

# **Rekristallisation von teilamorpher und amorpher Laktose**

**Charakterisierung von physiko-chemischen  
Eigenschaften und Tablettierbarkeit**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)**

**der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät**

**der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**

**vorgelegt von**

**Sandra Schmitz, geb. Weiling**

**aus Münster / Westf.**

**Bonn 2011**

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

**Erstgutachter: Prof. Dr. K.-J. Steffens**

**Zweitgutachter: PD Dr. habil H. Rein**

**Tag der Promotion: 30.05.2011**

**Erscheinungsjahr: 2011**

**Auszüge aus dieser Arbeit wurden an folgenden Stellen vorab veröffentlicht:**

- Abstract und Poster: 6th APV World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2008, Barcelona, Spanien  
“Influence of temperature and humidity on the tableting characteristics of spray dried lactose”
- Abstract und Poster: DPhG Annual Meeting, 2008, Bonn  
“Tableting properties of spray dried lactose”
- Abstract und Poster: AAPS Annual Meeting, 2009, Los Angeles, USA  
“Comparison of Spray Dried and High Shear Granulated DC-Lactose-Monohydrate Qualities”

**Besondere Hinweise:**

Die Verwendung von warenrechtlich geschützten Handels- und Firmenbezeichnungen erfolgt ohne gesonderte Kennzeichnung.

Kursiv gedruckte Wendungen drücken englischsprachige Fachbegriffe aus, welche keine adäquate Übersetzung in der deutschen Sprache besitzen.

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. K.-J. Steffens

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

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. K.-J. Steffens danke ich herzlich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Vergabe des interessanten Promotionsthemas. Die guten Arbeitsbedingungen sowie die Gewährung von Freiräumen bei der Erstellung dieser Arbeit habe ich sehr zu schätzen gewusst.

Herrn PD Dr. habil H. Rein danke ich für die Bereitschaft zur Übernahme des Koreferats, der Durchsicht der Arbeit sowie der Anfertigung des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. H. Schweim danke ich für die Bereitschaft, der Prüfungskommission beizuwohnen. Darüber hinaus bedanke ich mich für die interessanten Einblicke in das Fachgebiet *Regulatory Affairs* und die immerwährende Diskussionsbereitschaft.

Meinem Viertprüfer, Herrn Prof. Dr. R. Galensa danke ich für die Bereitschaft, der Prüfungskommission beizuwohnen.

Bei Frau Dr. D. Stauch-Steffens bedanke ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit rund um die Themengebiete Laktose und Röntgendiffraktometrie. Ihr allzeit offenes Ohr und Ihre Hilfsbereitschaft waren für mich eine große Unterstützung.

Ein Dankeschön gilt auch Herrn Prof. Dr. R. Süverkrüp, Herrn Dr. M. Beißenhirtz und Herrn Dr. R.F. Lammens für anregende Diskussionen und die Organisation von manch spaßiger Freizeitaktivität.

Ein besonderer Dank gilt Herrn U. Riedl, Dr. D. Beckers und Dr. M. Gateshki von der Firma PANalytical, die mir tiefgründige Einblicke in das Themengebiet der Beugung von Röntgenstrahlung ermöglicht haben. In diesem Zuge bedanke ich mich auch sehr herzlich bei Herrn Balkow für die immerwährende und teils auch sehr spontane Unterstützung!



Weiterhin bedanke ich mich bei Prof. Dr. V. Petkov für die interessanten Einblicke in die Synchrotron-Messungen am APS in Chicago, USA.

Außerdem danke ich Herrn Dr. E. Schwarz von der Firma Meggle, der sich immer wieder gern Zeit nahm, um mit mir ausgiebig über die verschiedensten Aspekte bei der Herstellung von Laktose zu diskutieren.

Herrn Vidua, Herrn Hohmann, Frau Neuhaus, Frau Simpson und Frau Gerlitz danke ich für Ihre große Hilfsbereitschaft in technischen und organisatorischen Belangen.

Meinen Kollegen am Institut für Pharmazeutische Technologie danke ich für unvergessliche Zeit.

Besonders Diana Fischer, Daniela Allhenn, Montserrat Armengol Gelonch, Katja Gruner, Sebastian Bialleck und den „Mädels aus dem ersten Büro“ danke ich für ein stets offenes Ohr und so manchen Unsinn!

Außerdem danke ich meinen Eltern und Freunden für viel aufmunternde Zuversicht und Unterstützung während der Promotionszeit und beim Verfassen dieser Arbeit.

Zum Schluss danke ich Dir lieber Christoph, für Deine unerschöpfliche Geduld. Ich freue mich sehr auf unsere gemeinsame Zukunft!

**Meiner Familie**

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielsetzung.....	1
2.	Theoretischer Hintergrund .....	3
2.1	Laktose .....	3
2.1.1	Rekristallisation amorpher und teilamorpher Laktose.....	6
2.2	Direkttablettierung.....	8
2.2.1	Charakterisierung des Verdichtungsverhalten von Hilfsstoffen .....	9
2.2.2	Heckel Plots.....	10
2.2.3	Verdichtungsverhalten von Laktose.....	12
2.3	Relative Luftfeuchtigkeit.....	14
2.3.1	Definition.....	14
2.3.2	Messung der relativen Luftfeuchtigkeit .....	15
2.3.3	Sorption und Desorption von Wasserdampf .....	15
2.3.4	Einfluss von Feuchte auf Tabletteneigenschaften .....	17
2.3.5	Stabilitätstests.....	18
2.4	Röntgenstrahlung .....	20
2.4.1	Geschichtliche Entwicklung .....	20
2.4.2	Erzeugung von Röntgenstrahlung .....	21
2.4.3	Monochromatisierung von Röntgenstrahlung .....	22
2.4.4	Detektion von Röntgenstrahlung .....	23
2.4.5	Beugung von Röntgenstrahlung .....	24
2.4.6	Synchrotronstrahlung.....	25
2.4.7	Analyse mit der Paarverteilungsfunktion.....	26
2.4.7.1	Das reziproke Gitter.....	28
2.4.7.2	Einfluss der Wellenlänge auf Q.....	28
3.	Material und Methoden .....	31
3.1	Verwendete Materialien .....	31
3.1.1	Sprühgetrocknete teilamorphe Laktose .....	31
3.1.2	Agglomerierte Laktose.....	31
3.1.3	Amorphe Laktose.....	31
3.1.4	Tramadolhydrochlorid .....	32
3.1.5	Paracetamol.....	32
3.1.6	Magnesiumstearat .....	32
3.2	Methoden.....	32
3.2.1	Herstellungsverfahren amorpher Laktose.....	32
3.2.1.1	Gefriertrocknung.....	32

3.2.1.2	Sprühtrocknung.....	33
3.2.1.3	Mechanische Zerkleinerung.....	34
3.2.2	Tablettierung.....	35
3.2.2.1	Pneumohydraulische Tablettenpresse Flexitab.....	35
3.2.2.2	Charakterisierung der Tabletten.....	36
3.2.2.3	Instrumentelle Wegaufnehmer.....	37
3.2.2.4	Zerfallszeit von Tabletten.....	37
3.2.2.5	Freisetzungsuntersuchungen.....	38
3.2.3	Röntgenpulverdiffraktometrie.....	38
3.2.3.1	Röntgendiffraktometer.....	38
3.2.3.2	Bestimmung des amorphen Anteils.....	40
3.2.3.3	In-Situ Bestimmungen.....	40
3.2.3.4	Rietveld-Verfeinerung.....	41
3.2.4	Bestimmung der spezifischen Oberfläche (BET).....	42
3.2.5	Partikelgrößenbestimmung.....	43
3.2.6	Heliumpyknometer.....	43
3.2.7	Kontaktwinkelbestimmungen mit der Washburn-Methode.....	44
3.2.8	Quecksilberporosimetrie.....	46
3.2.9	Generieren der relativen Luftfeuchtigkeiten.....	46
3.2.10	Dynamische Wasserdampfsorption (DVS).....	47
3.2.11	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC).....	48
3.2.12	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	49
4.	Ergebnisse und Diskussion.....	51
4.1	Charakterisierung direkttablettierbarer Laktosequalitäten.....	51
4.1.1	Einleitung.....	51
4.1.2	Substanzcharakterisierung.....	52
4.1.2.1	Flowlac 90.....	52
4.1.2.2	Flowlac 100.....	55
4.1.2.3	Flowlac S2.....	57
4.1.2.4	Foremost NF Lactose (FastFlo 315).....	59
4.1.2.5	Foremost Fast Flo Lactose (NF 316).....	62
4.1.2.6	Supertab SD11.....	64
4.1.2.7	Supertab SD14.....	66
4.1.2.8	Tablettose 80.....	70
4.1.3	Vergleich der amorphen Anteile.....	72
4.1.4	Vergleich der Glasübergangstemperaturen.....	74

4.1.5	Vergleich der Tablettiereigenschaften .....	76
4.1.6	Vergleich der Hygroskopizität .....	77
4.1.7	Zusammenfassung .....	79
4.2	Einfluss von erhöhter Feuchtigkeit auf die Produkteigenschaften von teilmorphen Laktosequalitäten.....	81
4.2.1	Einleitung .....	81
4.2.2	Auswirkung von hoher Luftfeuchtigkeit am Fallbeispiel Flowlac 90 .....	81
4.2.2.1	Einleitung und Versuchsaufbau .....	81
4.2.2.2	Tablettierung.....	83
4.2.2.3	Kristallographische Untersuchungen .....	86
4.2.2.4	Morphologie .....	88
4.2.2.5	Spezifische Oberfläche .....	90
4.2.2.6	DVS .....	91
4.2.2.7	Kontaktwinkelbestimmungen .....	92
4.2.2.8	Porengrößenverteilung .....	94
4.2.2.9	Heckel Plots .....	97
4.2.2.10	In-situ Untersuchungen in der THC .....	100
4.2.3	Einfluss der Rekristallisation auf ausgewählte Eigenschaften der Vergleichsprodukte .....	103
4.2.3.1	Tablettierbarkeit .....	103
4.2.3.2	Heckel-Plots.....	104
4.2.3.3	In-situ Untersuchungen in der THC .....	109
4.3	Einfluss der Einlagerung von Laktose-Tabletten bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit.....	112
4.3.1	Einleitung .....	112
4.3.2	Amorphe Anteile .....	112
4.3.3	Versuchsaufbau .....	113
4.3.4	Erste Versuchsreihe- Reine Laktose ohne Zusatz.....	116
4.3.5	Zweite Versuchsreihe- Zusatz von Aerosil.....	120
4.3.6	Dritte Versuchsreihe- Zusatz von Tramadol-HCl .....	123
4.3.7	Vierte Versuchsreihe- Zusatz von Paracetamol.....	127
4.3.8	XRPD Untersuchungen an Tabletten.....	131
4.3.9	Zusammenfassung .....	135
4.4	Struktur von amorpher Laktose.....	138
4.4.1	Einleitung .....	138
4.4.2	Charakterisierung verschiedener amorpher Laktosen .....	140

4.4.2.1	Sprühgetrocknete Laktose .....	140
4.4.2.2	Gefriergetrocknete Laktose.....	142
4.4.2.3	Gemahlene Laktose (aus Granulac 70).....	144
4.4.2.4	Hygroskopizität .....	145
4.4.3	Versuche am Synchrotron APS .....	147
4.4.3.1	Versuchsbedingungen .....	147
4.4.3.2	Auswertung der Rohdaten .....	149
4.4.3.3	Vergleich der amorphen Ausgangssubstanzen mit der PDF .....	150
4.4.3.4	Rekristallisation von amorpher Laktose .....	151
4.4.4	Zusammenfassung .....	155
5.	Zusammenfassung .....	157
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	161
7.	Anhang .....	163
7.1	Pyknometrische Dichten .....	163
7.2	DSC Thermogramme.....	163
7.3	Heckel-Plots.....	168
7.4	Strukturprofile für die Rietveld-Verfeinerung.....	170
7.5	Berechnungsparameter für die Profilanpassungen der In-situ-Untersuchungen ..	171
7.6	PDF Auswertungen für die Rekristallisation bei 54 %rh/ 20 °C .....	172
8.	Literaturverzeichnis.....	174
	Curriculum Vitae.....	181

# 1. Einleitung und Zielsetzung

Verglichen mit kristallinen Feststoffen können deren amorphe oder teilamorphe Gegenspieler vorteilhafte Eigenschaften in pharmazeutischen Formulierungen aufweisen. Diese zeichnen sich beispielsweise durch eine verbesserte Tablettierbarkeit, sehr gute Löslichkeit und damit verbunden schnellen Freisetzungsraten und Bioverfügbarkeit aus.

Jedoch ist beim Umgang von amorphen oder teilamorphen Substanzen mit dem Risiko der Rekristallisation aufgrund ihrer thermodynamischen Instabilität zu rechnen. Durch den Einfluss von hohen Luftfeuchtigkeiten oder erhöhten Temperaturen kann die Glasübergangstemperatur unter die Umgebungstemperatur absinken, was letztlich die Kristallisation induziert.

Mögliche Risiken, die mit der Rekristallisation verbunden sind, stellen unter anderem die Bildung von Hydraten oder polymorphen Modifikationen, wie auch die Agglomeration der Partikeln oder die Veränderung des Tablettier- und Freisetzungsverhaltens dar. Im schlimmsten Fall können bei der Verwendung von sehr hygroskopischen amorphen Hilfsstoffen durch die Absorption von Feuchtigkeit die physikalischen Eigenschaften der Arzneiform nachhaltig verändert werden.

Lagerstabilität der in der Pharmazeutischen Industrie eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe ist somit ein wichtiges Qualitätskriterium und Kenntnisse über mögliche Umwandlungen von großer Bedeutung. Aber nicht nur die Stabilität der Ausgangsmaterialien ist von Interesse. Auch das Wissen um mögliche Einflussfaktoren und deren Auswirkungen bei der Lagerung von fertigen Arzneiformen spielt eine große Rolle bei der Herstellung und Entwicklung optimaler Rezepturen.

Brittain [1] weist im Hinblick von Effekten, welche mit dem Tablettierprozess in Zusammenhang zu bringen sind, auf zwei zu unterscheidende Kategorien hin. Zum einen ist eine Umwandlung der Ausgangssubstanzen während des Tablettierens aufgrund des Einbringens hoher Energie möglich. Dies wurde von Lefebvre et al. [2] für verschiedene Formen von Carbamazepin gezeigt. Andererseits ist beim Verpressen von chemisch identischen Substanzen mit unterschiedlichen Kristallformen mit differierenden Eigenschaften der Komprimata zu rechnen.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von Feuchtigkeit auf das Rekristallisationsverhalten verschiedener Laktosequalitäten. Dabei wurde auf unterschiedliche Fragestellungen eingegangen, die möglichst praxisnah für pharmazeutische Unternehmen beleuchtet werden sollten. Ein Aspekt befasst sich mit der Austauschbarkeit von Laktosequalitäten im Zuge von möglichen Lieferantenengpässen. Hier wurden sämtliche

in Europa gängigen sprühgetrockneten Laktoseprodukte, die zur Direkttablettierung eingesetzt werden, auf ihre physiko-chemischen Eigenschaften hin untersucht. Die Quantifizierung der amorphen Anteile und deren Stabilität war ein wichtiger Gesichtspunkt. Darüber hinaus wurde der Effekt der Rekristallisierung auf die Tablettiereigenschaften erforscht. Insbesondere sollte eine mögliche Korrelation der amorphen Gehalte mit den Festigkeiten von Tabletten hergestellt werden. Auf den Zusammenhang der Eigenschaften der Ausgangsmaterialien mit den resultierenden Tablettiereigenschaften wurde am Meggle Produkt Flowlac 90 näher eingegangen. Hierbei wurden vor allem Untersuchungsmethoden zur Charakterisierung des Materials vor und nach der Einlagerung in feuchtem Klima angewandt. Durch die Kombination von analytischen Verfahren sollte ein Gesamtbild dieser Laktosequalität entstehen.

Außerdem wurde ein neuer, speziell für diese Arbeit entwickelter Hilfsstoff Flowlac S2 auf seine Eignung für die Direkttablettierung hin getestet. Das sprühgetrocknete Produkt zeichnet sich durch einen sehr niedrigen amorphen Gehalt aus ( $< 2\%$ ), welcher das Risiko der Rekristallisierung und damit verbundene Schwankungen in der Tablette reduzieren soll. Ein weiterer Fokus dieser Arbeit lag auf Untersuchungen der Auswirkung von erhöhter Luftfeuchtigkeit auf die Eigenschaften von Tabletten. Qualitätsrelevante Kriterien, wie Festigkeit, Zerfall und Freisetzungverhalten standen hier im Mittelpunkt der Forschung. Ziel dieser Versuchsreihe war es, das Ausmaß von Nachhärtungserscheinungen verschiedener Laktosequalitäten in Abhängigkeit von Lagerungszeiten bei erhöhter Luftfeuchtigkeit aufzuzeigen.

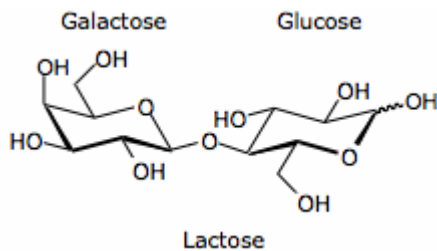
Eine zusätzliche Fragestellung beschäftigt sich mit einer neuartigen Methode zur Detektion einer Nahordnung in amorphen und nanokristallinen Systemen. Viele neu entwickelte Arzneistoffe zeigen eine immer komplexer werdende Struktur mit schlechter Löslichkeit, weswegen durch das Amorphisieren gezielt deren Verarbeitbarkeit zu einer Arzneiform verbessert wird. Zudem ist ein Trend in der Forschung in Richtung immer kleiner werdender Partikel auszumachen. Für diese Nanokristalle und amorphen Substanzen sind die Möglichkeiten der Charakterisierung bislang begrenzt. Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode der *Pair Distribution Function* soll mögliche geordnete Strukturen in der Nahordnung von Nanokristallen und amorphen Stoffen mittels hochenergetischer Röntgenstrahlung detektieren und somit zu einer besserten Vorstellung der Anordnung der Atome führen. Als organische Modellsubstanz diente amorphe Laktose, welche auf unterschiedliche Weisen hergestellt wurde.



## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Laktose

Laktose ist als natürlich vorkommendes Disaccharid, bestehend aus D-Glukose und D-Galaktose, eines der am häufigsten eingesetzten Hilfsstoffe für viele Pharmazeutika, vor allem als Füllmittel für die Tabletten- und Kapselherstellung. Sie wird industriell aus Kuhmilch gewonnen, wo sie als Nebenprodukt zunächst in Form von Casein- und Käsemolke bei der Butter- und Käseherstellung anfällt. Süßmolke enthält dabei einen höheren Anteil an Laktose als Sauermolke. Durch Eindampfen und Kristallisation entsteht Laktose mit einem mengenmäßigen Anteil von 4,6 %. Ein höherer Anteil von 6,6 % ist in Pferdemilch vorhanden, aber auch menschliche Muttermilch weist mit 6,4 % recht hohe Vorkommen auf [3]. Laktose zeigt Stereoisomerie in Form der beiden Anomere  $\alpha$ - und  $\beta$ -Laktose, welche sich in der Konfiguration am Chiralitätszentrum C1 der Glucoseeinheit unterscheiden (siehe Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1** Struktur von Laktose

Bei der  $\alpha$ -Laktose steht die C1-Hydroxygruppe axial, während bei der  $\beta$ -Form die Gruppe äquatorial zur Ringebene zeigt.

Die Anomere zeigen Mutarotation in wässriger Lösung mit einem Gleichgewicht bei Raumtemperatur von 38 %  $\alpha$ - und 62 %  $\beta$ -Laktose. Haase und Nickerson [4] fanden für die Mutarotation in Lösung eine reversible Kinetik erster Ordnung, wobei die Ratenkonstanten mit steigender Temperatur einem Arrhenius-Plot folgend mit einer Aktivierungsenergie von 16-17 kcal mol<sup>-1</sup> zunahm. Mutarotation in fester Form zeigten Lefort et al. [5] *in-situ* an amorpher Laktose mit <sup>13</sup>C NMR. Die Autoren wiesen ein Verhältnis für  $\alpha/\beta$  von 1/1 nach und konstatierten damit unterschiedliche Energieprofile für die Reaktionswege in flüssiger und fester Form.

In fester Form existiert Laktose in vier polymorphen Modifikationen, welche streng genommen als isomorphe Modifikationen bezeichnet werden müssen:  $\alpha$ -Laktose kann als Monohydrat ( $\alpha$ -LMH), aber auch wasserfrei vorkommen, wobei zwischen stabiler ( $\alpha$ -Ls) und instabiler, hygroskopischer Form ( $\alpha$ -Lh) unterschieden wird.  $\beta$ -Laktose ist immer wasserfrei ( $\beta$ -L), wird meist mittels Walzentrocknung hergestellt und findet breite Anwendung in den USA. Kommerzielle Produkte enthalten nie die reine  $\beta$ -Laktose-Form, sondern meist eine Mischung aus  $\beta$ -Laktose mit einem Anteil von 20- 40 %  $\alpha$ -Ls. Die in Europa am häufigsten für Tabletten eingesetzte Form  $\alpha$ -LMH gewinnt man beim Auskristallisieren unterhalb 93,5 °C. Bei Temperaturen darüber entsteht aufgrund der etwas besseren Löslichkeit in Wasser die wasserfreie  $\beta$ -Form. Beim Erhitzen des Monohydrats auf 110- 130 °C bildet sich die wasserfreie, instabile Form und oberhalb 130 °C das stabile  $\alpha$ -Laktose Anhydrat.

Laktose kann zudem in der amorphen Form hergestellt werden, wobei teilamorphe Laktosequalitäten, wie die sprühgetrockneten Produkte zur Direkttablettierung von größerer Bedeutung sind.

Im europäischen Arzneibuch ist sowohl Laktose-Monohydrat als auch Wasserfreie Laktose monographiert [6;7]. Beide Formen sind als weiße bis fast weiße kristalline Pulver mit einer schwachen Süßkraft beschrieben. Die Löslichkeit in Wasser ist gut, geht jedoch sehr langsam von Statten; in Ethanol 96 % (V/V) ist Laktose praktisch unlöslich.  $\beta$ -Laktose löst sich etwas leichter in Wasser als das Monohydrat und fällt daher bei der Kristallisation erst bei höheren Temperaturen aus.

Wissenschaftler aus den Bereichen der Milchindustrie, der pharmazeutischen Technologie, der Physik und Chemie, hier vor allem Materialwissenschaftler und Kristallographen widmen sich seit Jahrzehnten der Erforschung der Laktose. Die Strukturaufklärung der polymorphen Modifikationen war und ist dabei Gegenstand großen Interesses.

Smith et al. [8] untersuchten die Struktur von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat mittels Röntgenbeugungsstrukturanalyse bei 150 K. Ihnen gelang damit die Bestimmung der Geometrie des Einkristalls mit größerer Präzision als die bei Raumtemperatur von Beevers und Hansen [9], Fries et al. [10] und Noordik et al. [11] vorgenommenen Feststellungen.

Die Struktur von  $\beta$ -Laktose konnte von Hirotsu und Shimada [12] geklärt werden. Platteau und Lefebvre widmeten sich dem kristallinen Aufbau der stabilen und hygroskopischen wasserfreien  $\alpha$ -Laktose [13;14].

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Autoren in Tabelle 2.1 dargestellt. Das zugrunde liegende Kristallgitter der Formen  $\alpha$ -LMH,  $\alpha$ -Lh und  $\beta$ -L ist monoklin, während  $\alpha$ -Ls einen komplexeren Aufbau mit trikliner Zellengeometrie zeigt. Der Vergleich der Gitterparameter lässt auf die strukturelle Ähnlichkeit von  $\alpha$ -LMH mit  $\alpha$ -LH schließen. Bei dem Herstellungsprozess für die instabile wasserfreie Form wird lediglich das Kristallwasser

entfernt und somit kommt es nicht zu einem Umbau der Kristallstruktur. Dies wurde von Figura et al. [15] anhand DSC und XRPD Messreihen belegt. Hingegen scheint die Umwandlung zur stabilen wasserfreien  $\alpha$ -Laktose mit einem deutlichen Umbau der Kristallstruktur einher zu gehen, was anhand der Unterschiede im Volumen und Dimensionen der Kristallgitter deutlich wird.

**Tabelle 2.1** Gitterparameter der polymorphen Formen von Laktose nach [8;12-14]

Gitterparameter	$\alpha$ -Laktose-Monohydrat	$\alpha$ -Laktose Anhydrat, hygroskopisch	$\alpha$ -Laktose Anhydrat, stabil	$\beta$ -Laktose Anhydrat
a [Å]	7,7599	7,7795	7,6522	10,839
b [Å]	21,540	19,6931	19,8637	13,349
c [Å]	4,7830	4,9064	4,9877	4,954
$\alpha$ [°]	90	90	92,028	90
$\beta$ [°]	105,911	103,691	106,261	91,31
$\gamma$ [°]	90	90	97,153	90
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	782,3	730,32	720,18	716,7
Raumgruppe	P2	P2	P1	P2

Lefebvre et al. bestimmten zudem die Struktur eines 1/1  $\alpha/\beta$ -Laktosekristalls, welcher ebenfalls ein triklines Kristallgitter aufweist [16]. Darüber hinaus sind 5 $\alpha$ -/3 $\beta$ -, 3 $\alpha$ -/2 $\beta$ -, und 4 $\alpha$ -/1 $\beta$ -Formen als Mischkristalle beschrieben worden [17].

In einer neueren Arbeit zu den polymorphen Formen der Laktose zeigten Kirk et al. [18] für  $\alpha$ -Laktose Anhydrat, dass bei der Präparation durch Dehydratation mittels Antisolventien oder thermischer Behandlung kein Unterschied zwischen dem stabileren und hygroskopischen Polymorph sichtbar ist. Die Autoren bezeichnen die hygroskopische Form als instabiles Zwischenprodukt, welches sich bei Raumtemperatur sehr schnell in das Monohydrat umwandelt. Auch Garnier [19] kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Gegensätzliche Beobachtungen stammen von Figura und Epple [15] und Platteau et al. [14]. Sie stellen das hygroskopische Anhydrat als eigenständige polymorphe Form heraus.

Kommerziell ist eine breite Auswahl verschiedenster Qualitäten erhältlich, die entsprechend den speziellen Bedürfnissen an die Arzneiformen stetig weiterentwickelt wurden. So vertreibt beispielsweise die Firma Meggle gesiebte und gemahlene Produkte zum Einsatz in der Granulierung mit unterschiedlichen mittleren Partikelgrößen. Auch direkttablettierbare Qualitäten, die agglomeriert oder sprühgetrocknet sphärische Partikel mit guten Fließeigenschaften aufweisen, sind inzwischen in einem breiten Korngrößenspektrum

erhältlich. Zudem ist Laktose auf dem Markt der Pulverinhalatoren als Trägersubstanz eines der meistgebräuchlichsten Hilfsstoffe. Hier ist eine glatte Oberflächenbeschaffenheit für eine reversible Anhaftung der Wirkstoffe von entscheidender Bedeutung. Eine Übersicht über die im Handel befindlichen Laktoseprodukte der Firma Meggle gibt Tabelle 2.2.

**Tabelle 2.2** Produktübersicht der Laktosequalitäten der Firma Meggle

<b>α-Laktose-Monohydrat</b> Ph.Eur.- USP-NF-JP					
<b>Kristallin</b> Pulvermischungen, Befüllung von Kapseln/Sachets, Pellets, Pulverinhalatoren, Nassgranulierung, Vormischungen		<b>Modifiziert</b> Direkt-Tablettierung			<b>Compound</b> Direkt-Tablettierung
Gesiebt		Gemahlen	Agglomeriert	Sprüh-getrocknet	Sprüh-getrocknet
PrismaLac 40	Inhalac 70	Granulac 70	Tablettose 70	Flowlac 90	Cellactose 80
Capsulac 60	Inhalac 120	Granulac 140	Tablettose 80	Flowlac 100	Microcelac 100
SacheLac 80	Inhalac 230	Granulac 200	Tablettose 100	<del> </del>	Starlac
Sperolac 100	<del> </del>	Granulac 230	<del> </del>	<del> </del>	<del> </del>
<del> </del>	<del> </del>	Sorbolac 400	<del> </del>	<del> </del>	<del> </del>

Als Trend bei Hilfsstoffherstellern ist zu verzeichnen, so genannte Compound-Hilfsstoffe anzubieten. Durch das gemeinsame Sprühtrocknen der Komponenten werden die Eigenschaften der Einzelsubstanzen, wie beispielsweise von Stärke und Laktose in dem Produkt Starlac, vereint, was zu einem verbesserten Tablettierverhalten führen soll.

### 2.1.1 Rekristallisation amorpher und teilamorpher Laktose

Thermodynamisch instabile Systeme, wie amorphe oder metastabile Phasen, neigen zur Rekristallisation. Die Kristallisation wird durch das Überschreiten der charakteristischen Glasübergangstemperatur (T<sub>g</sub>) ausgelöst, wobei diese durch erhöhte Temperatur und / oder Luftfeuchtigkeit erniedrigt werden kann. Im Falle des Einwirkens von hoher Feuchtigkeit fungiert das Wasser als Weichmacher und erhöht so die molekulare Mobilität der amorphen Bereiche.

Kenntnisse über die Stabilität von Arzneistoffen und auch der Hilfsstoffe sind für die Entwicklung von pharmazeutischen Substanzen unabdingbar.

Das Rekristallisationsverhalten von amorpher und teilamorpher Laktose ist vielfach mit verschiedensten Methoden untersucht und in der Literatur beschrieben worden. Variable Versuchsdesigns mit unterschiedlichen Feuchtigkeitslevels und Temperaturen als auch die Verwendung von verschiedenen Ausgangsmaterialien führt zu einer Fülle nicht immer einheitlicher Literatur. Häufig wird amorphe Laktose als Modellsubstanz verwendet, um anhand des Rekristallisationsverhaltens die Grenzen neuerer Methoden zu demonstrieren. Auch in dieser Arbeit wird amorphe Laktose im letzten Versuchsteil als Modellsubstanz verwendet, um die Methode der *Pair-Distribution-Function* für organische Materialien zu untersuchen. Als Beispiele aus der Literatur ist die von Newell et al. [20] verwendete inverse Gaschromatographie zur Detektion von Veränderungen der Oberflächenenergien während der Kristallisation von amorpher und teilamorpher gemahlener Laktose zu nennen. Die Methode erwies sich als sensitiv, den Kollaps und die Kristallisation der amorphen Laktose anzuzeigen. So verwendeten Ambarkhane et al. [21] im folgenden inverse Gaschromatographie, um in Kombination mit DVS Glasübergangstemperaturen, aber auch initiale Mobilität, Kollaps und Kristallisation zu detektieren. Die Ergebnisse sollten auf andere amorphe Systeme übertragbar sein.

Das Rekristallisationsverhalten von amorpher gefriergetrockneter Laktose und Magermilchpulver wurde von Drapier-Beche et al. [22] in Hinblick auf die Quantifizierung der entstehenden Anomere erforscht. Ibach und Kind [23] fanden bei Beobachtungen der Kristallisation von amorpher sprühgetrockneter Laktose, Molkepulver und Molkepermeat, dass eine erhöhte Temperatur und Feuchtigkeit deren Kristallisation beschleunigen. Dies konnte mit Hilfe von Arrhenius- Plots bestätigt werden.

Steckel und Bolzen [24] beurteilten das Rekristallisationsverhalten von amorpher und teilamorpher Laktose (binäre Mischungen) mittels Mikrokolorimetrie und postulierten, dass die relative Luftfeuchtigkeit und der enthaltene amorphe Anteil die Entstehung von  $\alpha$ -LMH und  $\beta$ -L beeinflusst. Sie fanden, dass bei höheren amorphen Anteilen in der Ausgangsware die Rekristallisation in größerem Ausmaß zu  $\beta$ -L verlief und dementsprechend ein geringer amorpher Anteil vermehrt zu  $\alpha$ -LMH rekristallisierte. Eine sehr hohe Luftfeuchtigkeit zur Induzierung der Rekristallisation führte weitestgehend zur Bildung von  $\alpha$ -LMH, während bei niedrigeren Feuchtigkeiten vermehrt  $\beta$ -L entstand.

Die Stabilisierung von amorphen Systemen ist Gegenstand weltweiter aktueller Forschung und wird häufig durch Co-Versprühen mit diversen Polymeren vorgenommen. So konnte mit dem Co-Versprühen von PVP und auch Polysorbat 80 mit Laktose die Verpressbarkeit und Stabilität verbessert werden, wie Berggren et al. [25;26] demonstrieren. Mahlin et al. [27] zeigten mit der Kraffeldmikroskopie eine Methode zur Verfolgung der Rekristallisation dieser *Co-Processed* Substanzen, um deren Stabilität zu bewerten.

Die kritische Luftfeuchtigkeit, ab der bei amorpher Laktose mit einer Kristallisation zu rechnen ist, variiert je nach Versuchsaufbau und untersuchter Probenmenge. Sie lässt sich jedoch bei 54 %rh [28] einordnen.

Buckton und Darcy [29] untersuchten das Rekrystallisationsverhalten sprühgetrockneter amorpher Laktose mittels Mikrokolorimetrie bei 75 %rh unter Verwendung verschiedener Zusatzstoffe, wie Magnesiumstearat und Mikrokristalliner Cellulose. Anhand ihrer Ergebnisse stellten sie die Hypothese auf, dass das Wasser, welches für die Kristallisation benötigt wird, zunächst aufgrund eines Konzentrationsgradienten in das Pulverbett gleichmäßig aufgenommen wird. Die treibende Kraft für die Diffusion ist somit zunächst höher als die Kraft der Sorption des Wasserdampfes. Die Wasserkonzentration ist zwar an der Oberfläche stets am größten, jedoch nicht gesättigt, so dass es erst ab einem bestimmten Punkt, an dem der Wassertransport in das Pulverbett nachlässt, Sättigung an der Oberfläche stattfindet. Dies führt schlagartig zu einer Kristallisation. Das freiwerdende Wasser der Oberfläche breitet sich schnell in tiefere Bereiche aus, welche an diesem Punkt ebenfalls augenblicklich kristallisieren, da sie bereits annähernd mit Wasser gesättigt waren.

## **2.2 Direkttablettierung**

Die Direkttablettierung stellt für viele Tablettenformulierungen einen ökonomischen und damit im Gegensatz zur vorherigen Granulierung oftmals bevorzugten Weg für die Tablettenherstellung dar.

Bei der Granulierung wird die Rohstoffe nach dem Mischen entweder feucht oder trocken durch verschiedene mechanische Verfahren auf eine möglichst einheitliche Partikelgröße gebracht. Dann erst erfolgt das Tablettieren. Die Tendenz zur Entmischung wird minimiert und die Verkleinerung der Oberfläche der Partikel führt über verringerte Reibungskräfte zu einem verbesserten Fließverhalten.

Bei der Direkttablettierung wird das zu verdichtende Gut, bestehend aus Hilfs- und Wirkstoffen, ohne vorherige mechanische Vorbehandlung nach dem Mischprozess direkt tablettiert. Die Auswahl eines geeigneten Hilfsstoffes richtet sich zum einen nach den Eigenschaften des Wirkstoffs und zum anderen nach den gewünschten mechanischen Festigkeiten sowie Auflöseverhalten der resultierenden Presslinge.

Um die für die Granulate beschriebenen Eigenschaften hinsichtlich Fließverhalten und Partikelgrößenverteilung auch für direkttablettierbare Mischungen realisieren zu können, sind besondere Anforderungen an die Hilfsstoffe gestellt. Sie sollten gute Fließigenschaften zeigen, um bei der volumendosierten Befüllung der Matrize keine Massen- und damit verbunden Dosisschwankungen zu verursachen. Eine enge Korngrößenverteilung soll einer

Entmischung entgegenwirken und auch die Tablettierbarkeit, ausgedrückt als mechanische Festigkeit gegen den Pressdruck, sollte im Vergleich zu einer granulierten Rezeptur in nichts nachstehen. Weiterhin sollen die Hilfsstoffe physikalische und chemische Stabilität aufweisen und gegenüber Hitze, Feuchtigkeit, Oxidation und Alterung robust sein.

Das Verfahren der Direkttablettierung bietet aus wirtschaftlicher Sicht einige Vorteile: Der Wegfall des Granulationsschrittes spart Kosten für Anlagen und damit verbundene Energiekosten. Außerdem ist der Prozess insgesamt schneller. Weniger benötigtes Equipment begünstigt Validierungsaktivitäten, Reinigung und Schutz des Personals vor Staub. Vorteilhaft ist weiterhin, dass die Tablettierung von feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen wie z.B. Pflanzenextrakten möglich ist.

Dem gegenüber stehen erhöhte Rohstoffkosten für die aufwendig produzierten Hilfsstoffe, so dass eine sorgfältige Abwägung bei der Wahl der Herstellungsprozesse anzuraten ist [30].

### **2.2.1 Charakterisierung des Verdichtungsverhalten von Hilfsstoffen**

Das Verdichtungsverhalten einer Rezeptur ist für den entstehenden Pressling von zentraler Bedeutung. Bei der Verdichtung einer Substanz unter Druck kommt es zunächst zu einer *Rearrangement*-Phase, in der sich die Partikel umorientieren. Unter stärkerem Volumenverlust verformen sich die Teilchen elastisch, also reversibel, um dann entweder plastisch in die endgültige Form zu „fließen“ oder durch spröden Bruch einen festen Formling zu bilden. Plastisches Fließen ist charakteristisch für viele anorganische Salze, wie z.B. NaCl oder auch Sorbitol. Hingegen ist ein sprödebrüchiges Verhalten für die meisten Calciumphosphate bekannt. Die überwiegenden Stärke-Typen zeigen hingegen ungünstiges Visko-elastisches Fließen unter Pressdruck, weshalb die resultierenden Tabletten leicht zerbröseln und Stärke als Füllmittel keine Bedeutung besitzt. Viele Hilfsstoffe zeigen ein Verdichtungsverhalten, welches eine Mischform der verschiedenen Deformationsmechanismen darstellt, wie beispielsweise die meisten Laktosequalitäten. Oftmals sind die Phasen unterschiedlichen Verdichtungsverhaltens nicht scharf voneinander abgrenzbar und laufen teilweise gleichzeitig ab [30].

Kenntnisse über das Kompressionsverhalten sind vor allem in der Präformulierungsphase eines neuen Arzneimittels erstrebenswert. Handelt es sich um einen potenten Wirkstoff, der mengenmäßig eine untergeordnete Rolle in der Tablette einnimmt, ist größeres Augenmerk auf die Beurteilung der Verdichtung der Hilfsstoffe zu legen.

Oft finden sich Hilfsstoffe auf dem Markt, die chemisch identisch sind, aber ein völlig unterschiedliches Tablettierverhalten zeigen. Es sei hier beispielhaft auf Calciumhydrogenphosphat-Anhydrat verwiesen, welches als *Fujicalin*, ein mittels Sprühtrocknung hergestelltes Produkt, durch seinen polykristallinen Charakter eine anfängliche plastische

Verformung mit resultierenden sehr guten Tablettenfestigkeiten ermöglicht. Die chemisch identische Substanz *Emcompress Anhydrous* zeigt demgegenüber das typische sprödebrüchige Verformungsverhalten mit mäßiger Tablettierbarkeit.

Hingegen ist es bei Tablettenformulierungen, welche den Arzneistoff in hohen Dosen enthalten, wie beispielsweise Paracetamol- oder Ibuprofen-Tabletten sinnvoll, den Wirkstoff auf sein Verformungsverhalten hin zu untersuchen. Rasenack und Müller [31] fanden ein unterschiedliches Tablettierverhalten für Ibuprofen, welches isomorph in unterschiedlichem Habitus als Plättchen und Nadeln vorlag. Die herkömmliche nadelartige Form zeigte ein schlechtes Tablettier- und Fließverhalten mit der Tendenz, an Stempeln und Matrize zu kleben. Durch gezieltes Kristallisieren ist es den Autoren gelungen, die Kristallstruktur des Ibuprofens so zu verändern, dass eine Verbesserung der Festigkeiten der Tabletten resultierte, verbunden mit reduziertem Kleben und optimiertem Fließverhalten. Hierdurch wurde das Tablettieren mit einem Wirkstoffgehalt von 90 % möglich.

Die mathematische Beschreibung des Verdichtungsverhaltens von Feststoffen war und ist noch immer Gegenstand der technologischen Forschung. Eine weit verbreitete Methode zur Beschreibung der Verdichtung ist die Erstellung von Heckel-Plots, die auch in dieser Arbeit Anwendung zur Beurteilung des Verdichtungsverhaltens der Laktoseprodukte findet.

### **2.2.2 Heckel Plots**

In der Präformulierungsphase steht dem Galeniker meist nur wenig Substanz für das Entwickeln einer optimalen Rezeptur zur Verfügung. Ziel ist es daher, mit möglichst wenigen Versuchen breite Kenntnisse über die Rezeptur oder die Wirksubstanz zu erlangen. Um das Verdichtungsverhalten von Substanzen zu beschreiben, ist die Messung von Wegen während der Kompression in Abhängigkeit des Pressdrucks ein häufig verwendetes Verfahren.

Die Heckel-Gleichung (Gleichung 2.1) beschreibt die Porositätsänderung in Abhängigkeit des Pressdrucks als einen Prozess erster Ordnung [32]. Mittels halblogarithmischer Auftragung der reziproken Porosität gegen den Pressdruck ergibt sich der so genannte Heckel Plot (siehe Abbildung 2.2 und Abbildung 2.3). Die Linearisierung des aufsteigenden Kompressionsastes gibt mittels des Parameters  $k$  Aufschluss über die Plastizität der Substanz. Der Y-Achsenabschnitt  $A$  kann zur Beurteilung der Ordnung der Partikel in der Matrize zu Beginn der Pressung herangezogen werden.



Linearisierte Heckel Gleichung:

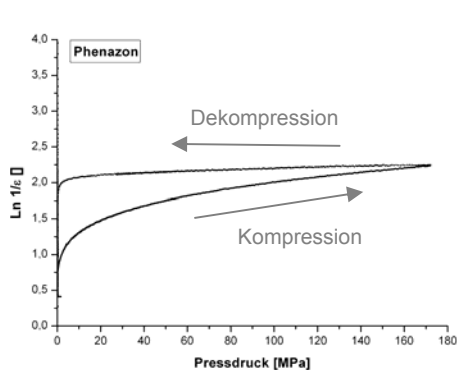
**Gleichung 2.1**

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = k \cdot P + A$$

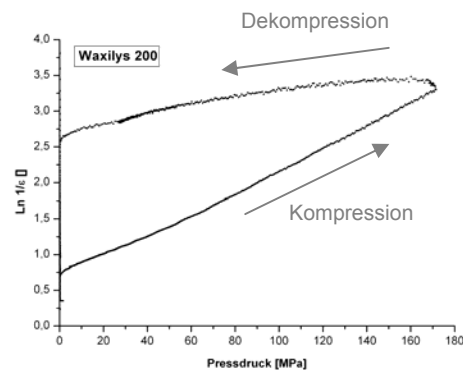
- ε Porosität [%]
- k Kehrwert des *Mean Yield Pressure* – Maß für die Plastizität
- P Pressdruck [MPa]
- A Ordinatenabstand – Maß für die Schüttdichte

Für die Erstellung der Heckel-Plots ist zwischen der „*out-of-die*“- und der „*in-die*“-Methode zu unterscheiden. Die Charakterisierung „*out-of-die*“ erfolgt nach dem Ausstoß aus der Matrize indem die Porosität über die Dimensionen der Tabletten bestimmt wird, was recht zeitaufwendig ist und viel Substanz verbraucht. Bei der „*in-die*“-Methode wird die Porosität über Wegaufnahme zu jedem Pressdruckpunkt aufgezeichnet. Dies ermöglicht die Erstellung eines Heckel-Plots mit minimal nur einer Pressung. Vergleicht man beide Methoden, so wird bei der „*in-die*“-Charakterisierung die Komponente der elastischen Rückdehnung nicht mitbestimmt - im Gegensatz zu der „*out-of-die*“-Messung. Die Bestimmung der elastischen Rückdehnung mit dem Wegmesssystem ist mit einer zweiten Pressung nach einer definierten Wartezeit zugänglich [33].

In Abbildung 2.2 und Abbildung 2.3 sind Heckel-Plots mit der „*in-die*“-Methode für Phenazon und Waxilys 200 dargestellt, zwei Substanzen mit völlig unterschiedlichem Verformungsmechanismus (siehe auch [34]).



**Abbildung 2.2** Heckel-Plot Phenazon (Caelo)



**Abbildung 2.3** Heckel-Plot Waxilys 200 (Roquette)

Phenazon verformt sich durch spröden Bruch, d.h. die Kristalle brechen mit steigendem Druck immer mehr und erzeugen so neue Kontaktstellen in der Tablette. Eine reversible elastische Komponente ist in Abbildung 2.2 nur geringfügig zu erkennen. Im Gegensatz dazu zeigt Waxilys 200 plastisches Fließen. Die Partikel werden zusammengeschoben und erzeugen keine neuen Kontaktflächen. Typischerweise ist daher auch die spezifische Oberfläche von Tabletten aus plastisch verformenden Material niedriger als die der sprödebrüchigen Komprimata. Der Dekompressionsast weist auf eine deutliche elastische Komponente in der Substanz hin. Es ist bekannt, dass sich aus plastisch verformbaren Substanzen Tabletten von hoher Festigkeit herstellen lassen.

Die Charakterisierung der Verformbarkeit lässt sich mit der Bestimmung der Steigung  $k$  des linearen Kompressionsastes und der Darstellung als reziproken Wert, welcher als *Mean yield pressure* (MYP) bezeichnet wird, vornehmen. Je kleiner der *Mean yield pressure* ist, umso plastischer ist die Substanz verformbar. Sonnergaard [35] sieht die Bestimmung des *Mean yield pressures* kritisch, da die Daten je nach Versuchsaufbau und durchführender Forschungsgruppe stark variieren. So sind beispielsweise in der Literatur für Paracetamol Werte für den *Mean yield pressure* von 79 MPa, 99,3 MPa und 124 MPa berichtet worden. Der *Mean yield pressure* eignet sich demnach nicht als substanzspezifischer Charakterisierungsparameter, sondern kann vielmehr bei gleich bleibendem Versuchsaufbau Unterschiede im Kompressionsverhalten aufdecken. Gabaude et al. [36] machten deutlich, dass Fehler bei der Bestimmung der wahren Dichte und der Masse der Komprimata sich deutlicher auf den MYP auswirkten als eine fehlende Berechnung der Stempeldeformation. In dieser Arbeit diente die Bestimmung der Heckel-Plots der Veranschaulichung von Veränderungen im Verformungsverhalten der Laktosepulver während der Lagerung. Hierfür wurde der Versuchsaufbau über die Versuchsdauer beibehalten, um mögliche Beeinträchtigungen zu vermeiden und tatsächlich vergleichbare Daten zu generieren.

### **2.2.3 Verdichtungsverhalten von Laktose**

Kristallines  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat wird beim Tablettieren überwiegend durch spröden Bruch verdichtet, jedoch ist auch ein Anteil plastischer Verformbarkeit gefunden worden [37]. Damit stellt die Substanz eine Mischform der beiden Verdichtungsmechanismen dar. Die Walzenkompaktierte  $\beta$ -Laktose weist gute Verdichtungseigenschaften aufgrund der großen spezifischen Oberfläche und den irregulären zerklüfteten Kristallstrukturen auf und zeigt überwiegend Fragmentierung. Da durch die neu gebildeten Oberflächen innerhalb des Presslings vermehrt Bindungen entstehen können, sind Tabletten aus  $\beta$ -Laktose meist fester als solche aus  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat. Obwohl für  $\alpha$ -Laktose Anhydrat ebenfalls gute Tablettierbarkeit nachgewiesen werden konnte, ist derzeit keine Qualität im Handel [38]. Ein

Vergleich der Verdichtungsmechanismen von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und  $\alpha$ -Laktose Anhydrat mittels akustischer Emissionsanalyse am Einkristall durch Wong et al. [39] stellte eine unterschiedliche Natur der Fragmentierung während des Komprimierens heraus. Das Monohydrat zeigt eine deutlich aktivere und energiereichere Resonanz und zudem eine größere mechanische Festigkeit verglichen mit dem Anhydrat, was anhand der deutlichen Unterschiede in den Kristallstrukturen begründet wird.

Die sprühgetrockneten Laktosequalitäten beinhalten einen beträchtlichen amorphen Anteil und besitzen damit eine zusätzliche plastische Komponente, welche als „Klebstoff“ zu gesteigerten Bindungen innerhalb der Komprimierte sorgt [40;41]. Fell und Newton [42] verglichen Partikelgrößenfraktionen von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und einer sprühgetrockneten Qualität und fanden je für die kleinste Fraktion die besten Tablettenfestigkeiten. Jedoch zeigte sich die sprühgetrocknete Qualität grundsätzlich hinsichtlich der Festigkeit dem  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat Produkt überlegen.

Busignies et al. [43;44] fanden bei Untersuchungen zum Verdichtungsverhalten von  $\alpha$ -LMH,  $\beta$ -L,  $\alpha$ -Ls und einem sprühgetrockneten Produkt, dass die Umwandlung der pseudopolymorphen Formen größeren Einfluss auf die Tablettierbarkeit nimmt, als die Auswirkungen bei der Entstehung von Anomeren oder partiellen amorphen Strukturen. Jedoch sorgten die Versuchsbedingungen für eine Rekristallisation der amorphen Phase vor Beginn der Untersuchungen, was die Versuchsergebnisse im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit verfälscht.

Bei sprühgetrockneten Laktosequalitäten spielt die Partikelgröße der Primärpartikel für die resultierenden Festigkeiten der Tabletten eine entscheidende Rolle. Für die Herstellung dieser Produkte wird Laktosepulver zunächst heiß gelöst und je nach Standzeit und Temperatur wird sich ein Gleichgewicht von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Laktose in dieser Lösung einstellen. Zur abgekühlten Lösung wird kurz vor dem Sprühprozess etwa 85-90 % Laktosepulver hinzu gegeben, so dass eine Suspension entsteht. Beim Sprühprozess entstehen nun Sekundärpartikeln, die als „Grundgerüst“ die suspendierten Primärpartikeln enthalten, welche mit einer amorphen Schicht aus der Laktoselösung zusammengehalten werden. Da die suspendierte Laktose kalt zur Lösung zugefügt und sofort versprüht wird, löst sie sich nur geringfügig, so dass im resultierenden Sekundärpartikel Habitus und Größe erhalten bleiben. Rassa et al. [45] fanden einen Zusammenhang zwischen der Partikelgröße der Primärpartikeln und den Tabletteneigenschaften. Je kleiner die Partikel für die Suspension gewählt wurden, umso besser waren die Festigkeiten der Formlinge. Die Begründung sehen die Autoren in der erhöhten spezifischen Oberfläche, welche sich einerseits mit mehr amorphem Material überziehen lässt und andererseits ein besseres „Ineinandergleiten“ der Partikel beim

Verpressen ermöglicht. Diese Erkenntnis nutzten die Autoren für die Entwicklung des modifizierten Produkts Pharmatose DCL14 (heute: Supertab 14SD) mit verbesserter Tablettierbarkeit im Vergleich zur Qualität DCL11 (heute: Supertab 11SD).

## 2.3 Relative Luftfeuchtigkeit

### 2.3.1 Definition

Die relative Luftfeuchtigkeit, meist in % angegeben, bezeichnet den Anteil an Wasserdampf in der Atmosphäre am gesamt möglichen Sättigungswasserdampfanteil bei isothermen und isobaren Bedingungen. Sie ist also das Verhältnis von absoluter zur maximal möglichen Feuchte. Unter der absoluten Luftfeuchtigkeit versteht man die in einem Kubikmeter Luft enthaltene Menge an Wasserdampf (in  $\text{g}/\text{m}^3$ ). Eine wichtige Kenngröße im Zusammenhang mit der relativen Luftfeuchtigkeit ist die Taupunkttemperatur bzw. Taupunktkurve im h-x-Diagramm nach Mollier (Abbildung 2.4).

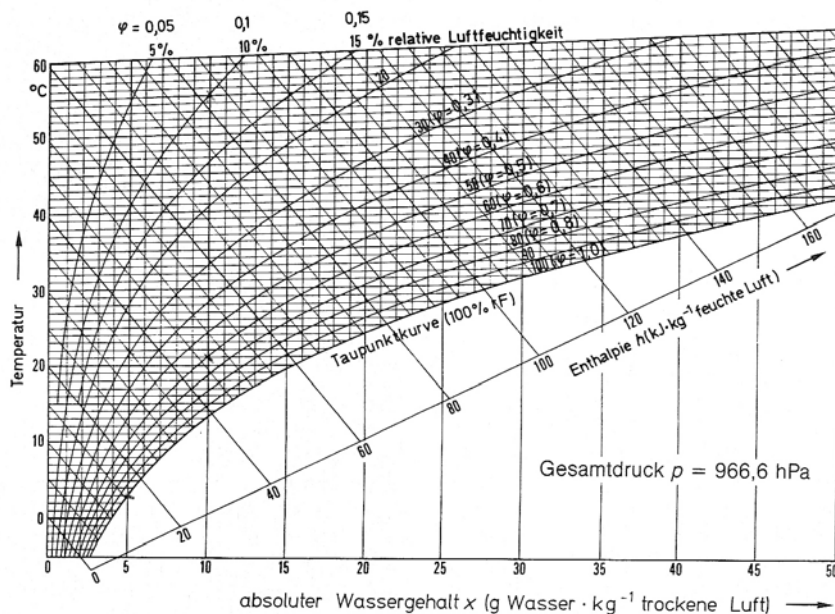


Abbildung 2.4 h-x-Diagramm nach Mollier

Aus dem Diagramm lässt sich graphisch die maximale Sättigung bei verschiedenen Temperaturen entnehmen und somit die Aufnahmekapazität für Wasserdampf beispielsweise in Trocknungsprozessen bestimmen. Auf der Abszisse ist die Wassermenge und auf der Ordinate die Temperatur aufgetragen. Das Diagramm gilt für einen konstanten Luftdruck von 1013,25 hPa. Die Linien gleicher Enthalpie, die Adiabaten verlaufen schiefwinkelig während die Linien gleicher Temperatur, die Isothermen parallel zueinander

stehen. Unter anderem ist dem Mollier-Diagramm die Abhängigkeit der relativen Feuchtigkeit von der Temperatur zu entnehmen. Die Taupunktlinie charakterisiert diejenigen Punkte, bei denen sich ein Gleichgewicht zwischen Verdunstung und Kondensieren einstellt. Sie ist demnach die Kurve mit maximal möglichem Feuchtigkeitsgehalt 100 % bei entsprechenden Temperaturen. Unterhalb dieser Wasserdampfsättigungslinie setzt Kondensation ein. Oberhalb verlaufen die Linien niedrigerer relativer Feuchte.

### **2.3.2 Messung der relativen Luftfeuchtigkeit**

Die Bestimmung der relativen Luftfeuchtigkeit ist mit so genannten Hygrometern möglich. Eine Übersicht über die Fülle an Messmethoden gibt Wernecke in seinem Buch „Industrielle Feuchtemessung“ [46]. Eine sehr einfache Messung ist mit so genannten Haarhygrometern möglich, welche die Eigenschaft von entfetteten Haaren ausnutzen, sich bei der Aufnahme von Feuchtigkeit auszudehnen. Darüber hinaus bieten sich Taupunktspiegelhygrometer für die Bestimmung der Luftfeuchten an, da sie den Taupunkt über eine Trübung des Spiegels detektieren. Taupunkthygrometer finden häufig Verwendung als Regelement. Ferner sei an dieser Stelle die Messung der Luftfeuchtigkeit mittels Psychrometern erwähnt. Dieses Verfahren misst den Temperaturunterschied zwischen einem feuchten und einem trockenen Strumpfschlauch, wobei über die Verdunstungskälte am Thermometer mit feuchtem Strumpf auf den vorherrschenden Feuchtigkeitsgehalt in der Luft geschlossen werden kann.

### **2.3.3 Sorption und Desorption von Wasserdampf**

Wasserdampfsorption bezeichnet die Aufnahme von Wasserdampf durch ein Adsorbens, Desorptionsvorgänge beschreiben die Abgabe von Wasserdampf. Grundsätzlich stehen beide Vorgänge miteinander in einem physikalischen Gleichgewicht. Der Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Wassermenge und der Luftfeuchtigkeit bei konstanter Temperatur wird als Sorptionsisotherme bezeichnet. Substanzen, die in der Lage sind, Wasserdampf aus der Luft aufzunehmen und zu binden, bezeichnet man als hygroskopisch. Aus dem Alltag ist uns das unerwünschte Verklumpen von Kochsalz nach längerer Lagerung bekannt. Auch in der Baustoffphysik nimmt die Beurteilung der Baumaterialien nach dem Feuchtigkeitsbindevermögen eine entscheidende Rolle ein.

Eine Klassifizierung für pharmazeutische Hilfsstoffe gelang Callahan et al. [47]. Er untersuchte das Wasseraufnahmevermögen von 40 Substanzen, die bei unterschiedlichen relativen Luftfeuchten eingelagert waren.

Klasse I: Nicht hygroskopisch

Im Wesentlichen keine Aufnahme von Wasserdampf bis zu einer Luftfeuchtigkeit von 90 %. Die Wasseraufnahme bei Exposition über 90 % rh über eine Woche beträgt weniger als 20 %.

Klasse II: Wenig hygroskopisch

Im Wesentlichen keine Aufnahme von Wasserdampf bis zu einer Luftfeuchtigkeit von 80 %. Die Wasseraufnahme bei Exposition über 80 % rh über eine Woche beträgt etwa 40 %.

Klasse III: Moderat hygroskopisch

Der Wassergehalt nimmt etwa 5 % zu bei Lagerung unterhalb von 60 %rh. Der Wassergehalt steigt um etwa 50 % nach der einwöchigen Lagerung über 80 %rh.

Klasse IV: Sehr hygroskopisch

Deutlich Wasseraufnahme ist schon bei niedrigen relativen Feuchten von 40-50 % zu beobachten. Der Wassergehalt steigt um etwa 30 % nach einwöchiger Lagerung bei 90 %rh.

Die meisten pharmazeutischen Hilfsstoffe sind laut Callahan den Klassen I und II zuzuordnen, in den Klassen III und IV finden sich polymere Bindemittel wie Hydroxypropylmethylcellulose oder das Sprengmittel Natriumcarboxymethylcellulose.

Das Europäische Arzneibuch [48] gibt ebenfalls eine Definition für die Hygroskopizität an. Hierbei wird das Wasseraufnahmevermögen einer Substanz ermittelt, indem die Massenzunahme der Substanz nach 24 h Einlagerung bei 80 %rh /25 °C bestimmt wird. Dazu wird ein Wägegglas mit 50 mm äußerem Durchmesser und 15 mm Höhe mit Deckel gewogen ( $m_1$ ) und nach Einwaage der Probe deren Gewicht ermittelt ( $m_2$ ). Der Deckel wird entfernt und das Glas bei den oben genannten Bedingungen exponiert. Das Klima kann entweder über die statische Methode mit einer gesättigten Lösung Ammoniumchlorid oder Ammoniumsulfat generiert werden oder aber durch Verwendung eines entsprechend einzustellenden Luftfeuchtigkeit und Temperatur im Klimaschrank. Nach 24 h wird das Wägegglas mit dem Deckel wieder verschlossen und erneut gewogen ( $m_3$ ). Die prozentuale Massenzunahme berechnet sich nach Gleichung 2.2

**Gleichung 2.2**

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \cdot 100$$

Je nach Ergebnis werden die untersuchten Substanzen in vier Klassen eingeordnet:

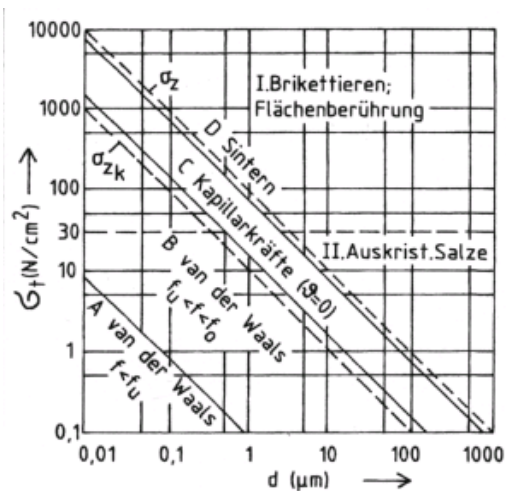
1. Zerfließend: Die Substanz adsorbiert genügend Wasser zur Bildung einer Flüssigkeit.
2. Sehr hygroskopisch: Die Massezunahme beträgt mindestens 15 %.
3. Hygroskopisch: Die Massezunahme beträgt weniger als 15 %, jedoch mindestens 2 %.
4. Schwach hygroskopisch: Die Massezunahme beträgt weniger als 2 %, jedoch mindestens 0,2 %.

Eine einheitliche Definition für die Hygroskopizität ist demnach nicht gegeben. In der Literatur sind zahlreiche weitere Methoden und Definitionen für die Hygroskopizität beschrieben. Eine gute Übersicht gibt hier der Review von Van Campen et al. [49].

Ein weiterer Mechanismus der Substanzen, Feuchtigkeit aus der Umgebung zurückzuhalten, wird über die enthaltenen Poren, die als Kapillarsystem aufgefasst werden können, erklärt. Diese Kraft, welche als Kapillarkondensation bezeichnet wird, lässt sich nach der Gesetzmäßigkeit von Washburn berechnen. Der Durchmesser der Kapillaren übt einen entscheidenden Einfluss auf den kapillaren Zug aus. Je kleiner der Durchmesser ist, desto größer ist der Kondensationseffekt. Kapillarkondensation ist erst bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit wirksam und messtechnisch schwer zugänglich. Den Effekt der Kapillarkondensation macht man sich bei dem Trockenmittel Kieselgel (Silicagel) zunutze, da die enthaltenen sehr feine Kapillaren für einen starken kapillaren Zug sorgen und somit in der Lage sind, den Gütern Feuchtigkeit zu entziehen.

#### **2.3.4 Einfluss von Feuchte auf Tabletteneigenschaften**

Bereits geringe Mengen Feuchtigkeit im Tablettiergut beeinflussen Bindungsmechanismen wie Agglomeration im Haufwerk nachhaltig [30]. Die Feuchte wird den Partikeln als Sorptionsschicht zugerechnet, wobei bei geringen Sorptionsschichten zunächst Van-der-Waals-Kräfte entscheidend am Zusammenballen der Partikel beteiligt sind. Mit ansteigender Dicke der Sorptionsschicht werden Kapillarkräfte für eine verstärkte Bindung der Teilchen untereinander wirksam. Letztlich können sich die Sorptionsschichten gegenseitig durchdringen, was beispielsweise bei der Granulation der Fall ist. Zusätzlich zum Abstand der Partikel untereinander sind die Auswirkungen der Feuchtesorption maßgeblich von den Partikelradien der zu komprimierenden Substanz abhängig, wie in Abbildung 2.5 dargestellt ist (nach [50]).



**Abbildung 2.5** Abhängigkeit der theoretisch berechneten Zugfestigkeiten vom Radius der Primärteilchen, nach [50]

Bei kleinen Partikeln von unter 1 µm sind vornehmlich Van-der-Waals-Kräfte für die Bindungen wirksam. Ab einem Partikelradius von 100 µm sind kapillare Zugkräfte für eine Agglomeration nötig. Bei einem sehr hohen Feuchtigkeitsgehalt kann es zwischen den Partikeln sogar zum partiellen Anlösen kommen, wodurch nach dem anschließenden Auskristallisieren eine besonders starke Bindung resultiert.

### 2.3.5 Stabilitätstests

Für neue und auch bereits im Markt befindliche Arzneimittel schreiben die Behörden eine Reihe von Tests zur Sicherstellung der Qualität unter definierten Lagerungsbedingungen vor. Die Qualität des Arzneimittels während der Lagerung wird zum einen durch den Wirkstoffgehalt als auch durch sensorisch wahrnehmbare mikrobiologischen und physikalisch-chemische Eigenschaften beurteilt. Die Verlängerung der Haltbarkeit eines Arzneimittels kann beispielsweise mittels einer on-going-stability Prüfung nach ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) - Richtlinien beantragt werden. Neue Arzneimittel müssen hingegen so genannte Stresstests überstehen. Der Umfang der durchzuführenden Prüfungen richtet sich nach dem Vertriebsgebiet und den dort vorherrschenden klimatischen Bedingungen. Die ICH teilte hierzu die Erde in 4 Klimazonen ein (siehe Tabelle 2.3).



**Tabelle 2.3** Klimazonen nach ICH, entnommen aus Herzfeld [51]

Klimazone	Definition	Langzeitlagerbedingungen
I	Gemäßigtes Klima	21 °C 45 % relative Feuchte
II	Subtropisches und mittelmeerähnliches Klima	25 °C 60 % relative Feuchte
III	Heiß-trockenes Klima	30 °C 35 % relative Feuchte
IV	Heißfeuchtes Klima	30 °C 70 % relative Feuchte
Stress A	Kältestress	4 °C 40 % relative Feuchte
Stress B	Hitzestress	40 °C 75 % relative Feuchte

Die Lagerbedingungen der Langzeittests richten sich nach den direkt vorzufindenden Klimabedingungen. Im Vertriebsgebiet Deutschland, als gemäßigt einzustufende Klimazone I, müssten somit Langzeittests bei einer Temperatur von 21 °C mit 45 % relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt werden. Beschleunigte Haltbarkeitstests oder auch Stresstests genannt, dienen der Prognose von Haltbarkeitszeiträumen. So kann beispielsweise bei variabler Temperatur die Erstellung eines Arrhenius-Plots Aufschluss über die Stabilität geben, da die Kinetik vieler Reaktionen unter hoher Temperatur meist beschleunigt ist. Eine Extrapolation auf die Lagerungstemperatur ist damit möglich. Es ist jedoch anzumerken, dass Stresstests keine Vorhersage der tatsächlich über die Lagerungszeit ablaufenden Veränderungen in der Arzneiform erlauben. Sie sind lediglich als Fingerzeig auf eine mögliche Reaktion zu verstehen und gehören damit ins Forschungs- und Entwicklungslabor als Anhaltspunkte für die Optimierung von Packmitteln oder die Verbesserung von Formulierungen. Grundsätzlich muss für die erfolgreiche Ermittlung der Arrhenius-Beziehung die Reaktionsmolekularität bekannt sein.

Für die Klimazone I, in die Europa einzuordnen ist, gilt als Stressbedingung 25 °C und 60 % relative Luftfeuchtigkeit, für Klimazone II gelten 30 °C und 65 % relative Feuchte.

In dieser Arbeit wurden sowohl Laktosepulver als auch Laktosetabletten bei definierten Klimabedingungen eingelagert und resultierende Effekte untersucht. Die Lagerungsbedingungen der Tabletten richteten sich nach den Stressparametern der Klimazone I, um zu simulieren, wie sich Laktosetabletten bei offener Lagerung, z.B. als Bulk in der Pharmaproduktion verändern können.

Die Lagerung der Laktosepulver, die nachher zu Tabletten verarbeitet wurden, erfolgte in Anlehnung an den Hitzetest bei 75 %rh, jedoch anstatt bei 40 °C bei 25 °C. Die *in-situ* Stabilitätsuntersuchungen in der Temperatur-Feuchte-Kammer (THC) wurden analog hierzu durchgeführt. Während der Einlagerungszeit wurden beide Parameter Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit stets konstant gehalten.

