

MODIFIZIERTE LAKTOSE ZUR DIREKTTABLETTIERUNG

**UNTERSUCHUNGEN ZU HERSTELLUNG, ANALYTIK
UND TABLETTIERBARKEIT**

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

VORGELEGT VON

SUSANNE ZIFFELS

KIEL 2009

Referent:

Prof. Dr. H. Steckel

Korreferent:

Prof. Dr. Dr. h. c. B. W. Müller

Tag der Disputation:

09. November 2009

Zum Druck genehmigt:

09. November 2009

gez. Prof. Dr. L. Kipp (Dekan)

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht in:

Ziffels, S., Schwarz, E. und Steckel, H. Rekristallisationsverhalten von teil-amorpher Laktose während und nach der Tablettierung, Pharm. Ind., in Druck

Ziffels, S. und Steckel, H. Influence of amorphous content on compaction behaviour of anhydrous α -lactose, Int. J. Pharm., zur Veröffentlichung eingereicht

Vollenbroek, J., Hebbink, G.A., Ziffels, S. und Steckel, H. Determination of low levels of amorphous content in inhalation grade lactose by moisture sorption isotherms, Pharm. Res., zur Veröffentlichung eingereicht

Hebbink, G. A., Vollenbroek, J., Ziffels, S., Steckel, H. Determination of low levels of amorphous content in inhalation grade lactose by moisture sorption isotherms, DDL 20, Edinburgh, Scotland (2009)

Ziffels, S. und Steckel, H. Influence of processing parameters on the tableting properties of modified lactose, 5th German-Polish Symposium, Poznań, Poland (2009) 17

Ziffels, S. und Steckel, H. A new approach to modify lactose for direct compression, 6th World Meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (APV), Barcelona, Spain (2008)

Ziffels, S., Schwarz, E. und Steckel, H. Influence of compression on the amorphous content of lactose, AAPS Annual Meeting, San Diego, US (2007) T2335

Ziffels, S., Schwarz, E. und Steckel, H. How do compression and storage affect lactose crystallinity? DPhG Joint Meeting, Erlangen (2007) 1

Meiner Familie gewidmet

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Rückschluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Zielsetzung der Arbeit	3
2	Laktose.....	7
2.1	Einleitung	7
2.2	Gewinnung	8
2.3	α -Laktose.....	9
2.4	β -Laktose	13
2.5	Amorphe Laktose	14
3	Grundlagen der Tablettierung.....	17
3.1	Allgemeine Grundlagen der Direkttablettierung	17
3.2	Tablettierverhalten von Hilfsstoffen.....	18
3.2.1	α -Laktose-Monohydrat	20
3.2.2	Wasserfreie α -Laktose	21
3.2.3	β -Laktose.....	22
3.2.4	Amorphe Laktose	23
4	Materialien	27
4.1	Verwendete Laktose-Qualitäten	27
4.1.1	Sprühgetrocknete Laktose.....	27
4.1.2	Agglomerierte Laktose.....	31
4.1.3	Gesiebte Laktose.....	32
4.2	Magnesiumstearat	35
4.3	Ethanol.....	36

5	Methoden	39
5.1	Herstellung von Pulvermischungen.....	39
5.1.1	Sprühtrocknung	39
5.1.2	Gefriertrocknung.....	42
5.1.3	Mischungsprozess.....	43
5.2	Charakterisierung von Pulvern.....	45
5.2.1	Restfeuchte	45
5.2.2	Schütt- und Stampfvolumen	46
5.2.3	Fließgeschwindigkeit	47
5.2.4	Böschungswinkel.....	48
5.2.5	Wahre Dichte.....	49
5.2.6	Spezifische Oberfläche.....	50
5.3	Herstellung von Tabletten.....	52
5.3.1	Pulvermischungen zur Direktverpressung	52
5.3.2	Tablettierung	52
5.4	Charakterisierung von Tabletten.....	53
5.4.1	Bruchfestigkeit.....	54
5.4.2	Zerfallszeit	55
5.5	Stabilitätsuntersuchungen.....	55
5.6	Spezielle analytische Methoden	56
5.6.1	Mikrokalorimetrie	56
5.6.2	Dynamische Wasserdampfsorption	59
5.6.3	Dynamische Differenzkalorimetrie	62
5.6.4	Thermogravimetrische Analyse	64
5.6.5	Gaschromatographie	65
5.6.6	Inverse Gaschromatographie	65
5.6.7	Röntgendiffraktometrie	69

5.6.8	Rasterelektronenmikroskopie	70
5.6.9	Dynamische Bildanalyse	71
5.7	Statistische Methoden	74
6	Methoden zur Bestimmung des amorphen Gehalts von Laktose	75
6.1	Einleitung	75
6.2	Charakterisierung der amorphen Laktose	76
6.3	Dynamische Wasserdampfsorption	78
6.3.1	Rekristallisationsverfahren	78
6.3.1.1	Versuchsdurchführung	79
6.3.1.2	Ergebnisse und Diskussion	82
6.3.2	Adsorptionsverfahren	86
6.3.2.1	Versuchsdurchführung	89
6.3.2.2	Ergebnisse und Diskussion	90
6.4	Mikrokalorimetrie	111
6.4.1	Versuchsdurchführung	112
6.4.2	Ergebnisse und Diskussion	113
6.5	Bewertung der Ergebnisse	116
7	Tablettier- und Rekristallisations-verhalten teilamorpher Laktose	119
7.1	Einleitung und Versuchsziele	119
7.2	Amorpher Gehalt	121
7.2.1	Einfluss der Probenvorbereitung	121
7.2.2	Einfluss von Magnesiumstearat.....	122
7.2.3	Einfluss der Presskraft auf den amorphen Gehalt	124
7.3	Bruchfestigkeit	130
7.4	Zerfallszeit	135
7.5	Bewertung der Ergebnisse	142

8	Modifizierung von Laktose zur Direkttablettierung.....	143
8.1	Vergleich von Herstellungsmethoden.....	143
8.1.1	Einleitung und Versuchsziele	143
8.1.2	Herstellung im Becherglas (Offenes System).....	145
8.1.3	Herstellung unter Rückflussskühlung (Geschlossenes System)	148
8.1.4	Charakterisierung der modifizierten Laktose-Pulver	150
8.1.5	Bewertung der Methoden	159
8.2	Einfluss von Herstellungsparametern	161
8.2.1	Einleitung und Versuchsziele	161
8.2.2	Charakterisierung der modifizierten Laktose-Pulver mit Vergleich zum Ausgangsmaterial	162
8.2.2.1	Statistische Auswertung von Bulk- und Partikeleigenschaften	162
8.2.2.2	Verhalten in der DSC	172
8.2.2.3	Formfaktoren der Partikeln.....	176
8.2.3	Bewertung des Einflusses der Herstellungsparameter	185
8.3	Einfluss der Ausgangspartikelgröße	187
8.3.1	Einleitung und Versuchsziele	187
8.3.2	Charakterisierung nicht-modifizierter und modifizierter Partikelgrößenfraktionen	188
8.3.3	Tablettierverhalten modifizierter Partikelgrößenfraktionen	196
8.3.4	Bewertung des Einflusses der Ausgangspartikelgröße	199
8.4	Einfluss von Herstellungsparametern auf die Stabilität.....	201
8.4.1	Einleitung und Versuchsziele	201
8.4.2	Charakterisierung der modifizierten Laktose-Pulver	202
8.4.2.1	Amorpher Gehalt.....	202
8.4.2.2	Gehalt an wasserfreier α -Laktose	204
8.4.2.3	Wasserdampfsorption	207
8.4.3	Lagerstabilität der modifizierten Laktose-Pulver.....	214

8.4.3.1 Verhalten in der DSC	215
8.4.3.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie.....	221
8.4.4 Tablettiereigenschaften der modifizierten Laktose	230
8.4.5 Lagerstabilität der modifizierten Laktose-Tabletten	239
8.4.6 Bewertung des Einflusses der Herstellungsparameter	245
8.5 Einfluss des amorphen Gehalts	248
8.5.1 Einleitung und Versuchsziele	248
8.5.2 Charakterisierung nicht-modifizierter und modifizierter amorph- kristalliner Pulvermischungen.....	250
8.5.3 Einfluss des amorphen Gehalts auf die Tablettiereigenschaften.....	257
8.5.4 Lagerstabilität der Tabletten.....	262
8.5.5 Bewertung des Einflusses des amorphen Gehalts	273
9 Zusammenfassung der Arbeit.....	275
10 Abstract (English Version)	279
11 Anhang.....	283
11.1 Modifizierte Laktose-Chargen.....	283
11.2 Messergebnisse des statistischen Versuchs-Designs.....	284
11.3 Verwendete Materialchargen	287
11.3.1 Laktose.....	287
11.3.2 Magnesiumstearat.....	288
11.3.3 Ethanol	288
11.4 Verwendete Abkürzungen und Symbole	289
12 Literaturverzeichnis	291

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 EINLEITUNG

Im Bereich der festen oralen Darreichungsformen sind Tabletten nach wie vor die am häufigsten produzierte und verkaufte Arzneiform weltweit. Gründe hierfür findet man unter anderem in der Möglichkeit der kostengünstigen Produktion sehr großer Mengen, der hohen Dosiergenauigkeit, der einfachen Verpackungsmöglichkeit, der langen Haltbarkeit und der leichten und angenehmen Einnahme von Seiten der Patienten (Zhang et al., 2004). Zur Herstellung von Tabletten – insbesondere bei Verarbeitung hochpotenter Wirkstoffe – ist der Einsatz von Füll- und Bindemitteln unerlässlich. Der Zusatz von Füllmitteln zur Tablettiermischung dient dazu, kleinere Wirkstoffmengen auf eine ausreichende Tablettenmasse aufzufüllen, damit eine geeignete Tablettengröße hergestellt werden kann. Bindemittel hingegen sollen die Festigkeit innerhalb einer Tablette erhöhen, indem sie unter dem Einfluss des Pressdruckes bei der Tablettierung feste Bindungen der Partikeln untereinander aufbauen. Sie werden unterschieden in Feucht- und Trockenbindemittel, wobei im Rahmen dieser Arbeit der übergeordnete Begriff des Bindemittels immer für den Einsatz von Trockenbindemitteln innerhalb der Direkttablettierung verwendet wird. Generell können die meisten Bindemittel auch als Füllmittel eingesetzt werden, so dass in der Tablettiermischung oftmals nur eine Substanz die Funktionen des Füll- und Bindemittels gleichzeitig erfüllt. Die Abgrenzung dieser Eigenschaften gegeneinander ist meistens nicht möglich. Im englischen Sprachgebrauch werden Substanzen, die sowohl Füll- als auch Bindemittelleigenschaften aufweisen daher auch mit dem

passenden Begriff „filler-binder“ bezeichnet. In der pharmazeutischen Industrie wird aus der Gruppe der Füll- und Bindemittel hauptsächlich Laktose, neben verschiedenen Handelsformen der Cellulose und wenigen anderen Substanzen, eingesetzt. Die Gewinnung von Laktose aus dem Naturprodukt Kuhmilch sowie die Weiterverarbeitung und Modifizierung zu den handelsüblichen Pharmalaktose-Qualitäten wird von einer Vielzahl von Laktose-Herstellern durchgeführt. Daraus resultiert ein breites Spektrum an Laktose-Handelsqualitäten mit stark voneinander abweichenden Eigenschaften der einzelnen Sorten (Bolhuis et al., 2004). Die Auswahl einer geeigneten Handelsqualität bestimmt damit maßgeblich die Eigenschaften der daraus produzierten Tabletten, insbesondere im Hinblick auf die Freigabe des inkorporierten Wirkstoffes. Eine Laktosequalität, die zur Herstellung aller Produkte verwendbar ist und durch deren Einsatz keinerlei Nachteile in Kauf genommen werden müssen, gibt es bis heute nicht. Im Gegenteil, speziell bei der Verwendung von Laktose-Handelsqualitäten, die ohne vorherige Granulierung durch Zusatz zum Arzneistoff direkt zu Tabletten verpresst werden sollen, müssen nachteilige Eigenschaften der Tabletten hinsichtlich Festigkeit, Zerfallsverhalten, Freisetzungsverhalten und Lagerstabilität in Kauf genommen werden. Die Laktose-Handelsqualität muss daher sehr sorgfältig ausgewählt werden. Als Beispiel seien die sprühgetrockneten Laktose-Qualitäten angeführt, die geringe Anteile an amorpher Laktose enthalten. Diese ist relativ instabil und neigt unter bestimmten Bedingungen während der Lagerung zur Rekristallisation, so dass Tabletteneigenschaften damit grundlegend verändert werden können (Sebhatu et al., 1994b). Aber nicht nur die Auswahl des passenden Hilfsstoffs ist von entscheidender Bedeutung bei der Tablettenproduktion. Durch Verarbeitungsschritte, die einer Tablettierung vorausgehen, wie z.B. Mahlen, Erhitzen, Granulieren oder

Trocknen, können die physikalischen, chemischen und mechanischen Eigenschaften des Hilfsstoffs durch Bildung von polymorphen Formen, Solvaten, Hydraten oder durch Änderungen im Kristallinitätsgrad erheblich verändert werden (Grant, 1999; Huettenrauch, 1978). Das Bestreben ist demnach hoch, eine Laktosesorte zu entwickeln, die grundsätzlich stabil ist, also keine instabilen Komponenten wie amorphe Laktose aufweist, die während der Prozessierung keine nachteiligen Eigenschaftsänderungen durchläuft, die gut tablettierbar und darüber hinaus lagerstabil ist. In den letzten Jahren ist damit auch die Untersuchung des Kristallinitätsgrades von Laktose stärker in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Vornehmlich die Charakterisierung des amorphen Zustands von Laktose, dessen Einfluss auf die Partikeleigenschaften der Laktose-Qualitäten selbst, die Beeinflussung durch den Tablettiervorgang und andere energieübertragende Prozesse sowie daraus resultierende Eigenschaften der Produkte sind Gegenstand weltweiter Forschung.

1.2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Bei der Anwendung von Laktose als Füll- und Bindemittel bei der Tablettenherstellung beeinflusst das Vorliegen von amorphen Bereichen den Tablettiervorgang und die Eigenschaften der resultierenden Tabletten maßgeblich. Eine genaue Kenntnis des in der verwendeten Laktose enthaltenen Gehalts an amorphen Anteilen ist damit von zentraler Bedeutung. Ein Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung, Anwendung und Bewertung von Methoden zur Bestimmung des amorphen Gehalts in Laktose. Geeignete Methoden sollen dabei eine möglichst niedrige Detektionsgrenze, eine Linearität über einen weiten Messbereich sowie die erforderliche Präzision und Richtigkeit aufweisen.

Nach Auswahl einer geeigneten Methode soll weiterhin untersucht werden, welchen Einfluss die bei der Tablettierung gebräuchlichen Presskräfte auf amorphe Bereiche von handelsüblichen, teilamorphen Laktose-Qualitäten ausüben. Die Untersuchung umfasst insbesondere die Fragestellung, ob die bei der Tablettierung eingebrachte Energie ausreicht, eine Rekristallisation von den in der Laktose enthaltenen amorphen Anteilen zu bewirken oder andernfalls eine weitere Amorphisierung von kristalliner Laktose zu ermöglichen. Da amorphe Bereiche innerhalb der Laktose einerseits zwar aufgrund der plastischen Verformung für ein gutes Tablettierverhalten der Laktose sorgen, andererseits aber im Verlaufe der Tablettenlagerung rekristallisieren können, nehmen sie einen erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften der produzierten Tabletten sowie auf deren Lagerstabilität. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit besteht daher in der Entwicklung einer neuen, modifizierten Laktosequalität. Diese Laktosequalität soll einerseits alle Anforderungen an einen gut geeigneten Tablettierhilfsstoff erfüllen, wobei insbesondere die Fließeigenschaften sowie die Komprimier- und Kompaktierbarkeit des Pulvers entscheidend sind. Andererseits begünstigt die rein kristalline Struktur der Laktose ein stabiles Lagerungsverhalten sowohl des Laktosepulvers als auch der Tabletten. Im Rahmen dieser Arbeit sollen Methoden zur Herstellung der modifizierten Laktosequalität charakterisiert und die Einflüsse von Herstellungsparametern aufgeklärt werden. Dabei sollen die besonderen Produkteigenschaften der hergestellten, modifizierten Laktosequalitäten als Bulk und auf partikulärer Ebene untersucht und hinsichtlich Tablettierbarkeit und Stabilität bewertet werden. Weiterhin sollen aus den modifizierten Laktosequalitäten hergestellte Tabletten hinsichtlich ihrer Festigkeits- und Zerfallseigenschaften begutachtet und ihre

Lagerstabilität bei unterschiedlichen Temperatur/Luftfeuchte-Konditionen beurteilt werden.

2 LAKTOSE

2.1 EINLEITUNG

Laktose (Milchzucker) ist in der pharmazeutischen Industrie einer der am häufigsten verwendeten Hilfsstoffe weltweit. Neben dem Einsatz als Träger für Pulver zur Inhalation ist Laktose im Bereich der festen peroralen Darreichungsformen und insbesondere in der Tablettentechnologie das wichtigste Füll- und Bindemittel. Auch aufgrund der weitgehenden physikalischen und chemischen Inertheit, des geringen allergenen Potentials, der guten Stabilität und physiologischen Verträglichkeit zeichnet sich Laktose durch sehr gute Verarbeitungseigenschaften aus. Chemisch handelt es sich bei Laktose um ein reduzierendes Disaccharid, bestehend aus D-Galaktose und D-Glucose, die β -1,4-glykosidisch verknüpft sind (Abbildung 2.1). Beide Monosaccharid-Bestandteile liegen als Pyranosen vor. Da an der Ausbildung der glykosidischen Bindung nur eins der anomeren Kohlenstoffatome der Glukose beteiligt ist, bilden sich je nach Stellung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom Nummer 1 der D-Glucose die isomeren Formen α - oder β -Laktose. Aufgrund dieser Isomerie zeigt eine wässrige Laktose-Lösung temperaturabhängige Mutarotation (Roetman et al., 1974). Bei Raumtemperatur bildet sich ein Mutarotations-Gleichgewicht zwischen α -Laktose und β -Laktose von etwa 37:63 (%) aus.

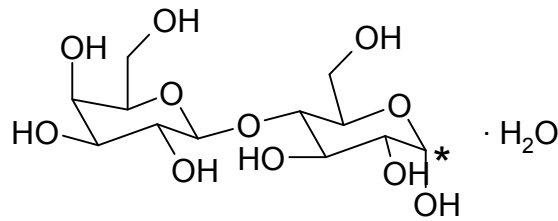


Abbildung 2.1: Strukturformel von α -Laktose-Monohydrat

Das Disaccharid Laktose besitzt einen schwach süßlichen Geschmack mit einer Süßkraft, die ungefähr 16% der Süßkraft der Saccharose beträgt. Insgesamt sind von Laktose vier unterschiedliche feste Formen bekannt: α -Laktose-Monohydrat, α -Laktose wasserfrei, β -Laktose wasserfrei und amorphe Laktose, deren Eigenschaften in den Kapiteln 2.3 bis 2.5 näher erläutert sind.

2.2 GEWINNUNG

Das natürliche Disaccharid Laktose kommt ausschließlich in der Milch von Säugetieren vor. Seine Gewinnung aus Kuhmilch – in der es zu etwa 4,7% vorhanden ist – erfolgt über den Zwischenschritt der Molke. Nach Abtrennung von Fett und Caseinproteinen bei der Herstellung von Käse und Butter fällt Molke mit einem hohen Gehalt an Laktose als Nebenprodukt in der Molkerei-Industrie an (Lerk, 1987). Unterschieden werden hier die Sauermolke (= Quarkmolke) und die Süßmolke. Während die Sauermolke zur Abtrennung der Caseinproteine einem Ansäuerungsverfahren mit Milchsäurebakterien unterworfen wird, erfolgt die Denaturierung der Caseinproteine bei der Gewinnung der Süßmolke mit Lab-Enzymen oder labähnlicher Enzyme aus Fermenten. Danach unterscheiden sich die beiden Molkearten im Wesentlichen im Calciumgehalt: die Süßmolke ist im Gegensatz zur Sauermolke nahezu frei von Calcium. Nach einem allgemein angewandten Herstellungsprozess wird anschließend aus den Molken die Laktose

gewonnen. Dazu wird zunächst das enthaltene Lactalbumin durch Hitzefällung bei etwa 90°C unter Einstellung des pH-Werts auf den isoelektrischen Punkt des Proteins abgetrennt. Ebenfalls enthaltene Mineralsalze werden durch Einstellung eines leicht sauren pH-Wertes ausgefällt. Die Molke wird dann bei Temperaturen von etwa 60-65°C in einem Vakuumverdampfer von ursprünglich ca. 6% auf ca. 60% Trockenmasse aufkonzentriert. Mittels einer Temperaturrempfe wird das Konzentrat abgekühlt und die Laktose kristallisiert aus. Nach Abtrennung der Laktose-Kristalle über Siebschleusen und Siebdekanter kann über einen Trocknungsschritt bei etwa 90-93°C Laktose in Lebensmittelqualität gewonnen werden. Zur Überführung der Laktose in die Pharmaqualität sind weitere Raffinationsschritte notwendig. Hierzu werden die gewonnenen Laktose-Kristalle zunächst mit Trinkwasser gewaschen, bevor erneut eine 60%ige Laktose-Lösung mit Aktivkohle-Zusatz hergestellt wird, um das enthaltene Riboflavin abzutrennen, welches für die Gelbfärbung der Laktose in Lebensmittelqualität sorgt. Nach Filtration der Laktose-Lösung, erneuter Kristallisation und Abtrennung der Laktose-Kristalle mit Siebdekantern werden die Laktose-Kristalle getrocknet und man erhält als Produkt eine weiße, kristalline Laktose in Pharmaqualität (Milchindustrie-Verband e.V., 1994). Die so gewonnene Rohlaktose, die hauptsächlich aus α -Laktose-Monohydrat besteht, kann nun mit physikalisch-technologischen Methoden wie z.B. Mahlen, Sieben oder Sprühtrocknen in eine marktgerechte Laktose-Qualität überführt werden.

2.3 α -LAKTOSE

Unterschieden wird α -Laktose in wasserfreie α -Laktose, die kein Kristallwasser in die Gitterstruktur eingebaut hat und wasserhaltige

α -Laktose, die als Monohydrat vorliegt. Das α -Laktose-Monohydrat erhält man nach Kristallisation aus übersättigter, wässriger Lösung unterhalb von $93,5^{\circ}\text{C}$ (Abbildung 2.2), da es aufgrund seiner schlechteren Wasserlöslichkeit nach Erreichen der Sättigungskonzentration vor β -Laktose ausfällt. Diese Form ist die Ausgangssubstanz für die meisten pharmazeutischen Handelslaktosen. Es handelt sich dabei um ein weißes, kristallines Pulver, das zwar leicht, aber langsam löslich in Wasser und praktisch unlöslich in Ethanol 96% (V/V) ist. α -Laktose-Monohydrat ist im Europäischen Arzneibuch monographiert (Ph. Eur., Grundwerk 2008). Der Wassergehalt bezogen auf Kristallwasser darf zwischen 4,5-5,5% liegen. Das Monohydrat ist kaum hygroskopisch.

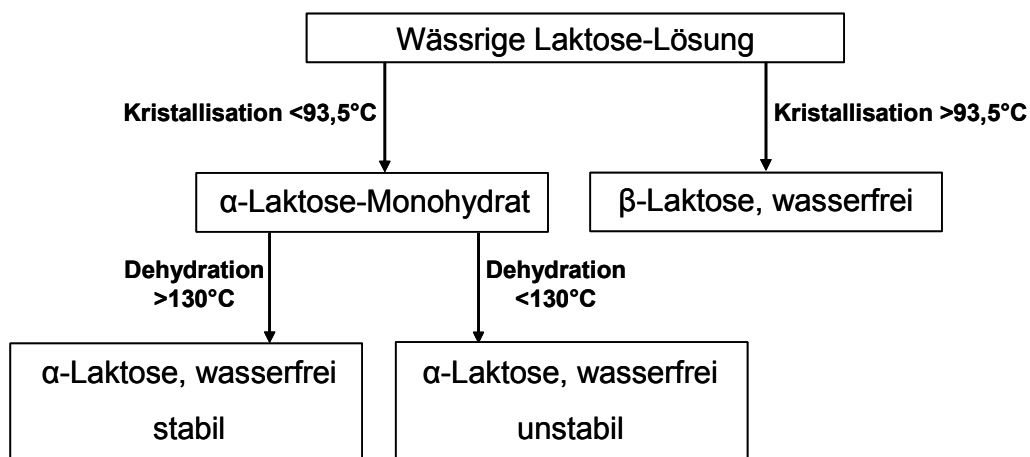


Abbildung 2.2: Herstellung der unterschiedlichen Laktose-Formen

Betrachtet man in rasterelektronenmikroskopischen (REM) Aufnahmen einzelne α -Laktose-Monohydrat Partikel (Abbildung 2.3), so erkennt man eine charakteristische asymmetrische Form, die sogenannte Tomahawk-Form, die bereits vielfältig in der Literatur beschrieben ist (Begat et al., 2004; Herrington, 1934b). Aufgrund der relativ glatten Partikeloberfläche und des intermittierenden Auftretens von Bereichen hoher (sog. „Hot-Spots“) und niedriger Energiedichte, wird gesiebtes

α -Laktose-Monohydrat sehr häufig als Trägermaterial für Pulver zur Inhalation verwendet (Steckel et al., 2004).

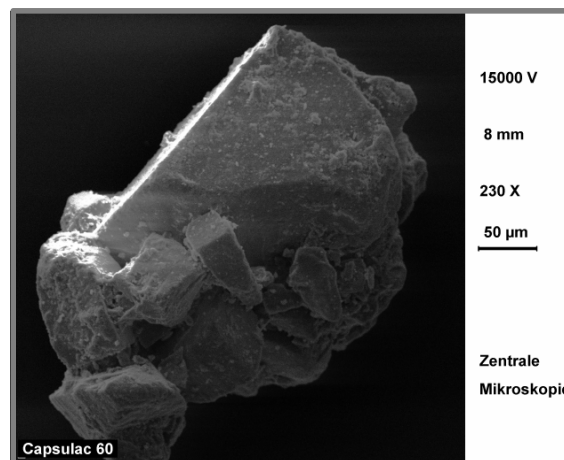


Abbildung 2.3: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines α -Laktose-Monohydrat-Kristalls

Neben der Anwendung in Pulverinhalatoren wird kristallines gesiebtes und gemahlenes α -Laktose-Monohydrat hauptsächlich zur Herstellung von Pulvermischungen, als Kapselfüllmaterial und zur Herstellung von Pellets verwendet (*Produktinformation Meggle "Lactose-Monohydrat"* 2009). Die Verwendung als Füllmittel in der Tablettierung ist nach einer vorausgegangenen Nassgranulierung gut möglich.

Innerhalb von Versuchsreihen, die dazu dienen, alternative Verfahren zur Gewinnung von Laktose aus Molke zu entwickeln, wurden verschiedene Formen von wasserfreier α -Laktose entdeckt. Generell wird wasserfreie α -Laktose unterschieden in eine stabile, nicht-hygroscopische und eine instabile, hygroscopische Form (Abbildung 2.2). Die stabile Form gewinnt man mittels thermischer Dehydratisierung bei Temperaturen $>130^{\circ}\text{C}$ oder mittels Kristallisation aus Methanol. Bei Lagerung unterhalb von etwa 50% relativer Luftfeuchte (rF) zeigt diese nichthygroscopische Form eine maximale Wasseraufnahme von 1%, während die instabile, hygroscopische Form bei Lagerung unterhalb von

50% rF bereits bis zu 4% Wasser aufnimmt (Figura et al., 1995). Die Herstellung der instabilen Form erfolgt beispielsweise durch Erhitzen bei 120°C und Vakuumtrocknung bei 20 hPa für 3 Stunden oder durch Dehydratation mit Ethanol (Majd et al., 1976). Da bei den Herstellungsprozessen für instabile, wasserfreie α -Laktose nur das Kristallwasser entfernt wird, aber kein Umbau innerhalb des Kristallgitters erfolgt, ähnelt die instabile α -Laktose in ihren Kristalleigenschaften eher dem α -Laktose-Monohydrat, wie von Figura und Epple mit Messdaten aus Differential Scanning Calorimetry und Röntgendiffraktometrie belegt wurde (Figura et al., 1995). Wasserfreie, stabile α -Laktose scheint demgegenüber während des Dehydrationsvorganges Veränderungen innerhalb der Kristallstruktur zu durchlaufen, da sich dessen Röntgendiffraktogramme deutlich von den anderen beiden α -Laktose Sorten unterscheiden. Auch auf partikulärer Ebene sind deutliche Unterschiede zwischen den wasserfreien α -Laktose-Modifikationen und α -Laktose-Monohydrat auszumachen. Rasterelektronen-mikroskopische Aufnahmen zeigen für wasserfreie α -Laktose eine starke Abweichung von der Tomahawk-Form der α -Laktose-Monohydrat-Partikeln. Wie in Abbildung 2.4 gezeigt, besitzen Partikeln aus wasserfreier α -Laktose eine rundere Form mit einer raueren Oberfläche. Auf der Oberfläche der wasserfreien α -Laktose ist ein deutlich höherer Feinanteil aus einer Vielzahl nadelförmiger Einzelpartikel zu erkennen. Damit ist bereits aufgrund des Partikelhabitus ein deutlicher Unterschied zwischen den Pulvereigenschaften von wasserfreier α -Laktose und den Eigenschaften von α -Laktose-Monohydrat zu erwarten. Obwohl aufgrund der größeren Oberfläche und des rundlicheren Habitus der α -Laktose-Anhydrat Partikel gute Tablettiereigenschaften beobachtet

wurden (Lerk et al., 1983), befindet sich derzeit keine Qualität aus reiner, wasserfreier α -Laktose im Handel.

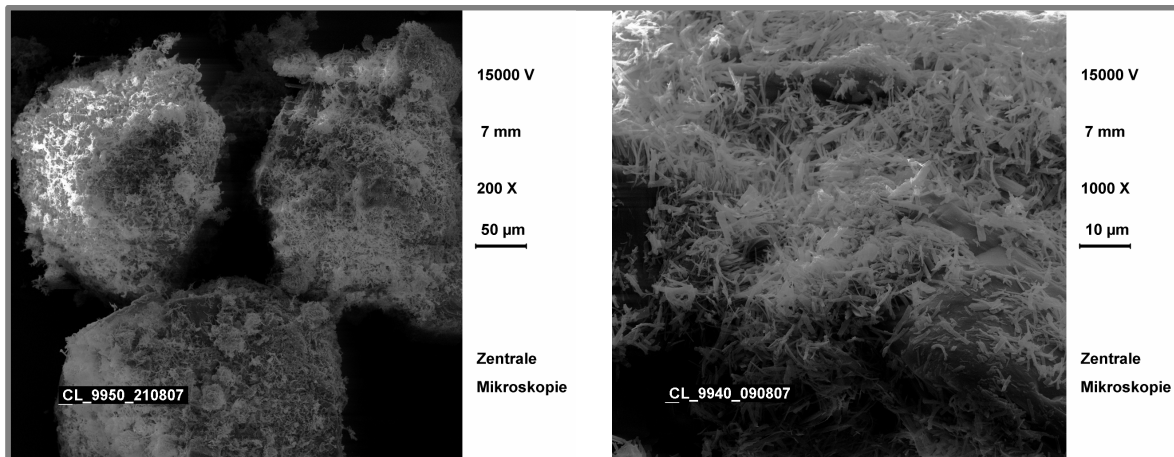


Abbildung 2.4: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von wasserfreier α -Laktose

2.4 β -LAKTOSE

β -Laktose kommt nur in wasserfreier Form vor, da während der Kristallisation bei Temperaturen $>93,5^{\circ}\text{C}$ kein Wasser ins Kristallgitter eingebaut wird. β -Laktose ist im Europäischen Arzneibuch unter der Monographie „Wasserfreie Laktose“ aufgeführt. Anteile an wasserfreier α -Laktose dürfen vorhanden sein. β -Laktose ist etwas besser wasserlöslich als α -Laktose, so dass es bei der Gewinnung aus gesättigter, wässriger Lösung erst bei höheren Temperaturen ausfällt. Im Gegensatz zu wasserfreier α -Laktose ist β -Laktose nicht hygroskopisch und adsorbiert nur sehr wenig Wasser. Die rasterelektronische Aufnahme in Abbildung 2.5 zeigt die sehr raue und zerklüftete Oberfläche der β -Laktose, die ebenfalls in der Partikelform vom α -Laktose-Monohydrat abweicht. Aufgrund dieser Oberfläche und der sehr geringen Hygroskopizität ist β -Laktose sehr gut zur

Direkttablettierung, insbesondere von hygroskopischen Wirkstoffen, geeignet.

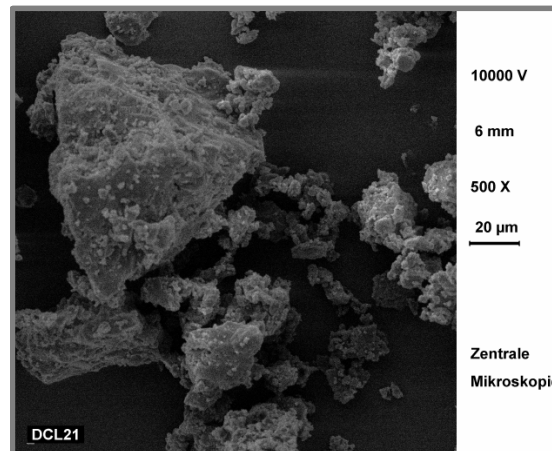


Abbildung 2.5: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer handelsüblichen β -Laktose

Gleichwohl setzen sich die erhältlichen Handelsqualitäten nicht nur aus reiner β -Laktose, sondern aus einem Gemisch von β -Laktose mit einem Anteil von 15-30% α -Laktose zusammen. Hier kommt es ab relativen Luftfeuchten von etwa 94% aufgrund der Adsorption von Wasser durch das hygroskopischere α -Laktose-Anhydrat zu einem Anlösen von β -Laktose mit anschließender Mutarotation in die wasserfreie α -Laktose. Diese kann ins α -Laktose-Monohydrat auskristallisieren, so dass bei sehr hohen relativen Luftfeuchten β -Laktose langsam in α -Laktose-Monohydrat umgewandelt wird. Dieser Prozess findet auch bei niedrigeren relativen Luftfeuchten (ab ca. 75%), jedoch nur in einem sehr geringen Ausmaß statt (Angberg et al., 1991).

2.5 AMORPHE LAKTOSE

Energierreiche Prozesse können Veränderungen und Umlagerungen innerhalb der Kristallstruktur einer Substanz bewirken. Die entstehenden strukturellen Umordnungen können dabei sowohl das ganze Partikel als

auch nur oberflächliche Strukturen betreffen. Für den Vorgang des Mahlens wurde dies intensiv von Hüttenrauch erforscht (Huettenrauch, 1978). Bei Laktose kann das Mahlen dabei zur Ausbildung von amorphen Teilbereichen oder zur vollständigen Amorphisierung des Materials führen. Insbesondere bei Prozessen wie der Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung von Laktose wurde die Bildung amorpher Anteile in der Literatur beschrieben (Buckton et al., 2002; Sebhatu et al., 1994a). Die rasterelektronenmikroskopische Betrachtung in Abbildung 2.6 zeigt eine Pulvermischung aus einer sprühgetrockneten, amorphen Laktose mit kristallinem α -Laktose-Monohydrat.

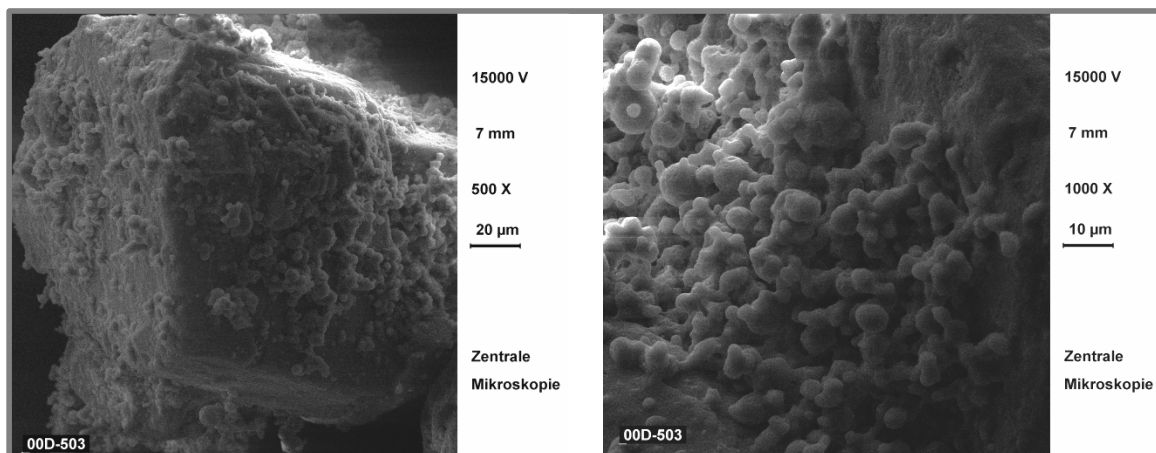


Abbildung 2.6: Rasterelektronische Aufnahme einer Pulvermischung aus sprühgetrockneter Laktose und kristallinem α -Laktose-Monohydrat

Amorphe Laktose befindet sich in einem energiereichen und damit metastabilen Zustand mit der Neigung zur Rekristallisation, die durch hohe Temperaturen und hohe relative Luftfeuchtigkeiten begünstigt wird. Die kritische relative Luftfeuchtigkeit, bei der eine Umwandlung von amorpher Laktose in die kristallinen Formen erfolgt, liegt bei etwa 58% rF (Price et al., 2004). Ab dieser relativen Luftfeuchtigkeit ist das anhaftende Wasser aufgrund seines Weichmachereffekts in der Lage, die Glasübergangstemperatur der Laktose unter die Umgebungstemperatur zu senken, die molekulare Mobilität zu erhöhen und damit

die Rekristallisation auszulösen (Ahlneck et al., 1990). Die Ausbildung von α -Laktose bzw. α -Laktose-Monohydrat oder β -Laktose ist dabei von der relativen Luftfeuchtigkeit abhängig. Bei sehr hoher relativer Luftfeuchtigkeit rekristallisiert amorphe Laktose vermehrt zu α -Laktose-Monohydrat, während bei niedrigen relativen Luftfeuchtigkeiten bevorzugt β -Laktose gebildet wird (Steckel et al., 2005). Infolge des hohen Energieinhaltes zeigt amorphe Laktose auch insgesamt eine höhere Reaktivität, die auch in einer erhöhten Neigung zur Maillard-Reaktion und der damit verbundenen unerwünschten Braunfärbung des Produkts aus amorpher Laktose zu erkennen ist. Amorphe Laktose ist insbesondere in den sprühgetrockneten Handelsqualitäten mit einem Anteil von 12-15% enthalten. Weil die amorphe Laktose besser plastisch verformbar ist, sind diese Sorten besonders zur Direkttablettierung geeignet. Als nachteilig ist dabei die schlechtere Lagerstabilität der Produkte aufgrund der Rekristallisation der amorphen Laktose-Anteile zu betrachten.

3 GRUNDLAGEN DER TABLETTIERUNG

3.1 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN DER DIREKTTABLETTIERUNG

Bereits seit Beginn der fünfziger Jahre ist die Direkttablettierung von Pulvermischungen zum Gegenstand der Forschung geworden. Zu diesem Zeitpunkt versuchte man, die Tablettiereigenschaften der Wirkstoffe selbst so zu verändern, dass sie direktverpressbar wurden. Die so modifizierten Wirkstoffe sollten in hoher Konzentration in den Tabletten enthalten sein. Mit der Entwicklung hoch potenter Arzneistoffe, die somit nur in einem sehr geringen Anteil in den Tabletten vorliegen sollten, änderte sich das Verständnis der Direkttablettierung. Der Wirkstoff sollte nun lediglich zusammen mit den anderen Bestandteilen der Tablette trocken zusammen gemischt werden und dem Tablettenproduzenten damit der arbeits- und zeitaufwändige Schritt der Granulierung erspart bleiben. Dies wurde durch die Markteinführung von bereits durch z.B. Wirbelschichtgranulierung und Sprühtrocknung modifizierten Hilfsstoffen Mitte der sechziger Jahre ermöglicht (Ritschel et al., 2002), insbesondere durch die Entwicklung sprühgetrockneter Laktosequalitäten. Neben den Vorteilen von Zeit-, Kosten- und Energieersparnis auf Seiten der Tablettenhersteller bietet die Direkttablettierung auch Vorteile hinsichtlich der Stabilität der Wirkstoffe. Insbesondere feuchtigkeits- und hitzeempfindliche Wirkstoffe können unter Einsparung der Granulierungsschritte schonender verarbeitet werden. Die direktverpressten Tabletten zeigen zudem oftmals eine verbesserte Stabilität und einen schnelleren Zerfall gegenüber Tabletten, denen eine Feuchtgranulierung der Pulverkomponenten vorausgegangen ist. Obwohl die Direkttablettierung einige Vorteile

gegenüber der Granulierung aufweist, müssen mit der Auswahl einer geeigneten Tablettiermischung auch einige Nachteile überwunden werden. Generell ist die Fließfähigkeit direkttablettierbarer Pulvermischungen herabgesetzt und deren Tablettierbarkeit im Allgemeinen etwas schlechter als bei granulierten Mischungen. Darüber hinaus muss während des gesamten Prozesses eine Entmischung verhindert werden, um die erforderliche Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt der Tabletten sicherstellen zu können. Optimale Eigenschaften der eingesetzten Pulvermischung sind unerlässlich, um die oben genannten Schwierigkeiten zu umgehen.

3.2 TABLETTIERVERHALTEN VON HILFSSTOFFEN

Da die meisten der gegenwärtig im Handel befindlichen Tabletten nur einen geringen Wirkstoffanteil besitzen, ist das Tablettierverhalten weitestgehend von den Eigenschaften der enthaltenen Hilfsstoffe abhängig. Neben der optimalen Korngrößenverteilung und Dichte der Partikeln müssen die Hilfsstoffe eine gute Fließfähigkeit und eine geeignete Schüttdichte besitzen, um homogene Tablettiermischungen herstellen und eine gleichmäßige Befüllung der Matrizen während des Tablettierprozesses erzielen zu können. Weiterhin müssen die Hilfsstoffe gute Trockenbindeeeigenschaften besitzen und gut verpressbar sein, um Tabletten mit ausreichender Bruchfestigkeit zu erhalten. Über diese speziellen Anforderungen an direkttablettierbare Hilfsstoffe hinaus, müssen auch die generellen Anforderungen an Tablettierhilfsstoffe erfüllt sein. Hierzu gehören die physikalische und chemische Stabilität gegenüber Wärme, Feuchtigkeit, Oxidation, Verfärbung und Alterung, die Kompatibilität mit den Wirkstoffen, die physiologische Unbedenklichkeit, die Geschmacks-, Geruchs- und bestenfalls Farblosigkeit sowie die

preiswerte Herstellung. Die Auswahl der Hilfsstoffe anhand dieser Kriterien gewährleistet eine homogene, gut verpressbare Tablettiermischung, deren Partikeln je nach Hilfsstoff während der Tablettierung unterschiedliche Vorgänge durchlaufen können. Dabei wird grob in vier verschiedene Bindungsmöglichkeiten der Partikeln in einer Tablette unterschieden. Bei kristallwasserhaltigen Substanzen kann aufgrund der Druckanwendung das Kristallwasser freigegeben werden, welches als Bindemittel dient und zu Krustenbildung und Rekristallisation zwischen den Partikeln führt, woraus feste Brücken zwischen den Partikeln in der Tablette entstehen. Bei thermolabileren Stoffen können der Pressdruck und die daraus resultierende Erwärmung des Tablettiergutes zu einem partiellen Schmelzen der Partikeln an der Oberfläche führen. Die nachfolgende Abkühlung führt zur Wiederaushärtung und der Ausbildung stabiler Aggregate der Partikeln innerhalb der Tablette. Als ein weiterer Mechanismus führt die Befähigung von Substanzen zur plastischen Verformung der Partikeln unter Druckanwendung zur Ausbildung von stabilen Aggregaten und festen Bindungen innerhalb der Tabletten. Dahingegen zeigen harte Substanzen während der Tablettierung eher Sprödbbruch (Fragmentierung) (De Boer et al., 1986). Der Pressdruck bewirkt das Brechen der Partikeln und damit die Schaffung neuer Oberflächen und neuer Bindungsstellen. Mit der steigenden Anzahl an Bindungsstellen werden beispielsweise über elektrostatische und Van-der-Waals-Bindungen die Partikeln miteinander verhakt und ineinander verzahnt, so dass auch hier feste Tabletten produziert werden können. Van der Voort Maarschalk et al. unterscheiden dabei noch in Substanzen mit hoher Fragmentierungsneigung und solche mit niedriger Fragmentierungsneigung (Van Der Voort Maarschalk et al., 1999). Erstere Substanzen (wie z.B. Calciumphosphat) fragmentieren schon bei niedrigen angewandten

Pressdrücken während der Umgruppierungsphase. Dies bedeutet, dass Partikelfragmente zufällig über die ganze Tablette verteilt werden. Partikeln von Substanzen mit niedriger Fragmentierungsneigung wie beispielsweise α -Laktose-Monohydrat brechen hingegen erst nach der Umgruppierungsphase und die Partikelfragmente bleiben somit innerhalb der Tablette weitgehend nebeneinander liegen. Die verschiedenen Formen der Laktose sind somit insbesondere aufgrund der letzten beiden Bindungsmechanismen in der Lage, formschlüssige Bindungen zwischen den Partikeln auszubilden. Dabei zeigt jede Laktoseform aufgrund der unterschiedlichen Partikelbeschaffenheit ein eigenes Tablettierverhalten, welches auf die unterschiedlichen Bindungsmechanismen während der Tablettierung zurückzuführen ist (Bolhuis et al., 1985; Shukla et al., 1991; Vromans et al., 1986). Daher werden die Tablettiereigenschaften der verschiedenen Laktose-Sorten in den nachfolgenden Kapiteln näher erläutert.

3.2.1 α -LAKTOSE-MONOHYDRAT

α -Laktose-Monohydrat zeigt ein sehr gutes Fließverhalten (Lerk, 1993), unterliegt aber als vollständig kristalline und sehr spröde Substanz während der Tablettierung einer Fragmentierung und kaum plastischer Verformung. Mit sinkender Partikelgröße des Ausgangsmaterials steigen dabei sowohl die Tablettendicke als auch die Bruchfestigkeit, was einen Hinweis darauf gibt, dass die Fragmentierung kein vollständiger, sondern nur ein partieller Prozess zur Festigung bei der Tablettierung von α -Laktose-Monohydrat ist (Vromans et al., 1985). Ein Anstieg der Fragmentierung mit steigendem Pressdruck ist mit einem Anstieg der Porosität innerhalb der Tablette verbunden, wobei ein linearer Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Bruchfestigkeit der Tabletten

und der Zunahme der Porenoberfläche bei steigendem Pressdruck gezeigt werden konnte (De Boer et al., 1986). Tabletten, die aus kleineren Partikelgrößenfraktionen von α -Laktose-Monohydrat hergestellt werden, sind im Normalfall härter und besitzen eine größere Porenoberfläche als Tabletten aus gröbereren Partikelgrößenfraktionen. Die Größe der Primärpartikeln spielt ab Unterschreiten einer Partikelgrößengrenze ($<45 \mu\text{m}$) dabei jedoch nur noch eine untergeordnete Rolle, auch dadurch begründet, dass mit sinkender Partikelgröße der Fragmentierungsgrad während der Tablettierung abnimmt und der Anteil an plastischer und elastischer Deformation der Partikeln zunimmt (Bolhuis et al., 2004). Dagegen ist der Partikelhabitus für die Tablettiereigenschaften von α -Laktose-Monohydrat von größerer Bedeutung. Irregulär geformte Partikeln zeigen aufgrund der höheren spezifischen Oberfläche und der unregelmäßigeren Partikeloberfläche eine bessere Bindungskapazität als glatte Partikeln (Vromans et al., 1987a). Dies ist auch die Ursache für die bessere Verpressbarkeit von α -Laktose-Monohydrat in agglomerierter Form, wie zum Beispiel bei Tablettose[®] der Firma Meggle.

3.2.2 WASSERFREIE α -LAKTOSE

Das Tablettierverhalten von wasserfreier α -Laktose ist bis heute kaum erforscht und die wenigen in der Literatur vorhandenen Untersuchungen kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. So fanden Muñoz-Ruiz et al. bedeutend schlechtere Fließeigenschaften für wasserfreie α -Laktose verglichen mit sprühgetrockneten Laktose-Qualitäten sowie schlechtere Tablettiereigenschaften, die auch daran erkenntlich waren, dass die Gleichförmigkeit der Tablettenmassen nicht gegeben war (Munoz-Ruiz et al., 1993). Im Gegensatz dazu wurde von Batuyios bereits 1966 eine

Studie zur Tablettierbarkeit von kommerziell erhältlicher wasserfreier α -Laktose veröffentlicht, deren Ergebnisse für α -Laktose eine ausgezeichnete Tablettierbarkeit bescheinigen. Es konnten sehr bruchfeste, abriebsarme Tabletten produziert werden, die eine gute Massengleichförmigkeit und schnelle Zerfallszeiten besaßen. Diese Tabletten verhielten sich auch lagerstabil gegenüber hohen Temperaturen und hohen relativen Luftfeuchten (Batuyios, 1966). Diese Ergebnisse wurden auch von Bolhuis et al. und Lerk et al. bestätigt (Bolhuis et al., 1985; Lerk et al., 1983), die eine weitere Handelsqualität auf ihre Tablettierbarkeit hin untersuchten. Die Herstellung dieser heute nicht mehr auf dem Markt erhältlichen Laktose-Sorte durch Dehydratation von α -Laktose-Monohydrat führte zu porösen Partikeln mit einer rauen Oberfläche, deren gute Tablettierbarkeit durch einen höheren Fragmentierungsgrad verglichen mit α -Laktose-Monohydrat begründet wurde. Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten wasserfreie α -Laktose herzustellen, sei es durch thermische Dehydratation von α -Laktose-Monohydrat oder durch Dehydratation mit Alkoholen, können wasserfreie α -Laktose Produkte mit deutlich voneinander abweichenden Eigenschaften hergestellt werden. Daraus können sich auch Unterschiede in der Tablettierbarkeit der einzelnen Sorten ergeben; Untersuchungen dazu sind bisher in der Literatur noch nicht zu finden.

3.2.3 β -LAKTOSE

Die reine, wasserfreie β -Laktose besitzt eine sehr raue, unregelmäßige Oberfläche, die zu einer nur mäßigen Fließfähigkeit führt. Gleichzeitig sind die höhere spezifische Oberfläche, verglichen mit α -Laktose-Monohydrat, und eine raue Oberflächenstruktur die Ursachen für eine verbesserte Tablettierbarkeit der β -Laktose. Gleichzeitig zeigt

β -Laktose während der Tablettierung einen höheren Fragmentierungsgrad als α -Laktose-Monohydrat (Vromans et al., 1987a). Aufgrund der größeren Oberfläche der β -Laktose und der stärkeren Fragmentierung stehen während der Tablettierung mehr Bindungsstellen für die Haftung der Partikeln untereinander zur Verfügung, so dass bei gleichen Pressdrücken härtere Tabletten resultieren (Lerk, 1993). Somit existiert auch für β -Laktose ein linearer Zusammenhang zwischen der spezifischen Porenoberfläche der Tabletten und dem angewandten Pressdruck. Erhältliche Handelsqualitäten aus β -Laktose werden mittels Walzentrocknung aus wässrigen Laktose-Lösungen hergestellt, der eine Zerkleinerung und Siebung der Agglomerate folgt. Die Endprodukte sind feine, agglomerierte Laktosequalitäten. Aufgrund dieses Herstellungsweges enthalten die Sorten einen β -Laktose-Gehalt von etwa 85%. Die restlichen 15% bestehen aus wasserfreier α -Laktose oder α -Laktose-Monohydrat (Bolhuis et al., 1995).

3.2.4 AMORPHE LAKTOSE

Die Bindungen amorpher Laktosepartikeln innerhalb einer Tablette entstehen während der Tablettierung nicht aufgrund von Fragmentierungsprozessen sondern wegen des vornehmlich plastischen Tablettierverhaltens. Dies bedeutet, dass selbst mit steigender Presskraft die spezifische Oberfläche der Tabletten nicht zunimmt, wie es bei Bindungen durch Fragmentierungsmechanismen geschehen würde (Lerk, 1993). Mit Zugabe kleinerer Mengen amorpher Laktose zu rein kristallinen Pulvermischungen kann die Tablettierfähigkeit der Pulvermischung durch Steigerung des Anteils an plastischer Deformierung bedeutend optimiert werden (Lerk, 1993). Da amorphe Laktosepartikeln, die mittels Sprühtrocknung aus Lösungen gewonnen

wurden, sehr weiche Strukturen besitzen, zeichnen sich auch reine Tabletten aus amorpher Laktose durch einen hohen Weichheitsgrad aus. Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit lassen sich aus rein amorpher Laktose daher kaum herstellen. Sprühgetrocknete Handelsqualitäten enthalten etwa 12-15% amorphe Laktose, die restlichen etwa 85% bestehen aus kristallinem α -Laktose-Monohydrat (Darcy et al., 1998; Kussendrager et al., 1981). Da die Herstellung der Handelsprodukte aus in gesättigter Laktoselösung suspendierten Laktosekristallen erfolgt, bilden sich während der Sprühtrocknung kristalline α -Laktose-Monohydrat-Kerne in den Partikeln, die von einer Schicht amorpher Laktose überzogen sind oder α -Laktose-Monohydrat Kristalle, die mittels amorpher Laktose zur sphärischen Aggregaten verbunden sind. Das Tablettierverhalten der sprühgetrockneten Partikeln wird somit sowohl vom kristallinen Material als auch von der Gegenwart der amorphen Laktose bestimmt (Vromans et al., 1986). Darüber hinaus wird bei der Sprühtrocknung das Mutarotationsverhältnis von alpha- zu beta-Laktose in der Lösung gewahrt, so dass ein höherer Gehalt an β -Laktose in amorpher Laktose vorhanden ist, die die Tablettiereigenschaften über die schon erwähnten Gründe hinaus positiv beeinflusst. Kleinere Laktosekristalle in den versprühten Suspensionen führen zu kleineren Partikelgrößen des sprühgetrockneten Produkts, wodurch generell die Tablettierbarkeit verbessert wird (Bolhuis et al., 2004). Obwohl amorphe Laktose gut tablettierbar ist, weist sie hinsichtlich ihrer Stabilität einige Nachteile auf. Abhängig von der Lagerungszeit und -temperatur sowie der relativen Luftfeuchte tendieren die amorphen Strukturen sowohl im Pulver als auch in den Tabletten zur Rekristallisation (Burnett et al., 2004; Grant, 1999; Sebhatu et al., 1997; Steckel et al., 2005). Dies hat Auswirkungen auf die Bruchfestigkeit, die Zerfallszeit und damit auch auf

die Freisetzung des Wirkstoffs in den Tabletten. Beim Einsatz amorpher Laktose in den Tabletten ist daher während deren Lagerung mit gravierenden und nicht kontrollierbaren Veränderungen der Tabletteneigenschaften zu rechnen. Eine Rekristallisation von gelagerten Pulvern, die amorphe Laktose enthalten, führt zu einer Agglomeration der Pulverbestandteile untereinander, wodurch die Fließfähigkeit und damit auch die Tablettierbarkeit der Pulver stark eingeschränkt wird (Darcy et al., 1998).

Weitere Faktoren, welche die Tablettiereigenschaften der in dieser Arbeit verwendeten Laktose-Qualitäten beeinflussen – wie besondere Partikeleigenschaften der modifizierten Laktose und weitere methoden- und verfahrensspezifische Parameter – werden während der Interpretation der erhaltenen Ergebnisse in den folgenden Kapiteln genauer diskutiert, auf die an dieser Stelle verwiesen werden soll.

4 MATERIALIEN

4.1 VERWENDETE LAKTOSE-QUALITÄTEN

Laktose wird, als bedeutender Hilfsstoff in der pharmazeutischen Technologie, von verschiedenen Herstellern in unterschiedlichen Qualitäten im Handel angeboten. In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus der Untersuchung auf Laktosequalitäten mit unterschiedlichen Gehalten an amorpher Laktose gelegt. Die meisten der im Handel befindlichen modifizierten Laktosequalitäten beruhen auf der Monographie „ α -Laktose-Monohydrat“ in der Ph. Eur. und unterscheiden sich auch hinsichtlich des Gehalts an amorpher Laktose. Wenige der Handelsqualitäten entsprechen hingegen der Monographie „Wasserfreie Laktose“ in der Ph. Eur., so dass in dieser Arbeit Laktosequalitäten mit einem höheren Anteil an β -Laktose nicht mit in die Untersuchungen einbezogen wurden. Um sicher zu stellen, dass die in den Laktose-Proben enthaltenen amorphen Anteile während der Untersuchungen nicht rekristallisieren, wurden alle verwendeten Laktose-Chargen bei 0% rF über Phosphorpentoxid im Exsikkator gelagert.

4.1.1 SPRÜHGETROCKNETE LAKTOSE

Die Sprühtrocknung von Laktose kann entweder aus Lösungen oder aus Suspensionen erfolgen. Über Düsen oder Zerstäuberscheiben werden diese Ausgangszubereitungen als sehr feine Tröpfchen in den aufgeheizten Sprühturm hinein versprüht. Der anschließend im Sprühturm stattfindende Trocknungsprozess führt zu pulverförmigen Produkten, deren Partikeleigenschaften in Abhängigkeit davon, ob sie aus einer Lösung oder einer Suspension hergestellt wurden, stark

voneinander abweichen. Bei der Sprühtrocknung aus Lösungen führt die Verdampfung des Lösungsmittels (in der Regel Wasser) zur Ausbildung von charakteristischen Hohlkugeln, deren kreisförmige Ausblasöffnung die Stelle in den Partikeln anzeigt, an denen der entstandene Lösungsmitteldampf aus dem Inneren der Partikeln entwichen ist. Bedingt durch den sehr schnellen Herstellungsprozess können mit der Methode der Sprühtrocknung aus Lösungen vollkommen amorphe Laktose-Hohlkugeln gewonnen werden. Bei der in den folgenden Kapiteln als „amorphe Laktose“ bezeichneten Qualität handelt es sich daher um eine aus 12 oder 15%iger (m/m), wässriger Laktose-Lösung sprühgetrocknete Laktose. Ausgangssubstanzen zur Herstellung der amorphen Laktose waren dabei zum einen CapsuLac® 60 (α -Laktose-Monohydrat, Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland), die als amorphe Laktose Tablettiermischungen zugesetzt wurde und in Modifizierungsansätzen mit Ethanol verwendet wurde. Zum anderen wurde Lactohale® LH 100 (α -Laktose-Monohydrat, FrieslandCampina Domo, Borculo, Niederlande) eingesetzt zur Verwendung der amorphen Laktose bei der Herstellung von Pulvermischungen, deren amorpher Gehalt mit verschiedenen Detektionsmethoden überprüft wurde. Die vollständige Amorphie der Laktose-Hohlkugeln wurde nach der Herstellung mittels Röntgendiffraktometrie untersucht. In Abbildung 4.1 ist das Diffraktogramm einer röntgenamorphen, sprühgetrockneten Laktosecharge dargestellt. Als vollständig amorph wurde die Laktose dann angesehen, wenn bei der Transmissionsmessung von 5-50 2θ (2-Theta) im Halo-Signal des Röntgendiffraktogramms keine Peaks vom generellen Grundrauschen unterschieden werden konnten.

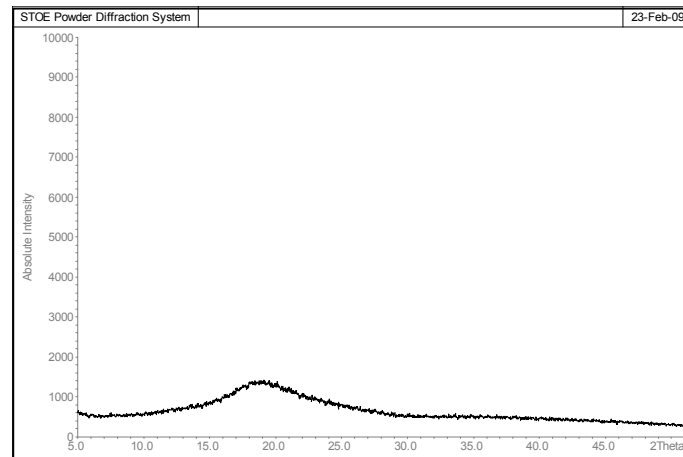


Abbildung 4.1: Röntgendiffraktogramm von sprühgetrockneter, amorpher Laktose

Im Gegensatz zu der aus Lösungen sprühgetrockneten Laktose sind die aus Suspensionen sprühgetrockneten Produkte nicht vollständig amorph, sondern nur mit einer amorphen Schicht überzogen, so dass die Laktosequalitäten amorphe Gehalte im Größenbereich von 12-15% enthalten. Bei den in den nachfolgenden Kapiteln als „sprühgetrocknete Laktose“ bezeichneten Laktose-Qualitäten handelt es sich dementsprechend um Handelsmarken, die mittels Sprühtrocknung aus Laktose-Suspensionen hergestellt werden. Zum Vergleich des Tablettierverhaltens von sprühgetrockneter Laktose wurden daher unterschiedliche Handelsqualitäten miteinander verglichen. Die Laktose-Qualitäten FlowLac[®] 90 und FlowLac[®] 100 (Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Partikelgrößenverteilungen, wobei FlowLac[®] 90 kleinere Partikelgrößen, erkennbar an kleineren Werten für x50 und x90, besitzt (Tabelle 4.1). Im Vergleich der beiden FlowLac[®]-Qualitäten zu den ebenfalls sprühgetrockneten Laktose-Qualitäten SuperTab[®] 11SD und SuperTab[®] 14SD (DMV-Fonterra Excipients, Veghel, Niederlande) weisen letztere einen etwas höheren amorphen Gehalt von 12-15% auf während die FlowLac[®]-Qualitäten einen amorphen Gehalt von 10-12% besitzen. Hinsichtlich der Partikelgrößenverteilung bestehen auch

Unterschiede zwischen SuperTab[®] 11SD und SuperTab[®] 14SD. Zur Herstellung von SuperTab[®] 14SD werden kristalline Primärpartikeln von α -Laktose-Monohydrat mit einer mittleren Partikelgröße von etwa 22 μm aus einer Laktose-gesättigten Suspension versprüht, während die Herstellung von SuperTab[®] 11SD aus kristallinen Primärpartikeln von etwa 34 μm Größe erfolgt (Rassu et al., 2006). Damit besteht das sprühgetrocknete Endprodukt SuperTab[®] 14SD insgesamt aus kleineren Partikeln als die Handelsqualität SuperTab[®] 11SD. Noch kleinere Partikelgrößen weist die Handelsqualität FastFlo[®] 316 NF von Foremost Farms (Baraboo, Wisconsin, USA) auf, deren Tablettier- und Lagerverhalten als weitere sprühgetrocknete Laktose-Qualität untersucht wurde.

Tabelle 4.1: Charakteristika der verwendeten Laktose-Handelsqualitäten

Qualität	Amorpher Gehalt (lt. Hersteller), %	x10, μm	x50, μm	x90, μm
FlowLac [®] 90	10-12	67,1	141,9	229,5
FlowLac [®] 100	10-12	63,5	146,2	234,8
SuperTab [®] 11SD	12-15	67,5	142,5	229,4
SuperTab [®] 14SD	12-15	62,8	132,8	215,8
FastFlo [®] 316 NF	10-12	61,8	119,6	184,5

4.1.2 AGGLOMERIERTE LAKTOSE

Agglomerierte Laktosequalitäten bestehen aus α -Laktose-Monohydrat und wurden speziell für den Einsatz als Füll- und Bindemittel bei der Direkttablettierung von Wirkstoffen entwickelt. Kristalle aus α -Laktose-Monohydrat besitzen vornehmlich spröde Eigenschaften und sind damit, bedingt durch den während der Verpressung auftretenden Spröbruch, nur mäßig tablettierbar. Agglomerierte Laktose-Qualitäten werden daher mit zusätzlichen Verfahren während der Herstellung soweit modifiziert, dass eine zur Direkttablettierung gut geeignete Handelsqualität aus α -Laktose-Monohydrat vorliegt. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Charakterisierung der Tablettiereigenschaften von agglomerierten Laktose-Handelsqualitäten Tablettose[®] 80 (Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland) als Muster verwendet. Zur Herstellung von Tablettose[®] 80 werden die α -Laktose-Monohydrat-Partikeln mit einer wässrigen Laktose-Lösung in einem schonenden Wirbelschicht-Verfahren vorgranuliert und getrocknet. In Abbildung 4.2 ist zu erkennen, dass mit Hilfe dieses Verfahrens runde, kristalline Partikeln mit einer größeren Oberfläche gebildet werden, die aufgrund dessen gut zur Direkttablettierung geeignet sind. Die gute Tablettierbarkeit begründet sich auch durch die einheitliche Partikelgrößenverteilung dieser Laktose-Qualität (Tabelle 4.2), woraus ebenfalls eine gute Fließfähigkeit resultiert.

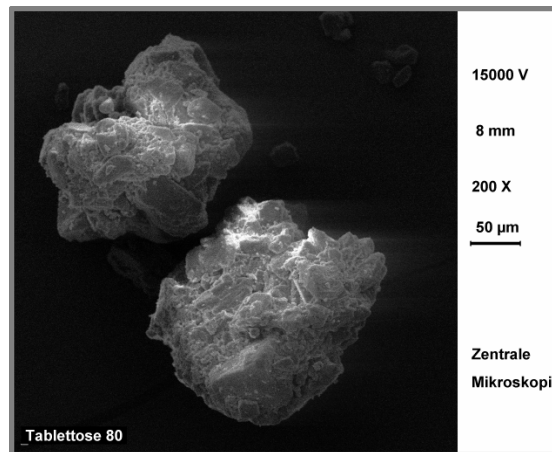


Abbildung 4.2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Tabletose® 80 Partikeln

Tabelle 4.2: Charakteristika von Tabletose® 80

Qualität	Amorpher Gehalt, %	< 63 µm, %	< 180 µm, %	< 630 µm, %
Tablettose® 80	< 0,5	20	40-75	97

4.1.3 GESIEBTE LAKTOSE

Das Haupteinsatzgebiet von kristalliner, gesiebter Laktose, die hauptsächlich aus α -Laktose-Monohydrat besteht, liegt nicht in der Anwendung als Tablettierhilfsstoff, sondern in der Verwendung als Füllmittel für Kapseln und Sachets und als Bestandteil von Pulvermischungen. Neben diesen Einsatzgebieten findet gesiebte Laktose insbesondere als Trägermaterial in interaktiven Pulvermischungen zur Verwendung in Pulverinhalatoren einen weiteren großen Anwendungsbereich. In dieser Arbeit wurde die gesiebte Laktosequalität CapsuLac® 60 (Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland) als reines, nicht modifiziertes α -Laktose-Monohydrat eingesetzt, dessen amorpher Gehalt unterhalb von 0,5%

liegt. Mit Partikeln, die zu 90% kleiner 400 μm sind (Tabelle 4.3), eignete es sich im Rahmen dieser Arbeit als unbehandeltes (ausschließlich gesiebt) α -Laktose-Monohydrat somit gut als Ausgangssubstanz zur Herstellung von modifizierter Laktose mit erhitztem Ethanol. Obwohl es aufgrund der Sprödrüchigkeit der α -Laktose-Monohydrat-Partikeln nur eine begrenzte Tablettierbarkeit besitzt, wurde CapsuLac[®] 60 zu Vergleichszwecken ebenso tablettiert wie die daraus hergestellten, modifizierten Laktose-Sorten.

Tabelle 4.3: Charakteristika von CapsuLac[®] 60

Qualität	Amorpher Gehalt, %	< 100 μm , %	< 250 μm , %	< 400 μm , %
CapsuLac [®] 60	< 0,5	10	40-70	90

Als weitere gesiebte Laktosequalität wurde Lactochem[®] Powder (Friesland Foods DOMO, Zwolle, Niederlande) eingesetzt. Das kristalline α -Laktose-Monohydrat weist kleine Partikelgrößen von unter 150 μm auf, wie in Tabelle 4.4 dargestellt. Es zeigt eine gute Fließfähigkeit und wird daher besonders als Füllmittel für Kapseln und Sachets verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde Lactochem[®] Powder als Ausgangsmaterial für die Herstellung von gefriergetrockneter Laktose eingesetzt, die als Bestandteil von amorph-kristallinen Pulvermischungen zur adsorptionsisothermen-basierten Ermittlung des amorphen Gehalts weiterverwendet wurde.

Tabelle 4.4: Partikelgrößencharakteristika von Lactochem® Powder

Qualität	< 75 µm, %	< 106 µm, %	< 150 µm, %
Lactochem® Powder	70	89	99

Zur Gewährleistung eines vollständig kristallinen Materials als Komponente von Pulvermischungen wurde die Laktose für 48 Stunden bei 25°C und 80% rF gelagert und anschließend bei 25°C und 30% rF unmittelbar vor der Abfüllung in geschlossene Aluminium-Behälter vorkonditioniert.

Die gesiebte Laktosequalität Lactohale® LH 100 (Friesland Foods DOMO, Zwolle, Niederlande) hat ihr Einsatzgebiet als Trägerlaktose in Pulverinhalatoren. Lactohale® LH 100 besitzt feinere Partikelgrößen als die beiden anderen verwendeten, gesiebten Laktosequalitäten CapsuLac® 60 und Lactochem® Powder. Die Partikelgrößenverteilung gemäß Spezifikation von Lactohale® LH 100 ist in Tabelle 4.5 dargestellt.

Tabelle 4.5: Partikelgrößencharakteristika von Lactohale® LH 100

Qualität	x10, µm	x50, µm	x90, µm
Lactohale® LH 100	45-65	125-145	200-250

Das kristalline α -Laktose-Monohydrat wurde in dieser Arbeit als Ausgangssubstanz für die Herstellung von amorph-kristallinen Pulvermischungen eingesetzt, die zur Charakterisierung der gravimetrischen Methode zur Bestimmung des amorphen Gehalts verwendet wurden. Zur Gewährleistung einer vollständig kristallinen

Komponente in den Pulvermischungen wurde das Lactohale[®] LH 100 für 60 Stunden bei 25°C und 60% rF gelagert. Im Anschluss wurde die Restfeuchte der Laktose mit 0,7% bestimmt. Die amorphe Komponente der Pulvermischungen wurde durch Sprühtrocknung einer Lactohale[®] LH 100-Lösung hergestellt (Kap. 5.1.1).

4.2 MAGNESIUMSTEARAT

Bei Magnesiumstearat (Magnesiumsalz der Stearinsäure) handelt es sich um eine als Pulver vorliegende Metallseife, die sich leicht fettig anfühlt und in Wasser und wasserfreiem, kalten Ethanol unlöslich ist. In heißem Ethanol und Benzol ist Magnesiumstearat dagegen löslich. Der Schmelzpunkt von Magnesiumstearat liegt bei etwa 140°C. Neben Stearinsäure können auch Palmitinsäure oder in einem geringen Anteil andere Fettsäuren enthalten sein, wobei nach Ph. Eur. mindestens 40,0% Stearinsäure und insgesamt mindestens 90,0% Stearin- und Palmitinsäure enthalten sein müssen. Der Anteil an Magnesium liegt bei 4,0-5,0%. Dementsprechend kann es bei den erhältlichen Handelsprodukten zu Schwankungen in Zusammensetzung und Eigenschaften kommen. Darüber hinaus sind von Magnesiumstearat verschiedene Modifikationen bekannt: Neben der kristallwasserfreien, amorphen Form existieren auch Modifikationen, die Kristallwasser enthalten und plättchen- oder nadelförmig sind. Die Handelspräparate enthalten meist Gemische aus amorphen und kristallinen Modifikationen. In dieser Arbeit wurde zur Vermeidung von Einflüssen unterschiedlicher Qualitäten nur Magnesiumstearat 4264 der Firma Magnesia GmbH (Lüneburg, Deutschland) verwendet. Dies wurde den Tablettiermischungen als Schmier- und Formentrennmittel zugesetzt, um ein Festkleben der Tabletten an den Stempeln der Tablettenpresse zu

verhindern und das Ausstoßen der Tabletten aus der Matrize zu erleichtern. Obwohl Magnesiumstearat sehr gute Schmiereigenschaften besitzt, können die Eigenschaften von Tabletten auch negativ beeinflusst werden. Aufgrund der sehr weichen Partikelstruktur können während des Mischprozesses Bereiche der Partikeln abgetragen werden, wodurch die übrigen Bestandteile mit einem hydrophoben Schmiermittelfilm überzogen werden. Die Hydrophobisierung der Tablettenbestandteile führt letztendlich zu verlängerten Zerfallszeiten und damit auch zu einer verlängerten Dauer der Wirkstofffreisetzung. Neben diesem negativen Effekt kann Magnesiumstearat auch die Bindungen innerhalb der Tablette negativ beeinflussen. Durch die Ausbildung eines hydrophoben Films auf den Partikeln werden Bindungsvalenzen auf den Partikeln belegt und stehen damit nicht mehr für interpartikuläre Bindung zwischen den Partikeln in einer Tablette zur Verfügung. Dies führt zu einer Abnahme der Tablettenfestigkeit, sofern während der Tablettierung keine neuen Bindungsstellen aufgrund von Sprödbuch oder Partikelverformung entstehen (Bolhuis et al., 1977; Bolhuis et al., 1975).

4.3 ETHANOL

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Modifizierung von gesiebter Laktose zwei verschiedene Sorten Ethanol verwendet:

1. Ethanol absolut, enthält mindestens 99,9% (V/V) Ethanol, unvergällt (Merck KGaA, Darmstadt)
2. Ethanol 99,0% (V/V), vergällt mit 1,0% (V/V) Petrolether (Walter-CMP GmbH, Kiel)

Aus Kostengründen wurde vergällter Ethanol 99,0% zur Modifizierung von Laktose verwendet. Ethanol absolut wurde dann in

Modifizierungsansätzen eingesetzt, um einen Einfluss des Vergällungsmittels Petrolether im 99,0%igen Ethanol auf das Modifizierungsergebnis ausschließen zu können.

In der Monographie „Wasserfreies Ethanol“ in der Ph. Eur. wird ein Ethanol-Gehalt von mindestens 99,5% (V/V) bei 20°C gefordert. Ethanol ist eine flüchtige, leichtentzündliche und hygroskopische Flüssigkeit, die mit Wasser und Dichlormethan mischbar ist und deren Siedetemperatur bei etwa 78°C liegt.

5 METHODEN

5.1 HERSTELLUNG VON PULVERMISCHUNGEN

5.1.1 SPRÜHTROCKNUNG

Das Verfahren der Sprühtrocknung dient dazu, in einem kontinuierlichen Verfahren aus Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen feste Pulver zu gewinnen (Büchi, 1997). Aufgrund des schnellen Trocknungsprozesses können mit diesem Verfahren aus kristallinen Ausgangsmaterialien wie α -Laktose-Monohydrat amorphe Strukturen gebildet werden (Sebhatu et al., 1994a). Zur Herstellung von amorph-kristallinen Pulvermischungen wurde die amorphe Laktose in der vorliegenden Arbeit immer aus 15%igen (m/m), wässrigen Lösungen von α -Laktose-Monohydrat heraus getrocknet. Die Sprühtrocknung von Laktose zur Erstellung einer Kalibriergeraden im Rahmen der mikrokalorimetrischen Messungen erfolgte aus 12%igen (m/m) Lösungen in Aqua bidestillata. Diese wurden im verwendeten Sprühtrockner Mini Büchi B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Schweiz) mit Hilfe einer pneumatisch selbstreinigenden Zweistoffdüse (Durchmesser der Düsenkappe 1,4 mm) in einen Sprühturm hinein gesprüht (Abbildung 5.1). Die Trocknung erfolgt nach dem Gleichstromverfahren in einem aufgeheizten Luftstrom, alternativ kann auch ein Inertgas wie Stickstoff verwendet werden. Aufgrund der heißen Trocknungsluft verdampft das in den versprühten Tröpfchen enthaltene Lösungsmittel an der Oberfläche der Tröpfchen, so dass sich eine feste Hülle aus getrocknetem Feststoff bildet. Die weitere Verdampfung des Lösungsmittels führt im Inneren der Tröpfchen zu einer Erhöhung des

Druckes, der entweder dadurch entweicht, dass die schwächste Stelle in der bereits getrockneten Hülle des Partikels (der sogenannte „Ausblasöffnung“) aufplatzt oder das Gesamtpartikel kollabiert. Die nun trockenen Partikel werden mit dem Abluftstrom in den Zyklon transportiert und dort durch Zentrifugalkräfte im Auffangbehälter abgeschieden.

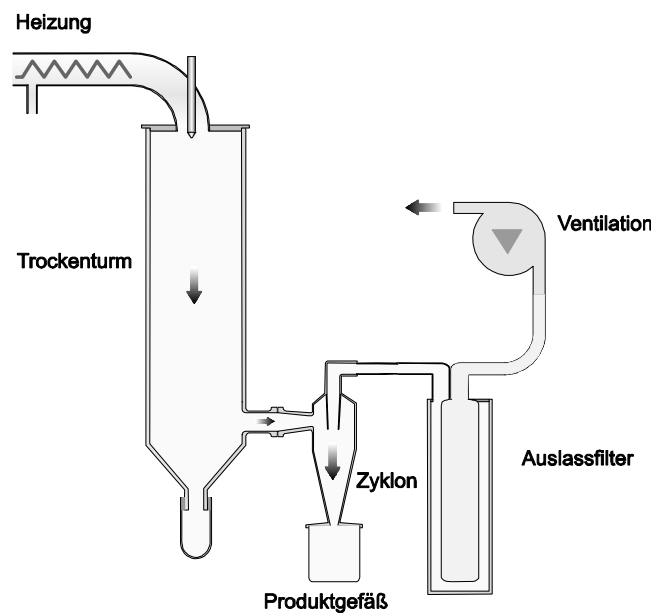


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des Sprühtrocknungsprozesses

Die Größe der hiermit gewonnenen Partikeln ist dabei unter anderem abhängig von Größe und Feststoffgehalt der versprühten Tröpfchen und dem verwendeten Zyklon (Elversson et al., 2003). Da die aus versprühten Lösungen gewonnenen Laktosepartikeln eine sehr geringe Größe aufweisen, wurde zu deren Abscheidung ein Mini-Zyklon verwendet, mit dem zudem eine höhere Ausbeute erreicht werden kann. Insgesamt handelt es sich bei der Sprühtrocknung im Gleichstromverfahren um ein sehr schonendes Verfahren, bei dem die Partikeln nur einer sehr geringen thermischen Belastung ausgesetzt werden. Zwar wird zur Trocknung eine stark aufgeheizte Zuluft eingeleitet, da aber die Sprühhichtung der Düse mit der Richtung des

Trocknungs-Gasstroms gleichgerichtet ist, verhindert die bei Verdampfung des Lösungsmittels freiwerdende Verdunstungskälte eine zu starke Erhitzung der Partikeln. Deren Temperatur liegt damit noch unterhalb der Abluft-Temperatur. Die Eigenschaften der gewonnenen amorphen Laktose sind dabei abhängig von den gewählten Parametern während der Sprühtrocknung (Buckton et al., 2002). So untersuchten beispielsweise Chidavaenzi et al. den Einfluss der Stoffkonzentration in den versprühten Lösungen und Suspensionen auf die physikalische Form der Laktose mit dem Ergebnis, dass mit steigender Konzentration der Suspensionen auch der Gehalt an amorphen Anteilen in den gewonnenen Proben aufgrund eines Mahleffekts in der Zerstäuberdüse ansteigt (Chidavaenzi et al., 1997). Um Schwankungen im Gehalt der amorphen Anteile zu verhindern wurde die amorphe Laktose immer unter Einhaltung von Standardbedingungen produziert (Tabelle 5.1). Zur Gewährleistung einer gleich bleibenden Abluft-Temperatur während der Herstellung wurde mit einer variablen Sprütrate bei einer Pumpenleistung von etwa 14-19% gearbeitet.

Tabelle 5.1: Standard-Prozessparameter während der Sprühtrocknung

Parameter	Standard-Einstellung
Zuluft-Temperatur	152°C
Abluft-Temperatur	70°C
Volumenstrom Aspirator	40 m ³ /h
Sprütrate	variabel

Im Anschluss an die Herstellung von sprühgetrockneter, amorpher Laktose wurde diese im Röntgendiffraktometer auf vollständige Amorphie überprüft (Kap. 5.6.7).

5.1.2 GEFRIERTROCKNUNG

Mit Hilfe der Gefriertrocknung wurde kristallines α -Laktose-Monohydrat in amorphe Laktose überführt. Die mit dieser Sublimationstrocknung erhaltene amorphe Laktose liegt in Form von porösen Kuchen vor, die sich durch eine hohe innere Oberfläche auszeichnen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die gefriergetrockneten Laktose-Kuchen nach zwei verschiedenen Methoden hergestellt:

Methode A der Gefriertrocknung wurde mit Lactochem[®] Powder durchgeführt. Dazu wurde die Laktose in Aqua demineralisata über eine Stunde lang bei Raumtemperatur gelöst, um eine klare 15%ige (m/m) Laktose-Lösung zu erhalten. Nach Abfüllen von 50 ml großen Portionen der Laktose-Lösung in einfrierbare Plastikgefäße, wurden diese zum Zwecke einer schnellen Voreinfrierung für 2 min in flüssigen Stickstoff getaucht. Die gefrorene Laktose-Lösung wurde anschließend in Glas-Vials überführt und die Gefriertrocknung in einem Virtis Gefriertrockner (Virtis Company, New York, USA) durchgeführt. Bei -72°C und 8 mTorr wurde die amorphe Laktose über 4 Tage getrocknet und anschließend zur weiteren Lagerung in luft- und feuchtigkeitsdichte Aluminium-Behälter überführt.

Methode B wurde zur Gefriertrocknung von Lactohale[®] LH 100 angewendet. Je 1,5 ml einer 15%igen (m/m) Lösung von Lactohale[®] LH 100 in Aqua bidestillata wurden in 2R Glas-Vials gefüllt und die Proben bei -25°C in einem Gefriertrockner Alpha

1-4 (Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, Osterode am Harz, Deutschland) eingefroren. Die Primärtrocknung erfolgte zunächst bei -27°C , bevor die Temperatur anschließend zur Sekundärtrocknung schrittweise über mehrere Stunden von -13°C auf 30°C angehoben wurde.

Die vollständige Amorphie der hergestellten Laktosen wurde im Röntgendiffraktometer überprüft, wie in Kapitel 5.6.7 beschrieben.

5.1.3 MISCHUNGSPROZESS

Die Herstellung von amorph-kristallinen Pulvermischungen erfolgte in mehreren Einzelschritten. Zur Sicherstellung eines vollständig kristallinen Ausgangsmaterials wurde die verwendete Laktose-Handelsqualität aus α -Laktose-Monohydrat für mindestens 72 Stunden bei 25°C und 60% rF in einem Klima-Prüfschrank (Modell SB 111/300, Weiss Technik GmbH, Reiskirchen-Lindenstruth, Deutschland) gelagert, da amorphe Bereiche in den verwendeten Laktosequalitäten bei diesen Lagerungskonditionen aufgrund des Weichmachereffekts von Wasser bereits rekristallisieren (Buckton et al., 1996; Timmermann et al., 2006). Die Einwaage-Berechnung erfolgte nach einer Restfeuchte-Bestimmung sowohl des kristallinen Laktose-Materials als auch der durch Sprühtrocknung gewonnenen amorphen Laktose. Eine mögliche Rekristallisation der amorphen Laktose-Komponente wurde vermieden, indem sämtliche am Mischungsprozess beteiligten Schritte in einer luftdichten, mit Stickstoff begasten Plexiglas-Box verrichtet wurden. Auf diese Weise war es möglich, den Mischprozess unterhalb von 25% rF durchzuführen und eine Rekristallisation der amorphen Laktose-Struktur durch Wasserdampf-Adsorption zu verhindern. Zusätzlich wurde zur Vermeidung von Einflüssen durch zu hohe Temperaturen unterhalb von 25°C gearbeitet.

Sowohl die kristalline Laktose als auch die amorphe Laktose wurden vor Beginn des Einwiegens getrennt voneinander gesiebt. Hierzu wurde bei Pulvermischungen, die aus CapsuLac[®] 60 hergestellt wurden, ein Sieb mit der lichten Maschenweite von 500 µm und bei den Pulvermischungen, die aus Lactohale[®] LH 100 hergestellt wurden, ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 425 µm verwendet. Unmittelbar nach diesem Siebschritt wurden die beiden Komponenten im Sandwich-Verfahren in ein Edelstahl-Mischgefäß eingewogen. Amorph-kristalline Pulvermischungen, die zur Tablettierung weiter verwendet wurden und dadurch die für Lactohale[®] LH 100-Mischungen übliche Ansatzgröße von 50 g überschritten, wurden in ein spezielles Plastik-Mischgefäß mit einem Volumen von 2 l eingewogen und die fertige Mischung entweder umgehend weiterverarbeitet oder sofort übergangsweise bei 0% rF über Phosphorpentoxid gelagert. Die Einwaage im Sandwich-Verfahren sah vor, dass zunächst ein Teil der kristallinen Laktose in das Mischgefäß vorgelegt und die amorphe Laktose darauf eingewogen wurde. Die restliche kristalline Laktose wurde nun zur Überschichtung der amorphen Laktose im Mischgefäß verwendet. Nach diesem Standard-Einwaageverfahren wurden die Komponenten für 15 min in einem Turbula-Mischer (Typ T2C, Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) in einem dreidimensionalen Prozess miteinander vermischt. Zur Zerstörung von möglicherweise während des Mischprozesses aufgrund der großen Oberfläche der amorphen Laktose entstandenen Agglomeraten wurde die Pulvermischung anschließend gesiebt (Mischungen aus CapsuLac[®] 60: 500 µm-Sieb; Mischungen aus Lactohale[®] LH 100: 425 µm-Sieb) und zur Gewährleistung einer vollständigen Homogenität erneut für 15 min im Turbula-Mischer gemischt. Vor der Abfüllung in geeignete luft- und feuchtigkeitsdichte Aluminiumbehälter oder der Weiterverarbeitung wurden die Pulver-

mischungen einem abschließendem Siebschritt unterworfen. Nach der Abfüllung der Pulvermischungen wurden die Oberflächen des Aluminiumbehälters und die Partikeloberflächen zusätzlich mit Stickstoff der Qualität 5.0 über eine BET-Vorbereitungsstation VacPrep® 61 (Micromeritics, Norcross, USA) begast.

5.2 CHARAKTERISIERUNG VON PULVERN

5.2.1 RESTFEUCHTE

Die Ermittlung der in den Pulvern enthaltenen Restfeuchte wurde mit Hilfe eines thermogravimetrischen Feuchtebestimmers MA 45 (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) bei 105°C mit einer Probenmenge von etwa 2 g durchgeführt. Die zur Trocknung verwendete Infrarot-Strahlung dringt in die Probe ein und wandelt sich dort in Wärmeenergie um. Dabei werden alle flüchtigen Stoffe erfasst, die bei der Erwärmung der Probe entweichen und zu einem Gewichtsverlust der Probe führen. Der Gewichtsverlust wird von der im Gerät integrierten Waage gemessen und mit Gleichung (5.1) die Restfeuchte berechnet.

$$RF[\%] = \frac{m_F - m_T}{m_T} \cdot 100 \quad (5.1)$$

RF Restfeuchte

m_F Feuchtmasse (Masse vor der Trocknung)

m_T Trockenmasse (Masse nach der Trocknung)

5.2.2 SCHÜTT- UND STAMPFVOLUMEN

Die Bestimmung des Schütt- und Stampfvolumens erfolgte gemäß der allgemeinen Methode 2.9.15 der Ph. Eur. (Ph. Eur., Grundwerk 2008) mit einem Stampfvolumeter der Firma J. Engelsmann AG (Ludwigshafen am Rhein, Deutschland). Aufgrund des teilweise geringen zur Verfügung stehenden Probenvolumens wurde abweichend ein Messzylinder mit einem Volumen von 10 ml verwendet und das Schüttgewicht von 10 ml der Substanz ermittelt. Aus den gewonnenen Werten konnten die Schütt- und Stampfdichte, die Verdichtung des Pulvers sowie die charakteristischen Indices Hausner-Faktor (Gleichung (5.2)) und Kompressibilitätsindex (Carr-Index) (Gleichung (5.3)) berechnet werden. Diese Indices sind in der Methode 2.9.36 „Fließverhalten von Pulvern“ der Ph. Eur. eindeutig definiert und ermöglichen eine genauere Einteilung und Bewertung der Kompressibilität und des Fließverhaltens von Pulvern (Tabelle 5.2).

$$HF = \frac{V_{Sch}}{V_{St}} \quad (5.2)$$

$$KI[\%] = \frac{V_{Sch} - V_{St}}{V_{Sch}} \cdot 100 \quad (5.3)$$

HF Hausner-Faktor

KI Kompressibilitätsindex

V_{Sch} Schüttvolumen

V_{St} Stampfvolumen

Je kleiner der Hausner-Faktor und der Kompressibilitätsindex sind, desto homogener wird beim Tablettiervorgang die Matrize gefüllt und desto geringer sind die Masseabweichungen der Tabletten. Bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert aus Dreifachbestimmungen mit der berechneten Standardabweichung.

