebnisse und Auswertung

Die Ergebnisse für DCL 21 und den daraus hergestellten Tabletten sind in Abbildung 4.1-72 dargestellt. Die Messdaten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.1-35.

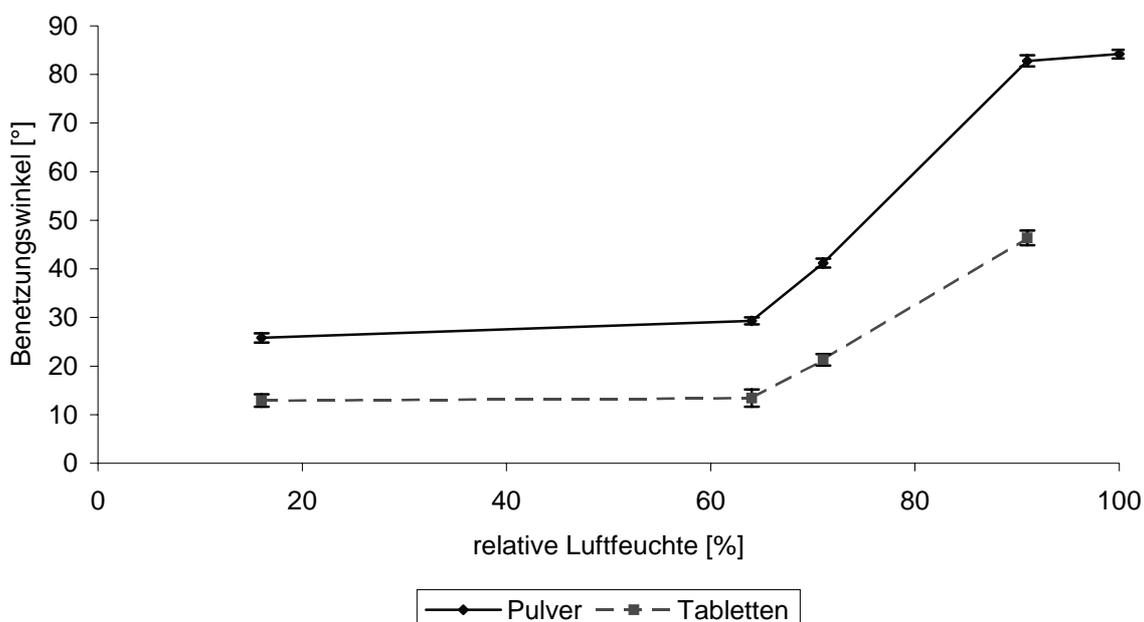


Abb. 4.1-72: Benetzungswinkel von gelagertem DCL 21 und den daraus hergestellten Tabletten in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte während der Lagerung

Eine Messung des Benetzungswinkels der Tabletten, die aus DCL 21 hergestellt wurden, dass bei 100 % r.F. gelagert wurde, war nicht möglich, da die Tabletten eine zu geringe Bruchfestigkeit hatten, als dass man das Magnesiumstearat von der Tablettenunterseite hätte abgeschmierteln können.

Der Kurvenverlauf ist für Pulver und Tabletten vergleichbar. Dabei fällt auf, dass die Benetzungswinkel für die Tabletten kleiner sind als die für Pulver. Aufgrund der Verdichtung des Pulvers beim Tablettiervorgang ist die Porosität der Tabletten

wesentlich geringer als beim Pulver. Somit ist der Anteil an Luft in der Tablette geringer als im Pulver, wodurch die Benetzbarkeit der Tabletten erhöht ist.

Pulver und Tabletten aus gelagertem DCL 21 zeigen bei relativen Feuchten über 64 % r.F. eine deutliche Zunahme des Benetzungswinkels. Die Benetzbarkeit von Pulver und Tablette nimmt somit ab. Es lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und der Benetzbarkeit feststellen, da der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil bei Luftfeuchten über 64 % stark ansteigt (siehe 4.1.4.2.1). Mit fortschreitender Umwandlung von  $\beta$ -Lactose zu  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nimmt der Benetzungswinkel zu und die Benetzbarkeit ab. Die bessere Benetzbarkeit der  $\beta$ -Lactose spiegelt sich auch in der besseren Löslichkeit der  $\beta$ -Lactose gegenüber dem  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wider.

Der Zusammenhang zwischen relativer Luftfeuchte und Benetzungswinkel ist für Granulac 70 und den daraus hergestellten Tabletten in Abbildung 4.1-73 dargestellt. Die Messdaten sind im Anhang in Tabelle 4.1-36 aufgeführt.

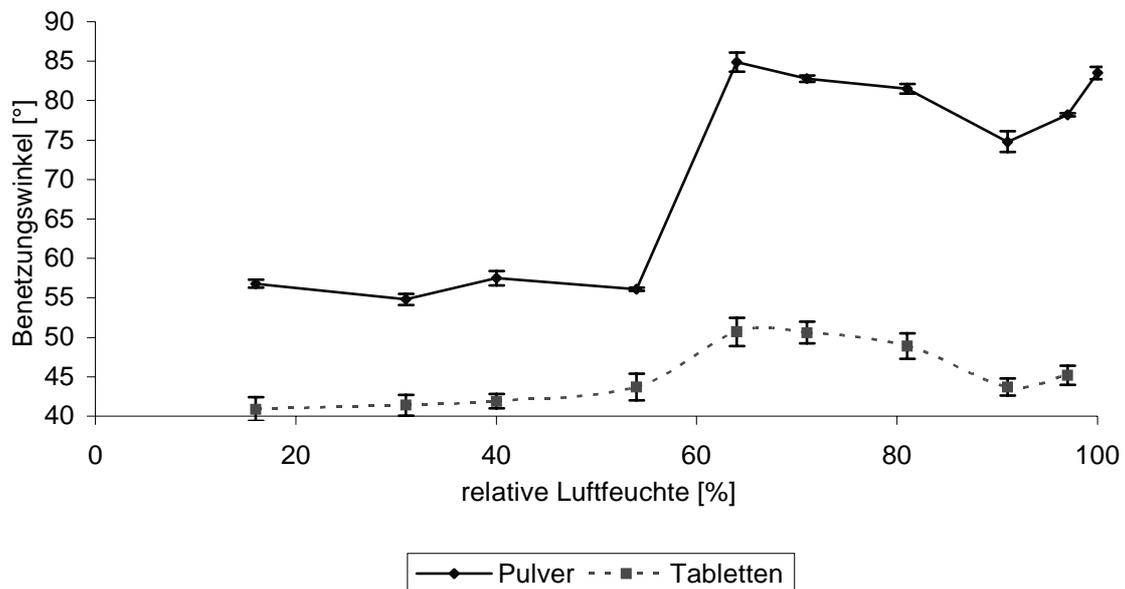


Abb. 4.1-73: Benetzungswinkel von gelagertem Granulac 70 und den daraus hergestellten Tabletten in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte während der Lagerung

Wie zuvor bei DCL 21 beobachtet, war auch bei Granulac 70 eine Messung des Benetzungswinkels der Tabletten, die aus Granulac 70 hergestellt wurden, dass bei 100 % r.F. gelagert wurde, war nicht möglich. Auch bei Granulac 70 sind

Kurvenverlauf für Pulver und Tabletten vergleichbar, wobei die Benetzungswinkel für die Tabletten kleiner als die des Pulvers sind.

Granulac 70 Pulver und Tabletten zeigen ab 64 % r.F. einen deutlichen Anstieg des Benetzungswinkels. Zwischen 64 und 83 % r.F. bleibt der Benetzungswinkel konstant, nimmt bei 91 % r.F. ab und anschließend wieder zu. Auch hier lässt sich der bei DCL 21 beobachtete Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Umwandlung von  $\beta$ -Lactose zu  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und der Benetzbarkeit feststellen: Eine Umwandlung von  $\beta$ -Lactose zu  $\alpha$ -Lactosemonohydrat verschlechtert die Benetzbarkeit von Pulver und Tablette. Dies erklärt den Anstieg des Benetzungswinkels bei 64 % r.F. Da die Änderungen des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils zwischen 64 und 91 % r.F. gering sind, macht sich der Oberflächeneinfluss deutlich bemerkbar. Bei relativen Feuchten zwischen 64 und 91 % r.F. wird die Oberfläche durch Anlösungsprozesse immer glatter, bis dass man bei 91 % r.F. eine vollständig glatte Oberfläche vorfindet. Die dabei stattfindende Abnahme des Benetzungswinkels lässt sich anhand des Wickeneffektes, besser bekannt unter dem Namen Lotuseffekt, erklären. Der Lotuseffekt bedeutet, dass mit zunehmender Rauigkeit die benetzende Eigenschaft des Stoffes verstärkt wird. Bei Lactose als schlecht benetzbare Substanz wird daher die Benetzbarkeit mit abnehmender Rauigkeit verbessert. Bei relativen Feuchten nahe 100 % nimmt durch Bildung mikroskopisch sichtbarer Poren die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat zu. Der steigende  $\alpha$ -Lactosemonohydrat-Anteil sowie die zunehmende Porosität führen dabei zu einer Zunahme des Benetzungswinkels und damit zu einer schlechteren Benetzbarkeit.

#### **4.1.5.4.3 Zusammenfassung**

Die Untersuchung der Benetzbarkeit von Granulac 70- und DCL 21-Proben, die bei verschiedenen relativen Feuchten gelagert wurden, so dass eine Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat stattfinden konnte, und der daraus hergestellten Tabletten, ergaben für Pulver und Tabletten einen vergleichbaren Verlauf, wobei die Benetzungswinkel für die Tabletten deutlich kleiner als die der Pulver waren. Die kleineren Benetzungswinkel der Tabletten und die daraus resultierende bessere Benetzbarkeit sind auf den geringeren Luftanteil in den Tabletten zurückzuführen. Sowohl für Granulac 70 als auch für DCL 21 zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Umwandlung von  $\beta$ -Lactose zu

$\alpha$ -Lactosemonohydrat und dem Benetzungswinkel: Mit steigendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil nimmt der Benetzungswinkel zu, d.h., die Benetzbarkeit nimmt ab. Bei Granulac 70 zeigt sich der Einfluss von Oberflächeneffekten auf die Benetzbarkeit. Die zunehmende Glättung der Kristalloberfläche zwischen 64 und 91 % r.F. führt bei dem schlecht benetzbaren  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat zur Abnahme der Benetzbarkeit trotz nahezu konstantem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil.

### 4.1.6 Diskussion

Dieser Teil der Arbeit führt den Einfluss der Lagerungsbedingungen auf den Hilfsstoff kristalline Lactose sowie die Auswirkungen auf die daraus hergestellten Tabletten vor Augen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass im Gegensatz zu bisherigen Forschungsarbeiten (Angberg, M et al., 1992) die Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat auch bei relativen Luftfeuchten unter 90 % stattfindet.

Dabei ist v.a. bei Proben, die neben  $\beta$ -Lactose einen hohen Anteil  $\alpha$ -Lactosemonohydrat enthalten, mit hoher Feuchteempfindlichkeit zu rechnen. Bei diesen Proben findet die Umkristallisation weitgehend zwischen 54 und 71 % statt und ist bereits innerhalb einer Woche abgeschlossen. Damit kristallisiert  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat bei Luftfeuchten um, die auch unter hiesigen klimatischen Bedingungen erreicht werden. Die Folgen dieser Umwandlung sind eine geringere Tablettenfestigkeit und eine schlechte Benetzbarkeit, so dass mit Auswirkungen auf die Pharmakokinetik enthaltener Wirkstoffe zu rechnen ist. Somit haben selbst saisonal bedingte Schwankungen der Luftfeuchtigkeit einen deutlichen Einfluss auf Hilfsstoff- und Produktqualität. Um eine konstante Produktqualität gewährleisten zu können, empfiehlt es sich, den Anteil des unerwünschten Anomers bei der Lactosegewinnung so gering wie möglich zu halten.

Die Versuchsreihen zeigen darüber hinaus, dass nur die Änderungen des Anomerverhältnisses in dem Lactosepulver die Eigenschaften der daraus hergestellten Tabletten beeinflussen. Eine nachträgliche Änderung des Anomerverhältnisses in bereits hergestellten Tabletten hat dagegen keinen Einfluss auf die Tabletteneigenschaften. Daher sollte das Lactosepulver wasserdampfundurchlässig verpackt werden. Ein besonderes Risiko stellen dann

Anbrüche dar. Diese sollten nicht bei relativen Luftfeuchten über 54 % gelagert und alsbaldig aufgebraucht werden.

Ein Vergleich von  $\alpha$ -lactosemonohydrathaltigen Qualitäten mit wasserfreier Lactose hat ergeben, dass die Umkristallisation bei wasserfreier Lactose aufgrund des Fehlens von Kristallisationskeimen wesentlich langsamer erfolgt. Kommt es aber zur Umkristallisation, so sind die Auswirkungen auf Tabletteneigenschaften und Benetzbarkeit aufgrund des höheren Ausgangsanteils an  $\beta$ -Lactose in der wasserfreien Lactose noch gravierender.

Die in dieser Arbeit für kristalline Lactose dargestellten Ergebnisse sind mit den von Bolzen, N. et al. (2001) sowie Steckel, H. und Bolzen, N. (2005) für die Rekristallisation amorpher Lactose gefundenen Daten vergleichbar: Bei der Rekristallisation von amorpher Lactose steigt mit zunehmender Luftfeuchte der  $\alpha$ -Lactoseanteil. Dabei bildet sich jeweils das  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, während der  $\beta$ -Lactoseanteil abnimmt. Bei 100 % r.F. führt die Rekristallisation amorpher Lactose zu 100 %  $\alpha$ -Lactosemonohydrat. Dies zeigt die große Bedeutung der Lagerungsbedingungen: Sowohl die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose zum  $\alpha$ -Lactosemonohydrat als auch die Rekristallisation amorpher Lactose sind von der sie umgebenden relativen Luftfeuchte abhängig: Mit zunehmender relativer Luftfeuchte entsteht in beiden Fällen vermehrt  $\alpha$ -Lactosemonohydrat.

Die Gründe für die Änderung der Tabletteneigenschaften mit zunehmender Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat liegt in dem unterschiedlichen Verformungsverhalten. In dieser Arbeit wurde das Verformungsverhalten untersucht, indem die Tablettenoberfläche gegen den Pressdruck aufgetragen wurde. Eine Zunahme der Oberfläche weist auf ein sprödebrüchiges Verhalten hin, während eine Abnahme ein plastisches Verhalten bedeutet. Diese Methode besitzt einige Vorteile gegenüber dem Heckelplot, der am häufigsten verwendeten Methode zur Bestimmung des Verformungsverhaltens. Beim Heckelplot wird die relative Dichte mit dem Pressdruck korreliert und aus dem Kurvenverlauf auf das Verformungsverhalten geschlossen. Da zur Bestimmung der relativen Dichte, die sich als Quotient aus scheinbarer und pyknometrischer Dichte ergibt, verschiedene Messmethoden miteinander verknüpft werden, ist das Risiko

eines Fehlers recht hoch. Bei der in dieser Arbeit verwendeten Methode wird dagegen die abhängige Variable über nur *eine* Messmethode mit hoher Genauigkeit bestimmt. Aus den Steigungen der Kurven kann das Verformungsverhalten direkt abgelesen werden, ohne dass aufwendige Berechnungen erforderlich sind. Der entscheidende Vorteil gegenüber dem Heckelplot liegt vor allem darin, dass eine Änderung des Verformungsverhaltens ab einem bestimmten Pressdruck deutlich besser erkannt werden kann. Nachteilig ist allerdings der hohe Zeitaufwand für die Messungen, da die Bestimmung der Tablettenoberfläche über Quecksilberintrusion für jede Messung ca. 90 Minuten beträgt.

## **4.2 Einfluss des Trocknungsverfahrens auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften hochdruckbehandelter Stärke**

### **4.2.1 Einleitung**

In dem zweiten Teil dieser Arbeit wurde der Einfluss der Desorption auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften von Stärkepasten untersucht, die durch Hochdruckverkleisterung nativer Stärke erhalten wurden. Es wurde die Eignung von hochdruckverkleisterter Stärke als Tablettierhilfsstoff untersucht.

Die nach Hochdruckverkleisterung erhaltenen Stärkepasten mussten zunächst getrocknet werden. Die Auswahl eines geeigneten Trocknungsverfahrens für die Stärkepasten fand an Pasten aus Weizenstärke statt. Denn die Herstellung von Pasten mittels Hochdruckbehandlung ist bei Weizenstärke einfacher als bei anderen Stärken, da sich Weizenstärke schon bei vergleichsweise geringen Drücken verkleistern lässt. Es wurde Weizenstärke C Gel 20006 (Ch.-B.: SC-7854) von Cargill (Vilvoorde, Belgien) verwendet. Um den Einfluss des Trocknungsverfahrens auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften zu testen, wurden die Eigenschaften der getrockneten Pasten mit denen nativer und thermisch verkleisterter Weizenstärke (Pregeflo WM, Ch.-B. 782445, Roquette) verglichen.

Anschließend wurde überprüft, ob sich hochdruckbehandelte und getrocknete Stärke als Tablettierhilfsstoff eignet. Die Untersuchungen fanden an der pharmazeutisch bedeutsameren Maisstärke statt. Pulver- und Tablettiereigenschaften der hochdruckbehandelten und getrockneten Maisstärke wurden mit denen nativer und vorverkleisterter Maisstärke verglichen. Als native Maisstärke wurde Maisstärke C Pharmgel 03406 (Ch.-B. IS 17372) der Firma Cargill (Vilvoorde, Belgien) und als vorverkleistertes Produkt Pharmgel DC 93000 (Ch.-B. AK 4252) von Cargill (Vilvoorde, Belgien) verwendet.

## **4.2.2 Suche nach einem geeigneten Trocknungsverfahren für die durch Hochdruckbehandlung nativer Weizenstärke erhaltenen Pasten**

### **4.2.2.1 Versuchsplan**

Ziel dieser Versuchsreihe war es, ein geeignetes Trocknungsverfahren für die nach Hochdruckbehandlung erhaltenen Stärkepasten zu finden.

Bei den hochdruckverkleisterten Stärken bleibt im Gegensatz zu den thermisch verkleisterten Stärken der granuläre Charakter erhalten (Stute, R. et al., 1996). Es wurde ein geeignetes Verfahren gesucht, mit dem diese Pasten in ein tablettierfähiges Pulver überführt werden können, ohne dass dabei der granuläre Charakter der Stärke verloren geht.

Zur Trocknung wurden möglichst produktschonende Verfahren verwendet:

- Vakuumtrocknung
- Sprühtrocknung
- Gefriertrocknung

Kriterien zur Charakterisierung des getrockneten Produktes waren:

- Morphologie im trockenen und redispergierten Zustand
- Abbau der Amylose während des Trocknungsvorgangs (Blauwert)
- Retrogradation während der Trocknung
- Verkleisterungsgrad

Anschließend wurde der Einfluss des Trocknungsverfahrens auf Pulver- und Tablettiereigenschaften des getrockneten Pulvers untersucht, indem die Eigenschaften mit denen von nativer und thermisch verkleisteter Stärke verglichen wurden.

Untersuchte Pulvereigenschaften waren:

- Sorptionsverhalten
- Fließverhalten
- Pulverdichten
- Benetzbarkeit

Bei den Tabletten wurde untersucht:

- Porosität
- Tensile Strength
- Mikroskopische Eigenschaften der Tabletten
- Rückdehnung der Tabletten
- Zerfallszeiten

Da sich Weizenstärke im Vergleich zur pharmazeutisch bedeutsameren Maisstärke schon bei geringeren Drücken vorverkleistern lässt, wurde für diese Versuchsreihen Weizenstärke verwendet.

### 4.2.2.2 Substanzcharakterisierung

#### 4.2.2.2.1 Weizenstärke

Es wurde Weizenstärke C Gel 20006 (Ch.-B.: SC-7854) der Firma Cargill (Vilvoorde, Belgien) verwendet.

In den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen lassen sich, wie für native Weizenstärke typisch, große und kleine Stärkekörner erkennen (Abbildung 4.2-1).

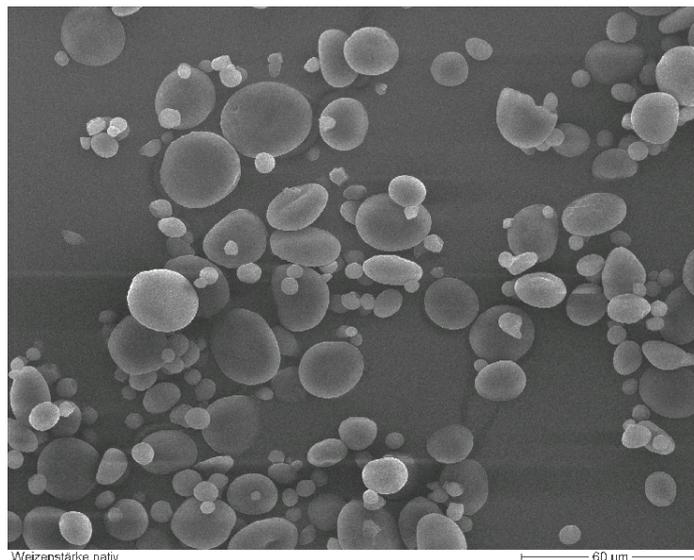


Abb. 4.2-1: Weizenstärke

Die großen scheibenförmigen Stärkekörner mit einem Durchmesser von 10 bis größer 60  $\mu\text{m}$  bezeichnet man als A-Fraktion, die kleinen kugeligen Körner mit einem Durchmesser von 2-10  $\mu\text{m}$  als B-Fraktion.

Diese beiden Partikelfraktionen zeigen sich auch in der Partikelgrößenverteilung an dem Auftreten eines Maximums bei 19  $\mu\text{m}$  für die A-Stärke und eines Sekundärmaximums zwischen 6 und 9  $\mu\text{m}$  für die B-Stärke (Abbildung 4.2-2).

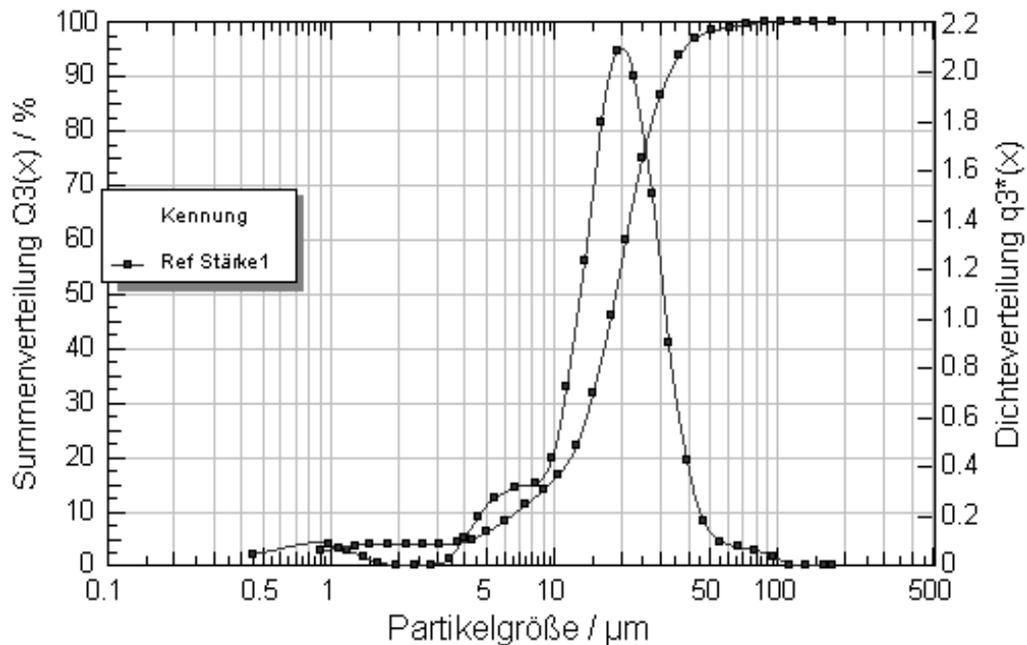


Abb. 4.2-2: Dichte- und Summenverteilung von Weizenstärke;  $x_{10}$ : 7  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 19  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 33  $\mu\text{m}$

Dabei liegt die A-Fraktion in einem deutlichen Überschuss vor, wie die Dichteverteilung zeigt ( $x_{10}$ : 7  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 19  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 33  $\mu\text{m}$ ).

Das Röntgendiffraktogramm der Weizenstärke ist in Abbildung 4.2-3 dargestellt.

## Ergebnisse und Diskussion

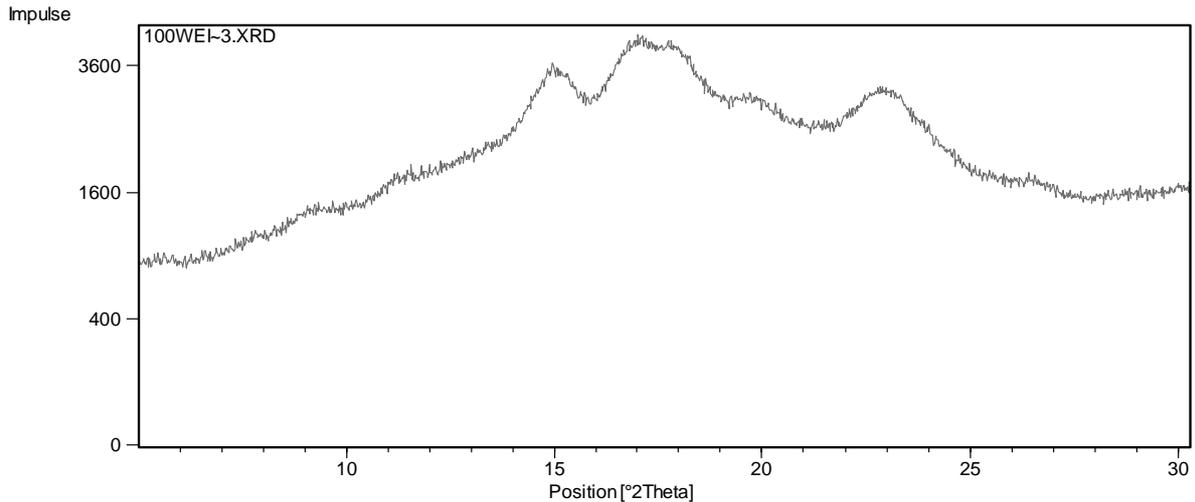


Abb. 4.2-3: Röntgendiffraktogramm von Weizenstärke

Es lassen sich die für A-Amylose charakteristischen Peaks beobachten: der Doppelpeak bei 17-19° 2Theta sowie ein Peak bei etwa 23° 2Theta.

Die verwendete Weizenstärke zeigt im DSC-Thermogramm einen Verkleisterungspeak von mit dem Onset bei 56,8 °C. Die Verkleisterungsenthalpie liegt bei  $9,18 \text{ J/g} \pm 0,57 \text{ J/g}$  (Mittelwert aus 3 Messungen).

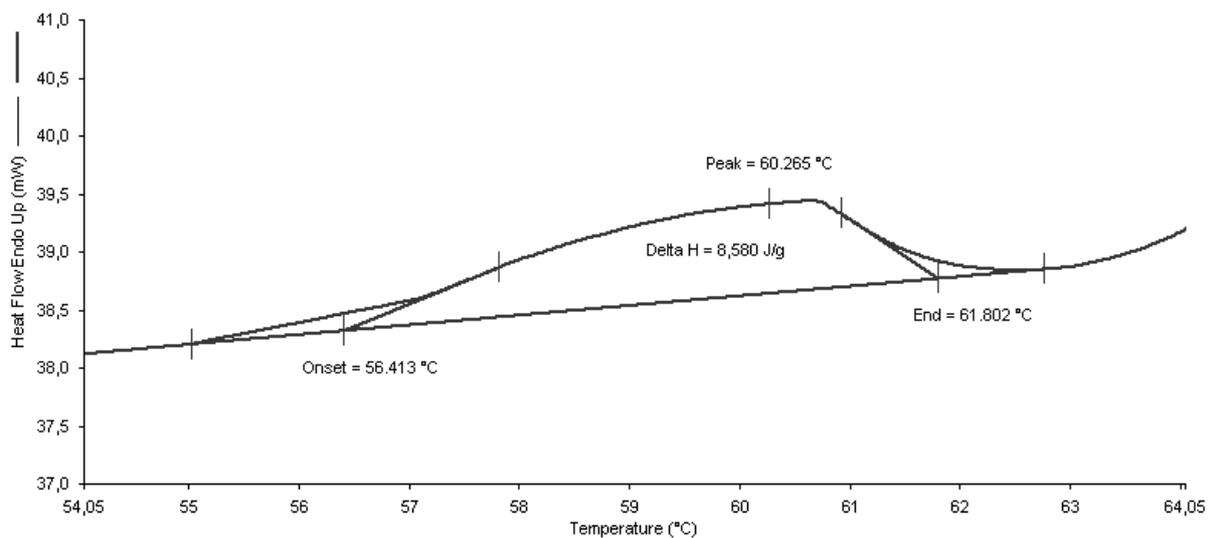


Abb. 4.2-4: DSC-Thermogramm von Weizenstärke

Die Weizenstärke zeigt somit keinerlei Anzeichen einer Vorverkleisterung. Es handelt sich um native Weizenstärke.

## Experimenteller Teil

Weizenstärke ist gemäß der Callahan-Klassifizierung eine stark hygroskopische Substanz. Denn die Sorptionsisotherme zeigt bereits bei relativen Feuchten zwischen 40 und 50 % r.F. eine Wassersorption von über 5 % (Abbildung 4.2-5).

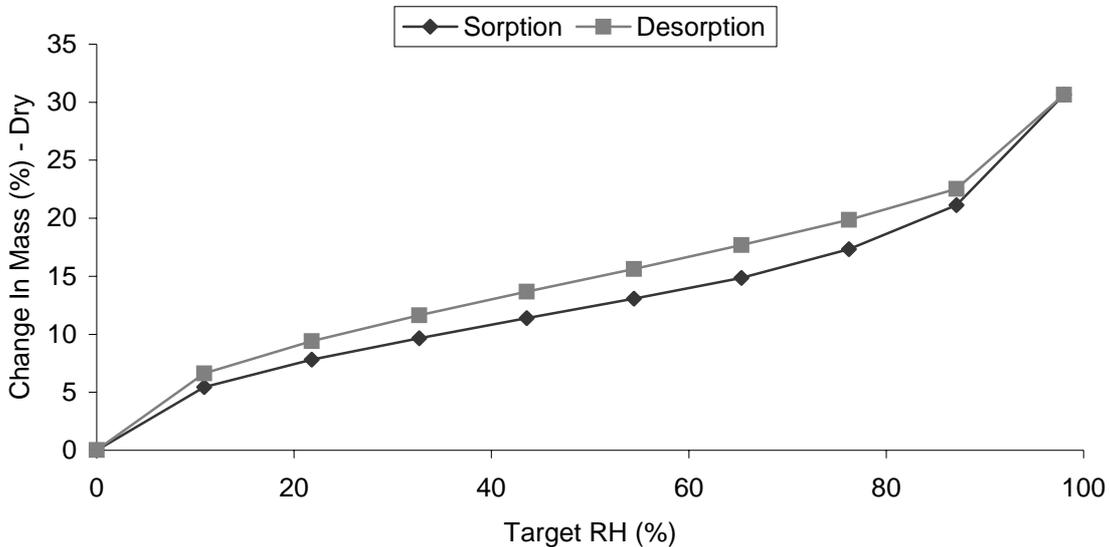


Abb. 4.2-5: Sorptions- und Desorptionsisotherme nativer Weizenstärke

Sorptions- und Desorptionsisotherme bilden eine Hysterese, und schneiden bei 0 % r.F. Dies weist auf eine Kapillarkondensation hin (Umprayn, K., Mendes, R.W., 1987).

Die thermogravimetrische Analyse ergab im Mittel einen Wassergehalt von 11,6 %.

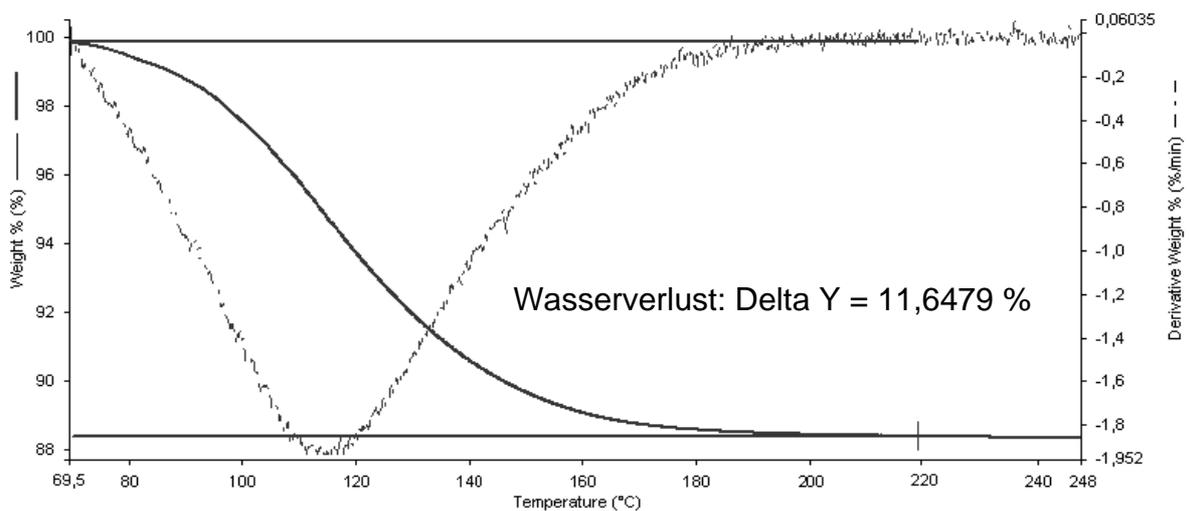


Abb. 4.2-6: TGA-Thermogramm nativer Weizenstärke mit erster Ableitung

### 4.2.2.2 Thermisch verkleisterte Weizenstärke

Die thermisch verkleisterte Weizenstärke Pregeflo WM (Ch.-B. 782445) der Firma Roquette (Lestrem, Frankreich) wurde in dieser Arbeit als Vergleichssubstanz zur Bewertung der Pulver- und Tablettiereigenschaften der hochdruckverkleisterten und getrockneten Stärke verwendet. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen vollständig verkleisterte Fragmente, die keine Kornstruktur mehr erkennen lassen. Die Kornstruktur wurde durch die Hitzeverkleisterung vollständig zerstört (Abbildung 4.2-7).

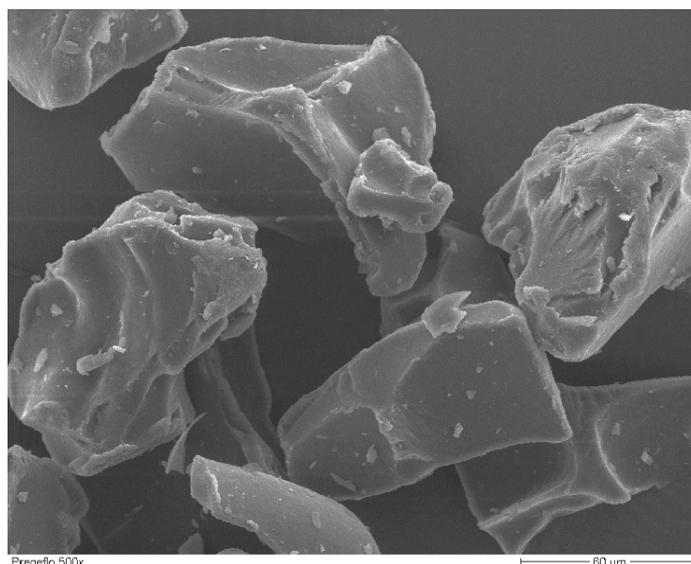


Abb. 4.2-7: Pregeflo WM

Der hohe Verkleisterungsgrad zeigt sich auch in dem Halo im Röntgendiffraktogramm (Abbildung 4.2-8) und dem fehlenden Verkleisterungspeak im DSC-Thermogramm (Abbildung 4.2-9).

## Experimenteller Teil

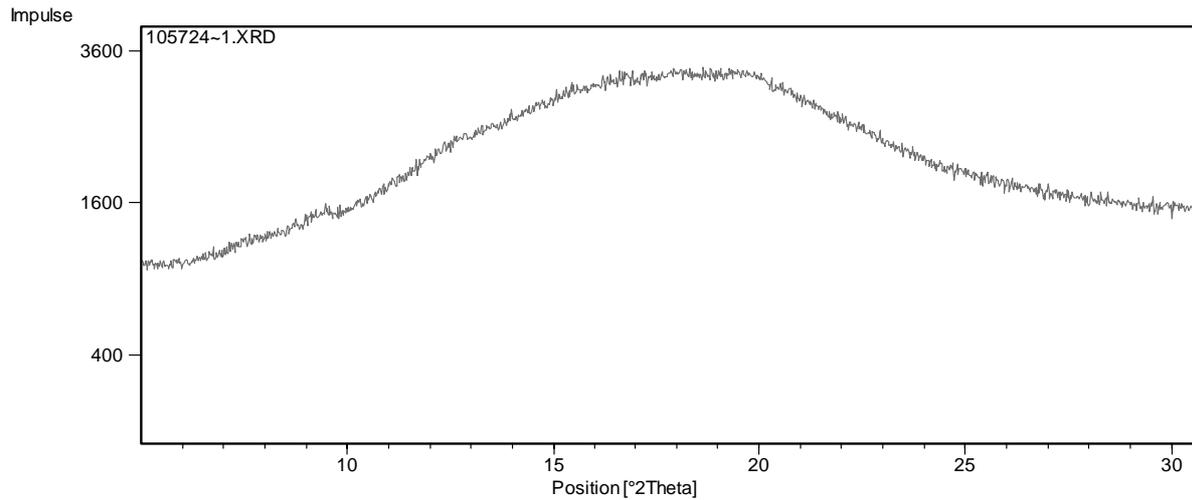


Abb. 4.2-8: Röntgendiffraktogramm von Pregel WM

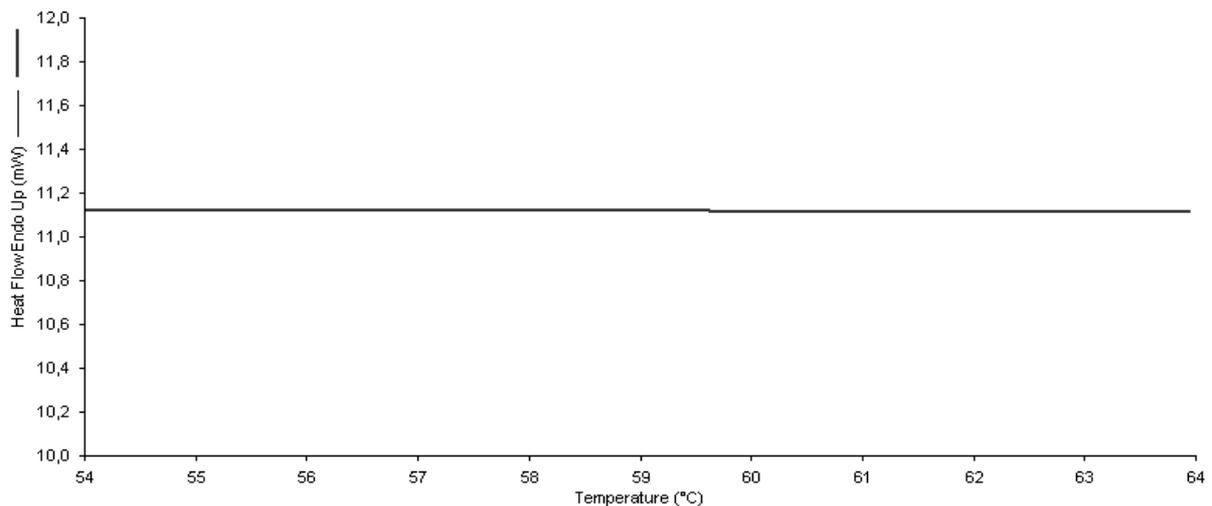


Abb. 4.2-9: DSC-Thermogramm von Pregel WM

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Verkleisterungsgrad als 100 % festgesetzt.

Die Zerstörung der Kornstruktur erkennt man auch an einer deutlichen Zunahme der Partikelgröße (Abbildung 4.2-10).

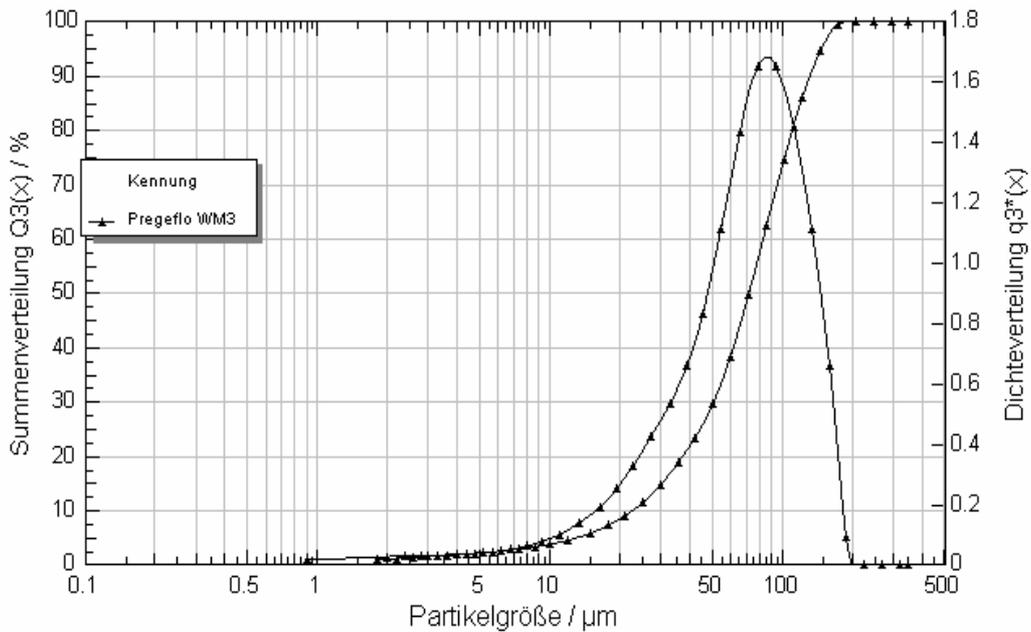


Abb. 4.2-10: Dichte- und Summenverteilung von Pregeflo WM;  $x_{10}$ : 23  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 73  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 134  $\mu\text{m}$

Als verkleisterte Stärke ist Pregeflo WM wasserlöslich. Dies erkennt man bei der DVS an einer deutlichen Massenzunahme bei relativen Feuchten nahe 100 % r.F. Bei 100 % r.F. wird soviel Wasser sorbiert, dass es zu Lösungsvorgängen kommt, was sich in einer deutlichen Massenzunahme zeigt.

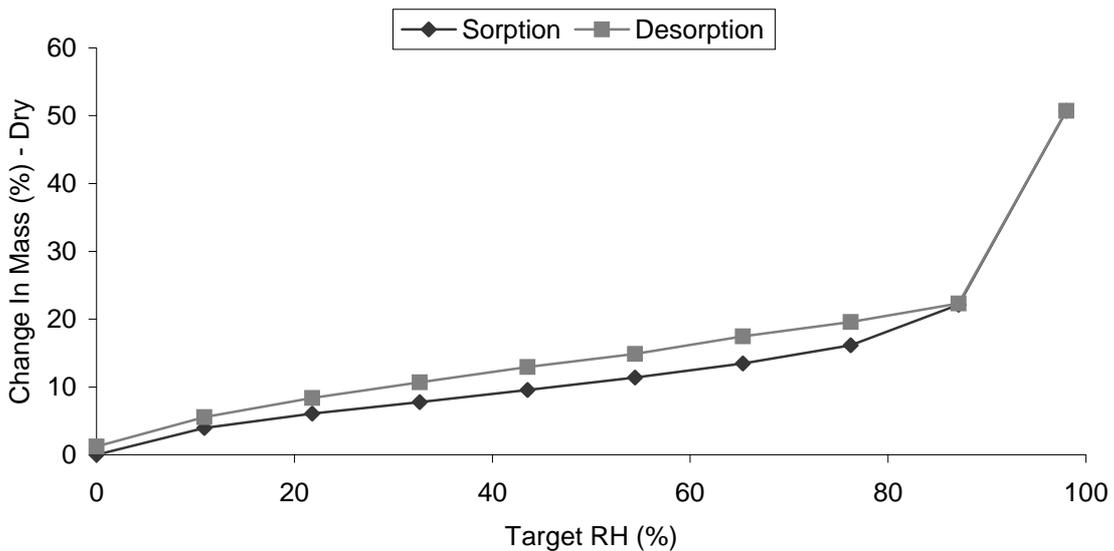


Abb. 4.2-11: Sorptions- und Desorptionsisotherme von Pregeflo WM

Wie die native Weizenstärke ist auch die thermisch verkleisterte Weizenstärke gemäß der Callhan-Klassifizierung eine stark hygroskopische Substanz.

Die thermogravimetrische Analyse ergab im Mittel einen Wassergehalt von 8,7 %.

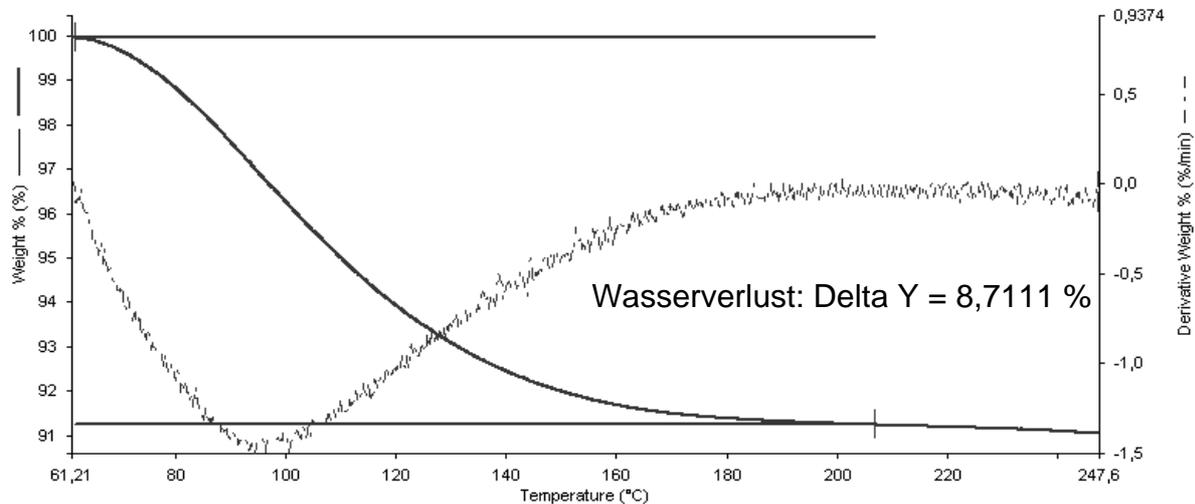


Abb. 4.2-12: TGA-Thermogramm von Pregeflo WM mit erster Ableitung

#### 4.2.2.3 Hochdruckbehandlung und Trocknung der Weizenstärke

Zur Hochdruckbehandlung wurden wässrige Suspensionen der Weizenstärke C Gel 20006 (Ch.-B.: SC-7854) verwendet. Die Hochdruckbehandlung der nativen Weizenstärke erfolgte wie unter 3.2.2 beschrieben im Hochdruck-Lebensmittel-Prozessor der Firma EPSI (Engineered Pressure Systems International N.V., Temse, Belgien) bei einem Druck von 600 MPa und bei Temperaturen unterhalb von 40 °C.

Im DSC-Thermogramm der hochdruckbehandelten Stärke (Abbildung 4.2-13) lässt sich nur noch ein geringfügiger Verkleisterungspeak beobachten. Durch die Hochdruckbehandlung nahm die Verkleisterungsenthalpie von 9,18 J/g bei der nativen Weizenstärke auf  $0,76 \text{ J/g} \pm 0,04 \text{ J/g}$  (Mittelwert aus 3 Messungen) ab. Somit führte die Hochdruckbehandlung zu einer 91,7 %igen Verkleisterung der Weizenstärke.

## Ergebnisse und Diskussion

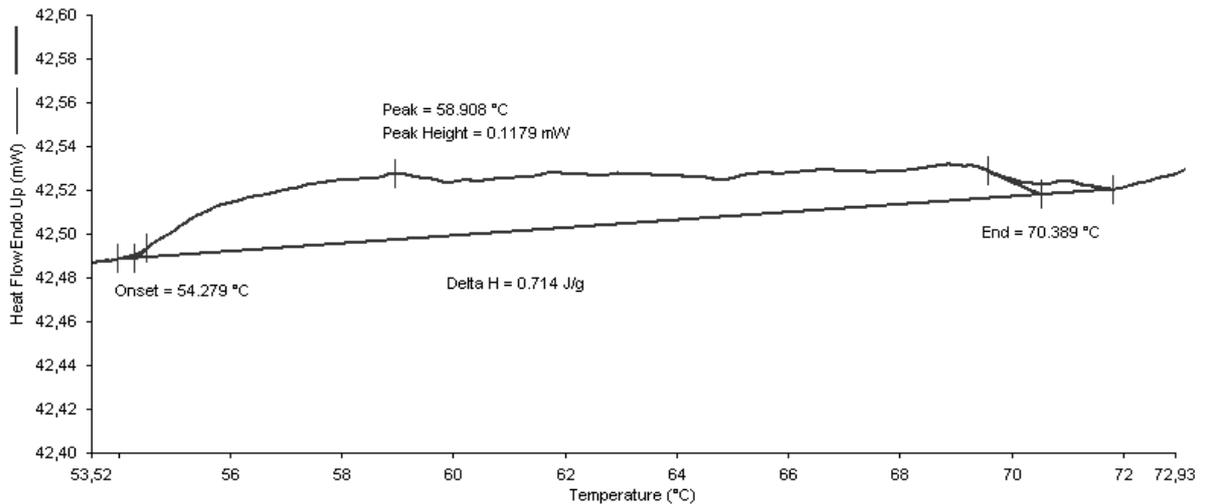


Abb. 4.2-12: DSC-Thermogramm der hochdruckbehandelten Weizenstärke

Dennoch ist die granuläre Struktur der Stärkekörner erhalten geblieben (Abbildung 4.2-13).

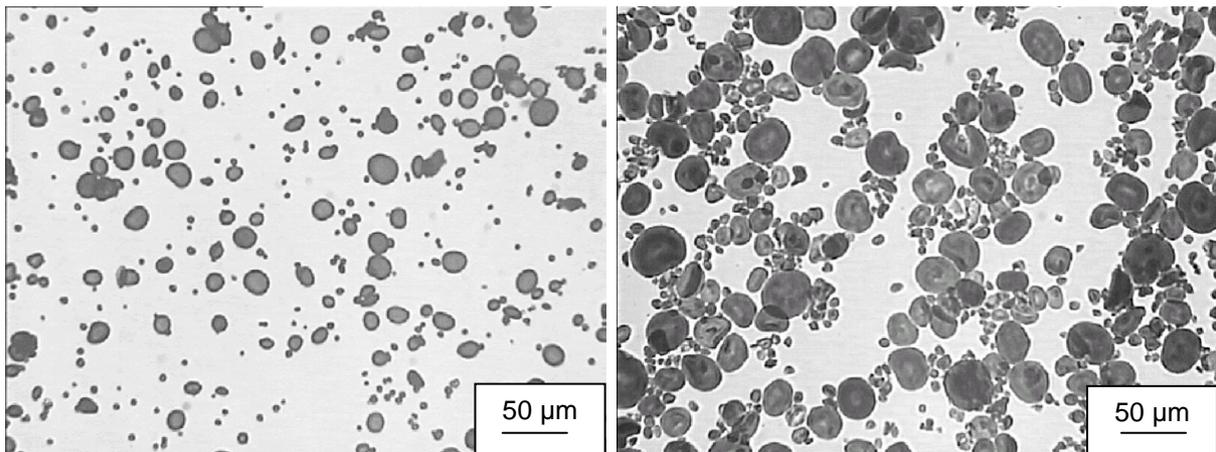


Abb. 4.2-13: Weizenstärke vor (links) und nach (rechts) der Hochdruckbehandlung, angefärbt mit Lugolscher Lösung

Die hochdruckbehandelte Stärke (HD-Stärke) weist die für Weizenstärke typischen Kornstrukturen auf: Größere scheibeförmige Körner der A-Fraktion liegen neben kleineren kugelförmigen Stärkekörnern der B-Fraktion vor. Allerdings kommt es bei den hochdruckbehandelten Stärkekörnern zu einer begrenzten Quellung. Diese geringfügige Quellung ist typisch für hochdruckbehandelte Stärkeprodukte (Stute, R. et al., 1996).

Die Pasten wurden anschließend mit Hilfe verschiedener Verfahren getrocknet. Ein Drittel wurde sprühgetrocknet, das zweite Drittel wurde vakuumgetrocknet und das

letzte Drittel wurde gefriergetrocknet. Die Trocknungsprodukte sind in Abbildung 4.2-14 dargestellt.

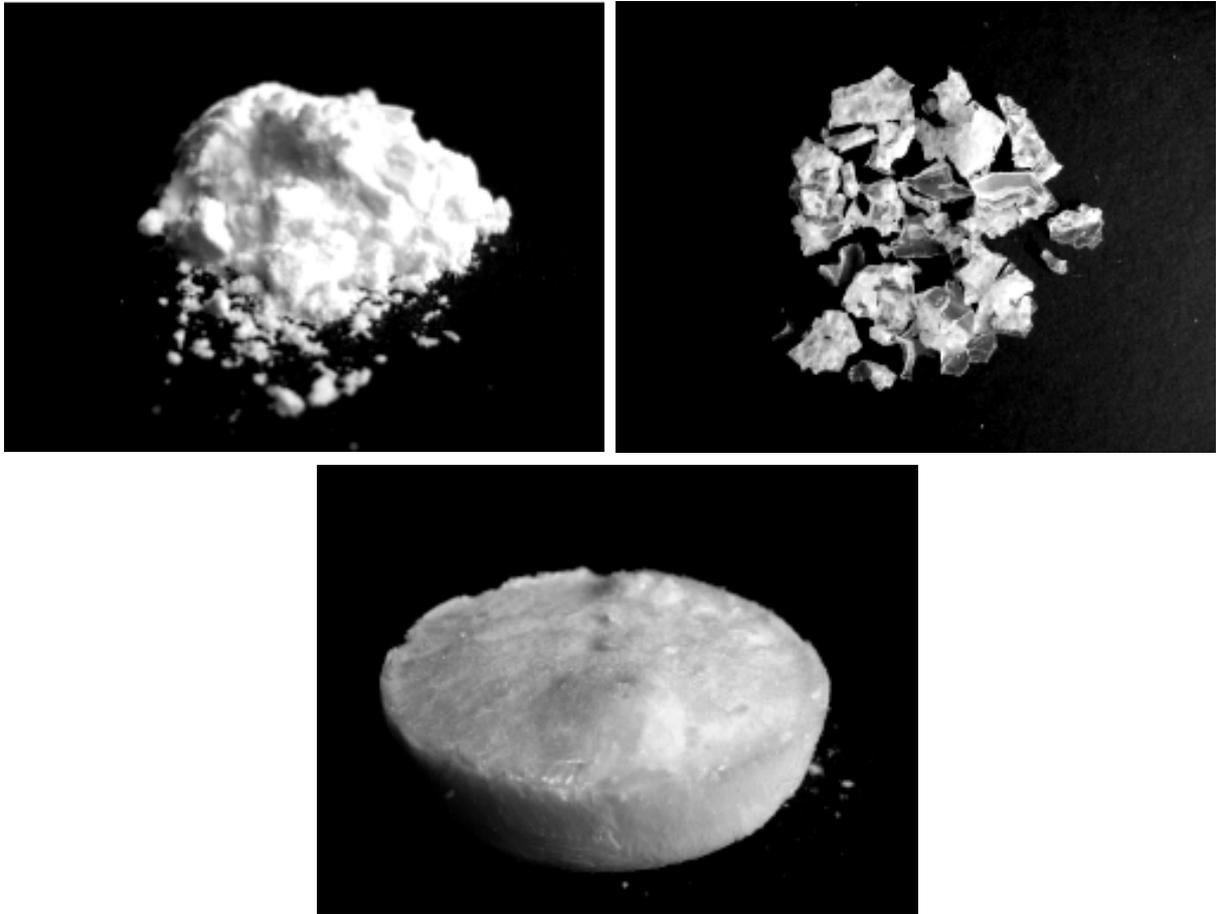


Abb. 4.2-14: Trocknungsprodukte der hochdruckbehandelten Weizenstärke, links: Sprühtrocknung, rechts: Vakuumtrocknung, unten: Gefriertrocknung

Die Restfeuchten wurden direkt nach der Trocknung über die thermogravimetrische Analyse ermittelt. Sie betragen nach Sprühtrocknung 6,3 %, nach Vakuumtrocknung 6,5 % und nach Gefriertrocknung 5,2 %.

Die Sprühtrocknung liefert ein Pulver mit nachfolgend abgebildeter Korngrößenverteilung.

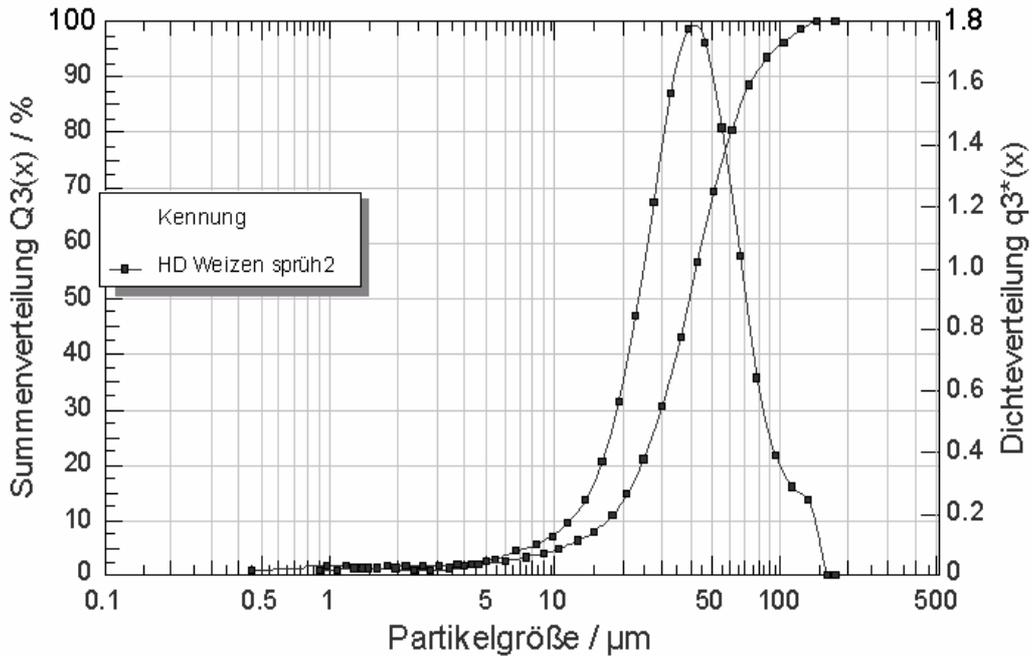


Abb. 4.2-15: Dichte- und Summenverteilung von sprühgetrockneter HD-Weizenstärke;  $x_{10}$ : 17  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 40  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 78  $\mu\text{m}$

Die sprühgetrocknete HD-Stärke weist eine deutliche Partikelvergrößerung im Vergleich zur nativen Weizenstärke (Abbildung 4.2-2) auf.

Nach Vakuumtrocknung erhält man ein glasartiges Produkt, die Gefriertrocknung liefert einen hochporösen Kuchen. Somit führt nur die Sprühtrocknung zu einem Produkt, das ohne Weiterverarbeitung für die Tablettierung in Frage kommt. Denn im Gegensatz zu Vakuum- und Gefriertrocknung war keine Zerkleinerung des Produkts erforderlich, um ein Pulver zu erhalten.

Das glasartige Produkt wurde im Mörser zerkleinert, der poröse Trocknungskuchen nach Gefriertrocknung in einer Schneidemaschine der Firma GAM (Rimini, Italien). Um das Feingut abzutrennen und eine einheitliche Partikelgrößenfraktion zu erhalten, wurden alle Trocknungsprodukte, gegebenenfalls nach Zerkleinern, im Siebturm auf eine Korngröße von 45-200  $\mu\text{m}$  klassiert, um sowohl Feingut als auch die grobkörnige Fraktion abzutrennen.

#### 4.2.2.4 Charakterisierung der Trocknungsprodukte

##### 4.2.2.4.1 Mikroskopische Untersuchung

Die Morphologie der Trocknungsprodukte wurde rasterelektronenmikroskopisch als auch nach Redispergieren in Wasser lichtmikroskopisch untersucht. Es wurden dabei nicht klassierte Produkte verwendet.

Die Ergebnisse der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung sind nachfolgend in Abbildung 4.2-16 dargestellt. Zum Vergleich sind zusätzlich Bilder nativer Weizenstärke dargestellt.

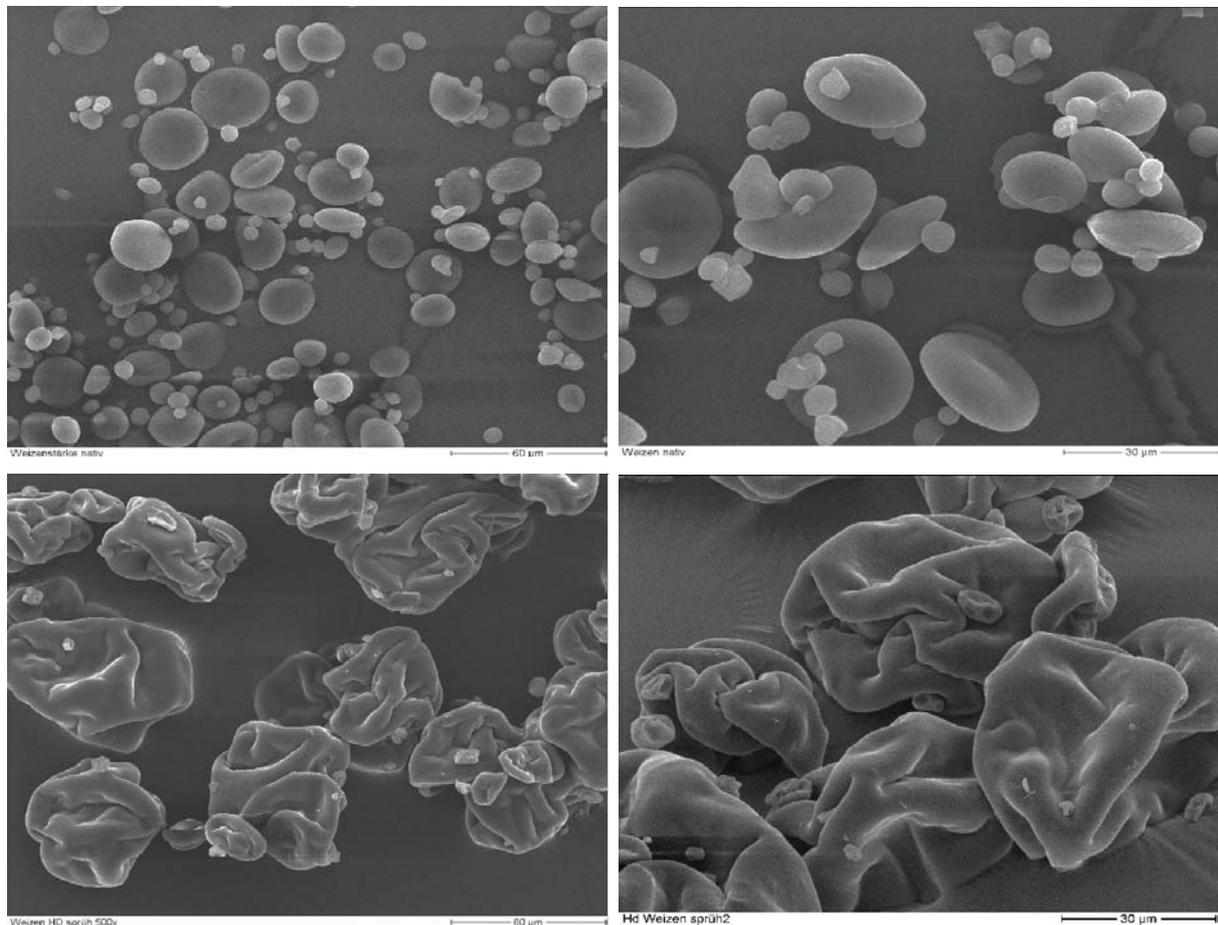


Abb. 4.2-16.1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Trocknungsprodukte, 1. Reihe: native Weizenstärke (Referenz), 2. Reihe: Sprühtrocknung; links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung

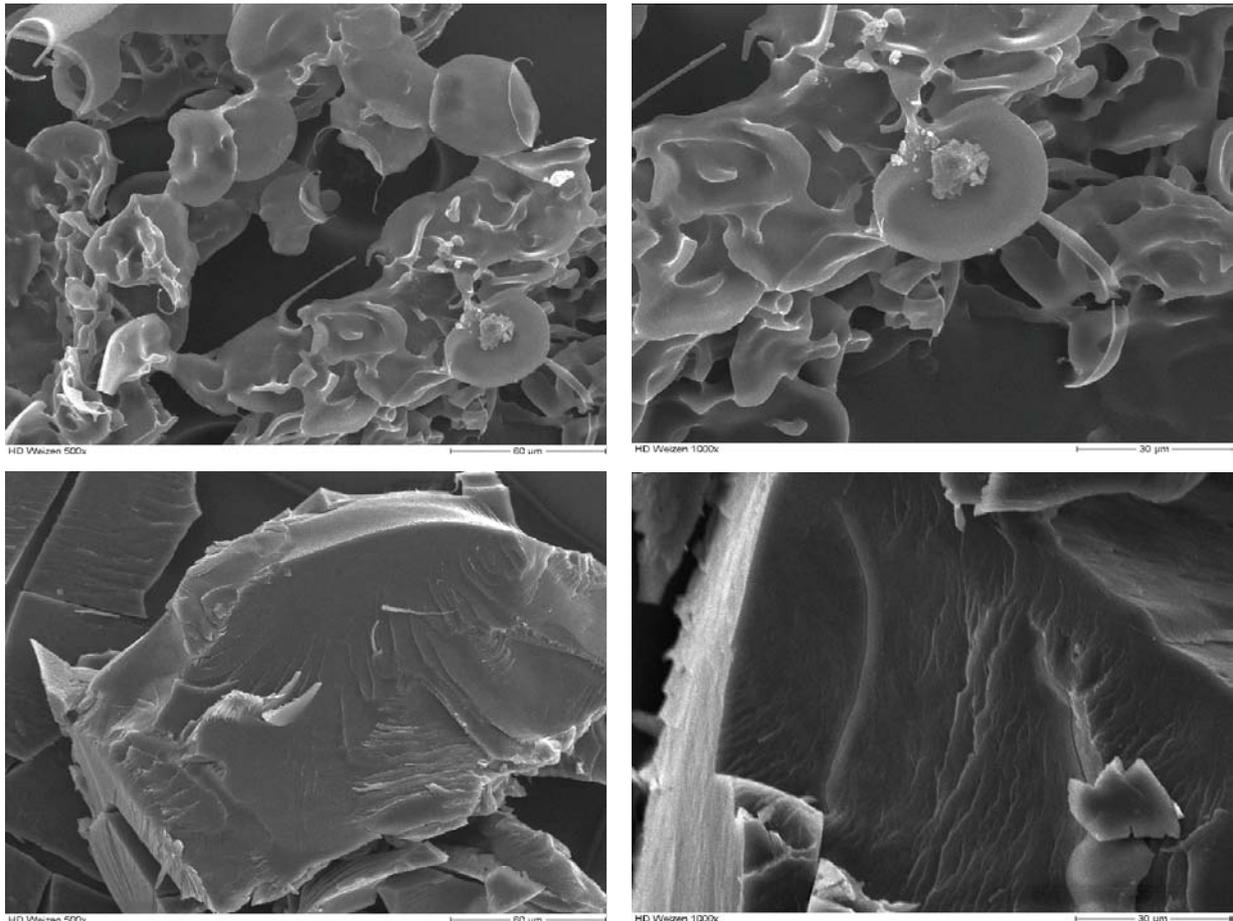


Abb. 4.2-16.2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Trocknungsprodukte, 1. Reihe: Gefriertrocknung, 2. Reihe: Vakuumtrocknung; links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung

Durch die Sprühtrocknung kommt es zu einer Deformation der Stärkekörner. Es lässt sich zwar eine granuläre Struktur beobachten, allerdings sind die Stärkekörner aufgebläht, wobei die Oberfläche hirnartige Windungen aufweist. Diese Veränderung der Stärkekörner zeigt auch sich in der Partikelgrößenzunahme nach Sprühtrocknung (vgl. Abbildung 4.2-15).

