

**HERSTELLUNG UND CHARAKTERISIERUNG VON
KOMBINATIONEN AUS MANNIT UND SORBIT
DURCH SPRÜHTROCKNUNG UND CO-GRANULATION**

DISSERTATION

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften**

2000

**vorgelegt von
HEIKE BAUER**

Tag der mündlichen Prüfung

13. Juli 2000

Dekan

Prof. Dr. U. Nagel

1. Berichterstatter

Prof. Dr. P. C. Schmidt

2. Berichterstatter

Prof. Dr. K.-A. Kovar

Die vorliegende Arbeit entstand in Zusammenarbeit mit der Firma Merck KGaA unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Meinem Lehrer und Doktorvater, Herrn Professor Dr. P. C. Schmidt, danke ich für die fachliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, die Schaffung ausgezeichneter Arbeitsbedingungen und seine ständige Diskussionsbereitschaft. Außerdem möchte ich mich bei ihm für die Möglichkeit der Teilnahme an der Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie, an zahlreichen Kongressen und Exkursionen bedanken.

Der Firma Merck KGaA, vornehmlich vertreten durch Herrn Dr. Eugen Schwarz, danke ich für die Finanzierung der Arbeit, die gute Zusammenarbeit und die zahlreichen intensiven und fruchtbaren Diskussionen. Weiterhin möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, im dortigen Technikum Versuche durchführen zu können. Besonderer Dank gilt Herrn G. Möschl und seinen Mitarbeitern, die mir bei den Granuliersversuchen am Glatt WSG GPCG 5 mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Matthias Bartels, Zentrale Analytik der Merck KGaA, für die röntgendiffraktometrischen Untersuchungen und viele fachlich interessante Diskussionen. Seinem Laborteam danke ich für die große Hilfsbereitschaft und die schnelle Versorgung mit Daten via Internet.

Für die Untersuchungen mit der Nahen Infrarot Spektroskopie und die gute Zusammenarbeit danke ich Herrn Apotheker Thorsten Herkert, aus dem Arbeitskreis von Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar, herzlich.

Dank gilt auch Herrn Rützler, DMR Prozesstechnologie, der mit dem Bau einer Düse zur Pulveragglomeration dazu beitrug, diese Idee in die Tat umzusetzen.

Meinen Kolleginnen und Kollegen, den ehemaligen und den derzeitigen, danke ich ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit, die außerordentliche Hilfsbereitschaft und die vielen Diskussionen „auf der Suche nach den Nadeln“.

*Auf dem Weg zu einem lohnenden Ziel,
sei es groß oder klein,
gibt es Phasen großer Anstrengung und des Triumphes.
Anfang, Mühe, Kampf und schließlich der Sieg
gehören zu jeder Vollendung.*

- Anonym -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
Art.-Nr.	Artikelnummer
Ch.-B.	Chargenbezeichnung
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
et al.	et alii
HKC	Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ
K	Kelvin
Kap.	Kapitel
M	Mannit
m/m	Masse in Masse
m/V	Masse in Volumen
NIR	Nahe Infrarot Spektroskopie
PH. EUR.	Pharmacopea Europea
REM	Rasterelektronenmikroskop
r. F.	relative Luftfeuchtigkeit
S	Sorbit
SM Sorbit	erstarrte Schmelze von Sorbit
$s_{rel} [\%]$	relative Standardabweichung in Prozent
Tab.	Tabelle
USP	United States Pharmacopeia
WSG	Wirbelschichtgranulator
$x_{10}/x_{50}/x_{90}$	Partikelgröße bei einem volumenbezogenen Summen- durchgang von 10/50/90 Prozent

Besondere Hinweise:

Fehlerbalken in den Abbildungen stellen den 95% Vertrauensbereich dar.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Für meine Mutter

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht beziehungsweise vorgestellt:

- H. Bauer, T. Herkert, M. Bartels, K.-A. Kovar, E. Schwarz, P. C. Schmidt – „Investigations on Polymorphism of Mannitol/Sorbitol Mixtures after Spray-drying using Differential Scanning Calorimetry, X-ray Diffraction and Near-Infrared Spectroscopy“ – Pharm. Ind. 62, 231-235 (2000).
- H. Bauer, M. Bartels, E. Schwarz, P. C. Schmidt – „Particle design by surface modifications of mannitol/sorbitol mixtures by co-granulation“ – S.T.P. Pharma Sciences, eingereicht.
- H. Bauer, M. Bartels, E. Schwarz, P. C. Schmidt – „Sorbitol-induced polymorphic transitions of delta-Mannitol“ – Poster, 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Paris (1998).
- H. Bauer, M. Bartels, E. Schwarz, P. C. Schmidt – „Polymorphism of mannitol/sorbitol mixtures“ – Poster, DPhG Jahrestagung, Tübingen (1998).
- H. Bauer, T. Herkert, M. Bartels, K.-A. Kovar, E. Schwarz, P. C. Schmidt – „Welche Sorbit-Modifikation entsteht beim Sprühtrocknen wässriger Mannit/Sorbit-Lösungen?“ – Vortrag, DPhG Doktorandentagung, Freiburg (12.03.1999).
- H. Bauer, M. Bartels, E. Schwarz, P. C. Schmidt – „Which modifications will result from spray-drying aqueous solutions of mannitol/sorbitol-mixtures? – Poster, aaps-Meeting, New Orleans (1999).

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2	CHARAKTERISIERUNG VON SORBIT UND MANNIT SOWIE IHRER VERREIBUNGEN	4
	2.1 Charakterisierung der Polyole.....	4
	2.1.1 Sorbit	4
	2.1.2 Mannit	10
	2.2 Untersuchung physikalischer Mischungen aus Mannit und Sorbit.....	15
3	UNTERSUCHUNGEN DER POLYMORPHIE CO-SPRÜHGETROCKNETER MANNIT/SORBIT-MISCHUNGEN	20
	3.1 Einleitung.....	20
	3.1.1 Herstellung der sprühgetrockneten Proben	22
	3.1.2 Charakterisierung mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie	23
	3.1.3 Charakterisierung mittels Röntgenpulverdiffraktometrie	27
	3.1.4 Charakterisierung mittels Naher Infrarot Spektroskopie	29
	3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	34
	3.2 Co-Sprühtrocknung mittels Pulveragglomeration	35
	3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	38
4	EINFLUSS DER GRANULATIONSBEDINGUNGEN IM HÜTTLIN KUGELCOATER HKC 05-TJ AUF DIE OBERFLÄCHENSTRUKTUR DER GRANULATE	40
	4.1 Einleitung.....	40
	4.2 Vorversuche auf kristallinem Mannit mit variablem Sorbitgehalt in der Granulierflüssigkeit	46
	4.3 Besprühen von Glaskugeln mit Mannit/Sorbit-Lösung	51
	4.3.1 Ergebnisse der Dynamischen Differenzkalorimetrie	52
	4.3.2 Untersuchung der Partikeloberfläche mit dem Rasterelektronenmikroskop	53
	4.3.3 Zusammenfassung der Versuche mit Glaskugeln	54
	4.4 Granulationsversuche auf der Basis von Emcompress anhydrat als Startkorn.....	55
	4.4.1 Charakterisierung von Emcompress anhydrat	56
	4.4.2 Granulationsversuche bei 70 °C Zulufttemperatur	57
	4.4.3 Granulationsversuche bei 45 °C Zulufttemperatur	64
	4.4.4 Granulationsversuche bei hoher Zuluftfeuchte	69
	4.4.5 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile der Tabletten	71
	4.4.6 Stabilität der Nadeln nach Herstellung der Granulate	75
	4.4.7 Untersuchung der Nadelstrukturen	77
	4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	80

5	EINFLUSS DER GRANULATIONSBEDINGUNGEN IM GLATT WIRBELSCHICHT-GRANULATOR GPCG 5 AUF DIE OBERFLÄCHENSTRUKTUR VON MANNIT/SORBIT-GRANULATEN	82
5.1	Einleitung.....	82
5.2	Herstellung von Mannit/Sorbit-Granulaten	83
5.3	Charakterisierung von Mannit/Sorbit 95:5-Granulaten	85
5.3.1	<i>Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen</i>	85
5.3.2	<i>Bestimmung der pulvertechnologischen Eigenschaften</i>	88
5.3.3	<i>Untersuchung des thermischen Verhaltens</i>	90
5.3.4	<i>Kurzzeitwasseraufnahme der Granulate</i>	90
5.3.5	<i>Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil der Tabletten</i>	92
5.4	Charakterisierung von Mannit/Sorbit 90:10-Granulaten	93
5.4.1	<i>Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen</i>	93
5.4.2	<i>Beurteilung der pulvertechnologischen Eigenschaften</i>	96
5.4.3	<i>Untersuchung des thermischen Verhaltens</i>	98
5.4.4	<i>Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil der Tabletten</i>	100
5.4.5	<i>Stabilität der „Fäden“</i>	102
5.4.6	<i>Untersuchung des Granulationsverlaufs</i>	104
5.5	Vergleich der Wirbelschichtgranulate mit direkt tablettierbarem Mannit.....	109
5.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	110
6	EXPERIMENTELLER TEIL	112
6.1	Verwendete Materialien.....	112
6.2	Allgemein verwendete Geräte.....	114
6.3	Herstellung physikalischer Mischungen von Mannit und Sorbit.....	115
6.3.1	<i>Verreibungen von Mannit und Sorbit</i>	115
6.3.2	<i>Herstellung von Sorbit-Schmelze</i>	115
6.3.3	<i>Sprühtrocknung</i>	115
6.3.4	<i>Pulveragglomeration im Sprühturm</i>	117
6.4	Granulation im Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ.....	118
6.5	Granulation im Glatt Wirbelschichtgranulator GPCG 5.....	125
6.6	Stabilitätsprüfung co-gesprühter Mannit/Sorbit-Mischungen	127
6.7	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	128
6.8	Röntgenpulverdiffraktometrie	130
6.9	Nahe Infrarot Spektroskopie	132
6.10	Prüfung der Wirbelschichtgranulate	133
6.10.1	<i>Bestimmung der Kurzzeitwasseraufnahme</i>	133
6.10.2	<i>Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl-Fischer</i>	134
6.10.3	<i>Pulvertechnologische Untersuchungen</i>	136

6.11 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen	137
6.12 Tablettierung der Granulate	138
6.12.1 Prüfung der Tabletten	140
7 ZUSAMMENFASSUNG	141
8 LITERATURVERZEICHNIS	147
9 ANHANG	157
9.1 Zusammenstellung der Rohdaten.....	157
9.2 Firmenverzeichnis.....	163

KAPITEL 1

EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Seit den zwanziger Jahren werden die Polyole als Zuckeraustauschstoffe in diätetischen Produkten verwendet. Ihre Bedeutung beruht auf vier wesentlichen Vorteilen: Sie schmecken süß, sie sind zahnschonend, gut wasserlöslich und haben einen geringen Energiegehalt. Außer im Lebensmittelsektor finden die Zuckeralkohole auch im pharmazeutischen Bereich Anwendung. In allen wichtigen Arzneibüchern sind Sorbit und Mannit mit eigenen Monografien vertreten. Sorbit wird als Füllstoff für die Herstellung von Tabletten eingesetzt. Bei Ausübung geringer Kompressionsdrücke kommt es zu plastischem Fließen, was zu sehr harten Tabletten führt. Nachteilig schlägt seine Hygroskopizität zu Buche, was zu einer Belagbildung an den Presswerkzeugen hervorrufen kann und zum anderen die Kombination mit feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen erschwert. Einige Autoren beschäftigen sich mit der Oberflächenstruktur von Sorbit-Handelsprodukten (Schmidt et al., 1984, 1986, 1987). Sie können zeigen, dass eine unregelmäßige Morphologie Vorteile für das Tablettierverhalten bringt und außerdem eine hohe Beladbarkeit mit Wirkstoffen zur Bildung stabiler interaktiver Mischungen ermöglicht. Mannit wird weniger häufig als Hilfsstoff zur Direkttablettierung verwendet, weil es in kristallinem Zustand schlechte Fließ- und Bindemittleigenschaften aufweist und Tabletten mit geringer Festigkeit ergibt. In den meisten Fällen wird es – oft unter Zusatz eines Bindemittels - granuliert. Die geringe Hygroskopizität und das angenehme Mundgefühl machen es dennoch für Lutsch- und Kautabletten attraktiv (Mendes et al., 1978).

Die beschriebenen Eigenschaften machen eine Optimierung der Produkte erstrebenswert, was über Verfahren wie Co-Sprühtrocknung, Agglomeration oder Wirbelschichtgranulation erreicht werden soll. Das Ziel dabei ist die Herstellung von Produkten, die eine ausreichende Tablettenhärte gewährleisten, wenig hygroskopisch und kostengünstig in der Weiterverarbeitung sind.

Bei der Herstellung von Polyolkombinationen mit mindestens 90% Mannit neben Sorbit mittels Wirbelschichtgranulation wird das Auftreten verschiedener

Oberflächenstrukturen beobachtet. Teilweise entstehen plättchenartige Kristallformen, bei anderen Chargen wiederum längliche nadelförmige Strukturen. Die Vorteile einer nadelbesetzten Oberfläche werden am Beispiel instantisierten Sorbits erläutert. Eine ähnliche Morphologie ist auch für die Polyolkombination anzustreben. Dies erfordert eine genaue Untersuchung des Granulationsprozesses und der Parameter, die die Strukturbildung beeinflussen.

Die Zuckeralkohole, insbesondere Mannit und Sorbit, verfügen über eine reiche Vielfalt polymorpher Modifikationen. Genaue Charakterisierungen des Kristallisationsverhaltens und der Stabilität der Kombinationen sind deshalb notwendig. In den Arzneibüchern hat eine derartige Fragestellung bis dato keinen Eingang gefunden. Zwar werden dem Auftreten von Polymorphie bei Wirkstoffen zahlreiche Arbeiten gewidmet, das Gebiet der Hilfs- und Trägerstoffe bleibt davon bisher weitestgehend ausgespart. Giron veröffentlicht 1990 eine Übersicht über polymorphe Stoffe und bezieht auch Hilfsstoffe in die Betrachtung ein. Bedenkt man die vielfältigen Herstellungsarten bei der Hilfsstoffgewinnung, so ist diese Problematik für Hilfsstoffe gleichermaßen von Bedeutung. Hinzu kommt, dass die fertige Arzneiform in der Regel Stabilitätstests und Lagerversuchen unterzogen wird. Auch hierbei spielt die Frage der Polymorphie eine Rolle. Weder im Deutschen noch im Europäischen Arzneibuch wird der Polymorphie bis heute Bedeutung beigemessen: So haben Methoden wie die Dynamische Differenzkalorimetrie oder Röntgenpulverdiffraktometrie einzig in die United States Pharmacopeia (USP 24) Eingang gefunden. Die Anwendung und Kombination dieser Messmethoden erlauben eindeutige Aussagen über Probleme, die infolge Polymorphie auftreten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine Polyolkombination aus Mannit und Sorbit herzustellen und die Bedingungen für den Granulationsprozess festzulegen, unter denen die gewünschte nadelförmige Struktur entsteht. Eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Komponenten sowie die Frage der auftretenden Polymorphie wird zunächst an physikalischen Mischungen und co-sprühgetrockneten Produkten untersucht. Stabilitätsuntersuchungen werden bei zwei verschiedenen relativen Feuchten durchgeführt. Im Hauptteil der Arbeit wird die Wirbelschichtgranulation zur Herstellung der Kombinationen verwendet. Im *bottom spray* Verfahren werden Granulate in einem

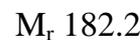
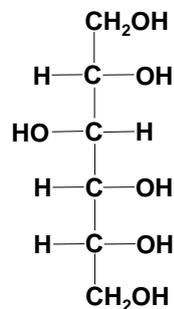
Modellversuch auf der Basis eines Fremdkorns hergestellt. Diese Modellversuche sollen zeigen, welche Parameter eine Rolle für die Ausbildung der Oberflächenstrukturen spielen. Im *top spray* Verfahren werden schließlich unter Variation der Herstellungsbedingungen reine Mannit/Sorbit-Granulate hergestellt. Die auftretenden Unterschiede in den Oberflächen werden mit den Tablettier- und pulvertechnologischen Eigenschaften der Produkte korreliert. Abschließend werden die Produkte mit einer handelsüblichen Polyolkombination verglichen.

KAPITEL 2

CHARAKTERISIERUNG VON SORBIT UND MANNIT SOWIE IHRER VERREIBUNGEN

2.1 Charakterisierung der Polyole

2.1.1. Sorbit



Eigenschaften

D-Sorbit, in der Literatur häufig auch als D-Glucitol bezeichnet, leitet sich als sechswertiger Alkohol von D-Glucose ab. In der Natur kommt es in vielen Beeren und Früchten vor. 1868 wurde Sorbit in den daran besonders reichen Früchten der Eberesche erstmals entdeckt. Die Gewinnung von Sorbit erfolgt inzwischen hauptsächlich aus Stärke oder Glucose über katalytische Hydrierung.

Sorbit ist ein weißes, geruchloses, kristallines Pulver. Es schmeckt etwa halb so süß wie Saccharose, hinterlässt jedoch ein leicht rauhes Gefühl im Mund. Beim Zergehen lassen auf der Zunge wird auf Grund der hohen Lösungswärme ein kühlender Effekt verspürt. Sorbit besitzt eine sehr gute Löslichkeit in Wasser (256 g in 100 g Wasser bei 25 °C), ist löslich in Methanol und in heißem Ethanol, jedoch nahezu unlöslich in anderen organischen Lösungsmitteln. In Abhängigkeit von den Kristallisationsbedingungen treten verschiedene Modifikationen auf, von denen die γ -Form die größte

Stabilität aufweist. Abgesehen von einem endothermen Schmelzpeak ist Sorbit bis zu Temperaturen von 250 °C stabil, darüber tritt Zersetzung auf (Schwarz et al., 1972).