Tabelle 5.2: Einteilung des Fließverhaltens von Pulvern (nach R. L. Carr, 1965)

Fließverhalten	Kompressibilitäts- Index, %	Hausner-Faktor
ausgezeichnet	1 – 10	1,00 – 1,11
gut	11 – 15	1,12 – 1,18
zufrieden stellend	16 – 20	1,19 – 1,25
mäßig	21 – 25	1,26 – 1,34
schlecht	26 – 31	1,35 – 1,45
sehr schlecht	32 – 37	1,46 – 1,59
ungenügend	> 38	> 1,60

5.2.3 FLIEßGESCHWINDIGKEIT

Neben der Betrachtung des Fließverhaltens auf der Grundlage von Schütt- und Stampfvolumen wurde das Fließverhalten der Pulver mittels der massebezogenen Durchflussrate durch eine Düse analog der Vorschrift 2.9.16 „Fließverhalten“ der Ph. Eur. ermittelt. Hierzu wurde der Granulattester Typ GT-B der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) verwendet. Da die Durchflussrate von Pulvern sehr stark abhängig ist von Durchmesser, Form und Material der Düse und des darüber stehenden Trichters wurden für die Untersuchungen innerhalb

der vorliegenden Arbeit stets derselbe Trichter sowie dieselbe Düse mit einem Durchmesser der Düsenöffnung von 15 mm verwendet. Die Durchflussraten wurden in Sekunden pro 100 g Pulver ermittelt, wobei jede Bestimmung dreimal durchgeführt wurde und als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben wird. Je abgerundeter die Partikeln sind und je einheitlicher die Partikelgrößenverteilung, desto besser ist das Fließverhalten. Ein gutes Fließverhalten sorgt für eine gleichmäßige Matrizenfüllung während des Tablettierprozesses und verbessert damit die Gleichförmigkeit der Masse, die Gleichförmigkeit des Gehaltes und generell die Gleichförmigkeit der Eigenschaften einer Tablettencharge (Ritschel et al., 2002).

5.2.4 BÖSCHUNGSWINKEL

Als alternatives Verfahren zur Beurteilung der Fließeigenschaften eines Pulvers kann die Bestimmung des Böschungswinkels (Schüttwinkels) herangezogen werden. Der Böschungswinkel steht in Beziehung zur interpartikulären Reibung der Partikel und ist ebenfalls stark von der verwendeten Methode abhängig. In der vorliegenden Arbeit wurde der Granulattester Typ GT-B der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) eingesetzt. Mit Hilfe eines Trichters und einer definierten Düse (Öffnungsdurchmesser $\varnothing = 10$ mm) wird das Pulver zu einem Kegel aufgeschüttet. Der entstandene Pulverkegel wird anschließend mit Hilfe eines Laserstrahls vermessen. Da bei der Aufschüttung des Pulverkegels unvollständige und beschädigte Kegelspitzen entstehen können, die das Messergebnis verfälschen, wird während der optischen Vermessung bei dieser Messeinheit nur die Kegelflanke berücksichtigt. Der Böschungswinkel ist definiert als Tangens des Winkels β der

Kegelflanke zum Radius der Grundfläche des Pulverbetts (Gleichung (5.4)).

$$\tan \beta = \frac{h}{r} \quad (5.4)$$

β Böschungswinkel

h Höhe des Pulverkegels

r Radius der Grundfläche des Pulverbetts

Anhand des Böschungswinkels lassen sich die Fließeigenschaften von Pulvern in Kategorien einteilen, wie in Tabelle 5.3 aufgelistet.

Tabelle 5.3: Beurteilung des Fließverhaltens anhand des Böschungswinkels (nach R. L. Carr, 1965)

Fließeigenschaften	Böschungswinkel, °
ausgezeichnet	25 – 30
gut	31 – 35
zufrieden stellend	36 – 40
mäßig	41 – 45
schlecht	46 – 55
sehr schlecht	56 – 65
ungenügend	> 66

5.2.5 WAHRE DICHTE

Bei der Bestimmung der wahren Dichte werden im Unterschied zu der Bestimmung einer Bulkichte die Partikelzwischenräume und Poren, die groß genug für ein Eindringen des Messgases sind, nicht zum Partikel

sondern zum Gasvolumen gerechnet. Somit geht in die wahre Dichte nur das tatsächliche Partikelvolumen beziehungsweise die kompakte Masse ein. Bei der Bestimmung mit dem Helium-Pyknometer Pycnomatic ATC (Porotec GmbH, Hofheim/Taunus, Deutschland) wird die Pulverprobe in die Probenkammer gefüllt und zunächst abwechselnd mit Helium der Qualität 5.0 gespült und anschließend entgast. Helium eignet sich besonders gut als Messgas zur Bestimmung der wahren Dichte, da es als inertes Gas kaum adsorbiert wird und aufgrund seiner kleinen Molekülgröße in Poren bis zu einer Porenweite von etwa 0,1 nm eindringen kann. Nach Aufbau eines definierten Drucks von etwa 2,5 bar in der Probenkammer wird ein Druckausgleich mit den so genannten Expansionskammern hergestellt. Unter Anwendung des Boyle-Mariotteschen Gesetzes, nach dem für eine definierte Gasmenge das Produkt aus Gasvolumen und Gasdruck bei gleicher Temperatur immer konstant ist, kann nun über den Druckabfall das von der Probe verdrängte Gasvolumen bestimmt und daraus die wahre Dichte der Probe errechnet werden. Da der vorherrschende Druck eine Funktion der Temperatur ist, wurde während der Messungen stets mit konstanten 20,0°C innerhalb des Pyknometers gearbeitet. Das Pyknometer durchläuft pro Untersuchung 10 Messungen und stellt das Ergebnis als Mittelwert der fünf besten Messungen dar.

5.2.6 SPEZIFISCHE OBERFLÄCHE

Die spezifische Oberfläche eines Pulvers umfasst neben der äußeren Oberfläche der Pulverpartikeln auch die der Poren und – bei Tabletten – die der Kapillaren. Bei Pulvern beeinflusst die Größe der spezifischen Oberfläche maßgeblich deren Fließverhalten, so dass aus der Bestimmung der spezifischen Oberfläche wichtige Hinweise zur Beurteilung von Pulvereigenschaften gewonnen werden können. Mit

steigender spezifischer Oberfläche verschlechtert sich im Allgemeinen die Fließfähigkeit des Pulvers. Darüber hinaus sind weitere bedeutsame Eigenschaften der Partikeln von der Größe der spezifischen Oberfläche abhängig. Neben Hydrophilie und Hygroskopizität der Partikeln nehmen auch Ausmaß der elektrischen Aufladung, Agglomerationsneigung, Lösungsgeschwindigkeit und allgemeine chemische Reaktivität aufgrund einer erhöhten Oberflächenaktivität zu. Als Probenvorbereitung wurde zur Entfernung von an der Probenoberfläche adsorbierten Verunreinigungen das in das Probengefäß eingewogene Pulver für eine Stunde an einer temperierbaren Vorbereitungsstation VacPrep® 61 (Micromeritics, Norcross, USA) bei 40°C evakuiert. Die Messung der spezifischen Oberfläche wurde anschließend nach dem BET-Verfahren in einem Gemini 2360 (Micromeritics, Norcross, USA) durchgeführt. Neben dem mit dem Pulver befüllten Probengefäß wird ein zweites, identisches Glasbehältnis als Referenzgefäß mit einem zur Probe vergleichbaren Volumen an Glaskugeln, das zuvor unter Einbeziehung der wahren Dichte der Probe berechnet wurde, befüllt. Als Messgas wird Stickstoff der Qualität 5.0 verwendet. Dieses wird – abhängig von der Adsorptionsgeschwindigkeit – in Proben- und Vergleichsgefäß dosiert und die Menge des adsorbierten Messgases als Volumendifferenz zwischen Proben- und Vergleichsgefäß bestimmt. Die Messung wird dabei in flüssigem Stickstoff bei 77 K durchgeführt, um eine vollständige Physisorption des Messgases an den Oberflächen der Probe zu gewährleisten. Mittels des adsorbierten Gasvolumens konnte unter Verwendung der von Brunauer, Emmet und Teller erstellten Beziehung zwischen Gasdruck und an der Oberfläche adsorbierten Gasmenge die spezifische Oberfläche des Pulvers über eine Mehrpunkt-Bestimmung berechnet werden.

5.3 HERSTELLUNG VON TABLETTEN

5.3.1 PULVERMISCHUNGEN ZUR DIREKTVERPRESSUNG

Der in Kapitel 5.1.2 beschriebene Mischungsprozess diente auch der Herstellung von amorph-kristallinen Pulvermischungen, die anschließend zu Tabletten verpresst wurden. Sowohl diesen Pulvermischungen, als auch den Laktose-Handelsqualitäten für die Direkttablettierung, wurde vor der Tablettierung 0,25% (m/m) Magnesiumstearat bezogen auf die trockene Masse als Schmiermittel zugesetzt und für 2 min mit einem Turbula-Mischer (Typ T2C, Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) untergemischt. Diese kurze Mischzeit beruht auf den Ergebnissen von Ragnarsson, Hölzer und Sjögren (Ragnarsson et al., 1979), die mit ihren Untersuchungen belegten, dass eine sehr kurze Mischdauer die negativen Effekte des Magnesiumstearat-Zusatzes auf die Bruchfestigkeit und Zerfallszeit von Tabletten reduziert, ohne die Schmiermitteleffektivität herabzusetzen. Die fertigen Tablettiermischungen wurden nach der Magnesiumstearat-Zugabe jeweils unverzüglich tablettiert, um mögliche Auswirkungen einer Lagerung auf die Pulver- und Tabletteneigenschaften zu verhindern.

5.3.2 TABLETTIERUNG

Die Direktverpressung der hergestellten Tablettiermischungen zu Tabletten erfolgte entweder an der Excenterpresse EK 0 der Firma Korsch (Berlin, Deutschland) oder an einer instrumentierten Excenterpresse der Firma Fette (Exacta 11, Wilhelm Fette GmbH, Schwarzenbek, Deutschland). Zur Aufzeichnung der anliegenden Presskräfte sind Ober- und Unterstempelhalter der Tablettenpresse Fette Exacta 11 mit piezoelektrischen Kristallen ausgerüstet. Der zurückgelegte Weg des Oberstempels wird mittels eines induktiven

Weggebers gemessen. Nach Aufnahme der Tablettierdaten durch die Messfühler werden diese über einen Analog-Digital-Wandler elektronisch aufbereitet. Als Sollgewicht der Tabletten wurde eine Masse von 400 mg ausgewählt. Bei beiden Tablettenpressen wurden hierzu biplane, unfacettierte Stempel mit einem Durchmesser von 12 mm eingebaut. An der Excenterpresse Korsch EK 0 wurden Tabletten mit einer Sollbruchfestigkeit von 70 N, 85 N oder 120 N aus den teil-amorphen Laktose-Handelsqualitäten hergestellt, während an der instrumentierten Excenterpresse Fette Exacta 11 die neu entwickelten modifizierten Laktose-Chargen zur Erstellung von Presskraftprofilen mit Presskräften von 20 kN, 30 kN und 40 kN verpresst wurden. Dazu wurde die Aufzeichnung der Presskräfte nach fünf Tabletten gestartet. Die Werte von 10 Tabletten wurden ermittelt und als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

5.4 CHARAKTERISIERUNG VON TABLETTEN

Eine Charakterisierung der hergestellten Tablettenchargen erfolgte in Anlehnung an die aktuell gültigen Methoden der Ph. Eur.. Im Fokus der Untersuchungen standen insbesondere die Auswirkungen von Pulver- und Partikelcharakteristika auf die Tablettierbarkeit und die Tabletteneigenschaften. Dabei waren zum einen die Eigenschaften der Tabletten unmittelbar nach Tablettierung von besonderem Interesse und zum anderen die Veränderung von spezifischen Tabletten-Kennzahlen im Verlaufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperatur- und Luftfeuchtigkeits-Konditionen. Zur Untersuchung der aus dem reinen Tablettierprozess resultierenden Tabletteneigenschaften wurden die Tabletten unmittelbar nach der Tablettierung den Prüfungen auf Bruchfestigkeit und Zerfallszeit unterworfen. Hierdurch war es möglich,

weitere Beeinflussungen und Verfälschungen der Ergebnisse, wie sie zum Beispiel durch Nachhärtung der Tablettenstruktur oder Rekristallisation von vorhandenen amorphen Bereichen hervorgerufen werden können, zu vermeiden. Zur Überprüfung der Lagerstabilität wurden die Tabletten unmittelbar nach der Verpressung bei definierten Klimabedingungen eingelagert und zu festgelegten Zeitpunkten die für die Prüfungen notwendige Menge an Tabletten entnommen.

5.4.1 BRUCHFESTIGKEIT

Die Bruchfestigkeit (Bruchkraft) der Tabletten wird mit einem Bruchfestigkeitstester Typ PTB 300 der Firma Pharmatest GmbH (Hainburg, Deutschland) bestimmt. Dabei wird die Tablette in einer Testkammer von zwei horizontalen Backen, die sich aufeinander zu bewegen, zerbrochen. Diejenige Kraft, bei der die Tablette gerade zerbricht, wird in Newton angezeigt. Es wurde jeweils die Bruchfestigkeit von 10 Tabletten bestimmt und als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Ergänzend hierzu wurde die Masse der getesteten Tabletten bestimmt, um stark abweichende Bruchfestigkeitswerte, die möglicherweise durch Schwankungen in der Matrizenfüllung während der Tablettierung aufgetreten sind, besser ins Versuchsergebnis einordnen zu können. Zusätzlich zur Charakterisierung der Tabletten wurde die Bestimmung der Bruchfestigkeit auch eingesetzt, um während der Tablettierung gezielt Tabletten mit einer definierten Soll-Bruchfestigkeit herzustellen, die anschließend zu Stabilitätsprüfungen weiter verwendet wurden.

5.4.2 ZERFALLSZEIT

Gemäß der Vorschrift 2.9.1 „Zerfallsprüfung von Tabletten und Kapseln“ der Ph. Eur. wurde die Zerfallszeit von jeweils 6 Tabletten bestimmt und als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Als Prüfgerät diente der Zerfallstester Modell ZT4 der Firma Erweka (Heusenstamm, Deutschland). Als Prüfmedium wurde demineralisiertes Wasser mit einer Temperatur von 37°C verwendet. In der allgemeinen Monographie der Darreichungsform „Tabletten“ der aktuellen Ph. Eur. wird für nicht überzogene Tabletten eine Zerfallszeit von weniger als 15 min gefordert.

5.5 STABILITÄTSUNTERSUCHUNGEN

Zur Untersuchung der Stabilität sowohl von modifizierten Laktose-Pulvern als auch von Laktose-Tabletten wurden Proben über einen Zeitraum von acht Wochen unter Normalbedingungen von 25°C und 60% rF sowie unter so genannten Stressbedingungen von 40°C und 75% rF eingelagert. Sämtliche Proben für die Stabilitätsuntersuchungen wurden in Klima-Prüfschränken (Modell SB 111/300, Weiss Technik GmbH, Reiskirchen-Lindenstruth, Deutschland) aufbewahrt. Hierzu wurden für die Stabilitätsprüfung der Tabletten spezielle Tablettenchargen mit definierten Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N, 85 N oder 120 N hergestellt und eingelagert. Nach 1 Tag sowie nach 7, 14, 28 und 56 Tagen wurden Proben der einzelnen Chargen entnommen, bei einigen Versuchsreihen zusätzlich 4 Tage nach der Einlagerung, um auftretende Instabilitäten in der ersten Lagerungswoche zeitlich genauer eingrenzen zu können. Von den entnommenen Tabletten-Proben wurden jeweils die Bruchfestigkeit und Zerfallszeit geprüft, bei einigen Untersuchungsreihen zusätzlich der verbleibende amorphe Gehalt. Handelte es sich um Stabilitätsuntersuchungen von Pulvern, so wurde

deren Lagerstabilität an den Tagen des Probenzugs mittels Differential Scanning Calorimetry (Kapitel 5.6.3) und Röntgendiffraktometrie (Kapitel 5.6.7) überprüft.

5.6 SPEZIELLE ANALYTISCHE METHODEN

5.6.1 MIKROKALORIMETRIE

Die Bestimmung des amorphen Gehalts der verschiedenen verwendeten Laktose-Qualitäten als auch der Laktose-Tabletten erfolgte mikrokalorimetrisch über die Messung der Rekristallisationsenthalpie mit einem Thermal Activity Monitor (TAM) 2277 (Thermometrics AB, Järfälla, Schweden). Bei diesem isothermen Mikrokalorimeter können mit Hilfe von Thermoelementen selbst kleinste Wärmeflüsse, wie sie bei der Rekristallisation von amorpher Laktose entstehen, in einem Größenbereich von bis zu 10^{-6} °C detektiert werden. Über ein angeschlossenes Wasserbad kann die Temperatur in der Messeinheit auf konstant 25,0°C gehalten werden. Anhand einer Differenzmessung zwischen Proben- und Referenzzelle werden die durch das Probenmaterial in der Probenzelle hervorgerufenen Wärmeströme in elektrische Signale umgewandelt und so sichtbar gemacht (Abbildung 5.2). Das genaue Messprinzip wurde in der Vergangenheit bereits vielfältig in der Literatur beschrieben (Angberg et al., 1992a; Briggner et al., 1994; Buckton et al., 1995b; Dilworth et al., 2004).

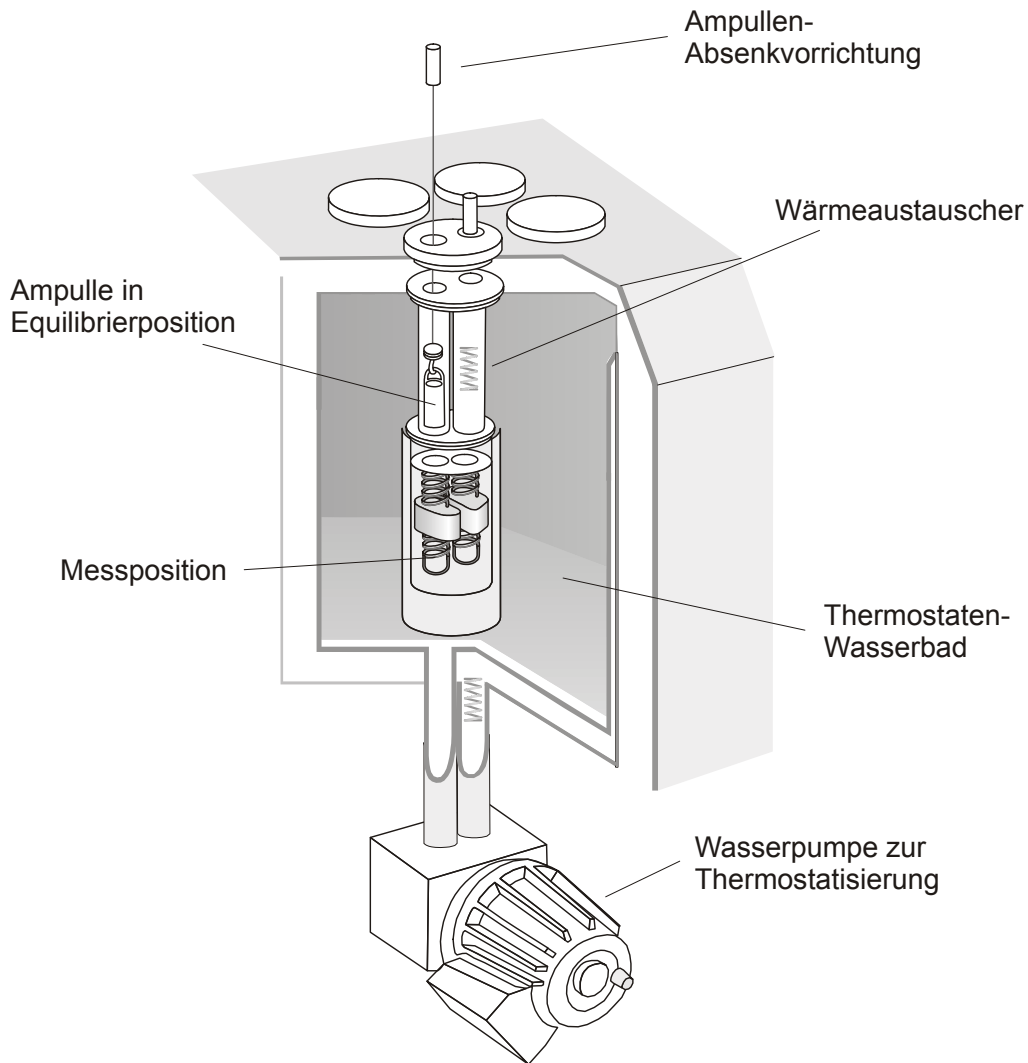


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung der Messeinheit im Mikrokalorimeter

Bei der in den Untersuchungen verwendeten statischen Ampullen-Messmethode wurden definierte Mengen Pulver in eine 3 ml-Glasampulle eingewogen (Abbildung 5.3), in die zusätzlich ein Mini-Hygrostat mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung eingesetzt wurde (Methode nach Angberg) (Angberg et al., 1992a). In der zugehörigen Glasampulle entsteht so über der gesättigten Natriumchlorid-Lösung ein Klima mit 75% relativer Luftfeuchtigkeit (Greenspan, 1977), welches letztendlich eine Rekristallisation der amorphen Laktose bewirkt.



Abbildung 5.3: Glasampulle mit Mini-Hygrostat

Um den schnellen Temperatureausgleich der Probe zu gewährleisten, wurde das Messzubehör (Glasampullen, Bördelkappen, gesättigte-Natriumchlorid-Lösung) bereits bei 25°C in einem Trockenschrank vortemperiert und überdies vor jeder Messung eine Equilibrationszeit der Glasampulle in Equilibrierposition von genau 10 min eingehalten, bevor die Glasampulle in die Messposition hinab gelassen und das Experiment unverzüglich gestartet wurde. Hierdurch konnten auch weitere Wärmefluss verursachende Faktoren wie Materialausdehnung vermieden werden (Buckton, 2000). Während der Messungen befand sich in der Referenzzelle ebenfalls eine – mit einem Natriumchlorid-Lösung-haltigen Mini-Hygrostaten bestückte – 3 ml-Glasampulle zur Gewährleistung vergleichbarer Bedingungen von Proben- und Referenzzelle. Die Messung des verbleibenden amorphen Gehalts in den hergestellten Tabletten benötigte eine besondere Probenvorbereitung. Dazu wurden die Tabletten vorsichtig in einer Reibschale zerdrückt und die entstandenen pulverigen Tablettenfragmente in die Glasampulle überführt. Ein Einfluss dieser Probenvorbereitung auf den gemessenen amorphen Gehalt wurde vorher ausgeschlossen, wie in Kapitel 7.2.1 diskutiert. Die Quantifizierung der gemessenen Wärmeflüsse und Umrechnung in den amorphen Gehalt erfolgte mit Hilfe einer Kalibriergeraden. Dazu wurden nach dem Sandwich-Verfahren definierte Mengen von rein kristallinem α -Laktose-

Monohydrat und vollständig amorpher Laktose übereinander geschichtet und die entsprechenden Wärmeflüsse im Mikrokalorimeter bestimmt. Die Durchführung der Versuche erfolgte mit der im Mikrokalorimeter integrierten Software Digitam 4.1, während die Auswertung der Ergebnisse unter Zuhilfenahme der Software Origin Pro 7G erfolgte. Hiermit konnten die erhaltenen Rohdaten graphisch ausgewertet, die Basislinie subtrahiert und die Fläche des erhaltenen Rekristallisationspeaks integriert werden. Nach Zuordnung der Kurvenfläche zu einem definierten amorphen Gehalt in einer Kalibriergeraden konnte der amorphe Gehalt der vermessenen Proben so aus dem ermittelten Wärmefluss kalkuliert werden. Die Daten der Messreihen entsprechen Einfachbestimmungen, die Reproduzierbarkeit der Messungen wurde im Voraus während der Methodenfindung exemplarisch am Beispiel von FlowLac[®] 100 überprüft. Die ermittelte Standardabweichung der Messungen lag dabei innerhalb der Messungengenauigkeit des Gerätes.

5.6.2 DYNAMISCHE WASSERDAMPFSORPTION

Das Wasserdampf-Sorptionsverhalten von Laktose hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Bildung der verschiedenen Kristallformen und damit auch auf die Lagerstabilität der Pulver und Tabletten. Insbesondere amorphe Laktose als metastabiles Produkt zeigt eine hohe Bereitschaft zur Adsorption von Wasserdampf und damit verbunden zur Rekristallisation nach Überschreitung eines kritischen Wassergehalts in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte und der Umgebungstemperatur. Die gezielte Messung des Wasserdampf-Sorptionsverhaltens ermöglicht eine Charakterisierung der vorliegenden Laktoseform und der zu erwartenden Stabilität während der Lagerung. Zusätzlich lässt sich über einfache gravimetrische Auswertungen oder

mittels adsorptionsisothermen-basierter Kalkulationen eine quantitative Bestimmung des in der Laktose vorliegenden amorphen Gehalts durchführen. Die Bestimmung des amorphen Gehalts von amorph-kristallinen Laktose-Mischungen auf Grundlage einer gravimetrischen Berechnung erfolgte mit der dynamischen Wasserdampf-Sorption DVS 1 (Surface Measurement Systems Ltd., London, Großbritannien) (Kap. 6.3.1). Die Probe, deren Einwaage jeweils circa 50 mg betrug, wurde dazu in eine Ultra-Mikrowaage (Cahn-Waage; Genauigkeit von 0,1 µg) auf der Probenseite eingewogen. Sowohl die Proben- als auch die Referenzkammer befinden sich in einem temperaturgeregelten Inkubator, der eine konstante Temperatur von 25,0°C während der Messungen gewährleistet. Mit Hilfe von Massenstromreglern wird ein Teil des als Trägergas verwendeten Stickstoffs (Qualität 5.0) durch ein Gefäß mit Aqua bidestillata geleitet und so zu 100% rF mit Wasser gesättigt. Das mit Wasserdampf gesättigte Gas wird anschließend über einen zweiten Massenstromregler mit trockenem Stickstoff vermischt auf eine definierte relative Feuchte eingestellt. Diese Gasmischung umspült nun ihrerseits das Wägeschälchen mit der enthaltenen Probe. In Abbildung 5.4 ist die Funktionsweise der dynamischen Wasserdampf-Sorption schematisch dargestellt. Die Probe nimmt entsprechend ihrer Sorptionsbereitschaft das Wasser durch z.B. Adsorption, Absorption, Kapillarkondensation oder über chemische Bindungen auf und die dabei auftretenden Masseveränderungen werden von der Cahn-Waage registriert. Dementsprechend erhält man als Primärdaten eine Masseänderung in Abhängigkeit von der Zeit und der relativen Luftfeuchtigkeit.

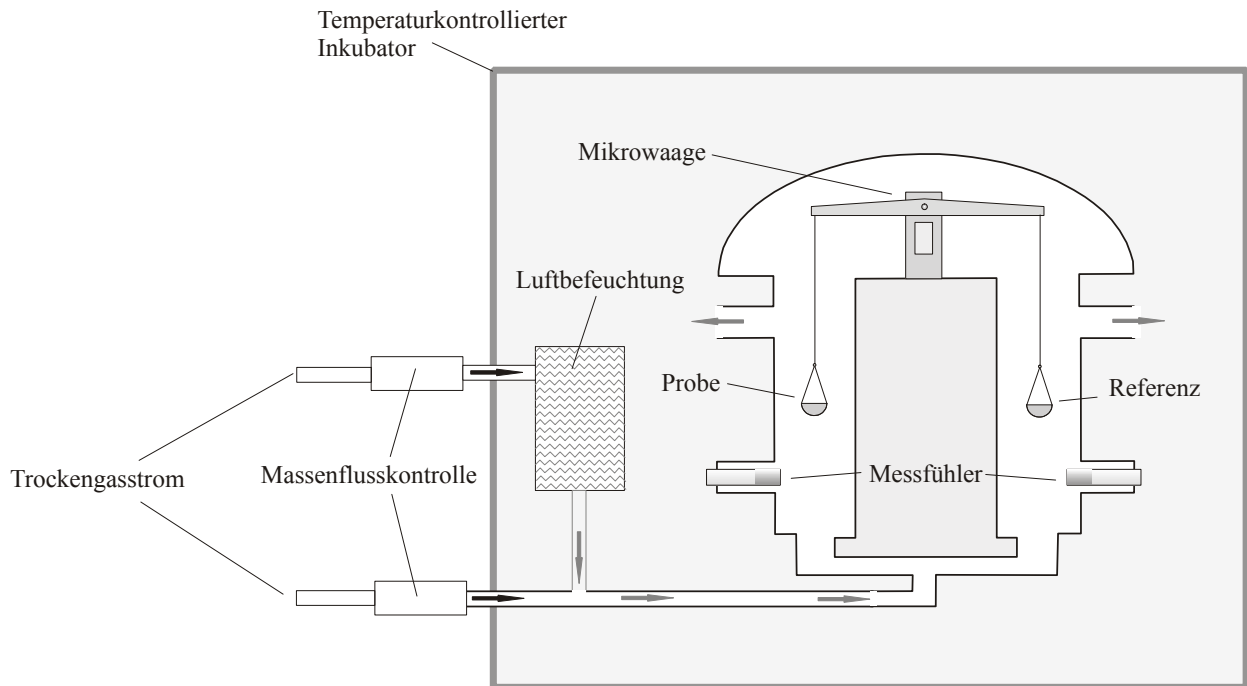


Abbildung 5.4: Funktionsweise der dynamischen Wasserdampfsorption

Als weiteres Verfahren wurde die Bestimmung des amorphen Gehalts von Laktose über die Erstellung von Adsorptionsisothermen und die Auswertung gemäß BET getestet. Diese Messungen wurden abweichend mit der Messeinheit SPS-11 (Projekt Messtechnik, Ulm, Deutschland) durchgeführt (Kap. 6.3.2). Für eine genaue Beschreibung der angewandten Methoden mit den verwendeten Parametern sei auf das Kapitel 6.3 verwiesen. Das Sorptionsverhalten der modifizierten Laktosepulver wurde ebenfalls mit der DVS 1 in zwei Adsorptions-/Desorptionszyklen untersucht. Hierzu wurde die relative Feuchte des Stickstoffstroms in 10%-Schritten von 0% auf 90% angehoben und im Anschluss wieder schrittweise gesenkt. Jeder Feuchtigkeitsschritt wurde bis zur Massekonstanz der Proben, definiert als Masseänderung $dm/dt < 0,0005\%$ oder bis zu einer maximalen Dauer von 120 min aufrechterhalten. In Abbildung 5.5 ist die Abfolge der relativen Feuchtigkeits-Schritte und das Sorptionsverhalten von kristallinem α -Laktose-Monohydrat dargestellt. Um Erkenntnisse zur Reversibilität

der Wasserdampfsorption oder der dadurch herbeigeführten Veränderungen zu erlangen, wurde der beschriebene Zyklus unter identischen Bedingungen einmal wiederholt.

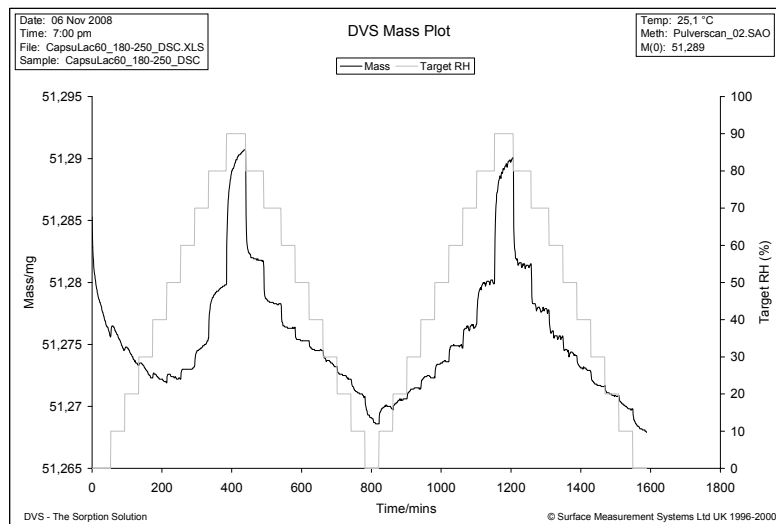


Abbildung 5.5: Sorptionsverhalten von kristallinem α -Laktose-Monohydrat in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchtigkeit

5.6.3 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Thermische Vorgänge in Substanzen, wie z.B. Schmelz- und Erstarrungsvorgänge oder Umwandlungen in verschiedene polymorphe Formen können mit Hilfe von thermoanalytischen Verfahren erfasst werden. Die eingesetzte Methode der dynamischen Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry, DSC) misst den Unterschied in den Wärmeströmen zwischen einem Proben- und einem Referenztiegel, die beide gleichzeitig demselben Temperaturprogramm unterworfen werden. Dazu wurde das leistungskompensierte Gerät DSC 7 (Perkin Elmer, Connecticut, USA) eingesetzt. Aufgrund der Leistungskompensation werden parallel Probe und Referenz getrennt voneinander durch zwei Öfen beheizt, so dass zwischen Probe und Referenz während der Messung keine Differenz besteht. Beim Auftreten eines exothermen oder endothermen Ereignisses wird jedoch Energie frei bzw. benötigt.

Dementsprechend muss der Probenofen die Temperaturabweichung kompensieren und mehr oder weniger Wärme zuführen (Abbildung 5.6).

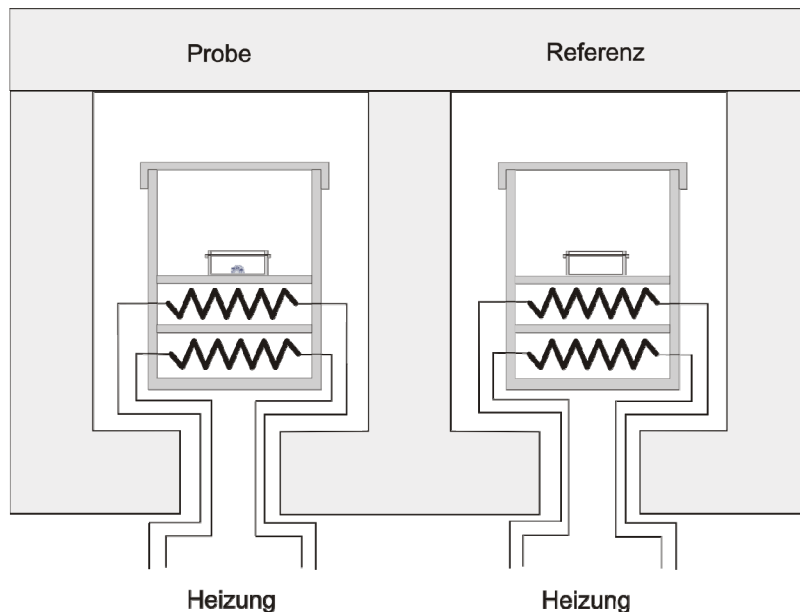


Abbildung 5.6: Funktionsweise der Differential Scanning Calorimetry

Die Auswertung des Wärmeflusses über die Zeit erfolgte mit der Software Pyris[®] (Perkin Elmer, Connecticut, USA). Im Temperatur-Wärmefluss-Diagramm sind exotherme Ereignisse wie Kristallisationen als negative Signale erkennbar, während endotherme Ereignisse wie Schmelzvorgänge als positive Signale dargestellt werden. Die Durchführung der Messungen erfolgte mit der „Open Pan-Methode“, bei der die Substanz (Einwaage: ca. 2-6 mg) in einen im Deckel gelochten, kaltverschweißten Aluminiumtiegel eingewogen wird. Dabei kann während des Aufheizvorgangs durch die Lochung im Deckel ein Druckausgleich stattfinden, wenn eine Gasbildung, wie z.B. beim Entweichen von Kristallwasser, eintritt. Anschließend wurde der verschweißte Aluminiumtiegel in die Probenzelle eingesetzt. Der Einsatz dieser Methode zur Untersuchung der Laktoseformen ist bereits vielfältig in der Literatur beschrieben (Gombas et al., 2002; Lerk et al., 1984a). Alle Untersuchungen an Laktose-Chargen wurden mit einem

standardisierten Heizprogramm durchgeführt. Die Starttemperatur wurde jeweils mit 35°C ausgewählt und diese für eine Minute gehalten, bevor anschließend mit einer Heizrate von 10°C/min bis zu einer Temperatur von 270°C erhitzt wurde. Auf ein Abkühl- und Wiederaufheizprogramm wurde verzichtet, da die Laktoseformen innerhalb des ersten Heizzyklus unter Zersetzung schmelzen. Während der gesamten Messung wurde in einer Inertgasatmosphäre unter Stickstoffbegasung (20 ml/min) gearbeitet.

5.6.4 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

Mit Hilfe der thermogravimetrischen Analyse ist es möglich, Masseveränderungen von Substanzen während eines Heizvorganges zu detektieren. Von besonderem Interesse war in dieser Arbeit die quantitative Bestimmung des Kristallwasserverlusts, um darüber den Gehalt an wasserfreier α -Laktose und α -Laktose-Monohydrat in einer Probe zu ermitteln. Dazu wurde der Simultaneous Thermal Analyzer STA 6000 der Firma Perkin Elmer (Connecticut, USA) verwendet. Die Substanz wurde in eine Mikrowaage eingewogen (Einwaage: ca. 2-6 mg) und mit einer Heizrate von 10°C/min, beginnend bei 25°C, auf 225°C erhitzt. Anschließend wurde die Temperatur von 225°C für 5 min gehalten. Während der gesamten Messung wird die Probe mit Stickstoff der Qualität 5.0 als Schutzgas umspült. Für α -Laktose-Monohydrat ist der Verlust des Kristallwassers während des Heizvorgangs bei Temperaturen von etwa 140-145°C bekannt. Der dort gemessene Masseverlust der Probe kann mit der Software Pyris (Perkin Elmer, Connecticut, USA) ermittelt werden und unter Einbeziehung des Molekulargewichts der Probe quantitativ die gebundene Menge an Hydratwasser errechnet werden.

5.6.5 GASCHROMATOGRAPHIE

Die Methode der Gaschromatographie eignet sich zur Bestimmung des α/β -Anomerenverhältnisses von Laktose und wurde von Dwivedi und Mitchell bereits ausführlich beschrieben (Dwivedi et al., 1989). Zur Derivatisierung der Laktose-Proben wurde 1-(Trimethylsilyl)-Imidazol (Sigma-Aldrich, Art.-Nr. 394874) in wasserfreiem Pyridin (Sigma-Aldrich, Art.-Nr. 270970) eingesetzt. Die anschließende Untersuchung wurde in einem Gaschromatographen GC 6890N der Firma Agilent (Agilent, Santa Clara, USA) durchgeführt. Dieser ist mit einem CIS-4 Kaltaufgabesystem (Gerstel GmbH, Mühlheim an der Ruhr, Deutschland) und einem Flammenionisationsdetektor (Agilent, Santa Clara, USA) gekoppelt. Als stationäre Phase wurde die Kapillarsäule 19091S-433 der Firma Agilent verwendet (HP-5ms, 0,25 mm x 30 m x 0,25 μ m).

5.6.6 INVERSE GASCHROMATOGRAPHIE

Neben der dynamischen Wasserdampfsorption ist auch die inverse Gaschromatographie (iGC) eine sehr nützliche und genaue Methode, um die Oberflächeneigenschaften von Partikeln, Fasern und dünnen Filmen zu charakterisieren. Unter Ausnutzung von Sorptionsvorgängen lassen sich mit Hilfe der inversen Gaschromatographie Parameter wie dispersive Oberflächenenergien (Ticehurst et al., 1996), Säure-Base-Eigenschaften, Adsorptionswärmen und Glasübergangstemperaturen (Ambarkhane et al., 2005) messen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Gaschromatographie stellt bei der inversen Gaschromatographie das Probenmaterial die stationäre Phase dar, über die ein Eluent mit bekannten Eigenschaften als mobile Phase geleitet wird. Der Eluent geht dabei sorptive Wechselwirkungen mit der Oberfläche des

Probenmaterials ein. Je nach Oberflächenbeschaffenheit kann Chemisorption, also die irreversible Adsorption von Gasmolekülen an der Oberfläche aufgrund von chemischen Bindungen, oder Physisorption, also die reversible Adsorption von Gasmolekülen über beispielsweise Van-der-Waals-Kräfte, auftreten. Bei der verwendeten „Pulse“-Methode wird der Eluent in einem einzigen Stoß über die Probe in der Säule geleitet. Dies hat den Vorteil, dass aufgrund der Messung in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich die Adsorption der Gasmoleküle vom Belegungsgrad der Oberfläche unabhängig ist und nur eine Adsorption an Stellen mit der höchsten Oberflächenenergie erfolgt. Weiterhin wird bei der „Pulse“-Methode somit im Bereich der unendlichen Verdünnung gearbeitet, so dass eine lineare Beziehung zwischen dem (sehr niedrigen) Partialdruck und der (sehr niedrigen) Oberflächenbelegung besteht. Dieser lineare Zusammenhang an der Basis einer Adsorptionsisotherme lässt sich über die Steigung, die hier auch als Henry-Koeffizient bekannt ist, charakterisieren und bildet die Grundlage zur Berechnung der freiwerdenden Adsorptionswärme. Ein weiterer Vorteil der unendlichen Verdünnung liegt in der Ausbildung von sehr symmetrischen Peaks, die reproduzierbare und genaue Auswertungen ermöglichen. Die Messungen wurden mit dem inversen Gaschromatographen der Firma Surface Measurement Systems Ltd. (London, Großbritannien) durchgeführt. Wie in Abbildung 5.7 schematisch dargestellt, besteht die iGC aus einem Ofen, in dem die verschiedenen Alkane als Eluenten vortemperiert werden, und einem Ofen, in dem sich die mit dem Probenmaterial gepackten Säulen befinden. Mit Hilfe einer Massenfluss-Kontrolleinheit wird Helium 5.0 als Trägergas durch die Eluentengefäße geleitet und auf diese Weise mit ihnen gesättigt. Die Eluenten werden mit dem Helium-Gasstrom über das Probenmaterial in der Säule geleitet und eluieren je nach

Oberflächenbeschaffenheit des Materials mit einer entsprechenden Retentionszeit t_R . Zur Bestimmung der Referenzretentionszeit t_0 („Totzeit“) wurde Methan der Qualität 4.5 verwendet, da es keine Wechselwirkungen mit der Probenoberfläche eingeht. Die Detektion erfolgte zum einen mit Hilfe eines Flammenionisationsdetektors, dem gereinigte Druckluft und Wasserstoff (Qualität 5.0) als Knallgas zugeführt wurde und zum anderen mit einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor. Als Eluenten wurden die n-Alkane Heptan, Oktan, Nonan und Dekan verwendet.

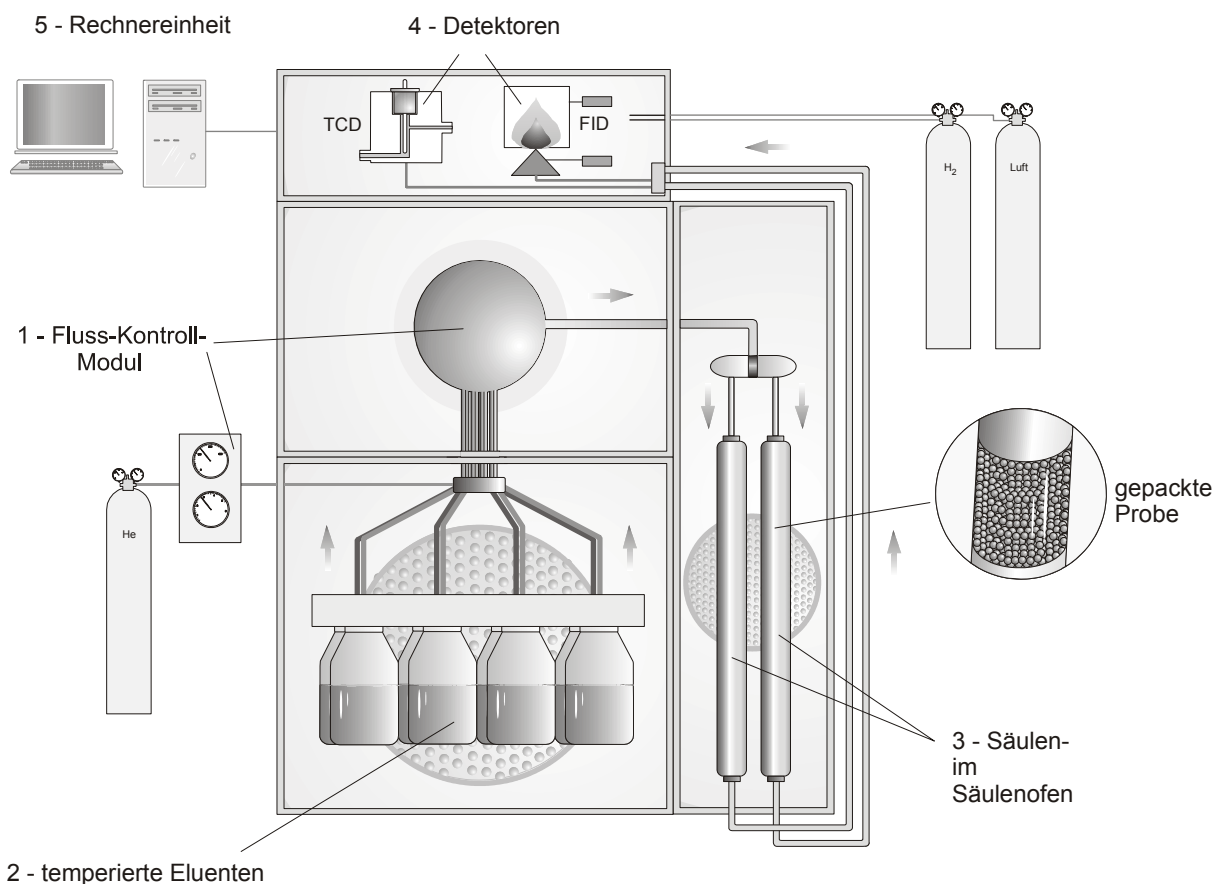


Abbildung 5.7: Schematische Darstellung der inversen Gaschromatographie

Die Proben wurden in silanisierten Glassäulen vermessen, deren Innendurchmesser 0,3 cm und Länge 30 cm betrug. Das Packen der Säulen wurde in dem Maße standardisiert, dass nach Befüllen der Säulen und Verschließen der Säulenden mit Dimethylchlorsilan-

behandelter Glaswolle die Säulenpackung für 5 min auf einem Column Packer (Surface Measurement Systems Ltd., London, Großbritannien) verdichtet wurde. Packungsdichte und Säulendurchmesser haben keinen Einfluss auf die ermittelbaren Werte für die dispersive Oberflächenenergie, solange im Bereich der unendlichen Verdünnung gemessen wird (SMS Technical Notes 804 und 805 (Thielmann et al., ; Thielmann et al.)). Eine Vorkonditionierung der Säulen für 120 min bei 30°C gewährleistete das Abtrennen von Verunreinigungen auf der Oberfläche des Probenmaterials und die ausschließliche Interaktion der Eluenten mit der Oberfläche der reinen Probe. Die erhaltenen Rohdaten wurden verwendet, um den dispersiven Anteil der Oberflächenenergie der verschiedenen Laktosen zu bestimmen. Der Zusammenhang zwischen detektiertem Retentionsvolumen und dispersiver Oberflächenenergie wird durch die Gleichung (5.5) beschrieben:

$$RT \ln V_N = 2N(\gamma_S^D)^{0,5} a(\gamma_L^D)^{0,5} + K \quad (5.5)$$

In dieser Formel stellen γ_S^D und γ_L^D die dispersiven Oberflächenenergien von festen und flüssigen Oberflächen dar. Weiterhin besteht eine Beziehung zur Temperatur T, der Gaskonstante R, der Avogadrozahl N und der Oberfläche der Alkane a. Die Konstante K umfasst den Zusammenhang zwischen dem zweidimensionalen Spreitungsdruk des Adsorbates, dem Partialdruck des Lösungsmittels sowie der spezifischen Oberfläche und Masse der gepackten Säule. Da die Oberfläche a und die dispersive Oberflächenenergie γ_L^D für eine flüssige Phase eines Probenmoleküls bekannt sind, kann jetzt der Term $RT \ln V_N$ gegen $a(\gamma_L^D)^{0,5}$ aufgetragen werden. Bei der Bestimmung der Retentionsvolumina mehrerer Alkane ergibt sich hieraus eine Gerade, die so

genannte n-Alkan-Referenzlinie, deren Steigung die dispersive Oberflächenenergie γ_S^D darstellt. Je höher die dispersive Oberflächenenergie für eine feste Phase ist, desto heterogener ist im Allgemeinen die Oberfläche. Kleine Werte für die dispersive Oberflächenenergie deuten damit auf sehr homogene Oberflächen hin. Absolutaussagen sind kritisch zu beurteilen, zur vergleichenden Bestimmung von Oberflächen ist die dispersive Oberflächenenergie aber ein gut geeigneter Parameter.

5.6.7 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Die Überprüfung der vollständigen Amorphie von sprühgetrockneter Laktose sowie Untersuchungen zur Stabilität von Pulvern aus modifizierter Laktose wurden mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie durchgeführt (Figura et al., 1995; Kirk et al., 2007; Platteau et al., 2005). Verwendet wurde dazu ein Stoe Röntgendiffraktometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland), welches $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung emittiert. Diese charakteristische, elektromagnetische Röntgenstrahlung entsteht, indem aus einer Kathode emittierte Elektronen auf eine Kupferanode (40 kV, 30 mA, 1,2 kW) treffen und dort auf der so genannten K-Schale Elektronen herausschlagen, deren Stellen dann durch andere Elektronen wieder besetzt werden. Die dabei freigesetzte charakteristische Röntgenstrahlung wird im Röntgendiffraktometer zusätzlich monochromatisiert. Beim Auftreffen der Röntgenstrahlung auf das zu untersuchende Material werden Elektronen im Kristallgitter zu Schwingungen angeregt und emittieren dabei selber eine charakteristische Sekundärstrahlung, die Aussagen über Identität, Reinheit und Kristallinitätsgrad einer Substanz ermöglicht, beruhend auf

dem von Bragg entwickelten (Gleichung (5.6)) und von Scherer und Debye für Pulvergüter modifiziertem Reflexionsgesetz.

$$n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin \theta \quad (5.6)$$

Die vorgenommenen Transmissionsmessungen werden ausgeführt, in dem die zu untersuchende Substanz zwischen zwei Mylar[®]-Folien auf einem rotierenden Probenteller befestigt und die gebeugte Röntgenstrahlung über einen ortsempfindlichen Proportionalzähler detektiert wird. Diese wird anschließend in ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm umgewandelt.

5.6.8 RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE

Die visuelle Betrachtung von Partikeloberflächen erfolgte von einzelnen Laktose-Chargen mittels rasterelektronenmikroskopischer (REM) Aufnahmen. Bei der Rasterelektronenmikroskopie werden die Oberflächen der Partikeln mit einem von Magnetspulen gebündelten Elektronenstrahl abgetastet (gerastert). Wenn der Elektronenstrahl auf die Partikeloberfläche trifft, wird er abgebremst und gibt dabei kinetische Energie an die Probe ab, so dass Elektronen als Sekundärstrahlung aus der Partikeloberfläche herausgelöst werden können. Diese Sekundärstrahlung wird detektiert und nach Abgleich der Rastergeschwindigkeit des Primärelektronenstrahls kann so ein Abbild der Partikeloberfläche erstellt werden. Zu Beginn der Arbeit wurden die Bilder mit einem Rasterelektronenmikroskop Philips XL 20 (Philips, Eindhoven, Niederlande) erstellt, zur Betrachtung jüngerer Pulverproben wurden Aufnahmen mit einem Zeiss DSM 940 Rasterelektronenmikroskop (Carl Zeiss GmbH, Oberkochen, Deutschland) angefertigt. Die Spannung des Elektronenstrahls variierte dabei je nach thermischer Stabilität der Probe zwischen 10 und 15 kV. Die Präparate wurden

angefertigt, indem die Substanz auf leitfähige, doppelseitig klebende Leit-Tabs (Plannet GmbH, Wetzlar, Deutschland) aufgestreut wurde, die auf Aluminium-Probenhaltern (Plannet GmbH, Wetzlar, Deutschland) fixiert waren. Das Aufdampfen eines Goldfilms zur Erzeugung der notwendigen leitfähigen Goldoberfläche erfolgte in einem Sputter-Coater (SCD 005, Bal-Tec AG, Liechtenstein) unter Argon-Atmosphäre für 65 s bei 50 mA. Im Anschluss wurden die Proben in 100 bis 1000facher Vergrößerung abgebildet.

5.6.9 DYNAMISCHE BILDANALYSE

Neben der Betrachtung von Partikeloberflächen liefert auch die Kenntnis der Partikelmorphologie über die Messung von Formfaktoren der Partikeln wichtige Hinweise auf die Pulvereigenschaften und das Pulververhalten während der Prozessierung. Der verwendete Hochgeschwindigkeits-Bildanalysesensor QICPIC (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) ist dabei in der Lage, einen fließenden Strom von Partikeln mit einer speziell gepulsten Lichtquelle in Kombination mit einer Hochgeschwindigkeits-CMOS-Kamera abzubilden und rechnergestützt Partikelgrößen- und Formanalysen im Partikelgrößenbereich von 1 µm bis 20 mm durchzuführen. Da die gepulste Lichtquelle eine extrem kleine Belichtungszeit von < 10 ns zulässt, wird die Bewegungsunschärfe zu Werten < 1 µm reduziert, während die Hochleistungskamera gleichzeitig Bildraten von bis zu 500 B/s ermöglicht (Witt et al., 2005). Die Funktionsweise des Geräts QICPIC beruht dabei auf dem Prinzip der dynamischen Bildanalyse und ist in ISO 13322-2 standardisiert. Abzugrenzen hiervon ist die statische Bildanalyse, bei der nichtbewegte Partikel beispielsweise mit einem Mikroskop erfasst werden, so dass die Schärfentiefe genau definiert ist und damit eine hohe Auflösung der Bilder gewährleistet wird. Jedoch

besitzt die statische Bildanalyse einige Nachteile, die mit der dynamischen Bildanalyse vermieden werden können. So muss bei der statischen Bildanalyse jedes Partikel einzeln mikroskopiert werden, wodurch nur geringe Probenmengen analysiert werden können, so dass oftmals eine geringe statistische Signifikanz der Ergebnisse resultiert. Demgegenüber können mit der dynamischen Bildanalyse große Probenmengen in sehr kurzer Zeit untersucht werden. Weiterhin sichert die Dispergierung der Partikeln eine zufällige Orientierung in der Messzone und verhindert weitgehend Überlappungen der Partikeln, womit eine Verfälschung von Messergebnissen aufgrund dieser beiden Effekte bei der dynamischen Bildanalyse weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Die Messungen wurden am QICPIC in Kombination mit dem Trockendispergierer RODOS/L und dem Schwingrinnendosierer VIBRI/L (beides Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) durchgeführt, die besonders für die agglomerationsfreie Dispergierung feiner Pulver geeignet sind. Der Trockendispergierer RODOS/L ermöglicht das Einstellen eines variablen Dispergierdrucks von 0,3 bis 3 bar, je nach Stabilität der untersuchten Pulverprobe. Dabei erzeugt das RODOS/L-Modul mittels Druckluft ein trockenes Aerosol, das durch den Lichtstrahl geblasen wird und anschließend über eine Absaugung wieder aufgefangen wird. Partikel-Partikel-Kollisionen, Partikel-Wand-Kollisionen und der angelegte Geschwindigkeitsgradient führen dann zur vollständigen Dispergierung der Probe. Der Dispergierdruck wurde für alle Messungen mit 1,0 bar ausgewählt bei einem Injektor-Durchmesser von 4 mm. Für alle Messungen wurde die Linse M6 mit einem erfassbaren Größenbereich von 5-1705 μm eingesetzt. Weitere Standard-Parameter der Messungen sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

Tabelle 5.4: Standard-Parameter für Messungen mit Sympatec QICPIC

Parameter	Größeneinstellung
Bildrate	400 Hz
Messdauer	10 s
Injektordurchmesser	4,0 mm
Primärdruck	1,0 bar
Förderrate	50%
Förderhöhe	1,0 mm

Als Standardmethode zu Bestimmung der Partikelgrößenverteilung ist in der Ph. Eur. die Laserdiffraktometrie aufgeführt. Köhler et al. zeigten jedoch, dass bei gleichen Dispersionsbedingungen die Partikelgrößenverteilungen von Laserdiffraktometrie und dynamischer Bildanalyse, gemessen mit QICPIC, vergleichbar sind (Köhler et al., 2007), so dass die mit der Bildanalyse gewonnenen Daten auch zur Ermittlung der Partikelgrößenverteilung (Anzahl- und Volumenverteilung) in dieser Arbeit herangezogen wurden. Weiterhin wurden bei den Messungen die dimensionslosen Formfaktoren Sphärizität (Kugelförmigkeit, sphericity, roundness), Seitenverhältnis (aspect ratio), Konvexität (roughness) und Breite (width) bestimmt. Die Sphärizität beschreibt dabei das Verhältnis des Umfangs des flächengleichen Kreises P_{EQPC} zum tatsächlichen Umfang P_{real} nach Gleichung (5.7), während das Seitenverhältnis den Unterschied des maximalen zum minimalen Feret-Durchmesser angibt.

$$S = \frac{2\sqrt{\pi \cdot A}}{U} \quad (5.7)$$

- S Sphärizität
- A Partikelfläche
- U Partikelumfang

Das Ergebnis ist theoretisch ein Wert zwischen 0 und 1. Je kleiner dabei die Werte für beide Parameter sind, desto unregelmäßiger sind die Partikeln geformt. Begründet durch die quadratischen Bildpunkte des Detektors sind die größten real berechneten Werte jedoch auf 0,99 begrenzt. Dies gilt auch für die ermittelten Werte der Konvexität, die sich als Verhältnis der tatsächlichen Fläche zur konvexen Fläche des Partikels berechnen lassen und eine Aussage über die Kompaktheit der Partikeln ermöglichen.

5.7 STATISTISCHE METHODEN

Die Erstellung und Auswertung von statistischen Versuchsplänen erfolgte mit dem Programm Design-Expert (Version 7.1, Stat-Ease Inc, Minneapolis, USA). Die Auswahl eines vollfaktoriellen Versuchsdesigns wurde dabei bevorzugt.

6 METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES AMORPHEN GEHALTS VON LAKTOSE

6.1 EINLEITUNG

Amorphe Laktose befindet sich in einem metastabilen, energiereichen Zustand mit der Neigung zur Rekristallisation, welche von der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit abhängig ist. In Pulverformulierungen induziert amorphe Laktose die Adsorption von Feuchtigkeit und kann nach Rekristallisation der amorphen Bereiche zur Aggregation der Partikeln untereinander und damit zur Verklumpung des Pulvers führen (Darcy et al., 1998). Dies beeinträchtigt die Bulkeigenschaften der Pulverformulierung nachhaltig. Bei Tabletten kann die Rekristallisation von amorpher Laktose zur Bruchfestigkeitssteigerung und Verlangsamung der Zerfallsgeschwindigkeit führen (Alderborn et al., 1991). Inkorporierter Wirkstoff wird hierdurch an der Freigabe aus der Tablette behindert. Um diese Lagerungsinstabilitäten der Formulierungen zu vermeiden, sollte der amorphe Gehalt so niedrig wie möglich sein. Generell ist die Kenntnis des genauen amorphen Gehalts somit von enormer Wichtigkeit. Zur Bestimmung des amorphen Gehalts im höheren Konzentrationsbereich aber auch im Bereich niedrigster Konzentrationen sind Methoden mit hoher Präzision und Richtigkeit erforderlich. In jüngerer Vergangenheit wurden daher verschiedenste Methoden entwickelt, um den amorphen Gehalt von festen Substanzen zu ermitteln (Buckton et al., 1999; Lehto et al., 2006; Shah et al., 2006). Bei Anwendung von Verfahren wie Raman-Spektroskopie, Feststoff-Magnetresonanz-Spektroskopie und Infrarot-Spektroskopie (Geppi et al., 2008; Hogan et al., 2001; Katainen et al.,

2005), die den Vorteil aufweisen das Probenmaterial nicht zu zerstören, limitieren hohe Detektions- und Quantifizierungsgrenzen deren Einsatz. Zum Beispiel wurde für eine spezielle Raman-Spektroskopie-Technik eine Detektionsgrenze von 1,7% und eine Quantifizierungsgrenze von 5,0% gefunden (Whiteside et al., 2008). In der in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungsreihe wurden drei Methoden zur Bestimmung des amorphen Gehalts angewendet und deren Eignung zur Detektion von amorphen Gehalten in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich untersucht. Neben den beiden in der Literatur beschriebenen untersuchten Verfahren der dynamischen Wasserdampfsorption und isothermen Mikrokolorimetrie wurde eine dritte Methode entwickelt, um den amorphen Gehalt auf der Basis von Adsorptionsisothermen mittels der dynamischen Wasserdampfsorption zu bestimmen.

6.2 CHARAKTERISIERUNG DER AMORPHEN LAKTOSE

Die Ergebnisse der Röntgendiffraktometrie belegten sowohl für die sprühgetrocknete Laktose als auch für beide Chargen der gefriergetrockneten Laktose einen vollständig amorphen Zustand, so dass die den Pulvermischungen zugesetzte Menge an amorpher Laktose auch dem tatsächlichen amorphen Gehalt der Pulvermischung entsprach. Sprühgetrocknete Laktose unterschied sich hingegen in ihrer spezifischen Oberfläche von den gefriergetrockneten Laktose-Chargen (Abbildung 6.1). Mit einem Wert von $1,237 \text{ m}^2/\text{g}$ besaß die sprühgetrocknete Laktose wegen der geringen Partikelgröße die größte spezifische Oberfläche. Nach Methode A gefriergetrocknete Laktose wies eine spezifische Oberfläche von $0,884 \text{ m}^2/\text{g}$ auf, während nach

Methode B gefriergetrocknete Laktose nur über eine spezifische Oberfläche von $0,186 \text{ m}^2/\text{g}$ verfügte.

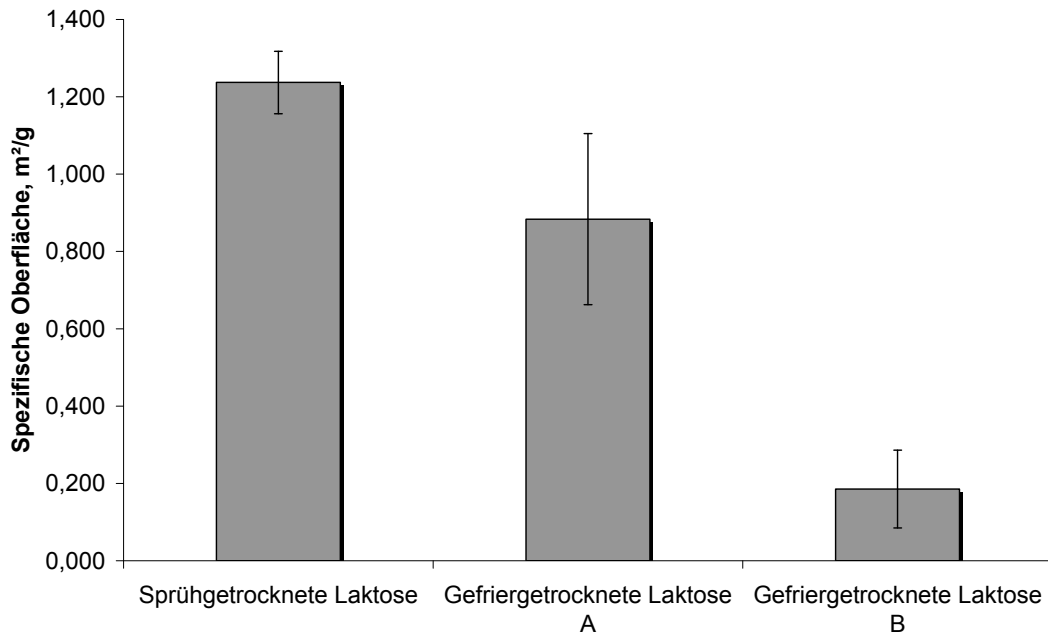


Abbildung 6.1: Spezifische Oberfläche von amorpher Laktose, die mit unterschiedlichen Verfahren hergestellt wurde

Während des Gefriertrocknungsprozesses konnte mit Methode A ein Laktose-Kuchen von höherer Porosität erzeugt werden, während nach Methode B gefriergetrocknete Laktose eine signifikant geringere Porosität aufwies. Dies ist über die Vorbereitung der Laktose-Chargen zu erklären. Die Laktose-Lösung wurde bei Anwendung von Methode A vorher für 2 min in flüssigen Stickstoff eingetaucht, so dass die Laktose-Lösung unmittelbar nach Eintauchen gefriert und somit nur kleinste Eiskristalle entstehen. Dem gegenüber wird die Laktose-Lösung bei Anwendung von Methode B innerhalb des durchgeführten Gefriertrocknungszyklus bei Temperaturen von -25°C eingefroren. Das Einfrieren erfolgt damit langsamer, es können größere Eiskristalle gebildet werden, die sich an einzelnen Stellen im Material vergrößern, während die verbleibende, noch nicht gefrorene Lösung aufkonzentriert.

Die Trocknung des Materials führt zur Ausbildung von Hohlräumen an den Stellen der Eiskristalle, während die aufkonzentrierte Lösung zur einer Kuchenstruktur trocknet, die aufgrund der hohen Laktose-Konzentration jedoch nicht so porös wird. Die Oberfläche wird dementsprechend nicht so stark vergrößert wie bei Trocknung der von vielen kleinen Eiskristallen durchzogenen Laktose-Struktur.

In allen amorphen Laktose-Chargen wurden mittels Gaschromatographie α -/ β -Anomerenverhältnisse von 44% α -Laktose zu 56% β -Laktose (m/m) detektiert. Da sowohl die Sprühtrocknung als auch die Gefriertrocknung aus wässriger Laktose-Lösung erfolgt, werden beim zügigen Einfrieren der Proben bei der Gefriertrocknung und beim schnellen Sprühtrocknungsprozess die Mutarotationsgleichgewichte der Lösungen weitgehend bewahrt. Die ermittelten Werte liegen nahe an dem in der Literatur angegebenen Mutarotationsgleichgewicht von Laktose in wässriger Lösung (Roetman et al., 1974).

6.3 DYNAMISCHE WASSERDAMPFSORPTION

6.3.1 REKRISTALLISATIONSVERFAHREN

Die Bestimmung des amorphen Gehalts mit dem Rekristallisationsverfahrens beruht auf dem Wasserdampfsorptionsverhalten amorpher Laktose. Es handelt sich um eine gravimetrische Methode, deren grundsätzliches Konzept von Buckton und Darcy entwickelt wurde (Buckton et al., 1995a; Burnett, 2009) und die den Massenzuwachs nach Rekristallisation der amorphen Laktose in α -Laktose-Monohydrat registriert. Die Rekristallisation der amorphen Laktose wird dabei durch eine erhöhte relative Luftfeuchtigkeit ausgelöst. Diese bewirkt eine Strukturaufweichung der amorphen Laktose, die bei

Erhöhung der Wasseraktivität mit einer Senkung der Glasübergangstemperatur verbunden ist. Bei relativen Luftfeuchtigkeiten von über 58% wird bei Raumtemperatur die Mobilität der amorphen Laktose so weit gesteigert, dass eine Rekristallisation in thermodynamisch stabilere Laktose-Formen erfolgt (Buckton et al., 1996; Timmermann et al., 2006). Nach Rekristallisation der amorphen Laktose wird das überschüssige Wasser durch Absenkung der relativen Luftfeuchtigkeit in der DVS getrocknet. Unter der Annahme, dass amorphe Laktose wasserfrei ist und während der Rekristallisation vollständig in α -Laktose-Monohydrat umgewandelt wird, kann nun aus der Massendifferenz vor und nach der Rekristallisation der amorphe Gehalt der Laktose-Probe berechnet werden. Als sehr empfindliche Methode wird sie bislang universell zur Abschätzung des amorphen Gehalts angewandt. Die Erforschung der Kristallisationsvorgänge von amorpher Laktose zeigte jedoch, dass während der Rekristallisation neben α -Laktose-Monohydrat auch wasserfreie α -Laktose oder wasserfreie β -Laktose gebildet werden können (Buckton et al., 1999; Kirk et al., 2007; Timmermann et al., 2006). Die Theorie der ausschließlichen Bildung von α -Laktose-Monohydrat während der Rekristallisation wäre damit teilweise ungültig, so dass mit dieser Methode zu niedrige amorphe Gehalte der Laktose bestimmt würden. Die Eignung der Methode generell sowie die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen wurde in der vorliegenden Versuchsreihe anhand von amorph-kristallinen Pulvermischungen überprüft.

6.3.1.1 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Zur Herstellung amorph-kristalliner Laktose-Pulvermischungen wurde aus Lactohale[®] LH 100-Lösung amorphe Laktose sprühgetrocknet und

6 METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES AMORPHEN GEHALTS VON LAKTOSE

diese mit definierten Anteilen von vollständig kristalliner Lactohale[®] LH 100 nach dem in Kapitel 5.1.3 beschriebenen Verfahren gemischt. Die Pulvermischungen enthielten anschließend amorphe Laktose in Konzentrationen von 0,1% bis 50%. Nach Einwaage von ca. 50 mg der Pulvermischung in die Cahn-Waage der DVS wurde die Probe für 240 min oder 360 min im Stickstoff-Strom bei 0% rF getrocknet, bis die Massekonstanz erreicht war. Diese Probenmasse ging als Trockenmasse in die Berechnung des amorphen Gehalts ein.

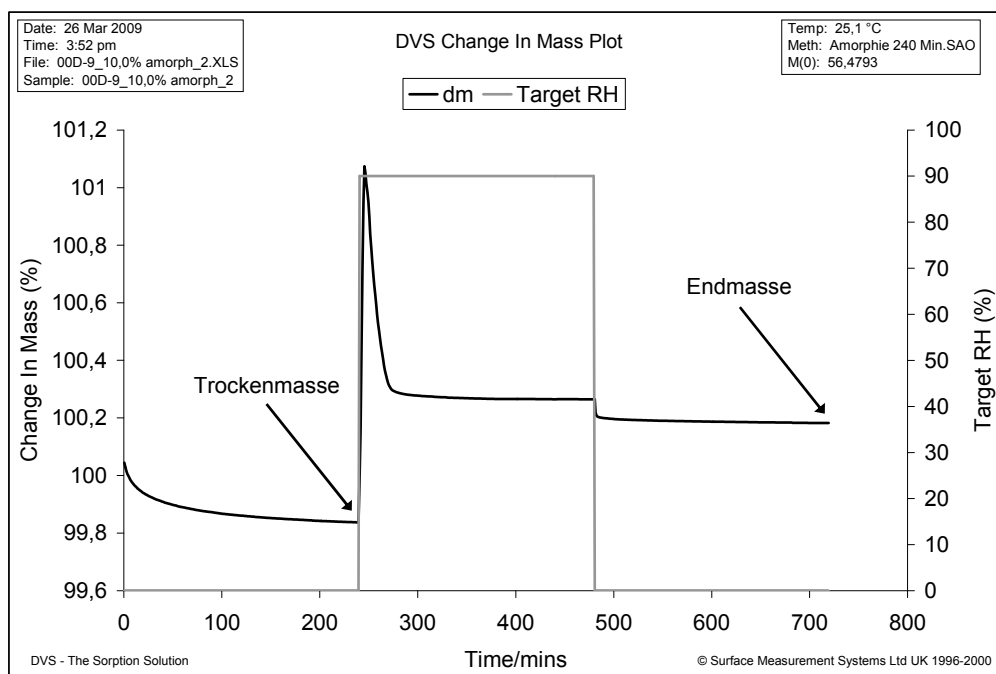


Abbildung 6.2: Rekristallisation von amorpher Laktose in der DVS; grau: eingestellte relative Luftfeuchtigkeit, schwarz: Massenänderung der Probe

Im anschließenden Befeuchtungsschritt wurde die relative Luftfeuchtigkeit in der Probenkammer für 240 min auf 90% rF angehoben. Innerhalb dieser Zeit fand die Rekristallisation der amorphen Laktose statt. In einem weiteren Trocknungsschritt wurde die rekristallisierte Probe erneut für 240 min oder 360 min bei 0% rF im Stickstoffstrom bis zur Massekonstanz getrocknet, wobei diese

Probenmasse als Endmasse zur Berechnung des amorphen Gehalts eingesetzt wurde. Der Verlauf der Rekristallisation ist in Abbildung 6.2 dargestellt. Die Differenz zwischen Trockenmasse und Endmasse ergibt somit die Menge an aufgenommenem Wasser, die von der amorphen Laktose bei der Rekristallisation zu α -Laktose-Monohydrat verbraucht wurde. Aufgrund der stöchiometrischen Bildung von α -Laktose-Monohydrat aus amorpher Laktose kann damit der ursprüngliche Gehalt an amorpher Laktose in der Pulvermischung anhand folgender Formel berechnet werden:

$$c_{\text{amorph}} (\%m / m) = 100 \cdot M_w(L) \cdot \frac{\text{Masse}_E - \text{Masse}_T}{\text{Masse}_T \cdot M_w(H_2O)} \quad (6.1)$$

- $M_w(L)$ Molekulargewicht Laktose (342,3 g/mol)
- $M_w(H_2O)$ Molekulargewicht Wasser (18,02 g/mol)
- Masse_T Trockenmasse (0% rF vor Rekristallisation)
- Masse_E Endmasse (0% rF nach Rekristallisation)

Zusätzlich wurde der amorphe Gehalt von Mischungen aus gefriergetrockneter und kristalliner Lactohale[®] LH 100 bestimmt. Dazu wurde gefriergetrocknete Laktose nach der in Kapitel 5.1.2 beschriebenen Methode B hergestellt und im Sandwich-Verfahren mit kristalliner Laktose in die Cahn-Waage der DVS eingewogen. Anschließend erfolgte die Messung nach dem oben beschriebenen Schema. Die Bestimmungen wurden mit den gefriergetrockneten Proben je einmal durchgeführt, bei den Ergebnissen der Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose handelt es sich um die Mittelwerte aus Dreifachbestimmungen mit entsprechenden Standardabweichungen. Die Prozentangaben der amorphen Gehalte entsprechen jeweils den Masseprozenten.

6.3.1.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Auswertung der aufgezeichneten Masseveränderungen nach der Rekristallisation von amorpher Laktose lieferte für die Pulvermischungen aus sprühgetrockneter und kristalliner Laktose gut reproduzierbare Ergebnisse mit sehr niedriger Standardabweichung. Es wurde eine Korrelation zwischen den ermittelten amorphen Gehalten und den tatsächlich zugesetzten amorphen Gehalten gefunden (Abbildung 6.3).

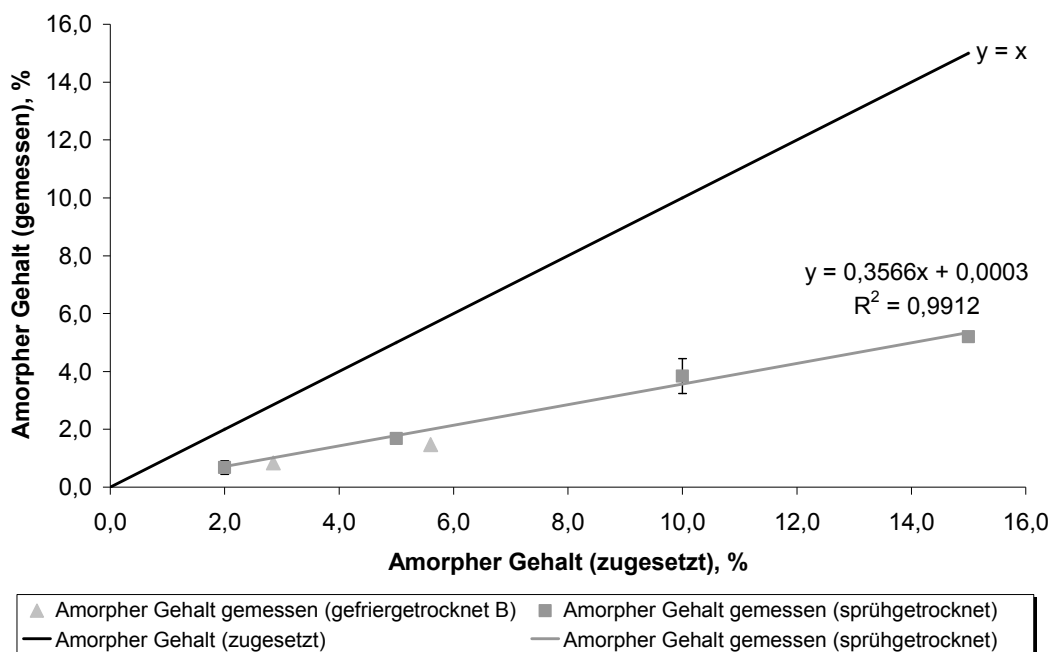


Abbildung 6.3: Korrelation zwischen zugesetzter Menge an amorpher Laktose und gemessenem amorphem Gehalt im Bereich von 2,0%-15,0%

Die für den Bereich des amorphen Gehalts von 2,0% bis 15,0% ermittelte Kalibriergerade mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,9912 belegte die gute Homogenität der hergestellten amorph-kristallinen Pulvermischungen. In Abbildung 6.3 ist jedoch zu erkennen, dass die Steigung der Kalibriergeraden mit 0,3566 signifikant niedriger ist als die erwartete Steigung von 1. Obgleich gute Homogenitäten der Pulvermischungen nachgewiesen wurden, entsprach der ermittelte amorphe Gehalt der Pulvermischungen nicht dem tatsächlich

zugewetzten amorphen Gehalt der Pulvermischungen. Je höher der Zusatz an amorpher Laktose zur Pulvermischung war, desto niedrigere Prozentsätze wurden von der amorphen Laktose wieder gefunden. Als Beispiel seien die Werte für amorphe Zusätze von 0,5% und 10,0% (m/m) angeführt: Bei Zugabe von 0,5% amorpher Laktose zur Pulvermischung wurden lediglich 0,24% amorphe Laktose mit dem Rekristallisationsverfahren detektiert, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 48% der tatsächlich zugefügten Menge (Abbildung 6.4). Bei Zugabe von 10,0% amorpher Laktose zur Pulvermischung konnte mit 3,84% nur noch ein Anteil von 38,4% der tatsächlich zugewetzten Menge ermittelt werden (Abbildung 6.3). Die Bestimmung des amorphen Gehalts von amorph-kristallinen Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose als amorphe Komponente führt somit bei Anwendung des Kristallisationsverfahrens mit steigenden amorphen Gehalten zu einer steigenden Fehlergröße der Werte. Dies belegt, dass zwar lineare Zusammenhänge zwischen zugewetztem amorphem Gehalt und gemessenem amorphem Gehalt existieren, die Linearität erstreckt sich jedoch nicht über den gesamten Messbereich von 0,0% bis 100,0%, sondern muss für einen Bereich niedriger amorpher Gehalte und einen Bereich hoher amorpher Gehalt getrennt voneinander ermittelt werden, so dass für unterschiedliche Gehalte voneinander abweichende Korrekturfaktoren zur Ermittlung eines richtigen Messergebnis eingesetzt werden müssten. Nach Auswertung der aufgezeichneten Massenänderungen in der DVS wurde für das Rekristallisationsverfahren eine Quantifizierungsgrenze bei einem amorphen Gehalt von 0,5% ermittelt, die Rekristallisation amorpher Anteile konnte bereits ab 0,1%-igem Zusatz verfolgt werden, so dass die Detektionsgrenze mit 0,1% noch deutlich niedriger lag. Das Rekristallisationsverfahren stellt somit eine empfindliche Methode zur Detektion von amorphen Anteilen

in amorph-kristallinen Pulvermischungen dar und kann auch sehr niedrige amorphe Gehalte unter 1,0% messen (Abbildung 6.4).

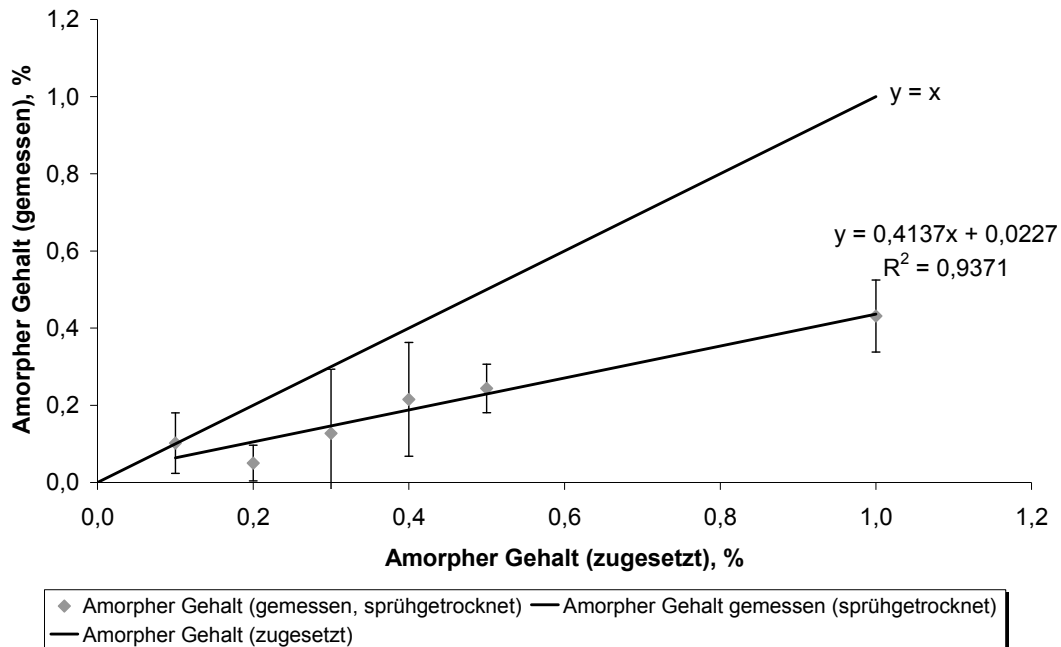


Abbildung 6.4: Korrelation zwischen zugesetzter Menge an amorpher Laktose und gemessenem amorphem Gehalt im Messbereich von 0,1-1,0%

Im niedrigen Konzentrationsbereich von 0,1%-1,0% sind die ermittelten Standardabweichungen jedoch deutlich höher als im höheren Konzentrationsbereich zwischen 1,0% und 15,0%. Obwohl eine gute Korrelation gefunden wurde, sind die Messergebnisse ungenauer als im höheren Konzentrationsbereich, was sich in einem niedrigeren Bestimmtheitsmaß der Kalibriergeraden von 0,9371 ausdrückt. Der Abbildung 6.3 sind weiterhin die Messergebnisse der Mischungen aus gefriergetrockneter Laktose mit kristalliner Laktose zu entnehmen. Für diese beiden Mischungen, die nach dem Sandwich-Prinzip in das Wägeschälchen der DVS eingewogen wurden, konnten annähernd die gleichen amorphem Gehalte detektiert werden wie bei Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose. Obwohl eine gute Korrelation zwischen den gemessenen amorphem Gehalten erkennbar ist, lagen die

ermittelten amorphen Gehalte deutlich unter den tatsächlich zugesetzten amorphen Gehalten der Pulvermischungen.

Somit werden zu niedrige amorphe Gehalte im selben Größenbereich bei Verwendung einer sprühgetrockneten Laktose als amorpher Komponente als auch bei Verwendung von gefriergetrockneter Laktose bestimmt. Damit beeinflussen die zur Herstellung von amorpher Laktose gewählten Verfahren der Sprühtrocknung und Gefriertrocknung die gemessenen amorphen Gehalte bei Anwendung der DVS-Rekristallisationsmethode nicht. Das Herstellungsverfahren prägt den amorphen Zustand der Laktose, so dass sprühgetrocknete amorphe Laktose und gefriergetrocknete amorphe Laktose nicht zwangsläufig denselben amorphen Charakter besitzen müssen (Craig et al., 2001). Da jedoch gleiche amorphe Gehalte für sprühgetrocknete und gefriergetrocknete Pulvermischungen ermittelt wurden, hat ein möglicherweise unterschiedlicher Charakter des amorphen Zustandes keinen Einfluss auf die Messergebnisse des Rekristallisationsverfahrens. Weiterhin wiesen alle hergestellten amorphen Laktose-Chargen unterschiedlich große spezifische Oberflächen auf (Abbildung 6.1). Da dies keinen Einfluss auf die ermittelten amorphen Gehalte der Pulvermischungen ausübt, kann daraus geschlossen werden, dass die Rekristallisation der gesamten Partikeln erfolgt und somit amorphe Bereiche sowohl auf der Oberfläche der Partikeln als auch innerhalb der Partikeln erfasst werden und rekristallisieren. Gleichzeitig belegt die hohe Fehlergröße mit zu niedrigen ermittelten Werten der tatsächlichen amorphen Gehalte die Ungültigkeit der Rekristallisationstheorie, auf der das Messverfahren basiert. Mit dieser Methode werden ausschließlich die Bereiche der amorphen Laktose erfasst, die als α -Laktose-Monohydrat rekristallisieren. Die Rekristallisation amorpher Laktose in

wasserfreie α -Laktose und wasserfreie β -Laktose wird hingegen nicht detektiert, da hiermit keine Massenänderung einhergeht. Die signifikant zu niedrig gemessenen amorphen Gehalte bei Anwendung dieses Verfahrens können jedoch nicht über die Unterschiede im amorphen Zustand, die Rekristallisation von amorpher Laktose ausschließlich an der Oberfläche der Partikeln oder unterschiedliche bzw. zu niedrige relative Luftfeuchtigkeiten erklärt werden. Somit kann aus den erhaltenen Ergebnissen geschlossen werden, dass amorphe Laktose bei 90% rF innerhalb von 240 min nicht ausschließlich in α -Laktose-Monohydrat rekristallisiert, sondern auch die wasserfreien Formen der Laktose gebildet werden, wodurch die gravimetrische Auswertung der dynamischen Wasserdampfsorption auf alleiniger Grundlage der α -Laktose-Monohydrat-Theorie falsch niedrige amorphe Gehalte für amorph-kristalline Laktose-Pulvermischungen liefert.