Nach der Gefriertrocknung erhält man ein hochporöses Netzwerk aus verklebten Stärkekörnern. Die Stärkekörner haben die gleiche granuläre scheibenförmige Struktur wie die native Weizenstärke, sind aber in eine Matrix eingebettet. Ob es sich bei der Matrix um Amylose oder Amylopektin handelt, wird zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit untersucht. Vereinzelt erkennt man korpuskuläre Ablagerung auf den Stärkekörnern, bei denen es sich vermutlich um retrogradierte Amylose handelt.

Die Vakuumtrocknung liefert glasartige Fragmente, die keine Kornstruktur mehr erkennen lassen. Die granuläre Struktur der Weizenstärke wurde durch die

Vakuumtrocknung vollständig zerstört. Obwohl die Trocknungstemperatur von 35 °C deutlich unterhalb der Verkleisterungstemperatur der Weizenstärke (ca. 60 °C) lag, erhält man ein Produkt, das an hitzeverkleisterte Stärke erinnert.

Diese Ergebnisse zeigen die Thermolabilität der HD-Stärken: Nur bei der Gefriertrocknung, bei der Stellplattentemperaturen von 13 °C nicht überschritten wurden, kommt es durch den Trocknungsvorgang zu keiner Zerstörung der äußeren Kornstruktur. Die hochdruckbehandelten und gefriergetrockneten Stärkekörner sind zwar in eine Matrix eingebettet, haben aber die gleiche scheibenförmige Struktur, wie die native Weizenstärke.

Die Veränderung der Kornstruktur während der Sprühtrocknung lässt sich mit den hohen Temperaturen während des Trocknungsvorgangs erklären: Um eine Trocknung des Gutes über die Fallstrecke zu erzielen, waren Zulufttemperaturen von 300 °C erforderlich, die Ablufttemperatur lag nahe 100 °C. Obwohl die Stärke diesen Temperaturen nur für wenige Sekunden ausgesetzt war, reichte die thermische Belastung aus, um die Kornstruktur zu verändern.

Überraschend war die Zerstörung der granulären Stärkestruktur nach der Vakuumtrocknung. Obwohl die Verkleisterungstemperatur der Weizenstärke nicht überschritten wurde, erhält man ein glasartiges Produkt wie nach thermischer Verkleisterung. Die Gründe für die Zerstörung der granulären Struktur werden zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit untersucht.

Nachfolgend wird untersucht, ob die durch den Trocknungsprozess verursachten Veränderungen der Kornstruktur reversibel sind. Dazu wurden die Trocknungsprodukte in Wasser redispergiert und die Morphologie der Stärkekörner lichtmikroskopisch betrachtet.

Die Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchung sind nachfolgend dargestellt. Als Vergleich sind native und hochdruckbehandelte nicht getrocknete Weizenstärke dargestellt.

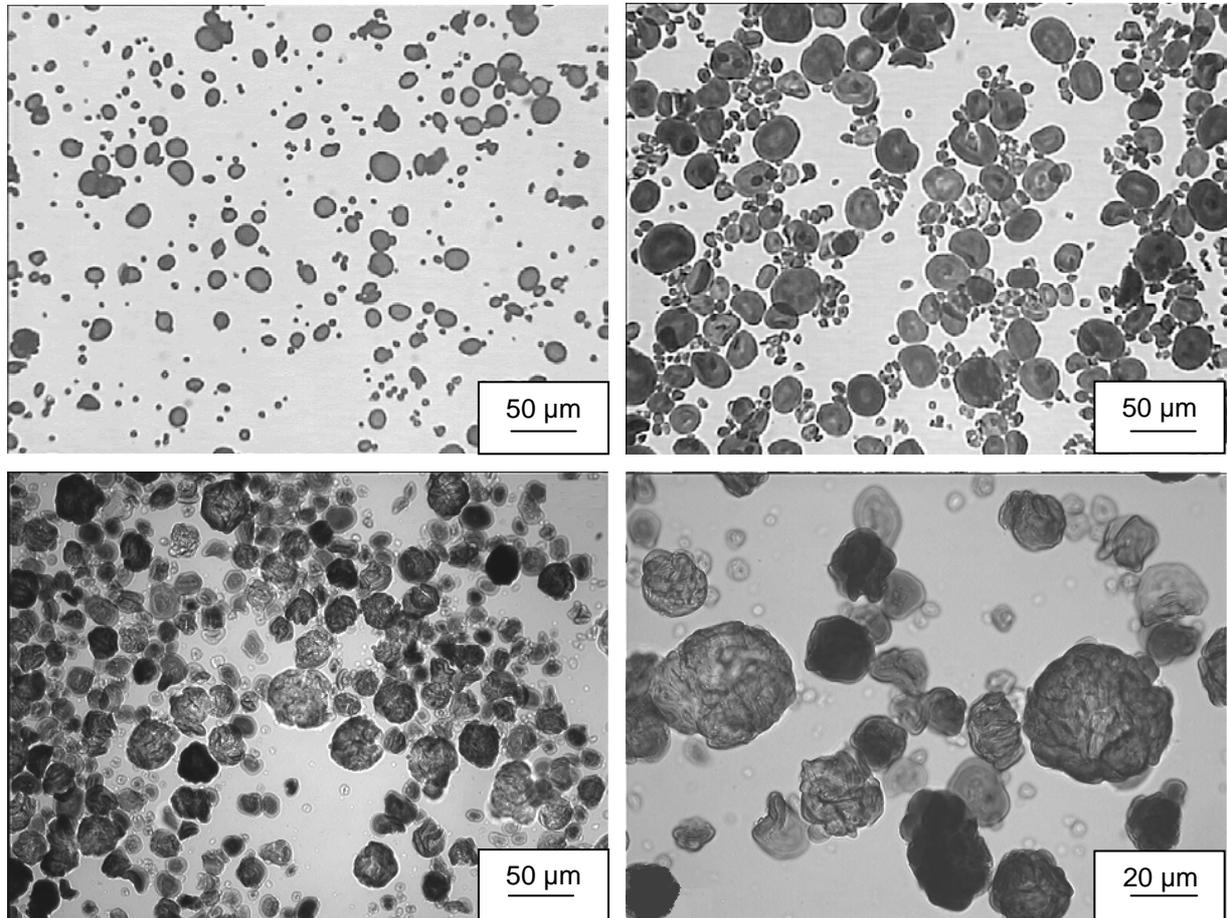


Abb. 4.2-17.1: Lichtmikroskopische Aufnahme der redispergierten Trocknungsprodukte: 1. Reihe: Referenz, nicht getrocknet, links: Weizenstärke nativ, rechts: HD-Weizenstärke, nicht getrocknet; 2. Reihe: sprühgetrocknete HD-Weizenstärke: links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung; angefärbt mit Lugolscher Lösung

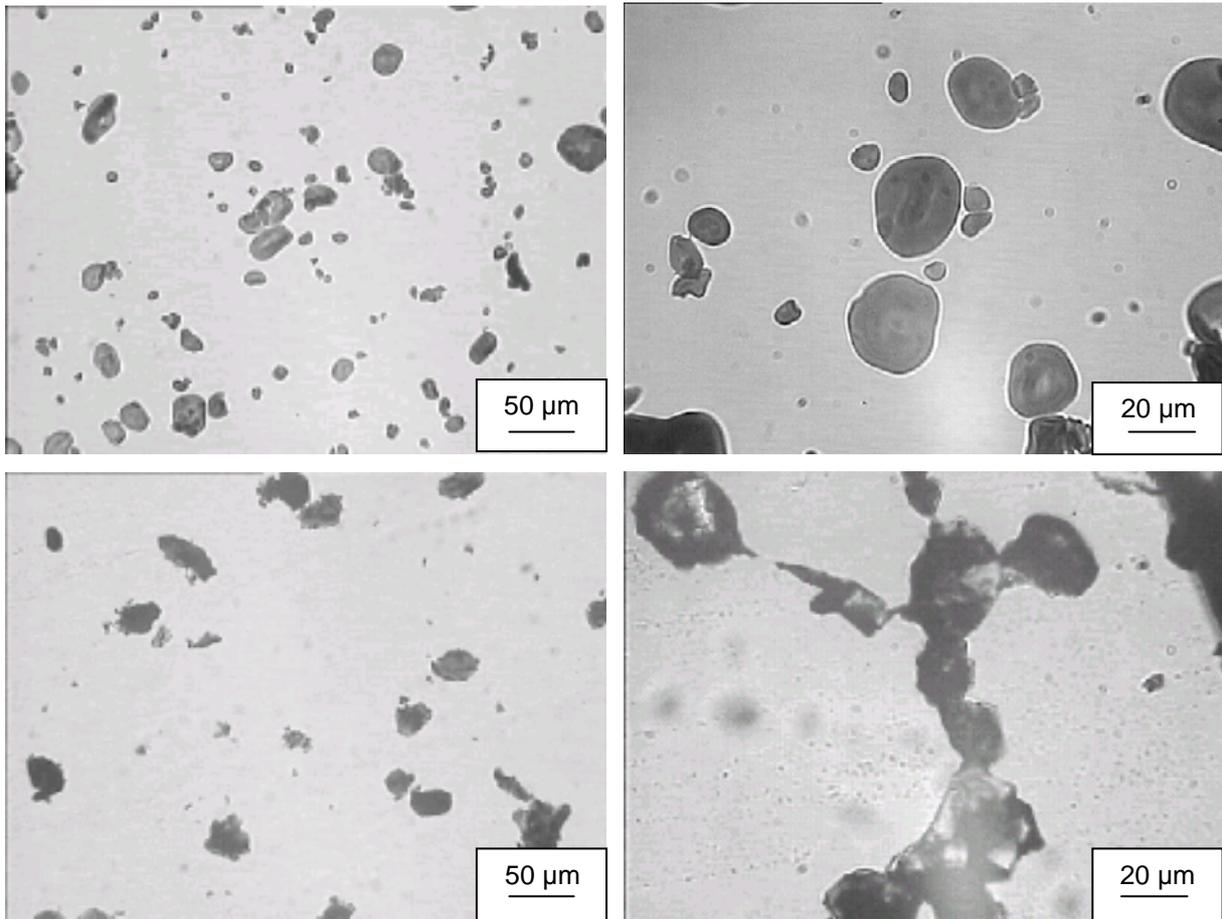


Abb. 4.2-17.2: Lichtmikroskopische Aufnahme der redispergierten Trocknungsprodukte: 1. Reihe: gefriergetrocknete HD-Weizenstärke, 2. Reihe: vakuumgetrocknete HD-Weizenstärke; links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung; angefärbt mit Lugolscher Lösung

Die lichtmikroskopische Untersuchung zeigt, dass nur bei der redispergierten gefriergetrockneten HD-Stärke Größe und Form mit der nicht getrockneten HD-Stärke übereinstimmen. Nach Redispergieren liegen einzelne Stärkekörner neben Matrixbestandteilen vor. Die gefriergetrocknete HD-Stärke weist wie die nicht getrocknete HD-Stärke die für Weizenstärke typische scheibenförmige granuläre Struktur mit glatter Oberfläche auf. Die Korngröße liegt in beiden Fällen bei ca. 30 µm. Gegenüber der nativen Weizenstärke kommt es nur zu einer geringfügigen Quellung. Durch die Trocknung wird das hochdruckbehandelte Produkt nicht verändert.

Die durch Sprüh- oder Vakuumtrocknung verursachten Veränderungen sind irreversibel. Die redispergierte sprühgetrocknete HD-Stärke zeigt wie das getrocknete Produkt eine Deformation der Partikelform, wobei die Stärkekörner hirnartige Windungen an der Oberfläche aufweisen. Die Partikelgröße liegt bei

40-50 µm. Die vakuumgetrocknete HD-Stärke zeigt auch nach Redispergieren eine vollständige Zerstörung der granulären Struktur.

Aus morphologischer Sicht stellt die Gefriertrocknung das geeignetste Trocknungsverfahren dar, da die Morphologie der Stärkekörner erhalten bleibt. Bei der Sprühtrocknung bleibt zwar die granuläre Struktur erhalten, allerdings kommt es zur Veränderung von Form und Größe. Das am wenigsten geeignete Verfahren stellt die Vakuumtrocknung dar, da beim Trocknungsvorgang die granuläre Struktur vollständig zerstört wird.

#### **4.2.2.4.1.1 Untersuchung der beim Gefriertrocknen beobachteten Matrix**

Bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung fiel auf, dass die Stärkekörner nach dem Gefriertrocknen in eine Matrix eingebettet sind. In diesem Versuch wurde geklärt, ob die Matrix aus Amylose oder Amylopektin besteht. Amylose und Amylopektin unterscheiden sich in ihrer Wasserlöslichkeit und der Farbreaktion mit Iod. Amylopektin ist im Gegensatz zur Amylose bei Raumtemperatur gut wasserlöslich. Von Amylose sind bei Raumtemperatur nur die kurzkettigen (Polymerisationsgrad von 50) oder langkettigen (Polymerisationsgrad über 80) Verbindungen wasserlöslich (Pfannenmüller, B. et al., 1971). Amylose mit einem Polymerisationsgrad zwischen 50 und 80 sowie retrogradierte Amylose sind dagegen bei Raumtemperatur nicht wasserlöslich. Amylose bildet mit Jod stabile Einschlussverbindungen, sog. Chlatriate, die eine charakteristische ultramarinblaue Färbung aufweisen. Mit Amylopektin entstehen rotbraune Komplexe.

Als Referenzsubstanz für Amylose wurde Amylose (Ch.-B. 96C-0398) der Firma Sigma Chemical Company verwendet. Amylopektin wurde durch thermische Verkleisterung von Waxilys 200 Ch.-B. S4448 von Roquette gewonnen. Bei Waxilys handelt es sich um eine Wachsmaisstärke, die über 99 % Amylopektin enthält. Durch die thermische Verkleisterung wurde die Kornstruktur zerstört und das Amylopektin freigesetzt. Amylose, Amylopektin und gefriergetrocknete HD-Weizenstärke wurden jeweils in ein Reaktionsgefäß gegeben, mit 0,001 M Jodlösung versetzt, bis zur Ein-Milliliter-Markierung mit demineralisiertem Wasser aufgefüllt und gut geschüttelt. Um die Wasserlöslichkeit zu überprüfen, wurden die Ansätze in der Select-a-Fuge24 der Firma bioDynamics (Indianapolis, USA) bei 6000 Umdrehungen pro Minute 30 s lang zentrifugiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2-18 dargestellt.

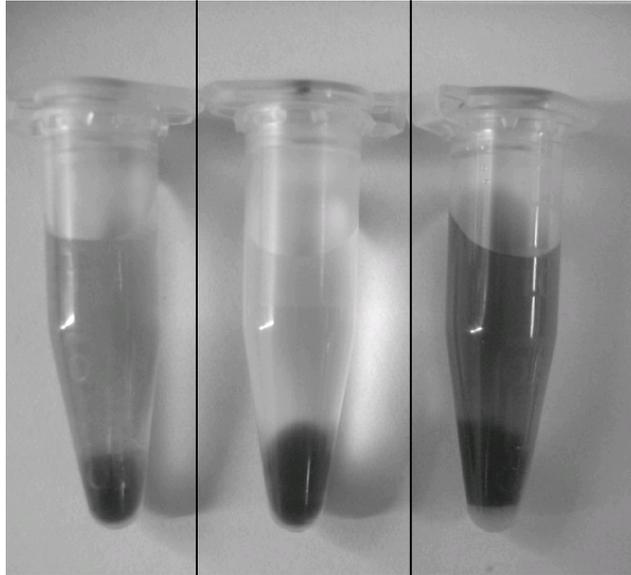


Abb. 4.2-18: Ergebnis der Untersuchung auf Amylose oder Amylopektin; von links nach rechts: Amylose, gefriergetrocknete HD-Stärke, Amylopektin

Die Referenzamylose bildet mit Jod eine ultramarinblaue Einschlussverbindung und zeigt nach Zentrifugation einen tiefblauen Bodensatz mit einem hellblauen Überstand. Der Bodensatz wird von der unlöslichen Fraktion der Amylose gebildet, die Färbung des Überstands wird durch die wasserlösliche kurz- oder langkettige Amylosefraktion verursacht.

Amylopektin weist nach Jodzusatz eine rotbraune Färbung auf. Nach Zentrifugation sackt das durch das Amylopektin gebildete Gel zusammen, der Überstand bleibt aber aufgrund der Wasserlöslichkeit des Amylopektins noch deutlich rotbraun gefärbt.

Die gefriergetrocknete HD-Weizenstärke weist nach Zentrifugation einen tiefblauen Bodensatz und einen klaren Überstand auf. Der klare Überstand zeigt, dass es sich bei der Matrix nicht um Amylopektin handeln kann, da das aus dem Stärkekorn ausgetretene Amylopektin aufgrund seiner Wasserlöslichkeit den Überstand rotbraun angefärbt hätte. Die Blaufärbung des Bodensatzes wird durch die wasserunlösliche Amylose verursacht, die sowohl bei der Hochdruckbehandlung aus den Stärkekörnern ausgetreten als auch noch in den Körnern vorhanden ist. Das in den Stärkekörnern enthaltene Amylopektin lässt sich bei dieser Färbemethode nicht erkennen, da die Rotfärbung des Amylopektins durch die intensive Blaufärbung der Amylose überdeckt wird. Der Versuch zeigt, dass die Matrix, in die die Stärkekörner nach der Gefriertrocknung der HD-Weizenstärke eingebettet sind, nicht aus Amylopektin sondern aus Amylose besteht.

Die Beobachtung, dass nach Redispergieren der gefriergetrockneten HD-Weizenstärke in Wasser neben den Stärkekörnern auch noch unlösliche Fragmente der Matrix vorliegen, beruht auf der Wasserunlöslichkeit der Amylose, die diese Matrix bildet. Die Zerstörung der Matrix erfolgt vermutlich durch Quellvorgänge.

### **4.2.2.4.1.2 Zusammenfassung**

Die Untersuchung der HD-Weizenstärken nach Gefrier-, Sprüh- und Vakuumtrocknung hat ergeben, dass nur die Gefriertrocknung geeignet ist, die HD-Stärke zu trocknen, ohne die Morphologie der Stärkekörner zu verändern. Nach der Gefriertrocknung weisen die Stärkekörner die für Weizenstärke typische Form auf, sind aber in eine Matrix aus Amylose eingebettet. Nach Redispergieren der gefriergetrockneten HD-Stärke in Wasser liegen die Stärkekörner einzeln vor. Vermutlich wird die Matrix durch Quellvorgänge zerstört. Bei der gefriergetrockneten HD-Weizenstärke lässt sich im Vergleich zur nativen Stärke nur eine geringfügige Zunahme der Korngröße beobachten, die aber nicht auf das Trocknungsverfahren sondern auf die Hochdruckbehandlung zurückzuführen ist.

Sprüh- und Vakuumtrocknung führen dagegen zu einer irreversiblen Veränderung bzw. Zerstörung der Kornstruktur. Während der Sprühtrocknung kommt es aufgrund der thermischen Belastung zu einer Deformation der Stärkekörner, so dass die Oberfläche hirnartige Windungen aufweist. Damit einher geht eine deutliche Zunahme der Partikelgröße. Bei der Vakuumtrocknung wird die granuläre Struktur der Stärkekörner vollständig zerstört. Das Produkt erinnert an thermisch verkleisterte Stärke. Die durch Sprüh- und Vakuumtrocknung verursachten Schädigungen der Kornstruktur bleiben nach Redispergieren in Wasser erhalten.

Somit bleibt die Morphologie der Stärkekörner nur nach Hochdruckverkleisterung und Gefriertrocknung erhalten.

#### 4.2.2.4.2 Röntgendiffraktometrische Untersuchung

Die Röntgendiffraktogramme nativer Weizenstärke sowie der Trocknungsprodukte sind nachfolgend in Abbildung 4.2-19 dargestellt.

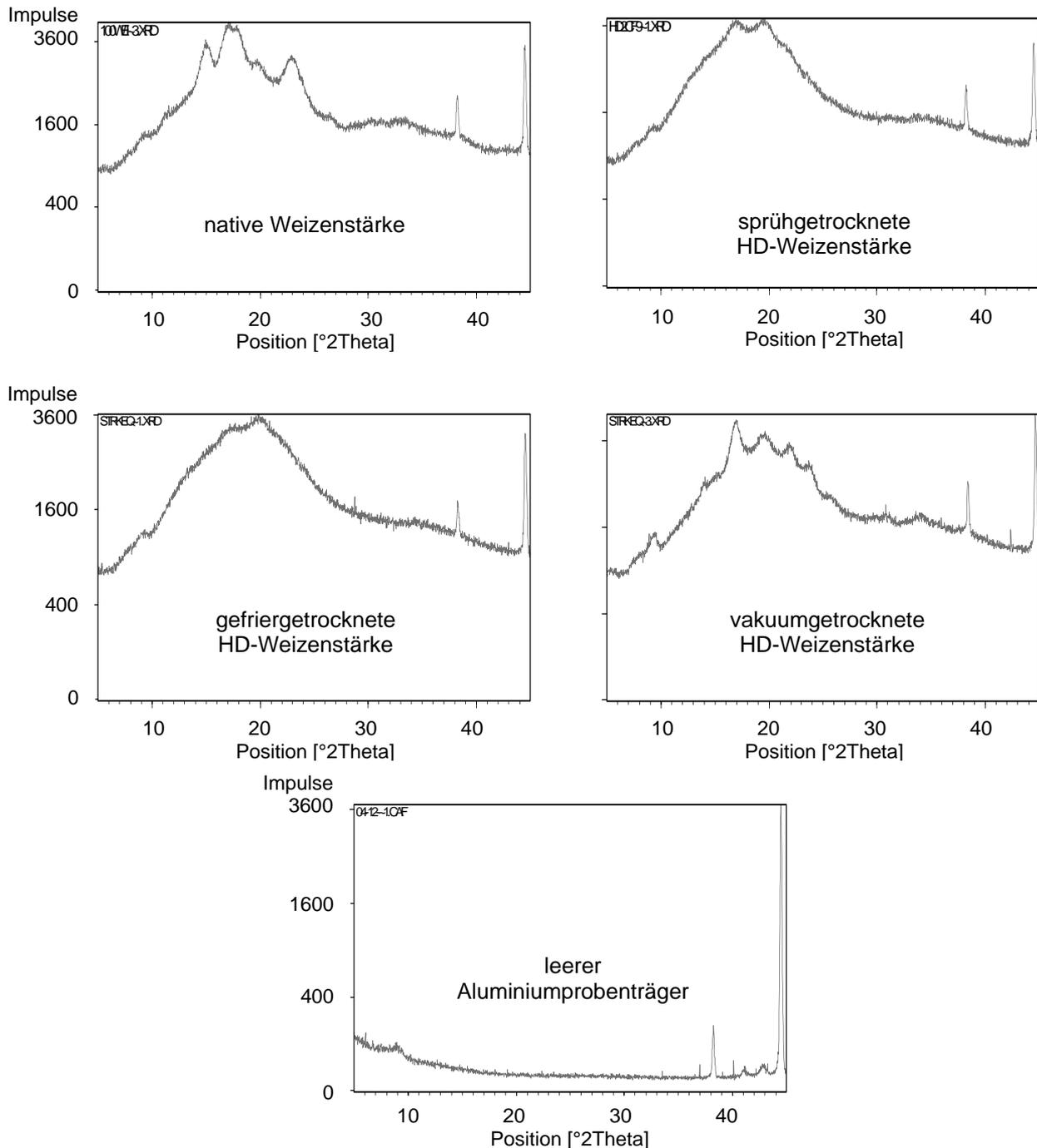


Abb. 4.2-19: Röntgendiffraktogramme nativer Weizenstärke und getrockneter HD-Weizenstärken

Aufgrund der geringen Schwächung der Röntgenstrahlung durch die Proben sind in den Spektren Aluminium-Beugungs-Peaks zu beobachten, die sich auf die als Probenträger verwendeten Aluminium-Pulver-Schiffchen zurückführen lassen.

Native Weizenstärke zeigt das für A-Amylose typische Röntgendiffraktogramm mit charakteristischen, scharf abgegrenzten Peaks.

Bei den sprüh- oder gefriergetrockneten HD-Weizenstärken nimmt die Kristallinität der Proben durch den Verkleisterungsprozess ab. Die Peaks sind aufgeweitet bzw. nicht mehr zu erkennen. Es bilden sich sogenannte Halos. Somit führen sowohl Hochdruckverkleisterung als auch thermische Verkleisterung (vgl. 4.2.2.2) zu einem Kristallinitätsverlust der Stärke.

Ein deutlich unterschiedliches Spektrum findet man dagegen bei der vakuumgetrockneten HD-Weizenstärke: Vakuumgetrocknete HD-Weizenstärke zeigt weder das Spektrum der A-Amylose noch die nach Verkleisterung auftretenden Halos. Stattdessen weist sie das für B-Amylose typische Spektrum auf (Abbildung 4.2-20).

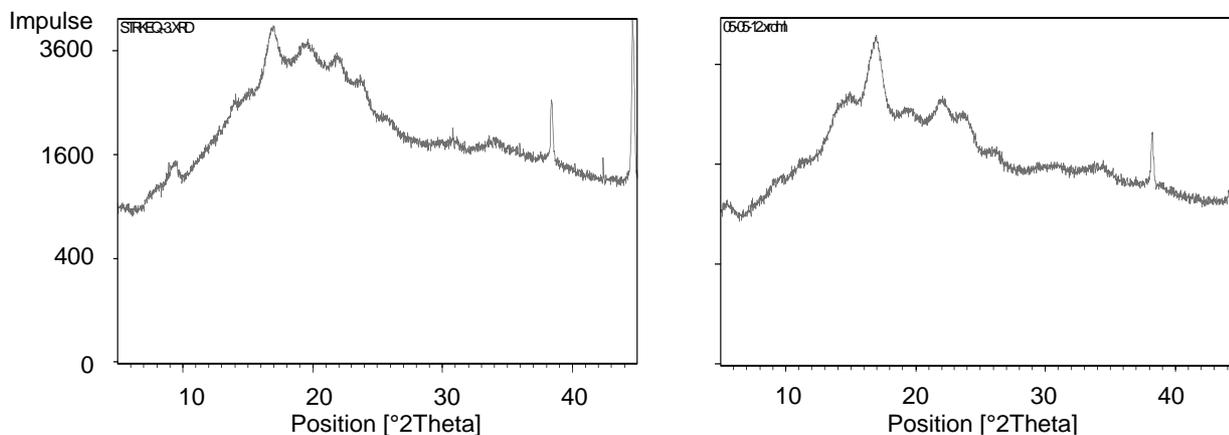


Abb. 4.2-20: Röntgendiffraktogramme von vakuumgetrockneter HD-Weizenstärke (links) und B-Amylose (rechts)

Während der Vakuumtrocknung kommt es zur Umkristallisation der A-Amylose in die B-Amylose. Es findet also eine Retrogradation statt. Dieses Phänomen lässt sich über die Löslichkeit der A- und B-Amylose erklären. In der Suspension geht ein als Diffusionsamylose bezeichneter Anteil der Amylose in Lösung. Der in Lösung gegangene Amyloseanteil steht mit dem ungelösten im Gleichgewicht. A-Amylose ist

dabei besser löslich als B-Amylose. Während der Vakuumtrocknung kommt es zu einer fortwährenden Aufkonzentrierung, wobei B-Amylose aufgrund der schlechteren Löslichkeit zuerst ausfällt. Es baut sich ein Konzentrationsgradient zwischen der A- und B-Amylose auf, über den gelöste A-Amylose in Richtung B-Amylose diffundiert, so dass die gesamte A-Amylose in B-Amylose umkristallisiert. Durch diese Anlösungs- und Umkristallisationsprozesse wird die granuläre Struktur der Stärke zerstört, so dass man nach Vakuumtrocknung ein mit der thermischen Verkleisterung vergleichbares Produkt erhält.

Bei der Sprühtrocknung läuft der Trocknungsprozess so schnell ab, dass es nicht zur Retrogradation kommen kann; bei der Gefriertrocknung kann keine Retrogradation stattfinden, da nach Einfrieren unter die eutektische Temperatur das Wasser in Form von Eis sublimiert wird, so dass es nicht zur Umkristallisation kommen kann. Somit ist die Retrogradation nur bei der Vakuumtrocknung zu beobachten.

Da die Stärke während des Trocknungsvorgangs nicht verändert werden soll, ist die auftretende Retrogradation ein weiterer Grund, der gegen die Verwendung der Vakuumtrocknung spricht.

Durch den Verkleisterungsprozess kommt es zu einem Kristallinitätsverlust, so dass sich der Verkleisterungsgrad über die Kristallinität der Probe bestimmen lässt. Der Verkleisterungsgrad der sprüh- und gefriergetrockneten HD-Stärken wurde nachfolgend röntgendiffraktometrisch bestimmt. Dazu wurde zunächst eine Kalibrierung durchgeführt. Als Referenzsubstanz für unverkleisterte Weizenstärke wurde native Weizenstärke C Gel 20006 verwendet, Referenzsubstanz für vollständig verkleisterte Weizenstärke war Pregeflo WM. Zur Kalibrierung wurden fünf Mischungen mit bekanntem Verkleisterungsgrad hergestellt. Der Verkleisterungsgrad wurde mit dem Verhältnis von Nettointensität zu beobachteter Intensität der Peaks bei 15, 17, 18, 20 und 23° 2 Theta korreliert. Jede Probe wurde dreimal vermessen. Das Ergebnis der Kalibrierung ist in Abbildung 4.2-21 dargestellt.

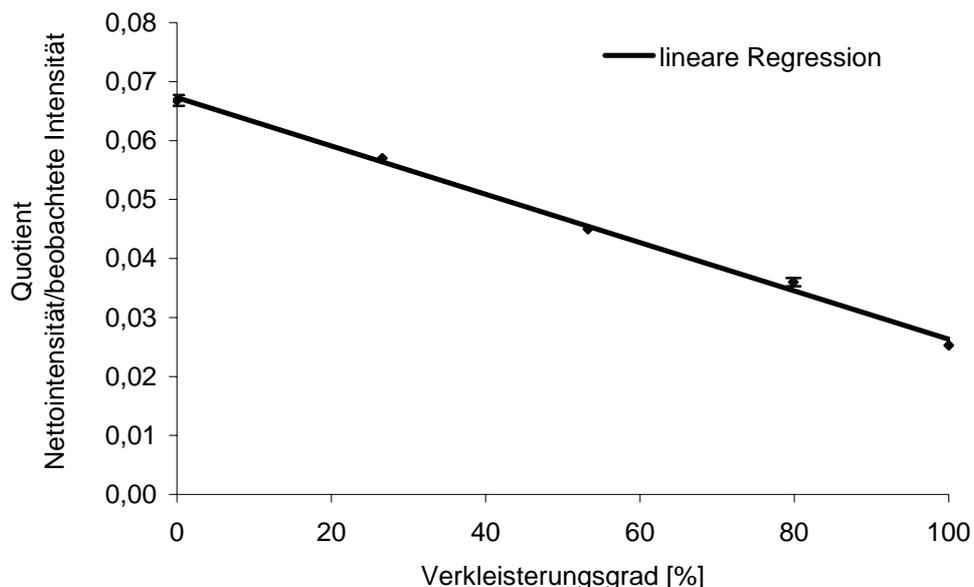


Abb. 4.2-21: Kalibriergerade für die röntgendiffraktometrische Bestimmung des Verkleisterungsgrades bei Weizenstärke; Gerade der Form  $y = -0,0004x + 0,0673$ ; Korrelationskoeffizient  $r^2 = 0,9963$

Die Kalibrierung ergibt einen linearen Zusammenhang zwischen dem Verkleisterungsgrad und dem Quotienten aus Nettointensität und beobachteter Intensität der ausgewählten Peaks.

Mit dieser Kalibrierung erhält man für die sprüh- und gefriergetrocknete HD-Weizenstärke folgende Verkleisterungsgrade:

Probe	Nettointensität	beob. Intensität	Quotient	Verkleisterungsgrad [%]	Mittelwert [%]	SD [%]
HD-Weizenstärke, sprühgetrocknet	108308	3635605	0,02979	92,52	<b>91,96</b>	1,25
	114736	3793554	0,03024	91,39		
	111722	3628432	0,03079	90,02		
HD-Weizenstärke, gefriergetrocknet	109286	3674484	0,02974	92,65	<b>92,69</b>	0,09
	107507	3610167	0,02978	92,55		
	106958	3600832	0,02970	92,74		

Tab.4.2-1: Ergebnisse der röntgendiffraktometrischen Bestimmung des Verkleisterungsgrades von sprüh- und gefriergetrockneter HD-Weizenstärke

Die Verkleisterungsgrade von sprüh- und gefriergetrockneter HD-Weizenstärke unterscheiden sich nicht signifikant ( $\alpha > 5\%$ ). Die Unterschiede im Verkleisterungsgrad sind zufällig. Vergleicht man die Verkleisterungsgrade vor und nach Trocknung, so zeigt sich, dass der Verkleisterungsgrad der HD-Pasten (92%)

durch die Trocknung nicht verändert wird. Somit haben Sprüh- oder Gefriertrocknung keinen Einfluss auf den Verkleisterungsgrad der HD-Stärke. Die bei der Sprühtrocknung beobachtete Deformation beruht somit nicht zu einer weiteren Verkleisterung der Stärke.

### **4.2.2.4.2.1 Zusammenfassung**

Native Weizenstärke weist das für A-Amylose charakteristische Spektrum auf. Bei den gefrier- und sprühgetrockneten HD-Stärken zeigt sich die Verkleisterung in einer Abnahme der Kristallinität. Die Bestimmung des Verkleisterungsgrades über den Kristallinitätsverlust ergab, dass die beiden Trocknungsverfahren den Verkleisterungsgrad der HD-Stärkepaste nicht verändern. Die bei der Sprühtrocknung beobachtete Deformation beruht auf einer Schädigung der Kornstruktur, die aber nicht zu einer Erhöhung des Verkleisterungsgrades führt.

Die Vakuumtrocknung erweist sich auch bei der röntgendiffraktometrischen Untersuchung als das am wenigsten geeignete Trocknungsverfahren, da es während der Vakuumtrocknung zur Umkristallisation der A-Amylose in B-Amylose, zur Retrogradation, kommt. Die Retrogradation ist der Grund, weshalb die granuläre Struktur der Weizenstärke während der Vakuumtrocknung zerstört wird.

### **4.2.2.4.3 Bestimmung der Kettenlänge von Amylose vor und nach Trocknung der HD-Weizenstärke**

Die Länge der Amyloseketten wurde in Anlehnung an Rein, H. (1993) bestimmt. Grundlage dieser Methode ist die Eigenschaft von Amylose, mit Jod blaue Einschlussverbindungen zu bilden. Voraussetzung für die Bildung dieser Komplexe ist eine ausreichende Länge der Amylosehelix (mindestens 12 Glucoseeinheiten (Ring, S.G., Whittam, M.A., 1991)). Das Absorptionsmaximum dieses Komplexes ist von der Kettenlänge abhängig: 490 nm entsprechen etwa 12, 537 nm 30 und 610 nm über 80 Glukoseeinheiten (Schorn, P.J., 1983). Durch die Messung der Absorptionsmaxima wurde untersucht, ob sich die Kettenlänge der Amylose während der Hochdruckbehandlung und der nachfolgenden Trocknung im Vergleich zur nativen Stärke ändert, d.h., ob es durch Hochdruckbehandlung und Trocknung zu einem Kettenabbau kommt.

Zur Bestimmung der Kettenlänge der Amylose wurden 5 mg Probe in einen 25 ml Erlenmeyerkolben eingewogen, in 2 ml demineralisiertem Wasser mit Hilfe eines Magnetrührers dispergiert und durch Zugabe von 1 ml 1 N Natronlauge gelöst. Der Ansatz wurde in einen 25 ml Messkolben überführt, mit 0,2 ml (1 ml Insulinspritze) 0,001 N Jodlösung versetzt und mit Acetatpuffer pH 5,2 (in Anlehnung an EuAB 5.0) ad 25 ml aufgefüllt. Eine Pufferung der Lösung auf pH 5,2 war erforderlich, da es im Basischen zu einem hydrolytische Abbau der Amylose kommt und im stark Sauren die Amylose wieder ausfallen würde. Die Absorption der Lösungen wurde im Bereich von  $\lambda = 300$  bis 800 nm im UV/VIS-Spektrometer Lambda 12 der Firma Perkin Elmer vermessen. Die Spektren sind im Anhang in Abbildung 4.2-22 dargestellt. Tabelle 4.2-2 fasst die Messergebnisse zusammen.

Behandlung der Stärke	Absorptionsmaximum [nm]
native Weizenstärke	590,1
HD-Weizenstärke	587,3
sprühgetrocknete HD-Weizenstärke	571,0
gefriergetrocknete HD-Weizenstärke	593,1
vakuumgetrocknete HD-Weizenstärke	563,0

Tab. 4.2-2: Absorptionsmaxima des Jod-Amylose-Komplexes in Abhängigkeit der Behandlung der Weizenstärke

Bei nativer Weizenstärke liegt das Absorptionsmaximum des Jod-Amylose-Komplexes bei 590 nm. Gemäß dem von Schorn, P.J. (1983) beobachteten Zusammenhang zwischen Kettenlänge und Absorptionsmaximum entspricht dies einem Polymerisationsgrad von etwa 66. Nach Hochdruckbehandlung lässt sich keine nennenswerte Verschiebung des Absorptionsmaximums beobachten. Somit kommt es bei der Hochdruckbehandlung zu keinem Abbau der Amyloseketten.

Vergleicht man die Absorptionsmaxima nach Trocknen der HD-Stärken, so fällt auf, dass nur die Gefriertrocknung zu keinem Abbau der Amyloseketten führt. Der stärkste Amyloseabbau lässt sich bei der Vakuumtrocknung beobachten. In Bezug auf das Ausmaß des Amyloseabbaus ergibt sich folgende Reihenfolge:

native Weizenstärke = HD-Weizenstärke = gefriergetrocknete HD-Weizenstärke  
 < sprühgetrocknete HD-Weizenstärke < vakuumgetrocknete HD-Weizenstärke,

wobei es nach Hochdruckbehandlung und der Kombination aus Hochdruckbehandlung und Gefriertrocknung zu keinem Amyloseabbau kommt, während die Vakuumtrocknung zu der stärksten Verkürzung der Amyloseketten führt. Diese Ergebnisse entsprechen dem optischen Eindruck bei der mikroskopischen Untersuchung der Trocknungsprodukte: Nur nach Gefriertrocknung der HD-Stärke bleibt die Morphologie der Stärkekörner im Vergleich zur nativen Weizenstärke weitgehend unverändert. Bei der Sprühtrocknung bleibt zwar der granuläre Charakter erhalten, jedoch kommt es zur Deformation der Stärkekörner. Analog zum stärksten Amyloseabbau kommt es bei der Vakuumtrocknung zur vollständigen Zerstörung der Kornstruktur.

### **4.2.2.4.3.1 Zusammenfassung**

Die Länge der Amyloseketten wurde über das Absorptionsmaximum des Jod-Amylose-Komplexes bestimmt. Die Untersuchung ergab, dass die Hochdruckbehandlung als auch eine nachfolgende Gefriertrocknung der HD-Weizenstärke nicht zu einem Abbau der Amylose führt. Dagegen kommt es bei Sprüh- und Vakuumtrocknung zu einer Verkürzung der Amyloseketten, wobei die Vakuumtrocknung zum stärksten Amyloseabbau führt.

#### 4.2.2.4.4 Vorauswahl der Trocknungsverfahren

Eine Übersicht über die bisher durchgeführten Untersuchungen liefert Tabelle 4.2-3.

Untersuchung	Weizenstärke, nativ	HD-Weizenstärke, pastös	HD-Weizenstärke, gefriergetrocknet	HD-Weizenstärke, sprühgetrocknet	HD-Weizenstärke, vakuumgetrocknet
Morphologie der Trockensubstanz	granulär, scheibenförmig	granulär, scheibenförmig	granulär, scheibenförmig, in Amylosematrix eingebettet	granulär, aber Deformation der Stärkekörner	vollständige Zerstörung der granulären Struktur
Morphologie nach Redispergieren in Wasser	granulär, scheibenförmig	granulär, scheibenförmig	granulär, scheibenförmig	granulär, aber Deformation der Stärkekörner	vollständige Zerstörung der granulären Struktur
mittlere Korngröße [µm]	19	30	30	40	n.b., da vollständige Zerstörung der granulären Struktur
Verkleisterungsgrad [%]	0	92	93	92	n.b. da Retrogradation von A- nach B-Amylose
Amyloseabbau	nein	nein	nein	mäßig	stark
Restfeuchte [%]	11,6	/	5,2	6,3	6,5
Weiterverarbeitung zur Pulvergewinnung erforderlich	nein	/	ja	nein	ja

Tab. 4.2-3: Übersicht über die Ergebnisse der Substanzcharakterisierung

Vergleicht man die native Weizenstärke mit der pastösen HD-Weizenstärke, so zeigt sich, dass man nach Hochdruckbehandlung ein weitgehend verkleistertes Produkt erhält, das sich außer in dem Verkleisterungsgrad nur unwesentlich von der nativen Stärke unterscheidet. Morphologie und Kettenlänge der Amylose sind unverändert. Es lässt sich lediglich eine geringfügige Quellung der Stärkekörner beobachten.

Der Vergleich der Trocknungsverfahren ergibt, dass sich die Gefriertrocknung am besten dazu eignet, die Pasten der HD-Stärke zu trocknen, ohne dabei die Substanzeigenschaften zu verändern. So sind Morphologie und Verkleisterungsgrad unverändert. Das Austreten von Amylose aus den Stärkekörnern und die geringfügigen Quellung der Körner lassen sich auf die Hochdruckbehandlung zurückführen und werden nicht durch das Trocknungsverfahren verursacht.

Außerdem ist die Gefriertrocknung das einzige Trocknungsverfahren, bei dem es zu keinem Amyloseabbau kommt.

Sprüh- und Vakuumtrocknung führen dagegen zu unerwünschten Veränderungen der Stärkekörner. Diese Veränderung fällt bei der Sprühtrocknung im Vergleich zur Vakuumtrocknung gering aus. Bei der Sprühtrocknung kommt es zwar zur Veränderung der Morphologie, allerdings bleibt der granuläre Charakter der Stärke erhalten. Durch die Deformation der Stärkekörner nimmt die Partikelgröße zu. Ferner findet während der Sprühtrocknung ein mäßiger Amyloseabbau statt.

Die Vakuumtrocknung stellt das am wenigsten geeignete Trocknungsverfahren dar. Während der Vakuumtrocknung kommt es zur Retrogradation, also zur Umkristallisation der A-Amylose der Weizenstärke zu B-Amylose. Außerdem lässt sich eine starke Verkürzung der Amyloseketten nachweisen. Diese Veränderungen zeigen sich in der vollständigen Zerstörung der granulären Struktur der Stärke. Man erhält ein mit der Hitzeverkleisterung vergleichbares, unerwünschtes glasartiges Trocknungsprodukt.

Der Hauptvorteil der Sprühtrocknung im Vergleich zu den anderen Trocknungsverfahren liegt darin, dass nach der Trocknung ein Pulver erhalten wird. Bei den beiden anderen Trocknungsverfahren ist eine Zerkleinerung des Trocknungsgutes erforderlich. Außerdem ist das Sprühtrocknungsverfahren in der Durchführung kostengünstiger als die Gefriertrocknung. Somit ist das Sprühtrocknungsverfahren aus ökonomischer Sicht interessant. Da nach der Sprühtrocknung die granuläre Struktur erhalten bleibt und nur ein mäßiger Amyloseabbau stattfindet, wird nachfolgend neben der gefriergetrockneten HD-Stärke auch das sprühgetrocknete Produkt auf Eignung als Tablettierhilfsstoff untersucht.

#### 4.2.2.5 Auswirkung der Trocknungsverfahren auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften

##### 4.2.2.5.1 Pulveranalytik

##### 4.2.2.5.1.1 Sorptionsverhalten

Die Sorptions- und Desorptionsisothermen der gefrier- und sprühgetrockneten HD-Weizenstärken sind nachfolgend in Abbildung 4.2-22 dargestellt. Zum Vergleich sind auch die Isothermen nativer und hitzeverkleisterter Weizenstärke aufgeführt.

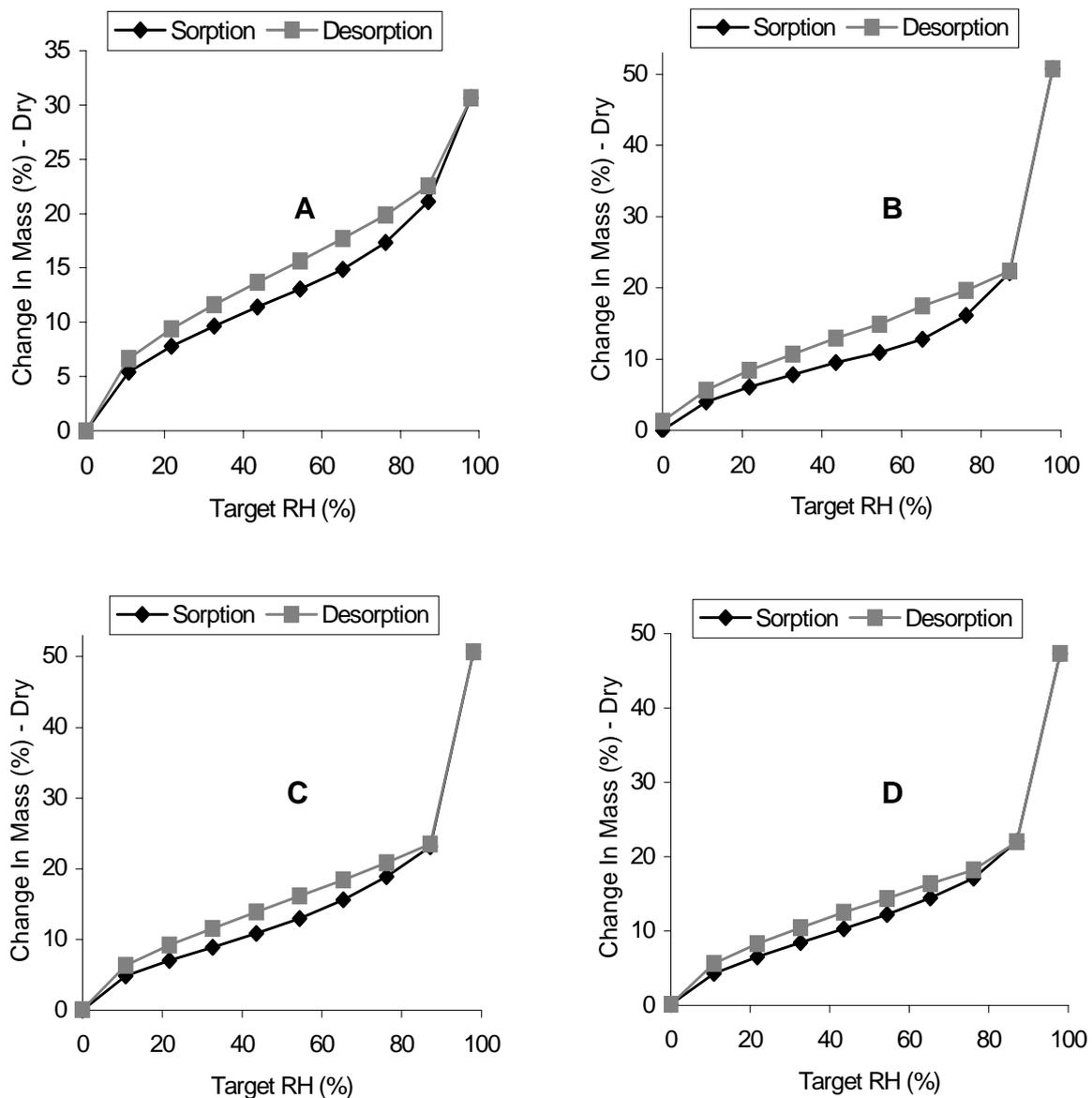


Abb. 4.2-22: Sorptions- und Desorptionsisothermen nativer (A), hitzeverkleisterter (B), gefriergetrockneter HD (C) und sprühgetrockneter HD-Weizenstärke (D)

Die Sorptions- und Desorptionsisothermen sind für die hitze- und hochdruckverkleisterten Stärken vergleichbar. Sie sind alle hygroskopischer als die native Weizenstärke und zeigen bei relativen Feuchten nahe 100 % r.F. Lösungsvorgänge, wie die starke Massenzunahme erkennen lässt. Somit beeinflussen weder das Trocknungsverfahren noch die Methode der Verkleisterung das Sorptions- und Desorptionsverhalten sowie die Hygroskopizität der Stärke. Lediglich der Verkleisterungsgrad hat einen Einfluss auf den Verlauf der Sorptions- und Desorptionsisothermen, wobei verkleisterte Stärken hygroskopischer und wasserlöslicher als native Stärke sind.

Mit Hilfe der GAB-Gleichung (Gleichung 14) wurde anhand der Sorptionsisothermen die Wassermenge bestimmt, die zur monomolekularen Bedeckung der Stärke erforderlich ist. Die Berechnungen wurden mit der Software Isotherm Analysis Suite v1.1 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2-4 dargestellt.

Behandlung der Weizenstärke	Wassergehalt zur monomolekularen Bedeckung, bezogen auf die Trockensubstanz [%]
nativ	9,7
HD, gefriergetrocknet	9,4
HD, sprühgetrocknet	7,2
hitzeverkleistert	6,4

Tab. 4.2-4: Wassergehalte zur monomolekularen Bedeckung der Stärke in Abhängigkeit der Behandlung

Man erkennt, dass der Wassergehalt, der zur monomolekularen Bedeckung der Stärke erforderlich ist, mit zunehmender Schädigung der Stärkekörner abnimmt. Zur monomolekularen Bedeckung von nativer Weizenstärke werden 9,7 % Wasser benötigt, nach Hitzeverkleisterung sind nur noch 6,4 % erforderlich. Da die gefriergetrocknete HD-Weizenstärke im Vergleich zur nativen nur eine geringfügige Quellung der Stärkekörner aufweist, kommt es nur zu einer geringen Abnahme des zur monomolekularen Bedeckung erforderlichen Wassergehalts. Dagegen macht sich die Deformation der Stärkekörner während der Sprühtrocknung in einer deutlichen Abnahme des zur monomolekularen Bedeckung erforderlichen Wassergehalts auf 7,2 % bemerkbar.

#### 4.2.2.5.1.2 Pulverdichten und Fließverhalten

Bulkdichten und pyknometrische Dichten der gefrier- und sprühgetrockneten HD-Weizenstärken wurden gemäß Arzneibuch bestimmt. Aus den Daten der Bulkdichten wurden Hausner-Faktor und Verdichtungsindex nach Carr bestimmt. Carr-Index und Hausner-Faktor wurden zur Charakterisierung des Verdichtungs- und Fließverhaltens verwendet. Ebenso wurden die Vergleichssubstanzen native und hitzeverkleisterte Weizenstärke untersucht.

Die pyknometrischen Dichten wurden mit dem Ultrapycnometer 1000 der Firma Quantachrome GmbH (Odelzhausen, Deutschland) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2-23 dargestellt.

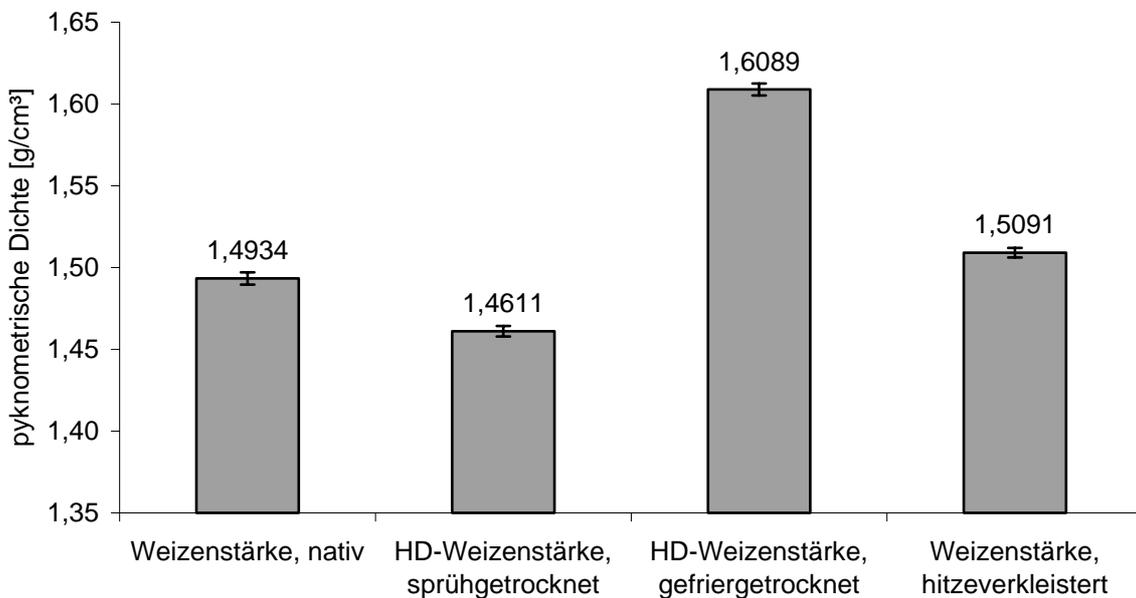


Abb. 4.2-23: Pyknometrische Dichten der Stärkeproben

Zur Bestimmung der Schütt- und Stampfdichten wurden 100 g Probe abgewogen und in einen 250 ml Messzylinder überführt. Bei der gefriergetrockneten HD-Weizenstärke konnten jedoch aufgrund der geringen Schüttdichte nur 50 g eingewogen werden. Die Schüttgut-Kenngrößen sind in Tabelle 4.2-5 dargestellt.

## Experimenteller Teil

Probe	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Verdichtungsindex [%]	Fließverhalten
Weizenstärke, nativ	0,56	0,66	1,18	15,56	gut
HD-Weizenstärke, sprühgetrocknet	0,51	0,61	1,21	17,17	mäßig
HD-Weizenstärke, gefriergetrocknet	0,22	0,31	1,39	28,00	schlecht
Weizenstärke, hitzeverkleistert	0,52	0,65	1,26	20,62	mäßig

Tab. 4.2-5: Schüttgut-Kenngrößen der Stärkeproben

Die Daten zeigen, dass die native Weizenstärke die geringsten Unterschiede zwischen Schütt- und Stampfdichte aufweist. Native Weizenstärke hat den kleinsten Hausner-Faktor (1,18) und Verdichtungsindex (15,56 %) und die günstigsten Fließeigenschaften. Die schlechtesten Verdichtungs- und Fließeigenschaften hat die gefriergetrocknete HD-Weizenstärke. Der Hausnerfaktor liegt bei 1,39, der Verdichtungsindex bei 28 %. Somit ist während des Tablettiervorgangs mit deutlichen Massenschwankungen zu rechnen. Mäßige Verdichtungs- und Fließeigenschaften haben die sprühgetrocknete HD-Weizenstärke und die hitzeverkleisterte Weizenstärke Pregeflo WM.

Dieses Ergebnis lässt sich anhand der Zwischenraumporosität erklären. Die Zwischenraumporositäten sind in Tabelle 4.2-6 dargestellt.

Probe	Zwischenraumporosität
Weizenstärke, nativ	0,625
HD-Weizenstärke, sprühgetrocknet	0,651
HD-Weizenstärke, gefriergetrocknet	0,863
Weizenstärke, hitzeverkleistert	0,655

Tab. 4.2-6: Zwischenraumporositäten der Stärkeproben

Native Weizenstärke hat die geringste Zwischenraumporosität, da die scheibenförmigen Stärkekörner schon als Schüttung eine möglichst dichte Packung bilden. Somit sind die Unterschiede zwischen Schütt- und Stampfdichte gering und die Fließeigenschaften vergleichsweise gut. Die durch die Sprühtrocknung deformierten Körner der HD-Stärke erhöhen ebenso wie die kantigen Fragmente der hitzeverkleisterte Stärke die Zwischenraumporosität, wodurch der Unterschied zwischen Schütt- und Stampfdichte zunimmt. Die höchste Zwischenraumporosität weist die gefriergetrocknete HD-Weizenstärke auf, da die Stärkekörner in eine

hochporöse Amylosematrix eingebettet sind. Diese hochporöse Matrix führt zu häufigen Verhakungen und Verkantungen der Partikel ineinander, die der Grund für die schlechten Verdichtungs- und Fließigenschaften darstellen.

### 4.2.2.5.1.3 Benetzbarkeit

Die Benetzbarkeit der vorverkleisterten Stärken konnte nicht mit Wasser bestimmt werden. Zum einen löst sich vorverkleisterte Stärke in Wasser, zum anderen kommt es bei Kontakt mit Wasser direkt zu einem so starken Quellen der Probe, dass die Kapillaren in der Probe verschlossen werden und die Messung der Benetzbarkeit mit der Tensiometermethode unmöglich gemacht wird. Anstelle von Wasser wurde wasserfreies Methanol als polares organisches Lösungsmittel verwendet, in dem sich die Stärke weder löst noch quillt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2-24 dargestellt. Die Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.2-7.

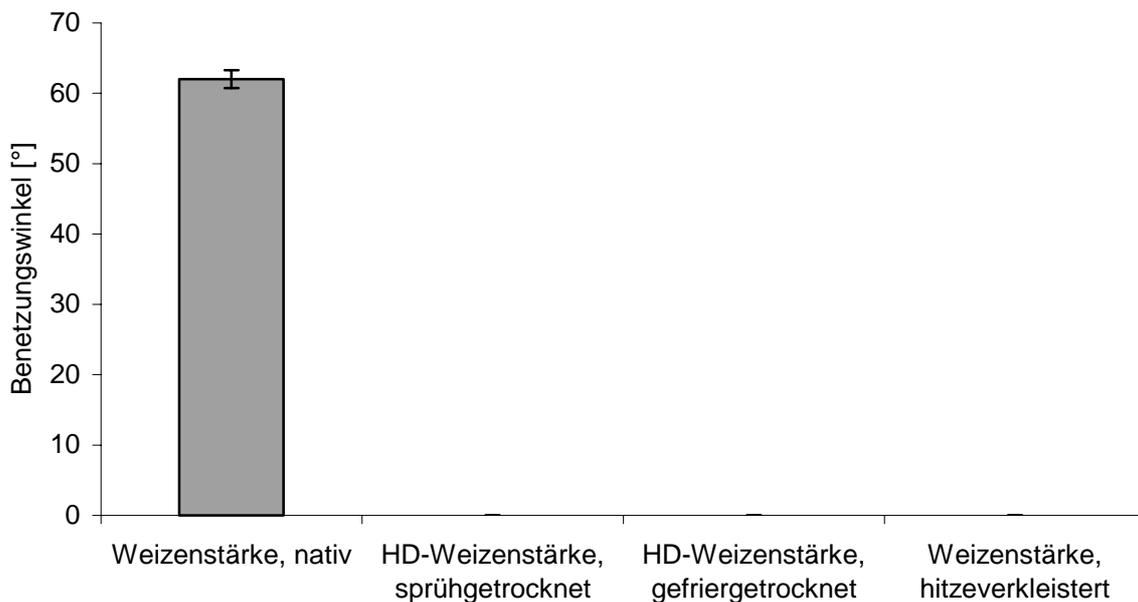


Abb. 4.2-24: Benetzungswinkel der Stärkeproben

Die Untersuchung ergibt, dass die verkleisterten Stärken besser benetzbar sind als native Weizenstärke. Der Benetzungswinkel der nativen Weizenstärke beträgt 62°, bei den verkleisterten Stärken kommt es zur Spreitung des Methanols (Benetzungswinkel = 0°). Es zeigt sich, dass weder das Trocknungsverfahren noch

die Methode der Verkleisterung einen Einfluss auf die Benetzbarkeit der Probe haben.

### **4.2.2.5.1.4 Zusammenfassung**

Bei der Untersuchung der Pulvereigenschaften erhält man für die gefrier- und sprühgetrocknete HD-Weizenstärke die für verkleisterte Stärke typischen Ergebnisse. Die Sorptionsisothermen zeigen, dass die getrockneten HD-Stärken wie die hitzeverkleisterte Stärke hygroskopischer als die native Weizenstärke sind. Bei relativen Feuchten nahe 100 % lassen sich Lösungsvorgänge beobachten. Ebenso kommt es bei der Benetzung mit Methanol wie bei der hitzeverkleisterten Stärke zu einer Spreitung des Methanols.

Der Wassergehalt, der zur monomolekularen Bedeckung der Stärke erforderlich ist, nimmt mit zunehmender Zerstörung der granulären Struktur ab. Nach Gefriertrocknung liegt er mit 9,4 % noch in der Größenordnung von nativer Weizenstärke (9,7 %); die Deformation der Kornstruktur durch Sprühtrocknung zeigt sich in einer deutlichen Abnahme der erforderlichen Wassermenge auf 7,2 %.

Die Untersuchung der Pulverdichten ergibt für die native Weizenstärke die günstigsten Verdichtungs- und Fließeigenschaften und für die gefriergetrocknete HD-Stärke die schlechtesten Eigenschaften. Sprühgetrocknete HD-Weizenstärke und hitzeverkleisterte Stärke liegen im Mittelfeld. Ursache sind die durch die Partikelform bedingten Zwischenraumporositäten, die bei nativer Weizenstärke am geringsten und durch die hochporöse Amylosematrix bei gefriergetrockneter HD-Stärke am größten sind. Bezüglich Fließ- und Verdichtungseigenschaften hat die sprühgetrocknete HD-Stärke gegenüber der gefriergetrockneten HD-Stärke Vorteile.