## 2.4 Röntgenstrahlung

### 2.4.1 Geschichtliche Entwicklung

Die Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Conrad Röntgen im Jahr 1895 sorgte in den Bereichen Medizin und Technik für völlig neue Möglichkeiten der Untersuchung von Mensch und Materie. Die Anwendung der Röntgenbeugung an Kristallen durch M. von Laue, W. Friedrich und P. Knipping im Jahr 1912 brachte einen neuen Zweig der Kristallographie hervor, der Einzug in die Materialwissenschaften aller Fächer der Naturwissenschaften erhielt. Im Jahr 1915 gelang es W.H. Bragg mit seinem Sohn W.L. Bragg, die Röntgenbeugung erstmals zur Strukturaufklärung zu nutzen. Sie begründeten die heute noch verwendete Braggsche Gleichung, in der sie die Beziehung zwischen dem Beugungswinkel, der Wellenlänge der Strahlung und dem Netzebenenabstand beschrieben. Für ihre wissenschaftliche Entdeckung wurden beide mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet. Heute werden drei große Bereiche der Nutzung von Röntgenstrahlung gegeneinander abgegrenzt [52]:

1. *Röntgenbeugung*: Die kurzen Wellenlängen, die in etwa den Abständen der Atome im Kristallgitter entsprechen, werden ausgenutzt. Die kohärente Natur der Strahlung, die von den meisten Materialien kaum adsorbiert wird und das Eindringvermögen der Strahlung, sind dabei von entscheidender Bedeutung.
2. *Radiographie*: Die Durchleuchtung von Menschen und auch Materialien ist eine weit verbreitete Anwendung. Unterschiede in den Ordnungszahlen der Elemente sorgen für unterschiedliche Absorptionseffekte und führen somit nach der Durchstrahlung zu einem Bild, welches beispielsweise im Falle des Menschen die Knochen als Schatten darstellt, da diese mehr Strahlung adsorbieren als Weichteile. Eine erweiterte Entwicklung ist das bildgebende Verfahren der Computertomographie (CT), mit der mit so genannten Schnittbildern rechnergestützt eine dreidimensionale Abbildung erzeugt werden kann. In der Medizin findet diese Methode breite Anwendung für die detaillierte Bildgebung von Weichteilen, hält aber auch Einzug in Forschung und Entwicklung der Naturwissenschaften. So werden beispielsweise in der Pharmazie Dichteverteilungen von Tabletten mittels der CT-Technik untersucht [53;54].

3. *Röntgenfluoreszenzanalyse*: Bei der Röntgenfluoreszenzspektroskopie wird der Effekt ausgenutzt, dass Materialien, die mit energiereicher Strahlung beschossen werden, zur Emission diskreter Röntgenstrahlung angeregt werden. Die charakteristische Strahlung für jedes Element erlaubt eine qualitative und quantitative Elementaranalyse von Stoffen und Stoffgemischen. Die Grundprinzipien werden auch für energiedispersive Rasterelektronenmikroskopie (EDX) eingesetzt.

## 2.4.2 Erzeugung von Röntgenstrahlung

Röntgenstrahlung bezeichnet elektromagnetische Wellen mit einem Energiebereich zwischen 3 keV und 500 keV. Die Wellenlänge liegt bei  $10^{-3}$  bis 10 nm und nimmt somit im elektromagnetischen Spektrum eine Stellung zwischen dem Ultravioletten Licht und der Gamma-Strahlung ein. Die Röntgenstrahlung lässt sich grob in harte und weiche Strahlung einteilen. Die weiche Strahlung liegt eher im höheren Wellenlängenbereich und wird vornehmlich für Röntgenbeugungsexperimente genutzt. Harte Röntgenstrahlung ist kurzwelliger und überschneidet sich teilweise mit der Gamma-Strahlung, wenn man deren Energieinhalte betrachtet. Der Unterschied ist die Herkunft der Strahlung, da Röntgenstrahlung nicht wie die Gamma-Strahlung durch den Zerfall von Atomkern entsteht. Eine besondere Stellung nimmt die Synchrotronstrahlung ein. Sie wird mittels eines angelegten Magnetfeldes im Teilchenbeschleuniger erzeugt und beinhaltet ein weites elektromagnetisches Spektrum, welches über IR-Strahlung, sichtbares Licht, UV-Licht bis in einen sehr kurzwelligen Röntgenstrahlungsbereich reicht (siehe Kapitel 2.4.6).

Die klassische Röntgenstrahlung wird in Röntgenröhren erzeugt. Der Aufbau einer solchen Röhre ist schematisch in Abbildung 2.6 dargestellt. Sie besteht im Wesentlichen aus einer evakuierten Kammer, in der durch eine zum Glühen gebrachten Wolframkathode und angelegtem Gleichspannungsfeld von 20-60 kV Elektronen in Richtung positiv geladener Anode beschleunigt werden. Die hierbei erzeugte Energie wird hauptsächlich in Wärme umgewandelt und nur zu einem Bruchteil wird das Röntgenspektrum emittiert, welches man in Bremsstrahlung und charakteristische Röntgenstrahlung weiter unterteilt. Das kontinuierliche Spektrum der Bremsstrahlung kommt durch das Bremsen der Elektronen beim Auftreffen auf die Anode zustande, während die diskrete Strahlung, deren Wellenlänge von dem verwendeten Material der Anode abhängt, durch Elektronensprünge auf den Schalen (nach dem Bohrschen Atommodell) in kernnahen Bereichen entsteht (Abbildung 2.7).

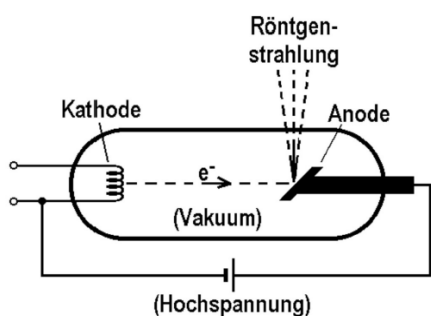


Abbildung 2.6 Röntgenröhre, schematisch

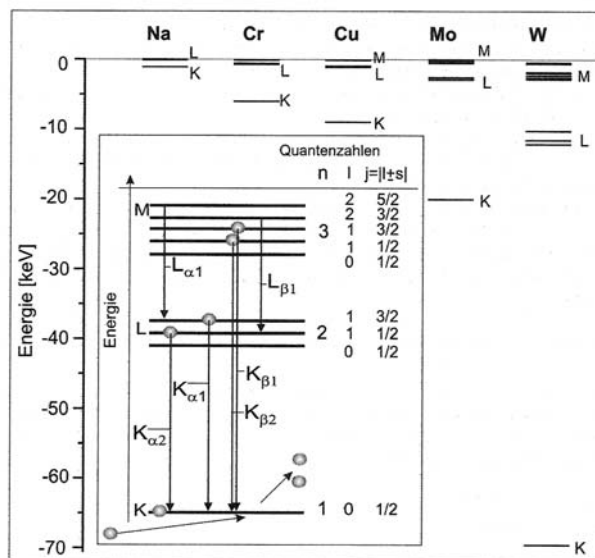


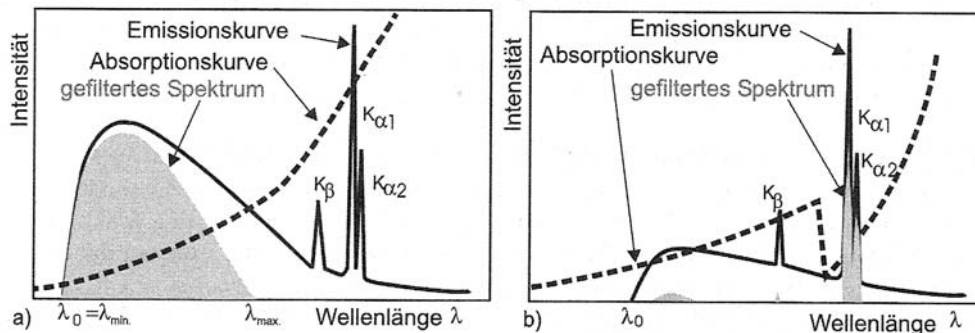
Abbildung 2.7 Energieübergänge der diskreten Röntgenstrahlung [52]

Beim Auftreffen der beschleunigten Strahlung auf das jeweilige Element der Anode kann bei ausreichender Energie aus der K-Schale ein Elektron herausgeschlagen werden, welches mit Elektronen der L-Schale wieder aufgefüllt wird. Die dabei frei werdende Energie wird in Form von charakteristischer Strahlung ausgesendet. Je nachdem welche Spinorientierung das herausgesprungene Elektron aufweist, handelt es sich bei der emittierten Strahlung um die so genannte  $K_{\alpha 1}$ - oder  $K_{\alpha 2}$ -Strahlung. Es kann aber auch passieren, dass die Lücke mit Elektronen aus der M-Schale aufgefüllt wird. Die entsprechende Energie wird als  $K_{\beta 1}$  bzw.  $K_{\beta 2}$  bezeichnet. Natürlich ist analog auch die Entstehung von L- oder M-Strahlung möglich, die jedoch wegen ihres niedrigeren Energiegehalts von untergeordneter Bedeutung für die Anwendung der Röntgenbeugung ist. Die energiereichste diskrete Röntgenstrahlung für ein chemisches Element ist die K-Strahlung.

### 2.4.3 Monochromatisierung von Röntgenstrahlung

Für Röntgenbeugungsuntersuchungen ist eine möglichst monochromatische Strahlung anzustreben. Um die störende Bremsstrahlung und den  $K_{\beta}$ -Anteil zu eliminieren, werden Filter in den Strahlengang eingebracht, deren Materialien meist eine oder zwei Ordnungszahlen vor der des Anodenmaterials liegen. Die am häufigsten verwendete Kupferstrahlung wird meistens mit Nickel gefiltert. In Abbildung 2.8 b) ist erkenntlich, dass mit der Monochromatisierung der Verlust von Strahlungs-Intensität einhergeht. Will man die  $K_{\beta}$ -Strahlung auf 0,2 % mit einem Nickelfilter ( $0,23 \mu\text{m}$ ) abschwächen, nimmt man dabei einen unvermeidbaren Intensitätsverlust der  $K_{\alpha}$ -Strahlung um 60 % in Kauf. Wählt man einen

etwas dünneren Filter ( $15\ \mu\text{m}$ ), der die  $K_{\beta}$ -Strahlung auf 1 % schwächt, so ist der Verlust von  $K_{\alpha}$ -Strahlung immerhin noch 45 %. In der Medizin werden analog Aluminiumplatten verwendet, um die Strahlung aufzuhärten, wie in Abbildung 2.8 a) dargestellt ist.



**Abbildung 2.8** a) Aufhärtung des Röntgenspektrums b) Monochromatisierung [52]

Eine weitere Möglichkeit der Monochromatisierung ist mit dem Einsatz von speziellen Kristallen gegeben, die so in den Strahlengang eingebracht werden, dass sie nur eine diskrete Wellenlänge durchlassen. Als Beispiele seien Kristalle aus Graphit, Silizium und Germanium genannt.

Auch Spiegeloptiken, wie der fokussierende oder parabolische Spiegel sind, in den Strahlengang eingebracht, hervorragende Monochromatoren.

Die störende  $K_{\alpha 2}$ -Strahlung kann rechnerisch mittels Software durch das so genannte  $K_{\alpha 2}$ -Stripping entfernt werden.

#### 2.4.4 Detektion von Röntgenstrahlung

Der photographische Nachweis von Röntgenstrahlung ist die apparative einfachste, aber mittlerweile veraltete Methode zur Detektion von Beugungsmustern. Der enorm guten detaillierten Auflösung steht der Nachteil der geringen Empfindlichkeit gegenüber. Eine Alternative ist die Zählrohrmethode, wo eine weitere Unterteilung nach Proportionalitätszählern, Szintillationszählern und Halbleiterdetektoren vorgenommen wird. Für die Synchrotron-Versuche wurde eine Bildspeicherplatte (*imaging plate*) eingesetzt, bei der die Intensität über einen Photomultiplier verstärkt digital (16 bit) gespeichert wird. Das Laborgerät X'Pert Pro MPD arbeitet mit dem X'Celerator, einem Halbleiterdetektor.

### 2.4.5 Beugung von Röntgenstrahlung

Röntgenbeugungsexperimente werden mittlerweile in vielen naturwissenschaftlichen Disziplinen zur Bestimmung des kristallinen Aufbaus von verschiedensten Materialien eingesetzt. Auch in der Pharmazie hat diese Bestimmungsmethode seit einiger Zeit Einzug erhalten und ist mit einer Monographie im Europäischen Arzneibuch [48] vertreten. Das Röntgenbeugungsdiffraktogramm ist für jede Substanz charakteristisch und kann als ihr Fingerabdruck angesehen werden.

Vorraussetzung für die Beugung von Röntgenstrahlen ist die Gültigkeit der Braggschen Reflexionsbedingung:

#### Gleichung 2.3

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

- n Faktor/ Ganze Zahl
- $\lambda$  Wellenlänge der angewendeten Strahlung [Å]
- d Netzebenenabstand [Å]
- $\Phi$  Beugungswinkel [°]

Ein Kristall kann wegen seines regelmäßigen periodischen Aufbaus als Beugungsgitter mit dem Netzebenenabstand  $d$  angesehen werden. Werden nun Röntgenstrahlen mit dem Winkel  $\Phi$  von dem Gitter reflektiert, so können diese, solange sie in Phase sind, verstärkt werden und einen messbaren Reflex auf dem Detektor erzeugen (siehe Abbildung 2.9). Zur Interferenz kann es jedoch nur kommen, wenn die Wellenlänge etwa dem Abstand der Atome entspricht. Für die Analyse von organischen Materialien eignet sich Kupferstrahlung mit einer Wellenlänge für  $K_{\alpha 1}$  von 0,154 nm.

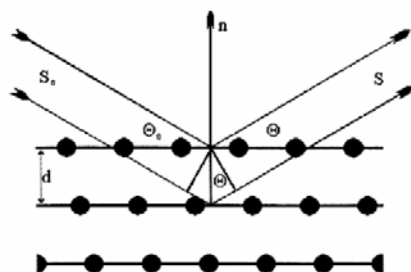


Abbildung 2.9 Reflexionsbedingung am Kristallgitter [55]

### 2.4.6 Synchrotronstrahlung

Bei Experimenten im Bereich der Hochenergiephysik mit einem Teilchenbeschleuniger im Jahre 1947 stellte der Amerikaner F.Haber fest, dass die Elektronen, die sich radial auf der Kreisbahn bewegten, im Kreisbogen in hohem Maße an Energie verloren. Gleichzeitig beobachtete er das Aussenden eines gebündelten intensiven Lichtstrahls, der für die Versuche der Teilchenphysik zunächst als störend empfunden wurde. Fortan nannte man diese Art der Strahlung Synchrotronstrahlung und optimierte durch bauliche Maßnahmen die Ausnutzung dieser überaus interessanten Strahlenquelle. Bei Teilchenbeschleunigern werden mittels außen angelegter Magnetfelder Elektronen mit Lichtgeschwindigkeit auf einer Kreisbahn gehalten und beschleunigt- ähnlich wie Elektronen in metallischen Leitern. Sobald die Elektronen die Kurve erreichen, verlieren Sie stark an Energie, was die Wissenschaftler dazu bewegte, immer größere Synchrotron-Anlagen zu bauen, die in Kurvenbereichen mit Dipolmagneten ausgestattet waren. Als physikalische Kenngröße für die Qualität der emittierten Strahlung ist die Brillanz zu nennen. Sie bezeichnet die Zahl der Photonen pro Sekunde. Im Normalfall beträgt sie für gängige Röntgenröhren  $10^7$ - $10^{11}$ , während Synchrotronquellen derzeit  $10^{21}$  Photonen pro Sekunde aufweisen, was in naher Zukunft auf Flüsse von  $10^{26}$  gesteigert werden soll. Mittlerweile gibt es einige wenige Teilchenbeschleuniger der dritten Generation, in die Undulatoren oder Wiggler als Spezialmagnete eingebaut sind, um die Brillanz der Anlagen weiter zu steigern.

Synchrotronstrahlung reicht vom IR-Bereich über das sichtbare Licht, UV-Licht bis hin zur harter Röntgenstrahlung bzw. Gamma-Strahlung. Sie ist damit polychromatisch und besonders energiereich. Die Strahlung wird für die Anwender nutzbar gemacht, indem sie an zahlreichen Austrittsrohren rund um die Kreisbahn in abgeschirmte Kabinen geleitet wird (Abbildung 2.11). Mittels spezieller Optiken kann der individuell benötigte Wellenlängenbereich dann herausgefiltert werden. Weltweit gibt es derzeit etwa 50 Synchrotron-Strahlungs-Quellen, wobei in Europa das ESRF (European Synchrotron Radiatio Facility) in Grenoble, Frankreich und in den USA das Argonne APS (Advanced Photon Source) zu den führenden Institutionen gehören.



Abbildung 2.10 APS in Chicago, USA

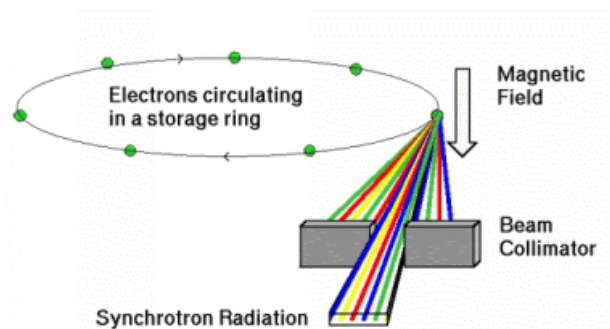


Abbildung 2.11 Funktionsweise eines Synchrotrons, schematisch

### 2.4.7 Analyse mit der Paarverteilungsfunktion

Die Bestimmung der Paarverteilungsfunktion (*Pair Distribution Function*, kurz: PDF) ist ein mathematisches Verfahren, welches die gesamte Information, die in einem Röntgendiffraktogramm enthalten ist, zur Ermittlung von atomaren Abständen in Probematerialien mit einbezieht. In konventionellen Röntgenbeugungsexperimenten verhält sich ein Kristall wie ein perfektes Gitter und die entsprechenden Netzebenenabstände sind als mehr oder weniger gut aufgelöste *Bragg-Peaks* im Diffraktogramm auszumachen. Amorphe oder Nanokristalline Strukturen erzeugen aufgrund ihrer fehlenden periodischen Ordnung mit dieser klassischen Methode diffuse Halos bzw. wenig aufgelöste Reflexe. Bei der Analyse mit der Paarverteilungsfunktion werden sowohl der diffuse Teil der Beugung als auch die *Bragg-Peaks* ausgewertet. Somit können aus Diffraktogrammen nicht nur Informationen über die Fernordnung erhalten, sondern durch Extraktion mit der PDF Aussagen über Nahordnungen in Strukturen getroffen werden.

Die Eigenschaften von Materialien hängen maßgeblich von dem atomaren Aufbau und den Abständen der Atome zueinander ab. Beispielsweise zeigt Kohlenstoff in unterschiedlichen atomaren Anordnungen gänzlich variierende Eigenschaften. So ist Diamant extrem hart, isolierend und sehr wertvoll, während Graphit in seiner allotropen Modifikation eher weich, leitend und kostengünstig ist. Andere Materialien, die aus Kohlenstoff aufgebaut sind, sind Nanoröhrchen, wo die Atome zylindrisch angeordnet und aufgrund des Oberflächen / Masse-Verhältnisses besonders widerstandsfähig sind oder aber amorpher Kohlenstoff, der katalysierende Eigenschaften aufweist.



Die Methode der *Pair Distribution Function* ist in der Lage, diese Variabilität auf atomarer Ebene abzubilden, welche dann mit Eigenschaften von den Materialien korreliert werden können.

Definitionsgemäß lautet die PDF:

**Gleichung 2.4**

$$G(r) = 4\pi \cdot r[\rho(r) - \rho_0]$$

Dabei ist r der radiale Abstand,  $\rho(r)$  und  $\rho_0$  sind lokale bzw. mittlere Atomdichten.

Der Vektor Q des reziproken Gitters ist eine andere Darstellungsweise des Beugungswinkels  $\theta$  und steht mit ihm in folgendem Zusammenhang:

**Gleichung 2.5**

$$Q = \frac{4\pi \sin \theta}{\lambda}$$

- Q     Streufaktor [ $\text{\AA}^{-1}$ ]
- $\Phi$     Beugungswinkel [°]
- $\lambda$      Wellenlänge der verwendeten Strahlung [ $\text{\AA}$ ]

Das Diffraktogramm im reziproken Gitter kann wie folgt ausgedrückt werden:

**Gleichung 2.6**

$$S(Q) = 1 + \frac{I^{coh}(Q) - \sum c_i f_i^2(Q)}{[\sum c_i f_i^2(Q)]^2}$$

Die Fourier-Transformation der reduzierten Strukturfunktion im reziproken Gitter ergibt sich zu:

**Gleichung 2.7**

$$G(r) = \left(\frac{2}{\pi}\right) \int_{Q=0}^{Q=\max} Q[S(Q-1)]\sin(Qr)dQ$$

**2.4.7.1 Das reziproke Gitter**

Das reziproke Gitter ist ein Hilfsmittel zur Darstellung von Röntgeninterferenzen an Kristallgittern. Da die Braggsche Gleichung von Netzebenenscharen ausgeht, ist ein Werkzeug nötig, welches die Bestimmung der Lage dieser erlaubt. Im reziproken Gitter wird jede Netzebenenschar eines Kristalls als Punkt des reziproken Gitters dargestellt. Vereinfacht ausgedrückt, ist das reziproke Gitter die 2-dimensionale Darstellung der 3-dimensionalen Bravaisgitter.

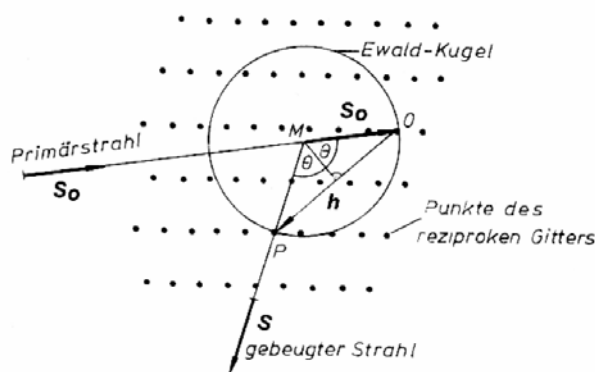


Abbildung 2.12 Konstruktion des reziproken Gitters mit der Ewald-Kugel [55]

**2.4.7.2 Einfluss der Wellenlänge auf Q**

Aus der Gleichung 2.5 geht hervor, dass eine kürzere Wellenlänge der Röntgenstrahlung den Q-Vektor vergrößert. Ein möglichst hoher Wert für Q ist für eine gute Auflösung der PDF von großer Bedeutung (siehe Abbildung 2.12Abbildung 2.13).

Der Tabelle 2.4 sind die Wellenlängen für Kupfer-, Molybdän- und Silberanoden zu entnehmen. Die Silberanode bietet sich somit auch für Versuche der *Pair-Distribution-Function* im Labormaßstab an. Die Synchrotron-Strahlung hatte eine Wellenlänge von 0,107841 Å.

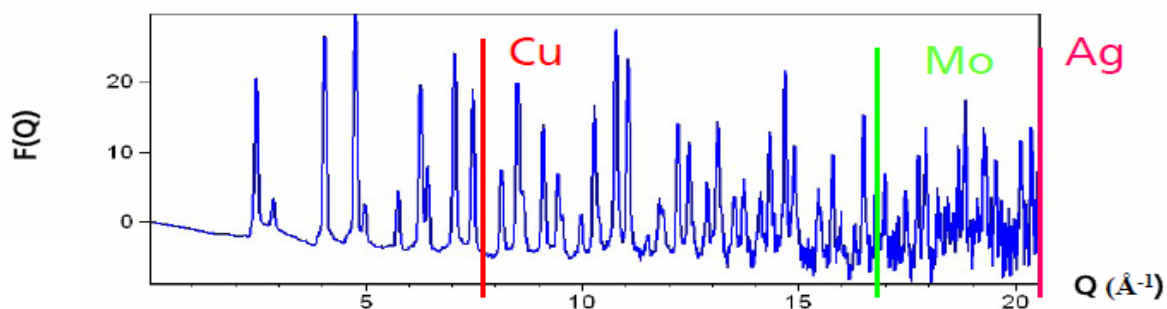
**Tabelle 2.4** Anodenmaterialien mit zugehörigen emittierenden Wellenlängen

Anodenmaterial der Röntgenröhre	$\lambda$ ( $K_{\alpha 1}$ ) [ $\text{\AA}$ ]	$\lambda$ ( $K_{\alpha 2}$ ) [ $\text{\AA}$ ]	Anregungsspannung für K-Serie [kV]	Filtermaterialien ( $K_{\beta}$ )
Kupfer	1,5405929	1,544414	8,981	Nickel
Molybdän	0,7093171	0,713607	20,00	Zirkonium
Silber	0,5594218	0,563813	25,50	Palladium, Rhodium

Für gut auszuwertende PDF sollte  $Q$  möglichst über  $20 \text{ \AA}^{-1}$  liegen. Die Diffraktogramme müssen hierzu bis zu einem weiten Winkelbereich aufgenommen werden, da vor allem in diesem die diffuse Information steckt. Gerade in den hohen Winkelbereichen ist eine hohe Auflösung anzustreben.

**Tabelle 2.5** Beugungswinkel und entsprechende  $Q$ -Werte

$2\theta$ , deg	$Q$ , $\text{\AA}^{-1}$
80	14,4
100	17,2
120	19,4
140	21,1
160	22,1



**Abbildung 2.13** Einfluss der Wellenlänge auf den Wellenvektor (zur Verfügung gestellt durch Panalytical, Almelo, Holland)

Abbildung 2.13 zeigt ein Diffraktogramm in der Fourier-transformierten Form über den  $Q$ -Vektor normiert. Die Testsubstanz wurde mit den drei verschiedenen Strahlungsquellen der Silber, Kupfer- und Molybdänanoden analysiert. Mit der konventionellen Kupferstrahlung kann eine Auflösung nur bis etwa  $8 \text{ \AA}^{-1}$  erreicht werden, während Silberstrahlung noch eine scharfe Abtrennung der Peaks bis zu  $20 \text{ \AA}^{-1}$  gewährleistet. Somit scheint Kupferstrahlung

nicht für die Analyse mittels Paarverteilungsfunktion geeignet zu sein, während Silberstrahlung durchaus Potential für die Methode beweist.

Außerdem ist das Auflösungsvermögen des Detektors von entscheidender Bedeutung, um in hohen Winkelbereichen die Strukturinformationen scharf voneinander trennen zu können. Da in diesem Bereich die Compton-Strahlung zunimmt, ist es wichtig, dass die Strukturinformation nicht im Rauschen untergeht. Für die Versuche im Synchrotron wurde ein *Image Plate* Detektor verwendet, der aufgrund der Rechnerkapazität die Analysezeit auf einige Minuten reduziert.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Verwendete Materialien

#### 3.1.1 Sprühgetrocknete teilamorphe Laktose

**Tabelle 3.1** Übersicht über die verwendeten sprühgetrockneten teilamorphen Laktosequalitäten

Laktose-Typ	Hersteller	Chargenbezeichnung - Versuche zur Einlagerung des Pulvers	Chargenbezeichnung - Versuche zur Einlagerung der Tabletten
Flowlac 90	Meggle	L810	L802
Flowlac 100	Meggle	L0905	L0905
Flowlac S2	Meggle	L4754	L4754
Supertab SD 11	DMV	10450104	10385467
Supertab SD 14	DMV	10444192	Nicht verwendet
FastFlo NF 315	Foremost	8509051751	8508010851
FastFlo NF 316	Foremost	8509061561	8508021661

#### 3.1.2 Agglomerierte Laktose

**Tabelle 3.2** Übersicht über die verwendeten agglomerierten Laktosequalitäten

Laktose-Typ	Hersteller	Chargenbezeichnung - Versuche zur Einlagerung des Pulvers	Chargenbezeichnung - Versuche zur Einlagerung der Tabletten
Tablettose 80	Meggle	3150	3150
Supertab 30 GR	DMV	Nicht verwendet	10371112

#### 3.1.3 Amorphe Laktose

Amorphe Laktose wurde, wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, mittels Sprühtrocknung, Gefriertrocknung und durch Mahlen hergestellt.

### **3.1.4 Tramadolhydrochlorid**

Tramadolhydrochlorid (Ch.-B. 10041879), welches von der Firma Mundipharma (Limburg an der Lahn, Deutschland) zur Verfügung gestellt wurde, diente wegen seiner sehr guten Wasserlöslichkeit und UV-Detektierbarkeit als hydrophiler Modellarzneistoff für Freisetzungsversuche (siehe Kapitel 4.3.6).

Tramadolhydrochlorid ist als vollsynthetischer Wirkstoff aus der Gruppe der Opiode erstmals 1977 von der Firma Grünenthal als Alternative zu den Opiaten entwickelt worden. Die Monographie ist dem Europäischen Arzneibuch [48] zu entnehmen.

### **3.1.5 Paracetamol**

Paracetamol (Ch.-B. 0084907D309) der Firma Mallinckrodt wurde aufgrund seiner guten UV- Detektierbarkeit verbunden mit einer mäßigen Löslichkeit in Wasser als hydrophober Modellarzneistoff für Freisetzungsuntersuchungen eingesetzt (siehe Kapitel 4.3.7). Paracetamol ist ein nicht-opioides Analgetikum mit fiebersenkenden Eigenschaften und im Europäischen Arzneibuch [48] monographiert.

### **3.1.6 Magnesiumstearat**

Pflanzliches Magnesiumstearat (Ch.-B. 2079) der Firma Bärlocher (München, Deutschland) wurde als Schmiermittel zur Reduzierung der Reibung zwischen Stempelwerkzeugen und Tablettiergut eingesetzt. Bei den Versuchsreihen der Kapitel 4.1 und 4.2 wurden zur externen Schmierung kleine Mengen Magnesiumstearat mit einem Pinsel direkt auf die Tablettierwerkzeuge aufgebracht. Für die Versuche in Kapitel 4.3 wurde die Pulvermischung mit Magnesiumstearat versetzt und im Turbula Mischer (Willy A. Bachofen AG, Basel, Schweiz) für drei Minuten gemischt.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Herstellungsverfahren amorpher Laktose**

#### **3.2.1.1 Gefriertrocknung**

Gefriertrocknung, auch Lyophilisation genannt, ist ein energiereicher Prozess, um in Lösung oder Suspension befindliche Stoffe in den festen Aggregatzustand zu überführen. Das Verfahren eignet sich besonders gut, um thermolabile und feuchtigkeitsempfindliche Substanzen, wie beispielsweise Proteine oder Pflanzenextrakte zu stabilisieren. Das zu

trocknende Gut wird zunächst stark abgekühlt und gefroren. Durch Sublimation bei niedriger Temperatur und unter vermindertem Druck scheidet sich das Lösemittel am Kondensator ab. In einem zweiten Trocknungsschritt wird durch leichte Temperaturerhöhung das restliche anhaftende Lösemittel entfernt. Es bleibt ein poröser Kuchen zurück, der aufgrund einer stark vergrößerten Oberfläche ein sehr gutes Auflösevermögen besitzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verfahren der Gefriertrocknung verwendet, um eine Lösung von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat in amorphe Laktose zu überführen. Es wurde eine 15 %ige wässrige Lösung hergestellt, die nach 48 h Lagerungszeit, zur Einstellung des Mutarotationsgleichgewichtes, bei Raumtemperatur in vorgekühlte Edelstahlschalen ( $\varnothing$  23 cm) 1 cm hoch eingefüllt wurde. Anschließendes Schockgefrieren in flüssigem Stickstoff sollte eine möglichst große Unordnung im System schaffen. Der Trocknungsschritt unter vermindertem Druck fand im Gefriertrockner Lyovac GT2 (Steris GmbH, Hürth, Deutschland) über 48 h bei 0,13 mbar statt. Das resultierende Produkt war ein poröser weißer Kuchen und zeigte im Röntgendiffraktogramm ein amorphes Halo.

### **3.2.1.2 Sprühtrocknung**

Das Verfahren der Sprühtrocknung wird angewandt, um aus Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen gut fließende und sphärische Pulverpartikel herzustellen. Ferner wird die Methode zur gezielten Herstellung von amorphen Feststoffen verwendet, was auch in dieser Arbeit verfolgt wurde.

Die Lösung wird bei der Sprühtrocknung mit einer Düse in ein beheiztes Rohr gesprüht und das dabei getrocknete Pulver mittels gerichteten leichtem Unterdruck durch einen Aspirator in einem Zyklon abgeschieden. Die Temperaturen, die für das Verdampfen der Lösemittel aufgewendet werden müssen sind oft sehr hoch, um die Teilchen in sehr kurzer Zeit zu trocknen. Die thermische Belastung für das Produkt ist dennoch gering, da in großem Maße Verdunstungskälte frei wird. Die Sprühtrocknung wurde in dieser Arbeit verwendet, um aus einer Lösung von kristalliner Laktose ein amorphes Laktosepulver herzustellen, welches zum einen für die Kalibrierreihe (siehe Kapitel 4.1.3) zur Bestimmung der amorphen Anteile verwendet wurde und zum anderen als Modellschubstanz für die Rekristallisationsversuche (siehe Kapitel 4.4.2) diente.

In dieser Arbeit wurde der Sprühturm Mini Büchi 191 (Büchi Labortechnik GmbH, Essen, Deutschland) eingesetzt. Die optimalen Herstellparameter wurden in Vorversuchen ermittelt und als Standardparameter für die Herstellung amorpher Laktose eingehalten (siehe Tabelle 3.3).

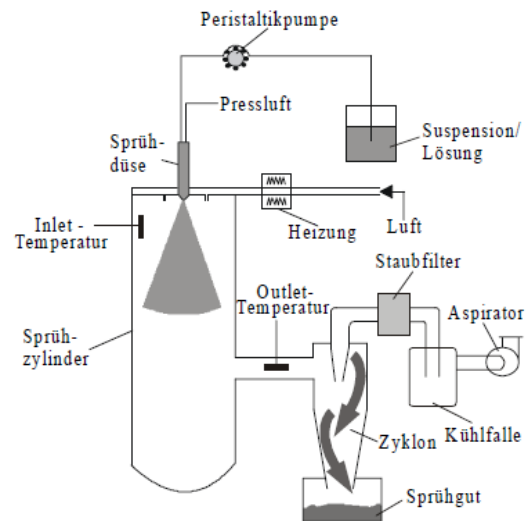
**Tabelle 3.3** Prozessparameter für die Sprühtrocknung

Parameter	Einstellung
Einlasstemperatur	175 °C
Auslasstemperatur	110 °C
Pumpenstellung	10
Aspiratorleistung	100 %

Analog zu der Herstellungsmethode der Gefriertrocknung wurde bei der Sprühtrocknung mit einer 15 %igen wässrigen Lösung gearbeitet. Diese wurde nach 48 h Standzeit bei Raumtemperatur versprüht.



**Abbildung 3.1** Mini Büchi B-191 (eigenes Fotomaterial)



**Abbildung 3.2** Mini Büchi B-191, schematisch

Die sprühgetrocknete Laktose wurde im Röntgendiffraktometer auf vollständige Amorphie überprüft.

### 3.2.1.3 Mechanische Zerkleinerung

Die mechanische Beanspruchung von Pulvern kann zur Bildung von Fehlstellen und energiereichen *Hot Spots* bis hin zum kompletten Amorphisieren der Substanz führen. Dies kann beispielsweise durch Druck geschehen wie beim Tablettieren oder aber durch Maßnahmen der Zerkleinerung. Ziel der Zerkleinerungsversuche war das Überführen einer



kristallinen Laktose (Granulac 70) in ein röntgenamorphes, im besten Fall nanokristallines Produkt. Die Zerkleinerung erfolgte mit einer Kugelmühle (Retsch, Haan, Deutschland), bei der hauptsächlich die Beanspruchungen durch Scherung, Reibung, Druck und Prall zur Verringerung der Teilchengröße dient. Die Drehzahl sollte so gewählt werden, dass die Kugeln zum freien Fall kommen und zusätzlich Schlag ausüben können [56]. Dies ist der Fall wenn die Kugeln aufgrund der Fliehkraft ein Stück an der Wand mitgenommen werden und sie beim Überwinden der Schwerkraft wieder zurückfallen. Die Methode bietet sich an, um spröde Substanzen, die bereits eine Fülle von Fehlstellen besitzen auf Teilchengrößen bis zu 1  $\mu\text{m}$  zu reduzieren. Otsuka et al. [57] fanden beim Mahlen von Laktose mit der Kugelmühle neben einem amorphen Anteil eine Isomerisierung. Etwa 10 % der kristallinen  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat-Form lag nach dem Mahlen in der  $\beta$ -Konfiguration vor. Beim Mahlen von  $\beta$ -Laktose entstand nach 10 h mechanischer Beanspruchung 20 % der  $\alpha$ -Form. Die Gruppe postulierte zwei Jahre später [58] einen Zusammenhang mit einem steigenden Wassergehalt im gemahlten Produkt, welcher für die Indizierung der Mutarotation verantwortlich schien. Willart et al. [59] konnten hingegen 100 % amorphe Laktose mittels Mahlung in einer Kugelmühle herstellen. Sie arbeiteten in einer trockenen Stickstoffatmosphäre und vermieden somit Mutarotation. Im Jahr 2007 untersuchten Descamps et al. [60] die Rolle der Glasübergangstemperatur im Mahlvorgang und konnten eine echte Transformation in die amorphe Phase nachweisen, solange die Versuchstemperatur unterhalb der Glasübergangstemperatur blieb.

In Anlehnung an Willart et al. [59] wurde die Mahlkammer kontinuierlich mit trockener Luft gespült, um das Wasser, welches zu etwa 5 % in  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat enthalten ist, zu entfernen und um ein starkes Verklumpen zu vermeiden. Es wurden 10 Keramikugeln mit einem Durchmesser von 1 cm verwendet und die Versuchsdauer lag bei 54 Stunden.

### **3.2.2 Tablettierung**

#### **3.2.2.1 Pneumohydraulische Tablettenpresse Flexitab**

Alle Tablettenchargen dieser Arbeit wurden mit der pneumohydraulischen Einzelhubtablettenspresse Flexitab (Röltgen, Solingen, Deutschland) hergestellt. Diese Entwicklungspresse überträgt die Presskraft auf zwei verschiedenen Wegen: bis etwa 7 kN erfolgt die Kraftübertragung rein pneumatisch während die Kraft von 7 bis 100 kN hydraulisch erzeugt wird. An Ober- und Unterstempelhalterung sind jeweils Dehnungsmessstreifen angebracht, die die Presskräfte an die Datenerfassung DAQ4 (Hucke Software, Solingen, Deutschland) übermitteln. Das Besondere an der Flexitab ist die Realisierung einer konstanten Kraft unabhängig von der Masse, so dass die mit einem

Presskraftniveau hergestellten Tabletten die gleichen Porositäten aufweisen. Die Presse wurde im manuellen Modus betrieben, denn nur so war es möglich, für die Versuchsreihen in Kapitel 4.1 und 4.2 auf eine interne Schmierung mit Magnesiumstearat zu verzichten. Stattdessen wurden die Tablettierwerkzeuge alle zwei Hübe mit kleinen Mengen Magnesiumstearat bestäubt, um ein Kleben an Stempeln und Matrize zu verhindern. Für die Vorversuche in Kapitel 4.2 wurde mit einem Stempel von 6 mm Durchmesser gearbeitet, bei nachfolgenden Untersuchungen der Tablettiereigenschaften der Laktosepulver kam zur Reduzierung der Wandreibungskraft ein Stempel mit 8 mm Durchmesser zum Einsatz. Die Tabletten, welche für Untersuchungen zur Lagerungsstabilität eingelagert wurden (Kapitel 4.3) verfügten über einen Durchmesser von 10 mm. Für die Erstellung von Heckel-Plots wurden Tabletten mit einem 18 mm Format hergestellt

### 3.2.2.2 Charakterisierung der Tabletten

Die Charakterisierung der Tabletten erfolgte, wenn nicht anders vermerkt, 24 h nach dem Tablettieren an 10 Stichproben. Die Abmessungen der Tabletten für die Berechnung der Porosität bzw. relativen Dichte wurden mit einer Mikrometerschraube Mitutoyo ( $\pm 0,01$  mm) (Mitutoyo Messgeräte, Neuss, Deutschland) ermittelt. Die Bestimmung der Masse erfolgte einzeln auf einer Analysenwaage ( $\pm 0,01$  mg) der Firma Mettler-Toledo GmbH (Gießen, Deutschland). Zur Bestimmung der diametralen Bruchfestigkeit wurde ein Bruchfestigkeitstester TBH der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) verwendet. Da die Bruchfestigkeit als Parameter für eine vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Tablettenformate ungeeignet ist, wurde für die Versuchsreihen in Kapitel 4.1 und 4.2 die von Fell und Newton etablierte *Tensile Strength* [61;62] als formatunabhängiges Festigkeitskriterium ermittelt.

#### Gleichung 3.1

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot D \cdot h}$$

$\sigma$	Tensile Strength [N/mm <sup>2</sup> ]
F	Bruchkraft [N]
D	Durchmesser [mm]
h	Steghöhe [mm]

Hingegen wurde für die Charakterisierung der Tabletten in Kapitel 4.3 die Bruchfestigkeit zur Rate gezogen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden auf die zwei Soll-Bruchfestigkeitsniveaus 60 N und 120 N verpresst, um einen praxisrelevanten Bezug zur Pharmaproduktion zu gewährleisten.

### 3.2.2.3 Instrumentelle Wegaufnehmer

Zur Untersuchung des „in-die“ Porositätsverlaufs beim Tablettieren wurden vier induktive Wegaufnehmer der Firma Schreiber für die exakte Wegmessung während des Tablettierens verwendet. Die Charakterisierung des Wegmesssystems ist von Peter [33] vorgenommen worden und Tabelle 3.4 zu entnehmen. Durch Iteration der Messsignale an die Messwege mittels 9. Polynom und über eine Korrektur des Stempelkippens und der elastischen Stempeldeformation wurde ein denkbar kleiner systematischer Fehler von  $< 10 \mu\text{m}$  für das gesamte Messsystem erreicht. Nach dem Einbau wurde jeweils mit einer Stempel-auf-Stempel-Pressung mit halbmaximaler Kraft das Setzen der Wegaufnehmer in ihrer Halterung gewährleistet. Vor jedem Einsatz war es zudem notwendig, die Wegaufnehmer in einer Standard-Prozedur zu kalibrieren, um den Signalen die richtigen Wege mit einer Referenzposition zuzuordnen. Hierzu wurde nach einer einstündigen Warmlaufphase zur Vermeidung eines Temperaturdrifts mit minimaler Presskraft von etwa 200 N in einem sehr langsamen Pressvorgang eine biplane Metalltablette mit 2,5 mm ( $\pm 0,001 \text{ mm}$ ) Höhe tablettiert. Dieser Vorgang wurde mindestens 10 mal wiederholt und die Mittelwerte für die Berechnung der Wege einbezogen.

**Tabelle 3.4** Charakteristik der verwendeten Wegaufnehmer

Wegaufnehmer	DISUP1	DISUP2	DISLP1	DISLP2
Typ	Schreiber SM200.8.1X31	Schreiber SM200.8.1X31	Schreiber SM210.20.2KTX44	Schreiber SM210.20.2KTX44
Messweg	8,0 mm	8,0 mm	24,0 mm	24,0 mm
Genauigkeit (angegeben)	0,25 %	0,25 %	0,5 %	0,5 %
Genauigkeit (mit Polynom 9. Grades)	0,053 %	0,057 %	0,05 %	0,05 %

### 3.2.2.4 Zerfallszeit von Tabletten

Die Zerfallszeit von Tabletten ist abhängig von den Lösungseigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe, aber auch vom Kapillar- und Porensystem der Tablette. Sie beeinflusst

maßgeblich die Geschwindigkeit, mit der ein Wirkstoff am Wirkort zur Verfügung steht. Die Bestimmungen der Zerfallszeiten wurden nach den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs [48] durchgeführt. Je 6 Prüflinge wurden in die Prüfröhrchen des verwendeten Zerfallstesters ZT 72 der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) eingelegt. Diese wurden in dem vorgeschriebenen Becherglas mit der Prüflüssigkeit Wasser in einem Wasserbad von  $37 \pm 2$  °C auf und ab bewegt, bis ein elektrischer Kontakt die Zerfallszeit der Tabletten detektierte.

### **3.2.2.5 Freisetzungsuntersuchungen**

Die Freisetzungskinetik von Arzneiformen kann mittels verschiedenster Freisetzungsapparaturen untersucht werden, welche im Europäischen Arzneibuch [48] ausführlich beschrieben sind.

Die Freisetzungsuntersuchungen in dieser Arbeit verfolgten das Ziel, Freisetzungskinetiken zweier Modellarzneistoffe in verschiedenen Laktosematrices zu vergleichen und die Auswirkungen von Lagerungseffekten unter erhöhter Luftfeuchtigkeit zu detektieren.

Die Freisetzungsversuche lehnten sich an die Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs [48] an. Es wurde mit der Blattrührerapparatur PTW S der Firma Pharmatest GmbH (Hainburg, Deutschland) in Kombination mit dem Photometer Lambda 12 der Firma Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) gearbeitet. Von dem Prüfmedium 0,1 N Salzsäure wurden je 900 ml in die Vessel eingefüllt und bei 37 °C temperiert. Für die Untersuchung der Tramadol-HCl Tabletten wurde eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 75 Umdrehungen pro Minute (UpM) und ein Versuchszeitraum von 30 Minuten gewählt. Es kamen Durchflussküvetten mit 10 mm Dicke zum Einsatz. Die Untersuchungen der Paracetamol Tabletten fanden bei 100 UpM über einen Zeitraum von 45 Minuten statt. Hier wurde eine Küvette mit 1 mm Durchmesser verwendet. Zur Auswertung gelangte der Zeitpunkt, bei dem 80 % des Wirkstoffs freigesetzt worden war.

## **3.2.3 Röntgenpulverdiffraktometrie**

### **3.2.3.1 Röntgendiffraktometer**

Die röntgendiffraktometrischen Versuche zur Bestimmung der Kristallinität wurden mit dem Gerät X`Pert Pro MPD der Firma PANalytical (Almelo, Niederlande) durchgeführt. Die Messanordnung folgt dem Prinzip der Bragg-Brentano Geometrie, wobei die Röntgenröhre und der Detektor beweglich sind, während die Probe in der Horizontalen verbleibt. Die Einstellungen und verwendete Blendensysteme für die unterschiedlichen Untersuchungen sind der Tabelle 3.5 zu entnehmen.

**Tabelle 3.5** Einstellungen der röntgendiffraktometrischen Untersuchungen

Generator-einstellung	Optik	Divergenz-blende	Sollerblende einfallender Strahl	Maske	Proben-station	Sollerblende gebeugter Strahl
<i>Kristallinitätsuntersuchungen am Pulver</i>						
35 mV; 30 mA	PDS	automatisch	0,04 rad	15 mm	Sample Spinner	0,04 rad
<i>Stabilitätsuntersuchungen mit der Temperature Humidity Chamber (THC)</i>						
45 mV; 40 mA	PDS	automatisch	0,04 rad	10 mm	THC	0,04 rad
<i>Kristallinitätsmessungen an Tabletten</i>						
45 mV; 40 mA	PDS	6 mm fest	0,04 rad	5 mm	Sample Spinner	0,04 rad

Die Blendensysteme wurden so ausgewählt, dass eine möglichst große Probenfläche bestrahlt werden konnte, ohne den Probenträger mit zu erfassen. Je größer die bestrahlte Fläche ist, umso höher sind die korrespondierenden Intensitäten im Diffraktogramm. Für die Kristallinitätsuntersuchungen und Tablettenbestimmungen kam als Probenstation der Sample Spinner zum Einsatz, welcher durch Rotation die Zählstatistik des Messsignals verbessert. Die Probenstation Temperatur-Feuchte-Kammer (*Temperature Humidity Chamber*, kurz: *THC*) ist in Abbildung 3.4 dargestellt und verbleibt während der Messung unbeweglich.

Die pulverförmigen Proben wurden vor dem Messen sorgfältig in einem Achatmörser verrieben, um Partikelgrößeneinflüsse zu minimieren. Die Beladung des Probenträgers erfolge nach der so genannten *Back-loading technique*, bei der das Pulver rückseitig in die Halterung eingebracht wird. Die entstehende Probenoberfläche war stets plan und glatt (Abbildung 3.3). Auch bei der Beladung der THC wurde auf stets auf eine plane und glatte Oberfläche geachtet, um die Fokussierungsbedingungen einzuhalten. Die Präparation der Tabletten erfolgte mit Hilfe von Modelliermasse, um die Tabletten zu zentrieren und auf die richtige, plane Höhe zu bringen (siehe Abbildung 3.5)



**Abbildung 3.3** Probenträger mit Pulver



**Abbildung 3.4** Probenstation der THC



**Abbildung 3.5** Probenträger mit Tablette

Die Röntgendiffraktogramme wurden mit der Software X`Pert High Score Plus von Panalytical (Almelo, Niederlande) ausgewertet.

### 3.2.3.2 Bestimmung des amorphen Anteils

Die Eignung der Röntgendiffraktometrie als Instrument zur Quantifizierung von amorphen Anteilen in einer kristallinen Laktosematrix wurde von Fix [63] für das X`Pert Pro MPD System gezeigt. Sie stellte einen Vergleich zu Nahinfrarot-Spektroskopie (NIR) und Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) an und konnte mit der Röntgenbeugung (*X-Ray Powder Diffraction*, kurz XRPD) und der „klassischen“ univariaten Auswertemethode die Nachweisgrenze bei denkbar niedriger Messzeit auf 1 % senken. Die Einbeziehung des gesamten Spektrums in multivariate Berechnungsmodelle führte zu einer weiteren geringfügigen Verbesserung der Bestimmungsgrenze.

Die Quantifizierung des amorphen Anteils erfolgte in dieser Arbeit nach der „klassischen“ Methode von Hermans und Weidinger [64] mittels XRPD. Hierbei wird die Intensität der an der kristallinen Phase gebeugten Röntgenstrahlung zur Gesamtintensität ins Verhältnis gesetzt (Gleichung 3.2).

#### Gleichung 3.2

$$X_{kr} = \frac{I_{kr}}{I_{kr} + I_{am}}$$

Weitere Methoden zur Detektion von amorphen Anteilen finden sich in der Literatur. Letho et al. [63] vergleichen sieben Quantifizierungsmethoden für den amorphen Gehalt in sprühgetrockneter Laktose.

### 3.2.3.3 In-Situ Bestimmungen

In-Situ Bestimmungen der Stabilität von Substanzen sind in der Temperatur-Feuchte-Kammer (THC) möglich. Diese Applikation kann anstelle der Probenhalterung an das Röntgendiffraktometer angebracht werden. Es besteht aus einer Probenvorrichtung auf einem Heizblock in einem abgedichteten Raum, in den über einen Taupunktspiegel generierte Luftfeuchtigkeit gezielt eingeleitet werden kann. Um die Detektion von Röntgenstrahlung durch die Kammer zu gewährleisten, ist sie auf beiden Seiten mit Kapton-Folie versehen. Der Vorteil der *In-Situ*-Untersuchungen gegenüber klassischen Stabilitätsstudien im Klimaschrank liegt in der schnelleren Verfolgbarkeit von Veränderungen

der Substanz und dem geringeren Substanzverbrauch. Zudem rücken präparative Unterschiede in den Hintergrund.

#### **3.2.3.4 Rietveld-Verfeinerung**

Die Rietveld-Verfeinerung ist eine analytische Methode, die das gesamte Spektrum eines Röntgendiffraktogramms zur Berechnung mit einbezieht [65]. Voraussetzung für eine Profilanpassung ist die Kenntnis über alle kristallinen Strukturen, die in der Probe enthalten sind. Durch iterative Anpassungen werden die Phasen so lang an das Diffraktogramm angepasst, bis die Differenz zwischen dem errechneten Profil mit dem gemessenen Profil minimiert ist. Die Methode eignet sich für quantitative Bestimmungen bei bekannter qualitativer Zusammensetzung.

Die Profilanpassungen in dieser Arbeit wurden mit dem Programm X'Pert HighScore Plus der Firma PANalytical (Almelo, Niederlande) durchgeführt. Für weiterführende Informationen sei auf die Hilfefunktionen des Programms verwiesen. Die für die Verfeinerungen verwendeten Strukturen sind im Anhang dargestellt.

Da die Diffraktogramme für eine optimale Probenbestrahlung immer mit automatischer Divergenzblende generiert wurden, mussten diese vor der Rietveld Analyse in eine feste Blende konvertiert werden.

Die Anpassungen erfolgten im Automatischen Modus mit der Pseudo-Voigt-Funktion nach erfolgtem  $K_{\alpha}$ -Stripping.

### 3.2.4 Bestimmung der spezifischen Oberfläche (BET)

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

Die BET-Gleichung (Gleichung 3.3) beschreibt die Abhängigkeit der an einer Probe adsorbierten Gasmenge (Stickstoff) von dem Druck und dem Sättigungsdampfdruck des Adsorbats.

#### Gleichung 3.3

$$\frac{p}{V \cdot (p_0 - p)} = \frac{1}{V_m \cdot C} + \frac{(C - 1) \cdot p}{V_m \cdot C \cdot p}$$

C	BET Konstante
p	Partialdruck des Prüfgases [Pa]
p <sub>0</sub>	Sättigungsdampfdruck des Prüfgases [Pa]
V	Volumen des adsorbierten Gases pro 1 g Pulver [cm <sup>3</sup> ]
V <sub>0</sub>	Volumen des adsorbierten Gases für eine monomolekulare Schicht [cm <sup>3</sup> ]

Bei dem verwendeten Gerät handelt es sich um das Quantasorb der Firma Quantachrom GmbH (Odelzhausen, Deutschland). Die Probe wurde für die Messung zu 2/3 in ein U-förmiges Röhrchen eingefüllt und zur vollständigen Entfernung von Haftwasser 17 h bei 40 °C mit Stickstoff entgast. Da es sich bei den spezifischen Oberflächen von Laktosepulver um sehr kleine Oberflächen handelt (< 0,6 m<sup>2</sup>/g), war eine Ausgasung über Nacht (17 h) notwendig, um ein hohes Maß an Präzision zu erreichen. Bei der eigentlichen Messung wird eine Gasmischung bekannten Stickstoffgehalts durch das Röhrchen geleitet und durch starke Abkühlung der Messzelle mit flüssigem Stickstoff die Adsorption des Stickstoffs an der Oberfläche eingeleitet. Es kommt zur Absinken des Drucks. Die Desorption wird durch die Steigerung der Temperatur auf Zimmertemperatur eingeleitet und durch Freisetzen des Stickstoffs kann die Drucksteigerung in der Probenzelle registriert werden. Um dem Desorptionssignal ein korrektes Stickstoffvolumen zuzuordnen, wird mittel Spritze diejenige Stickstoffmenge injiziert, die dem Signal entspricht. Diese Prozedur wird mit zwei weiteren Gasmischungen wiederholt, um mit einer Drei-Punkt-Bestimmung zu einem präzisen Ergebnis zu gelangen. Die spezifische Oberfläche wird mittels Software QUANT2PC (Quantachrom GmbH, Odelzhausen, Deutschland) berechnet.



### 3.2.5 Partikelgrößenbestimmung

Die Partikelgrößenbestimmung erfolgte nach der Methode der Laserbeugung. Das Prinzip beruht auf der Ablenkung von Laserstrahlung durch die zu bestimmenden Partikel, die auf einem Multielementdetektor größen- und intensitätsabhängig registriert wird.

Je kleiner die Partikel sind, desto größer ist die Ablenkung des Lasers und umgekehrt. In dieser Arbeit wurde das Laserbeugungsspektrometer HELOS BF der Firma Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet, der mit einem Helium Neon Laser der Wellenlänge  $\lambda=632,8$  nm betrieben wird. Die Laserstrahlung wird mittels Linsensystem zunächst aufgeweitet, trifft dann auf die Probe und die abgelenkte Strahlung wird nach Bündelung durch eine Fourier-Linse auf dem aus 31 ringförmigen Elementen bestehenden Detektor registriert. Mit Sammellinsen verschiedener Brennweite kann der Messbereich an die jeweilige Anforderung in einem weiten Gesamtbereich von 0,1-8750  $\mu\text{m}$  angepasst werden.

Je nach Partikelgröße erfolgt die Auswertung der Messungen entweder im Mie- oder im Fraunhofer-Bereich. Da der Mie Parameter bei den vermessenen Laktosen  $> 1$  war, erfolgte die Auswertung nach der Fraunhofer-Berechnung, wo es vorwiegend zu Beugungseffekten und kaum zur Reflektion kommt.

Zur Trockendispergierung der Pulverproben wurde das RODOS System verwendet, womit eine druckluftgesteuerte Zerstäubung möglich ist. Hierbei ist es wichtig, den Druck so zu wählen, dass Agglomerate hinreichend zerstört werden und Primärpartikeln erhalten bleiben. Es wurde mit einem optimalen Dispergierdruck von 0,5 bar gearbeitet.

### 3.2.6 Heliumpyknometer

Die wahre Dichte einer Substanz ist über die Bestimmung mit der Gasvergleichspyknometrie zugänglich. Durch die Verdrängung des Gasvolumens, welches dem Volumen einer Probe äquivalent ist und mit Kenntnis der Probenmasse kann auf die Dichte geschlossen werden.

Als Messgas eignet sich Helium aufgrund seiner Fähigkeit, auch in kleinste ( $10^{-10}$  m) Poren einzudringen. Da Helium ein inertes Gas ist, kann eine Wechselwirkung mit den meisten Prüfsubstanzen ausgeschlossen werden. Das in dieser Arbeit verwendete Messgerät Ultrapycnometer 1000T der Firma Quantachrome GmbH (Odelzhausen, Deutschland) arbeitet nach der Gesetzmäßigkeit von Boyle-Mariotte (Gleichung 3.4), wonach das Produkt aus Volumen und Druck einer definierten Gasmenge konstant bleibt.

**Gleichung 3.4**

$$V_1 = p_1 \cdot \frac{p_2}{V_2}$$

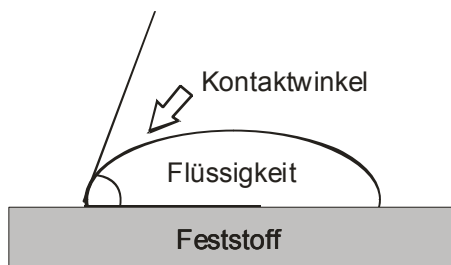
V1 Volumen Kammer 1 [cm<sup>3</sup>]V2 Volumen Kammer 2 [cm<sup>3</sup>]p<sup>1</sup> Druck Kammer 1 [Pa]p<sup>2</sup> Druck Kammer 2 [Pa]

Das Ultrapycnometer besteht im Wesentlichen aus der Probenkammer und der Expansionskammer, die mittels Thermostaten genau temperierbar sind. Das Volumen der Kammern wird durch Kalibration mit einer Stahlkugel bekannter Dichte ermittelt. Die zu analysierende Feststoffprobe wird in die Probenkammer eingebracht und mit dem Heliumgas umspült. Durch Öffnen der Expansionskammer kann über die Erniedrigung des Drucks auf das Volumen der Probe geschlossen werden.

Die wahren Dichten der Laktosequalitäten wurden bei einer Temperatur von 18 °C (± 1 °C) je 10 mal gemessen, wobei für die Mittelwertbildung die letzten drei Messungen herangezogen wurden. Die Messwerte sind im Anhang aufgeführt.

**3.2.7 Kontaktwinkelbestimmungen mit der Washburn-Methode**

Der Kontaktwinkel einer Substanz beschreibt den Grad seiner Benetzbarkeit und ist somit ein wichtiger Parameter für das Auf- oder Anlöseverhalten eines Stoffes. Von pharmazeutischem Interesse ist vor allem der Einfluss auf die Zerfallszeit oder das Freisetzungverhalten der Arzneiform. Der Kontaktwinkel  $\Phi$  ist ein Maß für die Wechselwirkung von fester und flüssiger Phase und ist als derjenige Winkel zu verstehen, den ein Flüssigkeitstropfen mit der Oberfläche eines festen Stoffes einschließt (siehe Abbildung 3.6).

**Abbildung 3.6** Kontaktwinkel

Je niedriger der Kontaktwinkel einer Substanz ist, desto besser ist die Benetzbarkeit.

Der Kontaktwinkel wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem Krüss Tensiometer K100 (Hamburg, Deutschland) bestimmt. Das zu untersuchende Pulver wurde in ein Glasröhrchen eingefüllt und jeweils mit einem Gewicht von 200 g auf dieselbe Art verdichtet. Am unteren Ende des Röhrchens befindet sich als Boden eine Fritte. Diese wird mit einem Filter bedeckt, um den Siebeinsatz nicht mit dem Pulver zu kontaminieren. Zur Messung wird das Röhrchen an eine Mikrowaage gehängt, tariert und die Testflüssigkeit mithilfe eines beweglichen Tisches bis kurz unter die Fritte gefahren. Die Testflüssigkeit fährt mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit zum Röhrchen hoch und bei Kontakt mit der Flüssigkeit wird die Massenzunahme über die Zeit gemessen und registriert. Die Detektions-Empfindlichkeit wurde auf 0,01 g gesetzt.

Die Bestimmung des Kontaktwinkels einer Pulvers ist mit der Annahme möglich, dass es sich bei der Pulversäule um eine Anhäufung von Kapillaren handelt. Die Washburn-Beziehung (Gleichung 3.5) gilt als Grundlage zur Berechnung.

**Gleichung 3.5**

$$\frac{m^2}{t} = \frac{(c \cdot p) \cdot \sigma_m \cdot \cos \phi}{2\eta}$$

- m      Gewichtszunahme durch die Flüssigkeit [mg]
- t      Fließzeit [s]
- $\sigma_m$     Oberflächenspannung der Flüssigkeit [mN / m]
- c·p    Konstante zur Beschreibung der Kapillaren
- $\Phi$       Kontaktwinkel [°]
- $\eta$       Viskosität der Flüssigkeit [Pa\*s]

Da die Konstante c·p nicht ohne weiteres zugänglich ist, wird die Kapillarität der Pulverschüttung zunächst mit einer vollständig benetzenden Flüssigkeit (hier: n-Hexan) bestimmt. Hierbei liegt  $\Phi$  bei etwa 0, demnach ist  $\cos \Phi$  annähernd 1. Trägt man den

Ausdruck  $2\eta \frac{m^2}{\sigma_m}$  gegen die Zeit t auf, so ergibt sich eine Gerade, deren Steigung der

gesuchte Term c·p ist.

Der Kontaktwinkel lässt sich nun unter Verwendung einer nicht-benetzenden Flüssigkeit (hier: Wasser) aus dem linearen Teil der Massenzunahme berechnen.

### 3.2.8 Quecksilberporosimetrie

Die Quecksilberporosimetrie ermöglicht die Analyse von Porengrößenverteilungen und Gesamtporositäten von Tabletten und Pulvern. Die Porosität stellt den Zusammenhang zwischen Hohlraumvolumen und Gesamtvolumen einer Probe dar [66].

Da Quecksilber eine sehr hohe Oberflächenspannung von 476 mN/m bei 20 °C besitzt und somit nicht-benetzende Eigenschaften für die meisten Feststoffe besitzt, dringt es unter Vakuum (0,1 bar) nicht in Poren oder Hohlräume < 100 µm ein. Erst das Anlegen von Druck, welcher sich proportional zu den Porenradien verhält, lässt das Quecksilber in die Poren fließen. Dies lässt sich anhand der modifizierten Washburn-Beziehung (Gleichung 3.6) verdeutlichen.

#### Gleichung 3.6

$$r = \frac{-2\gamma \cos(\Phi)}{p}$$

r	Porenradius [nm]
p	angewendeter Absolutdruck [kg / cm <sup>2</sup> ]
Φ	Benetzungswinkel [°]
γ	Oberflächenspannung des Quecksilbers [mN / m]

Die verwendeten Geräte sind das Pascal 140 und 440 der Firma Porotec GmbH (Hofheim, Deutschland).

Die Methode eignet sich zur Bestimmung von Makro- und Mesoporen und ermöglicht die Messung von zylindrischen Poren mit Porendurchmessern von ca. 100 µm bis zu 2 nm.

### 3.2.9 Generieren der relativen Luftfeuchtigkeiten

Die Luftfeuchtigkeiten für die Einlagerungsversuche in Kapitel 4.2 und Kapitel 4.4 wurden statisch eingestellt. Diese von Callahan [47] beschriebene Methode stützt sich auf das Vermögen von Salzen, den Dampfdruck über ihren gesättigten Lösungen zu senken. Je nach Größe der Salze und dem sich bildenden Hydratationsradius stehen mehr oder weniger Wassermoleküle für den Austausch mit der Gasphase zur Verfügung. In geschlossenen Systemen ergibt sich unter Verwendung unterschiedlicher Salze somit die Möglichkeit, definierte relative Luftfeuchtigkeiten einzustellen. Die in dieser Arbeit verwendeten Salze mit

den korrespondierenden Luftfechtigkeiten sind in Tabelle 3.6 aufgeführt. Die jeweils gesättigten Lösungen der Salze wurden in Exsikkatoren eingefüllt und zum Equilibrieren eine Woche mit geschlossenem Deckel bei 25 °C stehen gelassen und die sich einstellenden Luftfeuchtigkeit von Zeit zu Zeit mit einem Messfühler getestet. Für eine Atmosphäre mit 100 %rh wurde destilliertes Wasser direkt in den Exsikkator eingebracht. Die Exposition der Pulver für die Untersuchung der Lagerungseffekte erfolge in der Regel nach erfolgreicher Equilibrierung.

**Tabelle 3.6** *Verwendete Salze zum Generieren der relativen Luftfeuchtigkeit bei 25 °C*

Salz	Gemessene relative Luftfeuchtigkeit [%]
Kaliumacetat	22
Magnesiumchlorid	35
Kaliumcarbonat	43
Magnesiumnitrat	54
Natriumnitrit	66
Natriumchlorid	75

Das Klima 60 %rh/ 25 °C für die Versuche in Kapitel 4.3 und die Heckel-Plots wurden in einem Klimaschrank der Firma Binder GmbH (Tuttlingen, Deutschland) generiert.

### 3.2.10 Dynamische Wasserdampfsorption (DVS)

Die Dynamische Wasserdampfsorption ermöglicht die Aufzeichnung von Massenänderung einer Probe im Vergleich zu einer Referenz in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchtigkeit. Sie gibt somit Aufschluss über die Hygroskopizität einer Substanz und ermöglicht Aussagen über das Verhalten bei Lagerungs- oder Produktionsbedingungen.

Bei dem Verfahren wird die Probe, die sich in einer Waagschale befindet, kontinuierlich mit Stickstoff oder einem Gemisch von trockener und feuchter Luft umspült. Die Gewichtsänderungen im Vergleich zu einer leeren Waagschale werden mit einer Mikrowaage (Genauigkeit  $\pm 0,1 \mu\text{g}$ ) ermittelt. Somit können kleine Probenmengen mit guter Präzision gemessen werden.