6.3.2 ADSORPTIONSVERFAHREN

Mit gravimetrischen Verfahren auf Basis der dynamischen Wasserdampfsorption kann nicht nur die Umwandlung von amorpher Laktose in kristallines α -Laktose-Monohydrat verfolgt werden, sondern auch das generelle Verhalten von amorpher Laktose während der Adsorption von Wasserdampf. Zur Beschreibung der Adsorption von Wasserdampf können die Adsorptionsisothermen nach Brunauer, Emmet und Teller (BET) sowie nach Guggenheim, Anderson und De Boer (GAB) herangezogen werden (Timmermann et al., 2001). Letztere kann gemäß Gleichung (6.2) angewendet werden:

$$\frac{W}{W_m} = \frac{Cka_w}{(1 - ka_w)(1 - [1 - C]ka_w)} \quad (6.2)$$

W entspricht dem adsorbierten Wassergehalt, W_m dem adsorbierten Wassergehalt bei Ausbildung einer Monoschicht, während C und k Konstanten darstellen, welche die Energieunterschiede zwischen den Adsorptionsschichten charakterisieren. BET-Isotherme und GAB-Isotherme sind eng miteinander verwandt, da sie dem gleichen statistischen Mehrschichten-Modell folgen. Mit Einführung der weiteren Konstante k in die GAB-Isotherme im Vergleich zur BET-Isotherme wurde eine zusätzliche Differenzierung bei der Einteilung der Adsorptionsschichten geschaffen, woraus ein größerer Anwendungsbereich für diese Gleichung resultiert. Während die BET-Gleichung nur im Bereich von Wasseraktivitäten bis zu etwa 0,4 anwendbar ist, da hier die erste Adsorptionsschicht von den folgenden Schichten nicht differenziert wird, werden die Unterschiede in den Wechselwirkungen zwischen der ersten Adsorptionsschicht und den Folgeschichten in der GAB-Gleichung durch die Konstante k berücksichtigt. Damit ist die GAB-Isotherme im Bereich der Wasseraktivitäten von 0,1 bis 0,9 gültig. Im Sonderfall von $k=1$ reduziert sich die GAB-Gleichung zur BET-Gleichung. Über die Kalkulation von Adsorptionsstellen bei monomolekularer Bedeckung der Oberfläche von Substanzen mit Gasmolekülen kann so mit Hilfe der BET-Gleichung auch die spezifische Oberfläche von Substanzen ermittelt werden. Bei Betrachtung der BET-Isotherme zeigt amorphe Laktose ein charakteristisches Wasserdampf-Sorptionsverhalten (Bronlund et al., 2004; Omar et al., 2007). Bei geringen relativen Luftfeuchtigkeiten beginnt amorphe Laktose Wassermoleküle zu adsorbieren, die sich in einer monomolekularen Schicht um das Partikel legen. Bei höheren relativen Luftfeuchtigkeiten werden die Wassermoleküle in Mehrfach-Schichten um das Partikel angelagert. Durch den hohen Wassergehalt erhöht sich die molekulare Mobilität der Laktose. Mit Senkung der Glasübergangs-Temperatur der amorphen

Laktose unter die Umgebungstemperatur tritt die Rekristallisation der Laktose ein, die mit Rasterkraftmikroskopie visuell verfolgt werden kann. Für relative Luftfeuchtigkeiten von 58% und 75% wurden dabei unvollständige Rekristallisationen beobachtet, während bei 94% rF eine quantitative Umsetzung erfolgte (Price et al., 2004). Nach der Rekristallisation ist die Wasseraufnahmekapazität der Laktose deutlich niedriger. Teilweise wird adsorbiertes Wasser wieder freigesetzt und die Masse der Laktose-Probe in der DVS sinkt. Weitere Trocknungsprozesse und die Bereitstellung von Wasserdampf führen daher kaum noch zur Adsorption von weiteren Wassermolekülen. Der Wassergehalt der adsorbierten Monoschicht liegt bei Laktose im Bereich von ca. 5% (Bronlund et al., 2004).

Erste Studien von Bronlund und Paterson beschäftigten sich mit dem Wasserdampf-Sorptionsverhalten von amorpher Laktose und beschrieben es mit einer GAB-Isotherme (Bronlund et al., 2004). Die Untersuchung wurde bei relativen Luftfeuchtigkeiten von 0%-60% durchgeführt, die mit Hilfe von gesättigten Salz-Lösungen eingestellt wurden. Bei 60% rF und Raumtemperatur rekristallisierten die Laktose-Proben. Von diesen Autoren wurde bei Auswertung der GAB-Isotherme eine Korrelation zwischen den Parametern der Isotherme und dem amorphen Gehalt der Laktose jedoch lediglich vermutet. Weitere Studien beschrieben einen linearen Zusammenhang zwischen der beobachteten Massenzunahme bei definiertem Partialdruck von n-Oktan und dem amorphen Gehalt der Probe (Young et al., 2007). Da n-Oktan als apolares Lösungsmittel jedoch nur an der Oberfläche der Laktose adsorbiert und nicht in die Struktur eingebaut wird, beeinflusst auch die Partikelgröße der Laktose die Adsorption des n-Oktans und damit die Bestimmung des amorphen Gehalts.

In der folgenden Versuchsreihe wurden Wasserdampf-Adsorptionsisothermen für Laktose-Pulvermischungen mit definiertem amorphem Gehalt erstellt. Der in der BET-Gleichung enthaltene Parameter W_m , der den adsorbierten Gehalt an Wasser bei Ausbildung einer monomolekularen Schicht darstellt, wurde anschließend mit dem amorphen Gehalt der Proben korreliert. Die folgenden Untersuchungen wurden anhand von Pulvermischungen durchgeführt, die entweder sprühgetrocknete Laktose oder gefriergetrocknete Laktose als amorphe Komponente enthielten.

6.3.2.1 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Die gravimetrische Analyse zur Erstellung der Adsorptionsisothermen wurde mit einem Sorptionsprüfsystem SPS-11 10 μ (Projekt Messtechnik, Ulm, Deutschland) bei einer Stickstoff-Flussrate von 1500 ml/min und bei einer Temperatur von 25,0°C durchgeführt. Vor der Erstellung der Adsorptionsisothermen wurden die Proben bei 0% rF für mindestens 20 Stunden getrocknet. Anschließend wurde die relative Luftfeuchtigkeit schrittweise auf 3,0%, 5,0%, 7,5%, 10,0%, 15,0%, 20,0%, 30,0% und 40,0% angehoben und jede Luftfeuchtigkeitsstufe für ca. 16 Stunden gehalten bis die Massenkonstanz der Probe erreicht war (Abbildung 6.5). Um eine vollständige Rekristallisation der amorphen Laktose zu erreichen, wurde die relative Luftfeuchtigkeit anschließend auf 85,0% angehoben. Danach wurde die Probe bei 0,0% rF getrocknet, um auf der Basis der in Kapitel 6.3.1.1 beschriebenen Gleichung den amorphen Gehalt zusätzlich über die Trockenmasse und die Endmasse der Laktose-Probe zu berechnen. Die Prozentangaben der amorphen Gehalte entsprechen jeweils den Masseprozenten.

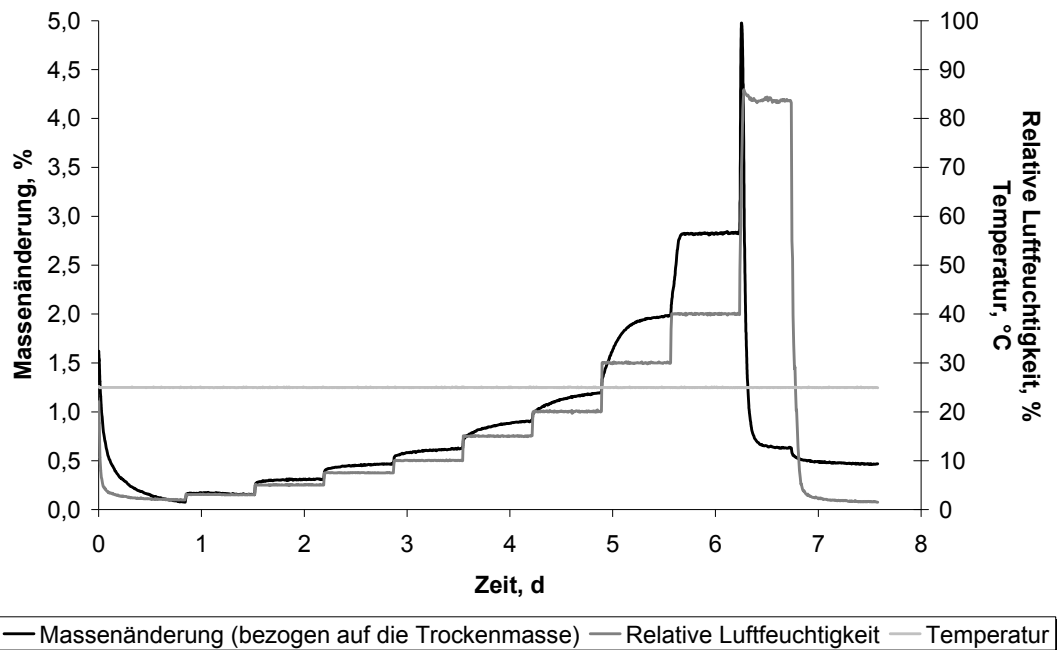


Abbildung 6.5: Detektierte Massenänderung in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchtigkeit als Grundlage zur Erstellung der Adsorptionsisothermen

Für die Laktose-Pulvermischungen wurden Adsorptionsisothermen im Bereich der relativen Luftfeuchtigkeit von 0%-40% erstellt, indem die gewonnenen gravimetrischen Daten nach dem BET-Modell analog Gleichung (6.2) unter Berücksichtigung von $k=1$ ausgewertet wurden. Alle ermittelten Wassergehalte wurden auf die trockene Masse der Probe bezogen. Zur Auswertung wurden der Wassergehalt bei Ausbildung einer Monoschicht (W_m), die Konstante C sowie die Trockenmasse als Bezugsparameter eingesetzt, da eine vollständige Trocknung der Probe meistens nicht möglich war.

6.3.2.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Als Grundlage für die Erstellung von Adsorptionsisothermen der amorph-kristallinen Pulvermischungen wurde zunächst eine Adsorptionsisotherme von kristallinem α -Laktose-Monohydrat erstellt. Damit konnte das grundsätzliche Adsorptionsverhalten von kristalliner Laktose als Basis für die Abgrenzung dieses Adsorptionsverhaltens zu

dem von amorph-kristallinen Pulvermischungen aufgezeichnet werden. Es wurden Adsorptionsisothermen sowohl von unterschiedlichen Probenmassen als auch von zwei verschiedenen Siebfraktionen mit Partikelgrößen von kleiner 80 μm und größer 80 μm bestimmt. Alle kristallinen Laktose-Proben zeigten das gleiche Wasserdampf-Sorptionsverhalten, so dass diese Daten zusammengefasst wurden. Das Ergebnis der Auswertung ist in Abbildung 6.6 graphisch dargestellt. Zu erkennen sind die Messwerte der Bestimmung, die als GAB-Isotherme ausgewertet werden konnten, woraus sich die Parameter mit den Werten $k=0,87$, $C=8,70$ und $W_m= 14,4 \cdot 10^{-3}$ ergaben. Kristallines α -Laktose-Monohydrat adsorbierte nur sehr geringe Mengen an Wasserdampf, die prozentuale Massenänderung bezogen auf die trockene Masse war nur sehr gering ausgeprägt.

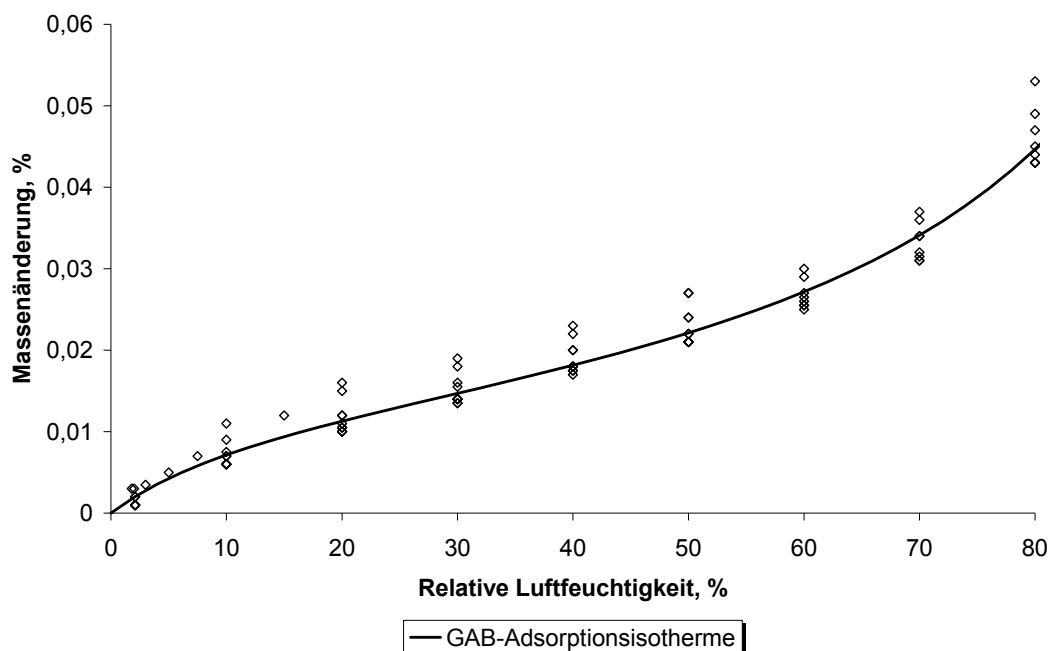


Abbildung 6.6: Adsorptionsisotherme von kristallinem α -Laktose-Monohydrat

Die Daten bestätigten damit die Ergebnisse von Bronlund et al., die im Bereich relativer Luftfeuchtigkeiten von 0%-85% ebenfalls nur eine geringe Wasserdampfsorption von kristalliner Laktose detektierten

(Bronlund et al., 2004). Weiterhin wurde ein Einfluss der Packungsdichte auf die Wasserdampfsorption der kristallinen Laktose bei relativen Luftfeuchtigkeiten von über 85% durch unterschiedliches Verhalten bei der Kapillarkondensation beschrieben. Im Bereich niedriger relativer Feuchte von 0%-40% wurden in dieser Studie jedoch keine Unterschiede im Wasserdampf-Sorptionsverhalten der kristallinen Laktose-Proben ermittelt. Das Adsorptionsvermögen von kristalliner Laktose hat nur bei sehr niedrigen amorphen Gehalten einen Einfluss auf den ermittelbaren amorphen Gehalt. Da im Rahmen dieser Versuchsreihe jedoch auch die Detektion niedriger amorpher Gehalte in Pulverproben von besonderem Interesse war, wurden die gewonnenen Daten der amorph-kristallinen Pulvermischungen jeweils um die ermittelte Adsorption des kristallinen α -Laktose-Monohydrats korrigiert.

Die Erstellung von Adsorptionsisothermen amorph-kristalliner Pulvermischungen erfolgte zunächst mit gefriergetrockneter Laktose (hergestellt nach Methode A) als amorpher Komponente. Dazu wurden Pulvermischungen über einen Bereich des amorphen Gehalts von 0%-100% untersucht und die erhaltenen Daten um das Wasserdampf-Sorptionsvermögen der kristallinen Laktose korrigiert. Unter Anwendung des BET-Adsorptionsmodells wurden die Adsorptionsisothermen der Pulvermischungen erstellt. In Tabelle 6.1 sind die erhaltenen Werte der Parameter W_m und C für die untersuchten Pulvermischungen aufgelistet. An den Werten der Parameter ist deutlich zu erkennen, dass mit steigendem amorphem Gehalt der Pulvermischung auch die Größe des Parameters W_m ansteigt.

Tabelle 6.1: Werte der BET-Parameter für amorph-kristalline Pulvermischungen mit gefriergetrockneter amorpher Laktose; Standardabweichung in Klammern

Amorpher Gehalt, %	W_m	C
0,13	0,008	9,36
0,26	0,017	3,56
0,35	0,020	4,78
0,50 ³	0,024 (0,003)	6,71
0,75	0,041	3,97
1,00 ³	0,054 (0,006)	3,67
1,50	0,073	4,58
2,50	0,124	4,69
5,00 ³	0,268 (0,006)	3,19
8,97	0,453	3,53
10,00 ²	0,550	3,07
16,49	0,898	3,25
22,90	1,285	3,22
28,24	1,570	3,23
43,11	2,389	3,21
56,86	3,089	3,33
63,40	3,613	3,09
70,95	4,168	2,96
90,70	5,358	2,98
100,00 ⁴	5,826 (0,20)	3,01
² =Doppelbestimmungen, ³ =Dreifachbestimmungen, ⁴ =Vierfachbestimmungen		

Die Abhängigkeit des Parameters W_m vom amorphen Gehalt der Pulvermischung kann auch Abbildung 6.7 entnommen werden, in denen die Adsorptionsisothermen einiger ausgewählter amorph-kristalliner Pulvermischungen dargestellt sind. Über den gesamten Bereich eines amorphen Gehalts von 0,0% bis 100,0% steigt die Adsorption von Wasserdampf und damit die Größe des Parameters W_m in Abhängigkeit vom amorphen Gehalt der Pulvermischungen. Mit Mehrfachbestimmungen konnte dabei auch die sehr gute Reproduzierbarkeit der Werte des Parameters W_m gesichert werden (Tabelle 6.1).

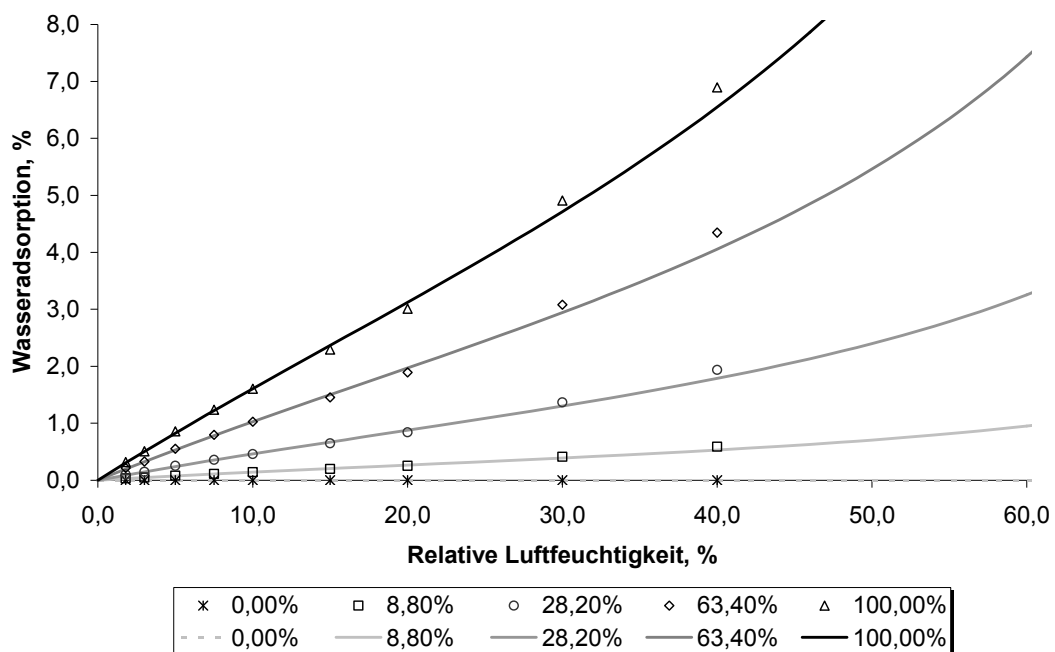


Abbildung 6.7: Adsorptionsisothermen der Pulvermischungen mit amorphem Gehalten an gefriergetrockneter Laktose von 0%-100%

Insbesondere die Tatsache, dass sogar bei niedrigen amorphen Gehalten der Pulvermischungen im Bereich von 0,0% bis 5,0% eine signifikante Abhängigkeit der adsorbierten Wassermenge vom amorphen Gehalt der Pulvermischung detektiert werden konnte, ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung einer zuverlässigen Bestimmungsmethode. In Abbildung 6.8 werden daher die Adsorptions-

isothermen von amorph-kristallinen Pulvermischungen mit niedrigen amorphen Gehalten zwischen 0,0% und 5,0% gezeigt. Im Gegensatz zur signifikanten Abhängigkeit des Parameters W_m vom amorphen Gehalt der Pulvermischung korrelierte die Größe des Parameters C nicht mit dem amorphen Gehalt der Pulvermischungen. Die Werte dieses Parameters liegen im gesamten Messbereich von 0,0% bis 100,0% amorpher Gehalt im annähernd selben Größenbereich (Tabelle 6.1). Mehrfachbestimmungen führten zu stark voneinander abweichenden Werten des Parameters C , da jedoch die Werte des Parameters W_m gut reproduzierbar waren, kann hieraus geschlossen werden, dass der Einfluss des Parameters C auf die Wasseradsorptionskapazität der gefriergetrockneten amorphen Laktose nur sehr gering bzw. vernachlässigbar ist.

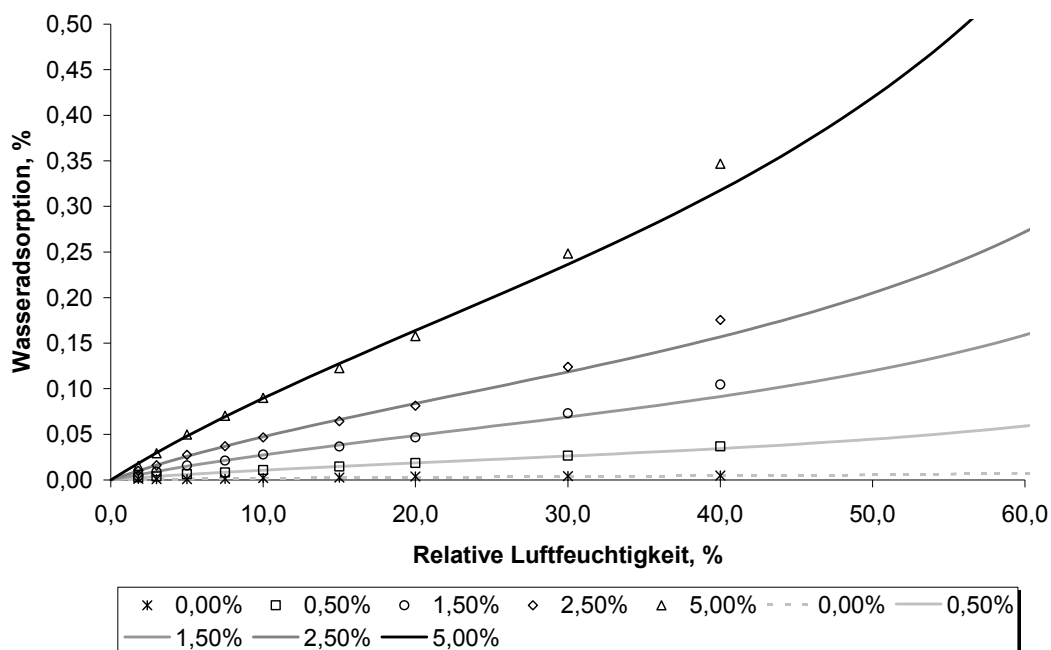


Abbildung 6.8: Adsorptionsisothermen der Pulvermischungen mit amorphen Gehalten an gefriergetrockneter Laktose von 0,0%-5,0%

Da die Adsorptionsisothermen der amorph-kristallinen Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose um die Wasserdampfsorptions-Kapazität

der kristallinen Laktose korrigiert wurden, kann die korrigierte Wasserdampfsorption alleine dem Anteil an amorpher Laktose zugeordnet werden. Daher kann aus dem zugesetzten amorphen Gehalt der Pulvermischung und dem gemessenen Wassergehalt der Adsorptionsschicht W_m der W_m -Wert des reinen amorphen Anteils (W_m100) für den gegebenen amorphen Gehalt (AC) nach Gleichung (6.3) berechnet werden.

$$W_m100 = 100 \cdot \frac{W_m(AC)}{AC} \quad (6.3)$$

Da der Wassergehalt der adsorbierten Monoschicht für amorphe Laktose (W_m100) unabhängig vom amorphen Gehalt der Pulvermischungen gleich blieb, korreliert die adsorbierte Wassermenge der Monoschicht W_m und der amorphe Gehalt der amorph-kristallinen Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose als amorpher Komponente. Die Korrelation ist in Abbildung 6.9 dargestellt.

$$\overline{W_m100} = 100 \cdot \frac{\sum W_m(AC)}{\sum AC} \quad (6.4)$$

Mit einem sehr hohen Bestimmtheitsmaß von 0,999 besteht somit eine sehr gute Korrelation sowohl im Bereich hoher amorpher Gehalte als auch im Bereich niedrigster amorpher Gehalte bis zu 0,1%. Da in Verarbeitungsprozessen von Laktose vornehmlich kleinere Mengen von amorpher Laktose gebildet werden können, ist eine gute Korrelation im Bereich niedriger amorpher Gehalte besonders wichtig. Um dies zu erreichen, wurde für den Parameter W_m100 ein Mittelwert aus den bestimmten Werten des Parameters W_m und den zugesetzten amorphen Gehalten gemäß Gleichung (6.4) berechnet.

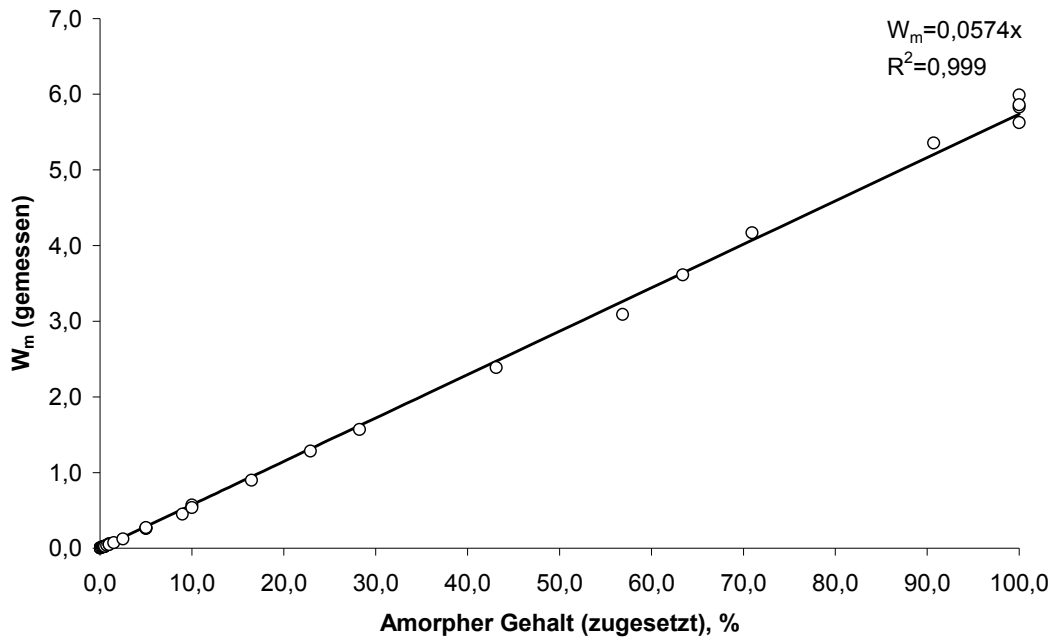


Abbildung 6.9: Korrelation zwischen amorphem Gehalt der Pulvermischung und gemessenem Wassergehalt der monomolekularen Adsorptionsschicht (W_m)

Für amorph-kristalline Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose konnte ein Mittelwert für W_m 100 von 5,74 mit einer Standardabweichung von 0,47 berechnet werden. Mit W_m 100 von 5,74 konnte nun der amorphe Gehalt der amorph-kristallinen Pulvermischungen aus dem gemessenen Wert des Parameters W_m nach Gleichung (6.5) kalkuliert werden.

$$C_{amorph} (\%m / m) = 100 \cdot \frac{W_m (AC)}{5,74} \quad (6.5)$$

In Abbildung 6.10 ist die Korrelation zwischen zugesetztem amorphem Gehalt der Pulvermischung und den mittels Adsorptionsisothermen gemessenen amorphen Gehalten der Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose als amorpher Komponente dargestellt. Das hohe Bestimmtheitsmaß von 0,999 bestätigt die gute Korrelation der Messergebnisse mit den zugesetzten amorphen Gehalten und die

Steigung der Geraden von 1,0158 bezeugt die Richtigkeit der Messergebnisse.

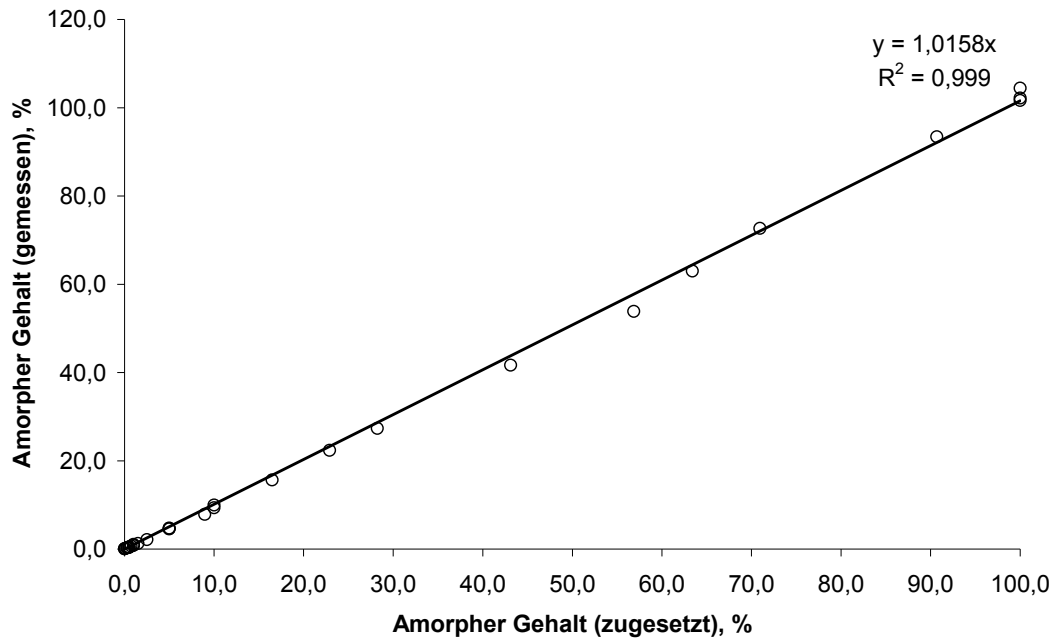


Abbildung 6.10: Korrelation zwischen zugeseztem amorphem Gehalt und gemessenem amorphem Gehalt der Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose

Damit ist die Erstellung von Adsorptionsisothermen ein gut geeignetes Verfahren zur Bestimmung des amorphen Gehalts in amorph-kristallinen Pulvermischungen, die mit gefriergetrockneter Laktose als amorpher Komponente hergestellt wurden. Das Verfahren eignet sich dabei sowohl zur Erfassung höherer amorpher Gehalte als auch zur Bestimmung niedrigster Konzentrationen an amorpher Laktose in der Pulvermischung.

Nach der Ermittlung der Adsorptionsisothermen wurden die Laktose-Proben bei 85% rF rekristallisiert und nach Trocknung bei 0,0% rF deren Endmasse bestimmt. Diese wurde zusammen mit der Trockenmasse der Probe in Gleichung (6.1) eingesetzt, um den amorphen Gehalt nach Rekristallisation der amorphen Laktose in α -Laktose-Monohydrat

entsprechend der Rekristallisationsmethode zu kalkulieren. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6.11 graphisch dargestellt. Obwohl eine gute Korrelation der Messergebnisse zueinander über den gesamten Messbereich des zugesetzten amorphen Gehalts von 0%-100% gefunden wurde, konnten mit dieser Methode nur ca. 20% der tatsächlich zugesetzten Menge an amorpher Laktose detektiert werden. Die Steigung der Geraden von 0,1911 ist somit sehr niedrig. Insgesamt wurden mit diesem Verfahren noch niedrigere amorphe Gehalte detektiert als bei Anwendung des Rekristallisationsverfahrens mit nur einer Luftfeuchtigkeitsstufe (Kapitel 6.3.1.2).

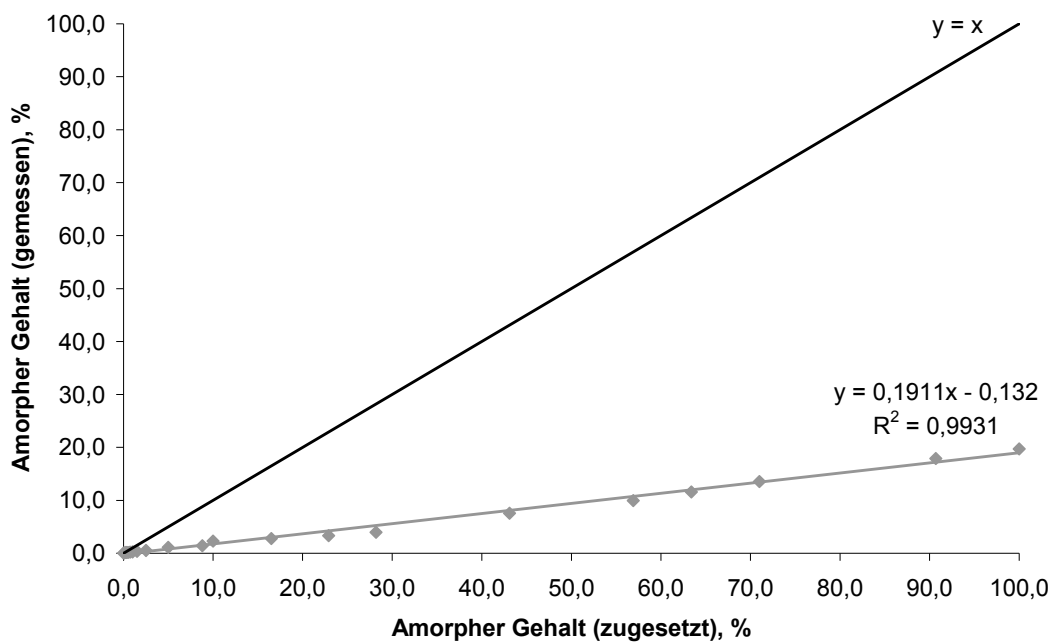


Abbildung 6.11: Korrelation zwischen zugesetztem und gemessenem amorphem Gehalt nach Rekristallisation der amorph-kristallinen Pulvermischungen

Während jedoch im Rekristallisationsverfahren die relative Luftfeuchtigkeit nach Trocknung bei 0,0% unmittelbar auf 90,0% angehoben wurde, wurde im Rahmen dieser Bestimmung die relative Luftfeuchtigkeit nur schrittweise angehoben. Dies kann zur bevorzugten Rekristallisation der amorphen Laktose in wasserfreie α -Laktose oder

β -Laktose geführt haben, während bei Anwendung der einstufigen Rekristallisationsmethode mit einer zudem um 5,0% höheren relativen Luftfeuchtigkeit bevorzugt α -Laktose-Monohydrat gebildet wurde und daher höhere amorphe Gehalt detektiert werden konnten. Das Rekristallisationsverfahren ist damit in hohem Maße von der eingestellten relativen Luftfeuchtigkeit und der Anzahl der Luftfeuchtigkeitsstufen abhängig.

Weiterhin wurde der amorphe Gehalt von amorph-kristallinen Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose als amorpher Komponente über die Erstellung von Adsorptionsisothermen untersucht. Wie bereits bei den Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose wurden auch hier die erhaltenen Massenänderungen um die Wasserdampf-Sorptionskapazität der kristallinen Laktose korrigiert. Nach Erstellung der BET-Adsorptionsisothermen ergaben sich die in Tabelle 6.2 aufgelisteten Wassergehalte für die Ausbildung der Adsorptionsmonoschicht (W_m) bei den entsprechenden amorphen Gehalten der Pulvermischungen. An den aufgelisteten Werten kann eine Abhängigkeit der Größe des Parameters W_m vom amorphen Gehalt der Pulvermischung erkannt werden. Je höher der amorphe Gehalt, desto höher sind auch die detektierten Wassergehalte der monomolekularen Adsorptionsschicht.

Tabelle 6.2: Werte der BET-Parameter W_m und C von amorph-kristallinen Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose als amorpher Komponente; Standardabweichungen in Klammern

Amorpher Gehalt, %	W_m	C
0,1	0,000	2,14
0,2	0,002	851351,40
0,3 ²	0,004	1322810,85
0,4 ²	0,005	583481,00
0,5	0,006	595,69
0,7	0,015	200,00
1,0 ²	0,027	131,77
1,5	0,075	831,54
2,0 ²	0,061	118,64
3,0 ²	0,064	15,41
5,0	0,153	96,4
10,0 ²	0,249	11,35
15,0 ²	0,324	17,08
25,0 ²	0,531	11,55
50,0 ²	1,007	17,25
100,0 ⁶	1,842 (0,131)	16,53 (2,75)
² =Doppelbestimmung, ⁶ =Sechsfachbestimmung		

Die Korrelation der W_m -Werte zur Höhe des amorphen Gehalts erstreckte sich über den gesamten Bereich von 0% bis 100%. Dargestellt ist dies in Abbildung 6.12 für den Untersuchungsbereich höherer amorpher Gehalte von 1,0%-100,0% und in Abbildung 6.13 für den Bereich niedriger amorpher Gehalte bis zu 0,5%. Die ermittelten Werte wiesen ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit auf. Auffallend ist jedoch die im niedrigen Konzentrationsbereich deutlich schlechtere Korrelation der W_m -Werte zu den amorphen Gehalten der Pulvermischungen aus sprühgetrockneter Laktose im Vergleich zur gefundenen Korrelation der Pulvermischungen mit gefriergetrockneter amorpher Laktose (Abbildung 6.9). Darüber hinaus ist in Tabelle 6.2 erkennbar, dass die Werte des Parameters C sehr stark variierten im Vergleich zu den ermittelten Werten C der Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose (Tabelle 6.1). Die Höhe der gemessenen Werte war unabhängig vom amorphen Gehalt der Pulvermischungen und schwankte insbesondere bei niedrigen amorphen Gehalten sehr stark. Da der Parameter C als Differenz aus der Adsorptionswärme der adsorbierten Monoschicht und der Adsorptionswärme der Folgeschichten ein Maß für den Energieinhalt der adsorbierten Schichten darstellt, besitzen die adsorbierten Schichten je nach amorphem Gehalt der Pulvermischung unterschiedliche Energieinhalte. Der Einfluss der Energieinhalte auf die Messergebnisse ist bislang nicht geklärt, insbesondere deshalb, da schwankende Werte des Parameters C zunächst keinen Einfluss auf die Größe des Parameters W_m auszuüben scheinen.

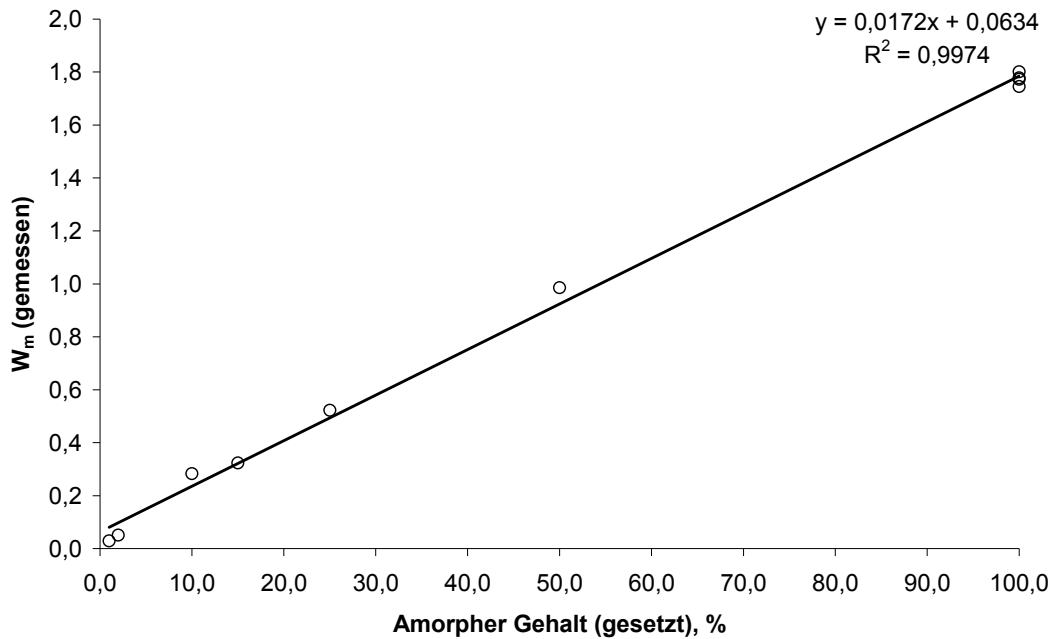


Abbildung 6.12: Korrelation zwischen amorphem Gehalt der Pulvermischungen und gemessenem Wassergehalt der monomolekularen Adsorptionsschicht (W_m)

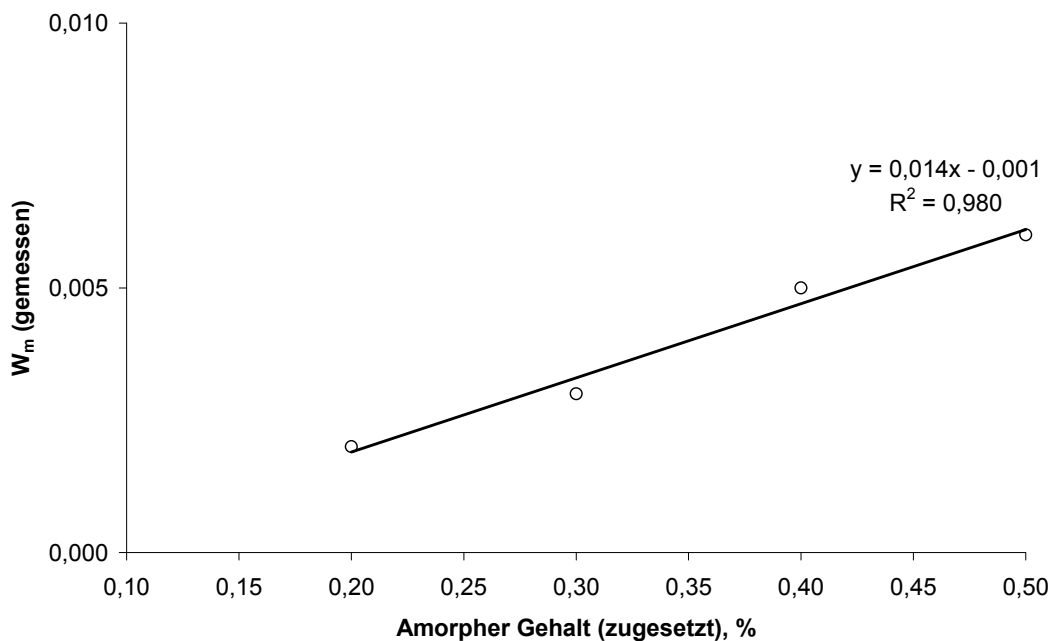


Abbildung 6.13: Korrelation zwischen zugeseztem amorphem Gehalt und Wassergehalt der adsorbierten Monoschicht (W_m) für Gehalte an sprühgetrockneter amorpher Laktose bis zu 0,5%

In Abbildung 6.14 sind einige nach der BET-Gleichung ausgewertete Adsorptionsisothermen der Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose für relative Luftfeuchtigkeiten bis zu 40,0% dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die ermittelten Werte der Wasseradsorption bis zu einer relativen Luftfeuchtigkeit von 20,0% exakt auf den berechneten BET-Adsorptionsisothermen liegen. Dies wurde sowohl für hohe amorphe Gehalte von 25,0% oder 50,0% gefunden als auch für niedrige amorphe Gehalte von beispielsweise 0,4%, deren ermittelten Messwerte und Adsorptionsisothermen in Abbildung 6.15 graphisch dargestellt sind. Ab relativen Luftfeuchtigkeiten von 20,0% steigen die ermittelten Werte der Wasseradsorption jedoch stark an und weichen von den berechneten Adsorptionsisothermen ab.

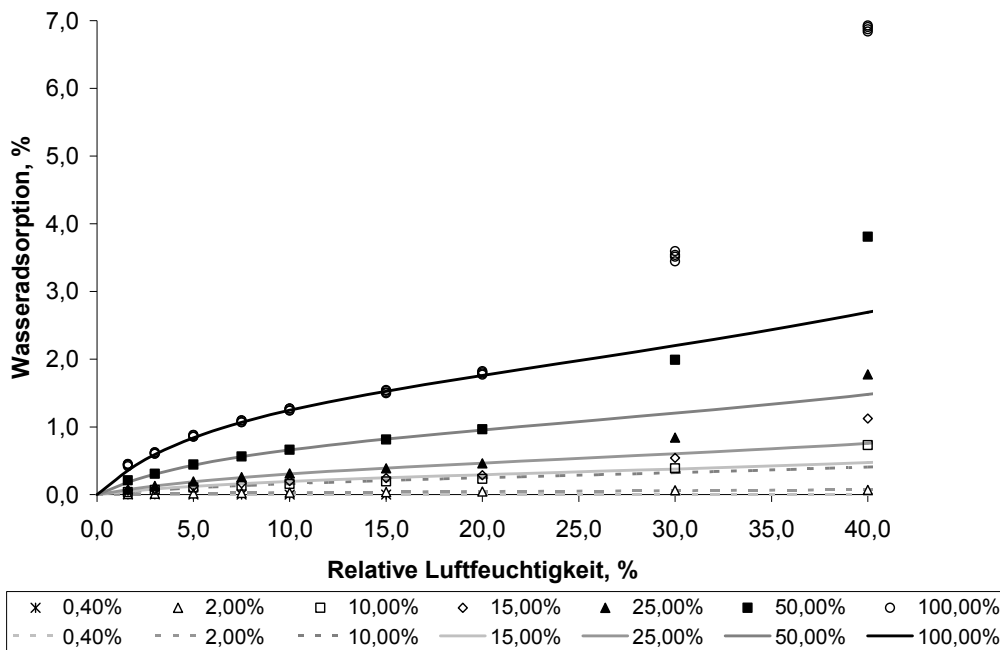


Abbildung 6.14: Adsorptionsisothermen von Pulvermischungen mit sprühgetrockneter amorpher Laktose

Dies weist darauf hin, dass ab ca. 20,0% rF die Adsorption weiterer Schichten an die Oberfläche der Laktose-Partikeln erfolgt, deren Wechselwirkungen untereinander jedoch dazu führen, dass dieses

Adsorptionsverhalten über die BET-Gleichung nicht mehr dargestellt werden kann. Eine Auswertung der Daten über das Adsorptionsmodell von Guggenheim, Anderson und de Boer, welches die Energieunterschiede zwischen der adsorbierten Monoschicht und den weiteren Adsorptionsschichten berücksichtigt, resultiert in einer etwas besseren Anpassung der Messwerte an die Adsorptionsisothermen im Bereich zwischen 20,0% und 40,0%. Aufgrund der folgenden Aspekte zeichnet sich jedoch ein grundsätzlich anderes Adsorptionsverhalten von sprühgetrockneter Laktose im Vergleich zu gefriergetrockneter Laktose ab, so dass auch über eine Auswertung der Daten anhand der GAB-Isotherme das Wasserdampf-Adsorptionsverhalten der sprühgetrockneten Laktose nicht zufrieden stellend zu charakterisieren ist.

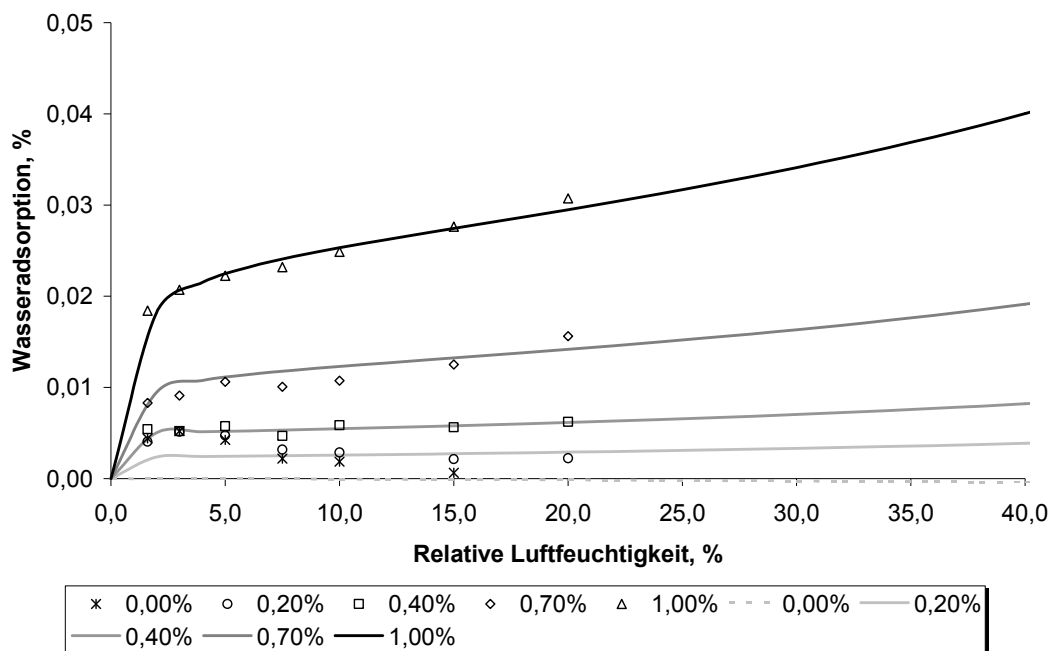


Abbildung 6.15: Adsorptionsisothermen von Pulvermischungen mit amorphen Gehalten an sprühgetrockneter Laktose von 0,0%-1,0%

Betrachtet man die ermittelten Daten der Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose im Vergleich zu den Daten der Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose, so kann zunächst

eine niedrigere prozentuale Wasseradsorption der sprühgetrockneten Laktose detektiert werden. Dies ist auch Abbildung 6.16 zu entnehmen, in der die prozentuale Wasseradsorption von reiner sprühgetrockneter Laktose, sowie die BET-Adsorptionsisothermen für sprühgetrocknete und gefriergetrocknete Laktose zu sehen sind. Die Messergebnisse der gefriergetrockneten Laktose lagen genau auf der berechneten BET-Adsorptionsisotherme. Diese weicht jedoch stark von der berechneten BET-Isotherme für sprühgetrocknete Laktose ab, deren Verlauf insgesamt flacher ist. Damit konnte für sprühgetrocknete amorphe Laktose ein signifikant unterschiedliches Wasserdampf-Adsorptionsverhalten im Vergleich zu gefriergetrockneter amorpher Laktose ermittelt werden.

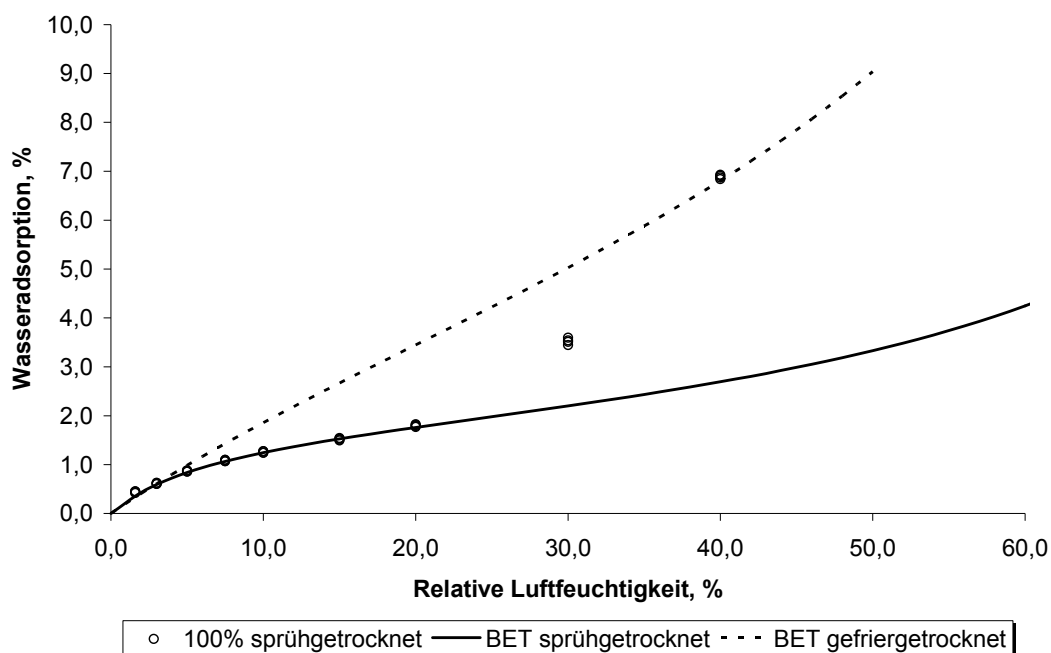


Abbildung 6.16: BET-Adsorptionsisothermen für sprühgetrocknete Laktose und gefriergetrocknete Laktose

Auffallend ist weiterhin, dass die Messpunkte für 30,0% rF und 40,0% rF von der berechneten BET-Isotherme der sprühgetrockneten Laktose abweichen, der Messpunkt bei 40,0% rF jedoch genau auf der BET-

Isotherme der gefriergetrockneten Laktose liegt, dieses Ergebnis sehr gut reproduzierbar ist und zudem mit den Literaturdaten übereinstimmt. Weitere Messpunkte bei höheren relativen Luftfeuchtigkeiten weichen dann jedoch wieder von der BET-Isotherme der gefriergetrockneten Laktose ab. Dieser Sachverhalt konnte für alle Adsorptionsisothermen unabhängig vom amorphen Gehalt der Pulvermischung ermittelt werden. Das Adsorptionsverhalten von sprühgetrockneter Laktose unterscheidet sich bei 40,0% rF damit signifikant vom Adsorptionsverhalten bei Einstellung anderer relativer Luftfeuchtigkeiten. Die niedrigere Wasseradsorptionskapazität unterhalb 40,0% rF der sprühgetrockneten Laktose ist auch an den ermittelten Werten für den Parameter W_m 100 zu erkennen. Während dieser Mittelwert des Wassergehalts der Monoschicht für gefriergetrocknete Laktose bei 5,74 lag, wurde für sprühgetrocknete Laktose ein signifikant niedrigerer Wert von 1,94 berechnet. Damit weicht der ermittelte Wert auch stark von den in der Literatur angegebenen Werten für W_m ab, die für die Adsorptionsisothermen nach BET im Bereich zwischen 6,26 und 8,03 und für die Adsorptionsisothermen nach GAB zwischen 4,77 und 6,93 angegeben werden (Bronlund et al., 2004; Haque, 2004; Jouppila et al., 1997). Dennoch besteht eine gute Korrelation zwischen zugesetztem amorphem Gehalt und über Adsorptionsisothermen ermitteltem amorphem Gehalt, die jedoch für Bereiche niedriger amorpher Gehalte und hoher amorpher Gehalte getrennt voneinander betrachtet werden müssen, da amorphe Gehalte über den gesamten Bereich von 0,0% bis 100,0% nicht mit einer einzelnen Ausgleichsgeraden zufrieden stellend korrelierbar sind. Steigung und Bestimmtheitsmaß der Ausgleichsgeraden sind bei beiden Korrelationen etwas schlechter als bei der Bestimmung des amorphen Gehalts von Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose (Abbildung 6.17 und Abbildung 6.18).

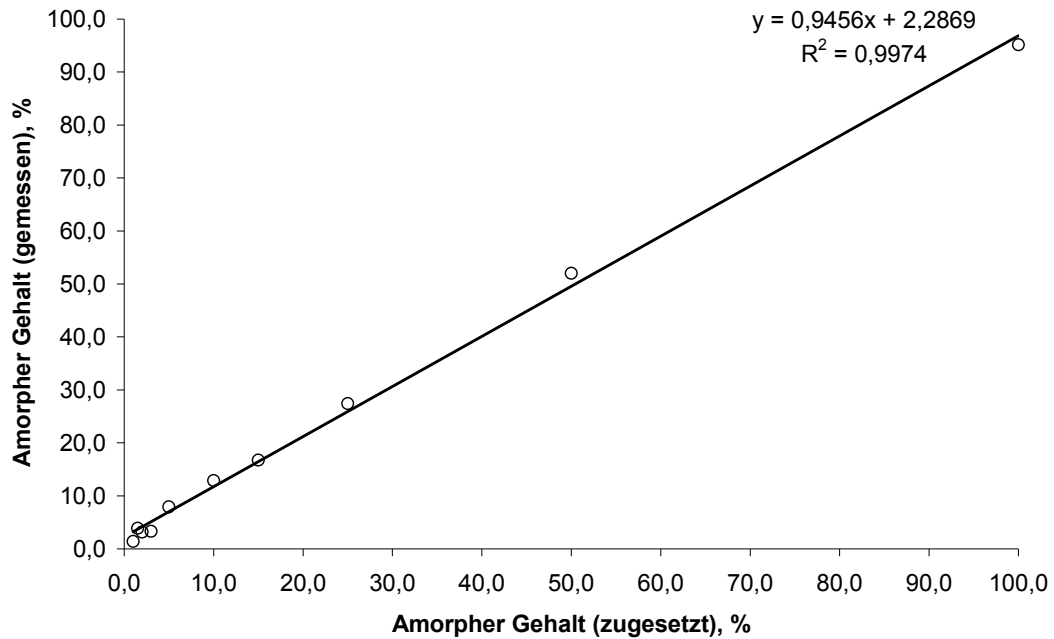


Abbildung 6.17: Korrelation zwischen zugeseztem und gemessenem amorphem Gehalt der Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose als amorpher Komponente im Bereich 1,0%-100,0%

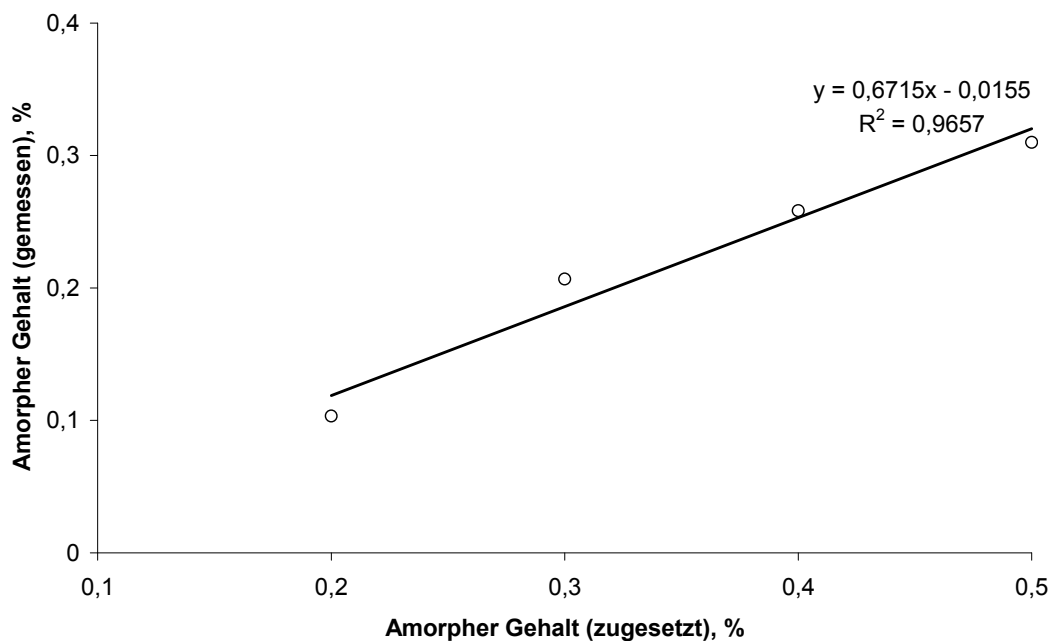


Abbildung 6.18: Korrelation zwischen zugeseztem und gemessenem amorphem Gehalt der Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose als amorpher Komponente im Bereich 0,1%-0,5%

Als Ursachen für die unterschiedlichen Wasseradsorptionskapazitäten der sprühgetrockneten amorphen Laktose im Vergleich zur gefriergetrockneten Laktose könnten entweder unterschiedliche Oberflächeneigenschaften der amorphen Laktose-Sorten oder unterschiedliche Verhältnisse von α -Laktose zu β -Laktose in Betracht gezogen werden. Für die spezifische Oberfläche der sprühgetrockneten Laktose wurde ein Wert von $1,24 \text{ m}^2/\text{g}$ ermittelt, die spezifische Oberfläche der gefriergetrockneten Laktose beträgt dahingegen nur $0,88 \text{ m}^2/\text{g}$ (Abbildung 6.). Eine größere spezifische Oberfläche könnte insgesamt zu einem höheren Wassergehalt der adsorbierten Monoschicht führen. Da die ermittelte spezifische Oberfläche der gefriergetrockneten Laktose jedoch signifikant kleiner ist als die der sprühgetrockneten Laktose, hatte die spezifische Oberfläche in dieser Untersuchungsreihe keinen Einfluss auf den ermittelten Wassergehalt der adsorbierten Monoschicht (W_{m100}). Weiterhin kann die Abweichung auch nicht mit einem unterschiedlichen α -/ β -Anomerenverhältnis der amorphen Laktose erklärt werden. Gaschromatographische Untersuchungen detektierten für beide Sorten amorpher Laktose ein Verhältnis von α -Laktose zu β -Laktose von 44:56, so dass der Unterschied in den Werten des Parameter W_{m100} nicht über einen höheren Anteil von α -Laktose oder β -Laktose erklärbar ist. Die verminderte Wasseradsorptionskapazität der sprühgetrockneten Laktose kann damit zunächst nur auf eine unterschiedliche Beschaffenheit des amorphen Zustandes und der Oberfläche der sprühgetrockneten amorphen Laktose im Vergleich zur gefriergetrockneten Laktose zurückgeführt werden, die mit den angewandten Messmethoden nicht eindeutig nachweisbar ist. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Ermittlung des amorphen Gehalts amorph-kristalliner Pulvermischungen

mit sprühgetrockneter Laktose über die Erstellung von Adsorptionsisothermen richtige Ergebnisse liefert und die zugesetzten Konzentrationen an amorpher Laktose wieder gefunden werden. Die erhaltenen Messergebnisse sollten kritisch betrachtet werden, da der Einfluss des gemessenen Wassergehalts der Monoschicht sowie des Parameters C auf die Messergebnisse bislang ungeklärt ist. Weder die Größe der spezifischen Oberfläche noch das Anomerenverhältnis der amorphen Laktose-Sorten haben einen Einfluss auf die in dieser Untersuchungsreihe ermittelten Werte.

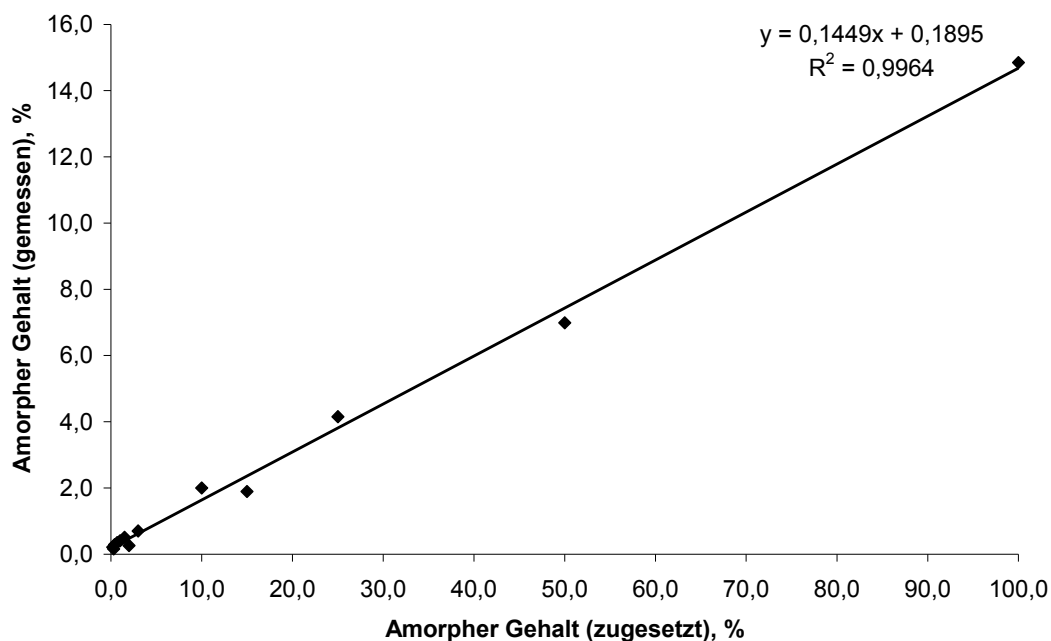


Abbildung 6.19: Korrelation zwischen zugesetztem und gemessenem amorphem Gehalt nach Rekristallisation der amorph-kristallinen Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose

Im Anschluss an die Ermittlung der Messwerte zur Erstellung von Adsorptionsisothermen wurden auch die Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose als amorpher Komponente bei 85% rF rekristallisiert und anschließend getrocknet, um über die Trockenmasse und die Endmasse den amorphem Gehalt analog des Rekristallisationsverfahrens zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in

Abbildung 6.19 graphisch dargestellt. Wie bereits bei den Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose als amorpher Komponente wurden mit dieser Art des Rekristallisationsverfahrens signifikant zu niedrige amorphe Gehalte detektiert. Lediglich ca. 15-20% des zugesetzten amorphen Gehalts konnten mit dieser Methode wieder gefunden werden. Damit liegen die gemessenen amorphen Gehalte der Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose noch etwas unterhalb der mit dieser Methode gemessenen amorphen Gehalte der Pulvermischungen mit gefriergetrockneter Laktose. Die stufenweise Anhebung der relativen Luftfeuchtigkeit vor der Rekristallisation der amorphen Laktose scheint damit zur bevorzugten Bildung der wasserfreien Laktose-Formen zu führen und ist damit ungeeignet zur gravimetrischen Ermittlung des amorphen Gehalts.

6.4 MIKROKALORIMETRIE

Mit isothermer Mikrokolorimetrie kann die Rekristallisation von amorpher Laktose bei unterschiedlichen relativen Luftfeuchtigkeiten verfolgt werden. Insbesondere amorphe Bereiche, die während der Verarbeitung von Pulvern in Sprühtrocknungsprozessen oder Mahlvorgängen gebildet werden, sind damit erfassbar. Durch Extrapolation der erhaltenen Daten wurde von anderen Autoren darauf geschlossen, dass amorphe Bereiche auch in einem niedrigen Konzentrationsbereich bis zu 2,0% (Sebhatu et al., 1994a) oder sogar 1,0% (Briggner et al., 1994) detektierbar sind. Die isotherme Mikrokolorimetrie registriert den exothermen Wärmefluss, der bei der Rekristallisation von amorphen Bereichen der Laktose auftritt. Ausgelöst wird die Rekristallisation der amorphen Laktose wie bereits in Kapitel 6.3.1 beschrieben durch eine Erhöhung der molekularen Mobilität aufgrund der Adsorption von

Wasserdampf bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit. Die von Angberg et al. entwickelte statische Ampullen-Messmethode erlaubt es, die Rekristallisation von amorpher Laktose bei einer definierten Luftfeuchtigkeit isotherm in einem kontinuierlichen Prozess zu verfolgen (Angberg et al., 1992a, 1992b). Die bei der Rekristallisation freiwerdende Wärme wird anschließend von der eingesetzten Software als Rekristallisationspeak angezeigt. Dessen Peakfläche korreliert mit dem amorphen Gehalt der Probe. Die Berechnung des amorphen Gehalts aus der Peakfläche kann anschließend entweder anhand einer Kalibriergeraden aus Pulvermischungen mit definiertem amorphem Gehalt erfolgen (Buckton, 2000) oder unter Einbeziehung der Rekristallisationsenthalpie von amorpher Laktose berechnet werden (Timmermann et al., 2006). Amorphe Bereiche in amorph-kristallinen Laktose-Pulvermischungen rekristallisieren bei Anwendung der statischen Ampullen-Messmethode in einem Pulverbett. Zur Rekristallisation werden niedrigere Konzentrationen von adsorbiertem Wasser als stöchiometrisch berechnet benötigt, da amorphe Laktose hygroskopischer als α -Laktose-Monohydrat ist und das Wasser daher bevorzugt an amorphen Bereichen adsorbiert wird (Darcy et al., 1998). Obgleich niedrigere Wassermengen zur Rekristallisation benötigt werden, muss die eingestellte relative Luftfeuchtigkeit ausreichen, die amorphen Bereiche im gesamten Pulverbett sowie gleichzeitig amorphe Bereiche sowohl auf der Oberfläche von Partikeln als auch im Inneren der Partikeln zu erfassen.

6.4.1 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Die statische Ampullen-Messmethode wurde mit amorph-kristallinen Pulvermischungen, die entweder sprühgetrocknete Laktose oder

gefriergetrocknete Laktose als amorphe Komponente enthielten, durchgeführt. Dazu wurden etwa 300 mg der Pulvermischung in eine 3 ml Glasampulle eingewogen. Die Durchführung der Messungen erfolgte analog der Beschreibung in Kapitel 5.6.1 bei 25°C und 75% rF. Der amorphe Gehalt der Pulvermischung wurde dabei abweichend von der dort beschriebenen Vorgehensweise mit Hilfe der Rekristallisationsenthalpie von Laktose berechnet. Hierzu wurde die Fläche des Rekristallisationspeaks integriert, die Probenmasse auf 1 g normiert und mit einer Rekristallisationsenthalpie von 40,9 J/g für amorphe Laktose der amorphe Gehalt kalkuliert (Timmermann et al., 2006). Die dargestellten Ergebnisse sind die Mittelwerte aus Dreifachbestimmungen.

6.4.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Kalkulation des amorphen Gehalts unter Einbeziehung der Rekristallisationsenthalpie führte zu gut reproduzierbaren Ergebnissen mit niedrigen Standardabweichungen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6.20 graphisch dargestellt. Es wurde eine gute Korrelation für die Ergebnisse mit steigendem amorphem Gehalt gefunden, die sich in einem hohen Bestimmtheitsmaß der Kalibriergeraden von 0,9947 ausdrückt. Gleichzeitig lagen die detektierten amorphen Gehalte der Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose nahe den tatsächlich zugesetzten amorphen Gehalten der Pulvermischungen. Jedoch waren die ermittelten amorphen Gehalte alle niedriger als die tatsächlich zugegebene Konzentration an amorpher Laktose in der Pulvermischung. Die Fehlergröße der Werte lag im höheren Konzentrationsbereich ab ca. 1,0% amorphem Gehalt bei zu niedrigen Werten von ca. 10%-20% und ist damit signifikant niedriger als die Fehlergröße bei der DVS-Rekristallisationsmethode. Erkennbar ist dies in der Kalibriergerade

anhand der Steigung von 0,9851, die nahe an 1 liegt und damit nahe am wahren amorphen Gehalt der Pulvermischungen. Im Vergleich zur DVS-Rekristallisationsmethode können mit der mikrokalorimetrischen Bestimmung höhere prozentuale Anteile des amorphen Gehalts detektiert werden. Somit ist diese Methode der DVS-Rekristallisationsmethode im höheren Konzentrationsbereich ab einem amorphen Gehalt von 1,0% überlegen, da die Ergebnisse sowohl gut reproduzierbar sind und auch näher am tatsächlichem Gehalt liegen.

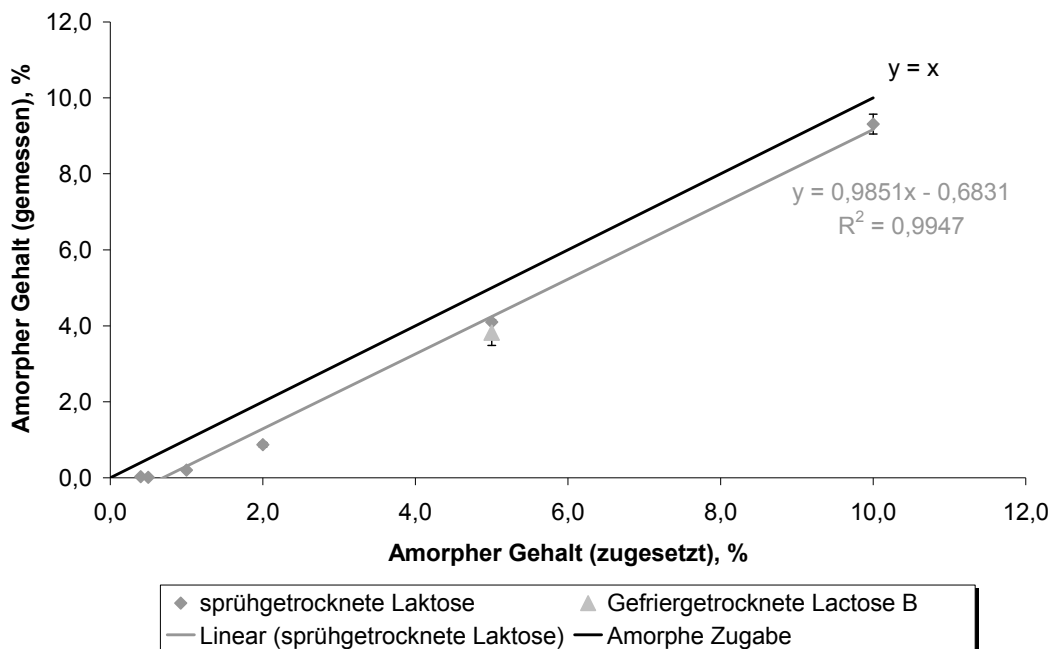


Abbildung 6.20: Korrelation zwischen zugesetzter Menge an amorpher Laktose und gemessenem amorphen Gehalt im Mikrokalorimeter

Die ermittelten amorphen Gehalte im Konzentrationsbereich niedriger 1,0% wichen hingegen deutlicher vom tatsächlich zugesetzten amorphen Gehalt der Pulvermischung ab. Bei einem amorphen Gehalt von 0,5% wurden lediglich 0,01% amorphe Laktose wieder gefunden, während bei einem amorphen Gehalt der Pulvermischung von 0,4% noch 0,03% amorphe Laktose detektiert werden konnte. Damit ist das mikrokalorimetische Verfahren bei niedrigen amorphen Konzentrationen

sehr ungenau, während das DVS-Rekristallisationsverfahren in niedrigen Konzentrationen besser reproduzierbare Messergebnisse liefert. Beide Verfahren liefern jedoch signifikant zu niedrige Ergebnisse. Pulvermischungen mit einem amorphen Gehalt von unter 0,4% konnten mit der mikrokalorimetrischen Methode nicht ausgewertet werden, da die Rekristallisation solcher niedriger Konzentrationen bereits wenige Minuten nach dem Start der Messung stattfindet, zu diesem Zeitpunkt aber noch ein Wärmefluss durch das Absenken der Ampulle in Messposition detektiert wird. Das Rekristallisationssignal wird von diesem weiteren exothermen Signal überlagert und ist somit nicht auswertbar. Die Detektionsgrenze der statischen Ampullen-Messmethode liegt daher bei 0,4%, während die Quantifizierungsgrenze bei 0,5% liegt. Dies ist auch an der erstellten Korrelation zu erkennen. Die Gerade weist mit 0,6831 einen y-Achsenabschnitt auf, der etwa der Größe der Quantifizierungsgrenze entspricht.

Die Bestimmung der amorph-kristallinen Pulvermischung mit gefriergetrockneter Laktose in einer Konzentration von 5,0% führte ebenfalls zu gut reproduzierbaren Ergebnissen (Abbildung 6.20). Der gemessene amorphe Gehalt dieser Pulvermischung unterschied sich nicht signifikant vom gemessenen Gehalt der Pulvermischung mit 5,0% sprühgetrockneter Laktose. Hieraus kann gefolgert werden, dass die leicht unterschätzten amorphen Gehalte nicht auf die Beschaffenheit des amorphen Zustandes von sprühgetrockneter oder gefriergetrockneter Laktose zurückzuführen sind und daher diese Bestimmungsmethode des amorphen Gehalts sowohl für sprühgetrocknete als auch für gefriergetrocknete Laktose als amorphe Komponenten in Pulvermischungen geeignet ist, wenn die Bestimmung unter Anwendung einer Kalibriergerade erfolgt, da der Bestimmungsfehler von 10%-20% bei

Berechnung des amorphen Gehalts über die Rekristallisationsenthalpie keinen Einfluss hat.

6.5 BEWERTUNG DER ERGEBNISSE

Mit einer Quantifizierungsgrenze von 0,5% handelt es sich bei der Bestimmung des amorphen Gehalts mit dem Rekristallisationsverfahren in der dynamischen Wasserdampfsorption um eine sehr empfindliche Methode, die gut reproduzierbare Ergebnisse liefert. Da jedoch nur der amorphe Anteil der Laktose erfasst wird, welcher in α -Laktose-Monohydrat rekristallisiert, während die Rekristallisation in wasserfreie Laktose-Formen gravimetrisch nicht erfasst wird, liegen die ermittelten amorphen Gehalte signifikant unterhalb der tatsächlichen amorphen Gehalte der Proben. Insbesondere bei Anwendung einer stufenweisen Erhöhung der relativen Luftfeuchtigkeit vor der Rekristallisation wird die Bildung der wasserfreien Laktose-Formen begünstigt, so dass auch diese stufenweise Methode zur Bestimmung des amorphen Gehalts in Pulvermischungen nicht geeignet ist. Dies konnte sowohl für niedrige als auch für hohe amorphe Gehalte der Pulvermischungen belegt werden.

Das Adsorptionsverfahren, welches über die Messung von Adsorptionsisothermen zur Ermittlung des amorphen Gehalts führt, ist eine geeignete Methode, um den amorphen Gehalt über den gesamten Konzentrationsbereich von 0,0%-100,0% zu erfassen. Dabei werden insbesondere auch niedrige amorphe Gehalte im Bereich von 0,1%-1,0% mit hoher Präzision und Richtigkeit detektiert. Insbesondere amorph-kristallinen Pulvermischungen, denen gefriergetrocknete Laktose als amorphe Komponente zugesetzt wurde, eignen sich sehr gut für die Anwendung des Adsorptionsverfahrens. Generell ermöglicht dieses Verfahren auch die Bestimmung richtiger amorpher Gehalte von amorph-

kristallinen Pulvermischungen mit sprühgetrockneter Laktose als amorpher Komponente. Der Einfluss schwankender Werte für BET-Parameter und niedrige Wassergehalte der adsorbierten Monoschicht auf die Messergebnisse ist dabei bislang ungeklärt.

Demgegenüber führt die mikrokolorimetrische Bestimmung des amorphen Gehalts mit der statischen Ampullen-Messmethode nur zu geringfügig fehlerbehafteten Messergebnissen verglichen mit dem tatsächlichen amorphen Gehalt und liefert zudem gut reproduzierbare Ergebnisse. Obwohl eine Detektionsgrenze von 0,4% und eine Quantifizierungsgrenze von 0,5% ermittelt wurden, schwanken die bestimmten Werte unterhalb eines amorphen Gehalts von 1,0%, so dass dieses Verfahren eher zur Bestimmung von amorphen Gehalten über 1,0% geeignet ist. Die Schnelligkeit der Methode ist bei der Bestimmung höherer amorpher Gehalte vorteilhaft. Da die mikrokolorimetrische Bestimmung den Einsatz einer Kalibriergeraden ermöglicht, die zu einer Elimination des Bestimmungsfehlers führt, wurde in den folgenden Untersuchungsreihen diese gut handhabbare und schnelle Methode unter Verwendung einer Kalibriergeraden angewandt, um einen Fehler bei der Berechnung des amorphen Gehalts über die Rekristallisationsenthalpie auszuschließen.

7 TABLETTIER- UND REKRISTALLISATIONS- VERHALTEN TEILAMORPHER LAKTOSE

7.1 EINLEITUNG UND VERSUCHSZIELE

Sprühgetrocknete Laktose-Handelsqualitäten sind aufgrund ihres hohen amorphen Gehaltes, der beispielsweise für SuperTab-Qualitäten mit etwa 12-15% angegeben wird (Darcy et al., 1998; Kussendrager et al., 1981) sehr gut tablettierbar; die Metastabilität des amorphen Zustandes kann jedoch zu instabilen Produkten aus sprühgetrockneter Laktose führen (Burnett et al., 2004). Vorhandene amorphe Laktose kann in den eingesetzten Hilfsstoffen zur Tablettierung dabei zum einen durch den Herstellungsprozess bedingt sein, zum anderen kann sie bei der weiteren Verarbeitung der Hilfsstoffe entstehen. Vielfältig in der Literatur beschrieben sind Veränderungen in der Kristallstruktur der Laktose, die zum Beispiel während des Mahlens (Huettenrauch et al., 1976; Lerk et al., 1984b), des Mischens oder der Gefriertrocknung (Sebhatu et al., 1994a) auftreten können. Der hohe Energieeintrag lässt höhere strukturelle Unordnungen auftreten, die sowohl das ganze Partikel als auch nur oberflächliche Strukturen betreffen können. Auch die bei der Direktverpressung von Laktose eingebrachte Energie könnte demnach ausreichend sein, um zur Bildung von amorphen Strukturen in den Tabletten zu führen. Gebildete sowie bereits in der Laktose vorhandene amorphe Bereiche innerhalb der Tablette beeinflussen die Tabletten-eigenschaften damit maßgeblich. Insbesondere kann die Auskristallisation der in der Tablette enthaltenen amorphen Bereiche auch während der anschließenden Lagerung zu einigen Instabilitäten führen. So fanden Sebhatu et al. für Tabletten aus sprühgetrockneter Laktose

mit einem amorphen Gehalt von 15% eine Bruchfestigkeitserhöhung während der Lagerung bei 57% rF über 10 Tage und begründeten dies mit einer Zunahme der amorphen Anteile während der Verpressung aufgrund der wirkenden Presskraft (Sebhatu et al., 1994b). Bis heute sind in der Literatur jedoch nur Auswirkungen auf die Tabletteneigenschaften, die durch Lagerung bei höheren Temperaturen und relativen Luftfeuchtigkeiten hervorgerufen werden, untersucht (Ahneck et al., 1990; Sebhatu et al., 1997). Ob und in welchem Ausmaß amorphe Strukturen während der Direktverpressung erzeugt werden und welchen Einfluss die erzeugten amorphen Bereiche auf die Tabletteneigenschaften ausüben, ist bislang ungeklärt. Genaue Kenntnisse der Vorgänge sind von großer Bedeutung, da Veränderungen der Bruchfestigkeit von Tabletten während der Lagerung direkten Einfluss auf den Zerfall der Tabletten und damit auf die Freisetzung des Wirkstoffes nehmen. Ziel dieser Untersuchungsreihe war es daher, die Auswirkungen der bei der Direkttablettierung gebräuchlichen Presskräfte auf handelsübliche, partiell amorphe Laktosequalitäten zu untersuchen und Kenntnisse darüber zu erlangen, ob die angewandten Presskräfte eine Zunahme oder Abnahme des amorphen Gehalts in den Tabletten bewirken können. Dazu wurde der amorphe Gehalt der verwendeten Laktosequalitäten mit Hilfe der Mikrokolorimetrie bestimmt und von jeder Laktose-Handelsqualität zwei Chargen Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N und 120 N produziert. Im Anschluss wurde der amorphe Gehalt in den Tabletten ermittelt und deren charakteristische Tabletteneigenschaften bestimmt. Da Änderungen von Bruchfestigkeit und Zerfall der Tabletten bedeutsamen Einfluss auf die Wirksamkeit dieser Arzneiform haben können, wurden die Eigenschaften der Tabletten unmittelbar nach Tablettierung sowie deren Eigenschaftsveränderungen während einer

Lagerung über acht Wochen unter Normal- und Stressbedingungen genauer untersucht. Für die Untersuchungen wurden die sprühgetrockneten Laktosequalitäten FlowLac[®] 90, FlowLac[®] 100, SuperTab[®] 11SD, SuperTab[®] 14SD und FastFlo[®] 316 NF eingesetzt, sowie die agglomerierte Laktose-Qualität Tablettose[®] 80.

7.2 AMORPHER GEHALT

7.2.1 EINFLUSS DER PROBENVORBEREITUNG

Der amorphe Gehalt der Laktose-Handelsqualitäten wurde mit der statischen Ampullen-Messmethode im Mikrokalorimeter bestimmt. Grundlage für diese Methode ist die Annahme, dass sich die über gesättigter Natriumchlorid-Lösung eingestellte relative Luftfeuchtigkeit von 75% gleichmäßig über die Laktosepartikeln verteilt. Mit der sprühgetrockneten Laktosequalität FastFlo[®] 316 NF wurde untersucht, ob über den Zerkleinerungsprozess soviel Energie in die Laktose eingebracht wird, um eine weitere Ausbildung von amorphen Bereichen im Probenmaterial oder die Rekristallisation von vorhandener amorpher Laktose zu bewirken. Dazu wurde zum einen das Laktosepulver mit hohem Kraftaufwand in der Reibschale zerrieben und der amorphe Gehalt des zerriebenen Pulvers anschließend bestimmt. Es wurden jeweils Dreifachbestimmungen durchgeführt. Die erhaltenen Werte wurden mit dem amorphen Gehalt des reinen, unbehandelten Laktosepulvers der Handelsqualität verglichen und sind in Abbildung 7.1 dargestellt.

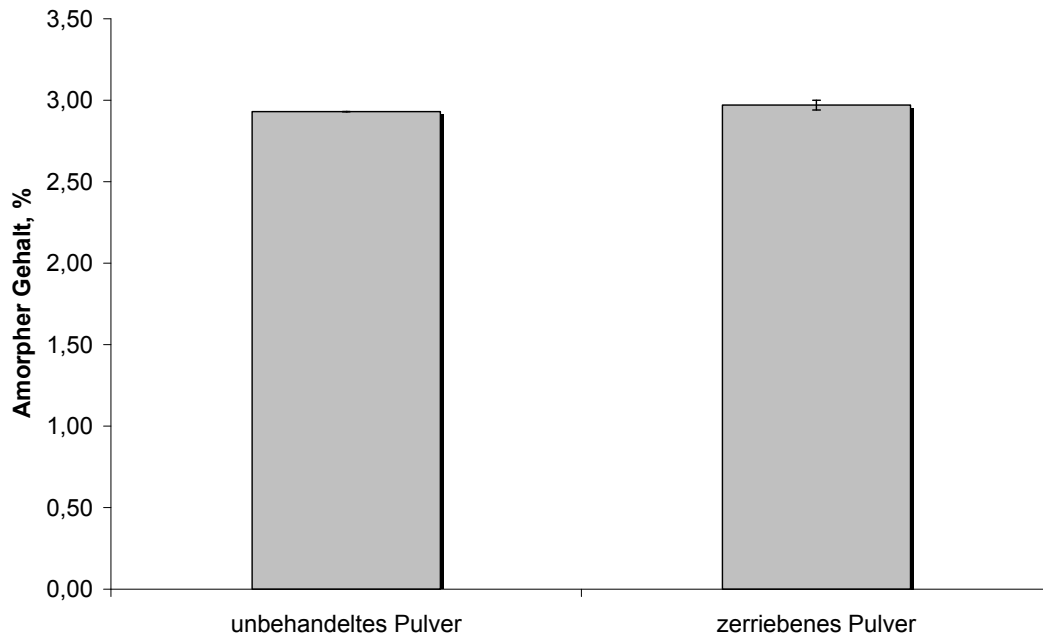


Abbildung 7.1: Einfluss der Probenvorbereitung auf den amorphen Gehalt

Die gefundenen amorphen Gehalte der unbehandelten und der zerriebenen Probe weichen nicht signifikant voneinander ab. Damit ist belegt, dass die gewählte Probenvorbereitung keinen Einfluss auf die Versuchsergebnisse hat und die durch das Verreiben der Tabletten eingebrachte Energie nicht hoch genug ist, um Rekristallisationen oder weitere Amorphisierungen in der Laktose auszulösen.

7.2.2 EINFLUSS VON MAGNESIUMSTEARAT

Der Zusatz von Magnesiumstearat als Schmiermittel zu Tablettiermischungen führt abhängig von der zugesetzten Menge und der gewählten Mischdauer zu einer Belegung der Partikeloberflächen. Als lipophiler Bestandteil bewirkt es eine Hydrophobierung dieser Oberflächen. Die eingesetzte mikrokolorimetrische Methode zur Bestimmung des amorphen Gehalts der Laktosequalitäten beruht auf einer Wasserdampfadsorption an den Laktosepartikeloberflächen und ist damit abhängig von der effektiv zugänglichen hydrophilen Partikel-

oberfläche. Eine Hydrophobierung mit Magnesiumstearat kann über eine verminderte Wasserdampfsorption in einer partiellen oder vollständigen Hemmung der Rekristallisation von amorpher Laktose resultieren, so dass nur zu niedrige oder nicht signifikante amorphe Gehalte gefunden werden können. Im Vorfeld der Versuchsreihe wurde daher der Einfluss der Magnesiumstearat-Konzentration in der Tablettiermischung auf die ermittelbaren amorphen Gehalte der Laktose-qualitäten kontrolliert. Dazu wurden dem Laktosepulver aus FastFlo® 316 NF steigende Mengen an Magnesiumstearat zugesetzt und für 2 min in einem Turbula-Mischer untergemischt. Aus diesen Mischungen wurden Tabletten von 400 mg Masse und 70 N Bruchfestigkeit produziert, deren amorpher Gehalt mit Hilfe der statischen Ampullen-Messmethode im Mikrokalorimeter bestimmt wurde.