#### 4.2.2.5.2 Tablettiereigenschaften

Nachfolgend wird die Eignung der getrockneten HD-Weizenstärken als Tablettierhilfsstoff untersucht. Aus den getrockneten HD-Weizenstärken wurden auf der Flexitab<sup>®</sup>, einer pneumo-hydraulischen Presse der Firma Röltgen (Solingen, Deutschland) biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von 200 mg hergestellt. Zur Beurteilung der Tabletteneigenschaften wurden als Vergleichssubstanzen native Weizenstärke C Gel 20006 und hitzeverkleisterte Weizenstärke Pregeflo WM unter gleichen Bedingungen tablettiert. Da Stärkepulver die Fähigkeit zur Eigenschmierung haben, wurde kein Schmiermittel verwendet. Die Matrize wurde aufgrund der begrenzten Fließfähigkeit der Pulver manuell befüllt. Die Untersuchungen wurden 24 Stunden nach der Tablettierung durchgeführt.

##### 4.2.2.5.2.1 Tensile Strength und Porosität

Zur Untersuchung der Tensile Strength und Porosität der Tabletten wurden die Stärkeproben bei Pressdrücken zwischen 65 und 400 MPa verpresst. Es wurden jeweils 20 biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von 200 mg hergestellt.

Die für die getrockneten HD-Weizenstärken und die Vergleichssubstanzen erstellten Pressdruck-Tensile Strength-Profile sind in Abbildung 4.2-25 dargestellt.

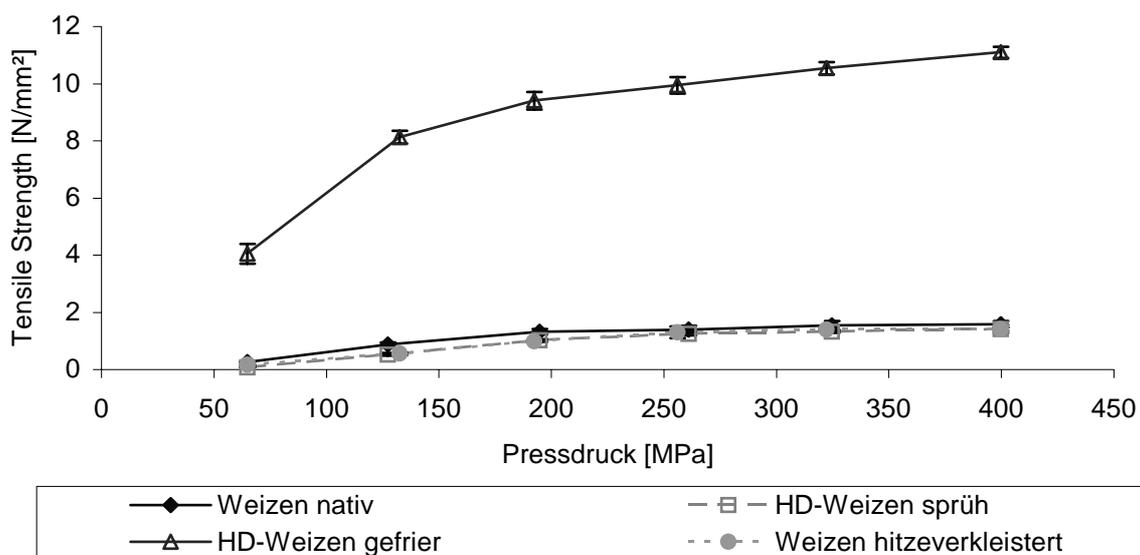


Abb. 4.2-25: Pressdruck-Tensile Strength-Profile für native, hitzeverkleisterte und getrocknete hochdruckverkleisterte Weizenstärken

Das Pressdruck-Tensile Strength-Profil zeigt, dass die gefriergetrocknete HD-Weizenstärke im Vergleich zu den übrigen getesteten Substanzen zu überlegenen Tensile Strength Werten führt. Es werden Werte erreicht, die mit denen von mikrokristalliner Cellulose vergleichbar sind (Klein, M., 1998). Schon bei einem Pressdruck von 65 MPa wird eine Tensile Strength von 4 N/mm<sup>2</sup> erreicht, bei 400 MPa beträgt die Tensile Strength 11 N/mm<sup>2</sup>. Die Sprühtrocknung der HD-Weizenstärke führt dagegen nicht zu einer Verbesserung der Tablettenfestigkeit im Vergleich zu nativer oder hitzeverkleisteter Weizenstärke. Native Weizenstärke, hitzeverkleisterte Weizenstärke und sprühgetrocknete HD-Weizenstärke führen zu vergleichbaren Werten für die Tensile Strength zwischen 0,2 N/mm<sup>2</sup> bei 65 MPa und 1,4 N/mm<sup>2</sup> bei 400 MPa.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten wurde die Tensile Strength mit der Porosität der Tabletten korreliert. Denn über die Porosität lassen sich die Tabletten unabhängig von Pulvereigenschaften, Format und Pressgeschwindigkeit vergleichen (Ching Kim Tye et al., 2005). Die Porosität stellt daher auch den wichtigsten Parameter für ein scale up dar. Die Porositäten wurden aus der Geometrie der Tabletten und der pyknometrischen Dichte ermittelt. Sie sind in Abhängigkeit des Pressdrucks in Abbildung 4.2-26 dargestellt.

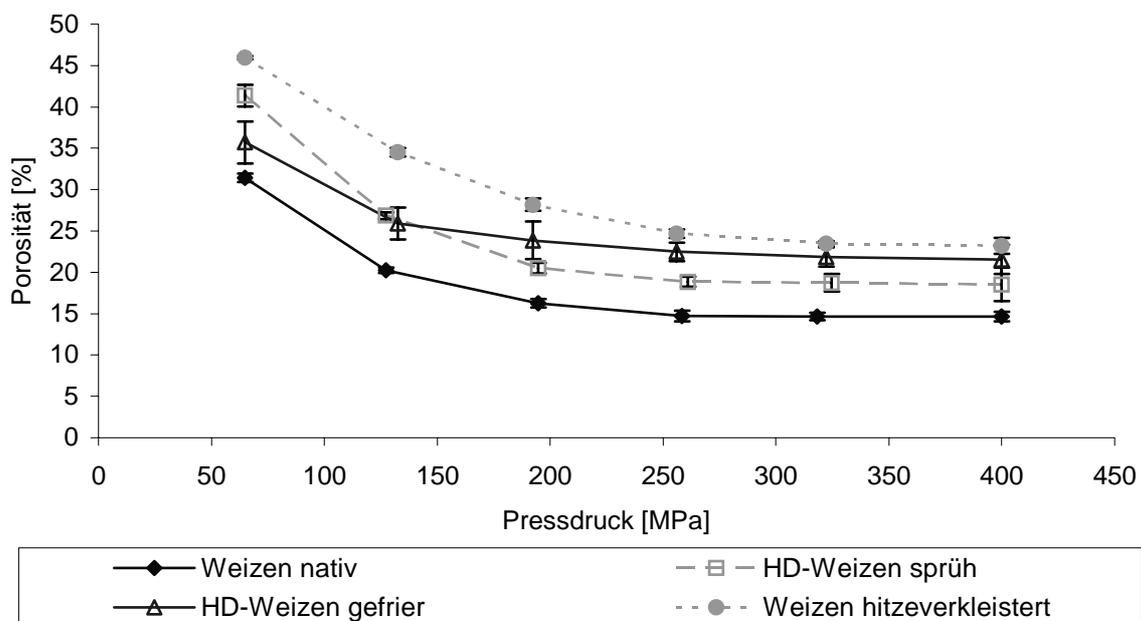


Abb. 4.2-26: Abhängigkeit der Porosität vom Pressdruck für native, hitzeverkleisterte und getrocknete hochdruckverkleisterte Weizenstärken

Die Porositäten der Stärken nehmen mit steigendem Pressdruck aufgrund zunehmender Verdichtung und Verformung der Partikel ab. Die geringsten Porositäten weisen die Tabletten aus nativer Weizenstärke auf, die größte Porosität haben die Tabletten aus hitzeverkleisterter Stärke. Die Abnahme der Porosität mit steigendem Pressdruck ist bei der gefriergetrockneten HD-Stärke am geringsten. Bei einer Erhöhung des Pressdrucks von 65 auf 400 MPa nimmt die Porosität um nur 14 % ab. Diese Abnahme der Porosität ist mit der von nativer Stärke (17 %) vergleichbar. Bei sprühgetrockneter HD-Stärke nimmt die Porosität dagegen wie bei hitzeverkleisterter Weizenstärke um 23 % ab. Somit weist die gefriergetrocknete HD-Stärke auch bei hohen Pressdrücken eine vergleichsweise hohe Porosität auf. Korreliert man die Tensile Strength mit der Porosität, so werden die Unterschiede zwischen den Tablettierhilfsstoffen deutlicher (Abbildung 4.2-27). Die Daten sind im Anhang in Tabelle 4.2-8 dargestellt.

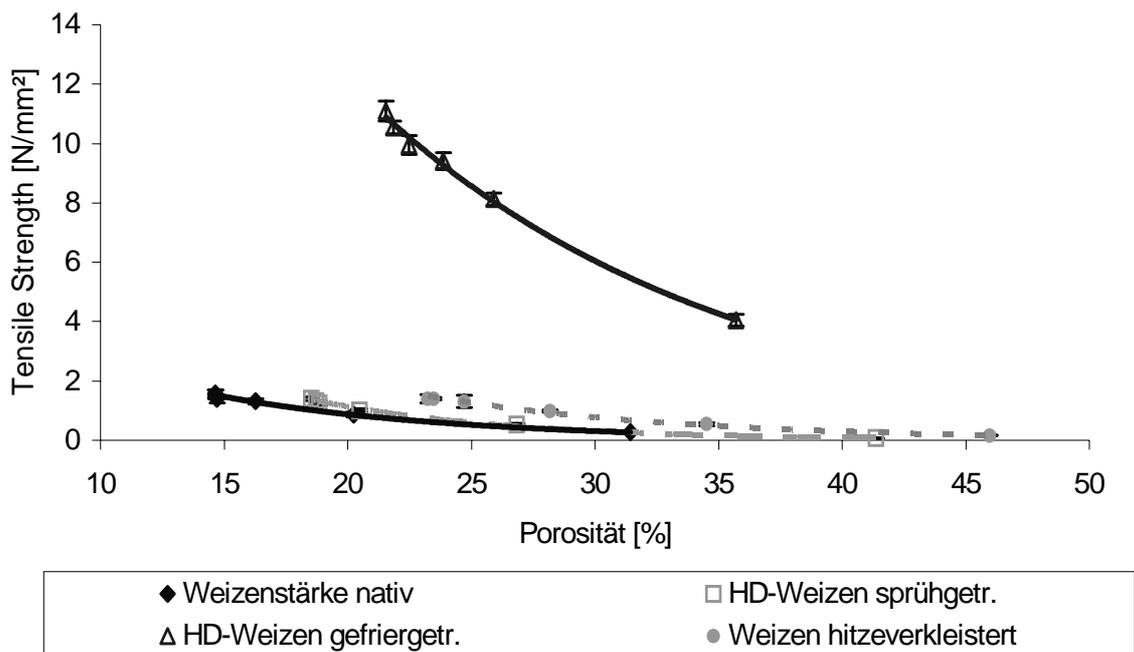


Abb. 4.2-27: Pressdruck-Porosität-Profile für native, hitzeverkleisterte und getrocknete hochdruckverkleisterte Weizenstärken

Die geringsten Werte für die Tensile Strength weisen native und sprühgetrocknete HD-Stärke auf. Etwas höhere Werte erhält man für hitzeverkleisterte Weizenstärke. Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Weizenstärke haben auch in dieser Darstellung die mit Abstand höchsten Werte für die Tensile Strength.

Der Vergleich der Tensile Strength-Daten zeigt, dass nur die gefriergetrocknete HD-Stärke zu einer deutlich verbesserten Tablettenfestigkeit führt. Die sprühgetrocknete HD-Stärke bringt bezüglich der Tensile Strength keine Verbesserung im Vergleich zur nativen oder hitzeverkleisterten Stärke.

### 4.2.2.5.2.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der Tabletten

Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie sollte geklärt werden, warum nur gefriergetrocknete HD-Stärke und nicht die sprühgetrocknete HD-Stärke im Vergleich zu nativer und hitzeverkleisteter Stärke zu einer verbesserten Tablettenfestigkeit führt. Dazu wurden die Stärkepolver bei einem Pressdruck von 190 MPa auf der Flexitab<sup>®</sup> verpresst. Neben der Oberfläche wurde auch die Bruchkante, wie unter 3.2.7.1 beschrieben, rasterelektronenmikroskopisch betrachtet, um auch die innere Beschaffenheit der Tablette untersuchen zu können.

Zunächst werden die Tabletten aus nativer Weizenstärke betrachtet. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Oberfläche sind in Abbildung 4.2-28 dargestellt.

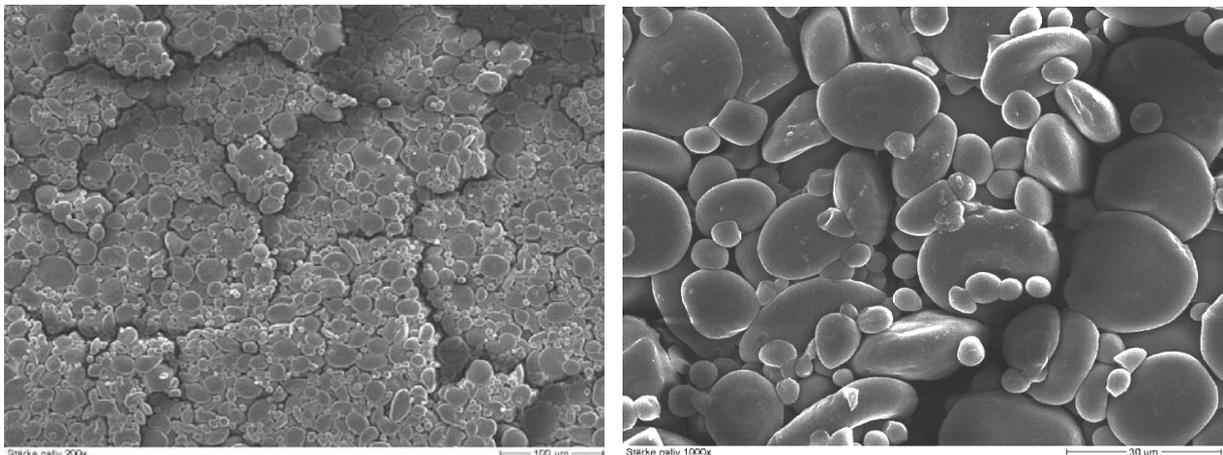


Abb. 4.2-28: Oberfläche der Tabletten aus nativer Weizenstärke (links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung)

Es lassen sich gut die einzelnen Stärkekörner an der Tablettenoberfläche erkennen. Durch den Tablettiervorgang sind die Stärkekörner lediglich ein wenig zusammengedrückt. Außerdem lassen sich an der Tablettenoberfläche deutliche Risse beobachten, die die Tablette durchziehen.

Die Aufnahme der Bruchkante (Abbildung 4.2-29) zeigt, dass auch im Inneren der Tablette die Stärkekörner als Individuen vorliegen. Die Stärkekörner liegen als dichte Pulverpackung vor. Die dichte Packung der Stärkekörner ist der Grund für die geringe Porosität der Tabletten aus nativer Weizenstärke.

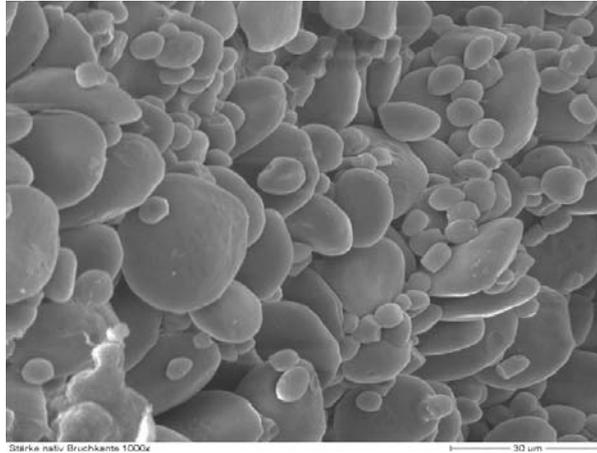


Abb. 4.2-29: Bruchkante der Tabletten aus nativer Weizenstärke

Gemäß den Untersuchungen von Führer, C. (1964) kommt es während des Tablettierens aufgrund der vorwiegend elastischen Eigenschaften der Stärke nicht zu einem plastischen Fließen der Stärkekörner. Die Tabletten werden aufgrund von Kohäsionserscheinungen zusammengehalten. Die Festigkeit der Tabletten ist umso größer, je mehr Körner sich an den Grenzflächen aneinanderschmiegen. Da native Weizenstärke vorwiegend elastische Eigenschaften besitzt, ist die Tablettenfestigkeit sehr gering.

An der Oberfläche der Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Stärke lässt sich dagegen ein plastisches Fließen beobachten, wie Abbildung 4.2-30 (A) zeigt.

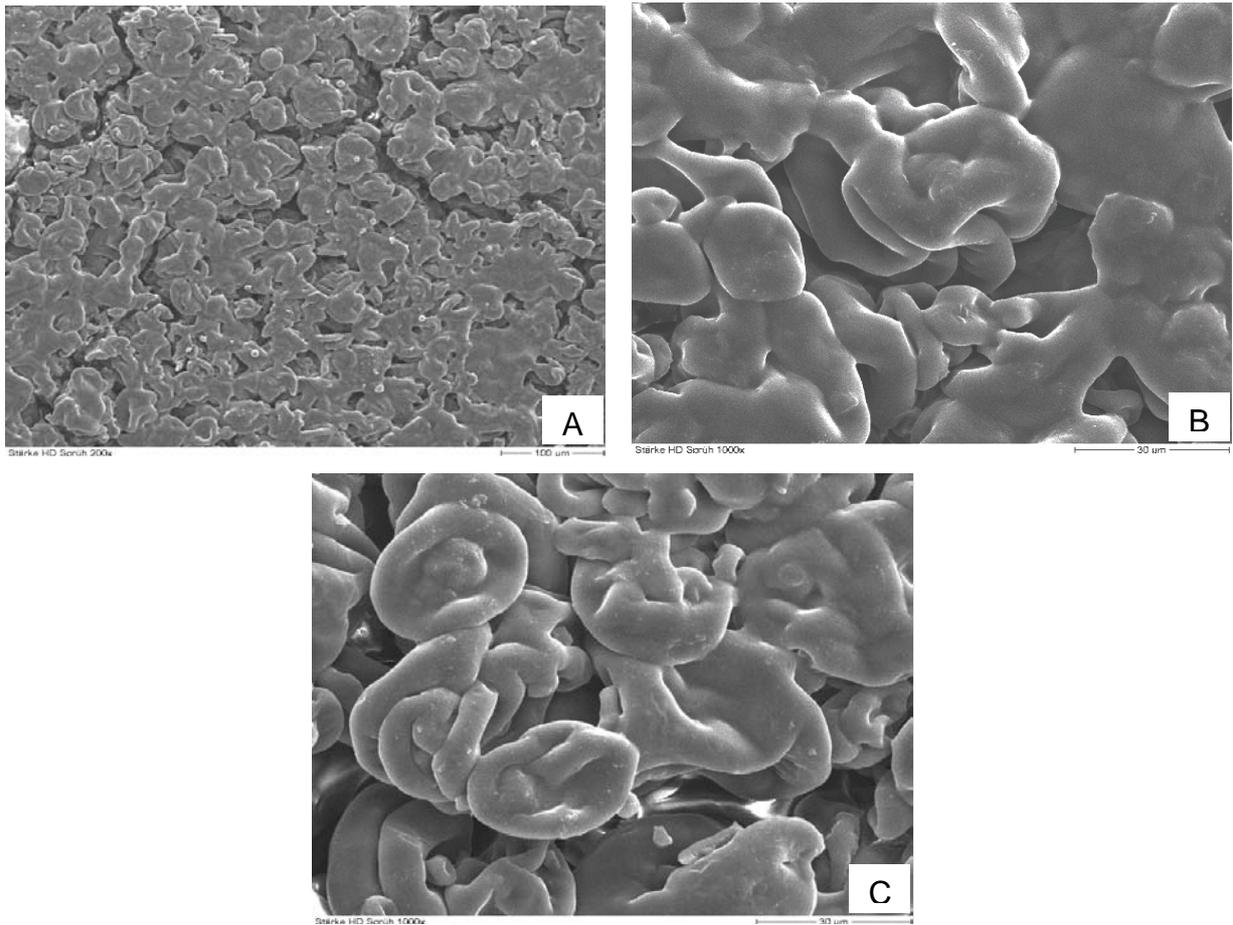


Abb. 4.2-30: Oberfläche der Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Weizenstärke (A: Übersicht, B und C: vergrößerte Darstellungen)

Es lassen sich Bereiche beobachten, in denen Stärkekörner ein deutliches plastisches Fließen zeigen (B), neben Arealen, an denen die einzelnen Körner noch gut erkennbar sind (C). Dabei kommt es nur an den Oberflächen, die unmittelbaren Kontakt zu den Tablettierwerkzeugen haben, zu einer plastischen Verformung. Dies wird durch die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Bruchkante bestätigt (Abbildung 4.2-31).

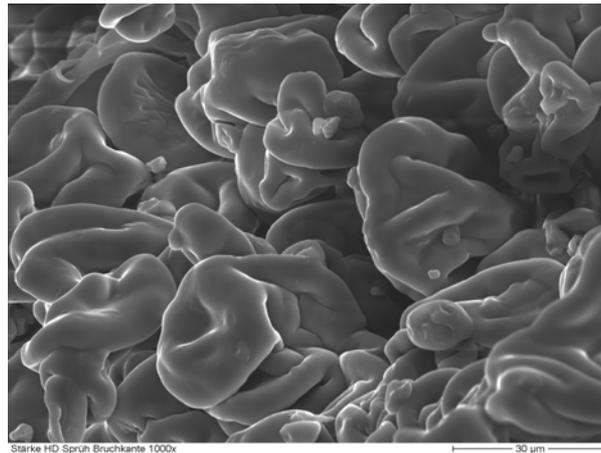


Abb. 4.2-31: Bruchkante der Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Weizenstärke

Denn im Tabletteninneren lassen sich die einzelnen Stärkekörner gut erkennen. Es lässt sich im Inneren kein plastisches Fließen beobachten. Die Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Stärke zeigen im Gegensatz zu den Tabletten aus nativer Stärke lediglich an den Oberflächen, die einen direkten Kontakt mit Stempeln und Matrize haben, ein plastisches Fließen der Stärkekörner. Daher ist die Tensile Strength der Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Stärke mit der aus nativer Stärke vergleichbar.

Die rasterelektronenmikroskopischen Bilder der Tablettenoberfläche von hitzeverkleisterter Stärke sind in Abbildung 4.2-32 dargestellt.

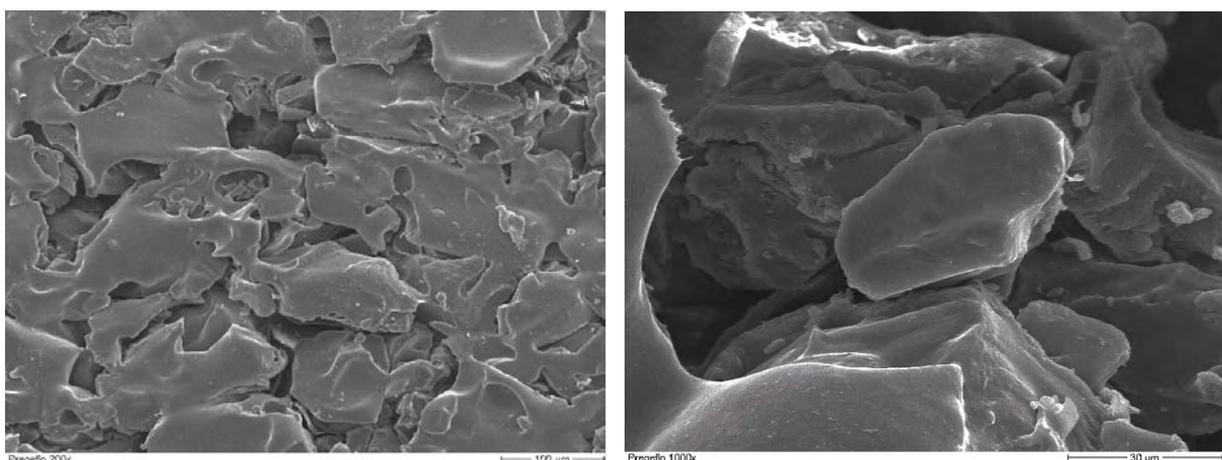


Abb. 4.2-32: Oberfläche der Tabletten aus hitzeverkleisterter Weizenstärke (links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung)

Die hitzeverkleisterte Stärke zeigt ein mit der sprühgetrockneten HD-Weizenstärke vergleichbares Tablettierverhalten. Nur die Partikeloberflächen, die einen unmittelbaren Kontakt zu Stempeln und Matrize haben, zeigen einen plastischen Fluss. Dabei weist die Oberfläche zahlreiche Poren auf, die die hohe Porosität der Tabletten erklären. Im Tabletteninneren (Abbildung 4.2-33) lässt sich kein plastischer Fluss erkennen.

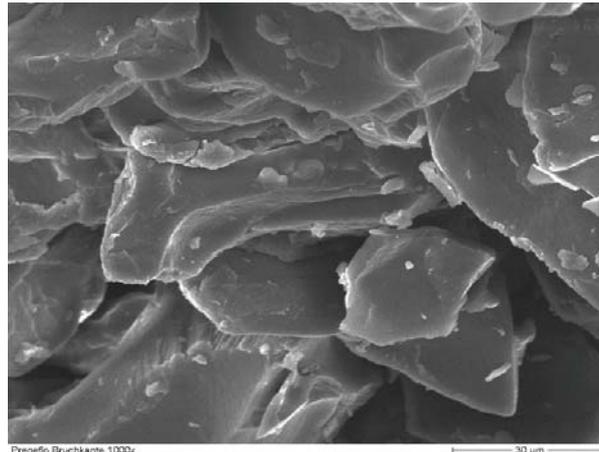


Abb. 4.2-33: Bruchkante der Tabletten aus hitzeverkleisteter Weizenstärke

Die durch Hitzeverkleisterung entstandenen Fragmente liegen im Inneren der Tablette als Individuen vor und weisen ihre ursprüngliche Form auf. Somit weisen die Tabletten aus hitzeverkleisteter Weizenstärke wie die aus sprühgetrockneter HD-Stärke nur an den Oberflächen, die direkten Kontakt mit den Tablettierwerkzeugen haben, einen plastischen Fluss auf. Da die Partikel der hitzeverkleisterten Weizenstärke aufgrund der schichtweisen Anordnung der Fragmente in der Tablette größere Kontaktflächen als die sprühgetrocknete HD-Stärke aufweisen, ist die Tensile Strength der Tabletten aus hitzeverkleisterte Stärke etwas höher als die der sprühgetrockneten HD-Stärke.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke lassen anhand der glatten Oberflächen einen deutlichen plastischen Fluss erkennen (Abbildung 4.2-34).

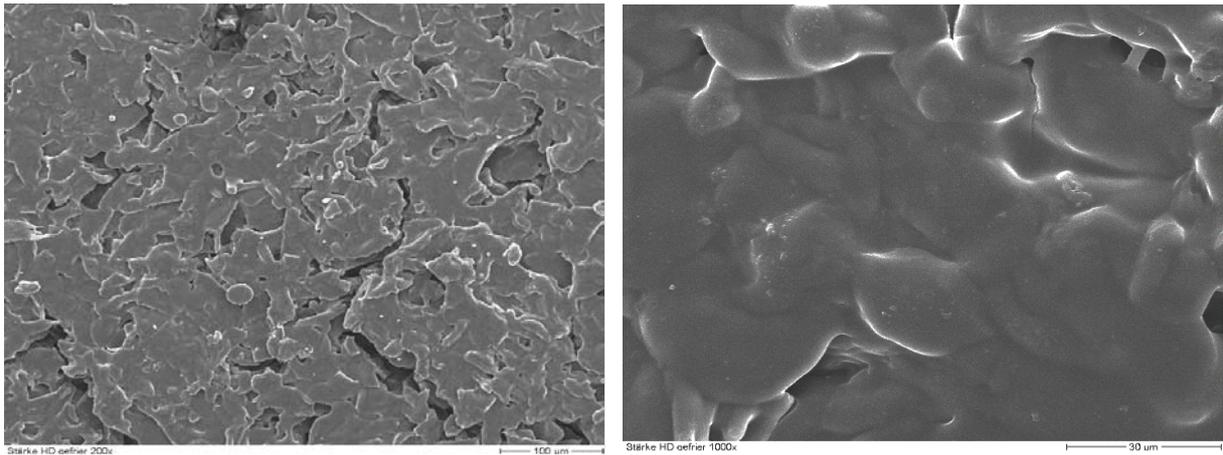


Abb. 4.2-34: Oberfläche der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Weizenstärke (links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung)

Schemenhaft lassen sich Stärkekörner erkennen, die in eine Matrix eingebettet sind. Die Stärkekörner zeigen dabei deutliche Deformationen, allerdings lassen sich die Grenzen der einzelnen Stärkekörner gut erkennen. Es kommt nicht zu einem plastischen Fließen der Stärkekörner. Stattdessen geht der plastische Fluss von der Amylosematrix aus, die die Stärkekörner umgibt. Beim Tablettieren kommt es zu einem plastischen Umfließen der deformierten Stärkekörner durch die Amylose. Die Amylose bildet dabei eine amorphe Matrix, die die Stärkekörner einschließt. Dadurch werden die Stärkekörner in ihrer deformierten Form fixiert und haben keine Möglichkeit der elastischen Rückdehnung. Durch die Amylosematrix werden die Stärkekörner zusammengehalten.

Die Untersuchung der Bruchkante zeigt, dass dieses plastische Fließen nicht nur auf die Oberfläche beschränkt ist (4.2-35).

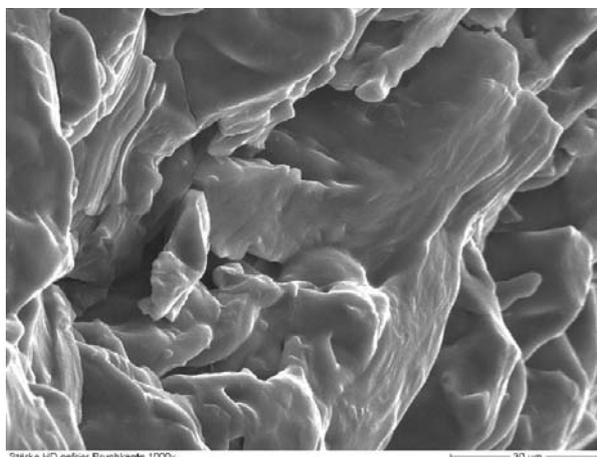


Abb. 4.2-35: Bruchkante der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Weizenstärke

Auch im Tabletteninneren werden die deformierten Stärkekörner durch den plastischen Fluss der Amylose zusammengehalten.

Da sich der plastische Fluss bei der Tablettierung von gefriergetrockneter HD-Stärke im Gegensatz zur sprühgetrockneten HD-Stärke oder hitzeverkleisterten Stärke nicht nur auf die Oberfläche beschränkt, sondern auch im Tabletteninneren stattfindet, führt die gefriergetrocknete HD-Stärke zu erheblich festeren Tabletten.

#### **4.2.2.5.2.3 Elastische Rückdehnung**

Native Stärke zeigt bei Tablettierung ein elastisches Verhalten. Bei Rücknahme des Pressdrucks dehnen sich die Stärkekörner wieder zurück, wodurch das Volumen der Tablette zunimmt.

Die elastische Rückdehnung wurde für Tabletten aus nativer, hitzeverkleisteter Stärke sowie den getrockneten HD-Stärken bestimmt, die bei einem Pressdruck von 190 MPa hergestellt wurden. Zur Abschätzung der elastischen Rückdehnung wurde das Volumen von jeweils 10 Stärketabletten unmittelbar nach der Tablettierung und nach 24stündiger Lagerung der Tabletten bestimmt. Dieses Verfahren dient dazu, das Ausmaß der Rückdehnung zu vergleichen. Die erhaltenen Werte dürfen nicht als Absolutwerte verstanden werden, da es sofort zur Rückdehnung kommt, sobald der Oberstempel zurückfährt. Somit kann mit diesem Verfahren nicht das gesamte Ausmaß der Rückdehnung bestimmt werden. Hält man die Zeitabstände der Volumenbestimmung konstant, so handelt es sich bei dem verwendeten Verfahren um eine einfache Methode, das Ausmaß der Rückdehnung in Abhängigkeit der Stärkebehandlung zu vergleichen. Die ermittelte Rückdehnung ist in Abbildung 4.2-36 dargestellt.

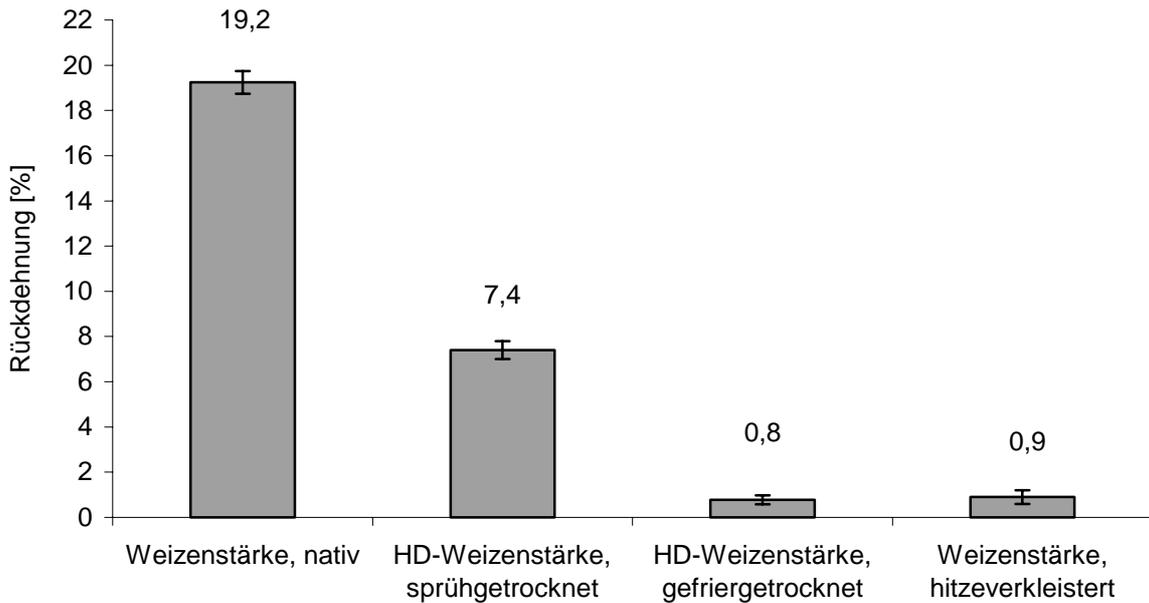


Abb. 4.2-36: Rückdehnung der Stärketabletten 24 Stunden nach Tablettierung

Die Rückdehnung ist bei den Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Weizenstärke und hitzeverkleisteter Weizenstärke am geringsten. Tabletten aus nativer Weizenstärke haben die stärkste Rückdehnung.

Die hohe Rückdehnung der Tabletten aus nativer Weizenstärke beruht auf der vorwiegend elastischen Verformung der Stärkekörner. Sobald der Pressdruck nachlässt, dehnen sich die Stärkekörner wieder zurück, wodurch es zu einer Volumenzunahme kommt.

Die Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Weizenstärke haben eine geringere Rückdehnung, da es an den Oberflächen während des Tablettiervorgangs zu einem plastischen Fluss kommt, der die Möglichkeit der Rückdehnung einschränkt. Außerdem kommt es während der Sprühtrocknung der HD-Weizenstärke zu einer Deformation der Stärkekörner, die ebenfalls ein Grund für die geringere Rückdehnung sein könnte.

Bei den Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Weizenstärke ist das Ausmaß der Rückdehnung am geringsten. Dies bestätigt die bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung gemachten Beobachtung, dass die Amylose, die durch den Verkleisterungsvorgang aus den Stärkekörnern ausgetreten ist, die Körner während des Pressens plastisch umfließt und eine Rückdehnung der

Stärkekörner verhindert. Somit werden die Stärkekörner in ihrem deformierten, energiereichen Zustand fixiert.

Die geringe Rückdehnung der Tabletten aus hitzeverkleisterter Weizenstärke beruht auf der vollständigen Zerstörung der granulären Stärkestruktur, die für das elastische Verhalten entscheidend ist.

#### 4.2.2.5.2.4 Zerfall der Tabletten

Die Zerfallszeiten der Tabletten aus nativer Weizenstärke, hitzeverkleisterter Weizenstärke und aus den getrockneten HD-Weizenstärken wurden über einen Pressdruckbereich von 65 bis 400 MPa untersucht. Die Bestimmung der Zerfallszeit der Tabletten erfolgte in dem Zerfallstester ZT 72 der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) gemäß Europäischen Arzneibuch 5.0 an jeweils 6 Tabletten, wie in Abschnitt 3.2.15 beschrieben. Als Zerfallszeit wurde die Zeit angegeben, nach der die letzte Tablette zerfallen war.

Die Zerfallszeiten der Tabletten aus nativer Weizenstärke sowie der getrockneten HD-Weizenstärken sind in Abbildung 4.2-37 dargestellt. Die Messdaten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.2-9.

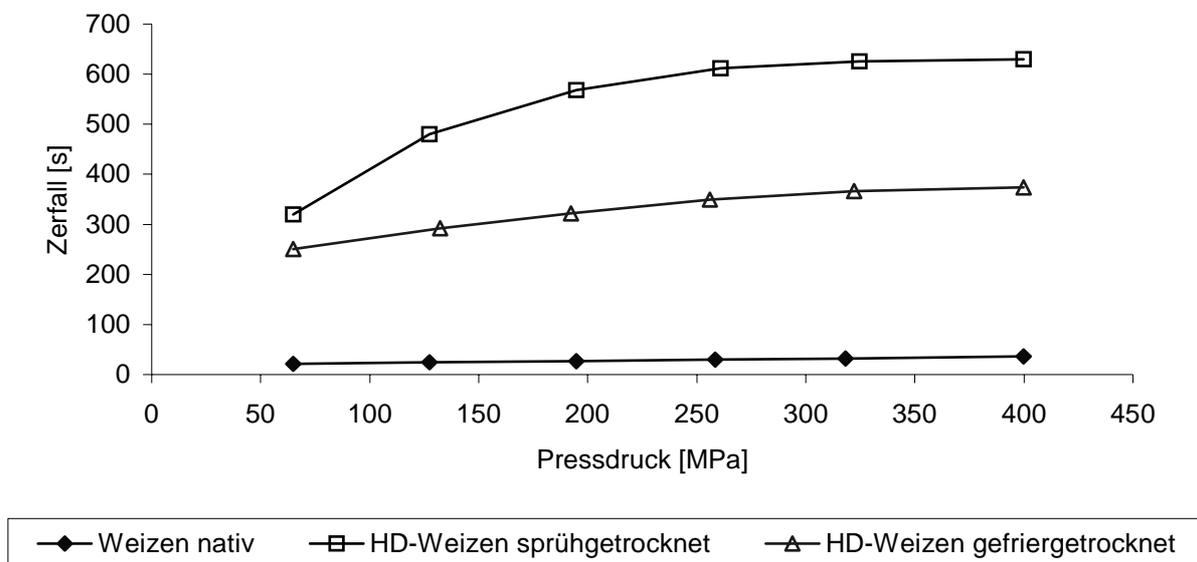


Abb. 4.2-37: Zerfallszeiten der Tabletten aus nativer Weizenstärke sowie getrockneten HD-Weizenstärken in Abhängigkeit des Pressdruckes

Die Tabletten aus der hitzeverkleisterten Stärke Pregeflo WM zeigten selbst nach einer Stunde keine Veränderungen. Nach einer Stunde wurde die Messung abgebrochen.

Die Tabletten aus nativer Weizenstärke weisen die kürzesten Zerfallszeiten auf. Sie liegen pressdruckabhängig zwischen 21 und 36 Sekunden.

Die Tabletten aus getrockneter HD-Stärke zerfallen im Gegensatz zu denen aus hitzeverkleisterten Stärke. Dabei zerfallen die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke rascher als die aus sprühgetrockneter HD-Stärke. Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke zerfallen pressdruckabhängig zwischen 251 und 354 Sekunden, die aus sprühgetrockneter HD-Stärke haben Zerfallszeiten von 320 bis 630 Sekunden.

Damit erfüllen die native Weizenstärke und die getrockneten HD-Weizenstärken die Anforderung des Europäischen Arzneibuchs, das für nicht überzogene Tabletten eine Zerfallszeit kleiner 15 Minuten vorschreibt. Die Tabletten aus hitzeverkleisteter Stärke überschreiten diese Anforderung dagegen deutlich.

Der rasche Zerfall der Tabletten aus nativer Stärke beruht auf den Quelleigenschaften der Stärkekörner. Nach Münzel, K. (1953) beruht die Quellung der Stärkekörner auf der Quellung der in den Körnern erhaltenen Amylose, die bei Wasserkontakt die Stärkestrukturen auseinanderdrückt. Die Quellfähigkeit der Stärkekörner wird durch die Deformation der Stärkekörner während des Tablettivorgangs erhöht (Führer, C., 1964). Durch die Quellung der Stärkekörner wird in der Tablette ein Sprengdruck erzeugt, der den raschen Zerfall der Tablette verursacht. Außerdem ist die Festigkeit der Tabletten aus nativer Stärke geringer als bei den verkleisterten Stärken, da native Stärke vorwiegend elastisches Verformungsverhalten zeigt und kein plastisches Fließen beobachtet werden kann. Diese geringe Festigkeit begünstigt ebenfalls den raschen Zerfall.

Um den Grund für die unterschiedlichen Zerfallszeiten der Tabletten aus hitzeverkleistertem Pregeflo WM und aus getrockneter HD-Stärke zu untersuchen, wurden die Zerfallsuntersuchungen für Tabletten aus Pregeflo WM und aus getrockneten HD-Stärken (exemplarisch an sprühgetrockneter HD-Stärke), die bei 190 MPa gepresst wurden, in 0,2 %iger Methylenblaulösung durchgeführt und nach

bestimmten Zeitabständen Tabletten entnommen. Durch die Anfärbung lässt sich im Tablettenquerschnitt erkennen, wie weit Wasser in die Tablette eingedrungen ist.

Die Tabletten aus Pregeflo WM zerfallen in der Zerfallsapparatur nicht, sondern zeigen selbst nach einer Stunde lediglich ein Quellen der äußeren Schicht (Abbildung 4.2-38).

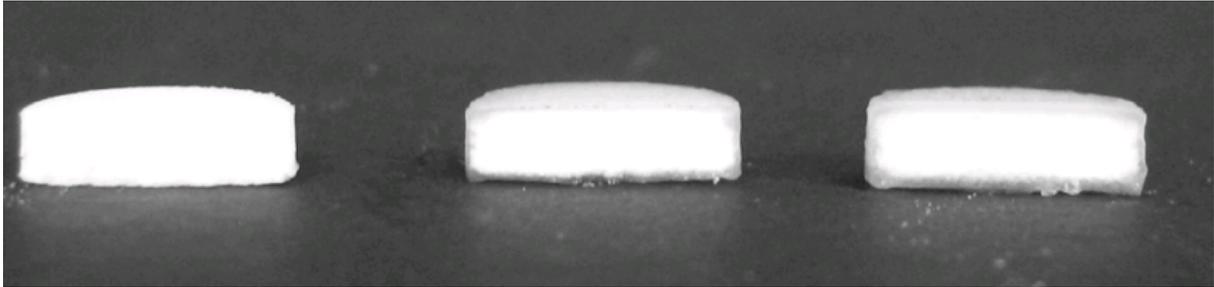


Abb. 4.2-38: Tabletten aus Pregeflo WM; links frisch, mittig nach 20 Sekunden in der Zerfallsapparatur, rechts nach einer Stunde in der Zerfallsapparatur; Anfärben des Wassers mit Methylenblau

Bei Wasserkontakt kommt es zu einem Quellen der durch den Verkleisterungsvorgang freigesetzten Amylose an den mit Wasser benetzten Oberflächen. Diese Quellschicht wirkt durch das Verschließen von Kapillaren als eine Diffusionsbarriere und verhindert ein Eindringen von Wasser ins Tabletteninnere. Durch die vollständige Zerstörung der Stärkekörner während der Hitzeverkleisterung kann kein Sprengdruck mehr aufgebaut werden. Somit kann die Quellschicht nicht zerstört werden und Wasser nicht in tiefere Schichten vordringen. Daher lässt sich bei den Tabletten aus Pregeflo WM lediglich ein Quellen der äußeren Schicht aber kein Zerfall der Tabletten beobachten. Es bildet sich eine Hydrokolloidmatrix, die das Tabletteninnere umgibt.

Bei den Tabletten aus den getrockneten HD-Stärken lässt sich, vergleichbar mit denen aus Pregeflo WM, zunächst das Ausbilden einer Quellschicht beobachten. Allerdings wird diese Quellschicht zerstört, so dass Wasser in tiefere Schichten eindringen kann (Abbildung 4.2-39).

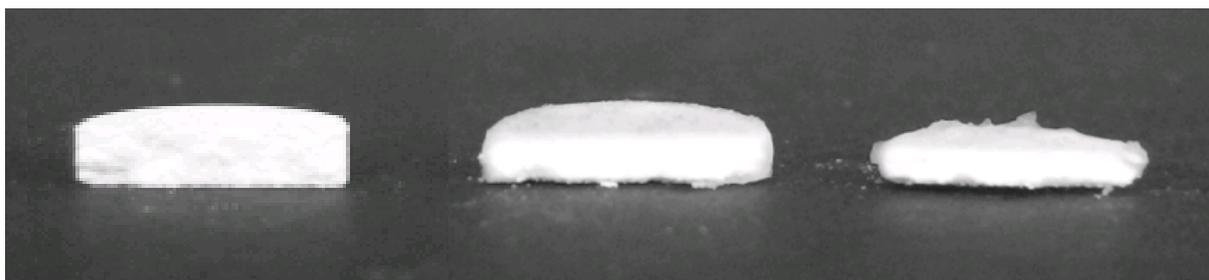


Abb. 4.2-39: Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Stärke; links frisch, mittig nach 20 Sekunden in der Zerfallsapparatur, rechts nach 2 Minuten in der Zerfallapparatur; Anfärben des Wassers mit Methylenblau

Beim Kontakt der Tabletten aus hochdruckverkleisterter Stärke mit Wasser quellen die mit Wasser in Kontakt tretenden Flächen aufgrund der durch den Verkleisterungsvorgang freigesetzten Amylose und bilden durch Verschließen von Kapillaren eine Diffusionsbarriere, so dass Wasser nur sehr langsam in das Innere der Tablette eindringen kann. Nach Sprüh- und Gefriertrocknung der HD-Stärke ist im Gegensatz zu Pregeflo WM die Kornstruktur der Stärke noch erhalten geblieben. Die in der Quellschicht enthaltenen Stärkekörner haben eine Sprengwirkung, so dass die Diffusionsbarriere aufgebrochen wird und das Wasser in tiefere Schichten vordringen kann. Dort beginnt der Vorgang von Quellung und Sprengung von neuem, so dass ein schichtweiser Zerfall der Tabletten beobachtet werden kann. Für den Zerfall der Stärketabletten ist somit der Erhalt der granulären Stärkestruktur von entscheidender Bedeutung.

Der raschere Zerfall der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke im Vergleich zur sprühgetrockneten hat verschiedene Gründe. Zum einen weisen die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke v.a. bei höheren Pressdrücken eine höhere Porosität im Vergleich zur sprühgetrockneten HD-Stärke auf, so dass Wasser schneller in die Tablette eindringen kann. Außerdem ist die Quellung in Wasser bei gefriergetrockneter HD-Weizenstärke geringer als bei sprühgetrockneter HD-Weizenstärke oder Pregeflo WM, wie aus Tabelle 4.2-10 ersichtlich. Bei gefriergetrockneter HD-Weizenstärke beträgt die prozentuale Volumenzunahme nach maximaler Quellung 186 %, bei sprühgetrockneter HD-Weizenstärke 225 % und bei Pregeflo WM 1333 %. Man erkennt, dass die Quellung mit steigender Zerstörung der Kornstruktur von gefriergetrockneter HD-Weizenstärke nach Pregeflo WM zunimmt. Bei gefriergetrockneter HD-Weizenstärke ist die Quellung in Wasser aufgrund der intakten Kornstruktur am geringsten, so dass bei

Wasserkontakt weniger Kapillaren verschlossen werden als bei sprühgetrockneter HD-Weizenstärke oder Pregeflo WM. Somit kann Wasser schneller in die Tablette eindringen und ein rascherer Zerfall stattfinden.

Probe	Einwaage [g]	Volumen vor Quellung [ml]	Volumen nach Quellung [ml]	Volumenzunahme [%]
HD-Weizenstärke, sprühgetrocknet	1,0063	2,0	6,5	225
HD-Weizenstärke, gefriergetrocknet	1,0040	3,5	10,0	186
Pregeflo WM	1,0070	1,5	21,5	1333

Tab. 4.2-10: Volumenzunahme der Weizenstärkeproben nach Quellen in Wasser, bestimmt in Anlehnung an die Monographie „Quellzahl“ des EuAB 5.0 unter Verwendung von demineralisiertem Wasser anstelle des Wasser-Ethanol-Gemisches

Zum anderen fixiert die Amylosematrix die Stärkekörner in ihrem durch die Tablettierung verursachten deformierten, energiereichen Zustand und verhindert die elastische Rückdehnung der Stärkekörner nach Ende des Tablettiervorgangs (vgl. 4.2.2.5.2.3). Dadurch wird eine große Spannung im Tablettengefüge aufgebaut, die die Sprengwirkung der Stärke erhöht, so dass die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke schneller als die aus sprühgetrockneter HD-Stärke zerfallen.

#### 4.2.2.5.2.5 Zusammenfassung

Die gefriergetrocknete HD-Stärke ergibt die mit Abstand festesten Tabletten. Bei Pressdrücken zwischen 65 und 400 MPa werden für die Tensile Strength Werte zwischen 4 und 11 N/mm<sup>2</sup> erhalten. Die Sprühtrocknung der HD-Stärke führt dagegen nicht zu einer Verbesserung der Tablettenfestigkeit. Die Tablettenfestigkeit der sprühgetrockneten HD-Stärke ist mit Werten für die Tensile Strength zwischen 0,07 und 1,4 N/mm<sup>2</sup> mit der von nativer Stärke vergleichbar und liegt sogar unterhalb der von hitzeverkleisterter Weizenstärke. Der Grund für die unterschiedlichen Tablettenfestigkeiten liegt in dem Ausmaß der plastischen Verformung während des Tablettiervorgangs. Die plastische Verformung ist bei der nativen Weizenstärke am geringsten. Sie hat überwiegend elastisches Verformungsverhalten und führt somit zur geringsten Tablettenfestigkeit. Bei sprühgetrockneter HD-Stärke und hitzeverkleisterter Stärke kommt es zwar zu einer plastischen Verformung, allerdings

ist sie nur auf die Oberflächen, die direkten Kontakt zu den Stempeln und der Matrize haben, begrenzt. Die geringfügig höhere Tensile Strength der hitzeverkleisterten Stärke gegenüber der sprühgetrockneten HD-Stärke hat geometrische Ursachen. Nur bei gefriergetrockneter HD-Stärke findet auch im Tabletteninneren ein plastischer Fluss statt. Der plastische Fluss geht dabei nicht von den Stärkekörnern aus. Stattdessen findet während des Tablettiervorgangs ein plastisches Fließen der Amylosematrix statt, die die Stärkekörner umgibt. Da bei gefriergetrockneter HD-Stärke der stärkste plastische Fluss stattfindet, weisen die Tabletten der gefriergetrockneten HD-Stärke die größte Festigkeit auf.

Zerfallsuntersuchungen haben ergeben, dass die granuläre Stärkestruktur essentiell für die Sprengwirkung der Stärke ist. Wird diese granuläre Struktur zerstört, so kann sich kein Sprengdruck mehr aufbauen. Stattdessen kommt es zur Ausbildung von Quellschichten durch die durch den Verkleisterungsvorgang freigesetzte Amylose. Diese Quellschicht verhindert bei Pregeflo WM, bei dem durch Hitzeverkleisterung die granuläre Stärkestruktur vollständig zerstört wurde, durch Verschließen von Kapillaren ein Eindringen von Wasser in das Tabletteninnere, so dass kein Zerfall stattfindet. Bei den Tabletten aus getrockneten HD-Stärken ist aufgrund der erhaltenen granulären Stärkestruktur eine Zerstörung dieser gequollenen Schicht möglich, so dass Wasser in die Tabletten eindringen kann und die Tabletten zerfallen. Der schnellere Zerfall der Tabletten aus gefriergetrockneten HD-Stärke im Vergleich zur sprühgetrockneten beruht zum einen auf der v.a. bei höheren Pressdrücken erhöhten Porosität der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke. Außerdem ist die Quellung der gefriergetrockneten HD-Stärke geringer als bei sprühgetrockneter HD-Stärke oder Pregeflo WM, so dass weniger Kapillaren durch die Quellung verschlossen werden und Wasser schneller in die Tablette diffundieren kann. Zum anderen werden die Stärkekörner durch den plastischen Fluss der Amylosematrix bei der gefriergetrockneten HD-Stärke in der durch den Pressvorgang deformierten energiereichen Form fixiert. Dies zeigt sich auch in der geringen Rückdehnung der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke. Dadurch werden in der Tablette Spannungen aufgebaut, die die Sprengwirkung der Stärkekörner erhöhen und somit zu einem vergleichsweise schnellen Zerfall führen. Am schnellsten zerfallen die Tabletten aus nativer Stärke, da die Stärkekörner kein plastisches Fließen zeigen, und die Diffusion des Wassers in das Innere nicht durch die Ausbildung von Diffusionsbarrieren beeinträchtigt wird.

#### 4.2.2.6 Gesamtbewertung der Trocknungsverfahren

Vergleicht man die Trocknungsverfahren miteinander, so zeigt sich, dass die Vakuumtrocknung das am wenigsten geeignete Verfahren zur Trocknung der pastösen HD-Stärke darstellt. Die Kornstruktur der Stärke wird vollständig zerstört, der Stärketyp ändert sich durch Retrogradation von A- nach B-Stärke und die Kettenlänge der Amylose wird verkürzt. Man erhält ein mit der Hitzeverkleisterung vergleichbares, unerwünschtes glasartiges Trocknungsprodukt.

Nach Sprüh- und Gefriertrocknung bleibt die granuläre Struktur der HD-Stärke erhalten. Während die Morphologie der Stärkekörner durch die Gefriertrocknung nicht verändert wird, kommt es während der Sprühtrocknung zu einer Deformation der Kornstruktur, die mit einer Partikelvergrößerung einhergeht. Nach Gefriertrocknung sind die Stärkekörner lediglich in eine Amylosematrix eingebettet, aus der sich die Stärkekörner bei Redispergieren in Wasser wieder auseinzeln können. Ferner lässt sich durch die Sprühtrocknung im Gegensatz zur Gefriertrocknung ein Amyloseabbau nachweisen. Die Sprühtrocknung weist bezüglich der Unversehrtheit der hochdruckbehandelten Stärke die o.g. Nachteile gegenüber der Gefriertrocknung auf, ist aber der Gefriertrocknung aus ökonomischer Sicht überlegen: Die Durchführung der Sprühtrocknung ist kostengünstiger, und man erhält ein fließfähiges Pulver anstelle eines porösen Kuchens, der noch zerkleinert und klassiert werden muss.

Die Pulvereigenschaften sprüh- und gefriergetrockneter HD-Stärke sind mit denen von hitzeverkleisterter Stärke vergleichbar. Sie sind hygroskopischer als native Weizenstärke und zeigen bei relativen Feuchten nahe 100 % Lösungserscheinungen. Bei Kontakt mit Methanol kommt es wie bei hitzeverkleisterter Stärke zur Spreitung. Bezüglich Fließ- und Verdichtungseigenschaften hat die sprühgetrocknete HD-Stärke gegenüber der gefriergetrockneten HD-Stärke Vorteile. Bei der gefriergetrockneten HD-Stärke kommt es aufgrund einer großen Zwischenraumporosität zu deutlichen Unterschieden zwischen Schütt- und Stampfdichte, so dass mit vergleichsweise großen Schwankungen der Tablettenmasse während des Tablettvorgangs zu rechnen ist. Außerdem ist die Fließfähigkeit von gefriergetrockneter HD-Stärke schlechter als bei der sprühgetrockneten Probe. Die Pulvereigenschaften der

sprühgetrockneten HD-Stärke sind dabei nur geringfügig besser als die von hitzeverkleisterter Stärke und schlechter als die von nativer Stärke.

Bezüglich der Tablettiereigenschaften ist die gefriergetrocknete HD-Stärke der sprühgetrockneten deutlich überlegen. So erhält man nach Tablettieren von gefriergetrockneter HD-Stärke Tablettenfestigkeiten, die mit denen von mikrokristalliner Cellulose vergleichbar sind aber dennoch schnell zerfallen. Die Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Stärke zeigen dagegen keine Verbesserung der Tablettenfestigkeit gegenüber nativer und hitzeverkleisterter Stärke. Außerdem sind die Zerfallszeiten der Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Stärke deutlich länger als die der gefriergetrockneten HD-Stärke.

Die sprühgetrocknete HD-Stärke stellt keine Verbesserung bezüglich Pulver- und Tablettiereigenschaften zu nativer oder hitzeverkleisterter Stärke dar. Nach Gefriertrocknung erhält man dagegen ein Produkt mit deutlich verbesserten Tablettiereigenschaften bei intakter granulärer Stärkestruktur. Somit erhält man nur nach Gefriertrocknung ein innovatives Produkt, das Vorteile gegenüber nativer und hitzeverkleisterter Stärke aufweist.

### **4.2.3 Eignung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke als Tablettierhilfsstoff**

Maisstärke ist die in der Pharmazeutischen Technologie am häufigsten verwendete Stärke. Im Gegensatz zu Weizenstärke enthält Maisstärke kein Gluten, so dass bei der Verwendung von Maisstärke nicht mit einem Ausbruch von Zölliakie oder Sprue zu rechnen ist.

Nachdem sich die Gefriertrocknung als das geeignetste Trocknungsverfahren für die Trocknung von HD-Weizenstärke erwiesen hat, wird in den nachfolgenden Versuchsreihen getestet, ob dieses Verfahren auch für die Trocknung von HD-Maisstärke geeignet ist. Außerdem wurde untersucht, ob die gefriergetrocknete HD-Maisstärke als Hilfsstoff für die Tablettierung geeignet ist und Vorteile gegenüber nativer Maisstärke und handelsüblicher vorverkleisterter Maisstärke besitzt.

#### **4.2.3.1 Versuchsplan**

In dieser Versuchsreihe wird der Einfluss der Gefriertrocknung auf hochdruckbehandelte Maisstärke und die Eignung des getrockneten Produkts als Tablettierhilfsstoff untersucht. Die Hochdruckbehandlung erfolgte wie unter 3.2.2 beschreiben. Das nach Gefriertrocknung erhaltene poröse Produkt wurde in einer Schneidemaschine der Firma GAM (Rimini, Italien) zerkleinert und im Siebturm auf eine Korngröße von 45-200 µm klassiert, um sowohl Feingut als auch die grobkörnige Fraktion abzutrennen.

Zur Untersuchung, ob gefriergetrocknete HD-Maisstärke als Tablettierhilfsstoff Vorteile gegenüber nativer und thermisch vorverkleisterter Maisstärke besitzt, wurden die Pulver- und Tablettiereigenschaften der gefriergetrockneten HD-Maisstärke mit denen von nativer Maisstärke C Pharmgel 03406 (Ch.-B. IS 17372) und der direkttablettierbaren, vorverkleisterten Maisstärke Pharmgel DC 93000 (Ch.-B. AK 4252) des Marktführers Cargill (Vilvoorde, Belgien) verglichen.

Folgende Pulvereigenschaften wurden untersucht:

- Morphologie im trockenen und redispergierten Zustand
- Abbau der Amylose während des Trocknungsvorgangs (Blauwert)
- Verkleisterungsgrad
- Sorptionsverhalten
- Fließverhalten
- Pulverdichten
- Benetzbarkeit

Zur Charakterisierung der Tablettiereigenschaften wurden untersucht:

- Porosität
- Tensile Strength
- Mikroskopische Eigenschaften der Tabletten
- Rückdehnung der Tabletten
- Zerfallszeiten
- Schmiermittelempfindlichkeit
- Einfluss der Wirkstoffearbeitung auf die Freisetzung

#### 4.2.3.2 Vergleich der Pulvereigenschaften

##### 4.2.3.2.1 Untersuchung der Morphologie

Der Morphologie von gefriergetrockneter HD-Maisstärke, nativer und thermisch vorverkleisterter Maisstärke wurde im trockenen und im Wasser redispergierten Zustand verglichen. Die Morphologie der trockenen Produkte wurde raterlektronenmikroskopisch und nach Redispergieren in Wasser lichtmikroskopisch untersucht.

Die Ergebnisse der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung sind in Abbildung 4.2-40 dargestellt.

Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von nativer Maisstärke zeigt scharfkantige, polyedrische und abgerundete, kugelige Formen. Die scharfkantigen, polyedrischen Stärkekörner stammen zumeist aus dem Hornendosperm, die abgerundeten bis kugeligen Formen aus dem Mehlandosperm (Tegge, G., 2004) der Maiskörner. Bei starker Vergrößerung lassen sich Poren auf den Stärkekörnern erkennen, die durch die Schwefeldioxidbehandlung während der Stärkegewinnung gebildet werden. Die mittlere Korngröße der Maisstärke liegt bei 15  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.2-41).

Bei der durch Sprühkochung vorverkleisterten Maisstärke Pharmgel DC 93000 ist die granuläre Stärkestruktur zwar erhalten, allerdings sind die Stärkekörner deformiert. Die Art der Deformation ist mit der bei sprühgetrockneter HD-Weizenstärke vergleichbar, so dass sich die Deformationen auf die Sprühkochung zurückführen lassen. Das Ausmaß der Deformation ist aber geringer als bei der sprühgetrockneten HD-Weizenstärke, wie die vergleichsweise geringe Zunahme der Stärkekörner von 15 auf 23  $\mu\text{m}$  zeigt. Die Stärkekörner liegen bei Pharmgel DC 93000 nicht mehr individuell vor, sondern in Form von Agglomeraten. Die Stärkekörner werden in den Agglomeraten vermutlich durch Amylose zusammen gehalten, die während des Verkleisterungsvorgangs austritt. Nach Klassieren des Pulvers auf eine Partikelgrößenfraktion von 45-200  $\mu\text{m}$  beträgt die mittlere Agglomeratgröße 68  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.2-41).

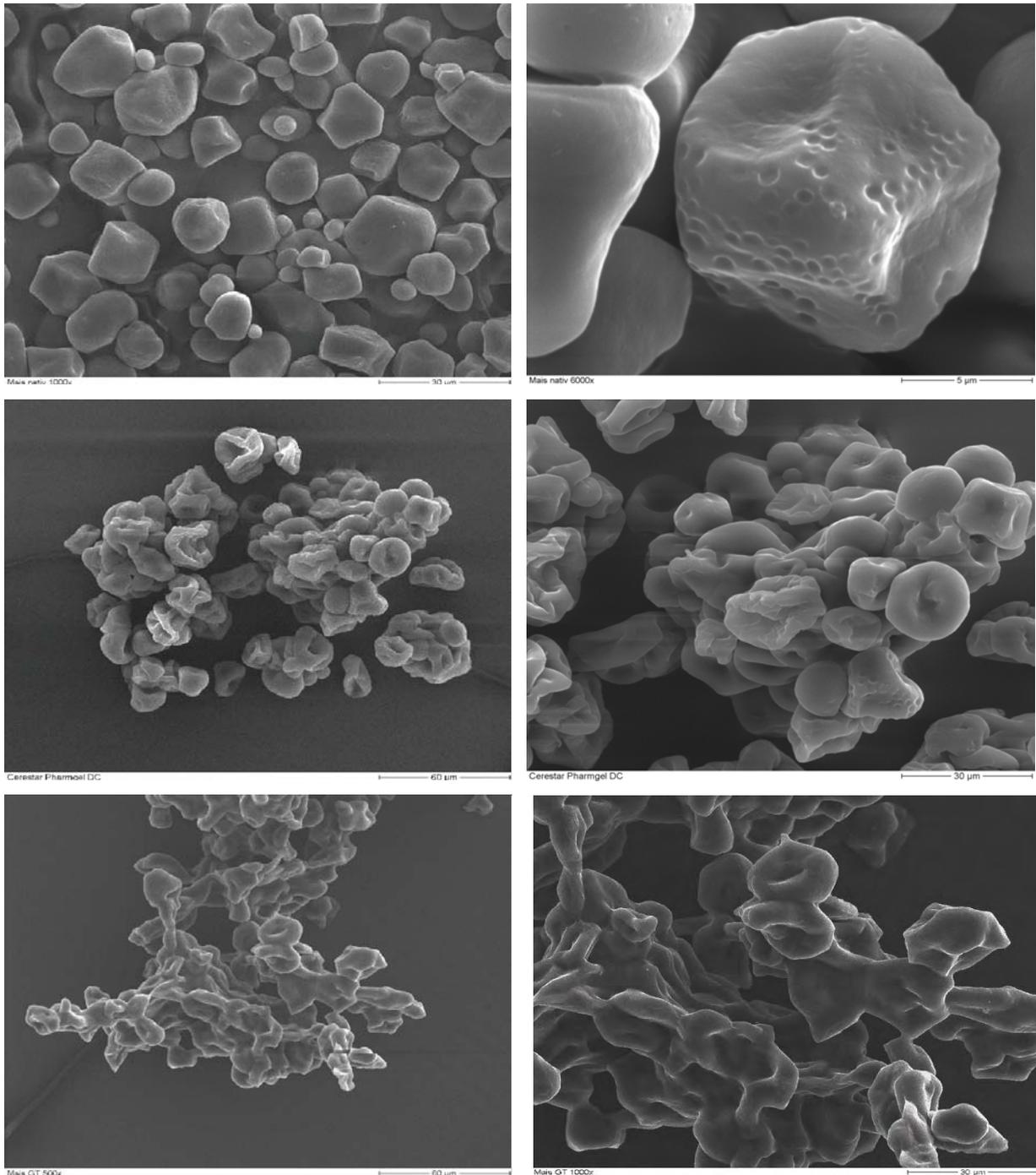


Abb.: 4.2-40: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von nativer Maisstärke (1. Reihe), thermisch vorverkleisterter Maisstärke Pharmgel DC 93000 (2. Reihe) und gefriergetrockneter HD-Maisstärke (3. Reihe); links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellungen)

Nach Gefriertrocknung der HD-Maisstärke erhält man ein mit der gefriergetrockneten HD-Weizenstärke vergleichbares Produkt. Es lässt sich ein hochporöses Netzwerk beobachten, bei dem die Stärkekörner durch Amylose, die während der Hochdruckverkleisterung aus den Körnern austritt, miteinander verklebt sind. Wie bei der gefriergetrockneten HD-Weizenstärke ist nach Gefriertrocknung der HD-Maisstärke die granuläre Struktur der Stärke erhalten geblieben. Man erkennt, dass im Vergleich zur Weizenstärke weniger Amylose aus den Stärkekörnern ausgetreten ist. Es lässt sich ein geringfügiges Quellen der Stärkekörner auf eine mittlere Partikelgröße von 21  $\mu\text{m}$  beobachten, das auf die Hochdruckbehandlung zurückzuführen ist. Nach Zerkleinern und Klassieren des hochporösen Trocknungsproduktes erhält man Agglomerate mit einer mittleren Partikelgröße von 88  $\mu\text{m}$  (Abbildung 4.2-41). Somit sind sowohl die Einzelkorngößen als auch die Agglomeratgrößen von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke miteinander vergleichbar.