Die Sorptionsisothermen wurden in dieser Arbeit mit dem System DVS-1 der Firma Porotec (Hofheim, Deutschland) bestimmt. Wie in der schematischen Abbildung 3.7 zu erkennen ist, befindet sich das gesamte System mit Ausnahme der Massenflussregler in einem temperaturkontrollierten Inkubator, der auf 25 °C ( $\pm 1 \text{ °C}$ ) gehalten wird. Die Luftfeuchtigkeit, die per Softwaresteuerung durch den Bediener vorgegeben wird, wird durch die zwei

Massenflussregler, die den Fluss von trockener und feuchter Luft steuern, generiert. Der Massenfluss blieb bei allen Experimenten bei 200 ml/min. Sobald das Luftgemisch in die Kammern der Probe und Referenz einströmt, wird die Luftfeuchtigkeit mittels dort befindlichen Sensoren gemessen und geregelt. Die Sorption- und Desorptionsisothermen wurden in einem Bereich von 0-98 % relativer Luftfeuchtigkeit in 10 Stufen bestimmt. Die zulässige Massenschwankung auf einer Stufe betrug 0,0005 %/min- erst nach Erreichen dieser Equilibrierung war dem System erlaubt, auf die nächste Stufe der relativen Luftfeuchtigkeit zu wechseln.

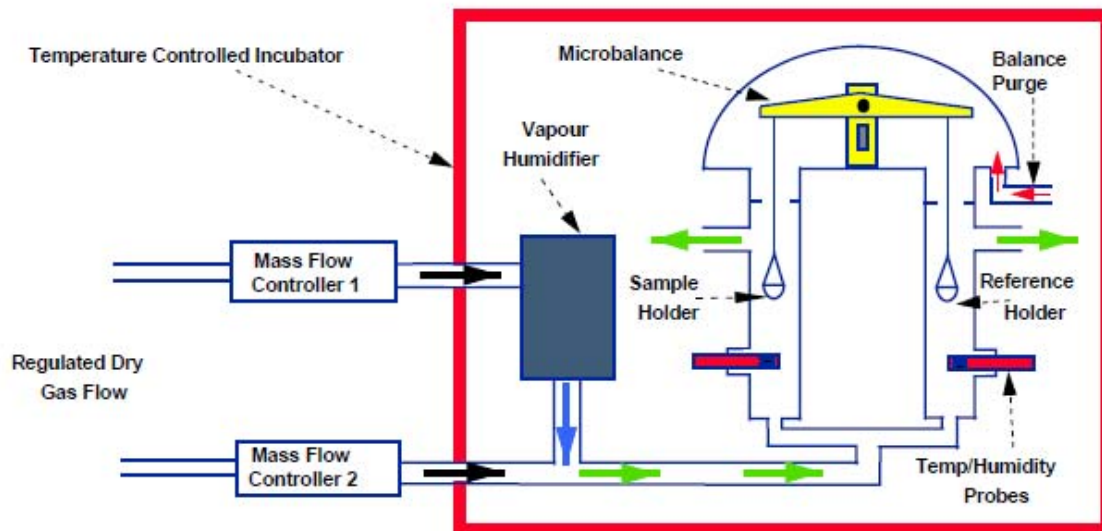


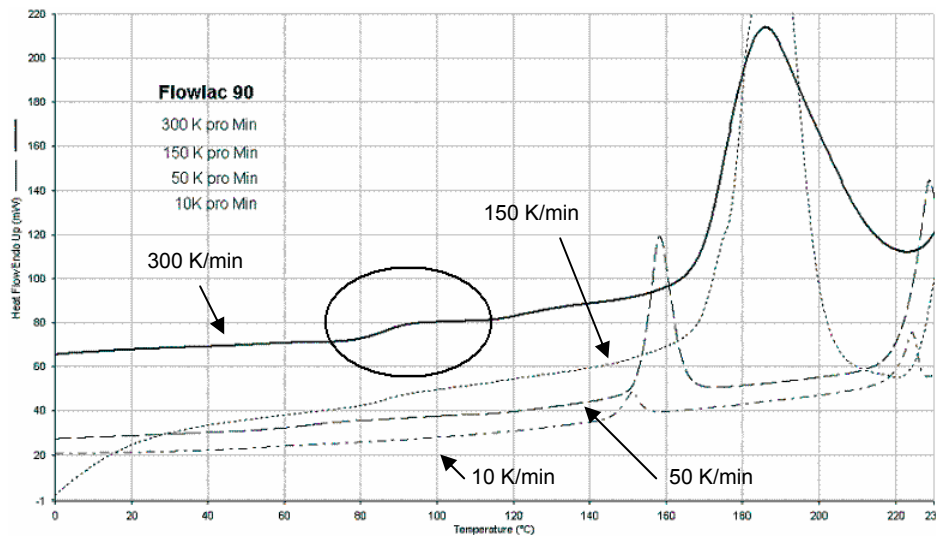
Abbildung 3.7 Schematische Darstellung der DVS (Benutzerhandbuch v9.0)

### 3.2.11 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Die dynamische Differenzkalorimetrie ist eine Methode zur Bestimmung von aufgenommener oder abgegebener Wärmemengen, die mit thermodynamischen Ereignissen wie Kristallisation, Glasübergängen oder Schmelzen einhergehen. Das hier verwendete Gerät Pyris 1 der Firma Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) beinhaltet zwei getrennte Öfen, die unabhängig voneinander beheizt werden können. Während der Messung besteht keine Temperaturdifferenz, so dass die bei einer Phasenumwandlung benötigte oder frei werdende Energie ein stärkeres oder vermindertes Heizen des Probeofens nach sich zieht. Dies macht man sich als Enthalpieänderung nach Integration des Wärmestroms über die Zeit zu nutze, um die thermischen Ereignisse zuzuordnen. Dieses Prinzip des Aufbaus nennt sich auch dynamische Leistungskalorimetrie. In dieser Arbeit wurde eine modifizierte Methode, die *HyperDSC* zur Bestimmung der Glasübergangstemperaturen der teilmorphen

sprühgetrockneten Laktosen verwendet. Der Unterschied zum konventionellen Messprinzip liegt in der Aufheizrate, die mit bis zu 500 K/Min stark erhöht ist. Da der Wärmestrom in der Einheit mW gemessen wird, also Joule pro Sekunde, wird bei einer schnellen Heizrate dieselbe Wärmemenge einem verstärkten Signal zugeordnet. Es resultiert eine größere Empfindlichkeit und eine verringerte Gefahr der Detektion von Rekristallisationsprodukten. In Abbildung 3.8 ist der Effekt der erhöhten Heizraten auf Flowlac 90 dargestellt. Bei einer Rate von 300 K pro Minute ist die Glasübergangstemperatur mittels erster Ableitung sicher zu detektieren.

Es wurden je 4-5 mg Probe in geschlitzte 50  $\mu$ l Tiegel eingewogen und über den Messbereich von -60-250  $^{\circ}$ C vermessen.



**Abbildung 3.8** Verschiedene Heizraten für Flowlac 90 im Vergleich

### 3.2.12 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Um morphologische Charakterisierungen und Veränderungen der Substanzen visuell beurteilen zu können, wurden Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop Hitachi S 2460 N (Tokyo, Japan) angefertigt.

Mithilfe eines Elektronenstrahls wird eine mit Gold überzogene Probe abgerastert und die dabei emittierten Sekundärelektronen von einem Detektor zunächst beschleunigt, um dann von einem Szintillator mit Photomultiplier gezählt zu werden. Da jedes einzelne Raster Helligkeitsunterschiede zeigt, können diese am Ende als ein dreidimensionales reelles Bild zusammengefügt werden. Die im Hochvakuum angelegte Beschleunigungsspannung bedingt die maximale Bildauflösung, jedoch kann eine zu hoch gewählte Spannung zum Anschmelzen der Probe bis hin zum Verkohlen führen. Die Aufnahmen wurden mit einer Beschleunigungsspannung von 10 kV erstellt, was eine maximale Vergrößerung von maximal 9000 fach bedeutet.

Die Proben wurden zuvor mit Gold beschichtet (*gesputtert*) (Polaron SC 7640 Herts, UK), um die Aufladung durch den Beschuss mit Elektronen zu vermeiden.



## 4. Ergebnisse und Diskussion

Der Ergebnis- und Diskussionsteil gliedert sich in vier Abschnitte.

- Der erste Teil befasst sich mit der Charakterisierung von direkttablettierbaren Laktosequalitäten und deren Vergleich unter dem Gesichtspunkt der Austauschbarkeit im Zuge von *Second sourcing* (Hinzunahme eines zweiten Lieferanten zur Vermeidung von Lieferengpässen) oder bei einem Lieferantenwechsel.
- Der Einfluss von erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit auf die physiko-chemischen Eigenschaften am Fallbeispiel Flowlac 90 wird im zweiten Teil näher untersucht. Ausgewählte Eigenschaften, die sich mit der Lagerung der Pulver verändern, werden auch für einige Konkurrenzprodukte beleuchtet.
- Der dritte Versuchsteil befasst sich mit Effekten, die mit der Einlagerung von Tabletten bei erhöhter Feuchtigkeit einhergehen.
- Im vierten Teil werden erste Ergebnisse einer für organische Materialien relativ neuen Methode zur Veranschaulichung der Nahordnung in amorphen Systemen mit hochenergetischer Röntgenstrahlung vorgestellt.

### 4.1 Charakterisierung direkttablettierbarer Laktosequalitäten

#### 4.1.1 Einleitung

Der Austausch von Wirk- und Hilfsstoffen auf Grund von Lieferantenengpässen und *Second Sourcing* ist in der Pharmazeutischen Industrie gängige Praxis. Die Konformität der ausgewechselten Substanzen mit den einschlägigen Monographien der Arzneibücher wird dabei in der Regel gewahrt, jedoch sind in diesen nicht immer alle qualitätsrelevanten Eigenschaften, welche sich fundamental auf die Formulierungen auswirken können, ausreichend beschrieben. Physikalische Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe, wie beispielsweise Partikelgrößenverteilungen, Morphologie der Substanzen oder auch unterschiedliche polymorphe Modifikationen bzw. unterschiedliche amorphe Anteile können erheblich differieren und werden in den Monographien zum Teil wenig beachtet. Auch Variabilitäten zwischen einzelnen Chargen der Ausgangssubstanzen können variierende Produkteigenschaften hervorrufen. Hier ist der pharmazeutische Unternehmer in der Pflicht, durch die Definition eigener Spezifikationen die Belieferung mit gleich bleibenden Rohstoffqualitäten sicherzustellen. Wie bereits von Brittain und seinen Mitarbeitern [67] gefordert wurde, ist eine vollständige physiko-chemische Charakterisierung der

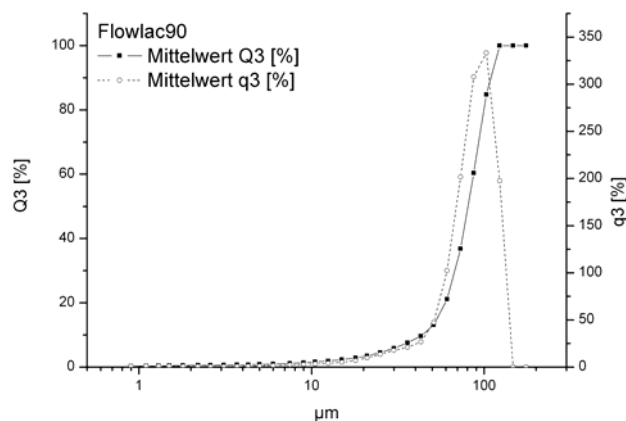
Ausgangssubstanzen schon in der Präformulierungsphase wünschenswert. Er teilt die für Feststoffe anzuwendenden analytischen Methoden nach dem molekularen Level, wozu Fourier-Transformation-Infrarot (FTIR)-Spektroskopie und Kernresonanzspektroskopie (NMR) gehören, dem partikulären Level, wozu Partikelmorphologie, Röntgendiffraktometrie und Partikelgrößenverteilung zählen und dem Bulk-Level, wo die spezifische Oberfläche, die Porosität, Porenverteilung und Fließfähigkeitsuntersuchungen zum Tragen kommen, ein.

Angelehnt an dieser Klassifizierung soll in diesem Versuchsteil die Substanzklasse der direkttablettierbaren Laktosequalitäten, besonders die der teilamorphen Produkte im Hinblick auf eine mögliche Austauschbarkeit untersucht werden. Alle verwendeten Substanzen sind der Arzneibuch-Monographie  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat [6] zuzuordnen, demnach wird anhand der untersuchten Produkte die Variabilität der innerhalb dieser von dem Arzneibuch vorgenommenen Gruppierung herausgestellt.

## 4.1.2 Substanzcharakterisierung

### 4.1.2.1 Flowlac 90

Flowlac 90 ist ein mittels Sprühtrocknung hergestelltes teilamorphes Produkt der Firma Meggle. Mit einem Hausner-Faktor von 1,18 und einer sehr engen Partikelgrößenverteilung (Abbildung 4.1) mit geringem Feinanteil ist Flowlac 90 den exzellent fließenden Pulvern zuzuordnen und damit bestens für den Einsatz in der Direkttablettierung geeignet.



**Abbildung 4.1** Dichte- und Summenverteilung von Flowlac 90

#### Bulkdichten [68]:

Schüttdichte [g/ml]: 0,57

Stampfdichte [g/ml]: 0,67

Hausnerfaktor: 1,18

#### Kenngößen der Partikelgrößenverteilung:

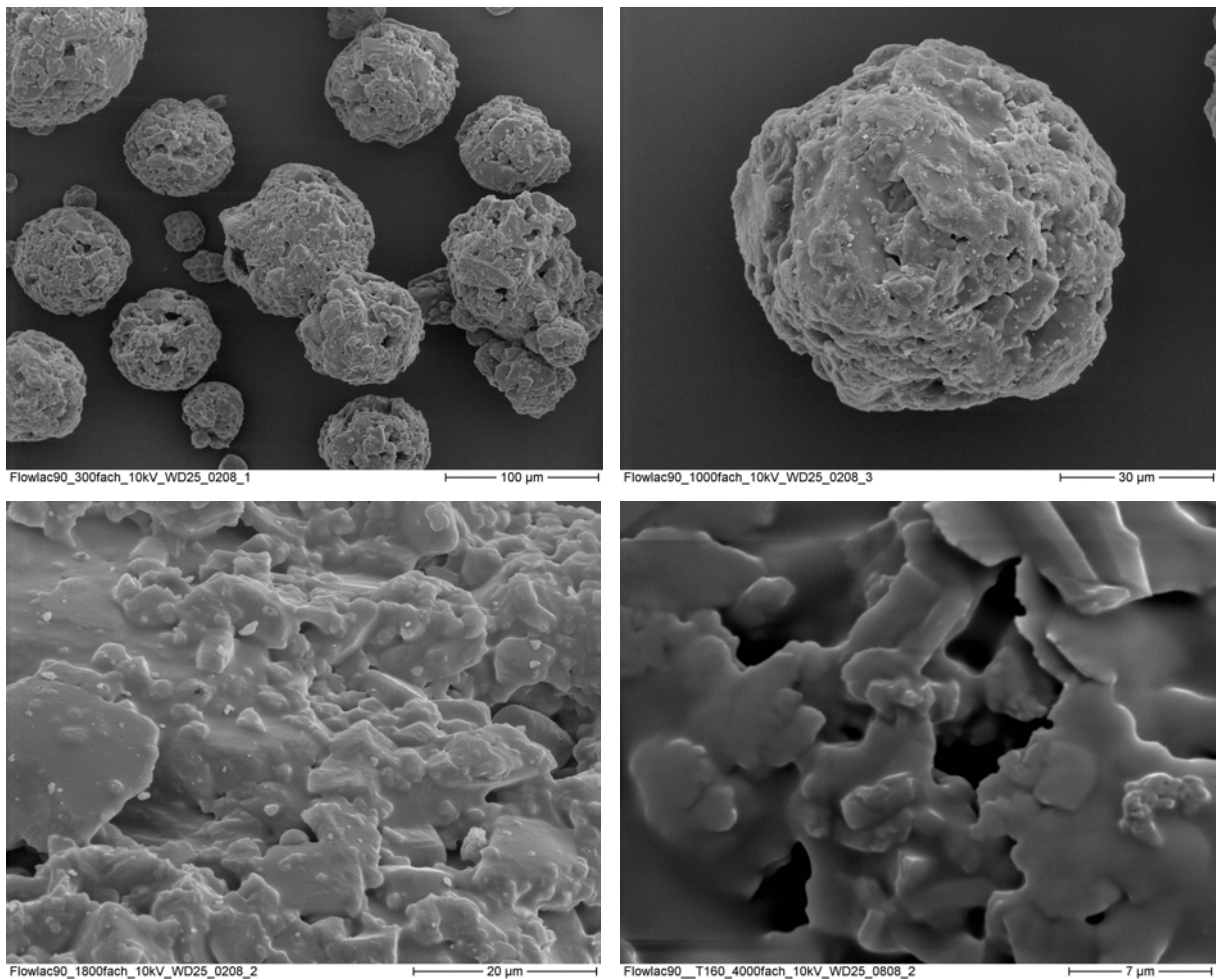
$X_{10}$ : 43,92  $\mu\text{m}$  (SD 1,71)

$X_{50}$ : 80,85  $\mu\text{m}$  (SD 1,27)

$X_{90}$ : 109,77  $\mu\text{m}$  (SD 1,29)

Bei morphologischer Betrachtung anhand der Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 4.2 lassen sich kugelige, sphärische Strukturen ausmachen. Der amorphe

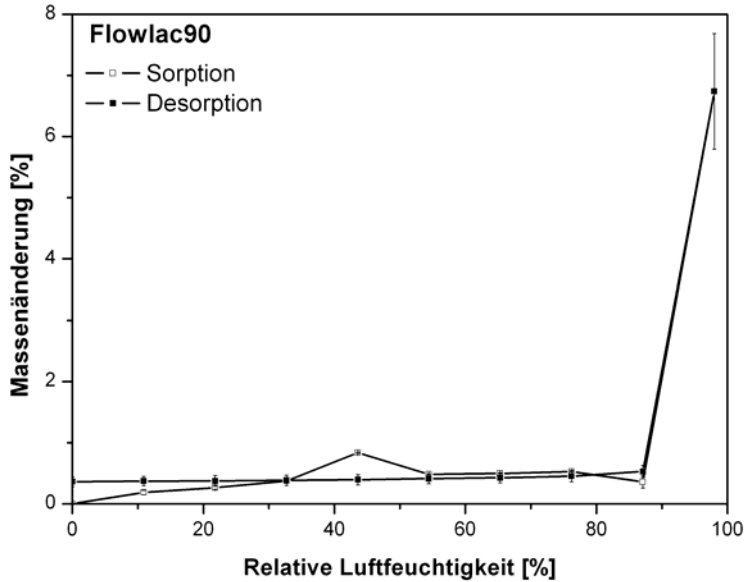
Anteil ist als wachsartige Verklebung der Primärteilchen auf der Oberfläche der Partikeln zu erkennen.



**Abbildung 4.2** REM Aufnahmen von Flowlac 90

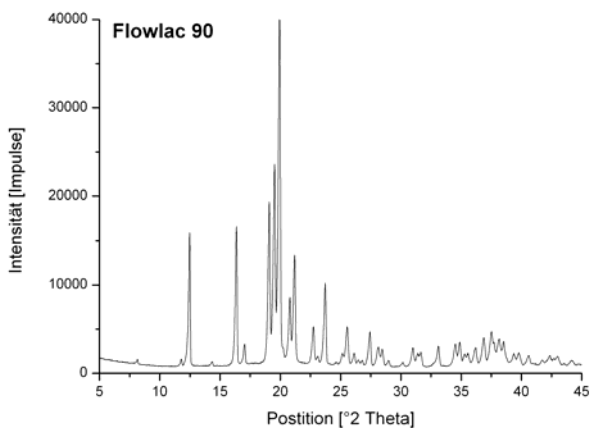
Die Sorptionsisotherme (Abbildung 4.3) zeigt einen moderaten Anstieg gleich zu Beginn der Exposition des Pulvers bis zu 33 % relativer Luftfeuchtigkeit. Zwischen 33 und 54 % rh kommt es zur Einlagerung des Wassers in die Kristallstruktur, was mit einer starken Massezunahme und einem darauf folgenden Gewichtsverlust nach erfolgter Kristallisation einhergeht. Die amorphen Bereiche, welche hygroskopisch sind, sind dabei rekristallisiert. Überschüssige Feuchtigkeit wird nach dem Kristallisationsschritt mit der trocknen Luft abtransportiert, was sich im Abfallen der Kurve widerspiegelt. Auf der Stufe 10 bei 98 % relativer Feuchte erfolgt der stärkste Anstieg der Masse um 6,4 %. Dies ist mit der Kondensation des Wassers in Mikrokapillaren der Substanz in Zusammenhang zu bringen, da dieser Schritt bei der Desorption reversibel verläuft. Die Desorptionsisotherme bleibt während des Durchlaufens der abnehmenden Luftfeuchtigkeiten auf einer konstanten Masse, welche um 0,3 % während der Kristallisation zugenommen hat. Dies ist begründet

mit dem Einbau des Wassers in das  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat-Kristall. Jedoch ist bei der Rekristallisierung auch mit der Entstehung weiterer polymorpher Formen der Laktose zu rechnen, die jedoch wasserfrei sind.

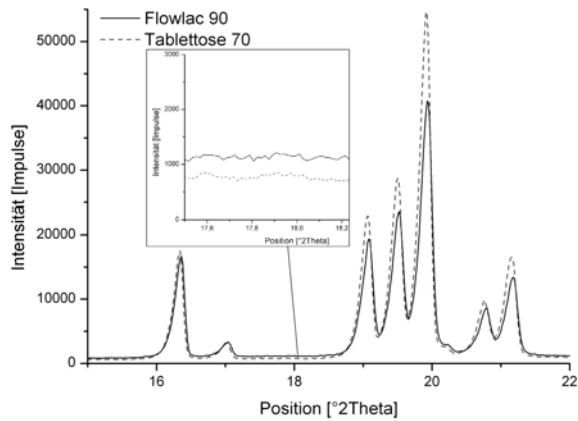


**Abbildung 4.3** Sorptions- und Desorptionsisotherme von Flowlac 90

Das Röntgendiffraktogramm von Flowlac 90 in Abbildung 4.4 zeigt scharfe abgegrenzte Reflexe von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat. Im Gegensatz zu den kristallinen Laktoseprodukten wie Tablettose 70 ist in der Ausgangssubstanz keine  $\beta$ -Laktose enthalten. Der amorphe Anteil, welcher in einem im Vergleich zu Tablettose 70 erhöhten Untergrund zu erkennen ist (Abbildung 4.5) berechnet sich nach Kapitel 3.2.3.2 zu 13 %.



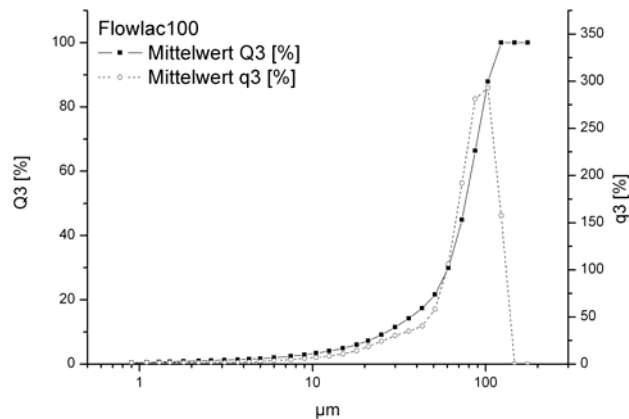
**Abbildung 4.4** Röntgendiffraktogramm von Flowlac 90



**Abbildung 4.5** Röntgendiffraktogramme von Flowlac 90 und Tabletose 70 im Vergleich; Der erhöhte Untergrund von Flowlac 90 charakterisiert den amorphen Anteil der Substanz

#### 4.1.2.2 Flowlac 100

Flowlac 100 zeichnet sich ebenso wie Flowlac 90 durch eine sehr enge Korngrößenverteilung mit einer guten Fließfähigkeit aus. Insgesamt ist ein etwas höherer Feinanteil enthalten, so dass dieses Produkt für die Verarbeitung von Wirkstoffen mit geringeren Partikelgrößen gewählt werden sollte.



Bulkdichten [68]:

Schüttdichte [g/ml]: 0,62

Stampfdichte [g/ml]: 0,73

Hausnerfaktor: 1,13

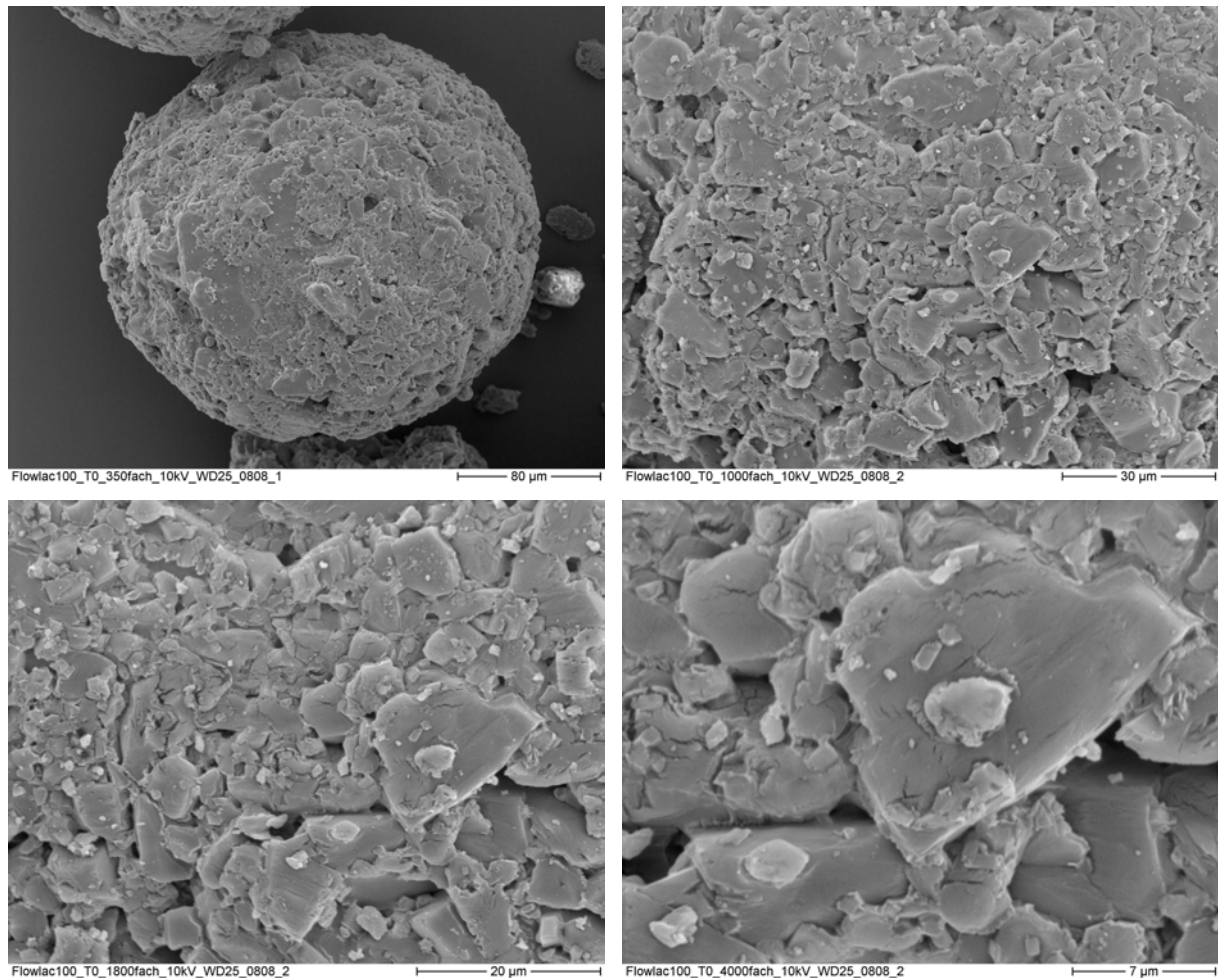
Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung:

X<sub>10</sub>: 26,99 µm (SD 0,68)

X<sub>50</sub>: 76,33 µm (SD 0,58)

X<sub>90</sub>: 106,53 µm (SD 0,59)

**Abbildung 4.6** Dichte- und Summenverteilung von Flowlac 100



**Abbildung 4.7** REM Aufnahmen von Flowlac 100

Die Partikel erscheinen gleichmäßig rund und ähnlich wie beim Flowlac 90 sind auf der Oberfläche Verklebungen zu erkennen, welche durch den gelösten Anteil der Laktose beim Versprühen entstehen. Die deutliche wachsartige Struktur fehlt dem Flowlac 100 jedoch, was sich in einem niedrigeren amorphen Anteil von 8 % bestätigt.

Das erklärt auch den geringeren Kristallisations-Peak in der Sorptions- und Desorptionskurve (Abbildung 4.8) auf der Stufe 43,6 %rh von 0,5 %. Insgesamt ist das Wasseraufnahmevermögen im Vergleich zu Flowlac 90 auf der höchsten Stufe mit 1,8 % sehr viel niedriger. Dies lässt auf eine veränderte Porenstruktur mit größeren Poren nach der Kristallisation schließen, so dass der Kondensationseffekt nicht so stark zum Tragen kommt.

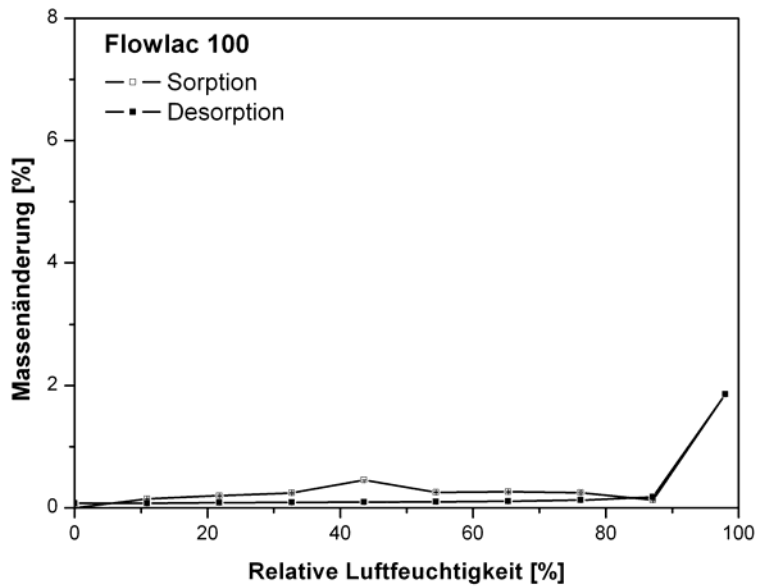
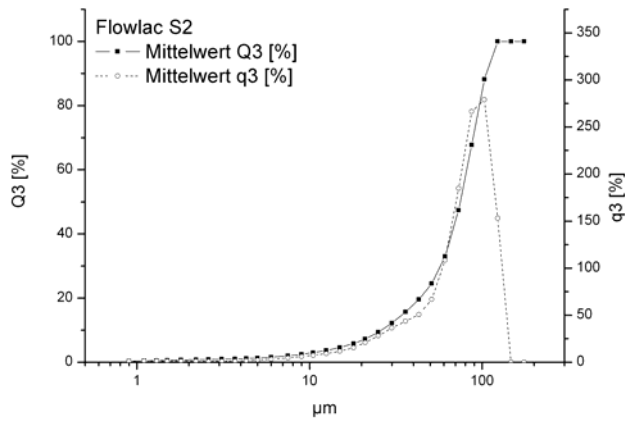


Abbildung 4.8 Sorptions- und Desorptionsisotherme von Flowlac 100

#### 4.1.2.3 Flowlac S2

Flowlac S2 ist ein sprühgetrocknetes Produkt, welches speziell für diese Arbeit hergestellt wurde. Die Substanz ist nicht auf dem Markt erhältlich und wurde hinsichtlich ihrer Eignung zur Tablettierung und Lagerstabilität charakterisiert. Da die meisten sprühgetrockneten Qualitäten metastabil sind und somit zu Schwankungen in den Tabletten führen können, wurde das Ziel verfolgt, ein Produkt mit möglichst gleich bleibenden Qualitätseigenschaften zu entwickeln. Dieses sollte neben einer guten Fließfähigkeit auch eine sehr gute Tablettierbarkeit ermöglichen. Der amorphe Gehalt sollte gering sein, da mit ihm die Stabilitätseigenschaften eng verknüpft sind. Dies wurde erreicht, indem eine gesättigte Laktosesuspension kalt versprüht wurde. Somit konnte im vorliegenden Produkt ein geringer amorpher Anteil von unter 2 % detektiert werden.



Bulkdichten:

Schüttdichte [g/ml]: 0,60

Stampfdichte [g/ml]: 0,71

Hausnerfaktor: 1,18

Kenngößen der Partikelgrößenverteilung:

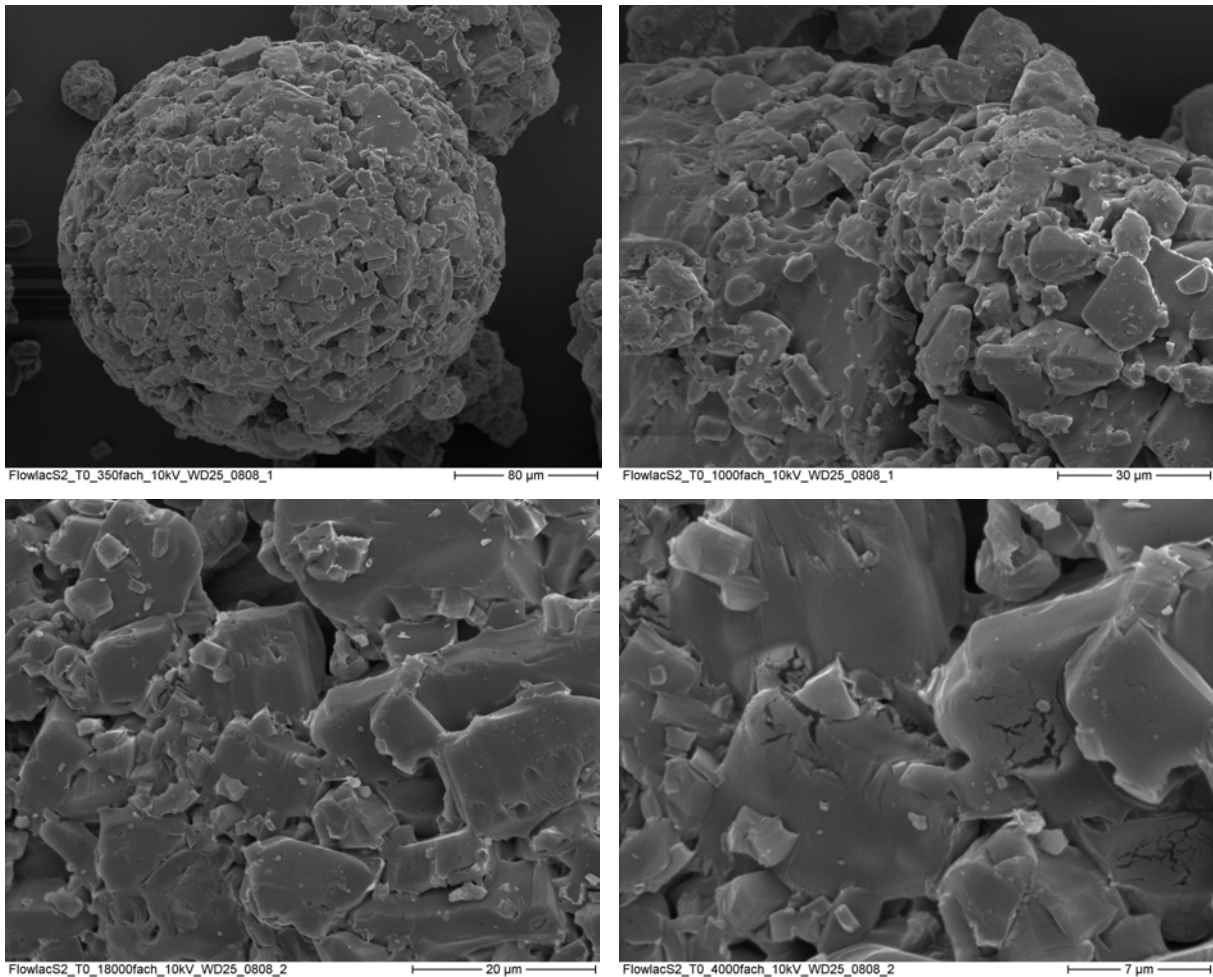
$X_{10}$ : 26,18  $\mu\text{m}$  (SD 0,75)

$X_{50}$ : 74,79  $\mu\text{m}$  (SD 0,65)

$X_{90}$ : 106,03  $\mu\text{m}$  (SD 0,81)

**Abbildung 4.9** Dichte- und Summenverteilung von Flowlac S2

Die charakteristischen Korngrößenparameter ( $X_{10}$ : 26,18  $\mu\text{m}$ ;  $X_{50}$ : 74,79  $\mu\text{m}$ ;  $X_{90}$ : 106,03  $\mu\text{m}$ ) ähneln denen von Flowlac 100. Bei Betrachtung der Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 4.10) finden sich kugelige Strukturen.

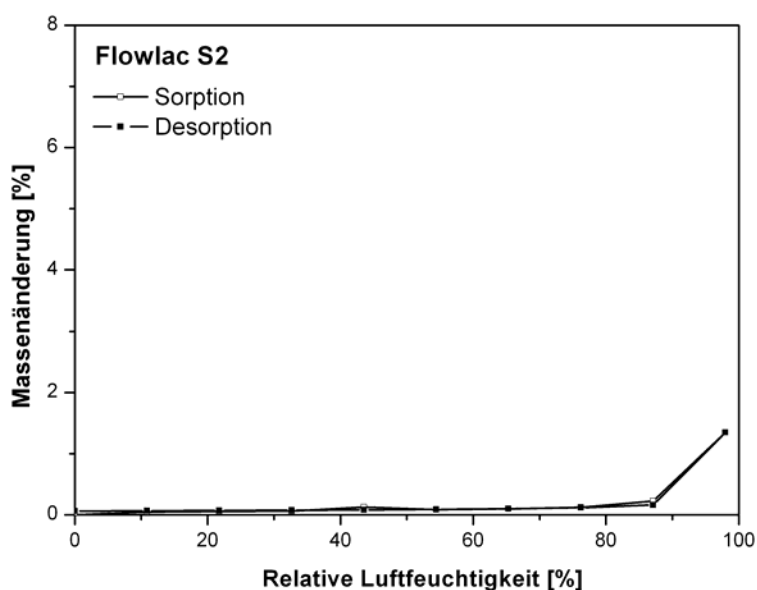


**Abbildung 4.10** REM Aufnahmen von Flowlac S2



Die Sorptions- und Desorptionsisothermen in Abbildung 4.11 verdeutlichen den geringen amorphen Gehalt in der Substanz mit dem Kristallisations-Peak bei 43,6 %rh und einer Massenzunahme von 0,12 %. Es ist zwar eine geringfügige Rekristallisierung anhand der Wasseraufnahme, gefolgt von einem Masseverlust auf den Stufen 54 %rh und 65 %rh auszumachen, jedoch bestätigen die Röntgendiffraktometrischen Untersuchungen einen amorphen Gehalt unter 2 %. Die Wasseraufnahmekapazität von Flowlac S2 ist bei 98 %rh mit 1,7 % Wassergehalt denkbar gering und ähnelt der von Flowlac 100.

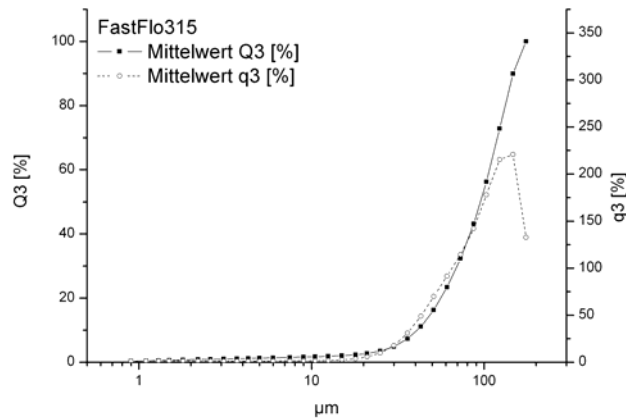
Ein Produkt mit ähnlichen Eigenschaften wurde 2004 von Bolhuis et al. [69] vorgestellt, kam jedoch nicht in den Handel.



**Abbildung 4.11** Sorptions- und Desorptionsisothermen von Flowlac S2

#### 4.1.2.4 Foremost NF Lactose (FastFlo 315)

Foremost NF Lactose (FastFlo 315) ist laut Herstellerangaben eine sprühgetrocknete Mischung von amorpher und kristalliner Laktose. Die Partikelgrößenverteilung ist nicht ganz so eng wie die der Meggle Produkte und insgesamt liegen die Korngrößen bei höheren Durchmessern. Die Bulkichten Schütt- und Stampfvolumen liegen dicht beieinander, was das gute Fließverhalten der Substanz unterstreicht.



**Abbildung 4.12** Dichte- und Summenverteilung von *FastFlo 315 NF*

Bulkdichten [70]:

Schüttdichte [g/ml]: 0,67

Stampfdichte [g/ml]: 0,78

Hausnerfaktor: 1,16

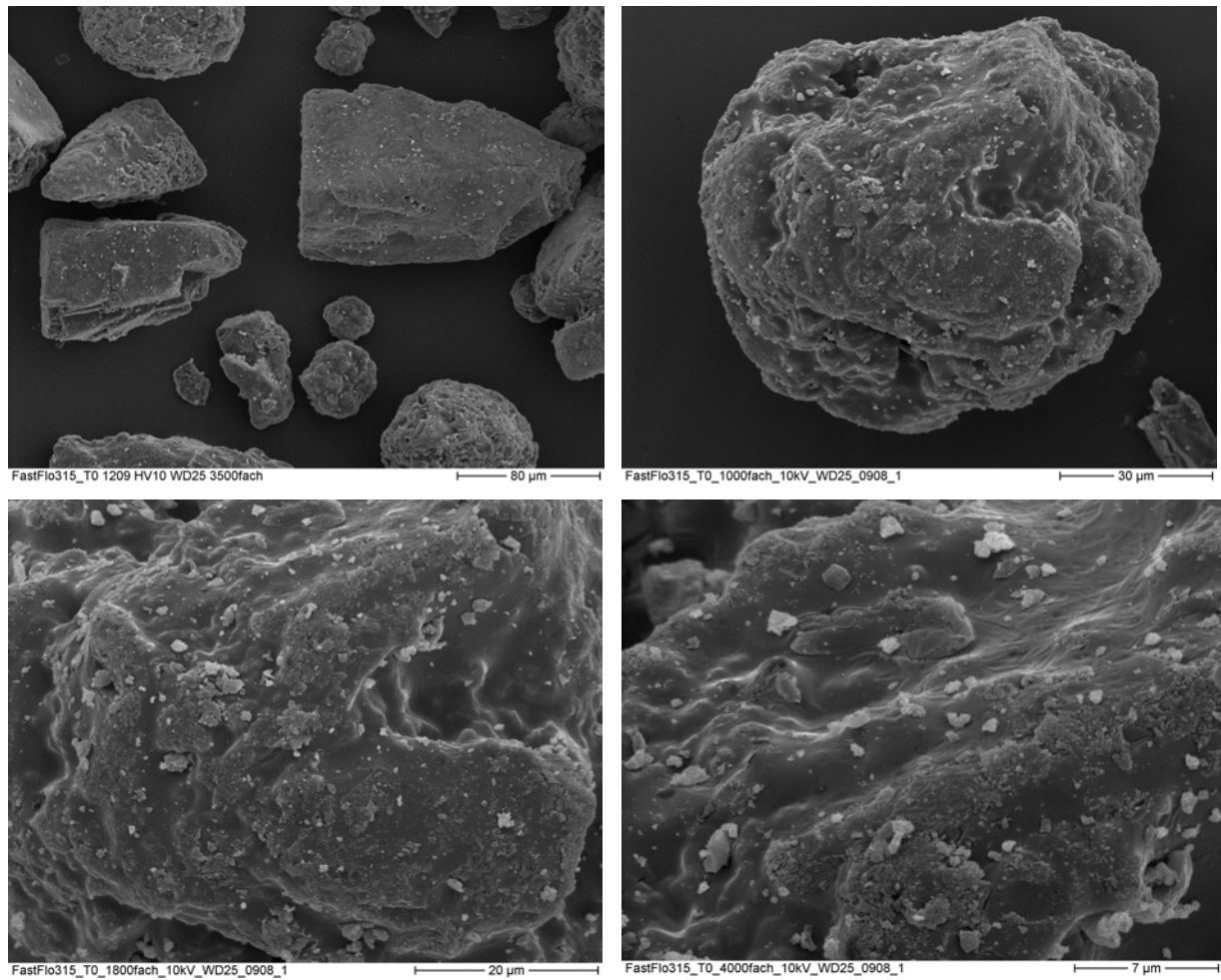
Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung:

$X_{10}$ : 41,02 µm (SD 0,84)

$X_{50}$ : 95,38 µm (SD 1,41)

$X_{90}$ : 147,41 µm (SD 1,03)

Die Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 4.13 zeigen sowohl sphärische als auch kantige Partikel von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat mit der typischen Tomahawk-Form, die bereits 1934 von Herrington [71] beschrieben wurde. Die typische amorphen „Verklebungen“ sind hier nicht zu erkennen. Stattdessen finden sich kleine aufgelagerte Partikel an der Oberfläche. Dies lässt einen bereits beginnenden Kristallisationsvorgang vermuten. Grundsätzlich erscheinen die Partikel wenig einheitlich mit überwiegend scharfen, eckigen Konturen. Anhand der Bilder liegt der Verdacht nahe, dass dem sprühgetrockneten Produkt kristallines  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat in gesiebter oder gemahlener Form zugemischt worden sein könnte. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass der Sprühprozess mit „schärferen“ Prozessparametern verläuft, so dass nicht so runde Partikeln entstehen, da die Kügelchen zerrissen werden oder aufeinanderprallen.



**Abbildung 4.13** REM Aufnahmen von *Fast Flo 315 NF*

Der Darstellung der Sorptions- und Desorptionsisotherme (Abbildung 4.14) lässt sich die Kristallisation der amorphen Bereiche entnehmen. Die Massenzunahme erfolgt in zwei Stufen: bei 43,6 %rh ist die deutlichste Steigerung auf 0,6 % zu erkennen, jedoch ist zusätzlich bei 65,3 %rh ein Massenzuwachs von 0,45 % auszumachen.

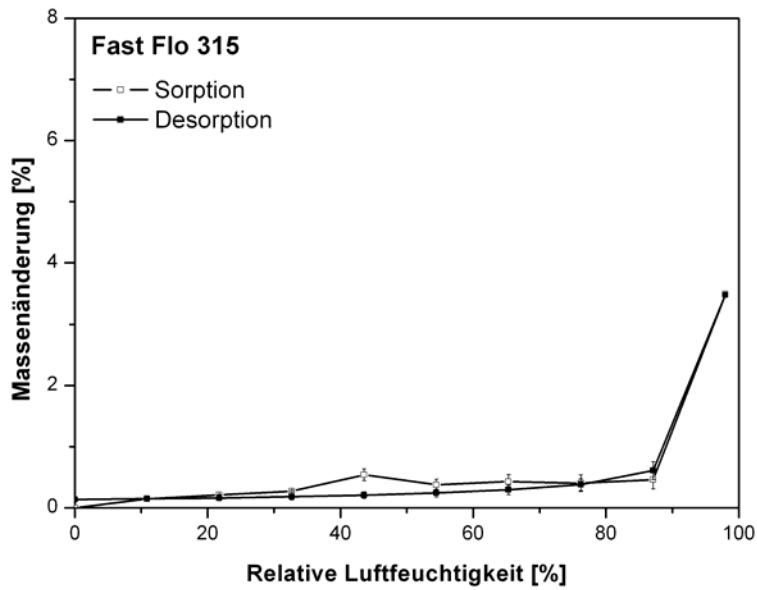


Abbildung 4.14 Sorptions- und Desorptionsisotherme von Fast Flo 315 NF

#### 4.1.2.5 Foremost Fast Flo Lactose (NF 316)

Die Substanz Fast Flo 316 der Firma Foremost ist bezüglich der Partikelgrößenverteilung mit FF 315 vergleichbar. Auch hinsichtlich der Bulkdichten ähneln sich die Qualitäten. Der Einsatz für die Direkttablettierung wird vom Hersteller empfohlen.

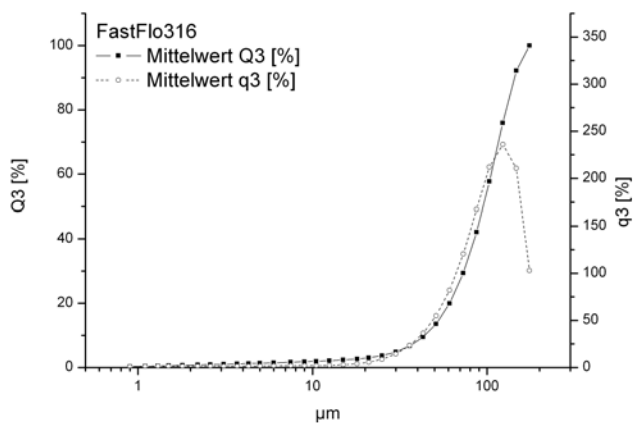


Abbildung 4.15 Dichte- und Summenverteilung von FastFlo 316

#### Bulkdichten [70]:

Schüttdichte [g/ml]: 0,58

Stampfdichte [g/ml]: 0,67

Hausnerfaktor: 1,16

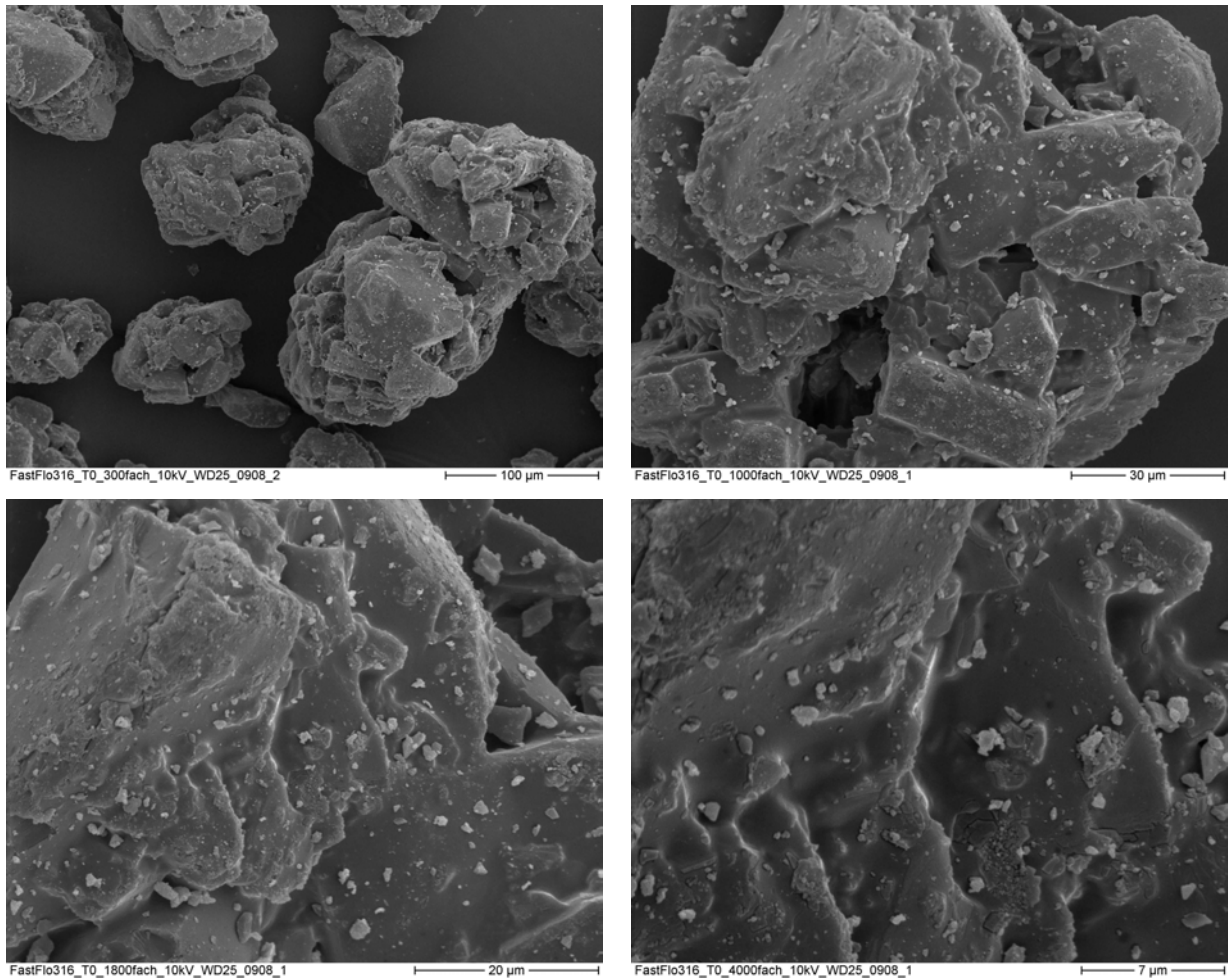
#### Kenngößen der Partikelgrößenverteilung:

$X_{10}$ : 43,48  $\mu\text{m}$  (SD 0,88)

$X_{50}$ : 93,09  $\mu\text{m}$  (SD 2,36)

$X_{90}$ : 142,16  $\mu\text{m}$  (SD 1,81)

Die Struktur der Primärpartikel ist auf morphologischer Ebene noch sehr gut zu erkennen (Abbildung 4.16 oben links). Zwar können die Sekundärpartikel insgesamt als annähernd kugelig bezeichnet werden, jedoch ragen scharfe, kantige Bereiche deutlich hervor. Bei starker Vergrößerung der Oberfläche (Abbildung 4.16 unten rechts) sind kleine Auflagerungen in Form von Kristallen auszumachen, welche eventuell aus einer bereits beginnenden Rekristallisation stammen.



**Abbildung 4.16** REM Aufnahmen von Fast Flo 316

Die Sorptions- und Desorptionsisothermen in Abbildung 4.17 lassen einen ähnlichen Verlauf wie Fast Flo 315 erkennen. Nach erfolgter Kristallisation bei 43,6 %rh mit einem Massezuwachs von 0,9 % durch den Einbau des Monohydrats in die Kristallstruktur verläuft die Sorption bei steigender relativer Feuchte bis 76,2 %rh deutlich oberhalb der Desorptionskurve. Es scheinen nach dem Kristallisationsschritt weitere Umwandlungen im Gut abzulaufen, da die Masse erst bei der hohen Feuchte von 87,1 %rh wieder abnimmt. Es ist denkbar, dass sich im Produkt Fast Flo 316 amorphe Bereiche nicht nur an der

Oberfläche befinden, sondern innerhalb der Partikel lokalisiert sind. Somit kristallisieren nicht alle amorphen Bereiche bei der kritischen Luftfeuchtigkeit aus, sondern erst ein erhöhtes Feuchtigkeitsangebot lässt das Wasser auch in die tieferen Bereiche der Partikel vordringen.

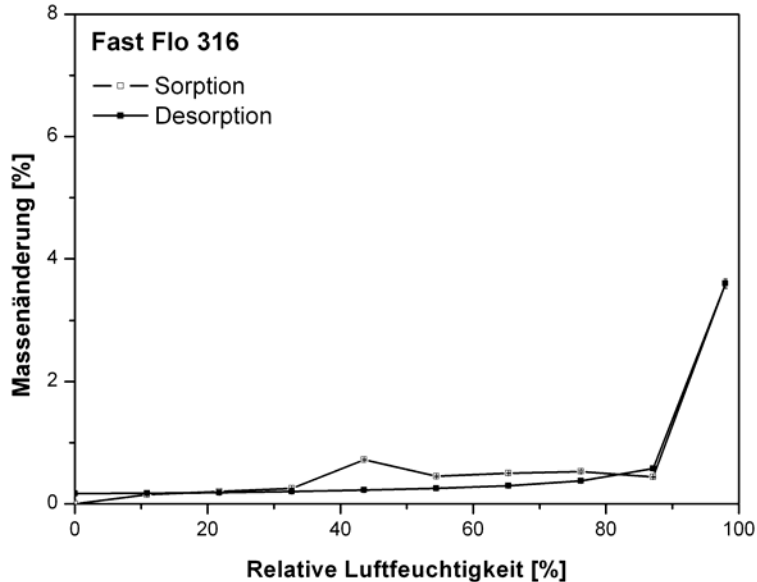
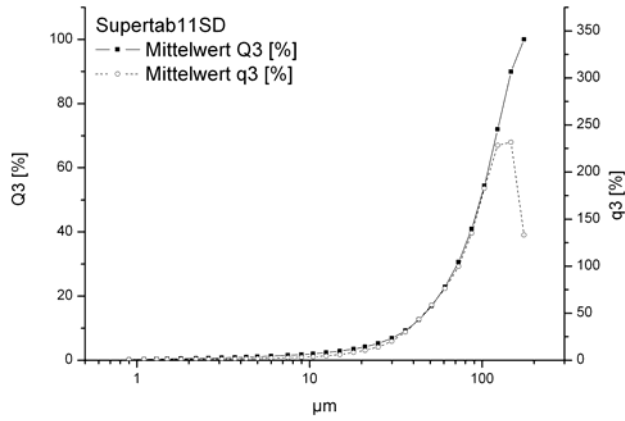


Abbildung 4.17 Sorptions- und Desorptionsisotherme von Fast Flo 316

#### 4.1.2.6 Supertab SD11

Das Produkt Supertab SD11 ist eine sprühgetrocknete Laktosequalität der Firma DMV-Fonterra Excipients und für den Einsatz in der Direkttablettierung bestimmt. Die guten Fließigenschaften wie auch das Korngrößenspektrum (Abbildung 4.18) sind dieser Anwendung zuträglich.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen in Abbildung 4.19 zeigen sphärische Partikel, welche jedoch teilweise recht kantig sind und die Primärpartikeln noch gut erkennen lassen. In der Graphik oben rechts sind einzelne amorphe Kugeln zu erkennen, die gehäuft in diesem Produkt auftreten und teilweise den Sekundärpartikeln aufgelagert sind. Hierbei handelt es sich um Artefakte, die durch den Sprühprozess entstehen können. Das gehäufte Vorkommen könnte aber auch auf ein Zumischen von reiner amorpher Laktose durch den Hersteller hindeuten. In der Abbildung 4.19 ist anhand des Sekundärpartikels die gute Verklebung durch den aufgelagerten amorphen Anteil zu erkennen.



Bulkdichten [72]:

Schüttdichte [g/ml]: 0,60

Stampfdichte [g/ml]: 0,71

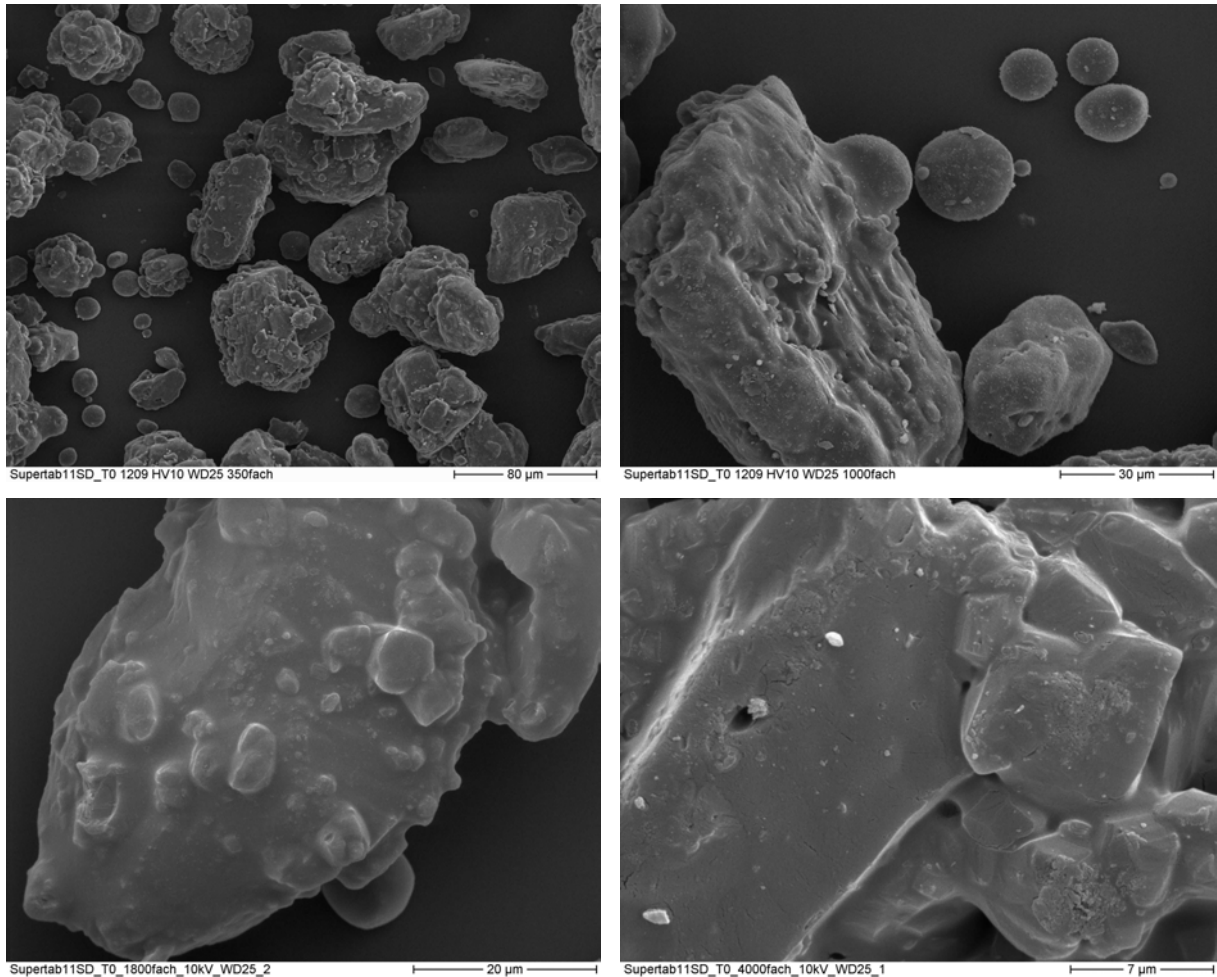
Hausnerfaktor: 1,19

$X_{10}$ : 37,79 µm (SD 2,14)

$X_{50}$ : 97,83 µm (SD 2,84)

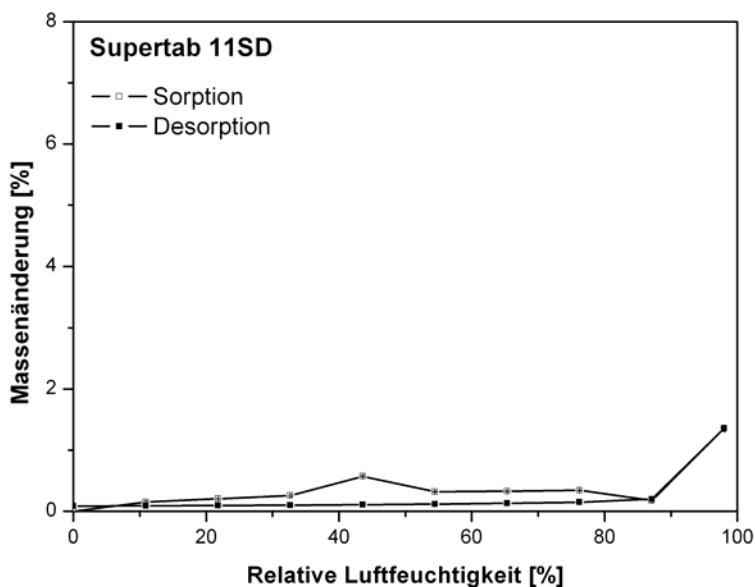
$X_{90}$ : 147,68 µm (SD 2,19)

**Abbildung 4.18** Dichte- und Summenverteilung von Supertab SD 11



**Abbildung 4.19** REM Aufnahmen von Supertab SD11

Die Sorptions- und Desorptionsisothermen von Supertab SD11 (Abbildung 4.20) zeigen den für die Rekristallisation typischen „Peak“ bei 43,6 %rh. An dieser Stelle ist eine Massenzunahme von 0,65 % zu verzeichnen. Interessant ist die Tatsache, dass die Sorptionskurve bereits ab 10,9 %rh über die Desorptionsisotherme ansteigt. Im gesamten Bereich von 10,9 bis 87,1 % verläuft die Sorption deutlich oberhalb der Desorption. Dies ist mit dem morphologischen Erscheinungsbild der Substanz zu erklären. Die amorphen Kugeln, welche frei und an den Oberflächen der Sekundärpartikeln zu finden sind, sind sehr reaktiv und ermöglichen eine Wasserdampfsorption schon bei geringem Feuchtigkeitsangebot. Dies sorgt für eine gewisse Instabilität des Produkts.

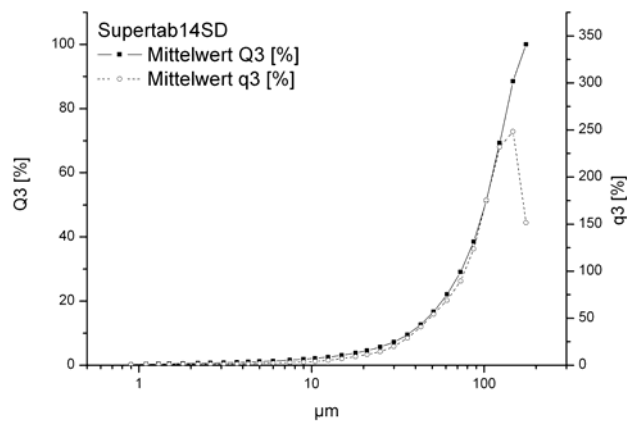


**Abbildung 4.20** Sorptions- und Desorptionsisotherme von Supertab SD11

#### 4.1.2.7 Supertab SD14

Supertab SD14 ist ebenso wie Supertab SD11 eine sprühgetrocknete Laktosequalität aus dem Hause DMV-Fonterra Excipients. Für die Herstellung wird, wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, bei der Suspensionsbereitung eine Laktosequalität mit geringerer Partikelgröße als für Supertab SD 11 eingesetzt. Es resultieren nach dem Sprühprozess Sekundärpartikel, die durch das Zusammenkleben der kleinen Primärpartikel eine verbesserte Tablettierbarkeit im Gegensatz zum SD11 aufweisen. Die Partikelgrößenverteilung ist mit der Qualität SD11 vergleichbar und ein Hausner-Faktor von 1,16 zeugt von einer guten Fließfähigkeit.