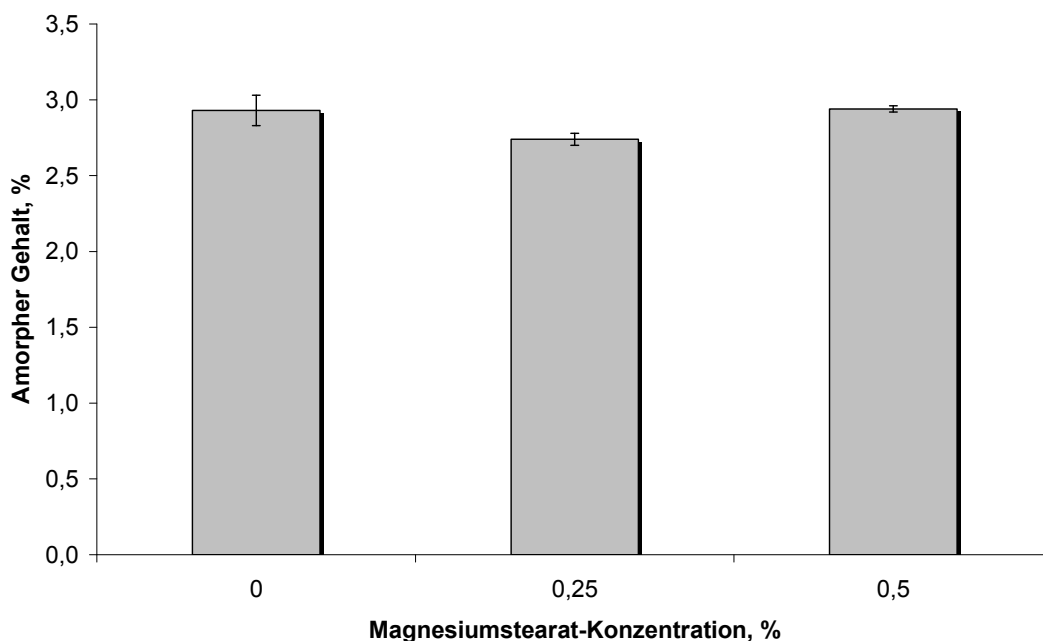


Abbildung 7.2: Einfluss der Magnesiumstearat-Konzentration auf den ermittelbaren amorphen Gehalt in Tabletten

Wie in Abbildung 7.2 zu erkennen ist, wurden bei Zusatz von 0,5% (m/m) Magnesiumstearat keine niedrigeren amorphen Gehalte gefunden als in

den Mischungen ohne Magnesiumstearat-Zusatz. Auch steigende Konzentrationen an Magnesiumstearat in der Tablettiermischung resultierten nicht in einer dazu proportionalen, signifikanten Abnahme des amorphen Gehalts in den Tabletten. Ein Einfluss des Magnesiumstearat-Anteils auf den ermittelbaren amorphen Gehalt wurde damit ausgeschlossen. Zur Vermeidung weiterer Einflüsse wurde der Magnesiumstearat-Anteil in der Versuchsreihe mit 0,25% (m/m) dennoch niedriger gehalten als die höchste untersuchte Konzentration.

7.2.3 EINFLUSS DER PRESSKRAFT AUF DEN AMORPHEN GEHALT

Mit der statischen Ampullen-Messmethode bei 75% rF kann im isothermen Wärmeleitungs-Kalorimeter die Rekristallisation von amorpher Laktose sehr gut verfolgt werden. Die mit der Software erhaltene Rekristallisationskurve lässt sich bei genauer Betrachtung in mehrere Abschnitte unterteilen (Abbildung 7.3). Initial ist ein kurzes, exothermes Ereignis erkennbar, das durch das Absenken der Ampulle in die Messposition im Mikrokalorimeter hervorgerufen wird. Das darauf folgende, verlängerte exotherme Signal wurde lange Zeit in der Literatur der Durchfeuchtung der Laktose zugeschrieben (Briggner et al., 1994). In neueren Untersuchungen wird es dagegen dem Zusammenbruch der amorphen Struktur der Laktose nach bereits erfolgter Durchfeuchtung der Probe und damit verbundener Senkung der Glasübergangstemperatur unter die Umgebungstemperatur zugeschrieben (Buckton et al., 1996).

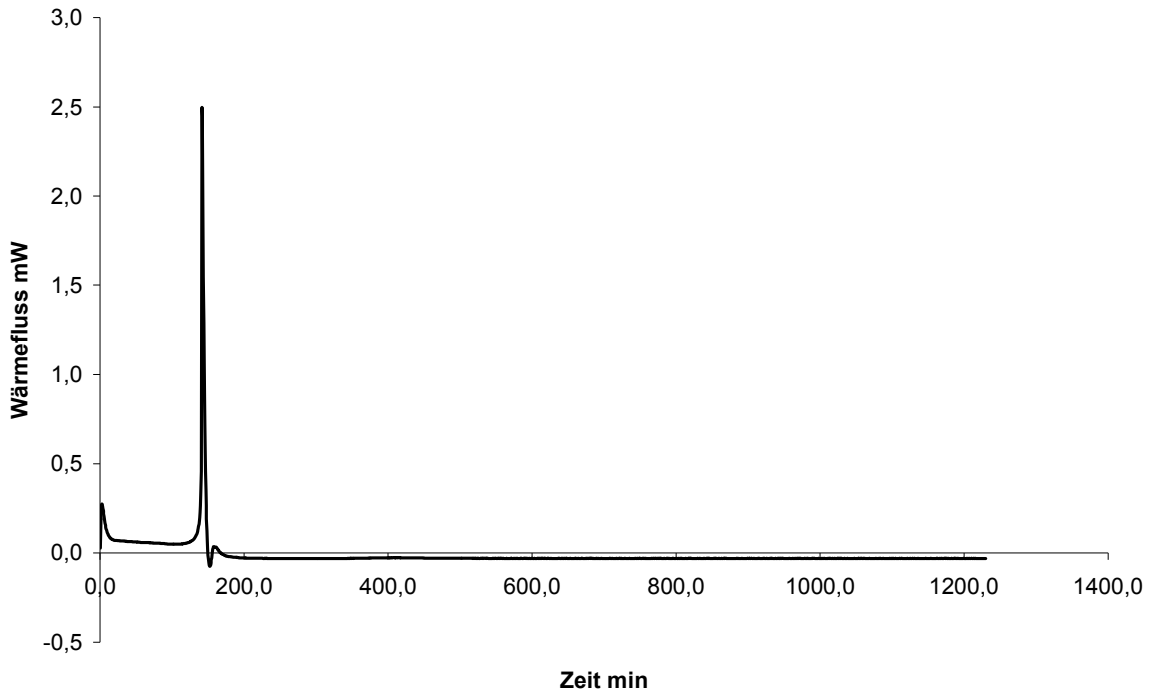


Abbildung 7.3: Rekristallisationskurve von FlowLac® 100 Pulver

Mit einiger Verzögerung, die sowohl von der Probenmenge als auch von der in der Glasampulle herrschenden relativen Luftfeuchtigkeit abhängig ist (Buckton et al., 1999), erfolgt die stark exotherme Rekristallisation der amorphen Laktose zu wasserfreier α -Laktose und β -Laktose. Die Wasseranlagerung und Umwandlung von wasserfreier α -Laktose in α -Laktose-Monohydrat sowie die Mutarotation der β -Laktose in α -Laktose sind im leicht exothermen Signal im Anschluss an den Rekristallisationspeak erkennbar. Die mit der Auswertung des Rekristallisationspeaks erhaltenen Ergebnisse erfassen dabei insbesondere die an der Oberfläche der Partikel befindlichen amorphen Strukturen. Bisher ungeklärt ist die Frage, inwieweit im Partikelinneren vorliegende amorphe Bereiche von der Bestimmung mit erfasst werden. Nach Integration des Rekristallisationspeaks und Berechnung des amorphen Gehalts der Laktoseproben mit Hilfe einer Kalibriergeraden konnte für FlowLac® 90 als pulverförmige Ausgangslaktose ein amorpher Gehalt von 2,4% ermittelt werden. Auch die übrigen sprühgetrockneten

Laktose-Qualitäten besitzen amorphe Anteile in einer Größenordnung von 1,7-2,7% (Tabelle 7.1). Tablettose® 80 hingegen als agglomerierte Laktosesorte, die fast ausschließlich aus α -Laktose-Monohydrat besteht, zeigte im Mikrokalorimeter keinen Rekrystallisationspeak, so dass hier von einer kristallinen Bulkware ausgegangen werden kann.

Tabelle 7.1: Amorpher Gehalt von Laktose-Handelsqualitäten (*n.d. = nicht detektierbar)

Handelsprodukt	Amorpher Gehalt, % (Literatur)	Amorpher Gehalt, % (messbar)
FlowLac® 90	10-12	2,4
FlowLac® 100	10-12	1,7
SuperTab® 11SD	12-15	2,5
SuperTab® 14SD	12-15	2,5
FastFlo® 316 NF	10-12	2,7
Tablettose® 80	< 2	n.d.*

Obwohl in der Literatur für sprühgetrocknete SuperTab®-Qualitäten ein amorpher Gehalt von ca. 12% angegeben wird (Darcy et al., 1998), liegen die hier ermittelten Werte deutlich niedriger. Da die verwendeten Laktoseproben unmittelbar nach Herstellung zum Schutz vor Rekrystallisation der amorphen Laktoseanteile, bedingt durch höhere Luftfeuchtigkeiten, in feuchtigkeitsdichte Aluminiumbeutel verpackt wurden, die Vorgeschichte der Laktoseproben (Lagerungsdauer, Transportbedingungen) aber nicht bekannt sind, ist davon auszugehen, dass die Ware bereits zum Teil rekrystallisiert war, bevor sie für die Untersuchungen verwendet werden konnte. Aufgrund der geringen Wassermengen, die sich nach der Herstellung noch im Pulver befinden,

kann auch während der Lagerung in fest verschweißten und dichten Aluminiumbehältern eine Rekristallisation von amorphen Pulvern erfolgen. Da die Feuchtigkeit nicht gleichmäßig über die gesamte Pulverprobe verteilt ist, ist hierzu ein deutlich niedrigerer Wassergehalt notwendig als der aus der Konzentration an amorpher Laktose berechnete Wassergehalt (Darcy et al., 1998). So muss ungeachtet der sorgfältigen Verpackung und trockenen Lagerung bis zur Bestimmung des amorphen Gehalts schon eine teilweise Rekristallisation stattgefunden haben, die an den niedrigen detektierten amorphen Gehalten der Ausgangsware erkennbar ist. Wie weiterhin in der Literatur über gut untersuchte Prozesse wie das Mahlen von Substanzen berichtet wird, können diese Vorgänge zur Aktivierung der Partikel über eine Veränderung der Molekülorientierung führen (Huettenrauch et al., 1976). Auch für den Mischvorgang sind solche Aktivierungen, die mit Veränderungen von adhäsiven Komponenten einhergehen, bekannt. Letztlich kann es bei hohen Energieeinträgen auch zur Bildung von amorphen Bereichen im Partikeln kommen. Bei der Bestimmung von Tablettose[®] 80 Tabletten wurden weder bei der Tablettencharge mit einer Bruchfestigkeit von 70 N noch bei der Tablettencharge mit einer Bruchfestigkeit von 120 N amorphe Anteile im Mikrokalorimeter detektiert (Abbildung 7.4). Da jedoch auch nach der Direktverpressung von Tablettose[®] 80 keine amorphen Anteile nachweisbar waren, führt dies zu der Annahme, dass bei rein kristallinen Laktosepulvern die während der Tablettierung eingebrachte Energie nicht ausreicht, um eine deutliche Umorientierung der Laktose-Moleküle und damit eine Amorphisierung von Partikeln oder Partikelanteilen zu erreichen. Dies gilt sowohl für die Presskräfte, die benötigt wurden, um Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 70 N herzustellen, als auch für die Presskräfte, die zur Herstellung von Tabletten mit 120 N Bruchfestigkeit benötigt wurden.

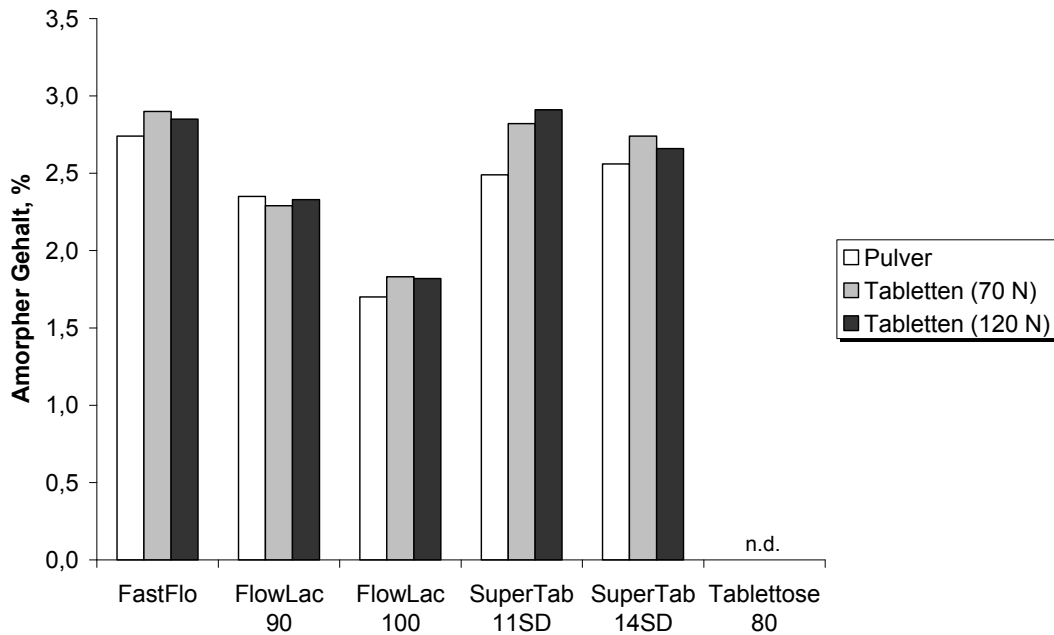


Abbildung 7.4: Amorpher Gehalt handelsüblicher Laktose-Qualitäten vor und nach der Direkttablettierung

Die hergestellten Tabletten aus den sprühgetrockneten Handelsprodukten zeigten nach der Verpressung im Mikrokalorimeter deutliche Signale. Beispielsweise konnte für SuperTab® 11SD Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von ca. 70 N ein amorpher Gehalt von 2,8% bestimmt werden, während die Tabletten mit 120 N Bruchfestigkeit amorphe Anteile in einer Höhe von 2,9% enthielten (Abbildung 7.4). Für Tabletten, die aus den anderen sprühgetrockneten Laktosequalitäten hergestellt wurden, konnte jeweils ein amorpher Gehalt etwa in der Größenordnung des Pulvergehalts detektiert werden. Hieraus kann auch für die teilamorphen, sprühgetrockneten Laktosequalitäten geschlossen werden, dass die angewendeten Presskräfte zur Herstellung von Tabletten mit 70 N und 120 N Bruchfestigkeit nicht ausreichend Energie in die Partikel eintragen, um messbare Anteile an Fehlbereichen und damit die Schaffung neuer amorpher Anteile in den Partikeln zu erzeugen. Diese Schlussfolgerung wird bestätigt, wenn man einen Blick auf die Messwerte der 70 N Tabletten auf der einen Seite und die der

120 N Tabletten auf der anderen Seite wirft. Lediglich SuperTab® 11SD zeigte bei der Tablettencharge mit einer Bruchfestigkeit von 120 N einen höheren amorphen Gehalt als bei den Tabletten mit 70 N Bruchfestigkeit. Die Tabletten der anderen sprühgetrockneten Laktosequalitäten hatten bis auf FlowLac® 90 in der 70 N Charge einen höheren amorphen Gehalt als die Tablettencharge mit 120 N Bruchfestigkeit. Eine Tendenz, bei einer Erhöhung des Pressdrucks steigende Messwerte für den amorphen Gehalt der Presslinge zu erhalten, ist in den erhaltenen Ergebnissen somit nicht erkennbar. Die Abweichungen liegen im Bereich der erreichbaren Präzision des mikrokolorimetrischen Verfahrens. Weiterhin kann anhand der erhaltenen Daten geschlussfolgert werden, dass die während der Pressung in die Tabletten eingebrachte Energie nicht groß genug ist, um die Glasübergangstemperatur der amorphen Laktose zu erreichen und damit eine Rekristallisation in der Tablette auszulösen. Die Ergebnisse belegen somit zum einen, dass durch die Tablettierung von Laktose mit unterschiedlichen amorphen Anteilen bei den gewählten Presskräften keine neuen amorphen Bereiche geschaffen werden. Zum anderen wird deutlich, dass der Energieeintrag bei der Tablettierung nicht zur Rekristallisation amorpher Bereiche führt.

Die Lagerung der hergestellten Tabletten erfolgte über 56 Tage bei 25°C und 60% rF sowie bei 40°C und 75% rF. Bereits nach 7 Tagen Lagerung waren in allen eingelagerten Tablettenchargen – unabhängig von der Lagerungsbedingung – keine amorphen Anteile mehr messbar. Innerhalb der 7 Tage Lagerung fand in den Proben die Rekristallisation der amorphen Anteile statt, da die zur Lagerung gewählten relativen Luftfeuchten von über 50% ausreichen, um die Glasübergangstemperatur der Laktose unter die Umgebungstemperatur zu senken.

7.3 BRUCHFESTIGKEIT

Während der Direkttablettierung der unterschiedlichen Laktosequalitäten wurden die angewandten Presskräfte so gewählt, dass Tablettenchargen mit Sollbruchfestigkeiten von 70 N und 120 N resultierten. Jede Charge wurde anschließend für 56 Tage bei 25°C und 60% rF sowie bei 40°C und 75% rF offen eingelagert. Abbildung 7.5 und Abbildung 7.6 zeigen die Lagerstabilität der Tablettenchargen mit einer Sollbruchfestigkeit von 70 N nach der Direktverpressung. In beiden Abbildungen ist ein signifikanter Anstieg der Bruchfestigkeiten innerhalb der ersten 24 Stunden der Lagerung für die Tablettenchargen erkennbar, die aus sprühgetrockneten Laktosequalitäten hergestellt wurden.

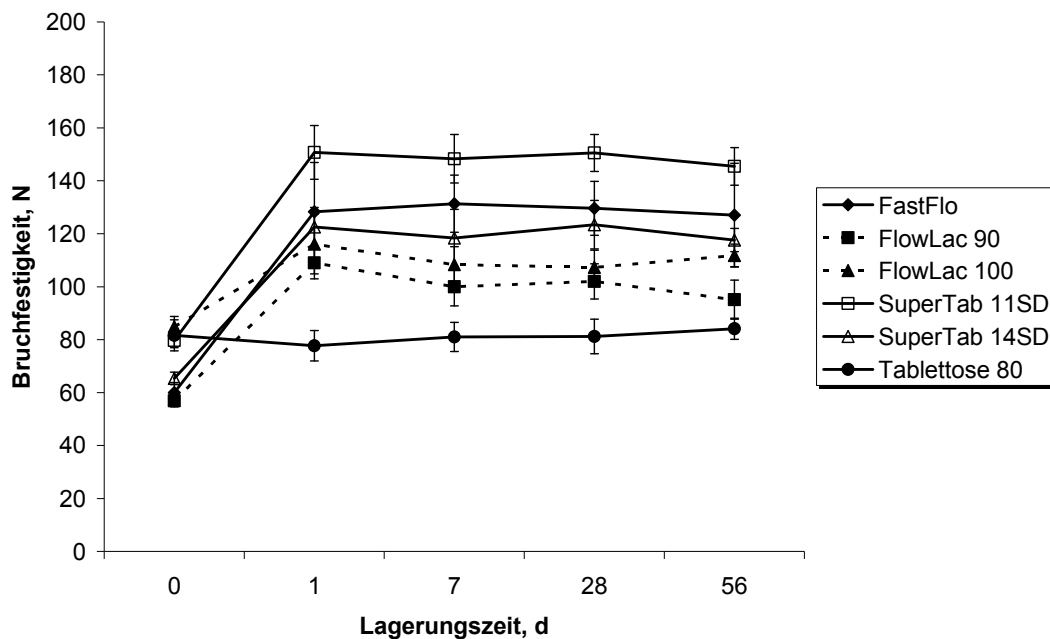


Abbildung 7.5: Bruchfestigkeitsänderung von 70 N Tabletten während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

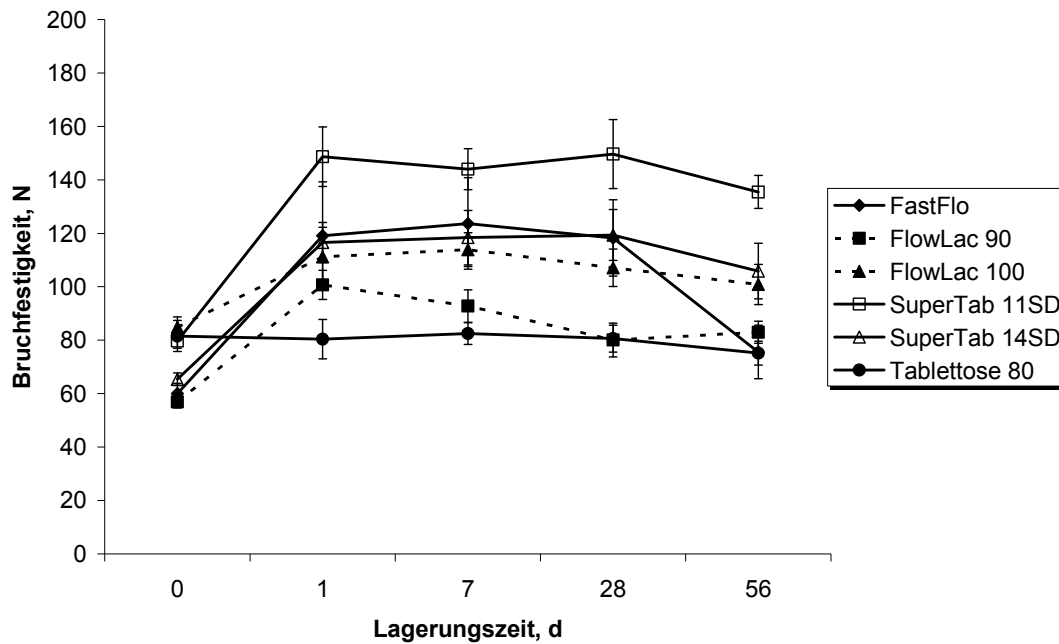


Abbildung 7.6: Bruchfestigkeitsänderung von 70 N Tabletten während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

Auch die Betrachtung von Abbildung 7.7 und Abbildung 7.8, in denen die Bruchfestigkeitsverläufe während der Lagerung von Tablettenchargen mit einer Sollbruchfestigkeit von 120 N nach Direktverpressung dargestellt sind, zeigt zu Beginn der Lagerung für die Tablettenchargen aus sprühgetrockneten Laktose-Handelsqualitäten einen starken Bruchfestigkeitsanstieg. Die Zunahme der Bruchfestigkeit erfolgt dementsprechend unabhängig davon, ob die Tablettenchargen initial Bruchfestigkeiten von 70 N oder 120 N aufweisen, wobei aber der Betrag der Bruchfestigkeitserhöhung bei den 70 N-Tablettenchargen etwas höher ausfällt. Ein Zusammenhang zwischen den Lagerungskonditionen und der Höhe der Bruchfestigkeitsänderung existiert nicht.

7 TABLETTIER- UND REKRISTALLISATIONS-VERHALTEN TEILAMORPHER LAKTOSE

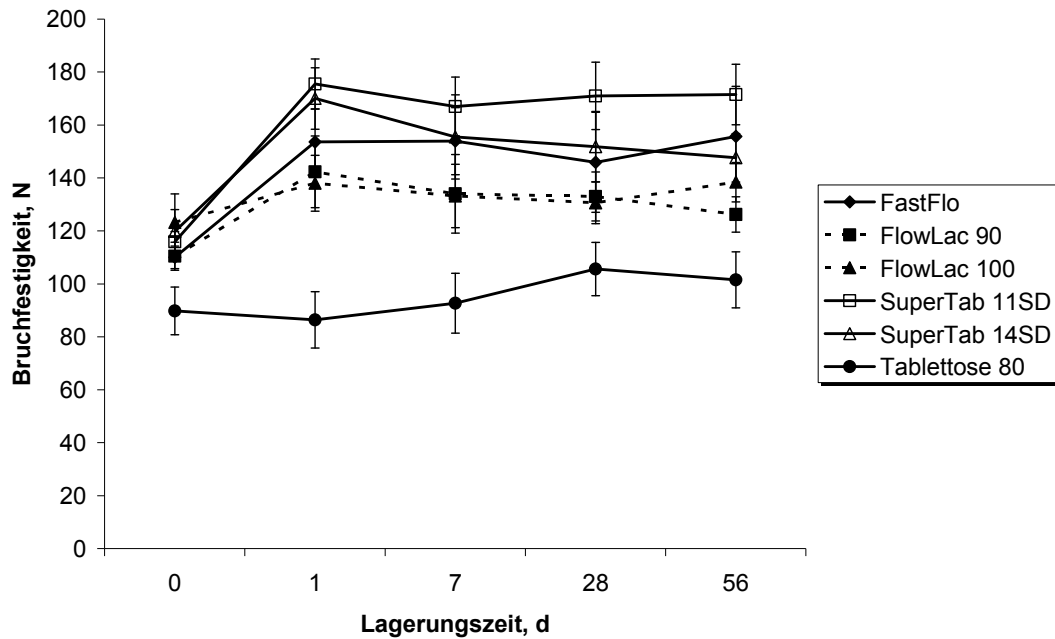


Abbildung 7.7: Bruchfestigkeitsänderung von 120 N Tabletten während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

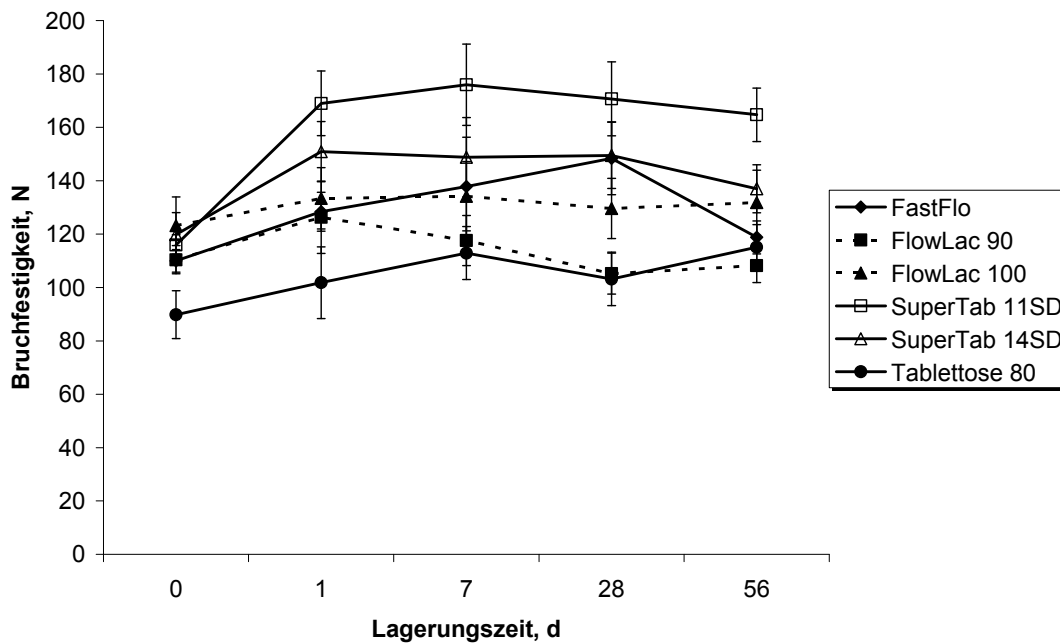


Abbildung 7.8: Bruchfestigkeitsänderung von 120 N Tabletten während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

Die größten Bruchfestigkeitsänderungen treten bei FastFlo[®] 316 NF, SuperTab[®] 11SD und SuperTab[®] 14SD auf. Wie bereits in Abbildung 7.4 gezeigt, konnten für diese Laktosequalitäten auch die höchsten amorphen Gehalte im Pulver sowie in den Tabletten unmittelbar nach Verpressung gefunden werden. Bei der Gehaltsbestimmung nach 7 Tagen Lagerung wurden jedoch keine amorphen Anteile mehr detektiert. Diese Parallele zum Bruchfestigkeitsanstieg zu Beginn der Lagerung bestätigt, dass eine Rekristallisation der amorphen Bereiche in den Tabletten bereits innerhalb von wenigen Tagen bei relativen Luftfeuchtigkeiten ab etwa 60% rF erfolgt. Dies führt zu Verfestigungen von Bindungen innerhalb der Tablette, die mit einer deutlichen Erhöhung der Bruchfestigkeit einhergehen. Da FlowLac[®] 90 und FlowLac[®] 100 einen etwas niedrigeren amorphen Gehalt aufweisen, ist der Bruchfestigkeitsanstieg innerhalb von 24 Stunden Lagerung nicht so stark ausgeprägt. Die stärkere Zunahme der Bruchfestigkeit bei den Tablettenchargen mit 70 N Bruchfestigkeit zeugt davon, dass die Partikeln in diesen Tabletten nicht so dicht komprimiert wurden und die formschlüssigen Bindungen somit nicht so fest sind. Dementsprechend haben die amorphen Bereiche während der Rekristallisation noch mehr Raum zu einer optimalen Anordnung des Kristallgitters, so dass die Partikeln anschließend gut zueinander orientiert und ineinander verzahnt vorliegen und aufgrund dessen letztlich stärkere Bindungen in den Tabletten resultieren. Tablettenchargen, die mit einer Sollbruchfestigkeit von 120 N hergestellt wurden, besitzen wegen der ohnehin schon sehr kompakten Struktur nur wenig freien Raum für eine optimale Orientierung der Kristallstruktur während der Rekristallisation, so dass hier die Bindungsstruktur der Tablette weniger stark ausgerichtet wird, was letztlich zu kleineren Bruchfestigkeitssteigerungen führt. Bestätigt wird dieses Resultat auch von den erbrachten Ergebnissen zur

Lagerstabilität der Tablettose[®] 80 Tabletten. Diese Tablettenchargen – sowohl mit einer Bruchfestigkeit von 70 N als auch mit einer Bruchfestigkeit von 120 N – zeigten als einzige Chargen keine Bruchfestigkeitserhöhung innerhalb von 24 Stunden Lagerung. Über einen Zeitraum von 56 Tagen bleibt die Bruchfestigkeit der Tablettose[®] 80 Tabletten nahezu konstant. Passend hierzu konnten bei dieser agglomerierten Laktosequalität weder im Pulver noch in den Tabletten amorphe Bereiche im Mikrokalorimeter detektiert werden. Somit konnte während des Lagerungszeitraumes von 24 Stunden in den Tablettose[®] 80 Tabletten keine Verfestigungen der Bindungen in den Tabletten aufgrund der Rekristallisation der amorphen Strukturen stattfinden und die Bruchfestigkeit änderte sich folglich nicht. Nach vollständiger Rekristallisation der amorphen Bereiche in den Tabletten der anderen Laktose-Qualitäten sind die Bindungen hier nun maximal verfestigt, so dass im Verlaufe der weiteren Lagerung unabhängig von den gewählten Lagerungsbedingungen keine bedeutenden Bruchfestigkeitsänderungen mehr erfolgten. Sebhatu et al. untersuchten 1994 Tabletten aus sprühgetrockneter Laktose mit einem amorphen Gehalt von 15%. Während der anschließenden Lagerung wurden auch in dieser Versuchsreihe keine Bruchfestigkeitssteigerungen gefunden, wenn das sprühgetrocknete Laktose-Pulver vor der Tablettierung über mehrere Stunden bei 57% rF gelagert wurde, so dass die amorphen Bereiche bereits vorher quantitativ rekristallisieren konnten (Sebhatu et al., 1994b). Zusammenfassend deutet dies darauf hin, dass Tabletten keine Lagerinstabilitäten in Hinblick auf Bruchfestigkeitsveränderungen durchlaufen, wenn amorphes Material in der Laktose bereits vor der Tablettierung auskristallisieren konnte. Andererseits führen amorphe Bereiche in den Tabletten zu erheblichen Bruchfestigkeitssteigerungen während der Lagerung unter Normal- und Stressbedingungen.

7.4 ZERFALLSZEIT

Die Zerfallszeit der produzierten Tablettenchargen mit Sollbruchfestigkeiten von 70 N und 120 N ist deutlich abhängig von der Laktosequalität und den gewählten Lagerungsbedingungen. Während die aus den sprühgetrockneten Laktosequalitäten SuperTab[®] 11SD und SuperTab[®] 14SD hergestellten Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 70 N nach 56 Tagen Lagerung bei 25°C und 60% rF um ca. 1-2 min schneller zerfallen als unmittelbar nach Direktverpressung, verändert sich die Zerfallszeit der Tabletten aus den ebenfalls sprühgetrockneten Handelsqualitäten FlowLac[®] 90, FlowLac[®] 100 und FastFlo[®] 316 NF während der Lagerung bei diesen Konditionen nicht signifikant (Abbildung 7.9).

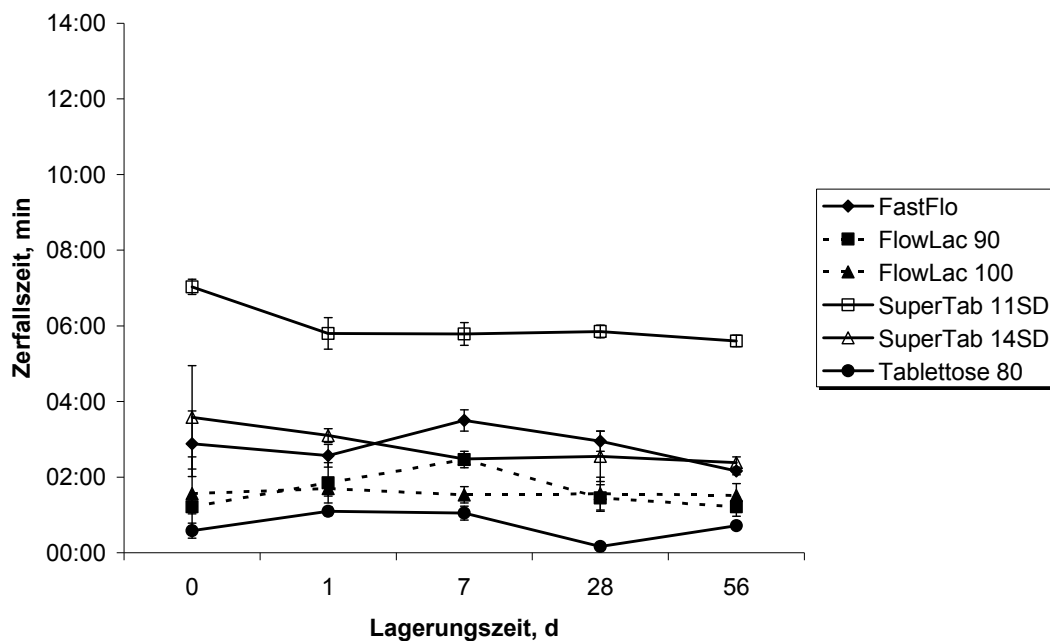


Abbildung 7.9: Veränderung der Zerfallszeit von 70 N Tabletten während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

Deutlicher ist die Reduktion der Zerfallszeit bei Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 120 N zu erkennen (Abbildung 7.10). Hier führt die Lagerung bei 25°C und 60% rF von Tabletten aus SuperTab[®] 11SD

innerhalb von 56 Tagen zu einer Reduktion der Zerfallszeit um ca. 2,5 min, bei FastFlo® 316 NF Tabletten um ca. 1,5 min und bei Tabletten aus FlowLac® 90 und FlowLac® 100 zu einer Reduktion um jeweils ca. 2 min. Die Zerfallszeit von SuperTab® 14SD bleibt in etwa gleich.

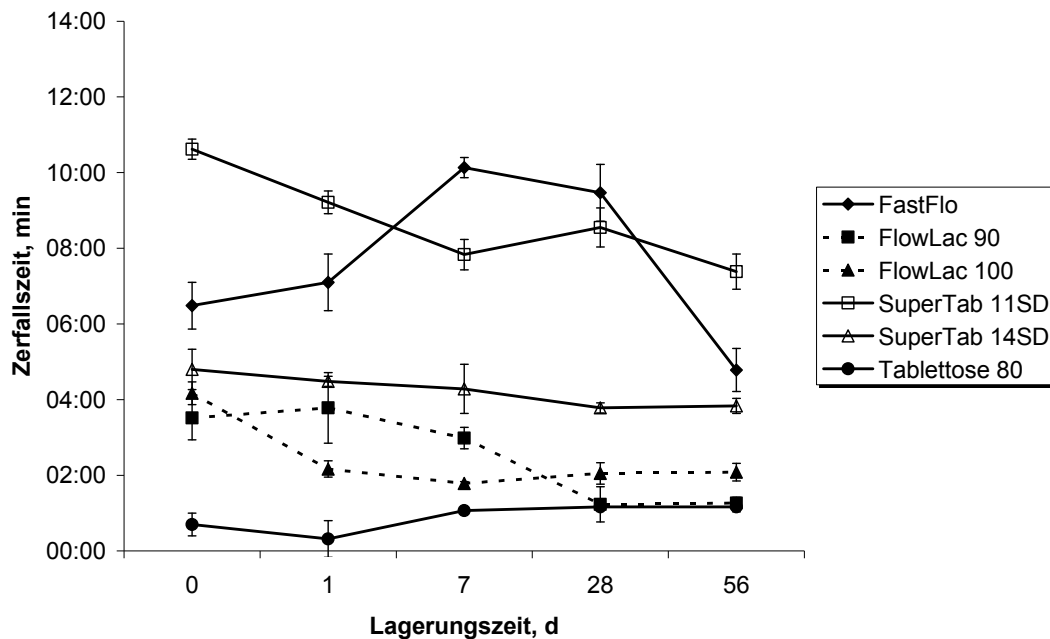


Abbildung 7.10: Veränderung der Zerfallszeit von 120 N Tabletten während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

Die größte Veränderung findet bei allen diesen Chargen in den ersten sieben Tagen der Lagerung statt. Da die Tablettenchargen mit einer Bruchfestigkeit von 70 N, die bei 25°C 60% rF gelagert wurden – wie im vorherigen Kapitel bereits diskutiert – auch einen deutlichen Anstieg der Bruchfestigkeit aufgrund der Rekristallisation, Verfestigung und Ausrichtung des Kristallgitters innerhalb der ersten sieben Tage der Lagerung zeigen, ist die nur geringfügige Reduktion der Zerfallszeit damit gut erklärbar. Der Aufbau eines stabilen Kristallgitters bedingt zwar auf der einen Seite eine langsamere Lösungsgeschwindigkeit der Partikeln, auf der anderen Seite reicht die herrschende relative Luftfeuchtigkeit von 60% dennoch dazu aus, eine starke Adsorption von

Wassermolekülen an der Oberfläche sowie in den Poren der Tablette zu bewirken. Im Verlaufe dieser Durchfeuchtung der Tablette können sich Laktose-Kristalle an der Oberfläche der Partikeln schon anlösen, so dass bei vollständiger Durchfeuchtung der Tablette bei Eintauchen in Wasser eine schnellere Lösung von Bindungen zwischen den Laktosepartikeln und die Auflösung der Laktosepartikeln erfolgen kann. Dieser Vorgang steht bei den Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 70 N in Konkurrenz zu der durch Rekristallisation und Ausrichtung des Kristallgitters verlangsamten Zerfallsgeschwindigkeit, so dass aus der Summe beider Effekte ein etwas beschleunigter Zerfall der Tabletten, die bei 25°C 60% rF gelagert wurden, resultiert. Bei den Tablettenchargen mit einer Bruchfestigkeit von 120 N, die bei 25°C 60% rF eingelagert wurden, ist die Zerfallszeit deutlicher gesunken, da hier die Effekte, die aus Durchfeuchtung der Tabletten und nicht ganz so stark verfestigtem und ausgerichtetem Kristallgitter resultieren, beide gleichgerichtet zu einem schnelleren Zerfall der Tabletten führen.

Große Unterschiede sind jedoch auch in den Zerfallszeiten direkt nach Tablettierung erkennbar: Während FastFlo® 316 NF Tabletten innerhalb von knapp 3 min vollständig zerfallen, benötigen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 70 N, hergestellt aus SuperTab® 11SD im Mittel ca. 7 min zum vollständigen Zerfall, die gleichen Tabletten aus SuperTab® 14SD mit durchschnittlich ca. 3,5 min nur die Hälfte der Zeit. Dieser Unterschied von SuperTab® 11SD zu den ebenfalls aus Laktose-Suspensionen sprühgetrockneten Handelsqualitäten FastFlo® 316 NF und SuperTab® 14SD resultiert aus kleineren Primärpartikeln in der zur Herstellung verwendeten Laktosesuspension sowie einem dadurch höheren Feinanteil von SuperTab® 14SD, da zur Herstellung von SuperTab® 14SD sehr kleine Primärpartikel mit einer Größe von nur ca.

20 µm in der Sprühsuspension eingesetzt werden. Die damit größere Oberfläche der Partikel im Vergleich zu SuperTab[®] 11SD führt zu einer deutlichen Verbesserung der Tablettiereigenschaften von SuperTab[®] 14SD sowie einer positiven Beeinflussung der Zerfallsdauer (Bolhuis et al., 2004). Dahingegen hat die geringfügig unterschiedliche Partikelgrößenverteilung von FlowLac[®] 90 und FlowLac[®] 100 nur einen geringen Einfluss auf die Zerfallszeit von 70 N Tabletten. Eine breitere Partikelgrößenverteilung mit einem höheren Feinpartikelanteil für FlowLac[®] 100 resultiert bei der Tablettierung mit gleicher Presskraft generell in einer etwas höheren Bruchfestigkeit (Vromans et al., 1985). Bei gleicher gewählter Bruchfestigkeit ist der Unterschied im Tablettierverhalten hier erkennbar an einer durchschnittlich um ca. 20 s längeren Zerfallszeit von FlowLac[®] 100, die jedoch insgesamt mit ca. 1-1,5 min deutlich kürzer ist als die Zerfallszeit vergleichbarer Tabletten aus den SuperTab[®]-Qualitäten. Die gemessenen Unterschiede in den Zerfallszeiten von Tablettenchargen aus Handelsqualitäten, die mit vergleichbaren Methoden hergestellt wurden, beruhen maßgeblich auf den Bulkeigenschaften der verwendeten Laktose-Qualitäten. Eine Einflussnahme erfolgt hierbei zum einen aufgrund der Verwendung von mit unterschiedlichen Verfahren gewonnener Ausgangslaktose der Herstellerfirmen. Dadurch ergeben sich schon vor der weiteren Modifizierung deutliche Unterschiede in den Eigenschaften der Ausgangslaktose. Zum anderen werden die hier verwendeten Laktosequalitäten aus Suspensionen von α-Laktose-Monohydrat in gesättigter wässriger Laktose-Lösung sprühgetrocknet. Bedeutenden Einfluss auf die resultierenden Produkteigenschaften nehmen dabei sowohl die eingesetzte Partikelgrößenfraktion der Ausgangslaktose als auch die Konzentration der Laktosesuspension und die angelegten Prozessparameter (Buckton et al., 2002). Im Gegensatz zu den anderen

untersuchten Laktosequalitäten zeigen Tablettose[®] 80-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 70 N sowohl während der Lagerung bei 25°C 60% rF (Abbildung 7.9) als auch während der Lagerung bei 40°C 75% rF (Abbildung 7.11) keine signifikanten Veränderungen in der Zerfallszeit. Dies ist auch für die Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 120 N, die bei 25°C 60% rF eingelagert wurde, zu erkennen (Abbildung 7.10). Da amorphe Anteile in den Tabletten nicht nachweisbar sind, sondern Tabletten aus Tablettose[®] 80 nahezu vollständig aus kristallinen Partikeln bestehen, führt die Lagerung bei erhöhter Temperatur und relativer Luftfeuchte nicht zu Umlagerungen von instabilen Modifikationen, so dass die Zerfallseigenschaften der Tabletten nicht verändert werden. Die Lagerung der Tablettose[®] 80-Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 120 N bei 40°C 75% rF führt dahingegen zu einer Verlängerung der Zerfallszeit um etwa 4 min (Abbildung 7.12). Die höhere relative Luftfeuchtigkeit reicht bei diesen Tablettose[®]-Tabletten aus, um durch Auflösungs- und Auskristallisationsprozesse eine effektive Verkleinerung der Partikeloberfläche zu bewirken und damit die Zerfallsgeschwindigkeit der Tabletten verglichen mit den Werten direkt nach Tablettierung signifikant herabzusetzen. Betrachtet man das Zerfallsverhalten der aus sprühgetrockneten Laktosequalitäten hergestellten Tablettenchargen, die bei 40°C und 75% rF gelagert wurden (Abbildung 7.11 und Abbildung 7.12), so ist für alle Tablettenchargen (außer Tabletten aus Tablettose[®] 80) eine unterschiedlich starke Zunahme der Zerfallsdauer innerhalb von 56 Tagen Lagerung zu erkennen sowie ein Maximum in der Zerfallszeit nach 1 Tag, 7 Tagen oder nach 28 Tagen Lagerung. Nach 56 Tagen Lagerung zerfallen die Tabletten aller Chargen dann wieder etwas schneller.

7 TABLETTIER- UND REKRISTALLISATIONS-VERHALTEN TEILAMORPHER LAKTOSE

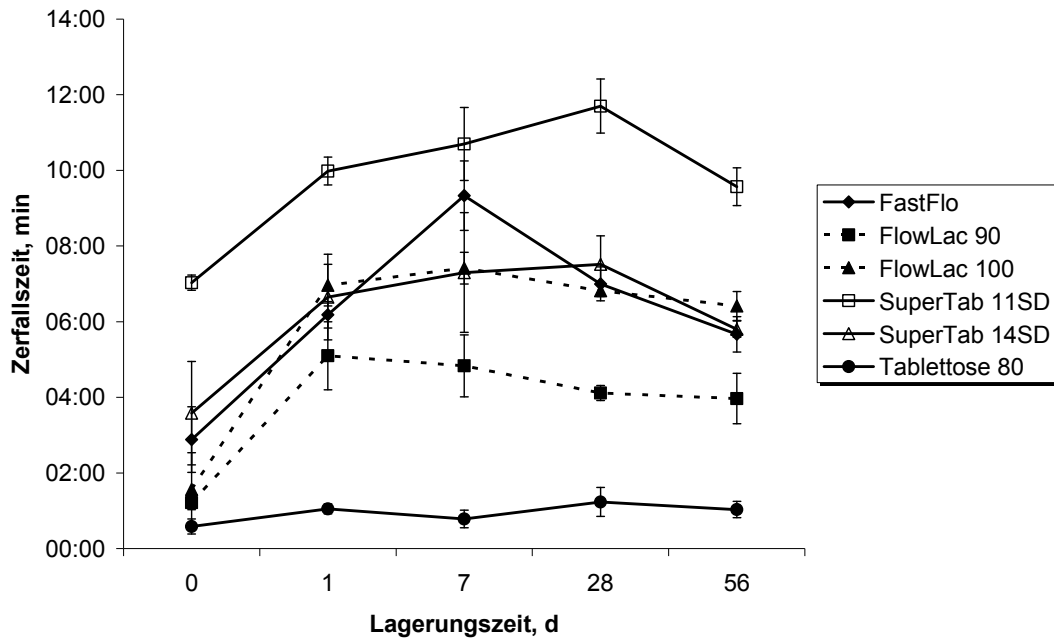


Abbildung 7.11: Veränderung der Zerfallszeit von 70 N Tabletten während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

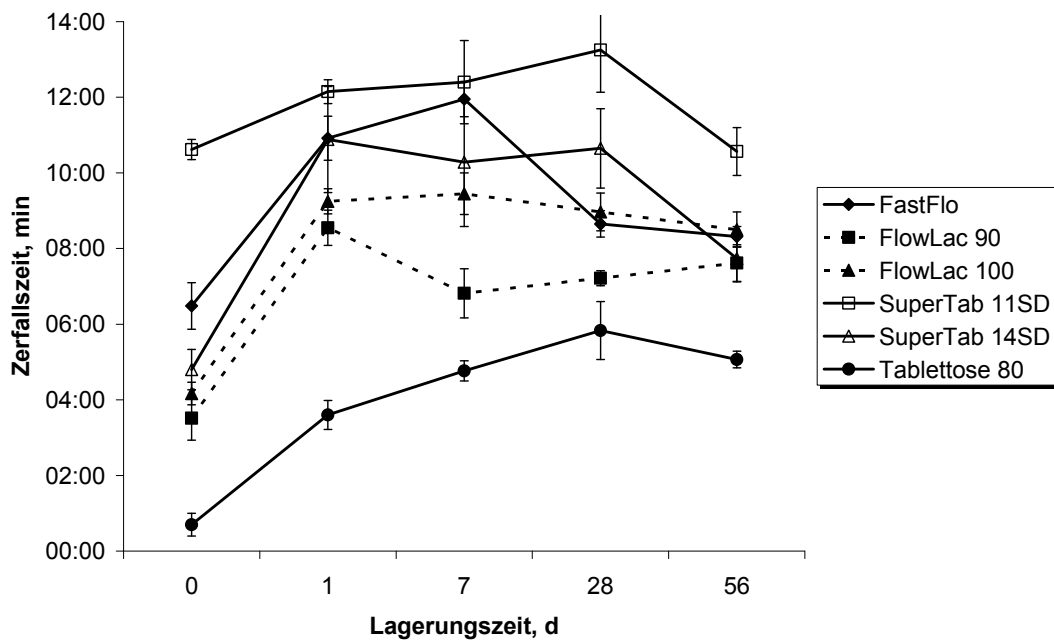


Abbildung 7.12: Veränderung der Zerfallszeit von 120 N Tabletten während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

Dieses Verhalten ist mit der unterschiedlichen Löslichkeit von amorpher Laktose und kristallinem α -Laktose-Monohydrat zu erklären. Unmittelbar nach Direktverpressung ist, wie in den vorangegangenen Kapiteln gezeigt, in den Laktosequalitäten ein amorpher Gehalt von 1,7-2,7% nachweisbar (Kapitel 7.2.2). Dieser relativ niedrige Anteil an amorpher Laktose führt jedoch zu einem beschleunigten Zerfall der Tabletten, da amorphe Laktose aufgrund der unregelmäßigen und metastabilen Kristallstruktur in Wasser besser löslich ist. Innerhalb der ersten Tage der Lagerung adsorbiert die amorphe Laktose immer mehr Wasser und rekristallisiert schließlich nach Senkung der Glasübergangstemperatur unter die Umgebungstemperatur als α -Laktose-Monohydrat aus. Damit sinkt die Löslichkeit der Laktose, da α -Laktose-Monohydrat schlechter wasserlöslich ist und somit benötigen die Laktose-Tabletten eine längere Zeit bis zum vollständigen Zerfall. Eine mögliche Erklärung für die wieder deutlich gesunkene Zerfallszeit aller Tabletten nach 56 Tagen Lagerung bei 40°C und 75% rF könnte darin bestehen, dass das α -Laktose-Monohydrat in den Tabletten innerhalb der sehr feuchten Umgebung von 75% rF weitere Wassermoleküle adsorbiert. Eine weitere Adsorption führt zur Kondensation von Wasser auf der Oberfläche und in den Poren der Tablette. Dadurch wird die Oberfläche der α -Laktose-Monohydrat Partikeln solange angelöst, bis in den Poren und auf der Oberfläche eine Schicht von gesättigter Laktose-Lösung entstanden ist. Wird die Tablette nun bei der Prüfung auf Zerfallszeit von Wasser durchdrungen, kann der bereits gelöste Anteil an α -Laktose sofort durch Diffusion abtransportiert werden und dadurch schneller neues α -Laktose-Monohydrat von der Oberfläche der Partikeln in Lösung gehen. Insgesamt wird der Auflösungsprozess der Tablette damit im Gegensatz zu einer noch nicht durchfeuchteten Tablette aus α -Laktose-Monohydrat deutlich beschleunigt. Diese Beobachtung konnte auch für Tablettose® 80-

Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 120 N gemacht werden. Der deutlich langsamere Zerfall von Tablettenchargen, die bei 40°C und 75% rF gelagert wurden im Unterschied zu den Tabletten, die bei 25°C 60% rF gelagert wurden, beruht auch darauf, dass einhergehend mit der höheren relativen Luftfeuchte eine stärkere Durchfeuchtung der Tabletten erfolgt. Hierbei werden jetzt nicht mehr nur oberflächlich Laktosepartikel angelöst, sondern auch in den Poren der Tabletten ist das adsorbierte Wasser vollständig kondensiert, so dass eine übersättigte Lösung entsteht. Aus der übersättigten Lösung kristallisiert neues α -Laktose-Monohydrat an die Oberfläche der Partikel. Dabei vereinen sich Partikel innerhalb der Tablette und es kommt zur Verkleinerung der bestehenden Oberfläche, wodurch insgesamt die Auflösungs geschwindigkeit verlangsamt wird.

7.5 BEWERTUNG DER ERGEBNISSE

Mit dieser Versuchsreihe konnte gezeigt werden, dass eine Direktverpressung im Bereich der gewählten Presskräfte nicht zu einer Erzeugung oder einem Abbau von amorphen Strukturen in den verwendeten teilamorphen Laktose-Handelsqualitäten führt. Während der Lagerung unterliegen teilamorphe Laktosequalitäten jedoch sowohl in der Pulverform als auch im verpresstem Zustand als Tabletten einer Rekristallisation, deren Geschwindigkeit abhängig ist von der gewählten relativen Luftfeuchtigkeit und der Lagerungsdauer. Damit können anhand von vorliegenden amorphen Bereichen und deren Rekristallisation sowie der Ausgangskorngröße der verwendeten Laktose-Handelsqualitäten Änderungen in den physikalischen Eigenschaften von Tabletten wie Bruchfestigkeit und Zerfallszeit erklärt werden.

8 MODIFIZIERUNG VON LAKTOSE ZUR DIREKTTABLETTIERUNG

8.1 VERGLEICH VON HERSTELLUNGSMETHODEN

8.1.1 EINLEITUNG UND VERSUCHSZIELE

Eine weit verbreitete Methode zur Herstellung von Arznei- und Hilfsstoffen ist die Kristallisation der Substanzen aus Lösungen. Die Steuerung von Herstellungsparametern wie Sättigungsgrad, Temperatur, pH-Wert, aber auch der Gehalt an Zusatzstoffen wie z.B. der Zusatz von Salzen ist entscheidend für die Herstellung von Substanzen mit definierten physiko-chemischen Eigenschaften (Majd et al., 1976). Zur Gewinnung von Laktose aus Kuhmilch wurden bereits Mitte des letzten Jahrhunderts verschiedene Verfahren untersucht, in deren Fokus die Löslichkeitsunterschiede der Laktose-Formen in gebräuchlichen Lösungsmitteln standen. Während bei der Kristallisation von α -Laktose-Monohydrat aus wässrigen Lösungen hohe Übersättigungsgrade notwendig sind und die Kristallisation der typischen Tomahawk-förmigen Partikeln sehr langsam stattfindet (Raghavan et al., 2001), ist die Löslichkeit der Laktose in Alkoholen noch deutlich niedriger. Daher nutzten Leviton und Leighton bereits 1938 Ethanol in Konzentration von 70,7% und 95% (m/m), um Laktose aus konzentrierter und getrockneter Molke zu gewinnen (Leviton et al., 1938). Auch Methanol wurde verwendet, um Laktose aus Magermilchpulver zu extrahieren (Leviton, 1949). Die Löslichkeit von Laktose ist dabei abhängig von der eingesetzten Alkoholkonzentration und der Kettenlänge des Alkohols, wobei mit steigender Alkoholkonzentration und -kettenlänge die

Löslichkeit der Laktose sinkt (Majd et al., 1976). Mit Hilfe von wasserfreiem Methanol wurde α -Laktose-Monohydrat in wasserfreie α -Laktose dehydratisiert (Lim et al., 1973), die nicht hygroskopisch war, während aus amorpher Laktose ein Gemisch aus wasserfreier α -Laktose und β -Laktose entsprechend dem α/β -Mutarotationsgleichgewicht in wässriger Lösung entstand (Buma, 1978). Eine direkte Gewinnung von wasserfreier α -Laktose aus Molke ist aufgrund der schlechteren Wasserlöslichkeit von α -Laktose-Monohydrat bisher nicht möglich. Neben der Gewinnung von wasserfreier α -Laktose aus α -Laktose-Monohydrat mit alkoholischer Dehydratisierung besteht auch die Möglichkeit, wasserfreie α -Laktose mittels thermischer Dehydratisierung zu gewinnen. Differenzkalorimetrische Messungen von Ross zeigten zum einen deutliche Unterschiede zwischen dem Produkt der thermischen Behandlung und den Produkten, die aus Methanol gewonnen wurden, zum anderen aber auch Unterschiede zwischen Produkten, die unterschiedlich lange mit Methanol dehydratisiert wurden (Ross, 1978a, 1978b). Die gefundenen Unterschiede bezogen sich dabei auf die Schmelzpunkte und spezifischen Wärmekapazitäten. Darüber hinaus wurden auch Unterschiede in der Dichte der Substanzen detektiert. Majd und Nickerson untersuchten den Einfluss der Ethanol-Konzentration auf die Bildung von wasserfreier α - oder β -Laktose, indem sie gesättigte Laktose-Lösungen zu ethanolischen Lösungen gaben und bei Raumtemperatur auskristallisieren ließen. Dabei fanden sie heraus, dass mit höheren Ethanol-Konzentration eher prismenförmige Partikel kristallisierten, während bei niedrigeren Konzentrationen die typischen Tomahawk-förmigen Partikeln des α -Laktose-Monohydrats gebildet wurden (Majd et al., 1976). Zusätzlich wurde von Islam et al. laktosegesättigter Ethanol verwendet, um den Laktose-Finanteil von der

Oberfläche grober Trägerlaktose zur Inhalation abzulösen mit dem Ziel, über die resultierende Oberflächenglättung nach Zusatz des Arzneistoffs eine höhere Feinpartikelfraktion bei der Inhalation zu erhalten (Islam et al., 2004). In eigenen Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass bei der Verwendung von erhitztem Ethanol eine Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat Partikeln in eher sphärische, aus wasserfreier α -Laktose bestehende Partikeln mit sehr rauer Oberfläche erfolgte. Daher wurde die Methode hinsichtlich Materialverbrauch und Modifizierungsdauer weiter optimiert, um zur Direkttablettierung geeignete Laktose-Partikeln herzustellen. Die Vorversuche wurden zunächst im Becherglas durchgeführt. Dabei war die Löslichkeit der Laktose aufgrund von eventuell auftretenden Verdunstungseffekten des Ethanols schlecht kontrollierbar, was die Steuerung von Partikeleigenschaften der modifizierten Laktose während der Herstellung erschwerte. Ziel dieser Versuchsreihe ist es daher aufzuzeigen, ob eine auftretende Verdunstung von Ethanol während der Herstellung die zur Direkttablettierung notwendigen Partikeleigenschaften ungünstig verändert. Dazu wurde die Methode der offenen Herstellung im Becherglas mit einer Methode der geschlossenen Herstellung verglichen, bei der die Verdunstung von Ethanol weitgehend verhindert und konstante Ethanol-Konzentrationen während der Herstellung eingestellt werden konnten.

8.1.2 HERSTELLUNG IM BECHERGLAS (OFFENES SYSTEM)

Zur Dehydratisierung der α -Laktose-Monohydrat-Partikeln in einem offenen System wurde die benötigte Menge an α -Laktose-Monohydrat (CapsuLac[®] 60) einer Siebfraktion der Größe 180-250 μm in ein Becherglas eingewogen. Parallel hierzu wurde 99,0%iger Ethanol ((V/V),

vergällt mit 1,0% Petrolether) separat auf einem Magnetrührer mit integrierter Heizplatte auf 60°C erwärmt. Nach Zugabe des erhitzten Ethanol zum α -Laktose-Monohydrat wurde die entstandene Laktose-Ethanol-Suspension für 5 min mit einem Laborrührer (Typ RW 20 DZM, IKA® Labortechnik GmbH, Staufen, Deutschland) dispergiert und dabei auf einer Heizplatte zur Gewährleistung einer konstanten Versuchstemperatur erwärmt. Diese lag während der Dispergierung wegen der raschen Abkühlung des Ethanol nach Zugabe zum α -Laktose-Monohydrat jeweils um etwa 8-10°C unterhalb der zuvor eingestellten Ethanoltemperatur. Die Rührgeschwindigkeit wurde jeweils so gewählt, dass eine Dispergierung des gesamten α -Laktose-Monohydrats sichergestellt war, aber dennoch keine stärkeren Turbulenzen in Form von Strudeln in der Suspension aufgebaut wurden. Der genaue Versuchsaufbau ist in Abbildung 8.1 schematisch dargestellt. Im Anschluss an die Dispergierung wurde der überstehende Ethanol abdekantiert und die Laktose erneut mit erhitztem Ethanol versetzt und dispergiert. Dieser Vorgang wurde noch ein drittes Mal wiederholt. Zur Trocknung der modifizierten Laktose nach Abschluss der drei Dispergierzyklen wurde diese in ein Edelstahl-Gefäß überführt und über eine Wulff'sche Flasche an eine Wasserstrahl-Vakuumpumpe angeschlossen. Mittels eines Unterdrucks von etwa 1000 mbar konnte der Ethanol von der modifizierten Laktose getrennt und in der Wulff'schen Flasche aufgefangen werden (Abbildung 8.2).

8.1 VERGLEICH VON HERSTELLUNGSMETHODEN

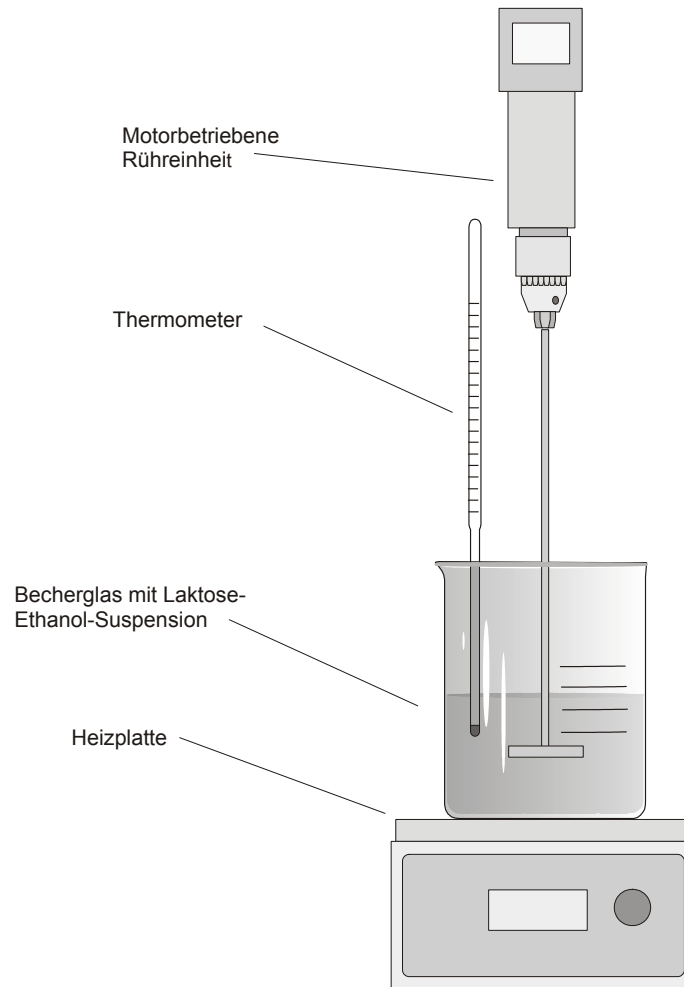


Abbildung 8.1: Versuchsaufbau der Herstellung von modifizierter Laktose mit Ethanol im offenen System

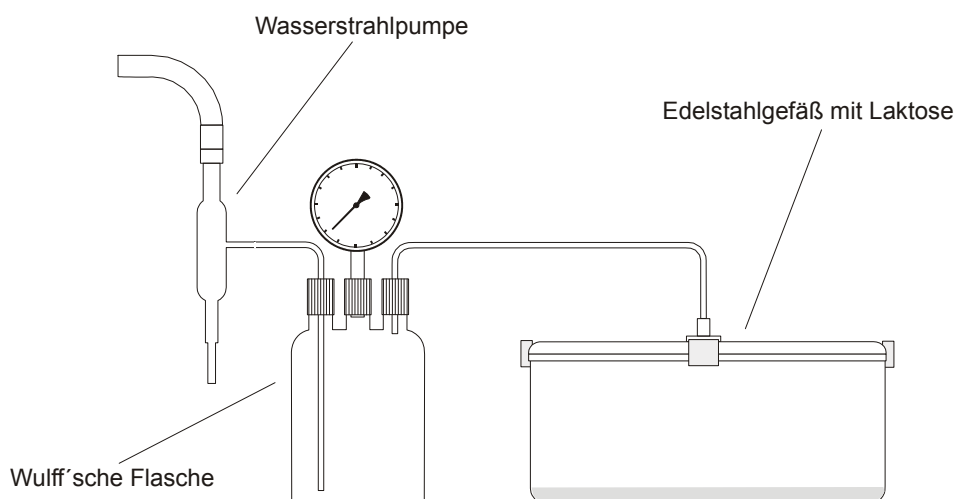


Abbildung 8.2: Schematische Darstellung der Trocknungseinheit bei der Herstellung von modifizierter Laktose mit Ethanol

Die trockene, modifizierte Laktose wurde anschließend zur Zerteilung von bei der Trocknung gebildeten Agglomeraten durch ein 710 µm-Sieb gesiebt. Beim Einsatz dieser offenen Methode im Becherglas zur Herstellung von modifizierter Laktose konnte zwar die Temperaturkonstanz während der Dispergierzyklen gewährleistet werden, die Verdunstung des auf 60°C erhitzten Ethanol war dabei jedoch nicht kontrollierbar. Da die Konzentration des Ethanol einen wesentlichen Einfluss auf die Löslichkeit des α -Laktose-Monohydrats und damit auf die Ausbildung von modifizierten Laktose-Partikeln mit spezifischem Partikelhabitus und Partikeloberflächen hat, welche die Tablettierbarkeit der Laktose determinieren, wurde eine weitere Herstellungsmethode eingesetzt, bei der die Konzentration der Laktose-Ethanol-Suspension weitestgehend kontrollierbar war.

8.1.3 HERSTELLUNG UNTER RÜCKFLUSSKÜHLUNG (GESCHLOSSENES SYSTEM)

Bei der zweiten angewandten Herstellungsmethode wurde die notwendige Menge der Siebfraktion an CapsuLac[®] 60 in einen Dreihals-Rundkolben eingewogen, in dessen mittlere Halsöffnung über eine Schliffhülse das gleiche Rührsystem, wie bei der offenen Methode bereits beschrieben, eingesetzt wurde (Abbildung 8.3). Auf der zweiten Halsöffnung des Rundkolbens wurde ein Rückflusskühler platziert, um verdunsteten Ethanol zu kondensieren und der Laktose-Ethanol-Suspension wieder zuzuführen. Nach Zugabe des erhitzten Ethanol zum α -Laktose-Monohydrat wurde die dritte Halsöffnung des Rundkolbens mit einem Thermometer zur Kontrolle der Versuchstemperatur verschlossen. Der nun vollständig verschlossene Rundkolben wurde während der Dispergierzyklen mit Hilfe eines Heizmantels zur Einstellung der Versuchstemperatur beheizt. Neben den

allgemeinen Prozessabläufen wurden zu Zwecken der Vergleichbarkeit auch die Versuchstemperatur, Dispergierdauer und Anzahl der Dispergierzyklen – wie in Unterkapitel 8.1.2 beschrieben – beibehalten. Da während der Modifizierung verdunsteter Ethanol über den Rückflusskühler kondensiert und in die Laktose-Ethanol-Suspension zurückgeführt wurde, war mit dieser Versuchsanordnung eine weitgehend konstante Ethanol-Konzentration während der gesamten Herstellung gewährleistet.

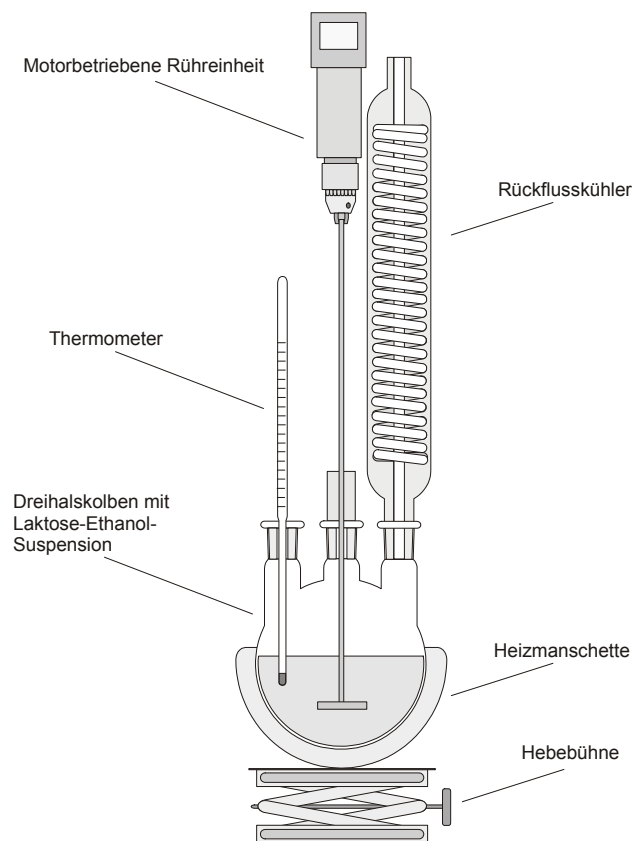


Abbildung 8.3: Versuchsaufbau zur Herstellung von modifizierter Laktose mit Ethanol unter Rückflusskühlung im geschlossenen System

Mit Hilfe der Methode im geschlossenen System wurden unter identischen Bedingungen zwei Chargen modifizierter Laktose hergestellt, die im Folgenden mit den Bezeichnungen „geschlossene Herstellung 1“ und „geschlossene Herstellung 2“ gekennzeichnet sind. Deren Pulvereigenschaften wurden im Rahmen des Versuchsplans mit den

Pulvereigenschaften einer Charge verglichen, die zuvor mit der offenen Methode hergestellt wurde (im Folgenden als „offene Herstellung“ bezeichnet) sowie mit den Pulvereigenschaften der CapsuLac® 60 Siebfraktion (180-250 µm) als Ausgangsmaterial des Modifikationsprozesses.

8.1.4 CHARAKTERISIERUNG DER MODIFIZIERTEN LAKTOSE-PULVER

Die Betrachtung der Bulkeigenschaften der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zur Siebfraktion der Ausgangsware CapsuLac® 60 zeigt eine deutliche Veränderung der Laktose-Partikeleigenschaften durch die Modifizierung. Nach der Modifizierung weisen alle Chargen erniedrigte Schüttdichten von etwa 0,4 g/ml auf, verglichen mit einer Schüttdichte von ca. 0,66 g/ml der Ausgangsware CapsuLac® 60 (Abbildung 8.4).

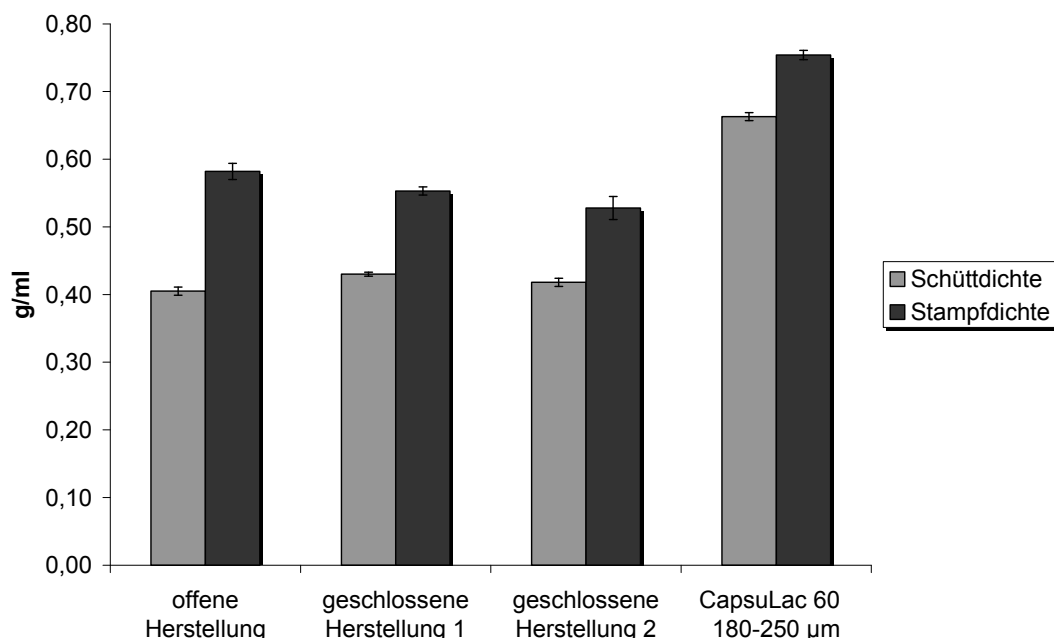


Abbildung 8.4: Schütt- und Stampfdichten der modifizierten Laktose-Pulver

Dementsprechend ergeben sich durch den Modifizierungsprozess auch Veränderungen bei der Stampfdichte: die relativ hohe Stampfdichte der CapsuLac® 60-Siebfraktion von 0,75 g/ml sinkt nach der Modifizierung aufgrund einer lockeren Packung der Partikeln auf Werte zwischen 0,52 g/ml und 0,58 g/ml. Unterschiede in den Werten für Schütt- und Stampfdichte zwischen der modifizierten Laktose-Charge der offenen Herstellung und den Chargen der geschlossenen Herstellung sind nicht signifikant (Abbildung 8.4). Beide Herstellungsmethoden führen somit zu niedrigeren Schütt- und Stampfdichten, die unkontrollierte Verdunstung des Ethanolts hat keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die Bestimmung des Hausner-Faktors aus den Ergebnissen für die Schütt- und Stampfdichten zeigt erwartungsgemäß einen höheren Hausner-Faktor der Laktose-Chargen nach Modifizierung verglichen mit der Ausgangs-Siebfraktion des CapsuLac® 60 (Abbildung 8.5).

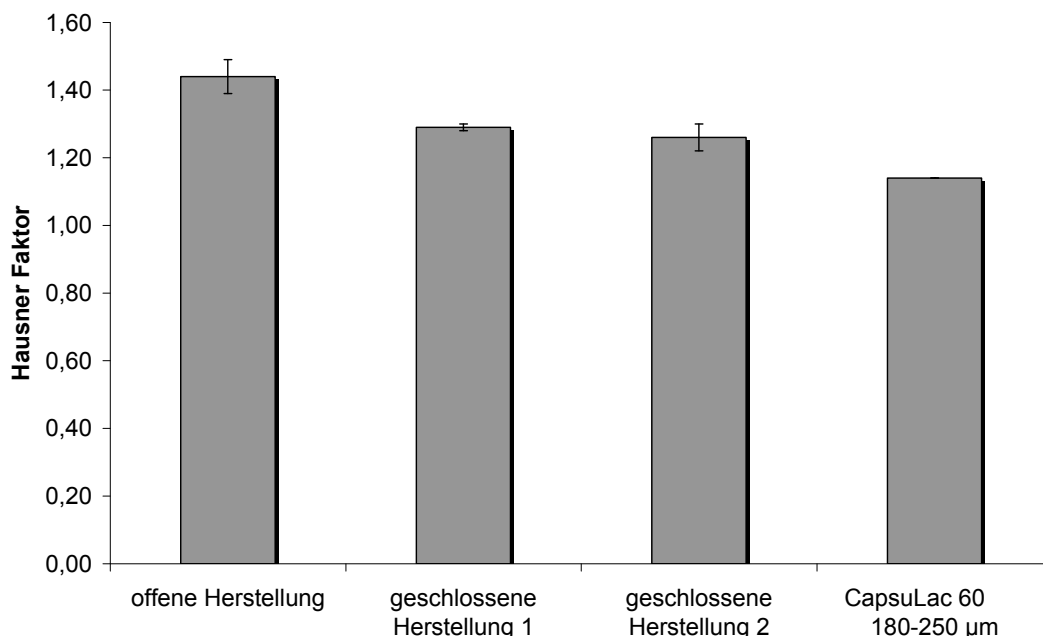


Abbildung 8.5: Hausner-Faktoren der modifizierten Laktose-Pulver

Während der Hausner-Faktor vor der Modifizierung bei 1,14 lag, haben die Chargen der Herstellung im geschlossenen System Hausner-Faktoren von 1,26 bzw. 1,29, die Charge der Herstellung im offenen System hingegen einen signifikant höheren Hausner-Faktor von 1,44. Die Kompressibilität der modifizierten Laktose-Chargen sinkt somit mit der Modifizierung in Abhängigkeit vom Laktose-Ethanol-Verhältnis der Suspension. Eine niedrigere Konzentration an Ethanol in der Suspension durch die Verdunstung während der Herstellung bewirkte eine Abnahme der Kompressibilität.

Diese Beobachtungen der Veränderungen in den Partikeleigenschaften aufgrund der Modifizierung lassen sich mit einem Blick auf die gemessenen spezifischen Oberflächen der Laktose-Chargen erklären: Für alle modifizierten Laktose-Chargen konnten signifikant höhere spezifische Oberflächen im Vergleich zur CapsuLac® 60-Siebfraktion gemessen werden (Abbildung 8.6). Darüber hinaus waren die gemessenen Werte auch zwischen den modifizierten Chargen sehr inhomogen. Mit einem Mittelwert von $1,35 \text{ m}^2/\text{g}$ besaß die Laktose-Charge der offenen Herstellung die bei weitem größte spezifische Oberfläche. Die spezifischen Oberflächen der Chargen, die im geschlossenen System hergestellt wurden, sind mit $0,492 \text{ m}^2/\text{g}$ und $0,765 \text{ m}^2/\text{g}$ zum einen signifikant unterschiedlich zueinander, zum anderen liegen sie deutlich unter der gemessenen spezifischen Oberfläche der offen hergestellten Charge. Da die spezifische Oberfläche direkten Einfluss auf die Verpressbarkeit einer Substanz nimmt (Leuenberger et al., 1989; Nystroem et al., 1993; Vromans et al., 1987a), sind Substanzen, die unter Einfluss des Pressdrucks fragmentieren und wenig plastische und elastische Deformierung zeigen, insbesondere dann gut für eine Direkttablettierung geeignet, wenn sie

eine hohe spezifische Oberfläche besitzen und damit mehr Bindungsstellen während der Tablettierung zur Verfügung stehen. Unter Berücksichtigung dieses Aspekts scheint die Charge aus der offenen Herstellung besser für eine Direkttablettierung geeignet zu sein als die Chargen aus der geschlossenen Herstellung. Demgegenüber steht eine schlechtere Kompressibilität aufgrund des höheren Hausner Faktors.

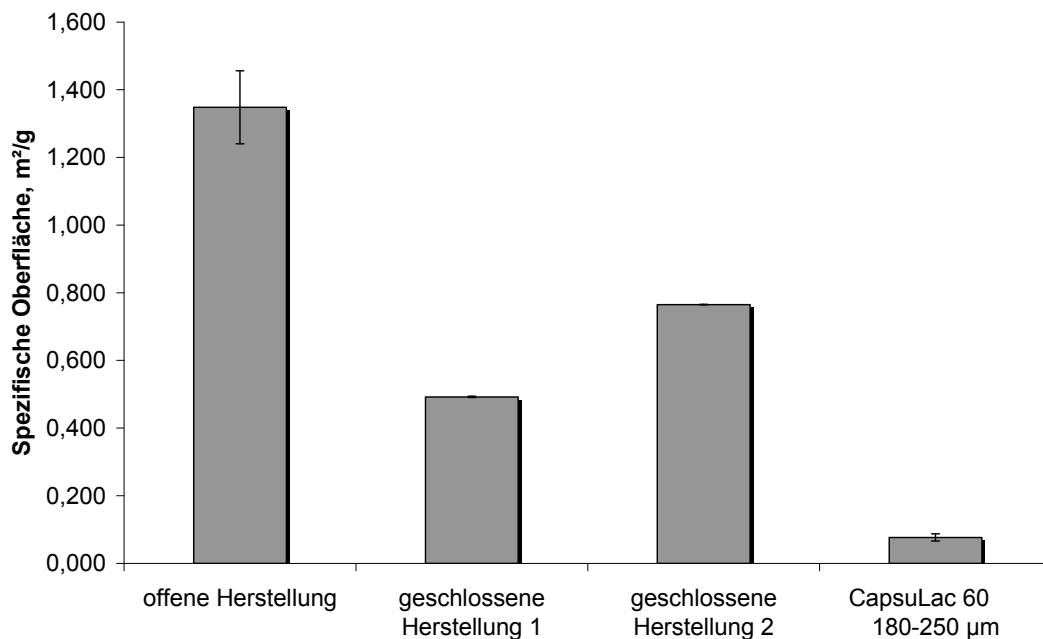


Abbildung 8.6: Spezifische Oberflächen der modifizierten Laktose-Pulver

Die sehr raue Oberflächenstruktur des modifizierten Laktose-Materials ist auf den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen gut zu erkennen (Abbildung 8.7). An den Oberflächen aller Chargen der geschlossenen Herstellung als auch der offenen Herstellung sind nadelförmige Laktose-Kristalle sichtbar. In 1000facher Vergrößerung scheinen diese an der Oberfläche der Charge aus offener Herstellung feiner zu sein, während die nadelförmigen Kristalle an der Oberfläche der Chargen aus geschlossener Herstellung größer wirken und eine nicht so feine Struktur aufweisen.

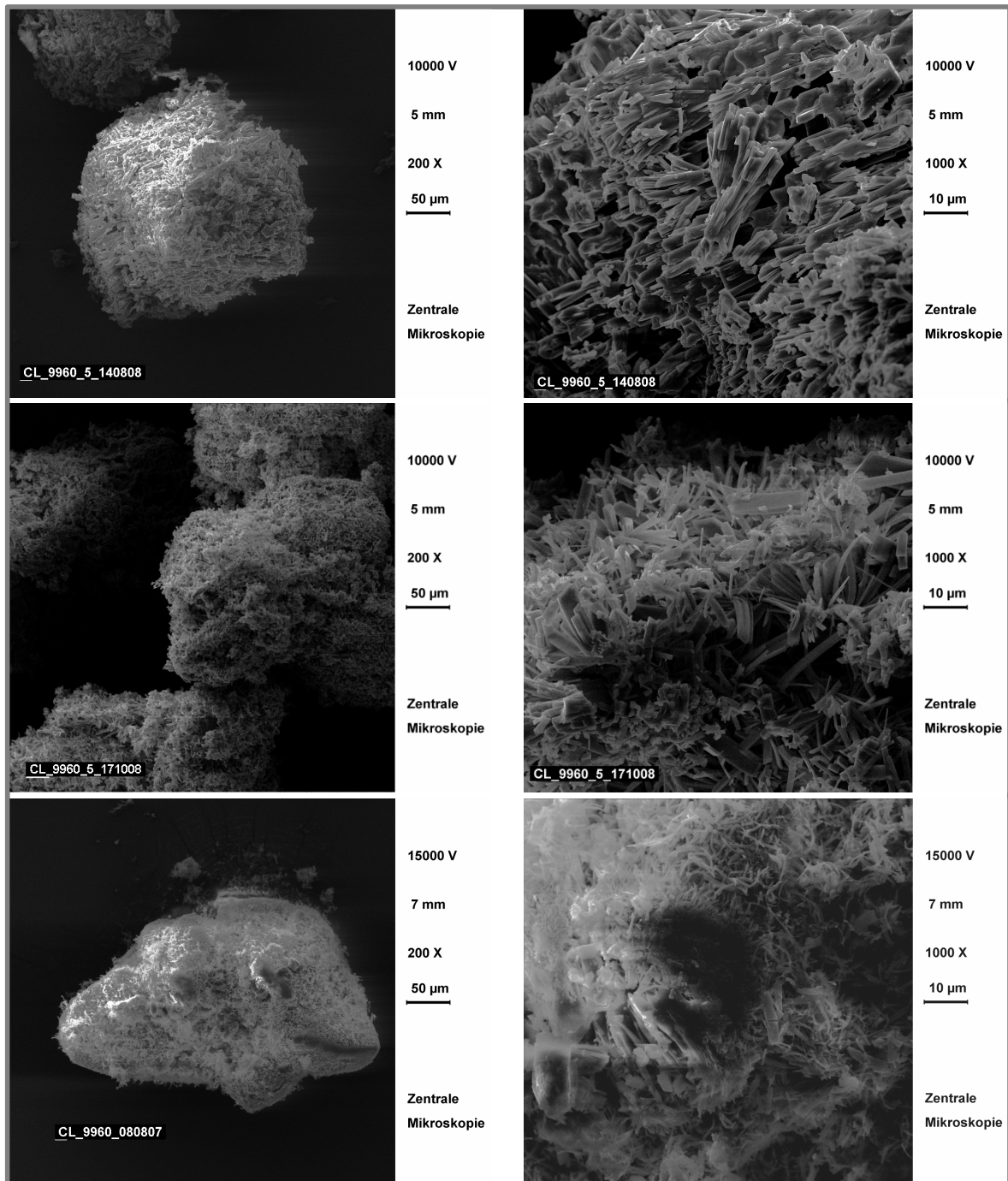


Abbildung 8.7: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der modifizierten Laktose-Chargen. Oben: geschlossene Herstellung 1; Mitte: geschlossene Herstellung 2; Unten: offene Herstellung; links 200fache Vergrößerung, rechts 1000fache Vergrößerung

Hieraus lässt sich eine größere spezifische Oberfläche für die Laktose-Charge der offenen Herstellung ableiten und damit eventuell eine verbesserte Tablettierbarkeit verglichen mit CapsuLac® 60 und den Chargen, die im geschlossenen Herstellungsverfahren produziert wurden. Diese unterschiedliche Oberflächenstruktur der modifizierten Laktose-Charge aus offener Herstellung führt im Hinblick auf die Fließfähigkeit des Materials zu einer langsameren Fließgeschwindigkeit verglichen mit den beiden Laktose-Chargen, die im geschlossenen Herstellungsverfahren produziert wurden und der Ausgangs-Siebfraktion des CapsuLac® 60 (Abbildung 8.8). Die Fließgeschwindigkeit des CapsuLac® 60 ist mit etwa 3 s/100 g signifikant schneller als die Fließgeschwindigkeit der Laktose-Charge aus offener Herstellung mit etwa 7 s/100 g.