Sorbit ist äußerst hygroskopisch. Dies erfordert besondere Maßnahmen bei der Verarbeitung und Lagerung. In Kombination mit feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen ist es nur eingeschränkt verwendbar. In Form von Weichmachern und Feuchthaltemitteln wird diese Eigenschaft im positiven Sinne genutzt.

Im Gastrointestinaltrakt wird Sorbit langsam resorbiert und zeigt einen insulinunabhängigen Metabolismus. Aus diesem Grund eignet es sich besonders gut als Ersatz für Glucose oder Saccharose in diabetischen Produkten. Ein zusätzlicher Vorteil ist sein wesentlich geringerer Energiegehalt. Bei übermäßigem Verzehr wirkt es abführend. Bedeutung hat Sorbit wegen seiner zahnschonenden Wirkung außerdem für zuckerfreie Süßwaren und Kaugummis. Sorbit ist in über 40 Ländern für Lebensmittel, Kosmetika und Pharmazeutika zugelassen.

1992 lag die Weltproduktion an Sorbit bei rund 650.000 t, berechnet als 70%ige Lösung. Davon wurden etwa 91.000 t in fester Form gehandelt. Der größte Bedarf an Sorbit besteht in der Lebensmittelindustrie; in großem Umfang wird Sorbit auch in der Kosmetik, Pharmazie und technischen Sektoren verwendet. Es findet mannigfache Anwendung als Feuchthaltemittel, Stabilisator, Weichmacher, Zuckerausstauschstoff, Trägerstoff und Konditionierungsmittel. Als bekannteste Sorbit-Derivate sind die Sorbitanfettsäureester und ihre ethoxylierten Derivate zu nennen, die als Emulgatoren und Solubilisatoren große Bedeutung erlangt haben (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1999). Pharmazeutische Anwendungsgebiete sind parenterale Ernährung sowie Laxantien.

Eines der gängigsten Sorbit-Handelsprodukte ist Karion Instant. Dieses erhält durch ein spezielles Sprühtrocknungsverfahren seine besondere Oberflächenstruktur (Basedow et al., 1986): Durch Sprühen aus hochkonzentrierter Lösung entstehen unzählige Nadeln (Abbildung 2.1). Das sprühgetrocknete Sorbit ist ein Musterbeispiel für die Bildung stabiler interaktiver Mischungen (Schmidt und Ben, 1987). Die Nadelstruktur auf der Oberfläche der Partikeln ermöglicht eine hohe Beladbarkeit mit feinpulvrigen Wirkstoffen. Durch Mischen können diese auf die Oberfläche aufgezogen werden. Entmischungen treten praktisch nicht auf. In Kombination mit

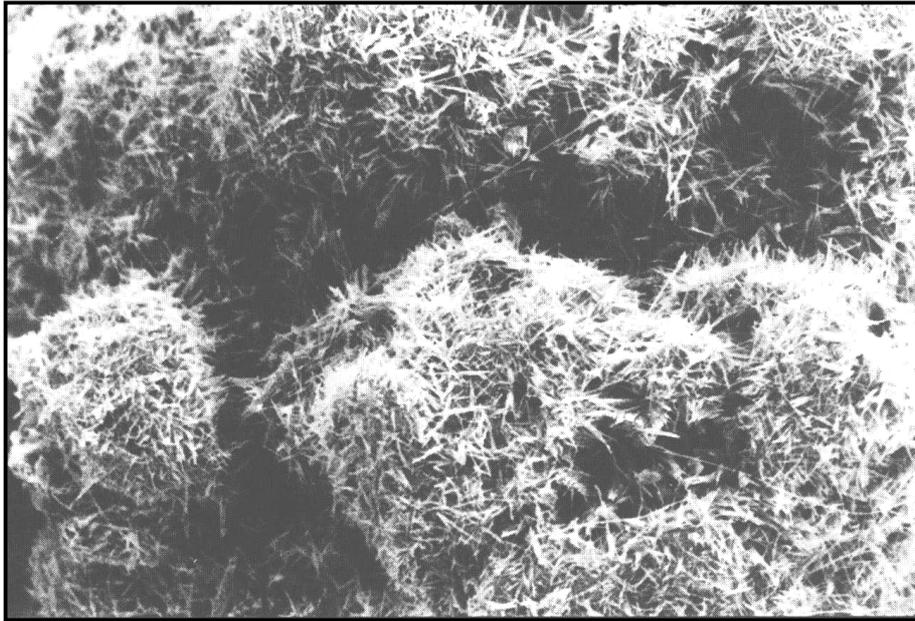


Abb. 2.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Karion Instant in 1000facher Vergrößerung (Quelle: Merck KGaA)

Vitaminen bilden sich übersättigte geordnete Mischungen, deren Sättigungskonzentration für die Adsorption bis zu 20% betragen kann (Schmidt und Benke, 1984).

Polymorphie

In der Literatur wird über eine Vielzahl von Sorbit-Modifikationen berichtet. Die beste und umfassendste Übersicht liegt von Quinquenet et al. (1988b) vor, die in ihrer Arbeit die bekannten Modifikationen zusammenstellen. Weiterhin beschreiben sie Methoden zur Herstellung der einzelnen polymorphen Formen aus einem Hydrat des Sorbits (1998a). Darüber hinaus charakterisieren die Autoren mit der erstarrten Schmelze von Sorbit eine weitere polymorphe Form im Detail. In Anlehnung an die Arbeit von Quinquenet gibt Tabelle 2.1 einen Überblick über die veröffentlichten Polymorphe und deren Schmelzpunkte. Mindestens drei kristalline Modifikationen sowie eine amorphe Form sind vollständig charakterisiert. Teilweise kommt es auf Grund uneinheitlicher Nomenklatur zu Doppelnennungen.

Tab. 2.1 Übersicht über die bekannten Modifikationen von Sorbit (nach Quinquenet et al., 1988b)

Autor(en)	Modifikationen	Schmelzpunkt [°C]
Pfanstielh und Black (1921) ¹	Monohydrat	55
	Semihydrat	75
	Anhydrat	110-112
Rose und Groepp (1939) ¹	Tiefer Schmelzpunkt	90
	Hoher Schmelzpunkt	96-97
Jeffrey et al. (1970) ¹	Form A	85-86
	Γ oder C	92*
	Racemat DL	127
Sztatisz et al. (1977)	SM1	55
	SM2	75
	A	85-86*
	B	96-97
Schwarz et al. (1972)	Anhydrat	92
	Semihydrat	75
Emodi (1980) ¹	γ	85-92.5
	Anhydrat	110-112
Subramanian (1982) ¹	SM1	55
	α	88*
	β	96-97
	Γ	99
Du Ross (1984)	E	67
	Δ und α	85-86*
	β	94.5
	Γ	99
Quinquenet et al. (1988b)	SM1	47*
	Hydrat	50*
	SM2	67
	A	88*
	B	94*
Γ	99*	
Cammenga et al. (1993) ¹	Hydrat	49
	Erstarrte Schmelze	67
	Γ	95

¹ aus der Übersicht von Quinquenet et al. (1988b) entnommen

* Röntgendiffraktometrische Bestimmung

In allen Arbeiten kommt das überaus träge Rekristallisieren von Sorbit zum Ausdruck. Häufig tritt eine als „erstarrte Schmelze“ oder „SM“ bezeichnete teilmorphe Form auf. Sztatisz und Mitarbeiter (1977) beschreiben die Herstellung einer „erstarrten Schmelze“ durch rasches Abkühlen geschmolzenen Sorbits. Laut Siniti et al. (1993) ist die Rekristallisation von Sorbit nach dem Aufschmelzen schwierig. Meistens führt dies zu einem glasartigen amorphen Zustand, der nur langsam in eine kristalline Form übergeht.

Über den Einfluss eines Sprühtrocknungsprozesses auf das Kristallisationsverhalten von Sorbit liegen bisher keine Veröffentlichungen vor.

Tablettierverhalten

Sorbit ist ein sehr gefragter Hilfsstoff für die Tablettierung; auf Grund der guten Wasserlöslichkeit wird es bevorzugt für Lutsch- und Brausetabletten verwendet. Schon bei geringen Presskräften resultieren sehr harte Tabletten. Im Handel ist es in mehreren Formen verfügbar: Granulate, Flocken und Pellets zeigen sich pulverisiertem Material beim Tablettieren überlegen, da sie weniger stark zum Kleben neigen, bessere Fließeigenschaften aufweisen und ohne Granulation verpressbar sind. Der Zusatz von Magnesiumstearat oder einem anderen Schmiermittel in Mengen zwischen 1 und 2% wird empfohlen.

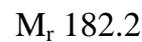
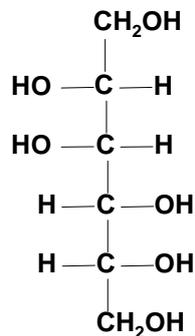
Probleme bereitet in manchen Fällen die Hygroskopizität der Substanz: Vor allem bei höheren Luftfeuchtigkeiten neigt Sorbit zur Belagbildung an Presswerkzeugen, so dass auf ein Formentrennmittel nicht verzichtet werden kann. Rotthäuser (1998) beobachtet das Auftreten von Belägen an den Stempelflächen, die auch bei einer Erhöhung der Presskraft nicht verschwinden. Mendes und Roy (1978) empfehlen eine Kombination mit Mannit, was die Hygroskopizität des Sorbits eindämmen soll.

Unter hohem Pressdruck zeigt Sorbit ein ausgeprägt plastisches Verhalten. Dies führt zu einem Zusammenfließen der Partikeln, die ihre vormalige Struktur verlieren (Schmidt, 1983). 1984 publiziert Du Ross einen Artikel über die zum damaligen Zeitpunkt auf dem Markt erhältlichen Sorbit-Typen. Er vergleicht ihre Tablettiereigenschaften und versucht eine Korrelation dieses Parameters mit dem thermischen Verhalten und dem Aussehen der Produkte herzustellen. Seinen

Beobachtungen zufolge sollte der Modifizierung der Oberflächen mehr Beachtung geschenkt werden. Drei Jahre später beschäftigen sich Schmidt und Vortisch (1987) in ähnlicher Weise mit dieser Thematik. Das Hauptaugenmerk der Autoren richtet sich auf das Tablettierverhalten von acht marktüblichen Sorbit-Typen. Mit der Erkenntnis, dass die Morphologie der Partikel der maßgebliche Parameter für die Festigkeit der entstehenden Tabletten ist, folgen sie den Resultaten von Du Ross. Unregelmäßige Formen erleichtern eine Verzahnung der Partikel unter Kompression. Dadurch entstehen festere Presslinge. Je glatter eine Struktur ist, desto weicher wird die entstehende Tablette sein. Weniger Beachtung ist der Polymorphie beziehungsweise physikalischen Charakteristika wie Teilchengrößenverteilung, Schütt- und Stampfdichte beizumessen. Basedow et al. (1986) beschäftigen sich mit einer Gegenüberstellung von sprühgetrocknetem und kristallinem Sorbit. Auf Grund der exzellenten Tablettiereigenschaften ist die sprühgetrocknete Form für den Niedrig- und Hochdosierungsbereich gleichermaßen geeignet. Weitere Vorteile sind in den sehr guten Bindemittleigenschaften und der Verhinderung des Deckelns in Kombination mit anderen Substanzen zu sehen.

Zu beachten ist, dass sorbithaltige Tabletten zur Nachhärtung neigen. Daneben können während der Lagerung auftretende polymorphe Umwandlungen Veränderungen bewirken.

2.1.2. Mannit



Eigenschaften

Mannit kommt in der Natur als D-Mannit vor und ist ein weit verbreitetes Isomer von Sorbit. Der korrespondierende Zucker ist D-Mannose. Bis zu 20% Mannit sind in Meeresalgen enthalten; im eingetrockneten Saft der Manna-Esche liegt der Gehalt bei etwa 13%. Hieraus wurde Mannit 1806 erstmals in kristalliner Form isoliert. Heutzutage erfolgt die Gewinnung von Mannit im Großmaßstab entweder über katalytische Hydrierung von Glucose oder Invertzucker oder über Biosynthese aus Glucose, Fructose, Saccharose.

Bei Mannit handelt es sich um ein weißes, geruchloses, kristallines Pulver. In Wasser ist es schlechter löslich als Sorbit und zeigt eine stark temperaturabhängige Löslichkeit: Bei 0 °C lösen sich 10 g in 100 g Wasser, bei 20 °C 18.6 g und bei 80 °C 115 g. Wenig löslich ist es dagegen in Ethanol (1.2 g in 100 ml bei 20 °C), schwer löslich in höheren Alkoholen, Ether und Kohlenwasserstoffen. Sein Süßungsgrad ist dem der Glucose gleichzusetzen und erreicht etwa die Hälfte der Saccharose. Charakteristisch ist der beim Lösen auftretende Kühleffekt. Sieht man vom Schmelzen ab, ist Mannit unterhalb 200-250 °C stabil (Schwarz et al., 1972). Bei höheren Temperaturen kommt es zu Zersetzung.

Mannit ist nicht hygroskopisch und nimmt bei Lagerung erst bei relativen Luftfeuchtigkeiten >90% in nennenswerter Menge Wasser auf. Dass sich Mannit in Kombination mit hygroskopischen Substanzen allerdings nicht inert verhält,

beobachten Ando et al. (1985). An den Oberflächen von Tabletten, die 20% Mannit enthalten, entwickeln sich nach Lagerung bei hohen Luftfeuchtigkeiten lange Haare. Bei einer genaueren Untersuchung dieser Strukturen mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie und Dünnschichtchromatographie stellt sich heraus, dass sie aus Mannit bestehen.

Die Kristallform kann durch das jeweilige Lösungsmittel beeinflusst werden: Aus Ethanol resultieren lange Nadeln, während aus Wasser große Prismen entstehen (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1999).

Das in dieser Arbeit verwendete Mannit ist in Abbildung 2.2 zu sehen.

Die weltweit produzierte Menge an Mannit wird für das Jahr 1992 auf 20.000 t geschätzt. Es ist in allen wichtigen Arzneibüchern aufgeführt, jedoch ist Mannit nicht nur ein Hilfsstoff, sondern wird auf Grund seiner pharmakologischen Aktivität als Osmo-Diuretikum, Laxans, zur Therapie zerebraler Ödeme und zur Senkung des Augeninnendrucks eingesetzt.

Im Vergleich zu Sorbit zeigt Mannit einen zwei bis dreimal stärkeren laxierenden Effekt. Dies beschränkt die Häufigkeit der Anwendung auf Spezialzwecke für kalorienarme und diätetische Produkte.

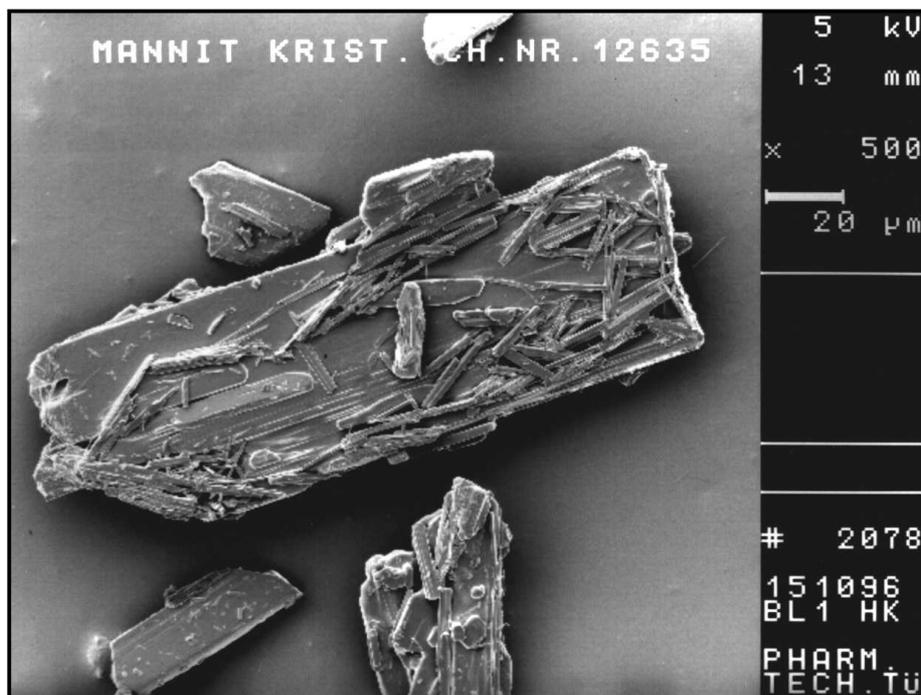


Abb. 2.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von kristallinem δ -Mannit; Länge des Balkens 20 μm

Polymorphie

Im Gegensatz zu Sorbit zeigt Mannit rasche und vollständige Kristallisation. Frühere Veröffentlichungen stellen bis zu sieben verschiedene Modifikationen vor, darunter eine amorphe Form, die isoliert und charakterisiert werden konnten (Berman, 1968; Kim, 1968; Rye, 1968; Walter-Lévy, 1968). Auch bei dieser Substanz gibt es Differenzen bezüglich einer eindeutigen Nomenklatur der Polymorphe. In Tabelle 2.2 sind die bekannten Kristallformen des Mannits in einer Übersicht erfasst. Die Charakterisierung erfolgt in den meisten Fällen über röntgendiffraktometrische Bestimmungen. Nur Pitkänen et al. (1993) ziehen die Dynamische Differenzkalorimetrie zur Unterscheidung fünf verschiedener Polymorphe heran. Sie stellen jedoch fest, dass die individuellen Schmelzpunkte mit $166 \pm 2 \text{ °C}$ zu dicht beieinander liegen, um sie mit dieser Methode eindeutig auseinander halten zu können. Lediglich die Schmelzenthalpien unterscheiden sich. Beim kontrollierten Abkühlen der Schmelze dokumentieren die Autoren abhängig vom Probengewicht und der Kühlrate bis zu sieben Kristallisationspeaks zwischen 95 und 126 °C. Jones und Lee (1970) finden 3 Modifikationen. Sie unterstützen ihre Befunde mit lichtmikroskopischen Aufnahmen unter Verwendung von polarisiertem Licht.