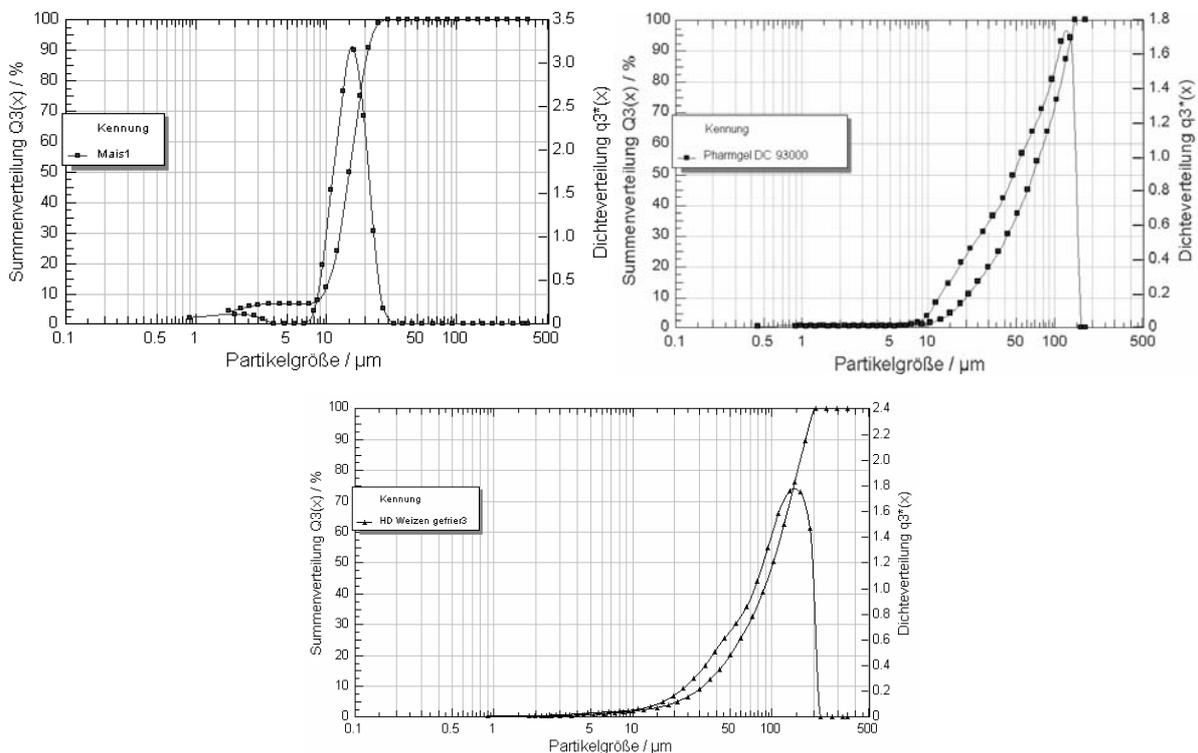


Abb. 4.2-41: Partikelgrößenverteilungen von nativer Weizenstärke:  $x_{10}$ : 9  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 15  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 21  $\mu\text{m}$  (links), Pharmgel DC 93000:  $x_{10}$ : 20  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 68  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 129  $\mu\text{m}$  (rechts) und gefriergetrockneter HD-Maisstärke:  $x_{10}$ : 34  $\mu\text{m}$ ;  $x_{50}$ : 88  $\mu\text{m}$ ;  $x_{90}$ : 157  $\mu\text{m}$  (Mitte)

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen nach Redispergieren in Wasser sind nachfolgend in Abbildung 4.2-42 dargestellt.

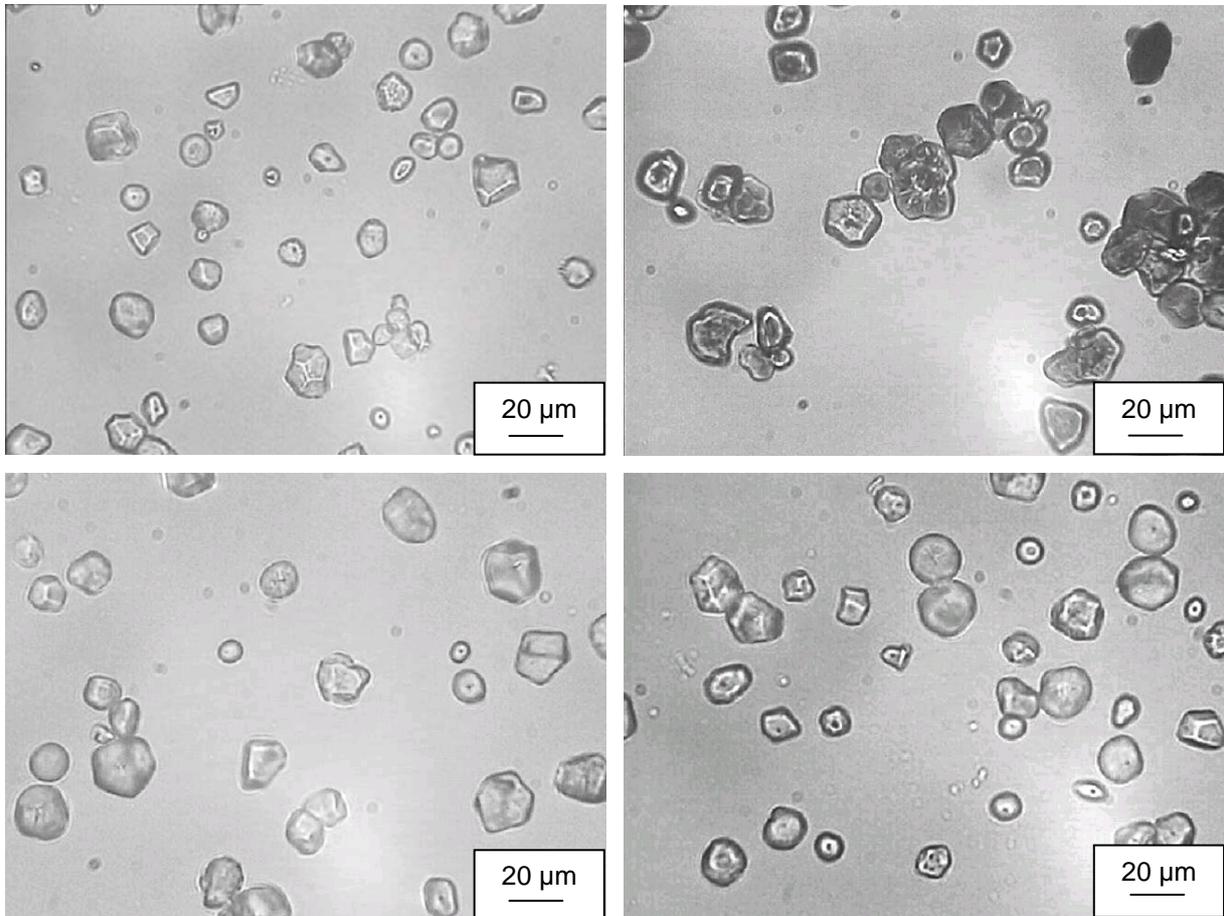


Abb. 4.2-42: Lichtmikroskopische Aufnahmen nach Redispergieren in Wasser: native Maisstärke (oben links), Pharmgel DC 9300 (oben rechts), HD-Maisstärke (unten links), gefriergetrocknete HD-Maisstärke (unten rechts)

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen nach Redispergierung in Wasser bestätigen die bei Weizenstärke gemachte Beobachtungen: Hochdruckbehandlung und anschließende Gefrier Trocknung führen zu keiner Veränderung der granulären Struktur der nativer Stärke. Im Vergleich zur nativen Maisstärke kommt es aufgrund der Hochdruckbehandlung lediglich zu einer geringfügigen Quellung der Stärkekörner. Die bei der Herstellung von Pharmgel DC 9300 durch die Sprühkochung der Maisstärke verursachte Deformation der Stärkekörner ist in Analogie zur Sprühtrocknung der HD-Stärke irreversibel.

#### 4.2.3.2.2 Röntgendiffraktometrische Bestimmung des Verkleisterungsgrades

Die Kristallinität der Stärke nimmt mit steigendem Verkleisterungsgrad ab. Daher lässt sich der Kristallinitätsgrad röntgendiffraktometrisch bestimmen (vgl. 4.2.2.4.2).

Da neben dem Verkleisterungsgrad auch das Amylose/Amylopektin-Verhältnis einen Einfluss auf die Kristallinität der Stärke hat, musste zur röntgendiffraktometrischen Bestimmung des Verkleisterungsgrades bei Maisstärke aufgrund des im Vergleich zur Weizenstärke höheren Amylopektingehalts eine neue Kalibrierung durchgeführt werden. Als Referenzsubstanz für unverkleisterte Maisstärke wurde Maisstärke C Pharmgel 03406 (Ch.-B. IS 17372) verwendet, Referenzsubstanz für vollständig verkleisterte Maisstärke war Pregeflo M (Ch.-B. 633398). Die DSC-Thermogramme und Röntgendiffraktogramme der Referenzsubstanzen sind in Abbildung 4.2-43 und Abbildung 4.2-44 im Anhang dargestellt.

Das DSC-Thermogramm der Maisstärke C Pharmgel 03406 zeigt einen Verkleisterungspeak mit einem Onset bei 63,6 °C. Die Verkleisterungsenthalpie liegt bei  $12,3 \text{ J/g} \pm 0,46 \text{ J/g}$  (Mittelwert aus 3 Messungen). Im Röntgendiffraktogramm lassen sich der für A-Amylose charakteristische Doppelpeak bei 17-19° 2Theta sowie ein Peak bei etwa 23° 2Theta beobachten. Somit zeigt die Maisstärke C Pharmgel 03406 keine Anzeichen einer Verkleisterung und ist als Referenzsubstanz für unverkleisterte Maisstärke geeignet.

Im DSC-Thermogramm von Pregeflo M lässt sich dagegen kein Verkleisterungspeak beobachten. Der hohe Verkleisterungsgrad zeigt sich auch in dem Halo im Röntgendiffraktogramm. Der Verkleisterungsgrad wurde daher als 100 % festgesetzt. Zur Kalibrierung wurden aus Maisstärke C Pharmgel 03406 und Pregeflo M fünf Mischungen mit bekanntem Verkleisterungsgrad hergestellt. Analog zu Versuch 4.2.2.4.2 wurde der Verkleisterungsgrad mit dem Verhältnis von Nettointensität zu beobachteter Intensität der Peaks bei 15, 17, 18, 20 und 23° 2 Theta korreliert. Jede Probe wurde dreimal vermessen. Die Kalibriergerade ist in Abbildung 4.2-45 dargestellt.

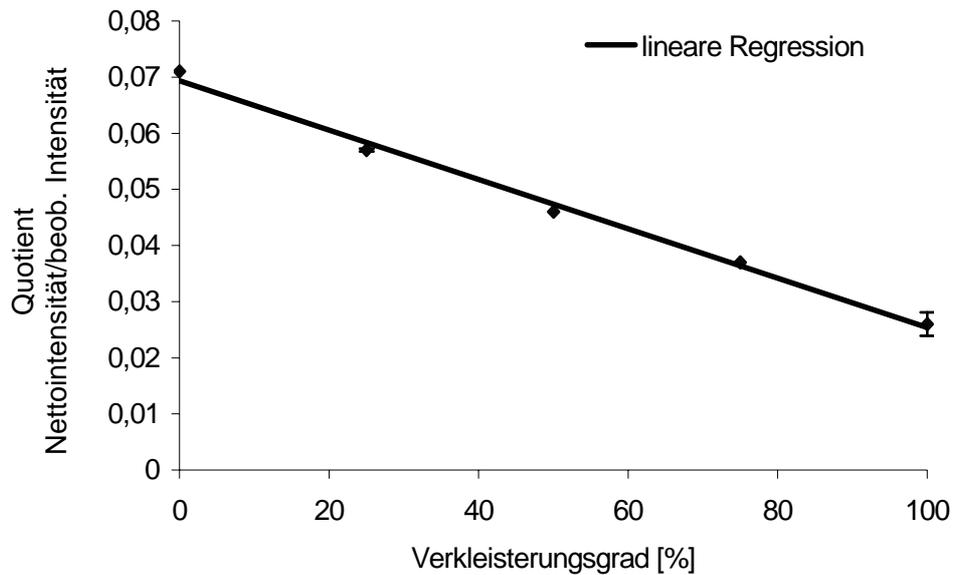


Abb. 4.2-45: Kalibriergerade für die röntgendiffraktometrische Bestimmung des Verkleisterungsgrades bei Maisstärke; Gerade der Form  $y = -0,0004x + 0,0694$ ; Korrelationskoeffizient  $r^2 = 0,9941$

Entsprechend der geringen Unterschiede im Amylose/Amylopektin-Verhältnis bei Maisstärke und Weizenstärke erhält man auch in der Korrelation zur röntgendiffraktometrischen Bestimmung des Verkleisterungsgrades nur eine geringfügige Änderung.

In Abbildung 4.2-46 sind die Röntgendiffraktogramme von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke dargestellt.

## Experimenteller Teil

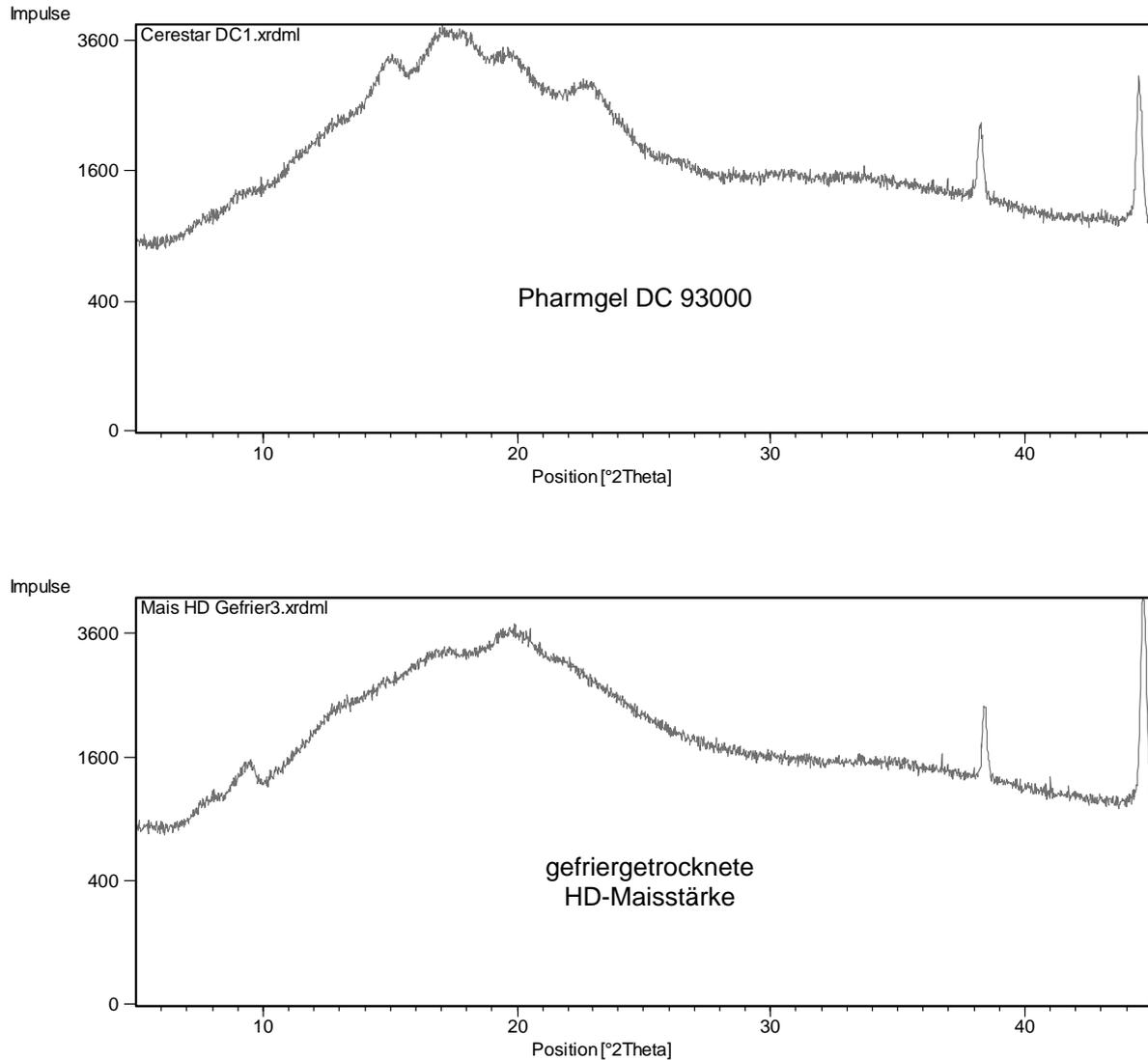


Abb. 4.2-46: Röntgendiffraktogramme von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke

Anhand der geringeren Kristallinität von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke gegenüber nativer Maisstärke lässt sich die Vorverkleisterung der Stärkeprodukte im Röntgendiffraktogramm erkennen, wobei die Verkleisterung bei der gefriergetrockneten HD-Maisstärke weiter fortgeschritten ist als bei Pharmgel DC 93000.

Mit Hilfe der Kalibrierung erhält man folgende Verkleisterungsgrade:

## Ergebnisse und Diskussion

Probe	Nettointensität	beob. Intensität	Quotient	Verkleisterungsgrad [%]	Mittelwert [%]	SD [%]
Pharmgel DC 93000	168150	3725477	0,0451	60,66		
	154459	3405872	0,0454	60,12	<b>60,75</b>	0,68
	163697	3653014	0,0448	61,47		
HD-Maisstärke, gefriergetrocknet	139953	4004153	0,0350	86,12		
	127330	3760028	0,0339	88,84	<b>87,46</b>	1,36
	125727	3651032	0,0344	87,41		

Tab.4.2-11: Ergebnisse der röntgendiffraktometrischen Bestimmung des Verkleisterungsgrades von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke

Der Verkleisterungsgrad von Pharmgel DC 9300 beträgt 61 %, der von gefriergetrockneter HD-Maisstärke 87 %. Somit bestätigt die quantitative Auswertung den optischen Eindruck bei der Betrachtung der Röntgendiffraktogramme: Die gefriergetrocknete HD-Maisstärke ist stärker verkleistert als Pharmgel DC 93000. Hier zeigt sich, wie produktschonend Hochdruckverkleisterung und Gefriertrocknung im Vergleich zur Sprühverkleisterung sind: Trotz des deutlich höheren Verkleisterungsgrades lässt sich bei der gefriergetrockneten HD-Stärke keine Deformation der Kornstruktur erkennen, während die Sprühkochung zu einer Deformation der Stärkekörner führt. Im Vergleich zur gefriergetrockneten HD-Weizenstärke (92,69 %) ist der Verkleisterungsgrad bei der gefriergetrockneten Maisstärke geringer. Dies bestätigt die Beobachtung von Stute, R. et al. (1996), dass zur Verkleisterung von Maisstärke höhere Drücke erforderlich sind als für Weizenstärke.

#### 4.2.3.2.3 Vergleich der Kettenlänge von Amylose bei den Maisstärkeprodukten

Analog zu Versuch 4.2.2.4.3. wurde die Länge der Amyloseketten bei nativer Maisstärke, Pharmgel DC 93000, HD-Maisstärke und gefriergetrockneter Maisstärke über die Lage des Absorptionsmaximums des Iod-Amylose-Komplexes untersucht.

Die Spektren sind im Anhang in Abbildung 4.2-47 dargestellt. Tabelle 4.2-12 fasst die Messergebnisse zusammen.

Behandlung der Stärke	Absorptionsmaximum [nm]
native Maisstärke	572,9
Pharmgel DC 93000	565,7
HD-Maisstärke	571,0
gefriergetrocknete HD-Maisstärke	570,9

Tab. 4.2-12: Absorptionsmaxima des Jod-Amylose-Komplexes in Abhängigkeit der Behandlung der Maisstärke

Das Absorptionsmaximum des Iod-Amylose-Komplexes bei nativer Maisstärke liegt bei 572,9 nm. Nach Hochdruckbehandlung und nachfolgender Gefriertrocknung liegen die Absorptionsmaxima bei 571,0 nm bzw. 570,9 nm. Es zeigt sich, dass durch Hochdruckbehandlung und nachfolgende Gefriertrocknung das Absorptionsmaximum und somit auch der Polymerisationsgrad der Amylose nicht verändert werden. Allerdings kommt es bei der Sprühkochung zur Herstellung von Pharmgel DC 93000 in Analogie zur sprühgetrockneten HD-Weizenstärke zu einem Amyloseabbau, wie sich an der Linksverschiebung des Absorptionsmaximums des Iod-Amylose-Komplexes nach 565,7 nm erkennen lässt. Somit lassen sich die Ergebnisse, die bei der Untersuchung der Kettenlänge der Amylose bei Weizenstärke gemacht wurden, auf Maisstärke übertragen.

#### 4.2.3.2.4 Untersuchung des Sorptionsverhaltens

Die Sorptions- und Desorptionsisothermen von nativer Maisstärke, Pharmgel DC 93000 sowie gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind in Abbildung 4.2-48 dargestellt.

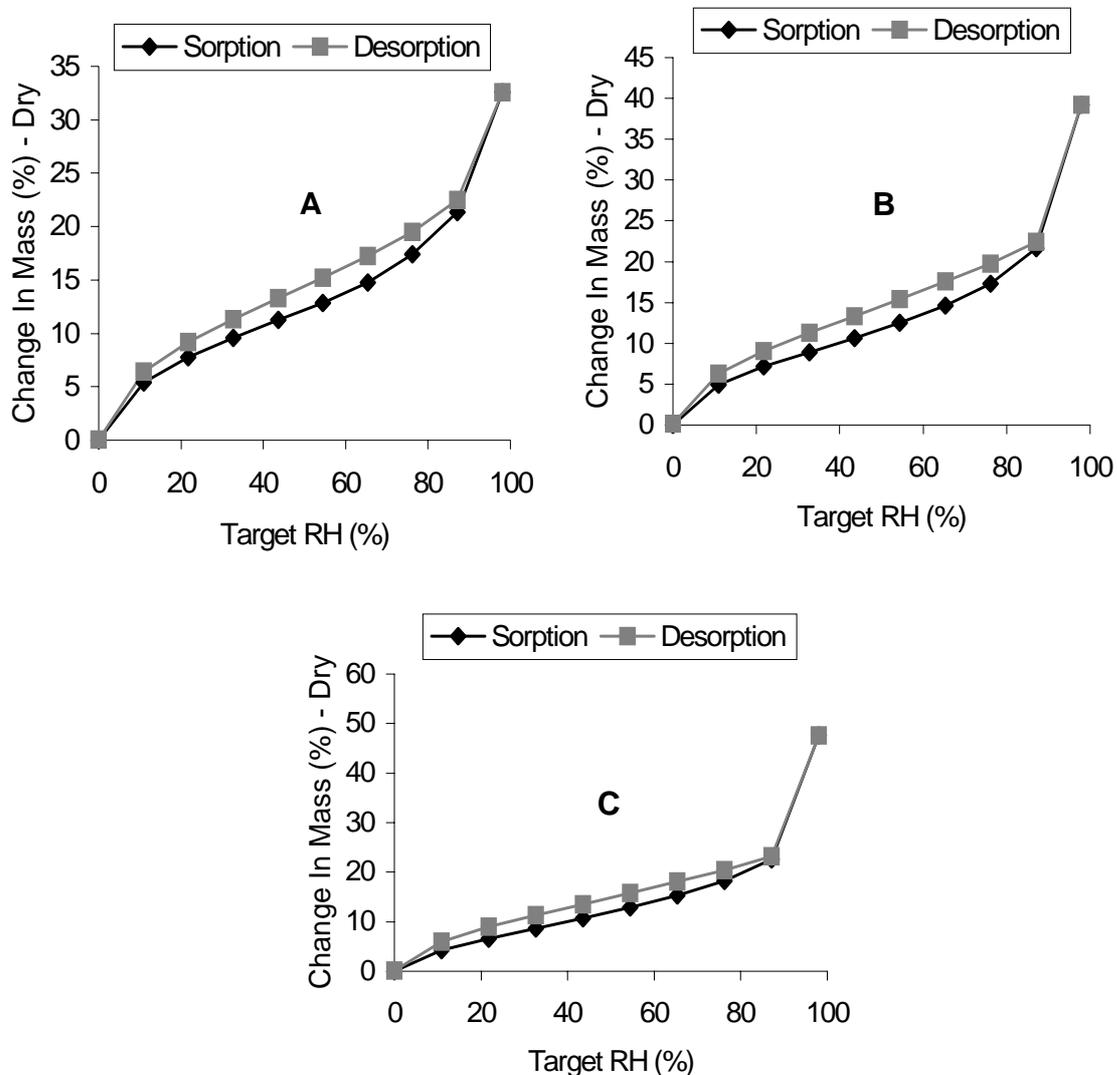


Abb. 4.2-48: Sorptions- und Desorptionsisothermen von nativer Maisstärke (A), Pharmgel DC 93000 (B) und gefriergetrockneter HD-Maisstärke (C)

Sorptions- und Desorptionsverhalten von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind vergleichbar. Als vorverkleisterte Stärken sind Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke hygroskopischer als native Maisstärke und zeigen bei relativen Feuchten nahe 100 % Lösungsvorgänge, wie die starke Massenzunahme erkennen lässt. Da Sorptions- und Desorptionsverhalten unabhängig vom Trocknungsverfahren sind, aber vom

Verkleisterungsgrad beeinflusst werden (vgl. 4.2.2.5.1.1), ist die gefriergetrocknete HD-Maisstärke aufgrund des höheren Verkleisterungsgrades etwas hygroskopischer als Pharmgel DC 93000 und wird bei Luftfeuchten nahe 100 % r.F. stärker angelöst. Analog zu Versuch 4.2.2.5.1.1 wurden für die native Maisstärke und die vorverkleisterten Produkte mit Hilfe der GAB-Gleichung (Gleichung 14) anhand der Sorptionsisothermen die Wassermenge bestimmt, die zur monomolekularen Bedeckung der Stärke erforderlich ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2-13 dargestellt.

Maisstärke	Wassergehalt zur monomolekularen Bedeckung, bezogen auf die Trockensubstanz [%]
nativ	9,3
Pharmgel DC 93000	8,8
HD, gefriergetrocknet	9,4

Tab. 4.2-13: Wassergehalte zur monomolekularen Bedeckung der Stärke in Abhängigkeit der Behandlung

Bei nativer Maisstärke und gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind die Wassergehalte zur monomolekularen Bedeckung mit 9,3 % und 9,4 % vergleichbar. Durch die Schädigung der Stärkekörner während der Sprühkochung kommt es, wie schon zuvor bei Weizenstärke beobachtet, zu einer Abnahme des erforderlichen Wassergehaltes. Da die Schädigung der Kornstruktur bei der Sprühkochung der Maisstärke etwas geringer ausfällt als bei der Sprühtrocknung der HD-Weizenstärke, ist auch die Abnahme des zur monomolekularen Bedeckung erforderlichen Wassergehaltes geringer.

#### 4.2.3.2.5 Pulverdichten und Fließverhalten

Bulkdichten und die pyknometrische Dichten von gefriergetrockneter HD-Maisstärke sowie von nativer Maisstärke und Pharmgel DC 93000 wurden gemäß Arzneibuch bestimmt. Aus den Daten der Bulkdichten wurden Hausner-Faktor und Verdichtungsindex nach Carr bestimmt, die zur Charakterisierung des Verdichtungs- und Fließverhaltens verwendet wurden.

Die pyknometrischen Dichten wurden mit dem Ultrapycnometer 1000 der Firma Quantachrome GmbH (Odelzhausen, Deutschland) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2-49 dargestellt.

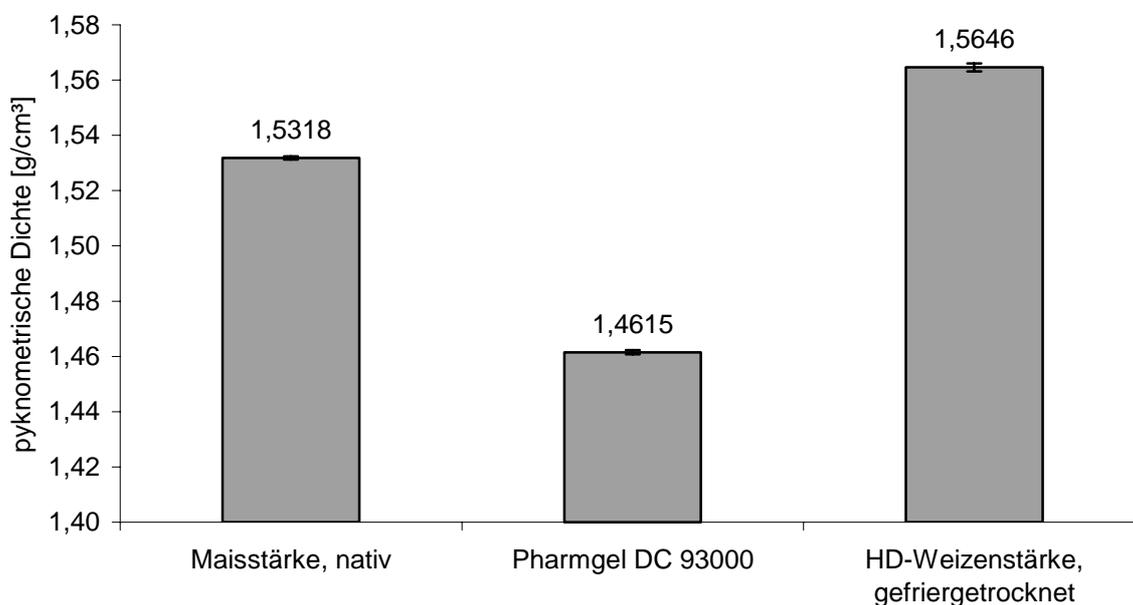


Abb. 4.2-49: Pyknometrische Dichten der Stärkeproben

Zur Bestimmung der Schütt- und Stampfdichten wurden gemäß Arzneibuch 100 g Probe abgewogen und in einen 250 ml Messzylinder überführt. Wie bei der HD-Weizenstärke konnten auch bei der HD-Maisstärke aufgrund der geringen Schüttdichte nur 50 g eingewogen werden. Die Schüttgut-Kenngrößen sind in Tabelle 4.2-14 dargestellt.

## Experimenteller Teil

Probe	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Verdichtungsindex [%]	Fließverhalten
Maisstärke, nativ	0,52	0,64	1,22	17,80	mäßig
Pharmgel DC 93000	0,49	0,57	1,17	14,63	gut
HD-Maisstärke, gefriergetrocknet	0,25	0,31	1,26	20,67	schlecht

Tab. 4.2-14: Schüttgut-Kenngrößen der Maisstärkeproben

Der Vergleich der Schüttguteigenschaften ergibt für Pharmgel DC 93000 den geringsten Hausner-Faktor (1,22) und Verdichtungsindex (17,80 %). Somit hat Pharmgel DC 93000 die günstigsten Verdichtungs- und Fließeigenschaften. Während der Tablettierung ist nur mit geringen Massenschwankungen zu rechnen. Gefriergetrocknete HD-Maisstärke weist, wie bereits zuvor die gefriergetrocknete HD-Weizenstärke, die größten Unterschiede zwischen Schütt- und Stampfdichte und damit die schlechtesten Verdichtungs- und Fließeigenschaften auf. Der Hausnerfaktor liegt bei 1,26, der Verdichtungsindex bei 20,67 %. Die Verdichtungs- und Fließeigenschaften der nativen Maisstärke liegen zwischen denen von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke.

Die Zwischenraumporositäten, berechnet aus Schüttdichte und pyknometrischer Dichte, sind in Tabelle 4.2-15 dargestellt.

Probe	Zwischenraumporosität [%]
Maisstärke, nativ	65,8
Pharmgel DC 93000	66,6
HD-Maisstärke, gefriergetrocknet	84,1

Tab. 4.2-15: Zwischenraumporositäten der Maisstärkeproben

Gefriergetrocknete HD-Maisstärke weist die größte Zwischenraumporosität auf, da die Stärkekörner in eine hochporöse Amylosematrix eingebettet sind, die zu Verhakungen und Verkantungen der Partikel führt. Diese Verhakungen und Verkantungen verursachen die deutlichen Unterschiede zwischen Schütt- und Stampfdichte und somit die schlechten Verdichtungs- und Fließeigenschaften.

Native Maisstärke und Pharmgel DC 93000 haben kleinere Zwischenraumporositäten als gefriergetrocknete HD-Maisstärke. Obwohl die Zwischenraumporositäten von Pharmgel DC 93000 und nativer Maisstärke vergleichbar sind, weist Pharmgel DC 93000 bessere Verdichtungs- und

Fließeigenschaften auf als native Maisstärke. Dies lässt sich mit der Agglomeration der Stärkekörner bei Pharmgel DC 93000 erklären. Aufgrund der Agglomeration der Stärkekörner bei Pharmgel DC 93000 wird die Oberfläche verkleinert, so dass die interpartikulären Wechselwirkungen geringer und damit die Verdichtungs- und Fließeigenschaften besser sind. Somit ist Pharmgel DC 93000 im Gegensatz zu gefriergetrockneter HD-Maisstärke zur Direkttablettierung geeignet.

### 4.2.3.2.6 Benetzbarkeit

Die Messung der Benetzbarkeit wurde wie bei der Weizenstärke aufgrund starker Quell- und Lösungsvorgängen bei Kontakt von vorverkleisterter Stärke mit Wasser in Methanol durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2-50 dargestellt. Die Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.2-16.

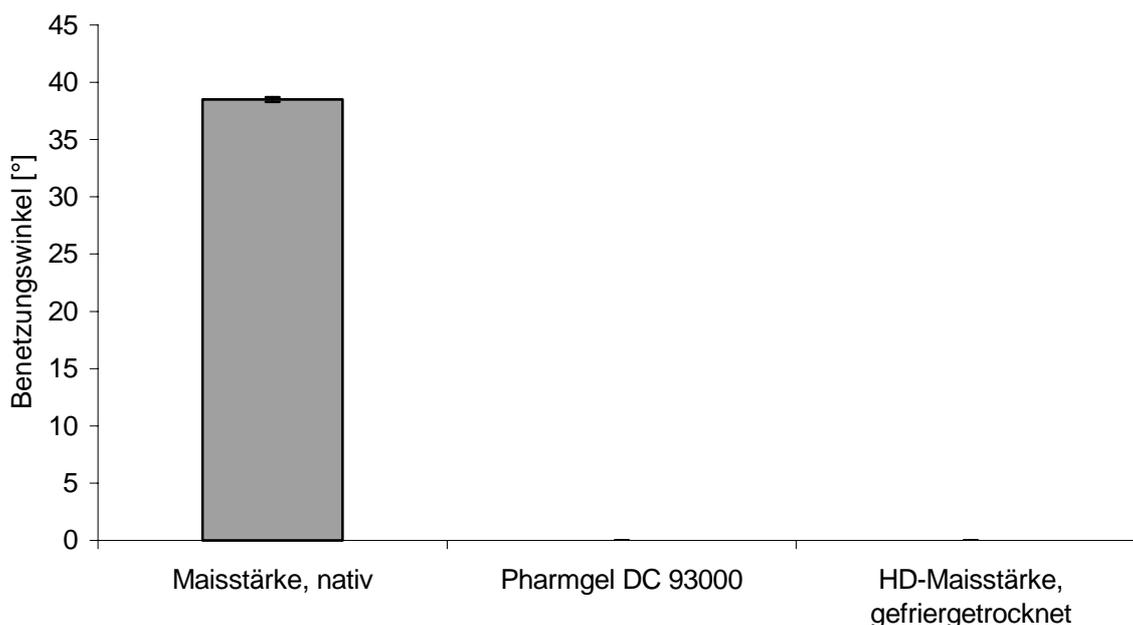


Abb. 4.2-50: Benetzungswinkel der Stärkeproben

Der Benetzungswinkel von nativer Maisstärke beträgt  $38,5^\circ$ , bei den vorverkleisterten Stärken kommt es zur Spreitung des Methanols. Somit wird das Ergebnis aus der Untersuchung der Weizenstärke bestätigt, dass sich bei vorverkleisterten Stärken eine Spreitung des Methanols beobachten lässt. Außerdem zeigt sich, dass

Trocknungsmethode und Verkleisterungsverfahren keinen Einfluss auf die Benetzbarkeit haben.

### **4.2.3.2.7 Zusammenfassung**

Der Vergleich der Pulvereigenschaften von nativer Maisstärke, sprühgekochter Maisstärke Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke ergibt mit den Untersuchungen zu Weizenstärke vergleichbare Ergebnisse.

Nach Hochdruckbehandlung und Gefrietrocknung erhält man ein hochporöses Produkt, bei dem die Maisstärkekörner in eine Matrix aus Amylose eingelagert sind. Die Morphologie der Stärkekörner ist dabei unverändert. Es kommt lediglich zu einer geringfügigen Quellung. Nach Hochdruckbehandlung der Maisstärke werden die Stärkekörner im Vergleich zu Weizenstärke von weniger Amylose umgeben, was zum einem auf den geringeren Amylosegehalt von Maisstärke, zum anderen auf den durch die höhere Druckstabilität bedingten geringeren Verkleisterungsgrad der Maisstärke (87 %) zurückzuführen ist.

Bei dem sprühgekochten Pharmgel DC 93000 lässt sich die für Sprühtrocknung typische Deformation der Stärkekörner beobachten. Diese Deformation ist nach Redispersieren in Wasser irreversibel. Außerdem kommt es zu einer Verkürzung der Amyloseketten. Die durch die Sprühkochen verursachten Schädigungen des Stärkekorns sind im Vergleich zu Weizenstärke geringer. Der Verkleisterungsgrad von Pharmgel DC 93000 liegt mit 61 % deutlich unter dem der gefriergetrockneten HD-Maisstärke.

Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Maisstärke weisen die typischen Eigenschaften vorverkleisterter Stärken auf. So sind sie hygroskopischer und besser wasserlöslich als native Maisstärke, wobei gefriergetrocknete HD-Maisstärke im Vergleich zu Pharmgel DC 93000 aufgrund des höheren Verkleisterungsgrades etwas hygroskopischer und besser wasserlöslich ist. Außerdem lässt sich bei Kontakt mit Methanol in beiden Fällen eine Spreitung beobachten.

Die Berechnung der zur monomolekularen Bedeckung erforderlichen Wassermenge ergab in Analogie zur Untersuchung bei Weizenstärke, dass die benötigte Wassermenge mit zunehmender Schädigung des Stärkekorns abnimmt. Somit nimmt die zur monomolekularen Bedeckung erforderliche Wassermenge von nativer Maisstärke über gefriergetrocknete HD-Maisstärke nach Pharmgel DC 93000 ab.

Bei Pharmgel DC 93000 liegen die Stärkekörner nicht individuell, sondern agglomeriert vor. Durch das Vorliegen der Stärkekörner in dichten Agglomeraten besitzt Pharmgel DC 93000 deutlich bessere Verdichtungs- und Fließeigenschaften als native Maisstärke und gefriergetrocknete HD-Maisstärke. Gefriergetrocknete HD-Maisstärke besitzt dagegen schlechte Verdichtungs- und Fließeigenschaften und ist im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 nicht zur Direkttablettierung geeignet.

### 4.2.3.3 Vergleich der Tablettiereigenschaften

Die Tablettiereigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke wurden mit denen von nativer Maisstärke C Pharmgel 03406 und Pharmgel DC 93000 verglichen. Es wurde untersucht, ob die Tablettiereigenschaften aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke denen aus nativer Maisstärke und Pharmgel DC 93000 überlegen sind. Die Herstellung der Tabletten erfolgte in Analogie zu Versuch 4.2.2.5.2.

#### 4.2.3.3.1 Tensile Strength und Porosität

Tensile Strength und Porosität der Tabletten wurden bei Pressdrücken zwischen 65 und 400 MPa untersucht. Dazu wurden jeweils 20 biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von 200 mg hergestellt.

Die Porositäten wurden aus der Geometrie der Tabletten und der pyknometrischen Dichte gemäß Gleichung 26 berechnet. Die Porositäten sind in Abhängigkeit des Pressdrucks in Abbildung 4.2-51 dargestellt.

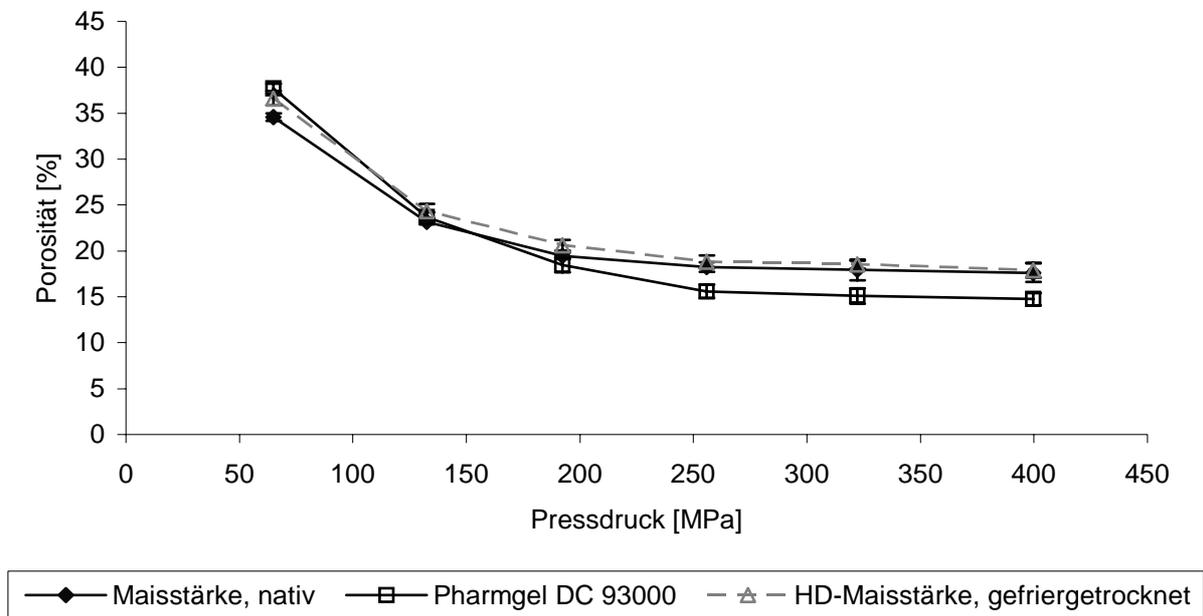


Abb. 4.2-51: Porositäten von nativer Maisstärke, Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke in Abhängigkeit vom Pressdruck

Die Porosität nimmt mit steigendem Pressdruck bei nativer Maisstärke von 35 auf 18 %, bei Pharmgel DC 93000 von 38 auf 15 % und bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke von 37 auf 18 % ab. Somit ist die Abnahme der Porosität mit zunehmendem Pressdruck bei Pharmgel DC 93000 am vergleichsweise stärksten (Abnahme um 23 %). Analog zur Untersuchung der Weizenstärke ist die Abnahme der Porosität bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke mit der von nativer Maisstärke vergleichbar. Die Abnahme der Porosität ist bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke und nativer Maisstärke mit 19 bzw. 17 % geringer als bei Pharmgel DC 93000, so dass auch bei großen Pressdrücken eine höhere Porosität der Tabletten vorhanden ist.

Die Tensile Strength der Tabletten in Abhängigkeit des Pressdrucks bzw. der Porosität ist in Abbildung 4.2-52 und 4.2-53 dargestellt. Die Daten sind im Anhang in Tabelle 4.2-17 angeführt.

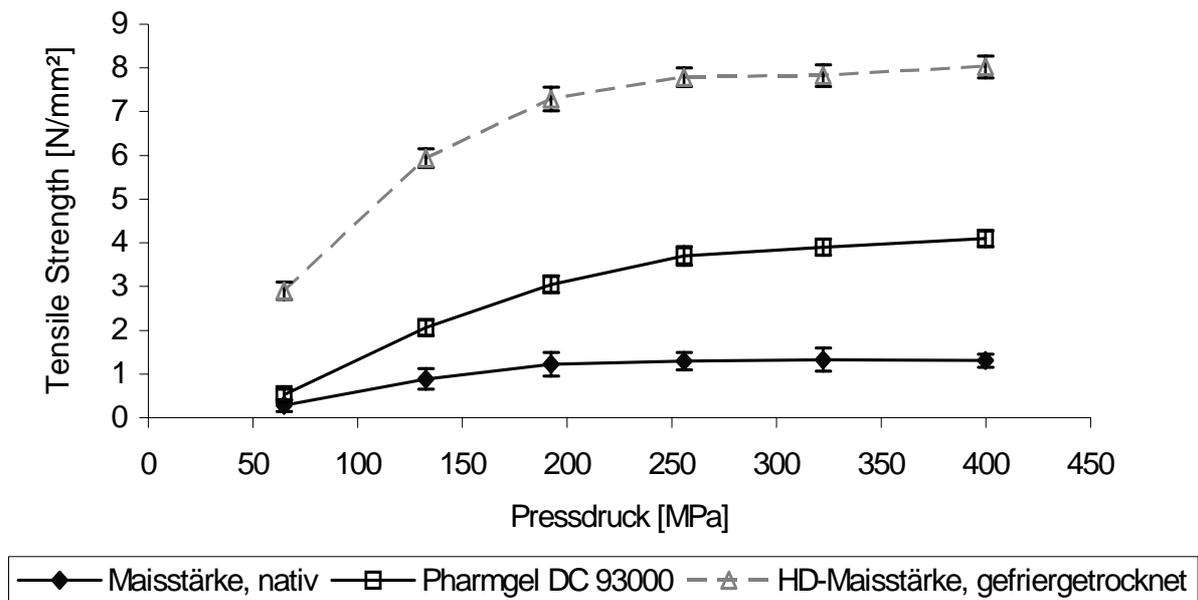


Abb. 4.2-52: Änderung der Tensile Strength in Abhängigkeit von Pressdruck

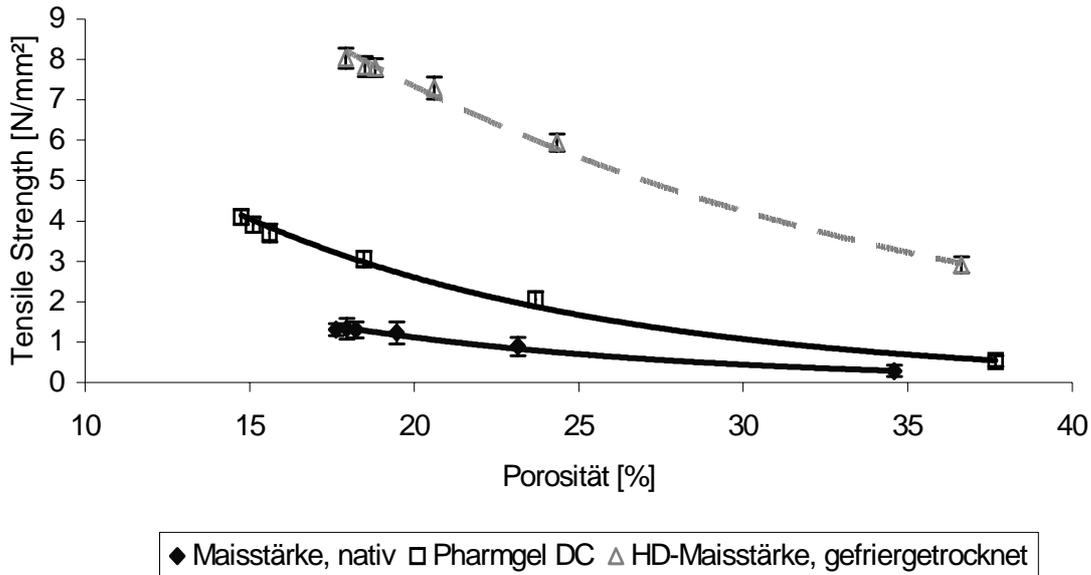


Abb. 4.2-53: Änderung der Tensile Strength in Abhängigkeit von der Porosität

Die Korrelation der Tensile Strength mit dem Pressdruck als auch mit der Porosität zeigt die überlegene Festigkeit der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke gegenüber nativer Maisstärke als auch Pharmgel DC 93000. Bereits bei 65 MPa wird mit ca. 3 N/mm<sup>2</sup> eine Tablettenfestigkeit erzielt, die bei nativer Maisstärke selbst bei 400 MPa nicht erreicht wird. Bei Pharmgel DC 93000 werden dafür 192 MPa, also ein ca. dreimal höherer Pressdruck benötigt. Bei 400 MPa werden für die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke Spitzenwerte von 8 N/mm<sup>2</sup> gemessen. Allerdings ist die Tensile Strength der gefriergetrockneten HD-Maisstärke im Vergleich zur gefriergetrockneten HD-Weizenstärke, die zu Tabletten mit einer maximale Tensile Strength von 11 N/mm<sup>2</sup> bei 400 MPa führt, geringer. Dies könnte an dem geringeren Verkleisterungsgrad und dem geringeren Amylosegehalt der Maisstärke liegen.

### 4.2.3.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung

Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie wurden die Oberflächen und Bruchkanten der Tabletten aus nativer Maisstärke, Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke untersucht. Die Tabletten wurden bei einem Pressdruck von 190 MPa angefertigt.

Zunächst werden die Tabletten aus nativer Maisstärke betrachtet. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Oberfläche sind in Abbildung 4.2-54 dargestellt.

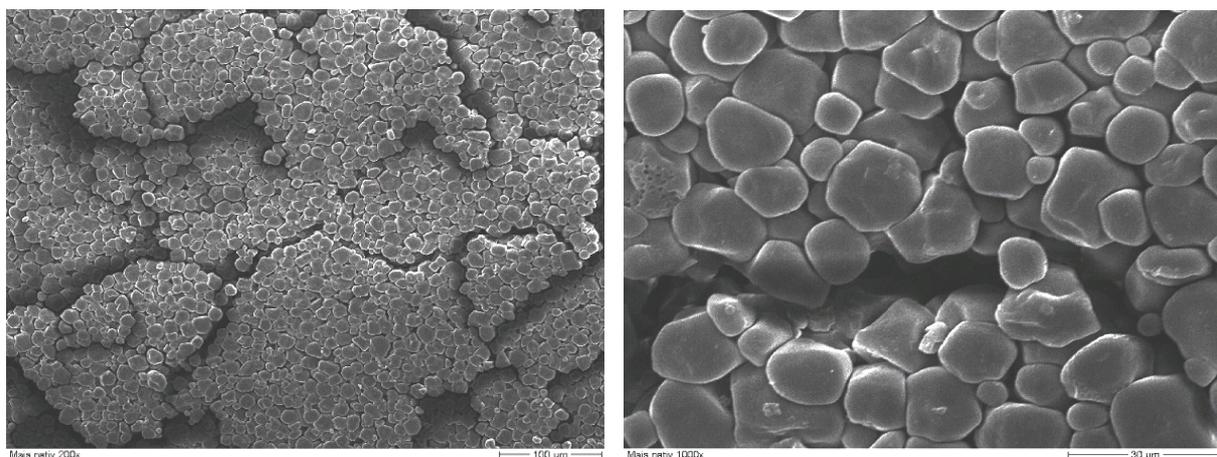


Abb. 4.2-54: Oberfläche der Tabletten aus nativer Maisstärke (links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung)

An der Oberfläche lassen sich die einzelnen Körner der Maisstärke gut erkennen. Es kommt nicht einem plastischen Fließen der Stärkekörner, sondern zu einer überwiegend elastischen Deformation während des Tablettiervorgangs. Außerdem zeigen die Tabletten deutliche Risse in der Oberfläche.

Auch im Inneren der Tablette liegen die Stärkekörner als dichte Packung vor, ohne dass ein plastisches Fließen beobachtet werden kann (Abbildung 4.2-55).

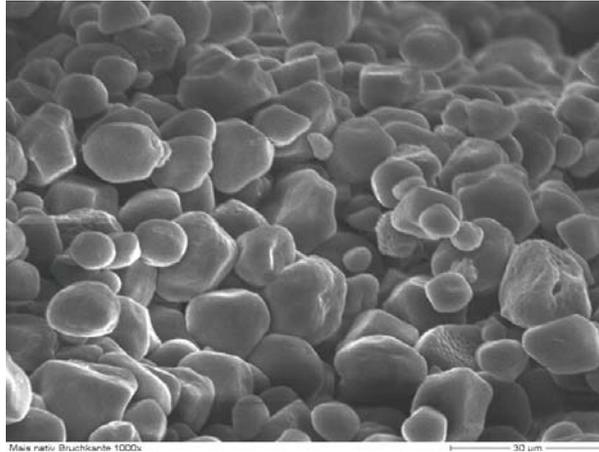


Abb. 4.2-55: Bruchkante der Tabletten aus nativer Maisstärke

Die Stärkekörner werden durch Kohäsionskräfte zusammengehalten. Aufgrund des vorwiegend elastischen Tablettierverhaltens ist die Kontaktfläche zwischen den Stärkekörnern klein. Daher sind auch die Wechselwirkungen zwischen den Stärkekörnern und damit die Festigkeiten der Tabletten aus nativer Maisstärke sehr gering.

Bei Pharmgel DC 93000 lässt sich bei den Stärkekörnern, die einen direkten Kontakt zu Stempeln und Matrize haben, ein plastisches Fließen beobachten (Abbildung 4.2-56).

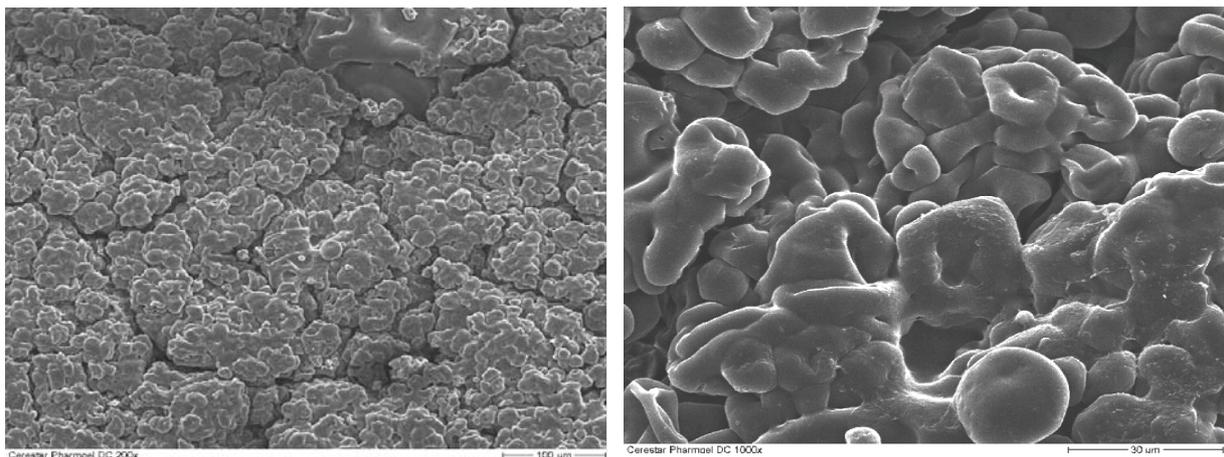


Abb. 4.2-56: Oberfläche der Tabletten aus Pharmgel DC 93000 (links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung)

Die Stärkekörner, die keinen direkten Kontakt zu den Tablettierwerkzeugen haben, liegen im Vergleich zum Pulver weitgehend unverändert vor. Somit kommt es nur vereinzelt zu einem engen Kontakt der Maisstärkeagglomerate, aus denen das Pulver von Pharmgel DC 93000 besteht. Dies zeigt sich an deutlichen Rissen auf der Oberfläche, die die Agglomeratgrenzen markieren. Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Bruchkante (Abbildung 4.2-57) zeigt, dass diese Risse auch im Tabletteninneren verlaufen und somit die gesamte Tablette durchziehen.

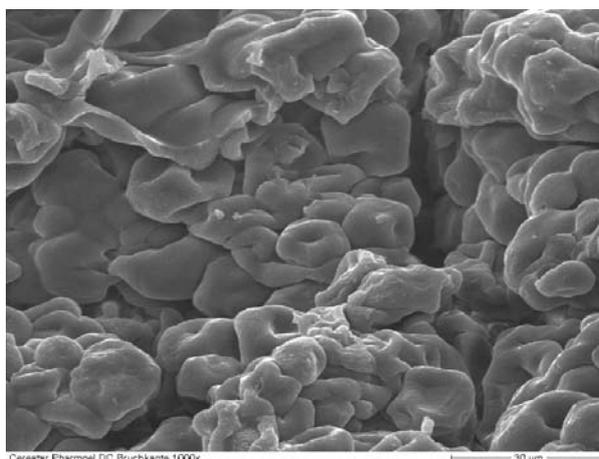


Abb. 4.2-57: Bruchkante der Tabletten aus Pharmgel DC 93000

Im Tabletteninneren lässt sich eine plastische Deformation der Stärkekörner beobachten. Allerdings kommt es im Inneren der Tabletten nicht zu einem plastischen Fluss der Stärkekörner. Innerhalb der Agglomerate lässt sich ein Verkleben der Stärkekörner durch Amylose, die während der Sprühkochung ausgetreten ist, beobachten. Die höhere Tablettenfestigkeit lässt sich auf die bessere plastische Verformbarkeit als auch auf den Einsatz von Agglomeraten zurückführen, in denen die Stärkekörner durch die bei der Sprühkochung austretende Amylose miteinander verklebt sind.

Auf der Oberfläche der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke zeigt sich ein deutlicher plastischer Fluss (Abbildung 4.2-58). Die Maisstärkekörner sind dabei, wie zuvor bei gefriergetrockneter HD-Weizenstärke beobachtet, in eine Amylosematrix eingebettet.

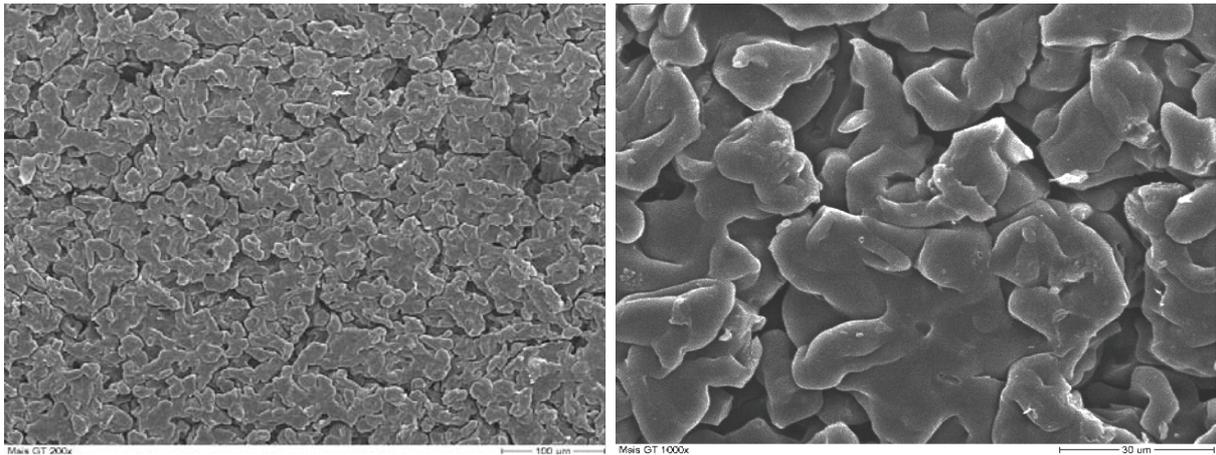


Abb. 4.2-58: Oberfläche der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke (links: Übersicht, rechts: vergrößerte Darstellung)

Wie die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Bruchkante zeigt, ist dieser plastische Fluss nicht auf die Oberfläche beschränkt, sondern findet auch in Tabletteninneren statt (Abbildung 4.2-59).

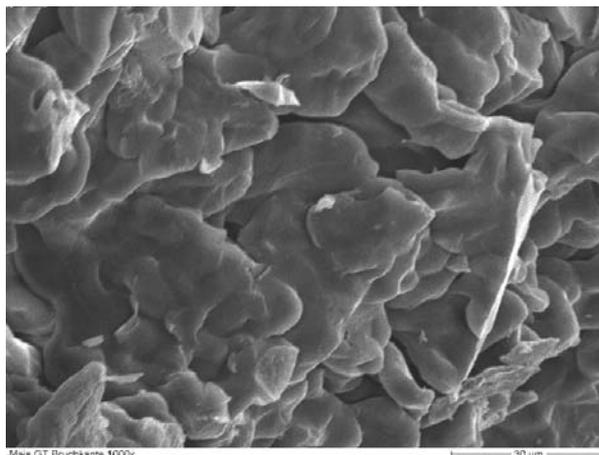


Abb. 4.2-59: Bruchkante der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke

Dabei geht der plastische Fluss nicht von den Stärkekörnern sondern in erster Linie von der Amylosematrix aus, in die die Stärkekörner eingelagert sind. Die Tabletten werden nicht mehr nur durch Kohäsionskräfte zwischen den Stärkekörnern, sondern durch das Einbetten der Stärkekörner in eine Amylosematrix zusammengehalten.

Da sich der plastische Fluss bei der Tablettierung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 nicht nur auf die Oberfläche beschränkt, sondern auch im Tabletteninneren stattfindet, führt die gefriergetrocknete HD-Maisstärke in Analogie zur gefriergetrockneten HD-Weizenstärke zu erheblich festeren Tabletten. Die geringere Tensile Strength der gefriergetrockneten

HD-Maisstärke im Vergleich zur gefriergetrockneten HD-Weizenstärke lässt sich mit dem geringeren Verkleisterungsgrad und dem geringeren Amylosegehalt der Maisstärke erklären. Durch den geringeren Amylosegehalt und Verkleisterungsgrad tritt weniger Amylose aus den Stärkekörnern aus, so dass weniger Amylose zur Verfügung steht, die Stärkekörner zu umfließen. Als Folge ist die Tablettenfestigkeit leicht erniedrigt.

### 4.2.3.3 Rückdehnung der Tabletten

Die elastische Rückdehnung wurde an Tabletten aus nativer Maisstärke, Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke untersucht, die bei einem Pressdruck von 190 MPa hergestellt worden waren. Zur Abschätzung der Rückdehnung wurde das Volumen von 10 Tabletten unmittelbar nach Tablettierung und nach 24stündiger Lagerung bestimmt. Die ermittelte Rückdehnung ist in Abbildung 4.2-60 dargestellt.