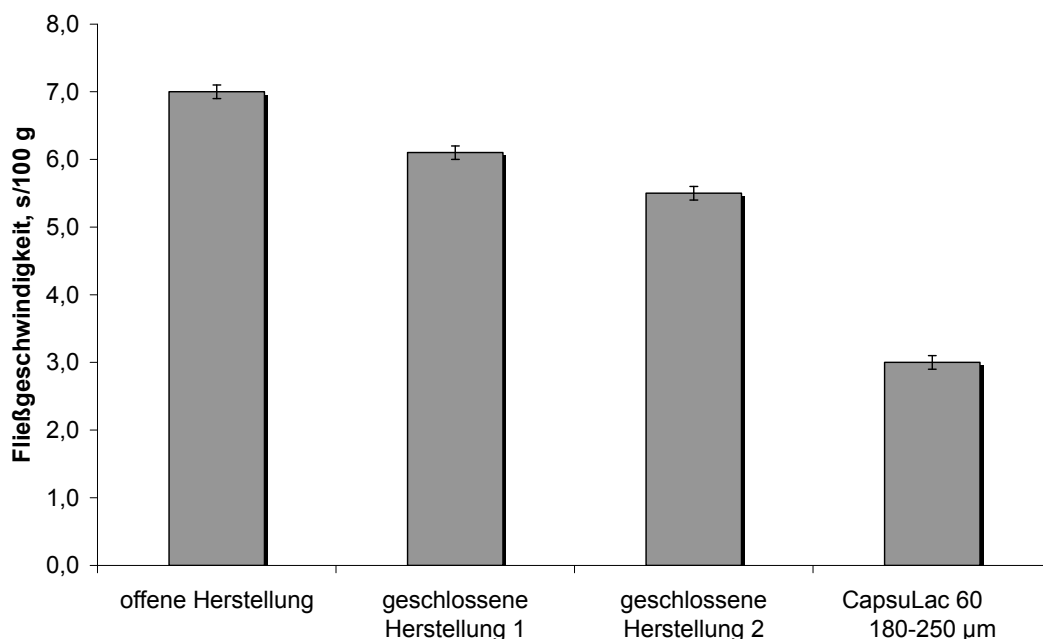


Abbildung 8.8: Fließgeschwindigkeiten der modifizierten Laktose-Pulver

Obwohl ein signifikanter Einfluss des gewählten Herstellungsverfahrens auf die spezifische Oberfläche und die Fließgeschwindigkeit der modifizierten Laktose-Chargen nachgewiesen werden konnte,

veränderten sich die Böschungswinkel nur um wenige Grad (Abbildung 8.9). Zudem wurden trotz höherer spezifischer Oberfläche und langsamerer Fließgeschwindigkeit der im offenen Herstellungsverfahren produzierten Charge etwas niedrigere Böschungswinkel für diese Charge gemessen als für die im geschlossenen Herstellungsverfahren produzierten Chargen. Die Böschungswinkel der letzteren Chargen unterschieden sich nicht voneinander. Generell konnten für alle modifizierten Laktose-Chargen etwas höhere Böschungswinkel und damit verminderte Fließfähigkeiten im Vergleich zur Ausgangs-Siebfraktion CapsuLac® 60 gefunden werden.

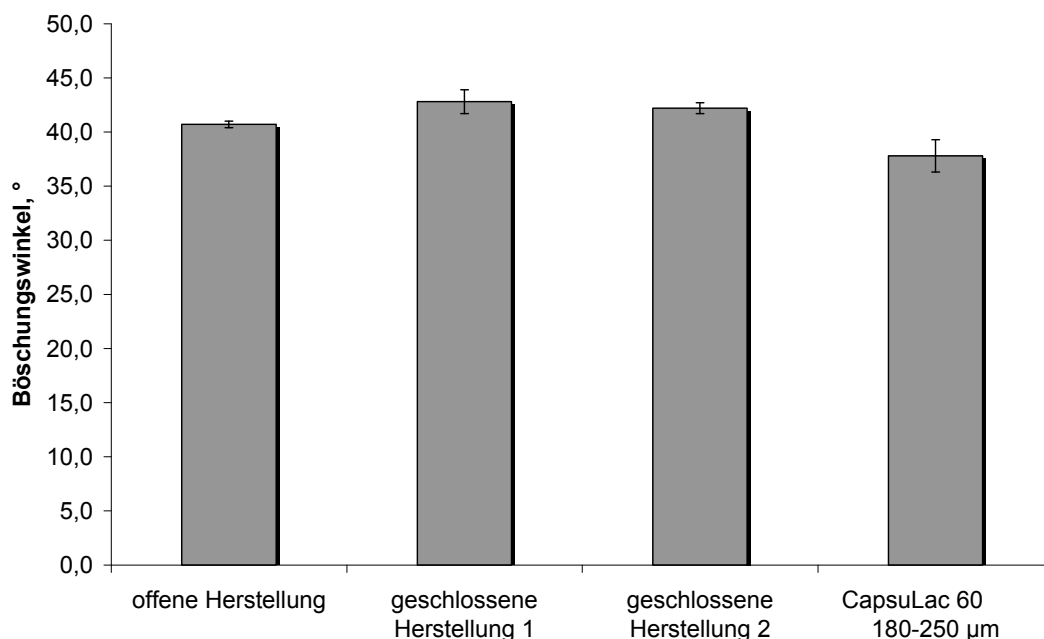


Abbildung 8.9: Böschungswinkel der modifizierten Laktose-Pulver

Obwohl die erstellten rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen eindeutig belegen, dass die Oberfläche des verwendeten α -Laktose-Monohydrats während der Modifizierung von einer relativ glatten Struktur in eine sehr raue, mit nadelförmigen Kristallen belegte Struktur umgewandelt wird, liefern die Aufnahmen keine Erkenntnisse darüber, ob die Modifizierung nur die Oberflächen erfasst hat, die Kristallnadeln

also nur die Oberfläche belegen, oder ob die Modifizierung auch im Inneren der Partikeln stattgefunden hat, d.h. die gesamte Partikelstruktur nach der Modifizierung aus nadelförmigen Laktose-Kristallen besteht und die Partikeln damit insgesamt sehr porös werden. Nähere Erkenntnisse dazu konnten mit der Erstellung von Heizkurven mittels Differential Scanning Calorimetry gewonnen werden. In Abbildung 8.10 ist die Heizkurve der Laktose-Handelsqualität CapsuLac[®] 60, die aus α -Laktose-Monohydrat besteht, im Vergleich zu den Heizkurven der modifizierten Laktose-Chargen zu sehen.

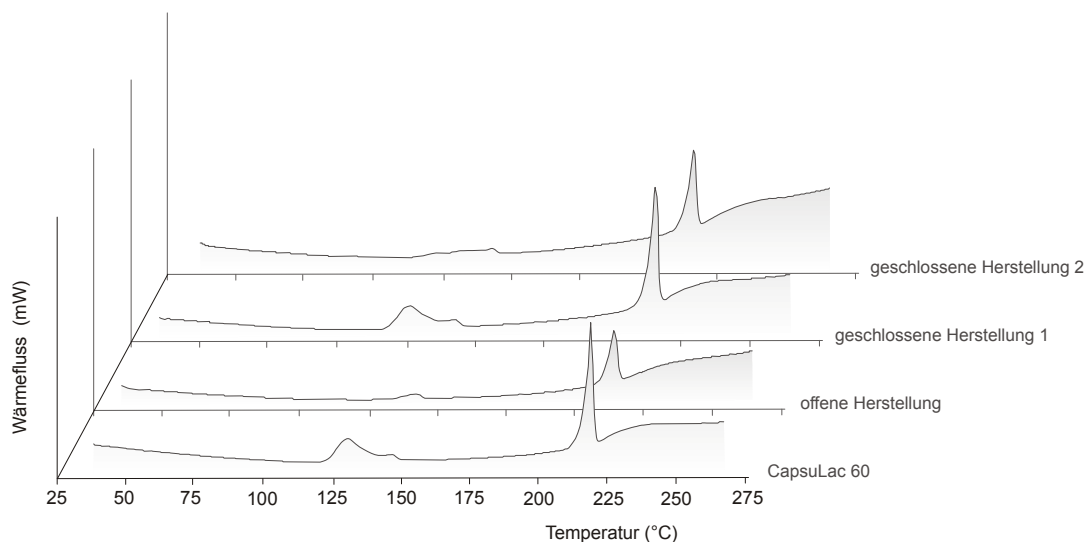


Abbildung 8.10: DSC-Kurven der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zum Ausgangsmaterial CapsuLac 60

Deutlich ist in der Heizkurve von CapsuLac[®] 60 der endotherme Schmelzpeak von α -Laktose bei 218°C zu erkennen, beginnend bei Temperaturen von etwa 210°C (Gombas et al., 2002; Lerk et al., 1984a), während ein endothermer β -Laktose Schmelzpeak bei Temperaturen von 220-225°C erwartungsgemäß nicht auftrat. Weiterhin ist für CapsuLac[®] 60 der Verlust des Kristallwassers als endothermer Peak über einen weiten Bereich zu erkennen. Das Maximum des Peaks ist bei etwa 129°C zu finden. Daneben bildet sich während des Heizvorgangs

ein weiterer endothermer Peak sehr schwach aus, dessen Maximum bei etwa 145°C liegt. Die Modifizierung mittels der offenen Herstellungsmethode führt zu einem weitgehenden Verlust des Kristallwassers, was während der Heizvorganges in der DSC anhand des deutlich weniger stark ausgeprägten Kristallwasserpeaks bei 129°C zu erkennen ist. Der zweite, schwach ausgeprägte, endotherme Peak bei 145°C bleibt jedoch bestehen. Demgegenüber wird bei der Modifizierung im offenen System das Kristallwasser des α -Laktose-Monohydrats nicht vollständig dehydratisiert, so dass in den DSC-Heizkurven der endotherme Peak, der den Verlust des Kristallwassers signalisiert, deutlich zu erkennen ist. Dieser Peak ist bei der Charge „offene Herstellung 1“ noch sehr deutlich ausgeprägt, während er in der Heizkurve der Charge „offene Herstellung 2“ nur noch schwach zu erkennen ist. Somit kann festgehalten werden, dass die Modifizierung im offenen System zu einer vollständigen Dehydratisierung des α -Laktose-Monohydrats in wasserfreie α -Laktose führt, von der nach den Ergebnissen aus den DSC-Heizkurven zu schließen die gesamte Partikelstruktur erfasst wird. Hingegen scheint die Herstellung von modifizierter Laktose mit dem geschlossenen Herstellungsverfahren bei den gewählten Prozessparametern nur die oberflächlichen Partikelstrukturen zu erfassen, so dass im Inneren der Partikeln noch ein Kern aus α -Laktose-Monohydrat-Kristallen verbleibt. Diese Annahmen aus den DSC-Ergebnissen korrelieren zu den bereits oben beschriebenen Werten für die spezifische Oberfläche (Abbildung 8.6). CapsuLac® 60 als α -Laktose-Monohydrat besitzt die niedrigste spezifische Oberfläche. Je kleiner die Fläche des endothermen, den Kristallwasserverlust indizierenden Peaks in den DSC-Heizkurven wird, desto höher war die gemessene spezifische Oberfläche der Charge. Das

heißt, dass die vollständige Dehydratisierung des α -Laktose-Monohydrats in wasserfreie α -Laktose mit der offenen Herstellungsmethode zu der größten spezifischen Oberfläche der modifizierten Charge führt, während bei der Modifizierung der Charge „geschlossene Herstellung 1“ noch α -Laktose-Monohydrat Kristalle in Partikeln verbleiben und daher für diese Charge die niedrigste spezifische Oberfläche gemessen wurde.

8.1.5 BEWERTUNG DER METHODEN

Beide Modifizierungsansätze, sowohl die offene Herstellungsmethode im Becherglas als auch die geschlossene Herstellungsmethode unter Rückflusskühlung des Ethanol, sind zur Modifizierung von Laktose-Handelsqualitäten aus α -Laktose-Monohydrat geeignet. Während der Modifizierung mit Ethanol erfolgt eine Dehydratisierung des α -Laktose-Monohydrats zu wasserfreier α -Laktose, welches mit der Bildung von nadelförmigen Kristallen und damit einer Vergrößerung der spezifischen Oberfläche einhergeht. Eine große spezifische Oberfläche ist ein wichtiger Parameter für eine gute Tablettierbarkeit von Substanzen, weshalb die offene Herstellungsmethode zur Entwicklung einer modifizierten Laktose-Qualität der geschlossenen Herstellungsmethode überlegen ist. Für diese konnte nachgewiesen werden, dass sie aufgrund einer vollständigen Dehydratisierung der α -Laktose-Monohydrat-Partikeln während der Modifizierung zu größeren Oberflächen führte. Damit stehen während einer Direkttablettierung mehr Bindungsstellen für die Partikeln untereinander zu Verfügung. Dem Vorteil der großen spezifischen Oberfläche bei Einsatz der offenen Herstellungsmethode stehen die dadurch bedingten schlechteren Fließeigenschaften dieser Charge entgegen. Während einer

Tablettierung können schlechte Fließeigenschaften jedoch durch Zusatz geeigneter Fließregulierungsmittel ausgeglichen werden. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren wurde die offene Herstellungsmethode als die zur Entwicklung einer direkttablettierbaren, modifizierten Laktose-Qualität geeignetere Methode eingestuft. Als weiterer Vorteil der offenen Herstellungsmethode sei zudem noch die leichtere Handhabbarkeit zu nennen, so dass in weiteren Versuchsreihen immer die offene Herstellungsmethode im Becherglas verwendet wurde, um α -Laktose-Monohydrat mit dem Ziel der Entwicklung einer gut direkttablettierbaren Laktose-Qualität zu modifizieren.

8.2 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN

8.2.1 EINLEITUNG UND VERSUCHSZIELE

Nach Auswahl eines geeigneten Verfahrens für die Modifizierung von Laktose mit Ethanol war die Ermittlung geeigneter Versuchsparameter Gegenstand der folgenden Untersuchung. Zur Auswahl eines geeigneten Herstellungsverfahrens wurde aus Kostengründen zunächst Ethanol eingesetzt, der mit 1,0% (V/V) Petrolether vergällt war. Prinzipiell können Hilfsstoffzusätze die Löslichkeit von Substanzen in Lösungsmitteln beeinflussen. Dies kann über pH-Wert-Veränderungen, Einsalzeffekte, Solubilisierungsmechanismen oder Tensidzusätze geschehen, um nur einige Beispiele zu nennen. Darüber hinaus variiert das Mutarotationsgleichgewicht der Laktose in unterschiedlichen Lösungsmitteln und kann ebenfalls von einem Hilfsstoffzusatz verändert werden (Herrington, 1934c). Der Einfluss des Petrolethers im vergällten Ethanol auf die Laktose-Partikeleigenschaften während der Modifizierung war daher ein Gegenstand der Untersuchung. Die Modifizierung von Laktose wurde in dieser Versuchsreihe sowohl mit Ethanol 99,0% (V/V) durchgeführt, der mit 1,0% Petrolether vergällt war als auch unter gleichen Bedingungen mit absolutem Ethanol. Neben der Art des verwendeten Ethanols beeinflusst die eingestellte Temperatur nicht nur die Löslichkeit von Laktose in einem Lösungsmittel, sondern zum Beispiel auch die Einstellung des Mutarotationsgleichgewichts (Roetman et al., 1974). Die veränderte Löslichkeit von Laktose in Ethanol nimmt damit direkten Einfluss auf die Bildung einer Laktose-Form. Da jede Laktose-Form einen spezifischen Partikelhabitus und definierte Oberflächeneigenschaften besitzt, ist die Kontrolle der Temperatur während der Modifizierung zur Ausbildung spezieller

Partikeleigenschaften notwendig. Zudem ist eine Temperatur nahe der Raumtemperatur generell von Vorteil, um den Modifizierungsprozess energetisch günstig zu entwickeln. Zur Überprüfung der Temperaturabhängigkeit der erzielten Partikeleigenschaften wurden modifizierte Laktose-Chargen unter Verwendung von Ethanol mit unterschiedlichen Temperaturen hergestellt. Als dritter Parameter wurde die Dauer der Dispergierung während der Modifizierung variiert. Einerseits wird über die Rührbewegung in der Suspension effektiv die Lösungsgeschwindigkeit der Laktose im Ethanol erhöht, andererseits kann mittels der Dispergierung der Modifizierungsvorgang beschleunigt und damit kürzere Herstellungszeiten gewährleistet werden. Um Verfälschungen der Ergebnisse durch unterschiedlich konzentrierte Laktose-Ethanol-Suspensionen zu vermeiden, wurde während der Modifizierung ein konstantes Laktose-Ethanol-Verhältnis pro Dispergierzyklus von 1:5 eingehalten. Darüber hinaus fand die Modifizierung aller Chargen in 3 Zyklen statt, das heißt, insgesamt wurde die definierte Menge Laktose dreimal mit erhitztem Ethanol versetzt und die entstandene Laktose-Ethanol-Suspension somit dreimal für definierte Zeitspannen dispergiert, bevor die Laktose getrocknet wurde. Im Anschluss an die Trocknung erfolgte die Charakterisierung der modifizierten Laktose-Pulverchargen sowohl auf Basis der Bulkeigenschaften als auch über partikelspezifische Eigenschaften.

8.2.2 CHARAKTERISIERUNG DER MODIFIZIERTEN LAKTOSE-PULVER MIT VERGLEICH ZUM AUSGANGSMATERIAL

8.2.2.1 STATISTISCHE AUSWERTUNG VON BULK- UND PARTIKELEIGENSCHAFTEN

Die Untersuchung des Einflusses von variierenden Herstellungsparametern während der Modifizierung auf Bulkeigenschaften der

modifizierten Laktose-Pulver erfolgte auf Basis eines statistischen Versuchsdesigns unter Einsatz der Statistik-Software Design-Expert®. Hierbei wurden die Ethanol-Temperatur, die Dispergierdauer und die Art des verwendeten Ethanols als drei variable Faktoren der Herstellung untersucht. Während Ethanol-Temperatur und Dispergierdauer als numerische Faktoren über einen weiten Temperatur- bzw. Zeitbereich variiert werden können, ist die Ethanol-Art als kategorischer Faktor ausschließlich auf zwei Stufen einstellbar: als eine Stufe die Verwendung von vergälltem Ethanol, als andere Stufe die Verwendung von absolutem Ethanol, Einstellungen zwischen diesen beiden existieren nicht. Als Stufen der anderen beiden Faktoren wurden 5 min und 15 min für die zu untersuchenden Dispergierdauern gewählt, während Ethanol-Temperaturen von 40°C und 60°C in das statistische Versuchsdesign des 2³-Plans integriert wurden. Weitere Parameter der Herstellung wurden konstant gehalten. Als Zentralpunkt zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen Einfluss- und Zielgröße auf eine mögliche Nicht-Linearität wurde der Modifizierungsprozess mit vergälltem Ethanol bei einer Ethanol-Temperatur von 50°C und einer Dispergierdauer von 10 min gewählt und dieser zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit des Modifizierungsprozesses dreimal hergestellt. Dabei wurde der Zentralpunkt nur mit einer Sorte Ethanol hergestellt aufgrund der Annahme, dass sowohl die Reproduzierbarkeit als auch eine mögliche Nichtlinearität für beide Ethanol-Sorten gleich sind. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden als Zielgrößen weiterhin die Bulkeigenschaften Schütt- und Stampfdichte, Hausner-Faktor und Carrs-Index, Fließgeschwindigkeit und Böschungswinkel ausgewählt sowie die partikelspezifischen Parameter spezifische Oberfläche und dispersive Oberflächenenergie. Diese Zielgrößen wurden mit den modifizierten Laktose-Chargen jeweils in Dreifachbestimmungen ermittelt. In den

nachfolgenden Abbildungen der statistischen Versuchsauswertung sind nur die Mittelwerte der Dreifachbestimmungen als Datenpunkte graphisch dargestellt. Eine Auflistung der Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen der Messungen ist im Anhang unter Kapitel 11.2 hinzugefügt. Linkerhand ist in den Abbildungen jeweils der Einfluss von Ethanol-Temperatur und Dispergierdauer auf die Zielgröße bei Verwendung von vergälltem Ethanol dargestellt, rechterhand der Einfluss auf die Zielgröße bei Verwendung von absolutem Ethanol. Dementsprechend sind in den linken Abbildungen sieben Datenpunkte zu erkennen, in den rechten Abbildungen nur vier Datenpunkte, da für die Zentralpunkte vergällter Ethanol verwendet wurde.

Aus Abbildung 8.11 ist zunächst der Einfluss von Ethanol-Temperatur und Dispergierdauer auf die Größe der Schüttdichte ablesbar. Auf Grundlage der ermittelten Datenpunkte konnte für den Einfluss der drei im Versuchsplan untersuchten Faktoren kein statistisch signifikantes Modell unter Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von $\alpha=0,05$ ermittelt werden. Die in der dreidimensionalen Darstellung erkennbare gerasterte Fläche stellt somit den kalkulierten Mittelwert aller hergestellten Chargen dar, um den die ermittelten Datenpunkte streuen. Dementsprechend ist der Mittelwert der Datenpunkte als Darstellung einer gerasterten Fläche nicht zu einer Faktorstufe ausgerichtet, wie es bei signifikanten Einflüssen der Fall wäre, sondern als plane Fläche in der dreidimensionalen Darstellung eingezeichnet. Ein Einfluss der Faktoren auf die Schüttdichte als Zielgröße ist damit nicht signifikant, weder bei Verwendung von vergälltem Ethanol noch bei Einsatz von absolutem Ethanol. Als zufällige Streuung der Datenpunkte um den Mittelwert kann auch die statistische Auswertung der Stampfdichte der

modifizierten Laktose-Pulver als Zielgröße interpretiert werden (Abbildung 8.12). Auch hier besteht kein signifikanter Einfluss der Größe der Faktoren auf das Modifizierungsergebnis.

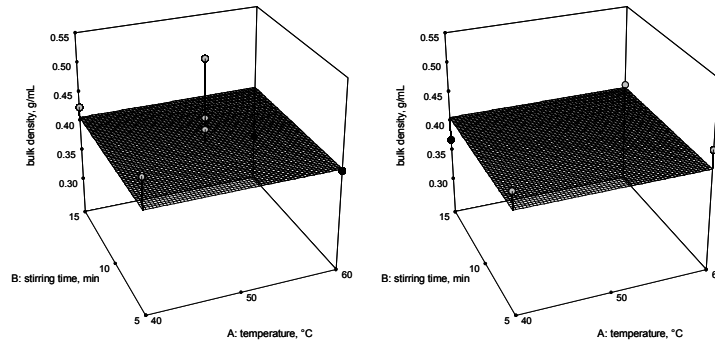


Abbildung 8.11: Einfluss von Dispergierdauer und Ethanol-Temperatur auf die Schüttdichte; links: vergällter Ethanol, rechts: absoluter Ethanol

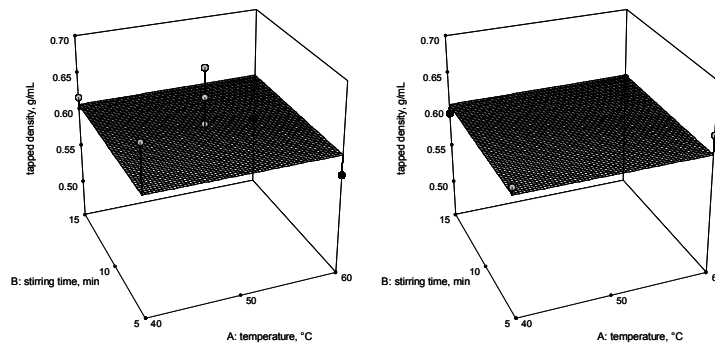


Abbildung 8.12: Einfluss von Dispergierdauer und Ethanol-Temperatur auf die Stampfdichte; links: vergällter Ethanol, rechts: absoluter Ethanol

Sowohl der Hausner-Faktor als auch der Carrs-Index sind Kennwerte, deren Größe von der Schütt- und Stampfdichte eines Pulvers maßgeblich beeinflusst wird. Da die Schütt- und Stampfdichten der modifizierten Laktose-Chargen von den eingestellten Prozessparametern nicht beeinflusst werden, konnte darauf geschlossen werden, dass auch diese beiden Kennwerte durch die Veränderung von Prozessparametern nicht signifikant beeinflusst werden. Der nicht gegebene Einfluss der

Parameter auf die ermittelten Hausner-Faktoren und Carrs-Indices kann aus Abbildung 8.13 und Abbildung 8.14 abgelesen werden.

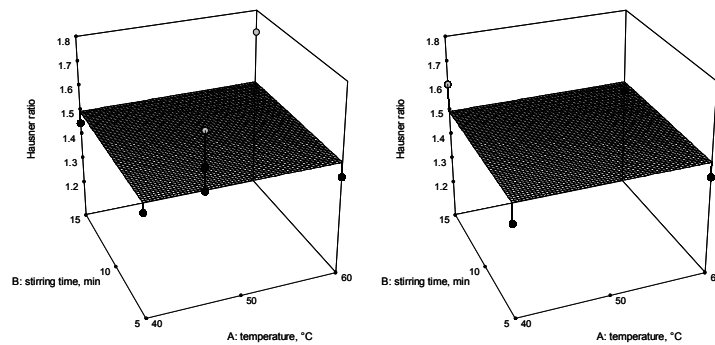


Abbildung 8.13: Einfluss von Dispergierdauer und Ethanol-Temperatur auf den Hausner-Faktor; links: vergällter Ethanol, rechts: absoluter Ethanol

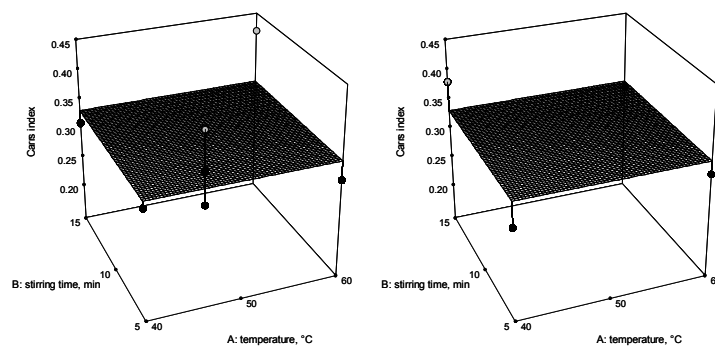


Abbildung 8.14: Einfluss von Dispergierdauer und Ethanol-Temperatur auf den Carrs-Index; links: vergällter Ethanol, rechts: absoluter Ethanol

Verglichen mit den Kennwerten von CapsuLac[®] 60 (Tabelle 8.1) werden die Bulkeigenschaften der Laktose durch die Modifizierung jedoch stark verändert. Aufgrund der sehr rauen Oberfläche mit nadelförmiger, sehr lockerer Struktur besitzen die modifizierten Laktose-Chargen verglichen mit der Siebfraktion von CapsuLac[®] 60 erniedrigte Schütt- und Stampfdichten, woraus höhere Hausner-Faktoren und höhere Carrs-Indices für die jeweiligen Pulver-Chargen resultieren. Die Komprimierbarkeit der Laktose wird durch den Modifizierungsprozess

somit allgemein herabgesetzt, während die einstellten Parameter während der Modifizierung auf den Betrag der Veränderung keinen signifikanten Einfluss ausüben.

Tabelle 8.1: Kennwerte von Pulvereigenschaften einer CapsuLac® 60-Siebfraktion (180-250 µm); Mittelwerte und Standardabweichungen aus Dreifachbestimmungen

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung
Schüttdichte, g/ml	0,663	0,006
Stampfdichte, g/ml	0,754	0,007
Hausner-Faktor	1,14	0,00
Carrs Index	0,12	0,00
Fließgeschwindigkeit, s/100 g	3,0	0,1
Böschungswinkel, °	37,8	1,5
Spezifische Oberfläche, m ² /g	0,07663	0,01042
Dispersive Oberflächenenergie, mJ/m ²	41,49	0,45

Neben einer guten Komprimierbarkeit einer Substanz sind auch ausreichende Fließfähigkeiten von Pulvern Voraussetzung für einen optimal ablaufenden Tablettierprozess. Als Maß für die Fließfähigkeit wurden bei diesem statistischen Versuchsplan die Parameter Fließgeschwindigkeit und Böschungswinkel als Zielgrößen ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8.15 und Abbildung 8.16 dargestellt.

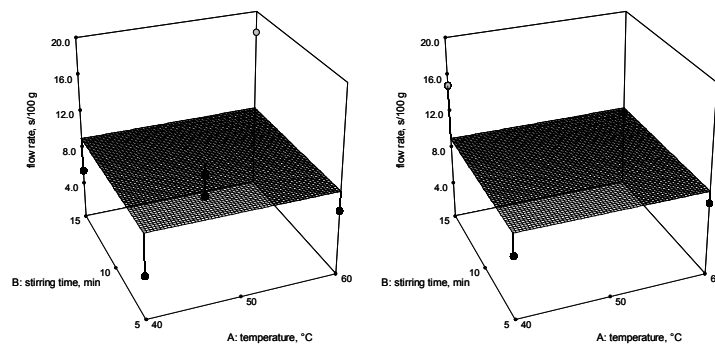


Abbildung 8.15: Einfluss von Dispergierdauer und Ethanol-Temperatur auf die Fließgeschwindigkeit; links: vergällter Ethanol, rechts: absoluter Ethanol

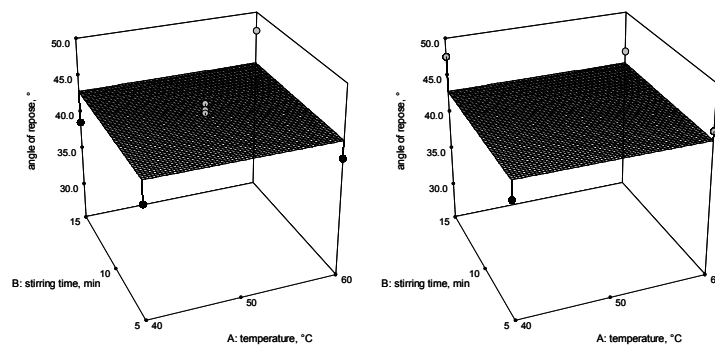


Abbildung 8.16: Einfluss von Dispergierdauer und Ethanol-Temperatur auf den Böschungswinkel; links: vergällter Ethanol, rechts: absoluter Ethanol

Anhand der planen Ausrichtung des als Rasterfläche aufgezeichneten Mittelwertes ist wiederum zu erkennen, dass die Anwendung unterschiedlicher statistischer Modelle keine Signifikanz des Einflusses der gewählten Faktoren auf die Fließgeschwindigkeit und den Böschungswinkel der modifizierten Laktose-Pulverchargen erkennen ließ. Insgesamt wurde mit dem Modifizierungsprozess jedoch die Fließgeschwindigkeit der Chargen im Vergleich zu CapsuLac[®] 60 verlangsamt und der Böschungswinkel der Chargen erhöht. Auch dies kann auf die unterschiedliche Partikeloberfläche von α -Laktose-Monohydrat und während der Modifizierung gebildeter wasserfreier α -Laktose zurückgeführt werden. Zu erkennen ist dies auch an der

gemessenen spezifischen Oberfläche. Während CapsuLac® 60 eine spezifische Oberfläche von ca. $0,08 \text{ m}^2/\text{g}$ besitzt, weisen die modifizierten Laktose-Chargen spezifische Oberflächen von $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $1,56 \text{ m}^2/\text{g}$ auf. Mit der Modifizierung und Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat in wasserfreie α -Laktose trat damit eine signifikante Steigerung der spezifischen Oberfläche ein, die jedoch wiederum unabhängig von den eingestellten Prozessparametern war. Dies ist in Abbildung 8.17 dargestellt.

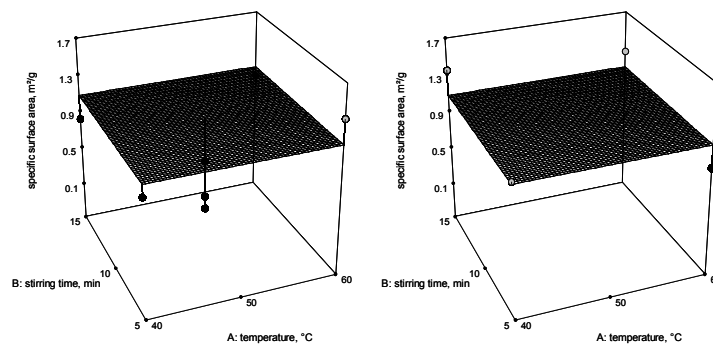


Abbildung 8.17: Einfluss von Dispergierdauer und Ethanol-Temperatur auf die spezifische Oberfläche; links: vergällter Ethanol, rechts: absoluter Ethanol

Die Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat in wasserfreie α -Laktose konnte in rasterelektronischen Aufnahmen als veränderte Oberflächenstruktur der modifizierten Partikeln und in der stark vergrößerten spezifischen Oberfläche der Pulver erkannt werden. Ein drittes Verfahren zur Charakterisierung von Partikeloberflächen ist die Messung der dispersiven Oberflächenenergie mittels der inversen Gaschromatographie. Je heterogener die Partikeloberflächen sind, desto größer sind auch die ermittelten Werte der dispersiven Oberflächenenergie. Im Vergleich zu CapsuLac® 60 ($41,49 \text{ mJ}/\text{m}^2$) wurden für die meisten modifizierten Laktose-Chargen höhere disperse Oberflächenenergien gefunden, lediglich eine Zentralpunkt-Charge hatte

eine niedrigere dispersive Oberflächenenergie von $40,15 \text{ mJ/m}^2$. Die Mittelwerte der Bestimmungen sind mit Standardabweichungen in Tabelle 8.2 aufgelistet. Die höheren dispersiven Oberflächenenergien werden durch die nadelförmige Oberflächenstruktur der wasserfreien α -Laktose bedingt, so dass eine größere Heterogenität der modifizierten Laktose-Oberflächen im Vergleich zur glatten α -Laktose-Monohydrat-Oberfläche des CapsuLac[®] 60 resultiert. Im Gegensatz zur spezifischen Oberfläche konnte bei Auswertung der dispersiven Oberflächenenergie als Zielgröße ein statistisch signifikanter Einfluss der eingestellten Prozessparameter auf das Ergebnis ermittelt werden (Abbildung 8.18). Bei Verwendung von vergälltem Ethanol zur Modifizierung steigt die dispersive Oberflächenenergie der Laktose mit Verlängerung der Dispergierdauer. Die eingestellte Ethanol-Temperatur beeinflusste das Ergebnis nicht, jedoch sinkt der Einfluss der verwendeten Ethanol-Art mit längerer Dispergierdauer. Darüber hinaus konnte diese Korrelation bei Verwendung von absolutem Ethanol nicht gefunden werden. Das angewandte Modell besitzt eine statistische Signifikanz von 98%. Weiterhin ist zu erkennen, dass die Ergebnisse von einzelnen Chargen des Zentralpunktes stark voneinander streuen und die Reproduzierbarkeit dementsprechend gering ist. Der Zusammenhang zwischen der Dispergierdauer und der dispersiven Oberflächenenergie ist somit nicht linear.

Insgesamt beeinflussten die angelegten Prozessparameter die Bulkeigenschaften der modifizierten Laktose-Chargen nicht und die Partikeleigenschaften nur in Hinblick auf die dispersive Oberflächenenergie bei Verwendung von absolutem Ethanol. Der Modifizierungsprozess als solcher führte jedoch zur niedrigeren Schütt- und Stampfdichten und verminderten Fließfähigkeiten, jedoch auch zur

Bildung einer größeren spezifischen Oberfläche und höheren dispersiven Oberflächenenergien, was einen positiven Effekt auf die Tablettierbarkeit ausüben kann, während gleichzeitig die verminderte Fließfähigkeit durch Zugabe geeigneter Fließregulierungsmittel ausgeglichen werden kann.

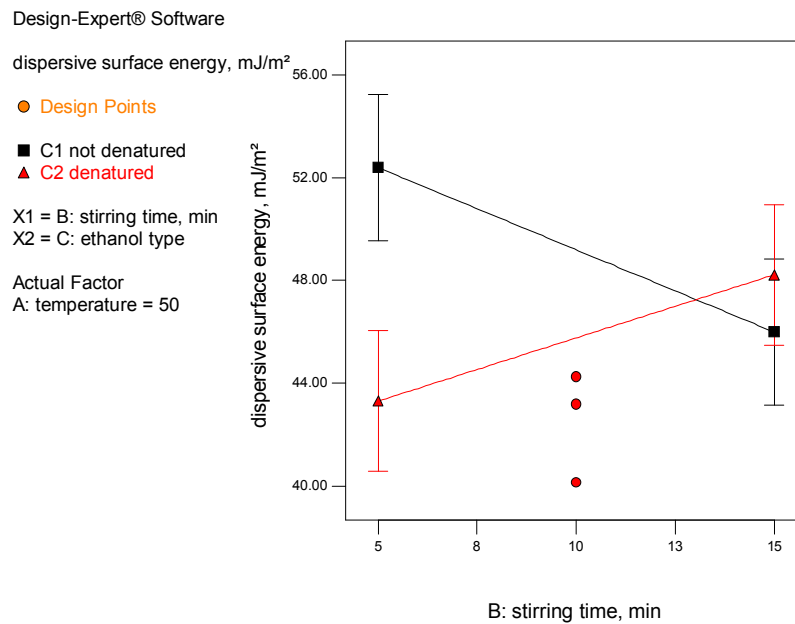


Abbildung 8.18: Statistisch signifikanter Einfluss der Kombination aus Dispergierdauer und verwendetem Ethanol auf die dispersive Oberflächenenergie (Datenpunkte repräsentieren die Mittelwerte aus Dreifachbestimmungen)

Tabelle 8.2: Dispersive Oberflächenenergien von modifizierter Laktose und CapsuLac® 60; Mittelwert (Mw) und Standardabweichung (SD) repräsentieren die Ergebnisse von mindestens Dreifachbestimmungen

Probe	Dispersive Oberflächenenergie, mJ/m ²	
	Mw	SD
CapsuLac® 60	41,49	0,45
40°C, 5 min, unvergällt	53,64	0,46
40°C, 15 min, unvergällt	43,76	0,36
40°C, 5 min, vergällt	44,51	0,41
40°C, 15 min, vergällt	47,24	0,56
60°C, 5 min, unvergällt	51,14	1,51
60°C, 15 min, unvergällt	48,99	0,20
60°C, 5 min, vergällt	42,11	0,11
60°C, 15 min, vergällt	49,20	0,32
50°C, vergällt, 10 min (1)	44,27	0,32
50°C, vergällt, 10 min (2)	43,20	0,56
50°C, vergällt, 10 min (3)	40,15	0,16

8.2.2.2 VERHALTEN IN DER DSC

Die Auswertung von DSC-Heizkurven der hergestellten modifizierten Laktose-Chargen zeigte im Vergleich zum Ausgangsmaterial der Modifizierung CapsuLac® 60 für alle modifizierten Laktose-Chargen ein signifikant verkleinertes endothermes Signal bei ca. 145°C, welches aufgrund des Verlusts von Hydratwasser während des Heizvorgangs in der DSC gebildet wird (Abbildung 8.19). Der Schmelzpeak für α -Laktose

bei ca. 218°C ist bei allen modifizierten Laktose-Chargen sowie bei CapsuLac® 60 vorhanden. Damit bestätigten sich die Ergebnisse aus Kapitel 8.1 auch bei Auswertung eines größeren Probenumfangs, dass während der Modifizierung mit erhitztem Ethanol wasserfreie α -Laktose aus α -Laktose-Monohydrat dehydratisiert und der Anteil an α -Laktose dementsprechend sinkt. Eine Mutarotation der α -Laktose in wasserfreie β -Laktose kann aufgrund des fehlenden β -Laktose-Schmelzpeaks weiterhin ausgeschlossen werden.

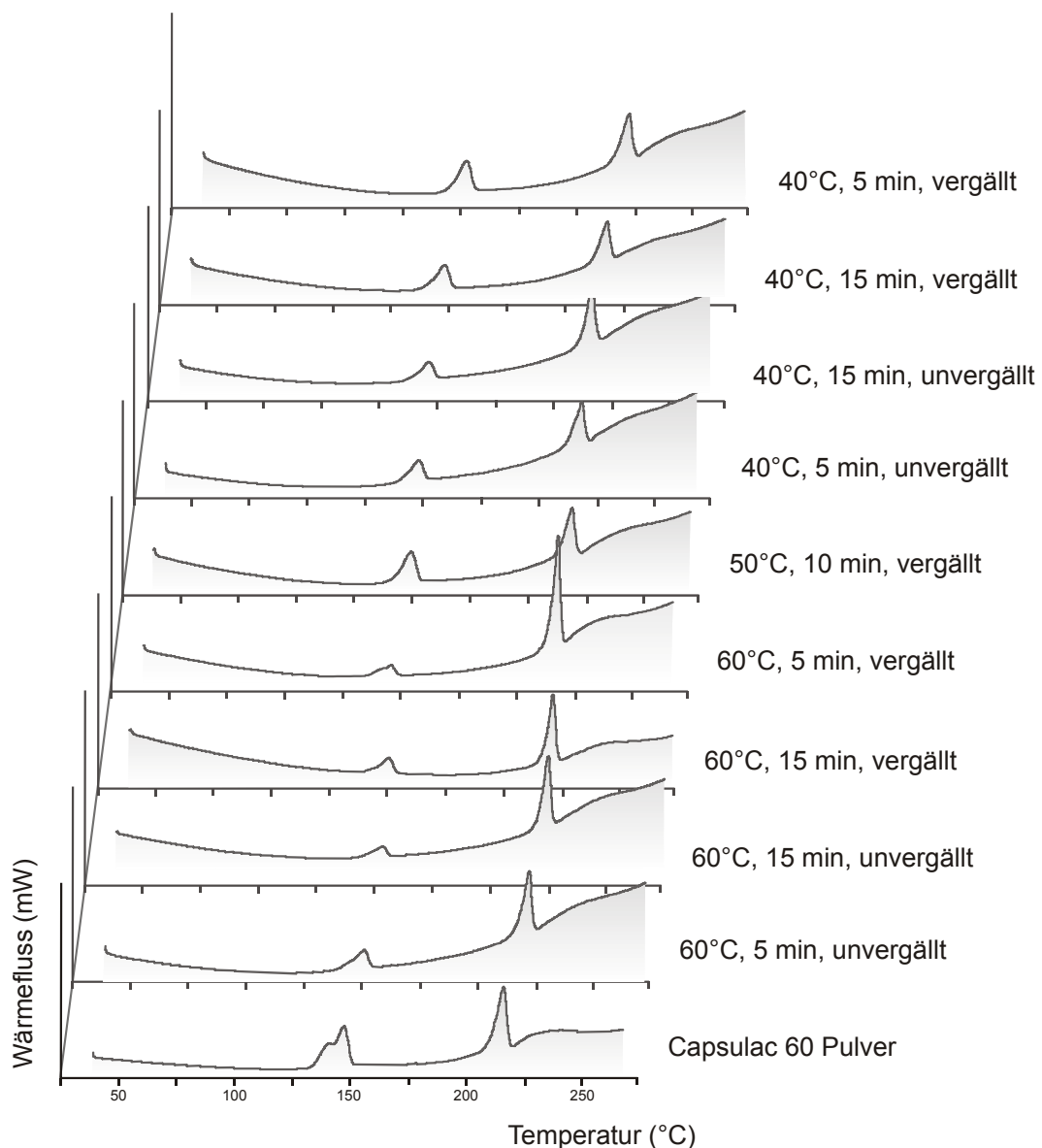


Abbildung 8.19: DSC-Heizkurven von modifizierten Laktose-Pulvern und CapsuLac® 60-Pulver

Obwohl die Signale bei 145°C für modifizierte Laktose-Chargen, die mit Ethanol-Temperaturen von 60°C hergestellt wurden, in Abbildung 8.19 kleiner erschienen als die gleichen Signale von modifizierten Laktose-Chargen, die mit Ethanol-Temperaturen von 40°C hergestellt wurden, korrelierten die ausgewerteten Dehydratisierungsenthalpien nicht mit der eingestellten Temperatur während der Modifizierung (Abbildung 8.20).

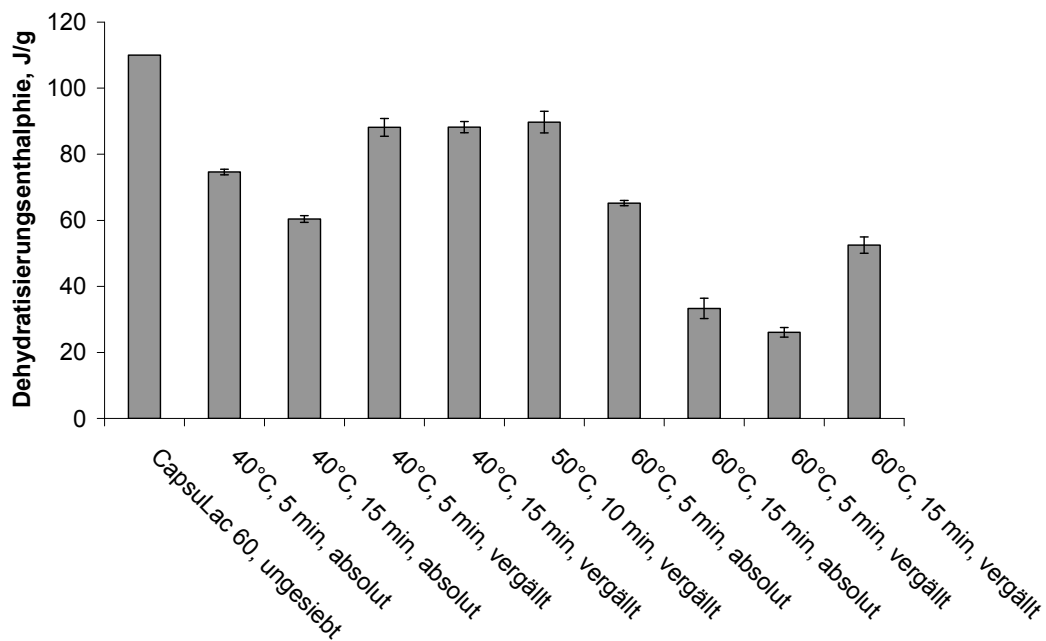


Abbildung 8.20: Einfluss der Ethanol-Temperatur auf die Dehydratisierungsenthalpie des Kristallwasserverlust-Signals (145°C) während des DSC-Heizvorgangs

Im Gegensatz hierzu waren die berechneten Dehydratisierungsenthalpien der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zu den Werten für CapsuLac® 60 signifikant erniedrigt. Die Dehydratisierung während des Heizvorgangs in der DSC benötigt für reines α -Laktose-Monohydrat folglich mehr Energie als für Mischungen aus α -Laktose-Monohydrat und wasserfreier α -Laktose, da hierbei weniger Kristallwasser abgespalten wird.

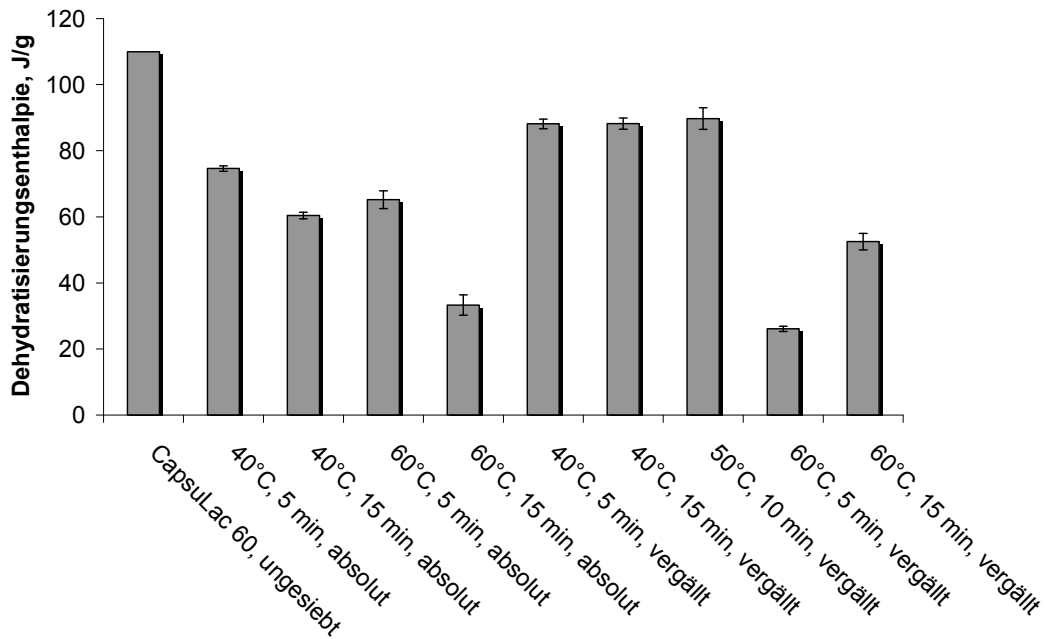


Abbildung 8.21: Einfluss der Ethanol-Art auf die Dehydratisierungsenthalpie des Kristallwasserverlust-Signals (145°C) während des DSC-Heizvorgangs

In Abbildung 8.21 ist der Einfluss der verwendeten Ethanol-Art auf die Dehydratisierungsenthalpie des Kristallwasser-Peaks dargestellt. Das Vergällungsmittel Petrolether ist als niedrig-siedendes Gemisch von gesättigten Kohlenwasserstoffen sehr lipophil, so dass durch dessen Zusatz zu Ethanol die Löslichkeit der Laktose im Ethanol weiter sinken kann. Die Verwendung von Ethanol, der mit 1,0% Petrolether vergällt war, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die Höhe der Dehydratisierungsenthalpie, die während der endothermen Abspaltung des Hydratwassers umgesetzt wurde. Eine mögliche Abnahme der Löslichkeit von Laktose in Ethanol aufgrund des Gehalts an Petrolether beeinflusste die gebildete Menge an wasserfreier α -Laktose während der Modifizierung dementsprechend nicht.

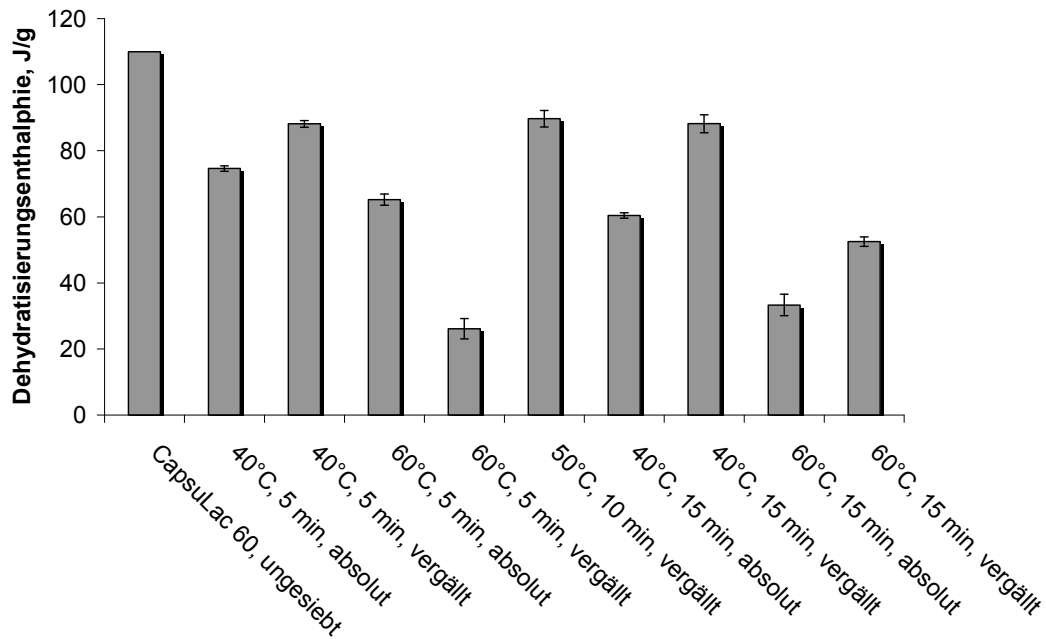


Abbildung 8.22: Einfluss der Dispergierdauer auf die Dehydratisierungsenthalpie des Kristallwasserverlust-Signals (145°C) während des DSC-Heizvorgangs

Neben Ethanol-Temperatur und verwendeter Ethanol-Art korrelierte auch die Dauer der Dispergierung nicht mit der berechneten Dehydratisierungsenthalpie (Abbildung 8.22). Insgesamt beeinflussten damit alle drei veränderten Prozessparameter die Bildung des endothermen Kristallwasser-Peaks während des DSC-Heizvorgangs nicht. Die Variierung von Ethanol-Temperatur, Dispergierdauer und Art des Ethanols nimmt innerhalb der untersuchten Grenzen keinen Einfluss auf den während der Modifizierung gebildeten Anteil an wasserfreier α -Laktose.

8.2.2.3 FORMFAKTOREN DER PARTIKELN

Ein Einfluss der Partikelform von Laktose auf deren Tablettierbarkeit wurde bereits 1987 von Vromans et al. beschrieben (Vromans et al., 1987a), die belegen konnten, dass irregulär geformte Partikeln eine höhere Bindungskapazität aufweisen als glatte Kristalle aufgrund einer höheren spezifischen Oberfläche. Rasterelektronenmikroskopische

Aufnahmen des CapsuLac® 60 und der modifizierten Laktose-Chargen, die bereits in Kapitel 8.1.4 dargestellt und diskutiert wurden, belegten einerseits die Umstrukturierung der Oberfläche von α -Laktose-Monohydrat während der Modifizierung und wiesen andererseits auch auf eine Veränderung der Partikelform hin. Bisherige Ergebnisse ließen die Frage offen, ob die Modifizierung des α -Laktose-Monohydrats lediglich die Oberfläche der Partikeln verändert, oder ob die Auflösungs- und Rekristallisationsvorgänge das gesamte Partikel erfassen. Bei Modifizierung des gesamten Partikels könnte neben der Umgestaltung der Partikelform auch die Partikelgröße beeinflusst werden. Daher wurde die Partikelgrößenverteilung der hergestellten modifizierten Laktose-Chargen bestimmt, um im Vergleich zur Partikelgrößenverteilung einer Siebfraktion (180-250 μm) des Ausgangsmaterials CapsuLac® 60 erste Hinweise auf Partikelgrößen-Veränderungen während der Modifizierung zu erhalten. Die Auswertung der Partikelgrößen-Volumenverteilung basierte auf der Bestimmung der Größe des flächenäquivalenten Kreises (EQPC). Es wurden als Kennwerte die 10%-, 50%, und 90%-Quantile der Partikelgrößenverteilung bestimmt (x_{10} , x_{50} und x_{90}). Betrachtet man die ermittelten x_{10} -Werte, so lässt sich erkennen, dass die Siebfraktion von CapsuLac® 60 mit einem Wert von ca. 135 μm im Gegensatz zu den modifizierten Laktose-Chargen, deren x_{10} -Werte in einem weiten Bereich zwischen 43 μm und 105 μm streuten, einen Feinanteil in einem höheren Partikelgrößenbereich aufwies (Abbildung 8.23). Die teilweise viel kleineren x_{10} -Werte der modifizierten Laktose-Chargen könnten zwei mögliche Ursachen haben: α -Laktose-Monohydrat-Agglomerate zerfallen in kleinere Partikel, was wegen der niedrigen Agglomerationsneigung und glatten Oberfläche von α -Laktose-Monohydrat-Partikeln weniger wahrscheinlich in einem größeren Anteil geschieht, oder Bruchstücke der

gebildeten rauen und nadelförmig belegten Oberfläche der wasserfreien α -Laktose werden abgelöst, die sich dann aufgrund der Oberflächenbeschaffenheit eventuell noch weiter zu Partikelkollektiven verzahnen können.

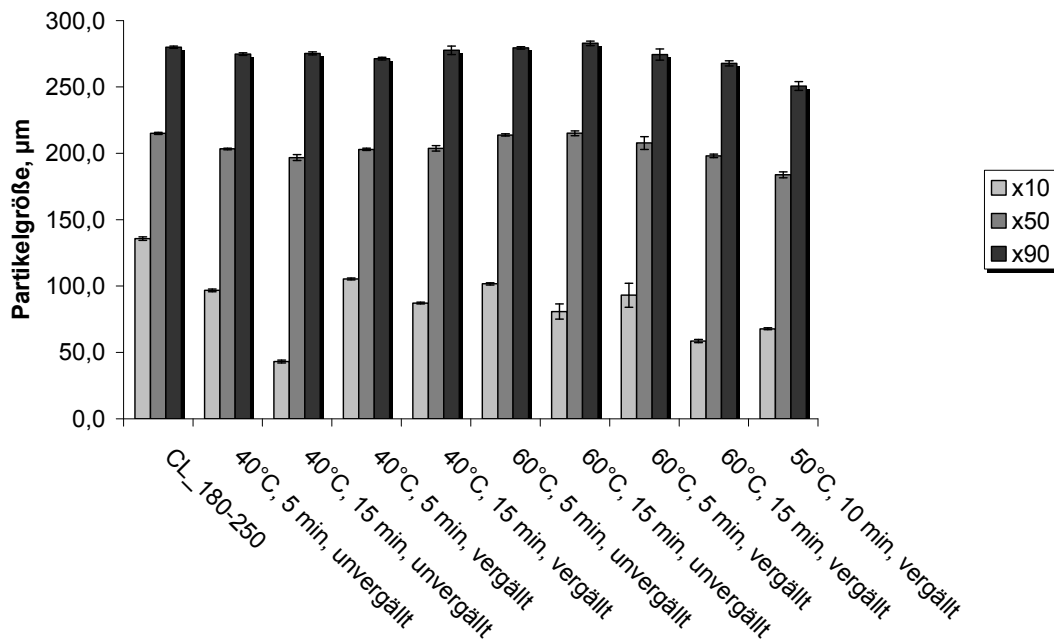


Abbildung 8.23: Kennwerte der Partikelgrößenverteilungen (Volumenverteilung) der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zur CapsuLac[®] 60-Siebfraktion

Anhand der x_{10} -Werte der modifizierten Laktose-Chargen konnte jedoch keine Abhängigkeit der Partikelgrößenverteilung von den eingestellten Prozessparametern Ethanol-Temperatur, Dispergierdauer und verwendete Ethanol-Art ermittelt werden. Darüber hinaus spiegelte sich der Modifizierungsprozess auch nicht in den Partikelgrößen der x_{50} - und x_{90} -Werte wieder, eine signifikante Abweichung der Partikelgrößenverteilung von modifizierter Laktose zu der von CapsuLac[®] 60 konnte über den x_{10} -Wert hinaus nicht gefunden werden. Modifizierte Laktose-Chargen besaßen damit zwar einen Feinanteil mit kleineren Partikelgrößen, darüber hinausgehend wurde die Partikelgrößen-

verteilung des Ausgangsmaterials in einer Siebfraktion von 180-250 μm von der Modifizierung nicht beeinflusst.

Die Sphärizität beschreibt die Kugelförmigkeit von Partikeln und stellt das Verhältnis vom Umfang des flächengleichen Kreises P_{EQPC} zum tatsächlichen Umfang P_{real} als Wert zwischen 0 und 1 dar. In der Auswertung der Sphärizität als Anzahlverteilung sind zwischen den x_{10} , x_{50} und x_{90} -Werten der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zu den Werten von CapsuLac[®] 60 keine signifikanten Unterschiede zu erkennen (Abbildung 8.24). Lediglich eine modifizierte Laktose-Charge, die mit vergälltem Ethanol von 60°C für 5 min dispergiert wurde, zeigte in der Anzahlverteilung auffällig niedrigere Werte für alle drei Kennwerte. Bei Betrachtung der modifizierten Laktose-Chargen und CapsuLac[®] 60 in der Volumenverteilung, die in Abbildung 8.25 dargestellt ist, unterschied sich diese Charge jedoch nicht signifikant von anderen modifizierten Laktose-Chargen. Daher konnte die gefundene Abweichung der in Anzahlverteilungen stärker betonten Feinpartikelfraktion zugeordnet werden, deren Partikeln bei dieser Charge weniger kugelförmig waren als größere Partikeln. Die bei allen modifizierten Laktose-Chargen und CapsuLac[®] 60 ermittelten hohen Sphärizitätswerte zwischen 0,8 und 0,9 belegten eine hohe Kugelförmigkeit aller Partikeln. Insgesamt waren die CapsuLac[®] 60-Partikeln der modifizierten Laktose-Chargen genauso rund wie die modifizierten Laktose-Partikeln, obwohl rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zunächst auf eine stärkere Ausrundung der modifizierten Laktose-Partikeln hindeuteten.

8 MODIFIZIERUNG VON LAKTOSE ZUR DIREKTTABLETTIERUNG

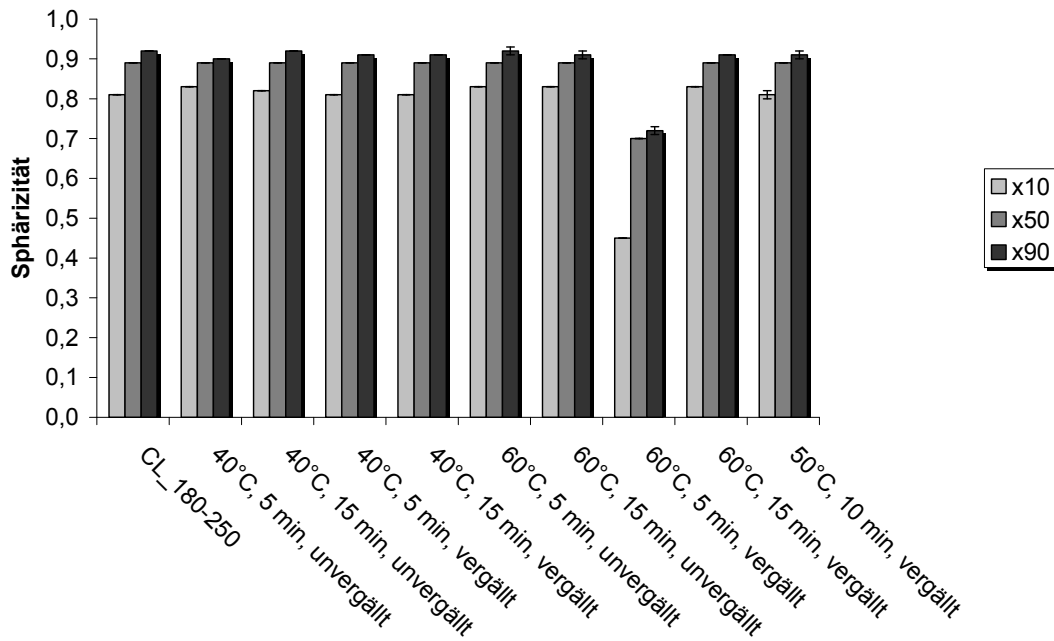


Abbildung 8.24: Sphärizität (Anzahlverteilung) von modifizierten Laktosen im Vergleich zur CapsuLac® 60-Siebfraktion

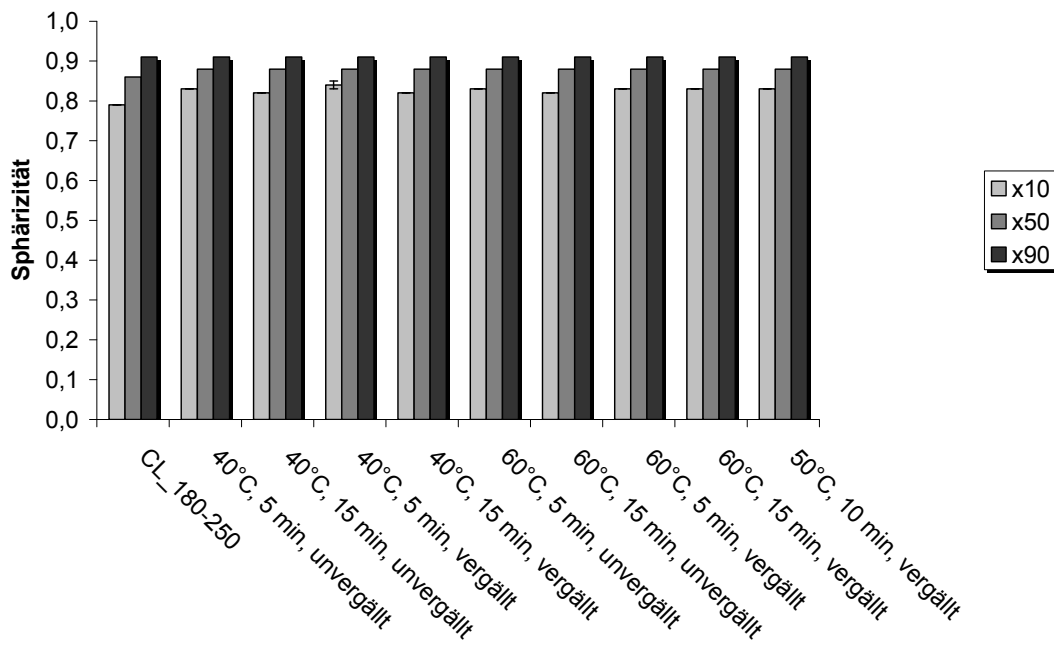


Abbildung 8.25: Sphärizität (Volumenverteilung) von modifizierten Laktosen im Vergleich zur CapsuLac® 60-Siebfraktion

In Bezug auf die Sphärizität der Partikeln veränderte auch die Variation von Herstellungsparametern den Habitus der Laktose-Partikeln nicht. Insgesamt ist die hohe Sphärizität der modifizierten Laktose-Partikeln als positiv für die Tablettierbarkeit zu betrachten.

Das Seitenverhältnis (aspect ratio) ist definiert als Verhältnis von minimalem zu maximalem Feret-Durchmesser, wobei Werte zwischen 0 und 1 ermittelt werden. Ein Wert von 1 ergibt sich bei gleichem maximalem und minimalem Feret-Durchmesser, so dass hiermit Partikeln gekennzeichnet sind, die optimal rund oder quadratisch sind. Bei Auswertung des Seitenverhältnisses der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zu CapsuLac® 60 als Anzahlverteilung (Abbildung 8.26) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den x_{10} - und x_{50} -Werten, lediglich der x_{90} -Wert von CapsuLac® 60 war etwas höher als der x_{90} -Wert der modifizierten Laktose-Chargen.

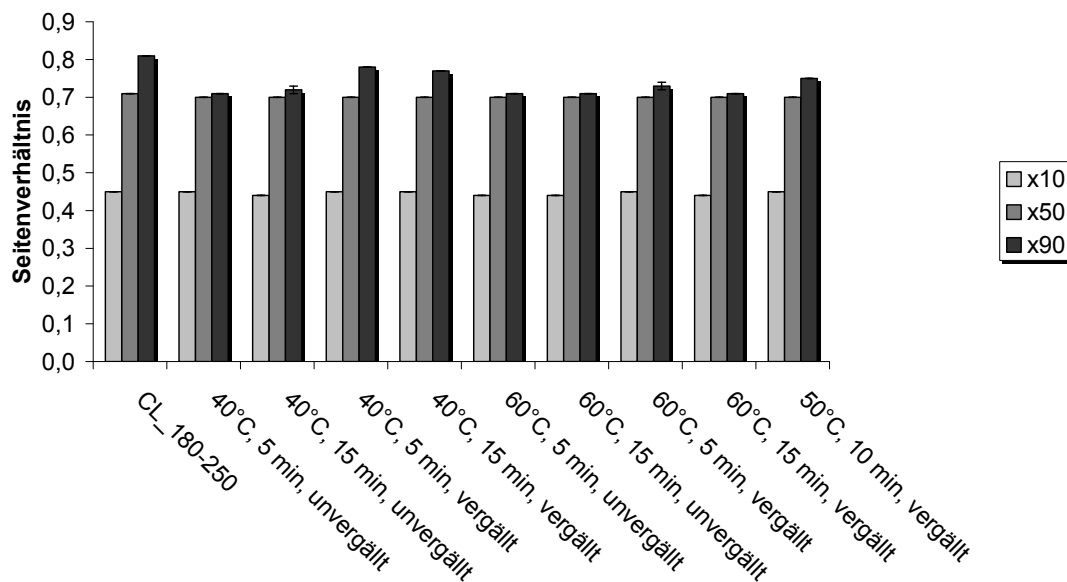


Abbildung 8.26: Seitenverhältnis (Anzahlverteilung) von modifizierten Laktosen im Vergleich zur CapsuLac® 60-Siebfraktion

Innerhalb der modifizierten Laktose-Chargen konnten ebenfalls nur leichte Schwankungen der x_{90} -Werte gefunden werden, während sich die x_{10} - und x_{50} -Werte der Chargen nicht signifikant voneinander unterscheiden. Dies bedeutet, dass sowohl der Prozess der Modifizierung als solcher den Partikelhabitus in Bezug auf das Seitenverhältnis nicht beeinflusst, als auch kein Einfluss von Ethanol-Temperatur, Dispergierdauer und Ethanol-Art auf das Seitenverhältnis der Partikeln besteht. Die hohen gefundenen Werte des x_{50} und x_{90} zwischen 0,7 und 0,8 bestätigen wiederum die runde, gleichmäßige Form der modifizierten Laktose-Partikeln.

Die Konvexität als ein Formfaktor, der die Kompaktheit eines Partikels beschreibt, kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je näher der Wert an 1 liegt, desto kompakter ist das Partikel gebaut und desto weniger konkave Flächen sind an der Oberfläche vorhanden. Die verwendeten Chargen zeigten insgesamt sehr hohe Werte für die Konvexität, die bereits für x_{10} bei ca. 0,8 lagen, während x_{50} und x_{90} Werte von nahezu 1 aufwiesen (Abbildung 8.27). Dementsprechend besitzen die Partikeln – auch die des Feinanteils – alle eine sehr kompakte Struktur. Die Konvexitätswerte sind dabei für alle modifizierten Laktose-Chargen sehr einheitlich, so dass die Variation der Herstellungsparameter wiederum den Partikelhabitus in Bezug auf die Konvexität nicht beeinflusst. Da auch alle drei Kennwerte der Partikelformverteilung zwischen den modifizierten Laktose-Chargen einerseits und der CapsuLac[®] 60-Siebfraktion andererseits nicht signifikant voneinander abwichen, wurde durch den Modifizierungsprozess keine Konvexitätsänderung bewirkt.

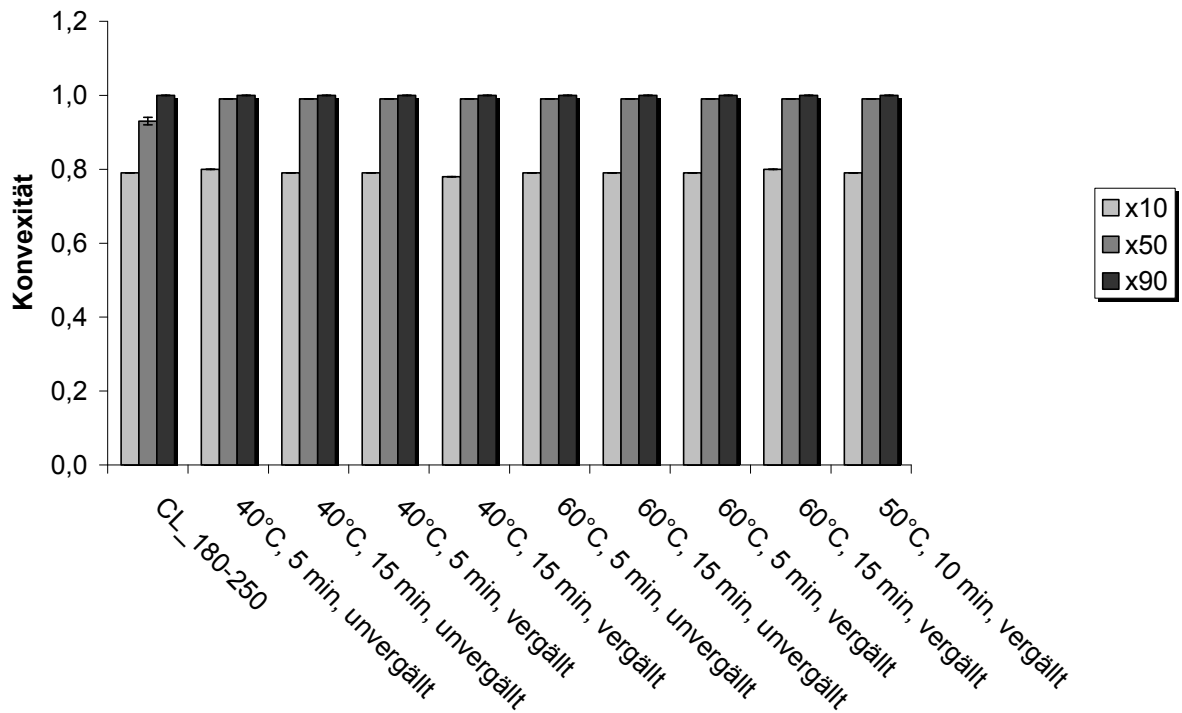


Abbildung 8.27: Konvexität (Anzahlverteilung) von modifizierten Laktosen im Vergleich zur CapsuLac® 60-Siebfraktion

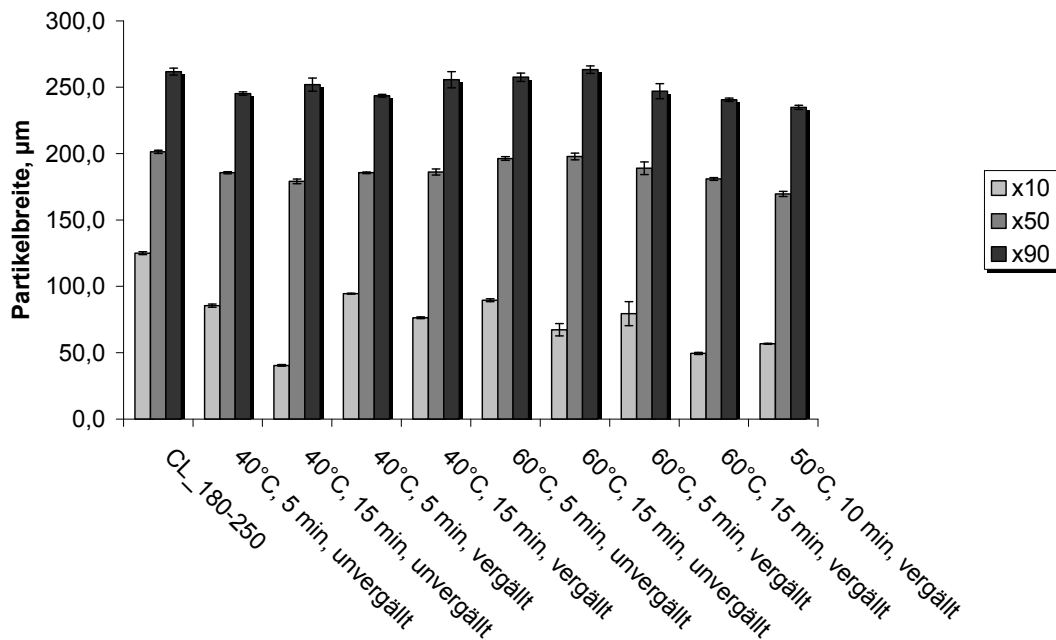


Abbildung 8.28: Partikelbreite (Volumenverteilung) von modifizierten Laktosen im Vergleich zur CapsuLac® 60-Siebfraktion

Die Breite der Partikeln ist in Abbildung 8.28 als Volumenverteilung graphisch aufgezeichnet. Sie bezeichnet den Durchmesser des Partikels, der im 90°-Winkel zum Feret-Durchmesser bestimmt wird. Wie auch bei Auswertung der Parameter Sphärizität, Seitenverhältnis und Konvexität konnte bei Betrachtung des Parameters der Partikelbreite kein wesentlicher Einfluss der Modifizierung auf die erhaltenen Partikelbreiten abgelesen werden. Ein etwas höherer x_{10} -Wert für CapsuLac® 60 ist wiederum durch das Aussieben und die Modifizierung einer definierten Siebfraktion erklärbar. Obgleich sich die ermittelten x_{10} -Werte bei den modifizierten Laktose-Chargen voneinander unterscheiden, konnte kein signifikanter Einfluss der Variation von Herstellungsparametern auf die Breite der Partikeln bestimmt werden.

Aufgrund der kaum vorhandenen Unterschiede in den Parametern Sphärizität, Seitenverhältnis, Konvexität und Partikelbreite, insbesondere in den Kennwerten x_{50} und x_{90} , wurde ein erster Hinweis darauf erlangt, dass die Modifizierung von 180-250 μm großen Partikeln keine Formveränderung der Partikeln hervorruft. Bedingt durch die schlechte Löslichkeit der Laktose im Ethanol lösten sich die Partikeln nicht vollständig auf, so dass der Partikelhabitus bei den verwendeten Prozessparametern insgesamt nicht signifikant verändert wird. Damit können α -Laktose-Monohydrat und wasserfreie α -Laktose bei völlig andersartigem Aufbau der Oberflächenstruktur dennoch die gleichen Partikelmaße aufweisen.

8.2.3 BEWERTUNG DES EINFLUSSES DER HERSTELLUNGSPARAMETER

Die Modifizierung von α -Laktose-Monohydrat mit Ethanol ergab Produkte mit niedriger Schütt- und Stampfdichte und dadurch verringerter Komprimierbarkeit als das Ausgangsmaterial CapsuLac[®] 60. Die mögliche Auswirkung der verringerten Komprimierbarkeit durch eine geringe Packungsdichte auf die Tablettiereigenschaften sollte daher Gegenstand von weiteren Untersuchungsreihen sein. Der Einfluss einer verminderten Fließfähigkeit der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zu CapsuLac[®] 60 auf den Tablettierprozess ist weiterhin bislang ungeklärt. Jedoch können leicht verminderte Fließfähigkeiten generell durch Zugabe von Fließregulierungsmitteln verbessert werden. Die Einstellungen der Prozessparameter hingegen beeinflussten die gemessenen Schütt- und Stampfdichten, Fließgeschwindigkeiten und Böschungswinkeln nicht. Die mit der Modifizierung einhergehende starke Veränderung der Partikeloberfläche führte zu höheren spezifischen Oberflächen und höheren dispersiven Oberflächenenergien, deren Beeinflussung durch die Prozessparameter lediglich für die Zielgröße der dispersiven Oberflächenenergie als signifikant eingestuft werden konnte. Darüber hinaus hatten die Prozessparameter keinen Einfluss auf die Peak-Fläche und die Dehydratisierungsenthalpie des bei 145°C in der DSC detektierten Kristallwasserverlust-Signals. Dieses war bei modifizierten Laktose-Chargen jedoch im Vergleich zu CapsuLac[®] 60 verkleinert und belegte damit die Bildung von wasserfreier Laktose während des Modifizierungsprozesses. Obwohl rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der modifizierten Laktosen auf eine Veränderung des Partikelhabitus hindeuteten, konnten bei Betrachtung der Formfaktoren Sphärizität, Seitenverhältnis, Konvexität und

Partikelbreite keine signifikanten Einflüsse des Modifizierungsprozesses im allgemeinen und der angewandten Prozessparameter im speziellen nachgewiesen werden. Damit ergibt sich aus den gewonnenen Ergebnissen die Frage, ob die Tablettierbarkeit aufgrund des höheren Hausner-Faktors und des höheren Carrs-Index mit der Modifizierung eher verschlechtert wurde, oder die hohe spezifische Oberfläche und höhere dispersive Oberflächenenergie eine verbesserte Tablettierbarkeit der modifizierten Laktose-Pulver bewirkt.

8.3 EINFLUSS DER AUSGANGSPARTIKELGRÖßE

8.3.1 EINLEITUNG UND VERSUCHSZIELE

Bereits bei der Entwicklung sprühgetrockneter Laktose-Handelsqualitäten zeichnete sich ein signifikanter Einfluss der Laktose-Partikelgröße auf die Tablettierbarkeit der Produkte ab. Während zunächst die Bildung von amorpher Laktose durch Sprühtrocknung als maßgeblicher Faktor der hervorragenden Tablettierbarkeit von sprühgetrockneten Handelsprodukten angesehen wurde, rückte in den Neunzigerjahren die Partikelgröße der sprühgetrockneten Handelsqualitäten in den Fokus des Interesses. Mit sinkender Partikelgröße erfolgt die Bindung zwischen Partikeln in der Direktverpressung zunehmend durch plastische Deformierung, während der Fragmentierungsanteil sinkt (Bolhuis et al., 2006; Bolhuis et al., 2004; Vromans et al., 1987b). Beispiele hierfür sind die sprühgetrockneten Handelsqualitäten SuperTab[®] 14SD mit kleinerer Partikelgröße und SuperTab[®] 11SD mit größerer Partikelgröße. Darüber hinaus ist jedoch auch der vorherrschende Bindungsmechanismus der Tablettiersubstanz für den Einfluss der Partikelgröße auf die Bruchfestigkeit von Tabletten entscheidend. Das Tablettierverhalten von Substanzen, die in der Direktverpressung sehr stark fragmentieren wie beispielsweise Natriumchlorid, wird von der primären Partikelgröße kaum beeinflusst (Vromans et al., 1985). Neben der Tablettierbarkeit der Substanz kann auch die Lagerstabilität der Tabletten stark von der Partikelgrößenverteilung der Substanz abhängig sein. So fanden Fichtner et al. eine Abhängigkeit der Tabletten-Bruchfestigkeit von der eingesetzten Partikelgrößenverteilung bei Lagerung von Tabletten bei 57% rF (Fichtner et al., 2005). Daher wurden im Rahmen dieser

Versuchsreihe zwei unterschiedliche Partikelgrößenfraktionen aus α -Laktose-Monohydrat (CapsuLac[®] 60) verwendet. Dazu wurde die bereits vorher eingesetzte Partikelgrößenfraktion von 180-250 μm untersucht und deren Eigenschaften mit denen einer Partikelgrößenfraktion von 250-355 μm verglichen. Der Vergleich der Pulvereigenschaften erfolgte dabei sowohl mit den reinen Partikelgrößenfraktionen als auch mit daraus gewonnenen Produkten nach Modifizierung mit Ethanol. Die Modifizierungen wurden bei Ethanol-Temperaturen von 60°C und Dispergierdauern von 15 min mit vergälltem Ethanol 99,0% (V/V) durchgeführt. Das Laktose-Ethanol-Verhältnis betrug in jedem Dispergierzyklus konstant 1:5, wobei pro Modifizierung drei Dispergierzyklen stattfanden. Weiterhin wurden die Pulver- und Tablettiereigenschaften der modifizierten Partikelgrößenfraktionen mit denen von CapsuLac[®] 60 als Ausgangsmaterial und Tablettose[®] 80 als gut direkttablettierbare Laktose-Handelsqualität verglichen.

8.3.2 CHARAKTERISIERUNG NICHT-MODIFIZierter UND MODIFIZierter PARTIKELGRÖßENFRAKTIONEN

Mit Hilfe von Partikelgrößen-Messungen konnte der Einfluss der Modifizierung auf die Partikelgrößenverteilung der hergestellten Siebfraktionen verfolgt werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8.29 als Verteilungsdichtefunktion in einer Volumenverteilung zu erkennen. Nach Modifizierung der kleineren Siebfraktion mit Partikelgrößen von 180-250 μm resultierte eine modifizierte Laktose-Charge mit etwas höherer Partikelgröße und einem höheren Feinanteil im Bereich von 30-60 μm . Die Modifizierung der gröbereren Siebfraktion mit Partikelgrößen von 250-355 μm hingegen verschob die Partikelgrößenverteilung der gröbereren Fraktion deutlich zu größeren Partikeln, der x_{90} -Wert lag mit 411,60 μm bei der modifizierten Charge

deutlich höher als bei der nicht-modifizierten Siebfraktion mit 339,86 μm (Tabelle 8.3). Damit resultierte die Modifizierung der gröberer Siebfraktion in Partikeln, deren Größe sogar die von CapsuLac[®] 60 übertrafen. Tablettose[®] 80 besaß als agglomerierte Laktosequalität die breiteste Partikelgrößenverteilung.

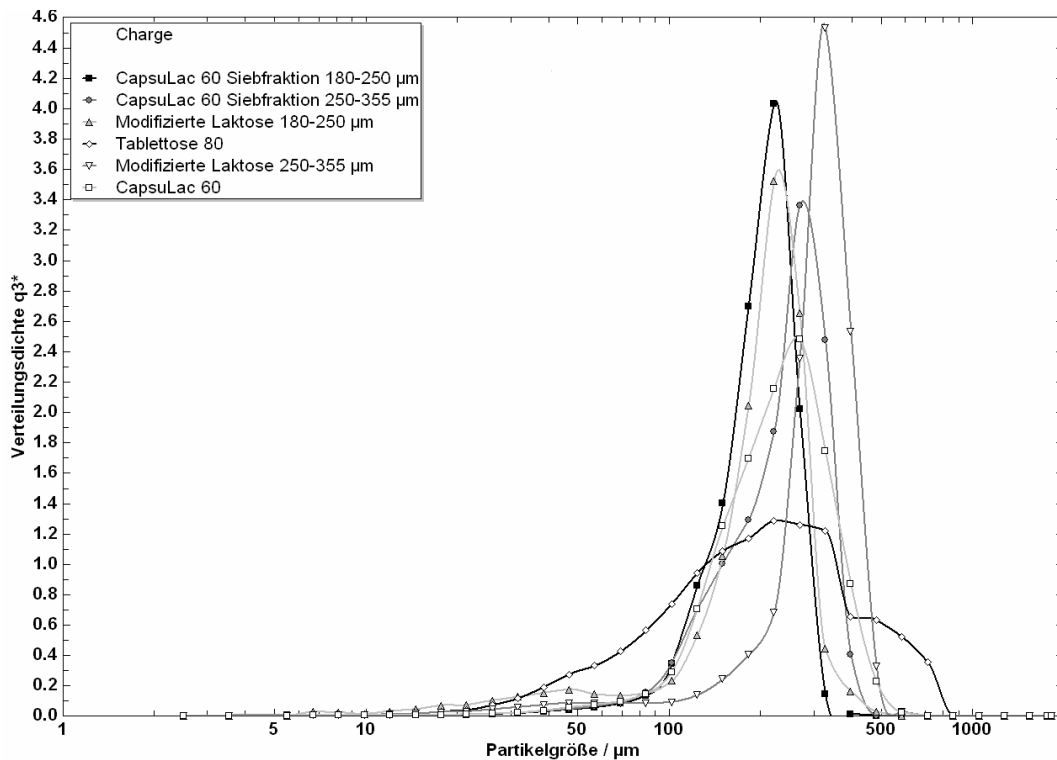


Abbildung 8.29: Partikelgrößenverteilungen von CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose in unterschiedlichen Partikelgrößenfraktionen

Die nach Modifizierung gefundenen größeren Partikeln der gröberer Siebfraktion korrelieren mit der sehr hohen spezifischen Oberfläche dieser Charge (Abbildung 8.31). Die Dehydratisierung der glatten α -Laktose-Monohydrat-Oberfläche in die voluminöse, nadelförmige Oberfläche der wasserfreien α -Laktose bewirkte insgesamt eine Volumenvergrößerung der Partikeln, die sich in den höheren Werten für x_{10} , x_{50} und x_{90} widerspiegelte. Eine höhere spezifische Oberfläche kann dabei ein Maß für den Grad der Dehydratisierung sein. Wird also mehr α -Laktose-Monohydrat in wasserfreie α -Laktose dehydratisiert, so

entsteht eine größere Menge an nadelförmig belegter wasserfreier α -Laktose mit einer sehr hohen spezifischen Oberfläche und das Volumen der Partikeln nimmt stark zu, was in höheren Werten der Partikelgrößenverteilung zu sehen ist. Damit besteht eine Korrelation zwischen der Steigerung der spezifischen Oberfläche der Partikeln und der Größenzunahme der Partikeln nach der Modifizierung. Die spezifische Oberfläche der kleineren Siebfraction erhöhte sich mit der Modifizierung nicht so stark und daher war die Partikelgrößenverteilung weniger weit zu höheren Werten verschoben.

Tabelle 8.3: Partikelgrößen von CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose in unterschiedlichen Siebfractionen

Charge	x₁₀, µm	x₅₀, µm	x₉₀, µm
CapsuLac [®] 60	127,98	232,14	357,31
CapsuLac [®] 60 180-250 µm	125,75	203,88	269,60
Modifiziert 180-250 µm	89,69	211,59	285,32
CapsuLac [®] 60 250-355 µm	126,76	248,85	339,86
Modifiziert 250-355 µm	180,12	317,13	411,60
Tablettose [®] 80	67,05	200,17	483,46

Ein Vergleich der Schütt- und Stampfdichten von CapsuLac[®] 60 als ungesiebte Ware mit den Schütt- und Stampfdichten der Siebfraction belegte signifikant niedrigere Schütt- und Stampfdichten für die größere Siebfraction (Abbildung 8.30). Für die Schütt- und Stampfdichten der kleineren Siebfraction hingegen wurden etwas höhere Werte ermittelt. Da kleinere Partikeln sich enger aneinander lagern können, während bei größeren Partikeln mehr interpartikulärer Freiraum bleibt, stimmten die

gefundenen höheren Dichten für kleinere Partikeln bzw. niedrigeren Dichten für größere Partikeln auch mit den erwarteten Ergebnissen überein.