Aus der Verwirrung, die um die verschiedenen Polymorphe des Mannits herrscht, ziehen Burger et al. (1994) folgendes Fazit: Mit Infrarot-Spektroskopie und Röntgenpulverdiffraktometrie lassen sich nur drei Formen unterscheiden. Die Existenz darüber hinausgehender Modifikationen wird durch die Tatsache begründet, dass Mannit häufig als Gemisch mehrerer polymorpher Formen auskristallisiert.

Phillips und Mitarbeiter (1996) entwickeln ein sprühgetrocknetes Mannit zur inhalativen Anwendung. Obwohl diverse Methoden eingesetzt werden, gelingt es ihnen nicht, die während der Stabilitätstests beobachteten Oberflächenveränderungen der Sprühprodukte durch polymorphe Umlagerungen des Mannits zu erklären.

Tab. 2.2 Übersicht über die veröffentlichten Modifikationen des Mannits

Autor(en)	Modifikationen	Schmelzpunkt [°C]
Berman et al. (1968)	α' β	*
Kim et al. (1968)	κ	*
Rye und Sörum (1968)	α β γ κ	*
Walter-Lévy (1968)	α β δ	$165.3 \pm 0.3^{*1}$ 165.3 ± 0.3 165.3 ± 0.3
Jones und Lee (1970)	I II III	*2
Debord et al. (1987)	α β δ nicht identifizierte Form	
Grindley et al. (1990)	α β κ DL-Mannit	3
Pitkänen et al. (1993)	α β γ δ κ	167.9 166.4 166.4 167.1 165.6
Burger et al. (1994)	I II III	166.5^{*1} 166.0 158.0

* Röntgendiffraktometrische Bestimmung

¹ zusätzlich IR-Spektroskopie

² Übereinstimmung mit Walter-Lévy

³ ¹³C-N.M.R. Spektroskopie

Inwieweit ein Sprühtrocknungsprozess Einfluss auf die resultierenden Modifikationen nimmt, wird auch von Naini et al. (1998) geprüft. Die Autoren können darlegen, dass Mannit vollständig kristallisiert. Die Zeit zwischen dem Versprühen und der Kristallisation beträgt elf Sekunden. Bei Lagerung zeigen sich die Kristalle den anderen untersuchten Zuckern in ihrer Stabilität und Unempfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit überlegen.

Auf Grund der Tatsache, dass Mannit sehr häufig als Hilfsstoff für Lyophilisate Verwendung findet, behandeln zahlreiche Arbeiten das Kristallisationsverhalten beziehungsweise die Lagerstabilität der Kristalle. Haikala und Mitarbeiter (1997) beobachten, dass beim Kristallisieren ein Gemisch aus α -, β - und δ -Mannit entsteht. Yu et al. (1999) beschreiben Bedingungen, unter denen beim Gefriertrocknungsprozess sogar ein Mannit-Hydrat gebildet wird.

Tablettierverhalten

Wegen der auftretenden Kühle beim Lösen, seines süßen Geschmacks sowie seines angenehmen Mundgefühls ist Mannit der Füllstoff der Wahl für Lutsch- und Kautabletten (Mendes und Roy, 1978). Zur Tablettierung ist der Zusatz eines Schmiermittels in der Größenordnung von 1 bis 2% notwendig.

Debord und Mitarbeiter (1987) züchten durch Kristallisation unter variierenden Bedingungen drei verschiedene kristalline Modifikationen von Mannit und untersuchen deren Tablettiereigenschaften. Ihren Ergebnissen zufolge zeigt keine der Mannit-Modifikationen bei Ausübung eines Kompressionsdruckes eine polymorphe Umwandlung. Im Vergleich mit den anderen Kristallformen bescheinigen sie α -Mannit, insbesondere wenn es zuvor feucht granuliert wurde, die besten Tablettiereigenschaften. Die Tablettierbarkeit diverser Handelsprodukte untersuchen van Dijk et al. (1989). Sie stellen fest, dass hauptsächlich die β - und δ -Modifikation vorhanden sind. Bemerkenswert ist, dass je nach Vorbehandlung, die Produkte als Nadelstrukturen oder in klumpigen Bruchstücken vorliegen. Über die Härte der entstehenden Tabletten entscheidet die Form der Partikel. Zerfall und Auflösung werden davon ebenfalls beeinflusst. Die erreichten Bruchfestigkeiten bewegen sich allgemein im niedrigen Bereich. Als Bestandteil einer Brausetablettenformulierung

wird Mannit von Rotthäuser (1998) eingesetzt. Im Vergleich zu den anderen geprüften Zuckeraustauschstoffen fällt es durch schlechte Tablettierbarkeit, Klebeneigung an den Stempelflächen und erhöhte Rest- und Ausstoßkräfte auf. Als alleiniger Füllstoff ist es ungeeignet.

Juppo und Mitarbeiter (1995) beschreiben pulverisiertes Mannit als ein zügiges Material von mittlerer Härte und stellen plastische Verformung bei der Kompression fest.

Kanig (1964) stellt ein Verfahren zur Herstellung sprüherstarrten Mannits vor. Auf diese Weise hergestelltes Mannit zeichnet sich durch exzellente Fließ- und Tablettiereigenschaften aus.

Auf Grund der unzureichenden Fließ- und Bindemittleigenschaften von Mannit geht einer Tablettierung in vielen Fällen eine Granulation voran. Umfangreiche Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Feucht- beziehungsweise Wirbelschichtgranulierung liegen von Juppo (1995, 1996) sowie Juslin et al. (1996a, 1996b, 1996c; siehe Kapitel 4) vor. Tabandeh und Mitarbeiter (1998) granulieren kristallines Mannit unter Verwendung 50%iger ethanolischer Lösung. Tabletten aus diesem Granulat sind zur Direkttablettierung besonders gut geeignet, da sie gute Kompaktiereigenschaften und hohe Sensibilität gegenüber Kompression aufweisen.

2.2 Untersuchung physikalischer Mischungen aus Mannit und Sorbit

Bevor eine Kombination der beiden Polyole mittels Sprühtrocknung oder Granulation entwickelt wird, muss geklärt werden, ob Interaktionen zwischen den beiden Substanzen auftreten. Zunächst werden binäre Mischungen durch Verreiben hergestellt, die in 10% Schritten die gesamte Bandbreite abdecken. Zur Beurteilung der Mischungen wird die Dynamische Differenzkalorimetrie als schnelle und informative Messmethode herangezogen.

Untersuchungen auf diesem Gebiet liegen von Perkkalainen und Mitarbeitern (1995) vor. Die Autoren stellen mit Hilfe thermoanalytischer Messungen an Verreibungen aus D-Sorbit und D-Mannit weder die Bildung eines Eutektikums noch eines Co-Kristalls

fest. Die Möglichkeit, durch Aufschmelzen und gemeinsames Abkühlen Interaktionen hervorzurufen, schließen sie jedoch nicht aus.

Die Messungen der Reinsubstanzen zeigen, dass β - und δ -Mannit nicht anhand ihrer Schmelzkurven unterschieden werden können. In beiden Fällen erscheint ein scharfer Peak bei 165 °C (vergleiche dazu Abbildung 2.3). γ -Sorbit schmilzt bei 97 °C. Durch das absorbierte Wasser zeigt sich der Peak leicht verbreitert. Bedingt durch den Herstellungsgang enthält Sorbit in der Regel geringe Mengen an Mannit (hier 0.5-2%), die als eutektische Verunreinigung fungieren und so zu einem Abflachen des Peakanstiegs beitragen könnten.

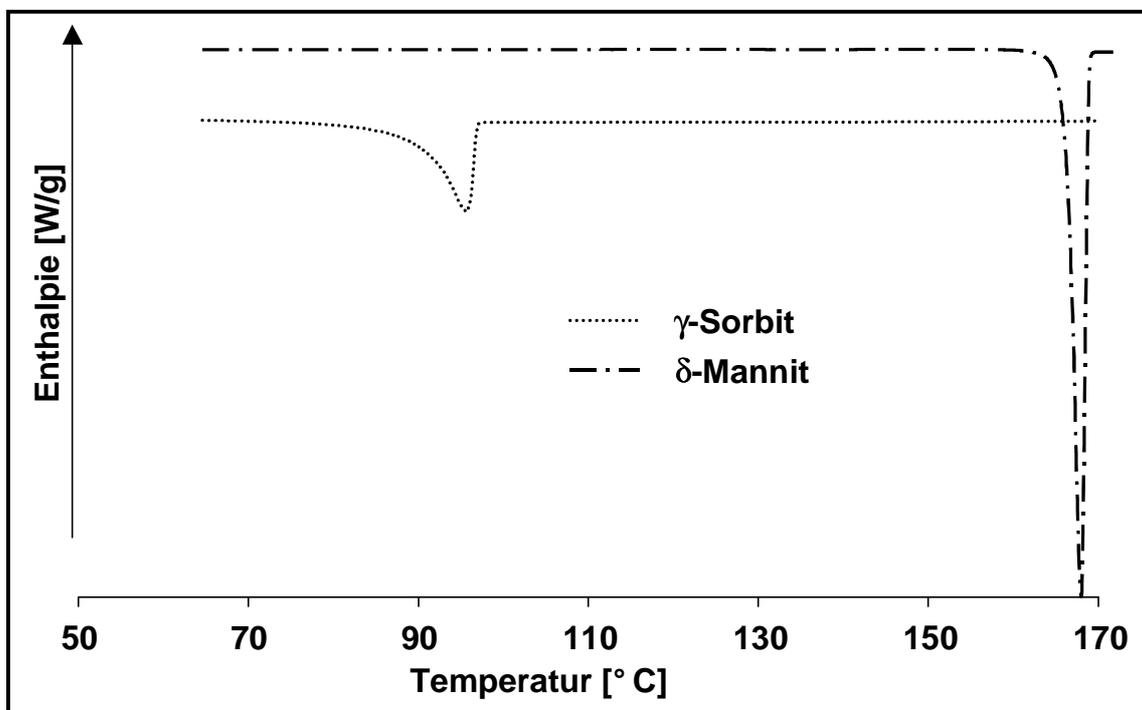


Abb. 2.3 DSC-Aufheizkurven von γ -Sorbit und δ -Mannit; Heizrate 2 K/min

In Abbildung 2.4 sind Schmelzkurven von Verreibungen aus δ -Mannit und γ -Sorbit in verschiedenen Mischungsverhältnissen dargestellt. Ob die beiden Komponenten gemeinsam verrieben werden oder ob die Mischung erst durch intensives Mischen in einem Turbula-Mischer zustande kommt, beeinträchtigt das Schmelzverhalten nur geringfügig.

Mischungen, die 20% Sorbit neben 80% Mannit enthalten, zeigen einen ersten Schmelzvorgang bei 92 °C. Dabei handelt es sich um das Aufschmelzen von γ -Sorbit. Die Größe des Peaks verhält sich analog zum Anteil an Sorbit in der Mischung. Der

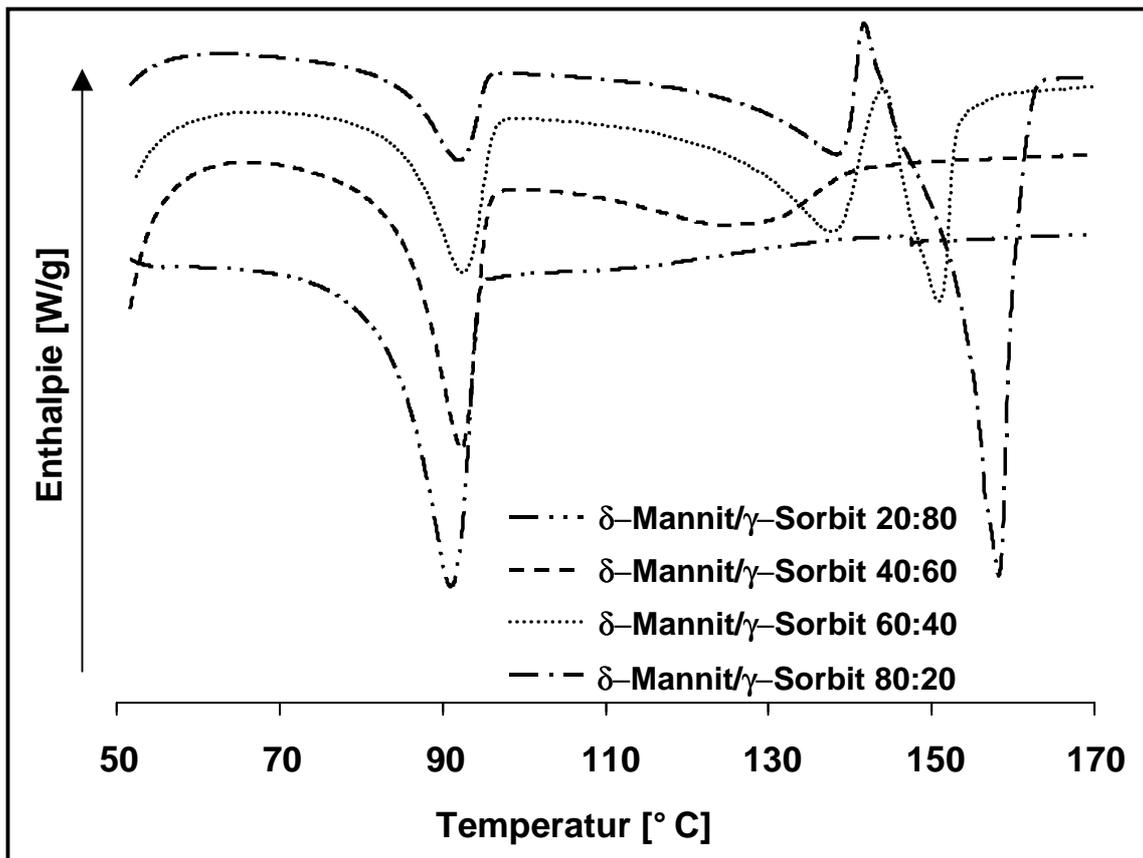


Abb. 2.4 Schmelzkurven von Verreibungen aus Mannit und Sorbit bei Heizraten von 2 K/min

T_{Onset} bleibt konstant. Die Bildung eines eutektischen Gemisches aus Sorbit und Mannit kann ausgeschlossen werden.

An diesen ersten Schmelzprozess schließt sich bei etwa 120 °C ein kleiner zweiter Peak an. Bei Steigerung des Mannitanteils in der Mischung nimmt dessen Größe zu. Darüber hinaus wird eine Verschiebung des T_{Onsets} hin zu höheren Temperaturen beobachtet.

Bei mehr als 50% Mannit in der Mischung zeigen die Kurven zwischen 140 und 160 °C einen stark ausgeprägten wellenförmigen Verlauf. Die größten Ausschläge sind bei der Verreibung, die aus 40% Sorbit und 60% Mannit besteht, zu erkennen (Abbildung 2.5).