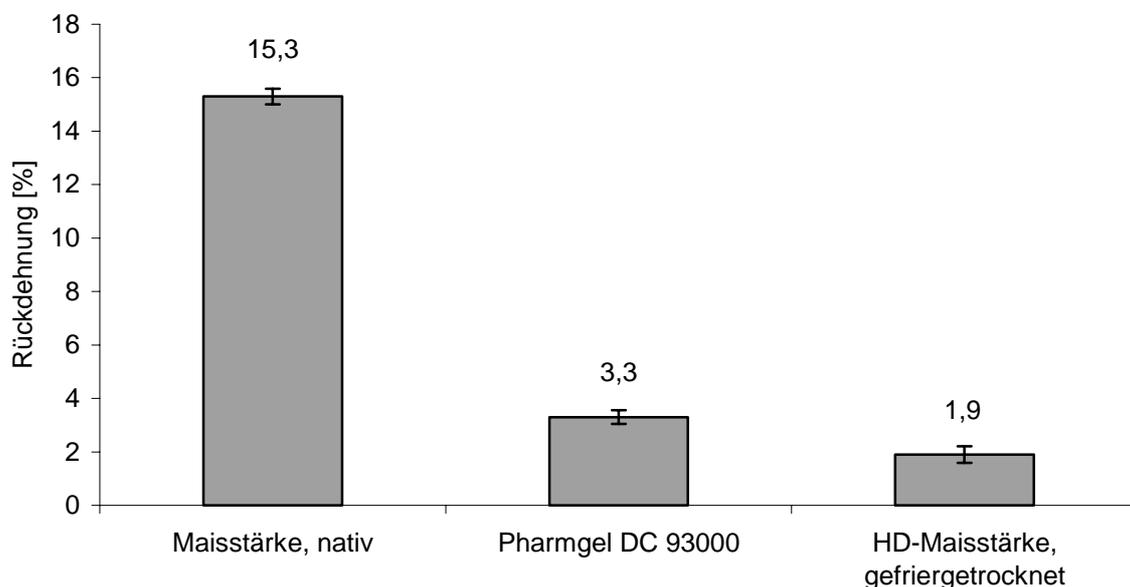


Abb. 4.2-60: Rückdehnung der Stärketabletten 24 Stunden nach Tablettierung

Die Rückdehnung ist bei der nativen Maisstärke am größten (15,3 %), da native Maisstärke hauptsächlich elastisches Verformungsverhalten besitzt. Im Vergleich zur nativen Weizenstärke (Rückdehnung von 19,2 %) kommt es bei der nativen Maisstärke zu einer geringeren Rückdehnung. Aufgrund der höheren Druckstabilität

der Maisstärke (Stute, R. et al., 1996) ist das Ausmaß der Verformung geringer als bei Weizenstärke und damit auch die Rückdehnung kleiner.

Bei Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke ist die Rückdehnung mit 3,3 % bzw. 1,9 % im Vergleich zur nativen Maisstärke geringer. Dies lässt sich mit der steigenden plastischen Verformung begründen. Bei Pharmgel DC 93000 lässt sich eine plastische Deformation der Stärkekörner beobachten. Ferner kommt es an den Oberflächen, die Kontakt zu den Tablettierwerkzeugen haben, zu einem plastischen Fließen der Stärkekörner. Bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke kommt es zu einer noch stärkeren plastischen Verformung, die aber in erster Linie nicht auf die Stärkekörner sondern auf das plastische Fließen der die Körner umgebenden Amylosematrix zurückzuführen ist. Der plastische Fluss der Matrix verhindert eine elastische Rückdehnung der Stärkekörner, so dass diese in ihrem deformierten, energiereichen Zustand fixiert werden. Im Vergleich zur gefriergetrockneten HD-Weizenstärke weisen die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke eine höhere Rückdehnung auf. Dies lässt sich mit dem geringeren Verkleisterungsgrad und der daraus resultierenden geringeren Menge an freier Amylose erklären. Aufgrund des geringeren Verkleisterungsgrades liegt weniger freie Amylose und damit weniger Matrixsubstanz vor, die die Stärkekörner umfließen und in ihrem deformierten Zustand fixieren kann.

#### **4.2.3.3.4 Zerfall der Tabletten**

Die Zerfallszeiten der Tabletten aus nativer Maisstärke, Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke wurden verglichen. Es wurde untersucht, ob die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke trotz höherer Festigkeit schneller zerfallen als Pharmgel DC 93000. Dazu wurden die Proben bei Pressdrücken zwischen 65 und 400 MPa verpresst. Die Messung der Zerfallszeit erfolgte wie in 3.2.15 beschrieben. Als Zerfallzeit wurde die Zeit angegeben, nach der die letzte Tablette zerfallen war. Die Zerfallszeiten sind in Abbildung 4.2-61 dargestellt. Die Daten befinden sich in Tabelle 4.2-18.

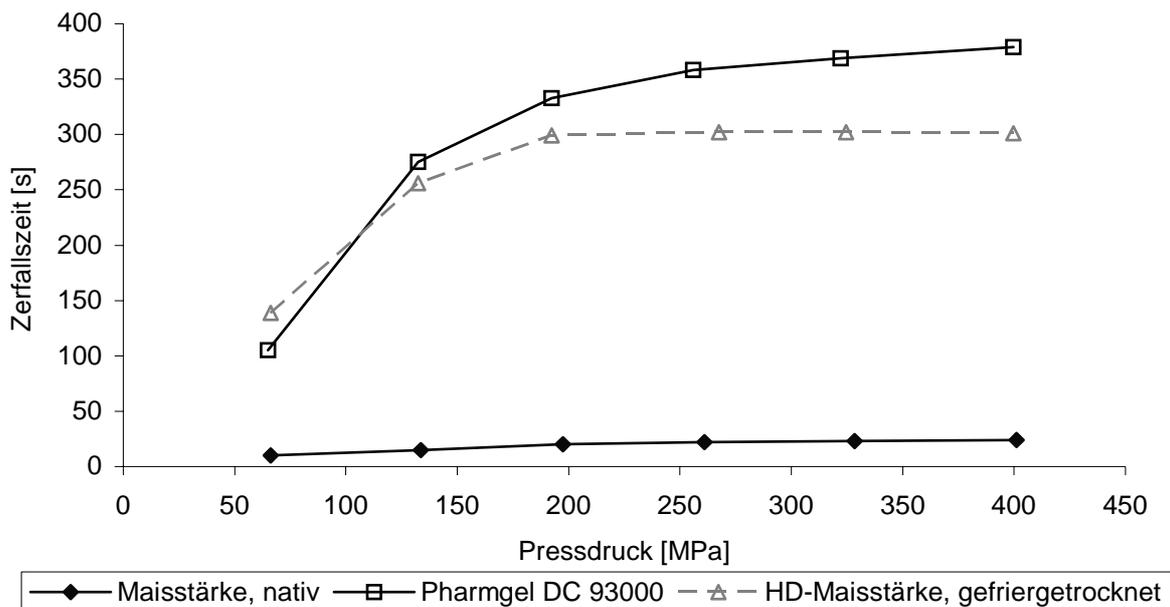


Abb. 4.2-61: Zerfallszeiten der Tabletten aus nativer und vorverkleisterter Maisstärke in Abhängigkeit des Pressdrucks

Die Tabletten aus nativer Maisstärke weisen die kürzesten Zerfallszeiten auf (pressdruckabhängig zwischen 10 Sekunden und 24 Sekunden). Die Zerfallszeiten der Tabletten aus Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke liegen deutlich über denen der nativen Maisstärke. Die Tabletten aus Pharmgel DC 93000 zerfallen pressdruckabhängig zwischen 105 und 379 Sekunden; die Zerfallszeiten von gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind kürzer als die von Pharmgel DC 93000 und liegen zwischen 139 und 301 Sekunden. Die maximale Zerfallszeit ist bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke im Gegensatz zu den anderen Proben nicht erst bei 400 MPa sondern schon bei 192 MPa erreicht. Ab 192 MPa sind die Zerfallszeiten konstant und verhalten sich unabhängig vom Pressdruck. Da auch die anderen Tabletteneigenschaften wie Porosität und Tensile Strength ab 192 MPa weitgehend konstant sind, ist bei 192 MPa die maximale Verformbarkeit der gefriergetrockneten HD-Maisstärke erreicht. Native als auch die vorverkleisterten Stärken erfüllen die Anforderungen des Arzneibuchs, das für nicht überzogene Tabletten einen Zerfall innerhalb von 15 Minuten vorschreibt.

Der sehr schnelle Zerfall der Tabletten aus nativer Maisstärke lässt sich auf die Sprengwirkung nativer Stärke als auch auf die geringe Tablettenfestigkeit zurückführen. Die Tabletten aus nativer Maisstärke werden wie die aus nativer

Weizenstärke nur durch die Kohäsionskräfte zusammengehalten und besitzen vorwiegend elastisches Verformungsverhalten anstelle eines plastischen Verhaltens. Da die Maisstärkekörner im Gegensatz zu Weizenstärke polyedrisch anstelle von scheibenförmig sind, sind die Kontaktflächen und damit die Wechselwirkungen zwischen den Partikeln geringer, wodurch die Zerfallszeiten bei nativer Maisstärke kürzer als bei nativer Weizenstärke sind.

Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Maisstärke weisen als vorverkleisterte Stärke aufgrund der höheren Tablettenfestigkeit und ihres schichtweisen Zerfalls längere Zerfallszeiten als native Maisstärke auf. Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke zeigen bei geringen Pressdrücken bis 100 MPa längere Zerfallszeiten als Pharmgel DC 93000, bei höheren Pressdrücken sind die Zerfallszeiten kürzer. Dieses Verhalten lässt sich in erster Linie mit der unterschiedlichen Porosität der Tabletten erklären, da die Zerfallskurven als Spiegelbild der Porositätskurven betrachtet werden können. Bei kleinen Pressdrücken bis 100 MPa ist die Porosität der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke geringer als bei Pharmgel DC 93000, so dass Wasser schlechter in die Tabletten eindringen kann, was zu längeren Zerfallszeiten führt. Die Porosität der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke nimmt im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 bei steigenden Pressdrücken in einem geringeren Maße ab, so dass gefriergetrocknete HD-Maisstärke bei höheren Pressdrücken eine größere Porosität aufweist, die ein besseres Eindringen von Wasser und damit einen schnelleren Zerfall ermöglicht. Außerdem ist die Quellfähigkeit bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke im Vergleich zu Pharmgel DC 93000 aufgrund der unbeschädigten Kornstruktur geringer, so dass weniger Kapillaren durch den Quellvorgang verschlossen werden und Wasser besser in die Tablette eindringen kann (Tabelle 4.2-19).

Probe	Einwaage [g]	Volumen vor Quellung [ml]	Volumen nach Quellung [ml]	Volumenzunahme [%]
Pharmgel DC 93000	0,9985	2,0	5,5	175
HD-Maisstärke, gefriergetrocknet	1,0106	3,0	5,0	67

Tab. 4.2-19: Volumenzunahme der vorverkleisterten Maisstärkeproben nach Quellen in Wasser, bestimmt in Anlehnung an die Monographie „Quellzahl“ des EuAB 5.0 unter Verwendung von demineralisiertem Wasser anstelle des Wasser-Ethanol-Gemisches

Ferner werden die Stärkekörner bei der gefriergetrockneten HD-Maisstärke durch das plastische Umfließen mit Amylose in ihrem nach dem Tablettiervorgang deformierten, energiereichen Zustand fixiert, wodurch Spannungen in der Tablette aufgebaut werden, die die Sprengwirkung erhöhen und somit den Zerfall beschleunigen.

### **4.2.3.3.5 Zusammenfassung**

Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke besitzen im Vergleich zu Pharmgel DC 93000 und nativer Maisstärke deutlich höhere Festigkeiten. Die Tablettenfestigkeiten liegen bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke pressdruckabhängig zwischen 3 und 8 N/mm<sup>2</sup>, bei Pharmgel DC 93000 zwischen 0,5 und 4 N/mm<sup>2</sup> und bei nativer Maisstärke zwischen 0,3 und 1,3 N/mm<sup>2</sup>. Der Grund für die hohe Tablettenfestigkeit bei Verwendung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke liegt, wie bereits bei gefriergetrockneter HD-Weizenstärke beobachtet, an der ausgeprägten plastischen Fließfähigkeit der die Stärkekörner umgebenden Amylosematrix. Während des Tablettiervorgangs werden die Stärkekörner von der Amylosematrix umflossen, so dass ein stabiles amorphes Gerüst entsteht, in das die intakten Stärkekörner eingebettet werden. Da aufgrund der Druckstabilität der Maisstärke weniger Amylose während der Hochdruckbehandlung aus den Stärkekörnern austritt, ist die Tablettenfestigkeit bei Verwendung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke geringer als bei gefriergetrockneter HD-Weizenstärke. Bei Pharmgel DC 93000 findet in erster Linie „nur“ eine plastische Deformation der Stärkekörner statt. Plastische Fließvorgänge lassen sich nur an der Tablettenoberfläche beobachten. Im Tabletteninneren finden sie nicht statt, so dass die Tablettenfestigkeit von Pharmgel DC 93000 geringer als die der gefriergetrockneten HD-Maisstärke ist. Die Stärkekörner in den Tabletten aus nativer Maisstärke weisen ein vorwiegend elastisches Verformungsverhalten auf, so dass die Festigkeit dieser Tabletten am geringsten ist.

Trotz der hohen Tablettenfestigkeit zerfallen die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke bei Presskräften über 100 MPa schneller als die aus Pharmgel DC 93000. Der Hauptgrund scheint in der höheren Porosität der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke zu liegen, so dass Wasser schneller in die Tabletten eindringen kann. Außerdem ist die Quellfähigkeit der gefriergetrockneten

HD-Maisstärke geringer als Pharmgel DC, so dass bei Kontakt mit Wasser weniger Poren durch den Quellvorgang verschlossen werden und Wasser rascher in die Tabletten diffundieren kann. Ferner werden die Maisstärkekörner bei der gefriergetrockneten HD-Maisstärke in ihrer durch den Tablettiervorgang deformierten, energiereichen Form durch das Umfließen mit Amylose fixiert, wodurch die Sprengwirkung der Stärkeköner verstärkt wird. Die Tabletten aus nativer Maisstärke zeigen aufgrund ihrer geringen Tablettenfestigkeit und dem Fehlen von Diffusionsbarrieren den schnellsten Zerfall.

#### **4.2.3.4. Schmiermittelempfindlichkeit**

Bei der Tablettierung ist es häufig erforderlich, ein Schmiermittel zu verwenden, um die Reibung der Tablette an der Matrizenwand und die Klebetendenz des Presslings an den Presswerkzeugen zu verringern. Das bei der Tablettierung verwendete Schmiermittel der Wahl ist Magnesiumstearat in Konzentrationen zwischen 0,25 % und 1,5 %.

Allerdings lässt sich bei der Verwendung von Stärke und Stärkeprodukten eine deutliche Schmiermittelempfindlichkeit beobachten. Schon bei der Verwendung geringer Mengen an Magnesiumstearat kommt es während des Mischvorgangs durch die Bildung eines hydrophoben Schmiermittelfilm auf der Oberfläche der Stärkeköner zu einer massiven Abnahme der Tablettenfestigkeit (Bolhuis, G.K. et al., 1975; Bolhuis, G.K. und Lerk, C.F., 1977; Müller, B.W. et al., 1982). Außerdem nimmt durch die Hydrophobisierung die Zerfallszeit der Stärketabletten mit steigender Filmbildung zu (Lowenthal, W., 1972). Die Schmiermittelempfindlichkeit ist v. a. bei nativer Stärke aufgrund der vorwiegend elastischen Tablettiereigenschaften ausgeprägt (De Boer, A.H. et al., 1978).

In dieser Versuchsreihe wird die Schmiermittelempfindlichkeit der vorverkleisterten Stärken Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Maisstärke verglichen. Es wird untersucht, ob gefriergetrocknete HD-Maisstärke Vorteile gegenüber Pharmgel DC 93000 bezüglich der Schmiermittelempfindlichkeit besitzt. Dazu wurde Magnesiumstearat in Anteilen von 0,25 %, 0,5 % und 1,0 % den Pulverproben zugemischt. Bei 0,25 % handelt es sich um den typischerweise bei Stärken verwendeten Magnesiumstearatanteil, 0,5 % und 1,0 % werden für die meisten anderen Hilfsstoffe verwendet. Da die Schmiermittelempfindlichkeit neben dem

Magnesiumstearatanteil auch von der Mischzeit abhängt (Shah, A.C. und Mlodozieniec, A.R., 1977; Ragnarsson, G. et al., 1979), wurde in allen Versuchen die gleiche Mischzeit verwendet. Die Proben wurden fünf Minuten im Turbulamischer bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 90 Umdrehungen pro Minute gemischt. Die Mischungen wurden auf der Flexitab<sup>®</sup> bei Pressdrücken zwischen 65 und 400 MPa zu biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von 200 mg verpresst. Die Tablettiereigenschaften wurden mit denen von Tabletten ohne Schmiermittelzusatz verglichen. Es wurde der Einfluss des Magnesiumstearatanteils auf das Kompressionverhalten und die Zerfallszeiten sowie die Effektivität des Schmiermittels untersucht.

#### **4.2.3.4.1 Einfluss des Magnesiumstearatanteils auf die Bruchfestigkeit der Tabletten**

Die Auswirkung der zugesetzten Menge Magnesiumstearat auf die Bruchfestigkeit wurde an jeweils 10 Tabletten untersucht. Dazu wurden für die verschiedenen Magnesiumstearatanteile Pressdruck-Tensile Strength-Profile erstellt und mit den Ergebnissen für die magnesiumstearatfreien Tabletten verglichen.

Die für Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Maisstärke in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils ermittelten Pressdruck-Tensile Strength-Profile sind in den Abbildungen 4.2-62 bzw. 4.2-63 dargestellt. Die Messdaten sind in den Tabellen 4.2-20 und 4.2-21 im Anhang dargestellt.

## Experimenteller Teil

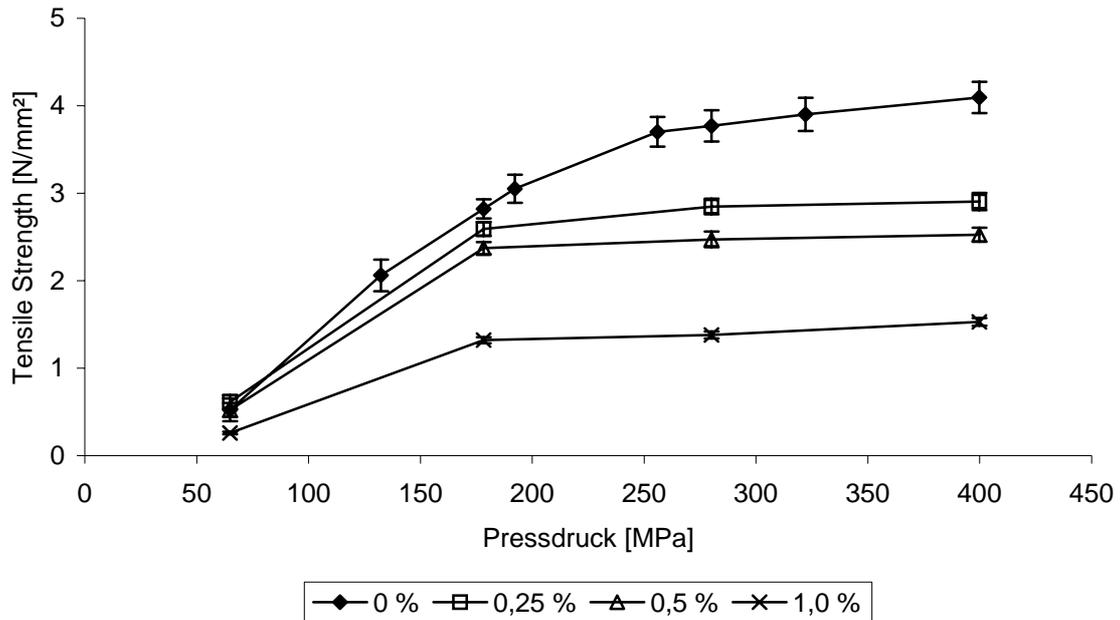


Abb. 4.2-62: Pressdruck-Tensile Strength-Profile in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils bei Pharmgel DC 93000

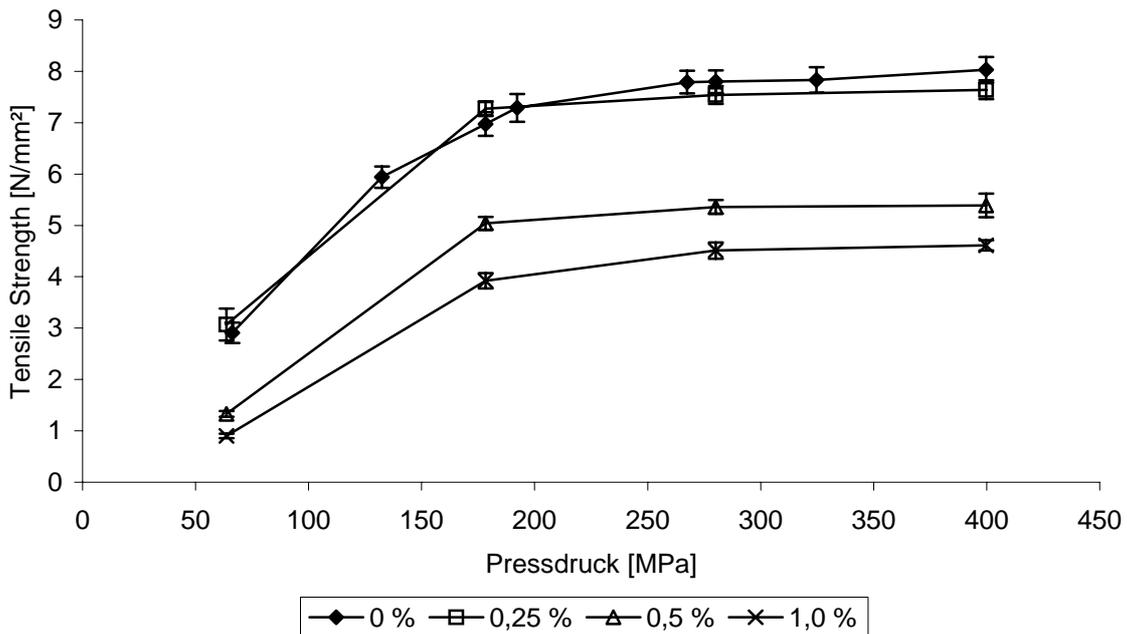


Abb. 4.2-63: Pressdruck-Tensile Strength-Profile in Abhängigkeit der Magnesiumstearatanteils bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke

Man erkennt bei Pharmgel DC 93000, dass bereits ein Magnesiumstearatzusatz von 0,25 % eine deutliche Abnahme der Tablettenfestigkeit um bis zu 30 % verursacht. Mit steigendem Magnesiumstearatanteil nimmt die Tablettenfestigkeit immer stärker ab. Bei einem Magnesiumstearatanteil von 1,0 % fällt die maximale Tablettenfestigkeit um mehr als 60 % von 4 N/mm<sup>2</sup> auf 1,5 N/mm<sup>2</sup>. Im Vergleich zu

den Untersuchungen von Eilbracht, M. (2001) fällt die Abnahme der Tensile Strength bei Pharmgel DC 93000 mit steigendem Schmiermittelanteil geringer aus. Dies lässt sich mit dem Einfluss der Ansatzgröße auf die Filmbildung begründen. Eilbracht, M. führte die Untersuchungen zur Schmiermittelempfindlichkeit von Pharmgel DC 93000 auf einer Rundläuferpresse durch und benötigte für die Versuchsreihen Ansätze im Kilogrammmaßstab. Die Versuchsreihen in dieser Arbeit wurden auf der Flexitab<sup>®</sup> durchgeführt. Dazu wurden Ansätze bis 30 g verwendet. Aufgrund der geringeren Ansatzgröße kam es zu einer geringeren Abschilferung des Magnesiumstearats und somit auch zu einer geringeren Filmbildung, so dass in dieser Arbeit höhere Werte für die Tensile Strength gemessen wurden. Da in dieser Arbeit für beide Hilfsstoffe und jeden Magnesiumstearatanteil die gleichen Ansatzgröße verwendet wurde, wird die Aussagekraft nicht beeinträchtigt.

Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke zeigen im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 keine signifikante Abnahme der Tensile Strength bei einem Magnesiumstearatanteil von 0,25 %. Erst ab 0,5 % Magnesiumstearat wird die Tablettenfestigkeit verringert. Bei einem Magnesiumstearatanteil von 1,0 % kommt es zu einer weiteren Abnahme der Tablettenfestigkeit, wobei die maximale Tensile Strength von 8 N/mm<sup>2</sup> auf 4,6 N/mm<sup>2</sup> sinkt. Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind selbst bei 1 % Magnesiumstearatzusatz härter als die Tabletten aus Pharmgel DC 93000 ohne Magnesiumstearat.

Die Schmiermittelempfindlichkeit (Lubricant sensitivity ratio, LSR) lässt sich in Gleichung 31 ausdrücken. Dabei wird die Änderung der Tablettenfestigkeit ohne und mit Schmiermittel auf die Tablettenfestigkeit ohne Schmiermittel normiert.

$$\text{LSR} = \frac{(S_0 - S_{\text{lub}})}{S_0} \quad (\text{Gleichung 31})$$

mit  $S_0$  = Tablettenfestigkeit [N/mm<sup>2</sup>] ohne Schmiermittel;  $S_{\text{lub}}$  = Tablettenfestigkeit [N/mm<sup>2</sup>] mit Schmiermittel

Für Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Maisstärke ist die Schmiermittelempfindlichkeit in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils für die untersuchten Pressdrücke in Abbildung 4.2-64 dargestellt. Die zugehörigen Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.2-22.

## Experimenteller Teil

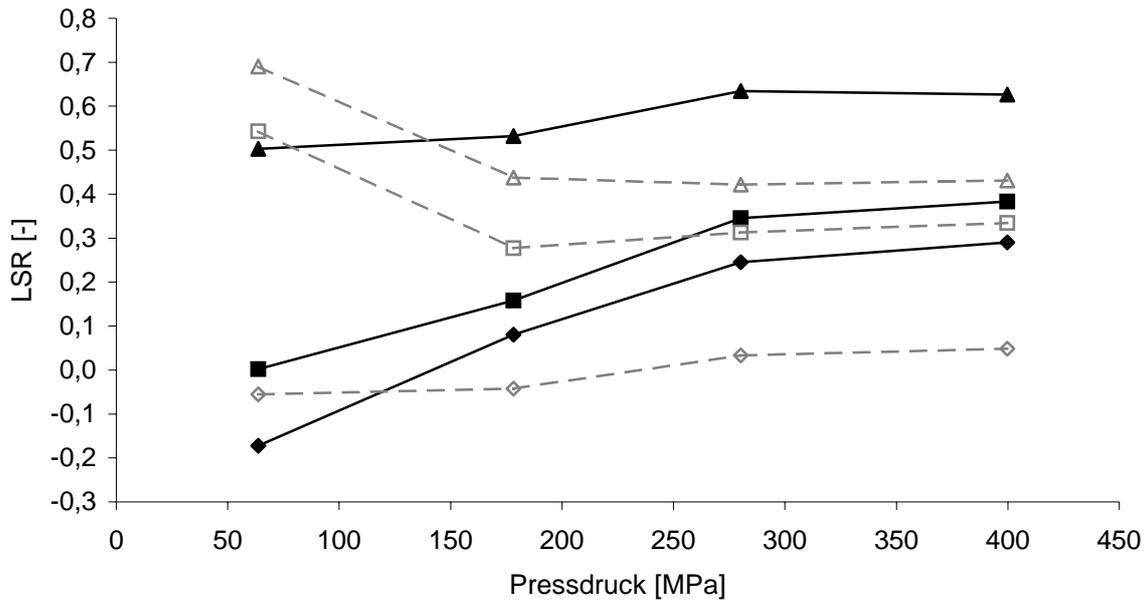


Abb. 4.2-64: Schmiermittelempfindlichkeit von Pharmgel DC 93000 (schwarze, geschlossene Symbole und durchgezogene Linie) und gefriergetrockneter HD-Maisstärke (graue, offene Symbole und gestrichelte Linie) in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils und des Pressdrucks; Raute: 0,25 % Magnesiumstearat, Karo: 0,5 % Magnesiumstearat, Dreieck: 1,0 % Magnesiumstearat

Die statistische Auswertung der Ergebnisse mit ANOVA ergibt für gefriergetrocknete HD-Maisstärke und Pharmgel DC 93000 signifikante Unterschiede. Gefriergetrocknete HD-Maisstärke zeigt nur bei sehr niedrigen Pressdrücken eine höhere Schmiermittelempfindlichkeit als Pharmgel DC 93000. Bei pharmazeutisch-technologisch relevanten Pressdrücken ist die Schmiermittelempfindlichkeit von gefriergetrocknete HD-Maisstärke geringer als die von Pharmgel DC 93000. Die Abnahme der Tensile Strength bei den Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke beträgt für einen Magnesiumstearatanteil von 0,25 % weniger als 5 % und liegt damit unterhalb der Signifikanzgrenze. Bei den Tabletten aus Pharmgel DC 93000 lässt sich dagegen bereits bei einem Magnesiumstearatanteil von 0,25 % eine Abnahme der Tensile Strength um bis zu 29 % messen. Somit wird der aus den Pressdruck-Tensile Strength-Profilen gewonnene Eindruck bestätigt, dass die Festigkeit der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 erst ab einem Magnesiumstearatanteil von 0,5 % abnimmt und die Schmiermittelempfindlichkeit im Vergleich zu Pharmgel DC 93000 geringer ist.

#### 4.2.3.4.2 Einfluss von Magnesiumstearat auf die Verdichtung

Die Pressdruck-Dichte-Profile für die Tabletten aus Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Maisstärke wurden in Abhängigkeit der zugesetzten Menge Magnesiumstearat untersucht. Die scheinbaren Komprimatdichten wurden aus der Masse und der Geometrie der Tabletten errechnet. Die Pressdruck-Dichte-Profile für Pharmgel DC 93000 sind in Abbildung 4.2-65 dargestellt. Die Daten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.2-23.

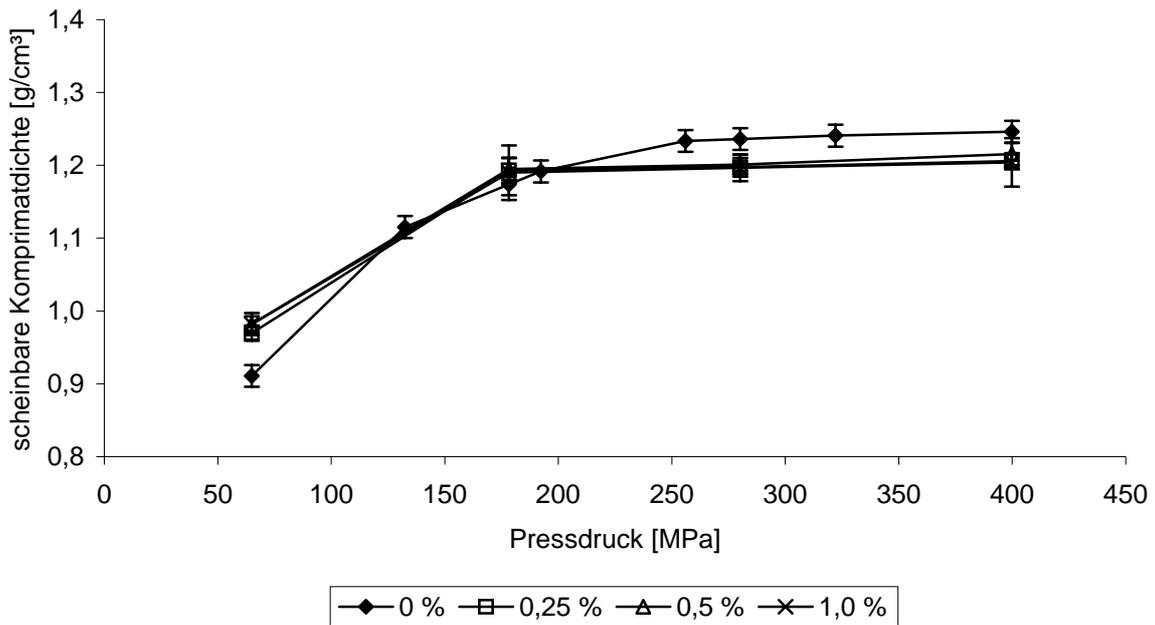


Abb. 4.2-65: Pressdruck-Dichte-Profile für die Tabletten aus Pharmgel DC 93000 in Abhängigkeit der Magnesiumstearatkonzentration

Zur besseren Übersicht ist die prozentuale Änderung der Komprimatdichte im Vergleich zu den schmiermittelfreien Tabletten in Abbildung 4.2-66 aufgeführt.

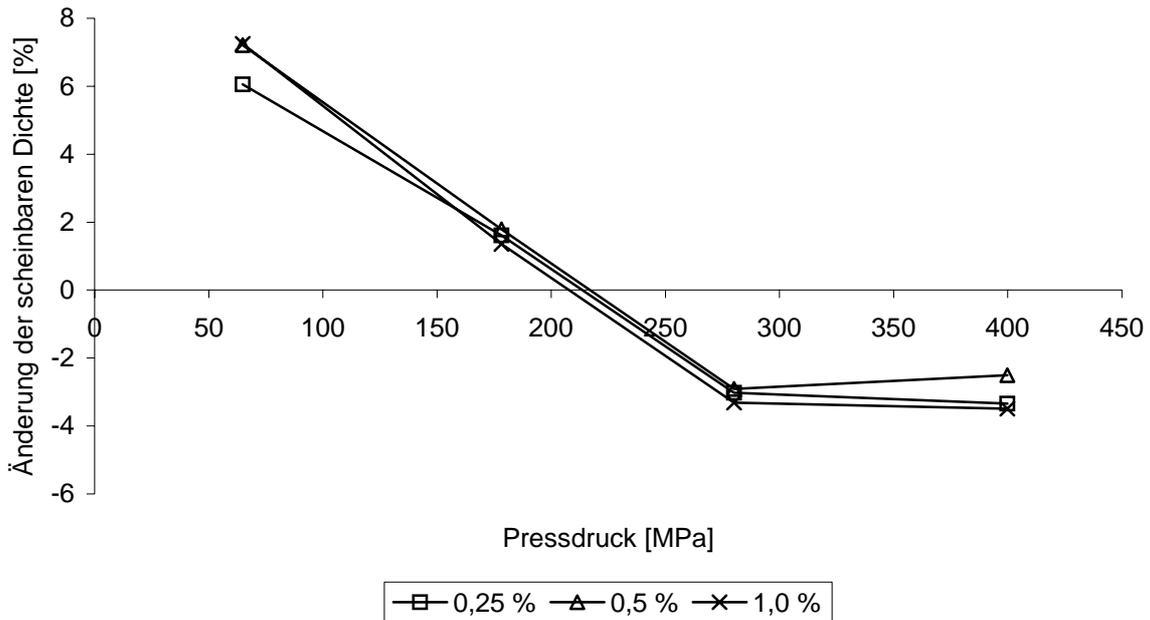


Abb. 4.2-66: Änderung der Komprimatdichte in Abhängigkeit der Magnesiumstearatkonzentration bezogen auf die Dichten der schmiermittelfreien Tabletten aus Pharmgel DC 93000

Das Pressdruck-Dichte-Profil zeigt, dass die durch den Zusatz von Magnesiumstearat verursachten Dichteänderungen unabhängig von der Magnesiumstearatmenge sind. Bei niedrigen Pressdrücken lässt sich bei allen Schmiermittelkonzentrationen eine Zunahme der Komprimatdichte beobachten, während bei hohen Pressdrücken die Dichte im Vergleich zu den Tabletten ohne Schmiermittel geringfügig abnimmt. Die Zunahme der Komprimatdichte beruht auf der fließverbessernden Wirkung des Magnesiumstearats (Bolhuis, G.K. et al., 1975): Die Partikel können leichter aneinander vorbeigleiten und sich deshalb dichter zusammenlagern. Dadurch können mehr Bindungskräfte zwischen den Partikeln ausgeübt werden, so dass die Tensile Strength bei geringen Pressdrücken nach Magnesiumstearatzusatz leicht zunimmt. Bei höheren Pressdrücken wird dieses Phänomen durch die zunehmende Rückdehnung nivelliert.

Bei der gefriergetrockneten HD-Maisstärke kommt es in Abhängigkeit der Magnesiumstearatkonzentration zu deutlichen Änderungen der Komprimatdichten (Abbildung 4.2-67 und 4.2-68). Die Messdaten sind im Anhang in Tabelle 4.2-24 aufgeführt.

## Ergebnisse und Diskussion

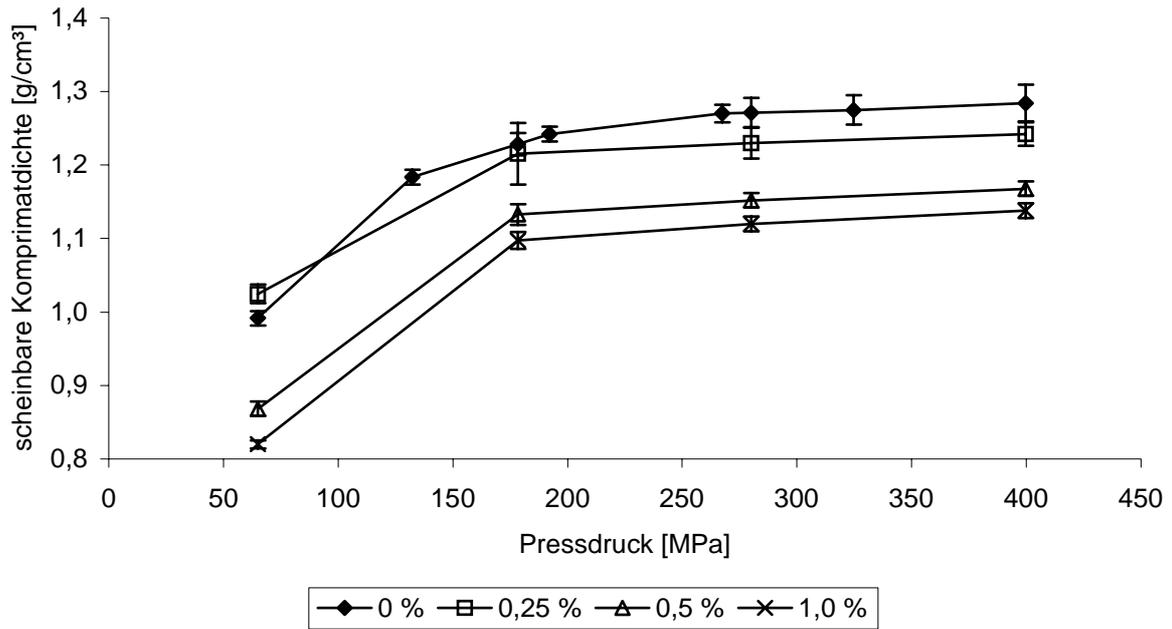


Abb. 4.2-67: Pressdruck-Dichte-Profile für die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke in Abhängigkeit der Magnesiumstearatanteils

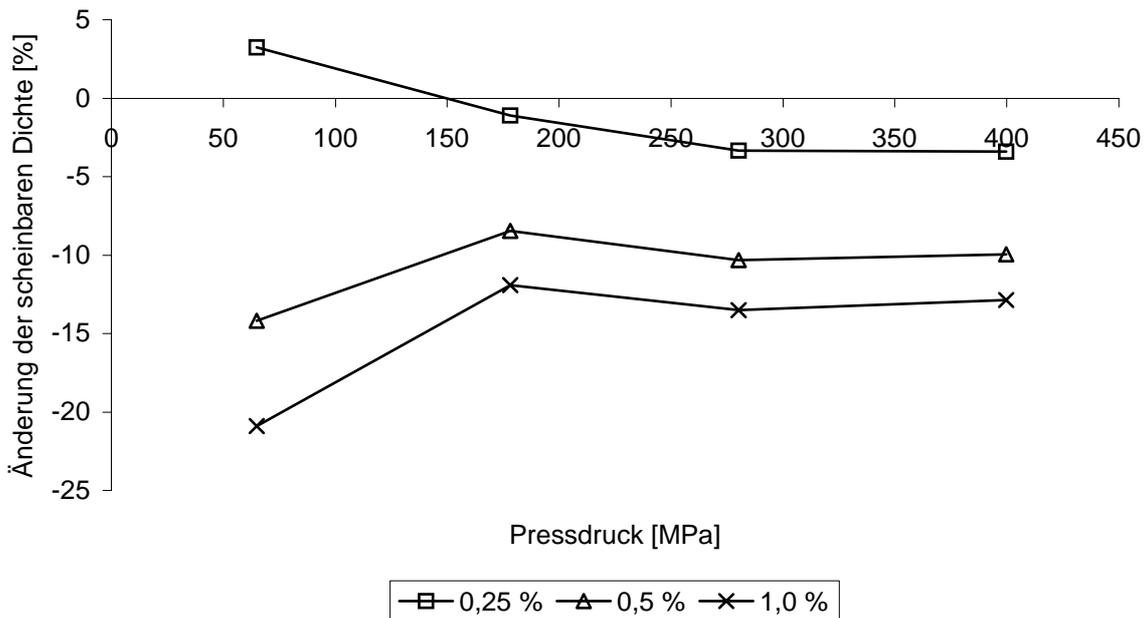


Abb. 4.2-68: Änderung der Komprimatdichte in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils bezogen auf die Dichten der schmiermittelfreien Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke

Die Dichte der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke nimmt bei einem Schmiermittelanteil von 0,25 % bei niedrigen Pressdrücken zu und bei höheren Pressdrücken geringfügig ab, wobei die Abnahme nicht signifikant ist. Allerdings führt Magnesiumstearat ab einem Anteil von 0,5 % zu einer deutlichen Dichtereduktion.

Die bei 0,25 % Magnesiumstearat für niedrige Pressdrücke beobachtete Zunahme der Dichte lässt sich in Analogie zu Pharmgel DC 93000 mit der fließverbessernden Wirkung des Magnesiumstearats erklären. Dagegen ist bei höheren Schmiermittelkonzentrationen die Abnahme der Dichte v.a. bei niedrigen Pressdrücken erhöht. Da für die verschiedenen Magnesiumstearatanteile die Tablettenmasse sowie die jeweiligen Pressdrücke konstant gehalten wurden, ist diese deutliche Abnahme der Komprimatdichten auf eine verstärkte Rückdehnung der Tabletten zurückzuführen.

Die Gründe für das unterschiedliche Verdichtungsverhalten in Anwesenheit von Magnesiumstearat wurden nachfolgend mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie untersucht.

#### **4.2.3.4.3 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der Schmiermittelempfindlichkeit**

Die Gründe für die geringere Schmiermittelempfindlichkeit der gefriergetrockneten HD-Maisstärke im Vergleich zu Pharmgel DC 93000 sowie für die unterschiedlichen Auswirkungen von Magnesiumstearat auf die Verdichtungseigenschaften wurden mit der Rasterelektronenmikroskopie in Kombination mit der energiedispersiven Elementaranalyse (EDX) untersucht. Die Verwendung des EDX-Systems diente der Erkennung von Magnesiumstearat, was durch das plastische Fließen der Amylosematrix bei der gefriergetrockneten HD-Maisstärke ansonsten nur erschwert möglich ist. Zur Identifizierung von Magnesiumstearat wurde die charakteristische Röntgenstrahlung von Elektronen aus der  $K\alpha$ -Schale mit einer Energie von 1,25 keV verwendet. Die Aufnahmen wurden von den Bruchkanten gemacht, um Aussagen über das Verformungsverhalten machen zu können.

Zunächst werden die Proben der gefriergetrockneten HD-Maisstärke betrachtet. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden von Tabletten mit einem Magnesiumstearatanteil von 0,25 % und 0,5 % gemacht, die bei 178 MPa tablettiert worden waren. Denn ein Magnesiumstearatanteil von 0,25 % führt im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke zu keiner Veränderung der Tablettenfestigkeit. Ab 0,5 % verursacht Magnesiumstearat dagegen eine

deutliche Abnahme der Tablettenfestigkeit und der Komprimatdichte. Die Aufnahmen sind in Abbildung 4.2-69 dargestellt.

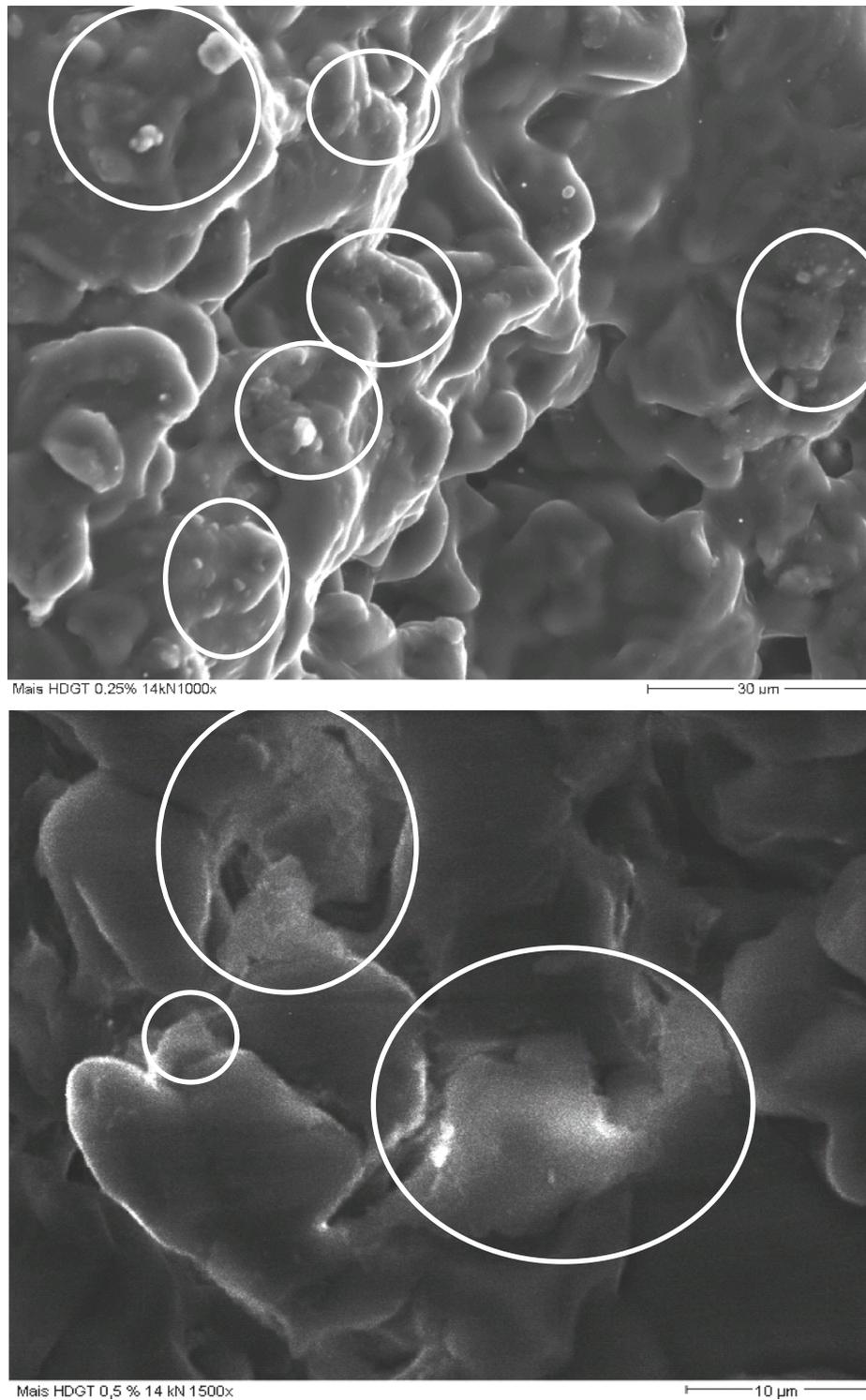


Abb. 4.2-69: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke mit einem Magnesiumstearatzusatz von 0,25 % (oben) und 0,5 % (unten); die Areale, in denen Magnesiumstearat nachgewiesen wurde, sind markiert

Bei einem Magnesiumstearatanteil von 0,25 % werden die während des Mischvorgangs abgeschilferten Magnesiumstearatteilchen durch das plastische Fließen der Amylose während des Tablettiervorgangs in die Matrix aufgenommen. Die Magnesiumstearatteilchen sind so klein, dass sie das plastische Umfließen der Stärkekörner durch die Amylose nicht behindern. Die Stärkekörner werden wie bei der magnesiumstearatfreien Substanz in das Gerüst aus Amylose eingeschlossen. Daher wird durch das Zumischen von 0,25 % Magnesiumstearat keine Abnahme der Tablettenfestigkeit im Vergleich zur schmiermittelfreien Probe verursacht.

Ab einem Magnesiumstearatanteil von 0,5 % bilden sich Magnesiumstearat-„Nester“, die den plastischen Fließvorgang der Amylose behindern. Die Amylose fließt während des Tablettiervorgangs um diese Nester herum. Befinden sich diese Nester in der Nähe von Stärkekörnern, so können diese nicht mehr vollständig in die Amylose eingebettet werden. An den Stellen, an denen die Amylosematrix aufgrund von Schmiermittelansammlungen keinen direkten Kontakt zu den Stärkekörnern hat, lassen sich Spalte zwischen Stärkekörnern und Magnesiumstearat beobachten. Das bedeutet, dass die Stärkekörner elastisches Verformungsverhalten besitzen: Während des Tablettiervorgangs werden die Stärkekörner deformiert und drücken dabei die Magnesiumstearat-„Nester“ zusammen. Nimmt der Pressdruck ab, so dehnen sich die Stärkekörner elastisch zurück und nehmen ihre ursprüngliche Form weitgehend wieder an. Magnesiumstearat zeigt diese elastischen Eigenschaften nicht und behält die neue Form bei. Dadurch kommt es zur Bildung von Hohlräumen zwischen den Stärkekörnern und dem Magnesiumstearat. Gefriergetrocknete HD-Maisstärke besitzt damit sowohl plastisches Verformungsverhalten, was von der Amylose herrührt und elastische Eigenschaften, die die Stärkekörner besitzen. Welche Komponente überwiegt, hängt davon ab, wie vollständig die Stärkekörner in Amylose eingebettet sind. Die elastische Komponente nimmt in den Tabletten mit steigendem Magnesiumstearatanteil zu, da die elastischen Stärkekörner aufgrund der mit steigendem Schmiermittelanteil größer werdenden Magnesiumstearat-„Nester“ immer unvollständiger von der Amylose eingeschlossen werden können. Die zunehmende elastische Komponente verursacht die Abnahme der Tablettenfestigkeit und ist auch der Grund für die deutliche Dichtereduktion mit steigendem Schmiermittelanteil. Da bei niedrigen Pressdrücken die plastische Verformung geringer ist, macht sich dieses Wechselspiel von plastischer und elastischer Deformation besonders bei geringen Pressdrücken bemerkbar und erklärt die v.a. bei

niedrigen Pressdrücken beobachtete starke Abnahme von Dichte und Tablettenfestigkeit.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen für die Pharmgel DC 93000-Proben sind in Abbildung 4.2-70 dargestellt.

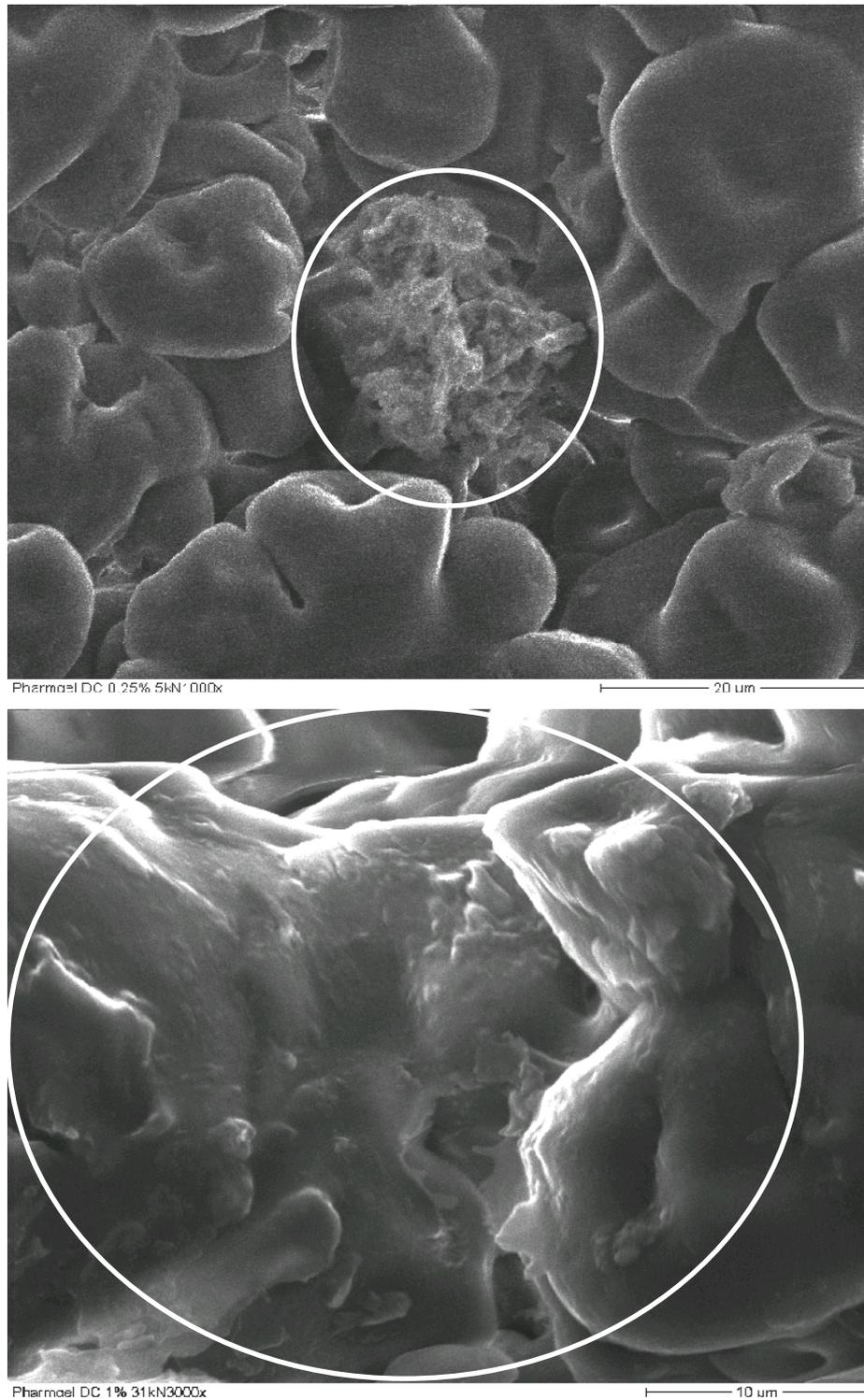


Abb. 4.2-70: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Tabletten aus Pharmgel DC 93000 mit einem Magnesiumstearatzusatz von 0,25 % (oben) und 1,0 % (unten); die Areale, in denen Magnesiumstearat nachgewiesen wurde, sind markiert

Es wurden Aufnahmen von Tabletten mit einem Magnesiumstearatanteil von 0,25 % und 1 % gemacht. Denn bei Pharmgel DC 93000 kommt es bereits ab einem Magnesiumstearatanteil von 0,25 % zu einer deutlichen Abnahme der Tablettenfestigkeit. Bei 1 % Magnesiumstearat ist diese Abnahme am stärksten.

Die Aufnahmen zeigen, dass Pharmgel DC 93000 selbst bei einem Magnesiumstearatanteil von 0,25 % nicht in der Lage ist, die abgeschilferten Schmiermittelteilchen zu umfließen. Denn, wie bereits in Versuchsreihe 4.2.3.3.2 gezeigt, findet bei Pharmgel DC 93000 während des Tablettiervorgangs in erster Linie eine plastische Deformation und kein plastisches Fließen statt, von dem an der Tablettenoberfläche abgesehen. Somit werden bereits ab einem Schmiermittelanteil von 0,25 % durch die Magnesiumstearatteilchen die interpartikulären Wechselwirkungen deutlich herabgesetzt, wodurch die Tablettenfestigkeit bereits ab 0,25 % Magnesiumstearat abnimmt. Mit steigendem Magnesiumstearatanteil werden die Pulverpartikel immer stärker mit einem Schmiermittelfilm überzogen, bis dass sie vollständig mit Magnesiumstearat überzogen sind (Abbildung 4.2-70 unten). Im Gegensatz zur gefriergetrockneten HD-Maisstärke besitzt Pharmgel DC 93000 selbst bei einem Pressdruck von 400 MPa kein elastisches Verhalten, durch das bei der Rückdehnung der Magnesiumstearatfilm partiell zerstört werden könnte. Da Pharmgel DC 93000 unabhängig vom verwendeten Schmiermittelanteil vorwiegend plastisches Verhalten besitzt, ist auch die Dichteänderung unabhängig von dem zugesetzten Magnesiumstearatanteil. Bei Pressdrücken über 200 MPa kommt es durch den Schmiermittelzusatz nur zu einer geringfügig erhöhten Rückdehnung, die sich mit einem verbesserten Aneinandervorbeigleiten und damit mit einer geringeren plastischen Verformung der Partikel erklären lässt.

Die geringere Schmiermittelempfindlichkeit der gefriergetrockneten HD-Maisstärke beruht somit auf der Fähigkeit der Amylose, während des Tablettiervorgangs Magnesiumstearat-„Nester“ zu umfließen.

Die Beobachtung, dass die Stärkekörner der gefriergetrockneten HD-Maisstärke noch elastische Eigenschaften besitzen, bestätigt auch die Theorie für den beschleunigten Zerfall, dass die Stärkekörner durch die Fixierung in ihrer deformierten Form aufgrund ihrer elastischen Eigenschaften einen deutlich höheren

Sprengdruck besitzen als Pharmgel DC 93000, das überwiegend plastisch verformt wird.

#### 4.2.3.4.4 Einfluss des Magnesiumstearatanteils auf die Zerfallszeiten

Magnesiumstearat hat nicht nur negative Einflüsse auf das Kompressionsverhalten von Tabletten sondern aufgrund der hydrophobisierenden Wirkung auch auf deren Zerfallszeiten (Lowenthal, W. 1972; Bolhuis, G.K. und Lerk, C.F., 1977). In diesem Versuch wird der Einfluss des Schmiermittelanteils auf die Zerfallszeiten der Tabletten aus Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke untersucht. Dazu wurde den Pulvern 0 %, 0,25 % 0,5 % und 1,0 % Magnesiumstearat beigemischt und Tabletten bei Pressdrücken zwischen 65 und 400 MPa hergestellt. Die Zerfallszeiten wurden wie in 3.2.15 beschrieben bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.2-71 dargestellt. Die Daten sind im Anhang in den Tabellen 4.2-25 und 4.2-26 aufgeführt.

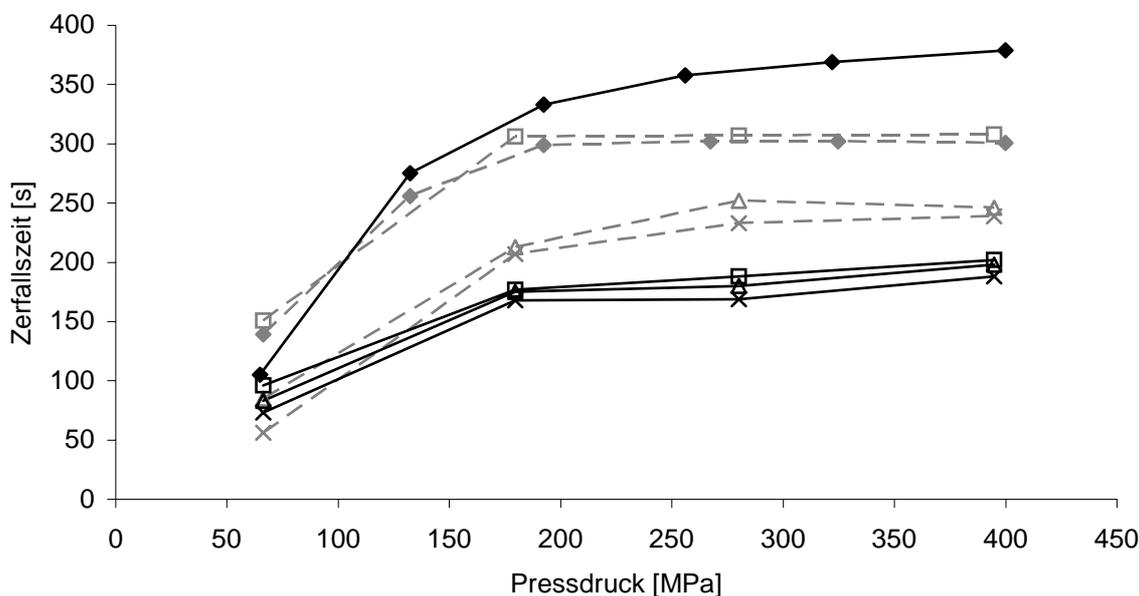


Abb. 4.2-71: Änderung der Zerfallszeiten von Pharmgel DC 93000 (schwarze Symbole) und gefriergetrockneter HD-Maisstärke (graue Symbole) in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils; Raute: 0 %, Karo: 0,25 %, Dreieck: 0,5 % und Kreuz: 1,0 % Magnesiumstearat

Bei Pharmgel DC 93000 lässt sich mit steigendem Magnesiumstearatanteil eine Abnahme der Zerfallszeit um bis zu 50 % beobachten. Die Zerfallszeiten der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke bleiben durch einen Magnesiumstearatzusatz von 0,25 % unverändert. Erst ab einem Magnesiumstearatanteil von 0,5 % nimmt die Zerfallszeit ab. Dabei fällt die Verkürzung der Zerfallszeit mit einer Abnahme um maximal 20 % geringer aus als bei den Tabletten aus Pharmgel DC 93000.

Die Abnahme der Zerfallszeiten lässt sich mit der Hydrophobisierung der Pulverpartikel erklären. An den Bereichen, an denen sich Magnesiumstearat befindet, wird ein Kontakt zwischen Wasser und Pulver verhindert. Dadurch wird die Quellung der vorverkleisterten Stärke verringert, so dass weniger Kapillaren durch den Quellvorgang verschlossen werden und Wasser besser in die Tabletten eindringen kann, wodurch die Zerfallszeit abnimmt. Diese Erklärung wird durch die Abnahme des Quellvolumens von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke nach Zusatz von 1 % Magnesiumstearat bestätigt (Tabelle 4.2-27).

Probe	Volumen vor Quellung [ml]	Volumen nach Quellung [ml]	Volumen-zunahme [ml]	Änderung der Volumenzunahme durch Schmiermittelzusatz [%]
Pharmgel DC 93000	2,0	5,5	3,5	
Pharmgel DC 93000 + 1 % Mg St	2,0	4,7	2,7	
Mais HD-Maisstärke, gefriergetrocknet	3,0	5,0	2,0	
Mais HD-Maisstärke, gefriergetrocknet + 1 % Mg St	3,0	4,8	1,8	

Tab. 4.2-27: Änderung des Quellvolumens durch Magnesiumstearatzusatz; Mg St = Magnesiumstearat

Beim Vergleich der prozentualen Abnahme des Quellvolumens fällt auf, dass das Quellvolumen von gefriergetrockneter HD-Maisstärke weniger abnimmt als das von Pharmgel DC 93000. In dem Maße, in dem das Quellvolumen abnimmt, nimmt auch die Zerfallszeit ab. Bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke ist die Abnahme des Quellvolumens geringer, da die gut quellbare Amylosematrix ein hochporöses Netzwerk bildet, dessen große Oberfläche durch die Zugabe von Magnesiumstearat weniger hydrophobisiert wird.

Die Zerfallseigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke lassen sich außerdem mit dem sowohl plastischen als auch elastischen Verhalten erklären. Da bei einem Magnesiumstearatzusatz von 0,25 % die Schmiermittelteilchen klein

genug sind, so dass sie während des Tablettiervorgangs von der stark quellbaren Amylose eingeschlossen werden, wird der Kontakt zwischen Wasser und Pulverpartikel nicht eingeschränkt. Daher lassen sich keine Unterschiede in der Zerfallszeit der schmiermittelfreien Tabletten und den Tabletten mit einem 0,25 %igem Magnesiumstearatzusatz erkennen. Bei Magnesiumstearatanteilen ab 0,5 % behindert das Schmiermittel den plastischen Fluss, so dass hydrophobisierte Areale entstehen, die die Quellbarkeit und damit die Zerfallszeiten herabsetzen. Bei Schmiermittelkonzentrationen ab 0,5 % nimmt aber auch die elastische Rückdehnung zu, so dass der Magnesiumstearatfilm partiell zerstört werden kann und neue, magnesiumstearatfreie Oberflächen geschaffen werden. Diese neu geschaffenen Oberflächen quellen bei Wasserkontakt und verlangsamen die Diffusion von Wasser ins Tabletteninnere. Da aufgrund der durch die Amylosematrix vergrößerten Oberfläche eine geringere Hydrophobisierung der Pulverpartikel stattfindet und durch die elastische Rückdehnung nach Tablettieren magnesiumstearatfreie, quellbare Oberflächen geschaffen werden, wird das Quellverhalten der gefriergetrockneter HD-Maisstärke weniger stark beeinträchtigt als bei Pharmgel DC 93000, weshalb die Zerfallszeiten der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke bei Magnesiumstearatanteilen ab 0,5 % zwar kürzer sind als nach 0,25 %igem Zusatz aber länger sind als die von Pharmgel DC 93000.