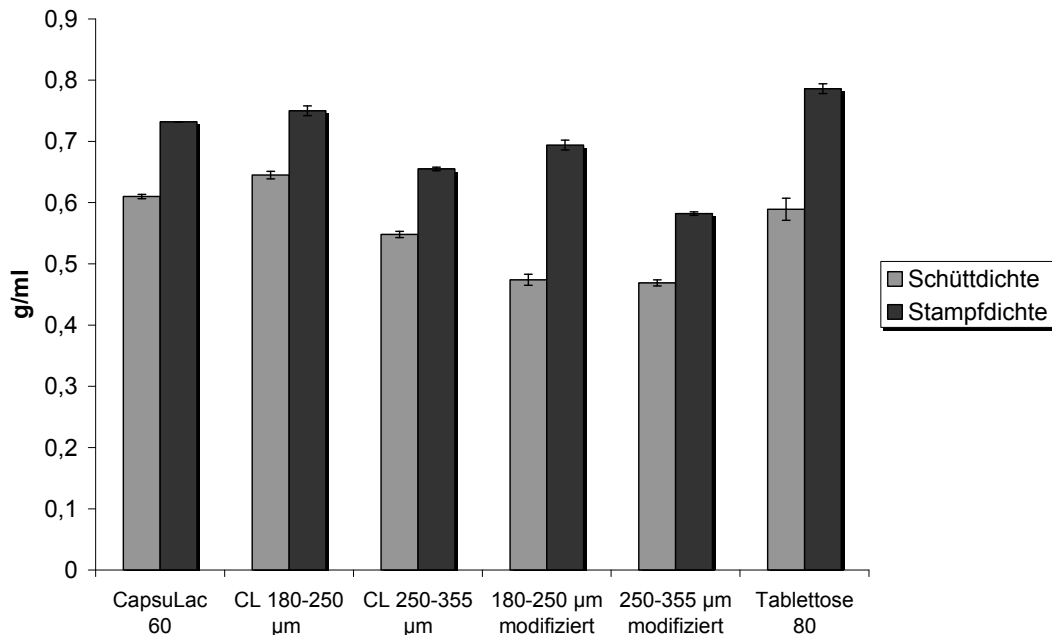


Abbildung 8.30: Schütt- und Stampfdichte von CapsuLac® 60, Tablettose® 80 und modifizierter Laktose in unterschiedlichen Partikelgrößenfraktionen

Nach der Modifizierung der Siebfraktionen waren deren Schüttdichten und Stampfdichten im Vergleich zu den nicht-modifizierten Siebfraktionen signifikant niedriger. Die raue Oberfläche der Partikeln mit einer signifikant höheren spezifischen Oberfläche (Abbildung 8.31) führte zu einer weiteren Verringerung der Packungsdichte gegenüber den nicht-modifizierten Siebfraktionen. Die Stampfung der modifizierten Pulver bewirkte eine dichtere Packung der Partikeln, wobei nach der Modifizierung die kleinere Siebfraktion wegen der möglichen engeren Zusammenlagerung eine höhere Stampfdichte hatte. Im Vergleich zu den nicht-modifizierten Siebfraktionen war sie jedoch signifikant erniedrigt. Tablettose® 80, das aus gleichmäßig runden Partikel-Agglomeraten mit rauer Oberfläche besteht, zeigte im Vergleich mit allen

anderen Chargen, deren Ausgangsmaterial jeweils CapsuLac® 60 war, die höchste Schütt- und Stampfdichte. Dies konnte zum einen mit der sehr runden Form und rauen Oberfläche der Partikel-Agglomerate erklärt werden, zum anderen mit größeren Partikel-Agglomeraten im Vergleich zur CapsuLac® 60 Partikelgröße. Während 90% der CapsuLac® 60-Partikeln kleiner 400 µm sind und 40-70% kleiner 250 µm, sind 97% der Tablettose® 80-Partikeln kleiner 630 µm und 40-75% kleiner als 180 µm, womit Tablettose® 80 insgesamt aus einem höheren Prozentsatz grober Partikeln besteht, so dass insgesamt eine lockere Packung erreicht wird.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Materialeigenschaften konnten für die modifizierten Partikelgrößenfraktionen signifikant höhere spezifische Oberflächen bestimmt werden als für CapsuLac® 60 (0,66 m²/g und 1,00 m²/g gegenüber 0,06 m²/g), der Wert für Tablettose® 80 lag mit 0,33 m²/g genau dazwischen. Obwohl eine kleinere Partikelgrößenfraktion insgesamt über eine größere Oberfläche verfügt, konnte nach Modifizierung für die kleinere Partikelgrößenfraktion eine niedrigere spezifische Oberfläche im Vergleich zur größeren Partikelgrößenfraktion ermittelt werden. Diese kann einerseits mit einer höheren Dehydratisierungsrate des α-Laktose-Monohydrats in wasserfreie α-Laktose erklärt werden, so dass trotz kleinerer Ausgangsoberfläche mehr der nadelförmig belegten Partikeloberfläche entsteht, die insgesamt eine größere spezifische Oberfläche besitzt. Andererseits scheinen die Siebfraktionen ein unterschiedliches Lösungsverhalten im Ethanol zu besitzen. Dies kann daran erkannt werden, dass nach Modifizierung der kleineren Siebfraktion diese trotz eines höheren Feinanteils eine niedrigere spezifische Oberfläche besitzt. Insbesondere der x10-Wert ist mit 89,69 µm signifikant erniedrigt. Kleinere Partikeln könnten damit teilweise vollständig im erhitzten Ethanol gelöst werden

und bei Abkühlung der Laktose-Ethanol-Suspension in kompakter Form ohne nadelförmige Strukturen wieder ausfallen, so dass eine kleinere Oberfläche resultiert, obwohl ein höherer Laktose-Feinanteil messbar ist.

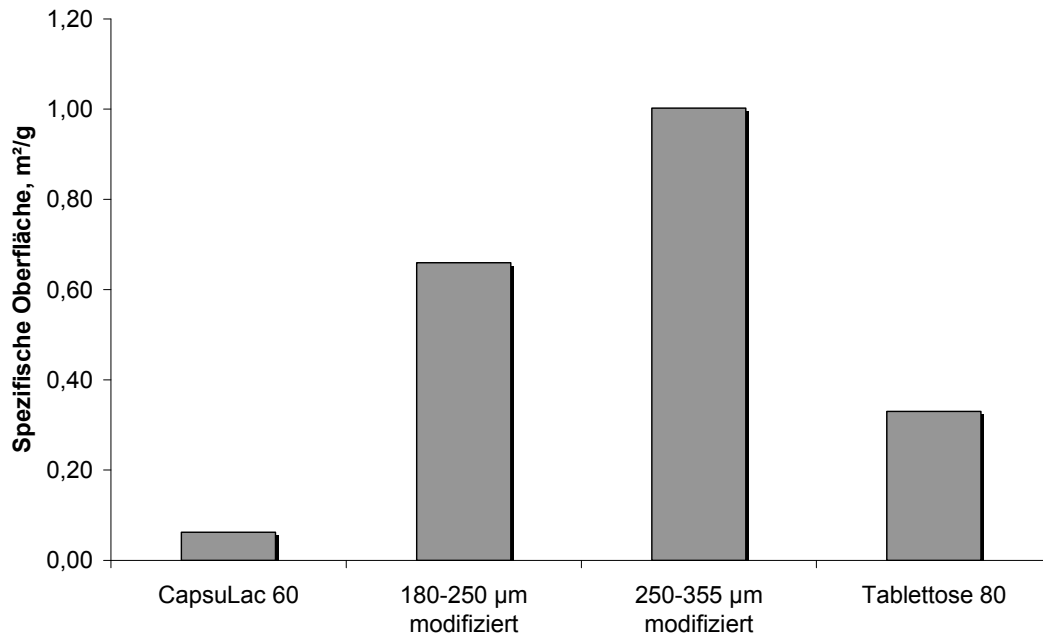


Abbildung 8.31: Spezifische Oberfläche von CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose in unterschiedlichen Partikelgrößenfraktionen

Bei Betrachtung der Hausner-Faktoren und Carrs-Indices in Abbildung 8.32 und Abbildung 8.33 kann der Einfluss der Partikelgröße auf die Komprimierbarkeit der Pulver nachvollzogen werden. Die höhere Partikelgröße bewirkt bei den nicht-modifizierten Partikelgrößenfraktionen nur eine leichte Verringerung der Komprimierbarkeit im Vergleich zu CapsuLac[®] 60. Nach Modifizierung resultiert der größere Unterschied zwischen Schütt- und Stampfdichte der kleineren Partikelgrößenfraktion in einer verringerten Komprimierbarkeit, was anhand des sehr hohen Hausner-Faktors von 1,47 und Carrs-Index von 0,32 zahlenmäßig belegt wurde.

8 MODIFIZIERUNG VON LAKTOSE ZUR DIREKTTABLETTIERUNG

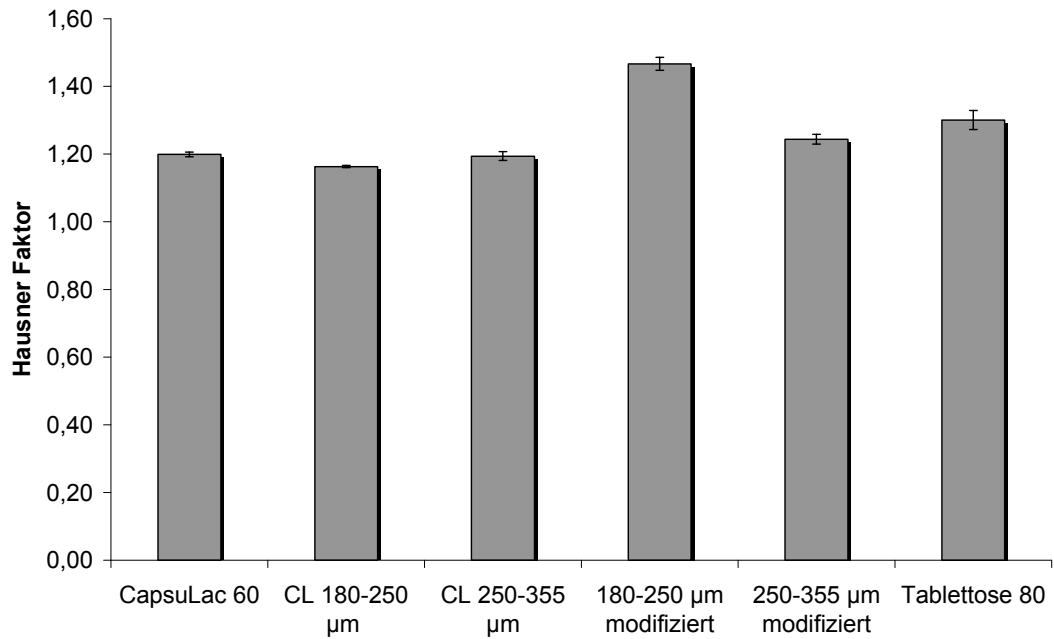


Abbildung 8.32: Hausner-Faktoren von CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose in unterschiedlichen Partikelgrößenfraktionen

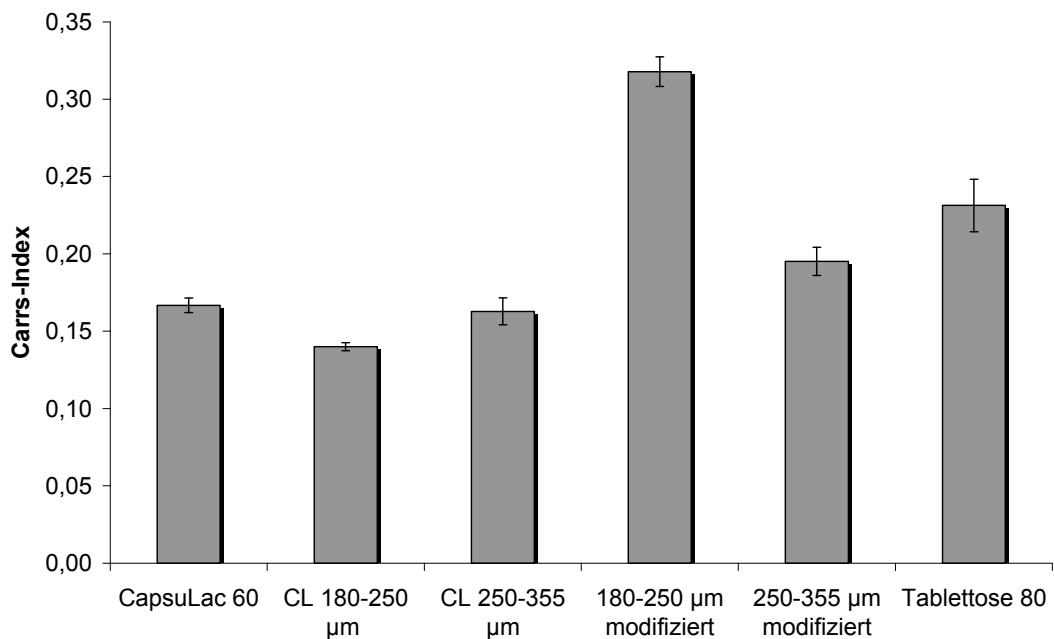


Abbildung 8.33: Carrs-Indices von CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose in unterschiedlichen Partikelgrößenfraktionen

Ogleich Hausner-Faktor und Carrs-Index der größeren modifizierten Partikelgrößenfraktion niedriger sind, wurden nach Modifizierung für beiden Chargen höhere Werte als für die nicht-modifizierten Chargen

gefunden. Insgesamt wurde die Komprimierbarkeit der Partikelgrößenfraktionen mit der Modifizierung erniedrigt. Für Tablettose[®] 80 konnten wiederum Werte zwischen denen der modifizierten Partikelgrößenfraktionen und denen der nicht-modifizierten Partikelgrößenfraktionen und CapsuLac[®] 60 gefunden werden.

Der Einfluss der Modifizierung auf die Fließfähigkeit der Chargen ist in Abbildung 8.34 anhand der Böschungswinkel dargestellt. Zwischen CapsuLac[®] 60 und den beiden Partikelgrößenfraktionen ist kein signifikanter Unterschied erkennbar, alle Chargen wiesen Böschungswinkel von ca. 38° auf. Durch Modifizierung der Partikelgrößenfraktionen erhöhten sich diese jedoch auf ca. 48° für die kleinere Partikelgrößenverteilung und ca. 40° für die größere Partikelgrößenverteilung. Mit sinkender Partikelgröße konnte damit nach Modifizierung eine verminderte Fließfähigkeit gefunden werden. Dies steht zunächst im Widerspruch zur höheren spezifischen Oberfläche der gröberen modifizierten Partikelgrößenfraktion, kann jedoch durch den Einfluss weiterer Faktoren wie Partikelform oder Kompaktheit der Partikeln hervorgerufen sein. Im Vergleich dazu lag auch der Böschungswinkel von Tablettose[®] 80 bei 40°.

Insgesamt führt der Einsatz kleinerer Partikelgrößen in den untersuchten Grenzen verglichen mit höheren Partikelgrößen zu höheren Schütt- und Stampfdichten, Hausner-Faktoren und Carrs-Indices sowohl bei nicht-modifizierten als auch bei modifizierten Partikelgrößenfraktionen. Demgegenüber konnten in dieser Versuchsreihe größere Partikel während der Modifizierung stärker dehydratisiert werden, woraus eine höhere spezifische Oberfläche resultierte.

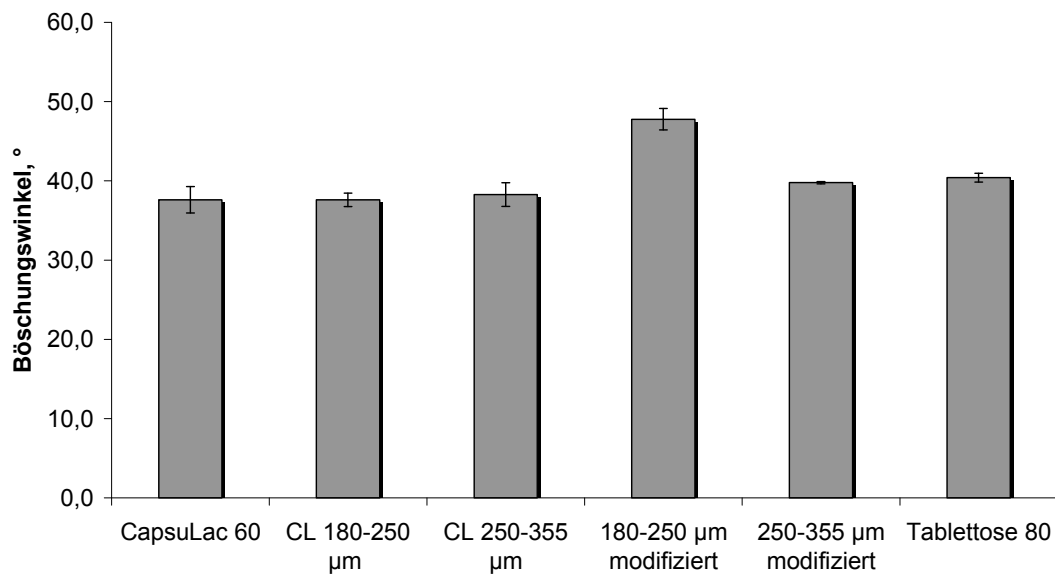


Abbildung 8.34: Böschungswinkel von CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose in unterschiedlichen Partikelgrößenfraktionen

8.3.3 TABLETTIERVERHALTEN MODIFIZIERTER PARTIKELGRÖßENFRAKTIONEN

Die Überprüfung der Tablettiereigenschaften der beiden modifizierten Partikelgrößenfraktionen erfolgte im Vergleich zu Tablettose[®] 80. Hierzu wurden Tabletten aus Tablettose[®] 80 mit einer Masse von 400 mg und einer Soll-Bruchfestigkeit von 70 N hergestellt. Anschließend wurden CapsuLac[®] 60 ungesiebt sowie die beiden modifizierten Laktose-Chargen mit denselben, unveränderten Einstellungen von Ober- und Unterstempel der Tablettenpresse zu Tabletten verpresst. Die Beibehaltung der gleichen Presseinstellungen diente in dieser Untersuchungsreihe dazu, Unterschiede zwischen den Tablettiermischungen sowohl in Hinblick auf die resultierenden Massen als auch auf die Bruchfestigkeiten und Zerfallszeiten der Tabletten detektieren zu können. Die Ergebnisse bei Vergleich der Tablettenmassen sind in Abbildung 8.35 zu erkennen. Bei gleicher Ober- und Unterstempelleinstellung konnten bei Verpressung von CapsuLac[®] 60 ebenfalls

Tabletten mit einer Masse von ca. 400 mg hergestellt werden. Im Gegensatz dazu betrug die Tablettenmasse beider modifizierter Laktose-Chargen wegen der niedrigeren Packungsdichte und damit einhergehenden niedrigeren Schütt- und Stampfdichten nur ca. 300 mg. Obgleich die beiden modifizierten Laktose-Chargen unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen aufwiesen und daraus resultierende voneinander abweichende Schüttdichten, konnten gleich schwere Tabletten produziert werden.

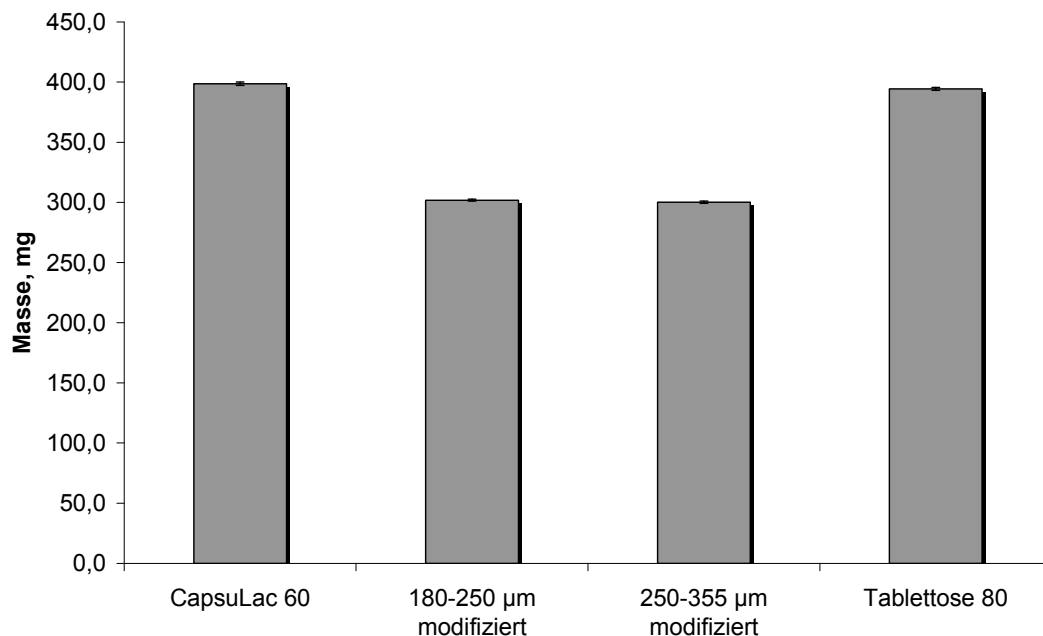


Abbildung 8.35: Masse von Tabletten aus CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose

Die Bruchfestigkeiten der modifizierten Chargen unterschieden sich dennoch signifikant voneinander (Abbildung 8.36). Aufgrund der höheren spezifischen Oberfläche der modifizierten größeren Siebfraction standen den Tabletten dieser Charge mehr Bindungsstellen zur Verfügung, so dass die Tabletten höhere Bruchfestigkeiten von ca. 29,6 N aufwiesen als Tabletten der modifizierten kleineren Siebfraction mit niedrigerer spezifischer Oberfläche und kleineren Bruchfestigkeiten von nur ca.

20,7 N. Aus beiden modifizierten Siebfractionen waren damit weniger, insgesamt ungenügend bruchfeste Tabletten herstellbar als aus der Vergleichssubstanz *Tablettose*[®] 80 und ungesiebter *CapsuLac*[®] 60 aufgrund von niedrigeren Schütt- und Stampfdichten und der damit bei gleicher StempelEinstellung signifikant niedrigeren Masse. Die hohe spezifische Oberfläche der modifizierten Chargen konnte dies bei Tablettierung dieser Siebfractionen nicht ausgleichen.

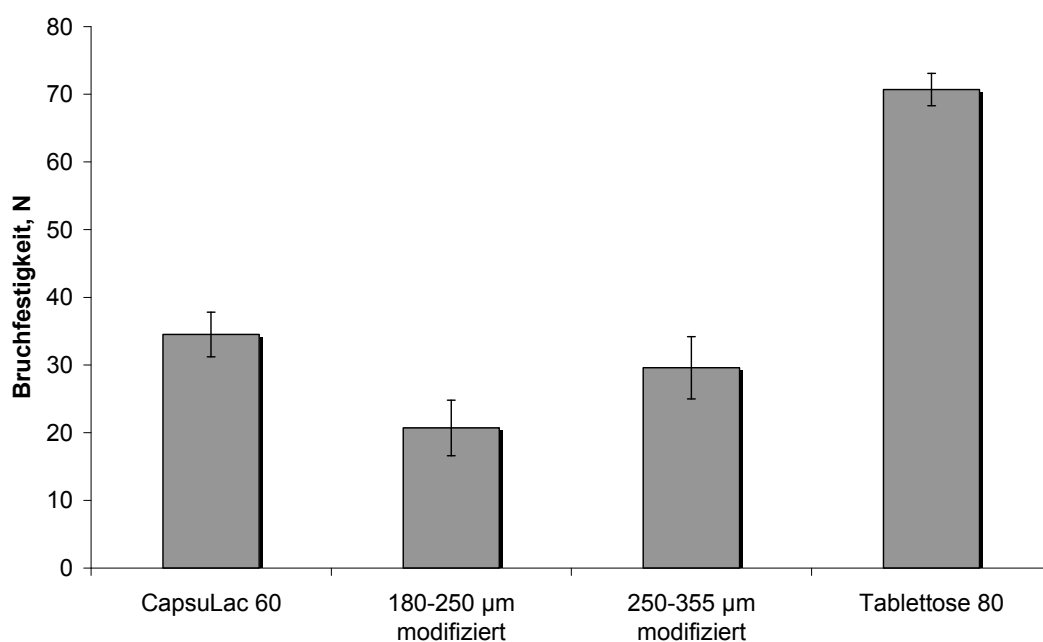


Abbildung 8.36: Bruchfestigkeiten von Tabletten aus *CapsuLac*[®] 60, *Tablettose*[®] 80 und modifizierter Laktose

Der Zerfall der modifizierten Laktose-Siebfractionen wurde maßgeblich von der gefundenen Bruchfestigkeit beeinflusst. Die höhere Bruchfestigkeit der Tabletten der größeren modifizierten Siebfraction spiegelte sich auch in einer längeren Zerfallszeit dieser Charge von ca. 7 min wieder (Abbildung 8.37). Dahingegen zerfielen die Tabletten der kleineren modifizierten Siebfraction schon nach ca. 5 min. Dies entsprach auch etwa der Zerfallszeit von *CapsuLac*[®] 60-Tabletten, während in Tabletten aus *Tablettose*[®] 80 aufgrund ihrer porösen

Partikel-Agglomerat-Struktur demineralisiertes Wasser sehr gut eindringen kann und einen Zerfall der Tabletten innerhalb von ca. 1 min bewirkt. Die Zerfallszeit der modifizierten Laktose-Tabletten war jedoch gegenüber CapsuLac[®] 60 gleich geblieben oder wurde sogar verlängert.

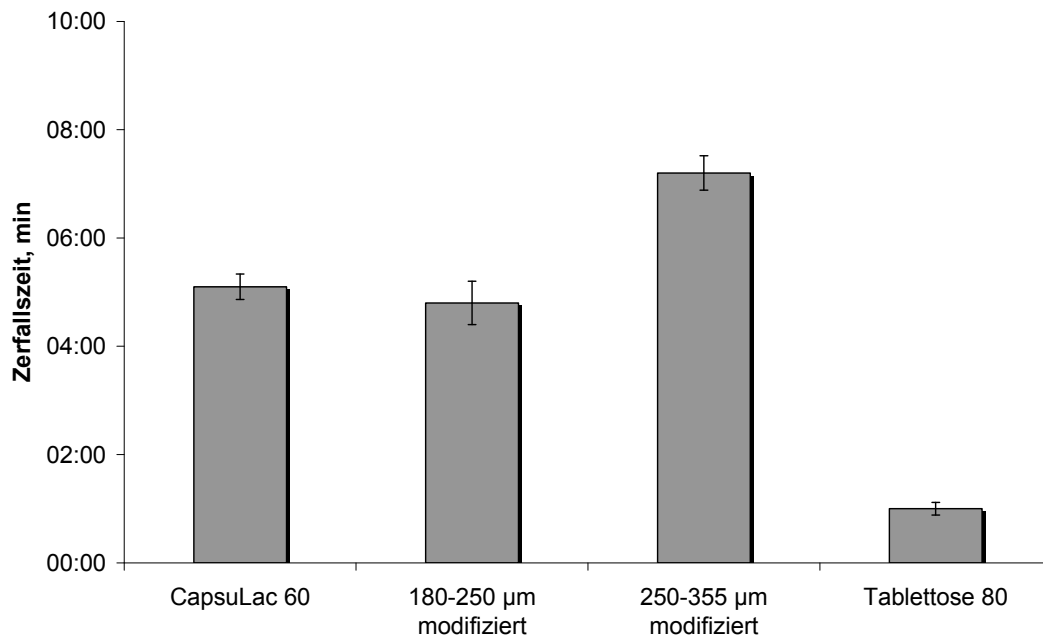


Abbildung 8.37: Zerfallszeiten von Tabletten aus CapsuLac[®] 60, Tablettose[®] 80 und modifizierter Laktose

Insgesamt war der Einfluss der Partikelgrößenverteilung auf die Tablettierbarkeit der modifizierten Chargen gering, jedoch waren sowohl die Bruchfestigkeit als auch die Zerfallszeit der Tabletten in starkem Maße von der während der Modifizierung vergrößerten spezifischen Oberfläche der Partikeln abhängig.

8.3.4 BEWERTUNG DES EINFLUSSES DER AUSGANGSPARTIKELGRÖßE

Die Modifizierung von CapsuLac[®] 60 Siebfraktionen führte zur Verschiebung der Partikelgrößenverteilung hin zu höheren Partikelgrößen. Hiermit einhergehend konnten erhöhte spezifische

Oberflächen und erniedrigte Schütt- und Stampfdichten für die modifizierten Laktose-Siebfraktionen gemessen werden. Die verminderten Fließfähigkeiten führten bei der Direktverpressung zu niedrigeren Tablettenmassen und Bruchfestigkeiten der Tabletten. Demgegenüber wurde die Zerfallszeit der Tabletten aus modifizierten Siebfraktionen im Vergleich zu Tabletten aus CapsuLac® 60 verlängert. Die ermittelten Ergebnisse waren eine Funktion der während der Modifizierung gebildeten hohen spezifischen Oberflächen und somit abhängig von der verwendeten Partikelgrößenfraktion. Mit der angewandten Methode der gleichen Einstellung von Ober- und Unterstempel konnte zwar die generelle Tablettierbarkeit der modifizierten Laktose-Chargen ermittelt werden, zur genauen Einordnung des Tablettierverhaltens und Beobachtung chargenspezifischer Unterschiede wurde die gewählte Methode jedoch als zu ungenau eingestuft, so dass in weiteren Untersuchungsreihen die Auswertung presskraft-abhängiger Bruchfestigkeitsprofile herangezogen wurde.

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

8.4.1 EINLEITUNG UND VERSUCHSZIELE

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat zu wasserfreier α -Laktose während der Modifizierung mit erhitztem Ethanol diskutiert. Wasserfreie α -Laktose kann in einer stabilen, nicht hygroscopischen und einer instabilen, hygroscopischen Form existieren (Kap. 2.3). Beide Formen zeigen in Röntgen-Strukturanalysen ein unterschiedliches Verhalten, so dass auf verschiedenartig aufgebaute Kristallstrukturen mit voneinander abweichendem Kristallinitätsgrad geschlossen werden kann (Figura et al., 1995) Daher ist es von entscheidender Bedeutung, welche Form der wasserfreien α -Laktose bei Anwendung der Modifizierungsmethode mit erhitztem Ethanol entsteht. Hierbei können reine Partikeln aus nur einer Form gebildet werden oder beide Formen in unterschiedlichen Anteilen in einem Partikel nebeneinander vorliegen. Obwohl kein signifikanter Einfluss der Herstellungsparameter auf die Bulkeigenschaften der modifizierten Laktose-Pulver nachgewiesen werden konnte, ist ein Einfluss der Herstellungsparameter auf das Tablettierverhalten dennoch denkbar. Die Tablettierbarkeit einer Substanz wird maßgeblich von deren charakteristischen Partikeleigenschaften bestimmt, die durch die Prüfungen der Bulkeigenschaften nur unzureichend erfasst werden können. Die charakteristischen Partikeleigenschaften werden jedoch hauptsächlich über die eingestellten Prozessparameter festgelegt. Darüber hinaus beeinflusst das Vorliegen einer bestimmten Kristallmodifikation die Lagerstabilität einer fertig entwickelten Formulierung. Im Fall der wasserfreien α -Laktose sorgt die

Hygroskopizität der instabilen Form für eine Lagerinstabilität bereits bei niedrigen relativen Luftfeuchtigkeiten, während das Vorliegen der stabilen Form die Stabilität der Formulierung unterhalb von 50% rF gewährleistet. Bisher wurden in der Literatur erste Kristallstrukturunterschiede zwischen der instabilen und der stabilen Form der wasserfreien α -Laktose auch im Vergleich zu α -Laktose-Monohydrat mit Differential Scanning Calorimetry und Röntgendiffraktometrie identifiziert (Figura, 1993; Figura et al., 1995; Jouppila et al., 1998; Miao et al., 2005; Reynhardt, 1990). Diese Verfahren wurden daher als geeignete Methoden ausgewählt, um die aus dem neu entwickelten Herstellungsverfahren gewonnenen modifizierten Laktose-Chargen hinsichtlich ihrer Struktur, Eigenschaften und Stabilitäten zu charakterisieren.

8.4.2 CHARAKTERISIERUNG DER MODIFIZIERTEN LAKTOSE-PULVER

8.4.2.1 AMORPHER GEHALT

Mikrokalorimetrische Bestimmungen des amorphen Gehalts mit der statischen Ampullen-Messmethode detektierten für das Ausgangsmaterial CapsuLac[®] 60 einen sehr schwach ausgeprägten exothermen Rekristallisationspeak, der aber stets vom ersten exothermen Peak überlagert war, welcher durch das Absenken der Ampulle in Messposition und die Durchfeuchtung der Probe hervorgerufen wird (Abbildung 8.38). Da höhere Einwaagen aufgrund einer insgesamt größeren Masse an amorpher Laktose zu einem zeitlich verzögerten Rekristallisationspeak führen (Timmermann, 2004), wurde die Einwaage an CapsuLac[®] 60 auf bis zu 1000 mg erhöht. Eine Trennung der beiden exothermen Peaks und korrekte Integration des Rekristallisationspeaks

war dennoch nicht möglich. Auch mit Einstellung einer niedrigeren relativen Luftfeuchtigkeit in der Glasampulle konnte der Re-kristallisationspeak nicht ausreichend zeitlich verschoben werden. Der amorphe Gehalt von CapsuLac® 60 wurde daher kleiner als die Quantifizierungsgrenze des Mikrokolorimeters eingestuft, die bei einem amorphen Gehalt von 0,5% liegt.

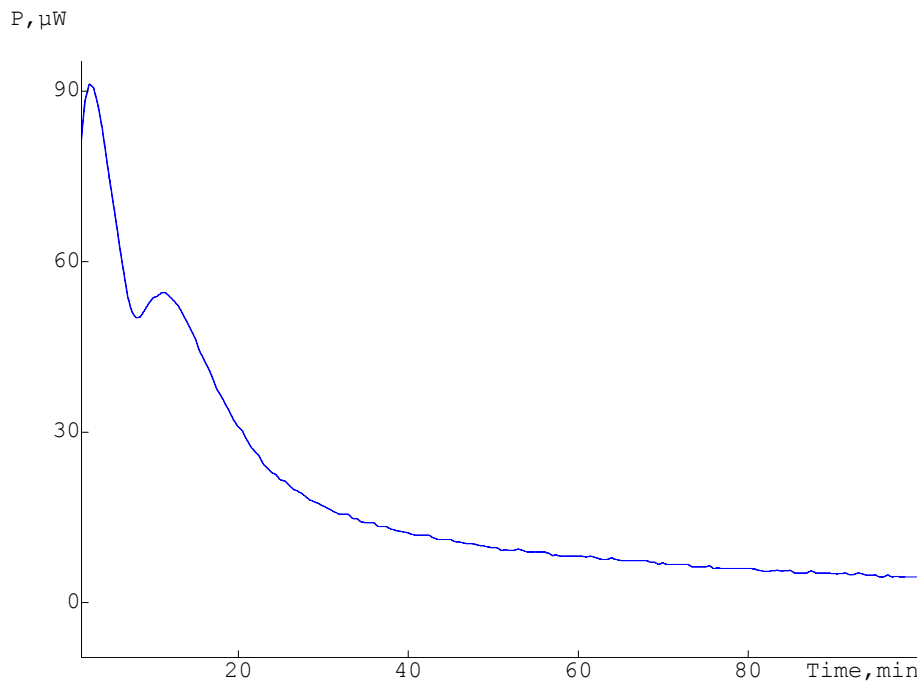


Abbildung 8.38: Rekristallisationspeak von CapsuLac® 60 im Mikrokolorimeter

Nach der Modifizierung mit erhitztem Ethanol konnten weder für die Charge, die mit 40°C warmen Ethanol und einer Dispergierdauer von 5 min hergestellt worden war, ein Rekristallisationspeak detektiert werden, noch wurden für die Chargen, die bei höheren Ethanol-Temperaturen von 50°C und 60°C und Dispergierdauern von 10 min und 15 min hergestellt worden waren, amorphe Anteile gefunden. Daraus kann geschlossen werden, dass bereits Ethanoltemperaturen von 40°C und Dispergierdauern von 5 min ausreichend sind, um die Rekristallisation von amorpher Laktose auszulösen. Im Ethanol vorhandenes Restwasser sowie das bei der Dehydratisierung von

α -Laktose-Monohydrat freiwerdende Hydratwasser genügen bei den gewählten Versuchstemperaturen, um die Mobilität der Laktose-Moleküle zu erhöhen und die Glasübergangstemperatur der amorphen Laktose unter die Versuchstemperatur zu senken. Es reichen also bereits niedrigste Wassermengen im Ethanol aus, um die Kristallisation von amorpher Laktose zu induzieren. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Olano, dabei wurde α -Laktose-Monohydrat mit Natriumhydroxid-Lösung (0,2%) in Methanol, Ethanol, Propanol und Butanol behandelt (Olano, 1978). Ein steigender Wassergehalt des Ethanols führte dabei zur vermehrten Bildung von wasserfreier α -Laktose verglichen mit β -Laktose aufgrund einer steigenden Mutarotationsrate von amorpher Laktose. Eine vollständige Kristallinität der modifizierten Laktose-Pulver unabhängig von den Herstellungsparametern ist als positiv zu betrachten. Einerseits können verbleibende amorphe Bereiche in den Laktose-Partikeln die Tablettierbarkeit der Laktose optimieren, andererseits können sie aber in den produzierten Tabletten rekristallisieren und die Tabletteneigenschaften hinsichtlich Bruchfestigkeit, Zerfallszeit und Freisetzung des Arzneistoffs negativ und unkontrollierbar verändern (Kap. 0). Das Fehlen von amorphen Bereichen führt daher generell zu einer erhöhten Lagerstabilität sowohl des Pulvers als auch der produzierten Tabletten.

8.4.2.2 GEHALT AN WASSERFREIER α -LAKTOSE

Die Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat und Rekristallisation von amorpher Laktose während der Modifizierung mit erhitztem Ethanol führte zur Bildung von wasserfreier α -Laktose, wie mit thermoanalytischen Methoden belegt werden konnte (Kap. 8.1). Die Kristallisation von Stoffen aus Lösungen ist dabei generell abhängig von den gewählten Prozessparametern. So beeinflussen Veränderungen des

pH-Wertes und der Temperatur die Löslichkeit einer Substanz. Aber auch eine höhere Konzentration der Lösung und schnellere Bewegung innerhalb der Lösung über Rührvorgänge induzieren die Bildung von Kristallisationskeimen und damit eine schnellere Kristallisation. Raghavan et al. studierten den Einfluss der Temperatur auf die Kristallisation von α -Laktose-Monohydrat aus wässriger Lösung und fanden eine signifikant verlängerte Kristallisationsdauer und gleichzeitig verringerte Ausbeute bei erhöhter Prozesstemperatur (Raghavan et al., 2001). Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Autoren auch für die Kristallisation von Laktose aus alkoholischer Lösung gefunden (Herrington, 1934a; Majd et al., 1976; Roetman et al., 1974). Die eingestellten Temperaturen während der Modifizierung und die unterschiedlich langen Dispergierdauern der Laktose in Ethanol beeinflussen die Löslichkeit des α -Laktose-Monohydrats und können somit Einfluss nehmen auf den während der Modifizierung gebildeten Anteil an wasserfreier Laktose. Zur Abschätzung des gebildeten Anteils an wasserfreier α -Laktose wurden die Chargen nach Modifizierung thermogravimetrisch untersucht. Die Freisetzung des Kristallwassers aus α -Laktose-Monohydrat bei Temperaturen im Bereich von 135-145°C ist als Masseverlust in der TGA-Heizkurve zu erkennen. Aus der Massendifferenz konnte die freigesetzte Menge Kristallwasser berechnet und unter Einbeziehung der molaren Masse von α -Laktose-Monohydrat daraus die in der Probe enthaltene Konzentration an α -Laktose-Monohydrat kalkuliert werden. Da in den vorangegangenen Untersuchungen kein Schmelzpeak für β -Laktose in den DSC-Heizkurven detektiert wurde, wurde dessen Menge als vernachlässigbar klein eingestuft und die Menge an wasserfreier α -Laktose als Differenz aus 100% und dem ermittelten α -Laktose-Monohydrat-Gehalt bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 8.39 dargestellt. Bei einer Prozesstemperatur von 40°C kombiniert mit einer Dispergierdauer von 5 min wurde am wenigsten α -Laktose-Monohydrat in wasserfreie α -Laktose umgesetzt. Es resultierte nach der Modifizierung ein Gehalt an wasserfreier α -Laktose von etwa 55%. Hierbei ist auch zu beachten, dass die Messungen dieser Charge die höchste Standardabweichung von 8,7% aufwiesen. Prozesstemperaturen von 50°C und 60°C, die während Dispergierdauern von 10 min und 15 min eingehalten wurden bewirkten, dass eine höhere Konzentration an α -Laktose-Monohydrat in wasserfreie α -Laktose dehydratisiert wurde. Für diese Temperaturen konnten Konzentrationen an wasserfreier α -Laktose von 75-79% gefunden werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten für die Modifizierung bei Parametern von 50°C und 10 min und Parametern von 60°C und 15 min bestand dabei nicht. Höhere Ethanol-Temperaturen verbessern insgesamt die Löslichkeit von Laktose in Ethanol und es wird eine größere Menge Laktose in Ethanol von 50°C und 60°C gelöst als in Ethanol von 40°C. Darüber hinaus bewirken höhere Temperaturen eine Mobilitätssteigerung des gebundenen Kristallwassers, wodurch dessen Bindungen im Kristallgitter der Laktose leichter gespalten werden können und dieses auch insgesamt über einen längeren Zeitraum freigesetzt werden kann. Durch Abkühlung der Laktose-Ethanol-Suspension kristallisierte damit aus stärker erhitztem Ethanol eine größere Menge an wasserfreier α -Laktose aus. In der 40°C warmen Laktose-Ethanol-Suspension hingegen war durch die schlechtere Löslichkeit weniger Laktose gelöst und die Mobilität des Kristallwassers nicht so hoch, so dass bei der Abkühlung weniger wasserfreie α -Laktose auskristallisierte. Insgesamt führte die Modifizierung von Laktose mit erhitztem Ethanol bei höheren

Temperaturen von 50°C und 60°C verbunden mit Dispergierdauern von 10 min und 15 min durch die verbesserte Löslichkeit bei hohen Temperaturen zu einer vermehrten Bildung von wasserfreier α -Laktose. Die niedrigere gemessene Standardabweichung könnte hierbei ein Hinweis auf eine höhere Reproduzierbarkeit des Prozesses bei höheren Temperaturen und längeren Dispergierdauern geben.

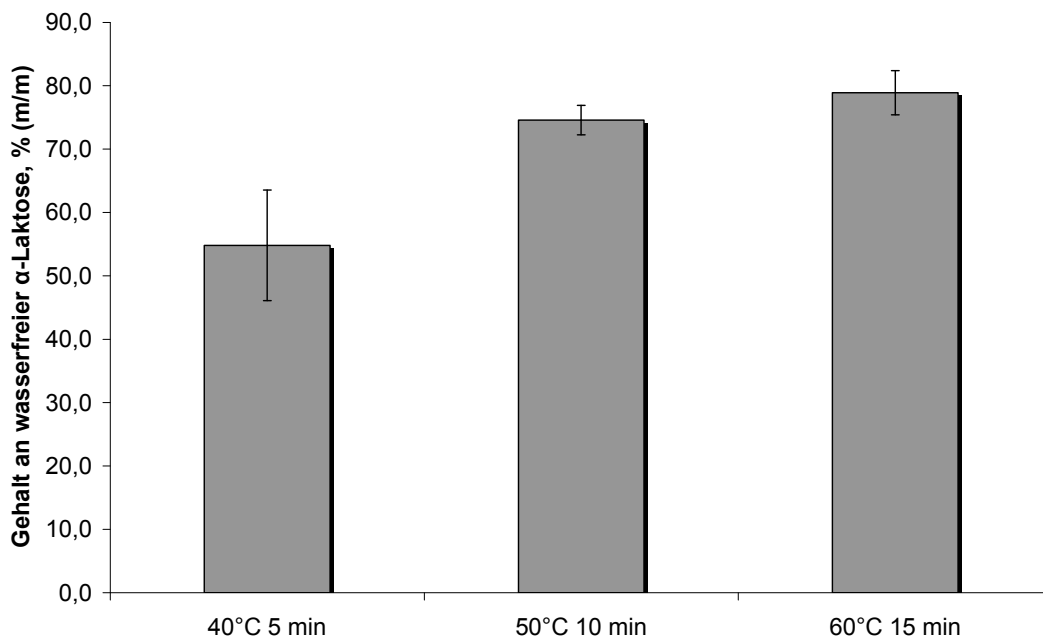


Abbildung 8.39: Einfluss der Prozessparameter auf den Gehalt an wasserfreier α -Laktose

8.4.2.3 WASSERDAMPFSORPTION

Als hygroskopische Substanz zeigt instabile wasserfreie α -Laktose eine andere Bereitschaft zur Wasserdampfsorption als das nicht-hygroskopische α -Laktose-Monohydrat. Aber auch zwischen den beiden Formen der wasserfreien α -Laktose (stabil und instabil) lassen sich Unterschiede im Wasserdampf-Sorptionsverhalten feststellen. Wie auch bereits in vorherigen Abschnitten erwähnt, wurden die Unterschiede zwischen instabiler und stabiler wasserfreier α -Laktose von Figura und Eppe unter anderem mit deren Verhalten bei niedrigen relativen

Luftfeuchtigkeiten von kleiner 50% charakterisiert (Figura et al., 1995). Die bei verschiedenen Ethanoltemperaturen und unterschiedlich langen Dispergierdauern hergestellten modifizierten Laktose-Chargen wurden daher mit der dynamischen Wasserdampfsorption Zyklen von ansteigenden und sinkenden relativen Luftfeuchtigkeiten ausgesetzt. Die erhaltenen Ergebnisse sollten einerseits Hinweise darauf liefern, welche Modifikation der wasserfreien α -Laktose mit der entwickelten Modifizierungsmethode gebildet wurde und andererseits Aufschlüsse über deren Stabilität geben. Kristallines α -Laktose-Monohydrat zeigt bei Vergleich des Verhaltens im ersten Wasserdampfsorptions- und -desorptionszyklus zum Verhalten im zweiten Zyklus eine nahezu identische Wasserdampfsorption (Abbildung 8.40).

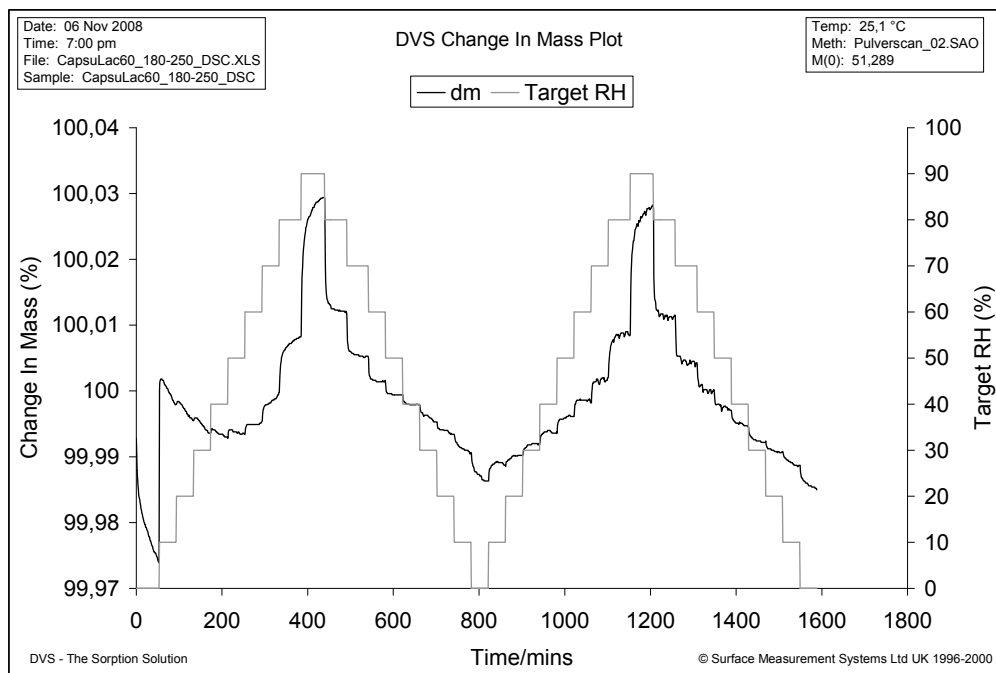


Abbildung 8.40: Wasserdampfsorptions-Verhalten von CapsuLac[®] 60 (schwarz: Massenänderung der Substanz in %; grau: eingestellte relative Luftfeuchtigkeit)

Als hydrophile, nicht-hygroscopische Substanz adsorbiert α -Laktose-Monohydrat bei der schrittweisen Erhöhung der relativen Luftfeuchtigkeit

geringe Mengen Wasser, dieses wird bei der schrittweisen Erniedrigung der relativen Luftfeuchtigkeit jedoch wieder vollständig desorbiert. Nach Erreichen von 0% rF liegt das α -Laktose-Monohydrat wieder wie im Ausgangszustand trocken vor. Die Messergebnisse der modifizierten Laktose-Chargen hingegen weichen vom Wasserdampf-Sorptionsverhalten des α -Laktose-Monohydrats ab. In Abbildung 8.41 ist das Wasserdampf-Sorptionsverhalten von modifizierter Laktose zu sehen, die während der Modifizierung mit erhitztem Ethanol von 40°C für 5 min dispergiert wurde.

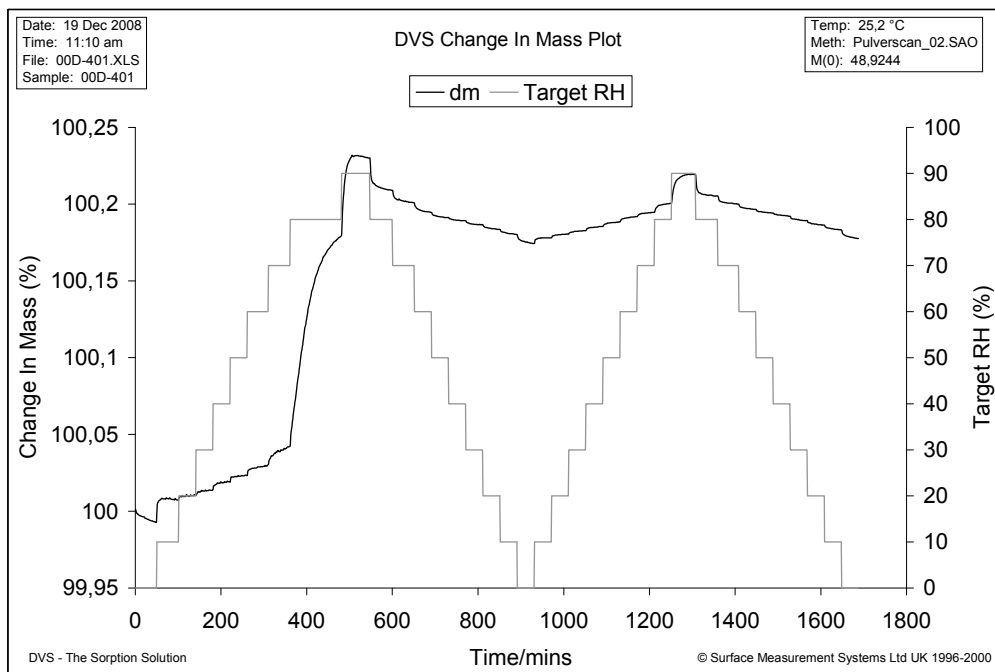


Abbildung 8.41: Wasserdampfsorptions-Verhalten von modifizierter Laktose;
 Herstellungsparameter: 40°C, 5 min (schwarz: Massenänderung der
 Substanz in %; grau: eingestellte relative Luftfeuchtigkeit)

Im ersten Adsorptionszyklus ist bis zu einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60% lediglich eine leichte Adsorption von Wasserdampf zu erkennen, innerhalb einer relativen Luftfeuchtigkeits-Stufe wurde jeweils ein Adsorptionsgleichgewicht erreicht, erkennbar an der Massenkonstanz der Probe. Ab 60% rF bis zu 90% rF wurden höhere Mengen

Wasserdampf von der Probe adsorbiert, so dass keine Adsorptionsgleichgewichte und Massenkonstanzen auf den einzelnen Luftfeuchtigkeits-Stufen erreicht wurden. Mit schrittweiser Senkung der relativen Luftfeuchtigkeit im ersten Desorptionszyklus desorbierte die modifizierte Laktose-Probe wieder etwas Wasserdampf und die Masse sank. Die Ausgangsmasse der Probe wurde aber auch bei 0% rF nicht mehr erreicht, wobei zu beachten ist, dass insgesamt nur ca. 0,23% (m/m) Wasser adsorbiert wurde. Im zweiten Adsorptionszyklus wurde mit steigender relativer Luftfeuchtigkeit wieder etwas Wasserdampf adsorbiert, das angelagerte Wasser wurde im anschließenden Desorptionszyklus erneut wieder vollständig abgegeben. Aus diesem Kurvenverlauf der Wasserdampfsorption können mehrere Erkenntnisse entnommen werden. Einerseits zeigte die hergestellte modifizierte Laktose bis zu einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60% lediglich eine geringe Wasserdampfsorption, so dass die bei 40°C für 5 min modifizierte Laktose bis zu dieser relativen Luftfeuchtigkeit weitestgehend stabil ist. Andererseits ist die stärkere Aufnahme von Wassermolekülen im ersten Adsorptionszyklus, die im anschließenden Desorptionszyklus nur zu einem geringen Teil wieder desorbiert werden ein Indikator für die Einlagerung des adsorbierten Wassers in die Kristallstruktur der Laktose und damit für die Bildung von α -Laktose-Monohydrat.

Die Wasserdampfsorptions-Kurven der modifizierten Laktose-Chargen, die bei 50°C und 60°C mit Dispergierdauern von 10 min und 15 min hergestellt wurden zeigen einige Abweichungen von den Ergebnissen, die mit modifizierter Laktose aus der Herstellung bei 40°C für 5 min erhalten wurden (Abbildung 8.42 und Abbildung 8.43).

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

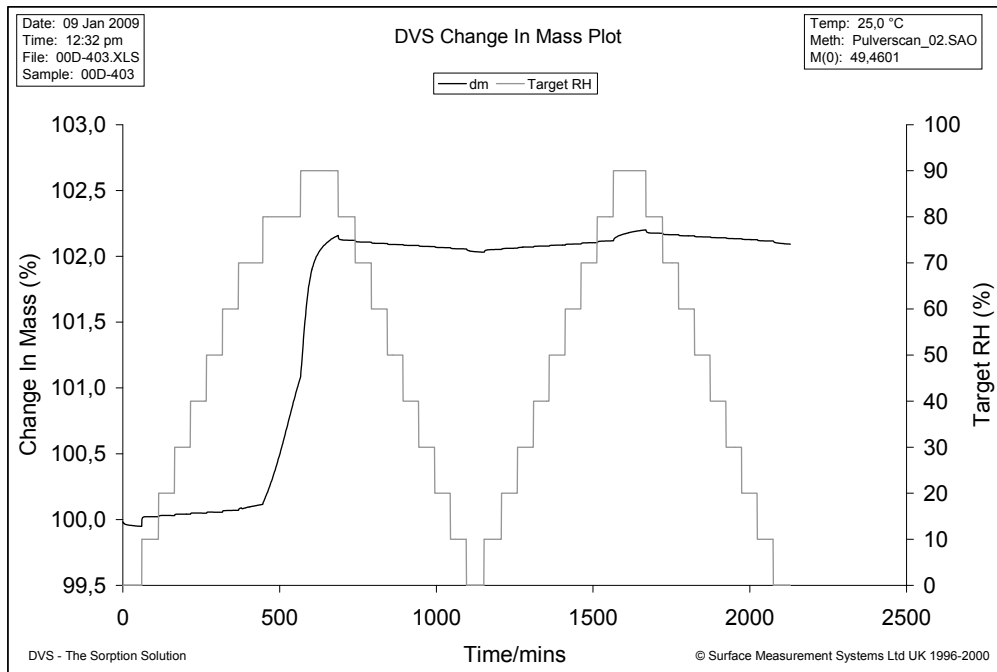


Abbildung 8.42: Wasserdampfsorptions-Verhalten von modifizierter Laktose; Herstellungparameter: 50°C, 10 min (schwarz: Massenänderung der Substanz in %; grau: eingestellte relative Luftfeuchtigkeit)

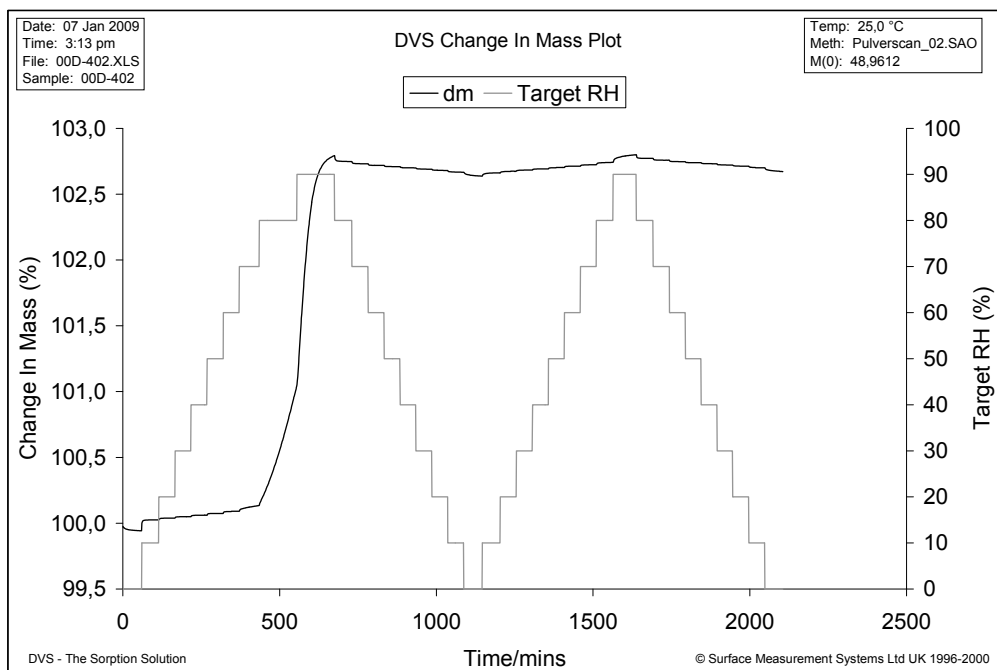


Abbildung 8.43: Wasserdampfsorptions-Verhalten von modifizierter Laktose; Herstellungparameter: 60°C, 15 min (schwarz: Massenänderung der Substanz in %; grau: eingestellte relative Luftfeuchtigkeit)

Insgesamt ähnelt sich das Wasserdampf-Sorptionsverhalten der bei höheren Ethanol-Temperaturen und längeren Dispergierdauern modifizierten Laktosen. Besonders auffällig ist zunächst, dass diese beiden Chargen im ersten Zyklus signifikant mehr Wasserdampf adsorbieren. Modifizierte Laktose aus der Herstellung mit 40°C und 5 min adsorbierte etwa 0,23% (m/m) Wasserdampf, während die bei 50°C / 10 min modifizierte Laktose etwa 2,2% (m/m) und die bei 60°C / 15 min modifizierte Laktose ungefähr 2,8% (m/m) Wasserdampf adsorbierte. Damit ist ein Trend zu erkennen, mit höheren Herstellungstemperaturen und längeren Dispergierdauern nach der Modifizierung mehr Wasserdampf aufnehmen zu können. Da keine anschließende Desorption des Wasserdampfes erfolgt, wurde auch bei den modifizierten Laktose-Chargen, die bei höheren Temperaturen und längeren Dispergierdauern hergestellt wurden, das adsorbierte Wasser in das Kristallgitter eingebaut und die wasserfreie α -Laktose in α -Laktose-Monohydrat umgewandelt. Der in den DVS-Kurven zu beobachtende Trend, dass mit höheren Herstellungstemperaturen und längeren Dispergierdauern bei höherer relativer Luftfeuchtigkeit (> 60% rF) mehr Wasserdampf adsorbiert wird, korreliert somit auch gut mit den bereits in Kapitel 8.4.2.2 beschriebenen Ergebnissen (Abbildung 8.44). Je mehr Wasserdampf adsorbiert werden konnte, desto mehr α -Laktose-Monohydrat wurde gebildet und desto mehr wasserfreie α -Laktose wurde zuvor während der Modifizierung gebildet.

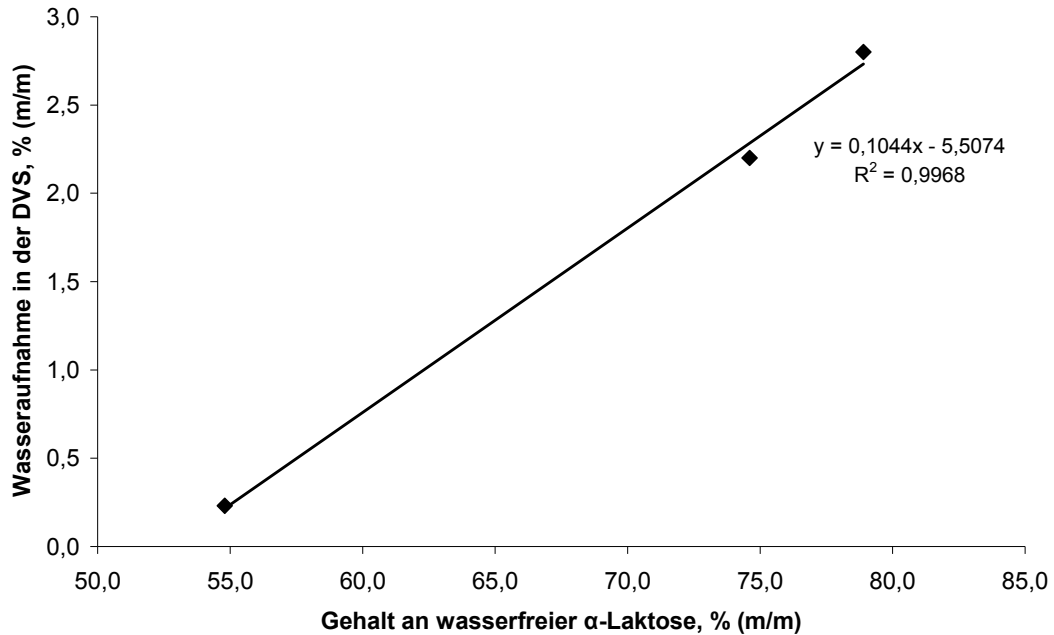


Abbildung 8.44: Korrelation zwischen Wasseraufnahme in der DVS und Gehalt an wasserfreier α -Laktose in modifizierter Laktose

Im zweiten Adsorptions-/Desorptionszyklus fanden bei den modifizierten Laktose-Chargen aus den Herstellungen mit höheren Ethanol-Temperaturen und längeren Dispergierzeiten lediglich Adsorptions- und Desorptionsvorgänge von Wasserdampf von etwa 0,1% (m/m) Massenänderung statt, so dass die Probe nach Bildung des α -Laktose-Monohydrats nicht mehr hygroskopisch war. Insgesamt zeigten alle modifizierten Laktose-Chargen unabhängig von den bei der Herstellung gewählten Parametern eine Hygroskopizität, die bei relativen Luftfeuchtigkeiten von größer 60% zu einer Umkristallisation der wasserfreien α -Laktose ins α -Laktose-Monohydrat führte. Die sich mit steigendem Gehalt an wasserfreier α -Laktose ebenfalls erhöhende Adsorption von Wasserdampf deutet auf eine quantitative Umkristallisation der vorliegenden wasserfreien α -Laktose zu α -Laktose-Monohydrat hin. Weitere Stabilitätsunterschiede der modifizierten Laktose-Chargen in Abhängigkeit von den Herstellungsparametern bestehen auf Grundlage der Daten der dynamischen

Wasserdampfsorption nicht. Bisherige Literaturdaten belegen für instabile wasserfreie α -Laktose aufgrund ihrer Hygroskopizität eine Wasseraufnahme von ca. 4% bei der Lagerung unterhalb von 50% rF, während stabile wasserfreie α -Laktose kaum hygroskopisch ist und daher während der Lagerung bei denselben Konditionen nur maximal 1% Wasser aufnimmt (Figura et al., 1995). Auf Grundlage dieser Literaturwerte kann aus den gewonnenen Daten der dynamischen Wasserdampfsorption geschlossen werden, dass bei der Modifizierung mit erhitztem Ethanol unabhängig von den weiteren Herstellungsparametern die Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat in die stabile Form der wasserfreien α -Laktose erfolgte, da bei allen untersuchten Laktose-Chargen die Wasserdampfsorption bei Werten deutlich unterhalb von 1% lag, solange relative Luftfeuchtigkeiten von 60% nicht überschritten wurden. Das erhaltene Produkt der Modifizierung ist bei relativen Luftfeuchtigkeiten von bis zu 60% stabil, so dass eine Lagerung unter konditionierten Bedingungen erfolgen muss.

8.4.3 LAGERSTABILITÄT DER MODIFIZIERTEN LAKTOSE-PULVER

Neben der Stabilität der modifizierten Laktose-Chargen gegenüber Wasserdampf während der kurzfristigen schrittweisen Erhöhung der relativen Luftfeuchtigkeit war auch die Langzeitstabilität der modifizierten Laktose-Pulver unter definierten Temperatur- und Luftfeuchtigkeitskonditionen von besonderem Interesse. Über einen Zeitraum von acht Wochen wurden hierzu die mit verschiedenen Ethanol-Temperaturen und unterschiedlichen Dispergierdauern modifizierten Laktose-Pulver bei 25°C / 60% rF und 40°C / 75% rF eingelagert. Kleinere Pulvermengen wurden nach 1, 4, 7, 14, 28 und 56 Tagen der Lagerung entnommen und

die Langzeitstabilität der modifizierten Pulver mittels DSC und Röntgendiffraktometrie untersucht. Die Eigenschaften von α -Laktose-Monohydrat in Untersuchungen mit DSC und Röntgendiffraktometrie sind bereits vielfältig in der Literatur beschrieben (Jouppila et al., 1998; Nijdam et al., 2007; Reynhardt, 1990). Von Figura und Epple wurden für die instabile und die stabile Form der wasserfreien α -Laktose DSC- und Röntgenuntersuchungen vorgenommen, beide Laktoseformen wurden jedoch mit thermischen Dehydratisierungsmethoden hergestellt, so dass die gefundenen Ergebnisse nicht auf die in dieser Arbeit entwickelten Laktose-Chargen übertragbar sind (Figura et al., 1995). Weiterhin wurden die Eigenschaften der Laktosen lediglich direkt nach Herstellung untersucht. Neben Untersuchungen der gebildeten wasserfreien α -Laktose aus thermischer Dehydratisierung wurde auch die Struktur von stabiler wasserfreier α -Laktose, die mittels Dehydratisierung mit Methanol hergestellt wurde, aufgeklärt und veröffentlicht (Platteau et al., 2005), wobei die Lagerstabilität dieser Laktose-Sorte nicht Gegenstand der Untersuchung war. Eine genaue Überprüfung der Langzeit-Lagerstabilität der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Laktose-Sorte ist daher von besonderem Interesse für weitere Anwendungen und Produktentwicklungen.

8.4.3.1 VERHALTEN IN DER DSC

Erste Untersuchungen der modifizierten Laktose-Chargen mit Differential Scanning Calorimetry in Kapitel 8.1.4 wiesen bereits auf ein abweichendes Verhalten der modifizierten Laktosen verglichen mit dem Ausgangsmaterial α -Laktose-Monohydrat hin. Ein Vergleich der DSC-Heizkurven von mit unterschiedlichen Ethanol-Temperaturen und verschiedenen langen Dispergierdauern hergestellten Laktose-Chargen zeigte für alle Chargen einen ausgeprägten endothermen Schmelzpeak

von α -Laktose bei ungefähr 218°C, wohingegen ein Schmelzpeak für β -Laktose nicht detektiert wurde. Die bedeutendsten Unterschiede in den DSC-Heizkurven der modifizierten Laktose-Pulver im Vergleich zu der von kristallinem α -Laktose-Monohydrat waren wiederum im Temperaturbereich von 130-148°C auszumachen. Der bei α -Laktose-Monohydrat sehr ausgeprägte endotherme Peak war bei allen modifizierten Laktose-Chargen deutlich verkleinert. Während die meisten Autoren in diesem Peak den Verlust von Kristallwasser aus α -Laktose-Monohydrat sehen (Gombas et al., 2002; Lerk et al., 1984a), wird er von Reynhardt ganz allgemein dem Bruch von Wasserstoffbrücken-Bindungen zugeordnet (Reynhardt, 1990). In diesem Temperaturbereich waren auch Einflüsse der Herstellungsparameter auf die Struktur der modifizierten Laktose erkennbar: Die Laktose-Charge, die bei 40°C für 5 min dispergiert wurde, zeigte insgesamt in diesem Temperaturbereich den größten Peak (Abbildung 8.45).

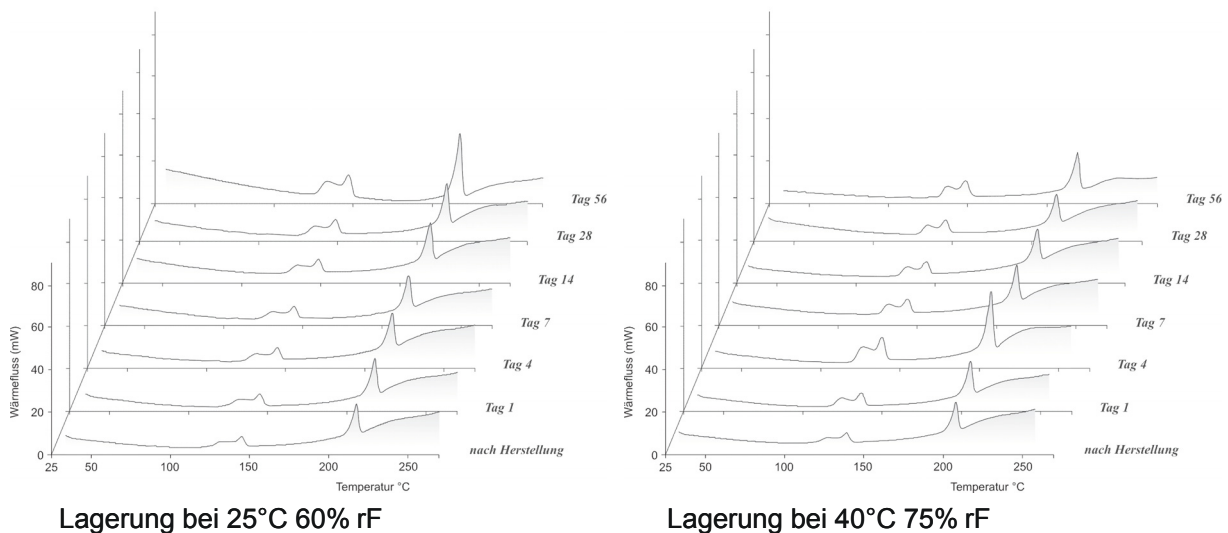


Abbildung 8.45: DSC-Diagramme von modifizierter Laktose während der Lagerung; Herstellungsparameter: 40°C, 5 min (vorne: direkt nach Herstellung; hinten: nach 56 Tagen Lagerung)

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

Dieser begann bei ca. 130°C und setzte sich als Peak mit einem Maximum bei ca. 148°C fort. Dies deutete darauf hin, dass über einen breiteren Temperaturbereich Wasserstoffbrücken-Bindungen gespalten und das Kristallwasser freigesetzt wurde. In dieser modifizierten Laktose-Charge ist somit noch α -Laktose-Monohydrat enthalten. Dies stimmt mit den bereits diskutierten Ergebnissen in Kapitel 8.4.2.2 und 8.4.2.3 überein. In den DSC-Heizkurven der modifizierten Laktose-Chargen, die bei 50°C und 60°C für 10 min und 15 min dispergiert wurden (Abbildung 8.46 und Abbildung 8.47), war dieser endotherme Peak hingegen deutlich kleiner und passte somit zu den gemessenen niedrigeren Gehalten an α -Laktose-Monohydrat der beiden Chargen. Hinsichtlich der Lagerstabilität der modifizierten Laktose-Chargen waren kleinere Unterschiede in der Entwicklung der DSC-Kurven über die Lagerungsdauer von acht Wochen in Abhängigkeit von den Prozessparametern während der Modifikation zu erkennen.

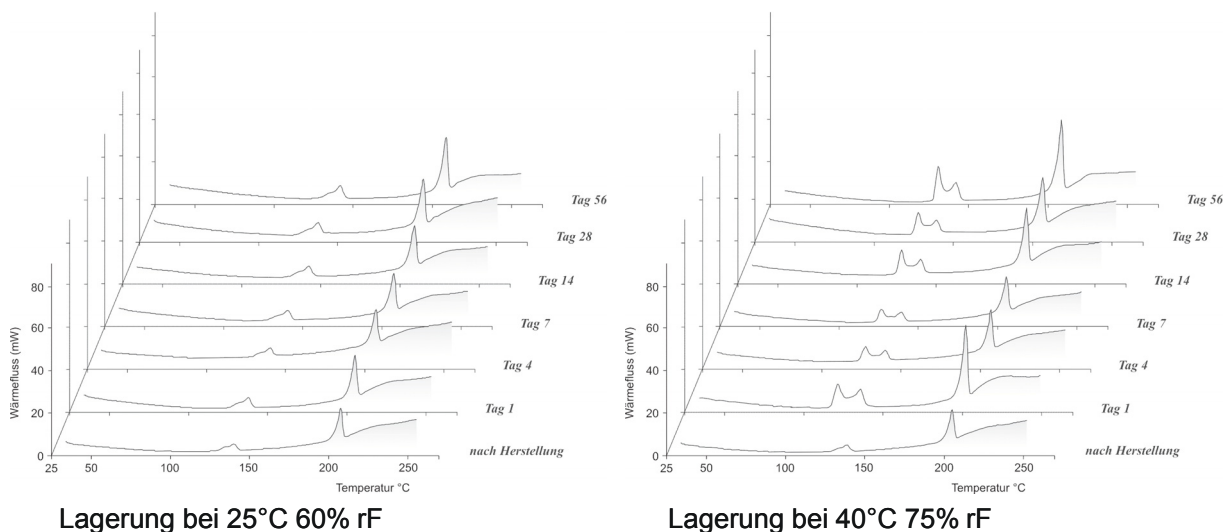


Abbildung 8.46: DSC-Diagramme von modifizierter Laktose während der Lagerung; Herstellungsp Parameter: 50°C, 10 min (vorne: direkt nach Herstellung; hinten: nach 56 Tagen Lagerung)

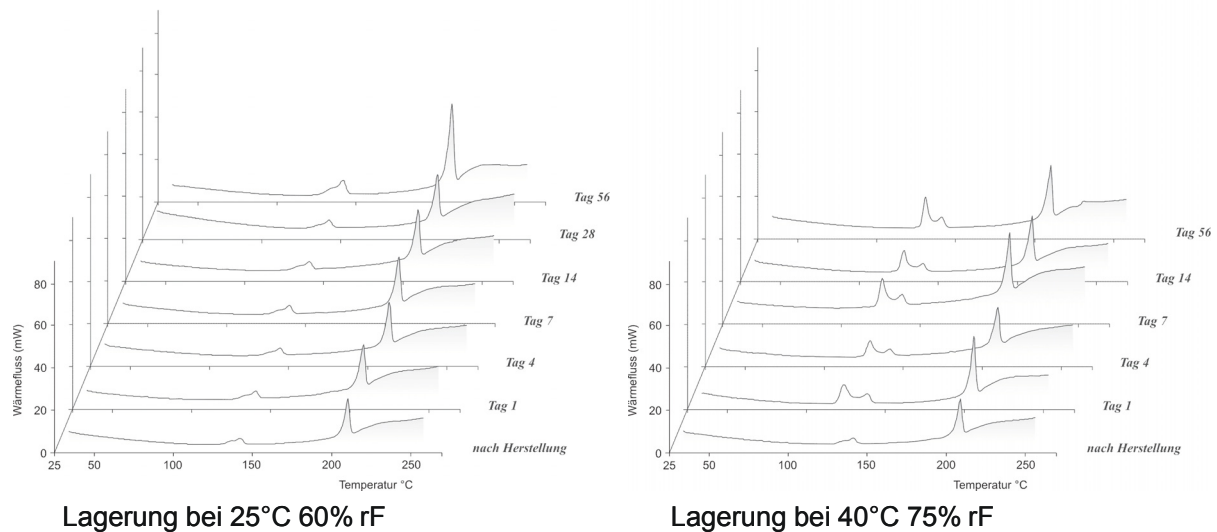


Abbildung 8.47: DSC-Diagramme von modifizierter Laktose während der Lagerung; Herstellungsparameter: 60°C, 15 min (vorne: direkt nach Herstellung; hinten: nach 56 Tagen Lagerung)

Alle Chargen zeigten zunächst innerhalb von acht Wochen Lagerung eine immer stärkere Ausprägung des endothermen Peaks bzw. eines Doppelpeaks im Bereich von 130-148°C. Da dieser Peak mit dem Gehalt an α -Laktose-Monohydrat korreliert, dessen Kristallwasser während des Heizvorgangs abgespalten wird, beweist dies die Umkristallisation von wasserfreier α -Laktose in α -Laktose-Monohydrat während der Lagerung. α -Laktose-Monohydrat wurde sowohl während der Lagerung bei 25°C / 60% rF als auch während der Lagerung bei 40°C / 75% rF gebildet. Die Unterschiede in den DSC-Heizkurven der einzelnen Chargen über die Lagerungsdauer von acht Wochen waren sowohl abhängig von den gewählten Prozessparametern während der Herstellung als auch von den gewählten Lagerungskonditionen. Betrachtet man den Lagerungsverlauf der modifizierten Laktose-Charge, die während der Modifizierung bei 40°C für 5 min dispergiert wurde, bei Lagerungskonditionen von 25°C / 60% rF, so erkennt man deutlich die Zunahme des endothermen Peaks bei 130-148°C in Form eines Doppelpeaks (Abbildung 8.45). Der zweite Teil des Peaks mit einem

Maximum bei 148°C ist dabei deutlich stärker ausgebildet. Thermoanalytisch kann dieser Doppelpeak noch einmal unterschieden werden aufgrund der Freisetzung von unterschiedlich gebundenem Wasser im Molekül. Laut einer Studie von Figura kann ein erster Peak (ca. bei 120°C, hier bei etwa 131°C, da alle Peaks in den Messungen zeitverzögert bei etwas höheren Temperaturen detektiert wurden) dem Verlust von locker gebundenem Wasser zugeordnet werden, dessen Bindung jedoch stärker ist als bei lediglich adsorbiertem Wasser (Figura, 1993). Daraus resultiert ein Peak erst bei Temperaturen größer 100°C. Der zweite Peak in diesem Temperaturbereich bei etwa 148°C entspricht hingegen dem Verlust des fest gebundenen Kristallwassers von α -Laktose-Monohydrat. Der Peak bei 131°C der modifizierten Laktose-Chargen, die bei 50°C und 60°C für 10 min bzw. 15 min dispergiert wurden, wurde innerhalb der acht Wochen Lagerung deutlich weniger ausgeprägt und abweichend ein einzelner Peak mit einem Peakmaximum von ca. 148°C ausgebildet (Abbildung 8.46 und Abbildung 8.47). Dementsprechend wurde während der Lagerung dieser beiden Chargen bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60% die zur Verfügung stehende Feuchtigkeit vollständig für die Bildung von α -Laktose-Monohydrat verbraucht, da bei diesen Chargen der Gehalt an wasserfreier α -Laktose höher ist und somit mehr Wasser für eine quantitative Umkristallisation in α -Laktose-Monohydrat benötigt wurde. Wasser für eine lockere Anlagerung an der Laktose-Oberfläche stand daher nicht mehr zur Verfügung und es ergab sich in den DSC-Heizkurven daher auch kein Peak bei 131°C. Die Lagerung bei 40°C / 75% rF führte hingegen bei allen modifizierten Laktose-Chargen zur Ausbildung eines Doppelpeaks in diesem Temperaturbereich während des DSC-Heizvorgangs. Die Ausprägung des Doppelpeaks

hinsichtlich der Lage des stärker ausgebildeten Peakmaximums war jedoch wieder abhängig von den während der Modifizierung eingestellten Prozessparametern. Bei der modifizierten Laktose-Charge, die mit einer Ethanol-Temperatur von 40°C und einer Dispergierdauer von 5 min hergestellt wurde, war der Peak bei 148°C geringfügig stärker ausgebildet als die zweite Hälfte des Doppelpeaks mit einem Maximum bei 131°C. Dies entsprach auch der Ausprägungsrichtung bei Lagerung dieser Charge bei 25°C / 60% rF. Bereits relative Luftfeuchtigkeiten von 60% reichten bei dieser Charge aus, um die während der Modifizierung gebildete Menge an wasserfreier α -Laktose quantitativ in α -Laktose-Monohydrat zu überführen und an der Oberfläche der α -Laktose-Monohydrat-Partikeln weitere Wassermoleküle zu binden. Die Bereitstellung größerer Mengen Wasser bei Lagerung mit Konditionen von 40°C / 75% rF lösten daher auch keine weiteren Veränderungen bei der Probe aus, die aufgezeichneten DSC-Heizkurven nach acht Wochen Lagerung waren somit identisch. Dahingegen waren die Verhältnisse bei den beiden anderen Laktose-Chargen, die mit Ethanol-Temperaturen von 50°C bzw. 60°C und Dispergierdauern von 10 min bzw. 15 min hergestellt wurden, genau umgekehrt. Hier war jeweils der erste Teil des Doppelpeaks mit einem Maximum bei ca. 131°C stärker ausgeprägt als der zweite Teil des Doppelpeaks mit einem Maximum von 148°C. Während die Lagerung bei 25°C / 60% rF die Kristallisation als α -Laktose-Monohydrat bewirken konnte, reichten die bereitgestellten Wasserkonzentrationen während der Lagerung bei 40°C / 75% rF über die Kristallisation als α -Laktose-Monohydrat hinaus für eine weitere Anlagerung an die Partikeloberflächen der Laktose. Damit wurde während des Heizvorgangs in der DSC auch ein endothermes Signal bei 131°C zusätzlich zum Peak bei 148°C erhalten. Insgesamt fand die

Umkristallisation der wasserfreien α -Laktose in α -Laktose-Monohydrat während einer Lagerung bei 40°C / 75% rF bereits innerhalb von einem Tag statt. Die nach einem Tag Lagerung erhaltenen DSC-Peaks unterschieden sich nicht mehr von den Peaks, die nach acht Wochen Lagerung bei diesen Konditionen detektiert wurden. Die hergestellten modifizierten Laktose-Chargen waren damit instabil gegenüber hohen Temperaturen in Kombination mit hohen relativen Luftfeuchtigkeiten. Demgegenüber vergrößerten sich die detektierten Peaks während der Lagerung bei 25°C / 60% rF im Verlaufe der acht Wochen, dies bedeutet, dass die Lagerstabilität nicht nur abhängig war von den gewählten Lagerungskonditionen, sondern auch von der Dauer der Lagerung. Insgesamt sind die modifizierten Laktose-Chargen aber auch als instabil bei Lagerungsbedingungen von 25°C / 60% rF zu betrachten.

8.4.3.2 PULVER-RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Die Charakterisierung der unterschiedlichen Laktose-Formen in Pulvern mittels Röntgendiffraktometrie wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht und veröffentlicht. Prinzipiell ist die kristallographische Strukturanalyse für die wasserfreien Formen der α -Laktose schwer durchzuführen, da bei Anwendung lösungsmittelbasierter Dehydratisierungsmethoden durch die schlechte Löslichkeit von Laktose in Alkoholen die Bildung von Reinkristallen für die Untersuchung eingeschränkt ist. Die bisherige Datenlage für die Strukturaufklärung von wasserfreien Laktose-Formen, die mit alkoholischen Dehydratisierungsmethoden hergestellt wurden ist dementsprechend gering. Kirk et al. fanden jedoch im Bereich von 10° 2-Theta bis 30° 2-Theta für die wasserfreien Laktose-Formen der instabilen und stabilen α -Laktose und β -Laktose charakteristische Signale, so dass diese Formen gut von α -Laktose-Monohydrat zu

unterscheiden sind (Kirk et al., 2007) (Abbildung 8.48). β -Laktose kann hier über einen charakteristischen Peak bei 11° 2-Theta gut von α -Laktose im generellen abgegrenzt werden, zusätzlich sind für β -Laktose noch ein schwächer ausgeprägter Peak bei 19° 2-Theta vorhanden und ein intensiver Peak bei 21° 2-Theta. α -Laktose hingegen zeigt charakteristische Peaks bei 12° 2-Theta, dieser Peak ist bei instabiler α -Laktose in einen Doppelpeak aufgespalten, zusätzlich sind mehrere charakteristische Peaks bei 18 - 22° 2-Theta zu detektieren. Stabile wasserfreie α -Laktose zeigt demgegenüber nur einen größeren Peak bei 19° 2-Theta und einen schwächer ausgeprägten Peak bei 21° 2-Theta. Diese Diffraktogramme bestätigten die Ergebnisse, welche bereits vorher von Figura und Epple veröffentlicht wurden (Figura et al., 1995). Diese fanden für stabile wasserfreie α -Laktose zusätzlich im Bereich von 35° 2-Theta bis 40° 2-Theta mehrere Signale. Unter Berücksichtigung dieser charakteristischen Röntgensignale konnte die Lagerstabilität der modifizierten Laktose-Chargen auch mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie verfolgt werden. Dabei zeigten die Chargen je nach verwendeten Prozessparametern unterschiedliche Signale in den resultierenden Röntgendiffraktogrammen.

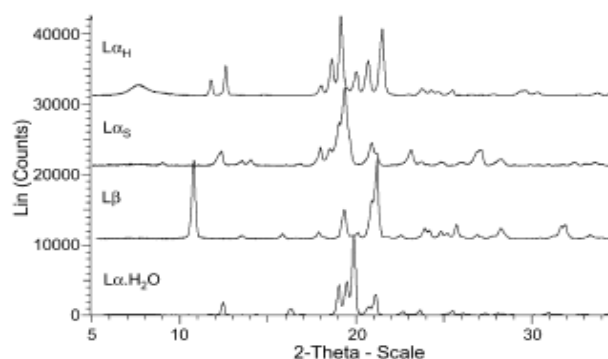


Abbildung 8.48: Charakteristische Signale in Röntgendiffraktogrammen von verschiedenen Laktose-Formen (nach Kirk, 2007); $L\alpha_H$ = instabile wasserfreie α -Laktose; $L\alpha_S$ = stabile wasserfreie α -Laktose; $L\beta$ = β -Laktose; $L\alpha \cdot H_2O$ = α -Laktose-Monohydrat

In Abbildung 8.49 sind die Röntgendiffraktogramme der modifizierten Laktose-Chargen mit den Herstellungsparametern 40°C / 5 min während der Lagerung bei 25°C / 60% rF dargestellt, während in Abbildung 8.50 die Röntgendiffraktogramme derselben Chargen während der Lagerung bei 40°C / 75% rF zu erkennen sind. Direkt nach Herstellung kann bei 12° 2-Theta für α -Laktose der charakteristische Peak bei allen Chargen gefunden werden, ein Peak für β -Laktose wurde nicht detektiert. Zusätzlich konnten sowohl charakteristische Peaks von stabiler wasserfreier α -Laktose detektiert werden (z.B. 21°, 23-24°, 35-40° 2-Theta) als auch Signale, die eindeutig das Vorhandensein von α -Laktose-Monohydrat belegen (17°, 19-20° 2-Theta). Damit wies auch die Röntgenstrukturanalyse auf das Vorhandensein von sowohl α -Laktose-Monohydrat als auch wasserfreier stabiler α -Laktose nach der Modifizierung hin.