Unter Zuhilfenahme röntgendiffraktometrischer Messungen kann dieser Verlauf als ein großer endothermer Peak interpretiert werden, der aus drei sich überlagernden Phasen besteht. Das Anschmelzen der vorliegenden δ -Modifikation löst eine spontane

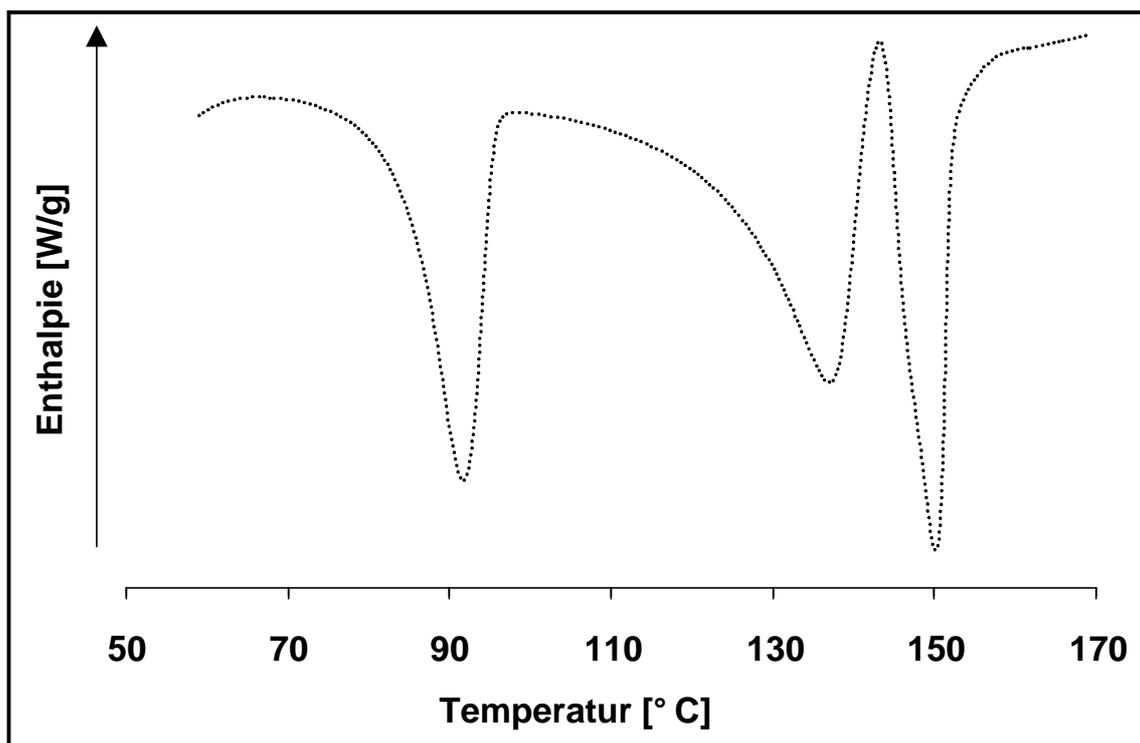


Abb. 2.5 Schmelzverhalten einer Verreibung aus δ -Mannit/ γ -Sorbit 60:40 bei einer Heizrate von 2 K/min

Kristallisation eines Gemisches aus α - und β -Mannit aus. Die dabei freiwerdende Energie verursacht den Ausschlag in exothermer Richtung. Der folgende endotherme Peak ist dem Schmelzen der gesamten Mannit-Fraktion zuzuordnen.

Ergänzend werden an der Mischung Mannit/Sorbit 60:40 röntgendiffraktometrische Messungen in einer Hochtemperaturkammer bei verschiedenen Temperaturen vorgenommen. In Abbildung 2.6 sind die Beugungsmuster dargestellt, die bei Temperaturen von 20, 80, 100, 140, 160 und 180 °C aufgezeichnet werden. Das Verschwinden der Peaks des γ -Sorbit zwischen 80 und 100 °C signalisiert dessen Schmelzen. Bei 140 °C tauchen neben δ -Mannit im Diffraktogramm α - und β -Mannit auf. Nur die beiden zuletzt entstandenen Mannit-Modifikationen sind bei 160 °C zu detektieren. δ -Mannit ist nicht mehr identifizierbar. Bei 180 °C fehlen Peaks kristalliner Substanzen im Beugungsmuster. Die Probe ist vollständig geschmolzen. Messungen an der abgekühlten Probe ergeben, dass sich bei der Rekristallisation α -Mannit gebildet hat. Hinweise auf rekristallisiertes Sorbit liegen nicht vor.

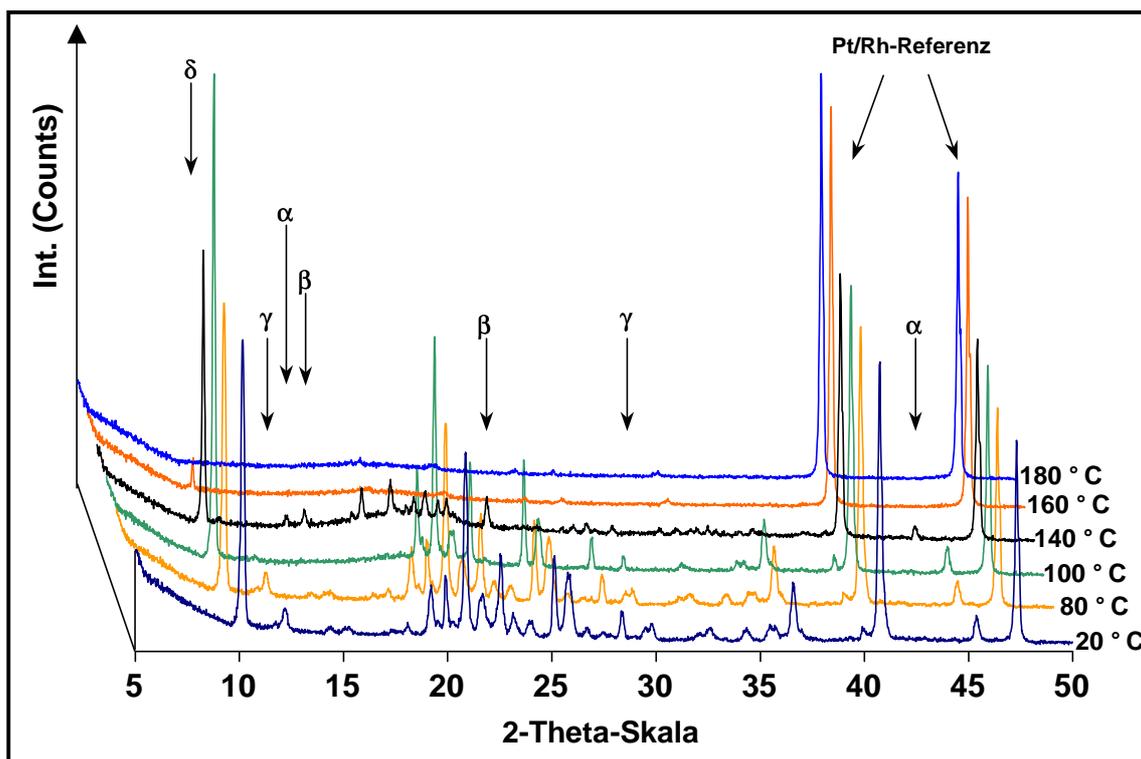


Abb. 2.6 Röntgendiffraktogramme aus temperaturlöser Messung bei 20, 80, 100, 140, 160 und 180 °C einer Verreibung aus δ -Mannit/ γ -Sorbit 60:40

Bei Verreibungen von Sorbit mit β -Mannit finden keine derartigen Umlagerungsprozesse statt. γ -Sorbit vermag nur in Gegenwart von δ -Mannit das Auftreten von Polymorphie zu induzieren.

Ein ähnlicher Effekt induzierter polymorpher Umlagerungen wird bei der Gefrier-trocknung wässriger Mannit-Lösungen (5% m/V) beobachtet (Haikala et al., 1997). Mannit kristallisiert während der Lyophilisation hauptsächlich in der δ -Form aus. Enthalten diese Zubereitungen zusätzlich 1% (m/V) Polysorbat 80, tritt beim Aufschmelzen der Produkte im Bereich von 155 °C ein endo-exo-endo-Effekt auf. Die Autoren interpretieren diesen Verlauf als Anschmelzen von Mannit, gefolgt von einer intermediären Rekristallisation als β -Polymorph. Erst danach schmilzt die gesamte Probe.

KAPITEL 3

UNTERSUCHUNGEN DER POLYMORPHIE CO- SPRÜHGETROCKNETER MANNIT/SORBIT-MISCHUNGEN

3.1 Einleitung

Interaktionen beim Auskristallisieren zweier Substanzen sind keine Seltenheit. Insbesondere wenn das Kristallisationsverhalten der beiden Zuckeralkohole Sorbit und Mannit in Betracht gezogen wird, liegt wegen der chemischen Verwandtschaft die Frage nahe, inwieweit mit einer gegenseitigen Beeinflussung bei der Ausbildung des Kristallgitters und beim Schmelzverhalten zu rechnen ist. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass zwei in ihrer Struktur derart ähnliche Stoffe ein eutektisches Gemisch bilden.

Aus der Literatur sind einige Arbeiten bekannt, die sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzen. Bereits 1971 beschreibt Ito den Einfluss variierender Sorbitgehalte in dem ternären System Mannit-Sorbit-Wasser, das einer Lyophilisation unterzogen wird. Er folgert, dass es nicht möglich ist, Sorbit in kristalliner Form zu erhalten. Viel wahrscheinlicher ist die Bildung amorpher Materials beziehungsweise einer unterkühlten Lösung. Die Anwesenheit hoher Mengen an Sorbit beeinflusst den Kristallisationsprozess dergestalt, dass überhaupt keine Kristalle mehr anfallen. Perkkalainen und Mitarbeiter (1995) versuchen, Co-Kristalle aus Sorbit und Mannit durch Verreiben der beiden Komponenten herzustellen, haben jedoch keinen Erfolg. Dass Sorbit in Form einer Verunreinigung die Kristallisation von Mannit zwar verzögert, sich dabei jedoch keine eutektische Mischung aus beiden Komponenten formt, berichten Yu et al. (1998). Anstrengungen, eine eutektische Mischung der beiden Polyole zu finden, werden auch von Siniti et al. (1999) unternommen, die die Auswirkungen verschiedener Mengen an Mannit in Sorbitproben auf die Kristallisation und den Übergang in den glasartigen Zustand untersuchen. Sie können keine Interaktionen feststellen und können die Kristallisation des Sorbits durch

Hinzufügen von Mannit nicht verbessern. Sie stellen die These auf, dass die sterische Konformation von Sorbit die Bildung eines Kristallgitters bei Mannit verhindert.

Weil die Messkurven aus der Dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC), insbesondere bei Mannit, nur geringfügige Unterschiede aufweisen (Pitkänen et al., 1993), ist diese Messmethode zur Differenzierung der diversen Modifikationen allein nicht ausreichend. Aus diesem Grund werden für die Charakterisierung der Produkte als ergänzende Techniken die Röntgenpulverdiffraktometrie (XRD) sowie die Nahe Infrarot Spektroskopie (NIR) herangezogen.

Haleblian (1969) beschreibt in einem Übersichtsartikel die damals gebräuchlichen analytischen Methoden zur Untersuchung der Polymorphie pharmazeutischer Substanzen. Er stellt eine „Rangliste“ der Methoden auf, die sich seiner Meinung nach als die zu favorisierenden auszeichnen: allen voran die Mikroskopie, gefolgt von Röntgenpulverdiffraktometrie und Thermoanalyse. Weitere Arbeiten, die sich mit einer Kombination dieser Techniken auseinandersetzen, existieren von Brittain (1991), Cavatur (1998) und Torrado (1998). Gimet und Luong (1987) stellen die Nahe Infrarot Spektroskopie als einfache, schnelle und nicht invasive Methode zur Detektion polymorpher Substanzen vor und geben Beispiele zu deren sinnvoller Anwendung und Auswertung. Buckton et al. (1998) sehen sich im Fall sprühgetrockneter Lactose mit einer vergleichbaren Problemstellung wie in dieser Arbeit konfrontiert. Sie veranschaulichen in ihrer Studie, wie über die Kombination thermoanalytischer Untersuchungen und NIR-Messungen eine Interpretation und Aufklärung der auftretenden Polymorphie gelingt.

3.1.1 Herstellung der sprühgetrockneten Proben

Die Produkte, deren Sorbitanteil von 10% bis 40% in der Mischung reicht, werden mittels Co-Sprühtrocknung aus wässriger Lösung gewonnen. Nach der Herstellung werden die Produkte geteilt, bei zwei verschiedenen Feuchten und 25 °C ein Jahr lang aufbewahrt und stichprobenartig mittels DSC und Röntgenpulverdiffraktometrie auf polymorphe Veränderungen untersucht.

Bedingt durch den Sprühtrocknungsprozess fällt ein hygroskopisches, wenig fließfähiges Produkt an. Die mittlere Teilchengröße liegt im Bereich von 11 µm. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, dass das Herstellungsverfahren eine Vielzahl kleiner Hohlkugeln mit charakteristischem Ausblasloch oder deren Fragmente entstehen lässt (Abbildung 3.1).

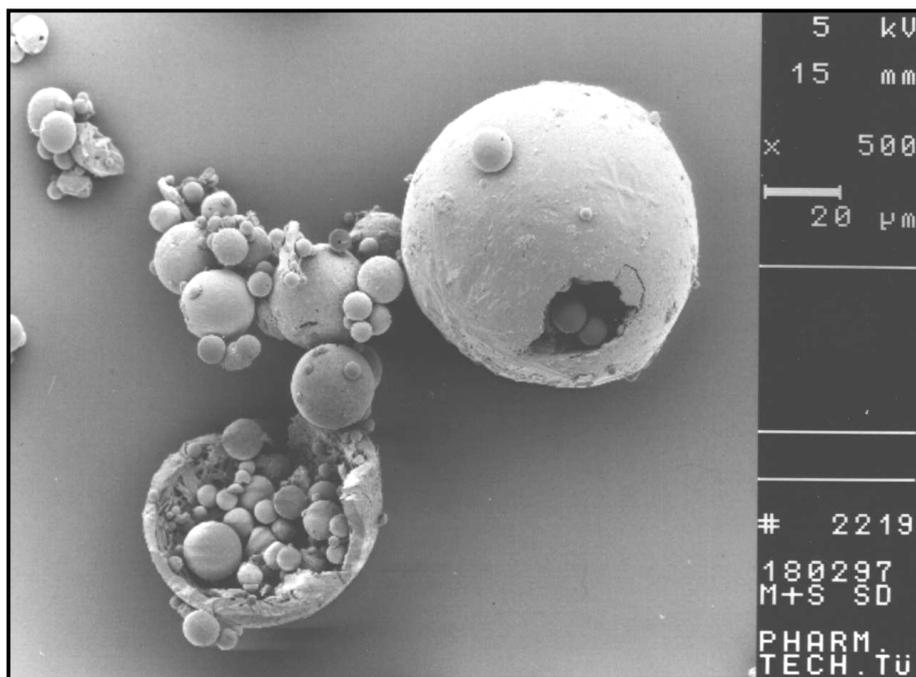


Abb. 3.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer co-sprühgetrockneten Mischung aus Mannit/Sorbit 90:10; Länge des Balkens 20 µm

3.1.2 Charakterisierung mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie

Die direkt nach Herstellung aufgenommenen Schmelzkurven zeigt Abbildung 3.2. Innerhalb von drei Stunden nach der Co-Sprühtrocknung weisen die Schmelzverläufe zwei endotherme Peaks auf: der erste erscheint bei etwa 75 °C, der zweite zwischen 140 °C und 160 °C. Der erste Peak gewinnt parallel zu erhöhten Sorbitgehalten im Mischungsverhältnis an Größe. Bezogen auf die bekannten Sorbit-Modifikationen kann dieser Schmelzvorgang der erstarrten Schmelze des Sorbits zugeordnet werden (Quinquenet et al., 1998; Sztatisz et al., 1977). Aus einem Vergleich des Schmelzens der erstarrten Schmelze von Sorbit mit dem der co-sprühgetrockneten Muster (Abbildung 3.3) geht hervor, dass dieser erste Schmelzprozess bei beiden Proben identisch verläuft. Jedoch wird bei einer Berechnung der Schmelzenthalpien deutlich, dass die Schmelzwärme mit 16.2 J/g zu gering ist, um repräsentativ für den Sorbitanteil von 40% im Mischungsverhältnis zu sein. Die Vermutung drängt sich auf, dass, bedingt durch den Sprühtrocknungsprozess, ein Teil des Sorbits in amorpher Form erstarrt.