Außerdem nimmt durch die verstärkte elastische Rückdehnung der Stärkekörner von gefriergetrockneter HD-Maisstärke bei höheren Magnesiumstearatzusätzen deren Sprengwirkung ab, was ebenfalls zu einer Erhöhung der Zerfallszeit führt und die längeren Zerfallszeiten der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke im Vergleich zu denen aus Pharmgel DC 93000 nach Schmiermittelzusatz erklärt.

#### 4.2.3.4.5 Einfluss der Magnesiumstearatkonzentration auf die Effektivität des Schmiermittels

Das Schmiermittel hat die Funktion, die durch den Pressling verursachte Reibung an den Tablettierwerkzeugen zu verringern. Um die Effektivität eines Schmiermittels zu bewerten, eignet sich an instrumentierten Tablettenpressen ein Vergleich der Maximalkraft an Ober- und Unterstempel. Strickland, W.A. et al. postulierten 1956 das Kraftverhältnis von Unter- zu Oberstempel als R-Wert (Gleichung 32).

$$R = \frac{\text{maximale Kraft am Unterstempel}}{\text{maximale Kraft am Oberstempel}} \quad (\text{Gleichung 32})$$

Bei optimaler Schmierung sind die Maximalkräfte an Ober- und Unterstempel gleich, d.h., der R-Wert beträgt 1. In der Praxis findet man jedoch immer Werte < 1, typischerweise für gut geschmierte Tablettiermassen zwischen 0,9 und 0,98.

In diesem Versuch wird anhand des R-Wertes untersucht, inwieweit eine Erhöhung des Magnesiumstearatanteils die Reibungskräfte zwischen Pressling und Tablettierwerkzeugen herabsetzt.

Die R-Werte für Pressdrücke zwischen 65 und 400 MPa sind für Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Maisstärke in den Balkendiagrammen Abbildung 4.2-72 und 4.2-73 dargestellt. Die zugehörigen Daten sind im Anhang in den Tabellen 4.2-28 und 4.2-29 angeführt.

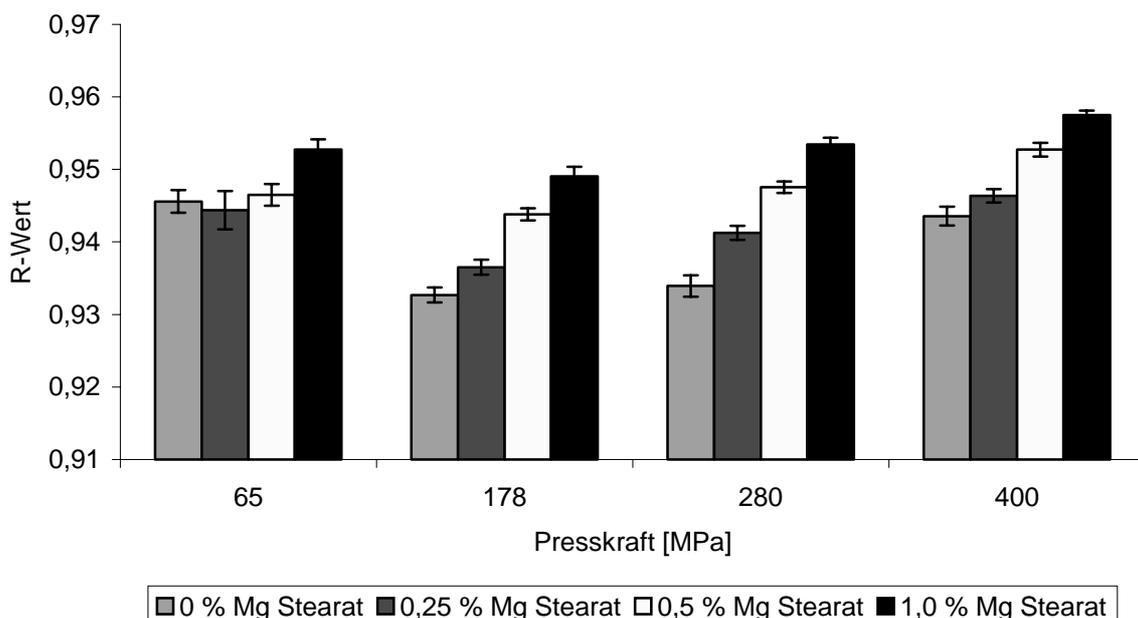


Abb. 4.2-72: R-Werte für Pharmgel DC 93000 in Abhängigkeit des Pressdrucks und dem Schmiermittelanteil

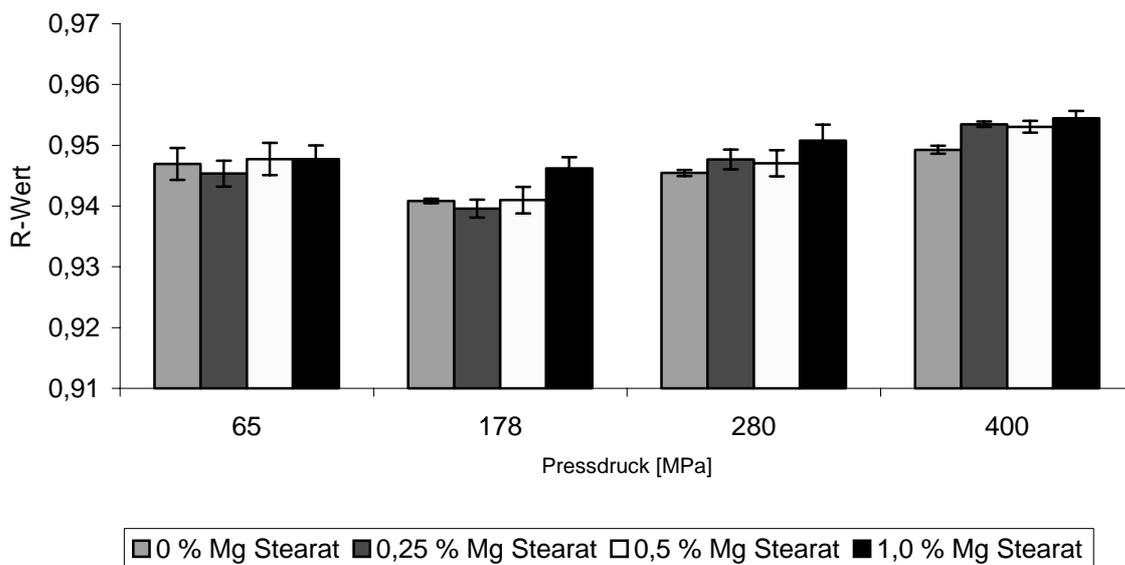


Abb. 4.2-73: R-Werte für gefriergetrocknete HD-Maisstärke in Abhängigkeit des Pressdrucks und dem Schmiermittelanteil

Bei Pharmgel DC 93000 lässt sich durch Schmiermittelzusatz v.a. bei höheren Pressdrücken eine signifikante Zunahme der R-Werte und damit eine Verbesserung der Schmierwirkung beobachten. Allerdings wird durch Magnesiumstearatzusatz der R-Wert nur geringfügig erhöht, da Pharmgel DC 93000 aufgrund der Eigenschmierung der Stärke bereits ohne Schmiermittel eine gute Schmierwirkung aufweist.

Bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind die Unterschiede zwischen den R-Werten von geschmierter und ungeschmierter Substanz noch geringer. Die Eigenschmierung ist bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke so gut, dass ein Zusatz von Magnesiumstearat die Schmierwirkung über weite Strecken des Pressdruckbereiches nicht verbessern kann. Erst bei einem Pressdruck von 400 MPa zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Schmierwirkung durch Magnesiumstearatzusatz. Dabei lassen sich zwischen 0,25 % und 1 % Magnesiumstearat keine signifikanten Unterschiede beobachten. Die Eigenschmierung ist bei der gefriergetrockneten HD-Maisstärke vermutlich durch die die Stärkekörner umgebende Amylosematrix höher als bei Pharmgel DC 93000. Allerdings ist bei beiden vorverkleisterten Maisstärken die Eigenschmierung so gut, dass auf einen Magnesiumstearatzusatz verzichtet werden kann.

#### 4.2.3.4.6 Zusammenfassung

Die Untersuchungen zur Schmiermittelempfindlichkeit haben bezüglich der Tablettenfestigkeit eine geringere Empfindlichkeit von gefriergetrockneter HD-Maisstärke gegenüber Pharmgel DC 93000 ergeben. Im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 bleibt die Tablettenfestigkeit bei einem Magnesiumstearatzusatz von 0,25 % unbeeinflusst und nimmt ab einem Magnesiumstearatanteil von 0,5 % bei höheren Pressdrücken in einem geringeren Maße ab. Selbst nach Zugabe von 1 % Magnesiumstearat zu der gefriergetrockneten HD-Maisstärke werden immer noch härtere Tabletten erzielt als bei Pharmgel DC 93000 ohne Schmiermittelzusatz. Die geringere Abnahme der Tablettenfestigkeit bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke unter Magnesiumstearatzusatz beruht auf der plastischen Fließfähigkeit der Amylosematrix unter Druck. Dadurch können kleinere Magnesiumstearatpartikel, wie sie nach Zusatz von 0,25 % Magnesiumstearat auftreten, plastisch umflossen und in die Matrix aufgenommen werden. Die Stärkekörner werden wie bei der magnesiumstearatfreien Probe vollständig von der Amylosematrix umschlossen, so dass die Tablettenfestigkeit nicht beeinträchtigt wird. Erst ab einem Schmiermittelanteil von 0,5 % sind die abgeschilferten Magnesiumstearatpartikel so groß, dass sie ein vollständiges Umfließen der Stärkekörner durch die Matrix verhindern. Die Stärkekörner werden nun nicht mehr in ihrem durch die Tablettierung deformierten Zustand fixiert, sondern zeigen eine elastische Rückdehnung, wodurch Dichte und Festigkeit der Tabletten abnehmen. Dass der plastische Fließvorgang der entscheidende Faktor für die geringe Schmiermittelempfindlichkeit der gefriergetrockneten HD-Maisstärke ist, zeigt sich in der vergleichweisen starken Abnahme der Tablettenfestigkeit bei niedrigen Pressdrücken: Denn bei geringen Pressdrücken findet ein geringerer plastischer Fluss statt, so dass die Stärkekörner weniger von der Amylosematrix umschlossen werden, wodurch es zu einer verstärkten elastischen Rückdehnung kommt, die die Tablettenfestigkeit herabsetzt. Pharmgel DC zeigt dagegen nahezu ausschließlich plastisches Verhalten in Form von plastischer Deformation. Allerdings lässt sich bei Pharmgel DC 93000, von der Tablettenoberfläche abgesehen, kein plastisches Fließen beobachten, so dass kleinere Magnesiumstearatteilchen nicht umflossen werden können, sondern Bindungsstellen zwischen den Pulverpartikeln besetzen, weshalb bereits ab 0,25 % Schmiermittelzusatz die Tablettenfestigkeit abnimmt.

Bezüglich des Schmiermitteleinflusses auf die Zerfallszeit lässt sich sowohl bei Pharmgel DC 93000 als auch bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke eine Abnahme der Zerfallszeit beobachten, die auf die zunehmende Hydrophobisierung des Pulvers zurückzuführen ist. Durch diese Hydrophobisierung wird die Quellwirkung der vorverkleisterten Stärken herabgesetzt, da der Kontakt zwischen Wasser und Pulver eingeschränkt wird. Die geringere Quellung ermöglicht ein rascheres Eindringen von Wasser in das Tabletteninnere und damit einen schnelleren Zerfall. Gefriergetrocknete HD-Stärke zeigt im Gegensatz zu Pharmgel DC keine Änderung der Zerfallszeit bei 0,25 % Magnesiumstearat. Außerdem ist bei höheren Schmiermittelanteilen die Abnahme der Zerfallszeit geringer. Die Unempfindlichkeit der Zerfallszeit gegenüber einem Magnesiumstearatzusatz von 0,25 % beruht auf dem Umfließen der Schmiermittelpartikel und deren Aufnahme in die gut quellbare Amylosematrix, so dass der Kontakt zwischen Wasser und Pulver durch einen Schmiermittelanteil von 0,25 % nicht beeinträchtigt wird. Die höheren Zerfallszeiten bei Magnesiumstearatanteilen ab 0,5 % beruhen auf einer partiellen Zerstörung des Stearatfilms durch die bei höheren Schmiermittelanteilen auftretende Rückdehnung der Stärkekörner. Durch die Rückdehnung werden magnesiumstearatfreie Oberflächen geschaffen, die bei Wasserkontakt quellen und somit ein Eindringen von Wasser in die Tablette erschweren. Außerdem führt ein Magnesiumstearatzusatz bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke zu einer geringeren Abnahme der Quellbarkeit als bei Pharmgel DC 93000 aufgrund der durch die hochporöse Amylosematrix verursachten größeren Oberfläche, wodurch dieser Effekt verstärkt wird und die Zerfallszeiten der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Stärke im Vergleich zu denen aus Pharmgel DC 93000 erhöht sind. Ferner nimmt durch die verstärkte elastische Rückdehnung der Stärkekörner von gefriergetrockneter HD-Maisstärke bei höheren Magnesiumstearatzusätzen deren Sprengwirkung ab, was ebenfalls zu einer Erhöhung der Zerfallszeit führt und die längeren Zerfallszeiten der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke im Vergleich zu denen aus Pharmgel DC 93000 nach Schmiermittelzusatz erklärt.

Die Kompressions- und Zerfallseigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke beruhen somit auf einem Wechselspiel zwischen dem plastischen Fließen der Amylosematrix und dem elastischen Verhalten der Stärkekörner. Welche Eigenschaft überwiegt, hängt davon ab, wie vollständig die Stärkekörner während des Tablettiervorgangs von der Amylosematrix umflossen wurden.

Untersuchungen zur Effektivität des Magnesiumstearatzusatzes haben gezeigt, dass Pharmgel DC 93000 und gefriergetrocknete HD-Stärke eine gute bzw. sehr gute Eigenschmierung besitzen. Gefriergetrocknete HD-Stärke weist dabei eine noch bessere Eigenschmierung als Pharmgel DC 93000 auf, vermutlich durch die die Stärkekörner umgebende Amylosematrix. Bei Pharmgel DC 93000 führt ein Magnesiumstearatzusatz zu einer signifikanten aber geringfügigen Verbesserung der Schmierwirkung; bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke werden über den Großteil des untersuchten Pressdruckbereiches keine Verbesserungen durch einen Magnesiumstearatzusatz erzielt. Aufgrund der guten Eigenschmierung ist sowohl für Pharmgel DC 93000 als auch bei der Verwendung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke kein Schmiermittelzusatz erforderlich.

#### 4.2.3.5. Einfluss der Wirkstoffearbeitung auf die Freisetzung

Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirkstoffresorption und damit für die Bioverfügbarkeit ist die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform. Im Idealfall kann die Wirkstofffreisetzung durch die Gleichung von Noyes, A.A. und Whitney, W.R. (1897) erweitert durch Nernst, W. (1904) und Brunner, E. (1904), dargestellt werden.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot F}{h \cdot V} \cdot (c_s - c_t) \quad (\text{Gleichung 33})$$

c: Konzentration der Lösung

t: Zeit

D: Diffusionskoeffizient ( $\text{m}^2 \text{t}^{-1}$ )

F: Oberfläche

h: Dicke der Diffusionsschicht

V: Volumen

$c_s$ : Sättigungskonzentration

$c_t$ : Konzentration zum Zeitpunkt t

Meist folgen die Freisetzungsprofile nicht diesem Idealfall, da z.B. Wirkstoffpartikel an der Tablettenoberfläche sofort in Lösung gehen und damit einen rascheren Anstieg der Auflösungskurve bedingen. Ebenso kann die Freisetzung durch Quellvorgänge und Erosion beeinträchtigt werden.

In dieser Versuchsreihe wurde die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke untersucht. Als gut wasserlösliche Modellsubstanz wurde Tramadol-Hydrochlorid verwendet. Dabei wurde der Wirkstoff auf zwei verschiedene Weisen in die Tabletten eingearbeitet. Es wurde eine Charge hergestellt, bei der Tramadol-Hydrochlorid der gefriergetrockneten HD-Maisstärke physikalisch zugemischt wurde. Die Mischzeit betrug 15 Minuten in einem Turbulenzmischer mit 90 Umdrehungen pro Minute. Bei einer zweiten Charge wurde das gut wasserlösliche Tramadol-Hydrochlorid in der äußeren wässrigen Phase der Stärkesuspension gelöst, die anschließend hochdruckbehandelt und gefriergetrocknet wurde. Es wurden für beide Chargen zwei verschiedene Tramadol-Hydrochlorid-Anteile verwendet, nämlich 5 und 10 % bezogen auf die Masse der wirkstofffreien gefriergetrockneten HD-Maisstärke.

Als Vergleich wurde die Freisetzung einer physikalischen Mischung von 5 und 10 % Tramadol-Hydrochlorid in Pharmgel DC 93000 untersucht.

Aus den wirkstoffhaltigen Tablettiermischungen wurden auf der Flexitab<sup>®</sup> biplane Tabletten mit einer Masse von 200 mg und einem Durchmesser von 10 mm hergestellt. Zur Tablettierung wurde kein Schmiermittel zugesetzt. Als Pressdrücke wurden 64 und 190 MPa verwendet.

Die Freisetzung wurde für die einzelnen Chargen wie in Kapitel 3.2.14 beschrieben in einer Blattrührerapparatur mit jeweils 6 Freisetzungsgefäßen untersucht, wobei in jedes Gefäß zwei Tabletten gegeben wurden, um den relativen Fehler bei der Bestimmung des freigesetzten Wirkstoffanteils gering zu halten. Als Freisetzungsmedium wurde 0,1 N Salzsäure verwendet. Die quantitative Bestimmung der Wirkstofffreisetzung erfolgte photometrisch. Die photometrische Bestimmung der Wirkstofffreisetzung erfolgte im Absorptionsmaximum von Tramadol-Hydrochlorid, das durch die Aufnahme eines UV-Spektrums in 0,1 N Salzsäure ermittelt wurde. Das UV-Spektrum von Tramadol-Hydrochlorid ist in Abbildung 4.2-74 dargestellt.

## Experimenteller Teil

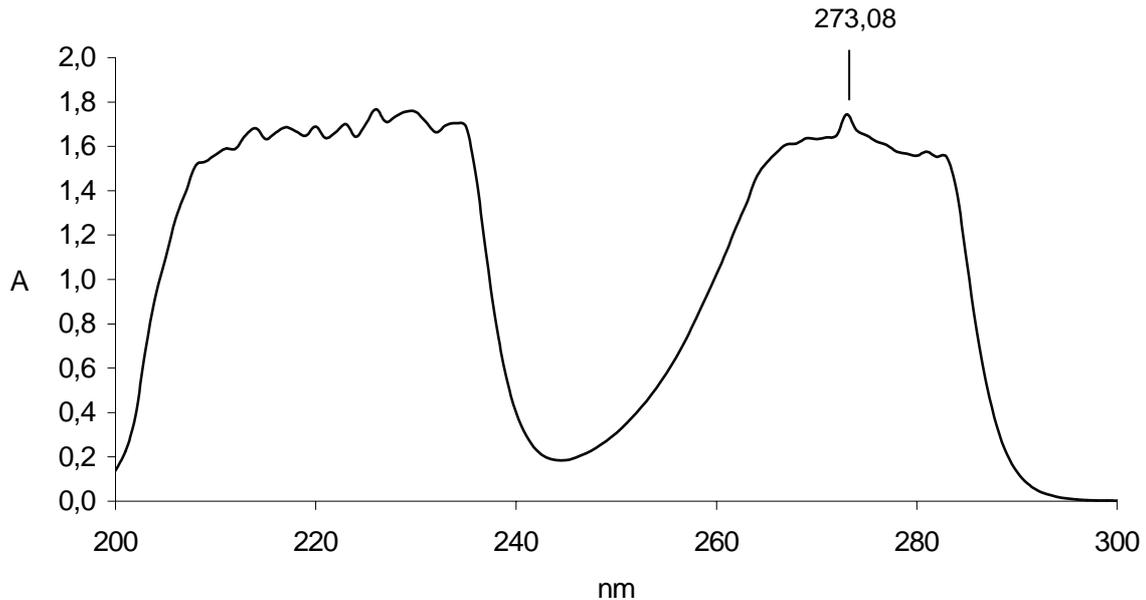


Abb. 4.2-74: UV-Spektrum von Tramadol-Hydrochlorid in 0,1 N HCl

Das UV-Spektrum ergibt für Tramadol-Hydrochlorid in 0,1 N HCl ein Absorptionsmaximum bei 273 nm, so dass alle nachfolgenden photometrischen Bestimmungen bei dieser Wellenlänge durchgeführt wurden.

Zur quantitativen Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmenge wurde zunächst eine Kalibrierung durchgeführt, bei der die Absorption von 12 bekannten Tramadolkonzentrationen gemessen wurde. Das Ergebnis der Kalibrierung ist in Abbildung 4.2-75 dargestellt.

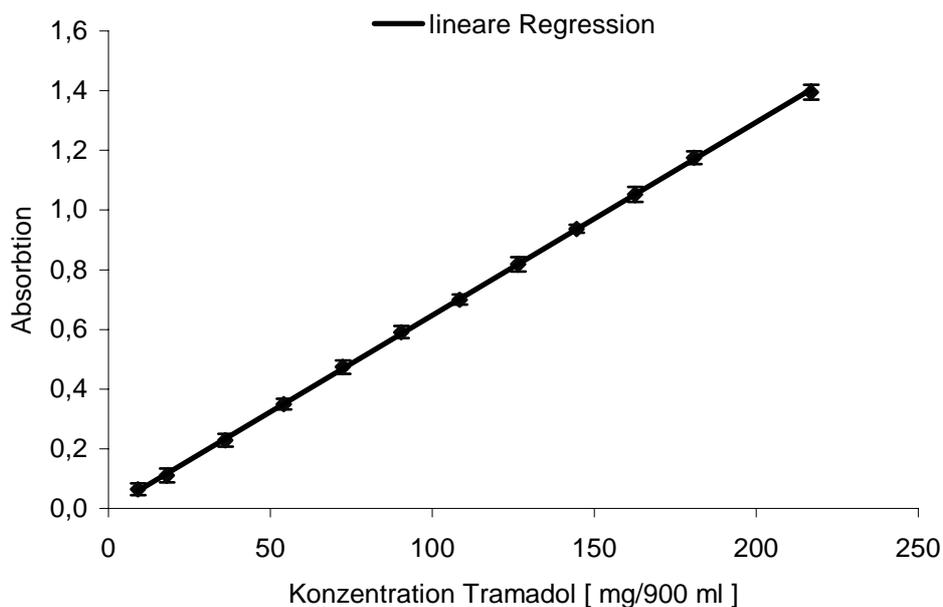


Abb. 4.2-75: Kalibriergerade für die Bestimmung des freigesetzten Tramadol-Hydrochlorid-Anteils über die Absorption; Geradengleichung  $y = 0,0065x$ , Korrelationskoeffizient  $r^2 = 0,9999$

Die Kalibrierung ergibt eine Ursprungsgerade der Gleichung  $y = 0,0065x$  mit hohem Korrelationskoeffizienten. Anhand dieser Kalibrierung wurde nachfolgend die aus den Tabletten freigesetzte Wirkstoffmenge bestimmt.

Die Freisetzungprofile sind im Anhang in Abbildung 4.2-76 dargestellt. Die Freisetzungskurven zeigen alle einen sigmoiden Verlauf. Der sigmoide Verlauf der Kurven beruht auf Quellung und Erosion der Tabletten während des Freisetzungsvorgangs. Durch den Quellvorgang werden Kapillaren in der Tablette verschlossen, so dass das Eindringen von Wasser in die Tablette und damit die Wirkstofffreisetzung zunächst langsam stattfindet. Mit steigender Tablettenerosion kommt es zur Oberflächenvergrößerung, wodurch die Freisetzungsgeschwindigkeit zunimmt.

Zur Auswertung der Profile wurden verschiedene Parametrisierungen verwendet. Als empirischer Parameter wurde der  $t_{80\%}$ -Wert ermittelt, also die Zeit, nach der 80 % des Wirkstoffs freigesetzt wurden. Der  $t_{80\%}$ -Wert wurde verwendet, da er ein häufiges Akzeptanzkriterium des USP ist. Er wurde auf das Mittel der letzten 5 Messwerte bezogen und durch Interpolation aus den Freisetzungskurven bestimmt. Der Fehler ist in diesem Fall durch die Interpolation sehr klein, da durch die kontinuierliche Messung pro Kurve weit über 100 Messwerte zur Verfügung standen. Als weitere Methode zur Charakterisierung der Freisetzungprofile wurde die mittlere Freisetzungszeit, meist als MDT (mean dissolution time) bezeichnet, bestimmt. Die MDT beinhaltet das arithmetische Mittel der Verweildauer aller Arzneistoffmoleküle in der Darreichungsform. Die mittlere Freisetzungszeit wird häufig in der Pharmakokinetik verwendet, da sie neben der modellunabhängigen Beschreibung der Freisetzung die Korrelation mit in-vivo-Daten erlaubt (Voegelé, D. et al., 1988). Die MDT wurde nach der Formel von Podczek, F. (1992) berechnet:

$$\text{MDT} = \frac{ABC}{a_{\max}} \quad (\text{Gleichung 34})$$

ABC = Fläche zwischen den Kurven („area between curves“); Fläche zwischen der kumulativen Freisetzungskurve und ihrer Asymptoten bei maximal freigesetzter Wirkstoffmenge

$a_{\max}$  = maximal freigesetzte Wirkstoffmenge

Als maximal freigesetzte Wirkstoffmenge wurde das Mittel der letzten 5 Messwerte verwendet. Die Fläche zwischen den Kurven wurde durch Integration unter Anwendung der Trapezregel mit Hilfe des Programms Origin<sup>®</sup> 7G berechnet. Dazu wurden die vollständigen Freisetzungskurven über einen Zeitraum von 450 Sekunden ausgewertet. Bei der Berechnung mittels Trapezen muss zwar ein Fehler einkalkuliert werden, der aber aufgrund der hohen Anzahl der Messwerte sehr klein ist.

Die aus den Freisetzungskurven berechneten  $t_{80}$  %-Werte und mittleren Freisetzungzeiten (MDT) sind in Abbildung 4.2-77 dargestellt. Die Messdaten befinden sich im Anhang in Tabelle 4.2-30.

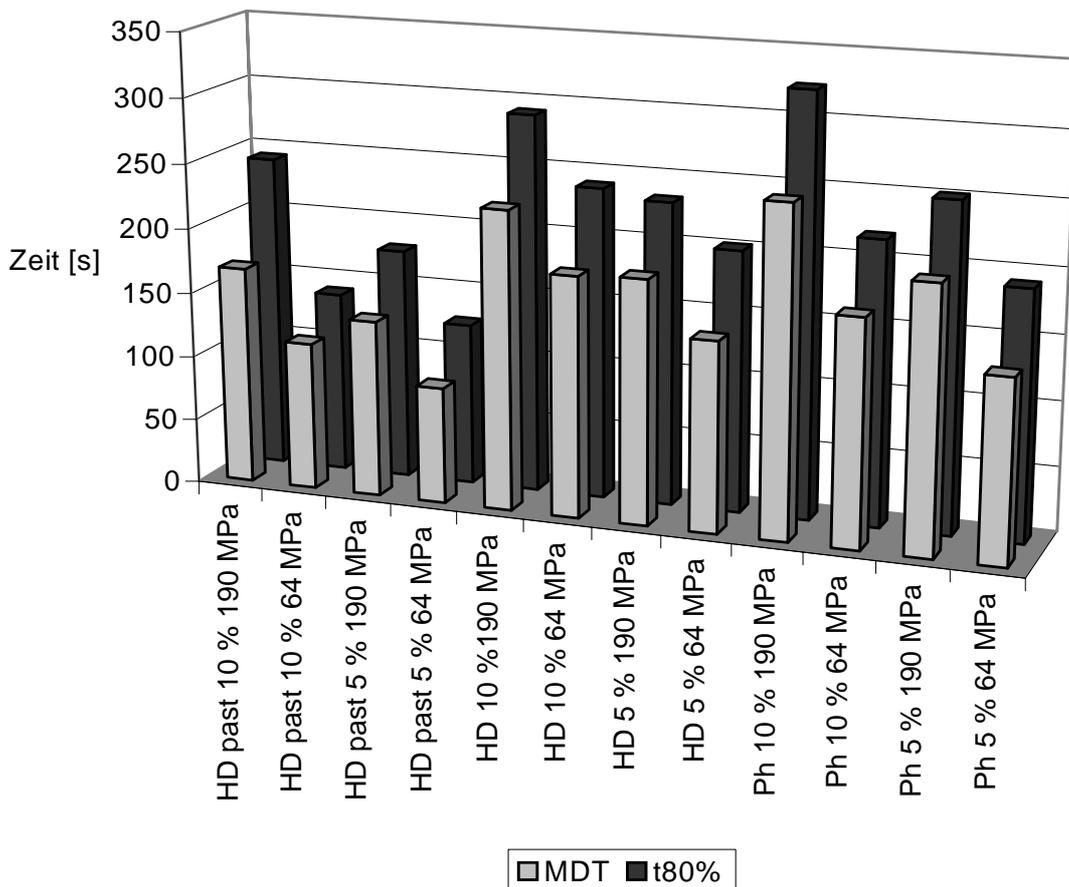


Abb. 4.2-77: Vergleich der  $t_{80}$  %-Werte und der MDT der Tablettenchargen; HD past: Tramadol-Hydrochlorid wurde in der wässrigen äußeren Phase der Stärkesuspension vor der Hochdruckbehandlung gelöst, HD: physikalische Mischung von Tramadol-Hydrochlorid und gefriergetrockneter HD-Maisstärke; Ph: physikalische Mischung von Tramadol-Hydrochlorid und Pharmgel DC 93000; die Prozentzahlen geben den Anteil an Tramadol-Hydrochlorid in der Tablette an; anschließend sind die Pressdrücke beim Tablettieren aufgeführt

Die  $t_{80\%}$ -Werte liegen bei allen Chargen unterhalb von 15 Minuten, so dass aus allen Tabletten gemäß der FIP-Guideline für Freisetzungstests von festen oralen Arzneiformen (Möller, H. und Siewert, M., 1995) eine sehr schnelle Freisetzung stattfindet.

Es zeigt sich, dass die MDT-Werte kleiner als die  $t_{80\%}$ -Werte sind. Die chargenabhängigen Änderungen der  $t_{80\%}$ -Werte und mittleren Freisetzungzeiten erfolgt dabei in gleicher Weise. Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, werden sie in Abbildung 4.2-78 paarweise einander gegenübergestellt.

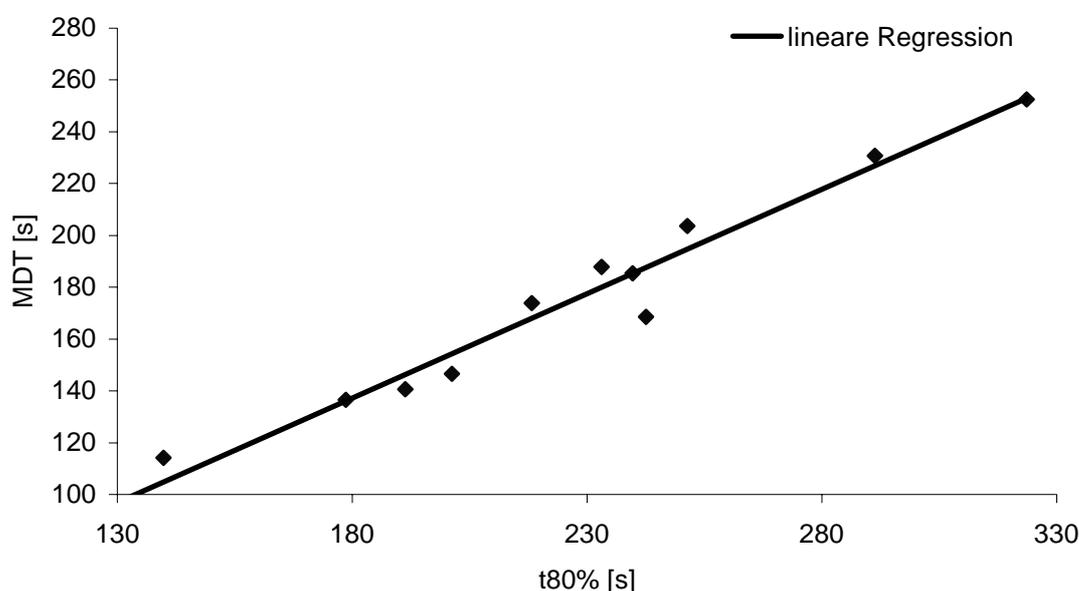


Abb. 4.2-78: Auftragung der mittleren Freisetzungzeiten (MDT) gegen die  $t_{80\%}$ -Werte

Der Vergleich der mittleren Freisetzungzeiten mit den  $t_{80\%}$ -Werten ergibt einen linearen Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9694. Dies bedeutet, dass beide Parameter geeignet sind, die Freisetzungsverläufe für die Chargen zu beschreiben.

Die mittleren Freisetzungzeiten der einzelnen Chargen sind in Abbildung 4.2-79 dargestellt.

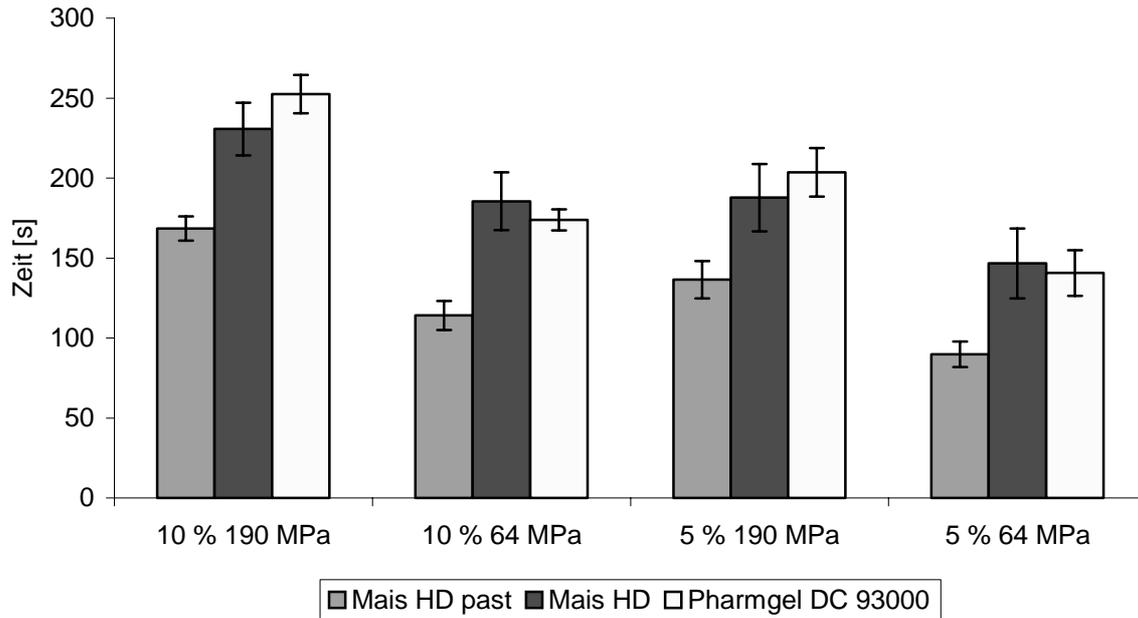


Abb. 4.2-79: Vergleich der mittleren Freisetzungzeiten (MDT) der Chargen; Mais HD past: Tramadol-Hydrochlorid wurde in der wässrigen äußeren Phase der Stärkesuspension vor der Hochdruckbehandlung gelöst, Mais HD: physikalische Mischung von Tramadol-Hydrochlorid und gefriergetrockneter HD-Maisstärke; Pharmgel DC 93000: physikalische Mischung von Tramadol-Hydrochlorid und Pharmgel DC 93000; die Prozentzahlen geben den Anteil an Tramadol-Hydrochlorid in der Tablette an; anschließend sind die Pressdrücke beim Tablettieren aufgeführt

Der Vergleich der MDT-Werte zeigt, dass zwischen den physikalischen Mischungen von Tramadol-Hydrochlorid in gefriergetrockneter HD-Maisstärke und Pharmgel DC 93000 kein signifikanter Unterschied besteht ( $\alpha > 5\%$ ) trotz des schnelleren Zerfalls der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke. Dies liegt vermutlich daran, dass die Wirkstoffpartikel von der gut quellbaren Amylose umflossen und in die Matrix aufgenommen werden, wodurch die raschere Zerfallszeit nivelliert wird. Dagegen weisen die Tabletten, bei denen Tramadol-Hydrochlorid vor der Hochdruckbehandlung in der wässrigen Stärkesuspension gelöst wurde, höchst signifikant niedrigere Freisetzungzeiten auf ( $\alpha < 0,1\%$ ). Durch das Auflösen von Tramadol in der Stärkesuspension konnten die Freisetzungzeiten um bis zu 50 % verkürzt werden. Denn bei den letztgenannten Tabletten liegt Tramadol-Hydrochlorid molekulardispers vor und kann somit die bei Wasserkontakt entstehende Quellschicht schnell überwinden und rasch in die wässrige Phase übergehen, während der Wirkstoff bei physikalischer Mischung zunächst noch aufgelöst werden muss. Somit bietet sich mit dem Lösen des Wirkstoffs in der Stärkesuspension vor

Hochdruckbehandlung eine einfache aber wirkungsvolle Methode an, die Freisetzungzeit zu verkürzen.

Ferner zeigt sich, dass mit zunehmender Wirkstoffmenge bei allen Chargen die Freisetzungzeit zunimmt. Außerdem fällt auf, dass kleinere Pressdrücke aufgrund der dadurch erzielten höheren Porosität der Tabletten bei allen Chargen zu einer schnelleren Freisetzung führen. Dabei wirkt sich bei den Tabletten, bei denen Tramadol-Hydrochlorid vor der Hochdruckbehandlung in der wässrigen Stärkesuspension gelöst wurde, eine Änderung des Pressdrucks deutlicher auf die Freisetzungzeit aus als bei den Tabletten mit physikalischer Wirkstoffmischung, da bei den physikalischen Mischungen die Unterschiede durch den Vorgang der Wirkstoffauflösung teilweise nivelliert werden.

### **4.2.3.5.1 Zusammenfassung**

In diesem Versuch wurden die Auswirkungen zweier Methoden der Wirkstoffearbeitung in Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke auf das Freisetzungsverhalten in 0,1 N Salzsäure verglichen. Zum einen wurde der gut wasserlösliche Modellarzneistoff Tramadol-Hydrochlorid auf herkömmlicher Weise der HD-Maisstärke physikalisch zugemischt. Zum anderen wurde Tramadol-Hydrochlorid in der wässrigen Stärkesuspension gelöst, die dann hochdruckbehandelt und gefriergetrocknet wurde. Als weiterer Vergleich wurden wirkstoffhaltige Tabletten aus Pharmgel DC 93000 untersucht, denen Tramadol-Hydrochlorid physikalisch zugemischt wurde. Diese Chargen wurden bei zwei verschiedenen Pressdrücken (64 und 190 MPa) tablettiert. Außerdem wurden mit 5 und 10 % zwei verschiedene Tramadol-Hydrochlorid-Anteile verwendet.

Die Untersuchungen ergaben für alle Chargen ein sehr schnelles Freisetzungsverhalten. Die Freisetzungparameter für die beiden physikalischen Mischungen unterscheiden sich nicht signifikant, obwohl für gefriergetrocknete HD-Maisstärke kürzere Zerfallszeiten gemessen wurden, was vermutlich daran liegt, dass die Wirkstoffpartikel von der gut quellbaren Amylose umflossen und in die Matrix aufgenommen werden, wodurch die raschere Zerfallszeit nivelliert wird. Dagegen wird durch das Lösen des Wirkstoffs in der Stärkesuspension vor der Hochdruckbehandlung die Freisetzungzeit um bis zu 50 % herabgesetzt. Dies lässt sich damit erklären, dass im letztgenannten Fall der Wirkstoff bereits

molekulardispers vorliegt und somit die bei Wasserkontakt entstehende Quellschicht schneller passieren kann.

Bei allen Chargen ergeben die Tabletten mit einem geringeren Wirkstoffanteil eine schnellere Freisetzung. Außerdem nimmt mit steigendem Pressdruck aufgrund der abnehmenden Porosität die Freisetzungszeit zu.

### **4.2.3.6 Gesamtbewertung der Pulver- und Tablettiereigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke**

Die Eigenschaften der gefriergetrockneten HD-Maisstärke sind mit denen der gefriergetrockneten HD-Weizenstärke vergleichbar. Durch Hochdruckbehandlung und Gefriertrocknung wird die Morphologie der Stärkekörner nicht verändert. Die Stärkekörner sind in eine Amylosematrix eingebettet, aus der sie sich bei Redispergieren in Wasser wieder auseinzeln. Ebenso wird die Kettenlänge der Amylose nicht durch den Trocknungsprozess beeinflusst. Aufgrund der höheren Druckbeständigkeit der Maisstärke gegenüber Weizenstärke ist der Verkleisterungsgrad der gefriergetrockneten HD-Maisstärke etwas geringer.

Das durch Sprühkochung hergestellte Pharmgel DC 93000 weist die für sprühgetrocknete Stärkeprodukte typische irreversible Deformation der Kornstruktur auf, die mit einer Verkürzung der Amyloseketten einhergeht. Allerdings sind diese Veränderungen der Stärkekörner nicht so deutlich ausgeprägt wie bei der sprühgetrockneten HD-Weizenstärke, was vermutlich auf den geringeren Verkleisterungsgrad zurückzuführen ist. Im Gegensatz zur gefriergetrockneten HD-Maisstärke sind die Stärkekörner nicht in ein hochporöses Netzwerk eingebunden, sondern liegen in vergleichsweise dichten Agglomeraten vor. Durch das Vorliegen der Stärkekörner in Form von dicht gepackten Agglomeraten besitzt Pharmgel DC 93000 gute Verdichtungs- und Fließeigenschaften. Die Verdichtungs- und Fließeigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind dagegen schlecht, da es durch die hohe Porosität zu Verhakungen der Partikel untereinander kommt. Aufgrund der schlechten Fließeigenschaften eignet sich gefriergetrocknete HD-Maisstärke nicht zur Direkttablettierung.

Ansonsten sind die Pulvereigenschaften der beiden vorverkleisterten Stärken vergleichbar: Sie sind hygroskopischer und besser wasserlöslich als native Maisstärke, wobei gefriergetrocknete HD-Maisstärke im Vergleich zu

Pharmgel DC 93000 aufgrund des höheren Verkleisterungsgrades etwas hygroskopischer und besser wasserlöslich ist. Außerdem lässt sich bei Kontakt mit Methanol eine Spreitung beobachten.

Bezüglich des Tablettierverhaltens sind die vorverkleisterten Stärken der nativen Maisstärke überlegen. Der Vergleich des Kompressionsverhaltens der vorverkleisterten Stärken untereinander zeigt, dass die gefriergetrocknete HD-Maisstärke gegenüber Pharmgel DC 93000 deutlich verbesserte Eigenschaften besitzt. Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke haben Festigkeiten, die zwei- bis sechsmal höher liegen als die von Pharmgel DC. Trotz der hohen Festigkeit zerfallen die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke deutlich schneller als die aus Pharmgel DC 93000. Allerdings lassen sich bezüglich der Wirkstofffreisetzung aus den Tabletten keine signifikanten Unterschiede zwischen gefriergetrockneter HD-Maisstärke und Pharmgel DC 93000 feststellen, wenn die Mischungen auf physikalischen Wege hergestellt wurden, was vermutlich daran liegt, dass die Wirkstoffpartikel von der gut quellbaren Amylose umflossen und in die Matrix aufgenommen werden, wodurch die raschere Zerfallszeit nivelliert wird. Bei der Herstellung von HD-Stärke kann die Freisetzungzeit aber um fast 50 % verkürzt werden, indem der Wirkstoff bereits vor der Hochdruckbehandlung in der Stärkesuspension gelöst wird und nachfolgend Hochdruckbehandlung und Gefriertrocknung durchgeführt werden.

Die Schmiermittelempfindlichkeit von gefriergetrockneter HD-Maisstärke ist geringer als die von Pharmgel DC 93000. Während bei Pharmgel DC 93000 schon geringe Schmiermittelzusätze durch Filmbildung die Tablettenfestigkeit stark herabsetzen, können Schmiermittelpartikel bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke bis zu einem bestimmten Ausmaß während des Tablettiervorgangs von der Amylose umflossen und in die Matrix eingeschlossen werden, wodurch die Tablettenfestigkeit v.a. bei höheren Pressdrücken deutlich weniger beeinflusst wird. Selbst bei 1 % Schmiermittelzusatz zu gefriergetrockneter HD-Maisstärke werden festere Tabletten erhalten als bei Pharmgel DC ohne Schmiermittelzusatz.

Die Zerfallszeiten nehmen bei beiden vorverkleisterten Stärken durch Schmiermittelzusatz ab, wobei die Abnahme bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke erst bei höheren Schmiermittelkonzentrationen (ab 0,5 %) und in einem geringeren

Ausmaß stattfindet. Ein Schmiermittelzusatz zwischen 0,5 und 1 % wirkt sich im Gegensatz zu Pharmgel DC 93000 sogar eher positiv auf die Tabletteneigenschaften von gefriergetrockneter HD-Stärke aus: Bei immer noch hoher Tablettenfestigkeit lassen sich die Zerfallszeiten sogar noch weiter absenken.

Somit besitzt gefriergetrocknete HD-Maisstärke v.a. für ein Stärkeprodukt überragende Tablettiereigenschaften und stellt im Vergleich zu dem bisherigen marktbeherrschenden Produkt Pharmgel DC 93000 eine deutliche Verbesserung dar. Man erhält Tablettenfestigkeiten nahe denen von mikrokristalliner Cellulose bei gleichzeitig sehr schnellen Zerfalls- und Freisetzungzeiten. Außerdem ist die Schmiermittelempfindlichkeit sehr gering. Ein Schmiermittelzusatz wirkt sich sogar vergleichsweise günstig aus, da bei immer noch sehr hohen Tablettenfestigkeiten die Zerfallszeiten verkürzt werden. Aufgrund der schlechten Schüttguteigenschaften eignet sich gefriergetrocknete HD-Maisstärke aber nicht zur Direkttablettierung. Daher sollte gefriergetrocknete HD-Maisstärke als Trockenbindemittel verwendet werden, v.a. bei Problemrezepturen, bei denen die gewünschte Tablettenfestigkeit nicht erreicht wird, bzw. dann, wenn die Rezeptur den Einsatz höherer Magnesiumstearatanteile fordert.

#### **4.2.4 Diskussion**

Am Beispiel der HD-Stärken zeigt sich, welche gravierenden Auswirkungen das Trocknungsverfahren auf Eigenschaften und Qualität des Trocknungsproduktes hat. Obwohl die drei ausgewählten Trocknungsverfahren Vakuumtrocknung, Sprühtrocknung und Gefriertrocknung als produktschonend gelten, ergeben sie deutlich unterschiedliche Trocknungsprodukte. Nach Vakuumtrocknung erhält man ein Produkt, bei der die granuläre Struktur der HD-Stärkepasten vollständig zerstört wurde und das mit hitzeverkleisterter Stärke vergleichbar ist. Bei der Sprühtrocknung bleibt die granuläre Stärkestruktur erhalten, jedoch kommt es zur Deformation der Stärkekörner. Nur durch die Gefriertrocknung bleibt die granuläre Stärkestruktur unverändert.

Diese Unterschiede beruhen zum einen auf der zum Trocknen des Gutes benötigten Zeit. Bei der Vakuumtrocknung erfolgt die Desorption des Wassers so langsam, dass eine Umkristallisation von A- nach B-Stärke, also eine Retrogradation, stattfinden

kann, wodurch die granuläre Struktur der Stärkekörner zerstört wird. Bei der Sprüh- und Gefriertrocknung bleibt diese Retrogradation dagegen weitgehend aus. Denn bei der Sprühtrocknung wird durch die Zerstäubung der Stärkesuspension eine sehr große Oberfläche erzielt, wodurch die Trocknung so schnell abläuft, dass keine Retrogradation stattfinden kann. Bei der Gefriertrocknung wird eine Retrogradation durch das Einfrieren der Probe unter die eutektische Temperatur vor dem eigentlichen Trocknungsschritt verhindert, so dass Wasser und HD-Stärke in der eutektischen Mischung nebeneinander vorliegen, aus der Wasser während des Trocknungsvorgangs absublimiert.

Als weiterer wichtiger Parameter, der die Produktqualität beeinflusst, ist die Trocknungstemperatur zu nennen. Obwohl die HD-Stärke bei der Sprühtrocknung nur für wenige Sekunden vergleichsweise hohen Temperaturen bis 100 °C ausgesetzt war, führen diese zur irreversiblen Schädigung der Kornstruktur.

Der entscheidende Grund für die guten Tablettiereigenschaften der gefriergetrockneten HD-Stärken ist neben dem schonenden Trocknungsverfahren die Tatsache, dass durch den Einfrierschritt bei der Gefriertrocknung der Zustand in der Stärkepaste fixiert wird. Dadurch wird nach Absublimieren des Wassers ein hochporöses Netzwerk erhalten, bei dem die noch elastischen Stärkekörner in eine Matrix aus Amylose eingebettet sind, so wie es auch in der Paste der Fall war. Die Amylosematrix zeigt beim Tablettieren ein plastisches Fließen und fixiert die Stärkekörner in ihrem deformierten Zustand. Dieses Wechselspiel zwischen plastischen und elastischen Eigenschaften ist der Grund für die überragenden Tablettiereigenschaften von gefriergetrockneter HD-Stärke. Daher sind auch die Versuche fehlgeschlagen, ein vergleichbares Produkt durch die kostengünstigere Sprühtrocknung zu gewinnen. Zum einen hatten die Stärkekörner durch die Deformation einen Großteil ihres elastischen Verhaltens verloren, zum anderen waren sie nicht in eine Amylosematrix eingebettet.

Der Vergleich der Pulver- und Tablettiereigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke mit der derzeit marktbeherrschenden vorverkleisterten Stärke Pharmgel DC 93000 zeigt eine deutliche Überlegenheit der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke. Die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind um ein Vielfaches härter und zerfallen dennoch schneller. Außerdem zeigen sie eine geringere Schmiermittelempfindlichkeit. Allerdings sind die Fließigenschaften schlecht, so dass gefriergetrocknete HD-Maisstärke nicht zur

Direktablettierung geeignet ist. Ferner sind die Kosten für die Herstellung von gefriergetrockneter HD-Stärke hoch. Neben den Kosten für die Gefriertrocknung sind die für den Prozess der Hochdruckbehandlung und nachfolgenden Zerkleinerung und Klassierung zu berücksichtigen.

Aufgrund der Pulver- und Tablettiereigenschaften empfiehlt sich der Einsatz von gefriergetrockneter HD-Maisstärke als Trockenbindemittel v.a. zur Stabilisierung von Problemrezepturen, bei denen die gewünschte Tablettenfestigkeit nicht erreicht wird, bzw. wenn die Rezeptur den Einsatz höherer Magnesiumstearatanteile fordert.

## **5 Zusammenfassung und Ausblick**

In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen der Feuchtesorption und –desorption auf die Eigenschaften pharmazeutischer Hilfsstoffe untersucht. Im ersten Teil der Arbeit wurden die Einflüsse der Feuchtesorption während der Lagerung kristalliner Lactose erforscht. Der zweite Teil befasst sich mit dem Einfluss des Trocknungsverfahrens auf die Produktqualität, was an Stärkepasten untersucht wurde, die durch Hochdruckverkleisterung gewonnen wurden.

### **Auswirkungen der Feuchtesorption auf die Eigenschaften von kristalliner Lactose**

Die Auswirkungen der Feuchtesorption wurden an handelsüblichem kristallinen  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und an wasserfreier Lactose mit hohem  $\beta$ -Anteil untersucht. Als  $\alpha$ -Lactosemonohydrat wurden das grobkörnigere Granulac 70 und das feinkörnige Granulac 200 verwendet, die Untersuchungen zu wasserfreier Lactose mit hohem  $\beta$ -Lactoseanteil fanden an Pharmatose DCL 21 statt. Röntgendiffraktometrische und thermoanalytische Untersuchungsverfahren zeigten, dass in den  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Qualitäten bis zu 12 %  $\beta$ -Lactose enthalten sind. Zur Untersuchung der Auswirkungen der Feuchtesorption wurden die Lactosequalitäten bei relativen Luftfeuchten zwischen 16 und 100 % gelagert. Es ließ sich eine Feuchte induzierte Umkristallisation der  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat beobachten, wobei Ausmaß und Geschwindigkeit der Umwandlung mit steigender relativer Luftfeuchte zunehmen.

Bei den  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Chargen findet die Umwandlung ab einer relativen Feuchte von 54 % statt. Zwischen dem Ausmaß der Umkristallisation und der relativen Luftfeuchte lässt sich ein zweistufiger Zusammenhang beobachten: Zwischen 54 und 71 % wird ein Großteil der  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelt, bei relativen Feuchten zwischen 71 und 91 % bleibt der  $\alpha$ -Lactosemonohydrat-Anteil auf dem Niveau von 71 % r.F. nahezu konstant und nimmt erst ab 91 % r.F. wieder zu, bis dass bei 100 % r.F. die gesamte  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt worden ist. Die für die Umkristallisation benötigte Zeit beträgt eine Woche. Bei dem feinkörnigeren Granulac 200 ist das Ausmaß der Umkristallisation bei den jeweiligen relativen Feuchten höher, da aufgrund der

größeren Oberfläche mehr Wasser sorbiert wird. Die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat kann durch Absenken der Luftfeuchte nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, da  $\alpha$ -Lactosemonohydrat die thermodynamisch stabile Modifikation darstellt und somit energetisch begünstigt ist.

Morphologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Umkristallisation durch Anlösungsprozesse erfolgt, wobei die auf der Oberfläche der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle befindlichen Kristalle erst ab einer relativen Feuchte von 54 % angelöst werden, so dass bei niedrigeren Feuchten keine Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat stattfinden kann. Mit steigender Luftfeuchte werden die Oberflächen bis 91 % r.F. durch die Anlösungsprozesse immer glatter, wobei die Kristalle auf der Oberfläche immer mehr mit dem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristall verschmelzen. Dabei wird die gut wasserlösliche  $\beta$ -Lactose angelöst und in das schlechter wasserlösliche, thermodynamisch stabilere  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt. Die Anlösungsprozesse sind bis 91 % r.F. nur auf äußere Schichten beschränkt, so dass die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nicht vollständig abläuft. Da die Oberflächen bereits bei 71 % r.F. durch Anlösungsvorgänge weitgehend geglättet sind, ändert sich das Anomerverhältnis zwischen 71 % r.F. und 91 % r.F. kaum.

Erst die bei relativen Feuchten nahe 100 % auftretende massive Porenbildung ermöglicht das Eindringen von Sorptionswasser in tiefere Schichten und somit die quantitative Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat. Mit Hilfe der dynamischen Wasserdampfsorption konnte gezeigt werden, dass die Bildung mikroskopisch sichtbarer Poren durch Anlösungsvorgänge in Sackporen erfolgt, wodurch deren Kapillarradius vergrößert wird. Die Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose nach  $\alpha$ -Lactosemonohydrat erfolgt somit von außen nach innen, wobei die Eindringtiefe von der sorbierten Wassermenge und den dadurch verursachten morphologischen Veränderungen abhängt.

Bei der wasserfreien,  $\beta$ -Lactose reichen Pharmatose DCL 21 findet die Feuchte induzierte Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat erst bei höheren Luftfeuchten ab 64 % r.F. statt. Außerdem unterscheiden sich Ausmaß und Geschwindigkeit der Umkristallisation deutlich von dem der Granulac-Qualitäten. So beträgt die für die Umkristallisation benötigte Zeit nicht mehr eine Woche sondern mehrere Wochen, bei geringeren Luftfeuchten sogar mehrere Monate. Ferner erhält

man für das Ausmaß der Umwandlung in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte keinen zweistufigen sondern einen sigmoiden Zusammenhang. Diese Unterschiede beruhen auf dem durch die Abwesenheit von Kristallisationskeimen veränderten Kristallisationsmechanismus.

Morphologische Untersuchungen haben ergeben, dass im Gegensatz zu Granulac mit steigender Luftfeuchte kein Glätten der Oberfläche stattfindet, sondern die Umkristallisation aufgrund heterogener Keimbildung und epitaktischem Wachstum der  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle stattfindet. Die Keimbildung ist somit an topographische Gegebenheiten gebunden und findet bevorzugt auf Arealen erhöhter Oberflächenenergie statt, so dass bei 71 % r.F.  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle nur auf der Substratoberfläche an Ecken und Kanten des Kristalls gebildet wurden. Bei höheren Luftfeuchten findet auch an energieärmeren Bereichen die Umkristallisation statt und bleibt nicht auf die Oberfläche beschränkt, so dass bei 91 % r.F. der gesamte DCL 21-Kristall nahezu nur noch aus Kristallaggregaten aus  $\alpha$ -Lactosemonohydrat besteht. Bei 100 % r.F. kommt es zur Koaleszenz aller sich auf dem Substrat befindlichen  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Kristalle, so dass DCL 21 vollständig in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat überführt wird. Wie zuvor bei Granulac beobachtet, kommt es bei relativen Feuchten ab 91 % r.F. zu einer beginnenden Porenbildung, die bei 100 % r.F. ihren Höhepunkt findet, so dass auf der gesamten Kristalloberfläche Poren mikroskopisch erkennbar sind.

Analog zu Granulac konnten während der Umkristallisation keine mischkristallinen oder amorphen Zwischenstufen nachgewiesen werden.

Neben der Umkristallisation von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat kommt es bei DCL 21 mit steigender relativer Feuchte zur Hydratisierung der enthaltenen stabilen wasserfreien  $\alpha$ -Lactose. Diese Hydratisierung findet im Vergleich zur Phasenumwandlung  $\beta$ -Lactose  $\rightarrow$   $\alpha$ -Lactosemonohydrat schon bei geringeren Luftfeuchten statt und läuft schneller und vollständiger ab. Dies liegt daran, dass die Kristallstruktur von stabiler wasserfreier  $\alpha$ -Lactose der von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ähnlicher ist als es bei  $\beta$ -Lactose der Fall ist. Denn bei der Hydratisierung der wasserfreien  $\alpha$ -Lactose wird „nur“ Kristallwasser in das Kristallgitter eingebaut, während es bei der Phasenumwandlung der  $\beta$ -Lactose zusätzlich zu einer Veränderung am anomeren Zentrum kommt.

Tabletten, die aus den gelagerten Lactosen hergestellt wurden, zeigten sowohl bei Granulac als auch bei DCL 21 bei einem Pressdruck von 250 MPa eine signifikante Abnahme der Tablettenfestigkeit mit steigendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil. Eine nachträgliche Änderung des Anomerverhältnisses von Lactose in den Tabletten hatte dagegen keine Auswirkungen auf die Tensile Strength. Diese Tabletten zeigten lediglich den typischen Zusammenhang zwischen sorbierter Feuchte und Tablettenfestigkeit, wobei mit steigender relativer Feuchte die Tensile Strength durch die Ausbildung von Sorptionsschichten bzw. Flüssigkeitsbrücken zunächst zunimmt, bei hohen Feuchten ab 91 % allerdings abnimmt, da es zum Erweichen der Tabletten kommt. Die Abnahme der Tensile Strength mit steigendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil des Pulvers beruht auf dem unterschiedlichen Verformungsverhalten von  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und  $\beta$ -Lactose. Bei niedrigen Pressdrücken zeigt  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ein sprödebrüchiges Verhalten. Mit steigendem Pressdruck wird das Verformungsverhalten zunehmend plastisch.  $\beta$ -Lactose zeigt ein genau entgegengesetztes Verformungsverhalten, so dass bei niedrigen Pressdrücken ein plastisches und bei höheren Pressdrücken ein sprödebrüchiges Verhalten beobachtet wird. Da  $\beta$ -Lactose bei einem Pressdruck von 250 MPa im Gegensatz zum  $\alpha$ -Lactosemonohydrat ein sprödebrüchiges Verformungsverhalten zeigt, entstehen beim Tablettieren von  $\beta$ -Lactose mehr neue Oberflächen, über die die Tabletten mittels Van-der-Waals-Kräfte zusammengehalten werden, so dass die Tablettenfestigkeit zunimmt.

Die Untersuchung der Benetzbarkeit ergab sowohl für die gelagerten Pulver als auch für die daraus hergestellten Tabletten eine Abnahme der Benetzbarkeit mit steigendem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil. Da bei Granulac 70 der  $\beta$ -Lactoseanteil relativ gering ist, wurde die Benetzbarkeit auch von Oberflächenphänomenen beeinflusst, wobei die Benetzbarkeit bei vergleichbarem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil mit zunehmender Glättung der Oberfläche abnimmt. Dies lässt sich anhand des sogenannten Lotuseffektes erklären, wonach die Benetzbarkeit schlecht benetzbarer Oberflächen mit abnehmender Rauigkeit verbessert wird.

### **Einfluss des Trocknungsverfahrens auf die Produktqualität**

Der Einfluss des Trocknungsverfahrens auf die Pulver- und Tablettiereigenschaften wurde an Stärkepasten untersucht, die durch Hochdruckbehandlung bei 600 MPa über einen Zeitraum von 10 Minuten vorverkleistert wurden. Nach Hochdruckverkleisterung bleibt im Gegensatz zur thermischen Verkleisterung die granuläre Stärkestruktur erhalten. Im Gegensatz zur nativen Stärke lässt sich lediglich eine geringfügige Quellung beobachten.

Als Trocknungsverfahren wurden Vakuumtrocknung, Sprühtrocknung und Gefriertrocknung miteinander verglichen. Die Einflüsse des Trocknungsverfahrens wurden zunächst an HD-Weizenstärke untersucht, da sich Weizenstärke bei einem Druck von 600 MPa schon weitgehend verkleistern lässt. Als Vergleichssubstanzen wurden native Weizenstärke und durch Hitzebehandlung vollständig verkleisterte Weizenstärke (Pregeflo WM) verwendet.

Nach Sprühtrocknung erhält man ein pulvriges Trocknungsprodukt. Vakuum- und Gefriertrocknung liefern ein glasartiges Produkt bzw. einen hochporösen Kuchen, so dass eine Weiterverarbeitung in Form von Zerkleinerung und Klassierung erforderlich war.

Die Untersuchung der Morphologie hat ergeben, dass die Struktur der HD-Stärke nur nach Gefriertrocknung unverändert bleibt. Als Besonderheit der Gefriertrocknung sind die Stärkekörner in eine Amylosematrix eingebettet. Nach Redispergieren in Wasser lässt sich ein Auseinander der Stärkekörner aus der Matrix beobachten. Nach Sprühtrocknung bleibt zwar die granuläre Struktur der Stärke erhalten, allerdings verursachen die vergleichsweise hohen Temperaturen eine irreversible Deformation der Stärkekörner und einen partiellen Amyloseabbau. Allerdings führt diese Schädigung der Stärkekörner nicht zu einer Veränderung des Verkleisterungsgrades. Das am wenigsten geeignete Verfahren stellt die Vakuumtrocknung dar. Denn während der Trocknung wird die Kornstruktur vollständig zerstört und die Amyloseketten stark verkürzt. Die Vakuumtrocknung führt zu einem mit der Hitzeverkleisterung vergleichbaren unerwünschten Trocknungsprodukt. Außerdem findet aufgrund der langsamen Trocknung eine Retrogradation von A- nach B-Stärke statt.

Die Untersuchung der Verdichtungs- und Fließeigenschaften zeigt für das sprühgetrocknete Produkt günstigere Eigenschaften als für die gefriergetrocknete HD-Stärke. Denn aufgrund der hohen Porosität der gefriergetrockneten HD-Stärke

kommt es zu Verhakungen und Verkantungen der Pulverpartikel, wodurch Verdichtungs- und Fließigenschaften negativ beeinflusst werden. Ansonsten unterscheiden sich die Pulvereigenschaften kaum und sind mit denen von Pregeflo WM vergleichbar. Untersuchungen der Sorptionseigenschaften haben gezeigt, dass mit zunehmender Zerstörung der granulären Struktur die zur monomolekularen Bedeckung erforderliche Wassermenge abnimmt.

Bezüglich der Tablettiereigenschaften ist die gefriergetrocknete HD-Weizenstärke der sprühgetrockneten HD-Stärke sowie den Vergleichssubstanzen deutlich überlegen. Man erhält beim Tablettieren von gefriergetrockneter HD-Stärke Tablettenfestigkeiten, die mit denen von mikrokristalliner Cellulose vergleichbar sind. Die Tabletten aus sprühgetrockneter HD-Stärke zeigen dagegen nur eine geringfügige Verbesserung der Tablettenfestigkeit gegenüber nativer Stärke und keine Verbesserung gegenüber hitzeverkleisterter Stärke. Der Grund für die unterschiedlichen Tablettenfestigkeiten liegt in dem Ausmaß der plastischen Verformung während des Tablettiervorgangs. Native Weizenstärke führt aufgrund des überwiegend elastischen Verformungsverhaltens zu Tabletten mit der geringsten Festigkeit. Bei sprühgetrockneter HD-Stärke und Pregeflo WM kommt es zwar zu einem plastischen Fließen allerdings ist es nur auf die Oberflächen, die Kontakt zu den Presswerkzeugen haben, begrenzt. Bei der gefriergetrockneten HD-Stärke ist das plastische Fließen nicht nur auf die Oberfläche begrenzt, sondern findet auch im Tabletteninneren statt. Der plastische Fluss geht dabei nicht von den Stärkekörnern sondern der Amylosematrix aus, die die Körner umgibt, so dass die Stärkekörner in ein festes Gerüst aus Amylose eingebettet werden.