Die Lagerung bei 25°C / 60% rF führte insgesamt zur Verstärkung von Signalintensitäten, aber auch nach acht Wochen Lagerung konnten weiterhin Signale sowohl für stabile wasserfreie α -Laktose als auch für α -Laktose-Monohydrat detektiert werden. Damit konnte zum einen belegt werden, dass die Modifizierung mit erhitztem Ethanol zur Bildung der stabilen Form der wasserfreien α -Laktose führte. Andererseits zeigten diese Ergebnisse, dass die Lagerung bei diesen Konditionen zwar eine Kristallisation der wasserfreien α -Laktose in α -Laktose-Monohydrat bewirkte, die Kristallisation bei diesen Lagerungskonditionen aber anscheinend nicht vollständig erfolgen konnte. Dies bestätigte wiederum die Resultate der DVS-Messungen (Kapitel 8.4.2.3), da dort die Kristallisation der wasserfreien α -Laktose auch erst bei Konditionen von höher als 60% rF begann.

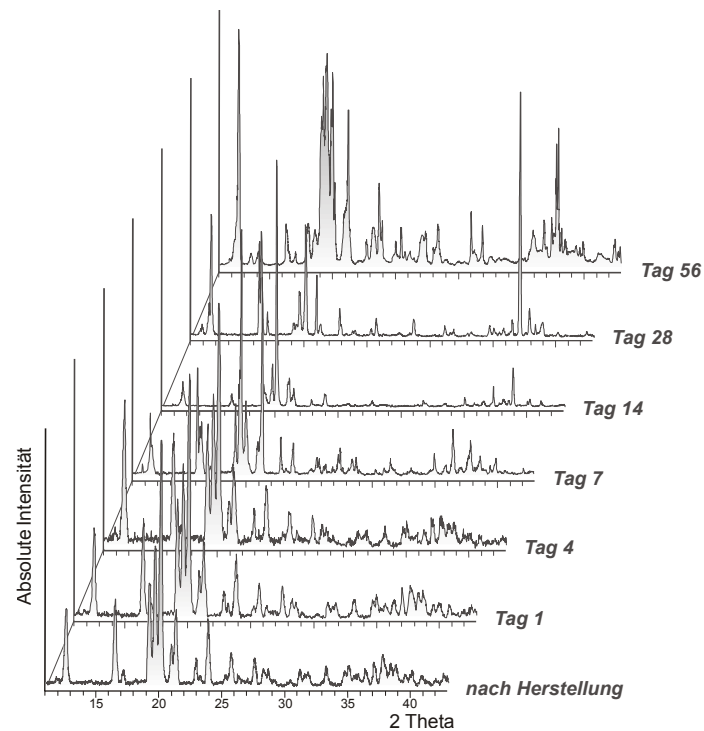


Abbildung 8.49: Röntgendiffraktogramme zur Abschätzung der Lagerstabilität von modifizierter Laktose bei 25°C und 60% rF (Herstellungsparameter: 40°C, 5 min)

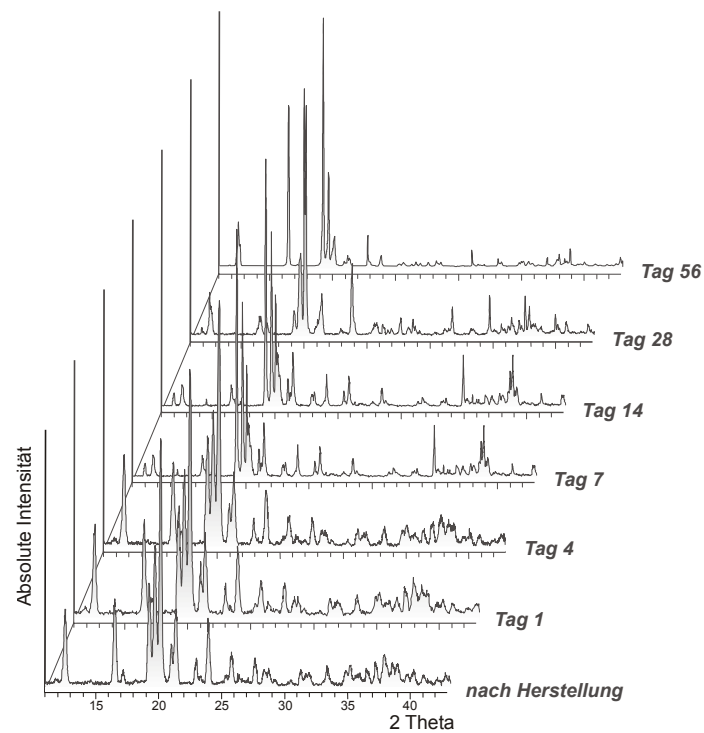


Abbildung 8.50: Röntgendiffraktogramme zur Abschätzung der Lagerstabilität von modifizierter Laktose bei 40°C und 75% rF (Herstellungsparameter: 40°C, 5 min)

Die Lagerung dieser modifizierten Laktose-Charge mit Herstellungsparametern von 40°C / 5 min bei Konditionen von 40°C / 75% rF verstärkte in den Röntgendiffraktogrammen die Signale, die dem α -Laktose-Monohydrat zugeordnet werden konnten, während die Peaks der stabilen wasserfreien α -Laktose deutlich schwächer wurden, insbesondere die Signale bei 23-24° 2-Theta und die Anhäufung der Signale im Bereich von 35-40° 2-Theta (Abbildung 8.50). Dementsprechend wurde bei diesen Lagerungskonditionen mehr wasserfreie α -Laktose in das α -Laktose-Monohydrat kristallisiert, da in der Umgebung mehr Feuchtigkeit hierzu zur Verfügung stand.

Die modifizierte Laktose-Charge mit Herstellungsparametern von 50°C / 10 min zeigte im Röntgendiffraktogramm unmittelbar nach der Herstellung ähnliche Signale wie die bereits vorher diskutierte modifizierte Laktose-Charge (Abbildung 8.51). Auch hier war eine deutliche Ausprägung sowohl von Peaks, die dem α -Laktose-Monohydrat zugeordnet werden konnten, als auch von Peaks, die von stabiler wasserfreier α -Laktose hervorgerufen wurden, zu erkennen. Dabei hatten die Signale der stabilen wasserfreien α -Laktose bei dieser Charge etwas höhere Intensitäten als die Signale bei der modifizierten Laktose-Charge mit Herstellungsparametern von 40°C / 5 min. Eine Abhängigkeit der Lagerstabilität von den Umgebungsbedingungen war auch für die bei höherer Temperatur und längerer Dispergierdauer hergestellten Charge wieder zu erkennen: Für die Lagerung bei 25°C / 60% rF konnten nach acht Wochen signifikant höhere Intensitäten für Peaks des α -Laktose-Monohydrats detektiert werden, während die Intensitäten der wasserfreien α -Laktose-Signale abgenommen hatten. Jedoch waren bei diesen Lagerungskonditionen auch hier nach acht Wochen Lagerung noch Signale beider Laktose-Formen erkennbar

(Abbildung 8.51). Bei Lagerung der modifizierten Laktose-Charge unter Konditionen von 40°C / 75% rF nahmen die Intensitäten der α -Laktose-Monohydrat-Signale noch stärker zu, während gleichzeitig die Peak-Intensitäten für wasserfreie α -Laktose insbesondere im Bereich von 35-40° 2-Theta stark abnahmen (Abbildung 8.52). Damit konnte auch für diese Laktose-Charge bewiesen werden, dass eine Kristallisation der stabilen wasserfreien α -Laktose ins α -Laktose-Monohydrat von der umgebenden relativen Luftfeuchtigkeit abhängig ist. Insgesamt wurden für diese Charge nach acht Wochen Lagerung bei 40°C / 75% rF aber noch stärkere Signale der wasserfreien α -Laktose detektiert als für die Charge mit Herstellungsparametern von 40°C / 5 min. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Charge mit Herstellungsparametern von 40°C / 5 min einen insgesamt niedrigeren Gehalt an wasserfreier α -Laktose besitzt und damit nach der Umkristallisation während der Lagerung insgesamt weniger wasserfreie α -Laktose enthielt.

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

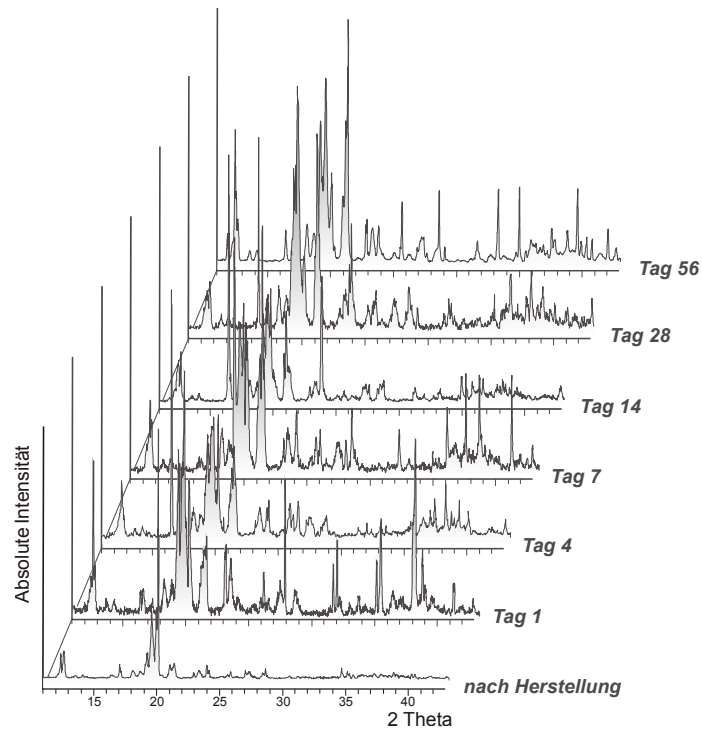


Abbildung 8.51: Röntgendiffraktogramme zur Abschätzung der Lagerstabilität von modifizierter Laktose bei 25°C und 60% rF (Herstellungsparemeter: 50°C, 10 min)

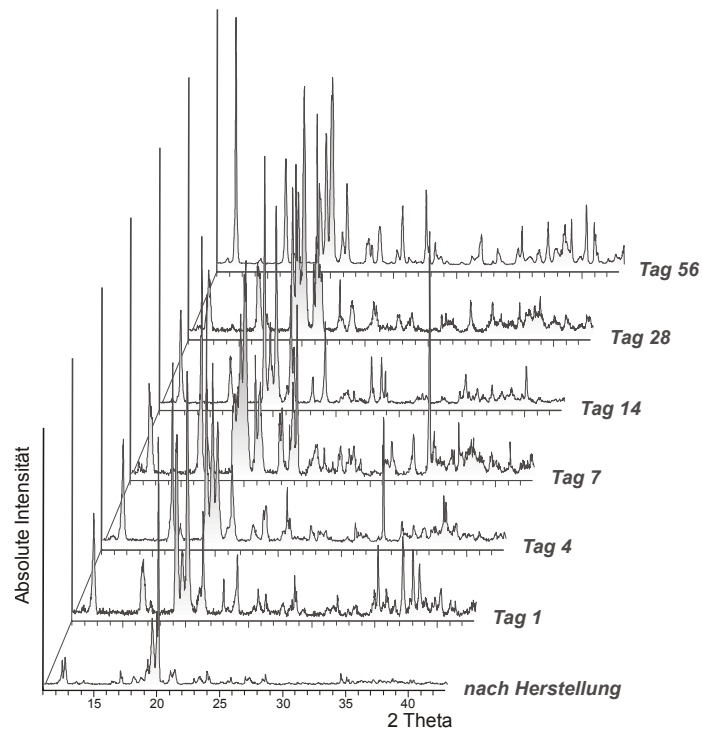


Abbildung 8.52: Röntgendiffraktogramme zur Abschätzung der Lagerstabilität von modifizierter Laktose bei 40°C und 75% rF (Herstellungsparemeter: 50°C, 10 min)

Die gefundene Korrelation zwischen den eingesetzten Herstellungsparametern, dem Gehalt an wasserfreier α -Laktose und den gewählten Lagerungsbedingungen konnte anhand der Signalintensitäten auch für die dritte modifizierte Laktose-Charge mit Herstellungsparametern von 60°C / 5 min weiter bestätigt werden. Diese Charge mit einem ebenfalls sehr hohen Gehalt an wasserfreier α -Laktose zeigte nach der Herstellung ein besonders gut ausgeprägtes Signal in Form eines Doppelpeaks für stabile wasserfreie α -Laktose bei 13° 2-Theta (Abbildung 8.53). Nach Lagerung bei 25°C / 60% rF konnten für Signale von α -Laktose-Monohydrat aufgrund der Kristallisation aus wasserfreier α -Laktose insgesamt stärkere Intensitäten detektiert werden. Die Intensitäten der wasserfreien α -Laktose waren jedoch nach acht Wochen Lagerung aufgrund des höheren Gehalts in der Charge nach der Herstellung sehr hoch. Insgesamt zeigte diese Charge nach acht Wochen Lagerung sogar höhere Intensitäten für wasserfreie α -Laktose als die beiden anderen Chargen. Die Lagerung bei 40°C / 75% rF hingegen führte hier zu einer noch größeren Intensitätsverstärkung der α -Laktose-Monohydrat-Signale. Insbesondere anhand des Peaks bei 12° 2-Theta konnte die Intensitätserhöhung durch den Verlauf der Lagerung sehr gut verfolgt werden, auch die Intensitätsunterschiede für α -Laktose-Monohydrat im Vergleich der beiden Lagerungsbedingungen zueinander. Die Intensitäten der wasserfreien α -Laktose-Peaks waren hingegen im Vergleich zur Lagerung bei 25°C / 60% rF reduziert.

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

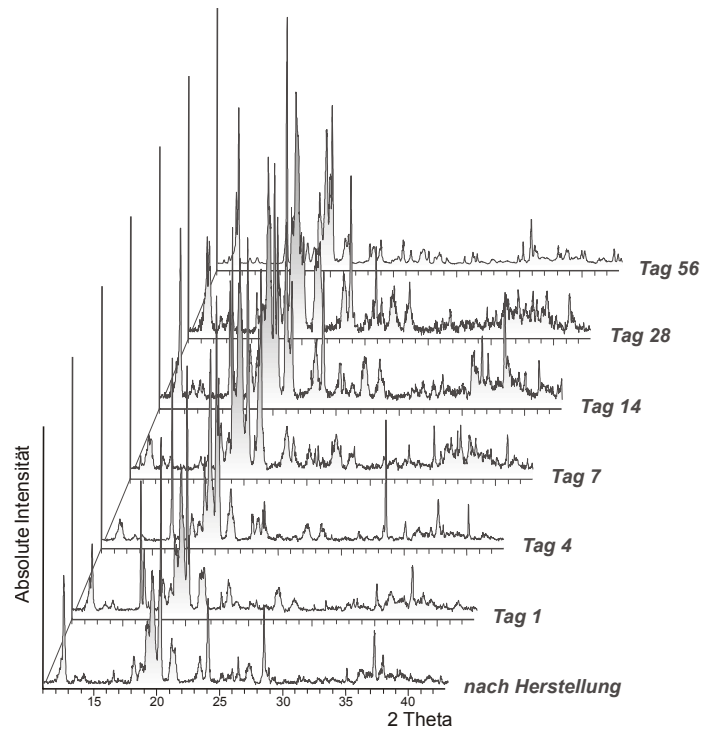


Abbildung 8.53: Röntgendiffraktogramme zur Abschätzung der Lagerstabilität von modifizierter Laktose bei 25°C und 60% rF (Herstellungsparameter: 60°C, 15 min)

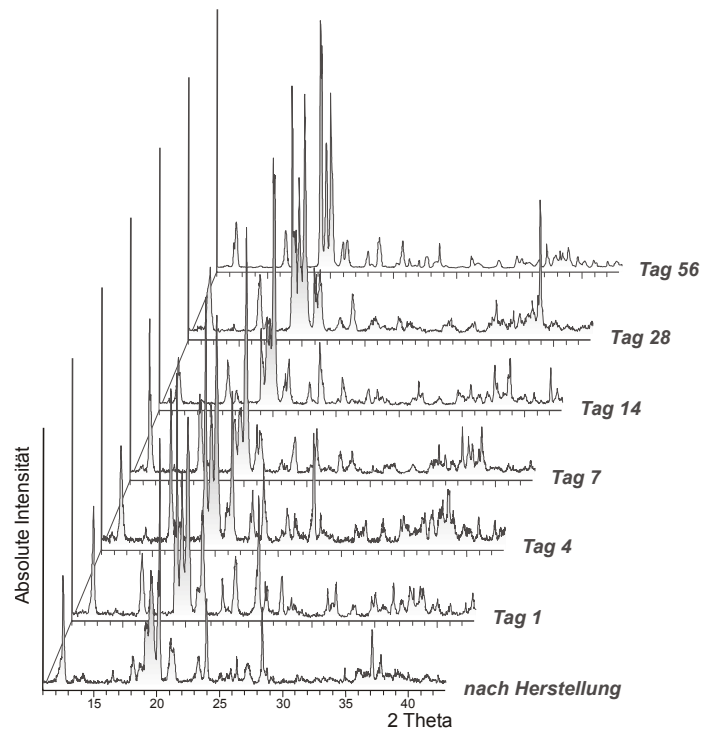


Abbildung 8.54: Röntgendiffraktogramme zur Abschätzung der Lagerstabilität von modifizierter Laktose bei 40°C und 75% rF (Herstellungsparameter: 60°C, 15 min)

8.4.4 TABLETTIEREIGENSCHAFTEN DER MODIFIZIERTEN LAKTOSE

Bereits einfache Variationen im Sprühtrocknungsprozess bei der Produktion von sprühgetrockneter Laktose resultieren in Laktose-Produkten, deren Eigenschaften erheblich voneinander abweichen (Chidavaenzi et al., 2001; Chidavaenzi et al., 1997; Harjunen et al., 2002). Die Anwendung variierender Parameter während der Modifizierung von kristallinem α -Laktose-Monohydrat (CapsuLac[®] 60) durch auf unterschiedliche Temperaturen erhitzten Ethanol und verschieden lange Dispergierdauern führte zur Bildung andersartig strukturierter modifizierter Laktose-Chargen mit von einander abweichenden Pulvereigenschaften und beeinflusste auch deren Lagerstabilität. Nahe liegend ist damit auch eine gezielte Beeinflussung des Tablettierverhaltens der modifizierten Laktose über die Einstellung definierter Prozessparameter während der Modifizierung. Aus diesem Grund wurden die mit unterschiedlichen Parametern hergestellten modifizierten Laktosen bei drei verschiedenen Presskräften zu Tabletten verpresst und die Bruchfestigkeiten und Zerfallszeiten in Abhängigkeit von der angewandten Presskraft bestimmt. Neben den modifizierten Laktose-Chargen wurde zusätzlich CapsuLac[®] 60 als Ausgangsmaterial der Modifizierung tablettiert, um das veränderte Tablettierverhalten der modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zum Ausgangsmaterial einordnen zu können. Weiterhin wurde auch Tablettose[®] 80 bei den gleichen Presskräften tablettiert, da es als agglomerierte Laktosequalität über ein sehr gutes Tablettierverhalten verfügt, so dass bereits mit niedrigen angewandten Presskräften ausreichend bruchfeste Tabletten mit einem sehr schnellen Zerfallsverhalten produziert werden können. Tablettose[®] 80 diene aufgrund seiner guten Tablettiereigenschaften somit als Vergleichsstandard.

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

Die Ergebnisse der Tablettierung hinsichtlich der erhaltenen Bruchfestigkeiten der Tabletten sind in Abbildung 8.55 dargestellt.

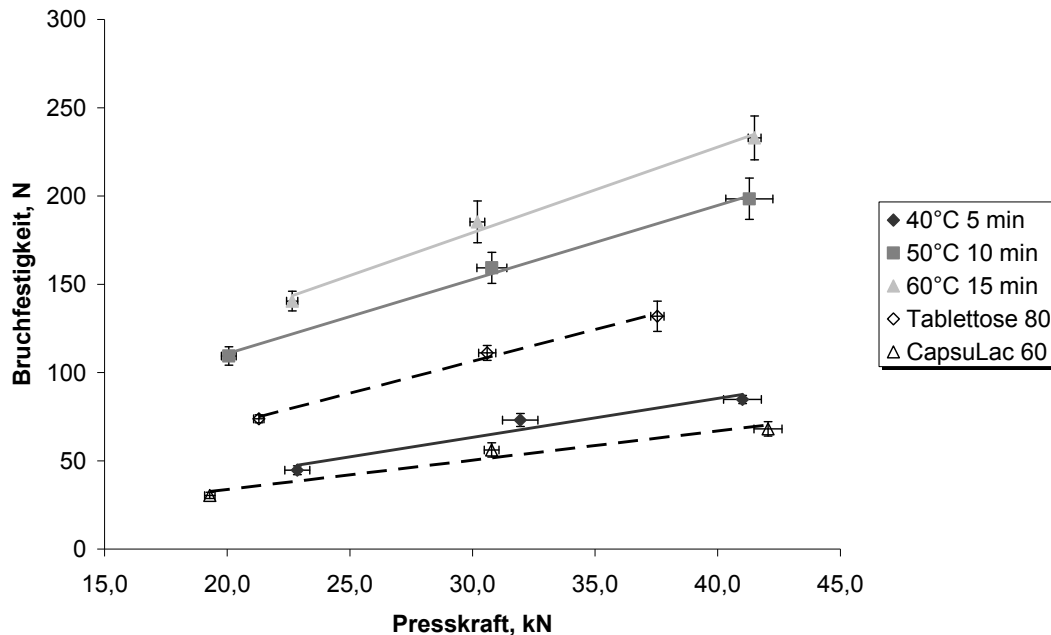


Abbildung 8.55: Einfluss der Herstellungsparameter auf das Bruchfestigkeits-Presskraft-Profil von modifizierter Laktose

Bereits bei niedrigen angewandten Presskräften von 20 kN konnte mit der Modifizierung eine Optimierung der Tablettierbarkeit von CapsuLac[®] 60 erreicht werden. Während Tabletten aus CapsuLac[®] 60 bei einer Presskraft von 20 kN lediglich eine Bruchfestigkeit von ca. 30 N aufwiesen, konnten nach Modifizierung bei 40°C für 5 min bruchfeste Tabletten von ca. 45 N hergestellt werden. Darüber hinaus war in diesem niedrigen Presskraftbereich eine Abhängigkeit der Tablettierbarkeit der modifizierten Laktose-Chargen von den während der Modifizierung eingestellten Prozessparametern erkennbar. Je höher die Ethanol-Temperatur und je länger die Dispergierdauer während der Modifizierung gewählt wurde, desto bruchfester waren die produzierten Tabletten. So wiesen Tabletten aus der modifizierten Laktose-Charge mit Herstellungsparametern von 50°C / 10 min bei einer Presskraft von

20 kN bereits eine Bruchfestigkeit von ca. 110 N auf, Tabletten aus modifizierter Laktose nach Modifizierung bei 60°C und 15 min sogar Bruchfestigkeiten von ca. 140 N. Damit übertrafen die Bruchfestigkeiten von modifizierten Laktose-Chargen, die mit Ethanol-Temperaturen von 50°C bzw. 60°C und Dispergierdauern von 10 min bzw. 15 min hergestellt waren, sogar die Bruchfestigkeiten von Tablettose® 80. Bei 20 kN Presskraft zeigten Tablettose® 80-Tabletten Bruchfestigkeiten von ca. 74 N. Die gute Tablettierbarkeit von Tablettose® 80 ist begründet durch die während der Produktion stattfindende Granulierung mit einer wässrigen Laktose-Lösung. Hierbei kommt es durch die Agglomeration der Laktose-Partikeln zur Ausbildung einer rauen, aber gleichmäßigen Oberfläche (Bolhuis et al., 2006) und einer Erhöhung des plastisch verformbaren Materialanteils. Die einheitliche Partikelgrößenverteilung dieser Laktose-Sorte ist ein weiterer Vorteil. Demgegenüber wurden bei der Modifizierung von kristallinem α -Laktose-Monohydrat je nach eingestellten Prozessparametern unterschiedliche Gehalte an wasserfreier α -Laktose gebildet. Je niedriger die Ethanol-Temperatur und je kürzer die Dispergierdauer, desto weniger wasserfreie α -Laktose wurde gebildet. Wasserfreie α -Laktose zeigt auf rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Kapitel 8.1.4) eine sehr raue Oberfläche, die von nadelförmigen Kristallen belegt ist. Dies führt zur Ausbildung einer sehr hohen spezifischen Oberfläche (Kapitel 8.1.4), die signifikant höher ist als die spezifische Oberfläche anderer Laktosequalitäten. Mit steigendem Anteil an wasserfreier α -Laktose verbessert sich auch die Tablettierbarkeit der modifizierten Laktose-Charge, so dass die modifizierte Laktose-Charge, die mit der höchsten Ethanol-Temperatur und der längsten Dispergierdauer hergestellt wurde, aufgrund des höchsten Gehalts an wasserfreier α -Laktose und damit dem höchsten

Anteil an rauer, nadelförmiger Oberfläche das beste Tablettierverhalten aufwies und Tabletten mit den höchsten Bruchfestigkeiten produziert werden konnten. Mit CapsuLac® 60 hingegen als gesiebtetes und kristallines α -Laktose-Monohydrat konnten aufgrund des spröden Materialcharakters und der kaum auftretenden plastischen Verformung in Kombination mit den sehr glatten Partikeloberflächen Tabletten mit nur geringen Bruchfestigkeiten hergestellt werden. Weiterhin führte ein Anstieg der Presskraft von 20 kN über 30 kN auf 40 kN bei allen untersuchten Laktose-Sorten zu einem linearen Anstieg der Bruchfestigkeit der Tabletten. Dabei fiel der Bruchfestigkeits-Anstieg für Tabletten aus CapsuLac® 60 und modifizierter Laktose mit Herstellungsparametern von 40°C und 5 min am geringsten aus. Herstellungsparameter von 50°C bzw. 60°C und 10 min bzw. 15 min konnten aufgrund des höheren Gehalts an wasserfreier α -Laktose mit nadelförmiger Oberfläche eine stärkere Verkeilung der Laktose-Partikeln ineinander und deren plastischen Verformung bewirken, so dass mit steigender Presskraft hier auch die stärksten Anstiege in der Bruchfestigkeit der Tabletten aufgezeichnet werden konnten. Der gleiche Grad des Bruchfestigkeitsanstiegs konnte aufgrund der rauen Oberfläche auch für Tabletten aus Tablettose® 80 gefunden werden, wobei die Bruchfestigkeiten dieser Tabletten insgesamt deutlich niedriger waren.

Eine Abhängigkeit von den eingestellten Prozessparametern während der Modifizierung konnte auch für das Zerfallsverhalten der hergestellten Tabletten beobachtet werden (Abbildung 8.56).

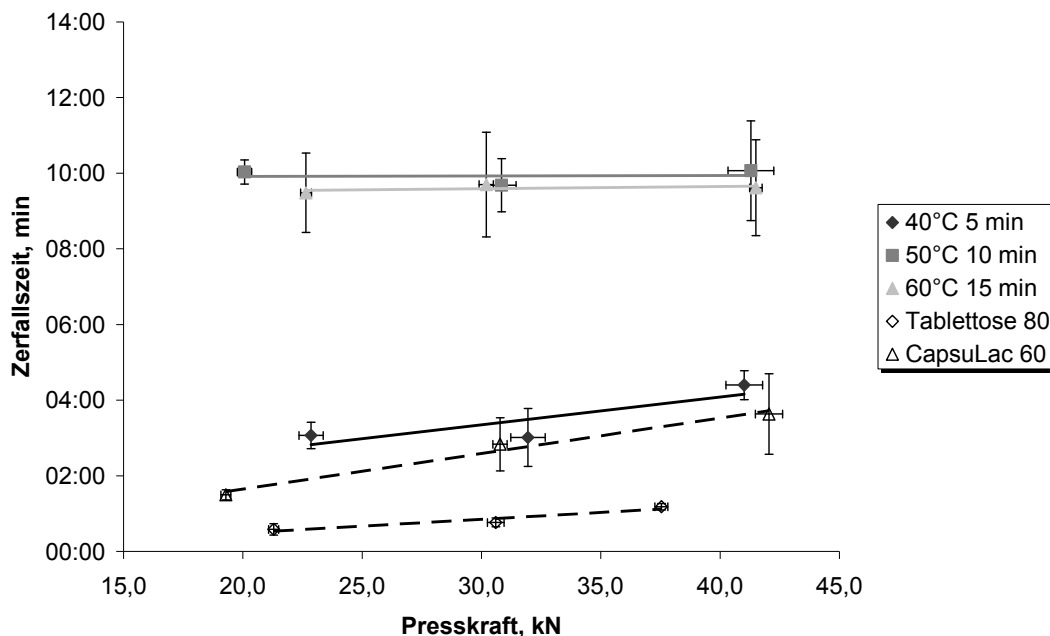


Abbildung 8.56: Einfluss der Herstellungsparameter auf das Verhältnis von Presskraft zu Zerfallszeit für modifizierte Laktose

Tabletten aus modifizierten Laktose-Chargen mit Herstellungsparametern von 40°C / 5 min zeigten nach Einwirkung einer Presskraft von 20 kN eine kurze Zerfallszeit von ca. 3 min. Damit befand sich die Zerfallszeit der Tabletten dieser modifizierten Laktose-Charge etwa im Größenbereich von Tabletten des Ausgangsmaterials CapsuLac[®] 60, die bei 20 kN Presskraft unmittelbar nach der Tablettierung innerhalb von ca. 2 min zerfielen. Sowohl CapsuLac[®] 60-Tabletten als auch modifizierte Laktose-Tabletten der Charge 40°C / 5 min wiesen weiterhin eine Abhängigkeit der Zerfallszeit von den angelegten Presskräften auf. Beide Tabletten-Chargen zerfielen bei einer Presskraft von 30 kN innerhalb von ca. 3 min und bei einer angelegten Presskraft von 40 kN innerhalb von ca. 4 min. Ein signifikanter Unterschied zwischen den

Zerfallszeiten dieser beiden Tabletten-Chargen bestand nicht. Das vergleichbare Zerfallsverhalten von CapsuLac[®] 60-Tabletten und modifizierten Laktose-Tabletten der Charge 40°C / 5 min beruht auf dem Restgehalt an α -Laktose-Monohydrat nach Modifizierung der Laktose-Charge bei 40°C für 5 min. Wie bereits vorher ausführlich diskutiert wies diese modifizierte Laktose-Charge wegen der schlechteren Löslichkeit von Laktose in niedrig temperiertem Ethanol den niedrigsten Gehalt an wasserfreier α -Laktose auf und damit den höchsten Restgehalt an α -Laktose-Monohydrat. Somit entspricht das Tablettierverhalten der modifizierten Laktose-Charge von 40°C / 5 min eher dem sprödebrüchigen Tablettierverhalten von α -Laktose-Monohydrat. Der Anteil an wasserfreier α -Laktose übte dabei nur bei geringen Presskräften von 20 kN einen Einfluss auf die Zerfallszeit aus, insgesamt entsprach das Zerfallsverhalten der modifizierten Laktose-Tabletten der Charge 40°C / 5min dem von reinem kristallinen α -Laktose-Monohydrat.

Grundsätzlich andersartig ist das Zerfallsverhalten der Tabletten aus den beiden modifizierten Laktose-Chargen, die entweder bei 50°C für 10 min oder bei 60°C für 15 min dispergiert wurden. Die Zerfallszeit dieser Tabletten konnte bei 20 kN Presskraft mit ca. 10 min bestimmt werden, ein signifikanter Unterschied zwischen den Tabletten-Chargen bestand nicht. Beide modifizierten Laktose-Chargen zeigten auch keine Abhängigkeit der Zerfallszeit von den angelegten Presskräften, so dass die Tabletten auch bei Presskräften von 40 kN innerhalb von etwa 10 min zerfielen. Das grundsätzlich verschiedene Zerfallsverhalten der Tabletten dieser beiden modifizierten Laktose-Chargen im Vergleich zu den Tabletten der modifizierten Laktose-Charge, die bei 40°C und 5 min Dispergierdauer hergestellt worden war, ist ebenfalls durch den höheren Anteil an wasserfreier α -Laktose erklärbar. Die Chargen, die bei höheren

Ethanol-Temperaturen und längeren Dispergierdauern hergestellt worden waren, besaßen einen deutlich höheren Anteil an wasserfreier α -Laktose als die Charge, welche bei 40°C und 5 min Dispergierdauer hergestellt worden war. Im Rahmen der Zerfallsprüfungen konnte beobachtet werden, dass Tabletten der erstgenannten Chargen im Zerfallsbad nicht in Einzelpartikel zerfielen, sondern eine Auflösung der Tabletten von der Tabletten-Gesamtoberfläche her erfolgte. Demgegenüber konnte für Tabletten aus CapsuLac® 60 und der bei niedrigeren Temperaturen und kürzeren Dispergierdauern hergestellten modifizierten Laktose ein Zerfall der Tabletten in einzelne Bruchstücke und Tablettenfragmente beobachtet werden, die anschließend weiter zerfielen und sich auflösten. Tabletten, die einen höheren Anteil an wasserfreier α -Laktose aufwiesen, zeigten somit keinen direkten Zerfall, sondern eine Auflösung von der Tablettenoberfläche her. Die Auflösung der äußeren Schicht an wasserfreier α -Laktose auf der Oberfläche der Tabletten führt damit zur Ausbildung einer gesättigten Lösung von Laktose um die Partikeln herum, die das Auflösen weiterer Partikelschichten in den Tabletten und damit das Vordringen der Auflösungsfront behinderte. Als Konsequenz hiervon dauert die Auflösung der Tabletten deutlich länger als bei einem Zerfall der Tablette in einzelne Fragmente und deren anschließender Auflösung. Diese Beobachtungen zum Zerfallsverhalten von Tabletten aus modifizierter Laktose bestätigen Beobachtungen für Tabletten aus wasserfreier α -Laktose innerhalb einer Studie von Van Kamp et al. (Van Kamp et al., 1986). Dem Nachteil einer längeren Zerfallszeit steht dabei aber als Vorteil die Unabhängigkeit des Zerfallsverhaltens vom angelegten Pressdruck gegenüber. Da die Auflösung von der Oberfläche der Tablette her erfolgt, spielt die Bindungsstärke zwischen Einzelpartikeln

innerhalb der Tablette keine Rolle, so dass bei einer Erhöhung des Pressdrucks zwar bruchfestere Tabletten resultieren, deren Zerfallszeit jedoch unverändert bleibt. Auch die Zerfallszeit von Tabletten aus Tablettose[®] 80 wurde von den angelegten Presskräften nicht signifikant beeinflusst. Aufgrund der bereits voragglomerierten Laktosepartikel werden die Einzelpartikel nicht so stark komprimiert und es resultiert eine höhere Porosität der Tabletten. Daher konnten diese nach Kontakt mit dem Zerfallsmedium schnell in einzelne kleine Tablettenfragmente zerfallen, die sich wiederum schnell auflösen konnten. Daraus resultiert ein sehr schneller Zerfall der Tablettose[®] 80-Tabletten von ca. 1 min über einen weiten Presskraftbereich.

Die gute Tablettierbarkeit der bei höheren Ethanol-Temperaturen und längeren Dispergierdauern hergestellten modifizierten Laktose-Chargen spiegelte sich auch in der Übertragung der angelegten Kraft am Oberstempel der Tablettenpresse auf den Unterstempel wider (Abbildung 8.57). Der sogenannte R-Wert, das Verhältnis aus Unterstempelkraft zu Oberstempelkraft, der bei vollständiger Übertragung der Oberstempelkraft auf den Unterstempel optimalerweise bei 1 liegt, zeigte für diese beiden Laktose-Chargen deutlich höhere Werte als für die Charge, die mit niedriger Ethanol-Temperatur und kurzer Dispergierdauer hergestellt worden war. Zudem konnten mit Bestimmtheitsmaßen von 0,998 und 1,000 die besten Korrelationen über den untersuchten Presskraft-Bereich von 20 kN bis 40 kN gefunden werden, für die modifizierte Laktose-Charge mit Herstellungsparametern von 40°C / 5 min konnte keine Korrelation gefunden werden. Hohe R-Werte zeigte auch CapsuLac[®] 60, die Korrelation über den Presskraft-Bereich war mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,745$ aber signifikant schlechter. Die Übertragung der Oberstempelkraft auf den Unterstempel

lief bei der Tablettierung von Tablettose[®] 80 deutlich unvollständiger ab, so dass daher auch niedrigere R-Werte resultierten. Auf den ersten Blick scheint dies im Gegensatz zur guten Tablettierbarkeit des Materials zu stehen. Bei genauerer Betrachtung der Materialeigenschaften von Tablettose[®] 80 lässt sich jedoch erkennen, dass aufgrund der porösen Struktur der Laktose-Agglomerate die angelegte Presskraft nicht quantitativ an den Unterstempel weitergeleitet werden kann und damit bei Tablettierung dieser Laktosequalität niedrigere R-Werte resultieren, die jedoch keinen Hinweis auf eine schlechtere Tablettierbarkeit des Materials liefern. Aufgrund der porösen Materialstruktur ist dementsprechend auch die Korrelation über den Presskraftbereich mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,961 deutlich schlechter.

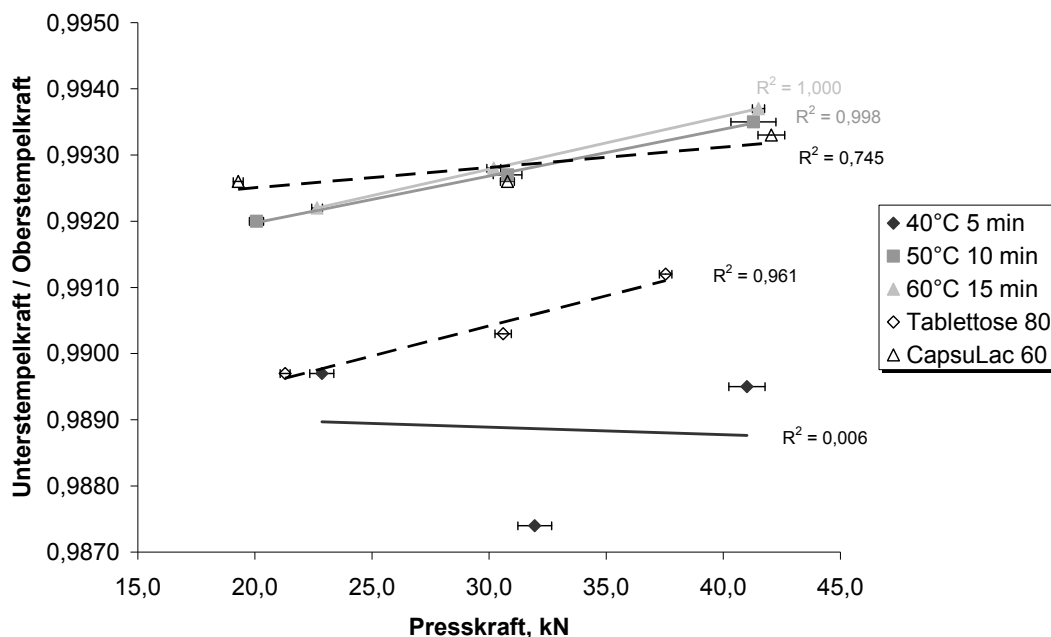


Abbildung 8.57: Abhängigkeit des Verhältnisses von Unterstempelkraft zu Oberstempelkraft von den Herstellungsparametern während der Modifizierung von Laktose

Insgesamt zeigten die modifizierten Laktose-Charge, die mit Ethanol-Temperaturen von 50°C und 60°C und Dispergierdauern von 10 min und 15 min hergestellt worden waren, ein sehr gutes Tablettierverhalten. Im

Vergleich zum Ausgangsmaterial der Modifizierung CapsuLac® 60 und der Vergleichssubstanz Tablettose® 80 konnten mit den beiden modifizierten Laktose-Chargen bruchfestere Tabletten hergestellt werden. Die Zerfallszeit der Tabletten war dabei signifikant länger, wobei diese jedoch im Vergleich zu CapsuLac® 60-Tabletten und Tabletten der dritten modifizierten Laktose-Charge nicht von der angelegten Presskraft abhängig war. Tablettose® 80-Tabletten wiesen die kürzeste Zerfallszeit auf.

8.4.5 LAGERSTABILITÄT DER MODIFIZIERTEN LAKTOSE-TABLETTEN

Zur Überprüfung der Lagerstabilität wurden von den drei modifizierten Laktose-Chargen sowie von CapsuLac® 60 und Tablettose® 80 Tabletten mit einer Soll-Bruchfestigkeit unmittelbar nach Verpressung von 85 N hergestellt. Diese von anderen Untersuchungsreihen abweichende Soll-Bruchfestigkeit war aufgrund einer Materialknappheit an modifizierter Laktose notwendig, da Chargenvermischungen auch weiterhin vermieden werden sollten. Die Lagerstabilität der Tabletten aus modifizierter Laktose ist dabei einerseits abhängig von den bei der Herstellung der modifizierten Laktose-Chargen eingestellten Prozessparametern, andererseits von den gewählten Lagerungskonditionen. Alle Tabletten der modifizierten Laktose-Chargen wiesen einen Anstieg der Bruchfestigkeit um ca. 20-25 N innerhalb der acht Wochen Lagerung bei Konditionen von 25°C / 60% rF auf (Abbildung 8.58). Die zur Herstellung der modifizierten Laktose-Chargen eingestellten Prozessparameter hatten dabei keinen Einfluss auf den Verlauf der Bruchfestigkeitsänderung. Bei Lagerung von Tabletten aus CapsuLac® 60 und Tablettose® 80 hingegen veränderte sich deren Bruchfestigkeit innerhalb der acht Wochen nicht signifikant. Die

Bruchfestigkeitserhöhung der modifizierten Laktose-Tabletten während der Lagerung ist auf die Alterung und Verfestigung der Bindungen innerhalb der Tabletten zurückzuführen. Die modifizierten Laktose-Tabletten enthalten größere Mengen an wasserfreier α -Laktose mit sehr großer, rauer und nadeliger Oberfläche, so dass aufgrund der größeren Oberfläche mehr Bindungen zwischen den Partikeln der Tabletten entstehen konnten. Daher konnten über die Ausrichtung des Kristallgitters der Partikel in den Tabletten während der Lagerung mehr Bindungen gefestigt werden, woraus im Vergleich zu CapsuLac[®] 60-Tabletten und Tablettose[®] 80-Tabletten eine Erhöhung der Bruchfestigkeiten resultierte.

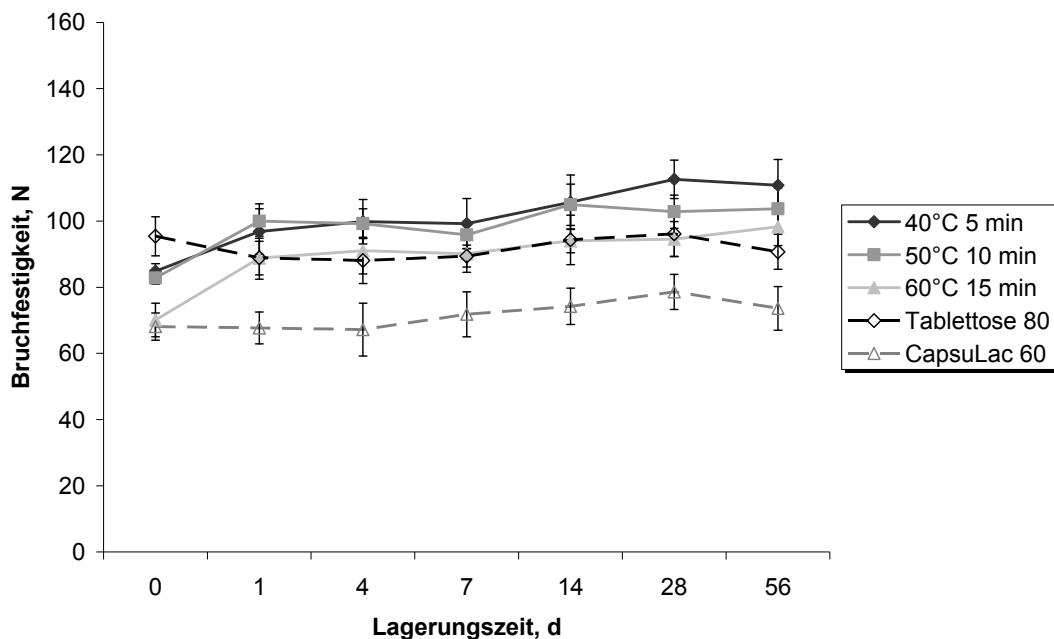


Abbildung 8.58: Veränderung der Bruchfestigkeit von 85 N Tabletten während der Lagerung bei 25°C 60% rF

Die Lagerung der modifizierten Laktose-Tabletten bei höherer Temperatur und relativer Luftfeuchtigkeit von 40°C und 75% rF bewirkte eine stärkere Erhöhung der Bruchfestigkeiten um Werte von 45-50 N (Abbildung 8.59).

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

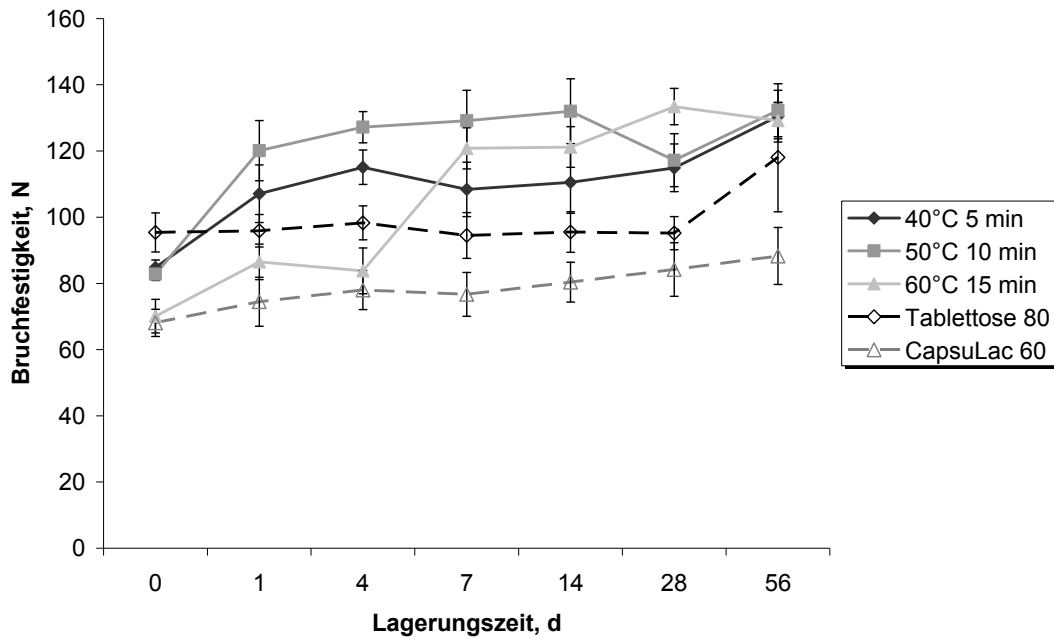


Abbildung 8.59: Veränderung der Bruchfestigkeit von 85 N Tabletten während der Lagerung bei 40°C 75% rF

Auch bei diesen Lagerungskonditionen hatten die während der Herstellung der modifizierten Laktose-Chargen eingestellten Prozessparameter keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Bruchfestigkeitsänderung. Der stärkere Anstieg der Bruchfestigkeiten im Vergleich zur Lagerung der Tabletten bei 25°C / 60% rF erfolgte neben der allgemeinen Ausrichtung und Verfestigung der Bindungen aufgrund der bei höheren relativen Luftfeuchtigkeiten stärkeren Anlösung und Rekristallisation von Partikeloberflächen innerhalb der Tabletten. Die Partikel konnten somit im Verlaufe der Lagerung stärker über Feststoffbrücken miteinander verbunden werden und damit die Tabletten insgesamt bruchfester werden. Die Mittelwerte der Bruchfestigkeiten von Tabletten aus CapsuLac[®] 60 und Tablettose[®] 80 deuteten nach acht Wochen Lagerung bei 40°C / 75% rF ebenfalls auf eine leichte Steigerung der Bruchfestigkeiten für diese Tabletten hin, diese Steigerung ist jedoch nicht signifikant. Eine Bruchfestigkeitssteigerung kann damit allenfalls als Trend gewertet werden, eine Signifikanz der

Werte könnte erst nach längerer Lagerung festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Bruchfestigkeitseigenschaften der Tabletten während der acht Wochen Lagerung waren die beobachteten Unterschiede in den gemessenen Zerfallszeiten der Tablettenchargen abhängig von den während der Herstellung der modifizierten Laktose-Chargen angewandten Prozessparametern (Abbildung 8.60). Tabletten aus modifizierten Laktose-Chargen mit Herstellungsparametern von 50°C / 10 min und 60°C / 15 min zeigten während der Lagerung bei 25°C / 60% rF keine signifikante Veränderung in der Zerfallszeit beruhend auf dem bereits in Kapitel 8.4.4 diskutiertem Zerfallsverhalten von Tabletten mit höheren Gehalten an wasserfreier α -Laktose. Nachhärtungen und Verfestigungen von Bindungen zwischen den Partikeln während der Lagerung üben aufgrund der Auflösung der Tabletten von der äußeren Oberfläche her somit keinen Einfluss auf das Zerfallsverhalten aus. Anders verhielten sich hingegen Tabletten aus modifizierter Laktose, die bei 40°C für 5 min modifiziert worden war. Im Verlaufe der Lagerung benötigten die Tabletten eine signifikant längere Zeit zum Zerfallen. Die Zerfallszeit verlängerte sich von ca. 4,5 min auf ca. 6,0 min. Diese Charge modifizierter Laktose enthielt den niedrigsten Anteil an wasserfreier α -Laktose und damit entsprechend den höchsten Anteil an α -Laktose-Monohydrat, wodurch die Tabletten unmittelbar nach Verpressung eher das Zerfallsverhalten von α -Laktose-Monohydrat-Tabletten zeigten. Daher kann darauf geschlossen werden, dass die diskutierte Erhöhung der Bruchfestigkeit aufgrund von Nachhärtung und Verfestigung der Bindungen zwischen den Partikeln in den Tabletten auch die Zerfallsgeschwindigkeit negativ beeinflusst, da der Zerfall von Tabletten mit einem höheren Anteil an α -Laktose-Monohydrat

8.4 EINFLUSS VON HERSTELLUNGSPARAMETERN AUF DIE STABILITÄT

maßgeblich von der Stärke der Bindungen innerhalb der Tabletten bestimmt wird.

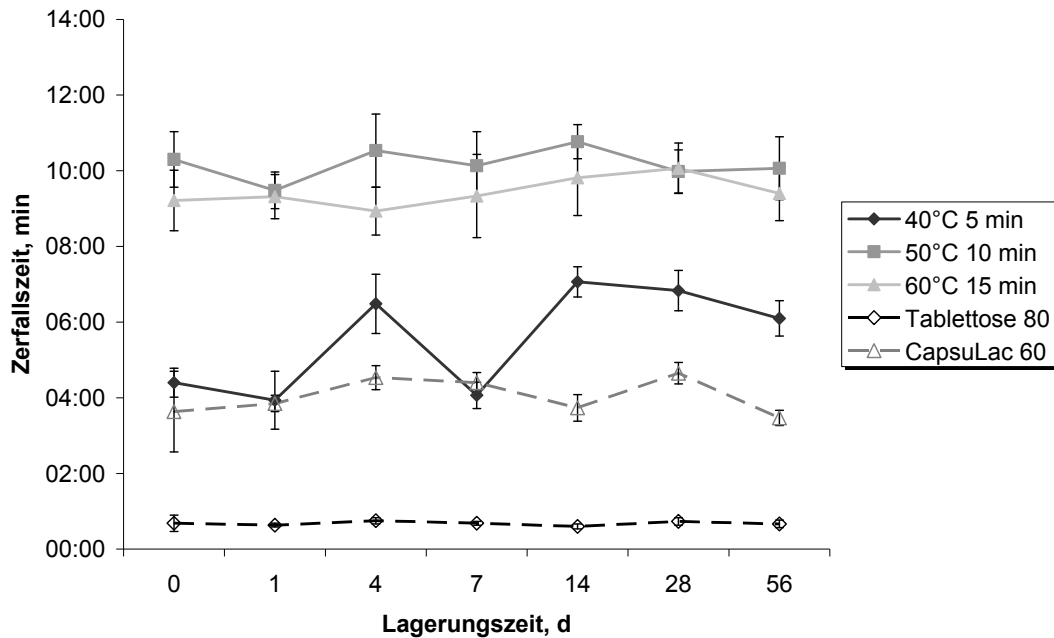


Abbildung 8.60: Veränderung der Zerfallszeit von 85 N Tabletten während der Lagerung bei 25°C 60% rF

Demgegenüber zerfielen Tabletten aus Tablettose[®] 80 auch nach acht Wochen Lagerung in ca. 1 min, eine Veränderung der Zerfallszeit über den Zeitraum der Lagerung trat also nicht auf. Zusätzlich konnten für die Zerfallszeiten von Tablettose[®] 80-Tabletten die niedrigsten Standardabweichungen gefunden werden, sowohl für die Lagerung bei 25°C / 60% rF als auch für die Lagerung bei 40°C / 75% rF. Die poröse Struktur der Partikelagglomerate in der Tablette lässt das Zerfallsmedium ungeachtet der Nachhärtung der Tabletten und der Verfestigung von Bindungen zwischen den Partikeln auch nach acht Wochen Lagerung sehr schnell in die Tabletten eindringen und den Zerfall auslösen. Das gleiche Zerfallsverhalten konnte für Tabletten aus CapsuLac[®] 60 beobachtet werden. Die Zerfallszeit der Tabletten von ca. 4 min veränderte sich während der Lagerung bei 25°C / 60% rF nicht

signifikant. Dahingegen zeigten sowohl Tabletten aus Tablettose[®] 80 als auch Tabletten aus CapsuLac[®] 60 und modifizierter Laktose, die bei 40°C für 5 min dispergiert worden war, über den Lagerungszeitraum von acht Wochen bei 40°C und 75% rF ein grundsätzlich verändertes Zerfallsverhalten (Abbildung 8.61).

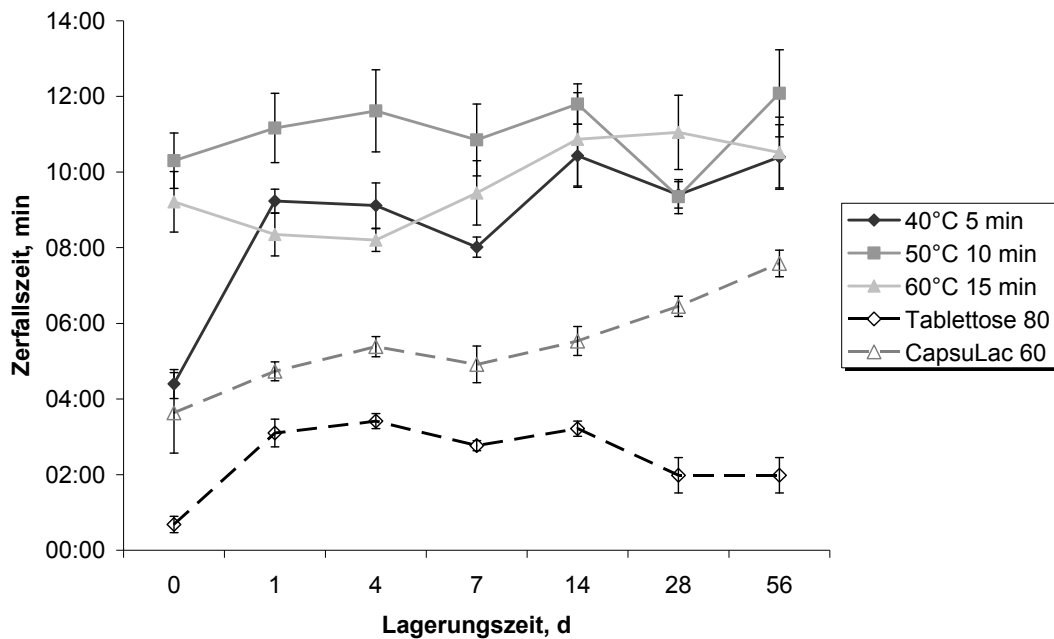


Abbildung 8.61: Veränderung der Zerfallszeit von 85 N Tabletten während der Lagerung bei 40°C 75% rF

Während Tabletten aus modifizierter Laktose mit Herstellungsparametern von 50°C / 10 min und 60°C / 15 min aufgrund des Auflösungsverhaltens der Tabletten auch während der Lagerung bei 40°C / 75% rF keine signifikanten Veränderungen in der Zerfallszeit durchliefen, verlängerte sich die Zerfallszeit aller anderen Chargen innerhalb der acht Wochen bei diesen Lagerungskonditionen. Insbesondere CapsuLac[®] 60-Tabletten und modifizierte Laktose-Tabletten der Charge 40°C / 5 min zerfielen nach acht Wochen Lagerung um ca. 4 min bzw. 6 min langsamer als unmittelbar nach der Herstellung. Die bei diesen Lagerungskonditionen herrschende hohe relative

Luftfeuchtigkeit führt somit einerseits mittels Lösungs- und Kristallisationsprozessen zur Ausbildung starker Feststoffbindungen zwischen den Partikeln und andererseits über die Anlösung von Oberflächen insgesamt zu einer Verkleinerung der Partikeloberflächen in den Tabletten. Hierdurch wird die Lösungsgeschwindigkeit der Tabletten effektiv herabgesetzt und die gemessene Zerfallszeit der Tabletten signifikant verlängert. In einem geringeren Ausmaß konnte dies auch für Tabletten aus Tablettose[®] 80 beobachtet werden, deren Zerfallszeit sich während der Lagerung um ca. 1 min verlängerte.

8.4.6 BEWERTUNG DES EINFLUSSES DER HERSTELLUNGSPARAMETER

Die Modifizierung von α -Laktose-Monohydrat mit erhitztem Ethanol führte durch die geringen Mengen an Restwasser im eingesetzten Ethanol zur vollständigen Rekrystallisation kleiner Mengen an amorpher Laktose. Unabhängig von den angewandten Herstellungsparametern war damit eine Lagerinstabilität der modifizierten Laktose durch enthaltene amorphe Bereiche nicht zu erwarten. Der Einsatz von erhitztem Ethanol führte in Abhängigkeit von den eingestellten Ethanol-Temperaturen sowie der Dauer der Dispergierung zur Bildung von wasserfreier α -Laktose. Je höher die gewählte Ethanol-Temperatur und je länger die Dispergierdauer der Laktose im Ethanol, desto höher war der Anteil an gebildeter wasserfreier α -Laktose, wobei ab Temperaturen von 50°C und Dispergierdauern von 10 min keine signifikante Erhöhung des Anteils an wasserfreier α -Laktose mehr nachgewiesen werden konnte. Die modifizierten Laktosen wiesen abhängig von ihrem Gehalt an wasserfreier α -Laktose eine unterschiedliche Stabilität gegenüber höheren relativen Luftfeuchtigkeiten auf. Im Bereich relativer

Luftfeuchtigkeiten von unterhalb 60% adsorbierten sie hingegen kaum Wasserdampf, so dass wahrscheinlich mit der Modifizierung die stabile Form der wasserfreien α -Laktose gebildet wurde. Ab 60% rF erfolgte bei allen modifizierten Laktose-Chargen eine Umwandlung der wasserfreien α -Laktose ins α -Laktose-Monohydrat, wobei Chargen mit einem höheren Gehalt an wasserfreier α -Laktose mehr Wasserdampf adsorbierten. Daten aus der Differential Scanning Calorimetry bestätigten, dass bei Langzeit-Lagerung der modifizierten Laktosen über einen Zeitraum von acht Wochen abhängig von den Lagerungskonditionen eine Umwandlung der wasserfreien α -Laktose ins α -Laktose-Monohydrat erfolgte und bei ausreichend hohen relativen Luftfeuchtigkeiten eine weitere Adsorption von Wasser an modifizierte Laktose-Chargen erfolgte, die mit höheren Ethanol-Temperaturen und längeren Dispergierzeiten hergestellt wurden. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen belegten dabei einerseits die Ausbildung der stabilen Form der wasserfreien α -Laktose während des Modifizierungsprozesses, andererseits die Abhängigkeit der Kristallisation von wasserfreier α -Laktose in α -Laktose-Monohydrat von der herrschenden Umgebungsfeuchte. Modifizierte Laktosen mit Herstellungsparametern von 50°C / 10 min und 60°C / 15 min sind hinsichtlich ihrer Tablettierbarkeit den Laktose-Handelsprodukten CapsuLac[®] 60 und Tablettose[®] 80 überlegen. Bei gleichen angelegten Presskräften konnten mit diesen modifizierten Laktosen Tabletten mit signifikant höheren Bruchfestigkeiten hergestellt werden. Dabei war die Zerfallszeit der Tabletten aufgrund eines charakteristischen Auflösungsverhaltens der gesamten Tabletten anstelle eines regelrechten Tablettenzerfalls signifikant länger. Im Hinblick auf die Zerfallszeit waren die Tabletten aus modifizierter Laktose jedoch lagerstabil, über einen Zeitraum von

acht Wochen veränderte sich die Zerfallszeit weder bei Lagerung unter Normal- noch unter Stressbedingungen. Aufgrund von Ausrichtungen des Partikel-Kristallgitters und Verfestigungen der Bindungen zwischen den Partikeln innerhalb der Tabletten erhöhte sich die Bruchfestigkeit der modifizierten Laktose-Tabletten in Abhängigkeit von den Lagerungskonditionen. Modifizierte Laktosen eignen sich daher sehr gut als direktverpressbare Hilfsstoffe. Sie bieten durch ihr spezielles Zerfallsverhalten die Möglichkeit zur Entwicklung von Tabletten, deren Wirkstoff auch nach einer längeren Lagerungsdauer zum gleichen Zeitpunkt nach der Einnahme freigegeben werden kann. Ihre Verwendung für schnell-zerfallende Tabletten-Formulierungen kann wegen der insgesamt längeren Zerfallsdauer jedoch den zusätzlichen Einsatz eines Zerfallhilfsstoffes erforderlich machen.

8.5 EINFLUSS DES AMORPHEN GEHALTS

8.5.1 EINLEITUNG UND VERSUCHSZIELE

In der Anwendung von Laktose als Füll- und Bindemittel in der Tablettierung von Wirkstoffen ist die eigene Tablettierbarkeit der eingesetzten Laktose-Handelsqualität von besonderer Bedeutung, um bruchfeste Tabletten produzieren zu können, die ein gutes Zerfallsverhalten aufweisen und damit den inkorporierten Wirkstoff in adäquater Zeit freisetzen. Bei Einsatz von α -Laktose-Monohydrat als Füll- und Bindemittel zeigt dieses während der Tablettierung Sprödbbruch und Fragmentierung der Partikeln, so dass hohe Presskräfte notwendig sind, um Tabletten von ausreichender Bruchfestigkeit herzustellen (Vromans et al., 1985). Demgegenüber sind granuliert Laktose-Handelsqualitäten wegen eines höheren plastischen Verformungsanteils besser tablettierbar. Obwohl β -Laktose ebenfalls während der Tablettierung fragmentiert, zeigt es verglichen mit α -Laktose-Monohydrat eine bessere Tablettierbarkeit aufgrund der runderen Partikeln mit einer rauen Partikeloberfläche und einem höheren Fragmentierungsgrad (Vromans et al., 1987b). Amorphe Laktose hingegen zeigt ein völlig andersartiges Tablettierverhalten. Partikeln aus amorpher Laktose, die mittels Sprühtrocknung einer wässrigen Laktose-Lösung hergestellt werden können, deformieren während der Tablettierung aufgrund ihrer weichen Beschaffenheit und runden Form mit glatten Oberflächen plastisch. Das Tablettierverhalten der sprühgetrockneten Handelsqualitäten ist dementsprechend ein Produkt aus der Fragmentierung von α -Laktose-Monohydrat und der plastischen Deformierung der amorphen Laktose. Obwohl das Tablettierverhalten der anderen Laktose-Formen sehr gut erforscht ist, ist bis heute wenig über das Tablettierverhalten

von wasserfreier α -Laktose bekannt, die mit verschiedenen Methoden hergestellt werden kann und in unterschiedlichen Formen existiert. Weder das Kompaktieverhalten noch die Bindungsmechanismen der unterschiedlichen Formen sind bis heute ausreichend erforscht und die Ergebnisse der bislang veröffentlichten Studien weichen stark voneinander ab. Beispielsweise berichteten Lerk et al. von erhöhten Bindungskapazitäten und exzellenten Fließeigenschaften der wasserfreien α -Laktose nach deren Herstellung mittels thermischer Dehydratisierung aus α -Laktose-Monohydrat (Lerk et al., 1983). Muñoz-Ruiz et al. hingegen berichteten über verschlechterte Fließeigenschaften und eine verminderte Tablettierbarkeit im Vergleich zu sprühgetrockneten Laktosequalitäten (Munoz-Ruiz et al., 1993). Amorphe Laktose kann die Tablettierbarkeit von z.B. α -Laktose-Monohydrat verbessern, indem der Pulvermischung vor der Tablettierung kleine Mengen an amorpher Laktose zugefügt werden (Lerk, 1993). Das Ziel der in diesem Kapitel diskutierten Untersuchungsreihe bestand darin, den Einfluss der Zugabe verschiedener Mengen an amorpher Laktose zum Ausgangsmaterial vor einer Modifizierung mit erhitztem Ethanol (60°C, Dispergierdauer 15 min, Ethanol 99,0% (V/V) vergällt) auf das Tablettierverhalten der modifizierten Laktose-Pulver zu erfassen. Dazu wurde zusätzlich die Lagerstabilität der so produzierten Tabletten aus modifizierter Laktose über einen Zeitraum von acht Wochen untersucht, um weitere Informationen über den Einfluss der Zugabe von amorpher Laktose auf die Tablettenstabilität zu erhalten. Weiterhin war der Einfluss der Zugabe amorpher Laktose auf die charakteristischen Pulvereigenschaften der hergestellten amorph-kristallinen Pulvermischungen vor und nach der Modifizierung mit Ethanol Gegenstand der Untersuchung.

8.5.2 CHARAKTERISIERUNG NICHT-MODIFIZIERTER UND MODIFIZIERTER AMORPH-KRISTALLINER PULVERMISCHUNGEN

Der Vergleich von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen bewies außerordentliche Strukturunterschiede zwischen den Partikeln von nicht-modifizierten und modifizierten Pulvermischungen. In Abbildung 8.62 sind die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der amorph-kristallinen Pulvermischungen vor der Modifizierung (jeweils auf der linken Seite) und nach der Modifizierung mit Ethanol (jeweils auf der rechten Seite) in unterschiedlichen Vergrößerungen dargestellt. Die Betrachtung der Bilder der amorph-kristallinen Ausgangsmischungen zeigt die glatten Oberflächen von großen α -Laktose-Monohydrat-Partikeln, die mit kleinen, gleichmäßig runden Partikeln aus amorpher Laktose belegt sind. Nach Modifizierung derselben Chargen mit erhitztem Ethanol von 60°C und Dispergierdauern von 15 min wurden sehr raue, ungleichmäßige Oberflächen wieder gefunden, die von kleinen, nadelförmigen Partikeln aus wasserfreier α -Laktose belegt waren. Aufgrund dieser sehr rauen Oberflächenstruktur der modifizierten Laktose-Chargen resultierten auch signifikant niedrigere Schüttdichten für die modifizierten Laktose-Chargen, insbesondere bei Vergleich zu den Schüttdichten von amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen, denen 2,0% und 6,0% amorphe Laktose zugesetzt worden waren (Abbildung 8.63).

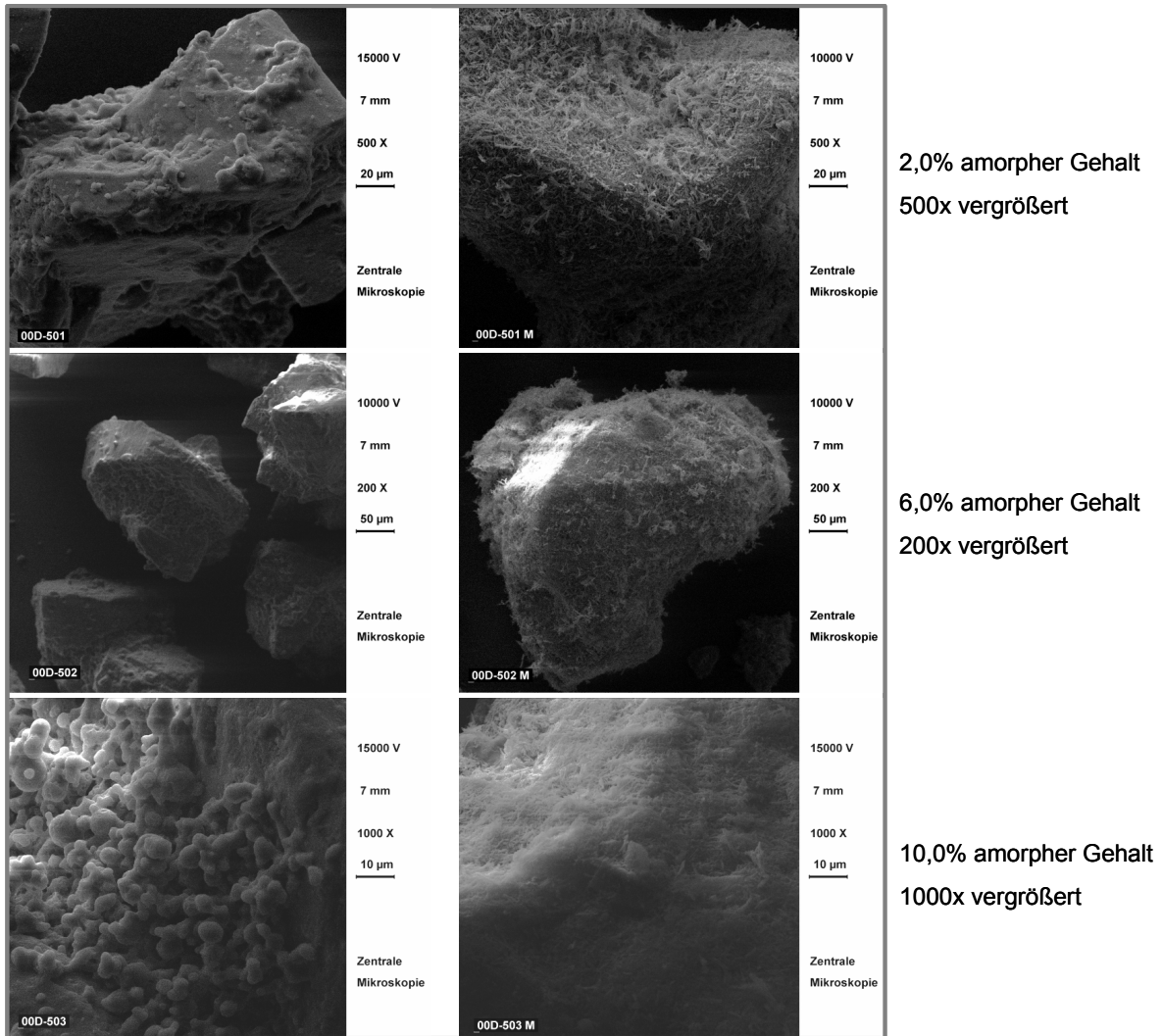


Abbildung 8.62: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von amorph-kristallinen Pulvermischungen in unterschiedlichen Vergrößerungen; links: nicht-modifiziert; rechts: modifiziert

Die Partikel der modifizierten Laktose-Chargen konnten bei Aufschüttung der Pulver nicht eng ineinander gepackt werden und es verblieb noch ein größerer Anteil an Freiraum zwischen den nadelförmigen Oberflächenstrukturen, woraus die niedrigen gemessenen Schüttdichten resultierten. Jedoch konnte auch eine Verringerung der Schüttdichte der amorph-kristallinen Ausgangsmischung mit einem amorphen Gehalt von 10,0% im Vergleich zu den Schüttdichten der Ausgangsmischungen mit 2,0% und 6,0% amorphem Gehalt beobachtet werden.

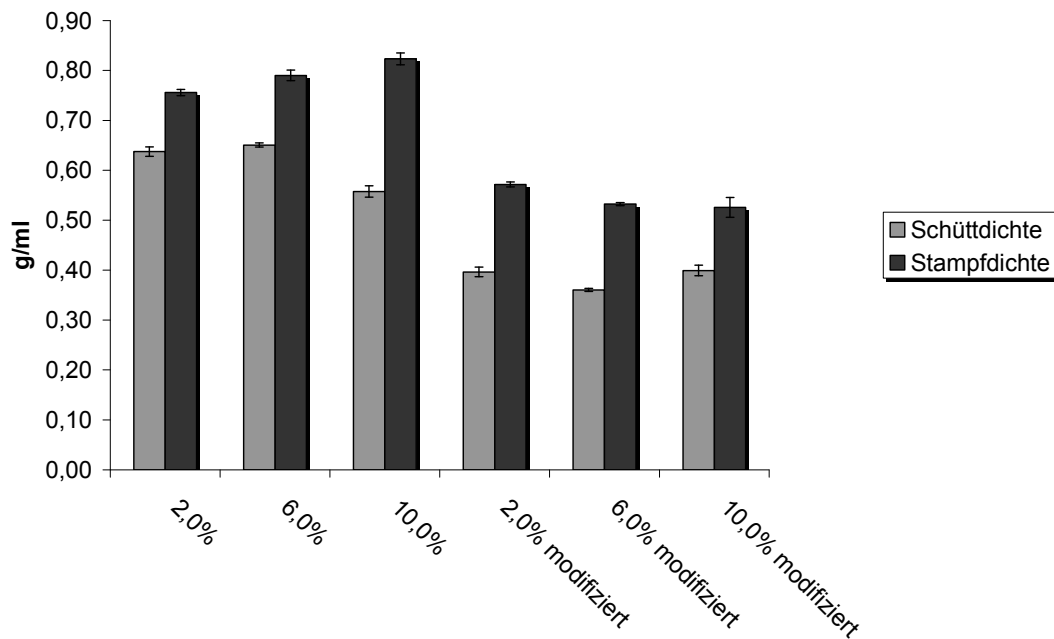


Abbildung 8.63: Schütt- und Stampfdichten der amorph-kristallinen Pulvermischungen vor und nach der Modifizierung mit Ethanol

Diese Verringerung basierte auf der Tatsache, dass mit steigendem amorphem Gehalt der Ausgangspulvermischungen auch der Anteil an kleinen Partikeln in der Mischung anstieg. Bei 2,0% und 6,0% amorphem Gehalt konnten die kleinen amorphen Laktose-Partikeln die Oberflächenunregelmäßigkeiten der großen α -Laktose-Monohydrat-Partikeln auffüllen, so dass die Pulver nach Aufschüttung dicht gepackt waren. Mit steigendem Anteil kleiner Partikeln in der Pulvermischung mit 10,0% amorphem Gehalt wurde ein Überschuss an kleinen amorphen Partikeln erreicht mit dem Effekt, dass alle Oberflächenunregelmäßigkeiten ausgeglichen waren und die restlichen kleinen und runden amorphen Partikeln nun auch die glatten Oberflächen belegten. Daraus resultierte eine geringere Packungsdichte der amorph-kristallinen Ausgangsmischung mit einem amorphem Gehalt von 10,0% gegenüber den Packungsdichten der Ausgangspulvermischungen mit einem amorphem Gehalt von 2,0% und 6,0%.

Die Stampfdichten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen erhöhten sich mit ansteigendem amorphem Gehalt, da mit steigendem Anteil an kleinen amorphen Partikeln auch die Packungsdichte bei Durchführung der Stampfungen wegen einer sinkenden Anzahl an grober Partikeln weiter erhöht werden konnte (Abbildung 8.63). Jedoch führte die Stampfung von modifizierten Pulvermischungen nicht zu einem signifikanten Anstieg der Stampfdichten mit steigendem amorphem Gehalt. Dies begründet sich durch die Tatsache, dass die modifizierten Pulvermischungen nicht mehr aus großen und kleinen Partikeln nebeneinander bestehen, sondern in den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen die wasserfreien α -Laktose-Partikel annähernd gleiche Größen aufzuweisen scheinen und die Neuorientierung der Partikeln während der Stampfungen auch durch die sehr raue Oberfläche behindert wurden.

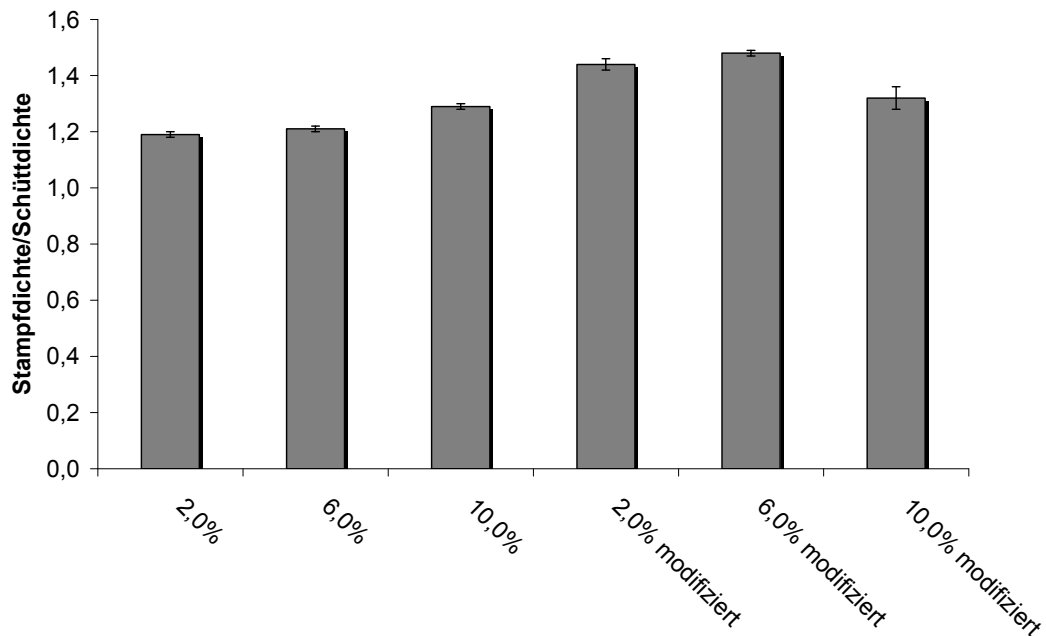


Abbildung 8.64: Hausner-Faktoren von amorph-kristallinen Pulvermischungen vor und nach der Modifizierung mit Ethanol

Das Verhältnis der gemessenen Schütt- und Stampfdichten bei Berechnung der Hausner-Faktoren führte daher zu einem leichten Anstieg des Hausner-Faktors mit steigendem amorphem Gehalt bei den amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen. Während die Hausner-Faktoren der modifizierten Mischungen im Vergleich zu den nicht-modifizierten Mischungen zwar leicht erhöht waren, konnte jedoch keine Korrelation zu den vor der Modifizierung zugesetzten Anteilen an amorpher Laktose gefunden werden (Abbildung 8.64). Der ansteigende Gehalt an kleineren Partikeln mit steigendem Gehalt an amorpher Laktose konnte in einem Anstieg der spezifischen Oberfläche der nicht-modifizierten amorph-kristallinen Ausgangsmischungen beobachtet werden (Abbildung 8.65).

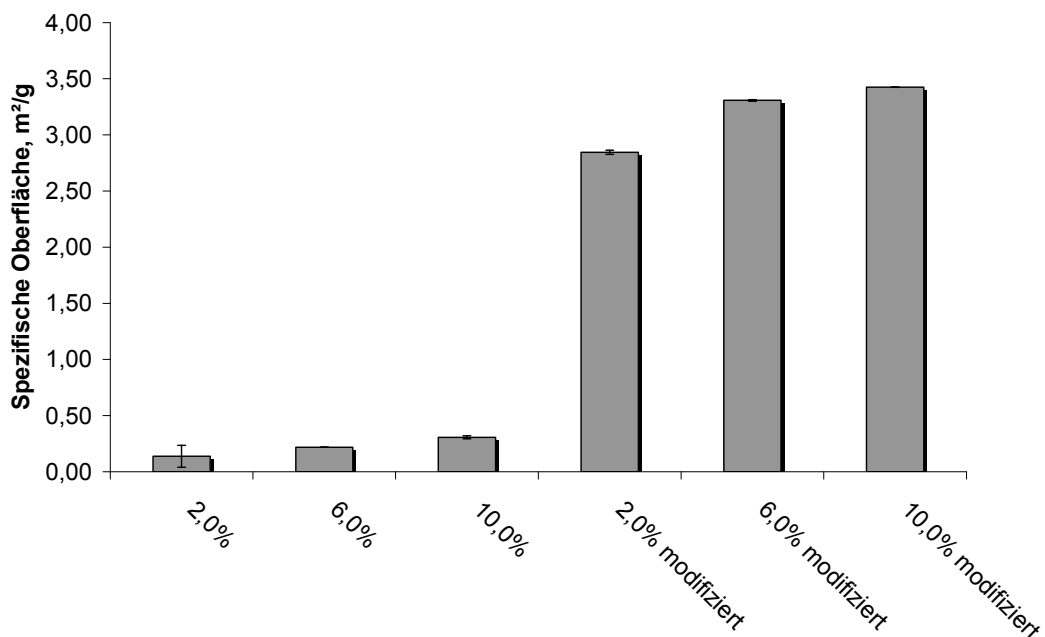


Abbildung 8.65: Spezifische Oberflächen der amorph-kristallinen Pulvermischungen vor und nach der Modifizierung mit Ethanol

Eine Erhöhung der spezifischen Oberfläche wird von steigenden Oberflächenenergien und damit verbunden höheren Adhäsions- und Kohäsionsneigungen begleitet, die die Fließfähigkeit von Pulvern

beeinträchtigen. In dieser Untersuchungsreihe konnten mit steigendem amorphem Gehalt und höheren spezifischen Oberflächen dementsprechend sich verschlechternde Fließeigenschaften der Pulvermischungen detektiert werden (Abbildung 8.66). Verglichen mit den nicht-modifizierten, amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen führte der Modifizierungsprozess zu Pulvern mit verschlechterten Fließeigenschaften. Die Erhöhung des amorphen Gehalts vor der Modifizierung von 2,0% auf 6,0% reduzierte die Fließgeschwindigkeit der modifizierten Pulvermischungen von 6,1 s/100 g auf 7,2 s/100 g. Unerwarteterweise reduzierte sich die Fließgeschwindigkeit der modifizierten Pulvermischung mit 10,0% amorphem Gehalt nicht in der gleichen Größenordnung, sondern wurde mit 6,6 s/100 g zwischen den Werten für die modifizierten Chargen mit einem amorphem Gehalt von 2,0% und 6,0% gemessen. Diese verminderten Fließfähigkeiten der drei modifizierten Pulvermischungen beruhen auf der signifikant höheren spezifischen Oberfläche nach der Modifizierung (Abbildung 8.65). Während die amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen spezifische Oberflächen zwischen 0,1 m²/g und 0,3 m²/g aufwiesen, wurden für die modifizierten Pulvermischungen Werte zwischen 2,8 m²/g und 3,4 m²/g gemessen. Dabei steigt die spezifische Oberfläche der modifizierten Pulvermischungen mit steigendem zugesetztem amorphem Anteil vor der Modifizierung. Obwohl die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen keine Hinweise auf im Pulver enthaltene Feinpartikel lieferten, hatte der steigende amorphe Zusatz vor der Modifizierung einen Einfluss auf die Größe der spezifischen Oberfläche.

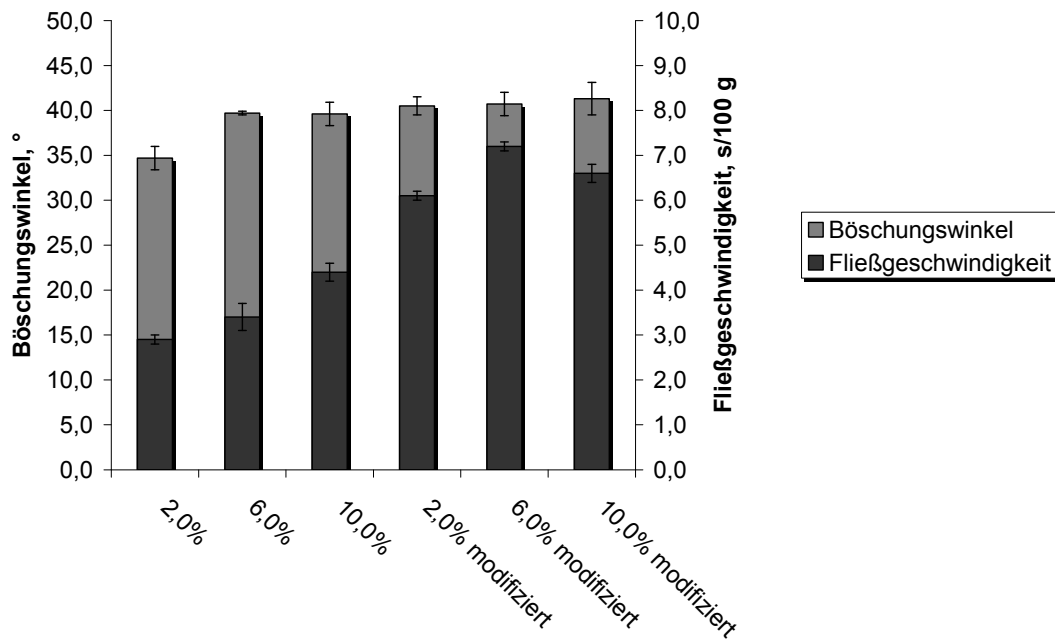


Abbildung 8.66: Böschungswinkel und Fließgeschwindigkeit von amorph-kristallinen Pulvermischungen vor und nach der Modifizierung mit Ethanol

Weiterhin ist bislang ungeklärt, ob der Modifizierungsprozess mit Ethanol das gesamte Partikel erfasst oder nur die äußere Oberfläche in wasserfreie α -Laktose dehydratisiert wird. Während der Sprühtrocknung wird das Mutarotationsgleichgewicht von α - und β -Laktose in der wässrigen Laktose-Lösung auf die amorphe Laktose übertragen (Roetman et al., 1975). Daher erhöht sich der Gehalt von β -Laktose mit steigendem amorphem Gehalt in den amorph-kristallinen Pulvermischungen. Im Zuge der Modifizierung ist es möglich, dass die Ausgangspulvermischungen mit einem höheren amorphem Gehalt einerseits in wasserfreie α -Laktose und andererseits in wasserfreie β -Laktose, die ebenfalls über eine rauere Oberfläche verfügt, dehydratisiert werden, während die amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen mit einem niedrigen amorphem Gehalt in wasserfreie α -Laktose und einer entsprechend kleineren Menge an β -Laktose dehydratisiert werden. Wenn lediglich die äußere Oberfläche der Partikeln während des Modifizierungsprozesses dehydratisiert würde,

blieben dabei auch α -Laktose-Monohydrat Partikeln mit einer glatten Oberfläche nach Modifizierung erhalten. Fasst man diese beiden Effekte zusammen, führt der Modifizierungsprozess bei den Pulvermischungen mit niedrigem amorphem Gehalt zu einem Produkt aus verbleibenden α -Laktose-Monohydrat-Partikeln mit glatten Oberflächen und einem niedrigen Gehalt an wasserfreier α -Laktose und sehr niedrigen Gehalt an β -Laktose mit rauerer Oberfläche. Dahingegen ergibt sich aus der Modifizierung der Pulvermischungen mit hohem amorphem Gehalt insgesamt weniger α -Laktose-Monohydrat mit glatter Oberfläche, während mehr wasserfreie α -Laktose und wasserfreie β -Laktose gebildet wird. Diese Effekte könnten zusätzlich zu der Beeinflussung durch einen höheren Gehalt an kleineren Partikeln zu einem Anstieg der gemessenen spezifischen Oberfläche führen. Obwohl die Fließgeschwindigkeit der amorph-kristallinen Pulvermischungen vom amorphen Gehalt beeinflusst wurde, konnte bei Bestimmung des Böschungswinkels weder für die nicht-modifizierten amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen noch für die modifizierten Pulvermischungen ein Einfluss des amorphen Gehalts detektiert werden (Abbildung 8.66).