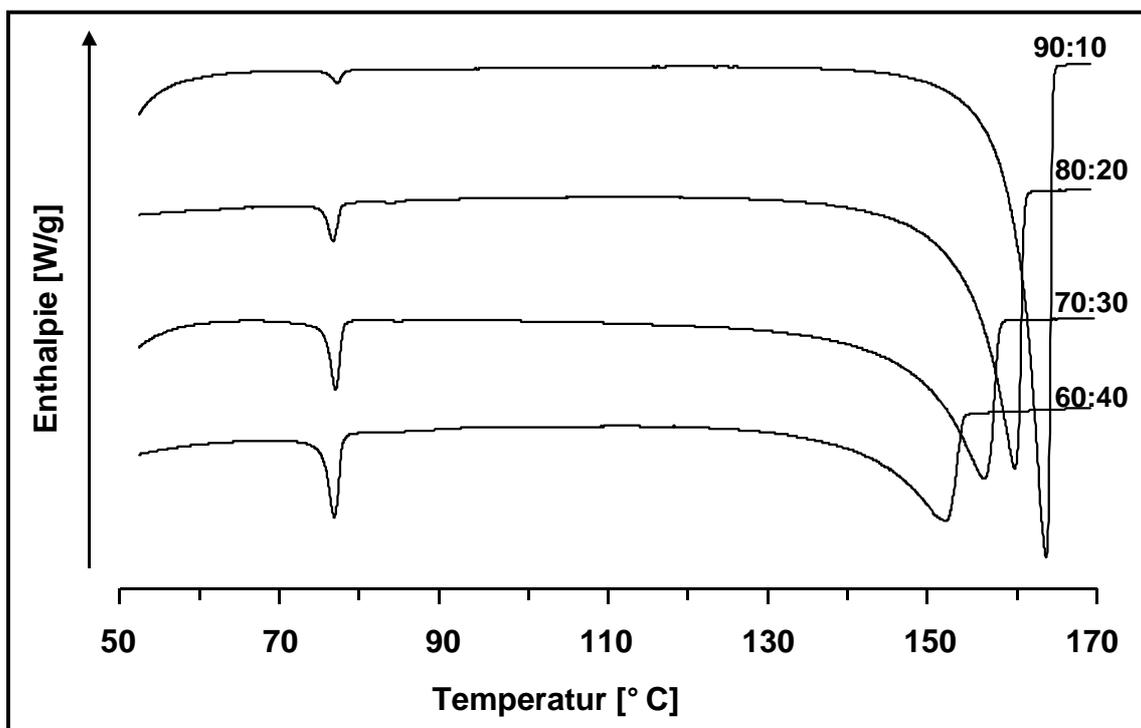


Abb. 3.2 DSC-Kurven co-sprühgetrockneter Mannit/Sorbit-Produkte in verschiedenen Mischungsverhältnissen innerhalb von drei Stunden nach Herstellung bei einer Heizrate von 2 K/min

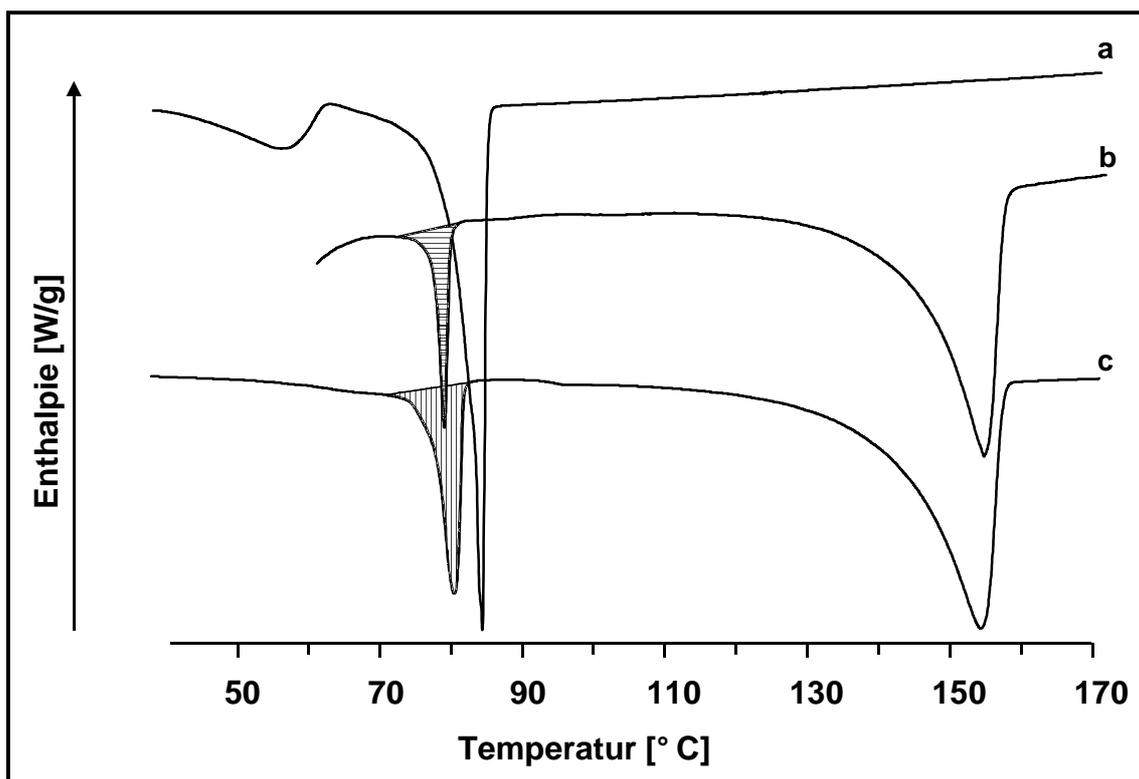


Abb. 3.3 DSC-Aufheizkurven der erstarrten Schmelze von Sorbit (a), co-gesprühtem Mannit/Sorbit (60:40) nach 3-tägiger Lagerung bei 45% r. F./25 °C (b) und nach Rücktrocknung einer zuvor bei 75% r. F. gelagerten Probe bei 40 °C (c); Heizrate 2 K/min

Ab etwa 140 °C beginnt das Aufschmelzen des Mannits. Erwartungsgemäß werden Peakform und T_{Onset} -Wert durch die zunehmende Verunreinigung durch Sorbit verändert: Der T_{Onset} -Punkt verschiebt sich hin zu tieferen Temperaturen, während gleichzeitig die Peakflanke immer mehr an Steilheit verliert.

Da in den gezeigten Kurven nur zwei endotherme Vorgänge auftauchen und jeder davon durch eine der Modifikationen der beiden Zuckeralkohole erklärt wird, kann die Bildung eines Eutektikums ausgeschlossen werden.

Lagerung bei 45% relativer Feuchte

Während der ersten Tage nach der Herstellung wächst der erste Schmelzpeak bei ca. 75 °C eines co-gesprühten Produktes kontinuierlich an (Abbildung 3.4). Er erreicht seine maximale Größe nach drei Tagen. Bezogen auf die Kristallinität der erstarrten

Schmelze von Sorbit errechnet sich direkt nach Herstellung ein Kristallinitätsgrad von 13%, der bereits nach dreitägiger Lagerung auf 46% steigt (Tabelle 3.1).

Tab. 3.1 Schmelzenthalpien und Kristallinitätsgrade co-sprühgetrockneten Mannit/Sorbit 60:40, gelagert bei 45% r. F./25 °C

Produkt	Schmelzenthalpie [J/g]	Kristallinitätsgrad des Sorbits [%]
erstarrte Schmelze Sorbit	88.0	100
direkt nach Herstellung	4.4	13
3 Tage gelagert	16.2	46
1 Jahr gelagert	17.3	49
56 Tage bei 40 °C	30.9	88

Dass sich das Produkt bei längerer Lagerung, beispielsweise über ein Jahr hinweg, trotzdem nicht als stabil erweist, zeigen zwei zusätzliche Schmelzpeaks, die bei 85 °C

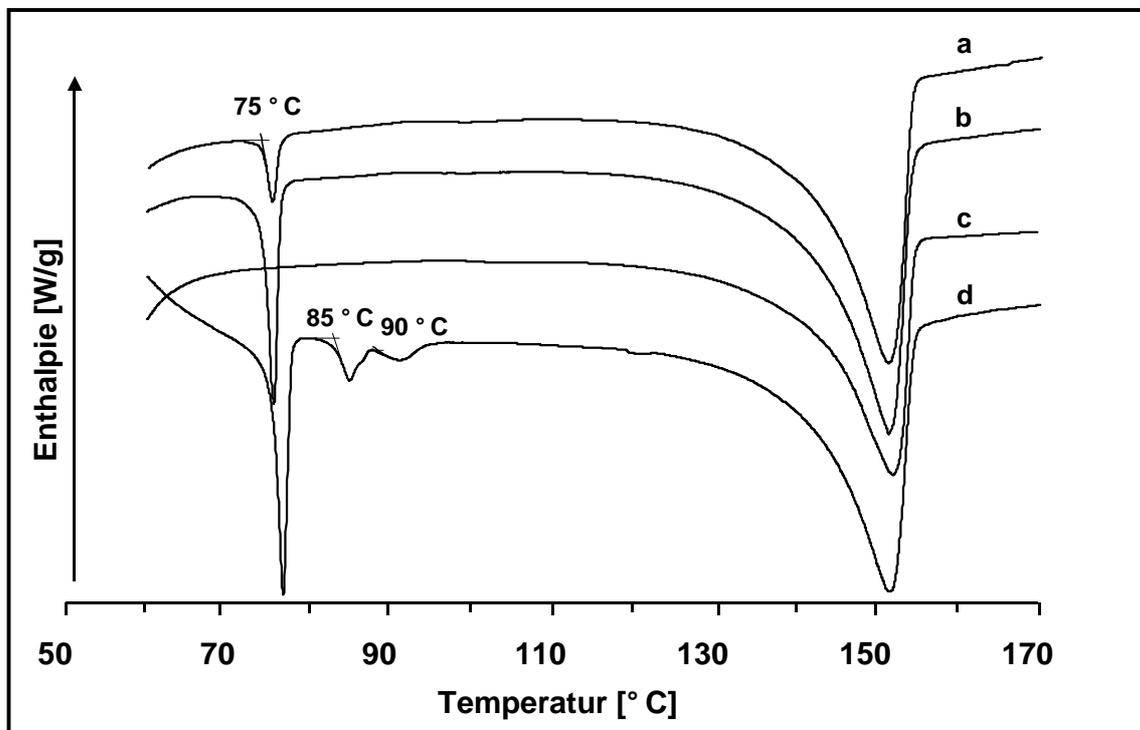


Abb. 3.4 Schmelzkurven von co-sprühgetrocknetem Mannit/Sorbit 60:40 direkt nach Herstellung (a), nach Lagerung für 3 Tage bei 45% r. F./25 °C (b), für 1 Jahr bei 75% r. F./25 °C (c) sowie für 1 Jahr bei 45% r. F./25 °C (d); Heizrate 2 K/min

und 90 °C auftreten. Bei diesen handelt es sich um das Aufschmelzen der α (90 °C)- und der β (85 °C)-Modifikation von Sorbit. Generell kann gefolgert werden, dass sich hohe Sorbitanteile auf die Ausbildung weiterer polymorpher Formen neben der erstarrten Schmelze begünstigend auswirken. Besonders eindrücklich zeigt sich dies im Schmelzverhalten einer co-sprühgetrockneten Mischung mit 40 Teilen Sorbit nach einjähriger Lagerung (Abbildung 3.4).

Keine Veränderungen können im Schmelzverhalten von Mannit wahrgenommen werden.

Lagerung bei 75% relativer Feuchte

Nach 24-stündiger Lagerung der Proben unter diesen Bedingungen ist der erste Peak bei 75 °C aus der Aufheizkurve verschwunden (Abbildung 3.4). Bis zu einer Temperatur von 140 °C, ab der unverändert das Schmelzen des Mannits einsetzt, verläuft die Kurve glatt.

Im Gleichgewichtszustand nehmen die Co-Sprühprodukte bis zu 12% an Wasser auf. Dies verhindert die Ausbildung kristalliner Modifikationen von Sorbit. Auf Grund dessen machen sich in der Folgezeit bis zu einem Jahr keine weiteren Veränderungen bemerkbar. Durch Auflösen im adsorbierten Wasser entziehen sich selbst hohe Sorbitanteile einer Detektion via Thermoanalyse.

Ähnliche Beobachtungen an wasserlöslichen Feststoffen machen Kontny et al. (1987). Sie konstatieren, dass bei einer Herabsetzung der Kristallinität beispielsweise durch Mahl-, Kompaktier- oder Mikronisiervorgänge ein Anlösen der Substanzen eintritt, wenn diese erhöhten Luftfeuchtigkeiten ausgesetzt werden.

Lagerung von Proben bei 40 °C

Um das aufgenommene Wasser wieder aus den Mischungen zu entfernen, werden Muster feucht gelagerter Produkte bis zu 56 Tage in einem Trockenschrank bei 40 °C aufbewahrt. Wie aus Kurve c in Abbildung 3.3 deutlich wird, erscheint Sorbit erneut in Form seiner erstarrten Schmelze. Bemerkenswert ist dabei, dass sich die Schmelzwärme, verglichen mit den co-gesprühten Proben, die unter Normalbedingungen

aufbewahrt wurden, in ihrem Wert fast verdoppelt hat. Der Kristallinitätsgrad des Sorbits ist auf 88% angewachsen. Diese Tatsachen führen zu der Schlussfolgerung, dass sich anfangs vorhandenes, leicht lösliches amorphes Material im Wasser löst und bei Dehydratisierung wieder als erstarrte Schmelze anfällt.

3.1.3 Charakterisierung mittels Röntgenpulverdiffraktometrie

Unabhängig vom Sorbitanteil in der Mischung, ist es mittels Röntgenpulverdiffraktometrie unmöglich, Sorbit wiederzufinden. Die Proben scheinen aus reinem Mannit zu bestehen. Einzig ein breiter, diffuser Halo zwischen 19 und 23 ° auf der 2-Theta-Skala (Abbildung 3.5) deutet typischerweise das Vorhandensein einer amorphen Substanz an (Byrn et al., 1995). Obwohl dieser breite Peak weniger strukturiert und ausdifferenziert vorliegt als das von Quinquenet (1988) publizierte Referenzdiffraktogramm, ist er auf die erstarrte Schmelze von Sorbit zurückzuführen.

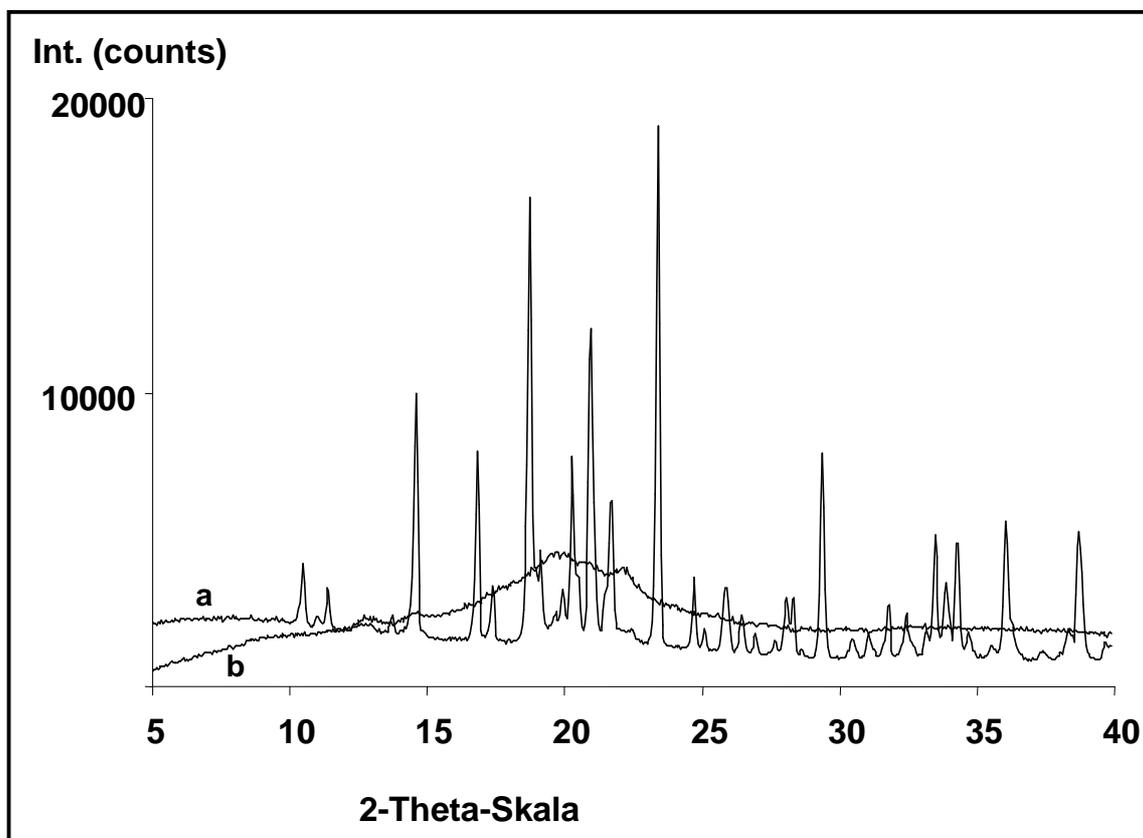


Abb. 3.5 Röntgendiffraktogramme einer co-sprühgetrockneten Mischung aus Mannit/Sorbit (60:40) direkt nach Herstellung (a) im Vergleich zur erstarrten Schmelze von Sorbit (b)

Die Betrachtung des Mannits ergibt – typisch für sprühgetrocknete Produkte – hauptsächlich Muster, die mit der β -Form übereinstimmen. Diese werden begleitet von geringen Mengen der α -Modifikation.

Lagerung bei 45% relativer Feuchte

Nach einer gewissen Lagerungszeit wird ein Anwachsen der Menge an erstarrter Schmelze von Sorbit beobachtet. Daneben tauchen mit der α - und β -Form weitere Sorbit-Modifikationen im Diffraktogramm auf (Abbildung 3.6).

Mannit bleibt sowohl in der α - als auch in der β -Form stabil.

Lagerung bei 75% relativer Feuchte

Röntgendiffraktometrische Untersuchungen an Proben, die hohen Feuchten ausgesetzt waren, ergeben eine gerade Basislinie. Dies weist darauf hin, dass der zuvor sichtbare Sorbitanteil nicht länger mittels Röntgendiffraktometrie identifizierbar ist.