Zerfallsuntersuchungen haben ergeben, dass die granuläre Stärkestruktur essentiell für die Sprengwirkung der Stärke ist. Wird diese granuläre Struktur zerstört, so kann sich kein Sprengdruck mehr aufbauen. Der Vergleich der Zerfallszeiten ergibt für die native Stärke die kürzesten Zeiten aufgrund der geringen Tablettenfestigkeit. Bei Pregeflo WM wird kein Zerfall der Tabletten beobachtet, da durch die vollständige Zerstörung der Kornstruktur kein Sprengdruck mehr aufgebaut werden kann, so dass es bei Wasserkontakt lediglich zu einem Quellen der äußeren Schicht kommt. Durch das Quellen werden Kapillaren verschlossen, so dass kein Wasser in das Tabletteninneren eindringen und die Tablette nicht zerfallen kann. Die Zerfallszeiten der getrockneten HD-Stärken sind höher als die von nativer Stärke, erfüllen aber mit

maximal 370 s für gefriergetrocknete HD-Stärke und 630 s für die sprühgetrocknete HD-Stärke selbst bei Pressdrücken von 400 MPa die Anforderungen des Arzneibuches. Die kürzeren Zerfallszeiten des gefriergetrockneten Produkts haben verschiedene Gründe: Zum einen kann Wasser schneller in die Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Weizenstärke eindringen, da die Tabletten eine höhere Porosität aufweisen und weniger quellen, so dass bei Wasserkontakt weniger Kapillaren verschlossen werden. Zum anderen haben die Stärkekörner, die während des Tablettiervorgangs durch das plastische Umfließen der Amylosematrix in ihrem deformierten Zustand fixiert werden, ihre elastischen Eigenschaften nicht verloren, so dass durch das Wechselspiel von plastischem und elastischem Verhalten ein sehr hoher Sprengdruck entsteht.

Aufgrund der guten Tablettiereigenschaften der gefriergetrockneten HD-Weizenstärke wurde untersucht, ob sich gefriergetrocknete HD-Stärken als Tablettierhilfsstoff eignen. Da Weizenstärke aufgrund der Glutenproblematik für orale Arzneiformen ungeeignet ist, wurden diese Untersuchungen an gefriergetrockneter HD-Maisstärke durchgeführt. Als Vergleichssubstanzen wurden die zur Zeit am häufigsten v.a. zur Direkttablettierung verwendete vorverkleisterte Maisstärke Pharmgel DC 93000, die durch Sprühkochung gewonnen wird, und native Maisstärke verwendet.

Es zeigte sich, dass die gefriergetrocknete HD-Maisstärke mit gefriergetrockneter HD-Weizenstärke vergleichbare Eigenschaften besitzen. Allerdings ist die mit gefriergetrockneter HD-Maisstärke erzielte Tablettenfestigkeit etwas geringer als bei gefriergetrockneter HD-Weizenstärke, da Maisstärke aufgrund der höheren Druckstabilität weniger verkleistert ist, so dass weniger Amylose aus den Stärkekörnern austritt, die für die Tablettenfestigkeit entscheidend ist.

Pharmgel DC 93000 besitzt aufgrund des Sprühkochungsprozesses mit sprühgetrockneter HD-Stärke vergleichbare morphologische Eigenschaften. Durch den geringeren Verkleisterungsgrad von Pharmgel DC 93000 sind Deformation und Amyloseabbau allerdings nicht so ausgeprägt. Durch den Sprühkochungsprozess liegen die vorverkleisterten Stärkekörner in Form dicht gepackter Agglomerate vor, die gute Fließigenschaften besitzen. Bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke sind dagegen die Verdichtungs- und Fließigenschaften schlecht, so dass sich gefriergetrocknete HD-Maisstärke nicht zur Direkttablettierung eignet.

Bezüglich Tablettenfestigkeit und Zerfall ist die gefriergetrocknete HD-Maisstärke Pharmgel DC 9300 aus den für gefriergetrocknete HD-Weizenstärke erläuterten Gründen deutlich überlegen. Allerdings führt Pharmgel DC 93000 zu höheren Tablettenfestigkeiten als die sprühgetrocknete HD-Weizenstärke, da in den Tabletten wenn auch kein plastisches Fließen aber wenigstens eine plastische Deformation stattfindet.

Trotz des schnelleren Zerfalls der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke lassen sich bezüglich der Wirkstofffreisetzung keine signifikanten Unterschiede zwischen HD-Maisstärke und Pharmgel DC 93000 beobachten, vermutlich weil der Wirkstoff beim Tablettieren von gefriergetrockneter HD-Maisstärke in die Amylosematrix aufgenommen wird, so dass die schnellere Zerfallszeit durch Quelleffekte nivelliert wird. Die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke kann aber um fast 50 % verkürzt werden, indem der Wirkstoff bereits vor der Hochdruckbehandlung in der Stärkesuspension gelöst wird, und nachfolgend Hochdruckbehandlung und Gefriertrocknung durchgeführt werden.

Durch das Wechselspiel von plastischem und elastischem Verhalten weist gefriergetrocknete HD-Maisstärke eine geringere Schmiermittelempfindlichkeit als Pharmgel DC 93000 auf. So nimmt die Tablettenfestigkeit erst bei höheren Schmiermittelanteilen und in einem geringeren Ausmaß ab, da das Schmiermittel bis zu einem gewissen Maße von der Amylose umflossen werden und in die Matrix aufgenommen werden kann. Ein Schmiermittelzusatz führt bei den vorverkleisterten Stärken zu einer Abnahme der Zerfallszeiten, da durch Hydrophobisierung der Pulverpartikel die Quellfähigkeit abnimmt, so dass Wasser rascher in die Tablette eindringen kann. Bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke zeigt sich die Fähigkeit der Amylosematrix, die Magnesiumstearatpartikel bis zu einem gewissen Maße plastisch umfließen zu können, darin, dass die Zerfallszeit erst bei höheren Schmiermittelanteilen abnimmt. Außerdem ist die Abnahme der Zerfallszeit geringer, da durch die elastische Rückdehnung der Stärkekörner stearatfreie Oberflächen geschaffen werden, die stärker quellen und somit Kapillaren verschließen können. Ferner führt ein Magnesiumstearatzusatz bei gefriergetrockneter HD-Maisstärke zu einer geringeren Abnahme der Quellbarkeit als bei Pharmgel DC 93000 aufgrund der durch die hochporöse Amylosematrix verursachten größeren Oberfläche, wodurch dieser Effekt verstärkt wird und die Zerfallszeiten der Tabletten aus

gefriergetrockneter HD-Stärke im Vergleich zu denen aus Pharmgel DC 93000 erhöht sind. Darüber hinaus nimmt durch die verstärkte elastische Rückdehnung der Stärkekörner von gefriergetrockneter HD-Maisstärke bei höheren Magnesiumstearatzusätzen deren Sprengwirkung ab, was ebenfalls zu einer Erhöhung der Zerfallszeit führt und die längeren Zerfallszeiten der Tabletten aus gefriergetrockneter HD-Maisstärke im Vergleich zu denen aus Pharmgel DC 93000 nach Schmiermittelzusatz erklärt.

Aufgrund der überragenden Tablettiereigenschaften stellt gefriergetrocknete HD-Maisstärke einen neuen interessanten Tablettierhilfsstoff dar, der aufgrund des schlechten Fließverhaltens v.a. als Trockenbindemittel Einsatz finden kann.

Die Arbeit zeigt am Beispiel von kristalliner Lactose, dass selbst geringe Mengen Sorptionswasser die Qualität kristalliner Hilfsstoffe während der Lagerung deutlich beeinflussen können. Es wird deutlich, wie wichtig es ist, im Rahmen der Qualitätssicherung regelmäßig nicht nur das Produkt sondern auch die Eigenschaften gelagerter Hilfsstoffe zu überprüfen. Die Arbeit macht auch auf die Problematik aufmerksam, die auftritt, wenn Arzneimittelrezepturen in Länder übertragen werden, in denen andere klimatischen Bedingungen herrschen. Lactosehaltige Rezepturen können nicht von einer Klimazone in die andere übertragen werden, auch wenn die Formulierung stabil zu sein scheint. Selbst saisonale Luftfeuchtigkeitsschwankungen haben massive Auswirkungen auf die Lactoseeigenschaften. Für kristalline Lactose empfiehlt es sich, das Pulver wasserdampfundurchlässig zu verpacken. Anbrüche sollten nicht über 54 % r.F. gelagert und alsbaldig aufgebraucht werden.

Die gefriergetrocknete HD-Maisstärke stellt zwar einen innovativen Tablettierhilfsstoff dar, allerdings sind die Herstellungskosten vergleichsweise hoch. Daher sollte versucht werden, diese Kosten zu senken. Die Untersuchungen haben ergeben, dass die hervorragenden Tablettiereigenschaften von gefriergetrockneter HD-Maisstärke auf einem Wechselspiel von plastisch verformbarer Amylose und elastischen Stärkekörnern beruht. Es könnte daher versucht werden, native Stärkekörner mit Amylose zu granulieren, was vermutlich auch die Fließ Eigenschaften verbessern würde. Allerdings müsste dabei eine Retrogradation der Amylose verhindert werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Geräte

DVS 1<sup>®</sup>

Dynamische Wasserdampfsorption

Porotec GmbH, Hofheim, Deutschland

Qhygro-temp 60<sup>®</sup>

Feuchte- und Temperaturmessgerät

VWR International GmbH, Wien, Österreich

Hochdruck-Lebensmittel-Prozessor

Hochdruckhomogenisator

Engineered Pressure Systems International N.V., Temse, Belgien

Kompaktsprühtrockner<sup>®</sup>

Sprühtrockner

APV Anhydro A/S, Soeborg, Dänemark

Lyovac GT2<sup>®</sup>

Gefriertrockner

Steris GmbH, Hürth, Deutschland

Trivac<sup>®</sup>

Ölpumpe

Leybold-Heraeus GmbH, Hanau, Deutschland

FVI 420 KB<sup>®</sup>

Vakuumtrockner

Leybold-Heraeus GmbH, Hanau, Deutschland

ME 16<sup>®</sup>

Membran-Vakuumpumpe

Vacuubrand GmbH & Co. KG, Werthheim, Deutschland

Pyris 1<sup>®</sup>

Dynamisches Differenzkalorimeter

Perkin Elmer Vertriebs GmbH, Überlingen, Deutschland

TGA 7<sup>®</sup>

Thermogravimetrie

Perkin-Elmer Vertriebs GmbH, Überlingen, Deutschland

TAC 7/DX<sup>®</sup>

Thermoanalytische Kontrolleinheit

Perkin-Elmer Vertriebs GmbH, Überlingen, Deutschland

HELOS<sup>®</sup>

Laserbeugungsspektrometer

Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland

RODOS<sup>®</sup>

Aggregat zur Pulverdispergierung

Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland

AS 200 digital<sup>®</sup>

Siebturm

Retsch GmbH, Haan, Deutschland

SVM 22<sup>®</sup>

Stampfvolumeter

Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland

Ultrapycnometer 1000<sup>®</sup>

Heliumpyknometer

Quantachrome GmbH, Odelzhausen, Deutschland

Hitachi S 2460 N<sup>®</sup>

Rasterelektronenmikroskop

Hitachi LTD., Tokio, Japan

EDX

energiedispersive Elementaranalyse

EDAX Inc., Wiesbaden, Deutschland

LEO Gemini 1530VP<sup>®</sup>

Rasterelektronenmikroskop

Zeiss-LEO GmbH, Oberkochen, Deutschland

EDX

energiedispersive Elementaranalyse

EDAX Inc., Wiesbaden, Deutschland

Polaron SC 7640<sup>®</sup>

Sputter Coater

Polaron plc, Herts, United Kingdom

Sputter Coater dSC 150B<sup>®</sup>

Sputter Coater

Edwards GmbH, Kirchheim, Deutschland

Dialux<sup>®</sup>

binokulares Lichtmikroskop

Leitz GmbH & Co. KG, Oberkochen, Deutschland

TK-C1380<sup>®</sup>

digitale Video Camera

JVC GmbH, Friedberg, Deutschland

K100<sup>®</sup>

Tensiometer

Krüss GmbH, Hamburg, Deutschland

X'PERT<sup>®</sup>

Röntgendiffraktometer

Panalytical B. V., Almelo, Niederlande

Lambda 12<sup>®</sup>

UV/VIS Spektrometer

Perkin Elmer Vertriebs GmbH, Überlingen, Deutschland

Flexitab<sup>®</sup>

pneumo-hydraulische Tablettenpresse

Röltgen GmbH, Solingen, Deutschland

Schatz<sup>®</sup>

Turbula-Mischer

Willy A. Bachofen AG, Basel, Schweiz

AG 204<sup>®</sup>

Analysenwaage

Mettler Toledo GmbH, Giessen, Deutschland

TBH 200 WTD<sup>®</sup>

Bruchfestigkeitstester

Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland

mit Messuhr

Mitutoyo Absolute Corp., Tokio, Japan

Pascal 140<sup>®</sup> und Pascal 440<sup>®</sup>

Nieder- und Hochdruck-Quecksilberporosimeter

Porotec GmbH, Hofheim, Deutschland

PTW S<sup>®</sup>

Blattrührer-Apparatur für Freisetzungsversuche

Pharma Test Apparatebau GmbH, Hainburg, Deutschland

IPN<sup>®</sup>

Schlauchpumpe

Ismatec GmbH, Wertheim-Monfel, Deutschland

ZT 72<sup>®</sup>

Zerfallstester

Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland

## 6.2 Substanzen

Granulac 70<sup>®</sup>

$\alpha$ -Lactosemonohydrat, Ch.-B. D086

Meggle GmbH, Wasserburg, Deutschland

Granulac 200<sup>®</sup>

$\alpha$ -Lactosemonohydrat, Ch.-B. 0526

Meggle GmbH, Wasserburg, Deutschland

Pharmatose DCL 21<sup>®</sup>

wasserfreie Lactose mit einem überwiegenden  $\beta$ -Anteil, Ch.-B. 10226717

DMV International B.V., Veghel, Niederlande

C Gel 20006<sup>®</sup>

Weizenstärke, Ch.-B. SC-7854

Cargill N.V., Vilvoorde, Belgien

C Pharmgel 03406<sup>®</sup>

Maisstärke, Ch.-B. IS 17372

Cargill N.V., Vilvoorde, Belgien

Pregeflo WM<sup>®</sup>

hitzeverkleisterte Weizenstärke, Ch.-B. 782445

Roquette, Lestrem, Frankreich

Pregeflo M<sup>®</sup>

hitzeverkleisterte Maisstärke, Ch.-B. 633398

Roquette, Lestrem, Frankreich

Pharmgel DC 93000<sup>®</sup>

vorverkleisterte Maisstärke, Ch.-B. AK 4252

Cargill N.V., Vilvoorde, Belgien

Magnesiumstearat Pharma veg<sup>®</sup>

Magnesiumstearat, Ch.-B. 6041

Baerlocher GmbH, Unterschleißheim, Deutschland

Tramadol-Hydrochlorid, Ch.-B. 04004

Stada AG, Bad Vilbel, Deutschland

### 6.3 Messdaten

#### 6.3.1 Substanzcharakterisierung Lactose

	Summe der Peakflächen	Mittelwert	Kristallinität
Probe	8200,1	8084,2	99,2 %
	7963,8		
	8088,7		
Referenz	8142,39	8146,9	
	8203,62		
	8094,67		

Tab. 4.1-1: Bestimmung der Kristallinität von Granulac 70

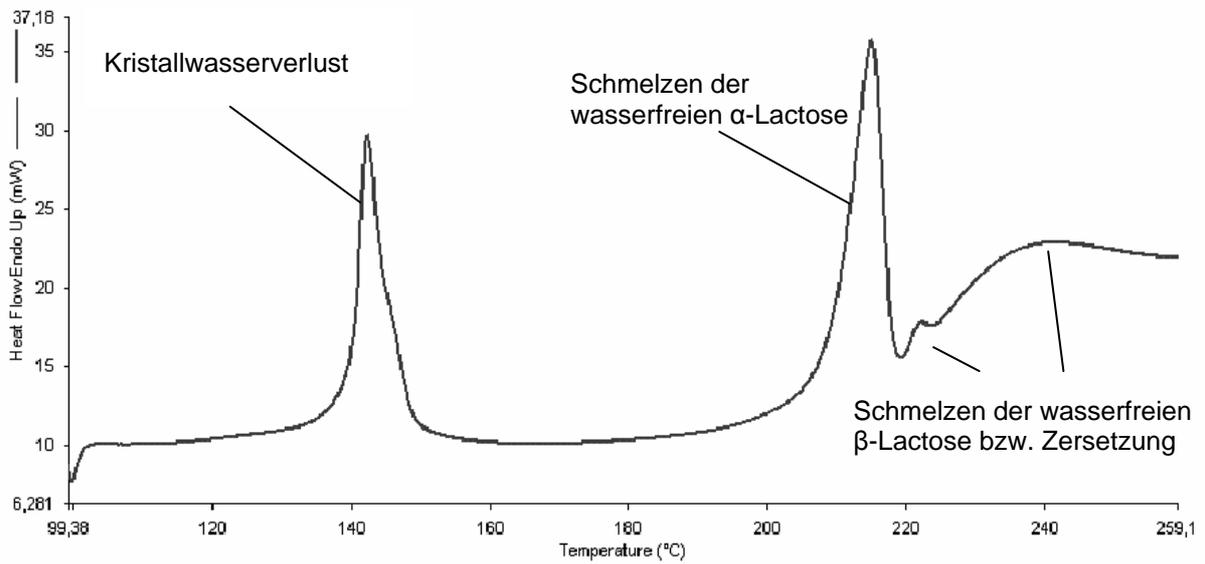


Abb. 4.1-9: DSC-Thermogramm von Granulac 200

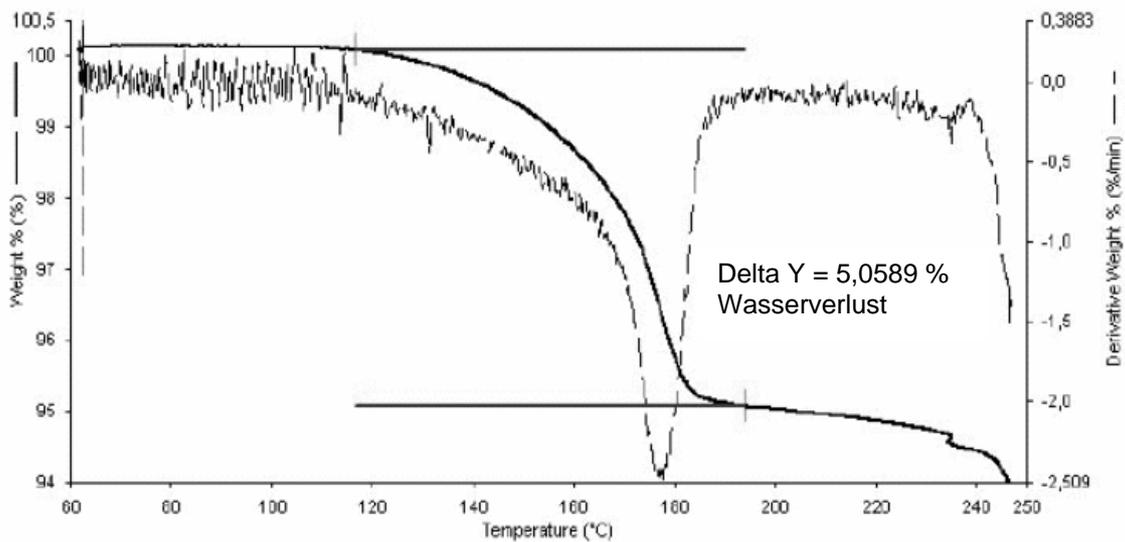


Abb. 4.1-10: TGA-Thermogramm von Granulac 200 mit erster Ableitung

## Anhang

	Summe der Peakflächen	Mittelwert	Kristallinität
Probe	7395,1	7462,6	99,4 %
	7478,2		
	7514,5		
Referenz	7521,4	7507,5	
	7487,0		
	7514,1		

Tab. 4.1-2: Bestimmung der Kristallinität von Granulac 200

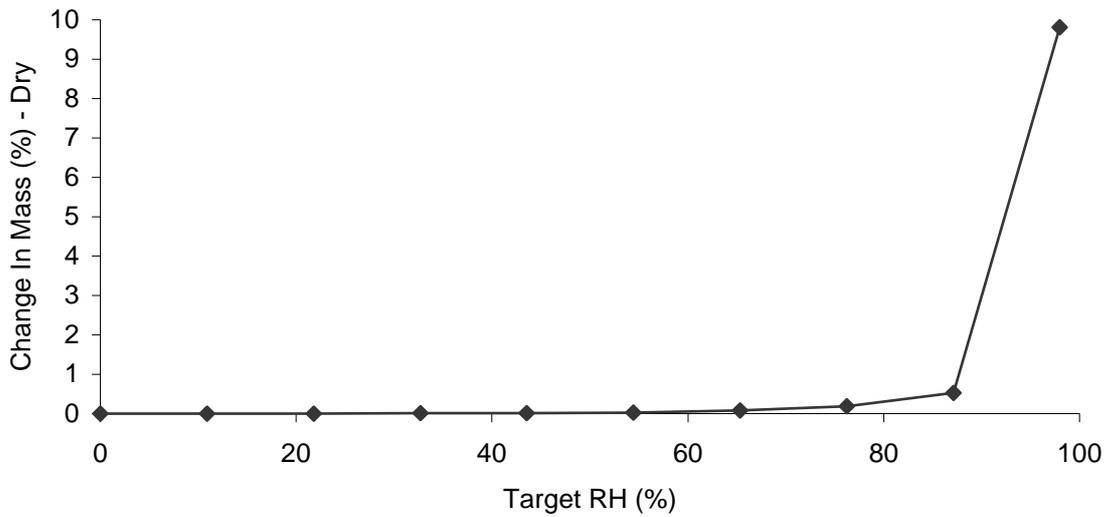


Abb. 4.1-16: Sorptionsisotherme von Pharmatose DCL 21

### 6.3.2 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei kristallwasserhaltiger Lactose

relative Luftfeuchte [%]	Granulac 200		Granulac 70	
	Schmelzenthalpie der $\alpha$ -Lactose [J/g]	Standard-abweichung [J/g]	Schmelzenthalpie der $\alpha$ -Lactose [J/g]	Standard-abweichung [J/g]
16	122,186	1,014	96,684	0,897
31	122,104	1,196	96,818	0,735
40	122,482	0,913	97,549	1,255
54	124,539	0,512	100,473	0,914
64	129,923	0,754	113,302	0,581
71	139,308	1,145	115,556	1,106
81	140,840	0,699	115,860	0,637
91	141,158	0,814	116,099	0,759
97	143,816	0,927	118,882	0,798
100	144,483	0,981	123,833	0,914

Tab. 4.1-3: Änderung der Schmelzenthalpie der  $\alpha$ -Lactose in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte nach 1 Woche Lagerung

relative Luftfeuchte [%]	in $\alpha$ -Lactosemonohydrat umgewandelter Anteil $\beta$ -Lactose [%]	
	Granulac 200	Granulac 70
16	0,0	0,0
31	0,0	0,8
40	1,5	4,0
54	11,9	15,3
64	35,8	62,9
71	77,6	71,0
81	85,1	72,6
91	86,6	73,4
97	98,5	82,3
100	100,0	100,0

Tab.4.1-7: In Abhängigkeit der relativen Feuchte umkristallisierte Menge  $\beta$ -Lactose

Zeit [Tage]	relative Luftfeuchte		
	71%	91%	100 %
	umgewandelte Menge $\beta$ -Lactose [%]	umgewandelte Menge $\beta$ -Lactose [%]	umgewandelte Menge $\beta$ -Lactose [%]
0	0,0	0,0	0,0
1	15,6	53,0	81,1
2	32,0	63,2	92,0
3	50,7	71,0	99,1
4	63,2	73,3	99,8
5	67,1	72,5	100,6
6	70,2	74,9	101,4
7	71,8	73,3	99,1

Tab. 4.1-12: Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactosemonohydrat als Funktion der Lagerungszeit

### 6.3.3 Untersuchung der $\beta/\alpha$ -Umwandlung bei wasserfreier Lactose

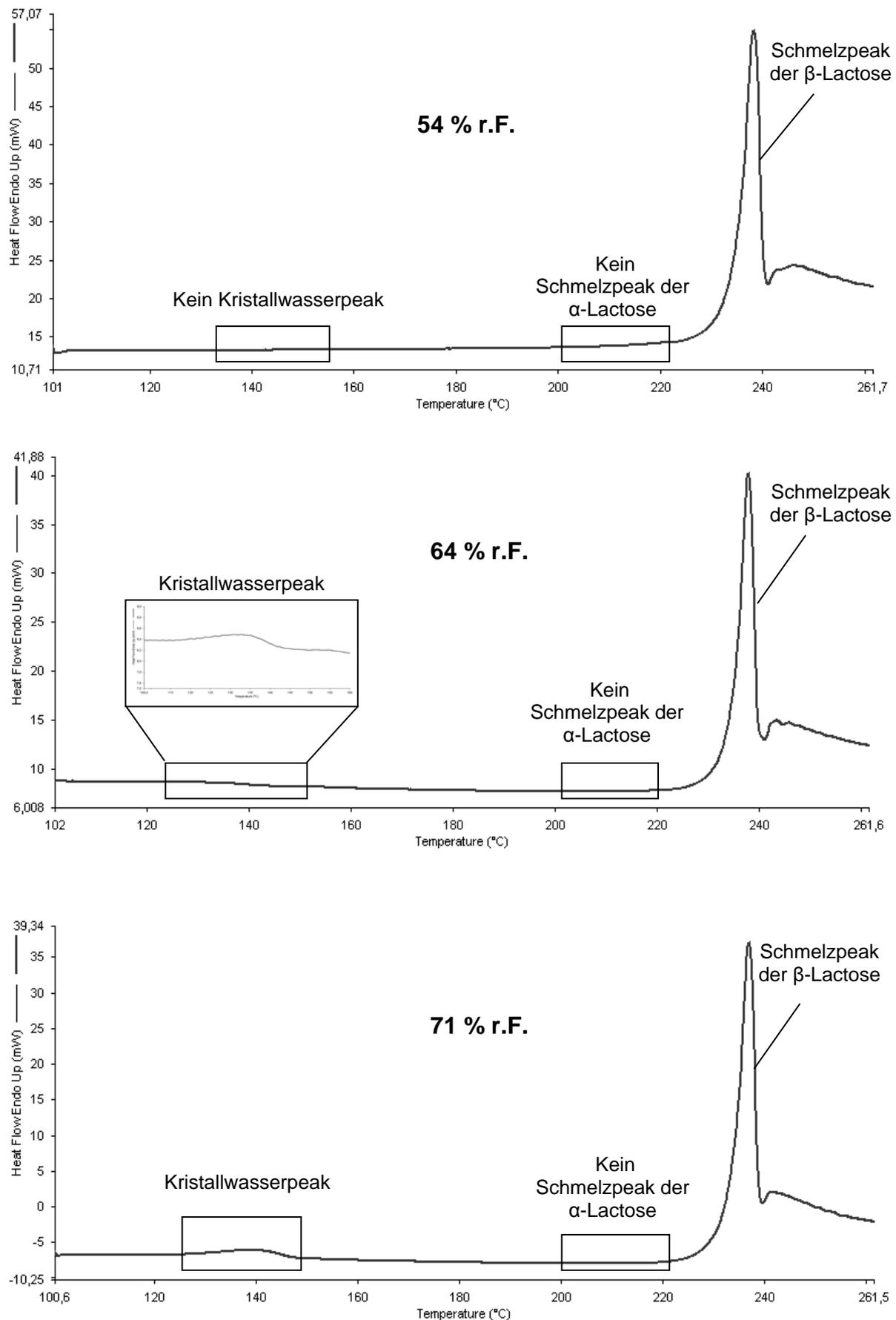


Abb. 4.1-38: DSC-Thermogramme von DCL 21 nach Lagerung bei 54, 64 und 71 % r.F. über einen Zeitraum von 4 Wochen

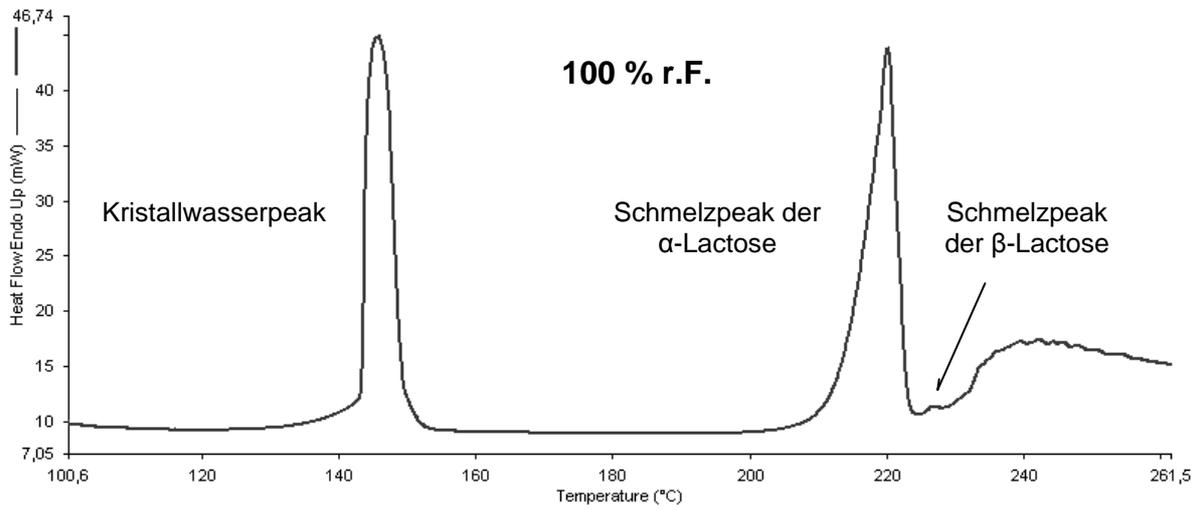
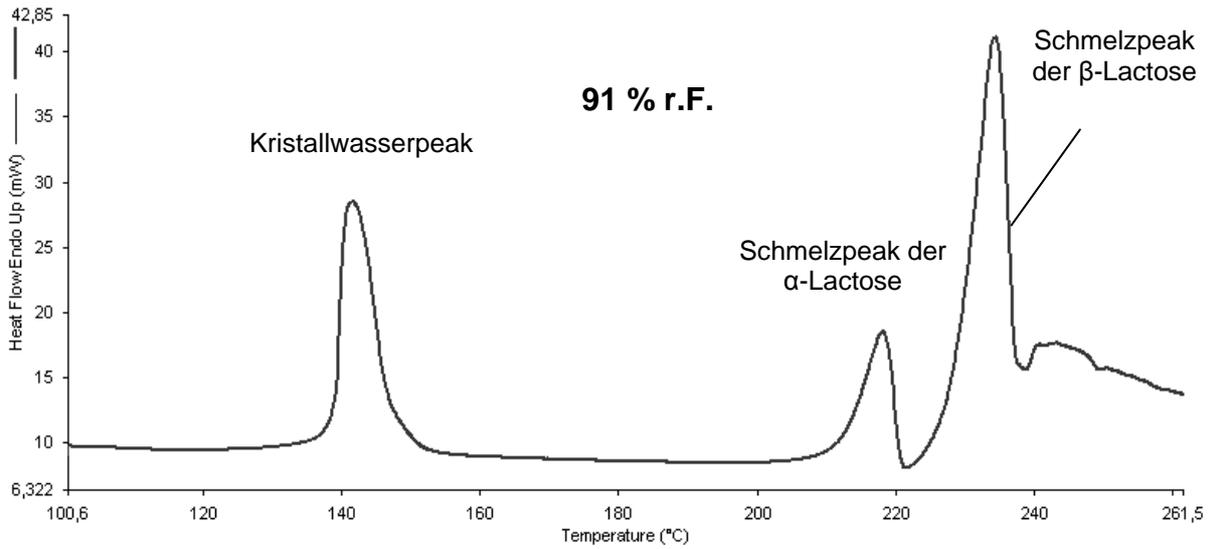


Abb. 4.1-39: DSC-Thermogramme von DCL 21 nach Lagerung bei 91 und 100 % r.F. über einen Zeitraum von 4 Wochen

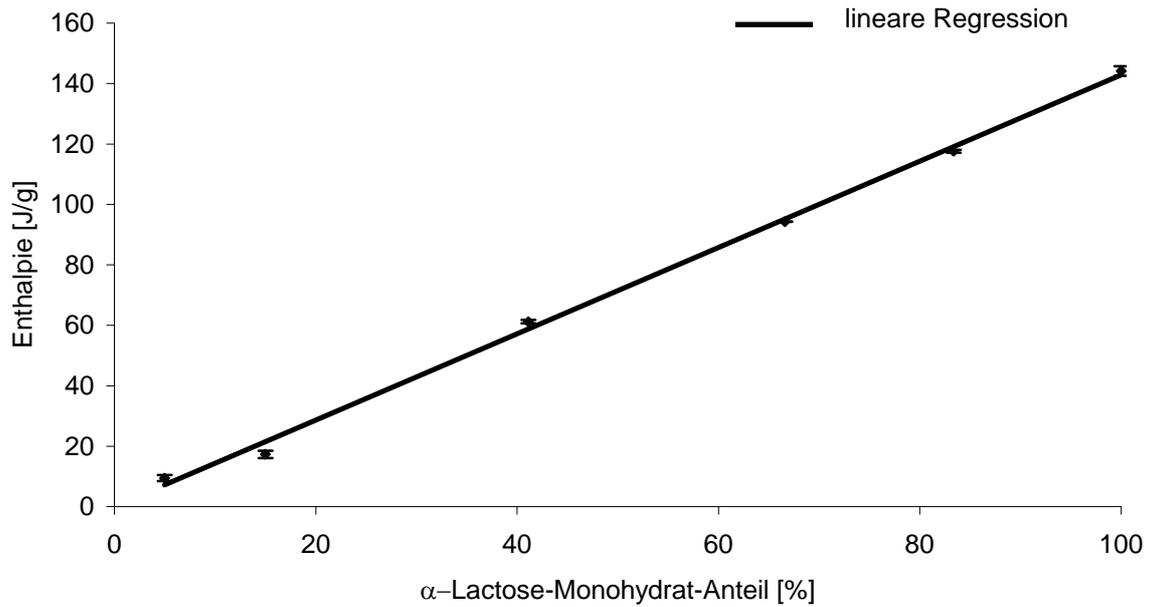


Abbildung 4.1-41: Kalibriergerade für die Bestimmung des Anteils an α-Lactosemonohydrat über die Fläche unter dem Kristallwasserpeak im DSC-Thermogramm; Ursprungsgerade der Form:  $y = 1,4285x$ ; Korrelationskoeffizient:  $r^2 = 0,9977$

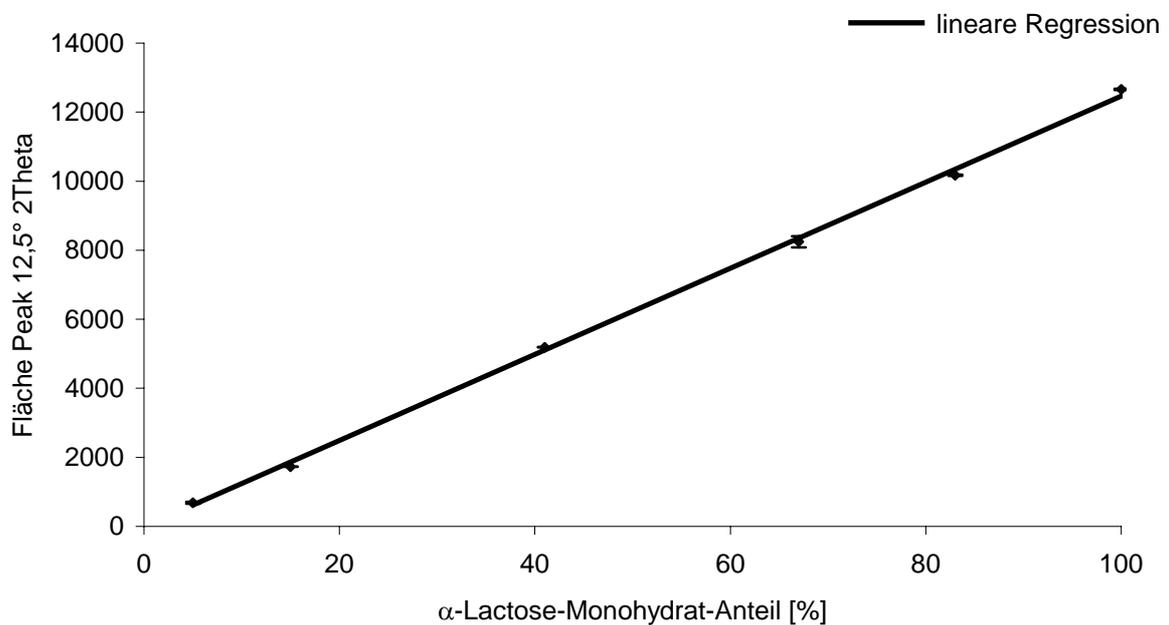


Abbildung 4.1-42: Kalibriergerade für die röntgendiffraktometrische Bestimmung des Anteils an α-Lactosemonohydrat über die Fläche unter dem Peak bei 12,5° 2Theta; Ursprungsgerade der Form:  $y = 124,61x$ ; Korrelationskoeffizient:  $r^2 = 0,9990$

## Anhang

Zeit [Wochen]	relative Luftfeuchte [%]									
	54		64		71		91		100	
	Enthalpie [J/g]	Monohydrat [%]	Enthalpie [J/g]	Monohydrat [%]	Enthalpie [J/g]	Monohydrat [%]	Enthalpie [J/g]	Monohydrat [%]	Enthalpie [J/g]	Monohydrat [%]
1	0,000	0,00	0,571	0,40	6,011	4,21	47,975	33,58	60,883	42,62
2	0,000	0,00	1,382	0,97	8,548	5,98	60,202	42,14	110,943	77,66
3	0,000	0,00	1,404	0,98	10,160	7,11	74,526	52,17	124,928	87,45
4	0,000	0,00	2,006	1,40	10,907	7,64	91,430	64,00	133,974	93,79
6	0,000	0,00	2,314	1,62	12,873	9,01	111,170	77,82	139,270	97,49
8	0,326	0,23	3,051	2,14	15,430	10,80	125,520	87,87	141,275	98,90
10	0,481	0,34	3,828	2,68	17,870	12,51	131,474	92,04	142,164	99,52
12	0,534	0,37	4,216	2,95	22,333	15,63	136,037	95,23	142,846	100,00
14	0,673	0,47	5,300	3,71	24,411	17,09	140,099	98,07	144,147	100,91
16	1,147	0,80	5,512	3,86	26,927	18,85	140,269	98,19	143,541	100,48
18	1,014	0,71	7,057	4,94	29,384	20,57	140,154	98,11	143,819	100,68
20	1,141	0,80	8,162	5,71	31,560	22,09	140,245	98,18	144,053	100,84
22	1,094	0,77	8,400	5,88	32,481	22,74	140,197	98,14	142,871	100,01
24	1,102	0,77	8,442	5,91	33,443	23,41	140,264	98,19	144,026	100,82
26	1,131	0,79	8,314	5,82	33,914	23,73	140,131	98,10	143,967	100,78
28	1,121	0,78	8,771	6,14	34,420	24,08	140,186	98,14	143,853	100,70
30	1,129	0,79	8,271	5,79	34,703	24,29	140,228	98,16	144,136	100,90
32	1,130	0,79	8,442	5,91	34,605	24,22	140,259	98,19	144,009	100,81

Tabelle: 4.1-13: Differenzkalorimetrische Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil von DCL 21 nach Lagerung bei relativen Luftfeuchten zwischen 54 und 100 %

## Anhang

Zeit [Wochen]	relative Luftfeuchte [%]									
	54		64		71		91		100	
	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]
<b>4</b>	0,00	0,00	124,12	1,00	994,21	7,98	7435,25	59,67	11656,98	93,55
	0,00	0,00	126,31	1,01	953,45	7,65	7516,63	60,32	11598,73	93,08
	0,00	0,00	94,98	0,76	981,41	7,88	7532,91	60,45	11684,98	93,77
<b>MW</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>115,14</b>	<b>0,92</b>	<b>976,36</b>	<b>7,84</b>	<b>7494,93</b>	<b>60,15</b>	<b>11646,90</b>	<b>93,47</b>
<b>Stabw</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>17,49</b>	<b>0,14</b>	<b>20,84</b>	<b>0,17</b>	<b>52,32</b>	<b>0,42</b>	<b>44,00</b>	<b>0,35</b>
<b>8</b>	23,89	0,19	296,14	2,38	1265,72	10,16	10950,17	87,88	12644,94	101,48
	19,97	0,16	277,60	2,23	1265,19	10,15	10981,92	88,13	12674,93	101,72
	22,59	0,18	288,50	2,32	1265,49	10,16	10976,87	88,09	12660,98	101,60
<b>MW</b>	<b>22,15</b>	<b>0,18</b>	<b>287,41</b>	<b>2,31</b>	<b>1265,47</b>	<b>10,16</b>	<b>10969,65</b>	<b>88,03</b>	<b>12660,28</b>	<b>101,60</b>
<b>Stabw</b>	<b>2,00</b>	<b>0,02</b>	<b>9,32</b>	<b>0,07</b>	<b>0,27</b>	<b>0,00</b>	<b>17,06</b>	<b>0,14</b>	<b>15,01</b>	<b>0,12</b>
<b>12</b>	44,13	0,35	399,54	3,21	1913,11	15,35	11844,11	95,05	12598,74	101,11
	50,95	0,41	382,32	3,07	1912,36	15,35	11887,90	95,40	12694,21	101,87
	48,67	0,39	388,74	3,12	1912,89	15,35	11875,25	95,30	12680,57	101,76
<b>MW</b>	<b>47,92</b>	<b>0,38</b>	<b>390,20</b>	<b>3,13</b>	<b>1912,79</b>	<b>15,35</b>	<b>11869,09</b>	<b>95,25</b>	<b>12657,84</b>	<b>101,58</b>
<b>Stabw</b>	<b>3,47</b>	<b>0,03</b>	<b>8,70</b>	<b>0,07</b>	<b>0,39</b>	<b>0,00</b>	<b>22,54</b>	<b>0,18</b>	<b>51,63</b>	<b>0,41</b>
<b>16</b>	109,45	0,88	457,00	3,67	2314,23	18,57	12212,16	98,00	12680,67	101,76
	106,37	0,85	464,00	3,72	2381,71	19,11	12204,30	97,94	12628,39	101,34
	108,16	0,87	442,24	3,55	2351,97	18,87	12206,85	97,96	12659,42	101,59
<b>MW</b>	<b>107,99</b>	<b>0,87</b>	<b>454,41</b>	<b>3,65</b>	<b>2349,30</b>	<b>18,85</b>	<b>12207,77</b>	<b>97,97</b>	<b>12656,16</b>	<b>101,57</b>
<b>Stabw</b>	<b>1,55</b>	<b>0,01</b>	<b>11,11</b>	<b>0,09</b>	<b>33,82</b>	<b>0,27</b>	<b>4,01</b>	<b>0,03</b>	<b>26,29</b>	<b>0,21</b>

Tab. 4.1-14.1: Röntgendiffraktometrische Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils in DCL 21 über die Fläche unter dem Peak bei  $12,5^\circ$   $2\theta$  nach Lagerung bei relativen Luftfeuchten zwischen 54 und 100 %

## Anhang

Zeit [Wochen]	relative Luftfeuchte [%]									
	54		64		71		91		100	
	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]	Peakfläche	Monohydrat [%]
<b>20</b>	110,22	0,88	602,18	4,83	2740,63	21,99	12198,57	97,89	12624,56	101,31
	108,69	0,87	698,51	5,61	2761,05	22,16	12213,27	98,01	12668,81	101,67
	108,99	0,87	601,25	4,83	2758,37	22,14	12218,91	98,06	12637,95	101,42
<b>MW</b>	<b>109,30</b>	<b>0,88</b>	<b>633,98</b>	<b>5,09</b>	<b>2753,35</b>	<b>22,10</b>	<b>12210,25</b>	<b>97,99</b>	<b>12643,77</b>	<b>101,47</b>
<b>Stabw</b>	<b>0,81</b>	<b>0,01</b>	<b>55,89</b>	<b>0,45</b>	<b>11,10</b>	<b>0,09</b>	<b>10,50</b>	<b>0,08</b>	<b>22,69</b>	<b>0,18</b>
<b>24</b>	110,54	0,89	735,26	5,90	2899,46	23,27	12201,49	97,92	12691,46	101,85
	107,13	0,86	726,46	5,83	2911,89	23,37	12199,97	97,91	12610,47	101,20
	109,51	0,88	729,78	5,86	2909,56	23,35	12203,87	97,94	12673,61	101,71
<b>MW</b>	<b>109,06</b>	<b>0,88</b>	<b>730,50</b>	<b>5,87</b>	<b>2906,97</b>	<b>23,32</b>	<b>12201,78</b>	<b>97,92</b>	<b>12658,51</b>	<b>101,59</b>
<b>Stabw</b>	<b>1,75</b>	<b>0,01</b>	<b>4,44</b>	<b>0,04</b>	<b>6,61</b>	<b>0,07</b>	<b>1,97</b>	<b>0,02</b>	<b>42,55</b>	<b>0,34</b>
<b>28</b>	112,16	0,90	731,85	5,87	3027,39	24,29	12205,97	97,95	12580,53	100,96
	111,32	0,89	732,91	5,88	3015,89	24,20	12209,56	97,98	12647,58	101,50
	109,58	0,88	727,47	5,84	3047,12	24,45	12201,78	97,92	12689,37	101,83
<b>MW</b>	<b>111,02</b>	<b>0,89</b>	<b>730,74</b>	<b>5,86</b>	<b>3030,13</b>	<b>24,32</b>	<b>12205,77</b>	<b>97,95</b>	<b>12639,16</b>	<b>101,43</b>
<b>Stabw</b>	<b>1,32</b>	<b>0,01</b>	<b>2,88</b>	<b>0,02</b>	<b>15,79</b>	<b>0,13</b>	<b>3,89</b>	<b>0,03</b>	<b>54,91</b>	<b>0,44</b>
<b>32</b>	110,57	0,89	738,62	5,93	2894,47	23,23	12195,57	97,87	12561,74	100,81
	112,41	0,90	725,74	5,82	3024,87	24,27	12210,84	97,99	12665,31	101,64
	108,98	0,87	729,22	5,85	3056,19	24,53	12205,26	97,95	12698,75	101,91
<b>MW</b>	<b>110,65</b>	<b>0,89</b>	<b>731,19</b>	<b>5,87</b>	<b>2991,84</b>	<b>24,01</b>	<b>12203,89</b>	<b>97,94</b>	<b>12641,93</b>	<b>101,45</b>
<b>Stabw</b>	<b>1,72</b>	<b>0,01</b>	<b>6,66</b>	<b>0,05</b>	<b>85,77</b>	<b>0,69</b>	<b>7,73</b>	<b>0,06</b>	<b>71,43</b>	<b>0,57</b>

Tab. 4.1-14.2: Röntgendiffraktometrische Bestimmung des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils in DCL 21 über die Fläche unter dem Peak bei  $12,5^\circ$   $2\theta$  nach Lagerung bei relativen Luftfeuchten zwischen 54 und 100 %

## Anhang

54 % r.F.			
Zeit [Wochen]	$\alpha$ -Lactosemonohydrat gesamt [%]	Umwandlung $\beta$ -Lactose $\rightarrow$ $\alpha$ -Lactosemonohydrat [%]	Hydratisierung wasserfreie $\alpha$ -Lactose [%]
0	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00
8	0,23	0,01	1,35
10	0,34	-0,02	2,21
12	0,37	-0,03	2,45
14	0,47	-0,14	3,74
16	0,80	-0,02	5,03
18	0,71	-0,08	4,85
20	0,80	0,05	4,60
22	0,77	-0,01	4,79
24	0,77	0,05	4,42
26	0,79	-0,04	5,09
28	0,78	0,01	4,72
30	0,79	0,00	4,85
32	0,79	0,03	4,66

Tab. 4.1-16.1: Messdaten zu Abbildung 4.1-47

64 % r.F.			
Zeit [Wochen]	$\alpha$ -Lactosemonohydrat gesamt [%]	Umwandlung $\beta$ -Lactose $\rightarrow$ $\alpha$ -Lactosemonohydrat [%]	Hydratisierung wasserfreie $\alpha$ -Lactose [%]
0	0,00	0,00	0,00
1	0,40	0,23	1,25
2	0,97	0,71	2,31
3	0,98	0,45	3,71
4	1,40	0,52	5,95
6	1,62	0,44	7,67
8	2,14	0,95	8,22
10	2,68	1,57	8,40
12	2,95	1,81	8,83
14	3,71	2,75	8,65
16	3,86	2,88	8,90
18	4,94	4,28	8,34
20	5,71	5,13	8,71
22	5,88	5,32	8,77
24	5,91	5,41	8,47
26	5,82	5,21	8,96
28	6,14	5,70	8,40
30	5,79	5,26	8,53
32	5,91	5,33	8,90

Tab. 4.1-16.2: Messdaten zu Abbildung 4.1-47

## Anhang

71 % r.F.			
Zeit [Wochen]	$\alpha$ -Lactosemonohydrat gesamt [%]	Umwandlung $\beta$ -Lactose $\rightarrow$ $\alpha$ -Lactosemonohydrat [%]	Hydratisierung wasserfreie $\alpha$ -Lactose [%]
0	0,00	0,00	0,00
1	4,21	0,38	23,87
2	5,98	0,32	35,09
3	7,11	0,72	39,94
4	7,64	0,60	43,74
6	9,01	1,88	45,62
8	10,80	4,05	45,46
10	12,51	6,00	45,95
12	15,63	9,81	45,52
14	17,09	11,60	45,28
16	18,85	13,62	45,71
18	20,57	15,71	45,52
20	22,09	17,47	45,83
22	22,74	18,28	45,64
24	23,41	19,14	45,34
26	23,73	19,55	45,21
28	24,08	19,86	45,77
30	24,29	20,12	45,71
32	24,22	20,06	45,58

Tab. 4.1-16.3: Messdaten zu Abbildung 4.1-47

91 % r.F.			
Zeit [Wochen]	$\alpha$ -Lactosemonohydrat gesamt [%]	Umwandlung $\beta$ -Lactose $\rightarrow$ $\alpha$ -Lactosemonohydrat [%]	Hydratisierung wasserfreie $\alpha$ -Lactose [%]
0	0,00	0,00	0,00
1	33,58	20,65	100,67
2	42,14	30,88	99,26
3	52,17	42,86	101,29
4	64,00	56,99	100,37
6	77,82	73,50	98,96
8	87,87	85,51	101,90
10	92,04	90,49	99,57
12	95,23	94,30	98,34
14	98,07	97,70	99,63
16	98,19	97,84	99,88
18	98,11	97,75	100,31
20	98,18	97,82	99,02
22	98,14	97,78	99,51
24	98,19	97,84	101,41
26	98,10	97,73	100,06
28	98,14	97,77	99,88
30	98,16	97,81	99,33
32	98,19	97,83	99,69

Tab. 4.1-16.4: Messdaten zu Abbildung 4.1-47

## Anhang

100 % r.F.			
Zeit [Wochen]	$\alpha$ -Lactosemonohydrat gesamt [%]	Umwandlung $\beta$ -Lactose $\rightarrow$ $\alpha$ -Lactosemonohydrat [%]	Hydratisierung wasserfreie $\alpha$ -Lactose [%]
0	0,00	0,00	0,00
1	42,62	31,22	101,17
2	77,66	73,48	99,14
3	87,45	84,87	100,74
4	93,79	92,64	99,69
6	97,49	96,93	100,37
8	100,22	100,13	100,67
10	100,07	100,27	99,02
12	100,91	100,76	101,66
14	100,91	101,19	99,45
16	100,48	100,15	102,21
18	100,68	100,91	99,51
20	100,84	100,85	100,80
22	100,01	99,96	100,31
24	100,82	100,85	100,67
26	100,78	100,95	99,94
28	100,70	101,02	99,08
30	100,90	100,79	101,47
32	100,81	101,02	99,75

Tab. 4.1-16.5: Messdaten zu Abbildung 4.1-47

### 6.3.4 Auswirkungen der Umwandlung von $\beta$ -Lactose in $\alpha$ -Lactosemonohydrat

relative Feuchte [%]	pyknometrische Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	
	Granulac 70	DCL 21
16	1,4968	1,5761
31	1,4945	-
40	1,4962	-
54	1,4960	-
64	1,4951	-
71	1,5054	1,5607
81	1,5077	-
91	1,5103	1,5262
97	1,5652	-
100	1,5841	1,5838

Tab. 4.1-18: Pyknometrische Dichten von Granulac 70 und DCL 21 in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte

relative Feuchte [%]	Bruchfestigkeit [N]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]	SD Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]
16	53,4	1,22	0,06
31	48,5	1,22	0,05
40	47,6	1,23	0,07
54	46,2	1,18	0,06
64	40,6	1,08	0,06
71	40,7	1,06	0,05
81	40,4	1,03	0,07
91	35,5	1,00	0,07
97	34,3	0,87	0,06
100	31,7	0,81	0,06

Tab. 4.1-23: Bruchfestigkeiten und Tensile Strength der Tabletten aus gelagertem Granulac 70 Pulver

relative Luftfeuchte [%]	tablettiert und gelagert		gelagert und tablettiert
	Fläche unter dem Kristallwasserpeak [J/g]	$\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil [%]	$\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil [%]
16	124,708	87,3	87,1
40	124,994	87,5	88,6
54	125,996	88,2	89,1
64	132,043	92,4	95,8
71	134,701	94,3	96,7
81	135,653	95,0	96,9
91	137,320	96,1	97,1
100	143,136	100,2	100,5

Tab. 4.1-24: Vergleich des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils von Granulac 70 Tabletten, die aus frischem Granulac hergestellt und dann gelagert wurden (tablettiert und gelagert), und von Tabletten, die aus gelagertem Granulac 70 Pulver hergestellt wurden (gelagert und tablettiert)

## Anhang

relative Feuchte [%]	Bruchfestigkeit [N]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]	SD Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]
16	63,2	1,50	0,18
39	75,7	1,81	0,11
54	76,1	1,81	0,16
64	79,1	1,84	0,14
71	85,5	2,04	0,16
81	89,9	2,14	0,10
91	89,5	2,04	0,10
100	31,7	0,93	0,11

Tab. 4.1-25: Bruchfestigkeiten und Tensile Strength der gelagerten Granulac 70 Tabletten

relative Feuchte [%]	Bruchfestigkeit [N]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]	SD Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]
16	149,3	3,77	0,23
71	138,0	3,54	0,20
91	105,1	2,65	0,24
100	32,4	0,81	0,17

Tab. 4.1-26: Bruchfestigkeiten und Tensile Strength der Tabletten aus gelagertem DCL 21 Pulver

relative Luftfeuchte [%]	tablettiert und gelagert		gelagert und tablettiert
	Fläche unter dem Kristallwasserpeak [J/g]	$\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil [%]	$\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteil [%]
16	0,000	0,0	0,0
71	27,427	19,2	23,8
91	140,136	98,1	98,5
100	143,421	100,4	100,1

Tab. 4.1-27: Vergleich des  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat-Anteils von DCL 21 Tabletten, die aus frischem DCL 21 hergestellt und dann gelagert wurden (tablettiert und gelagert), und von Tabletten, die aus gelagertem DCL 21 Pulver hergestellt wurden (gelagert und tablettiert)

relative Feuchte [%]	Bruchfestigkeit [N]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]	SD Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]
16	149,3	3,77	0,23
71	170,6	4,31	0,20
91	144,9	3,64	0,22
100	87,7	2,14	0,16

Tab. 4.1-28: Bruchfestigkeiten und Tensile Strength der gelagerten DCL 21 Tabletten

relative Feuchte [%]	scheinbare Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	pyknometr. Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	Porosität [%]	SD Porosität [%]
16	1,3487	1,4968	9,89	0,004
31	1,3485	1,4945	9,77	0,005
40	1,3496	1,4962	9,80	0,002
54	1,3500	1,4960	9,76	0,002
64	1,3470	1,4951	9,90	0,003
71	1,3552	1,5054	9,98	0,002
83	1,3510	1,5077	10,39	0,002
91	1,3458	1,5103	10,89	0,004
97	1,3728	1,5652	12,29	0,002
100	1,3825	1,5841	12,72	0,01

Tab. 4.1-29: Dichten und Porositäten der Tabletten aus gelagertem Granulac 70 Pulver

## Anhang

relative Feuchte [%]	scheinbare Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	pyknometr. Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	Porosität [%]	SD Porosität [%]
16	1,3824	1,5761	12,29	0,01
71	1,3641	1,5607	12,60	0,02
91	1,3211	1,5262	13,44	0,02
100	1,3848	1,5838	12,56	0,01

Tab. 4.1-30: Dichten und Porositäten der Tabletten aus gelagertem DCL 21 Pulver

Presskraft [kN]	Pressdruck [MPa]	Mittelwert spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	SD spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]
5	63,66	2,413	0,075
10	127,32	2,809	0,049
15	190,99	3,189	0,084
20	254,65	3,394	0,085
22	280,11	3,514	0,127
25	318,31	3,242	0,074

Tab. 4.1-31: Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks bei Emcompress

Presskraft [kN]	Pressdruck [MPa]	Mittelwert spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	SD spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]
5	63,66	1,340	0,039
10	127,32	1,285	0,012
15	190,99	1,223	0,014
20	254,65	1,168	0,011
22	280,11	1,144	0,013
25	318,31	0,884	0,011

Tab. 4.1-32: Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks bei Avicel

Presskraft [kN]	Pressdruck [MPa]	Mittelwert spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	SD spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]
10	127,32	0,721	0,007
14	178,25	1,370	0,035
18	229,18	1,331	0,019
22	280,11	1,322	0,021
25	318,31	0,806	0,002

Tab. 4.1-33: Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks bei  $\alpha$ -Lactosemonohydrat

Presskraft [kN]	Pressdruck [MPa]	Mittelwert spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]	SD spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]
10	127,32	1,224	0,008
14	178,25	1,040	0,020
18	229,18	0,858	0,022
22	280,11	1,340	0,009
25	318,31	0,993	0,011

Tab. 4.1-34: Veränderung der spezifischen Tablettenoberfläche in Abhängigkeit des Pressdrucks bei  $\beta$ -Lactose

## Anhang

relative Feuchte [%]	Geometrischer Faktor Pulver [ $\times 10^{-6} \text{ cm}^5$ ]	Benetzungswinkel Pulver [°]	Geometrischer Faktor Tabletten [ $\times 10^{-6} \text{ cm}^5$ ]	Benetzungswinkel Tabletten [°]
16	3,9701	25,8	7,6924	12,9
64	4,7261	29,3	7,7829	13,4
71	5,2497	36,6	8,2451	21,3
91	13,955	82,8	17,2957	46,4
100	9,4813	84,2	-	-

Tab. 4.1-35: Benetzungswinkel von gelagertem DCL 21 und den daraus hergestellten Tabletten in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte während der Lagerung

relative Feuchte [%]	Geometrischer Faktor Pulver [ $\times 10^{-6} \text{ cm}^5$ ]	Benetzungswinkel Pulver [°]	Geometrischer Faktor Tabletten [ $\times 10^{-6} \text{ cm}^5$ ]	Benetzungswinkel Tabletten [°]
16	3,5979	56,8	7,0090	40,9
31	3,1373	54,8	6,7921	41,4
40	3,7181	57,5	6,7406	41,9
54	3,8301	56,1	6,0623	43,7
64	4,2196	84,9	6,3951	50,7
71	4,3738	82,8	6,1956	50,6
81	8,8712	81,5	7,2185	48,9
91	4,8673	74,8	5,9360	43,7
97	6,8249	78,2	6,3228	45,2
100	8,5268	83,5	-	-

Tab. 4.1-36: Benetzungswinkel von gelagertem Granulac 70 und den daraus hergestellten Tabletten in Abhängigkeit der relativen Luftfeuchte während der Lagerung

### 6.3.5 Auswahl des Trocknungsverfahrens für HD-Stärkepasten

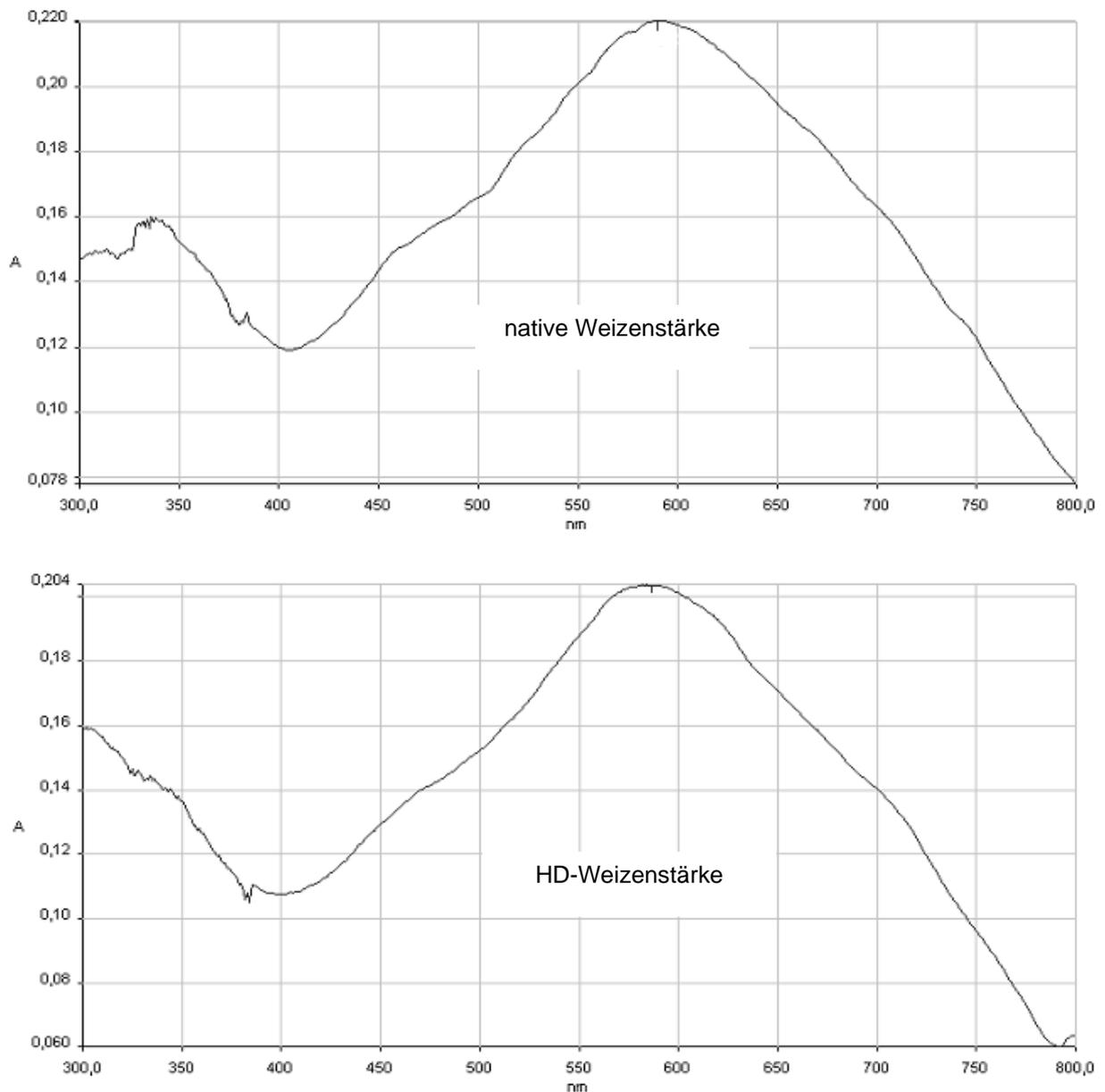


Abb. 4.2-22.1: UV/VIS-Spektren der Iod-Amylose-Komplexe von nativer Weizenstärke sowie der hochdruckbehandelten HD-Weizenstärken