**Abbildung 4.21** Dichte- und Summenverteilung von Supertab SD 14

Bulkdichten [72]:

Schüttdichte [g/ml]: 0,62

Stampfdichte [g/ml]: 0,72

Hausnerfaktor: 1,16

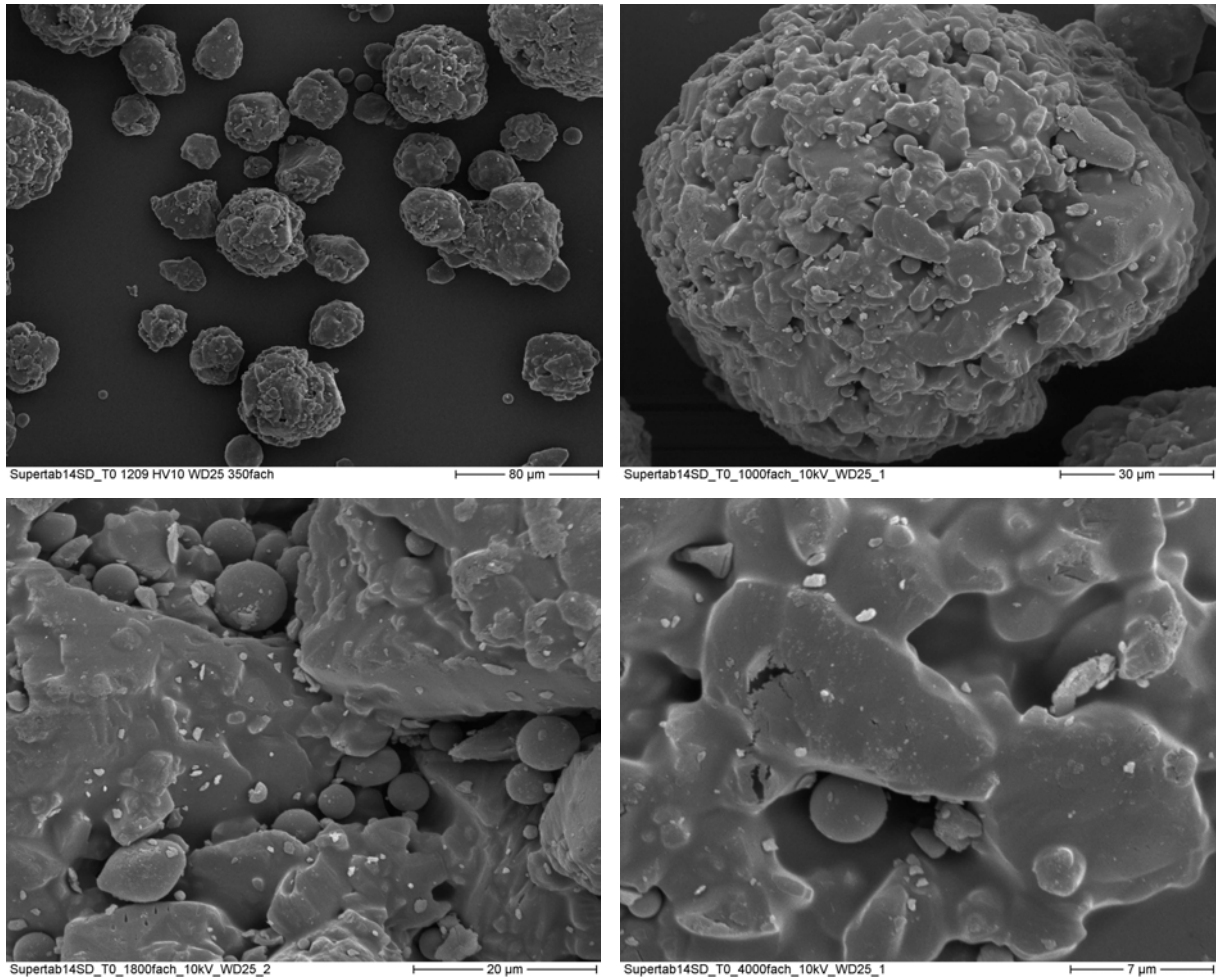
Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung:

$X_{10}$ : 36,84 µm (SD 1,43)

$X_{50}$ : 98,26 µm (SD 3,28)

$X_{90}$ : 148,41 µm (SD 2,47)

In Abbildung 4.22 sind anhand der REM Bilder die kugeligen Partikeln des Produkts zu erkennen. Auf dem einzeln dargestellten Partikel oben rechts sind die kleinen Primärteilchen auszumachen, welche durch die amorphe Phase miteinander verbunden sind. Unten links sind bei größerer Auflösung die schon bei Supertab 11SD beobachteten amorphen Kugeln als Auflagerungen auf den Sekundärpartikeln ersichtlich. Wieder ist die Herkunft dem Sprühprozess oder aber dem Zumischen von amorpher Laktose zuzuordnen, wobei letztere Begründung unwahrscheinlich scheint, da die Kugeln teils tief in zerklüfteten Vorsprüngen sitzen.



**Abbildung 4.22** REM Aufnahmen von Supertab SD14

Die Sorptions- und Desorptionsisothermen in Abbildung 4.23 zeigen einen ähnlichen Verlauf wie Supertab SD11. Auch hier steigt die Sorptions- bereits bei dem ersten Feuchtigkeitsniveau über die Desorptionskurve an. Die Massenzunahme am Kristallisationspunkt ist mit 1 % recht hoch. Auch im weiteren Verlauf bis 76,2 %rh verbleibt die Sorptionskurve auf einem recht hohen Level von 0,5 %. Das bedeutet, dass über den betrachteten Versuchszeitraum Feuchtigkeit in die Interpartikulären Bereiche gelangt und zu weiteren Kristallisationseffekten führt.

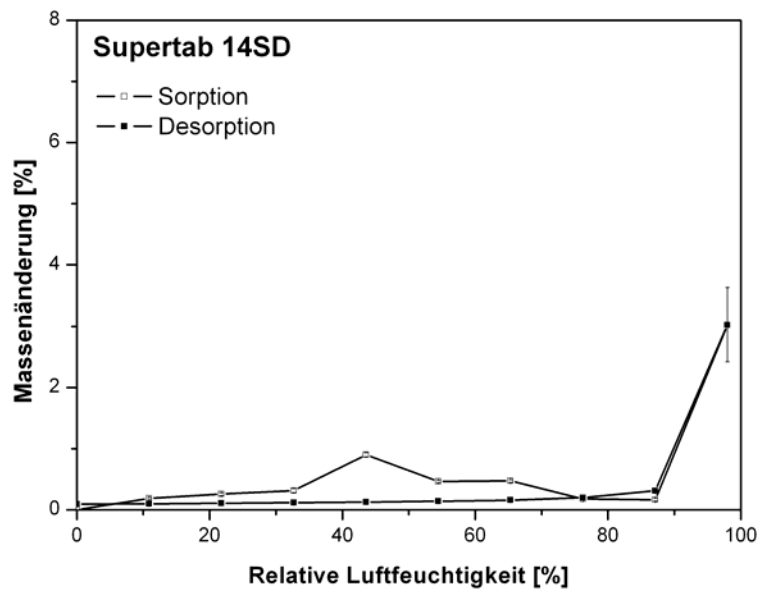
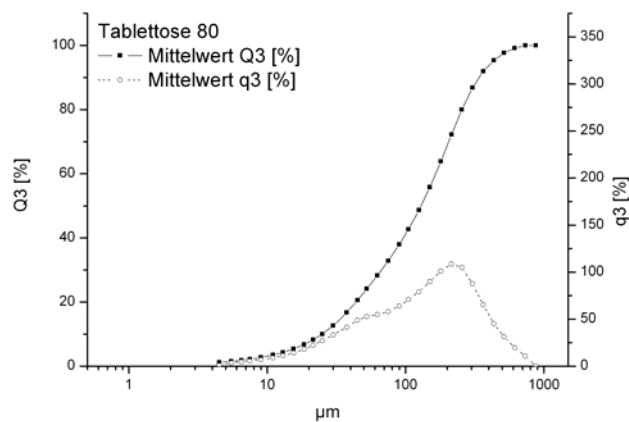


Abbildung 4.23 Sorptions- und Desorptionsisotherme von Supertab 14SD

#### 4.1.2.8 Tablettose 80

Tablettose 80 ist eine agglomerierte Qualität aus dem Hause Meggle. Das Produkt ist für die Direkttablettierung geeignet, da es eine gute Fließfähigkeit mit guter Verpressbarkeit vereint. Die Agglomerate der Substanz entstehen durch schonende Wirbelschichttrocknung, wobei die Zugabe von Wasser während des Prozesses Anlösungen und Aneinanderhaftungen der Partikel bewirkt. Letztlich entstehen grobkörnige Sekundärpartikel, was an einem  $X_{90}$  von 343,61  $\mu\text{m}$  erkennbar ist. Die zerklüftete Partikelbeschaffenheit mit vergrößerter Oberfläche im Vergleich zum Ausgangsprodukt sorgt für eine gute Tablettierbarkeit des Produktes.



**Abbildung 4.24** Dichte- und Summenverteilung von Tablettose 80

#### Bulkdichten [68]:

Schüttdichte [g/ml]: 0,61

Stampfdichte [g/ml]: 0,74

Hausnerfaktor: 1,21

#### Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung:

$X_{10}$ : 27,75  $\mu\text{m}$  (SD 0,89)

$X_{50}$ : 129,47  $\mu\text{m}$  (SD 3,74 )

$X_{90}$ : 343,61  $\mu\text{m}$  (SD 5,84 )

Bei Morphologischer Betrachtung (Abbildung 4.25, oben links) fällt die polykristalline Gestalt der Sekundärpartikeln auf. Eine vergrößerte Aufnahme oben rechts zeigt einzelne Partikeln von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat, welche an der charakteristischen Tomahawk-Struktur zu erkennen sind. Da die Verbindungen der Primärpartikel anders als bei den sprühgetrockneten Produkten über Feststoffbrücken, welche beim Granulationsprozess entstehen, erzeugt werden, ist mit einem niedrigen amorphen Anteil im Endprodukt zu rechnen. Die Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen bestätigen diese Vermutung, da die typische amorphe „Kittsubstanz“ nicht zu erkennen ist.

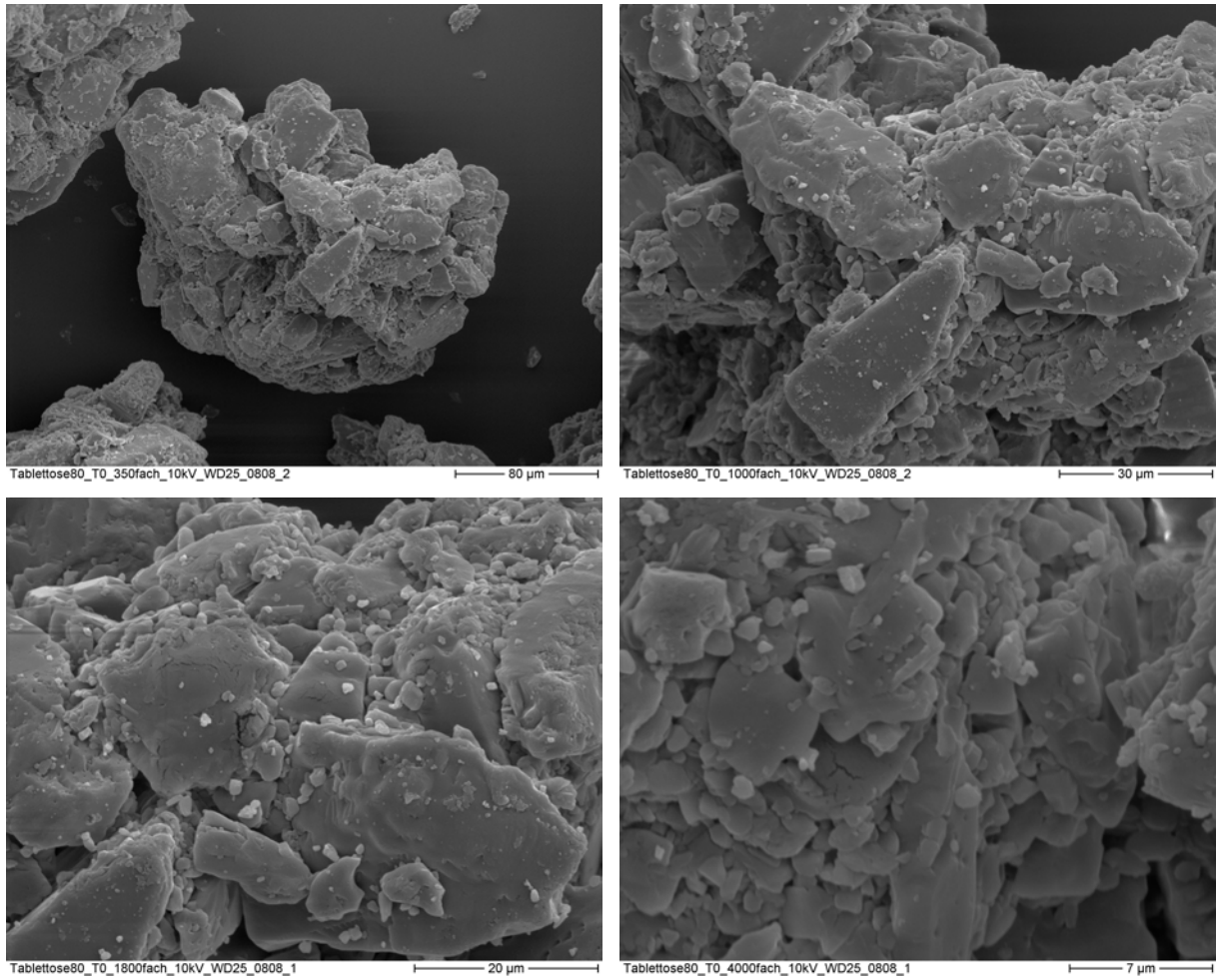


Abbildung 4.25 REM Aufnahmen von Tabletose 80

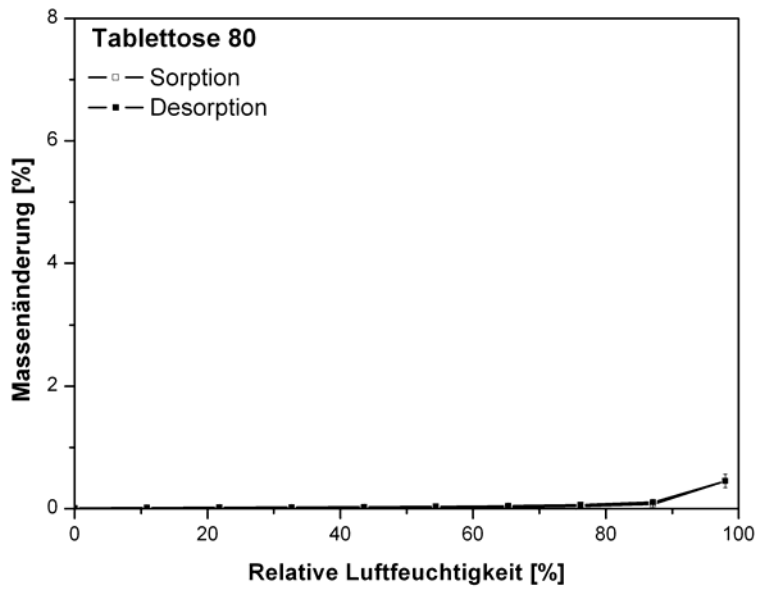


Abbildung 4.26 Sorptions- und Desorptionsisotherme von Tabletose 80

Das Wasseraufnahmevermögen von Tablettose 80 ist gering. Die Sorptions- und Desorptionsisotherme (Abbildung 4.26) verlaufen annähernd parallel, wobei die Desorptionskurve eine leichte Massenzunahme anzeigt. Nach der Kapillarkondensation auf der höchsten Feuchtigkeitsstufe bei 98 %rh sind die Poren wahrscheinlich noch geringfügig mit Wasser gefüllt, so dass die Masse auch bei abfallenden Feuchtigkeitsniveaus leicht zugenommen hat. Der typische Rekristallisationspeak ist bei Tablettose 80 nicht vorhanden. Das Material ist demnach als kristallin einzustufen.

#### **4.1.3 Vergleich der amorphen Anteile**

Die amorphen Anteile der untersuchten kommerziellen Sprühgetrockneten Laktosen werden von den Herstellern in Spannen von 8-15 % angegeben. Kenntnisse über die genauen amorphen Anteile der Qualitäten sind aufgrund einer möglichen Gefahr der Rekristallisierung von enormer Wichtigkeit. Darüber hinaus ist eine möglichst genaue Bestimmung des amorphen Gehalts für eine Korrelation mit den physikalischen Eigenschaften erstrebenswert und erfolgt in dieser Arbeit mit der Methode der Röntgendiffraktometrie.

Die Quantifizierung der amorphen Anteile erfolgte analog zu Kapitel 3.2.3.2 nach der Methode nach Hermans und Weidinger, also über die Berechnung des Verhältnisses der Netto- zur Gesamtintensität im Röntgendiffraktogramm. Für die Kalibrierung wurden binäre Laktosemischungen mit bekannten amorphen Gehaltswerten hergestellt. Die amorphe Laktose wurde durch Sprühtrocknung (in Kapitel 3.2.1.2 beschrieben) erhalten und deren Amorphie röntgendiffraktometrisch überprüft.

Das Vorliegen von 100 % kristalliner Substanz wurde durch Lagerung von Flowlac 90 bei 100 %rh über 4 Wochen gewährleistet. Für das Kalibriermodell wurde mit Mischungen bekannter Zusammensetzungen ein Regressionsmodell mit hoher Korrelation erstellt (Abbildung 4.28).

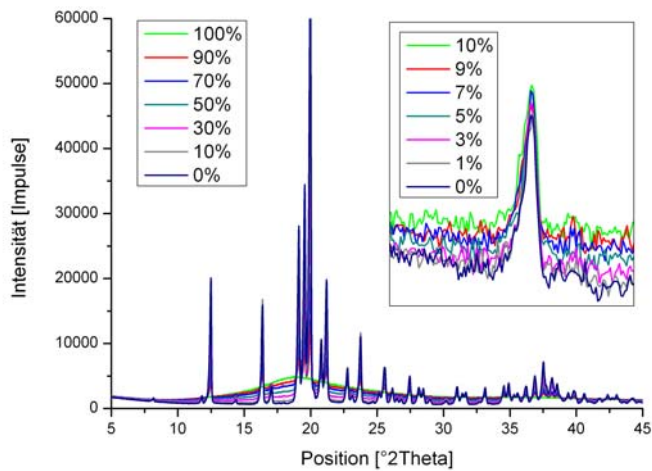


Abbildung 4.27 Röntgendiffraktogramme der Kalibriersets

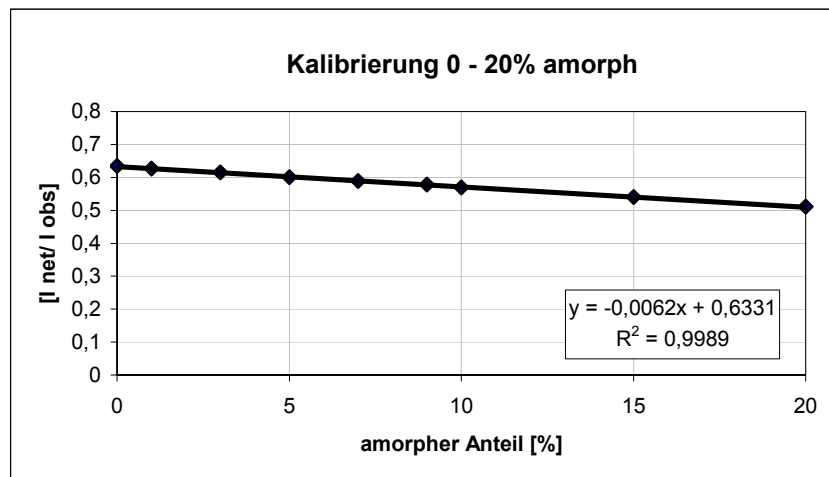


Abbildung 4.28 Kalibrierreihe 0-20 % amorpher Anteil in kristalliner Matrix (binäres System)

Eine weitere Methode für die Quantifizierung des amorphen Gehalts bietet das Programm X'Pert High Score Plus. Hierzu wird der durch inkohärente Strahlung verursachte Geräteuntergrund über Anpassung an ein Diffraktogramm bekannter Kristallinität ermittelt. Für eine schnelle Bestimmung des amorphen Gehalts können die Diffraktogramme der Substanzen auf die *Gesamtcounts* der Referenz normiert und der bekannte Geräteuntergrund angepasst werden. Von der Software wird der kristalline Anteil dann berechnet. Diese Methode ist auf Ein-Substanz-Gemische beschränkt, bietet sich für die in dieser Arbeit durchgeführten Gehaltsbestimmungen also an.

In Abbildung 4.29 und Abbildung 4.30 sind die amorphen Anteile der verwendeten Laktosequalitäten abgebildet. Es ist ersichtlich, dass der Unterschied der Methoden minimal

ist und somit die Methode der Software für eine Quantifizierung der amorphen Anteile geeignet ist.

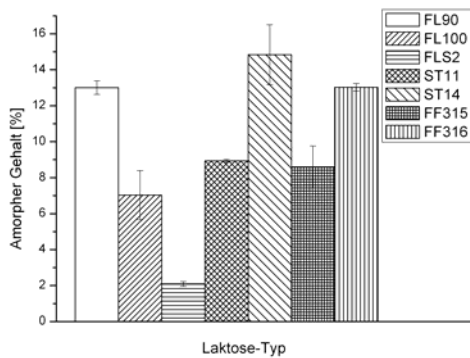


Abbildung 4.29 Amorphe Anteile, klassisch

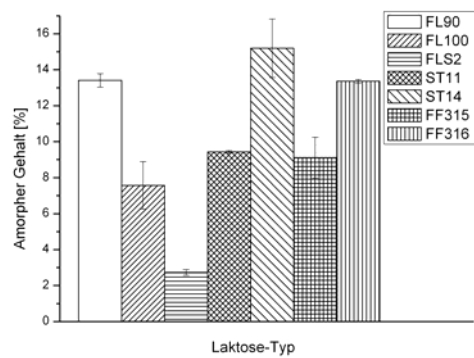


Abbildung 4.30 Amorphe Anteile, X'Pert High Score

Die amorphen Anteile der sprühgetrockneten Qualitäten variieren beträchtlich. Bei einem Vergleich der amorphen Gehaltswerte fällt auf, dass die Laktosequalitäten in drei Gruppen mit hohen (13-15 %), mittleren (7-9 %) und niedrigen ( $\leq 2$  %) amorphen Anteilen eingeordnet werden können. Besonders hohe Anteile sind in den Produkten Flowlac 90, Supertab SD14 und FastFlo 316 zu finden. Mittlere Gehaltswerte liegen für Flowlac 100, Supertab SD 11 und FastFlo 315 vor. Die dritte Gruppe bildet Flowlac S2 mit einem amorphen Gehalt von 2 %. Erwartungsgemäß weist das agglomerierte Produkt Tablettose 80 einen Gehalt von etwa 1 % auf, was im Bereich der Messungenauigkeiten liegt (nicht dargestellt). Somit lässt sich Tablettose 80 auch der dritten Gruppe zuordnen.

#### 4.1.4 Vergleich der Glasübergangstemperaturen

Als Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) wird diejenige Temperatur bezeichnet, bei der der glasartige in den gummiartigen Zustand übergeht. Sie kann demnach zur Charakterisierung der Stabilität und des Gehalts der amorphen Phase herangezogen werden. In Tabelle 4.1 sind die *Onset*-Temperaturen der Glasübergänge mit zugehörigen Energiebeträgen aufgelistet. Die Bestimmung erfolgte, wie in Kapitel 3.2.11 beschrieben, nach der Methode der HyperDSC. Die DSC Thermogramme sind im Anhang (7.2) dargestellt.

Analog zu den Ergebnissen der amorphen Anteile mittels XRPD lassen sich durch die Bestimmung der  $T_g$  ebenfalls Gruppen von Substanzen mit ähnlichen *Onset*-Temperaturen und Energiebeträgen finden. So weisen FastFlo 316 und Supertab SD14 als Substanzen mit hohen amorphen Anteilen sehr ähnliche Glasübergangstemperaturen auf. Die Energiebeträge, welche die amorphe Phase charakterisieren, sind bei den beiden Produkten



am größten. Einzig Flowlac 90 zeigt mit einer Tg von 79,72 °C und einem Energieinhalt von 0,326 J/°C abweichende Ergebnisse. Da das Material vor der Messung bereits einige Zeit gelagert war, ist eine teilweise Rekristallisation zu vermuten. Die zweite Gruppe mit mittleren amorphen Anteilen ist mit Flowlac 100 und FastFlo 315 zu finden. Der Glasübergang von FastFlo 315 liegt mit 86,09 °C bei etwas geringerer Temperatur als die von Flowlac 100. Damit ist zu erwarten, dass der amorphe Anteil von FastFlo 315 instabiler ist und früher zur Rekristallisation neigt. Die Energiebeträge liegen für beide Qualitäten eng beieinander. Supertab SD11, welches laut XRPD auch in die Gruppe mittleren amorphen Gehalts fällt, weist zwei Glasübergänge, nämlich bei 55,01 °C und 87,95 °C auf. Eine mögliche Erklärung lässt sich anhand der Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 4.19) finden: die amorphen freien Kügelchen, welche wahrscheinlich als Artefakte durch den Sprühprozess entstanden sind, sind thermodynamisch instabiler als die amorphe Phase, die die Primärpartikeln verklebt. Somit finden zwei thermische Ereignisse unterschiedlichen Ausmaßes statt. Der Glasübergang, welcher den amorphen freien Kugeln zugeordnet wird, zeigt sich bei einer recht niedrigen Temperatur von 55,01 °C mit geringer Enthalpie von 0,148 J/°C. Der zweite Glasübergang bei 87,95 °C charakterisiert die amorphe Phase, welche als Kittsubstanz fungiert und die Primärpartikel zusammenhält. Für die Substanzen Flowlac S2 und Tablettose 80 konnten keine Glasübergänge ermittelt werden.

**Tabelle 4.1** Glasübergangstemperaturen; Mittelwert aus N=2; SD in Klammern

Substanz	Onset-Temperatur [°C]	Delta [J/°C]
<b>Flowlac 90</b>	79,72 (1,10)	0,326 (0,001)
<b>Flowlac 100</b>	89,27 (0,19)	0,356 (0,014)
<b>Flowlac S2</b>	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar
<b>FastFlo 315</b>	86,09 (0,8)	0,357 (0,037)
<b>FastFlo 316</b>	87,08 (0,36)	0,376 (0,039)
<b>Supertab SD11</b>	55,01 (5,18); 87,95 (0,99)	0,148 (0,018); 0,328 (0,034)
<b>Supertab SD14</b>	87,99 (1,01)	0,401 (0,003)
<b>Tablettose 80</b>	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar

#### 4.1.5 Vergleich der Tablettiereigenschaften

Die Tablettiereigenschaften der untersuchten Laktosequalitäten werden anhand des Kriteriums der Tablettierbarkeit beschrieben. Um den Vergleich der Pulver für die Praxis relevant darzustellen, wurde auf eine Fraktionierung der Substanzen verzichtet, wenn auch ein Einfluss der Partikelgröße auf die resultierenden Festigkeiten bekannt und in der Literatur beschrieben ist [73].

Die Tablettierung erfolgte mit der Flexitab bei den fünf Pressdrücken 100, 150, 200, 250 und 350 MPa. Um den Einfluss von untergemischtem Schmiermittel zu minimieren, wurden die Stempelwerkzeuge alle zwei Hübe mit einem Pinsel mit Magnesiumstearat fein bestäubt.

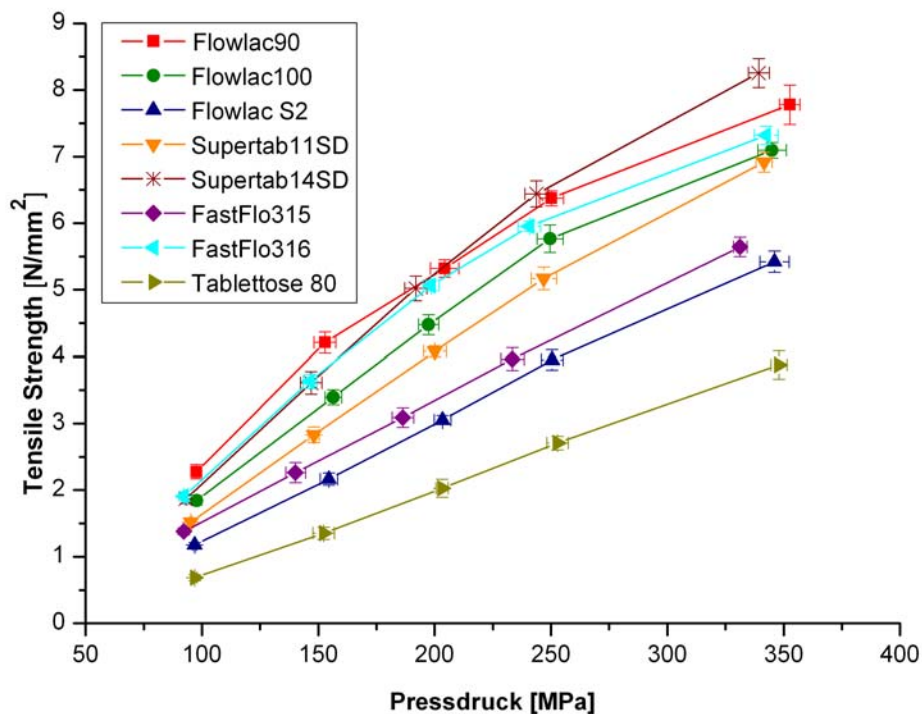


Abbildung 4.31 Tablettierbarkeit direkttablettierbarer Laktosequalitäten

Die Darstellung der Tablettierbarkeit mit dem Pressdruck auf der Abszisse und der Tensile Strength auf der Ordinate ermöglicht dem Galeniker Aussagen über die Fähigkeit der Substanzen, Komprimat von ausreichender Festigkeiten zu bilden. Darüber hinaus lassen sich Substanzen oder Rezepturen anhand eines solchen Profils in ihrer Bindungsfähigkeit vergleichen, jedoch ist die Anwendbarkeit auf biplane Formate beschränkt. Anhand des dargestellten Diagramms in Abbildung 4.31 lässt sich für einen in der Praxis gebräuchlichen Pressdruck von 150 MPa eine Reihenfolge der Laktosequalitäten in Bezug auf ihr

Bindevermögen in Tabletten feststellen: Flowlac 90 > Supertab 14SD > FastFlo 316 > Flowlac 100 > Supertab SD11 > FastFlo 315 > Flowlac S2 > Tablettose 80. Diese Reihenfolge kann mit den ermittelten amorphen Anteilen in den Ausgangswaren in Zusammenhang gebracht werden; je mehr amorpher Anteil enthalten ist, umso größer ist die Festigkeit des resultierenden Presslings. Dieser Zusammenhang bestätigt den plastisch verformenden Charakter der amorphen Phase, welche für die erhöhte Festigkeit verantwortlich scheint. Jedoch ist diese Beziehung nicht linear, d.h. es müssen zusätzliche Faktoren für das Bindungsvermögen in Betracht kommen.

Als solche sind Unterschiede in den Partikelgrößenverteilungen zu nennen. Ein Zusammenhang zwischen der Partikelgröße und der Tablettenfestigkeit für  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat wurde bereits von Vromans et al. [74] und De Boer et al. [75] gefunden, wobei mit kleineren Partikeln grundsätzlich bessere Festigkeiten resultierten. In Abbildung 4.31 fällt auf, dass Flowlac 90 trotz geringerem amorphen Anteil (13 %) im Vergleich zu Supertab 14SD (14,8 %) nur wenig Festigkeit einbüßt. Ähnlich deutlich ist der Einfluss der amorphen Anteile von FastFlo 315 und Flowlac S2 auf die Bindungseigenschaften:

FastFlo 315 zeigt zwar ein besseres Bindungsvermögen, jedoch ist auch Flowlac S2 trotz des sehr geringen amorphen Anteils von etwa 2 % in der Lage, Tabletten mit annähernd guten Festigkeiten auszubilden. Für Supertab SD11 und Supertab SD14 bestätigt sich der Effekt der kleineren Partikelgrößen der Primärpartikel (Kapitel 2.2.3) auf die Festigkeiten der Tabletten, da Supertab SD14 eine deutlich größere *Tensile Strength* zeigt.

#### **4.1.6 Vergleich der Hygroskopizität**

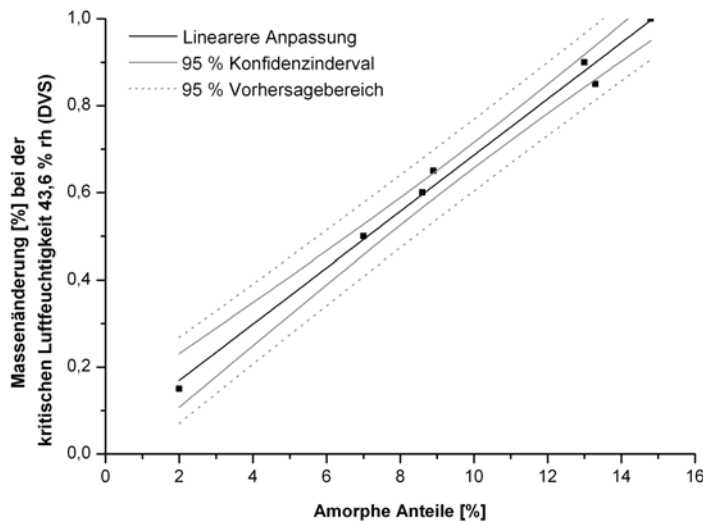
Die Hygroskopizität von Substanzen kann anhand der Sorptions- und Desorptionsisothermen ermittelt werden (siehe auch Kapitel 2.3.3). Mit Kenntnissen über das Wasseraufnahmevermögen von pharmazeutischen Feststoffen lassen sich optimale Lagerungsbedingungen vorhersagen und festsetzen. Amorphe Systeme sind in der Regel in der Lage, mehr Wasser zu binden und somit hygroskopischer als deren kristalline „Gegenspieler“.

Der Definition von Callahan nach zu urteilen, können die sprühgetrockneten Laktosequalitäten bis auf Flowlac S2 als moderat hygroskopische Güter, also der Gruppe III zugeordnet werden. Dieselben Substanzen lassen sich nach der Festlegung des Europäischen Arzneibuchs als schwach hygroskopisch eingruppiert. Hingegen sind die Produkte Flowlac S2 und Tablettose 80 nach Callahan nicht hygroskopisch, demnach in der Gruppe I zu finden - im Ph.Eur. gibt es keine entsprechende Klassierung.

Jedoch zeigen die Sorptions- und Desorptionsisothermen der untersuchten Laktosequalitäten untereinander deutliche Unterschiede. Da bereits gezeigt wurde, dass die amorphen Anteile der Qualitäten stark schwanken, war dies zu erwarten gewesen. Amorphe Substanzen sind in der Regel hygroskopischer und können meist mehr Wasser aufnehmen als kristalline Güter. So verwundert es nicht, dass das Produkt Supertab SD14 mit dem höchsten gemessenen amorphen Anteil von 14,8 % die korrespondierende größte Massenzunahme am kritischen Punkt 43,6 %rh von 1 % zeigt. Die Korrelation der amorphen Anteile aller untersuchten Qualitäten und dazugehörigen Gewichtszunahmen während der Kristallisation ist in Abbildung 4.32 gezeigt. Die Messpunkte, welche innerhalb des 95 % Vorhersagebereichs liegen, zeigen mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,989 eine gute Linearität. Eine Abhängigkeit der Massenänderung, die mit der Rekristallisierung einhergeht, vom Gehalt der amorphen Phase, ist damit gegeben.

Aber nicht nur der Punkt bei 43,6 %rh in den DVS-Messungen ist von Interesse. Ein Überschreiten der Desorptionskurve von der Sorptionsisotherme im Bereich  $< 43,6 \%$  kann als Marker für die Stabilität der amorphen Phase herangezogen werden. So steigt bei den Produkten Flowlac 100, Supertab 11SD und Supertab 14SD die Sorptionskurve bereits vor Erreichen der ersten Feuchtigkeitsstufe (10,9 %rh) über die Desorptionskurve an. Bei FastFlo 315 und FastFlo 316 erfolgt der Übergang zwischen Stufe 2 (21,8 %rh) und Stufe 3 (32,7 %rh). Einzig bei Flowlac 90 und Flowlac S2 findet der Übergang zwischen 32,7 %rh und 43,6 %rh, also zwischen Stufe 3 und 4 statt. Demnach ist anzunehmen, dass die amorphen Phasen in den verschiedenen Produkten unterschiedlich lokalisiert sind und somit eine differierende Angreifbarkeit für Wasser aufweisen. Bei Supertab 11SD und Supertab 14SD zeigten die morphologischen Untersuchungen Auflagerungen und Vorkommen von vereinzelt amorphen Kugeln. Da diese nicht als „Kittsubstanz“ dienen, sondern frei durch das Wasser angreifbar sind, ist es denkbar, dass die Instabilität durch Sorption dieser freien Partikel ausgelöst wird. Flowlac 90 erscheint hingegen recht stabil, da erst bei hoher Feuchte die Desorptionsisotherme überschritten wird. Möglicherweise ist der amorphe Anteil in dieser Qualität besonders auf der Oberfläche der Partikel lokalisiert, so dass der Wasserdampf zunächst mit der Befeuchtung dieser Bereich „beschäftigt“ ist. Eine weitere Besonderheit stellt die enorme Massenänderung von Flowlac 90 auf dem letzten Feuchtigkeitslevel bei 98 %rh dar. Hier ist eine Massenzunahme von 6,7 % zu verzeichnen, im Gegensatz zu 1,25 % bis etwa 4 % für die Vergleichspräparate. Die Wasserdampfsorption wird an dieser Stelle durch den kapillaren Zug bestimmt, d.h. je kleiner und zahlreicher die Kapillaren sind, umso größer ist das Aufnahmevermögen der Feuchtigkeit. Auch hier ist ein Erklärungsansatz in einer Verteilung der amorphen Phase über die Partikel von Flowlac 90 denkbar. Beim Kristallisationsschritt wird der gesamte amorphe Anteil in kristalline Laktose

umgewandelt, welche erst jetzt den Weg ins kapillare System eröffnen. Bei den Konkurrenzprodukten ist die amorphe Phase eventuell homogener über die Partikeln verteilt, so dass die Rekristallisation parallel mit Diffusionsvorgängen ins Innere der Partikel verläuft. Dies ist deutlich am Verlauf der Sorptionsisothermen oberhalb 43,6 %rh zu erkennen. Die Feuchtigkeit ist hier immer noch mit Umbauten und Diffusion in den Gütern beschäftigt, somit sinkt das Gewicht nicht so rapide wie bei einer „sauberen“ Kristallisation ab. Die entstehenden Kapillaren haben wahrscheinlich im Vergleich zu Flowlac 90 größere Radien, so dass auf der Stufe der Kapillarkondensation nur eine geringfügigere Wasseraufnahme beobachtet wird.



**Abbildung 4.32** Korrelation der Massenänderung am Kristallisationspunkt mit den amorphen Anteilen

#### 4.1.7 Zusammenfassung

In dieser Versuchsreihe wurden einige kommerziell erhältliche direkttablettierbare Laktosequalitäten charakterisiert und Vergleiche von technologisch relevanten Eigenschaften vorgenommen. Stark variierende amorphe Anteile der Ausgangswaren führten zu unterschiedlichen Festigkeiten der Tabletten über einen weiten Pressdruckbereich. Große Vorkommen von amorpher Substanz in den Qualitäten Supertab SD14, Flowlac 90 und FastFlo 316 (13-15 %) sorgten dabei für vergleichbare Pressdruck-Festigkeits-Profile, so dass man diese Produkte untereinander austauschen könnte ohne die Eigenschaften der Tabletten großartig zu beeinflussen. Eine weitere Gruppe mit mittleren amorphen Anteilen (7-9 %) ließ sich zusammenfassen, wozu Flowlac 100, Supertab SD11 und FastFlo 315

zählten. Hier lagen die Pressdruckprofile für Flowlac 100 und Supertab SD11 dicht beieinander, wohingegen FastFlo 315 eine deutlich schlechtere Tablettierbarkeit zeigte. Allerdings ist bei Supertab SD 11 aufgrund der DSC-Ergebnisse mit einer größeren Instabilität während der Lagerung zu rechnen. Zu einer dritten Gruppe mit amorphen Gehalten  $\leq 2\%$  zählten Flowlac S2 und Tablettose 80. Im Vergleich schnitt Flowlac S2 mit einem verbesserten Tablettierverhalten ab, Tablettose 80 zeigte das mit Abstand schlechteste Pressdruck-Festigkeits-Profil. Ein geringer amorpher Anteil scheint das Bindungsvermögen der Laktose demnach schon signifikant zu steigern.

Der amorphe Gehalt ließ sich mit der Tensile Strength mathematisch nicht korrelieren, was als Fingerzeig auf zusätzliche relevante Einflussfaktoren für die Festigkeiten von Tabletten gedeutet werden muss. Von entscheidender Wichtigkeit für das Bindungsvermögen der Substanzen ist die Lokalisation der amorphen Phase, was eng mit dem Sprühprozess und den dabei vorgenommenen Prozessparametern zusammenhängt. Variable Sprühbedingungen erzeugen Produkte mit gänzlich unterschiedlichen Erscheinungsbildern, was anhand der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der einzelnen Qualitäten deutlich wird. Der Habitus der Partikel spielt demnach für die Bindungsfähigkeit eine bedeutsame Rolle. Weiterhin sind Unterschiede der Partikelgrößen, sowohl der Primär- als auch der Sekundärpartikeln von entscheidender Bedeutung für die Tablettierbarkeit.

Soll eine Laktosequalität durch eine andere ausgetauscht werden, so ist dies innerhalb der erwähnten Gruppen mit hohen und mittleren amorphen Anteilen nur bedingt möglich. Durch den Sprühprozess entstehen komplexe Produkte mit einzigartigen Eigenschaften, welche nicht ohne weiteres auswechselbar sind.

## **4.2 Einfluss von erhöhter Feuchtigkeit auf die Produkteigenschaften von teilamorphen Laktosequalitäten**

### **4.2.1 Einleitung**

Lagerstabilität ist ein wichtiges Qualitätskriterium für Arzneistoffformulierungen. Bei Tabletten, welche einen hochpotenten Arzneistoff beinhalten, werden Eigenschaften wie Festigkeit, Zerfall und Freisetzung maßgeblich von den zugesetzten Hilfsstoffen beeinflusst. Eine sorgfältige Hilfsstoffcharakterisierung ist in diesem Fall für eine erfolgreiche Formulierung von großer Bedeutung. In diesem Teil der vorliegenden Arbeit wurde besonderes Augenmerk auf die Auswirkungen von erhöhter Luftfeuchtigkeit auf die Lagerstabilität von sprühgetrockneten Laktoseprodukten gelegt. Besonderes Interesse galt dabei den Tablettiereigenschaften, welche mit kristallographischen Untersuchungen in Zusammenhang gebracht wurden.

Eine erste Versuchsreihe befasst sich mit der Substanz Flowlac 90, welche mit einer Vielzahl analytischer Methoden charakterisiert wird. Ausgewählte Eigenschaften, welche sich mit der Lagerung verändern, werden in einem zweiten Teil für die Konkurrenzprodukte herausgestellt.

### **4.2.2 Auswirkung von hoher Luftfeuchtigkeit am Fallbeispiel Flowlac 90**

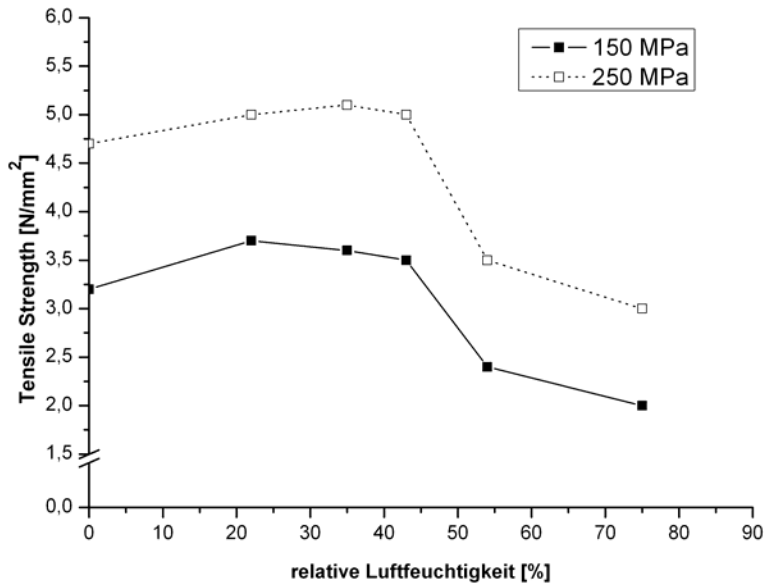
#### **4.2.2.1 Einleitung und Versuchsaufbau**

Für die Untersuchung der Effekte von erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit auf die Pulvereigenschaften der Laktosequalität Flowlac 90 wurde zunächst in einem Vorversuch ein Klima ermittelt, in welchem deutliche Veränderungen der Produkteigenschaften zu erwarten waren. Die Festigkeit von Tabletten wurde als maßgebliches Kriterium ausgewählt und in Abhängigkeit von verschiedenen Luftfeuchtigkeiten beobachtet.

Diese Luftfeuchtigkeiten wurden in geschlossenen Exsikkatoren, welche jeweils mit gesättigten Salz-Lösungen befüllt waren, generiert und vor dem Einbringen der Pulverproben eine Woche zur Equilibrierung stehen gelassen (siehe auch Kapitel 3.2.9).

Die für die Tablettierung verwendeten Proben wurden zuvor 24 h bei 22, 35, 43, 54 und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit und 25 °C eingelagert und anschließend bei zwei Pressdrücken verpresst. Hinterher wurden die Tabletten für weitere 24 h in trockener Atmosphäre belassen, um deren Entspannung zu gewährleisten. Erst dann erfolgte die Bestimmung der Tensile Strength.

In Abbildung 4.33 ist die Abhängigkeit der Festigkeit von Flowlac 90 Tabletten von der relativen Luftfeuchtigkeit über einen breiten Feuchtigkeitsbereich für die Pressdrücke 150 MPa und 250 MPa dargestellt.



**Abbildung 4.33** Abhängigkeit der Tensile Strength von der relativen Luftfeuchtigkeit nach 24 h Einlagerung von Flowlac 90

Auffällig ist das „Abknicken“ beider gezeigten Kurven ab 54 %rh. Dies ist in guter Übereinstimmung mit Literaturangaben zu Feuchtigkeitswerten, ab denen für amorphe Laktose mit einer Rekristallisation zu rechnen ist (Kapitel 2.1.1). Gemäß den Ergebnissen der DVS Untersuchungen für Flowlac 90 in Abbildung 4.3 liegt die kritische Luftfeuchtigkeit für die Kristallisation der amorphen Bereiche sogar schon bei 43 %rh. Diese Differenz lässt sich mit einer vergleichsweise geringeren Probenmenge und einem konstanten Feuchtigkeitsstrom über der Probe bei der DVS erklären. Die um den Faktor 300 größere Probenmenge im Exsikkator kommt langsamer und vermutlich ungleichmäßiger mit der konditionierten Luft in Berührung und reagiert demnach etwas träger als die DVS Probe. Die Zeit von 24 h scheint für eine vollständige Befeuchtung nicht auszureichen, somit ist bei verlängerter Lagerungszeit bei 43 %rh im Exsikkator mit einem ähnlichen Einbruch der Tensile Strength analog den Ergebnissen für 54 %rh und 75 %rh zu rechnen.

Höhere Feuchtigkeiten (54 und 75 %) induzieren die Kristallisation der amorphen Bereiche der Flowlac 90 Proben und korrelieren mit einem deutlichen Verlust der Festigkeiten der daraus hergestellten Tabletten. Die plastische Komponente der amorphen Phase, welche für ein „Verkleben“ der Tabletten sorgt, ist hier nicht mehr vorhanden, was sich an der



deutlichen Abnahme der Tensile Strength widerspiegelt. Bei Betrachtung der Kurven im Bereich relativer Feuchtigkeiten  $\leq 43$  %rh ist eine moderate Zunahme der Festigkeit der Tabletten mit steigendem Feuchtigkeitsanteil festzustellen. Dies ist vor allem bei geringer Befeuchtung des Pulvers bis zu 35 %rh der Fall. Eine Adsorption von geringen Wassermengen scheint das Pulver gewissermaßen zu aktivieren mit resultierender leicht verbesserter Tablettierbarkeit. Ähnliche Beobachtungen stammen von Sebhatu et al. [41].

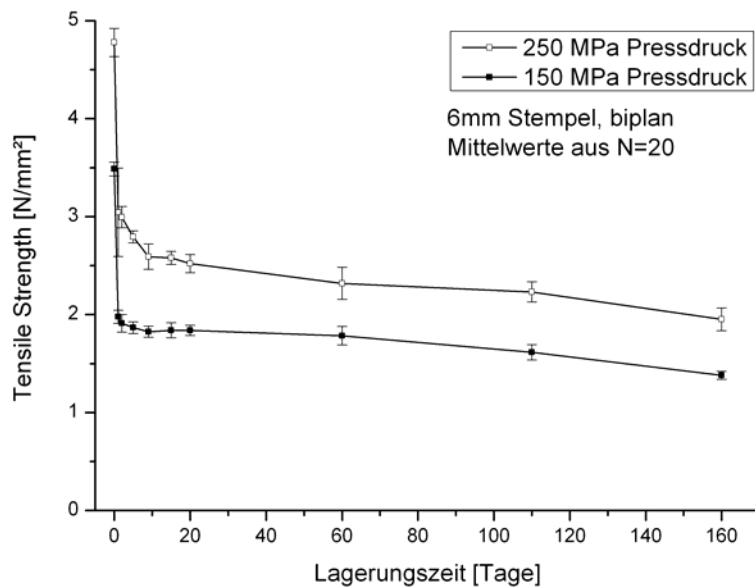
Anhand dieser Ergebnisse wurde für die weiteren Einlagerungsuntersuchungen das Klima von 75 % rh / 25 °C ausgewählt, um große Veränderungen, welche durch Rekristallisationseffekte im Produkt Flowlac 90 von Statten gehen, zu erfassen. Der Fokus der Untersuchungen lag auf dem Rekristallisationsverhalten der amorphen Phase und den Auswirkungen auf die Pulver- und Tabletteneigenschaften.

Hierzu wurden 15 g Pulver bei 75 %rh und 25 °C eingelagert. Nach 24 Stunden, 2 Tagen, 5, 9, 15, 20, 60, 110 und 160 Tagen wurden jeweils Proben für die Tablettierung und Bestimmung der Kristallinität entnommen. Morphologische Untersuchungen, Bestimmungen des Benetzungsverhaltens und die Ermittlung der spezifischen Oberfläche wurden zusätzlich nach 24 h und 160 Tagen Einlagerungszeit durchgeführt.

#### **4.2.2.2 Tablettierung**

Die Herstellung der Tabletten erfolgte mit der Flexitab bei zwei Pressdrücken 150 und 250 MPa. Um möglichst wenig Substanz zu verbrauchen und trotzdem viele Messpunkte abzudecken, wurde mit einem biplanen 6 mm Stempelpaar gearbeitet. Pro Messpunkt wurden 20 Tabletten mit einem Gewicht von 120 mg  $\pm$  5 mg gepresst. Es sind jeweils die Mittelwerte dargestellt.

Der zeitliche Verlauf der Mittelwerte der Tensile Strength der Tabletten nach der Einlagerung bei 75 %rh und 25 °C ist in Abbildung 4.34 dargestellt. Ein deutlicher Verlust der Festigkeit der Tabletten manifestiert sich bereits in den ersten 24 Stunden Lagerungszeit. Im weiteren Verlauf ist eine weitere moderate Abnahme der Festigkeit zu bemerken. Auffällig ist der nahezu parallele Verlauf der Kurven für beide untersuchten Pressdrücke. Die Tensile Strength scheint demnach in Abhängigkeit der Lagerungszeit um einen ähnlichen Betrag zu sinken.



**Abbildung 4.34** Zeitlicher Verlauf der Änderung der Tensile Strength der Tabletten aus Flowlac 90 (Pulver), welches bei 75 %rh und 25 °C eingelagert wurde

Da die deutlichste Abnahme der Tensile Strength für Flowlac 90 nach 24 h Lagerungszeit bei 75 %rh/ 25 °C beobachtet wurde, wurde ein Festigkeits-Pressdruck-Profil über einen weiten Pressdruckbereich bei fünf verschiedenen Pressdrücken vor und nach der Lagerung erstellt. Dieses ist in Abbildung 4.35 dargestellt und zeigt den Verlust der Tensile Strength über den gesamten Pressdruckbereich.

Der zugehörige Kompressibilitäts-Plot in Abbildung 4.36 verdeutlicht eine geringfügige Änderung der relativen Dichte bei gleich bleibendem Pressdruck für Tabletten aus gelagerter und ungelagerter Substanz. Grundsätzlich weisen Komprimierte aus eingelagerter Ware eine geringere relative Dichte und dementsprechend eine größere Porosität auf. Dies zeigt sich vor allem in höheren Pressdruckbereichen ab 200 MPa. Die Porosität gibt Aufschluss über die Hohlräume in Tabletten und steht damit mit der Festigkeit von Komprimaten in direktem Zusammenhang. Weiterhin sind qualitätsrelevante Eigenschaften, wie das Auflösungsverhalten und damit auch Freisetzungparameter eng mit der Porosität verbunden.

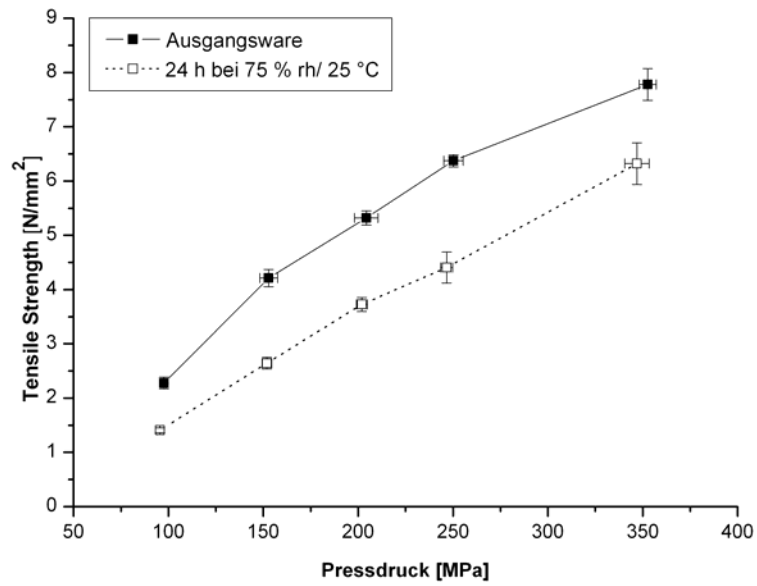


Abbildung 4.35 Tablettierbarkeit von Flowlac90 vor (durchgezogene Linie) und nach der Einlagerung des Pulvers bei 75 %rh/ 25 °C (gestrichelte Linie)

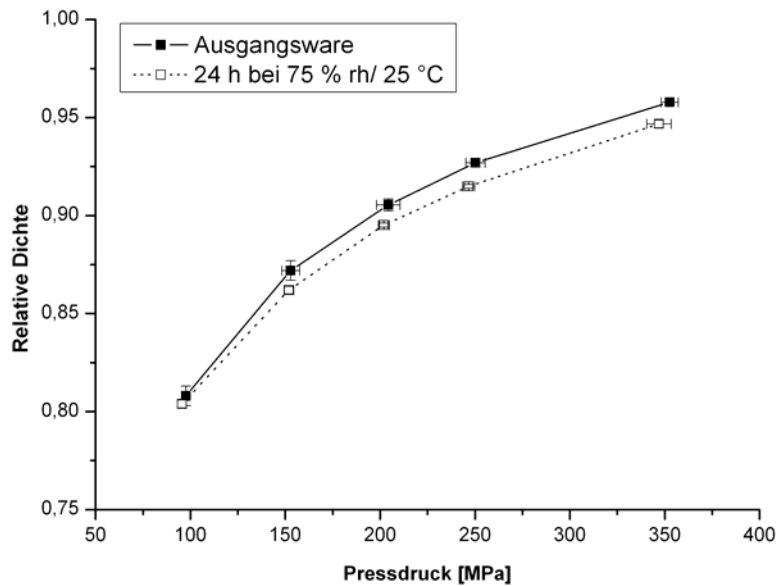
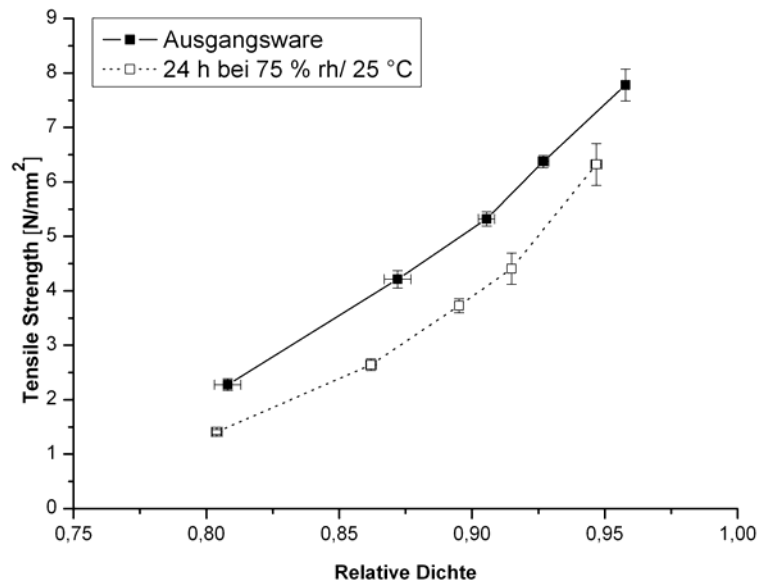


Abbildung 4.36 Kompressibilitätsplot von Flowlac 90 vor (durchgezogene Linie) und nach der Einlagerung des Pulvers für 24 h bei 75 %rh/ 25 °C (gestrichelte Linie)



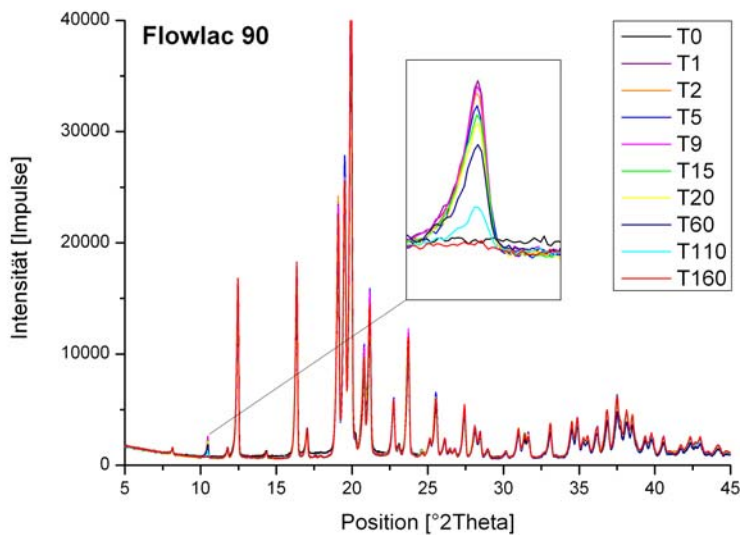
**Abbildung 4.37** Komprimabilitätsplot von Flowlac 90 vor (durchgezogene Linie) und nach der Einlagerung des Pulvers für 24 h bei 75 %rh/ 25 °C (gestrichelte Linie)

Der zugehörige Komprimabilitätsplot in Abbildung 4.37 gibt die Festigkeit der Komprimat in Abhängigkeit der relativen Dichte wieder. Dieser beschreibt den Einfluss des Verdichtungsgrads des Pulvers auf das Vermögen, Presslinge mit ausreichender Festigkeit zu erzeugen. Auffällig ist hier, dass die Tabletten aus der gelagerten Substanz trotz gleicher relativen Dichte bzw. Porosität weniger fest werden.

#### 4.2.2.3 Kristallographische Untersuchungen

Um die Veränderungen der Pulver auch auf kristallographischer Ebene zu verfolgen, wurden zusätzlich Röntgendiffraktogramme der eingelagerten Substanzen aufgenommen, welche in Abbildung 4.38 dargestellt sind. An dem erhöhten Untergrund des schwarzen Diffraktogramms (T0) im Vergleich zur violetten Graphik (T1) ist zu erkennen, dass die Ausgangsware einen amorphen Gehalt aufweist, welcher bereits nach 24 Stunden Lagerungszeit umkristallisiert. Die Feuchte von 75 %rh reicht aus, um die Glasübergangstemperatur der amorphen Phase zu senken, was mit einer erhöhten Mobilität einhergeht. Weiterhin ist Abbildung 4.38 zu entnehmen, dass die Rekristallisierung zugunsten der Ausbildung von  $\beta$ -Laktose, welche zuvor nicht im Produkt enthalten war, von Statten geht. Dies zeigt sich deutlich im Anwachsen des für  $\beta$ -Laktose typischen Reflexes bei  $10,5^\circ 2\theta$ . Bei weiterer zeitlicher Verfolgung ist eine allmähliche Abnahme des  $\beta$ -Laktose-Gehalts in Richtung  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat zu beobachten. Nach 160 Tagen ist

der gesamte enthaltene amorphe Anteil in  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat umkristallisiert. Der hohe Anteil an  $\beta$ -Laktose, welcher sich aus der amorphen Phase bildet, ist mit der etwas besseren Löslichkeit dieser Modifikation im Vergleich zum thermodynamisch stabileren  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat zu erklären. Das hohe Angebot an Feuchtigkeit ist für die Ausbildung der  $\beta$ -Modifikation vorteilhaft, da diese zudem eine energetisch günstige Geometrie aufweist [18]. Die Rekristallisierung der amorphen Phase verläuft sprunghaft innerhalb der ersten 24 Stunden Lagerungszeit; hier ist auch der höchste Anteil an  $\beta$  Laktose zu finden. Das Rekristallisationsverhalten innerhalb der ersten 24 Stunden wird in der Temperatur-Feuchte-Kammer näher untersucht (siehe Kapitel 4.2.2.10).



**Abbildung 4.38** Vergleich der Diffraktogramme der bei 75 %rh und 25 °C eingelagerten Flowlac 90 (Pulver); Vergrößerung zeigt den  $\beta$ -Laktose-Reflex bei 10,4 ° 2Theta

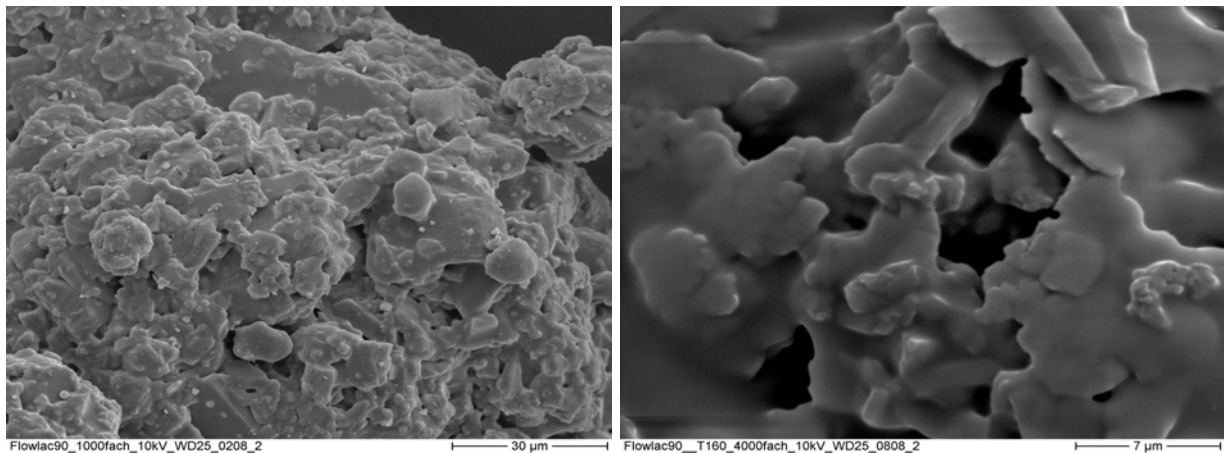
Die Kristallographischen Untersuchungen sind mit den Beobachtungen der Tablettier-Versuche gut in Einklang zu bringen. Der Verlust der amorphen Phase, welche das gute plastische Verformungsverhalten der Substanz begründet, geht mit einem deutlichen Verlust der Festigkeit der Tabletten bereits innerhalb der ersten 24 Stunden Lagerung bei 75 %rh einher. Darüber hinausgehende konditionierte Lagerung verursacht eine geringfügige weitere Abnahme der Tensile Strength der Tabletten. In diesem Zeitraum sinkt auch der  $\beta$ -Laktose-Anteil zugunsten von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat. Es ist zu vermuten, dass die Ausbildung von  $\beta$ -Laktose einen stabilisierenden Effekt auf die Festigkeit der Tabletten hat, zumal die Verformung der polykristallinen Struktur von  $\beta$ -Laktose mit einer im Vergleich zu  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat besseren Festigkeit bereits in der Literatur beschrieben wurde. Ein

stabilisierender Effekt von  $\beta$ -Laktose auf die Festigkeit von Tabletten aus kristallinem  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat wurde bereits von Weyer [76] in seiner Arbeit gefunden.

#### 4.2.2.4 Morphologie

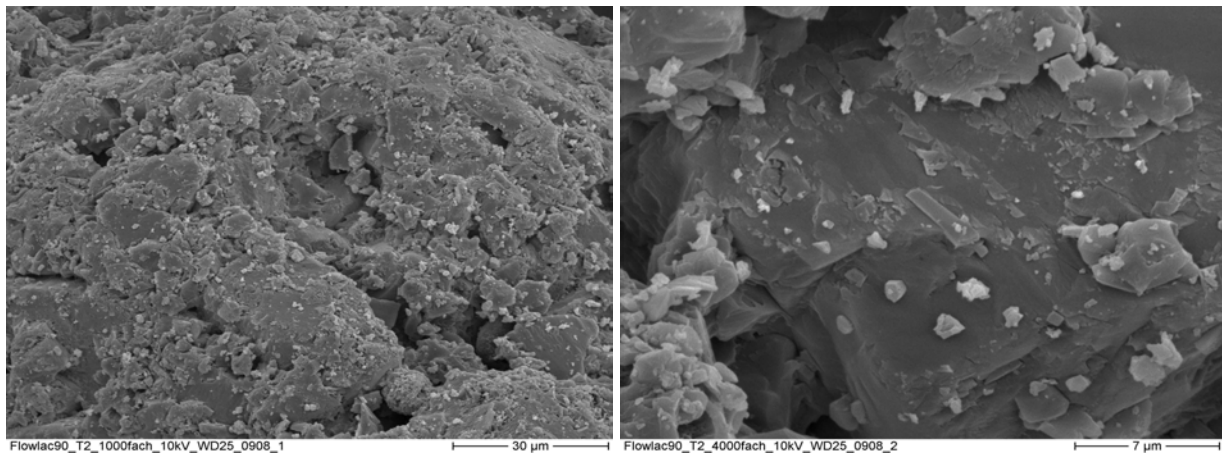
Zur visuellen Veranschaulichung der Veränderungen, die die Einlagerung von Flowlac 90 mit sich bringen, dienen Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von der Ausgangssubstanz und an den prägnanten Zeitpunkten nach 24 Stunden und 160 Tagen Lagerungszeit bei 75 %rh und 25 °C.

Bei der frischen Ausgangsware ist in Abbildung 4.39 eine wachsartige Verklebung durch die amorphe Phase der Primärkristalle zu erkennen. Für die Herstellung des Produkts werden etwa 15 % Laktose heiß gelöst und weitere Laktose in der erkalteten Lösung suspendiert. Das Versprühen induziert nun die Verklumpung der Primärpartikel, welche zuvor suspendiert vorlagen. Für einen besonders guten Halt der Primärpartikel sorgt hierbei der gelöste Anteil der Laktose. Durch das rasche Trocknen im Sprühturm hat dieser keine Zeit zur Ausbildung einer geordneten Kristallstruktur und erstarrt amorph als Kittsubstanz über den Primärpartikeln.