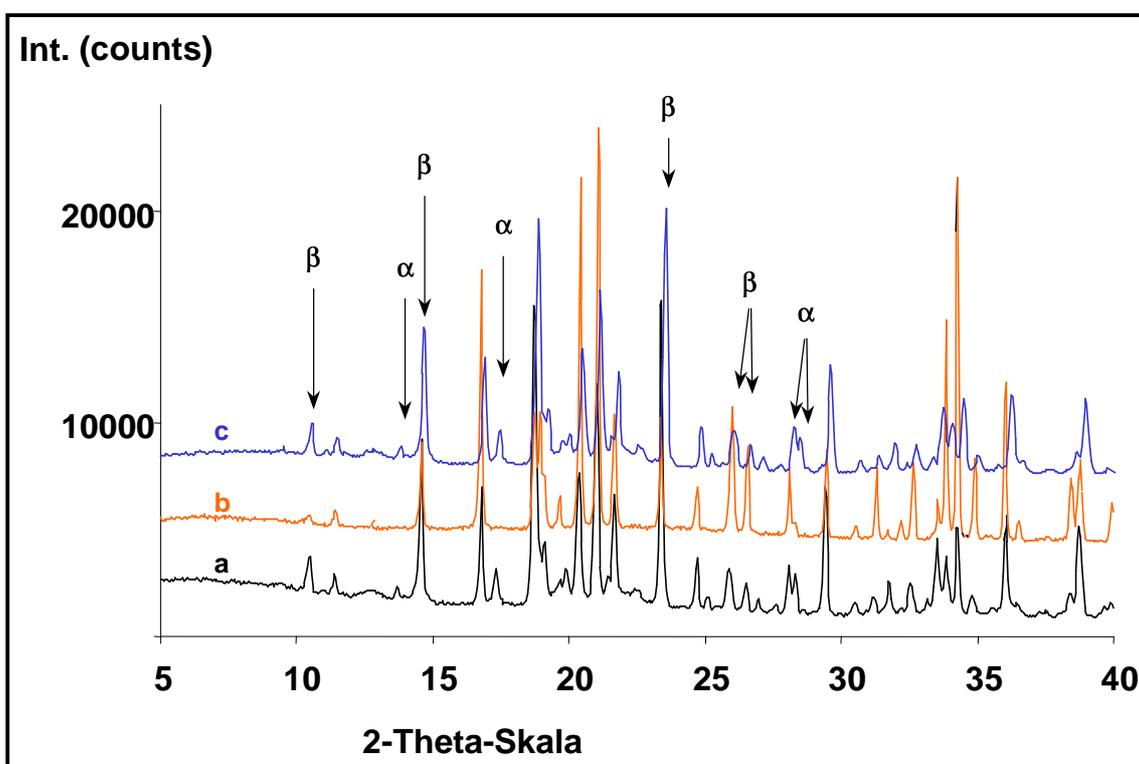


Abb. 3.6 Röntgendiffraktogramme co-gesprühten Mannit/Sorbit 60:40 nach Lagerung für 180 Tage bei 45% r. F./25 °C (a), für 180 Tage bei 75% r. F./25 °C (b) und nach Rücktrocknung feucht gelagerter Proben (1 Jahr bei 75% r. F./25 °C) bei 40 °C (c)

Mannit lässt sich problemlos detektieren: Unter derartigen Bedingungen existiert es ausschließlich in der β -Modifikation. Eine vollständige polymorphe Umlagerung hat stattgefunden. Es kann angenommen werden, dass sich die α -Form im adsorbierten Wasser an- beziehungsweise aufzulösen vermag, um in der β -Modifikation wieder auszukristallisieren.

Lagerung von Proben bei 40 °C

Nach Rücktrocknung der zunächst feucht gelagerten Proben zeigt das Beugungsmuster eine erhöhte Menge an erstarrter Schmelze des Sorbits (Linie c in Abbildung 3.6). Andeutungsweise kann in Spuren die β -Modifikation wahrgenommen werden. Keine sichtbaren Veränderungen durch den Entzug der Feuchte sind bei Mannit auszumachen. Die charakteristischen Peaks der β -Form bleiben erhalten.

3.1.4 Charakterisierung mittels Naher Infrarot Spektroskopie

Nach Aufnahme der Spektren werden die Reflexionsdatensätze R in den Absorptionsmodus $\log 1/R$ transformiert. Basierend auf dem Algorithmus von Savitzky-Golay aus dem Unscrambler (Version 7.01, CAMO AS) und der Methode nach Stark et al. (1986) werden mit einer Schrittweite von 10 nm die zweiten Ableitungen der Spektren berechnet.

Rohspektren von Mischungen der beiden Komponenten können durch Addition der Rohspektren der Einzelspektren simuliert werden, entsprechend der prozentualen Menge der jeweiligen Substanz. Diese auf „virtuelle“ Weise erstellten Rohspektren bestimmter Mischungsverhältnisse und deren zweite Ableitungen werden mit den gemessenen NIR-Rohspektren und zweiten Ableitungen der tatsächlichen Mischungen verglichen.

Zunächst werden die durch Computersimulation erhaltenen Spektren genau untersucht, um die relevanten Peaks herauszufiltern. Dies geschieht über Variation der einzelnen Bestandteile und Mengen pro Mischung. Zusätzlich werden die gefundenen Effekte mit den Spektren der „realen“ Mischungen kontrolliert, die mit Hilfe des Foss NIRSystems 6500 Messgerätes aufgenommen wurden. Zur Kalibrierung des Systems

werden β -Mannit, co-sprühgetrocknete Mischungen sowie Verreibungen aus β -Mannit/ γ -Sorbit in wechselnden Anteilen eingesetzt.

Bestimmung der Modifikation von Mannit

Mit der Software IQ² (NIRSystems) werden aus den Spektren aller verfügbaren unterschiedlichen polymorphen Formen der beiden Zuckeralkohole (α -, β -, δ -Mannit, γ -Sorbit und erstarrte Schmelze von Sorbit), gemessen im Reflexionsmodus, zwei Spektrenbibliotheken erstellt und validiert. Die eine beruht auf den Rohspektren, während die andere auf den zweiten Ableitungen der Spektren basiert. Schon in den Rohspektren treten klare Unterscheidungsmerkmale auf. Die Auswertung der zweiten Ableitungen ermöglicht eine weitaus exaktere Identifizierung der einzelnen Modifikationen (Ciurczak et al., 1987; Aldridge et al., 1996).

Die Spektren – Rohdaten und zweite Ableitung - der co-gesprühten Mischung (Zusammensetzung Mannit/Sorbit 60:40) werden mit diesen Spektrenbibliotheken verglichen. Die höchste Korrelation besteht danach zwischen dem co-sprühgetrockneten Produkt und β -Mannit. Diese beiden Spektren verlaufen nahezu deckungsgleich. Obwohl die Produkte zu bis zu 40% aus Sorbit bestehen, führt dies nur zu geringfügigen Abweichungen im Verlauf des Spektrums. Da der Grund für diesen Effekt nicht in unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten zu suchen ist, muss angenommen werden, dass Sorbit in sehr dünner Schicht die Mannitkristalle überzieht. Dadurch wird eine minimale Interaktion zwischen Strahl und Zuckeralkohol initiiert, was als Konsequenz eine abgeschwächte Absorption nach sich zieht.

Auf der Grundlage der obigen Ausführungen kann Mannit eindeutig als β -Modifikation im co-sprühgetrockneten Produkt identifiziert werden. Gestützt wird dieses Resultat durch die Messung sprühgetrockneten Mannits, welche zum selben Ergebnis hinsichtlich der vorliegenden Modifikation gelangt.

Bestimmung der Modifikation von Sorbit

Im ersten Schritt wird eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) durchgeführt, in die alle NIR-Reflexionsspektren der co-gesprühten Polyolkombinationen und der

Verreibungen von β -Mannit (als der vorliegenden Modifikation) und γ -Sorbit als Kalibrierdatensatz eingehen. Die Reduzierung der Daten aller Spektren auf die Hauptkomponenten ermöglicht bei gleichbleibendem Informationsgehalt der Spektren eine beträchtliche Verringerung der Datenmenge. Aus diesem Schritt resultieren Scoreplots, die die in den Datenmatrices enthaltenen Informationen übersichtlicher darstellen.

Die Loadingplots der Hauptkomponentenanalyse helfen dabei, die Bereiche der Spektren ausfindig zu machen, wo die relevanten Informationen zur Identifizierung des Sorbits angesiedelt sind. Auf diese Weise wird mit dem Bereich zwischen 1420 und 1440 nm der Abschnitt des Spektrums herausgefiltert, in dem die Divergenz zwischen Mischungen rein physikalischer Art – den Verreibungen aus β -Mannit und γ -Sorbit – und den co-sprühgetrockneten Mischungen lokalisiert ist.

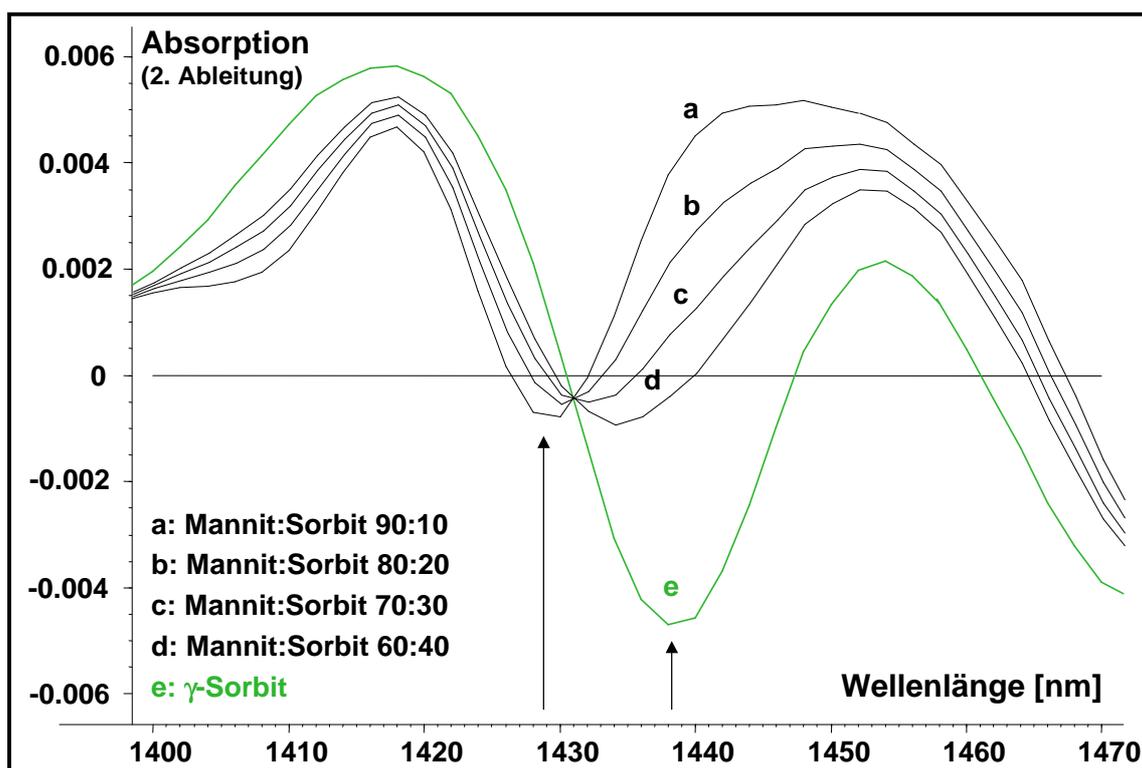


Abb. 3.7 NIR-Reflexionsspektren in der zweiten Ableitung von physikalischen Mischungen aus β -Mannit/ γ -Sorbit in verschiedenen Mischungsverhältnissen (a-d) im Vergleich zu γ -Sorbit (e)

Abbildung 3.7 zeigt eine Ausschnittsvergrößerung des entscheidenden Bereiches zwischen 1400 nm und 1470 nm: Dargestellt sind die NIR-Reflexionsspektren in der

zweiten Ableitung von physikalischen Mischungen aus β -Mannit/ γ -Sorbit im Bereich von 60-90% Mannit neben 40-10% Sorbit. Die Verschiebung des Peakminimums hin zu höheren Wellenlängen, die mit einer Steigerung des Sorbitanteils im Mischungsverhältnis korreliert ist klar ersichtlich. Reines γ -Sorbit weist im Spektrum ein Minimum bei 1439 nm auf.

Im Gegensatz dazu weisen computersimulierte Spektren variierender Mengen β -Mannit neben erstarrter Schmelze von Sorbit, ebenfalls zwischen 60-90% β -Mannit neben 40-10% erstarrter Schmelze des Sorbits, keine Veränderung des Peakminimums auf (Abbildung 3.8). Bei einer konstanten Position von 1429 nm als der Lage des Minimums wirken sich Änderungen des Sorbitanteils pro Mischung durch die zunehmende Schichtdicke lediglich in der Ausprägung der Amplitude aus. Es wird deutlich, dass die Sorbitkonzentration keinen Einfluss auf die Lage des Minimums ausübt. Der tiefste Punkt in diesem Bereich des Spektrums der erstarrten Schmelze von Sorbit befindet sich genau an der gleichen Stelle.

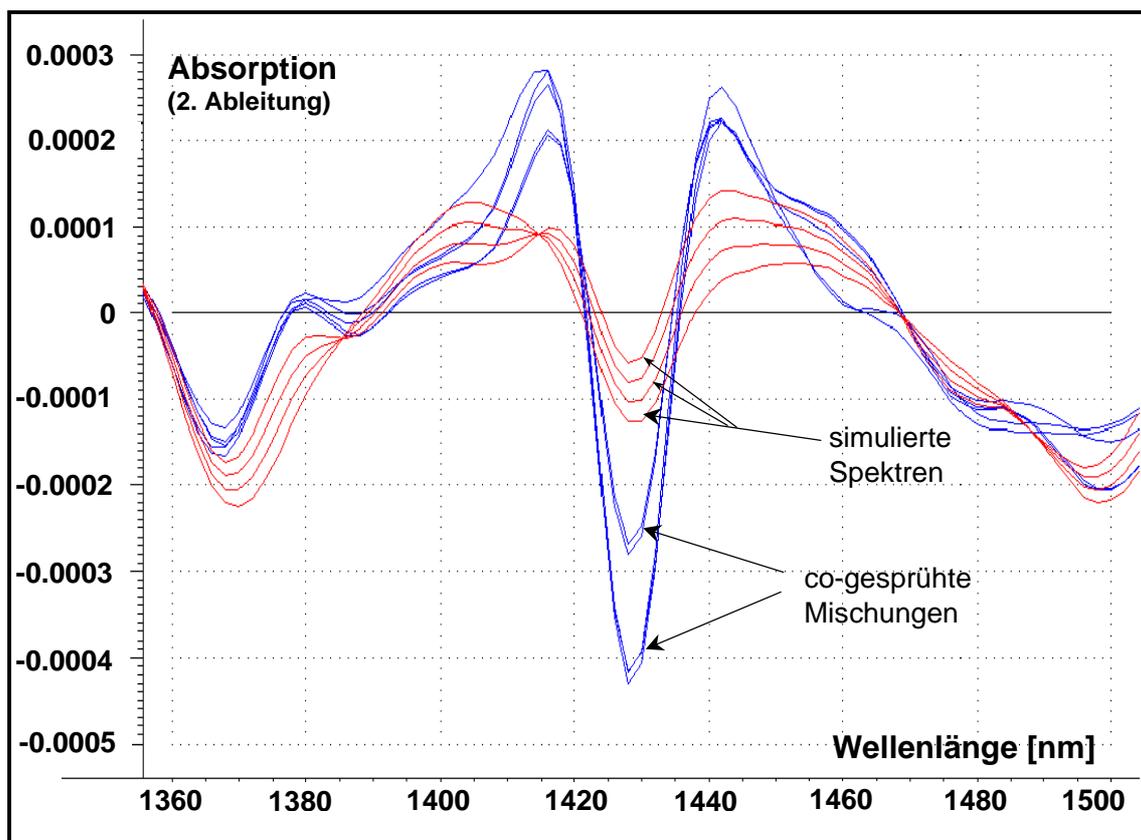


Abb. 3.8 NIR-Spektren in der zweiten Ableitung von simulierten Mischungen aus β -Mannit und erstarrter Schmelze von Sorbit im Vergleich zu co-gesprühten Mischungen

Die Betrachtung der „realen“ Spektren der verschiedenen Co-Sprühprodukte ergibt in keinem Fall eine Verschiebung des Peakminimums (Abbildung 3.9). γ -Sorbit scheidet demnach als die gegenwärtige Modifikation aus. Aus den Übereinstimmungen mit der erstarrten Schmelze von Sorbit, die durch die konzentrationsunabhängige und zugleich unveränderte Lage des Peakminimums gegeben sind, folgt, dass es sich auch bei den co-sprühgetrockneten Mischungen um diese Modifikation handelt.