## Anhang

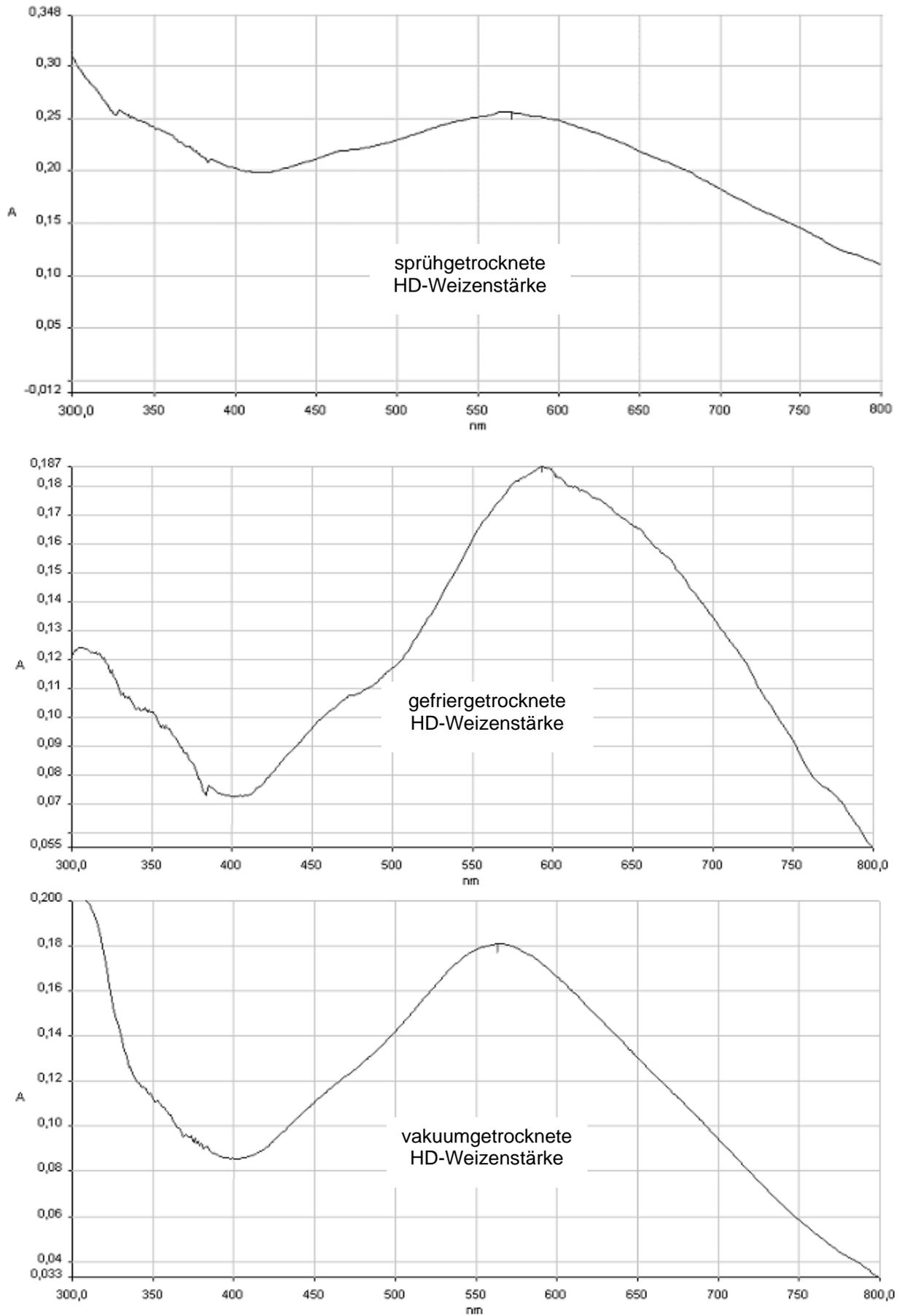


Abb. 4.2-22.2: UV/VIS-Spektren der Iod-Amylose-Komplexe von hochdruckbehandelter und getrockneter HD-Weizenstärken

## Anhang

Probe	Geometrischer Faktor [ $\times 10^{-6} \text{ cm}^5$ ]	Benetzungswinkel [°]
Weizenstärke, nativ	2,3724	62,0
HD-Weizenstärke, sprühgetrocknet	8,9004	0,0
HD-Weizenstärke, gefriergetrocknet	31,5630	0,0
Weizenstärke, hitzeverkleistert	1,0745	0,0

Tab. 4.2-7: Benetzungswinkel der Weizenstärkeproben

Behandlung der Weizenstärke	Pressdruck [MPa]	Porosität [%]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]
native Weizenstärke	64,94	31,44	0,27
	127,32	20,25	0,87
	194,81	16,28	1,32
	258,47	14,71	1,40
	318,31	14,64	1,58
	399,80	14,65	1,55
sprühgetrocknete HD-Weizenstärke	64,94	41,36	0,07
	127,32	26,83	0,53
	194,81	20,48	1,01
	261,01	18,85	1,25
	324,68	18,71	1,32
	399,80	18,53	1,41
gefriergetrocknete HD-Weizenstärke	64,94	35,70	4,05
	132,42	25,90	8,13
	192,26	23,86	9,41
	255,92	22,46	9,95
	322,13	21,84	10,54
	399,80	21,54	11,10
hitzeverkleisterte Weizenstärke	64,94	45,96	0,16
	132,42	34,50	0,55
	192,26	28,18	0,99
	255,92	24,70	1,31
	322,13	23,47	1,40
	399,80	23,23	1,42

Tab. 4.2-8: Messdaten zu Versuchsreihe 4.2.2.5.2.1

## Anhang

	Pressdruck [MPa]	Zerfallszeit [s]
Weizenstärke, nativ	64,94	21
	127,32	24
	194,81	27
	258,47	30
	318,31	32
	399,80	36
HD-Weizenstärke, sprühgetrocknet	64,94	320
	127,32	480
	194,81	568
	261,01	612
	324,68	626
	399,80	630
HD-Weizenstärke, gefriergetrocknet	64,94	251
	132,42	292
	192,26	322
	255,92	350
	322,13	366
	399,80	374
Weizenstärke, hitzeverkleistert	64,94	> 3600
	132,42	> 3600
	192,26	> 3600
	255,92	> 3600
	322,13	> 3600
	399,80	> 3600

Tab. 4.2-9: Zerfallszeiten der Tabletten aus nativer Weizenstärke sowie getrockneten HD-Weizenstärken in Abhängigkeit des Pressdruckes

### 6.3.6 Eignung von gefriergetrockneter HD-Maisstärke als Tablettierhilfsstoff

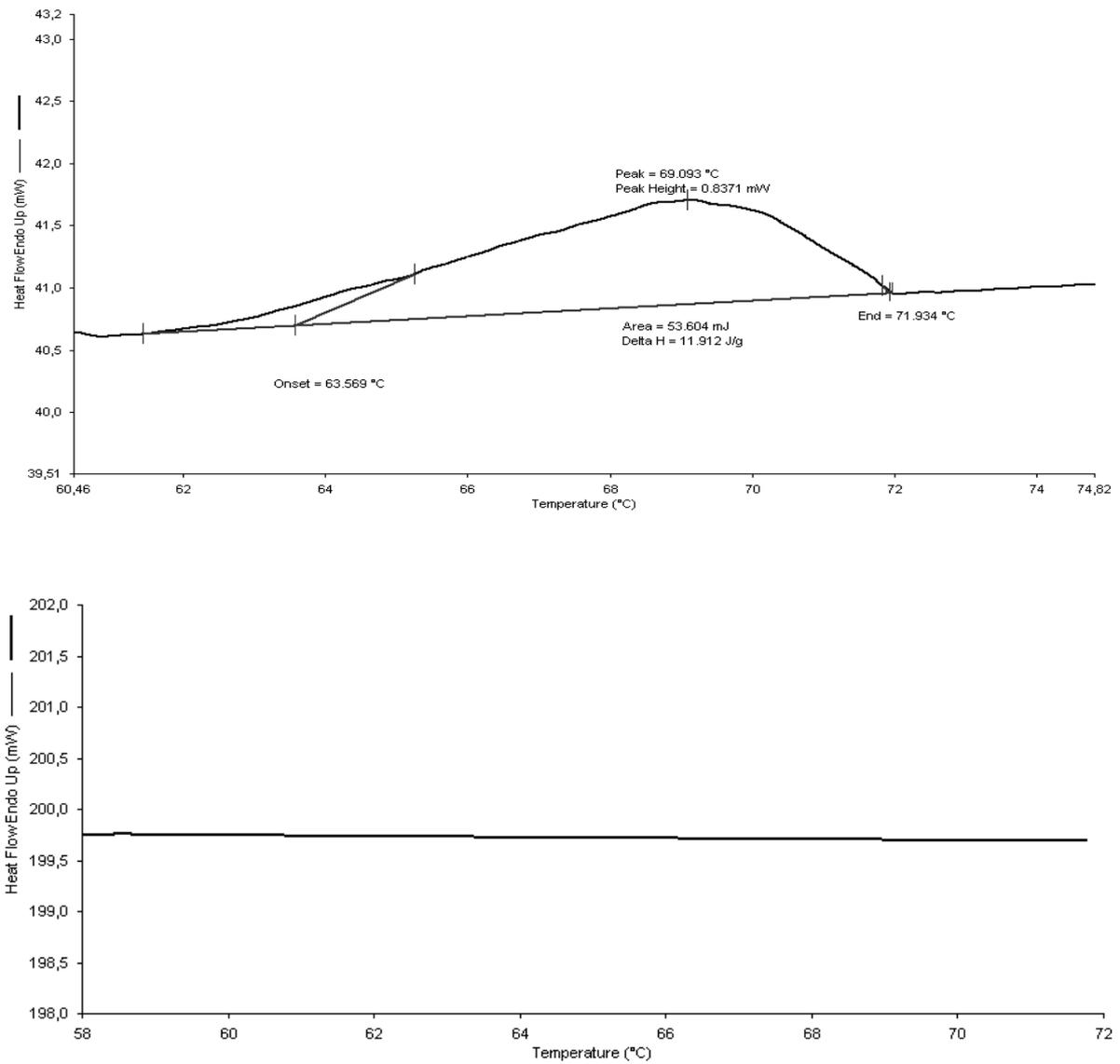


Abb. 4.2-43: DSC-Thermogramme von nativer Maisstärke (oben) und Pregel M (unten)

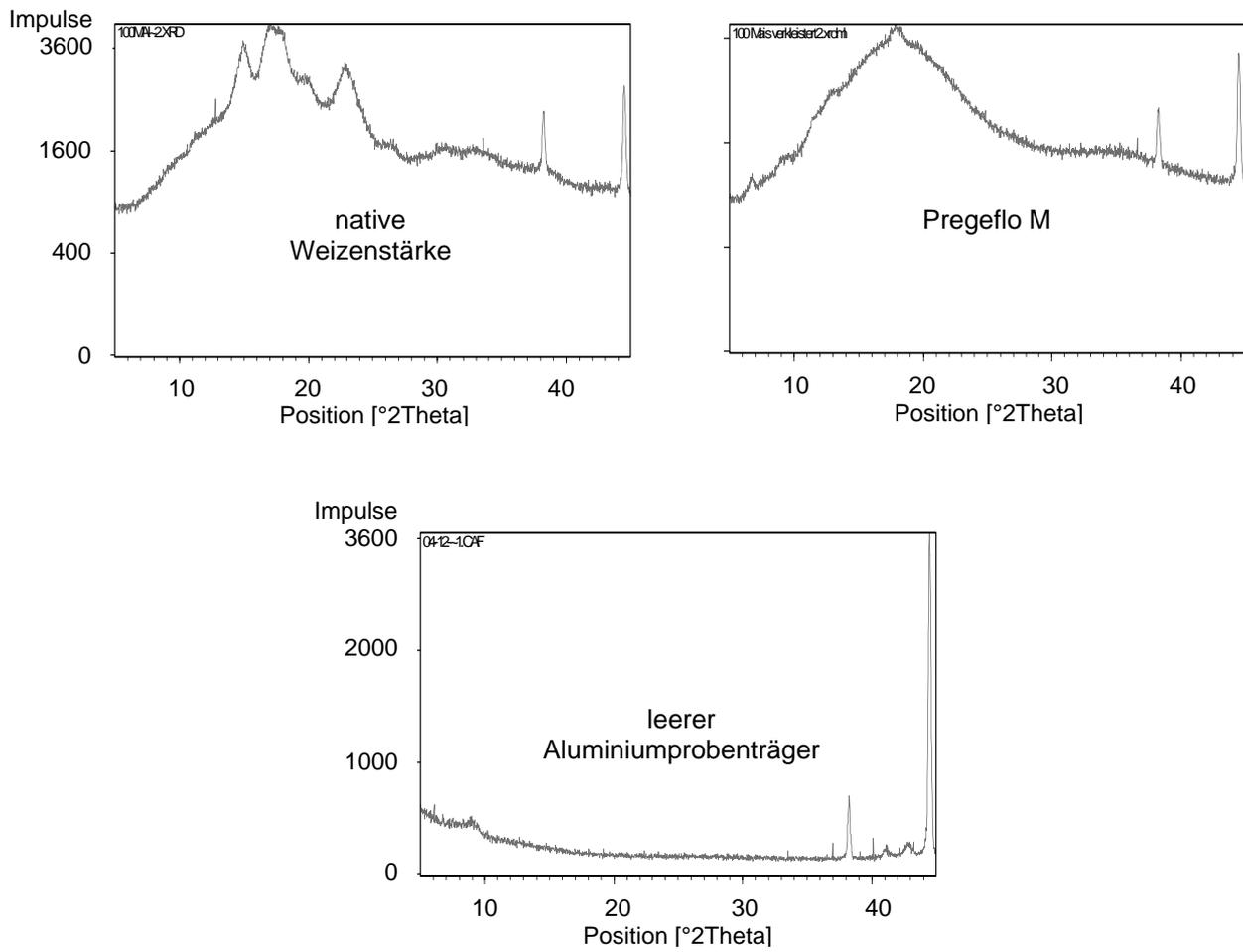


Abb. 4.2-44: Röntgendiffraktogramme von nativer Maisstärke und Pregeflo M

## Anhang

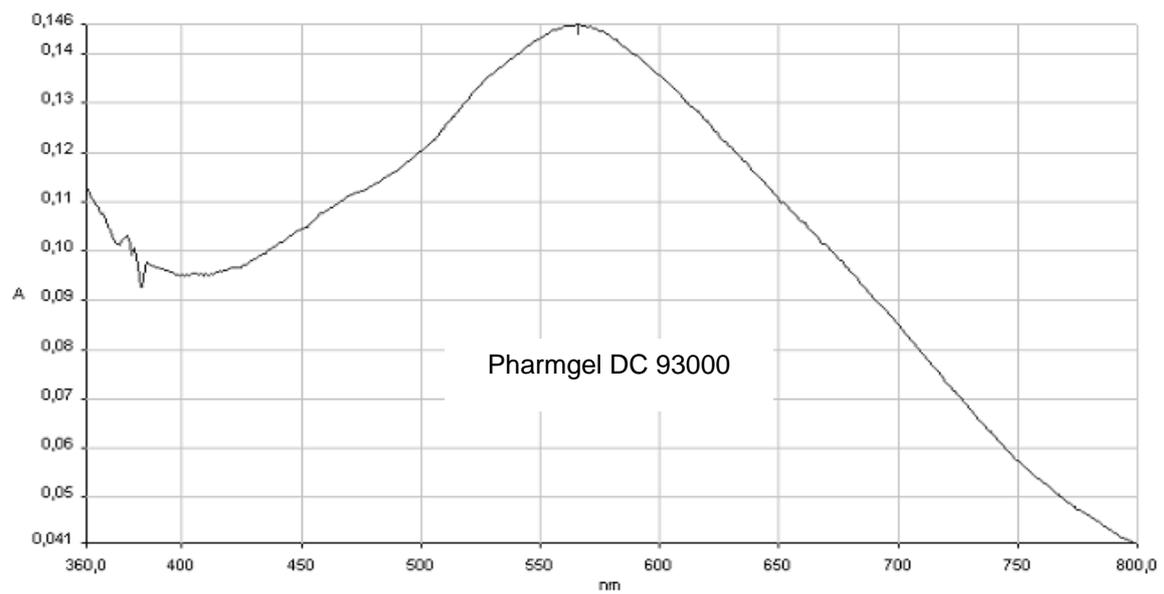
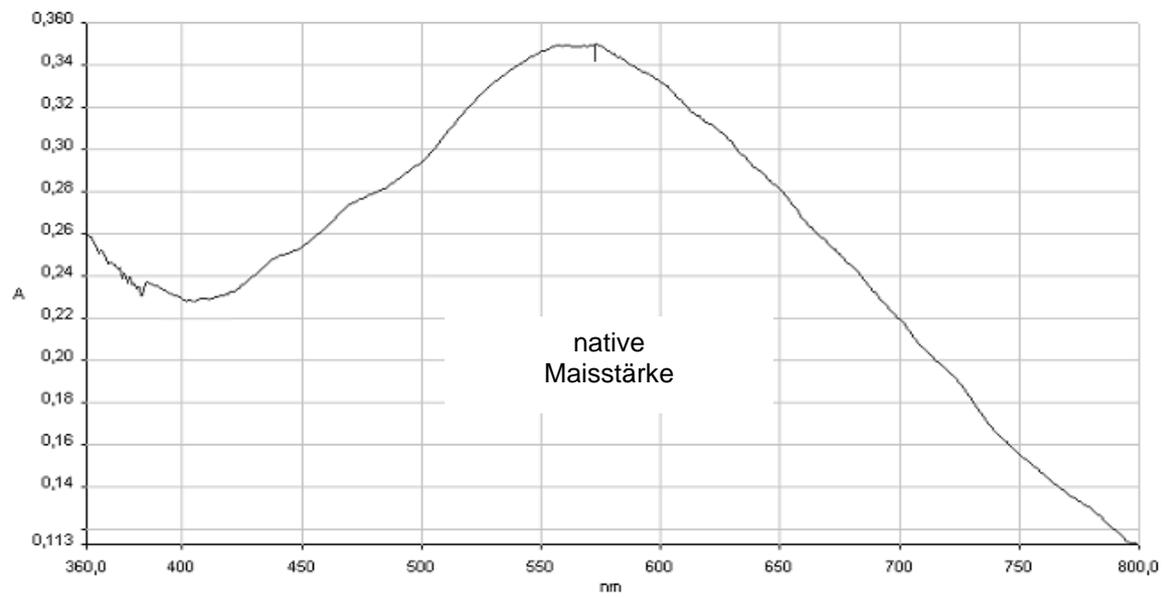


Abb. 4.2-47.1: UV/VIS-Spektren der Iod-Amylose-Komplexe von nativer Maisstärke und Pharmgel DC 93000

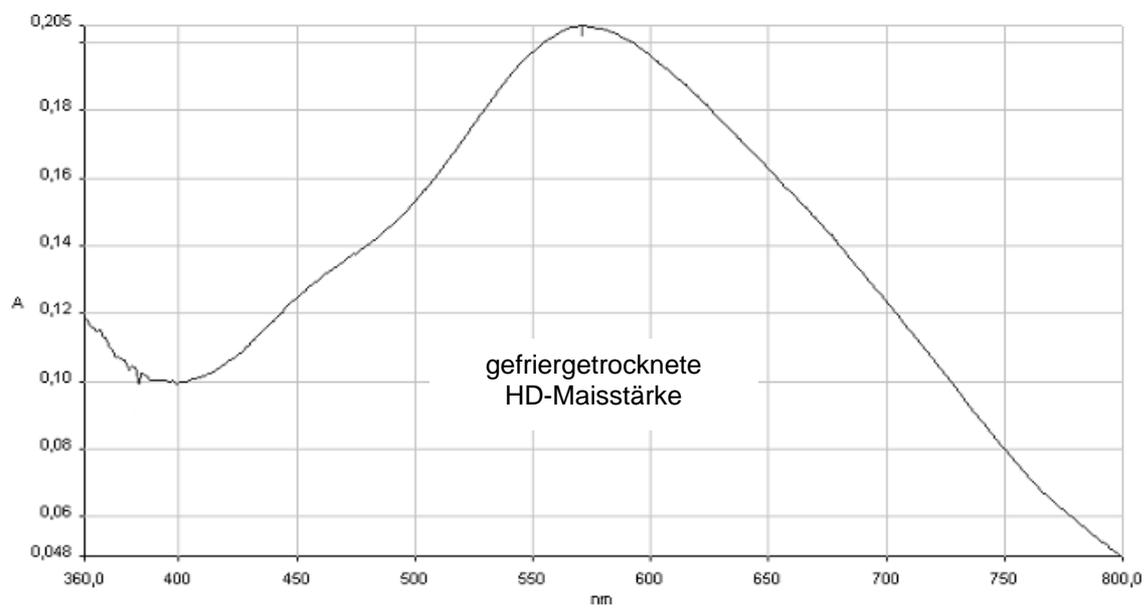
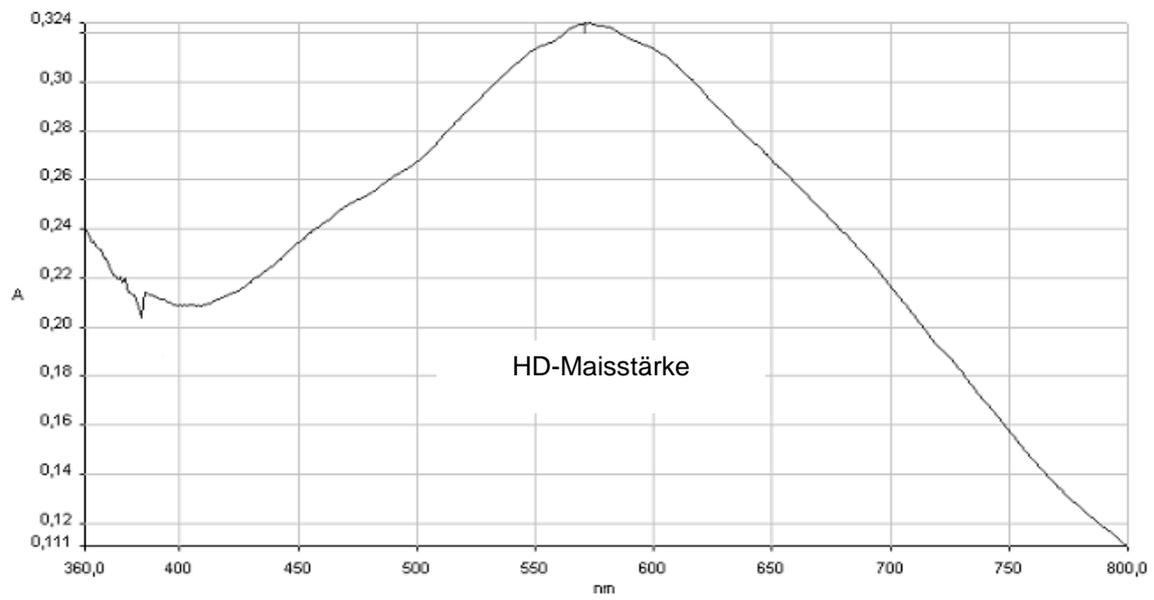


Abb. 4.2-47.2: UV/VIS-Spektren der Iod-Amylose-Komplexe von HD-Maisstärke und gefriergetrockneter HD-Maisstärke

## Anhang

Probe	Geometrischer Faktor [ $\times 10^{-6} \text{ cm}^5$ ]	Benetzungswinkel [°]
Maisstärke, nativ	3,4630	38,5
Pharmgel DC 93000	4,7296	0,0
HD-Maisstärke, gefriergetrocknet	30,5850	0,0

Tab. 4.2-16: Benetzungswinkel der Maisstärkeproben

Probe	Pressdruck [MPa]	Porosität [%]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]
Maisstärke, nativ	64,94	34,59	0,28
	132,42	23,15	0,89
	192,26	19,47	1,23
	255,92	18,23	1,30
	322,13	17,95	1,33
	399,80	17,63	1,31
Pharmgel DC 93000	64,94	37,68	0,52
	132,42	23,69	2,06
	192,26	18,47	3,05
	255,92	15,60	3,70
	322,13	15,11	3,90
	399,80	14,74	4,09
gefriergetrocknete HD-Maisstärke	64,94	36,63	2,91
	132,42	24,34	5,94
	192,26	20,61	7,29
	255,92	18,82	7,79
	322,13	18,51	7,83
	399,80	17,91	8,03

Tab. 4.2-17: Messdaten zu Versuchsreihe 4.2.3.3.1

Pressdrücke [MPa]	Zerfallszeit [s]		
	Maisstärke, nativ	Pharmgel DC 93000	HD-Maisstärke, gefriergetrocknet
64,94	10	105	139
132,42	15	275	256
192,26	20	333	299
255,92	22	358	302
322,13	23	369	302
399,80	24	379	301

Tab. 4.2-18: Zerfallszeiten der Tabletten aus nativer und vorverkleisterter Maisstärke in Abhängigkeit des Pressdrucks

## Anhang

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]			
64,94	0,52	0,61	0,52	0,26
132,42	2,06	-	-	-
178,25	2,82	2,59	2,37	1,32
192,26	3,05	-	-	-
255,92	3,70	-	-	-
280,11	3,77	2,85	2,47	1,38
322,13	3,90	-	-	-
399,80	4,09	2,90	2,53	1,53

Tab. 4.2-20: Pressdruck-Tensile Strength-Profil für Pharmgel DC 93000 in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]			
64,94	2,91	3,07	1,33	0,90
132,42	5,94	-	-	-
178,25	6,97	7,27	5,04	3,92
192,26	7,29	-	-	-
255,92	7,79	-	-	-
280,11	7,80	7,54	5,36	4,51
322,13	7,83	-	-	-
399,80	8,03	7,64	5,39	4,61

Tab. 4.2-21: Pressdruck-Tensile Strength-Profil für gefriergetrocknete HD-Maisstärke in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils

		Magnesiumstearatanteil		
		0,25 %	0,50 %	1,00 %
Probe	Pressdruck [MPa]	LSR [-]		
Pharmgel DC 93000	64,94	-0,17	0,00	0,50
	178,25	0,08	0,16	0,53
	280,11	0,25	0,35	0,63
	399,80	0,29	0,38	0,63
HD-Maisstärke, gefriergetrocknet	64,94	-0,05	0,54	0,69
	178,25	-0,04	0,28	0,44
	280,11	0,03	0,31	0,42
	399,80	0,05	0,33	0,43

Tab. 4.2-22: Schmiermittelempfindlichkeit von Pharmgel DC 93000 und gefriergetrockneter HD-Maisstärke in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils und des Pressdrucks

## Anhang

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	Scheinbare Komprimatdichte [g/cm <sup>3</sup> ]			
64,94	0,9109	0,9695	0,9817	0,9821
132,42	1,1153	-	-	-
178,25	1,1737	1,1929	1,1951	1,1899
192,26	1,1916	-	-	-
255,92	1,2335	-	-	-
280,11	1,2361	1,1973	1,2012	1,1965
322,13	1,2407	-	-	-
399,80	1,2460	1,2057	1,2156	1,2040

Tab. 4.2-23: Pressdruck-Dichte-Profile für die Tabletten aus Pharmgel DC 93000 in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	Scheinbare Komprimatdichte [g/cm <sup>3</sup> ]			
64,94	0,9915	1,0247	0,8683	0,8201
132,42	1,1838	-	-	-
178,25	1,2285	1,2153	1,1326	1,0977
192,26	1,2422	-	-	-
255,92	1,2701	-	-	-
280,11	1,2712	1,2300	1,1521	1,1200
322,13	1,2750	-	-	-
399,80	1,2844	1,2420	1,1680	1,1381

Tab. 4.2-24: Pressdruck-Dichte-Profile für die Tabletten gefriergetrockneter HD-Maisstärke in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	Zerfallszeit [s]			
64,94	105	96	83	73
132,42	275	-	-	-
178,25	-	177	175	168
192,26	333	-	-	-
255,92	358	-	-	-
280,11	-	188	180	169
322,13	369	-	-	-
399,80	379	202	198	188

Tab. 4.2-25: Zerfallszeiten für die Tabletten Pharmgel DC 9300 in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils

## Anhang

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	Zerfallszeit [s]			
64,94	139	151	85	56
132,42	256	-	-	-
178,25	-	306	213	207
192,26	299	-	-	-
255,92	302	-	-	-
280,11	-	307	252	233
322,13	302	-	-	-
399,80	301	308	246	239

Tab. 4.2-26: Zerfallszeiten für die Tabletten gefriergetrockneter HD-Maisstärke in Abhängigkeit des Magnesiumstearatanteils

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	R-Wert			
65	0,9456	0,9444	0,9465	0,9527
178	0,9327	0,9365	0,9438	0,9491
280	0,9339	0,9412	0,9476	0,9535
400	0,9436	0,9464	0,9527	0,9575

Tab. 4.2-28: R-Werte für Pharmgel DC 93000 in Abhängigkeit des Pressdrucks und dem Schmiermittelanteil

	Magnesiumstearatanteil			
	0,00 %	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Pressdruck [Mpa]	R-Wert			
65	0,9469	0,9453	0,9477	0,9477
178	0,9409	0,9396	0,9410	0,9462
280	0,9454	0,9477	0,9470	0,9508
400	0,9493	0,9535	0,9530	0,9544

Tab. 4.2-29: R-Werte für gefriergetrocknete HD-Maisstärke in Abhängigkeit des Pressdrucks und dem Schmiermittelanteil

# Anhang

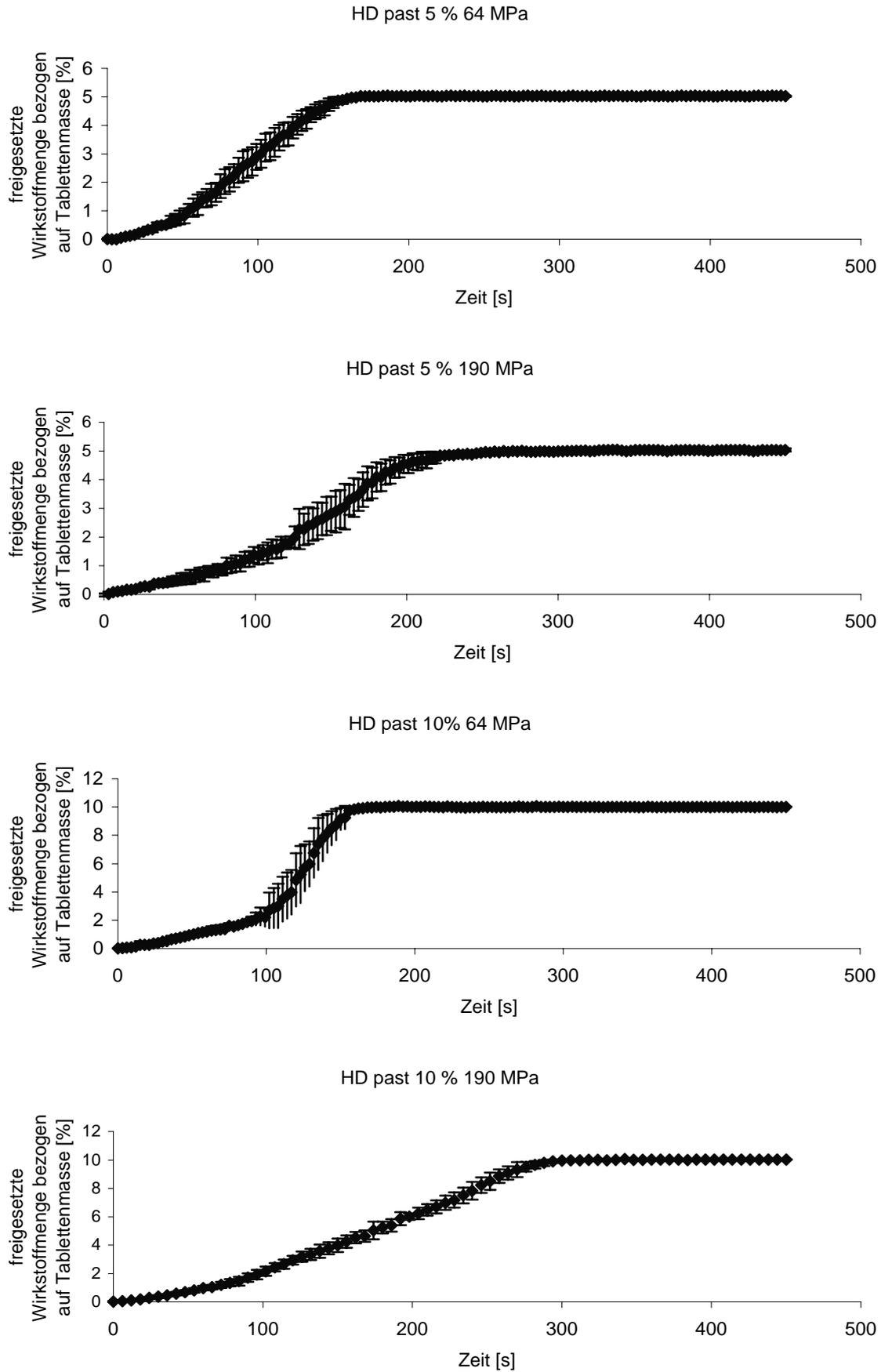


Abb. 4.2-76.1: Freisetzungsprofile nach Lösen von Tramadol-Hydrochlorid in der äußeren wässrigen Phase der Stärkesuspensionen vor Hochdruckbehandlung

# Anhang

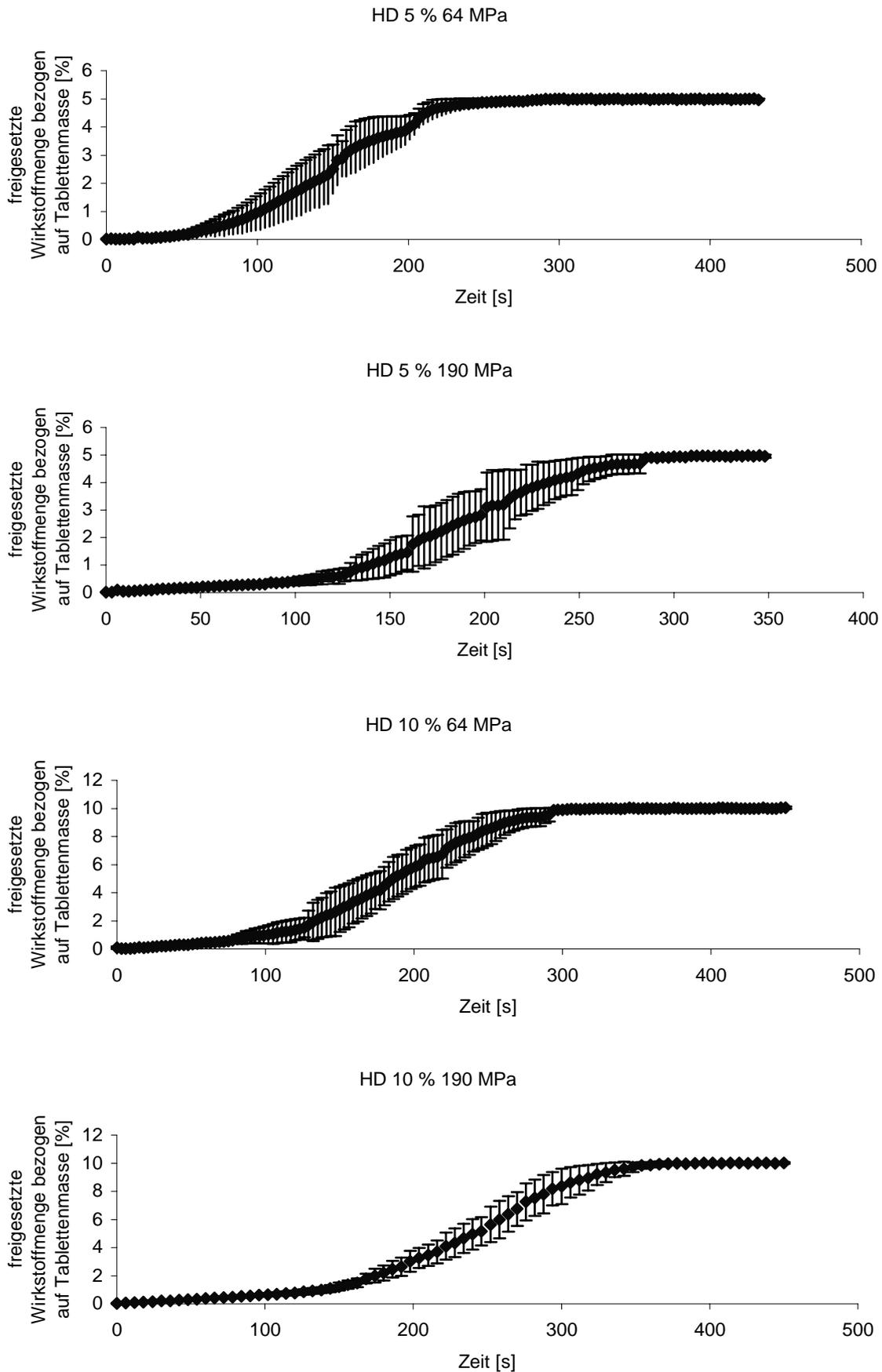


Abb. 4.2-76.2: Freisetzungprofile der physikalischen Mischung aus Tramadol-Hydrochlorid und gefriergetrockneter HD-Maisstärke

# Anhang

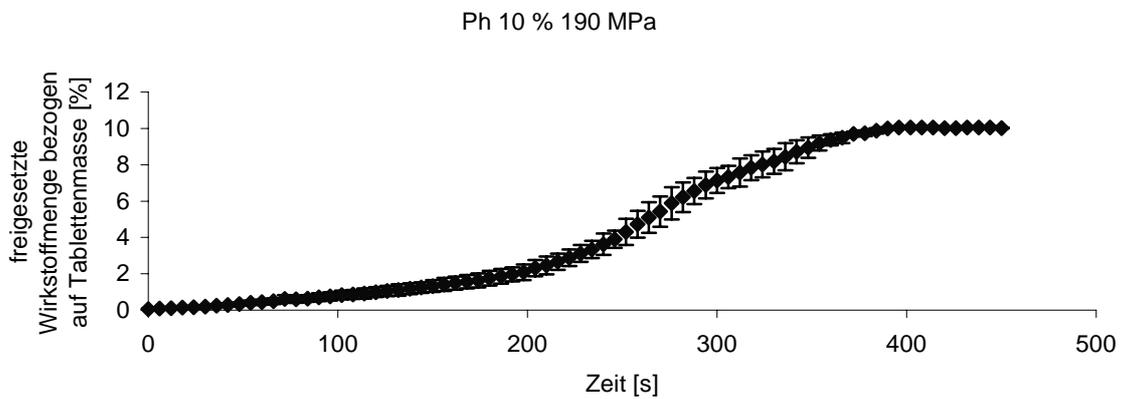
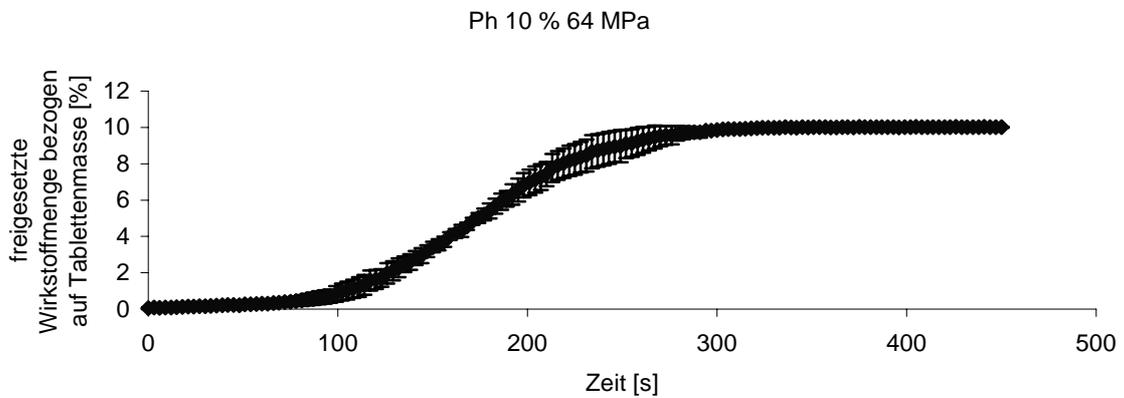
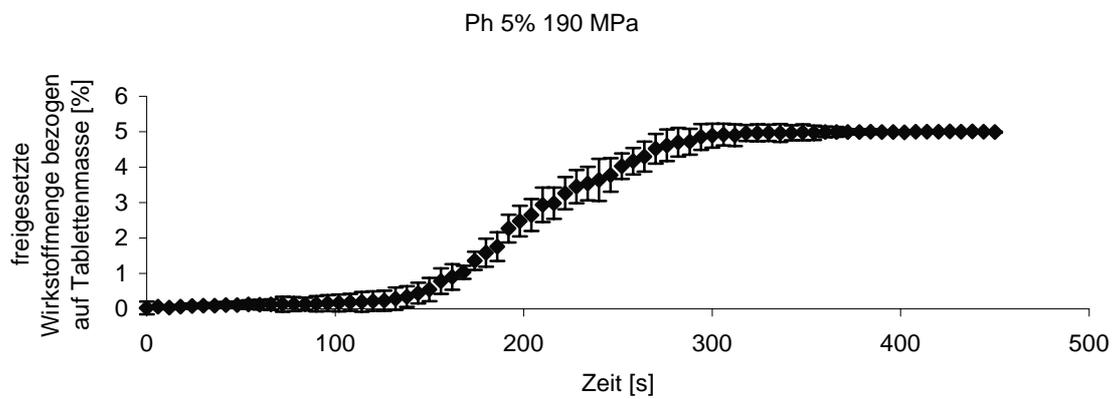
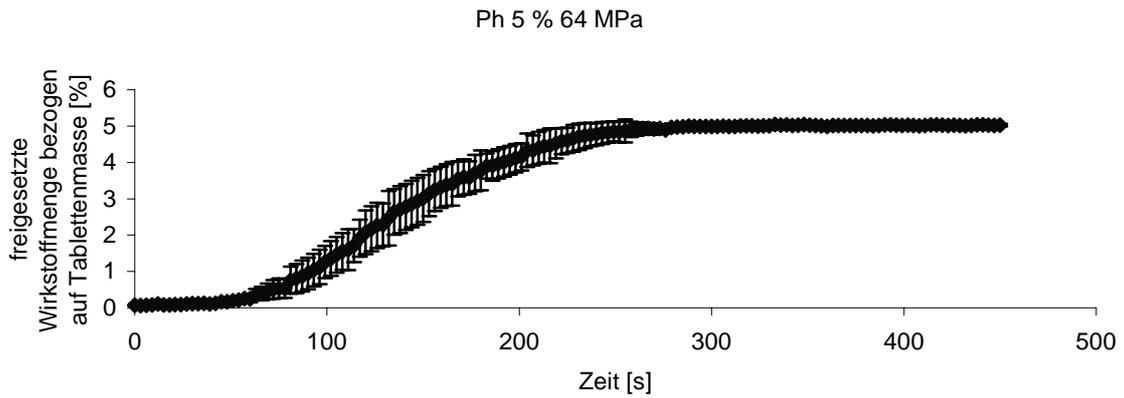


Abb. 4.2-76.3: Freisetzungprofile der physikalischen Mischung aus Tramadol-Hydrochlorid und Pharmgel DC 9300

## Anhang

Charge	MDT [s]	$t_{80\%}$ [s]
HD past 10 % 190 MPa	168	243
HD past 10 % 64 MPa	114	140
HD past 5 % 190 MPa	136	179
HD past 5 % 64 MPa	90	125
HD 10 % 190 MPa	231	291
HD 10 % 64 MPa	185	240
HD 5 % 190 MPa	188	233
HD 5 % 64 MPa	147	201
Ph 10 % 190 MPa	253	324
Ph 10 % 64 MPa	174	218
Ph 5 % 190 MPa	204	251
Ph 5 % 64 MPa	141	191

Tab. 4.2-30: Vergleich der  $t_{80\%}$ -Werte und der MDT der Tablettenchargen; HD past: Tramadol-Hydrochlorid wurde in der wässrigen äußeren Phase der Stärkesuspension vor der Hochdruckbehandlung gelöst, HD: physikalische Mischung von Tramadol-Hydrochlorid und gefriergetrockneter HD-Maisstärke; Ph: physikalische Mischung von Tramadol-Hydrochlorid und Pharmgel DC 93000; die Prozentzahlen geben den Anteil an Tramadol-Hydrochlorid in der Tablette an; anschließend sind die Pressdrücke beim Tablettieren aufgeführt

## 7 Literaturverzeichnis

- Anderson, B.A. und Berlin, E.** Moisture analysis and estimation of crystalline  $\alpha$ -lactose in whey powders, J. Dairy Sci. 57, S. 786, **1974**
- Angberg, M. et al.** Evaluation of heat conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies V, Int. J. Pharm. 81, S. 153-167, **1992**
- Bauer, K.H., Frömming, K.H., Führer, C.** Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **1999**
- Becker, R. und Döring, W.** Kinetische Behandlung der Keimbildung in übersättigten Dämpfen, Ann. Phys. 24, S. 719-752, **1935**
- Bolhuis, G.K. et al.** Film formation by magnesiumstearate during mixing and its effect on tableting, Pharm. Weekbl., 110, 317-325, **1975**
- Bolhuis, G.K. und Chowan, Z.T.** Materials for Direct Compaction, Pharm. Pow. Comp. Techn. M. Decker, New York, USA, S. 419-500, **1996**
- Bolhuis, G.K. und Lerk, C.F.** Comparative evaluation of excipients for direct compression, Pharm. Weekbl. 23, S. 13-20, **1973**
- Bolhuis, G.K. und Lerk, C.F.** Film forming of tablet lubricants during mixing process of solids, Acta Pharm. Technol. 23, S. 13-20, **1977**
- Bolzen, N., Markefka, P., Steckel, H.** Influence of amorphous content and pretreatment of lactose on alpha- / beta-lactose in recrystallized powders, Arch. Pharm. Med. Chem. 334, Suppl. 2, S. 71, **2001**

- Bravo-Osuna, I., Ferrero, C., Jimenez-Castellanos, M.R.** Water sorption-desorption behaviour of methyl methacrylate-starch copolymers: effects of hydrophobic graft and drying method, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59 (3), S. 537-548, **2005**
- Brum, J. et al.** Rate and Mechanism of Lactose Hydration, 7th International Conference / Workshop on Pharmacy and Applied Physical Chemistry at the University of Innsbruck, Austria, September **2003**
- Brunauer, S. et al.** Adsorption of Gases in Multimolecular Layers, *J. Amer. Chem. Soc.* 60, S. 309-319, **1938**
- Brunauer, S. et al.** On a Theory of the van der Waals Adsorption of Gases, *J. Amer. Chem. Soc.* 62, S. 1723-1732., **1940**
- Brunner, E.** Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen, *Z. physik. Chemie* 47, S. 56-102, **1904**
- Buckton G., Yonemochi E., Hammond J., Moffat A.:** The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose, *Int. J. Pharm.* 168, S. 231 ff., **1998**
- Buckton, G. et al.** The Effect of Spray-Drying Feed Temperature and Subsequent Crystallization Conditions on the Physical Form of Lactose, *AAPS PharmSciTech* 3 (4) Technical Note 1 (<http://www.aapspharmscitech.org>), **2002**
- Bühl, A. und Zöfel, P.** SPSS für Windows 6, Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse, Addison-Wesley, S. 165 ff., **1994**
- Buma, T.J.** Determination of crystalline lactose in spray dried milk products, *Neth. Milk. Dairy J.* 24, S. 129-131, **1970**

- Buma, T.J.** Lactose obtained by crystallization from methanol, Neth. Milk. Dairy J. 32, S. 258-261, **1978**
- Buma, T.J. und Wiegers, G.A.** X-ray patterns of lactose and unit cell dimensions of beta-lactose, Neth. Milk & Dairy J. 21 , S. 208-213, **1967**
- Callahan, J. C. et al.** Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients, Drug dev. and Ind. Pharm. 8, S. 355–368, **1982**
- Cargill Food & Pharma Specialties Europe**, Direct compression, Cargill Cerestar BVBA, Vilvoorde, Belgien, **2004**
- Cervera, M. F. et al.** Physical Stability and moisture sorption of aqueous chitosan-amylose starch films plasticized with polyols, Europ. J. of Pharm. and Biopharm. 58, S. 69-76, **2004**
- Ching Kim Tye et al.** Evaluation of the Effects of Tableting Speed on the Relationships between Compaction Pressure, Tablet Tensile Strength and Tablet Solid Fraction, J. Pharm. Sci. Vol 94 (3), S. 465-472, March **2005**
- Curlin, L.C.** A note on tablet disintegration with starch, J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed. 44 (1), S. 16, **1955**
- Czetsch-Lindenwald, H.** Über die Hygroskopizität, Österr. Apoth. Ztg. 17, S. 553 ff., **1963**
- De Boer, A.H. et al.** Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate, Powder Technol. 20, S. 75-82, **1978**
- De Boer, A.H. et al.** Studies on tableting properties of lactose, Part III, Pharm. Weekblad Sci. Ed. 8, S. 145-150, **1986**

**Douzals, J.P., Marechal, P.A., Coquille, J.C., and Gervais, P.** Microscopic study of starch gelatinization under high hydrostatic pressure, J. Agric. Food Chem. 44 (6), S. 1403-1408, **1996**

**Douzals, J.P., Perrier Cornet, J.M., Gervais, P., and Coquille, J.C.** High-pressure gelatinization of wheat starch and properties of pressure-induced gels, J. Agric. Food Chem. 46 (12), S. 4824-4829, **1998**

**DVS-Benutzerhandbuch v 9.0**, Porotec GmbH, Hofheim, Deutschland, **2003**

**Eilbracht, M.** Instrumentierung von Rundlaufpressen: Untersuchungen zur Relevanz für Entwicklungs- und Produktionsprozesse, Dissertation, Bonn, Deutschland, **2001**

**Elversson, J. et al.** Droplet and Particle Size Relationship and Shell Thickness of Inhalable Lactose Particles during Spray Drying, J. Pharm. Sci., 92, S. 900-910, **2003**

**Europäisches Arzneibuch Band I**, 5. Ausgabe, Monographie Schütt- und Stampfvolumen, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2005**

**Europäisches Arzneibuch Band I**, 5. Ausgabe, Monographie Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2005**

**Europäisches Arzneibuch Band I**, 5. Ausgabe, Monographie Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2005**

**Europäisches Arzneibuch Band II**, 5. Ausgabe, Monographien Mais-, Kartoffel-, Weizenstärke, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2005**

**Europäisches Arzneibuch Band II**, 5. Ausgabe, Monographien wasserfreie Lactose, Lactose-Monohydrat, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2005**

**Fachinformation Tramal®**, Online-Version, **2004**

**Fell, T.J. und Newton, J.M.** Determination of tablet strength by the diametrical compression test, J. Pharm. Sci. 59, S. 688-691, **1970**

**Fiedler, H.P.** Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Editio Cantor Verlag GmbH, Aulenhof, **1996**

**Figura, L.O.** The physical modification of lactose and its thermoanalytical identification, Thermochemica Acta 222, S. 187 ff., **1993**

**Fix, I.** Anwendungen der quantitativen Röntgendiffraktometrie (QXRD) in der pharmazeutischen Analytik, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **2004**

**Frank, F.C. und van der Merwe, H.J.** One-dimensional dislocations, I u. II, Proc. Royal Soc. 198, S. 205-225, London, GB, **1959**

**Führer, C.** APV-Informationsdienst 2, S. 58, **1964**

**Gullatz, A.** Darstellung und Auswertung von Ausstoßkräften an Tablettenpressen. Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, S. 79-83, **1996**

**Hagers Handbuch** der Pharmazeutischen Praxis für Apotheker, Arzneimittelhersteller, Ärzte und Medizinalbeamte, 4. Neuausgabe, Band 7, Teil B, Hilfsstoffe, Springer-Verlag Heidelberg, **1977**

**Hayashi, R.** Possibility of High Pressure technology for Cooking, Sterilization, Processing and Storage of Foods, Use of High Pressure in Food, Shokohin to Kaihatsu 22, S. 55-61, **1987**

- Hite, B.H.** The effect of pressure in the preservation of milk, West Virginia Agricultural Experiment Station Bulletin 58, S. 15-35, **1899**
- Hunnius**, Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage, Walter de Gruyter Verlag Berlin, **1998**
- Hyland, M. et al.** Kontinuierliche Regelung der Produkt-Wasserfeuchte in Trocknungsprozessen, Pharm. Ind. 48, S. 655-660, 1986
- Imberty A. et al.** Recent Advances in Knowledge of Starch-Structure, Die Stärke, 43, Nr.10, S. 375 ff., **1991**
- Lefebvre, Jacques et al.** Structure determination of the 1/1  $\alpha/\beta$  mixed lactose by X-ray powder diffraction, Acta Crystallographica Section B, Structural Science, S. 455-463, **2005**
- Kervinen, R. et al.** Effects of High Pressure Treatment on Potato and Barley Starch Suspensions, Poster presented on the 9th World Congress of Food Science and technology, Budapest, Ungarn, 30. Juli 30-4. August, **1995**
- Kibbe A.H., Rowley G.** Handbook of Pharmaceutical Excipients; American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 3. Auflage, **2000**
- Kleber, W., Bautsch, H.-J., Bohm, J.** Einführung in die Kristallographie, Verlag Technik Berlin, 18. Auflage, **1998**
- Klein, M.** Untersuchung zu Mikrokristalliner Cellulose als Tablettierhilfsstoff, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **1998**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.03**, Monographie Kartoffelstärke, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**

**Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.03**, Monographie Maisstärke, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**

**Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.06**, Monographien wasserfreie Lactose, Lactose-Monohydrat, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**

**Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0**, Monographie Tramadolhydrochlorid, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**

**Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0**, Monographie Weizenstärke, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**

**Krischer, O.** Die wissenschaftlichen Grundlagen der Trocknungstechnik, 2. Auflage, **1963**

**Lerk, C.F., Andreae, A.C., de Boer, A.H., Bolhuis, G.K., Zuurman, K., de Hoog, P., Kussendrager, K., van Leverink, J.** Increased binding capacity and flowability of alpha-lactose monohydrate after dehydration, J. Pharm. Pharmacol. 35 (11), S. 747-748, **1983**

**Lerk, C.F. et al.** Alterations of  $\alpha$ -Lactose during differential scanning calorimetry, J. Pharm. Sci. 73, S. 856 ff., **1984**

**Li, Yanxia et al.** A Study on Moisture Isotherms of Formulations: The Use of Polynomial Equations to Predict the Moisture Isotherms of Tablet Products, AAPS Pharm. Sci. Tech., 4 (4), Article 59, **2003**

**Lowenthal, W.** Disintegration of tablets, J. Pharm. Sci. 61, S. 1695-1711, **1972**

- Masuda, M. et al.** Effects of hydrostatic pressure on packaging materials for food, In: Balny, C., Hayashi, R., Heremans, K., Masson, P., High pressure and biotechnology S.163-165, Colloque INSERM / John Libbey Eurotext, Montrouge, France, **1992**
- Meggle** Excipients & Technologie, Produktinformation, Meggle GmbH, Wasserburg, Deutschland, **2000**
- Mettler Toledo** GmbH, Applikationssammlung Thermische Analyse, Pharmazeutika, **1998**
- Meuser, F., Klingler, R.W., and Niediek, E.A.** Charakterisierung mechanisch modifizierter Stärke. Starch / Stärke 30 (11), S. 376-384, **1978**
- Mitrevej, A., Hollenbeck, R. G.** Pharm. Tech. Conference, 211, **1982**
- Modrezejewski, F. et al.** Studies on drug moistening. I. Method of determination of the hygroscopic point, Acta Pol. Pharm. 23, S. 480 ff., **1966**
- Möller H., Siewert M.** FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products, Pharm. Ind. 57(5), S. 362-369, **1995**
- Monleon Pradas, M.** Thermodynamics and statistical mechanics of Multilayer adsorption. J. Chem. Phys. 121 (17), S. 8524-8531, Nov. **2004**
- Muhr, A.H. and Blanshard, J.M.V.** Effect of hydrostatic pressure on starch gelatinisation, Carbohdr. Polym. 2, S. 61-74, **1982**
- Müller, B.W. et al.** Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie, 5. Mitteilung: Zur Methode der Bestimmung der tribologischen Eigenschaften von Feststoffschmiermitteln bei der Tablettierung, Pharm. Ind. 44, S. 636-640, **1982**

- Münzel, K.** Aufgaben und Wirkung der Tablettenhilfsstoffe, Dtsch. Apoth. Ztg. 93, S. 320 ff., **1953**
- Nernst, W.** Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen, Z. physik. Chemie 47, S. 52-55, **1904**
- Noyes, A.A., Whitney, W.R.** The rate of solution of solid substances in their own solutions, J. Amer. Chem. Soc. 19, S. 930-934, **1897**
- Ochiai, S. und Nakagawa, Y.** Packaging for high pressure food processing, In: Balny, C., Hayashi, R., Heremans, K., Masson, P., High pressure and biotechnology S. 163-165, Colloque INSERM / John Libbey Eurotext, Montrouge, France, **1992**
- Orowan, E.** Fracture and strength of solids, Rep. Progr. Physiol. 12, S. 185-232, **1949**
- Peres, S.** Molecular structure and morphology of carbohydrate polymers, Microscopy society of America Bulletin 23, S. 28-43, **1993**
- Pfannenmüller, B. et al.** Conformation of Amylose in Aqueous Solution: Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism of Amylose-Iodine Complexes and Dependence on Chain Length of Retrogradation of Amylose, Biopolymers 10, S. 243 ff., **1971**
- Podczeczek, F.** Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT), Int. J. Pharm. 97, S. 93-100, **1992**
- Price, R., Young, P.M.** Visualization of the crystallization of lactose from the amorphous state, J. Pharm. Sci. 93, S. 155-164, **2004**
- Produktinformation** „Lactose Monohydrat“ Meggle AG, Wasserburg, Deutschland; Stand:10 / **2000**

- Raghavan, S.L. et al.** Morphology of crystals of alpha-lactose hydrate grown from aqueous solution, J. Phys. Chem. 104 B, S. 12256-12262, **2000**
- Ragnarsson, G. et al.** The influence of mixing time and colloidal silica on the lubrication properties of magnesium stearate, Int. J. Pharm. 3, S. 127-131, **1979**
- Rein, H.** Mikroverkapselung von Stärke, Dissertation, Universität Marburg, Deutschland, **1993**
- Ring, S. G., Whittam, M. A.** Linear Dextrins - Solid Forms and Aqueous Solution Behavior in: Biotechnology of Amylodextrin Oligosaccharides, American Chemical Society 458, S. 273 ff., Washington, USA, **1991**
- Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A.** Die Tablette, Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag, **2002**
- Ross, K. D.** Rapid determination of  $\alpha$ -Lactose in Whey Powders by Differential Scanning Calorimetry, J. Dairy Sci. 61, S. 255-259, **1978**
- Rumpf, H.** Grundlagen und Methoden des Granulierens, Chem. Ing. Tech. 30, S. 144-158, **1958**
- Rumpold, B.** Impact of high hydrostatic pressure on wheat, tapioca, and potato starches, Dissertation, Universität Berlin, Deutschland, **2005**
- Sadek, H.M. und Olsen, J.L.** A systematic approach to glidant selection, Pharm. Tech. 2, S. 40, **1980**
- Schmitt, E.A. et al.** Nucleation and Crystallisation Kinetics of Hydrated Amorphous Lactose above the Glass Transition Temperature, J. Pharm Sci. 88 (3) S. 291-296, **1999**

- Schmitt, P.C., Christin, I.** Wirk- und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **1999**
- Schorn, P. J.** Europäisches Arzneibuch Band I + II, Kommentar, 3. Auflage, Monographie AMYLA, S.527 ff., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag Frankfurt am Main, **1983**
- Schwister, K. et al.** Taschenbuch der Verfahrenstechnik, Fachbuchverlag Leipzig, **2000**
- Scott, M.W. et al.** Spray congealing: particle size relationships using a centrifugal wheel atomizer, J. Pharm. Sci. 53, S. 670 ff., **1964**
- Sernetz, M.** Pharmakokinetik und Wachstumskinetik, Vorlesung am Fachbereich Biomedizintechnik der FH Gießen und am Fachbereich Veterinärmedizin der JLU Gießen, **2000**
- Shah, A.C. und Mlodozieniec, A.R.** Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricant-exipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets, J. Pharm. Sci. 66, S. 1377-1381, **1977**
- Sharp, J.H. et al.** Numerical data for some commonly used solid state reaction equations, J. Am. Ceram. Soc. 49, S. 379 ff., **1966**
- Sharp, P.F. und Doob, H.** Quantitative determination of alpha and beta lactose in dried milk and dried whey, J. Dairy Sci. 35, S. 77 ff., **1941**
- Sheth, B.B. et al.** Compressed Tablets, In Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Liebermann, Lachman; Editors. M. Decker, New York, USA, S. 109-185, **1989**
- Spreer, E.** Technologie der Milchverarbeitung, 7. Auflage, Behr's Verlag GmbH & Co. KG, Hamburg, **1995**

- Steckel, H., Bolzen, N.** Calorimetric Study on Amorphous Lactose during and after Re-Crystallization at Different Humidity, Pharm Ind. 67 (6), S. 709-712, **2005**
- Strickland, Jr., W.A.** Study of water vapor sorption by pharmaceutical powders, J. Pharm. Sci. 51, S. 310 ff., **1962**
- Strickland, W.A. et al.** Fundamental Aspects of Tablet Lubrication, J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed. 45, S. 51 ff., **1956**
- Stute, R.** Production and specific properties of high pressure gelatinized starches, Vortrag bei Cerestar Vilvoorde, Belgien, **2005**
- Stute, R., Klingler, R.W., Boguslawski, S., Eshtiaghi, M.N. and Knorr, D.** Effects of high pressures treatment on starches, Starch / Stärke 48, S. 399-408, **1996**
- Susi, H., Ard, J.S.** Determination of the crystallinity of  $\alpha$ -D-lactose by far infrared spectroscopy, J. Ass. Offic. Anal. Chem. 56, S. 177, **1973**
- Tegge, G.** Stärke und Stärkederivate, 3. Auflage, B. Behr's Verlag GmbH & Co. KG, Hamburg, **2004**
- Turck, E.** Z. Aerosol-Forsch. Ther. 6, S. 505, **1955**, In: **Ritschel, W.A., Bauer-Brandl, A.**, Die Tablette, Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag, **2002**
- Umprayn, K., Mendes, R.W.** Hygroscopicity and moisture adsorption kinetics of pharmaceutical solids: A review Drug Dev. And Ind. Pharm. 13, S. 653-693, **1987**
- Voegele, D. et al.** Modelling of Input Function to Drug Absorption by Moments, Symposium on Compartmental and Noncompartmental Modelling in Pharmacokinetics, **1988**

**Vromans, H. et al.** Studies on tableting properties of lactose, Part I, Acta Pharm. Suec. 22, S. 163-172, **1985**

**Vromans, H. et al.** Studies on tableting properties of lactose, Part II, Pharm. Weekblad Sci. Ed. 7, S. 186-193, **1985b**

**Vromans, H. et al.** Densification properties and compactibility of mixtures of pharmaceutical excipients with and without magnesium stearate, Int. J. Pharm. 46, S. 183, **1988**

**Wade, A., Weller, P.J.** Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, USA, **1994**

**Westermarck, S. et al.** Mercury Porosimetry of Mannitol Tablets: Effect of Scanning Speed and Moisture, Pharm. Dev. Tech. 5 (2), S. 181-188, **2000**

**Wu, H. et al.** The double-helical molecular of crystalline A-Amylose, Carbohydrate Res. 61, S. 39 ff., **1978**

**Yoshinari, T. et al.** Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation, Int. J. Pharm 247, S. 69-77, **2002**

## 8 Symbole und Abkürzungen

Å:	Angström; entspricht $10^{-10}$ m
Abb.:	Abbildung
α-LH:	α-Lactosemonohydrat
BP:	British Pharmacopoeia
bzw.:	beziehungsweise
C:	Celsius
c.a.:	circa
CAS:	Chemical Abstract Service Nummer
d:	Netzebenenabstand
DAB:	Deutsches Arzneibuch
d.h.:	das heißt
DSC:	Differential Scanning Calorimetry; Dynamische Differenzkalorimetrie
DVS:	Dynamic Vapour Sorption ; dynamische Dampfsorption
et al.:	et alii [Lat.] und andere
ff.:	folgende Seiten (Literaturangabe)
g:	Gramm
HD:	Hochdruckbehandlung
I:	Intensität
k.A.:	keine Angabe
keV:	Kiloelektronenvolt
kN:	Kilonewton
m:	Masse
mg:	Milligramm
Mg:	Magnesium
Min:	Minute
ml:	Milliliter
mm:	Millimeter
mm <sup>2</sup> :	Quadratmillimeter
MPa:	Megapascal
MW:	Mittelwert

## Symbole und Abkürzungen

---

µm:	Mikrometer
n:	Beugungsordnung
N:	Newton
n.b.:	nicht bestimmt
nm:	Nanometer
o.g.:	oben genannt
Ph. Eur.:	Europäisches Arzneibuch
PG :	Pharmacopoeia Gallica
r:	Korrelationskoeffizient
REM:	Rasterelektronenmikroskopie
r.F.:	relative Feuchte
s:	Sekunde
s.o.:	siehe oben
SD:	Standard Deviation; Standardabweichung
sog.:	so genannt
t:	Zeit
Tab.:	Tabelle
TGA:	Thermogravimetrische Analyse
TS:	Tensile Strength
U/min:	Umdrehungen pro Minute
USP:	United States Pharmacopoeia
UV:	Ultraviolett
v.a.:	vor allem
vgl.:	vergleiche
VIS:	visible; sichtbar
x <sub>10</sub> :	Korngröße, unter der 10 % des Gesamtvolumens liegt
x <sub>50</sub> :	mittlerer Korndurchmesser, Median
x <sub>90</sub> :	Korngröße, unter der 90 % des Gesamtvolumens liegt
z.B.:	zum Beispiel
°:	Winkelgrad
%:	Prozent