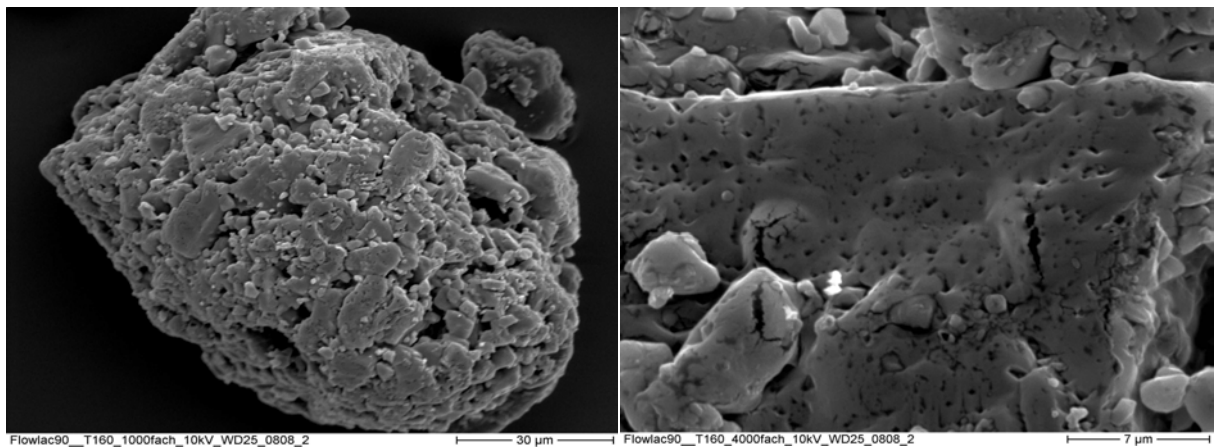
**Abbildung 4.39** Flowlac 90, Ausgangsware

Nach 24 h Lagerung bei 75 %rh und 25 °C ist die wachsartige Struktur der Oberfläche gänzlich verschwunden (Abbildung 4.40). Stattdessen erscheint die Oberfläche kantig mit scharfen Konturen, was für eine kristalline Struktur typisch ist. Die kristallographischen Beobachtungen der Rekristallisierung der amorphen Phase innerhalb von 24 Stunden bestätigen sich demnach auch im morphologischen Erscheinungsbild. Die Kristallisation führt zu einem polykristallinen zerklüfteten Gebilde mit massenhaft aufgelagerten Kristallen, welche vermutlich der  $\beta$ -Laktose zuzuordnen sind.



**Abbildung 4.40** Flowlac 90, 24 Stunden bei 75 % relativer Feuchte gelagert

Mit zunehmender Lagerungszeit bei erhöhter Feuchte löst sich die Oberfläche der Laktosepartikel stark an. Nach 160 Tagen (Abbildung 4.41) haben sich Poren ausgebildet und es kommt insgesamt zu einer Glättung der Oberfläche. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen zeigten, dass der  $\beta$ -Laktose-Anteil an diesem Zeitpunkt vollständig in  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat umkristallisiert ist. Das hohe Feuchtigkeitsangebot über einen langen Zeitraum hat demnach den vollständigen Einbau des Wassermoleküls in die Kristallstruktur von  $\beta$ -Laktose ermöglicht.



**Abbildung 4.41** Flowlac 90, 160 Tage bei 75 % relativer Feuchte gelagert

#### 4.2.2.5 Spezifische Oberfläche

Die spezifische Oberfläche wurde mit der Methode nach BET erfasst. Die Messbedingungen sind in Kapitel 3.2.4 beschrieben. Zur Auswertung kam der Mittelwert von drei Messungen. Die Bestimmungen der spezifischen Oberflächen der Ausgangsware und zu den Zeitpunkten 24 Stunden und 160 Tagen nach der Einlagerung zeigten zu den Rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen kongruente Ergebnisse. Wie in Abbildung 4.42 dargestellt ist, zeigt die Ausgangsware aufgrund ihrer verklebten Struktur die geringste spezifische Oberfläche von  $0,14 \text{ m}^2/\text{g}$ . Die Kristallisation nach 24 Stunden Lagerung bei 75 %rh und  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  führt zu einer deutlichen Vergrößerung der Oberfläche auf mehr als das Doppelte der Ausgangssubstanz. Diese enorme Zunahme ließ sich bereits anhand der Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 4.40 vermuten. Interessant ist die Tatsache, dass mit der Vergrößerung der Oberfläche eine verminderte Festigkeit der Tabletten einhergeht. Durch eine Vergrößerung der spezifischen Oberfläche ist gemeinhin die Anzahl der für die Tablettierung zur Verfügung stehenden Kontaktflächen ebenfalls erhöht, was zu einer erhöhten Festigkeit der resultierenden Tabletten sorgen sollte. Anscheinend ist in diesem Fall die plastische Verformbarkeit der Ausgangsware durch den hohen amorphen Anteil das entscheidende Kriterium für die gute Festigkeit der Tabletten. Nach 160 Tagen Lagerung nimmt die spezifische Oberfläche wieder leicht ab, was sich ebenfalls in den Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen über die Oberflächenglättung bestätigt. Hier ist die allgemeine Annahme, bei der die Verminderung der spezifischen Oberfläche in einer reduzierten Festigkeit der Tabletten mündet, gültig.

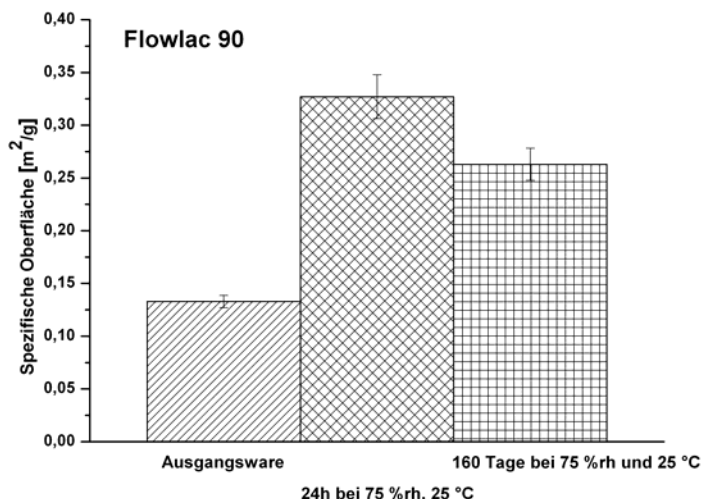
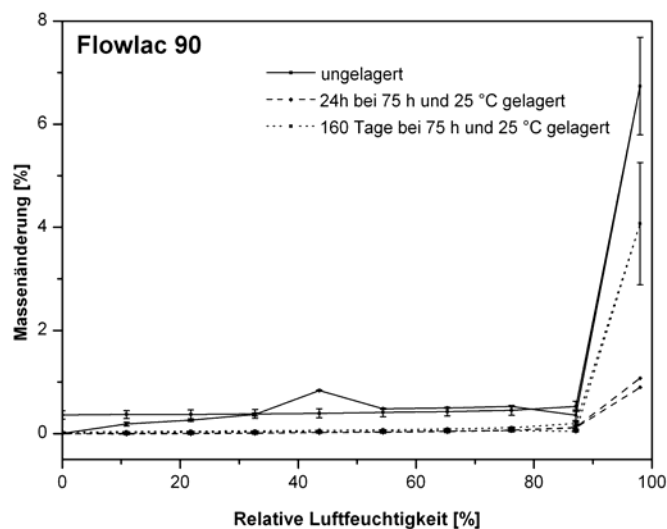


Abbildung 4.42 Spezifische Oberfläche von Flowlac 90;  $N=3$



#### 4.2.2.6 DVS

Sowohl von der Ausgangsware als auch nach 24 Stunden und 160 Tagen Lagerungszeit wurden Sorptions- und Desorptionsisothermen mit der DVS aufgenommen. In Abbildung 4.43 sind diese vergleichsweise in einem Diagramm dargestellt. Die Sorptionsisotherme der Ausgangsware zeigt den typischen Verlauf der Kristallisation mit dem stöchiometrischen Einbau von Wasser in das  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat auf der Stufe 44 %rh. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass mit der Methode DVS nur der in  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat auskristallisierende Anteil der amorphen Phase erfasst werden kann, da die Kristallisierung in die Anhydrate nicht mit einer Massenänderung einhergeht.



**Abbildung 4.43** Sorptions- und Desorptionsisothermen von Flowlac 90 (Ausgangssubstanz, 24 h und 160 Tage Einlagerung bei 75 % rh und 25 °C)

Die Isothermen der eingelagerten Substanzen unterscheiden sich bis zur Stufe 87 %rh nur geringfügig voneinander. Eine Massenzunahme in Folge von Kristallisation ist nicht mehr zu beobachten. Einzig in der Kapillarität unterscheiden sich die Substanzen: Nach 160 Tagen in konditioniertem feuchtem Klima scheinen die Kapillaren mit Wasserdampf annähernd gesättigt zu sein, so dass der kapillare Zug auf der Stufe 98 %rh nur noch einen geringen Massezuwachs von 0,5 % ausmacht.

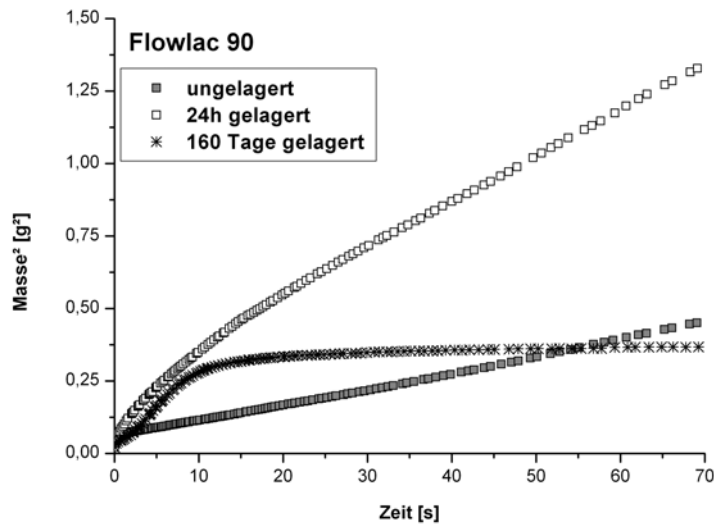
#### 4.2.2.7 Kontaktwinkelbestimmungen

Die Benetzbarkeit ist der erste Schritt für den Lösungsvorgang einer Substanz und damit ein wichtiger Parameter für Wechselwirkungen zwischen flüssiger und fester Phase. Der Kontaktwinkel gilt als Maß für die Benetzbarkeit und wurde mit dem Krüss Tensiometer ermittelt. Für die Bestimmung des geometrischen Faktors wurde als vollständige benetzende Flüssigkeit n-Hexan verwendet. Die Kapillaritätskonstanten sind Tabelle 4.2 zu entnehmen. Bereits an diesen Messungen ist die Beeinflussung der Kapillarität durch Exposition in feuchtem Klima zu erkennen. Die Kapillaren scheinen sich mit der Kristallisation zu verkleinern, bzw. sind nach langer Lagerungszeit in feuchtem Klima bereits mit Wasser gefüllt.

**Tabelle 4.2** Kapillaritätskonstanten Flowlac 90 mit n-Hexan

Kapillaritätskonstante [cm <sup>5</sup> ]	1. Messung	2. Messung	Mittelwert
Flowlac 90 ungelagert	1,3684 x e <sup>-5</sup>	1,3165 x e <sup>-5</sup>	1,3425 x e <sup>-5</sup>
Flowlac 90 24h gelagert	1,2011 x e <sup>-5</sup>	1,1144 x e <sup>-5</sup>	1,1578 x e <sup>-5</sup>
Flowlac 90 160 Tage gelagert	1,0379 x e <sup>-5</sup>	1,0313 x e <sup>-5</sup>	1,0346 x e <sup>-5</sup>

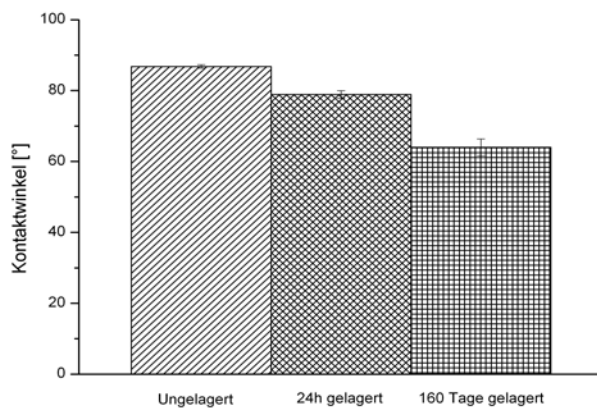
Die Messungen der Kontaktwinkel wurden mit demineralisiertem Wasser als benetzende Flüssigkeit durchgeführt. In Abbildung 4.44 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** ist der Verlauf der Massezunahme nach Berührung des Pulvers mit Wasser in Abhängigkeit der Zeit dargestellt. Für die Auswertung wird nur der lineare Anstieg der Masse<sup>2</sup> verwendet. Die ermittelten Kontaktwinkel sind in Tabelle 4.3 aufgelistet und graphisch in Abbildung 4.45 veranschaulicht.



**Abbildung 4.44** Benetzung von Flowlac 90 mit Wasser (Ausgangsware, 24 h und 160 Tage bei 75 %rh und 25 °C gelagerte Ware)

**Tabelle 4.3** Kontaktwinkelbestimmungen Flowlac 90

Kontaktwinkel [°]	1. Messung [°]	2. Messung [°]	Mittelwert [°]	SD
Flowlac 90 ungelagert	86,4	87,1	86,8	0,49
Flowlac 90 24h gelagert	78,1	79,6	78,9	1,06
Flowlac 90 160 Tage gelagert	65,6	62,3	64	2,33



**Abbildung 4.45** Kontaktwinkel Flowlac 90 (Mittelwert aus N=2)

Je höher der Benetzungswinkel ist, umso schlechter ist die Substanz benetzbar. In Abbildung 4.45 ist eine Erniedrigung des Kontaktwinkels mit der Lagerungsdauer zu erkennen. Eine damit verbundene schlechte Benetzbarkeit der Ausgangsware lässt sich über

die Struktur erklären. Durch die sehr gute Löslichkeit des amorphen Anteils ist das Wasser zunächst an der Oberfläche mit dem Lösungsvorgang beschäftigt. Ein Eindringen in das kapillare System des Pulvers wird dadurch blockiert und die Benetzbarkeit ist vergleichsweise schlecht. Im Gegensatz dazu ist zwar der gut lösliche amorphe Anteil nach 24 h Lagerung bei 75 %rh/ 25 °C auskristallisiert, jedoch sorgt die mäßige Löslichkeit der kristallinen Phase für ein gutes Sorptionsvermögen in das kapillare System. Der Lösungsvorgang findet somit bei der rekristallisierten Substanz erst nach dem Eindringen des Wassers in das kapillare System statt. Nach 160 Tagen Lagerung sorgen zusätzlich die kleinen Poren für einen verstärkten kapillaren Zug in das Gut.

#### 4.2.2.8 Porengrößenverteilung

Die Verteilung der Poren innerhalb von Tabletten ist ein wichtiges Indiz für deren innere Struktur. Die Porosität von Tabletten hängt mit wesentlichen Eigenschaften, wie Festigkeit, Zerfall und Freisetzung eng zusammen. Eine Veränderung der Gesamtporosität und der Porenradien in Abhängigkeit der Lagerungsbedingungen könnte die gewaltigen Unterschiede der Festigkeiten der Tabletten erklären. Für die Untersuchungen der Porengrößenverteilung wurden je 3 Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm bei einem Pressdruck von 250 MPa hergestellt. Nach 24 h wurden die Tabletten in ein Dilatometer überführt und wie von Westermarck [77] empfohlen 30 Minuten im Vakuum ausgegast, um anhaftende Feuchtigkeit zu entfernen. Die Intrusion des Quecksilbers erfolgte mit langsamer Geschwindigkeit, um auch kleine Poren mit hoher Präzision zu erfassen.

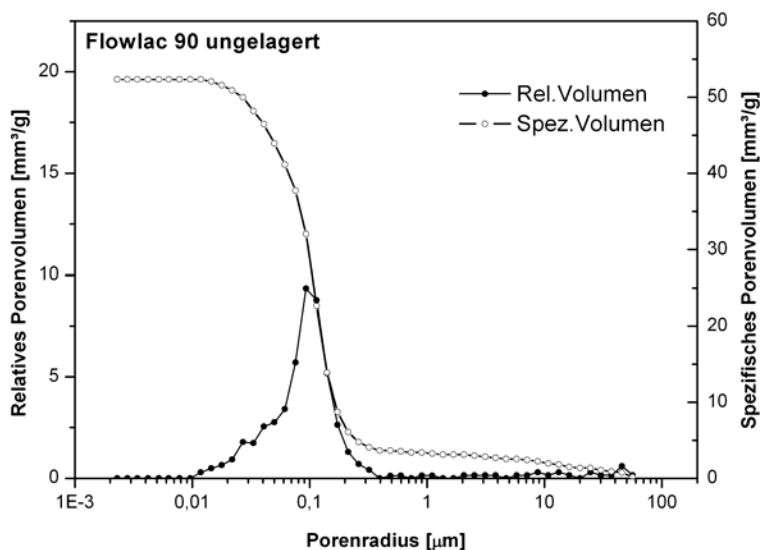
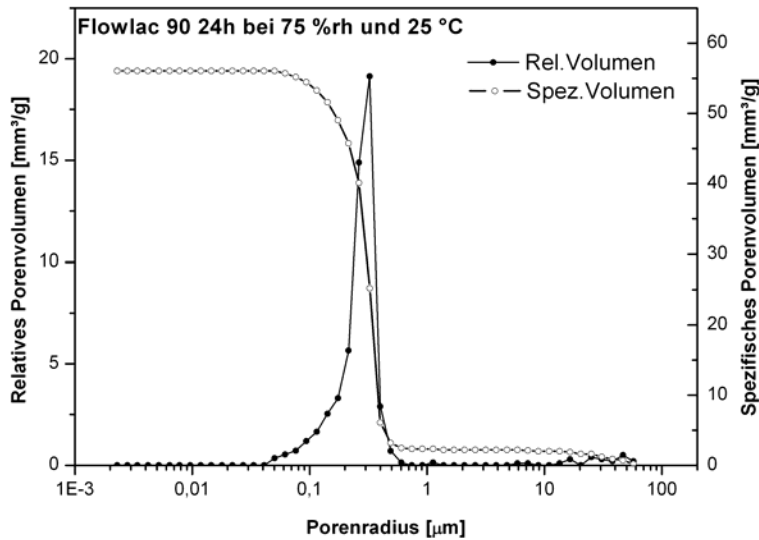
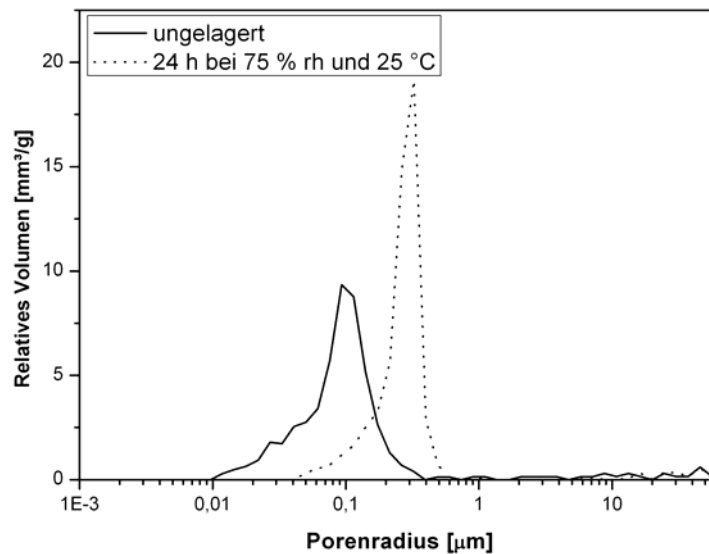


Abbildung 4.46 Porengrößenverteilung von Tabletten aus Flowlac 90 Ausgangsware



**Abbildung 4.47** Porengrößenverteilung von Tabletten aus Flowlac 90, welches 24 h bei 75 %rh und 25 °C gelagert wurde

Abbildung 4.46 und Abbildung 4.47 zeigen die Porengrößenverteilungen von Tabletten, welche aus Flowlac 90 Ausgangsware und aus bei 75 %rh/ 25 °C konditioniertem Flowlac 90 hergestellt wurden. Das gesamte intrudierte Quecksilbervolumen wird zur Ermittlung der Gesamtporosität herangezogen. Für die ungelagerte Substanz ergibt sich eine Porosität von 8,87 %, während sich für die Tabletten aus der konditionierten Laktose eine Porosität von 9,07 % ergibt. Diese Tendenz stimmt mit den anhand der Abmessungen der Tabletten vorgenommenen Ergebnissen überein, wie im Kompressibilitätsplot (Abbildung 4.36) dargestellt ist. Allerdings betragen hier die ermittelten Porositäten 7,5 % für die Tabletten aus der Ausgangsware und 8,75 % für die Tabletten aus gelagertem Material. Als Begründung lässt sich vermuten, dass bei der Intrusion des Quecksilbers in Bereichen sehr hohen Drucks die Tabletten reversibel elastisch belastet werden, obwohl sämtliche Hohlräume bereits mit Quecksilber gefüllt sind. Das führt fälschlicherweise zu einer zu hohen Quecksilbermengenbilanz und ergibt rechnerisch etwas zu hohe Werte für die Gesamtporosität. Nichts desto trotz ist bei den Tabletten auch der gelagerten Laktosequalität eine Vergrößerung der Porosität feststellbar, was grundsätzlich mit einer verringerten Festigkeit der Tabletten korrelierbar ist. Aber nicht nur die Gesamtporosität ist von Bedeutung für den Pressling, sondern auch die Porengrößenverteilung spielt für qualitätsrelevante Eigenschaften der Tabletten eine entscheidende Rolle.



**Abbildung 4.48** Vergleich der Porenradien von Tabletten vor und nach Einlagerung von Flowlac 90

Wie der Abbildung 4.48 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Porengrößenverteilungen der Tabletten aus ungelagerter und gelagerter Substanz signifikant. Tabletten aus ungelagerter Flowlac 90 besitzen kleine Poren mit einem mittleren Porenradius von  $0,08 \mu\text{m}$  während Tabletten aus dem gelagerten Produkt mittlere Porenradien von  $0,28 \mu\text{m}$  aufweisen. Ein geringerer Hohlraum zwischen den Feststoffpartikeln scheint sich in resultierenden größeren Anziehungskräften zu manifestieren, was grundsätzlich zu festeren Tabletten führt. Diese Beziehung wurde von Juppo [78] bereits für Granulate aus Laktose gefunden. Riempa et al. [79] berichten, dass die Bruchfestigkeit von Tabletten in größerem Maße von der inneren Porenstruktur als von der Gesamtporosität abhängt. Sie beobachten bei Tabletten aus Granulaten von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und  $\beta$ -Laktose eine abnehmende Bruchfestigkeit mit steigendem mittleren Porenradius und bestätigen damit den hier gefundenen Zusammenhang für Tabletten. Die Tabletten, welche die unkonditionierten Ausgangsmaterialien enthalten, zeigen eine engwabige Struktur. Die amorphe Kittsubstanz, welche in hohem Maße in dem Material vorhanden ist, scheint für diese Porenstruktur verantwortlich zu sein. Da sich die Komponente durch plastisches Fließen verformt, ist es vorstellbar, dass durch den Pressdruck neben der Fragmentierung der  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat-Kristalle eine Art Verklebung der amorphen Bereiche für die Ausbildung von kleinen Poren sorgt. Die zu größeren mittleren Porenradien verschobene Porengrößenverteilung der Tabletten aus rekristallisierter Substanz wird vornehmlich über die Verformbarkeit durch spröden Bruch zustande kommen. Bindungen in den Komprimaten werden demnach hauptsächlich durch die Fragmentierung ausgebildet, was zu insgesamt

größeren Poren in den Tabletten führt. Das Verformungsverhalten der ungelagerten Ausgangssubstanz und der gelagerten Laktose wird in der nachfolgenden Versuchsreihe näher untersucht.

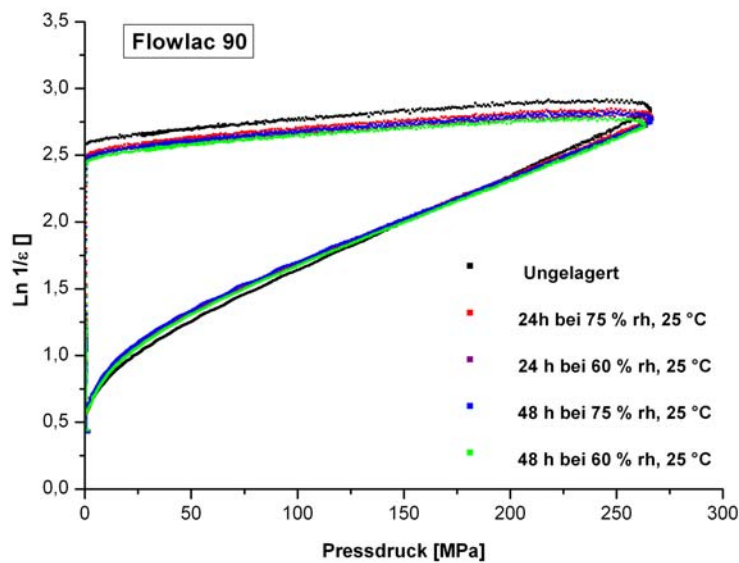
#### 4.2.2.9 Heckel Plots

Zur Beurteilung der Veränderung des Kompressionsverhaltens während der Lagerung der Laktosepulver wurden Heckel-Plots mit der „*in-die*“ bzw. „*at-pressure*“- Methode erstellt. Die Steigung des linearen Bereichs im Kompressionsast wurde als reziprok dargestellter *Mean Yield Pressure* (MYP) zur Bewertung der Plastizität herangezogen.

Die wahren Dichten der einzelnen Laktosequalitäten, die zuvor mittels Heliumpyknometer bestimmt wurden, zeigten ähnliche Werte um  $1,54 \text{ g/cm}^3$ . Die Messwerte sind im Anhang aufgeführt.

Für die Tablettierung kam ein Stempelpaar Euro B biplan mit 18 mm Durchmesser zum Einsatz. Nach dem Einbau des Wegmesssystems erfolgte die Standardkalibrierprozedur der vier induktiven Wegaufnehmer, bei der mittels Tablettierens einer Metalltablette bekannter Höhe bei geringer Presskraft und Zuordnung der Messsignale die Referenzposition in der Matrize bestimmt wurde. Die Kalibrierung wurde an jedem Versuchstag sowohl vor dem Versuch als auch danach durchgeführt, wobei keine nennenswerten Abweichungen auftraten. Die Fülltiefe wurde bei 8 mm gewählt und ein Pressdruck von 250 MPa eingestellt. Die Sample Rate lag bei 2000, es wurden also 2000 Messpunkte pro Einzelhub aufgenommen. Vor jedem Hub wurde mit einem Pinsel Magnesiumstearat sorgfältig auf Stempel und Matrize aufgebracht.

In Abbildung 4.49 sind die Heckel-Plots von Flowlac 90 dargestellt. Wie auch in den vorangegangenen Versuchen, wurde das Pulver sowohl ungelagert tablettiert als auch nach der Einlagerung bei 75 %rh und 25 °C. Die Pulverproben wurden hierzu in einen Exsikkator mit gesättigter NaCl-Lösung, welcher zuvor eine Woche equilibriert worden war, eingebracht. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die Lagerungsbedingungen von 60 %rh und 25 °C einen Einfluss auf das Verdichtungsverhalten zeigen. Die Einlagerung der Proben erfolgte in diesem Fall in einem Klimaschrank.



**Abbildung 4.49** Heckel-Plots von Flowlac 90 ungelagert und nach Lagerung bei 60 % rh und 75 %rh/ 25 °C

Wie erwartet, zeigen die Heckel-Plots allesamt einen Verlauf, der einer Mischform aus plastischer Verformbarkeit und spröden Bruch entspricht. Auffällig ist eine stärkere Steigung im Kompressionsast des ungelagerten Materials im Gegensatz zu allen anderen eingelagerten Pulverproben. Dies entspricht einem niedrigeren *Mean Yield Pressure*, also einem größeren Anteil an Plastizität. Zur Berechnung des *Mean Yield Pressures* wurde der Teil im Pressdruckbereich von 100 bis 200 MPa linear mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate angepasst. Die Ergebnisse in Abbildung 4.50 bestätigen die Erwartungen, dass die ungelagerte Substanz sich stärker plastisch verformen lässt, als das rekristallisierte Material. Für das Ausmaß der Zunahme an Sprödbüchigkeit scheint es jedoch unerheblich zu sein, ob die Substanz bei 60 % oder 75 % Feuchte eingelagert wurde.



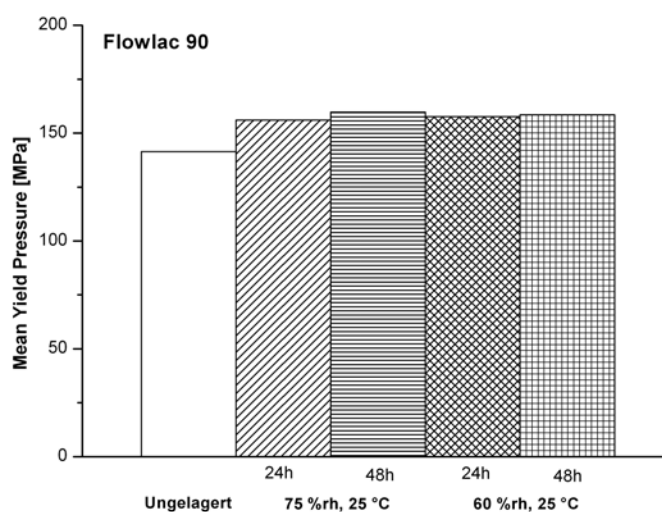


Abbildung 4.50 Mean Yield Pressure von Flowlac90

Tabelle 4.4 Daten der Heckel-Plots von Flowlac90

Flowlac 90	Pressdruck [Mpa]	Heckel Steigung	y-Achsenabschnitt	Yield Pressure	R <sup>2</sup>
Ungelagert	250	0,0071	0,93532	141,44	0,9998
24h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0064	1,0571	156,01	0,9998
48h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0063	1,08037	159,74	0,9997
24h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0063	1,05513	157,73	0,9998
48h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0063	1,04726	158,48	0,9997

Der Anteil an Plastizität, welcher anfänglich im ungelagerten Produkt zu finden ist, scheint einen großen Einfluss auf die Festigkeit der Tabletten zu besitzen. Auch nach der Rekristallisation besteht das Produkt aus einer Mischung von plastischen und durch Fragmentierung verformenden Anteilen. Die plastischen Komponenten vor und nach der Lagerung bei erhöhter Luftfeuchtigkeit haben offenbar unterschiedlichen Charakter. Die Verformung von Laktose mit großem amorphem Anteil, welcher für die plastische Verformung verantwortlich ist, ist vergleichbar mit amorphen Bindemitteln aus Polymeren bei der Verpressung von Granulaten.

Ilkka und Paronen [80] berichten vom Verformungsverhalten binärer Mischungen mit plastischem und spröden Kompressionsmechanismus. Mischungen plastischer Substanzen, wie Mikrokristalline Cellulose und vorverkleisterte Stärke zeigen in jedem Verhältnis den MYP bei Addition ihrer Einzelkomponenten während beim Mischen von plastischer mit sprödebrüchiger Komponente in der Tablette die Eigenschaften des plastischen Anteils dominieren. Die MYP waren hier kleiner als vorhergesagt. Auch wenn sprühgetrocknete Laktose kein binäres System darstellt, können die Ergebnisse der Autoren als Hinweis darauf gelten, dass selbst der geringe amorphe Anteil von etwa 8-15 % ausreicht, um dominantes plastisches Fließen bei der Verformung während des Tablettierens zu zeigen. Duberg und Nyström [81] untersuchten die Mechanismen der Volumenreduktion von kristallinem  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und postulierten den Einfluss einer elastischen Komponente, welche während der Dekompression zu sehen ist, auf den niedrigen MYP und eine grundsätzliche Überschätzung der plastischen Verformbarkeit der Laktose. Demnach sei während der Kompression neben einer vor allem anfänglichen Fragmentierung vor allem die Elastizität für den linearen Bereich der Heckel-Kurve verantwortlich.

#### **4.2.2.10 In-situ Untersuchungen in der THC**

Die Phasentransformation während der ersten 24 h Lagerungszeit bei einer Feuchte von 75 %rh bei 25 °C hat einen großen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften der sprühgetrockneten Laktosequalitäten. Die Umwandlung des amorphen Anteils konnte mit einer reduzierten Festigkeit der resultierenden Tabletten in Zusammenhang gebracht werden. Um die Vorgänge während der Polymorphieumwandlungen genauer zu untersuchen, wurden mit der Temperatur-Feuchte-Kammer (THC) des Röntgen-diffraktometers *real time* Untersuchungen durchgeführt. Hierzu wurde bei einer Temperatur von 25 °C eine relative Feuchte von 75 % eingestellt. In den ersten 2 h wurde alle 10 Minuten ein Diffraktogramm aufgenommen, danach jede Stunde eine weitere Aufnahme generiert.

Die einzelnen Diffraktogramme wurden für eine quantitative Auswertung der während der Rekristallisierung entstehenden Modifikationen mit der Methode der Rietveld-Verfeinerung angepasst. Für die Anwendbarkeit der Methode müssen die entstehenden Phasen bekannt sein und als Strukturen (so genannte *CIF-Files*, im Anhang dargestellt) in die Anpassung mit einbezogen werden. Der amorphe Anteil würde die Bestimmung erschweren, jedoch war er aufgrund der sehr kleinen Probenmenge von etwa 1 g bereits nach 10 Minuten umkristallisiert. Dies wurde in einer separaten Versuchsreihe nach jeweils 10 Minuten mittels DSC getestet. Es konnten keine Glasübergangstemperaturen mit der beschriebenen

Methode mehr detektiert werden, somit war von einer vollständigen Kristallisation der amorphen Phase auszugehen.

In Abbildung 4.51 und Abbildung 4.52 sind die zeitlichen Verläufe der polymorphen Phasen der Laktose, welche quantitativ anhand der Rietveld-Anpassung ermittelt werden konnten, über den Versuchszeitraum von 24 h dargestellt. Abbildung 4.51 zeigt die Mengen an  $\alpha$ -Laktose instabil und  $\beta$ -Laktose, während diese für  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat in Abbildung 4.52 dargestellt sind.

Bereits nach 10 Minuten Exposition ist der amorphe Anteil in der Substanz nicht mehr nachweisbar. Die Rekristallisation der amorphen Phase führt zunächst zu einem mengenmäßig großen Anteil hygroskopischer  $\alpha$ -Laktose, welche instabil ist und recht schnell wieder abnimmt. Mit dem Absinken des instabilen  $\alpha$ -Laktose-Anteils steigt die Menge an  $\beta$ -Laktose, die am Ende des Versuchszeitraums etwa 4,5 % beträgt.

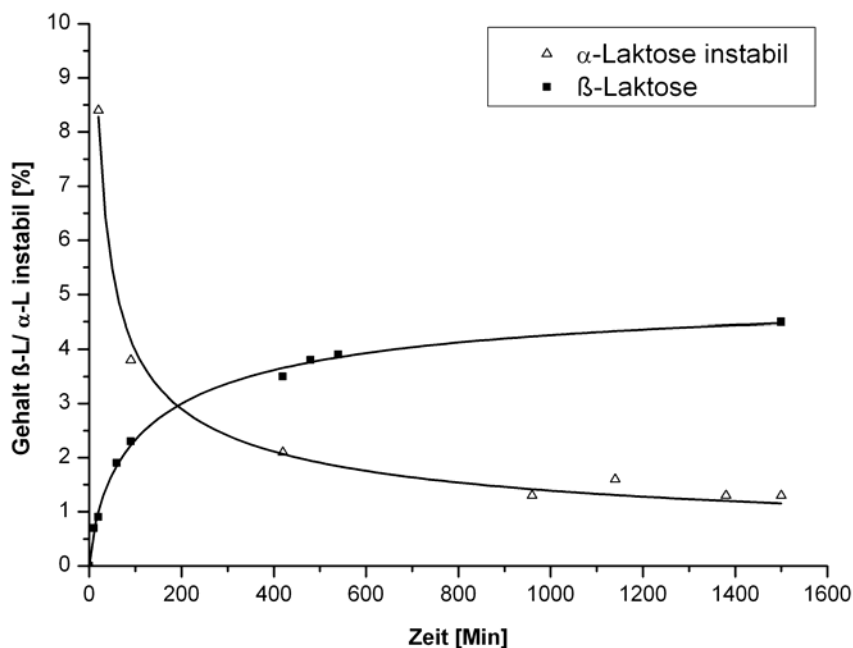
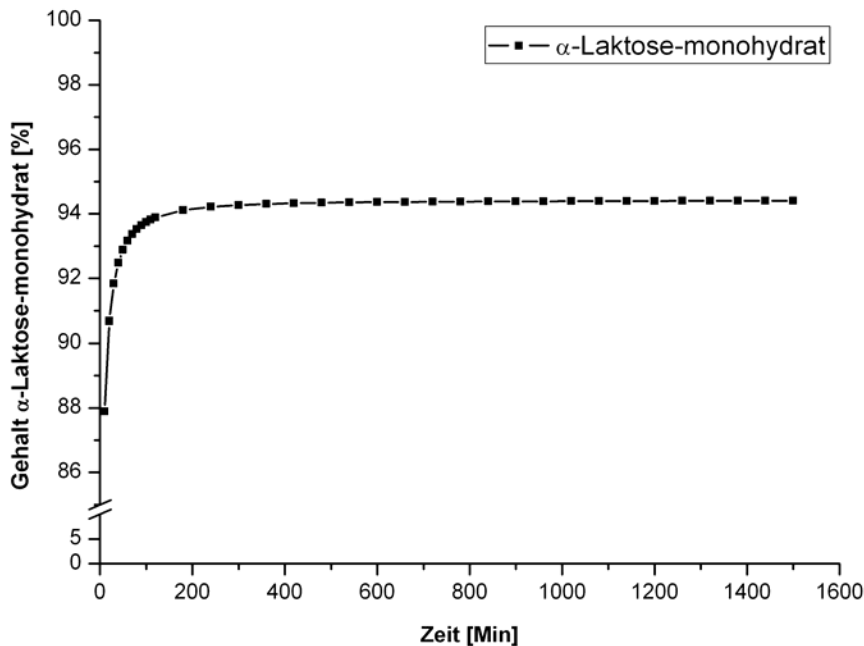


Abbildung 4.51 Flowlac 90, Rekristallisation zu  $\alpha$ -Laktose instabil und  $\beta$ -Laktose



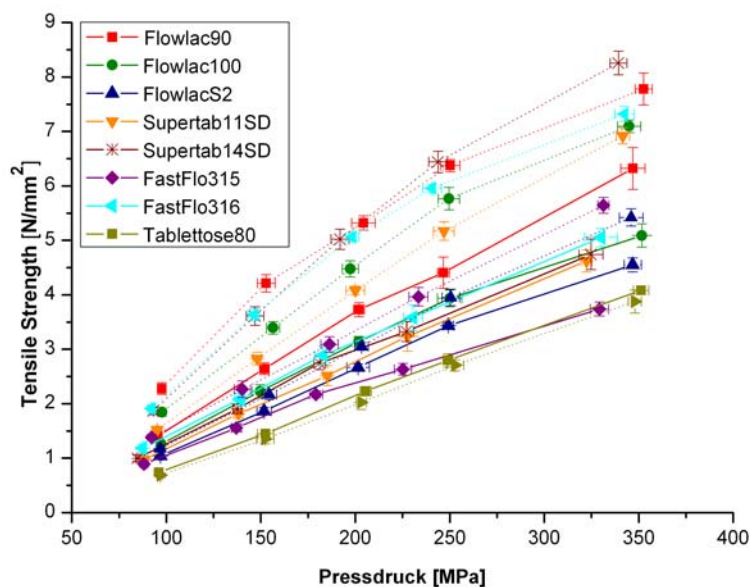
**Abbildung 4.52** Flowlac 90, Rekristallisation zu  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat

Die Rekristallisierung von Flowlac 90 führt nach 24 h bei 75 %rh/ 25 °C zu etwa 94 %  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat, 4,5 %  $\beta$ -Laktose und einem noch nachweisbaren Anteil von etwa 1,5 %  $\alpha$ -Laktose instabil. Der Anteil der instabilen Laktose wird sich vermutlich nach weiterer Exposition in dem Klima, aufgrund der thermodynamisch ungünstigen Form, weiter umwandeln. Geht man davon aus, dass in der Ausgangssubstanz 13 % amorpher Anteil enthalten waren, so entspricht das Verhältnis von rekristallisiertem  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und  $\beta$ -Laktose nicht ganz dem Mutarotationsgleichgewicht. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich die amorphe Phase bei der Rekristallisation ähnlich wie in Lösung verhält, d.h. dass lokal große Mengen an Wasserdampf sogar die Kristallisation in Richtung der thermodynamisch ungünstigen hygroskopischen Form der  $\alpha$ -Laktose induzieren, welche Zugunsten von  $\beta$ -Laktose reagiert. Wie zuvor in Kapitel 4.2.2.3 gezeigt wurde, wandelt sich der  $\beta$ -Laktose Anteil bei gleichen Klimabedingungen im Weiteren in  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat um.

## 4.2.3 Einfluss der Rekristallisation auf ausgewählte Eigenschaften der Vergleichsprodukte

### 4.2.3.1 Tablettierbarkeit

Analog zu den Versuchen in Kapitel 4.2.2.2 wurde die Auswirkung von hoher relativer Luftfeuchtigkeit auf das Tablettierverhalten der Konkurrenzprodukte untersucht. In Abbildung 4.53 ist der Vergleich der Tablettierbarkeit der ungelagerten Substanzen (gestrichelte Linien) mit den bei 75 %rh/ 25 °C gelagerten Produkten (durchgezogene Linien) dargestellt.



**Abbildung 4.53** Vergleich der Tablettierbarkeit vor (gepunktete Linien) und nach der Einlagerung der Pulver für 24 h bei 75 %rh/ 25 °C (durchgezogene Linien)

Ähnlich wie zuvor für Flowlac 90 gezeigt werden konnte, nimmt die Festigkeit aller sprühgetrockneten Substanzen nach 24 h Einlagerung bei 75 %rh/ 25 °C ab. Das Ausmaß dieses Verlustes scheint mir dem zuvor enthaltenen amorphen Anteil zusammenzuhängen. Je größer der amorphe Anteil in der Ausgangsware ist, umso mehr Bindevermögen geht nach der Einlagerung verloren. Beispielsweise sinken die Festigkeitswerte der Substanz Supertab 14SD mit dem höchsten ermittelten amorphen Anteil im ungelagerten Zustand von 14,4 % nach der Einlagerung am deutlichsten ab. Dem gegenüber zeigt Flowlac S2 mit einem amorphen Anteil von etwa 2 % einen geringeren Verlust der Festigkeit. Beide Kurven nähern sich nach der Einlagerung sogar an.

Einzig Flowlac 90 bildet hier eine Ausnahme. Im Vergleich zu den übrigen Substanzen zeigt es nach der 24-stündigen Einlagerung eine bessere Tablettierbarkeit als die übrigen Produkte.

Die Festigkeiten der Tabletten aus der direkttablettierbaren, vorgranulierten Qualität Tablettose 80 verändern sich nach der Lagerung bei erhöhter Feuchte hingegen kaum. Da in diesem Produkt kaum bis gar keine amorphe Phase enthalten ist, zeichnet es sich durch eine hohe Stabilität gegenüber Luftfeuchtigkeit aus.

#### 4.2.3.2 Heckel-Plots

Für die Beurteilung des Verformungsmechanismus vor und nach der Einlagerung bei erhöhter Luftfeuchtigkeit wurden von allen sprühgetrockneten Qualitäten Heckel-Plots, analog zu den für Flowlac 90 gezeigten Daten, generiert. Hierzu wurden die Substanzen zunächst in ungelagerter Form tablettiert und anschließend für 24 h und 48 h bei 75 %rh/ 25 °C (Exsikkator) und 60 %rh/ 25 °C (Klimaschrank) exponiert.

Nachfolgend sind die Mean Yield Pressure Daten, welche aus den Heckel-Steigungen berechnet wurden, für alle Substanzen dargestellt. Die zugehörigen Graphiken sind im Anhang dargestellt.

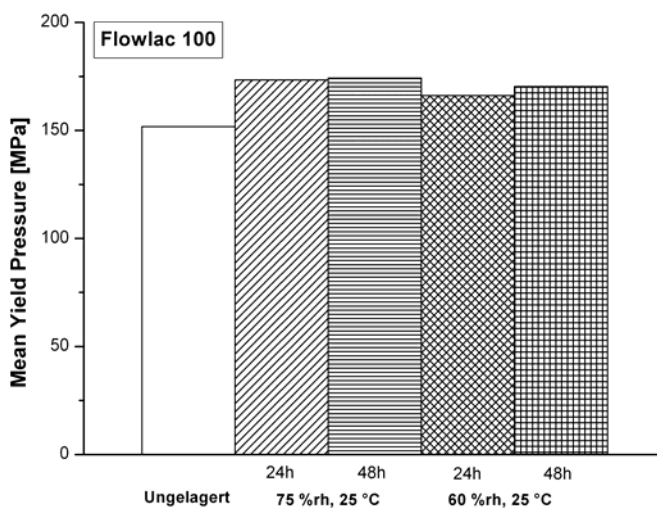


Abbildung 4.54 Mean Yield Pressures von Flowlac 100

Tabelle 4.5 Daten aus den Heckel-Plots von Flowlac 100

Flowlac 100	Pressdruck [Mpa]	Heckel Steigung	y-Achsenabschnitt	Yield Pressure	R <sup>2</sup>
Ungelagert	250	0,0066	1,05977	151,75	0,9997
24h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0058	1,15783	173,31	0,9997
48h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0057	1,18095	174,22	0,9996
24h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0060	1,12254	166,11	0,9997
48h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0059	1,12523	170,36	0,9997

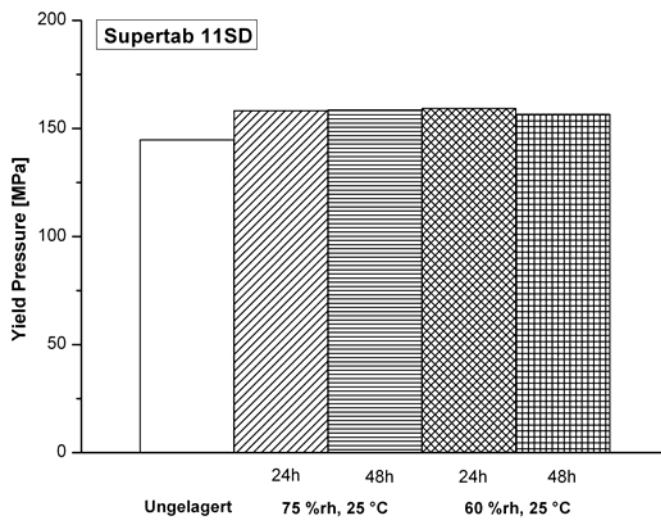


Abbildung 4.55 Mean Yield Pressures von Supertab SD11

Tabelle 4.6 Daten aus den Heckel-Plots von Supertab SD11

Supertab SD11	Pressdruck [Mpa]	Heckel Steigung	y-Achsenabschnitt	Yield Pressure	R <sup>2</sup>
Ungelagert	250	0,0069	1,0410	144,72	0,9998
24h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0063	1,1012	158,23	0,9998
48h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0063	1,1226	158,48	0,9998
24h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0063	1,0935	159,24	0,9998
48h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0064	1,1027	156,50	0,9997

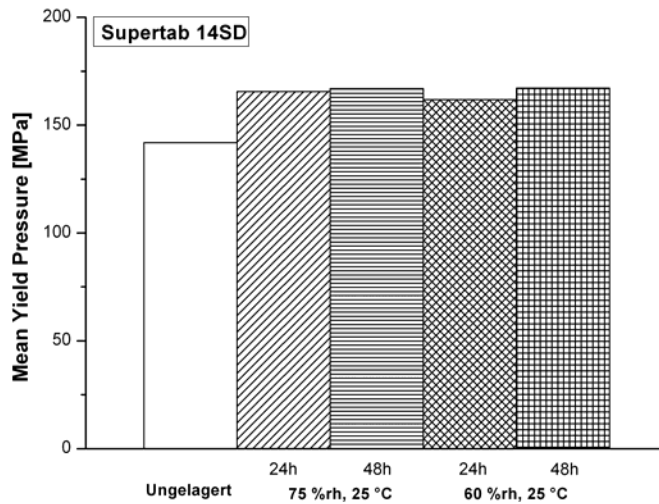


Abbildung 4.56 Mean Yield Pressures von Supertab SD14

Tabelle 4.7 Daten aus den Heckel-Plots von Supertab SD14

Supertab SD14	Pressdruck [Mpa]	Heckel Steigung	y-Achsenabschnitt	Yield Pressure	R <sup>2</sup>
Ungelagert	250	0,0071	0,9454	141,84	0,9998
24h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0060	1,1235	165,56	0,9998
48h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0060	1,1193	166,94	0,9998
24h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0062	1,0357	161,81	0,9998
48h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0060	1,1157	167,22	0,9997



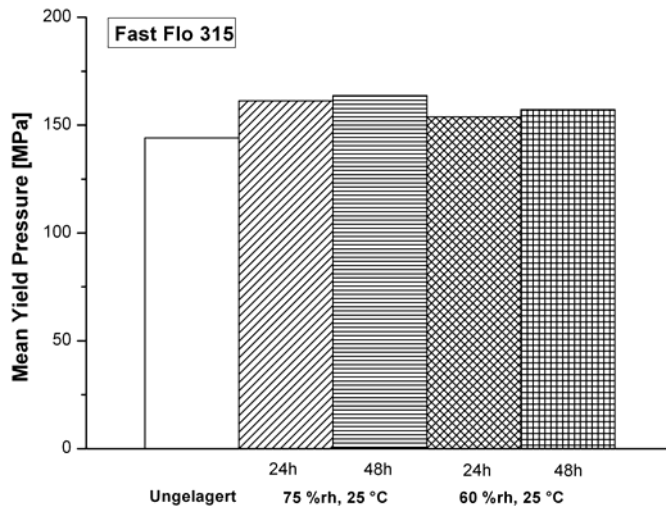


Abbildung 4.57 Mean Yield Pressures von FastFlo 315

Tabelle 4.8 Daten aus den Heckel-Plots von FastFlo 315

Fast Flo 315	Pressdruck [Mpa]	Heckel Steigung	y-Achsenabschnitt	Yield Pressure	R <sup>2</sup>
Ungelagert	250	0,0069	1,12922	144,09	0,9998
24h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0062	1,24336	161,29	0,9997
48h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0061	1,24421	163,67	0,9995
24h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0065	1,20516	153,85	0,9997
48h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0064	1,20516	157,23	0,9997

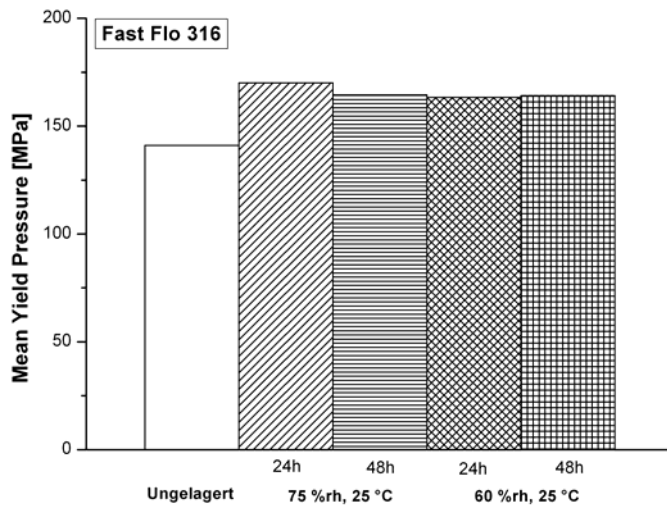


Abbildung 4.58 Mean Yield Pressures von FastFlo 316

Tabelle 4.9 Daten aus den Heckel-Plots von FastFlo 316

Fast Flo 316	Pressdruck [Mpa]	Heckel Steigung	y-Achsenabschnitt	Yield Pressure	R <sup>2</sup>
Ungelagert	250	0,0071	0,9895	141,04	0,9998
24h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0059	1,12345	170,07	0,9998
48h bei 75 %rh, 25 °C	250	0,0061	1,11208	163,40	0,9994
24h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0061	1,08133	164,47	0,9994
48h bei 60 %rh, 25 °C	250	0,0061	1,08024	164,20	0,9996

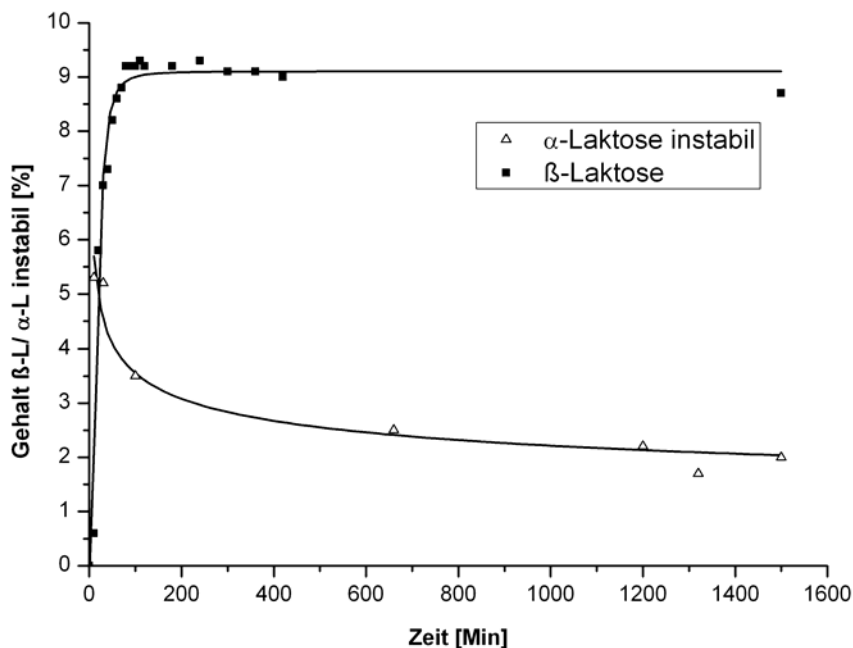
Für alle hier untersuchten sprühgetrockneten Laktosepulver zeigt sich bei gleich bleibendem Versuchsaufbau ein ähnlicher Verlauf der Heckel-Plots. Die Veränderungen, die mit der Lagerung bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit einhergehen, verursachen mehr oder weniger ähnliche Verluste der plastisch verformenden Komponente, was sich in erhöhten MYP-Werten ausdrückt. Die Laktosepulver scheinen nach 24 h sowohl bei 75 % als auch bei 60 % weitestgehend komplett rekristallisiert zu sein. Eine weitere Veränderung im Kompressionsverhalten ist nach 48 Stunden nicht zu erkennen, bzw. bewegt sich in Bereichen von Messungenauigkeiten.

#### 4.2.3.3 In-situ Untersuchungen in der THC

Analog zu den Versuchen in Kapitel 4.2.2.10 wurde das Rekristallisationsverhalten der sprühgetrockneten Substanzen Supertab 14SD, Supertab 11SD, FastFlo 316 und FastFlo 315 in der Temperatur-Feuchte-Kammer bei 75 %rh und 25 °C über 24 h untersucht. Aufgrund des geringen amorphen Anteils von Flowlac S2 machte diese Untersuchung für die Substanz wenig Sinn. Die Qualität Flowlac 100 war zum Zeitpunkt der Versuchsreihe bereits rekristallisiert und konnte dementsprechend nicht berücksichtigt werden.

Die Messungen erfolgten bei konstanten Versuchsbedingungen in den ersten 2 h alle 10 Minuten und danach zu jeder Stunde. Die Diffraktogramme wurden für die Quantifizierungen mit der Rietveld-Verfeinerung angepasst.

In den Abbildung 4.59 bis Abbildung 4.62 sind jeweils die mengenmäßigen Anteile der instabilen  $\alpha$ -Laktose und der  $\beta$ -Laktose dargestellt. Die dazugehörigen Kinetiken der  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat Anteile finden sich im Anhang. Ebenso sind im Anhang die Berechnungsgrundlagen der Iterationen aufgelistet.



**Abbildung 4.59** Supertab 14 SD; Rekristallisation zu  $\alpha$ -Laktose instabil und  $\beta$ -Laktose

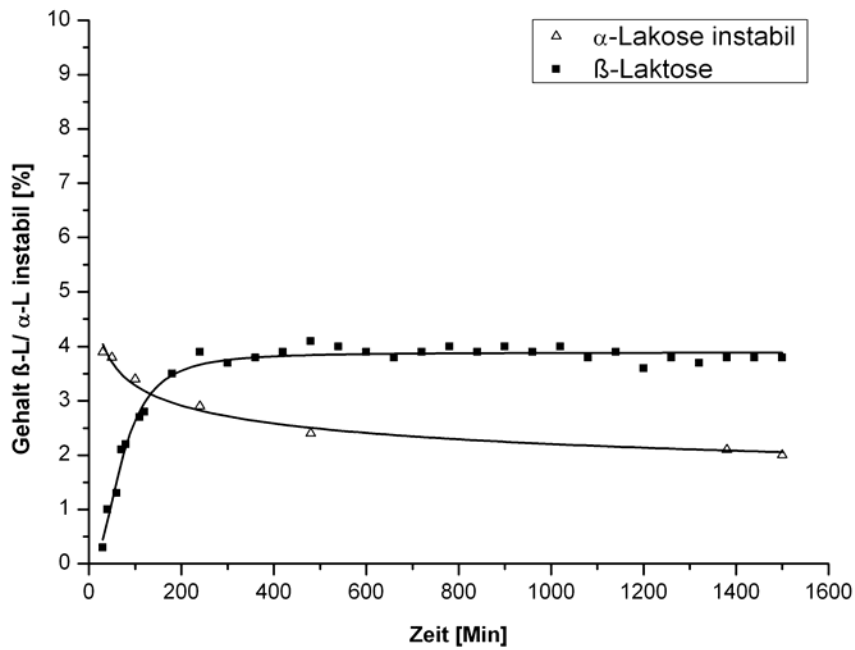


Abbildung 4.60 Supertab 11 SD; Rekristallisation zu  $\alpha$ -Laktose instabil und  $\beta$ -Laktose

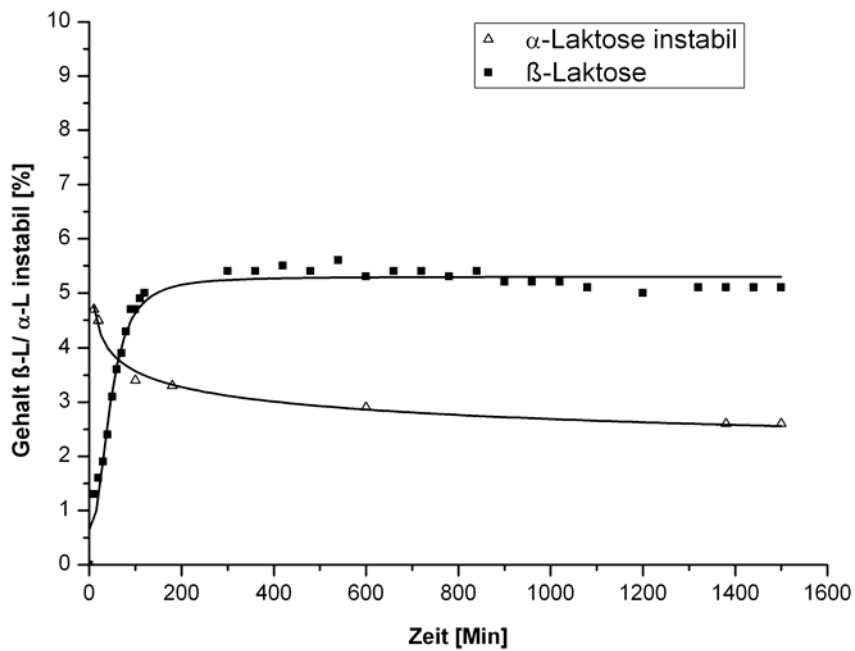
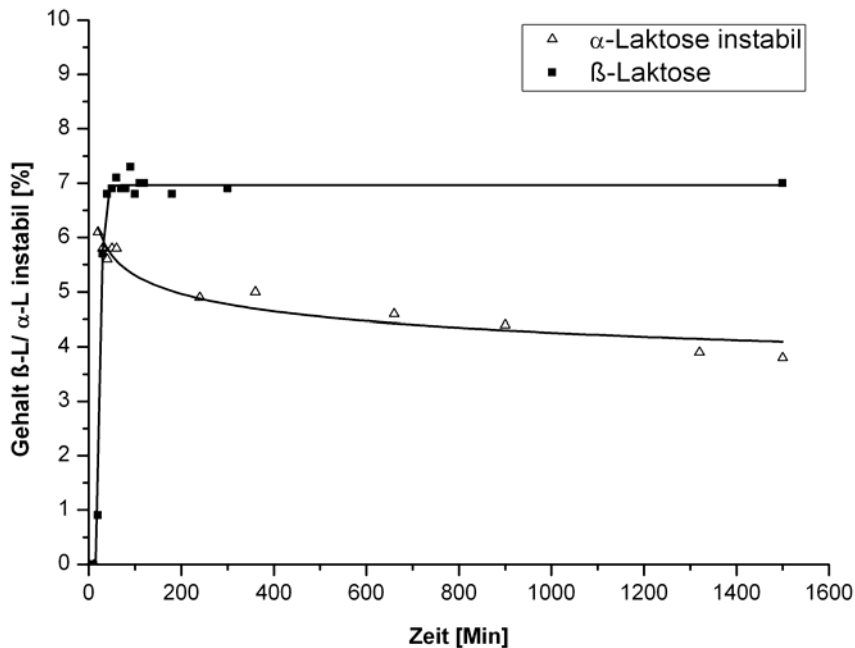


Abbildung 4.61 FastFlo 316; Rekristallisation zu  $\alpha$ -Laktose instabil und  $\beta$ -Laktose



**Abbildung 4.62** FastFlo 315; Rekristallisation zu  $\alpha$ -Laktose instabil und  $\beta$ -Laktose

Je höher der amorphe Anteil der Ausgangsware ist, umso mehr „Bewegung“ lässt sich in den Polymorphieumwandlungen während der Rekristallisation ausmachen. Supertab 14SD bildet bereits nach kurzer Zeit der Exposition (1,5 h) mit knapp 9 % verhältnismäßig viel  $\beta$ -Laktose. Hingegen ist bei Supertab 11SD nur 4 %  $\beta$ -Laktose zu finden - und das auch erst nach 5 Stunden. Viel amorpher Anteil scheint demnach ein Rekristallisationsverhalten in Richtung  $\beta$ -Laktose zu bedingen. Betrachtet man hingegen die Substanzen FastFlo 316 und FastFlo 315, so ist diese allgemeine Aussage nicht gültig. Trotz eines höheren amorphen Anteils in der Ausgangsware bei FastFlo 316 ist der resultierende  $\beta$ -Laktose-Anteil mit etwa 5,5 % vergleichsweise gering. Dem gegenüber steht ein recht hoher Anteil  $\beta$ -Laktose während bzw. nach der Kristallisation von etwa 7 %. Dieses eher untypische Verhalten lässt sich mit der bereits an vorangegangener Stelle unternommenen Vermutung erklären, dass der Substanz FastFlo 315 kristalline Laktose zugemischt worden ist. Dies hätte lokale höhere Konzentrationen an amorpher Phase zur Folge, welche dann vermehrt in Richtung  $\beta$ -Laktose auskristallisieren, wie in dieser Versuchsreihe beobachtet werden konnte.

## 4.3 Einfluss der Einlagerung von Laktose-Tabletten bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit

### 4.3.1 Einleitung

In diesem Teil der Arbeit wurden Auswirkungen untersucht, die eine Lagerung von Laktosetabletten bei einem erhöhten Feuchtigkeitsangebot mit sich bringen. In vielen Produktionsbetrieben ist mittlerweile eine Klimatisierung der Räumlichkeiten gegeben, jedoch gibt es vereinzelt Herstellungsstätten, bei denen die Luftfeuchtigkeit nicht konditioniert wird. Die vorliegenden Ergebnisse simulieren ein Szenario, in dem Tabletten, die aus direkttablettierbaren Laktosequalitäten hergestellt werden, über gewisse Zeiträume einer erhöhten Luftfeuchtigkeit ausgesetzt sind. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn Bulkware als Zwischenprodukt im Sommer einige Zeit unverpackt in unklimatisierten Räumlichkeiten steht. Auch beim Transport von Bulk ist die Gefahr der Exposition mit höherer Feuchtigkeit erhöht. Qualitätsrelevante Parameter, wie die Festigkeit der Tabletten und die damit eng verbundene Zerfallszeit und das Freisetzungsverhalten, können durch nachträgliche Veränderungen im Produkt unter erhöhter Feuchtigkeit negativ beeinflusst werden. Dies wurde mit den nachfolgenden Versuchen näher untersucht. Dabei wurden die Umwandlungen in den Tabletten bei der Lagerung mittels Röntgendiffraktometrie verfolgt.

### 4.3.2 Amorphe Anteile

Die amorphen Anteile der verwendeten Chargen wurden mittels Röntgendiffraktometrie über die in Kapitel 4.1.3 beschriebene Methode über Software X'Pert High Score bestimmt.

**Tabelle 4.10** Amorphe Anteile der verwendeten Laktosequalitäten

Substanz	Amorpher Anteil [%]
Flowlac 90	13,4
Flowlac 100	5,1
Flowlac S2	2,7
Tablettose 80	Nicht bestimmbar
FastFlo 316	13,8
FastFlo315	7,4
Supertab SD11	5,9
Supertab GR30	Nicht bestimmbar

### 4.3.3 Versuchsaufbau

Insgesamt wurden Tabletten für vier Versuchreihen hergestellt. In der ersten Versuchreihe wurde der Einfluss der erhöhten Luftfeuchtigkeit auf die Bruchfestigkeit und den Zerfall der reinen Laktosetabletten untersucht. Bei der zweiten Versuchreihe wurde zusätzlich Aerosil hinzugemischt, um einen eventuell beschleunigten Zerfall aufgrund des Dochteffekts zu erzielen. Für die dritte und vierte Versuchreihe wurden Mischungen mit 20 % Wirkstoff, nämlich Tramadol-HCl und Paracetamol verpresst und der Effekt der Feuchte auf Bruchfestigkeit, Zerfall und zusätzlich auf das Freisetzungsverhalten hin analysiert. Das Mischen erfolgte im Turbula-Mischer für 20 Minuten. Um die Oberflächen nicht zu hydrophobisieren erfolgte die Schmierung mit Magnesiumstearat grundsätzlich intern. Die Konzentration in der ersten bis dritten Versuchreihe betrug 0,2 %, für die Paracetamol Mischung war eine Schmierung mit 0,5 % Magnesiumstearat notwendig. Um ein Übermischen mit dem Schmiermittel zu verhindern, wurde die Mischzeit auf 2 Minuten beschränkt. Die verwendeten Mischungen wurden nach dem Öffnen der Gebinde auf zwei Bruchfestigkeitsniveaus, 60 N und 120 N verpresst. Es wurde jeweils eine Tablettenmasse von 250 mg für jede Messreihe angestrebt, dies wurde mit der Regulierung der Fülltiefe realisiert. Die Einlagerung der Tabletten erfolgte bei 60 %rh und 25 °C im Klimaschrank und nach 24 h, 48 h, 7 Tagen, 4 Wochen und 3 Monaten wurden die konditionierten Tabletten analysiert. Der jeweils erste Datenpunkt stammt aus Messungen 1 h nach dem Verpressen ohne Konditionierung. Zur besseren Übersicht wurden in den Diagrammen die ersten Datenpunkte ein wenig gespreizt: die Datenpunkte „24 h“ sind leicht verschoben und graphisch beim Zeitpunkt „3 Tage“ dargestellt. Ebenso finden sich die Datenpunkte „7 Tage“ stattdessen auf der Zeitachse bei „8 Tagen“. Die Linearität ist damit zwar nicht gegeben, jedoch wird eine bessere Unterscheidbarkeit erzielt. Die Einstellungen der Flexitab sind in Tabelle 4.11 und Tabelle 4.12 übersichtlich dargestellt. Es sind jeweils die Mittelwerte angegeben.