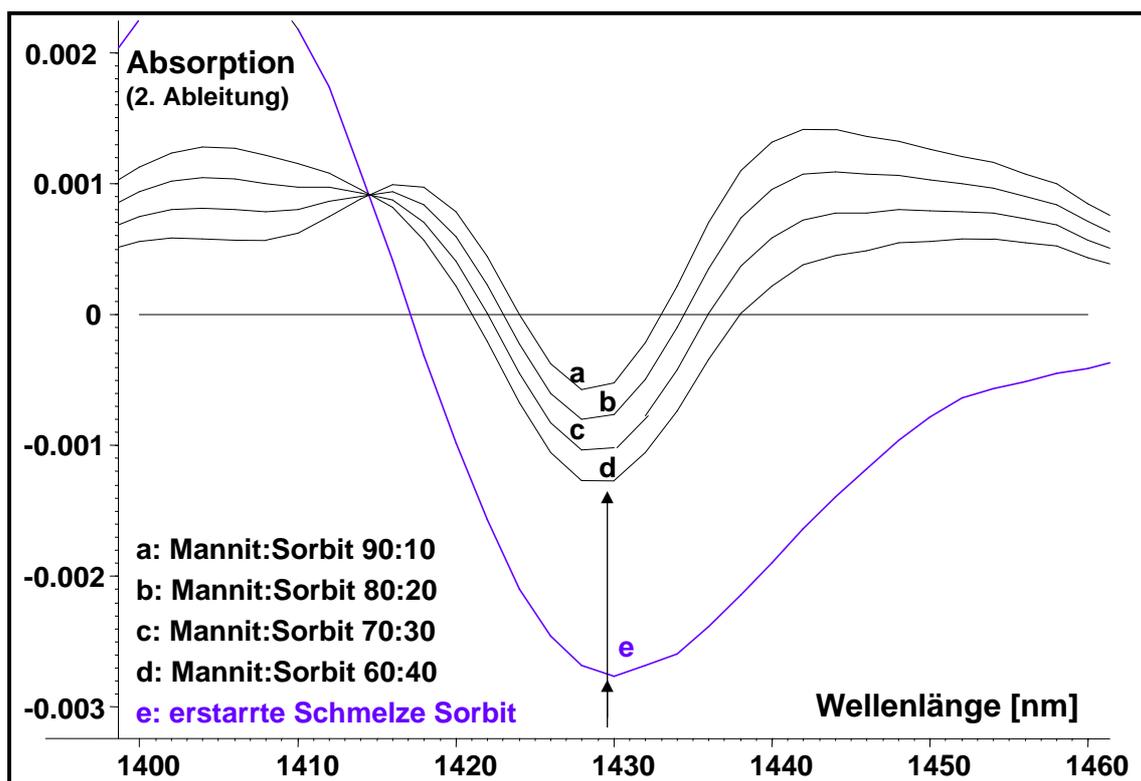


Abb. 3.9 NIR-Spektren in der zweiten Ableitung co-sprühgetrockneter Mischungen aus Mannit/Sorbit in variabler Zusammensetzung (a-d) verglichen mit der erstarrten Schmelze von Sorbit (e)

3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ablauf und Ergebnis der Kristallisation im Rahmen einer Sprühtrocknung von Mannit/Sorbit-Mischungen können über eine Kombination verschiedener Analysenverfahren untersucht und charakterisiert werden. Die Informationen, die aus der Dynamischen Differenzkalorimetrie, der Röntgenpulverdiffraktometrie sowie der Nahen Infrarot Spektroskopie gewonnen werden, tragen dazu bei, das Kristallisationsverhalten der beiden Polyole vollständig aufzuklären. Des Weiteren eignen sich die angewendeten Methoden auch für die Betrachtung der Polymorphie und die Untersuchung der Stabilität co-sprühgetrockneter Produkte.

In Bezug auf Sorbit stellt sich heraus, dass eine Sprühtrocknung aus wässriger Lösung mit dem verwendeten Gerät nicht zum kristallinen Ausgangsprodukt γ -Sorbit führt. In festem Zustand fällt Sorbit entweder als erstarrte Schmelze oder amorph an. Dem gegenüber steht die äußerst rasche Kristallisation von Mannit (elf Sekunden laut Naini et al., 1998), die hauptsächlich als β -Polymorph erfolgt. Ein geringer Anteil an α -Mannit kann als Folge des Sprühtrocknungsprozesses beigemischt sein.

Der zeitliche Ablauf des Kristallisationsprozesses kann nicht im Detail geklärt werden, jedoch legen die Beobachtungen nahe, dass Mannit als erstes auskristallisiert. Auf der nun vorhandenen Oberfläche kann die träge Verfestigung des Sorbits erfolgen. Wahrscheinlich sind die Mannitkristalle von einer dünnen Schicht amorphen Materials beziehungsweise erstarrter Schmelze des Sorbits überzogen. Die Ergebnisse der Nahen Infrarot Spektroskopie untermauern diese These. Nach einer gewissen Lagerungszeit geht die erstarrte Schmelze des Sorbits in einen glasartigen Zustand über. Daneben machen sich polymorphe Umwandlungen von ursprünglich amorphem Material in kristalline Sorbit-Modifikationen bemerkbar.

Die Stabilitätsuntersuchungen demonstrieren, wie instabil und empfindlich die Produkte, insbesondere solche mit hohen Sorbitanteilen, auf ihre Umgebung reagieren. Geringe relative Feuchten begünstigen die Entstehung weiterer kristalliner Sorbitformen aus zunächst amorphem Material. Hohe Feuchten führen dagegen zu

deren Verschwinden. Mannit reagiert ebenfalls auf diese Bedingungen und wandelt sich einheitlich in die β -Modifikation um.

Ein Entziehen der aufgenommenen Feuchtigkeit hat eine höhere Menge an erstarrter Schmelze von Sorbit zur Folge, was zwei Dinge beweist: Zum einen liegt ein Teil des Sorbits nach der Sprühtrocknung noch amorph vor. Zum anderen kristallisiert Sorbit bevorzugt in Form seiner erstarrten Schmelze aus.

3.2 Co-Sprühtrocknung mittels Pulveragglomeration

Der Nubilosa-Laborsprühtrockner ist so konstruiert, dass er den Einsatz verschiedener Düsentypen erlaubt. Als spezielle Variante wird zur Untersuchung von Agglomerationsprozessen eine eigens zu diesem Zweck modifizierte Hüttlin-Dreistoffdüse verwendet. Parallel zum herkömmlichen Sprühtrocknungsprozess wird zentral um den Sprühkegel Pulver eingedüst und auf diese Weise eine Agglomeration erreicht. Nach 15maliger Rückführung des Pulvers werden die bei Zulufttemperaturen von 100 und 120 °C angefallenen Produkte untersucht, die bereits bei makroskopischer Betrachtung durch ihre deutlich gröbere Beschaffenheit und ein verbessertes Fließverhalten auffallen. Die mittlere Teilchengröße beträgt bei beiden Zulufttemperaturen 230 μm (Tabelle 3.2). Die Verteilungsbreite erstreckt sich erwartungsgemäß über einen weiten Bereich. Die höhere Sprühtemperatur führt zu einer leicht bimodalen Verteilung (Abbildung 3.10).

Tab. 3.1 Korngrößenverteilung der sprühagglomerierten Produkte, bestimmt mit Laserbeugungsspektrometrie; Angabe der Mittelwerte aus drei Messungen

Charge	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]
Ausgangsprodukt	2	8	20
100 °C (Zuluft)	67	230	502
120 °C (Zuluft)	70	230	522

Die Bestimmung der Böschungswinkel bestätigt die Verbesserung der Fließfähigkeit. Ein lediglich co-sprühgetrocknetes Produkt weist einen Winkel von 64° auf, während der der sprüh-agglomerierten Mischung 43° beträgt.

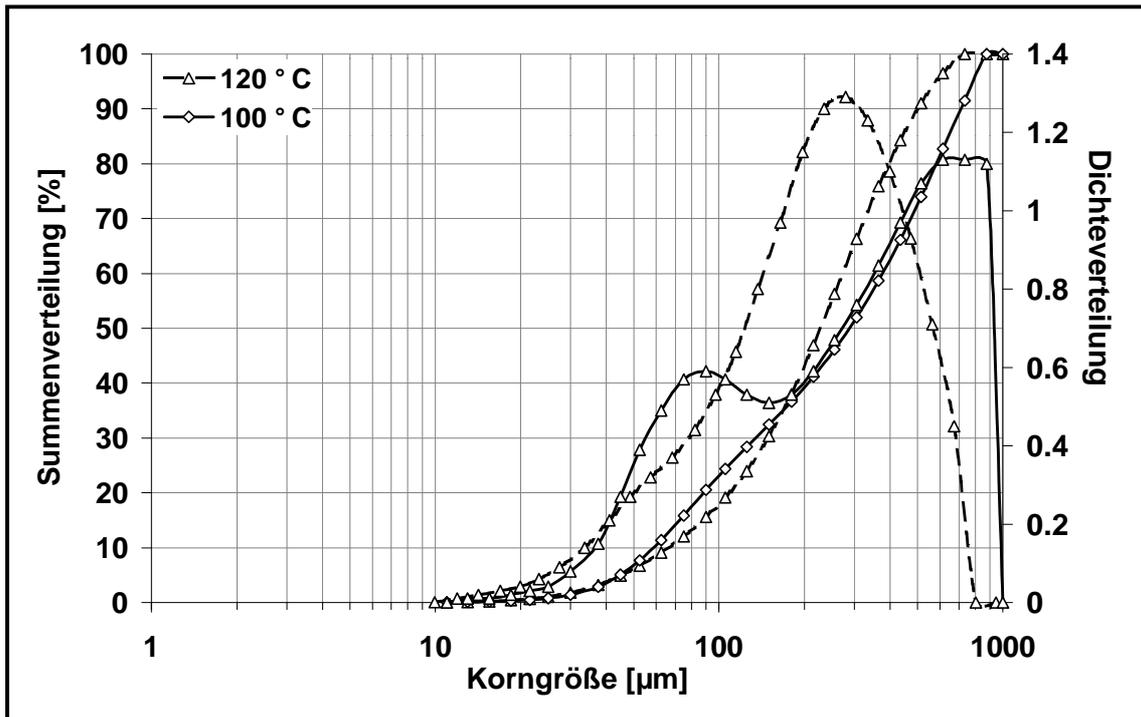


Abb. 3.10 Partikelgrößenverteilung sprüh-agglomerierter Mannit/Sorbit-Produkte (90:10)

Bezüglich des Schmelzverhaltens ergibt sich ein neues Profil (Abbildung 3.11). Fünf Tage nach der Herstellung tauchen bereits zwei endotherme Peaks auf (Kurve a): der erste erscheint bei etwa 90 °C und der zweite beginnt ab 150 °C. Die Ausprägung des ersten Schmelzvorganges ist zeitabhängig. So kann 30 Tage nach der Herstellung ein deutlicher Größenzuwachs verzeichnet werden (Kurve b). Hierbei handelt es sich um α - oder γ -Sorbit. Wie aus dem Schaubild eindeutig hervorgeht, besteht ein großer Unterschied zu Produkten, die über einfache Co-Sprühtrocknung gewonnen werden (Kurve c). Bei jener Technik entsteht üblicherweise die erstarrte Schmelze von Sorbit, während Sorbit auf einer vorhandenen Oberfläche in der Lage ist, in Form einer seiner kristallinen Modifikationen auszukristallisieren.

Ab 150 °C tritt das Schmelzen von Mannit auf, welches sich als verbreiteter Peak auf Grund der Verunreinigung durch Sorbit darstellt.

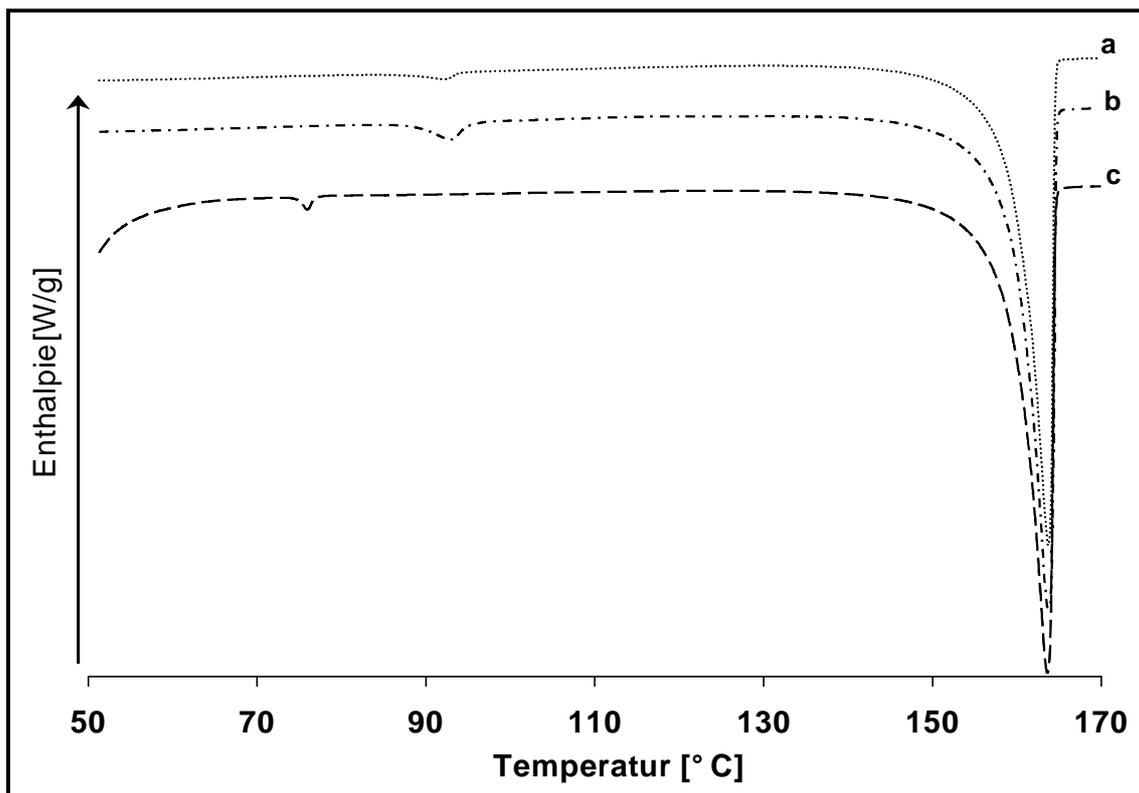


Abb. 3.11 Schmelzkurven *co-sprühgetrockneten Mannit/Sorbis 90:10* (a) *verglichen mit sprüh-agglomeriertem Mannit/Sorbit 90:10, 5 Tage* (b) *und 30 Tage nach Herstellung* (c); *Heizrate 2 K/min*

Abbildung 3.12 zeigt anhand einer rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme den Erfolg der Pulverrückführung. Nach wie vor sind die typischen Hohlkugeln zu erkennen, die in diesem Fall jedoch über Brücken miteinander verklebt sind. Teilweise finden sich auf der Oberfläche der Partikel Geflechte langer Nadeln.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es möglich ist, unter Verwendung der beschriebenen Vorrichtung eine Pulveragglomeration im Nubilosa-Laborsprühtrockner herbeizuführen. Solche Produkte weisen eine Vergrößerung des Partikeldurchmessers, verbesserte Rieselfähigkeit und ein verändertes Aussehen auf.

Als Folge des Aufsprühens auf bereits vorhandene Partikeln fällt Sorbit in einer seiner kristallinen Modifikationen an, was die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen bestätigen. In Anlehnung an das Herstellungsverfahren von Karion Instant darf gefolgert werden, dass derartige Bedingungen die Ausbildung der typischen Sorbit-Nadeln provozieren.

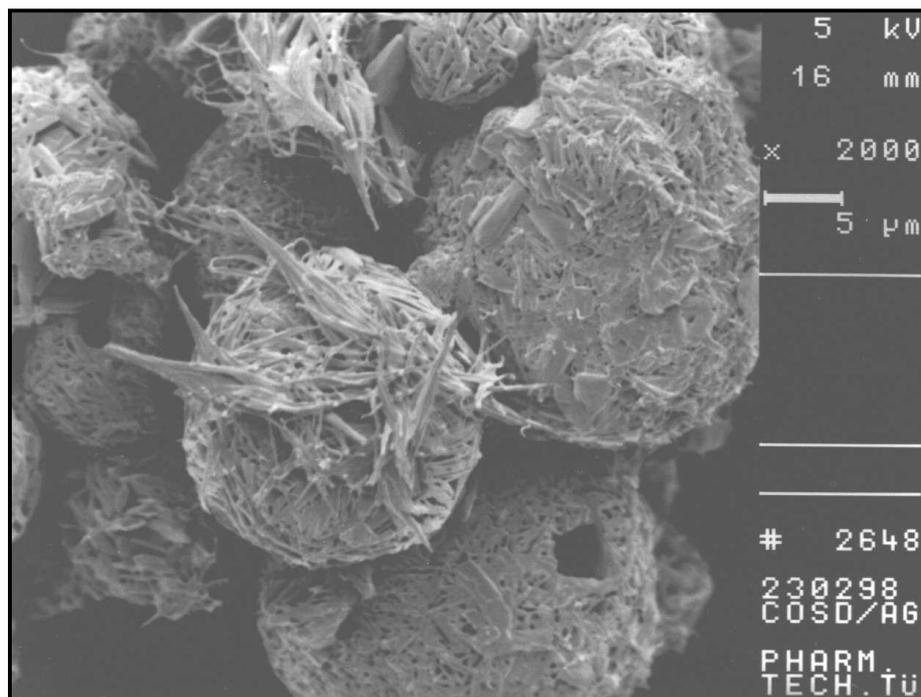


Abb. 3.12 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines mittels Pulveragglomeration hergestellten Mannitol/Sorbit-Produktes (90:10); Länge des Balkens 5 μm

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im vorliegenden Kapitel wird das Kristallisationsverhalten und die Stabilität der beiden Zuckeralkohole Mannitol und Sorbit nach Sprühtrocknung wässriger Mannitol/Sorbit-Lösungen (im Bereich zwischen 10 und 40% Sorbit in der Mischung) bestimmt. Mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie und Röntgenpulverdiffraktometrie werden die Effekte untersucht, die infolge der Sprühtrocknung und sich daran anschließender Lagerungsbedingungen beobachtet werden. Die Anwendung der Nahen Infrarot Spektroskopie ermöglicht, das Auftreten polymorpher Formen jeder einzelnen Substanz näher zu betrachten. Es entstehen weder Co-Kristalle noch eine eutektische Mischung. Die beiden Komponenten kristallisieren nebeneinander aus. Sorbit fällt hauptsächlich in Form einer erstarrten Schmelze (SM Sorbit) an. Ein geringer Anteil bleibt zunächst amorph; dieser wandelt sich jedoch während der Lagerung in die β - und α -Modifikation um. Mannitol kristallisiert als β -Form aus, der geringe Anteile der

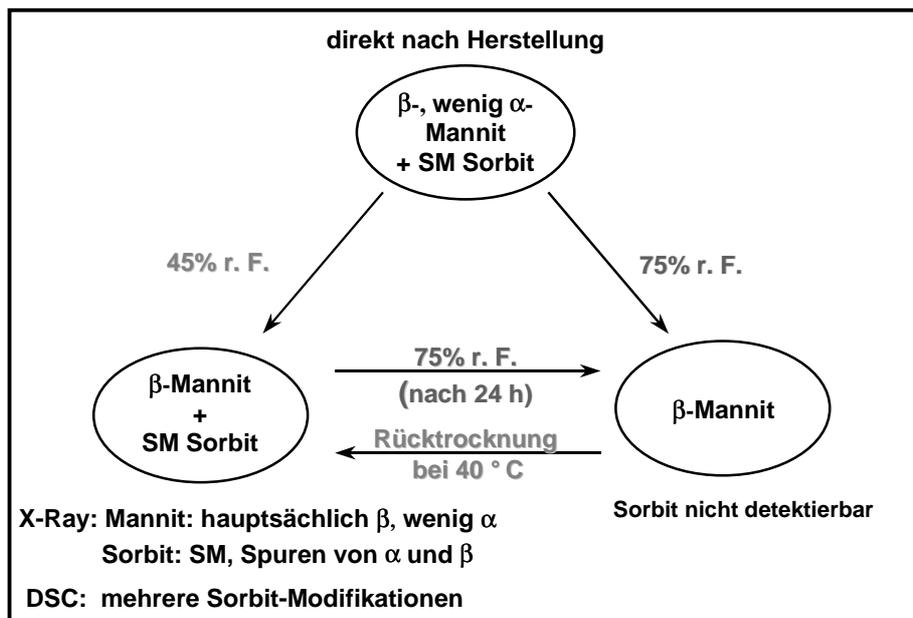


Abb. 3.13 Übersicht über die polymorphen Umlagerungen co-sprühgetrockneter Mannit/Sorbit-Mischungen in Abhängigkeit der herrschenden relativen Feuchte

α -Modifikation beigemischt sind. Diese Zusammensetzung erweist sich als stabil. Auf erhöhte Feuchten reagiert die sprühgetrocknete Mischung äußerst sensibel.