8.5.3 EINFLUSS DES AMORPHEN GEHALTS AUF DIE TABLETTIEREIGENSCHAFTEN

Ein linearer Zusammenhang zwischen den angelegten Presskräften und den resultierenden Bruchfestigkeiten der Tabletten konnte sowohl für die amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen als auch für die modifizierten Pulvermischungen ermittelt werden. Höhere Presskräfte lieferten dabei wie erwartet Tabletten mit höheren Bruchfestigkeiten. Jedoch zeigten die nicht-modifizierten, amorph-kristallinen Ausgangs-

pulvermischungen dabei ein völlig anderes Tablettierverhalten im Vergleich zu den modifizierten Pulvermischungen (Abbildung 8.67).

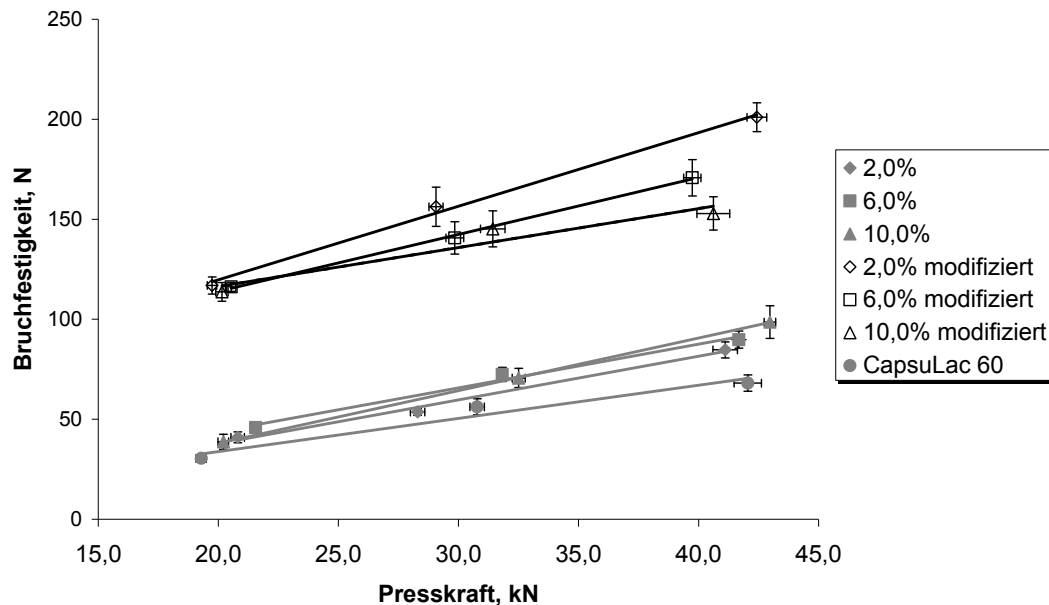


Abbildung 8.67: Tablettierverhalten von amorph-kristallinen Pulvermischungen vor und nach der Modifizierung mit Ethanol im Vergleich zu CapsuLac[®] 60

Die Tablettierung der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen bei Presskräften von 20 kN führte zu Tabletten mit Bruchfestigkeitswerten von ca. 40 N, während bei Erhöhung der Presskräfte auf 40 kN Tabletten mit Bruchfestigkeitswerten von ca. 80-90 N hergestellt wurden. Der ansteigende amorphe Gehalt in den amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen beeinflusst dabei die Tablettierbarkeit dieser Pulvermischungen bei den angelegten Presskräften nicht. Dahingegen führte die Tablettierung der modifizierten Pulvermischungen zu völlig anderen Ergebnissen. Die Bruchfestigkeiten der Tabletten aus modifizierten Laktose-Chargen lagen um mindestens 60 N höher als die Bruchfestigkeiten der Tabletten aus nicht-modifizierten Pulvermischungen. Bei Tablettierung mit Presskräften von 20 kN entstanden Tabletten mit Bruchfestigkeiten von ca. 113-116 N.

Dabei hatte der zugesetzte amorphe Anteil vor der Modifizierung bei diesen niedrigen Presskräften keinerlei Einfluss auf die erhaltene Bruchfestigkeit der Tabletten. Ein Anheben der Presskraft auf 40 kN jedoch führte zur Bildung von unterschiedlich bruchfesten Tabletten in Abhängigkeit vom zugesetzten amorphen Anteil vor der Modifizierung. Tabletten der modifizierten Pulvermischung mit einem amorphen Gehalt von 2,0% wiesen Bruchfestigkeiten von 200 N auf, Tabletten der modifizierten Charge mit 6,0% amorphem Gehalt brachen bei Kräften von 170 N, während Tabletten der modifizierten Laktose-Charge mit einem amorphen Gehalt vor Modifizierung von 10,0% bereits bei Bruchkräften von 152 N brachen. Zusammenfassend führte ein steigender amorpher Gehalt in den Ausgangspulvermischungen vor der Modifizierung damit zu erniedrigten Bruchfestigkeiten der Tabletten nach der Modifizierung bei Anwendung höherer Presskräfte, während die Bruchfestigkeiten der Tabletten bei Anwendung niedriger Presskräfte durch den amorphen Gehalt vor der Modifizierung nicht signifikant beeinflusst wurden. Dieses Ergebnis kann durch einen höheren Gehalt an Partikeln kleinerer Größe in der modifizierten Pulvermischung mit einem amorphen Gehalt von 10,0% vor der Modifizierung erklärt werden. Während größere Partikeln im Modifizierungsprozess wahrscheinlich nicht vollständig dehydratisiert werden, sondern lediglich deren Oberfläche, sollten kleinere Partikeln über das ganze Partikel hinweg in wasserfreie α -Laktose dehydratisiert werden. Aufgrund der sehr rauen und nadelförmigen Oberflächenstruktur der wasserfreien α -Laktose besitzen diese kleinen Partikeln wahrscheinlich keinen festen Kern mehr, sondern durch das ganze Partikel hinweg eine sehr poröse Struktur. In der Tablettierung benötigen diese kleinen, porösen Partikeln daher aufgrund des großen intrapartikulären Raums höhere Presskräfte um starke Bindungen untereinander aufzubauen und die resultierende

Bruchfestigkeit der Tabletten ist damit niedriger. Daher zeigten Tabletten der modifizierten Pulvermischungen mit höherem amorphem Gehalt vor der Modifizierung niedrigere Bruchfestigkeiten bei denselben angewandten Presskräften. Im Vergleich zu CapsuLac® 60 als reines α -Laktose-Monohydrat, das nach Lagerung bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit zur Gewährleistung einer vollständigen Kristallinität als kristalline Komponente der Pulvermischungen eingesetzt wurde, führte die Zugabe von amorphem Material zu einem Anstieg der Bruchfestigkeit um 10-15 N bei Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen. Dahingegen führte die Summe aus der Zugabe von amorpher Laktose und Modifizierung mit erhitztem Ethanol zu einer signifikant verbesserten Tablettierbarkeit und zur Erhöhung der Bruchfestigkeit der Tabletten um Werte von ca. 60 N.

Neben den großen gemessenen Unterschieden in den Bruchfestigkeiten der Tabletten zeigten die Pulvermischungen auch signifikant voneinander abweichende Zerfallszeiten. Amorphe Laktose zeigt plastische Deformierung während der Tablettierung und beeinflusst die Bruchfestigkeit von α -Laktose-Monohydrat-Tabletten damit positiv. Obwohl die Unterschiede in den Bruchfestigkeiten bei den untersuchten Presskräften nicht signifikant waren, hatte der Zusatz von amorpher Laktose einen großen Einfluss auf das Zerfallsverhalten der Tabletten. Mit steigendem Gehalt von amorpher Laktose in den amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen verlängerte sich auch die Zerfallszeit der daraus hergestellten Tabletten (Abbildung 8.68).

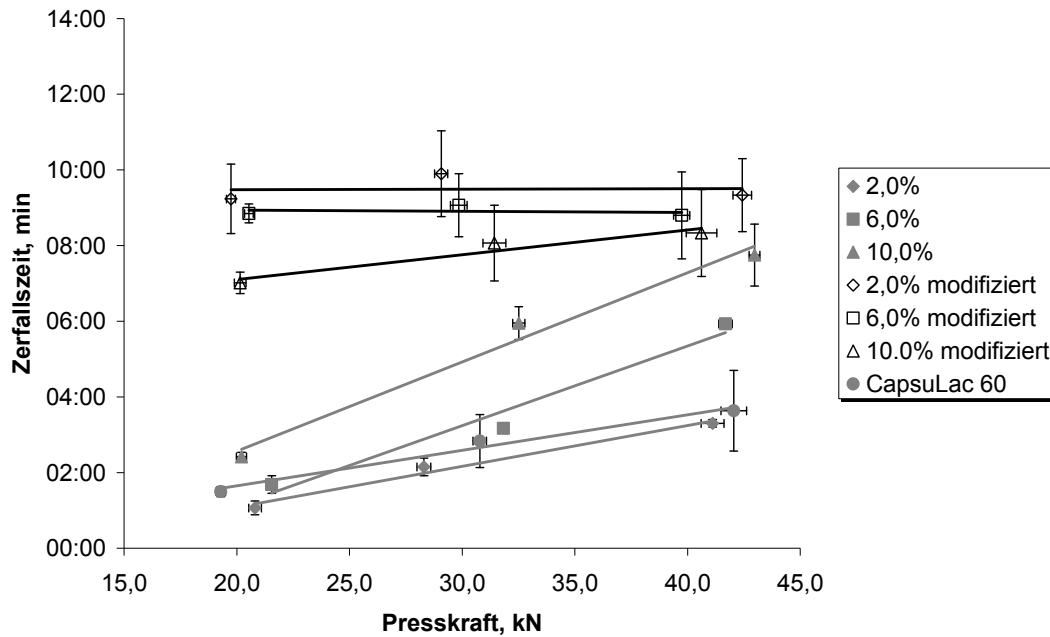


Abbildung 8.68: Abhängigkeit der Zerfallszeit von der angewandten Presskraft für amorph-kristalline Pulvermischungen vor und nach der Modifizierung mit Ethanol im Vergleich zu CapsuLac[®] 60

Bei niedrigen Presskräften waren nur kleine Unterschiede in den Zerfallszeiten von Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen detektierbar, die Erhöhung der angewandten Presskräfte auf 40 kN führte hingegen bei steigendem amorphem Gehalt der Ausgangspulvermischungen zu einer Verlängerung der Zerfallszeit von ca. 2,5 min für Tabletten mit 6,0% amorphem Gehalt und zu einer Verlängerung von ca. 4,5 min für Tabletten mit einem amorphem Gehalt von 10,0%. Aufgrund eines steigenden Anteils an plastischer Deformierung mit steigendem amorphem Gehalt während der Tablettierung erhöhte sich auch die Festigkeit der Bindungen innerhalb der Tabletten. Jedoch führte ein Zusatz von 2,0% amorpher Laktose nicht zu einer signifikanten Änderung der Zerfallszeit im Vergleich zum Ausgangsmaterial der kristallinen Komponente der Pulvermischung CapsuLac[®] 60. Dahingegen zeigten Tabletten der modifizierten Pulvermischungen ein völlig abweichendes Zerfallsverhalten.

Grundsätzlich ist die Zerfallszeit der Tabletten aus modifizierten Pulvermischungen mit ca. 9 min länger als die der Tabletten der nicht-modifizierten amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen. Jedoch wurde die Zerfallszeit der modifizierten Laktose-Tabletten nicht von den steigenden Presskräften, den daraus resultierenden Bruchfestigkeiten der Tabletten und dem Gehalt an amorpher Laktose in den Ausgangsmischungen vor Modifizierung beeinflusst. Diese Ergebnisse passen wiederum zu den von Van Kamp et. al. beschriebenen Ergebnissen (Van Kamp et al., 1986), der ähnliche Ergebnisse für das Zerfallsverhalten von Tabletten aus reiner wasserfreier α -Laktose veröffentlicht hat und dieses mit einem Auflösungsprozess der gesamten Tabletten im Gegensatz zu einem tatsächlichen Zerfallen der Tabletten erklärte. Die Auflösung der Tabletten aus wasserfreier α -Laktose wurde dabei wegen einer nur langsamen Penetration des Wassers in die Tabletten aufgrund von kleinen Porendurchmessern und der Präzipitation von α -Laktose-Monohydrat in den Poren der Tabletten verlangsamt. Daher hatten die angewandten Presskräfte und resultierenden Bruchfestigkeiten keinen Einfluss auf die Zerfallszeit der Tabletten. Dies wurde bereits in Kapitel 8.4.4 ausführlich diskutiert.

8.5.4 LAGERSTABILITÄT DER TABLETTEN

Zur Überprüfung der Lagerstabilität wurden Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten unmittelbar nach Herstellung von 70 N und 120 N zum einen aus den amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen mit unterschiedlichem amorphem Gehalt und zum anderen aus den modifizierten Pulvermischungen hergestellt. Nach Lagerung der Tabletten für acht Wochen bei 25°C / 60% rF und bei 40°C / 75% rF, konnten abhängig vom zugesetzten amorphen Anteil, der Soll-

Bruchfestigkeit der Tabletten und den gewählten Lagerungsbedingungen variierende Werte für die Bruchfestigkeit und Zerfallszeit der Tabletten ermittelt werden. In Abbildung 8.69 sind die Veränderungen in den Bruchfestigkeitswerten der Tabletten während der Lagerung bei 25°C / 60% rF dargestellt, während in Abbildung 8.70 die Bruchfestigkeitsveränderungen der Tabletten während der Lagerung bei 40°C / 75% rF aufgezeichnet sind.

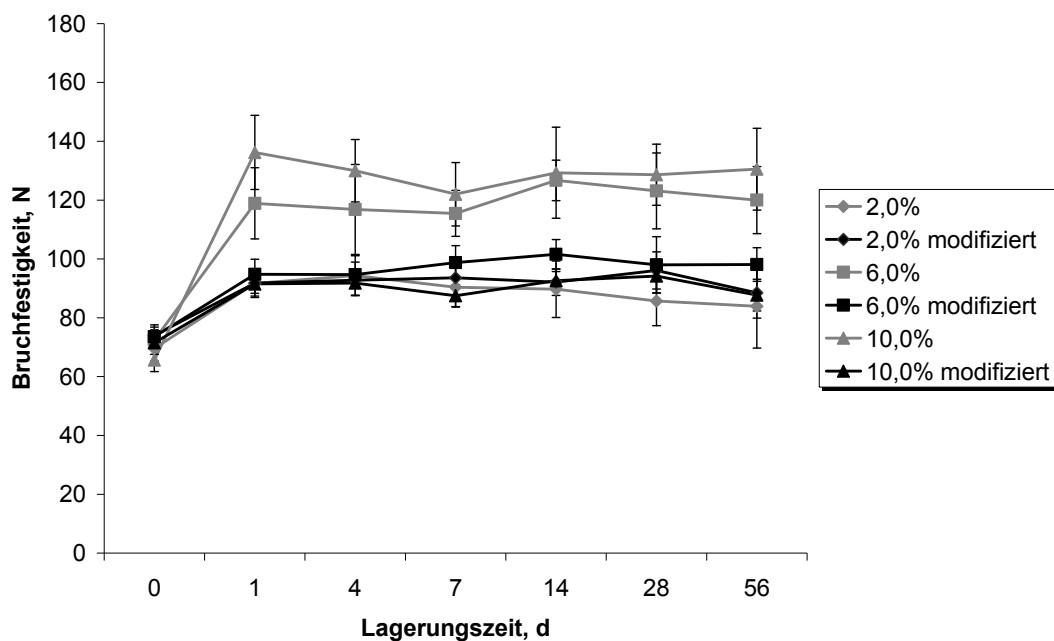


Abbildung 8.69: Bruchfestigkeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N nach Herstellung während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

Über die Lagerungsdauer von acht Wochen bei 25°C / 60% rF erhöhte sich die Bruchfestigkeit der Tabletten, die aus den nicht-modifizierten amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen hergestellt worden waren, signifikant während des ersten Tages der Lagerung. Dies war abhängig vom amorphen Gehalt der Tabletten: je höher der amorphe Gehalt der Tabletten war, desto höher war auch der ermittelte Bruchfestigkeitsanstieg.

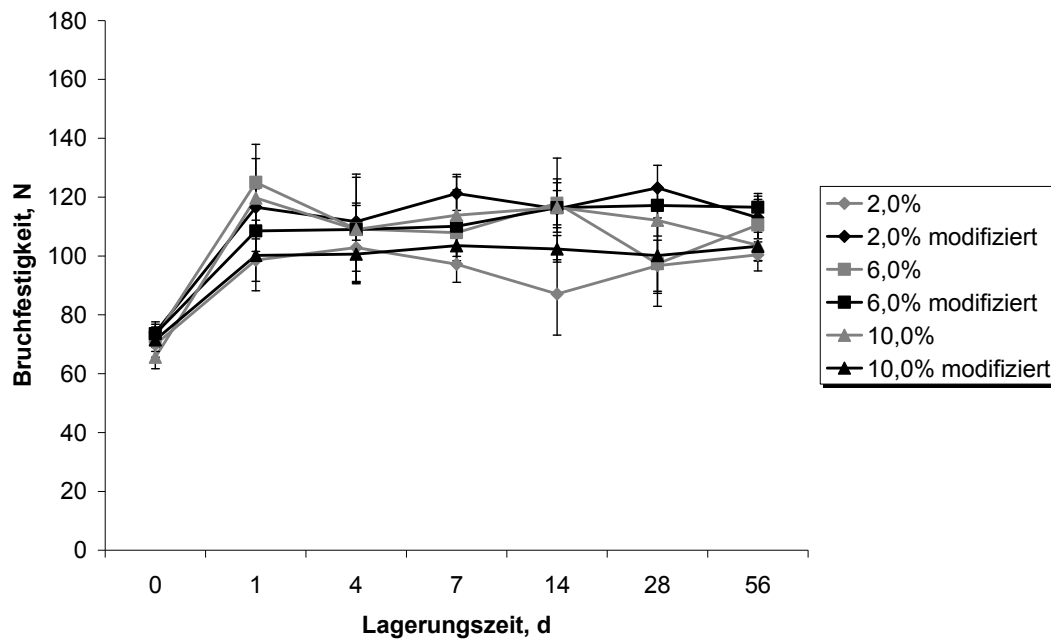


Abbildung 8.70: Bruchfestigkeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N nach Herstellung während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

Bruchfestigkeitsanstiege von ca. 20 N konnten dabei für die Tabletten mit einem amorphen Gehalt von 2,0% gefunden werden, Werte von ca. 45 N für den Bruchfestigkeitsanstieg von Tabletten mit 6,0% amorphem Gehalt und Bruchfestigkeitssteigerungen von über 60 N für Tabletten mit einem amorphen Gehalt von 10,0%. Aufgrund der Rekristallisation der amorphen Bereiche in den Tabletten, orientierte sich das Kristallgitter der Laktose-Partikeln neu und härtete dabei aus, so dass die Bindungen zwischen den Partikeln gestärkt wurden. Der Grad der Umorientierung der Kristallgitter und Aushärtung der Bindungen war dabei am größten bei den Tabletten, die den höchsten amorphen Gehalt besaßen, weshalb Tabletten mit einem amorphen Gehalt von 10,0% die größte Steigerung der Bruchfestigkeit aufwiesen. Während des Modifizierungsprozesses mit Ethanol kristallisierten die amorphen Laktose-Partikel der Ausgangspulvermischungen hingegen in wasserfreie α - oder β -Laktose, was zur Folge hatte, dass für Tabletten der modifizierten Pulvermischungen nur ein leichter Anstieg der

Bruchfestigkeiten um ca. 15-20 N detektiert wurde. Diese lediglich kleinen Bruchfestigkeitsanstiege können nicht auf die Rekristallisation von amorphen Bereichen zurückgeführt werden, sondern entstehen in Folge einer allgemeinen Ausrichtung des Kristallgitters und Verstärkung der Bindungen zwischen den Partikeln, die generell für die meisten Tabletten nach der Verpressung zu beobachten sind. Bestätigt wurde diese Annahme auch dadurch, dass die Bruchfestigkeiten aller Tabletten, die aus modifizierten Laktose-Chargen hergestellt worden waren, ungefähr um die gleichen Werte anstiegen und daher keine Korrelation zu dem vor der Modifizierung zugesetztem amorphem Anteil ermittelt werden konnte. Nach dem ersten Lagerungstag bei Konditionen von 25°C / 60% rF wurden keine signifikanten Bruchfestigkeitssteigerungen der Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N mehr erfasst, da die Rekristallisation der amorphen Anteile und Verfestigungen der Bindungen bereits innerhalb des ersten Lagerungstages bei diesen Konditionen stattgefunden hatte. Während der Lagerung der 70 N-Tabletten bei 40°C / 75% rF konnte auch hier der Einfluss des amorphen Gehalts in den amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen auf die Bruchfestigkeit der Tabletten beobachtet werden. Mit steigendem amorphem Gehalt erhöhte sich auch die Bruchfestigkeit der Tabletten stärker während des ersten Tages der Lagerung. Darüber hinaus konnte aber auch eine Korrelation zwischen dem amorphem Gehalt der Ausgangspulvermischungen und einer Veränderung der Bruchfestigkeit für die Tabletten aus modifizierten Pulvermischungen hergestellt werden (Abbildung 8.70). Im Gegensatz zu den Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen war der Anstieg der Bruchfestigkeit niedriger für die modifizierten Laktose-Tabletten mit einem amorphem Gehalt von 10,0% vor der Modifizierung als für die modifizierten Laktose-Tabletten mit einem amorphem Gehalt von 2,0%

und 6,0%. Dieser Zusammenhang kann über die Anteile von α -Laktose und β -Laktose, die während des Modifizierungsprozesses gebildet werden erklärt werden. Wie bereits erwähnt, wird das Mutarotationsgleichgewicht von α - zu β -Laktose der wässrigen Laktose-Lösung während der Sprühtrocknung auf die amorphe Laktose übertragen, da der Sprühtrocknungsprozess für eine Mutarotation der einen Form in die andere zu schnell ist (Roetman et al., 1975). Daher ist nach der Modifizierung der Anteil an β -Laktose in der modifizierten Laktose-Charge mit einem amorphen Ausgangsgehalt von 10,0% höher als in den anderen beiden modifizierten Laktose-Chargen mit niedrigeren amorphen Ausgangsgehalten. Da β -Laktose zwar eine raue Oberfläche besitzt, diese aber im Vergleich zur wasserfreien α -Laktose noch deutlich glatter ist und β -Laktose somit eine kleinere spezifische Oberfläche besitzt, bestehen bei einem hohen β -Laktose-Anteil während der Tablettierung weniger Bindungsmöglichkeiten auf den Partikeloberflächen als bei einem höheren Anteil an wasserfreier α -Laktose. Demzufolge ist der Bruchfestigkeitsanstieg für Tabletten der modifizierten Laktose-Chargen mit einem höheren β -Laktose-Anteil weniger hoch, hier also für die modifizierte Pulvermischung, der vor der Modifizierung ein amorpher Gehalt von 10,0% zugesetzt worden war. Diese Ergebnisse korrelieren auch sehr gut mit der Beobachtung, dass die Anwendung höherer Presskräfte bei Tablettierung der modifizierten Pulvermischung mit 10,0% amorphem Gehalt zu Tabletten mit niedrigeren Bruchfestigkeiten führt verglichen mit den Bruchfestigkeiten der Tabletten aus modifizierten Pulvermischungen mit amorphen Gehalten von 2,0% und 6,0% (Abbildung 8.67). Die gleichen Eigenschaften konnten auch für Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von

120 N während der Lagerung bestimmt werden (Abbildung 8.71 und Abbildung 8.72).

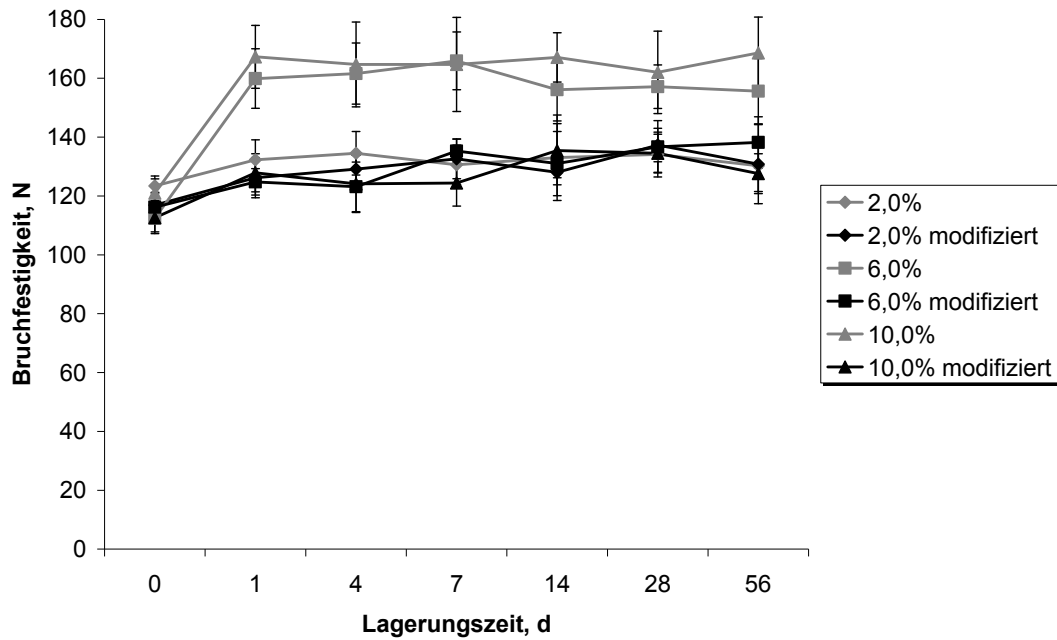


Abbildung 8.71: Bruchfestigkeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 120 N nach Herstellung während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

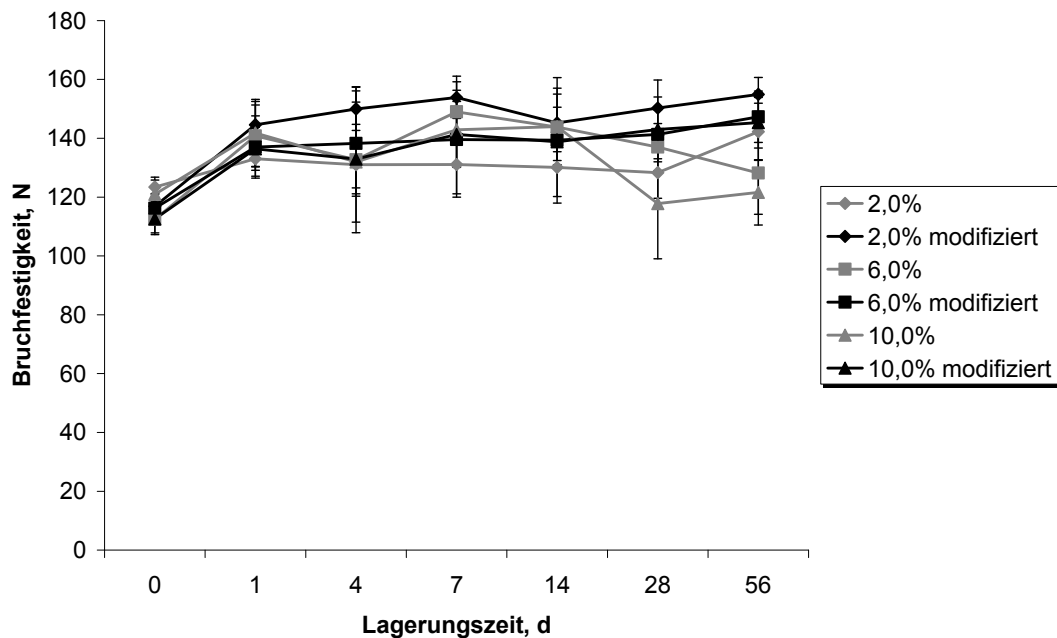


Abbildung 8.72: Bruchfestigkeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 120 N nach Herstellung während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

Jedoch waren die ermittelten Bruchfestigkeitssteigerungen bei allen tablettierten Chargen niedriger, da die Partikeln in Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 120 N nach Herstellung aufgrund der höheren eingesetzten Presskräfte bereits sehr starke Bindungen untereinander ausbilden konnten und der verbleibende Raum zwischen den Partikeln innerhalb der Tabletten für Umlagerungen und Neuorientierungen des Kristallgitters im Vergleich zu Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N deutlich kleiner ist.

In Abbildung 8.73 ist das Zerfallsverhalten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N während der Lagerung bei 25°C / 60% rF dargestellt. Demgegenüber ist in Abbildung 8.74 das Zerfallsverhalten dieser Tabletten während der Lagerung bei 40°C / 75% rF zu sehen. Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen mit amorphen Gehalten von 2,0% und 6,0% zeigten kaum einen Einfluss der Lagerung bei 25°C / 60% rF auf die Zerfallszeit, da lediglich eine Zerfallsverlangsamung von ca. 1 min für die Ausgangspulvermischung mit einem amorphen Gehalt von 2,0% gefunden wurde. Abweichend von diesen Ergebnissen zerfielen die Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischung mit einem amorphen Gehalt von 10,0% unmittelbar nach der Tablettierung innerhalb von ca. 6 min, nach einem Tag Lagerung jedoch bereits innerhalb von ca. 2,5 min. Da die Rekristallisation von amorphen Bereichen und der starke Anstieg der Bruchfestigkeit nach einem Tag Lagerung auf einen langsameren Zerfall hindeuten würden, wurde dieser Datenpunkt als Ausreißer eingestuft. Insgesamt führte der steigende amorphe Gehalt also nicht zu einem signifikant langsameren oder schnelleren Zerfall der Tabletten während der Lagerung bei 25°C / 60% rF. Unmittelbar nach der Tablettierung korrelierte die Zerfallszeit der modifizierten Laktose-Tabletten mit dem

amorphen Gehalt, welcher der Ausgangspulvermischung vor der Modifizierung zugesetzt wurde. Tabletten der modifizierten Pulvermischung mit einem amorphen Gehalt von 2,0% zerfielen innerhalb von ca. 10,0 min, modifizierte Laktose-Tabletten der Charge mit 6,0% amorphem Gehalt zerfielen innerhalb von 7,0 min und Tabletten der modifizierten Laktose-Charge mit 10,0% amorphem Gehalt wiesen mit ca. 6,0 min die kürzeste Zerfallszeit auf. Nach acht Wochen Lagerung veränderte sich die Zerfallszeit der modifizierten Laktose-Tabletten mit 2,0% amorphem Gehalt nicht signifikant, während Tabletten der modifizierten Pulvermischungen mit amorphen Gehalten von 6,0% und 10,0% etwas langsamer zerfielen.

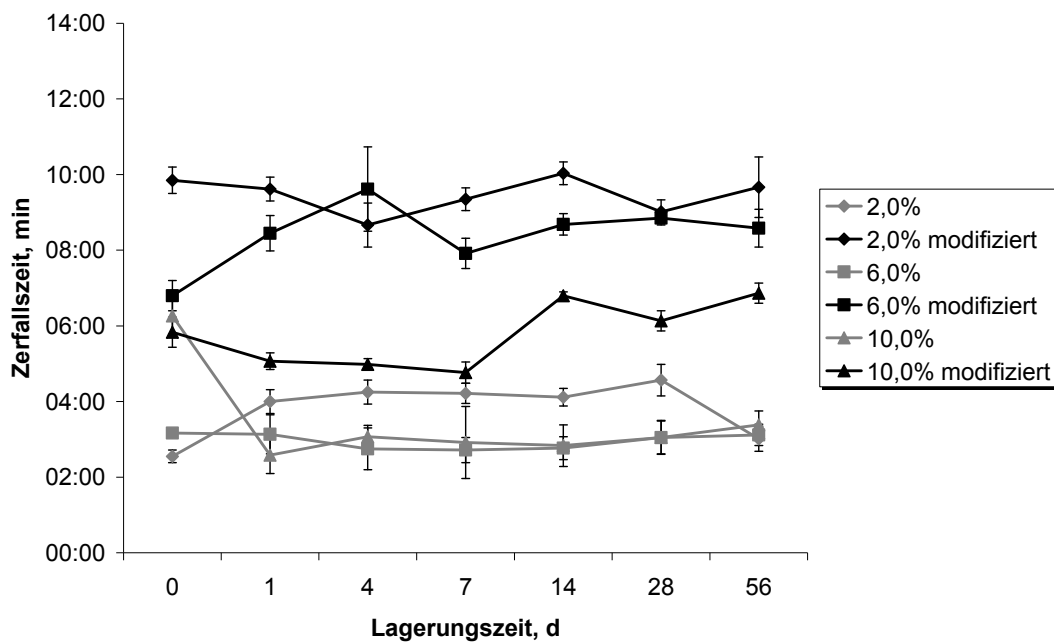


Abbildung 8.73: Zerfallszeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N nach Herstellung während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

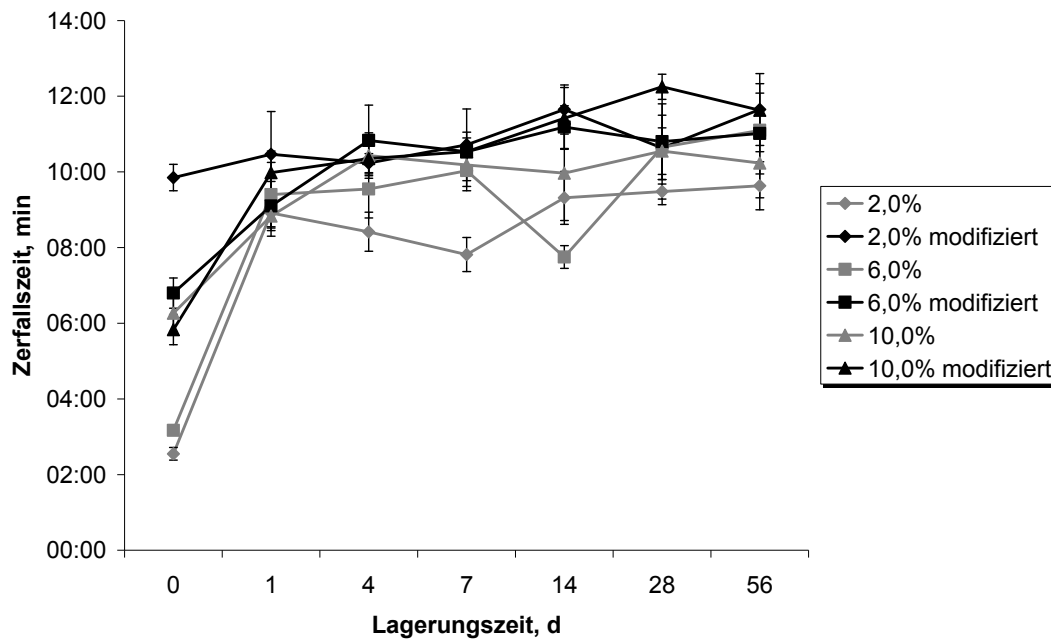


Abbildung 8.74: Zerfallszeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 70 N nach Herstellung während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

Das unterschiedliche Zerfallsverhalten von Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen verglichen mit dem Zerfallsverhalten der Tabletten aus den modifizierten Pulvermischungen kann über die sehr gute Löslichkeit von amorpher Laktose im Gegensatz zur schlechteren Löslichkeit von wasserfreier α -Laktose und α -Laktose-Monohydrat erklärt werden. Während der Prüfung der Zerfallszeit war erkennbar, dass die modifizierten Tabletten nicht zuerst in kleinere Fragmente zerfallen, sondern die Auflösung von der Oberfläche der gesamten Tablette her startet und das Zerfallsmedium auch nicht in die Tablette zu penetrieren schien aufgrund der von Van Kamp et al. berichteten sehr kleinen Porengrößenverteilung in Tabletten aus wasserfreier α -Laktose und der Präzipitation von wasserfreier α -Laktose als α -Laktose-Monohydrat in den Poren der Tabletten nach dem Wasserkontakt (Van Kamp et al., 1986). Auch aufgrund der fehlenden amorphen Bereiche nach Modifizierung zeigten die Tabletten aus modifizierter Laktose während der Lagerung bei 25°C / 60% rF keine

Zerfallszeit-Veränderungen. Nach Lagerung der modifizierten Laktose-Tabletten bei 40°C / 75% rF hingegen zerfielen die Tabletten der modifizierten Pulvermischungen mit 6,0% und 10,0% amorphem Gehalt bereits nach einem Lagerungstag signifikant langsamer; um ca. 2 min bei 6,0% amorphem Gehalt und um ca. 4 min bei 10,0% amorphem Gehalt. Bei dieser hohen relativen Luftfeuchtigkeit konnte der während der Modifizierung gebildete β -Laktose-Anteil zunächst in wasserfreie α -Laktose umgewandelt werden, um dann als α -Laktose-Monohydrat zu kristallisieren (Angberg et al., 1991). Beide weisen niedrigere Anfangslöslichkeiten auf als β -Laktose (Van Kamp et al., 1986), so dass Tabletten aus Pulvermischungen mit höherem β -Laktose-Anteil nach der Modifizierung während der Lagerung langsamer zerfallen. Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen mit steigendem Gehalt an amorpher Laktose zerfallen nach einem Tag der Lagerung bei 40°C / 75% rF signifikant langsamer. Deren Zerfallszeit steigt auf ca. 9,0-10,5 min aufgrund der Rekristallisation von amorpher Laktose in den Tabletten. Dieses Ergebnis korreliert auch mit dem bereits diskutierten Anstieg der Bruchfestigkeit bei Lagerung dieser Tabletten.

Die Lagerung von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 120 N bei 25°C / 60% rF führte zu keinen signifikanten Veränderungen der Zerfallszeiten während der gesamten Lagerungsdauer (Abbildung 8.75). Jedoch wurden schnellere Zerfallszeiten unmittelbar nach der Tablettierung für 120 N-Tabletten der modifizierten Pulvermischungen mit einem amorphem Gehalt von 10,0% aufgrund eines höheren β -Laktose-Anteils gefunden, während die Zerfallszeiten von 120 N-Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen vom zugesetzten amorphem Gehalt nicht beeinflusst wurden. Die Tabletten der modifizierten Pulvermischung mit einem amorphem Gehalt von

10,0% zerfielen insgesamt sogar ca. 2 min schneller als die korrespondierenden Tabletten aus der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischung mit einem amorphen Gehalt von 10,0%.

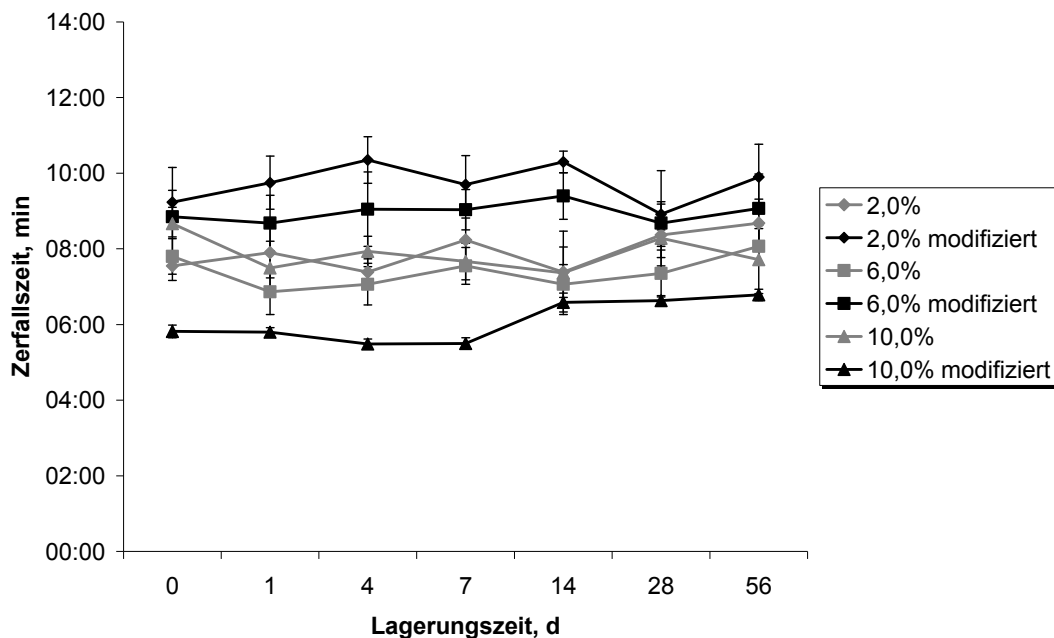


Abbildung 8.75: Zerfallszeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 120 N nach Herstellung während der Lagerung bei 25°C und 60% rF

Die Lagerung bei 40°C / 75% rF erhöhte die Zerfallszeit aller hergestellten Tabletten-Chargen während des ersten Lagerungstages (Abbildung 8.76) nur geringfügig. Der Anstieg war wiederum bei den Tabletten der modifizierten Pulvermischung mit einem amorphen Gehalt von 10,0% am höchsten, da sich während des ersten Lagerungstages der Anteil an β -Laktose in wasserfreie α -Laktose umlagerte und als α -Laktose-Monohydrat kristallisierte. Nach erfolgter Mutarotation der β -Laktose bzw. Rekristallisation der amorphen Laktose veränderten sich die Zerfallszeiten während der Lagerung nicht mehr, weder die der Tabletten aus modifizierten Pulvermischungen noch die der Tabletten aus den amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen.

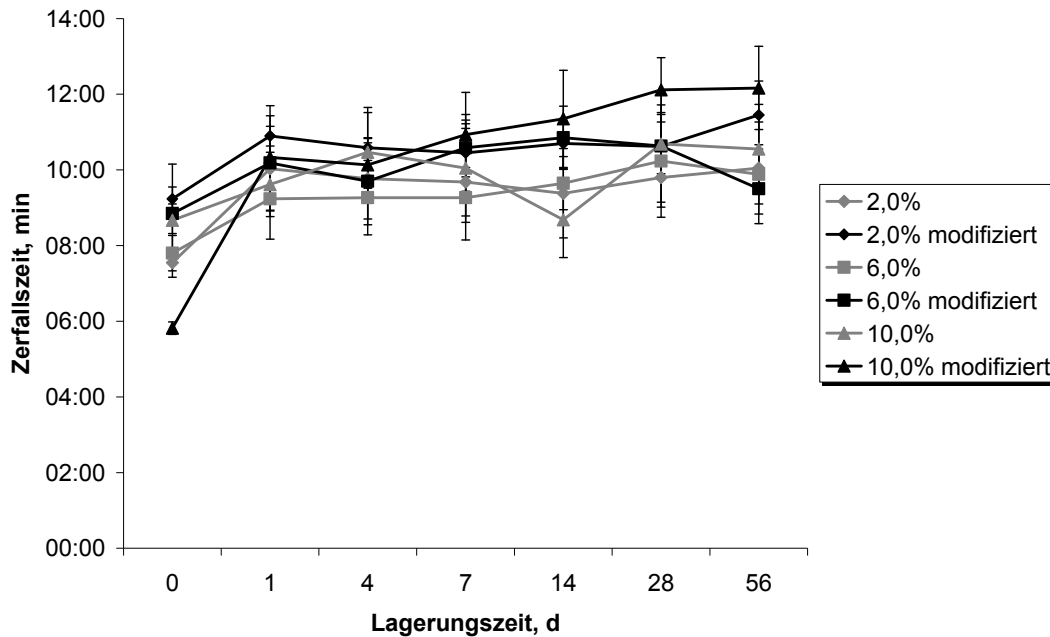


Abbildung 8.76: Zerfallszeiten von Tabletten mit Soll-Bruchfestigkeiten von 120 N nach Herstellung während der Lagerung bei 40°C und 75% rF

8.5.5 BEWERTUNG DES EINFLUSSES DES AMORPHEN GEHALTS

Die Modifizierung von amorph-kristallinen Pulvermischungen mit erhitztem Ethanol erzeugt modifizierte Pulver, die hauptsächlich aus wasserfreier α -Laktose bestehen. Der Gehalt an β -Laktose erhöht sich dabei wahrscheinlich mit steigendem amorphem Gehalt der Ausgangspulvermischungen vor der Modifizierung. Aufgrund einer sehr stark erhöhten spezifischen Oberfläche verfügen die modifizierten Pulvermischungen über niedrigere Schütt- und Stampfdichten und verschlechterte Fließeigenschaften verglichen mit den nicht-modifizierten Ausgangspulvermischungen. Die hohe spezifische Oberfläche prägt dabei aber auch die sehr gute Tablettierbarkeit der modifizierten Laktose-Pulvermischungen. Bei Anwendung gleicher Presskräfte können Tabletten mit um mindestens 60 N erhöhter Bruchfestigkeit hergestellt werden. Während die Zerfallszeiten von Tabletten aus den amorph-

kristallinen Ausgangspulvermischungen von den angewandten Presskräften beeinflusst werden, sind die Zerfallszeiten der modifizierten Laktose-Tabletten nicht von den Presskräften abhängig. Den längeren Zerfallszeiten der modifizierten Laktose-Tabletten unmittelbar nach der Herstellung steht hier auch der Vorteil gegenüber, dass während der Lagerung bei höheren Temperaturen und höheren relativen Luftfeuchtigkeiten die Zerfallszeit nur geringfügig verlängert wird. Demgegenüber verlängert sich die Zerfallszeit von Tabletten der amorph-kristallinen Ausgangspulvermischungen während der Lagerung unter beiden Konditionen beträchtlich. Mit der entwickelten Modifizierungsmethode können Laktose-Sorten produziert werden, deren Tablettierbarkeit deutlich verbessert ist. Die Zugabe steigender Mengen an amorpher Laktose vor der Modifizierung ist nur bei hohen Presskräften von Vorteil, da sich bereits mit sehr geringen Presskräften ausreichend bruchfeste Tabletten herstellen lassen, deren Zerfallszeit sich unabhängig von Bruchfestigkeitssteigerungen nicht verändert. Somit wird einerseits das Tablettierwerkzeug in der Direktverpressung weniger belastet und andererseits der Tablettierprozess energie-effizienter gestaltet.

9 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand einerseits in der Entwicklung, Anwendung und Bewertung verschiedener Methoden zur Bestimmung des amorphen Gehalts von Laktose, um nach Auswahl einer geeigneten Methode Auswirkungen des Tablettierprozesses und der Lagerung auf den amorphen Gehalt von Laktose-Handelsqualitäten zu bestimmen. Da der amorphe Anteil in Laktosequalitäten abgesehen von einer verbesserten Tablettierbarkeit der Sorten deren Lagerstabilität beeinträchtigt, bestand das Ziel der Arbeit andererseits in der Entwicklung einer modifizierten Laktosequalität, die neben optimalen Tablettiereigenschaften auch die Lagerstabilität der Bulkware sowie der Tabletten gewährleistet.

Mit der gravimetrischen Bestimmung der Laktosemasse vor und nach Rekristallisation konnten lediglich 15%-48% des amorphen Gehalts detektiert werden, da diese Methode nur den amorphen Anteil erfasst, welcher als α -Laktose-Monohydrat rekristallisiert, während die Rekristallisation in wasserfreie Laktose-Formen nicht detektierbar ist. Mit der Methodik der Mikrokalorimetrie sowie der Erfassung des Wasseradsorptionsverhaltens von amorpher Laktose mit Adsorptionsisothermen nach Brunauer, Emmet und Teller, sowie nach Guggenheim, Anderson und de Boer wurden geeignete Methoden gefunden, um den amorphen Gehalt einer Pulverformulierung zu bestimmen. Das mikrokalorimetrische Verfahren eignete sich insbesondere zur Detektion höherer amorpher Gehalte, während das neu entwickelte Adsorptionsverfahren auch niedrigste amorphe Gehalte mit hoher Präzision und Richtigkeit erfasste. Mit dem leicht anwendbarem und

schnellem Verfahren der Mikrokalorimetrie konnte dann gezeigt werden, dass die Tablettierung im Bereich der gewählten Presskräfte nicht zu einer Erzeugung oder einem Abbau von amorphen Strukturen in den untersuchten Laktose-Handelsqualitäten führt. Während der Lagerung unterliegen teilamorphe Laktose-Handelsqualitäten jedoch sowohl in Pulverform als auch in Tabletten einer Rekristallisation der amorphen Bereiche, deren Geschwindigkeit abhängig ist von der relativen Luftfeuchtigkeit und der Lagerungsdauer. In den Tabletten bewirkt die Rekristallisation eine Steigerung der Bruchfestigkeit und eine Verlangsamung der Zerfallszeit. Als Basis der Entwicklung einer geeigneten Methode zur Herstellung von modifizierter Laktose zur Direkttablettierung wurde die Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat mit Ethanol eingesetzt. Mit diesem Verfahren können modifizierte Laktose-Sorten gewonnen werden, die über eine hohe spezifische Oberfläche verfügen. Grundlage hierzu ist die Dehydratisierung von α -Laktose-Monohydrat zu stabiler wasserfreier α -Laktose mit charakteristischer, nadelförmiger Oberfläche. Deren Partikelgröße ist bei Einsatz grober Siebfractionen nach der Modifizierung im Vergleich zum Ausgangsmaterial erhöht. Obwohl die modifizierten Laktose-Sorten generell niedrigere Schütt- und Stampfdichten sowie niedrigere Fließgeschwindigkeiten aufweisen, werden deren Bulkeigenschaften nicht von den gewählten Prozessparametern beeinflusst. Die dispersive Oberflächenenergie ist jedoch in Abhängigkeit von der verwendeten Ethanol-Art und Dauer der Dispergierung im Vergleich zum Ausgangsmaterial erhöht. Mit röntgendiffraktometrischen und thermoanalytischen Methoden konnte die Lagerstabilität der modifizierten Laktose-Pulver bei relativen Luftfeuchten von unterhalb 60% rF nachgewiesen werden, während

bei Lagerung oberhalb von 60% rF eine Umkristallisation der enthaltenen (stabilen) wasserfreien α -Laktose in α -Laktose-Monohydrat stattfindet. Über die Wahl der Prozessparameter während der Modifizierung ist hingegen eine Steuerung der Tablettiereigenschaften möglich. Mit höherer Ethanol-Temperatur und längerer Dispergierdauer verbessern sich die Bindungseigenschaften der modifizierten Laktose-Sorten während der Tablettierung beträchtlich. Zur Erzielung von Tabletten mit gleicher Bruchfestigkeit sind im Vergleich zur Direktverpressung von CapsuLac[®] 60 und Tablettose[®] 80 signifikant niedrigere Presskräfte nötig. Gleichzeitig verfügen die modifizierten Laktose-Tabletten über spezielle Zerfallseigenschaften: obwohl sie im Vergleich zu Tabletten aus CapsuLac[®] 60 und Tablettose[®] 80 nach Herstellung langsamer zerfallen, zeigen sie gleichzeitig den Vorteil eines während der Lagerung unveränderten Zerfalls – unabhängig von Bruchfestigkeitssteigerungen der Tabletten, den Lagerungskonditionen und der Lagerungsdauer. Eine gleich bleibende Freigabe des Wirkstoffs kann damit auch nach längerer Lagerung gewährleistet sein.

10 ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

It was the first aim of the present thesis to develop, implement and evaluate different methods for the quantitative determination of the amorphous content of lactose. After selection of one suitable method the influence of the compaction process and storage on the amorphous content of lactose trade qualities were to be determined. Due to the fact that the amorphous content of lactose improves the compaction properties but does also affect the storage stability, the second aim of this thesis was the development of a modified lactose quality, which provides ideal compaction properties in addition to good storage stabilities of bulk and tablets.

The gravimetric approach of mass determination before and after re-crystallization by means of dynamic vapour sorption measures only 15% to 48% of the real amorphous content, because solely the amorphous parts re-crystallizing into α -lactose monohydrate are detected, while the re-crystallization into anhydrous types of lactose is not recorded. Both the microcalorimetric approach and the determination of water sorption with sorption isotherms according to Brunauer, Emmet and Teller as well as according to Guggenheim, Anderson and de Boer were found to be applicable methods for the determination of amorphous contents in powders. The microcalorimetric approach using the static ampoule method is especially suited for the determination of higher amorphous contents while the new developed sorption isotherm method is able to detect lowest amorphous contents with high accuracy. Using the faster microcalorimetric method, neither increase nor decrease of amorphous content could be obtained for lactose trade qualities during compaction

at the chosen compaction forces. However, the amorphous parts of lactose trade qualities re-crystallize during storage. The velocity of re-crystallization depends on the chosen relative humidity and storage time. Due to the re-crystallization, the crushing strength of tablets increases while the disintegration time decreases. The development of a modified lactose quality for direct compression is based upon a dehydration mechanism of α -lactose monohydrate with ethanol. This method produces modified lactose powders with a high specific surface area caused by dehydration of α -lactose monohydrate into anhydrous α -lactose with a characteristic, needle-like surface of the particles. Their particle sizes grow in comparison to the raw material with the use of coarse sieve fractions. Although the modified lactose powders generally exhibit lower bulk and tapped densities as well as lower flow rates, their bulk properties are not influenced by the chosen process parameters. However, their dispersive surface energy increases in comparison to the raw material depending on the used ethanol type and stirring time. X-ray diffraction and thermo-analytical methods confirmed the storage stability of the modified lactose powders at relative humidities below 60% rh while storage at conditions above 60% rh led to crystallization of stable anhydrous α -lactose into α -lactose monohydrate. The compaction properties are however controllable by the chosen process parameters during modification. The higher the ethanol temperature and the longer the stirring time, the higher is the improvement of binding capacity obtained during compaction of modified lactose powders into tablets. Significantly lower compaction forces are necessary to produce tablets of the same crushing strength in comparison to the compression of *Tablettose*[®] 80 and *CapsuLac*[®] 60. At the same time modified lactose tablets provide special and advantageous disintegration behaviour:

although their disintegration time immediately after compression is longer compared to tablets of Tablettose[®] 80 and CapsuLac[®] 60, crushing strength does not increase during storage – regardless of storage conditions and storage time. Therefore, a constant release of an incorporated active ingredient might be ensured even after longer storage of the tablets.

11 ANHANG

11.1 MODIFIZIERTE LAKTOSE-CHARGEN

Tabelle 11.1: Chargenbezeichnungen und verwendete Herstellungsparameter (Ethanol-Temperatur, Dispergierdauer, Ethanol-Art)

Chargenbezeichnung	Herstellungsparameter
CL_9940u_160807	40°C, 5 min, EtOH absolut
CL_9940u_061107	40°C, 15 min, EtOH absolut
CL_9940_090807	40°C, 5 min, EtOH vergällt
CL_9940_150807	40°C, 15 min, EtOH vergällt
CL_9960u_170807	60°C, 5 min, EtOH absolut
CL_9960u_081107	60°C, 15 min, EtOH absolut
CL_9960_080807	60°C, 5 min, EtOH vergällt
CL_9960_220807	60°C, 15 min, EtOH vergällt
CL_9950_210807	50°C, 10 min, EtOH vergällt
CL_9950_10_150808	50°C, 10 min, EtOH vergällt
CL_9950_10_200808	50°C, 10 min, EtOH vergällt
00D-401M	40°C, 5 min, vergällt
00D-402M	60°C, 15 min, vergällt
00D-403M	50°C, 10 min, vergällt
00D-501M	60°C, 15 min, vergällt (2,0% amorph)
00D-502M	60°C, 15 min, vergällt (6,0% amorph)
00D-503M	60°C, 15 min, vergällt (10,0% amorph)
CL_9960_5_140808	60°C, 5 min, vergällt
CL_9960_5_171008	60°C, 5 min, vergällt

11.2 MESSERGEBNISSE DES STATISTISCHEN VERSUCHS-DESIGNS

Tabelle 11.2: Schütt- und Stampfdichten, Hausner-Faktoren und Carrs-Indices der modifizierten Laktose-Chargen; Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern

Charge	Schütt-dichte, g/ml	Stampf-dichte, g/ml	Hausner-Faktor	Carrs-Index
CapsuLac® 60 180-250 µm	0,663 (0,006)	0,754 (0,007)	1,14 (0,00)	0,12 (0,00)
40°C, 5 min, absolut	0,437 (0,010)	0,618 (0,009)	1,42 (0,02)	0,29 (0,01)
40°C, 15 min, absolut	0,369 (0,004)	0,596 (0,005)	1,61 (0,03)	0,38 (0,01)
40°C, 5 min, vergällt	0,459 (0,007)	0,671 (0,005)	1,46 (0,03)	0,32 (0,01)
40°C, 15 min, vergällt	0,426 (0,005)	0,618 (0,007)	1,37 (0,06)	0,45 (0,00)
60°C, 5 min, absolut	0,439 (0,017)	0,633 (0,006)	1,44 (0,05)	0,31 (0,02)
60°C, 15 min, absolut	0,413 (0,004)	0,605 (0,005)	1,46 (0,01)	0,32 (0,01)
60°C, 5 min, vergällt	0,405 (0,006)	0,582 (0,012)	1,44 (0,05)	0,30 (0,02)
60°C, 15 min, vergällt	0,317 (0,004)	0,544 (0,005)	1,71 (0,02)	0,42 (0,01)
50°C, 10 min, vergällt (1)	0,429 (0,007)	0,649 (0,003)	1,52 (0,02)	0,34 (0,01)
50°C, 10 min, vergällt (2)	0,448 (0,007)	0,614 (0,003)	1,37 (0,02)	0,27 (0,01)
50°C, 10 min, vergällt (3)	0,543 (0,008)	0,687 (0,012)	1,27 (0,02)	0,21 (0,01)

Tabelle 11.3: Fließgeschwindigkeit und Böschungswinkel der modifizierten Laktose-Chargen; Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern

Charge	Fließgeschwindigkeit, s/100 g	Böschungswinkel, °
CapsuLac® 60 180-250 µm	3,0 (0,1)	37,8 (1,5)
40°C, 5 min, absolut	6,7 (0,0)	40,5 (1,7)
40°C, 15 min, absolut	14,9 (3,7)	47,6 (0,4)
40°C, 5 min, vergällt	4,6 (0,1)	40,0 (0,6)
40°C, 15 min, vergällt	5,4 (0,1)	38,7 (1,0)
60°C, 5 min, absolut	7,8 (0,3)	44,1 (1,2)
60°C, 15 min, absolut	8,4 (0,4)	44,6 (1,5)
60°C, 5 min, vergällt	7,0 (0,1)	40,7 (0,3)
60°C, 15 min, vergällt	17,7 (0,8)	47,5 (0,6)
50°C, 10 min, vergällt (1)	7,9 (0,3)	43,2 (1,3)
50°C, 10 min, vergällt (2)	7,7 (0,4)	44,4 (1,0)
50°C, 10 min, vergällt (3)	5,4 (0,2)	43,6 (0,8)

Tabelle 11.4: Wahre Dichte, spezifische Oberfläche und dispersive Oberflächenenergie der modifizierten Laktose-Chargen; Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern

Charge	Wahre Dichte, g/cm³	Spezifische Oberfläche, m²/g	Disp. Oberflächen- energie, mJ/m²
CapsuLac® 60 180-250 µm	1,5564 (0,0069)	0,0766 (0,0104)	41,49 (0,45)
40°C, 5 min, absolut	1,5647 (0,0028)	1,1161 (0,0210)	53,64 (0,46)
40°C, 15 min, absolut	1,5821 (0,0022)	1,3618 (0,0335)	43,76 (0,45)
40°C, 5 min, vergällt	1,5599 (0,0021)	0,9642 (0,0015)	44,51 (0,41)
40°C, 15 min, vergällt	1,5648 (0,0018)	0,8322 (0,0069)	47,24 (0,56)
60°C, 5 min, absolut	1,5623 (0,0019)	0,8538 (0,0130)	51,14 (1,51)
60°C, 15 min, absolut	1,5899 (0,0013)	1,2631 (0,0236)	48,99 (0,20)
60°C, 5 min, vergällt	1,5873 (0,0042)	1,3481 (0,1076)	42,11 (0,11)
60°C, 15 min, vergällt	1,5737 (0,0015)	0,9882 (0,0064)	49,20 (0,32)
50°C, 10 min, vergällt (1)	1,5605 (0,0020)	0,6428 (0,0051)	44,27 (0,32)
50°C, 10 min, vergällt (2)	1,5557 (0,0014)	0,2486 (0,0030)	43,20 (0,56)
50°C, 10 min, vergällt (3)	0,5554 (0,0013)	0,1115 (0,0045)	40,15 (0,16)

11.3 VERWENDETE MATERIALCHARGEN

11.3.1 LAKTOSE

FlowLac[®] 90

Ch. Bez.: L0712

Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland

FlowLac[®] 100

Ch. Bez.: L0509; L0533

Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland

CapsuLac[®] 60

Ch. Bez.: L0159; L0833

Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland

Tablettose[®] 80

Ch. Bez.: L0516

Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland

FastFlo[®] 316 NF

Ch. Bez.: 8504090561

Foremost Farms, Baraboo, Wisconsin, USA

SuperTab[®] 11SD

Ch. Bez.: 10216966

DMV-Fonterra Excipients, Veghel, Niederlande

SuperTab[®] 14SD

Ch. Bez.: 10186012

DMV-Fonterra Excipients, Veghel, Niederlande

Lactochem[®] Powder

Ch. Bez.: 616745

FrieslandCampina Domo, Borculo, Niederlande

Lactohale[®] LH 100

Ch. Bez.: 627619

FrieslandCampina Domo, Borculo, Niederlande

11.3.2 MAGNESIUMSTEARAT

Magnesiumstearat 4264

CH. Bez.: 0502158

Firma Magnesia GmbH, Lüneburg, Deutschland

11.3.3 ETHANOL

Ethanol 99,0% (V/V), vergällt mit 1,0% (V/V) Petrolether

Firma Walter-CMP GmbH, Kiel, Deutschland

Ethanol absolut

Firma Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

11.4 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
BET	Spezifische Oberfläche nach Brunauer, Emmet, Teller
bidest.	zweifach destilliert
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d	Tag
d.h.	das heißt
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DVS	Dynamic Vapour Sorption
EQPC	equivalent projection (area of a) circle
et. al.	et alii, et aliae
EtOH	Ethanol
g	Gramm
HF	Hauser-Faktor
iGC	Inverse Gaschromatographie
J	Joule
KI	Kompressibilitätsindex
m ²	Quadratmeter
m/m	Masseprozent
min	Minute
ml	Milliliter
Mw	Mittelwert

N	Newton (Einheit)
nm	Nanometer
pH	potentia hydrogenii
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rF	relative Luftfeuchtigkeit
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
V/V	Volumenprozent
V_{Sch}	Schüttvolumen
V_{St}	Stampfvolumen
W_m	Wassergehalt einer Monoschicht im BET-Modell
z.B.	zum Beispiel

12 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahlneck, C. und Zografi, G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *Int. J. Pharm.* (1990) 62 (2-3):87-95.
- Alderborn, G. und Ahlneck, C. Moisture adsorption and tableting. III. Effect on tablet strength-post compaction storage time profiles. *Int. J. Pharm.* (1991) 73 (3):249-258.
- Ambarkhane, A. V., Pincott, K. und Buckton, G. The use of inverse gas chromatography and gravimetric vapor sorption to study transitions in amorphous lactose. *Int. J. Pharm.* (2005) 294 (1-2):129-135.
- Angberg, M., Nystroem, C. und Castensson, S. Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. III. Crystallographic changes due to water vapor uptake in anhydrous lactose powder. *Int. J. Pharm.* (1991) 73 (3):209-220.
- Angberg, M., Nystroem, C. und Castensson, S. Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. V. A new approach for continuous measurements in abundant water vapor. *Int. J. Pharm.* (1992a) 81 (2-3):153-167.
- Angberg, M., Nystroem, C. und Castensson, S. Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. VI. Continuous monitoring of the interaction of water vapor with powders and powder mixtures at various relative humidities. *Int. J. Pharm.* (1992b) 83 (1-3):11-23.
- Batuyios, N. H. Anhydrous lactose in direct tablet compression. *J. Pharm. Sci.* . (1966) 55 (7):727-730.
- Begat, P., Morton, D. A. V., Staniforth, J. N. und Price, R. The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulations I: Direct Quantification by Atomic Force Microscopy. *Pharm. Res.* . (2004) 21 (9):1591-1597.
- Bolhuis, G. und Armstrong, N. A. Excipients for Direct Compaction-an Update. *Pharm. Dev. Tech.* (2006) 11 (1):111-124.

- Bolhuis, G., Kussendrager, K. und Langridge, J. New developments in spray-dried lactose. *Pharm. Technol.* (2004) (Suppl.):26, 28-31.
- Bolhuis, G. K. und Lerk, C. F. Film forming of tablet lubricants during the mixing process of solids. *Acta Pharm. Technol.* . (1977) 23 (1):13-20.
- Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Zijlstra, H. T. und De Boer, A. H. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting. *Pharm. Weekbl.* . (1975) 110 (16):317-325.
- Bolhuis, G. K., Reichman, G., Lerk, C. F., Van Kamp, H. V. und Zuurman, K. Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1985) 11 (8):1657-1681.
- Bolhuis, G. K. und Zuurman, K. Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1995) 21 (18):2057-2071.
- Briggner, L. E., Buckton, G., Bystrom, K. und Darcy, P. The use of isothermal microcalorimetry in the study of changes in crystallinity induced during the processing of powders. *Int. J. Pharm.* (1994) 105 (2):125-135.
- Bronlund, J. und Paterson, T. Moisture sorption isotherms for crystalline, amorphous and predominantly crystalline lactose powders. *Int. Dairy J.* (2004) 14 (3):247-254.
- Büchi. Training Papers Spray Drying.(Büchi Labortechnik AG - Training Papers). (1997)
- Buckton, G. Isothermal microcalorimetry water sorption experiments: calibration issues. *Thermochim. Acta* (2000) 347 (1-2):63-71.
- Buckton, G., Chidavaenzi Owen, C. und Koosha, F. The effect of spray-drying feed temperature and subsequent crystallization conditions on the physical form of lactose. *AAPS PharmSciTech.* (2002) 3 (4):E37.
- Buckton, G. und Darcy, P. The use of gravimetric studies to assess the degree of crystallinity of predominantly crystalline powders. *Int. J. Pharm.* (1995a) 123 (2):265-271.

- Buckton, G. und Darcy, P. Water mobility in amorphous lactose below and close to the glass transition temperature. *Int. J. Pharm.* (1996) 136 (1,2):141-146.
- Buckton, G. und Darcy, P. Assessment of disorder in crystalline powders. A review of analytical techniques and their application. *Int. J. Pharm.* (1999) 179 (2):141-158.
- Buckton, G., Darcy, P. und Mackellar, A. J. The use of isothermal microcalorimetry in the study of small degrees of amorphous content of powders. *Int. J. Pharm.* . (1995b) 117 (2):253-256.
- Buma, T. J. Lactose obtained by crystallization from methanol. *Neth. Milk Dairy J.* (1978) 32 (3-4):258-261.
- Burnett, D., Malde, N., Williams, D. . Characterizing amorphous materials with gravimetric vapour sorption techniques. *Pharm. Tech. Europe.* (2009) 21 (4).
- Burnett, D. J., Thielmann, F. und Booth, J. Determining the critical relative humidity for moisture-induced phase transitions. *Int. J. Pharm.* (2004) 287 (1-2):123-133.
- Chidavaenzi, O. C., Buckton, G. und Koosha, F. The effect of co-spray drying with polyethylene glycol 4000 on the crystallinity and physical form of lactose. *Int. J. Pharm.* (2001) 216 (1-2):43-49.
- Chidavaenzi, O. C., Buckton, G., Koosha, F. und Pathak, R. The use of thermal techniques to assess the impact of feed concentration on the amorphous content and polymorphic forms present in spray dried lactose. *Int. J. Pharm.* . (1997) 159 (1):67-74.
- Craig, D. Q. M., Kett, V. L., Murphy, J. R. und Price, D. M. The measurement of small quantities of amorphous material-should we be considering the rigid amorphous fraction? *Pharm. Res.* . (2001) 18 (8):1081-1082.
- Darcy, P. und Buckton, G. Crystallization of bulk samples of partially amorphous spray-dried lactose. *Pharm. Dev. Tech.* (1998) 3 (4):503-507.
- De Boer, A. H., Vromans, H., Lerk, C. F., Bolhuis, G. K., Kussendrager, K. D. und Bosch, H. Studies on tableting properties of lactose. Part III. The consolidation behavior of sieve fractions of crystalline α -lactose monohydrate. *Pharm. Weekbl., Sci. Ed.* . (1986) 8 (2):145-150.

- Dilworth, S. E., Buckton, G., Gaisford, S. und Ramos, R. Approaches to determine the enthalpy of crystallisation, and amorphous content, of lactose from isothermal calorimetric data. *Int. J. Pharm.* (2004) 284 (1-2):83-94.
- Dwivedi, S. K. und Mitchell, A. G. Gas chromatographic analysis of anomeric composition of lactose. *J. Pharm. Sci.* . (1989) 78 (12):1055-1056.
- Elversson, J., Millqvist-Fureby, A., Alderborn, G. und Elofsson, U. Droplet and particle size relationship and shell thickness of inhalable lactose particles during spray drying. *J. Pharm. Sci.* (2003) 92 (4):900-910.
- Fichtner, F., Rasmuson, A. und Alderborn, G. Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. *Int. J. Pharm.* (2005) 292 (1-2):211-225.
- Figura, L. O. The physical modification of lactose and its thermoanalytical identification. *Thermochim. Acta* (1993) 222 (2):187-194.
- Figura, L. O. und Epple, M. Anhydrous alpha-lactose: a study with DSC and TXRD. *J. Therm. Anal.* (1995) 44:45-53.
- Geppi, M., Mollica, G., Borsacchi, S. und Veracini, C. A. Solid-State NMR Studies of Pharmaceutical Systems. *Appl. Spectrosc. Rev.* . (2008) 43 (3):202-302.
- Gombas, A., Szabo-Revesz, P., Kata, M., Regdon, G., Jr. und Eros, I. Quantitative Determination of Crystallinity of α -Lactose Monohydrate by DSC. *J. Therm. Anal. Calorim.* (2002) 68 (2):503-510.
- Grant, D. J. W. 1999. Theory and origin of polymorphism. In *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*.
- Greenspan, L. Humidity Fixed Points of Binary Saturated Aqueous Solutions. *J. Res.* (1977) 81A (1):89-96.
- Haque, K., Roos, Y.H. Water Plasticization and Crystallization of Lactose in Spray-dried Lactose/Protein Mixtures. *J. Food Sci.* (2004) 69 (1):23-29.
- Harjunen, P., Lehto, V.-P., Valisaari, J., Lankinen, T., Paronen, P. und Jarvinen, K. Effects of ethanol to water ratio in feed solution on the crystallinity of spray-dried lactose. *Drug Dev. Ind. Pharm.* . (2002) 28 (8):949-955.

- Herrington, B. L. Physicochemical properties of lactose. I. The spontaneous crystallization of supersaturated solutions of lactose. *J. Dairy Sci.* (1934a) 17:501-518.
- Herrington, B. L. Some physicochemical properties of lactose. II. Factors influencing the crystalline habit of lactose. *J. Dairy Sci.* (1934b) 17:533-542.
- Herrington, B. L. Some physicochemical properties of lactose. V. The influence of other substances upon the equilibrium rotation of lactose. *J. Dairy Sci.* (1934c) 17:701-707.
- Hogan, S. E. und Buckton, G. The application of near infrared spectroscopy and dynamic vapor sorption to quantify low amorphous contents of crystalline lactose. *Pharm. Res.* . (2001) 18 (1):112-116.
- Huettenrauch, R. Molecular galenics as the basis of modern drug formation. *Acta Pharm. Technol., Supplement.* (1978) 6:55-127.
- Huettenrauch, R. und Keiner, I. Molecular Galenics. Part 4: mechanochemical alteration of the crystallinity degree of lactose in the milling process. *Pharmazie.* (1976) 31 (5):329-330.
- Islam, N., Stewart, P., Larson, I. und Hartley, P. Lactose Surface Modification by Decantation: Are Drug-Fine Lactose Ratios the Key to Better Dispersion of Salmeterol Xinafoate from Lactose-Interactive Mixtures? *Pharm. Res.* (2004) 21 (3):492-499.
- Jouppila, K., Kansikas, J. und Roos, Y. H. Crystallization and X-ray Diffraction of Crystals Formed in Water-Plasticized Amorphous Lactose. *Biotechnol. Progr.* (1998) 14 (2):347-350.
- Katainen, E., Niemelae, P., Harjunen, P., Suhonen, J. und Jaervinen, K. Evaluation of the amorphous content of lactose by solution calorimetry and Raman spectroscopy. *Talanta* (2005) 68 (1):1-5.
- Kirk, J. H., Dann, S. E. und Blatchford, C. G. Lactose: A definitive guide to polymorph determination. *Int. J. Pharm.* (2007) 334 (1-2):103-114.
- Kussendrager, K., De Hoog, P. und Van Leverink, J. Some physical properties of spray-dried lactose with respect to stability and compression. *Acta Pharm. Suec.* (1981) 18 (2):94-95.

- Lehto, V.-P., Tenho, M., Vähä-Heikkilä, K., Harjunen, P., Päällysaho, M., Väliisaari, J., Niemelä, P. und Järvinen, K. The comparison of seven different methods to quantify the amorphous content of spray dried lactose. *Powder Technol.* (2006) 167 (2):85-93.
- Lerk, C. F. Physico-pharmaceutical properties of lactose. *Pharm. Unserer Zeit.* (1987) 16 (2):39-46.
- Lerk, C. F. Consolidation and Compaction of lactose. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1993) 19 (17 & 18):2359-2398.
- Lerk, C. F., Andreae, A. C., de Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Zuurman, K., De Hoog, P., Kussendrager, K. und Van Leverink, J. Increased binding capacity and flowability of alpha-lactose monohydrate after dehydration. *J. Pharm. Pharmacol.* (1983) 35 (11):747-748.
- Lerk, C. F., Andreae, A. C., De Boer, A. H., De Hoog, P., Kussendrager, K. und Van Leverink, J. Alterations of α -lactose during differential scanning calorimetry. *J. Pharm. Sci.* (1984a) 73 (6):856-857.
- Lerk, C. F., Andreae, A. C., De Boer, A. H., De Hoog, P., Kussendrager, K. und Van Leverink, J. Transitions of lactoses by mechanical and thermal treatment. *J. Pharm. Sci.* (1984b) 73 (6):857-859.
- Leuenberger, H., Bonny, J. D., Lerk, C. F. und Vromans, H. Relation between crushing strength and internal specific surface area of lactose compacts. *Int. J. Pharm.* (1989) 52 (2):91-100.
- Leviton, A. Methanol extraction of lactose and soluble proteins from skim milk powder. *J. Ind. Eng. Chem.* (1949) 41:1351.
- Leviton, A. und Leighton, A. Separation of lactose and soluble proteins of whey by alcohol extraction-extraction from spray-dried whey powder derived from sweet whey. *J. Ind. Eng. Chem.* (1938) 30:1305-1311.
- Lim, S. G. und Nickerson, T. A. Effect of methanol on various forms of lactose. *J. Dairy Sci.* (1973) 56 (7):843-848.
- Majd, F. und Nickerson, T. A. Effect of alcohols on lactose solubility. *J. Dairy Sci.* (1976) 59 (6):1025-1032.

- Miao, S. und Roos, Y. H. Crystallization kinetics and X-ray diffraction of crystals formed in amorphous lactose, trehalose, and lactose/trehalose mixtures. *J. Food Sci.* (2005) 70 (5):E350-E358.
- Milchindustrie-Verband e.V., B. Verfahrensbeschreibung für Pharmalactose. *Pharm. Ind.* (1994) 56 (9):835.
- Munoz-Ruiz, A., Monedero Perales, M. C., Velasco Antequera, M. V., Payan Villar, T., Munoz-Munoz, N. und Jimenez-Castellanos, M. R. Rheology and compression characteristics of lactose-based direct compression excipients. *Int. J. Pharm.* (1993) 95 (1-3):201-207.
- Nijdam, J., Ibach, A., Eichhorn, K. und Kind, M. An X-ray diffraction analysis of crystallized whey and whey-permeate powders. *Carbohydr. Res.* . (2007) 342 (16):2354-2364.
- Nystroem, C., Alderborn, G., Duberg, M. und Karehill, P. G. Bonding surface area and bonding mechanism. Two important factors for the understanding of powder compactibility. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1993) 19 (17-18):2143-2196.
- Olano, A. Treatment of forms of lactose with dilute alcoholic solutions of sodium hydroxide. *J. Dairy Sci.* . (1978) 61 (11):1622-1623.
- Omar, A. M. E. und Roos, Y. H. Water sorption and time-dependent crystallization behaviour of freeze-dried lactose-salt mixtures. *LWT - Food Sci. Technol.* (2007) 40 (3):520-528.
- Ph. Eur. *Europäisches Arzneibuch, Ausgabe 6.0.* (Grundwerk 2008).
- Platteau, C., Lefebvre, J., Affouard, F., Willart, J. F., Derollez, P. und Mallet, F. Structure determination of the stable anhydrous phase of α -lactose from X-ray powder diffraction. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* . (2005) B61 (2):185-191.
- Price, R. und Young, P. M. Visualization of the crystallization of lactose from the amorphous state. *J. Pharm. Sci.* . (2004) 93 (1):155-164.
- Produktinformation Meggle "Lactose-Monohydrat"* 2009. Meggle AG, Wasserburg, Deutschland 2009 [cited 22th May 2009]. Available from www.meggle-pharma.de.

- Raghavan, S. L., Ristic, R. I., Sheen, D. B. und Sherwood, J. N. The bulk crystallization of α -lactose monohydrate from aqueous solution. *J. Pharm. Sci.* (2001) 90 (7):823-832.
- Ragnarsson, G., Hoelzer, A. W. und Sjoegren, J. The influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate. *Int. J. Pharm.* . (1979) 3 (2-3):127-131.
- Rassu, G., Eissens, A. C. und Bolhuis, G. K. Tableting properties of an improved spray-dried lactose. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* (2006) 16 (6):455-459.
- Reynhardt, E. C. An NMR, DSC and X-ray investigation of the disaccharides sucrose, maltose and lactose. *Mol. Phys.* (1990) 69 (6):1083-1097.
- Ritschel, W. A. und Bauer-Brandl, A. *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung.* (2002). 2., vollständig überarbeitete Auflage
- Roetman, K. und Buma, T. J. Temperature dependence of the equilibrium β/α ratio of lactose in aqueous solution. *Ned. Melk- Zuiveltijdschr.* . (1974) 28 (3/4):155-165.
- Roetman, K. und Van Schaik, M. The β/α -ratio of lactose in the amorphous state. *Neth. Milk Dairy J.* . (1975) 29 (2-3):225-237.
- Ross, K. D. Effects of methanol on physical properties of α - and β -lactose. *J. Dairy Sci.* (1978a) 61 (2):152-158.
- Ross, K. D. Rapid determination of α -lactose in whey powders by differential scanning calorimetry. *J. Dairy Sci.* (1978b) 61 (2):255-259.
- Sebhatu, T., Ahlneck, C. und Alderborn, G. The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *Int. J. Pharm.* (1997) 146 (1):101-114.
- Sebhatu, T., Angberg, M. und Ahlneck, C. Assessment of the degree of disorder in crystalline solids by isothermal microcalorimetry. *Int. J. Pharm.* (1994a) 104 (2):135-144.

- Sebhatu, T., Elamin, A. A. und Ahlneck, C. Effect of moisture sorption on tableting characteristics of spray dried (15% amorphous) lactose. *Pharm. Res.* (1994b) 11 (9):1233-1238.
- Shah, B., Kakumanu, V. K. und Bansal, A. K. Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids. *J. Pharm. Sci.* . (2006) 95 (8):1641-1665.
- Shukla, A. J. und Price, J. C. Effect of moisture content on compression properties of directly compressible high anhydrous b-lactose. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1991) 17 (15):2067-2081.
- Steckel, H. und Bolzen, N. Calorimetric study on amorphous lactose during and after re-crystallization at different relative humidity. *Pharm. Ind.* (2005) 67 (6):709-712.
- Steckel, H., Markefka, P., teWierik, H. und Kammelar, R. Functionality testing of inhalation grade lactose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* . (2004) 57 (3):495-505.
- Thielmann, F. und Burnett, D. J. The Influence of Packing Density and Column Diameter on the Results obtained by Inverse Gas Chromatography.(Technical Note 805). Surface Measurement Systems Ltd., London, UK
- Thielmann, F., Naderi, M. und Reutenauer, S., B. Influence of the Sample Mass on the Results obtained by Inverse Gas Chromatography.(Technical Note 804). Surface Measurement Systems Ltd., London, UK
- Ticehurst, M. D., York, P., Rowe, R. C. und Dwivedi, S. K. Characterization of the surface properties of α -lactose monohydrate with inverse gas chromatography, used to detect batch variation. *Int. J. Pharm.* . (1996) 141 (1,2):93-99.
- Timmermann, E. O., Chirife, J. und Iglesias, H. A. Water sorption isotherms of foods and foodstuffs: BET or GAB parameters? *J. Food Eng.* (2001) 48 (1):19-31.
- Timmermann, I.-L. Thermoanalytische Methoden zur Abschätzung der Stabilität von Komponenten zur Pulverinhalation. Dissertation, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, (2004).
- Timmermann, I.-L., Steckel, H. und Trunk, M. Assessing the re-crystallization behaviour of amorphous lactose using the RH-perfusion cell. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2006) 64 (1):107-114.

- Van Der Voort Maarschalk, K. und Bolhuis, G. K. Improving properties of materials for direct compaction. *Pharm. Technol.* . (1999) 23 (5):34, 36, 38, 40, 42, 44, 46.
- Van Kamp, H. V., Bolhuis, G. K., Kussendrager, K. D. und Lerk, C. F. Studies on tableting properties of lactose. IV. Dissolution and disintegration properties of different types of crystalline lactose. *Int. J. Pharm.* . (1986) 28 (2-3):229-238.
- Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F. und Kussendrager, K. D. Studies of tableting properties of lactose. IX. The relationship between particle structure and compactability of crystalline lactose. *Int. J. Pharm.* (1987a) 39 (3):207-212.
- Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Kussendrager, K. D. und Bosch, H. Studies on tableting properties of lactose. VI. Consolidation and compaction of spray-dried amorphous lactose. *Acta Pharm. Suec.* . (1986) 23 (4):231-240.
- Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Van de Biggelaar, H. und Bosch, H. Studies on tableting properties of lactose. VII. The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products. *Int. J. Pharm.* (1987b) 35 (1-2):29-37.
- Vromans, H., de Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F. und 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 (3):163-172.
- Whiteside, P. T., Luk, S. Y., Madden-Smith, C. E., Turner, P., Patel, N. und George, M. W. Detection of low levels of amorphous lactose using H/D exchange and FT-Raman spectroscopy. *Pharm. Res.* . (2008) 25 (11):2650-2656.
- Young, P. M., Chiou, H., Tee, T., Traini, D., Chan, H.-K., Thielmann, F. und Burnett, D. The use of organic vapor sorption to determine low levels of amorphous content in processed pharmaceutical powders. *Drug Dev. Ind. Pharm.* . (2007) 33 (1):91-97.
- Zhang, G. G., Law, D., Schmitt, E. A. und Qiu, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev.* (2004) 56 (3):371-390.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich besonders herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hartwig Steckel für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Überlassung dieses hochinteressanten und anspruchsvollen Themas bedanken. Das in mich gesetzte Vertrauen, die gewährten Freiräume bei der Bearbeitung dieses Themas und die stetige Gesprächsbereitschaft auch während der Fernbetreuung ermöglichten es mir, immer wieder neue Begeisterung für das Thema zu entwickeln.

Ein besonderer Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. B. W. Müller für die Übernahme des Korreferats und die konstruktiven Gespräche im Rahmen der Doktorandenseminare. Dank seines unermüdlichen Einsatzes besitzt das Institut eine hervorragende technische Ausstattung, wodurch mir das wissenschaftliche Arbeiten unter optimalen Forschungsbedingungen möglich war.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. E. Schwarz, Meggle GmbH, für die freundliche Kooperation und die großzügige Bereitstellung von Laktose-Mustern.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn J. Vollenbroek und Herrn G. Hebbink, FrieslandCampina, für die stets gute Zusammenarbeit und Unterstützung insbesondere in der letzten Phase meiner Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank geht an alle Kolleginnen und Kollegen des „alten“ und des „neuen“ Arbeitskreises. Ein jeder von Euch hat durch seine unverwechselbare Art und Weise dazu beigetragen, dass ich mich im Arbeitskreis entfalten und diese Arbeit gelingen konnte.

Besonders bei Julia, Maren, Claudia, Marieke und Sabrina, aber auch bei allen anderen Praktikumsassistenten möchte ich mich an dieser Stelle für die gute und schöne Zusammenarbeit bei der Betreuung der Studentenpraktika bedanken.

Die REM-Aufnahmen meiner Arbeit wurden von Thorsten, Regina und Jan angefertigt. Vielen Dank, dass Ihr soviel Zeit und Mühe investiert habt.

Ein ganz besonders herzlicher Dank geht an meinen Labornachbarn, Herrn Rüdiger Smal. Ihm verdanke ich die wunderschönen detailgetreuen Graphiken in meiner Arbeit. Vielen lieben Dank auch für die mühselige Aufbereitung von DSC-Kurven und Röntgen-diffraktogrammen. Darüber hinaus hast Du in den letzten Jahren mit Deinem unglaublichen Wissen im Bereich der Literatur, des Theaters und der künstlerischen Welt allgemein meinen Horizont in diese Richtung besonders qualitativ erweitert. Danke auch hierfür.

Aufrichtig bedanken möchte ich mich bei Marieke und Christian, die meine Arbeit höchst aufmerksam Korrektur gelesen haben. Herzlichen Dank für die investierte Zeit und Mühe. In diesem Zusammenhang möchte ich auch Maren und Julia für die konstruktiven Anmerkungen zu meinen Abstracts, Postern und Veröffentlichungen herzlich danken.

Steve, Christina und Malte danke ich besonders für die Aufnahme in Ihre kleine Runde zu Beginn meiner Zeit am Institut. Eure liebe, herzliche und offene Art hat bewirkt, dass ich mich im Arbeitskreis sofort wohl gefühlt habe. Danke auch für die vielen interessanten fachlichen und privaten Gespräche und Eure für mich stets offenen Türen.

Ein großes Dankeschön geht auch an den anderen Laktose-Spezialisten im „alten“ Arbeitskreis, Frank, der jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte. Mit Deiner besonderen Weltanschauung gelingt es Dir immer wieder, dass ich meine Auffassung der Welt noch einmal überdenke.

Herzlich danken möchte ich auch der ehemaligen und jetzigen „Besatzung“ des dritten Stocks: Thorsten, Henrike, Christopher, Claudia, Rüdiger, Franz und mittlerweile Sabrina und Torben. Dank der freundlichen und fröhlichen Atmosphäre auf unserem Flur konnte ich die Forschungstage fast immer mit einem Lächeln im Gesicht beginnen.

Für Ihre stetige Hilfsbereitschaft möchte ich mich auch bei allen „Festangestellten“ bedanken, besonders bei Dirk Böhme für die Hilfe bei der Konstruktion von Versuchsapparaturen, und bei Arne Herzog und Detlef Rödiger für die Lösung von Computerproblemen.

Darüber hinaus möchte ich insbesondere Julia, Maren, Marieke, Alexandra, Claudia und Christian nicht nur für die konstruktiven und ideen-liefernden Gespräche im Institut, sondern auch für die vielen schönen, erholsamen und lustigen Stunden abseits der Forschungsarbeit danken.

Zuletzt möchte ich ein unendliches Dankeschön an meine lieben Eltern und Schwestern richten. Ihr stetes Vertrauen in meine Fähigkeiten und die liebevolle Unterstützung auf allen meinen Lebenswegen haben letztendlich erst die Voraussetzungen für diese Arbeit geschaffen.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Vor- und Familienname: Susanne Ziffels
Geburtsdatum: 25.10.1979
Geburtsort: Erkelenz
Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULBILDUNG

08/1986 – 07/1990 Katholische Grundschule, Ratheim
08/1990 – 06/1999 Cusanus-Gymnasium, Erkelenz
06/1999 Allgemeine Hochschulreife

HOCHSCHULAUFBILDUNG

10/1999 – 05/2004 Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
03/2002 1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
05/2004 2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

PRAKTISCHES JAHR

07/2004 – 12/2004 Holsten Apotheke, Kiel
01/2005 – 06/2005 Schering AG, Berlin,
Abteilung iQM / CMC Compliance
07/2005 3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Approbation zur Apothekerin

BERUFSTÄTIGKEIT

seit 09/2005 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Steckel

Erklärung

Hiermit erkläre ich gemäß § 9 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vom 12. Mai 2009, dass der Inhalt der vorliegenden Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, von mir selbst erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt wurde. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Universität zur Begutachtung vorgelegt und entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis.

Susanne Ziffels