**Tabelle 4.11** Einstellungen Flexitab für Flowlac 90, Flowlac 100, Flowlac S2, Tablettose 80

		60 N				120 N			
Laktose	Relative Feuchte beim Tablettieren [%]	Fülltiefe [mm]	Presskraft [kN]	Masse [mg]	Bruchfestigkeit am Start [N]	Fülltiefe [mm]	Presskraft [kN]	Masse [mg]	Bruchfestigkeit am Start [N]
<b>Flowlac 90</b>									
Ohne Zusatz	46	5,5	6	261,8	64	5,5	11	252,4	118
Aerosil 200	47	5,5	6	248,5	54	5,5	11	247,7	121
Tramadol HCl	25	6,2	7,5	256,5	61	6,2	14	261,3	123
Paracetamol	25	7,2	10	254,6	69	7,2	30	255,4	121
<b>Flowlac 100</b>									
Ohne Zusatz	46	5,1	6	259,1	50	5,1	13	261,8	114
Aerosil 200	47	5,1	8	240,7	60	5,1	15	239,4	120
Tramadol HCl	25	5,9	8	243,8	57	5,9	16	246,2	117
Paracetamol	25	6,9	11	248,6	61	6,9	35	251	123
<b>Flowlac S2</b>									
Ohne Zusatz	46	5,7	10	252,2	57	5,7	21	250,5	121
Aerosil 200	47	5,7	10	247,4	55	5,7	21	249,1	121
Tramadol HCl	24	6	11	260,2	64	6	22	259,9	116
Paracetamol	25	6,9	14	250,0	62	6,9	42	277,5	108
<b>Tablettose 80</b>									
Ohne Zusatz	46	5,5	17	247,1	61	5,5	30	247,6	118
Aerosil 200	45	5,5	16	253,8	59	5,5	28	259,6	111
Tramadol HCl	24	5,9	16	259,3	67	5,8	28,5	265,2	120
Paracetamol	34	6,4	18	240,2	60	6,4	42	275,7	99

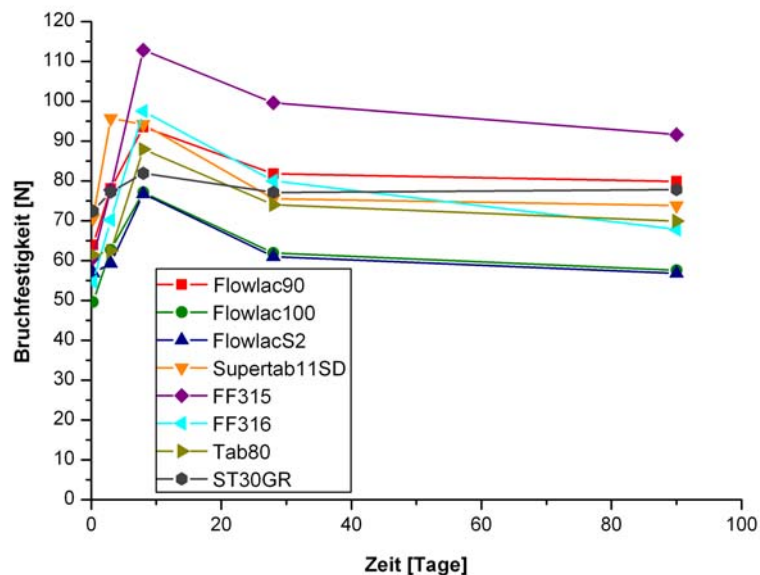


**Tabelle 4.12** Einstellungen Flexitab für FastFlo 316, FastFlo 315, Supertab SD11, Supertab GR30

Laktose	Relative Feuchte beim Tablettieren [%]	60 N				120 N			
		Fülltiefe [mm]	Presskraft [kN]	Masse [mg]	Bruchfestig- keit am Start [N]	Fülltiefe [mm]	Presskraft [kN]	Masse [mg]	Bruchfestig- keit am Start [N]
<b>FastFlo 316</b>									
Ohne Zusatz	46	5,6	6	259,1	50	5,6	10	241,5	123
Aerosil 200	45	5,6	6	240,7	60	5,6	10	239,4	120
Tramadol HCl	24	6	7,5	252,0	64	6	13	253,9	108
Paracetamol	34	6,2	9	240,2	60	6,2	20	255,4	128
<b>FastFlo SP 315</b>									
Ohne Zusatz	43	4,7	8	252,9	57	4,7	14	249,1	99
Aerosil 200	39	4,7	8	243	61	4,7	14	241,7	94
Tramadol HCl	24	5,4	10,5	257,0	64	5,4	22	261,2	118
Paracetamol	34	5,8	15	255,6	64	5,8	42	258,4	112
<b>Supertab SD 11</b>									
Ohne Zusatz	38	5,1	12	250,9	59	5,1	22	244,5	112
Aerosil 200	38	5,1	12	252,1	55	5,1	22	249,2	105
Tramadol HCl	24	5,1	12	262,0	62	5,1	22	261,4	114
Paracetamol	42	7	17	268	58	7	42	270,8	117
<b>Supertab GR 30</b>									
Ohne Zusatz	60	5,5	11	252,8	50	5,7	22	242,8	116
Aerosil 200	38	5,8	12	262,4	59	5,8	22	266,0	120
Tramadol HCl	24	5,8	12	253,2	63	5,8	22	245,9	120
Paracetamol	42	6,4	15	261,4	61	6,4	32	270,9	121

#### 4.3.4 Erste Versuchsreihe- Reine Laktose ohne Zusatz

Der Einfluss der Lagerungszeit bei erhöhter Feuchte von 60 %rh/ 25 °C auf die Bruchfestigkeit von reinen Laktosetabletten ist in Abbildung 4.63 für einen Startwert der Festigkeit bei etwa 60 N dargestellt. Bei allen Laktosequalitäten kann ein Nachhärten der Tabletten beobachtet werden. Dieser Effekt ist bereits nach 24 h anhand eines moderaten Anstiegs der Bruchfestigkeiten zu erkennen, nach einer Woche Exposition in erhöhter Feuchte hat die Bruchfestigkeit signifikant zugenommen. Nach vier Wochen und drei Monaten Lagerungszeit erweichen die Tabletten zunehmend und die Veränderungen sind nicht mehr so ausgeprägt. Die Nachhärtungserscheinung ist unterschiedlich stark ausgebildet und kann mit dem amorphen Anteil in der Ausgangsware in Zusammenhang gebracht werden. Die Qualitäten mit hohem amorphen Gehalt, Flowlac 90, FastFlo 316 und Supertab 11SD zeigen eine deutlichere Zunahme der Bruchfestigkeit, als die Produkte mit wenig oder gar keinem amorphen Anteil, wie ST30GR, Flowlac 100, Flowlac S2 und Tablettose 80. Bemerkenswert ist das Verhalten von FastFlo 315: trotz geringem amorphen Gehalt in der Ausgangsware ist die Steigerung der Bruchfestigkeit während der ersten Woche Lagerung enorm.

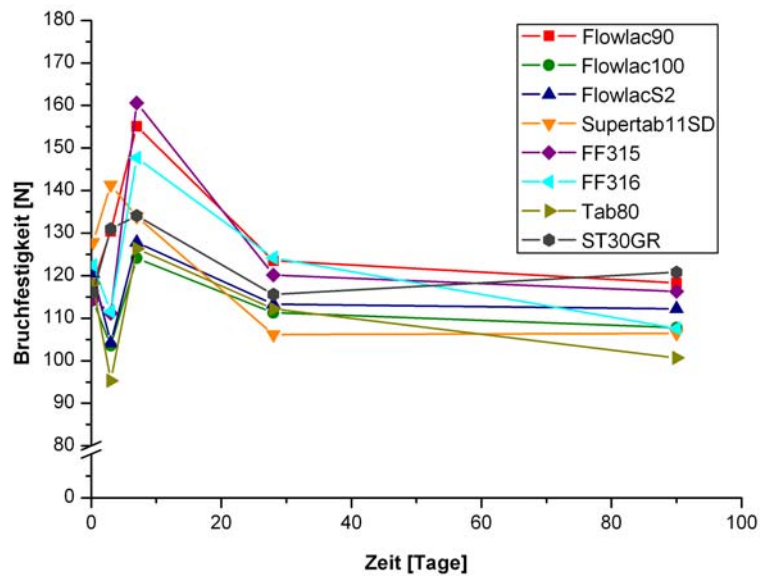


**Abbildung 4.63** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Bruchfestigkeit von Laktosetabletten mit Startwert 60 N

Die ausgeprägten Umwandlungen in den Tabletten innerhalb der ersten Woche könnten durch das Auskristallisieren des amorphen Anteils begründet sein. Das hohe

Feuchtigkeitsangebot von 60 %rh/ 25 °C reicht für eine Rekristallisierung der amorphen Bereiche aus, wie die DVS- Ergebnisse zeigten. Wie im Pulver sind auch in der Tablette als Kristallisationsprodukte neben  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat die Anhydrate  $\beta$ -Laktose und  $\alpha$ -Laktose Anhydrat stabil und hygroskopisch denkbar. Mit der Kristallisation bilden sich formschlüssige Bindungen, die die Bruchfestigkeit der Tabletten erhöhen. Die Umwandlungen brauchen in der Tablette länger als im Pulver, da die Feuchtigkeit zunächst durch Poren und Kapillaren in das verdichtete System diffundieren muss. Das Wasser induziert zunächst eine Kristallisation der amorphen Bereiche im Äußeren der Tablette, da diese gut zugänglich und sehr gut wasserlöslich sind. Ein Eindringen in die tieferen Schichten der Tabletten wird zunächst verhindert, da der Auflösevorgang der amorphen Bereiche dies verhindert. Erst nach vollständiger Rekristallisation besteht der Formling aus den etwas schlechter wasserlöslichen Laktosekristallen, so dass das Wasser schnell in die Poren eindringen kann und die Tablette durchfeuchtet. Dies ist nach vier Wochen Lagerungszeit der Fall, da die Tabletten wieder signifikant weicher werden.

Abbildung 4.64 zeigt die Bruchfestigkeitswerte der Laktosetabletten in Abhängigkeit der Lagerungszeit bei erhöhter Luftfeuchtigkeit mit einem Startwert von 120 N. Die größten Veränderungen lassen sich, ähnlich wie beim Startwert 60 N in den ersten 7 Tagen beobachten. Dabei ist eine Gruppe von Substanzen (Tablettose 80, Flowlac S2, Flowlac 100, Supertab 30GR, FastFlo 315, FastFlo 316) auszumachen, bei denen mit erhöhtem Feuchteangebot die Bruchfestigkeit nach 24 h zunächst abnimmt, um nach einer Woche Lagerungszeit einen moderaten bis sehr starken Nachhärtungseffekt zu zeigen. Bei Laktosequalitäten mit wenig oder keinem amorphen Anteil ist der Effekt der Nachhärtung wesentlich geringer ausgeprägt, als bei Substanzen mit einem hohen amorphen Gehalt in der Startphase. Im Vergleich zu den Tabletten mit einer Startbruchfestigkeit von 60 N scheint die geringere Porosität der festeren Tabletten das Rekristallisieren der amorphen Phase zu behindern, so dass die Ausbildung von formschlüssigen Bindungen stärker verlangsamt ist und erst nach einer Woche abläuft. Die anfängliche Abnahme der Bruchfestigkeit lässt sich bei Flowlac 90 und Supertab 11SD nicht erkennen. Es scheint, als verlaufe die Rekristallisation aus dem amorphen Anteil hier schneller.



**Abbildung 4.64** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Bruchfestigkeit von Laktosetabletten mit Startwert 120 N

Um die Auswirkungen der Nachhärtungseffekte auf qualitätsrelevante Eigenschaften zu bewerten, wurden zusätzlich Zerfallsuntersuchungen der eingelagerten Tabletten durchgeführt. Laut Europäischem Arzneibuch sollen nicht überzogenen Tabletten eine maximale Zerfallszeit von 15 Minuten nicht überschreiten [48]. Dies war bei allen untersuchten Laktosetabletten der Fall. Abbildung 4.65 zeigt den Einfluss der Lagerungszeit bei erhöhter Feuchtigkeit (60 %rh/ 25 °C) auf die Zerfallszeit der Laktosetabletten mit einem Startwert der Bruchfestigkeit von 60 N. In Abbildung 4.66 ist dies für die Bruchfestigkeit von 120 N am Beginn dargestellt. Die Diagramme ergänzen die vorherigen Beobachtungen. Die größten Veränderungen der Zerfallszeiten sind innerhalb der ersten Woche bei allen Laktosequalitäten auszumachen. Grundsätzlich zerfallen die Meggler Tabletten Flowlac 100, Flowlac S2 und Tabletose 80 unabhängig von der Lagerungszeit am schnellsten. Der Effekt der Nachhärtung scheint sich nicht negativ auf den Zerfall auszuwirken, unabhängig davon, welche Porosität die Tabletten aufweisen. Die Substanzen mit höheren amorphen Anteilen zeigen ein den Nachhärtungserscheinungen entsprechendes Maximum nach einer Woche Lagerung auf. Eine mögliche Erklärung ist die schlechtere Löslichkeit der auskristallisierten Laktose, welche sich nach einer Woche Lagerung gebildet hat. Die Bindungen innerhalb der Tablette wurden durch Van-der-Waals- und Wasserstoffbrückenbindungen verstärkt, so dass mehr Energie und Zeit für den Zerfall nötig ist.

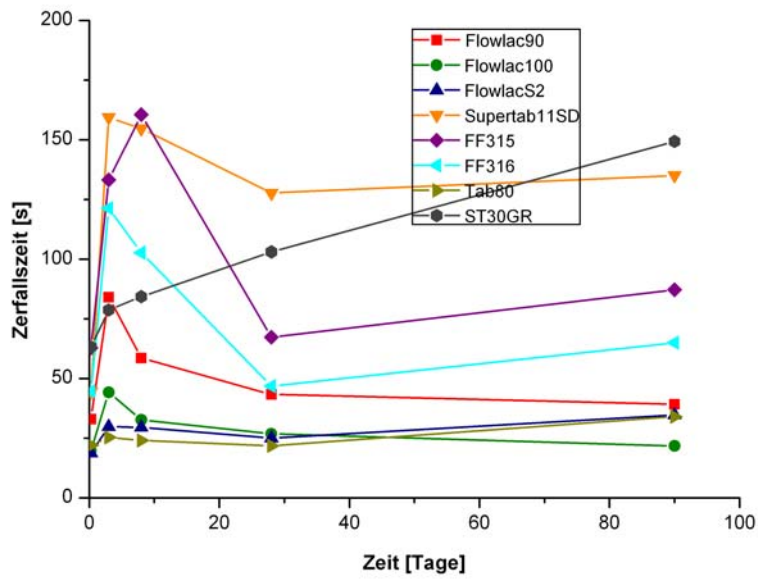


Abbildung 4.65 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Zerfallszeit von Laktose Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 60 N

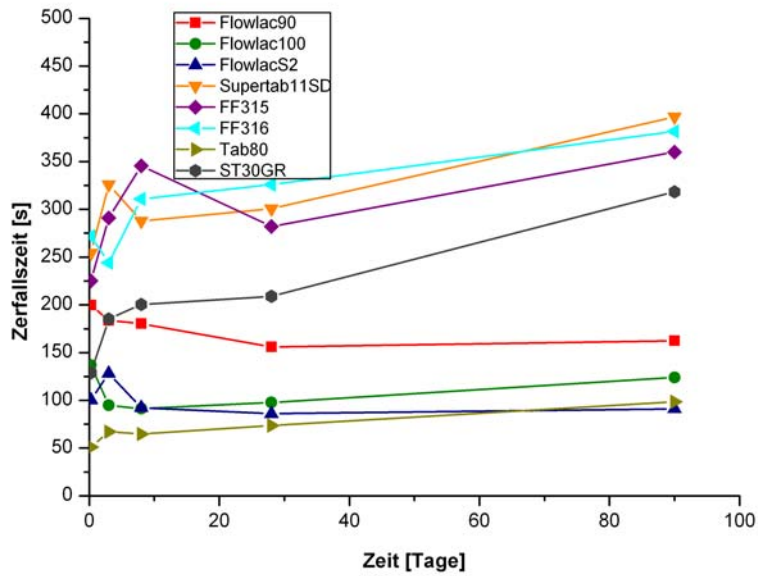


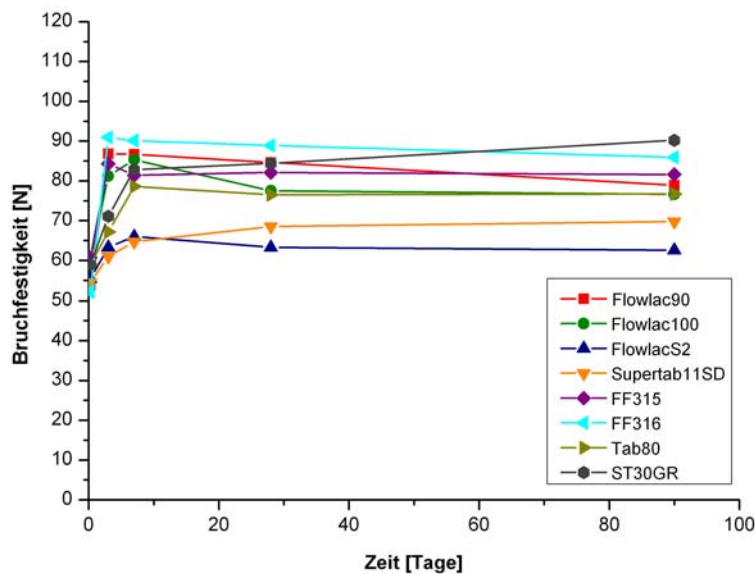
Abbildung 4.66 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Zerfallszeit von Laktose Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 120 N

#### 4.3.5 Zweite Versuchsreihe- Zusatz von Aerosil

Vielen Tablettenrezepturen wird zur Regulierung der Fließfähigkeit als auch zum Beschleunigen des Zerfalls aufgrund der Dochtwirkung Aerosil in geringen Mengen zugesetzt. Zur Beurteilung der Wirkung von Aerosil auf die Festigkeiten und den Zerfall der Tabletten nach Einlagerung bei hohen Luftfeuchtigkeiten (60 %rh/ 25 °C) wurde den Laktosequalitäten 0,5 % des Zerfallsbeschleunigers zugesetzt.

Abbildung 4.67 zeigt den Einfluss der Feuchte auf die Bruchfestigkeit von Laktosetabletten mit Aerosil-Zusatz. Die Soll-Bruchfestigkeit am Beginn lag bei 60 N. Die Ergebnisse sind mit denen in Abbildung 4.63, also ohne Zusatz von Aerosil vergleichbar. In den ersten sieben Tagen nach der Einlagerung kommt es zu einem Anstieg der Bruchfestigkeit, wobei dieser nicht so stark ausgeprägt ist, wie bei den reinen Laktosetabletten. Qualitäten mit einem hohen amorphen Anteil, wie FastFlo 316 und Flowlac 90 weisen einen starken Nachhärtungseffekt auf. Wieder verhält sich FastFlo 315 trotz mittleren amorphen Anteils ähnlich wie die Qualitäten mit recht hohen Vorkommen.

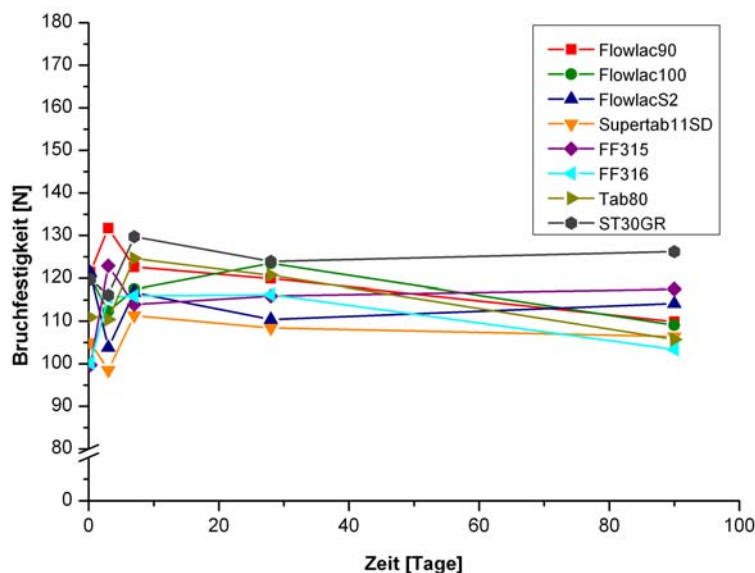
Die Bruchfestigkeiten verbleiben, anders als bei den reinen Laktosetabletten, auch nach drei Monaten in etwa auf demselben Niveau.



**Abbildung 4.67** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25°C auf die Bruchfestigkeit von Laktosetabletten mit Aerosil-Zusatz mit Startwert 60 N

Analog ist in Abbildung 4.68 die Änderung der Bruchfestigkeit der Tabletten mit dem Startwert bei 120 N dargestellt, also von Tabletten, welche aufgrund des erhöhten

Pressdrucks eine geringere Porosität aufweisen. Die größte Bewegung in den Tabletten ist auch hier innerhalb der ersten Woche nach Einlagerung bei erhöhter Feuchte festzustellen, wobei eine Systematik nicht erkennbar ist. Flowlac 90, FastFlo 316 und FastFlo 315 zeigen bereits eine erhöhte Bruchfestigkeit nach 24 h Einlagerung, während bei Supertab 11SD, Flowlac 100, Flowlac S2, Tablettose 80 und ST30GR zunächst ein Erweichen und erst nach einer Woche eine Nachhärtung erkennbar ist. Aerosil ermöglicht die Absorption von Wassermolekülen an den Silanolgruppen der Siliciumdioxidteilchen. So wird die Feuchtigkeit in einer Art „Dochteffekt“ in das Innere der Tablette gesogen und sorgt dort für eine Rekristallisierung der amorphen Bereiche. Die Laktosen mit hohem amorphem Gehalt härten entsprechend schneller nach. Insgesamt ist die Schwankungsbreite der Bruchfestigkeit mit der Lagerungszeit nach Zusatz von Aerosil im Vergleich zu den reinen Laktosetabletten reduziert. Dies ist sowohl bei Tabletten, welche auf 60 N Soll-Bruchfestigkeit gepresst wurden, als auch bei den festeren 120 N Tabletten der Fall.



**Abbildung 4.68** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25°C auf die Bruchfestigkeit von Laktosetabletten mit Aerosil-Zusatz mit Startwert 120 N

Die zugehörigen Diagramme für die Zerfallszeiten sind in Abbildung 4.69 und Abbildung 4.70 dargestellt. Die Verläufe der Kurven sind in sich ähnlich und bestätigen die Beobachtungen der reinen Laktosetabletten. Am schnellsten zerfallen auch hier die Meggle Qualitäten Flowlac 100, Flowlac S2, Tablettose 80, sowie Supertab 11SD von DMV. Übereinstimmend mit den Untersuchungen der Bruchfestigkeiten ist ein verlangsamter Zerfall vor allem bei Tabletten mit hohem amorphem Anteil in der Ausgangsware zu erkennen. Maximalwerte von FastFlo 315, FastFlo 316 und Flowlac 90 können nach einer Woche Lagerung beobachtet

werden, diese sinken jedoch drei Wochen später wieder und bilden ein Plateau nach drei Monaten. Interessant ist das Freisetzungverhalten der Qualität ST30GR: hier ist eine verlängerte Zerfallszeit über den gesamten Zeitraum der Untersuchungen festzustellen, wobei in der ersten Woche die stärkste Zunahme ersichtlich ist.

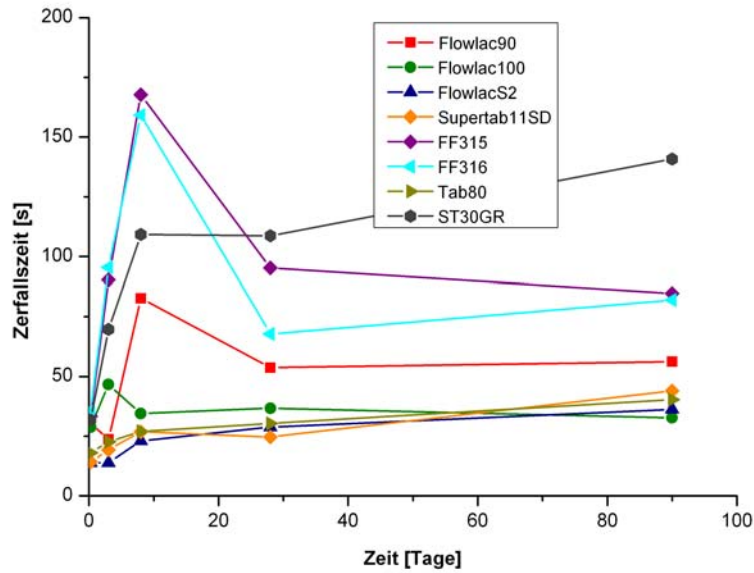


Abbildung 4.69 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Zerfallszeit von Laktose Tabletten mit Aerosil-Zusatz und einer Bruchfestigkeit am Start von 60 N

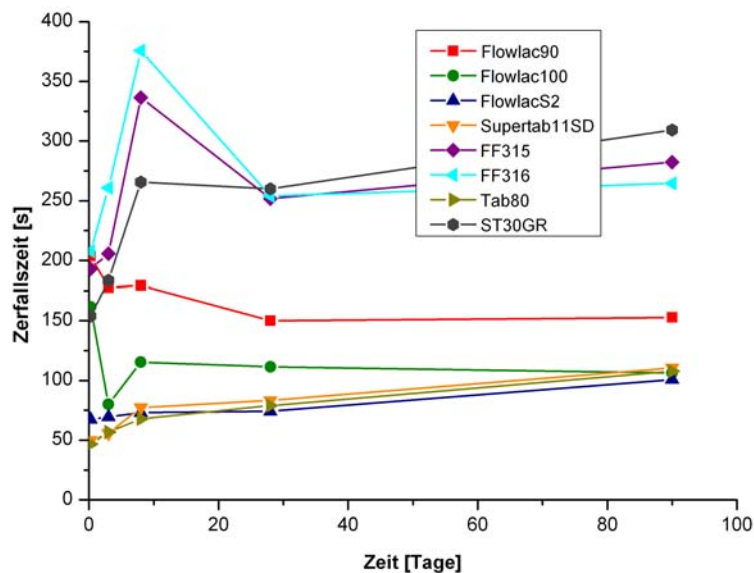


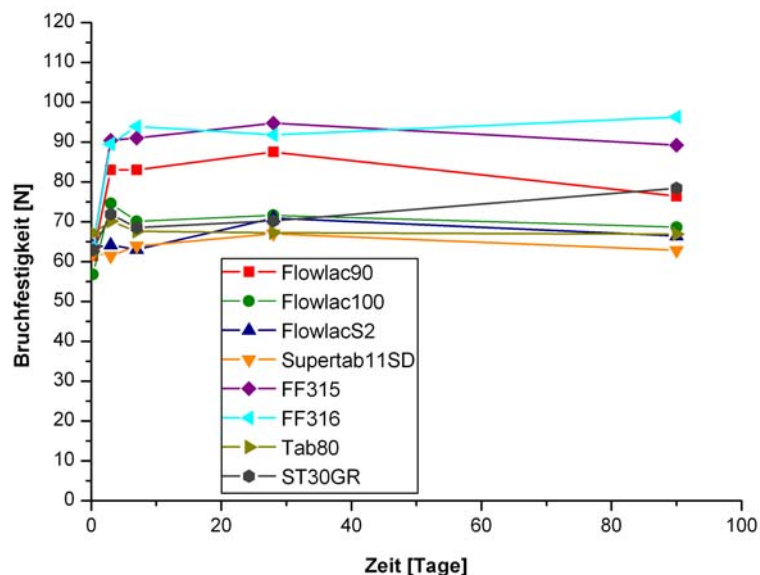
Abbildung 4.70 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Zerfallszeit von Laktose Tabletten mit Aerosil-Zusatz und einer Bruchfestigkeit am Start von 120 N



#### 4.3.6 Dritte Versuchsreihe- Zusatz von Tramadol-HCl

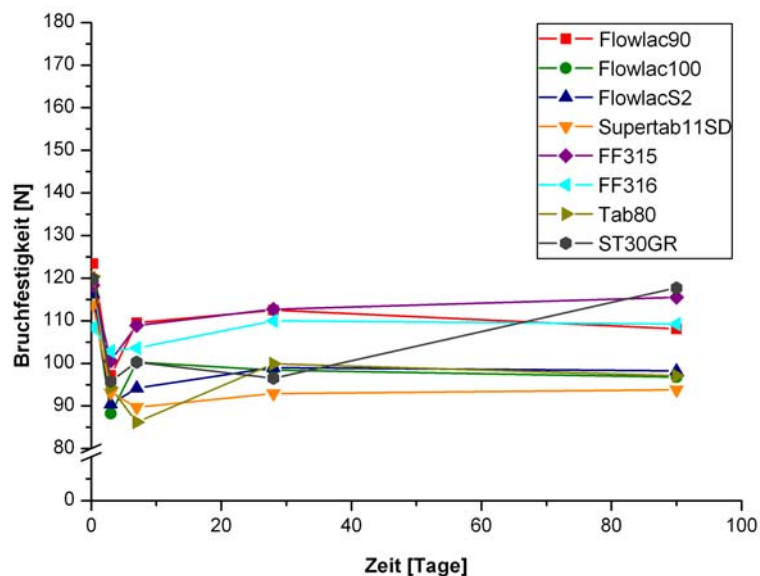
In dieser Versuchsreihe wurden den Laktosequalitäten 20 % Tramadol-HCl zugesetzt, um zusätzlich zur Bruchfestigkeit, Zerfallszeit auch das Freisetzungsverhalten zu untersuchen. Tramadol-HCl diente als hydrophiler Modellarzneistoff.

Abbildung 4.71 zeigt den Einfluss von hohem Feuchtigkeitsangebot (60 %rh/ 25 °C) auf die Bruchfestigkeit von Laktose-Tamadol-HCl-Tabletten mit einem Soll-Wert von 60 N in Abhängigkeit der Lagerungszeit. Die vorherigen Beobachtungen der Nachhärtung der Tabletten bestätigen sich auch hier. Der Einfluss des amorphen Anteils scheint sich in der Mischung deutlicher auszuwirken, denn die Laktosen, die große Mengen der amorphen Phase in der Ausgangsware enthalten (FastFlo 316 und Flowlac 90) bilden eine Gruppe, in der die Bruchfestigkeit nach 24 h Lagerungszeit signifikant auf 85 bis 90 N zunimmt. Wieder nimmt FastFlo 315 eine Sonderstellung ein und verhält sich analog den Qualitäten mit hohen amorphen Anteilen. Ähnlich wie beim Zusatz von Aerosil ist kein deutliches Maximum erkennbar- die Bruchfestigkeit ändert sich nicht mehr sehr deutlich nach vier Wochen und drei Monaten Feuchtigkeitsexposition. Die Qualitäten mit wenig bis gar keinem amorphen Gehalt zeigen geringere Veränderungen der Bruchfestigkeit innerhalb des Untersuchungszeitraums. Bei Flowlac 100, Tablettose 80 und STGR30 ist eine geringe Erhöhung der Bruchfestigkeit nach 24 h zu beobachten, jedoch sinken diese Maxima bereits nach einer Woche wieder in etwa auf die Ausgangswerte und verbleiben dort. Flowlac S2 und Supertab 11SD verändern sich kaum.



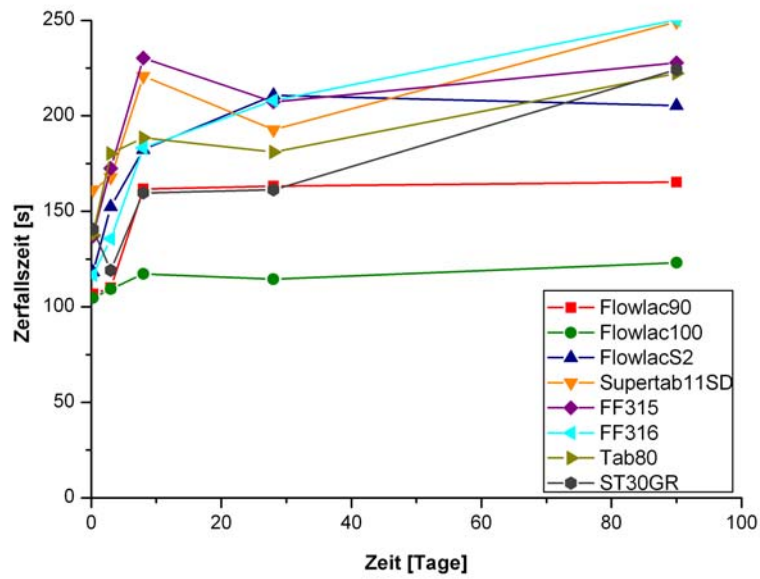
**Abbildung 4.71** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Bruchfestigkeit von Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten bei einem Startwert von 60 N

Die analogen Daten mit einem Startwert der Bruchfestigkeit von 120 N sind in Abbildung 4.72 dargestellt. Erstaunlich ist hier, dass die Bruchfestigkeit der Tabletten in den ersten 24 h nach der Einlagerung bei allen untersuchten Qualitäten deutlich um etwa 20 N abnimmt. Der Startwert 120 N stellt sich bei keiner der Mischungen über den Untersuchungszeitraum mehr ein. Wieder sind zwei Gruppen auszumachen: die Tabletten aus Produkten mit hohem amorphen Anteil zeigen nach dem „24 h-Tief“ einen moderaten Anstieg der Festigkeit eine Woche später, während z.B. Flowlac S2 kaum mehr an Bruchfestigkeit gewinnt.

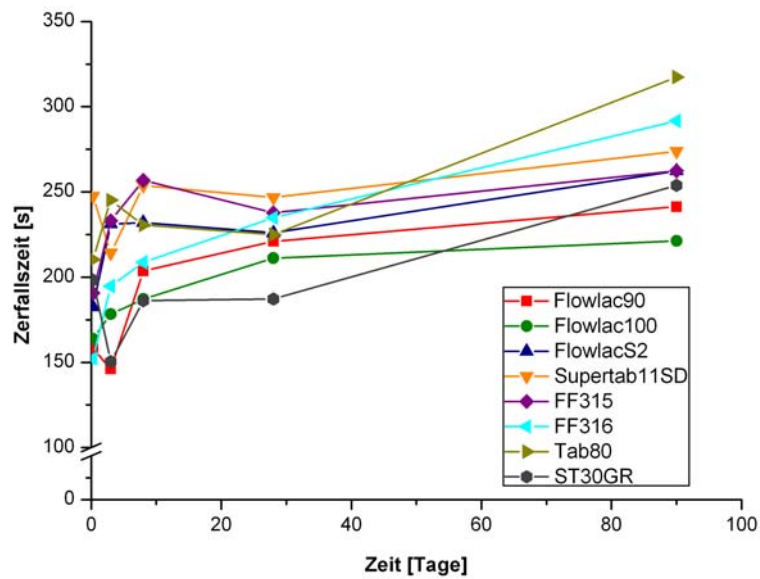


**Abbildung 4.72** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Bruchfestigkeit von Tramadol-HCl Laktose-Tabletten bei einem Startwert von 120 N

Die Zerfallszeiten der Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten sind in Abbildung 4.73 für die Tabletten mit einer Soll-Bruchfestigkeit von 60 N abgebildet. Grundsätzlich führt der Zusatz des Wirkstoffes zu erhöhten Zerfallszeiten der Tabletten. Diese bewegen sich zwischen 100 und 250 Sekunden und liegen damit deutlich unter der vom Arzneibuch geforderten Grenze. Sämtliche untersuchten Tabletten weisen ein Maximum der Zerfallszeit nach einer Woche Lagerung in erhöhtem Feuchtigkeitsklima auf. In den Tabletten mit hohem amorphen Anteil ist wieder viel „Bewegung“ zu erkennen, wobei auch Tabletten aus Supertab 11SD eine deutlich verlangsamten Zerfallszeit zeigen. Auch für die Zerfallszeiten der Tabletten mit geringerer Porosität bei einer Soll-Bruchfestigkeit von 120 N ist keine Zuordnung zu den Ergebnissen der Bruchfestigkeitsprüfung zu erkennen (Abbildung 4.74). Die Zerfallszeiten streuen während der ersten Woche Einlagerung stark, wobei alle Tabletten hier ein Maximum aufweisen, welches unterschiedlich stark ausgeprägt ist.



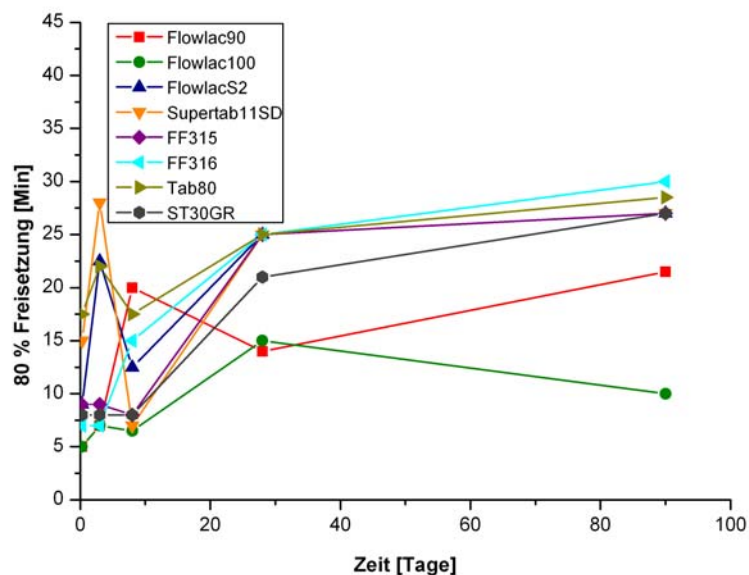
**Abbildung 4.73** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Zerfallszeit von Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 60 N (Skalierung)



**Abbildung 4.74** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Zerfallszeit von Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten bei einer Bruchfestigkeit am Start von 120 N

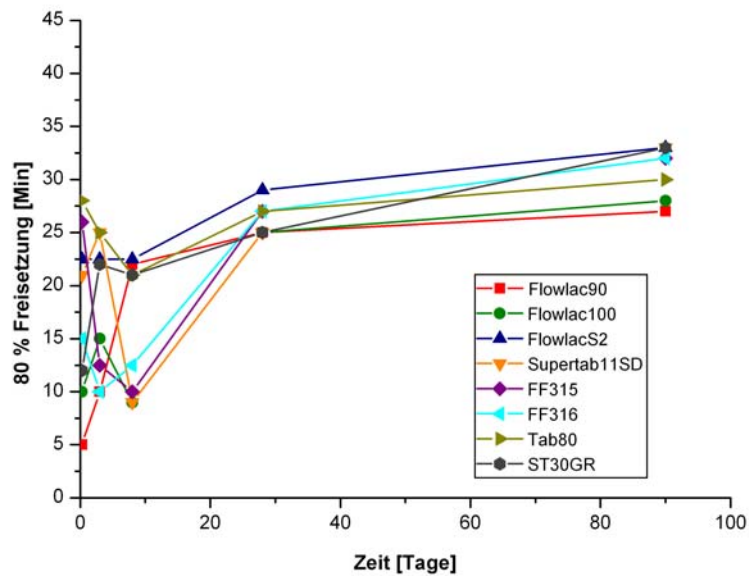
Für die Auswertung der Freisetzungprofile wurde der Zeitpunkt herangezogen, an dem 80 % des Wirkstoffs in Lösung gegangen war.

Die Ergebnisse für die 60 N Tabletten sind in Abbildung 4.75 dargestellt. Nach Einlagerung für 24 h scheint der gut wasserlösliche Wirkstoff Tramadol-HCl aus den Substanzen, welche wenig amorphem Anteil beinhalten, schlechter freizusetzen. Bei Tabletten aus Supertab 11SD, Tablettose 80 und Flowlac S2 ist hier jeweils ein Maximum der Freisetzungszeit auszumachen, jedoch sinkt das Freisetzungsvermögen nach einer Woche Lagerung bei diesen Rezepturen auch wieder in etwa auf den Ausgangswert. Nach vier Wochen Lagerungszeit verläuft die Freisetzung aus diesen Substanzen langsamer und verbleibt auf einem Plateau auch nach drei Monaten Lagerung bei erhöhter Feuchte. Die Laktosequalitäten mit viel amorphem Anteil lassen in den ersten 24 h Lagerung weniger Bewegung erkennen, jedoch ist nach einer Woche eine Tendenz einer verlängerten Freisetzung, analog zu den Zerfallstests ersichtlich.



**Abbildung 4.75** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf das Freisetzungsverhalten von Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 60 N

Das Freisetzungsverhalten der Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten mit einer Start-Bruchfestigkeit von 120 N ist in Abbildung 4.76 dargestellt.



**Abbildung 4.76** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/25 °C auf das Freisetzungsverhalten von Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 120 N

#### 4.3.7 Vierte Versuchsreihe- Zusatz von Paracetamol

In der vierten Versuchsreihe wurden Laktosemischungen mit 20 % Paracetamol tablettiert und die Auswirkungen der Einlagerung der Tabletten bei 60 %rh/ 25 °C untersucht.

Da Paracetamol ein schlecht löslicher hydrophober Arzneistoff ist, der sich darüber hinaus schlecht tablettieren lässt, ist es bestens als Modellschubstanz für eine Extremformulierung geeignet.

Die Bruchfestigkeiten der Paracetamol-Laktose-Tabletten, welche auf 60 N verpresst wurden, sind in Abhängigkeit der Einlagerungszeit in Abbildung 4.77 abgebildet. Die Ergebnisse, welche denen der Tramadol-HCl-Laktose-Tabletten ähneln, machen einen Nachhärtungseffekt nach 24 h Exposition bei erhöhter Feuchte für alle untersuchten Mischungen deutlich. Die Bruchfestigkeiten der Laktosetabletten, die den höchsten amorphen Anteil enthalten, sind dabei am stärksten um etwa 35 N nachgehärtet. Am wenigsten „Bewegung“ ist bei den Tabletten aus Tablettose 80 und Flowlac S2 zu erkennen, was wiederum mit dem geringen amorphen Gehalt in Zusammenhang gebracht werden kann. In Abbildung 4.78 ist analog die Änderung der Bruchfestigkeit für die Paracetamol-Laktose-Tabletten mit der Lagerungsdauer für die Soll-Festigkeit von 120 N dargestellt. Die Nachhärtung ist auch hier für alle untersuchten Qualitäten ersichtlich, wobei eine Zuordnung nach amorphen Anteilen nicht möglich ist. Die Porosität ist eventuell zu gering, um den Effekt der Feuchtigkeit auf die Festigkeit der Tabletten systematisch zu erfassen. Allerdings können die vorherigen Beobachtungen, wonach in der ersten Woche nach Aussetzen in einem

feuchten Klima die größten Veränderungen in den Tabletten ablaufen, auch hier bestätigt werden.

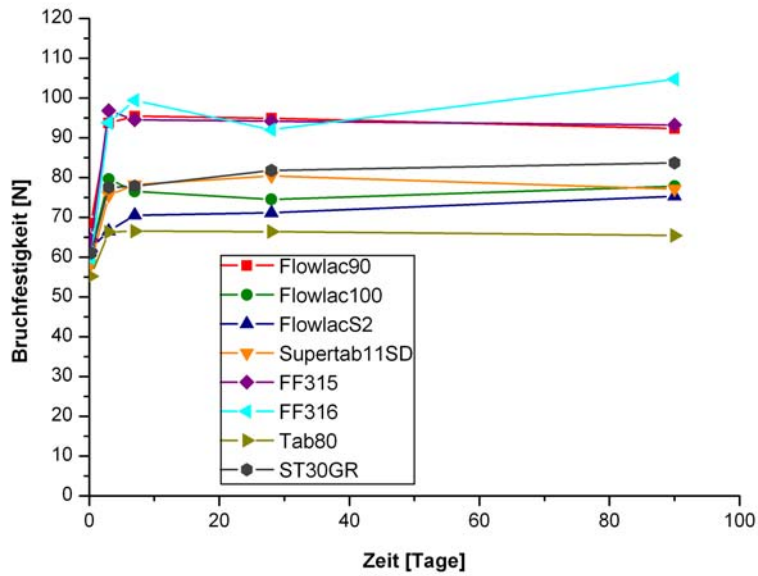


Abbildung 4.77 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Bruchfestigkeit von Paracetamol-Laktose-Tabletten bei einem Startwert von 60 N

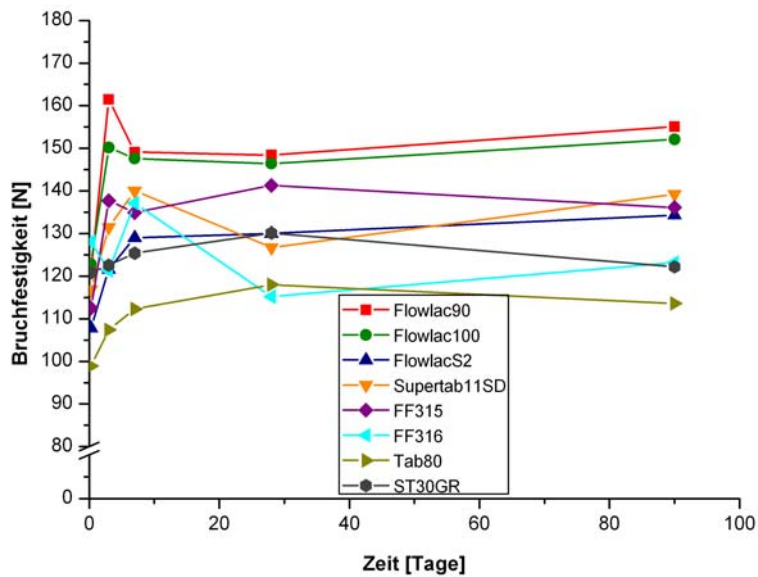
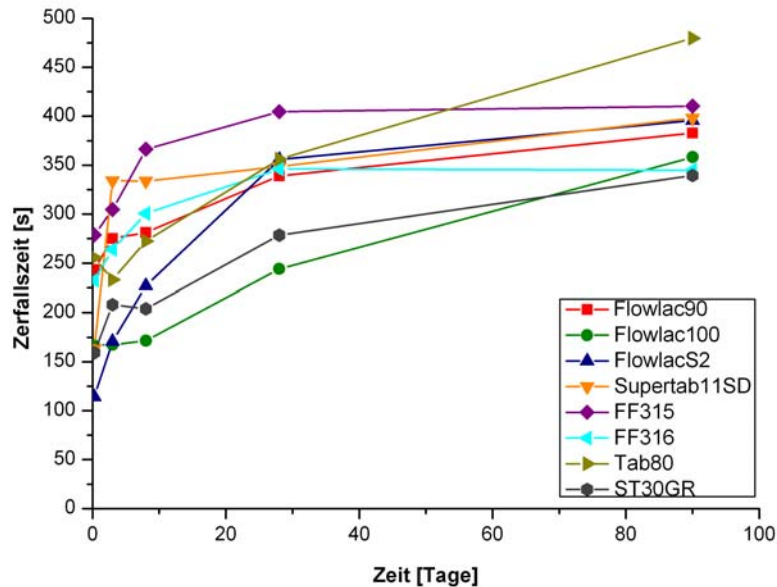


Abbildung 4.78 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf die Bruchfestigkeit von Paracetamol-Laktose-Tabletten bei einem Startwert von 120 N

Abbildung 4.79 zeigt den Einfluss der Lagerungszeit auf den Zerfall der Paracetamol-Laktose-Tabletten mit einer Soll-Bruchfestigkeit von 60 N. Insgesamt hat die Zerfallszeit

erwartungsgemäß im Vergleich zu den reinen Laktosetabletten und auch mit den Tabletten mit Aerosil- und Tramadol-HCl- Zusatz zugenommen. Über die Lagerungszeit betrachtet, ist bei allen Qualitäten ein kontinuierliches Ansteigen der Zerfallszeiten sichtbar.



**Abbildung 4.79** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf den Zerfall von Paracetamol-Laktose-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 60 N

Die Zerfallszeiten der Paracetamol-Laktose-Tabletten sind analog für die Soll-Bruchfestigkeit von 120 N in Abbildung 4.80 dargestellt. Die Daten belegen die Unordnung, welche bereits für die Bruchfestigkeiten festgestellt wurden und zeigen einmal mehr, dass innerhalb der ersten 24 h deutliche Umorientierungen in den Tabletten stattfinden. Nach diesen Vorgängen steigen die Bruchfestigkeiten der untersuchten Substanzen weiterhin mehr oder weniger moderat an. Ein Ende der Reaktionen in den untersuchten Tabletten ist innerhalb des Untersuchungszeitraums von drei Monaten nicht auszumachen.



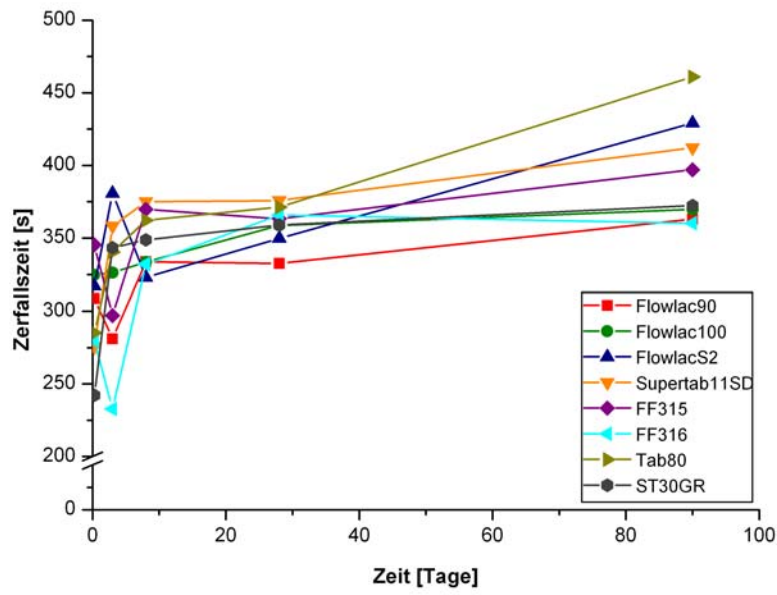


Abbildung 4.80 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/25 °C auf die Zerfallszeit von Paracetamol-Laktose-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 120 N

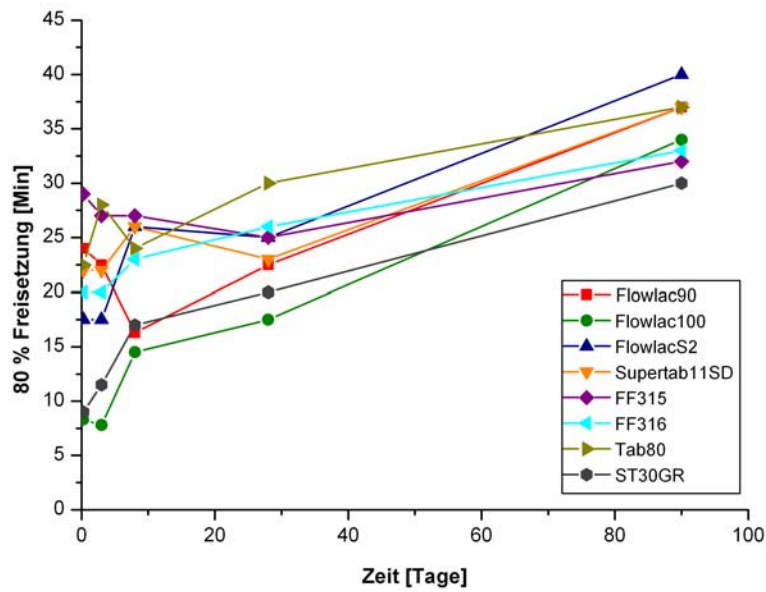
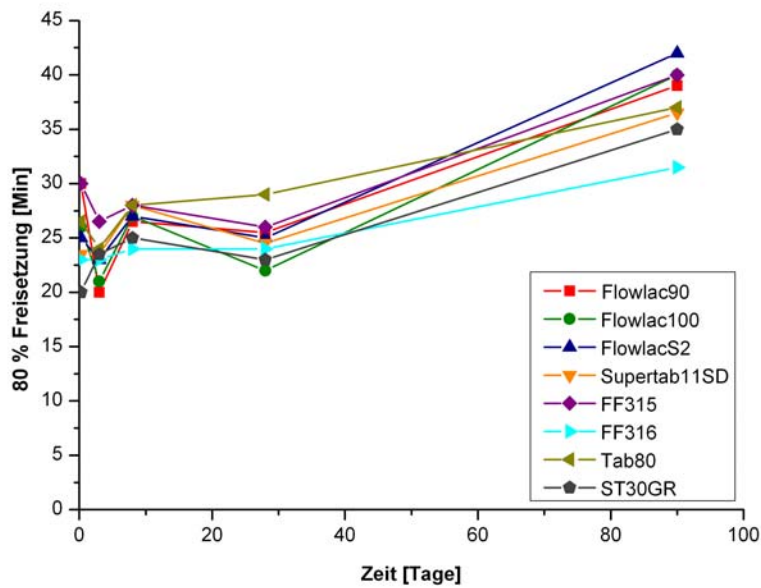


Abbildung 4.81 Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf das Freisetzungsverhalten von Paracetamol-Laktose-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 60 N





**Abbildung 4.82** Einfluss der Lagerungszeit bei 60 %rh/ 25 °C auf das Freisetzungverhalten von Paracetamol-Laktose-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit am Start von 60 N

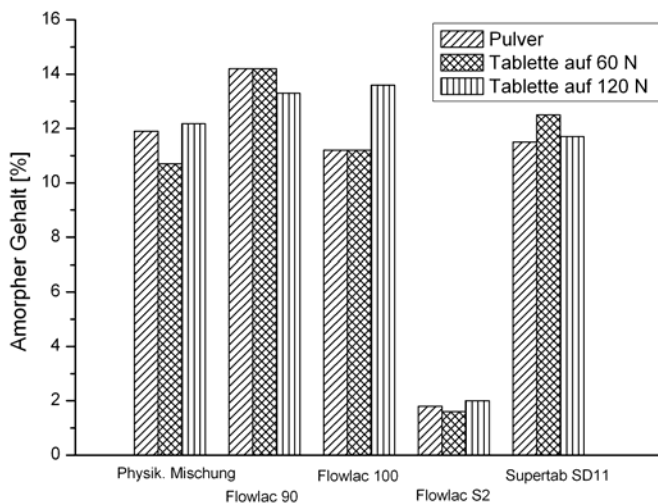
#### 4.3.8 XRPD Untersuchungen an Tabletten

Mit Hilfe der Röntgenpulverdiffraktometrie wurde der Effekt der Nachhärtung der reinen Laktosetabletten näher untersucht. Bei den Pulverproben, die unter konditionierten Bedingungen gelagert waren, konnte das Anwachsen der  $\beta$ -Laktose aus der amorphen Phase gut beobachtet werden (Kapitel 4.2.2.10). Zur Beurteilung des Effekts von hoher Luftfeuchte auf Tabletten war ungewiss, inwieweit durch den Energieeintrag beim Tablettieren der anfängliche amorphe Anteil in den resultierenden Komprimaten bereits rekristallisiert oder noch enthalten war. Ein ähnliches Versuchsziel wurde von Ziffels et al. [82] verfolgt, jedoch mit der Methode der Mikrokolorimetrie.

Zudem sollte die Frage beantwortet werden, ob sich  $\beta$ -Laktose auch innerhalb der gepressten Tablette bei definierten Lagerungsbedingungen aus der amorphen Phase bilden würde.

Die Quantifizierung der amorphen Anteile in den Tabletten wurde, wie in Kapitel 3.2.3.1 beschrieben, mit einer speziellen Präparationstechnik zerstörungsfrei vorgenommen. Eine ähnliche zerstörungsfreie Gehaltsbestimmungsmethode für den Wirkstoff Carbamazepin beschreibt Suryanarayanan [83].

Zur Untersuchung, welchen Einfluss der Prozess des Tablettierens auf den resultierenden amorphen Gehalt hat, wurde eine physikalische Mischung aus 12 % amorpher Laktose (mittels Sprühtrocknung hergestellt, siehe Kapitel 3.2.1.2) und kristallinem Flowlac 90 verpresst und der amorphe Gehalt vor und nach dem Tablettieren bestimmt. Bei der weiteren Auswahl der Substanzen stellte sich heraus, dass die Produkte FastFlo 315 und 316 sehr klumpig und vermutlich bereits kristallisiert waren. Sie wurden für diese Untersuchungen nicht verwendet. Demnach wurde der amorphe Gehalt der Produkte Flowlac 90, Flowlac 100, Flowlac S2 und Supertab SD11 vor und nach dem Tablettieren quantifiziert. Da Tablettose 80 und Supertab 30GR bereits vor dem Tablettieren keinen messbaren amorphen Anteil aufwiesen, wurden sie in dieser Versuchreihe nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der Quantifizierungen sind in Abbildung 4.83 dargestellt und belegen nur geringfügige, im Bereich der Messgenauigkeiten anzusiedelnden, Abweichungen in den amorphen Anteilen vor und nach dem Tablettieren.



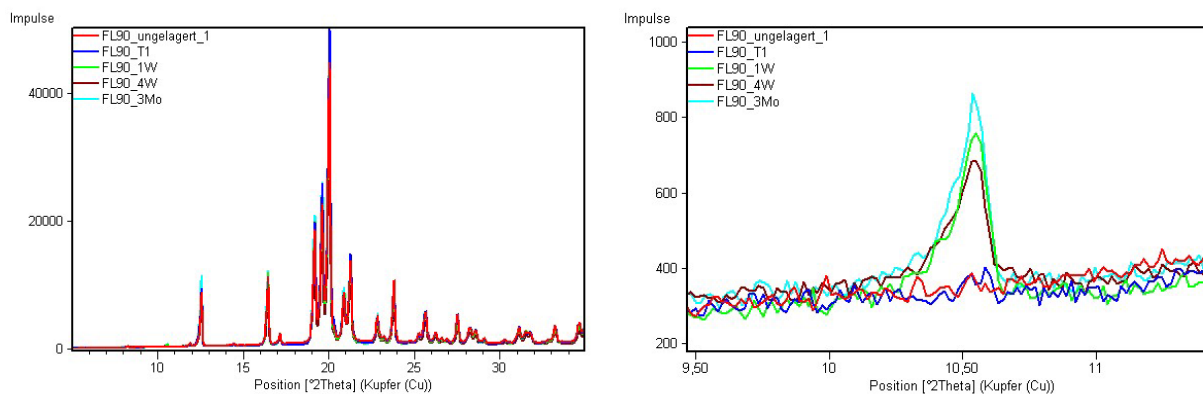
**Abbildung 4.83** Amorphe Anteile vor und nach dem Tablettieren (60 N und 120 N)

Anhand der dargestellten Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass der Prozess des Tablettierens weder eine Rekristallisation der Laktosequalitäten verursacht, noch eine zusätzliche Amorphisierung erzeugt. Weiterhin ist keine Tendenz in Abhängigkeit der Presskräfte auf den amorphen Gehalt festzustellen.

Für die Bestimmung des Einflusses der Lagerungszeit bei hohem Feuchtigkeitsklima auf das Rekristallisationsverhalten der Laktosetabletten wurden nur Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 60 N verwendet. Analog zu den vorher gezeigten Resultaten kamen

Flowlac 90, Flowlac 100, Flowlac S2 und Supertab SD11 zum Einsatz, wobei Flowlac S2 aufgrund seines geringen amorphen Anteils kaum Änderungen zeigte und hier nicht dargestellt ist. Die Einlagerungsprozedur ist in Kapitel 4.3.1 beschrieben.

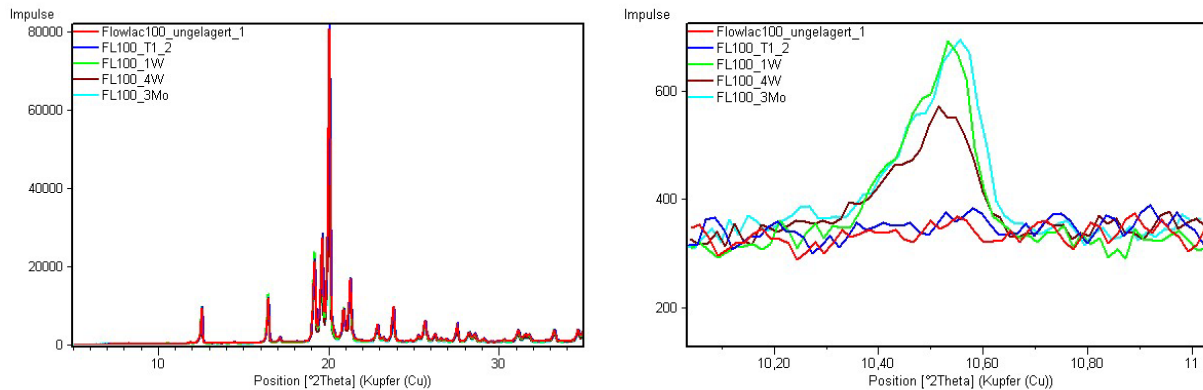
Die Rekristallisation einer Tablette aus Flowlac 90 ist in Abbildung 4.84 dargestellt. Die Zeitpunkte der Messungen nach der Einlagerung bei 60 %rh/ 25 °C sind korrespondierend zu den Untersuchungen von Bruchfestigkeit, Zerfall und Freisetzung in den vorangegangenen Versuchsreihen. Die Darstellung rechts zeigt den vergrößerten Ausschnitt des Reflexes bei 10,5 °2Theta, welcher der  $\beta$ -Laktose zuzuordnen ist. Die ungelagerte Tablette, welche eine Stunde nach dem Verpressen röntgendiffraktometrisch untersucht wurde, enthält, wie auch die Ausgangsware, keinen  $\beta$ -Laktose-Anteil. Auch nach 24 h Exposition bei 60 %rh und 25 °C ist keine  $\beta$ -Laktose nachweisbar. Jedoch ist der Untergrund abgesunken, was für die Rekristallisation der amorphen Phase spricht. Es ist zu vermuten, dass sich entsprechend den In-situ Ergebnissen für die Pulverproben (Kapitel 4.2.2.10) als Zwischenprodukt die polymorphe Form  $\alpha$ -Laktose Anhydrat instabil bildet, welche sich im weiteren Verlauf in  $\beta$ -Laktose umwandelt. Dies ist nach einer Woche Einlagerung zu erkennen, denn es hat sich ein deutlicher Anteil  $\beta$ -Laktose gebildet, wie Abbildung 4.84 rechts zeigt. Dieser Anteil bleibt auch über den gesamten Versuchszeitraum enthalten und scheint nach drei Monaten ein Maximum zu bilden.



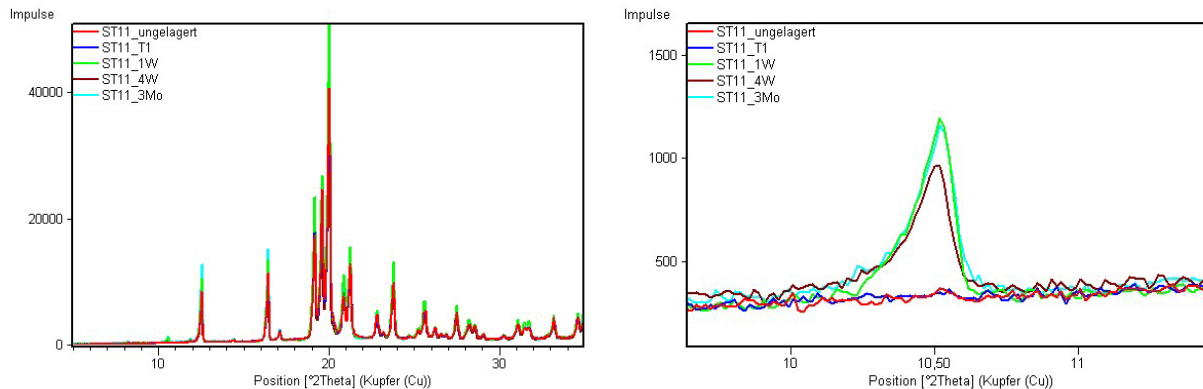
**Abbildung 4.84** Rekristallisation einer Flowlac 90 Tablette; links: Übersicht, rechts: vergrößerter Reflex bei 10,5 °Theta

Die Ergebnisse bestätigen sich ebenfalls für Flowlac 100 und Supertab SD11, was anhand der Abbildung 4.85 und Abbildung 4.86 erkennbar ist. Auch hier ist nach 24 h Lagerung in feuchtem Klima von der Entstehung eines Zwischenproduktes auszugehen. Das Anomer  $\beta$ -Laktose ist bei beiden Qualitäten erst nach einer Woche Konditionierung der Tabletten nachweisbar. Jedoch ist anzumerken, dass keine weitere Probenziehung in dem Zeitraum bis zu einer Woche stattfand, weswegen der genaue Zeitpunkt der Ausbildung der  $\beta$ -Laktose

unklar bleibt. Wie auch für Flowlac 90 beobachtet wurde, wird am Ende des Versuchszeitraums von drei Monaten das Maximum des  $\beta$ -Laktose-Anteils gemessen. Somit ist eine Aussage im Hinblick auf die Stabilität der  $\beta$ -Laktose in den Tabletten aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich. Jedoch ist davon auszugehen, dass sich der  $\beta$ -Laktose-Anteil aufgrund seiner thermodynamischen Instabilität analog zu den Versuchen an gepulverter Laktose (4.2.2.3) in  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat umwandelt



**Abbildung 4.85** Rekristallisation einer Flowlac 100 Tablette; links: Übersicht, rechts: vergrößerter Reflex bei 10,5 °Theta



**Abbildung 4.86** Rekristallisation einer Supertab SD11 Tablette; links: Übersicht, rechts: vergrößerter Reflex bei 10,5 °Theta

Die dargestellten Umwandlungen in der Tablette auf kristalliner Ebene können für die Interpretation der Ergebnisse der Bruchfestigkeiten (Abbildung 4.63) und Zerfallszeiten (Abbildung 4.65) herangezogen werden. Unter der Annahme, dass sämtliche Laktosequalitäten auf kristalliner Ebene zu ähnlichen Resultaten führen, können generalisierte Aussagen getroffen werden. Die Nachhärtungserscheinungen nach 24 h Lagerung sind mit der Entstehung eines Zwischenproduktes aus der amorphen Phase korrelierbar. Da kein amorpher Anteil nach 24 h Lagerung mehr nachweisbar ist und

vorherige In-situ Untersuchungen der Pulverproben die Ausbildung von  $\alpha$ -Laktose Anhydrat instabil gezeigt haben, ist auch in der Tablette davon auszugehen, dass während der Rekristallisierung zunächst das instabile Anhydrat entsteht. Weitere Exposition bei 60 %rh/ 25 °C führt zur Umwandlung zu  $\beta$ -Laktose, welche zu formschlüssigen Bindungen innerhalb der Presslinge fähig ist. Die teilweise Kristallisation zu  $\beta$ -Laktose führt demnach zu festeren Tabletten mit erhöhter Bruchfestigkeit. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Weyer [76], der einen stabilisierenden Effekt von  $\beta$ -Laktose auf Tabletten aus kristalliner Substanz prognostizierte.

Ein Aussetzen der Tabletten für vier Wochen bis hin zu drei Monaten in feuchtem Klima sorgt für ein teilweises Erweichen der Komprimat. Das Wasser beginnt langsam, die Laktose anzulösen, was zu einer Verminderung der Bruchfestigkeiten führt.

#### **4.3.9 Zusammenfassung**

Der Effekt der Nachhärtung von Tabletten wurde für einige pharmazeutische Hilfsstoffe bereits in der Literatur beschrieben. Alderborn und Ahlneck [84] untersuchten die Änderung der Tensile Strength von Tabletten aus Natriumchlorid, Saccharose und Calciumhydrogenphosphat in Abhängigkeit der Lagerungsbedingungen bei verschiedenen Feuchtigkeitslevels. Sie fanden heraus, dass vor allem Tabletten aus den gut wasserlöslichen Substanzen Natriumchlorid und Saccharose ausgeprägte Verfestigungen mit der Lagerung bei hohen kritischen Luftfeuchtigkeiten zeigten. Hingegen war dieser Effekt für Tabletten aus dem in Wasser praktisch unlöslichen Calciumhydrogenphosphat nicht zu beobachten.

Auch Malamataris et al. [85] untersuchten die direkttablettierbaren Hilfsstoffe Polyplasdone, Vorverkleisterte Stärke, Mikrokristalline Cellulose und Emdex auf ihr Nachhärtungspotential. Sie stellten fest, dass die Tabletten bei Exposition oberhalb der für sie kritischen Luftfeuchte zunächst in den Festigkeiten zunahm. Stieg die Feuchte innerhalb der Komprimat jedoch auf das doppelte der ermittelten Monolayerschicht der Sorptionsisotherme an, so nahm die Festigkeit wieder ab. Diese Beobachtungen sind in guter Übereinstimmung mit den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen. Hingegen folgerten Sebhatu et al. [41] bei Experimenten mit teilmorphen Laktosen einen hohen Energieeintrag durch den Prozess der Tablettierung und damit verbunden eine Amorphisierung, welche für den Nachhärtungseffekt verantwortlich gemacht wurde. Diese These konnte durch die vorliegenden Ergebnisse entkräftet werden.

Ebenso wie die elastische Rückdehnung durch die Entspannung der Tablette stellt die Nachhärtung ein Phänomen *nach* dem Ausstoß der Tablette aus der Matrize dar und kann mit einer fortlaufenden Deformation der Partikel über den Pressvorgang hinaus erklärt

werden. Der amorphe Anteil in den sprühgetrockneten Laktoseprodukten kristallisiert durch die mechanische Belastung des Tablettiervorgangs nicht aus, wie mittels Röntgendiffraktometrischen Untersuchungen gezeigt werden konnte. Der Eintrag der Energie reicht für das Unterschreiten der Glasübergangstemperatur nicht aus. Vielmehr sorgt die in den fertigen Tabletten enthaltene amorphe Phase für deren Instabilität bei Überschreitung der kritischen Feuchte von 54 %rh. Die Ergebnisse der XRPD-Messungen der bei 60 %rh/ 25 °C eingelagerten Tabletten bestätigen eine Rekristallisierung des amorphen Anteils zu den polymorphen Formen  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und  $\beta$ -Laktose. Außerdem ist von einer Umwandlung über das Zwischenprodukt  $\alpha$ -Laktose Anhydrat instabil analog zu den Ergebnissen der Einlagerungsversuche an Pulverproben auszugehen.

Infolge der Kristallisation innerhalb der Komprimat erhöht sich die spezifische Oberfläche und die Abstände zwischen den Partikeln werden kleiner, was die Ausbildung von neuen interpartikulären Bindungen ermöglicht und so zu festeren Tabletten führt. Dies kann allerdings nicht der alleinige Effekt sein, da die Nachhärtung auch für Tabletten der kristallinen Substanzen Tablettose 80 und Supertab 30GR beobachtet wurde (Abbildung 4.63). Als weitere Begründung für die erhöhte Festigkeit wird ein *Rearrangement* der Partikeloberflächen in der Tablette diskutiert, das heißt, die feste Phase ist nicht statisch, sondern ordnet sich auch nach dem Tablettiervorgang so um, dass sich Feststoffbrücken bilden können und die Bindungsfläche für intermolekulare Anziehungskräfte erhöht wird [86]. Bemerkenswert ist weiterhin, dass die Tabletten, welche auf 60 N verpresst wurden, ausgeprägtere Änderungen der untersuchten Eigenschaften zeigen als Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 120 N. Die Substanzen wurden nicht so dicht gepackt und somit ist mehr Platz innerhalb der Komprimat, um beim Rekristallisationsvorgang formschlüssige Bindungen einzugehen. Somit ist eine stärkere Verhakung der Partikel möglich, was letztlich zu verstärkten Festigkeiten der Presslinge nach der Kristallisation führt.

Auffällig bei allen untersuchten Tablettenchargen ist das Verhalten der Qualität FastFlo 315. Trotz eines eher geringen amorphen Anteils verhält sich die Qualität vergleichbar zu den Produkten, welche hohe Vorkommen von amorphen Gehaltswerten aufweisen. Das Produkt zeigt ebenso ausgeprägte Bewegungen innerhalb der ersten 24 h bis sieben Tagen bei erhöhtem Feuchtigkeitsangebot wie die Konkurrenzprodukte mit etwa 13 % amorphen Anteilen. Somit ist zu vermuten, dass FastFlo 315 eine besondere Struktur aufweist. Der Blick auf die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen gibt einen Hinweis auf eine mögliche Erklärung: es scheint, als sei dem Produkt nach dem Versprühen kristallines  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat zugemischt worden. Dies lässt sich aufgrund der sichtbaren scharfen und kantigen Kristalle folgern, welche die typische Tomahawk Form zeigen. Falls tatsächlich

kristallines Material zugemischt wurde, muss das sprühgetrocknete Produkt lokal ein vermehrtes Vorkommen von amorphen Bereichen aufweisen, damit es zu einem Gesamtgehalt von 7,4 % kommen kann. Die Substanz wäre somit mit amorphen Nestern durchzogen, was zu einer größeren Instabilität führt, andererseits die Reaktivität dieser Qualität begründet.

## 4.4 Struktur von amorpher Laktose

### 4.4.1 Einleitung

Mit Hilfe einer in der Pharmazie eher neueren Methode, der so genannten *Pair Distribution Function (PDF)*, sollen Strukturen von amorphen und nanokristallinen Substanzen aufgeklärt werden. Die bereits vielfach für anorganische Materialien angewendete Methode wird in diesem Versuchsteil für die Eignung der Charakterisierung von organischen Substanzen getestet. Da Röntgenstrahlen hauptsächlich mit der Elektronenhülle der Atome wechselwirken, ist die Intensität von der Ordnungszahl der untersuchten Materie abhängig. Organische Materialien mit niedrigen Ordnungszahlen setzen somit eine besonders gute Auflösung der Diffraktogramme voraus. Gerade im Bereich der Nano-Technologie ermöglicht das Verfahren die Aufklärung über atomare Abstände. Beispielsweise konnten die besonderen Materialeigenschaften von auf unterschiedliche Weise hergestellten Kohlenstoff-Nano-Röhrchen auf diese Weise charakterisiert [87] und optimiert [88] werden. Die Verfolgung der Kristallisation von amorphen Phasen oder die Amorphisierung aus kristalliner Ordnung stellt eine weitere Anwendungsmöglichkeit dieser Methode dar. Gateshki et al. [89] wiesen die nanokristalline Struktur von Zirkoniumoxid nach, welche aus der kristallinen Phase durch hoch-energetisches Mahlen mit einer Kugelmühle entstanden war. Eine gute Übersicht über die Thematik gibt Petkov in seinem *Review* [90], aber auch Billinge et al. [91] zeigen in ihrem Artikel Beispiele und Anwendungsmöglichkeiten der PDF. An dieser Stelle sei auf das zurzeit einzige auf dem Markt erhältliche Buch zur Thematik von Egami und Billinge [87] hingewiesen, welches alternative Wege der Auswertung von Röntgendiffraktogrammen mit der *Pair Distribution Function* ausführlich behandelt.

Ein Nachteil der Methode liegt in dem erheblichen Aufwand für die Messungen mit hoch-energetischer Röntgenstrahlung, da für die Strahlungsquelle auf Synchrotron-Strahlung zurückgegriffen werden muss. Weltweit sind die Ressourcen für solch ein Unterfangen begrenzt, was bedeutet, dass mit Wartezeiten von etwa sechs Monaten für eine Messung zu rechnen ist. Zudem ist es nur ausgewiesenen Experten gestattet, Versuche an Synchrotron-Quellen durchzuführen, da die vorhandenen Ausrüstungen noch keine Routinemessungen erlauben.

Die nachfolgenden Versuche entstanden in Kooperation mit der Firma Panalytical (Almelo, Holland) und dem ausgewiesenen Experten Prof. Dr. V. Petkov von der *Michigan State University (USA)*.

Als Modellsubstanz wurde Laktose ausgewählt, da sie sich zum einen leicht in die amorphe Form überführen lässt und zum anderen eine unkomplizierte Struktur zeigt, die aufgrund des organischen Aufbaus viele Arzneistoffe repräsentieren kann. Die Amorphisierung erfolgte



durch das Verfahren der Gefriertrocknung, Sprühtrocknung und des Mahlens (siehe Kapitel 3.2.1). Als Ausgangssubstanz diente Granulac 70 der Firma Meggle, Wasserburg. Da das Herstellungsverfahren den amorphen Charakter der Laktose prägt, können durchaus Unterschiede in den Strukturen der amorphen Phasen entstehen [92].

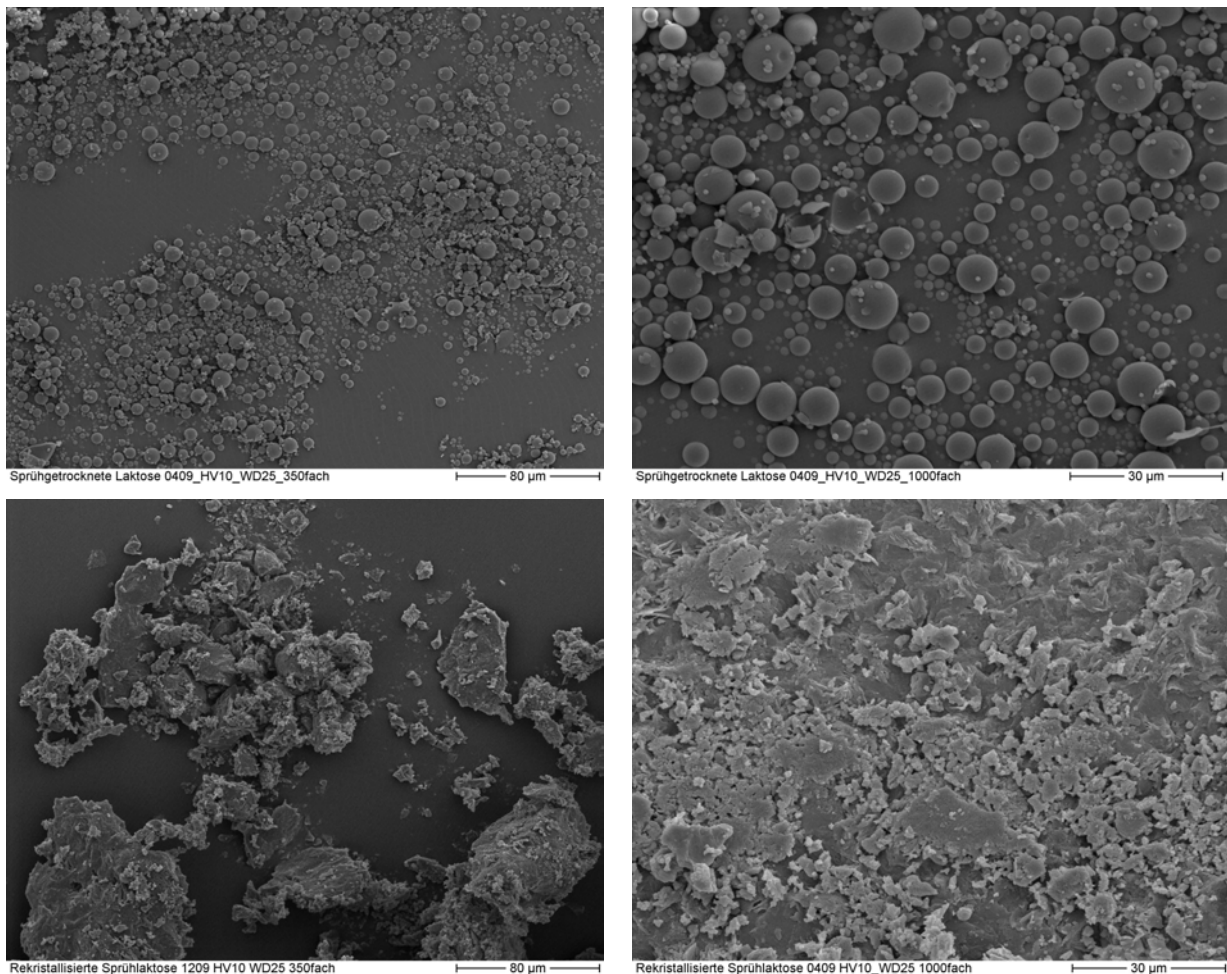
Um ein Gesamtbild der Versuchssubstanzen zu bekommen, wurden morphologische Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop angefertigt. Zudem wurde die Rekristallisation von sprüh- und gefriergetrockneter Laktose in der THC mit dem Röntgendiffraktometer bei 50 %rh und 25 °C *in-situ* mittels konventioneller Methode mit Kupferstrahlung beobachtet. Da nur sehr wenig von der gemahlene Substanz zur Verfügung stand, konnte diese nicht in der THC untersucht werden.

Des Weiteren wurde über DVS (*Dynamic Vapour Sorption*) kontrolliert, ab welcher relativen Luftfeuchtigkeit mit einer Kristallisation zu rechnen ist.

## 4.4.2 Charakterisierung verschiedener amorpher Laktosen

### 4.4.2.1 Sprühgetrocknete Laktose

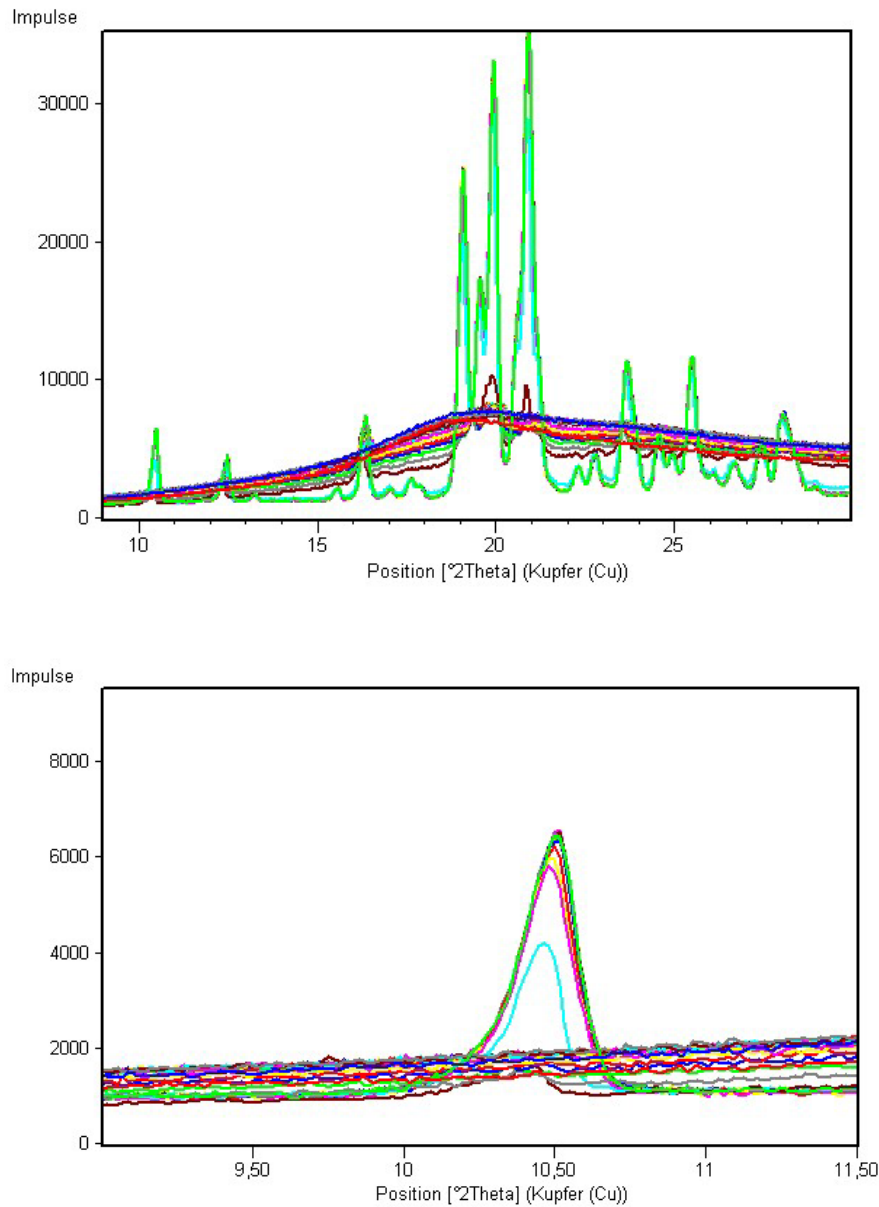
Die beiden oberen REM Aufnahmen (Abbildung 4.87) zeigen die kugelige, glatte Gestalt der amorphen sprühgetrockneten Laktose. Auf den unteren Bildern ist die rekristallisierte Sprühlaktose, welche nach der Messung in der DVS mikroskopiert wurde, abgebildet. Die perfekte, runde Struktur durch die Kristallisation gänzlich verschwunden. Stattdessen sind kantige, zusammenhängende Gebilde entstanden, welche durch die starke Wasseraufnahme zu Klumpen agglomeriert sind.



**Abbildung 4.87** REM- Aufnahmen von sprühgetrockneter Laktose; oben: amorph  
unten: rekristallisiert nach DVS

Die Rekristallisation bei 50 %rh und 25 °C in der THC verläuft sehr schnell (Abbildung 4.88). Bereits nach 30 Minuten sind teilkristalline Strukturen erkennbar, die im Laufe von 24 h gemächlich bis zur vollständigen Kristallisation gelangen. Auffällig ist die Entstehung von enormen Anteilen  $\beta$ -Laktose, was an dem charakteristischen Reflex bei  $10,5^\circ 2\theta$

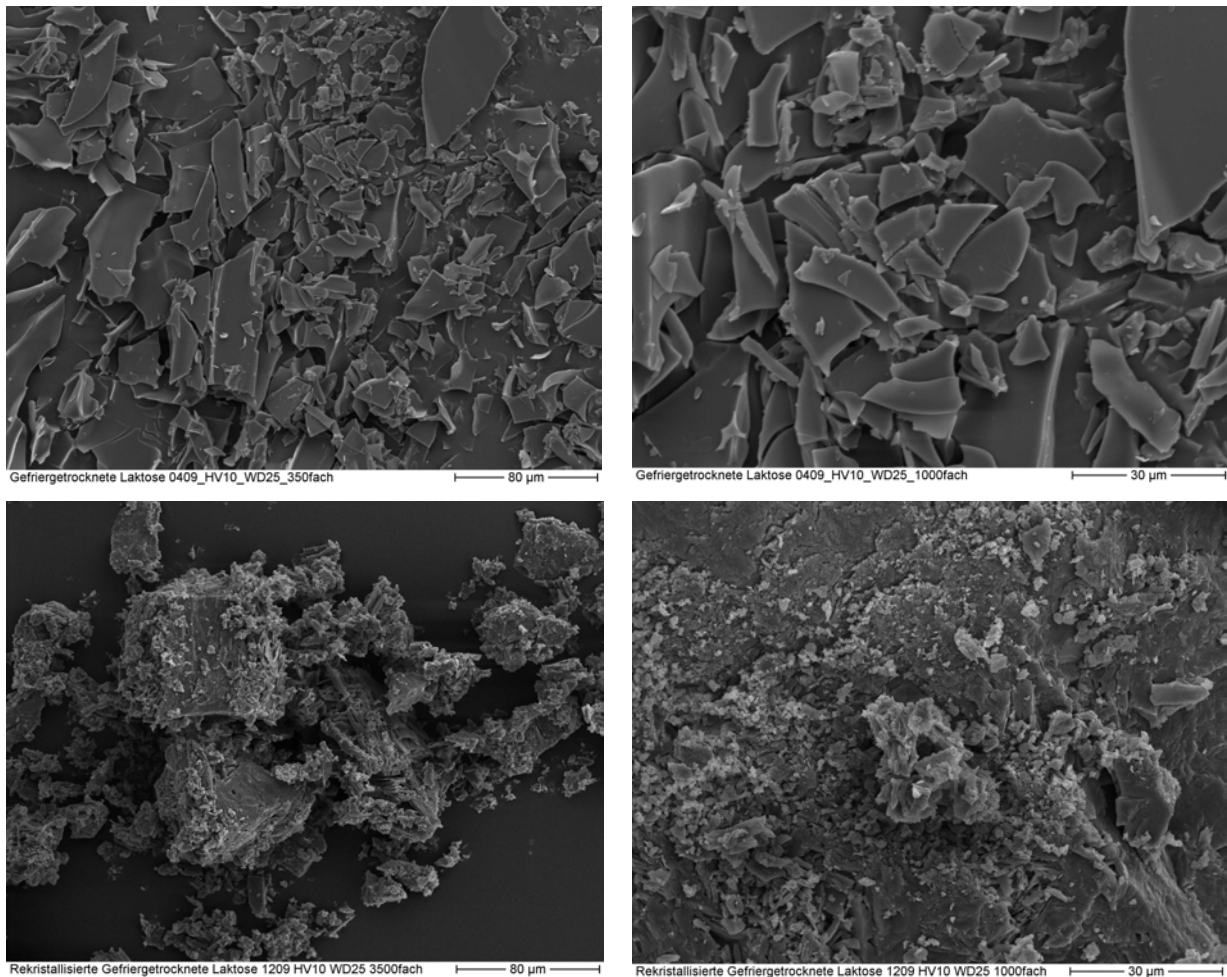
erkennbar ist. Eine quantitative Bestimmung der Anomere ist aufgrund der starken Zusammenballung der Pulverprobe während der Rekristallisation und der damit verbundenen Änderung der Fokussierungsbedingungen nicht möglich.



**Abbildung 4.88** Rekristallisationsverlauf von sprühgetrockneter Laktose in der THC; oben: Übersicht, unten: vergrößerter Reflex bei 10,5 °2Theta (β-Laktose-Reflex)

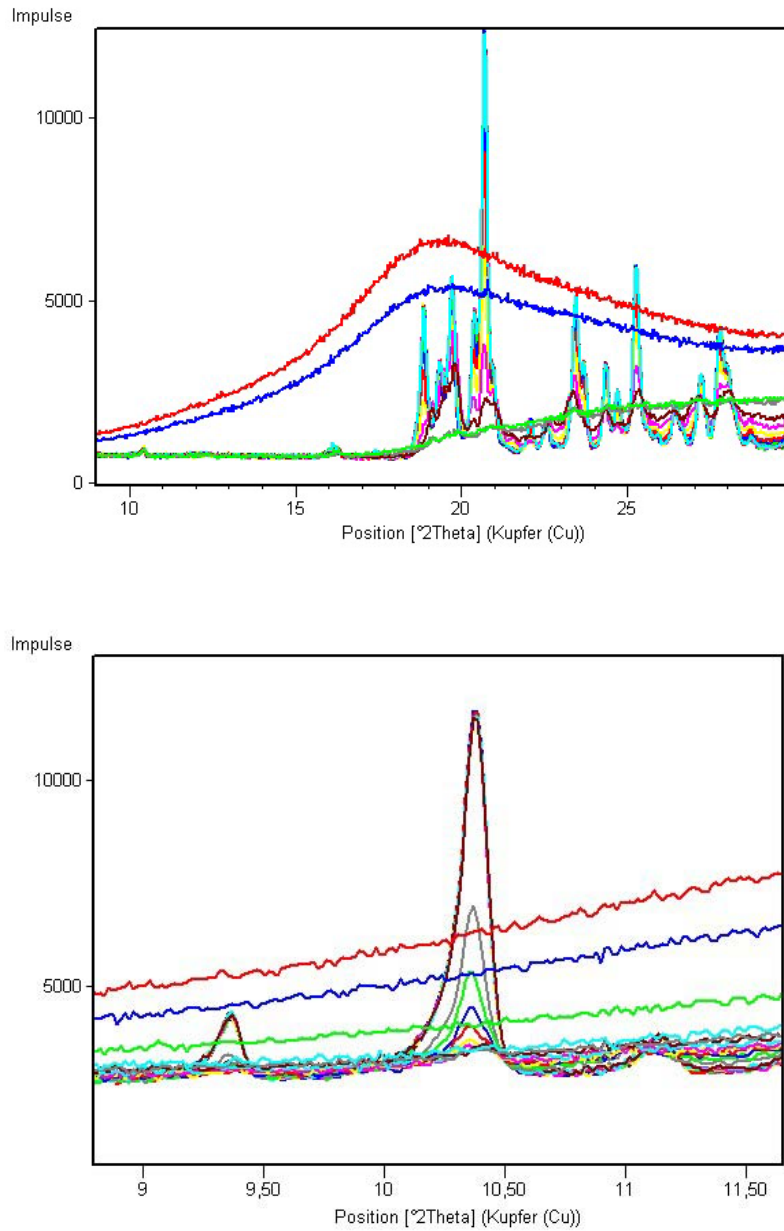
#### 4.4.2.2 Gefriergetrocknete Laktose

Auf den beiden oberen REM Bildern ist die amorphe, gefriergetrocknete Laktose abgebildet. Die für diesen Herstellungsprozess typische plättchenartige Struktur, die an einen lamellenähnlichen Aufbau erinnert, ist hier zu erkennen. Unten ist das rekristallisierte Produkt nach der DVS Messung zu sehen, welches der sprühgetrockneten Laktose stark ähnelt.



**Abbildung 4.89** REM-Aufnahmen von gefriergetrockneter Laktose; oben amorph; unten: rekristallisiert nach DVS

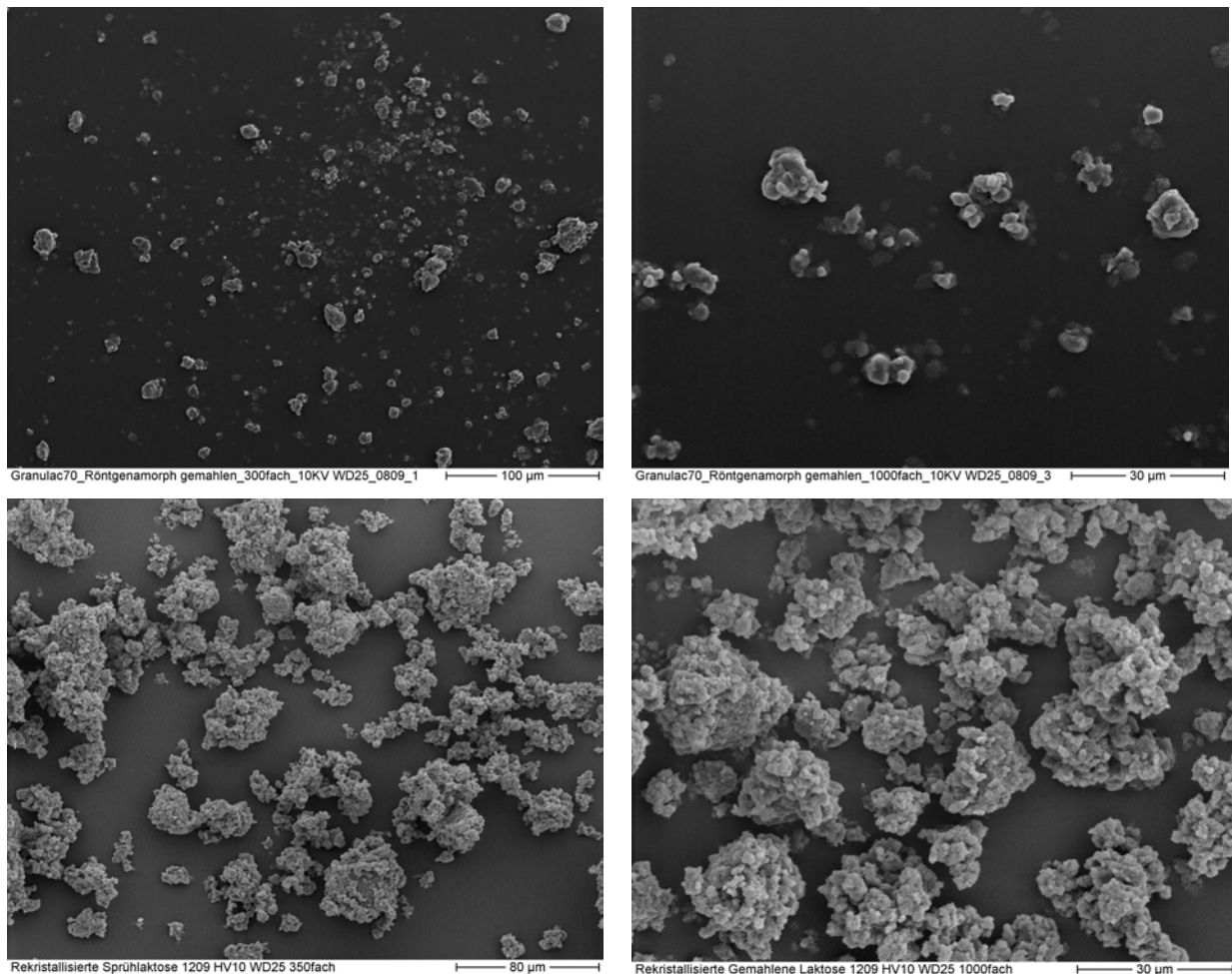
Die Rekristallisation der amorphen, gefriergetrockneten Laktose ist in Abbildung 4.90 dargestellt. Auch diese Umwandlung geht sehr schnell von Statten, da bereits nach 30 Minuten kristalline Reflexe im Röntgendiffraktogramm erkennbar sind. Die Kristallisation aus der amorphen Phase mündet in einen großen Anteil  $\beta$ -Laktose, was am anwachsenden Reflex bei  $10,5^\circ 2\theta$  veranschaulicht ist.



**Abbildung 4.90** Rekristallisationsverlauf von gefriergetrockneter Laktose in der THC; oben: Übersicht, unten: vergrößerter Reflex bei 10,5 °2Theta ( $\beta$ -Laktose-Reflex)

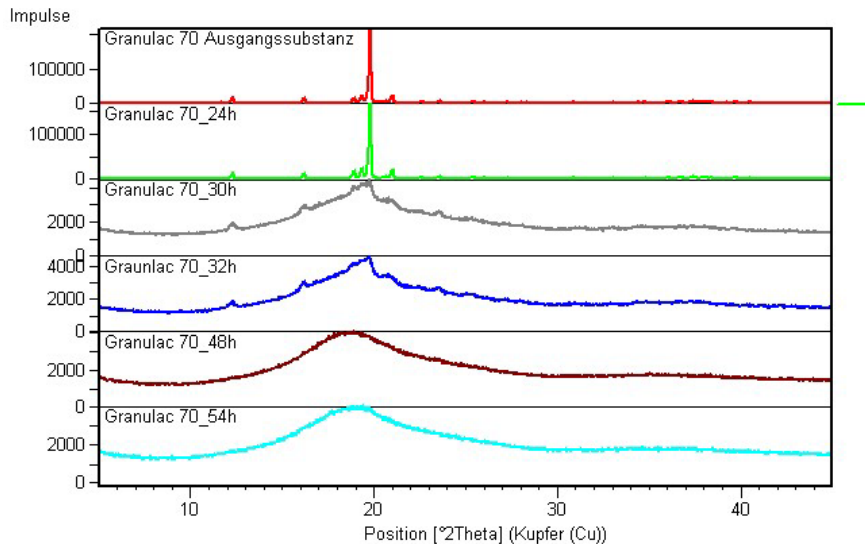
#### 4.4.2.3 Gemahlene Laktose (aus Granulac 70)

Die morphologische Betrachtung des gemahlene Produktes (Abbildung 4.91) lässt auf eine verhältnismäßig enge Korngrößenverteilung schließen mit einer maximalen Größe der Partikeln von etwa 15 µm und minimal von 1 µm. Die Fragmente sind abgerundet und ballen sich teilweise zusammen. Die unteren Bilder zeigen das rekristallisierte Produkt mit deutlichen Zusammenballungen zu polykristallinen Gebilden. Das gemahlene Produkt sollte in den Versuchen eine nanokristalline Substanz repräsentieren. Die nanokristalline Größenordnung ist leider mit der einfachen Kugelmahlung nicht erreicht worden. Eine Behandlung mit speziellen Nanomühlen, wie z. B. der ELAN oder mit Hochdruck-homogenisatoren könnte eine weitere Zerkleinerung in dem besagten Bereich erzielen.



**Abbildung 4.91** REM-Aufnahme von amorpher, gemahlener Laktose; oben: amorph, unten: rekristallisiert

Nichts desto trotz zeigte die Röntgendiffraktometrische Untersuchung ein amorphes Halo nach 54 h Mahlung (Abbildung 4.92). Dieses kann entweder durch die verkleinerte Größe der Partikel zustande kommen- in dem Fall wäre die Substanz röntgenamorph, d.h. sie wäre nicht echt amorph, sondern nur zu klein, um eine periodische Struktur im Kristallgitter zu erkennen. Ebenso ist es denkbar, dass die Mahlung eine echte Amorphisierung der Laktose bewirkt hat.



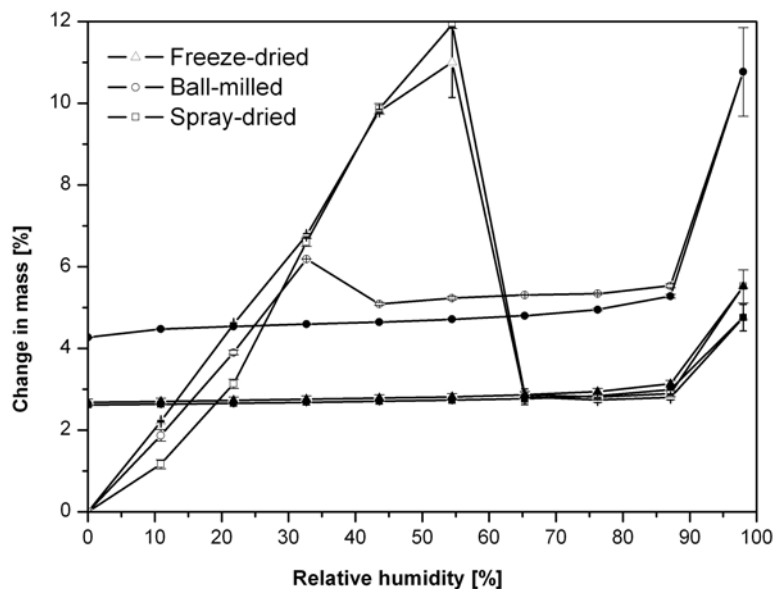
**Abbildung 4.92** Verlauf der Amorphisierung während des Mahlprozesses

Um festzustellen, welchen Charakter das gemahlene Produkt tatsächlich aufweist, können Versuche mit der DVS herangezogen werden. Die Methode, die im Kapitel 3.2.10 ausführlich beschrieben wurde, erlaubt zum einen die Abschätzung des Rekristallisationsverhaltens bei verschiedenen Luftfeuchtigkeiten und zum anderen lassen sich Rückschlüsse auf die Art des amorphen Charakters der zu untersuchenden Substanz ziehen.

#### 4.4.2.4 Hygroscopicität

Ein Vergleich der Sorptions- und Desorptionsisothermen ist für die drei amorphen Laktosen in Abbildung 4.93 dargestellt. Für die sprüh- und die gefriergetrockneten Laktoseproben zeigt sich ein typischen Verlauf: Von Beginn an ist die deutliche Massenzunahme der Sorptionskurven, die bis zur Stufe 39,2 %rh praktisch mit konstanter Steigung verläuft, zu erkennen. Diese Zunahme ist mit dem Kristallisationsschritt verbunden, bei dem Wassermoleküle aus der konditionierten Atmosphäre zunächst an der Oberfläche gebunden und dann für Ausbildung der Kristalle verwendet werden. Der Schritt der Kristallisation erfolgt dann schlagartig, wie in Kapitel 2.1.1 beschrieben. Die Massenzunahme von dem

sprühgetrockneten Produkt ist im Vergleich zu dem gefriergetrockneten Produkt auf der Kristallisations-Stufe 49 %rh etwas erhöht, was mit Messungenauigkeiten und den geringen Schwankungen bei der Einwaage zusammenhängen kann. Das Ende der Kristallisation auf der Stufe 65,3 %rh ist mit einem deutlichen Masseverlust verbunden, da das Wasser, welches für die Senkung der Glasübergangstemperatur nötig war, mit der trockenen Luft abtransportiert wurde. Durch die Kristallisation haben die Ausgangssubstanzen im Vergleich zum Ausgangspunkt etwa 2,75 % an Gewicht gewonnen. Dies ist über den stöchiometrischen Einbau von Wasser in das Kristall von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat zu erklären. Anhand der THC-Untersuchungen wurde gezeigt, dass in einem gewissen Maße auch  $\beta$ -Laktose als Rekristallisationsprodukt entsteht. Diese baut jedoch kein Wasser in das Kristallgitter ein.



**Abbildung 4.93** Sorptions- und Desorptionsisothermen von Sprühgetrockneter, Gefriergetrockneter und amorph gemahlener Laktose

Eine weitere Erhöhung der relativen Feuchtigkeit führt auf der Stufe 98 %rh noch einmal zu einem deutlichen Massenanstieg. Vermutlich ist hierfür der kapillare Zug der Poren in den entstandenen Kristallstrukturen verantwortlich, wie auch Anlösungen der Laktose denkbar sind. Die Gleichgewichtsfeuchten der Desorptionskurve zeigen ab der Stufe 88,2 %rh ein etwa gleich bleibendes Signal. Das bedeutet, dass durch den Kristallisationsschritt eine irreversible monotrope Umwandlung stattgefunden hat, für die das Ursprungsgewicht um 2,75 % angestiegen ist.

Bei der Betrachtung der Isothermen für die gemahlene Laktose wird deutlich, dass eine echte Amorphisierung durch den Herstellungsprozess stattgefunden haben muss. Das



proportionale Anwachsen der Masse ist auch hier zu beobachten, jedoch nur bis zur Stufe 29,4 %rh um etwa 6 %. Auffällig ist der Anstieg der verbleibenden Massenzunahme nach der Desorption auf 4,4 %. Dies könnte ein Hinweis auf die Rekristallisation zu überwiegend  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat sein, da laut Arzneibuch 5 % Wasseranteil in Laktose-Monohydrat enthalten sind. Die Massenzunahmen der sprühgetrockneten und gefriergetrockneten Laktoseproben weisen dagegen auf ein Rekristallisationsverhalten in Richtung Mutarotationsgleichgewicht hin.

### **4.4.3 Versuche am Synchrotron APS**

#### **4.4.3.1 Versuchsbedingungen**

Die Untersuchungen des strukturellen Aufbaus auf atomarer Ebene an den unterschiedlich hergestellten amorphen Laktoseproben wurden am *APS Argonne National Laboratory, Chicago, USA* durchgeführt. Ziel war es, eventuell vorhandene Unterschiede zwischen den mittels unterschiedlicher Methoden hergestellten amorphen Laktosen (sprühgetrocknet: SD, gefriergetrocknete Laktose: FD und gemahlene Laktose: BM) zu detektieren.

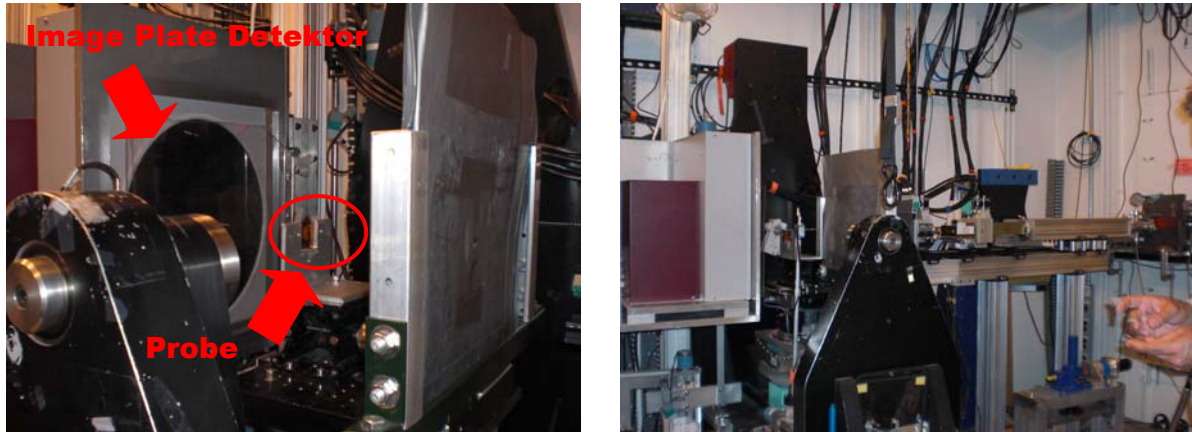
Die theoretischen Überlegungen im Vorfeld gingen davon aus, dass die Substanzen SD und FD eine „Struktur“ in der amorphen Phase zeigen würden, die das Verhältnis der Anomere gemäß dem Mutarotationsgleichgewicht widerspiegelt, da dieser Gleichgewichtszustand durch die Herstellungsmethoden quasi konserviert worden war.

Weiterhin bestand großes Interesse an dem strukturellen Aufbau des Produktes BM, da es aus der rein kristallinen Phase  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat entstanden ist. Theoretisch war bei der Mahlung eine echte Amorphisierung möglich oder aber die Ausbildung eines nanokristallinen Produktes. Bei letzterem war die Vermutung aufgestellt worden, dass keine  $\beta$ -Laktose enthalten und somit eine deutlich unterschiedliche Struktur im Vergleich zu den beiden anderen Herstellungsverfahren in der Paarverteilungsfunktion ersichtlich sein könnte.

Ein weiteres Ziel war die Beobachtung des Rekristallisationsverhaltens der verschiedenen Laktosequalitäten bei unterschiedlichen relativen Luftfeuchtigkeiten. Hierzu wurden mittels statischer Methode verschiedene Luftfeuchtigkeiten in Exsikkatoren generiert und die Proben für unterschiedlich lange Zeiträume in den konditionierten Atmosphären exponiert.

Die Versuche fanden an der *Beamline 11 ID-C* des *Argonne National Laboratory, Chicago, USA* statt. So ist die *Beamline 11 ID-C* speziell für Experimente der Materialwissenschaften,

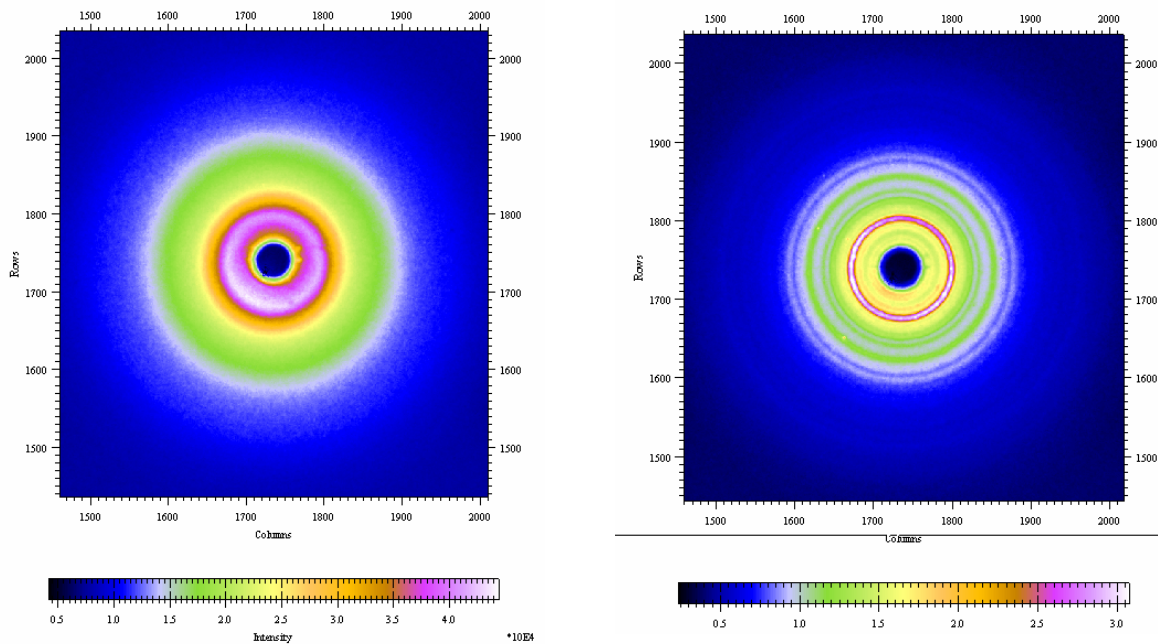
Physik und Chemie präpariert, die hohe Energien von 60-120 keV benötigen. Mittels Optiken und Filtern ist die Synchrotronstrahlung schon auf einen hohen Wellenlängenbereich beschnitten, so dass der Anwender mit wenigen Handgriffen die für ihn optimale monochromatische Wellenlänge einstellen kann. Die Wellenlänge betrug in den Versuchsreihen  $0,107841 \text{ \AA}$ . Die Abbildung 4.94 zeigt das Innenleben eines so genannten *Hutch* (Versuchskammer), der vor dem Einlassen der Strahlung hermetisch verriegelt werden muss.



**Abbildung 4.94** Versuchsanordnung innerhalb eine Hutches (Versuchskammer); links: Image Plate Detektor mit ausgerichteter Probe, rechts: Überblick über die Messanordnung

#### 4.4.3.2 Auswertung der Rohdaten

Bereits die Bilder der Rohdaten, die mit dem *Image Plate Detektor* Mar3450 aufgenommen wurden, zeigen eindeutige Unterschiede zwischen amorpher und kristalliner Phase (Abbildung 4.95). So sind die Ringe der amorphen Laktose weitaus unschärfer als die gut voneinander abgrenzbaren Kreise der kristallisierten Probe. Die Aufnahmen erinnern an die ursprünglich verwendeten Photofilm-detektoren.



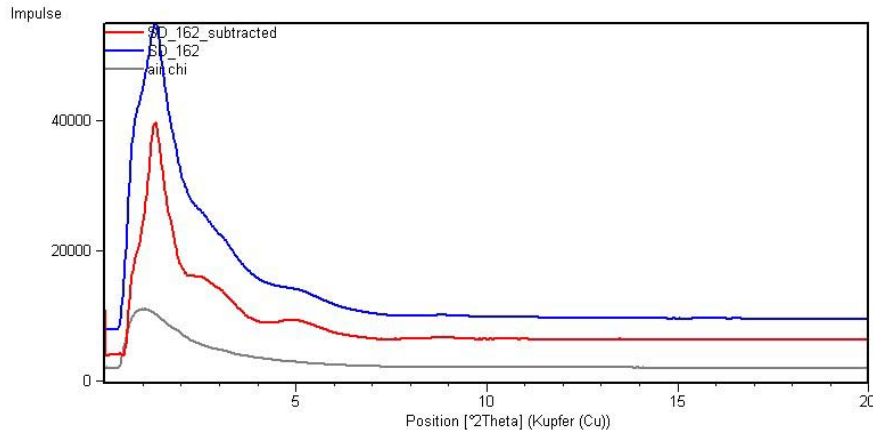
**Abbildung 4.95** Aufnahmen des *Image Plate Detektors*; links: *amorph*; rechts: *kristallin*

Die Integration der Daten erfolgte mit dem Programm Fit2D. Für die Berechnung der 1-dimensionalen Graphik aus der Detektordatei sind Eingaben der Messbedingungen notwendig:

**Tabelle 4.13** Messbedingungen am 11ID-C des APS

Detektorabstand zur Probe	259,61 mm
Zentrum X	1735,586
Zentrum Y	1740,135
Drehwinkel des Detektors	120,864 °
Detektorverkipfung	-0,0439
Wellenlänge	0,107841 Å

Um die inkohärenten Streueffekte durch Luft und die Umgebung zu minimieren, wurde eine Messung des leeren Probenträgers von dem in 1-D generierten Diffraktogramm subtrahiert. Dies erfolgte mit dem Programm X'Pert HighScorePlus (siehe Abbildung 4.96).



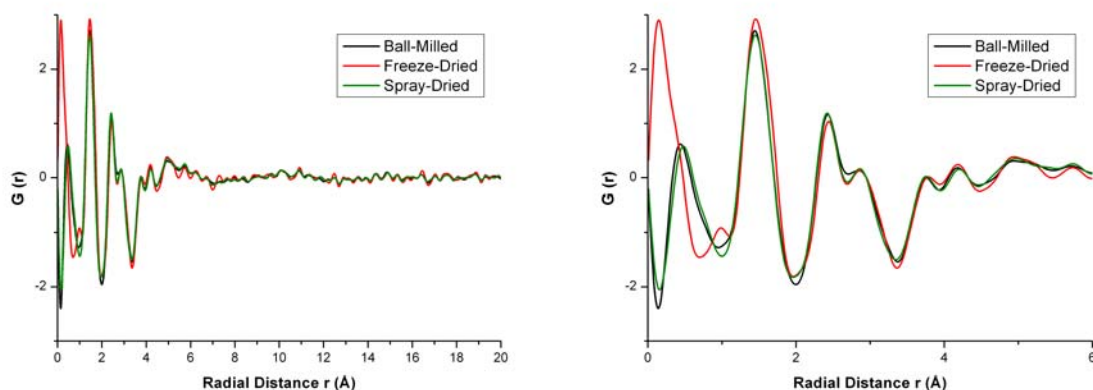
**Abbildung 4.96** Subtraktion des leeren Probenträgers von der Messung (hier: *SD\_162\_subtracted*)

Die weitere Auswertung erfolgt mit dem Programm RAD [93]. Dieses MS-DOS Programm bietet den Vorteil der Abfrage von wichtigen Parametern, was es selbst unerfahrenen Benutzern erlaubt, Paarverteilungsfunktionen zu generieren. Beim *Setup (S)* werden zunächst die Strukturparameter (Ordnungszahlen, Verteilung über das Molekül, etc.), die für die zu analysierende Substanz bekannt sein müssen, definiert. Im Weiteren erfolgt eine *Reduction (R)* der Daten mit Korrektur um die Polarisation, Absorption und Totzeit des Detektors. Mit der *Normalisation (N)* werden die Daten als Fourier Transformation Funktion  $Q [S(Q-1)]$  dargestellt, während im letzten Schritt *Calculation (C)* die Paarverteilungsfunktion (PDF) berechnet wird.

#### 4.4.3.3 Vergleich der amorphen Ausgangssubstanzen mit der PDF

Die Abbildung 4.97 zeigt die aus den Diffraktogrammen extrahierten PDFs für die untersuchten amorphen Substanzen. Die Bereiche  $< 1,5 \text{ \AA}$  sind den Wasserstoff-Wasserstoff- und Wasserstoff-Kohlenstoff-Bindungen zuzuordnen und je nach Spinorientierung des Wasserstoffatoms unterschiedlich in ihren Amplituden. Dieser Bereich ist für Auswertungen ohne Aussagekraft. Ab  $1,5 \text{ \AA}$  verlaufen die Kurven aller amorphen Ausgangssubstanzen nahezu identisch. Ein Unterschied der gemahlene Laktose, welche aufgrund theoretischer Überlegungen nur  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat enthalten könnte, zu den sprüh- und gefriergetrockneten Substanzen ist demnach nicht erkennbar. Bei den sprüh- und

gefriergetrockneten Materialien war davon ausgegangen worden, dass das Mutarotationsgleichgewicht, welches sich in Lösung einstellt, auch in den festen Gütern wieder zu finden ist. Der Peak für  $\beta$ -Laktose wäre nach vorherigen Untersuchungen im Laborgerät [94] in einem Bereich von 5 bis 6 Å erwartet gewesen, wo die Amplitude der hier dargestellten Synchrotron-Daten jedoch zu gering ist, um eindeutige Aussagen zu machen. Unterschiedliche amorphe Charaktere der Ausgangssubstanzen, wie sie von Craig et al. [92] beschrieben wurden, sind anhand dieser Ergebnisse nicht gegeben bzw. können mittels dieser Methode nicht detektiert werden. Die atomaren Abstände sind in den amorphen Ausgangssubstanzen identisch, sowohl in der Nah- wie auch in der Fernordnung.



**Abbildung 4.97** Vergleich der atomaren Abstände der amorphen Ausgangssubstanzen; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)

#### 4.4.3.4 Rekristallisation von amorpher Laktose

Bei der Kristallisation von amorpher Laktose ist die Entstehung der vier polymorphen Modifikationen denkbar (Kapitel 2.1). Ziel dieser Versuchsreihe war es, durch Einlagerungsversuche oberhalb der für die Induzierung der amorpher Laktose kritischen relativen Feuchte, die Umwandlungen von verfahrenstechnisch unterschiedlich hergestellten Proben zu verfolgen, mögliche Intermediärprodukte zu identifizieren und eventuelle Unterschiede oder Gemeinsamkeiten der rekristallisierten Phasen herauszustellen.

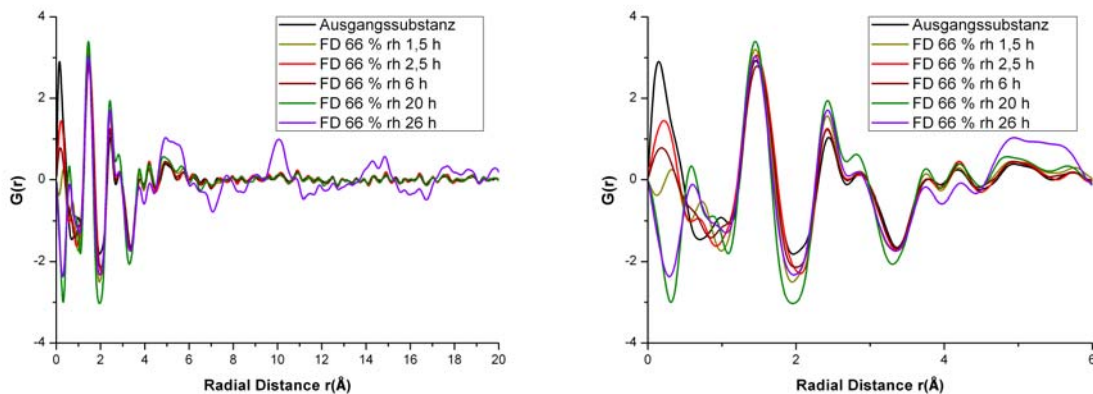
Hierzu wurden die Klimata 54 %rh/ 20 °C, 66 %rh/ 20 °C und 100 %rh/ 20 °C jeweils in einem Exsikkator generiert, wie in Kapitel 3.2.9 beschrieben ist. Nach der Einbringung der drei Substanzen in die Exsikkatoren wurden in gewissen Abständen Proben zur Messung entnommen.

Leider haben sich die gewünschten relativen Feuchten 54 %rh und 66 %rh erst nach 20 h eingestellt, da die Zeit vor Ort für eine vollständige Equilibrierung im Vorfeld nicht ausreichte.

Demnach ist bei der Interpretation der präsentierten Daten für diese beiden Feuchtigkeitslevels davon auszugehen, dass bis zum Einlagerungszeitpunkt 26 h die gewünschten Feuchtigkeiten noch nicht eingestellt waren und somit eine Kristallisation nicht induziert werden konnte. Nachfolgend sind die Ergebnisse der Rekristallisationsversuche für die drei Laktosequalitäten bei 66 %rh/ 20 °C und 100 %rh/ 20 °C aufgeführt. Die Daten der Versuchsreihe bei 54 %rh /20 °C sind im Anhang zu finden (Kapitel 7.6).

#### 4.4.3.4.1 Rekristallisation bei 66 %rh/ 20 °C

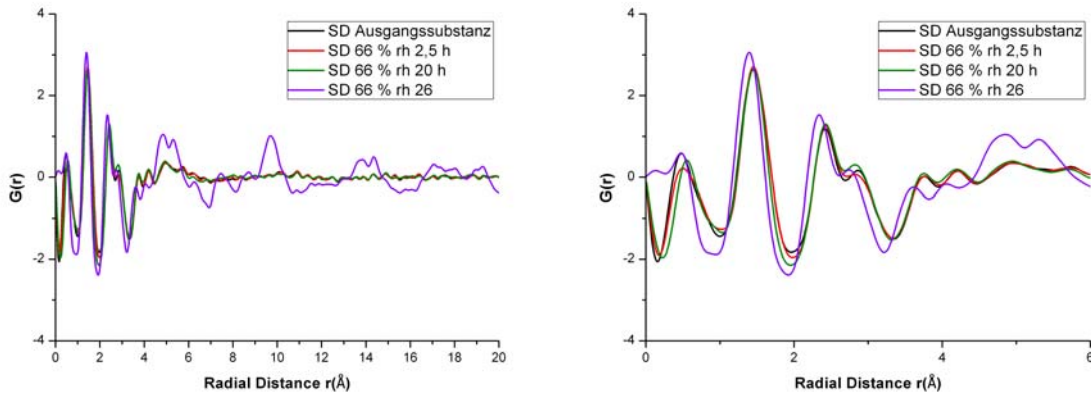
In Abbildung 4.98 sind die Ergebnisse der mittels PDF- Methode generierten Umwandlungen von gefriergetrockneter Laktose bei 66 %rh/ 20 °C ersichtlich. Die Kristallisation ist nach 26 h Exposition im Exsikkator erfolgt, was anhand der violetten Kurve deutlich wird. Erst nach diesem Zeitpunkt war die kritische Luftfeuchtigkeit zur Rekristallisierung überschritten worden und es ist davon auszugehen, dass die Reaktion wie auch bei den vorangegangenen Versuchen schlagartig von Statten ging. Die Rekristallisationskurve zeigt deutliche periodische Oszillationen vor allem in weiten Abstandsbereichen, was für die Ordnung der kristallinen Strukturen spricht. Leider sind die gewünschten Intermediärprodukte nicht erfasst worden.



**Abbildung 4.98** PDF von gefriergetrockneter Laktose bei 66 %rh; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)

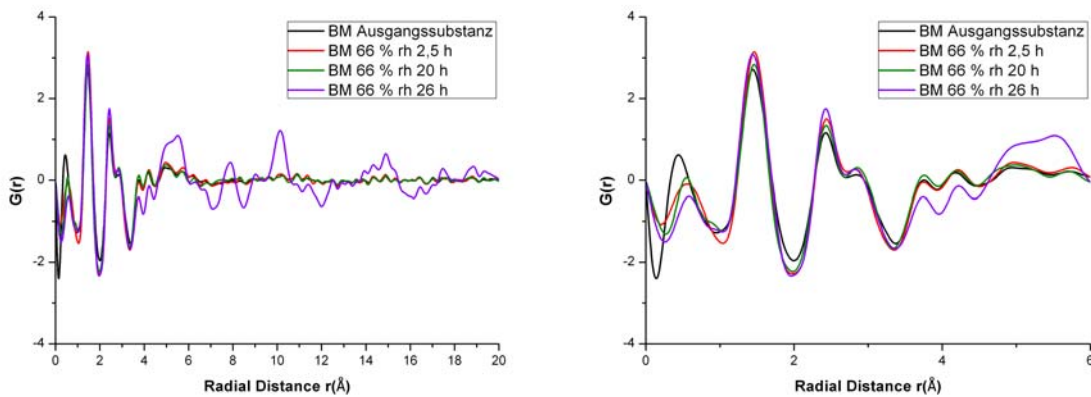
Ebenso wurde bei der Beobachtung der Rekristallisation von sprühgetrockneter Laktose (Abbildung 4.98) kein Zwischenprodukt identifiziert. Der Kristallisationsprozess verläuft sehr

ähnlich zu dem der gefriergetrockneten Substanz. Auch hier ist nach 26 h bei 66 %rh/ 20 °C eine sprunghafte Umwandlung in die kristalline Phase zu erkennen.



**Abbildung 4.99** PDF von sprühgetrockneter Laktose bei 66 %rh; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)

Auch bei der Rekristallisation der gemahlener Laktose zeigt sich nicht der erwartete Unterschied. Das Rekristallisationsprodukt (Abbildung 4.100) sieht denen der sprüh- und gefriergetrockneten Materialien sehr ähnlich.

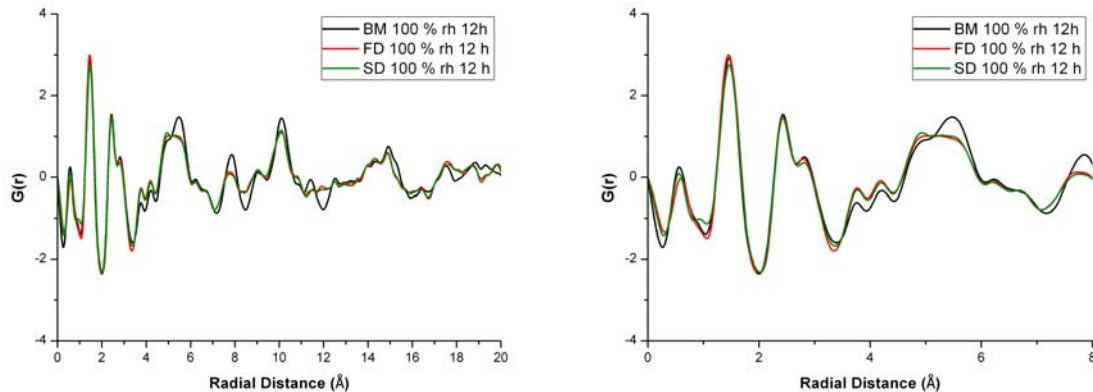


**Abbildung 4.100** PDF von gemahlener Laktose bei 66 %rh; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)



#### 4.4.3.4.2 Rekrystallisation bei 100 %rh/ 20 °C

Die Rekrystallisationsprodukte der untersuchten Laktosen nach 12 h Exposition bei 100 %rh/ 20 °C sind in Abbildung 4.101 dargestellt. Im Vergleich zeigt die gemahlene Substanz im Distanzbereich von etwa 4 Å und noch deutlicher zwischen 5 und 6 Å ein zu den beiden Qualitäten SD und FD unterschiedliches Oszillationsverhalten.



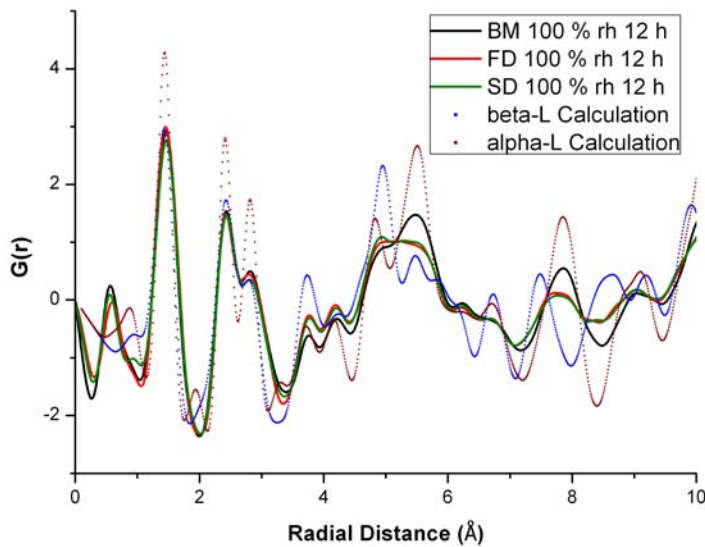
**Abbildung 4.101** PDF Vergleich der Rekrystallisationsprodukte bei 100 %rh; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)

Die theoretischen Strukturen für  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und  $\beta$ -Laktose sind mit Hilfe von M. Gateshki von der Firma Panalytical (Almelo, Holland) berechnet und zur Verfügung gestellt worden.

Diese theoretischen Strukturen wurden in Abbildung 4.102 mit den Rekrystallisationsprodukten übereinander gelegt. Auffällige Unterschiede zwischen den Anomeren sind in den Bereichen von 4 bis 4,5 Å, 5 bis 6 Å und um 8 Å zu erkennen. Im Vergleich zeigt die gemahlene Laktosequalität eine größere Ähnlichkeit zu der theoretisch berechneten Struktur von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat. Vor allem die „Peaks“ bei 5 Å und 8 Å sind hier deutlicher ausgeprägt, als dies bei den sprühgetrockneten und gefriergetrockneten Produkten der Fall ist. Zwischen den Qualitäten SD und FD besteht in der PDF kaum ein Unterschied.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen der DVS. Die gemahlene Qualität verhielt sich auch hier anders als die beiden alternativen Substanzen. Die Massezunahme nach der Kristallisation der gemahlene Qualität deutete auf einen deutlich erhöhten Anteil an  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat im Rekrystallisationsprodukt hin. Auch das Rekrystallisationsprodukt, welches mit der PDF bestimmt wurde, zeigt eine größere Affinität zur  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat-Struktur.





**Abbildung 4.102** PDF Vergleich der Rekrystallisationsprodukte bei 100 %rh mit den berechneten Strukturen für  $\alpha$ - und  $\beta$ -Laktose

#### 4.4.4 Zusammenfassung

Die dargestellten Ergebnisse der Charakterisierung der verfahrenstechnisch unterschiedlich hergestellten Laktosequalitäten belegen zwar morphologische Unterschiede, zeigen jedoch auf atomarer Ebene keine differierende Struktur. Röntgendiffraktogramme belegen die amorphe Struktur der Substanzen, jedoch ist mit der Methode der PDF in diesem Fall keine zusätzliche Information über eine etwaige Nahordnung der Moleküle in der amorphen Phase erreicht worden. Es kann festgehalten werden, dass mit dem hier verwendeten Versuchsaufbau am APS kein Unterschied der Ausgangssubstanzen sichtbar wurde. Anhand dieses Ergebnisses ist zu folgern, dass die untersuchten Produkte entweder keine Nahordnung besitzen oder aber die Nahordnung der verschiedenen Substanzen gleich ist. Anders sieht es bei der Beobachtung der Rekrystallisation aus den amorphen Phasen aus. Zwischen der sprühgetrockneten und der gefriergetrockneten Substanz zeigt sich im Vergleich zu der gemahlene Laktosequalität ein deutlicher Unterschied in der DVS, der mit einem unterschiedlichen Wasseraufnahmevermögen verbunden ist. Die gemahlene Substanz nimmt dabei bis zur vollständigen Rekrystallisation 4,4 % Wasser auf, was in etwa dem Kristallwasser-Gehalt von 5 % von  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat entspricht. Demnach scheint die gemahlene Qualität, welche aus  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat hergestellt wurde, vermehrt zu  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat zu rekrystallisieren. Dies zeigt sich auch anhand der Rekrystallisationsprodukte (12 h bei 100 %rh und 20 °C) in der PDF, da prägnante

Oszillationspeaks von der theoretisch berechneten Struktur des  $\alpha$ -Laktose-Monohydrates mit der kristallisierten Struktur übereinstimmen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Information auch in konventionellen röntgendiffraktometrischen Beugungsexperimenten stecken würde und somit kein Mehrwert durch die Methode der PDF gegeben ist.

Die Rekristallisation der Laktosen bei 66 %rh/ 20 °C und 54 %rh/ 20 °C zeigte keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Herstellungsmethoden in der PDF. Leider konnten Intermediärprodukte bei der Rekristallisation, wie in der THC für die sprühgetrocknete und gefriergetrocknete Laktose, mit der Analyse im Synchrotron nicht identifiziert werden.

## 5. Zusammenfassung

Für die pharmazeutische Entwicklung und die Produktion von Arzneimitteln sind Kenntnisse über mögliche Umwandlungen von Wirk- und Hilfsstoffen während der Verarbeitung und der Lagerung wichtig und erstrebenswert. Eine sorgfältige physikochemische Charakterisierung der verwendeten Rohstoffe über das Maß der Arzneibuchspezifikationen hinaus kann unangenehmen Überraschungen während der Produktion und Lagerung der Arzneiform entgegenwirken.

Gerade bei der Verwendung von metastabilen Materialien, wie der amorphen oder teilamorphen Laktose, ist bei ungünstigen Lagerungsbedingungen mit einer Rekristallisation in die thermodynamisch stabile Form zu rechnen. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl für die Rohstoffe nachgewiesen, als auch für die fertige Arzneiform der Tablette, welche bei erhöhten Feuchtigkeitsangebot rekristallisiert und zur Nachhärtung neigt. Eng verknüpfte Eigenschaften, wie Zerfallszeiten und Freisetzungverhalten wurden zusätzlich beeinflusst und könnten in der Praxis im schlimmsten Fall außerhalb von Spezifikation verlaufen. Als Maßnahme dient hier eine Lagerung und Verarbeitung der Substanzen bei niedrigen relativen Luftfeuchtigkeiten und geringer Temperatur. Dies ist wiederum nur mit einer kostenintensiven Konditionierung der Raumluft zu erreichen. Aber auch die Wahl der Packmittel spielt für die Lagerstabilität eine entscheidende Rolle. Bei bekannter Instabilität von Wirk- oder Hilfsstoffen kann gezielt über die Wahl des Primärpackmittels deren Stabilität gewährleistet werden. Weiterhin können Lagerungshinweise eine sachgerechte Lagerung vorschreiben und so Instabilitäten entgegenwirken.

Bereits bei der Auswahl der Rohstoffe in der Entwicklungsphase können die Eigenschaften der Arzneiform gesteuert werden. In dieser Arbeit wurde mit Hilfe einer umfassenden physiko-chemischen Charakterisierung der Laktosequalität Flowlac 90 durch die Kombination vielfältiger analytischer Methoden ein Gesamtbild dieser Qualität erstellt. Einlagerungsversuche des Pulvers Flowlac 90 bei verschiedenen Luftfeuchtigkeiten und anschließende Tablettierung zeigten eine Abnahme der Tablettenfestigkeiten bei zunehmender Luftfeuchtigkeit. Ein besonders dramatischer Effekt auf die Tablettierbarkeit konnte bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 54 %rh und 25 °C beobachtet werden. Hier erfolgte die Kristallisation der amorphen Bereiche der Laktose, welche in der Tablette als „Kitt“-Substanz fungiert. Dieser Lagerungseffekt wurde auf kristallographischer Ebene mittels der Röntgenpulver-diffraktometrie korreliert und eine Rekristallisation in die Anomere  $\alpha$ -Laktose instabil,  $\beta$ -Laktose und  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat beobachtet. Die Entstehung von  $\beta$ -Laktose zeigte zunächst einen stabilisierenden Effekt auf die Tabletten, was anhand der

polykristallinen Natur dieses Anomers zu erklären ist. Nach einer gewissen Zeit (hier: 160 Tage) wandelten sich die metastabilen Phasen  $\alpha$ -Laktose instabil und  $\beta$ -Laktose in das thermodynamisch stabile  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat um, was die Festigkeit der Komprimat weiterhin negativ beeinflusste. Bemerkenswert ist bei der Rekristallisation die schlagartige Umwandlung der amorphen Phase innerhalb kürzester Zeit (hier: 24 h). Dies konnte mit weiteren Methoden bestätigt und korreliert werden. Morphologische Untersuchungen zeigten bereits nach 24 h Lagerung ein Verschwinden der wachsartigen Verklebungen des Ausgangsmaterials und eine Auflagerung von winzigen Kristallen. Nach 160 Tagen Einlagerung war die Oberfläche mit feinen Poren durchzogen, welche durch Anlösungsvorgänge entstanden waren. Ebenso war es zu einer gesamten Glättung der Oberfläche gekommen. Diese Beobachtungen konnten mit Messungen der spezifischen Oberflächen mittels BET und Bestimmungen des Sorptionsverhaltens in Einklang gebracht werden, genauso wie mit Untersuchungen der Porenradien mit der Quecksilberporosimetrie und der Sorptions- und Desorptionsisothermen (DVS).

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Arbeit verfolgt wurde, befasst sich mit dem aktuellen Thema des Rohstoff-Austauschs im Zuge von *Second Sourcing*. Hierbei wird zum einen das Ziel verfolgt, mögliche Lieferengpässe eines Herstellers kompensieren zu können. Andererseits ist häufig aufgrund von Kostendruck ein Wechsel zu günstigeren Anbietern vorzunehmen. Derartige Wechsel oder Hinzunahme von zusätzlichen Rohstoffquellen sind nicht immer unproblematisch und können gewisse Risiken für die Herstellung der Arzneiformen bergen.

Anhand der in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse konnte die Variabilität von unterschiedlichen Laktosequalitäten, welche einer einzigen Arzneibuch-Monographie zuzuordnen sind und deren Auswirkungen auf Eigenschaften der Arzneiform dargestellt werden. Untersucht wurden die Substanzen Flowlac 90, Flowlac 100, Flowlac S2 und Tablettose 80 der Firma Meggle, FastFlo 315 und FastFlo 316 der Firma Foremost und Supertab SD11 und Supertab SD14 der Firma DMV. Alle Substanzen sind für die Direkttablettierung vorgesehen und der Arzneibuch-Monographie  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat zugehörig.

Besonders bei den sprühgetrockneten Substanzen ergaben sich, bedingt durch den variierenden amorphen Anteil, große Unterschiede hinsichtlich der Eigenschaften der Rohstoffe selbst, aber auch in den Eigenschaften der daraus hergestellten Tabletten.

Die amorphen Anteile der kommerziell erhältlichen sprühgetrockneten Qualitäten werden von den Herstellern in Spannen von 8-15 % angegeben. Da der amorphe Anteil von enormer Wichtigkeit für die Eigenschaften des Rohstoffes ist und großen Einfluss auf die Arzneiform

ausübt, wurde über eine Quantifizierung mit der Methode der Röntgenpulverdiffraktometrie eine Gruppierung von Substanzen vorgenommen.

Hier konnte Gruppen mit hohen amorphen Anteilen von 13-15 %, mittleren amorphen Anteilen von 7-9 % und niedrigen amorphen Anteilen von  $\leq 2$  % gebildet werden. In die Gruppe mit hohen amorphen Anteilen fielen Flowlac 90, Supertab 14SD und FastFlo 316. Mittlere Gehaltswerte lagen für Flowlac 100, FastFlo 315 und Supertab SD11 vor. Die dritte Gruppe bildete Flowlac S2 mit einem amorphen Gehalt von etwa 2 %. Auch Tablettose 80 als agglomerierte Laktosequalität ließ sich mit einem amorphen Anteil von etwa 1 % dieser dritten Gruppe zuordnen. Die Tablettierbarkeit der Substanzen korrelierte mit dieser Einordnung, ebenso wie die Untersuchung der Hygroskopizität mit Sorptions- und Desorptionsisothermen.

Eine darüber hinaus vorgenommene Charakterisierung mit der DSC bestätigte diese Gruppierung ebenfalls anhand der Bestimmung der Glasübergangstemperaturen. Auffällig war hierbei das Auftreten von zwei Glasübergängen bei der Substanz Supertab SD11 bei 55,01 °C und 87,95 °C. Die Erklärung lieferte das morphologische Erscheinungsbild (REM) dieser Qualität: freie amorphe Kügelchen lagerten auf der Oberfläche der größeren Partikel auf und neigten daher früher zu Kristallisation als die im Partikel eingeschlossenen amorphen Bereiche. Somit ist dieses Produkt als vergleichsweise instabil anzusehen.

Interessant erscheint die sprühgetrocknete Qualität Flowlac S2, welche nicht im Markt erhältlich ist. Dieser Rohstoff beinhaltet etwa 2 % amorphen Anteil, was für eine deutlich verbesserte Tablettierbarkeit im Vergleich zu der agglomerierten Substanz Tablettose 80 sorgt. Der sehr niedrige amorphe Anteil führt zwar nicht zu den hohen Festigkeiten wie beispielsweise Flowlac 90 mit einem amorphen Gehalt von 13 %, jedoch ist die Stabilität- auch bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit deutlich verbessert und damit verbunden die Produkteigenschaften der Arzneiform weniger variabel.

Die dargestellten Ergebnisse belegen eine große Variabilität von Substanzen, die eng verwandt sind. Demnach sollte der pharmazeutische Hersteller seine Rohstoffe umfassend charakterisieren und die entsprechenden Rohstoff-Spezifikationen möglichst präzise festlegen. Eine Austauschbarkeit der betrachteten Laktosequalitäten ist nur bedingt innerhalb der vorgenommenen Gruppierung möglich.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Methode der *Pair-Distribution-Function* für die Charakterisierung einer organischen amorphen Modellsubstanz zu testen. Als Substanz diente amorphe Laktose, welche jeweils über Sprühtrocknung, Gefriertrocknung und durch mechanische Beanspruchung in Form von Mahlen mit einer Kugelmühle gewonnen wurde. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigten die morphologischen Unterschiede

dieser drei Substanzen. Für das Mahlen wurde die Laktose-Qualität Granulac 70 eingesetzt, welche hauptsächlich aus  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat besteht. In der Theorie wurde davon ausgegangen, so in der Nahordnung der gemahlene Substanz vorwiegend nanokristallines  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat vorzufinden.

Trotz der unterschiedlichen Morphologie der amorphen Phasen konnten keine Unterschiede in der Nahordnung mit der Methode der *Pair-Distribution-Function* detektiert werden.

Ein weiteres Ziel war die Erfassung von Zwischenprodukten während der Kristallisation der amorphen Substanzen. Die Kristallisation wurde sowohl bei 66 %rh/ 20 °C, als auch bei 100 %rh/ 20 °C beobachtet, doch auch hier schien die Kristallisation schlagartig zu verlaufen, so dass keine Intermediärprodukte zu sehen waren.

Lediglich die rekristallisierten Substanzen zeigten Unterschiede in der Nahordnung und ließen darauf schließen, dass die amorphe Laktose, welche durch das Mahlen der  $\alpha$  Laktose-Monohydrat-Qualität erhalten wurde, vermehrt zu  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat rekristallisiert. Dies konnte auch mit Messungen der Sorptions- und Desorptionsisothermen korreliert werden, denn die gemahlene Substanz nimmt bei der Rekristallisation etwa 4,4 % Wasser auf, was in etwa dem Kristallwasser-Gehalt von 5 % für  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat entspricht.

Die in dieser Arbeit gezeigten ersten Ergebnisse von Synchrotron-Messungen und Analyse mit der *Pair-Distribution-Function* zeigen, dass in der kristallinen Phase deutliche Unterschiede zwischen  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat und  $\beta$ -Laktose detektierbar sind. In der Nahordnung ist kein Unterschied in den verfahrenstechnisch unterschiedlich hergestellten amorphen Phasen zu sehen. Dies kann zum einen bedeuten, dass die Methode noch nicht ausgereift und sensibel genug ist, um organische Materialien zu detektieren, oder aber im Falle der amorphen Laktose ist keine Nahordnung gegeben bzw. die Nahordnung der amorphen Systeme ist gleich.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°	Winkelgrad
°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
α	alpha
Å	Armströng
β	beta
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
DIN	Deutsche Industrie Norm
DSC	Dynamic Scanning Calorimetrie
DVS	Dynamic Vapour Sorption
et.al.	et alii (und andere)
g	Gramm
H	Enthalpie
h	Stunde
IR	Infrarot
J	Joule
K	Kelvin
kg	Kilogramm
kJ	Kilo Joule
kV	Kilo Volt
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mA	Milliamper
mbar	Millibar
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
mN	Millinewton
mol	Mol
nm	Nanometer
PDF	Pair Distribution Function

Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rh	relative humidity; relative Luftfeuchtigkeit
Stab	Standardabweichung
T	Temperatur
Tg	Glasübergangstemperatur
Th	Theta
$\theta$	Theta
THC	Temperature Humidity Chamber
XRPD	X-Ray Powder Diffraction



## 7. Anhang

### 7.1 Pyknometrische Dichten

Tabelle 7.1 Partikeldichten der verwendeten Laktosequalitäten

Substanz	Partikeldichte [g/cm <sup>3</sup> ] der Ausgangsware	Partikeldichte [g/cm <sup>3</sup> ] nach 24 h Lagerung bei 75 %rh / 25 °C
Flowlac 90	1,5369	1,5446
Flowlac 100	1,5381	1,5479
Flowlac S2	1,5394	1,5402
Supertab SD11	1,5384	1,5468
Supertab SD14	1,5388	1,5476
FastFlo 315	1,5403	1,5421
FastFlo 316	1,5391	1,5439
Tablettose 80	1,5388	1,5401
Supertab30GR	1,5563	1,5578

### 7.2 DSC Thermogramme

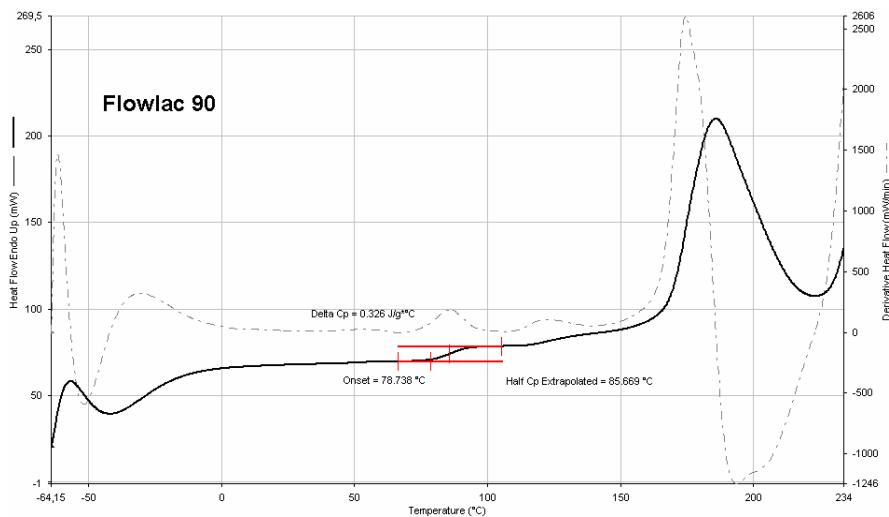


Abbildung 7.1 DSC Thermogramm Flowlac 90\_1; Einwaage 5,4 mg

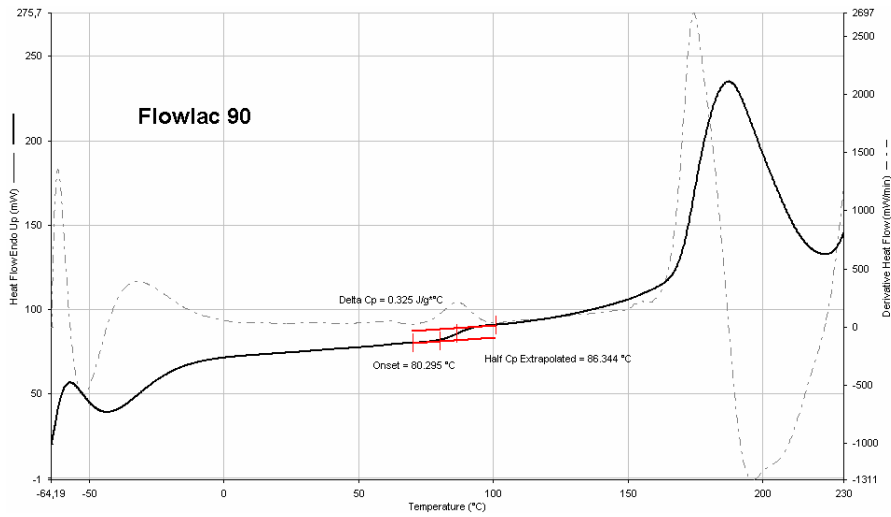


Abbildung 7.2 DSC Thermogramm Flowlac 90\_2; Einwaage 4,6 mg

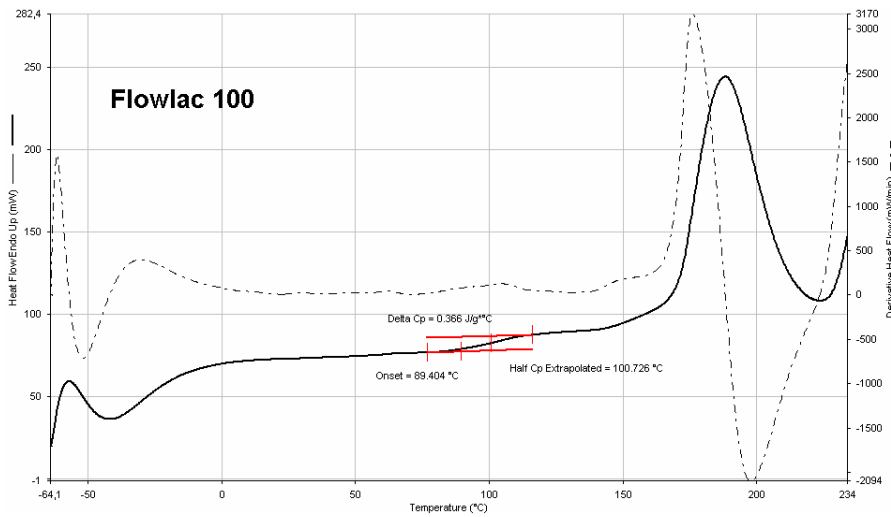


Abbildung 7.3 DSC Thermogramm Flowlac 100\_1; Einwaage 4,8 mg

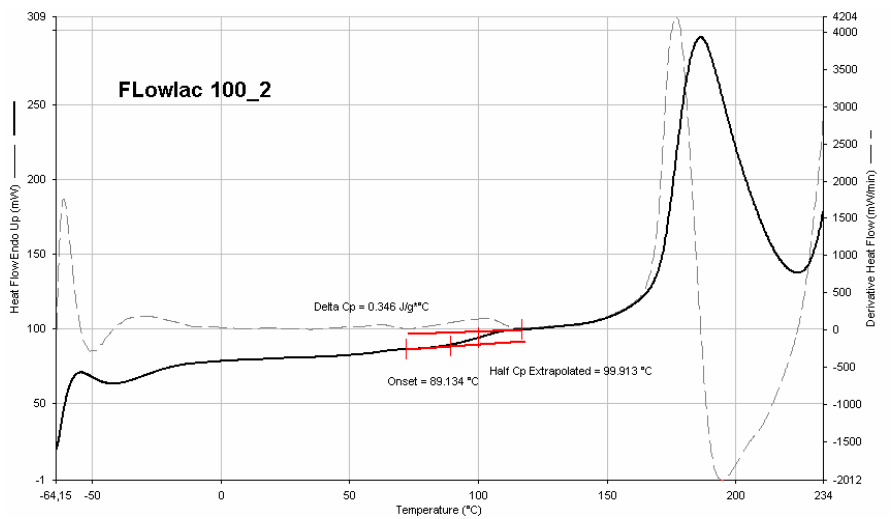


Abbildung 7.4 DSC Thermogramm Flowlac 100\_2; Einwaage 5,2 mg

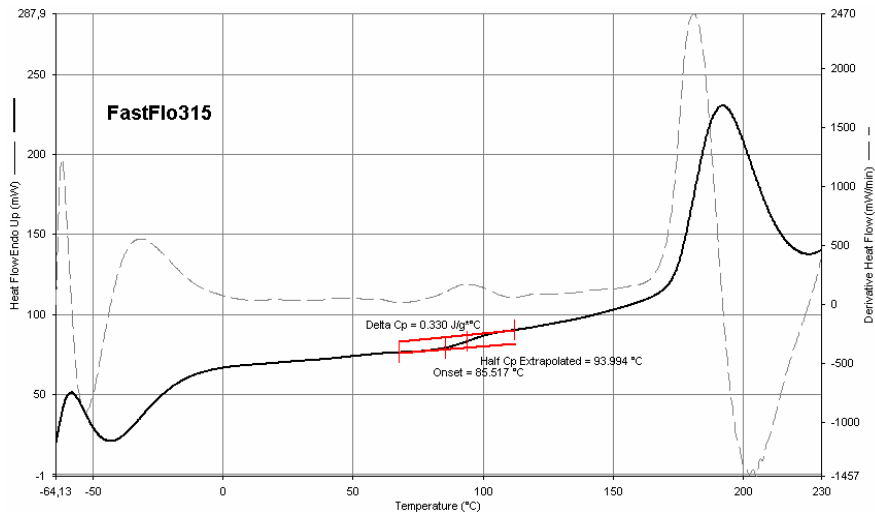


Abbildung 7.5 DSC Thermogramm FastFlo 315\_1; Einwaage 4,7 mg

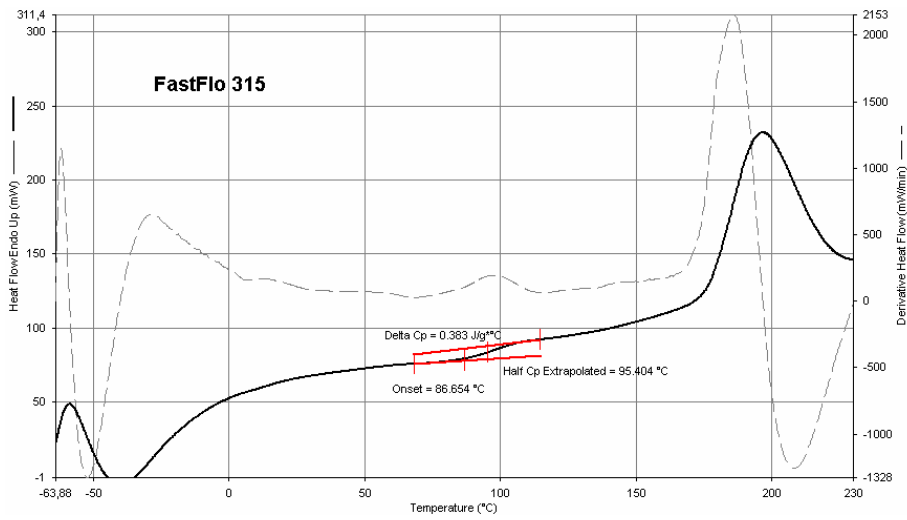


Abbildung 7.6 DSC Thermogramm FastFlo 315\_2; Einwaage 4,8 mg

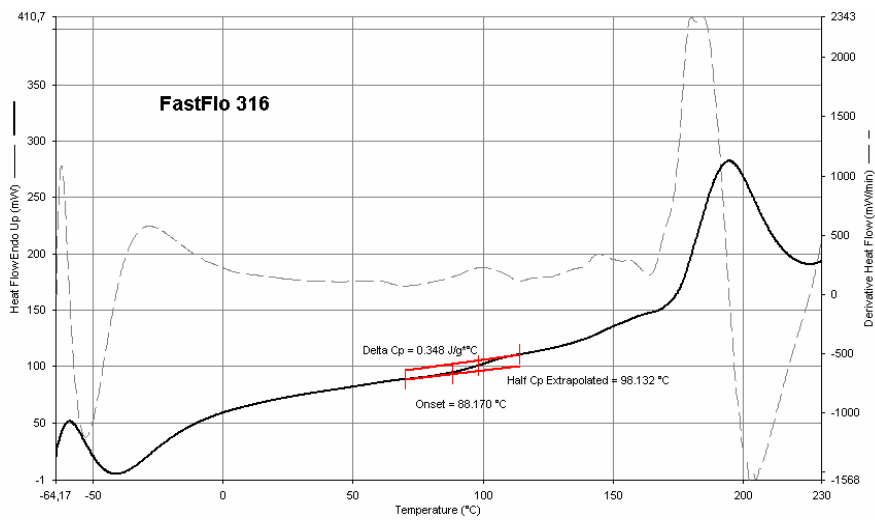


Abbildung 7.7 DSC Thermogramm FastFlo 316\_1; Einwaage 5,5 mg

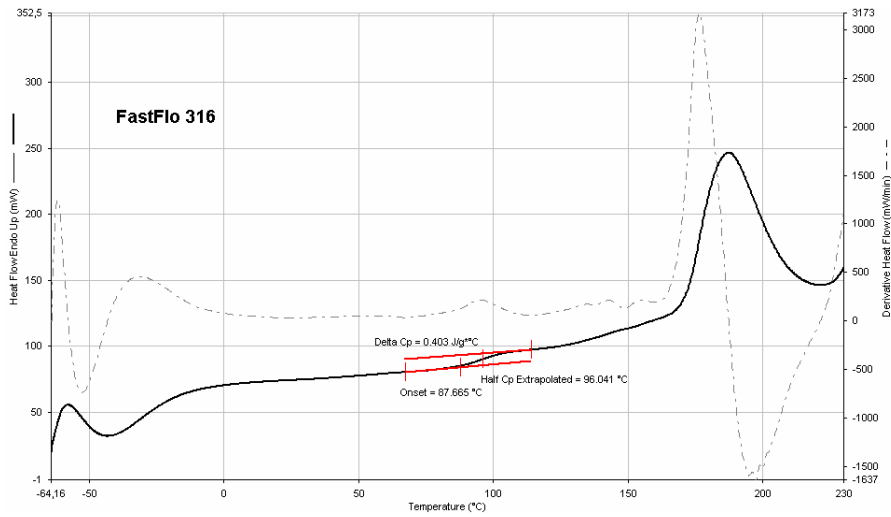


Abbildung 7.8 DSC Thermogramm FastFlo 316\_2; Einwaage 4,5 mg

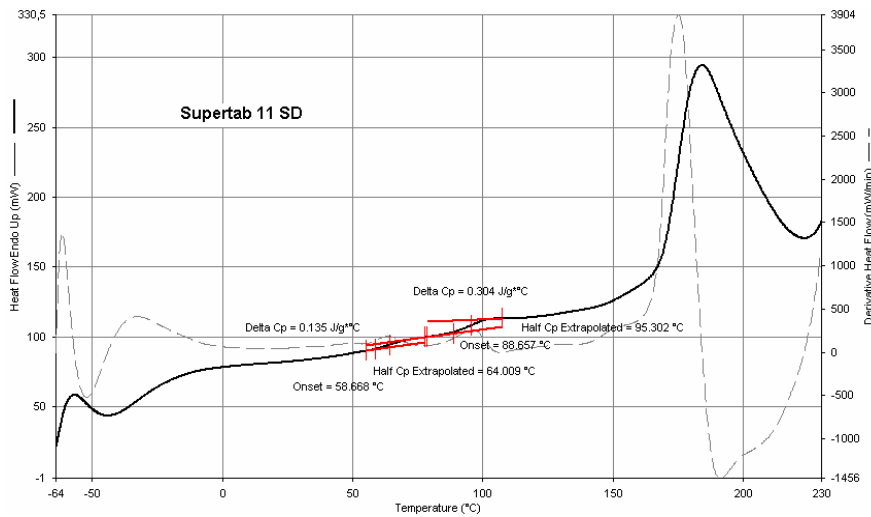


Abbildung 7.9 DSC Thermogramm Supertab 11SD\_1; Einwaage 5,2 mg

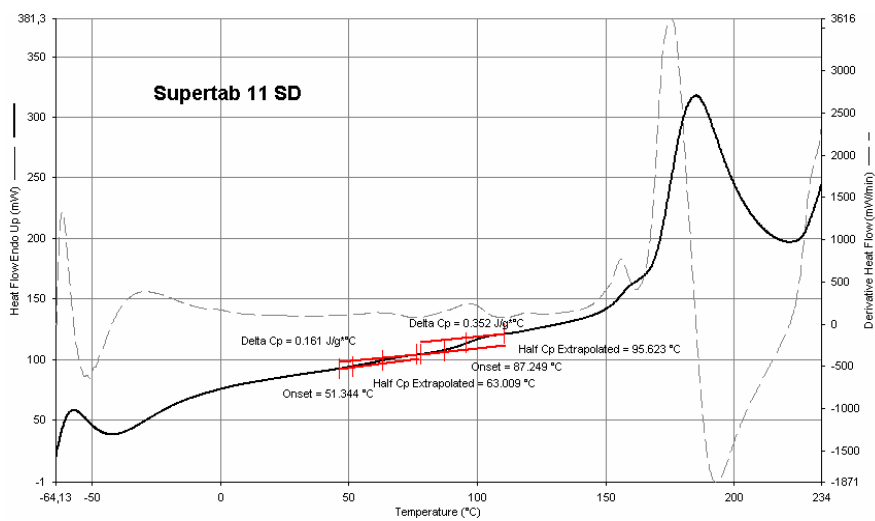


Abbildung 7.10 DSC Thermogramm Supertab 11SD\_2; Einwaage 5,4 mg

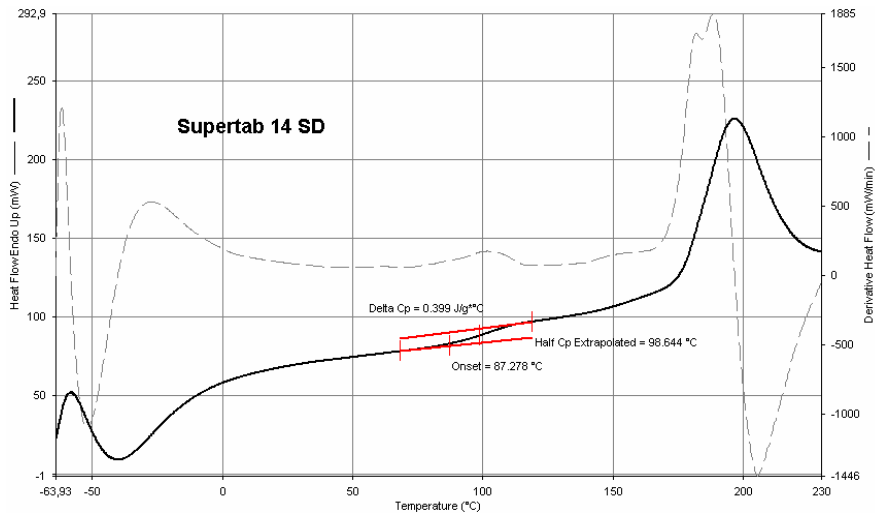


Abbildung 7.11 DSC Thermogramm Supertab 14SD\_1; Einwaage 4,7 mg

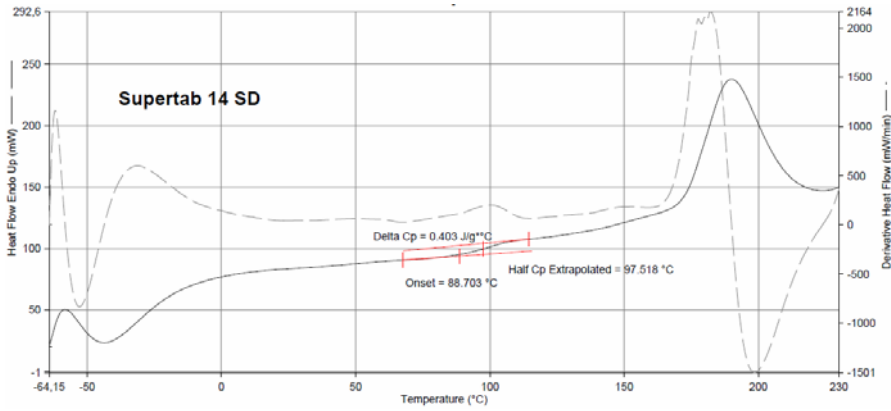


Abbildung 7.12 DSC Thermogramm Supertab 14SD\_2; Einwaage 4,5 mg

### 7.3 Heckel-Plots

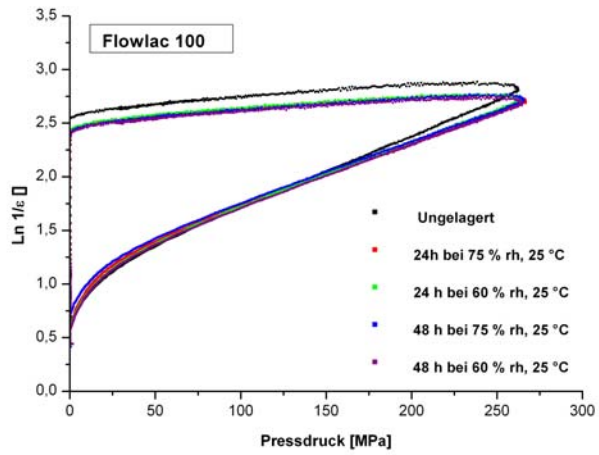


Abbildung 7.13 Heckel-Plots von Flowlac 100

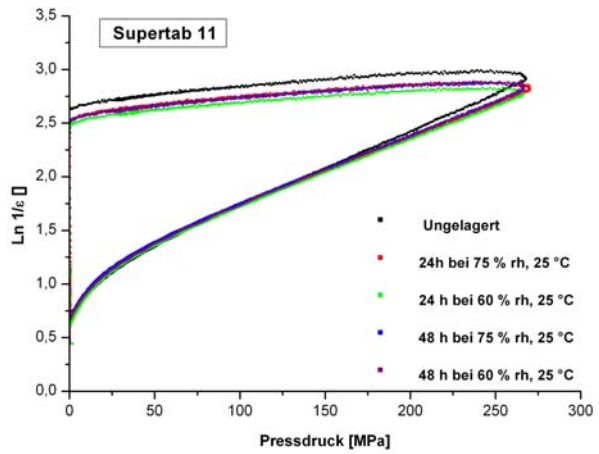


Abbildung 7.14 Heckel-Plots von Supertab SD11

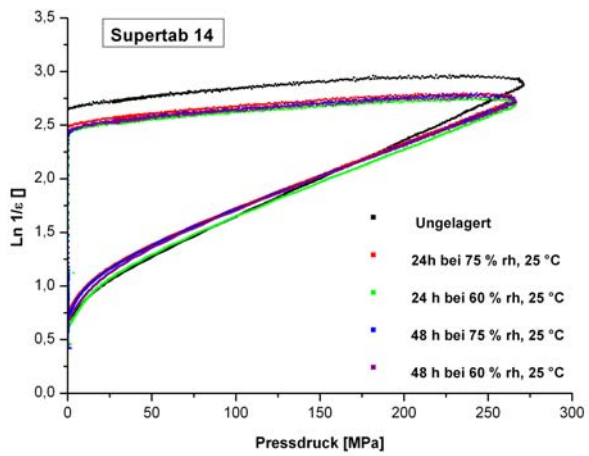


Abbildung 7.15 Heckel-Plots von Supertab SD14

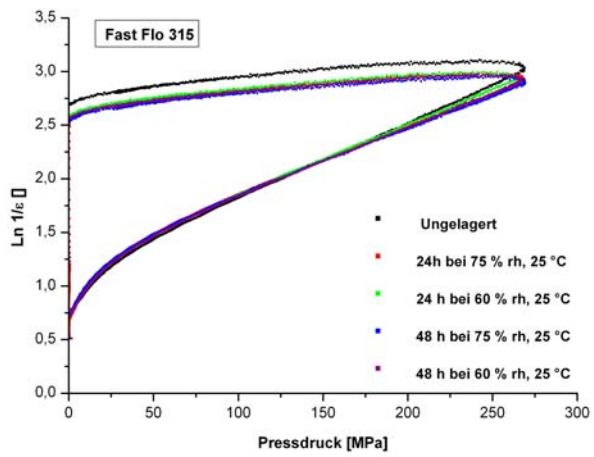


Abbildung 7.16 Heckel-Plots von FastFlo 315

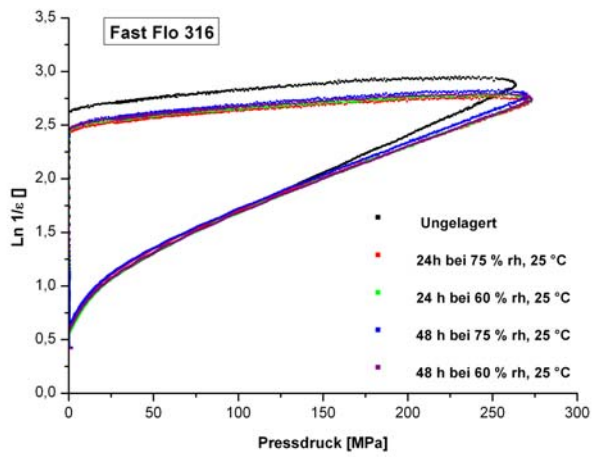


Abbildung 7.17 Heckel-Plots von FastFlo 316

## 7.4 Strukturprofile für die Rietveld-Verfeinerung

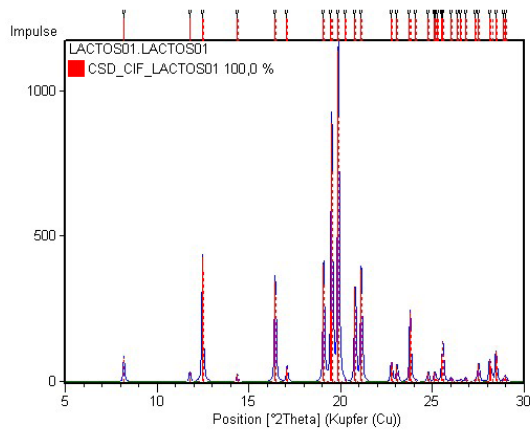


Abbildung 7.18  $\alpha$ -Laktose-Monohydrat

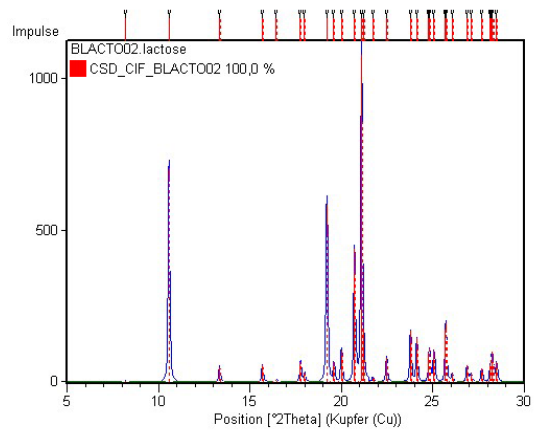


Abbildung 7.19  $\beta$ -Laktose Anhydrat

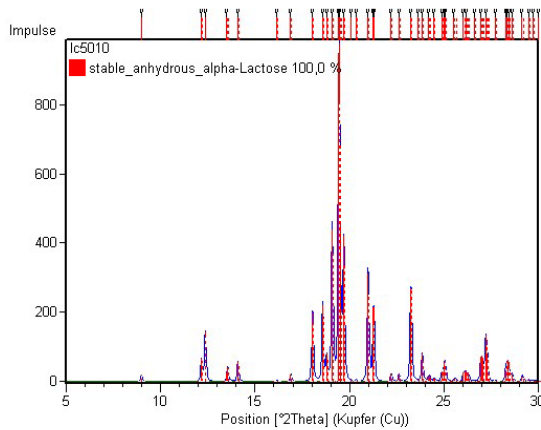


Abbildung 7.20  $\alpha$ -Laktose Anhydrat stabil

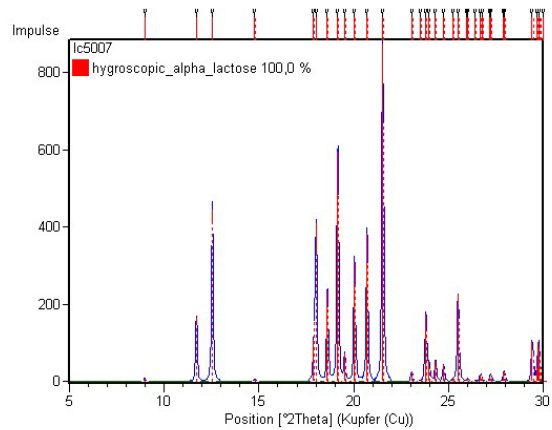


Abbildung 7.21  $\alpha$ -Laktose Anhydrat instabil

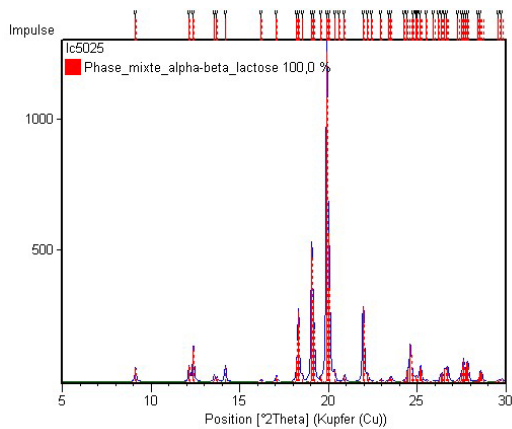


Abbildung 7.22 Mischkristalle  $\alpha$ -/ $\beta$ -Laktose (5:3)



## 7.5 Berechnungsparameter für die Profilanpassungen der In-situ-Untersuchungen

	A	B	C	D
1	Modell	Logistic		
2	Gleichung	$y = A2 + (A1-A2)/(1 + (x/x0)^p)$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,01042		
4	Kor. R-Quadrat	0,99603		
5			Wert	Standardfehler
6	-- A1		-0,01069	0,09892
7	-- A2		5,21744	0,32018
8	x0		132,76272	27,52532
9	-- p		0,74219	0,0738

	A	B	C	D
1	Modell	Allometric1		
2	Gleichung	$y = a*x^b$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,05617		
4	Kor. R-Quadrat	0,99179		
5			Wert	Standardfehler
6	-- a		32,46791	2,48969
7	-- b		-0,45604	0,01981

Abbildung 7.23 Profilanpassung an die In-situ-Untersuchungen in der THC von Flowlac 90

	A	B	C	D
1	Modell	Logistic		
2	Gleichung	$y = A2 + (A1-A2)/(1 + (x/x0)^p)$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,16304		
4	Kor. R-Quadrat	0,97892		
5			Wert	Standardfehler
6	-- A1		-0,31855	0,38891
7	-- A2		9,10471	0,12876
8	x0		18,21116	1,1986
9	-- p		2,67064	0,34063

	A	B	C	D
1	Modell	Allometric1		
2	Gleichung	$y = a*x^b$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,15073		
4	Kor. R-Quadrat	0,93389		
5			Wert	Standardfehler
6	-- a		9,12861	0,92971
7	-- b		-0,20499	0,02341

Abbildung 7.24 Profilanpassung an die In-situ-Untersuchungen in der THC von Supertab 14SD

	A	B	C	D
1	Modell	Logistic		
2	Gleichung	$y = A2 + (A1-A2)/(1 + (x/x0)^p)$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,0221		
4	Kor. R-Quadrat	0,97771		
5			Wert	Standardfehler
6	A1		0,00496	0,313
7	Gehalt A2		3,89237	0,03759
8	$\beta$ -Laktose x0		72,68324	6,52491
9	p		2,3303	0,32708

	A	B	C	D
1	Modell	Allometric1		
2	Gleichung	$y = a*x^b$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,01277		
4	Kor. R-Quadrat	0,97959		
5			Wert	Standardfehler
6	Gehalt a		7,28765	0,38661
7	a-Laktose b		-0,17298	0,01072

Abbildung 7.25 Profilanpassung an die In-situ-Untersuchungen in der THC von Supertab 11SD

	A	B	C	D
1	Modell	Logistic		
2	Gleichung	$y = A2 + (A1-A2)/(1 + (x/x0)^p)$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,05508		
4	Kor. R-Quadrat	0,9739		
5			Wert	Standardfehler
6	-- A1		0,6461	0,17659
7	-- A2		5,29881	0,0557
8	x0		45,76236	2,75351
9	-- p		2,30855	0,24672

	A	B	C	D
1	Modell	Allometric1		
2	Gleichung	$y = a*x^b$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,01122		
4	Kor. R-Quadrat	0,98482		
5			Wert	Standardfehler
6	Gehalt a		6,29978	0,18476
7	a-Laktose b		-0,12326	0,00628

Abbildung 7.26 Profilanpassung an die In-situ-Untersuchungen in der THC von FastFlo 316

	A	B	C	D
1	Modell	Logistic		
2	Gleichung	$y = A2 + (A1-A2)/(1 + (x/x0)^p)$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,0171		
4	Kor. R-Quadrat	0,9976		
5			Wert	Standardfehler
6	-- A1		-0,00278	0,09271
7	-- A2		6,96416	0,03858
8	-- x0		25,08602	0,34992
9	-- p		8,38648	0,55112

	A	B	C	D
1	Modell	Allometric1		
2	Gleichung	$y = a*x^b$		
3	Chi-Quadr Reduziert	0,04641		
4	Kor. R-Quadrat	0,92995		
5			Wert	Standardfehler
6	Gehalt a-instabil	a	8,22575	0,34752
7		b	-0,09527	0,00847

Abbildung 7.27 Profilanpassung an die In-situ-Untersuchungen in der THC von FastFlo 315

## 7.6 PDF Auswertungen für die Rekristallisation bei 54 %rh/ 20 °C

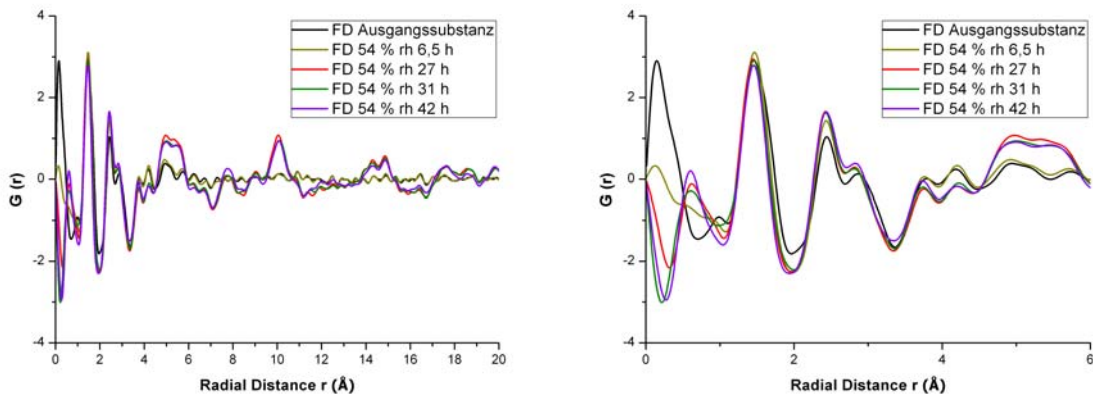


Abbildung 7.28 PDF von sprühtrockneter Laktose bei 54 %rh; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)

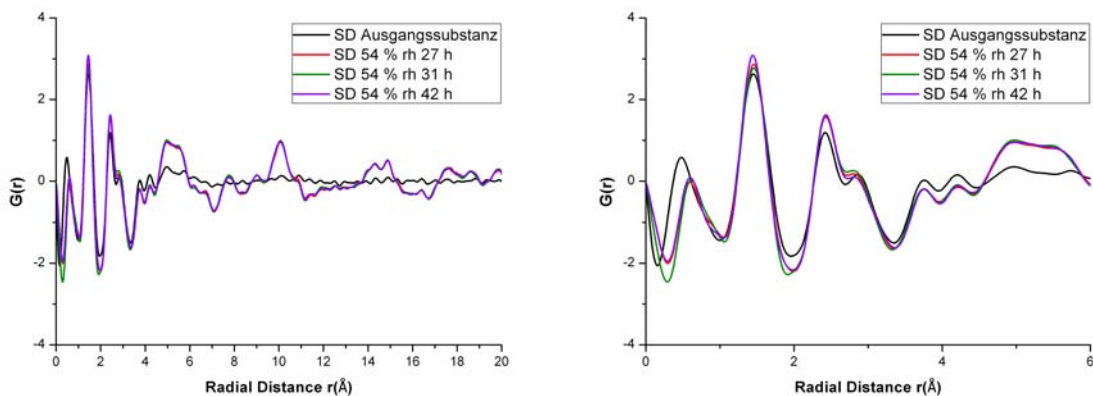
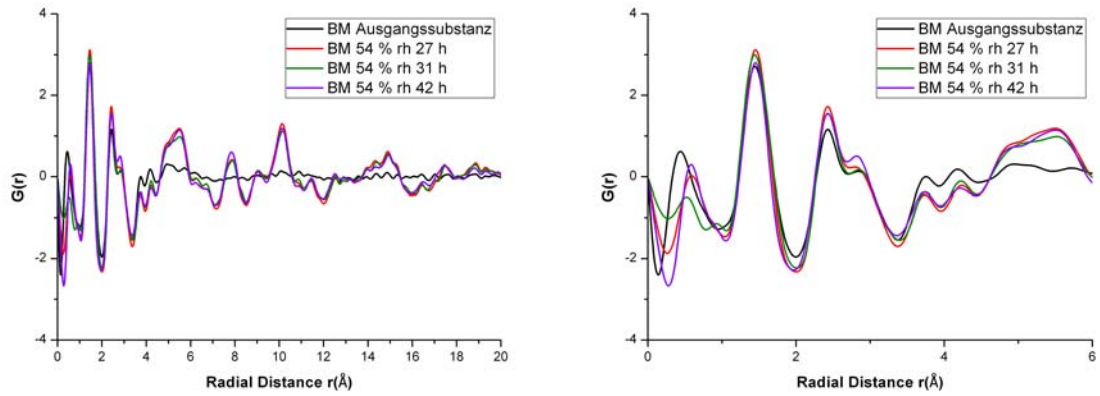


Abbildung 7.29 PDF von gefriergetrockneter Laktose bei 54 %rh; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)



**Abbildung 7.30** PDF von amorph gemahlener Laktose bei 54 %rh; links: Übersicht (0-20 Å), rechts: Vergrößerung (0-6 Å)

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] **Brittain H.G.** Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Marcel Dekker, Inc.; 1999
- [2] **Lefebvre J., Guyot-Hermann A.M., Draguet-Bruchmans M., Bouche R.** Polymorphic Transitions of Carbamazepine during Grinding and Compression, Drug Dev Ind Pharm 1986; 12: 1913-1927
- [3] **Lerk C.F.** Physikalisch-pharmazeutische Eigenschaften von Laktose, Pharm Unserer Zeit 1987; 16: 39-46
- [4] **Haase G., Nickerson T.A.** Kinetic reactions of alpha and beta lactose I. Mutarotation, J Dairy Sci 1966; 49: 127-132
- [5] **Lefort R., Caron V., Willart J.F., Descamps M.** Mutarotational kinetics and glass transition of lactose, Solid State Communications 2006; 140: 329-334
- [6] **Monographie: Laktose-Monohydrat** Europäisches Arzneibuch 2008; 3. Nachtrag
- [7] **Monographie: Wasserfreie Laktose** Europäisches Arzneibuch 2008; 3. Nachtrag
- [8] **Smith G.D., Dann S.E., Elsegood M.R.J., Dale S.H., Blatchford C.G.**  $\alpha$ -Lactose monohydrate: a redetermination at 150 K, Acta Crystallogr E 2005; 61: o2499-o2466
- [9] **Beevers C.A., Hansen H.N.** The structure of  $\alpha$ -lactose monohydrate. Acta Crystallogr B 1971; 27: 1323-1325
- [10] **Fries D.C., Rao S.T., Sundaralingham M.** Structural chemistry of carbohydrates III. Crystal and molecular structure of 4-O- $\beta$ -D-galactopyranosyl- $\alpha$ -D-glucopyranose monohydrate ( $\alpha$ -lactose monohydrate), Acta Crystallogr B 1971; 27: 994-1005
- [11] **Noordik J.H., Beurskens P.T., Bennema P., Visser R.A., Gould R.O.** Crystal structure, polarity and morphology of 4-O-galactopyranosyl- $\alpha$ -D-glucopyranose monohydrate: a redetermination, Z Kristallogr 1984; 168: 59-65
- [12] **Hirotsu K., Shimada A.** The Crystal and Molecular Structure of  $\beta$ -Lactose, Bull Chem Soc Jpn 1973; 47: 1872-1879
- [13] **Platteau C., Lefebvre J., Affouard F., Willart J.F., Derollez P., Mallet F.** Structure determination of the stable anhydrous phase of alpha-lactose from X-ray powder diffraction, Acta Crystallogr B 2005; 61: 185-191

- 
- [14] **Platteau C., Lefebvre J., Affouard F., Derollez P.** Ab initio structure determination of the hygroscopic anhydrous form of alpha-lactose by powder X-ray diffraction, *Acta Crystallogr B* 2004; 60: 453-460
- [15] **Figura L.O., Epple M.** Anhydrous  $\alpha$ - lactose: A study with DSC and TXRD, *J Therm Anal* 1995; 44: 45-53
- [16] **Lefebvre J., Willart J.F., Caron V., Lefort R., Affouard F., Danede F.** Structure determination of the 1/1 alpha/beta mixed lactose by X-ray powder diffraction, *Acta Crystallogr B* 2005; 61: 455-463
- [17] **Drapier-Beche N., Fanni J., Parmentier M.** Physical and chemical properties of molecular compounds of lactose, *J Dairy Sci* 1999; 82: 2558-2563
- [18] **Kirk J.H., Dann S.E., Blatchford C.G.** Lactose: a definitive guide to polymorph determination, *Int J Pharm* 2007; 334: 103-114
- [19] Dehydration mechanism and crystallisation behaviour of lactose. *J Therm Anal* 2002; 68: 489-502.
- [20] **Newell H.E., Buckton G., Butler D.A., Thielmann F., Williams D.R.** The use of inverse phase gas chromatography to study the change of surface energy of amorphous lactose as a function of relative humidity and the processes of collapse and crystallisation, *Int J Pharm* 2001; 217: 45-56
- [21] **Ambarkhane A.V., Pincott K., Buckton G.** The use of inverse gas chromatography and gravimetric vapour sorption to study transitions in amorphous lactose, *Int J Pharm* 2005; 294: 129-135
- [22] **Drapier-Beche N., Fanni J., Parmentier M., Vilasi M.** Evaluation of Lactose Crystalline Forms by Nondestructive Analysis, *J Dairy Sci* 1997; 80: 457-463
- [23] **Ibach A., Kind M.** Crystallization kinetics of amorphous lactose, whey-permeate and whey powders, *Carbohydr Res* 2007; 342: 1357-1365
- [24] **Steckel H., Bolzen N.** Calorimetric Study on Amorphous Lactose during and after Re-Crystallization at Different Relative Humidity, *Pharm Ind* 2005; 67: 709-712
- [25] **Berggren J., Frenning G., Alderborn G.** Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles, *Eur J Pharm Sci* 2004; 22: 191-200
- [26] **Berggren J., Alderborn G.** Long-term stabilisation potential of poly(vinylpyrrolidone) for amorphous lactose in spray-dried composites, *Eur J Pharm Sci* 2004; 21: 209-215

- 
- [27] **Mahlin D., Berggren J., Gelius U., Engstrom S., Alderborn G.** The influence of PVP incorporation on moisture-induced surface crystallization of amorphous spray-dried lactose particles, *Int J Pharm* 2006; 321: 78-85
- [28] **Haque M.K., Roos Y.H.** Crystallization and X-ray diffraction of spray-dried and freeze-dried amorphous lactose, *Carbohydr Res* 2005; 340: 293-301
- [29] **Buckton G., Darcy P.** The influence of additives on the recrystallisation of amorphous spray dried lactose, *Int J Pharm* 1995; 121: 81-87
- [30] **Ritschel W.A., Bauer-Brandl A.** Die Tablette-Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, Editio Cantor; 2002
- [31] **Rasenack N., Muller B.W.** Crystal habit and tableting behavior, *Int J Pharm* 2002; 244: 45-57
- [32] **Heckel R.W.** Density-Pressure Relationships in Powder Compaction, *Trans Metall Soc AIME* 1961; 221: 671-675
- [33] **Peter S., Lammens R.F., Steffens K.-J.** Roller compaction/ Dry granulation: Use of the thin layer model for prediction densities and forces during roller compaction, *Pow Tech* 2010; 1999: 165-175
- [34] **Paronen P.** Heckel Plots as indicators of elastic properties, *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12: 1903-1912
- [35] **Sonnergaard J.M.** A critical evaluation of the Heckel equation, *Int J Pharm* 1999; 193: 63-71
- [36] **Gabaude C.M.D., Guillot M., Gautier J.-C., Saudemon P., Chulia D.** Effect of True Density, Compacted Mass, Compression Speed, and Punch Deformation on the Mean Yield Pressure, *J Pharm Sci* 1999; 88: 725-730
- [37] **De Boer A.H., Vromans H., Lerk C.F., Bolhuis G.K., Kussendrager K.D., Bosch H.** Studies on tableting properties of lactose. Part III. The consolidation behaviour of sieve fractions of crystalline alpha-lactose monohydrate, *Pharm Weekbl Sci* 1986; 8: 145-150
- [38] **Lerk C.F., Andreae A.C., De Boer A.H., Bolhuis G.K., Zuurman K.** Kussendrager K, van LJ. Increased binding capacity and flowability of alpha-lactose monohydrate after dehydration. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 747-748.
- [39] **Wong D.Y.T., Waring M.J., Wright P., Aulton M.P.** Elucidation of the compressive deformation behaviour of  $\alpha$ -lactose monohydrate and anhydrous  $\alpha$ -lactose single crystals by mechanical strength and acoustic emission analysis, *Int J Pharm* 1991; 72: 233-241,
- [40] **Vromans H., Bolhuis G.K., Lerk C.F., Kussendrager K.D., Bosch H.** Studies on tableting properties of lactose. VI. Consolidation and compaction of spray dried amorphous lactose, *Acta Pharm Suec* 1986; 23: 231-240

- 
- [41] **Sebhatu T., Elamin A.A., Ahlneck C.** Effect of moisture sorption on tableting characteristics of spray dried (15% amorphous) lactose, *Pharm Res* 1994; 11: 1233-1238
- [42] **Fell J.T., Newton J.M.** Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose, *J Pharm Sci* 1971; 60: 1866-1869
- [43] **Busignies V., Tchoreloff P., Leclerc B., Besnard M., Couarraze G.** Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses I.Compressibility, *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 58: 569-576
- [44] **Busignies V., Tchoreloff P., Leclerc B., Hersen C., Keller G., Couarraze G.** Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses II.Compacts mechanical properties, *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 58: 577-586
- [45] **Rassu G., Eissens A.C., Bolhuis G.K.** Tableting properties of an improved spray-dried lactose, *J Drug Del Sci Tech* 2006; 16: 455-559
- [46] **Wernecke R.** Industrielle Feuchtemessung, Wiley-VCH; 2003
- [47] **Callahan J.C., Cleary G.W., Elefant M., Kaplan G., Kensler T., Nash R.A.** Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients, *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 355-369
- [48] **Europäisches Arzneibuch 2010** 6. Ausgabe, Grundwerk 2008
- [49] **Van Campen L., Zografi G., Carstensen J.-T.** An approach to the evaluation of hygroscopicity for pharmaceutical solids, *Int J Pharm* 1980; 5: 1-18
- [50] **Rumpf H.** Grundlagen und Methoden des Graunulierens, *Chem Ing Tech* 1958; 30: 144-158
- [51] **Herzfeld C.D., Kreuzer J.** Grundlagen der Arzneiformenlehre 2, Springer Verlag; 1999
- [52] **Spieß L., Teichert G., Schwarzer R.** Moderne Röntgenbeugung. vieweg+teubner; 2009
- [53] **Busignies V., Leclerc B., Porion P., Evesque P., Couarraze G., Tchoreloff P.** Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography, *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64: 38-50
- [54] **Sinka I.C., Burch S.F., Tweed J.H., Cunningham J.C.** Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography, *Int J Pharm* 2004; 271: 215-224
- [55] **Allmann R.** Röntgenpulverdiffraktometrie, Springer-Verlag; 2003

- 
- [56] **Voigt R.** Pharmazeutische Technologie, Deutscher Apotheker Verlag; 2006
- [57] **Otsuka M., Ohtani H., Kaneniwa N., Higuchi S.** Isomerization of lactose in solid-state by mechanical stress during grinding, *J Pharm Pharmacol* 1991; 43: 148-153
- [58] **Otsuka M., Ohtani H., Otsuka K., Kaneniwa N.** Effect of Humidity on Solid-state Isomerization of Various Kinds of Lactose During Grinding, *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 2-5
- [59] **Willart J.F., Caron V., Lefort R., Danede F., Prevost D., Descamps M.** Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball milling, *Solid State Communications* 2004; 132: 693-696
- [60] **Descamps M., Willart J.F., Dudognon E., Caron V.** Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: the role of T(g), *J Pharm Sci* 2007; 96: 1398-1407
- [61] **Fell J.T., Newton J.M.** Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *J Pharm Sci* 1970; 59: 688-691
- [62] **Fell J.T., Newton J.M.** The tensile strength of lactose tablets, *J Pharm Pharmacol* 1968; 20: 657-659
- [63] **Fix I., Steffens K.-J.** Quantifying low amorphous or crystalline amounts of alpha-lactose-monohydrate using X-ray powder diffraction, near-infrared spectroscopy, and differential scanning calorimetry, *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30: 513-523
- [64] **Hermans P.H., Weidinger A.** On the determination of the crystalline fraction of polyethylenes from X-ray diffraction, *Macromol Chem* 1961; 24
- [65] **McCusker L.B., VonDreele R.B., Cox D.E., Louer D., Scardi P.** Rietveld refinements guidelines, *J Appl Cryst* 1999; 32: 36-50
- [66] **Bauer K.H., Frömring K.-H., Führer C.** Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2006
- [67] **Brittain H.G., Bogdanowich S.J., Bugay D.E., DeVincentis J., Lewen G., Newman A.W.** Physical Characterization of Pharmaceutical Solids, *Pharm Res* 1991; 8: 963-973
- [68] **Produktinformation Meggle**, 2009
- [69] **Bolhuis G.K., Kussendrager K., Langridge J.** New Developments in Spray-Dried Lactose, *Pharm Tech* 2004; 26-31
- [70] **Produktinformation Foremost**, 2008
- [71] **Herrington B.L.** Some Physical-Chemical Properties of Lactose II. Factors influencing the crystalline habit of Lactose, *J Dairy Sci* 1934; 17: 533-542



- 
- [72] **Produktinformation DMV-Fonterra Excipients**, 2008.
- [73] **Vromans H., De Boer A.H., Bolhuis G.K., Lerk C.F., Kussendrager K.D.** Studies on tableting properties of lactose, Part I. The effect of initial particle size on binding properties and dehydration characteristics of lactose, *Acta Pharm Suec* 1985; 22: 163-172
- [74] **Vromans H., De Boer A.H., Bolhuis G.K., Lerk C.F., Kussendrager K.D., Bosch H.** Studies on tableting properties of lactose, Part II. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose, *Pharm Weekbl Sci* 1985; 7: 186-193
- [75] **De Boer A.H., Vromans H., Lerk C.F., Bolhuis G.K., Kussendrager K.D., Bosch H.** Studies on tableting properties of lactose, Part III. The consolidation behaviour of sieve fractions of crystalline alpha-lactose monohydrate, *Pharm Weekbl Sci* 1986; 8: 145-150
- [76] **Weyer K.** Beeinflussung und Optimierung von Hilfsstoffeigenschaften durch Interaktion mit Wasser, Dissertation Universität Bonn 2007
- [77] **Westermarck S., Juppo A.M., Yliruusi J.** Mercury porosimetry of mannitol tablets: effect of scanning speed and moisture, *Pharm Dev Technol* 2000; 5: 181-188
- [78] **Juppo A.M.** Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets, *Int J Pharm* 1996; 127: 95-102
- [79] **Riempa K.A., Vromans H., Zuurman K., Lerk C.F.** The effect of dry granulation on the consolidation and compaction of crystalline lactose, *Int J Pharm* 1993; 97: 29-38
- [80] **Ilkka J., Paronen P.** Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation, *Int J Pharm* 1993; 94: 181-187
- [81] **Duberg M., Nystrom C.** Studies on Direct Compression of Tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression, *Pow Tech* 1986; 46: 67-75
- [82] **Ziffels S., Schwarz E., Steckel H.** Rekristallisationsverhalten von teil-amorpher Laktose während und nach der Tablettierung, *Pharm Ind* 2010; 72: 508-520
- [83] **Suryanarayanan R., Herman C.S.** Quantitative Analysis of the Active Tablet Ingredient by Powder X-Ray Diffraction, *Pharm Res* 1991; 8: 393-399
- [84] **Alderborn G., Ahlneck C.** Moisture adsorption and tableting, III. Effect on tablet strength-post compaction storage time profiles, *Int J Pharm* 1991; 73: 249-258

- [85] **Malamataris S., Goidas P., Dimitriou A.** Moisture sorption and tensile strength of some tableted direct compression excipients, *Int J Pharm* 1991; 68: 51-60
- [86] **Down G.R.B., McMullen J.N.** The effect of interparticulate friction and moisture on crushing strength of sodium chloride compacts, *Pow Tech* 1985; 42: 169-174
- [87] **Egami T., Billinge S.J.** *Underneath the bragg peaks*, Elsevier; 2003
- [88] **Zhang X., Li Q.** Enhancement of friction between carbon nanotubes: an efficient strategy to strengthen fibers, *ACS Nano* 2010; 4: 312-316
- [89] **Gateshki M., Petkov V., William G., Pradhan S.K., Ren Y.** Atomic-scale structure of nanocrystalline ZrO<sub>2</sub> prepared by high-energy ball milling, *Phys Rev B* 2005; 71
- [90] **Petkov V.** Nanostructure by high-energy X-ray diffraction, *Materials today* 2008; 11: 28-38
- [91] **Billinge S.J., Kanatzidis M.G.** Beyond crystallography: the study of disorder, nanocrystallinity and crystallographically challenged materials with pair distribution functions, *Chem Commun (Camb )* 2004; 749-760
- [92] **Craig D.Q., Kett V.L., Murphy J.R., Price D.M.** The measurement of small quantities of amorphous material-should we be considering the rigid amorphous fraction? *Pharm Res* 2001; 18: 1081-1082
- [93] **Petkov V.** RAD, a program for analysis of x-ray diffraction data from amorphous materials for personal computers, *J Appl Cryst* 1989; 22: 387-389
- [94] **Beckers D., Gateshki M., Te Nijenhuis J., Fransen M.J.** X-ray scattering studies on nano crystalline and amorphous materials using high energy x-rays on a laboratory system. Poster, The pharmaceutical powder x-ray diffraction symposium 2009