In Abbildung 3.13 sind die polymorphen Umlagerungen co-sprühgetrockneter Mannit/Sorbit-Mischungen in einer Übersicht zusammengefasst.

Im letzten Abschnitt wird mit der Pulveragglomeration eine Variante zur herkömmlichen Sprühtrocknung wässriger Mannit/Sorbit-Mischungen vorgestellt. Der Erfolg der Methode kann durch die pulvertechnologischen Eigenschaften sowie optisch durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen belegt werden. Die Oberfläche der Agglomerate zeigt neben den typischen Hohlkugeln teilweise Nadelstrukturen. Diese Veränderung spiegelt sich im thermischen Verhalten der Produkte wider: infolge des Aufsprühens auf vorhandene Flächen entsteht nicht die erstarrte Schmelze von Sorbit sondern eine seiner kristallinen Modifikationen.

KAPITEL 4

EINFLUSS DER GRANULATIONSBEDINGUNGEN IM HÜTTLIN

KUGELCOATER HKC 05-TJ AUF DIE OBERFLÄCHENSTRUKTUR

DER GRANULATE

4.1 Einleitung

Die Ursprünge der Wirbelschichtgranulation liegen in einem von Wurster (1959) entwickelten Verfahren. Er präsentiert als erster eine Apparatur, in der das „Ein-Topf-Verfahren“ verwirklicht ist. Mit diesem Gerät ist es möglich, in einem bewegten Luftstrom Partikel zu mischen, zu befeuchten, zu agglomerieren und anschließend zu trocknen. Scott (1964) und Rankell (1964) stellen eine selbstkonstruierte Weiterentwicklung der Wurster'schen Idee vor. Mit diesem Gerät sind wahlweise chargenspezifische oder kontinuierliche Prozesse sowie über eine Instrumentierung eine exakte Prozesssteuerung möglich. Im Vergleich zu herkömmlich hergestellten Granulaten, haben ihre Produkte verbesserte pulvertechnologische Eigenschaften und Tablettierqualitäten.

Überblicke über den Stand der Technik zu den jeweiligen Zeitpunkten geben die Veröffentlichungen von Wolf (1968), Dittgen und Mitarbeiter (1980) sowie Hühne (1996).

Den Granulationsverlauf und die Möglichkeiten, darauf Einfluss zu nehmen, untersuchen Davies und Gloor (1971) am Beispiel eines Glatt WSG 15-Apparates ausführlich. Dabei variieren sie Sprühgeschwindigkeit, Zerstäubungsdruck, Position der Sprühdüse über dem Wirbelbett sowie die Prozesstemperaturen. Deutlich herausgestellt wird in dieser Arbeit die Abhängigkeit der Korngrößenverteilung, der Porosität, der Friabilität und einiger anderer pulvertechnologischer Kenngrößen von den jeweiligen Prozessparametern. So entsteht ein Leitfaden für die Steuerung eines Granulationsverfahrens zur Herstellung eines Produktes mit den gewünschten Eigenschaften.

Laicher und Mitarbeiter (1994) stellen den Hüttlin Kugelcoater HKC 300-TJ in seiner Arbeitsweise vor und beschreiben im Detail die Besonderheiten und Vorteile der Luftführung, der Sprühdüsen sowie der Technik der Dynamikfilter. Unter Berücksichtigung der Größenverhältnisse besitzen die genannten Eigenschaften Gültigkeit für den in diesen Versuchen verwendeten Typ HKC 05-TJ.

Mannit wird häufig als Hilfsstoff in Lutsch- und Kautabletten, für pharmazeutische Zubereitungen und Diätpräparate eingesetzt. Wegen seiner schlechten Fließfähigkeit und seiner guten Wasserlöslichkeit liegt es nahe, zunächst eine Granulation vorzunehmen. In den meisten Fällen wird eine Bindemittellösung aus 20% Polyvinylpyrrolidon zur Agglomeration verwendet. Juppo et al. (1994) beobachten nach Granulation in einem High-shear-Granulator (Fielder PMA 25/2G) eine hohe Porosität der entstehenden Mannit-Granulate. Die Ursache hierfür sehen die Autoren im Auftreten nadelförmiger Strukturen, die sich auf der Oberfläche der Mannit-Partikel wie ein fibröses Netzwerk ausbreiten. Sie geben zwei mögliche Erklärungen, nach denen derartige Strukturen entweder als Folge des Anlösen und Rekrystallisierens von Mannit entstehen oder sich durch ein Aneinanderkleben über das Bindemittel bilden. Dabei definieren sie die Lösungsgeschwindigkeit einer Substanz in Wasser beziehungsweise in der Granulierflüssigkeit als entscheidenden Parameter für das Aussehen der Partikel.

Westerhuis und Mitarbeiter (1996) versuchen, Mannit und mikrokristalline Cellulose über eine Granulation mit Hydroxypropylcellulose zu kombinieren. So lässt sich ihr Ziel realisieren, einen inerten Tablettierhilfsstoff zu entwickeln, der die positiven Eigenschaften der beiden Materialien in sich vereint.

Die Gruppe um Juslin und Yliruusi führt mit der Kombination Mannit/Polyvinylpyrrolidon außerdem eine Reihe von Versuchen im Glatt WSG 5-Wirbelschicht-Gerät durch. Zunächst untersuchen sie den Kristallinitätsgrad des Mannits und dessen eventuelle Veränderungen während der Granulation (1996a). Hier stellen sie eine Abnahme fest, wobei mögliche polymorphe Umwandlungen außer Acht gelassen werden. In einer weiterführenden Arbeit (1996b) ist das Augenmerk unter anderem auf das Partikelwachstum während der Sprüh- und Trocknungsphase gerichtet. Belegt durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen wird ein erstaunlicher Sachverhalt

präsentiert: Mannit entzieht sich teilweise dem Wirbelbett, was unzureichende Benetzung der Kristalle und einen damit verbundenen stark verzögerten Anstieg der Partikelgrößen bedeutet. Negativ schlägt zudem das Vorhandensein vieler Primärteilchen am Ende der Sprühphase zu Buche. Einschränkend wird von Juslin und Yliruusi jedoch angemerkt, dass unter der Prämisse gleicher und damit nicht optimierter Bedingungen für alle Materialien gearbeitet wurde. In einer dritten Arbeit beschäftigen sie sich mit dem Sprühdruck während der Granulation (1996c): Dabei erzeugen sie lange, sphärische Kristalle, denen eine hohe Friabilität und ein unbefriedigendes Fließverhalten bescheinigt wird.

Watano et al. (1997) setzen Mannit als Bestandteil von in der Wirbelschicht hergestellten Kernen ein, die anschließend für ein Filmcoating vorgesehen sind. Ihre Granulationsprozesse verlaufen feuchtigkeitskontrolliert. Eigenschaften und Qualität der Granalien werden bis zur Freisetzungsgeschwindigkeit des mitgranulierten Wirkstoffs verfolgt.

Über die Verwendung von Sorbit bei Granulationen ist nichts bekannt. Zieht man in diesem Zusammenhang sein träges Kristallisationsverhalten in Betracht, so ist diese Tatsache durchaus nachvollziehbar.

Mehr Interesse und Potential dagegen scheint in Mischungen von Polyolen zu stecken. Es liegen einige Patentschriften vor, die zeigen, dass auf dem Gebiet der Kombination von Zuckeralkoholen experimentiert wird (Schwarz et al., 1994, 1996a, 1996b). Über Co-Sprühtrocknung oder Wirbelschichtgranulation soll mit einem oder mehreren Polyolen eine Geschmacksverbesserung eines Antacidums erzielt werden können (Schwarz et al., 1996b). Polyole lassen sich laut Schwarz und Mitarbeitern (1994, 1996a) dergestalt kombinieren, dass hauptsächlich ihre Vorteile zum Tragen kommen – sei es als Grundstoff für Tabletten, Lutschtabletten oder Kaugummis.

Grundlagen des „particle design“

„Is it possible to prepare `designer` materials with preferred processing, specifically compressive, properties giving optimised product characteristics?“

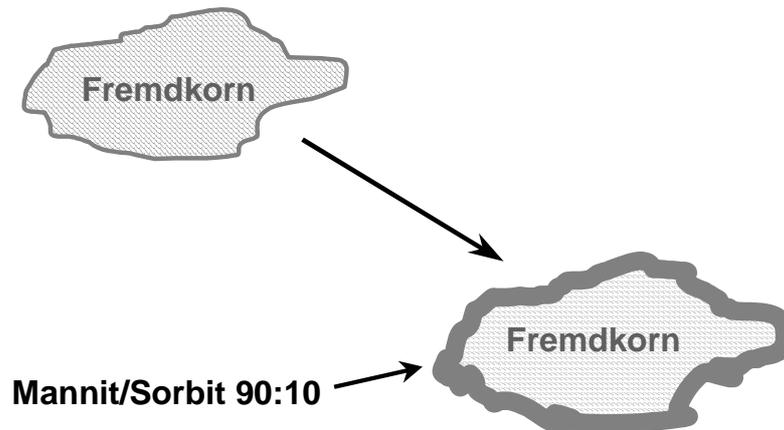
Diese Frage wirft York (1992) in dem Bestreben auf, den „idealen“ pharmazeutischen Hilfsstoff zu generieren. Anhand von Beispielen veranschaulicht er in einem Übersichtsartikel, welches Potential in der Optimierung von Oberflächenbeschaffenheiten allein durch die Wahl der Kristallisationsbedingungen steckt. Am Beispiel Cellactose erläutert er, wie Co-Granulation zweier Substanzen ein Produkt hervorbringen kann, welches sich durch verbesserte Eigenschaften und Verpressbarkeit auszeichnet.

Bereits 1981 erkennen Shangraw und Mitarbeiter, dass die Beschaffenheit der Oberfläche von eminenter Bedeutung für die Verarbeitung einer Substanz ist. Für die Optimierung vorhandener Hilfs- und Trägerstoffe beziehungsweise die Entwicklung neuer Materialien ist dies ein wichtiges Kriterium.

In jüngster Zeit werden neue Wege beschritten: Bestrebungen, die Morphologie der Materialien zu optimieren, werden auf neue Techniken wie das Verfahren der Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) übertragen. Palakodaty (1998) zeigt den Einsatz überkritischen Kohlendioxids zur Kristallisation von α -Lactosemonohydrat. Dieses Verfahren sei äußerst effizient in der Herstellung mikronisierter Partikel mit kontrollierten physikalisch-chemischen Merkmalen.

Über Variation der Herstellungsbedingungen, so die Grundidee dieser Arbeit, soll ein Produkt aus Mannit und Sorbit mit optimalen Eigenschaften gestaltet werden. Zu diesem Zweck wird ein Startkorn eingesetzt, welches Mannit oder ein inertes Material sein kann. Durch Besprühen mit einer wässrigen, Mannit/Sorbit-haltigen Lösung wird in der Wirbelschicht auf dieses Basiskorn ein Überzug aufgebracht. Dabei soll ein Endprodukt hergestellt werden, in dem die beiden Polyole, bezogen auf das Gewichtsverhältnis, mindestens 50% stellen, um den Einfluss durch das Ursprungskorn möglichst gering zu halten.

An ein solches Fremdkorn sind folgende Anforderungen zu stellen:



- ✓ gute Wirbeleigenschaften
- ✓ enge Korngrößenverteilung (x_{50} circa 200 μm)
- ✓ ausgeprägte Rieselfähigkeit
- ✓ keine Tendenz zu elektrostatischer Aufladung
- ✓ glatte Oberfläche
- ✓ chemisch inert
- ✓ kein Abrieb
- ✓ keine Wasseraufnahme/-abgabe
- ✓ Schmelzpunkt über 180 °C (Ausnahme: Mannit)
- ✓ gute Tablettiereigenschaften

Die Vielzahl der gewünschten Eigenschaften gestaltet die Suche nach einem geeigneten Ausgangsmaterial schwierig. Mikrokristalline Cellulosen, wie beispielsweise Avicel PH 200, scheiden auf Grund ihrer Quellungsneigung aus. Das Problem der Abgabe von Kristallwasser beziehungsweise der negativen Beeinflussung der feuchtigkeitsempfindlichen Granulate besteht bei der Verwendung von Dicalciumphosphat-Dihydraten. Auch Lactose-Typen genügen den Qualitätsansprüchen nicht, da durch Wasserabgabe im Bereich 100-140 °C der Schmelzprozess von Mannit beeinträchtigt wird.

Außer kristallinem δ -Mannit als Modellstartkorn kommen Glaskugeln und wasserfreies Dicalciumphosphat (Emcompress anhydrat) in Frage. Beide sind chemisch inert, weisen eine ausgeprägte Rieselfähigkeit auf, besitzen gute Wirbel-eigenschaften, reagieren nicht mit Wasser und verfügen über eine (nahezu) glatte Oberfläche. Emcompress anhydrat bringt zudem gute Tablettierqualitäten mit (Schmidt und Herzog, 1993b).

Folgende Variationen der Granulationsparameter stehen zur Disposition:

- ✓ Modifizierung der Zulufttemperatur
- ✓ Veränderung der Sprühgeschwindigkeit
- ✓ Wahl des Sorbitgehaltes im Mischungsverhältnis Mannit/Sorbit
- ✓ Änderung des Feststoffgehaltes in der Granulierflüssigkeit

Die Produkte werden anhand der Richtlinie von Sucker (1982) über „Untersuchungs-methoden von Granulaten“ untersucht.

Zu beachten ist außerdem, dass bei Granulationsprozessen häufig Interaktionen zwischen strukturähnlichen Substanzen auftreten. Die Ausbildung bestimmter Modifikationen während des Auskristallisierens kann leicht durch die Anwesenheit anderer Stoffe verursacht oder gestört werden. Als ergänzende Kriterien für die Beurteilung werden daher thermoanalytische und röntgendiffraktometrische Messungen herangezogen.

4.2 Vorversuche auf kristallinem Mannit mit variablem Sorbitgehalt in der Granulierflüssigkeit

Die Co-Sprühgranulation von Mannit und Sorbit in der Wirbelschicht wurde bisher nicht in der Literatur beschrieben. Es liegen keine Erkenntnisse darüber vor, ob eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Polyole eintritt. Anhand eines einfachen Modellversuches im Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ wird geprüft, welchen Einfluss das Aufsprühen reiner Sorbit-Lösung beziehungsweise Mischungen aus Sorbit und Mannit hat. Hierzu wird kristallines δ -Mannit als Ausgangsmaterial vorgelegt und eine 18%ige wässrige Lösung als Granulierflüssigkeit aufgetragen. Die vier verschiedenen Sprühflüssigkeiten weisen einen Sorbitgehalt zwischen 25 und 100% auf. Die zu 100% fehlende Menge wird in drei Fällen durch Zusatz von Mannit ausgeglichen. Im Endprodukt beträgt der Sorbitgehalt 5% neben 95% Mannit.

Die resultierenden Effekte werden mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie und optischer Analyse via Rasterelektronenmikroskopie kontrolliert.

Prüfung der thermischen Eigenschaften der Granulate

Das Schmelzverhalten ist ein Kriterium zur Beurteilung der granulierten Produkte. Unter Verwendung der Dynamischen Differenzkalorimetrie werden an Proben jeder Charge Untersuchungen der thermischen Eigenschaften vorgenommen. Die erhaltenen Schmelzkurven sind in Abbildung 4.1 dargestellt. Jedes Produkt zeigt neben dem bei etwa 160 °C einsetzenden Schmelzvorgang des Mannits mindestens einen weiteren endothermen Peak. Der Temperaturbereich zwischen 65 °C und 95 °C, in dem sich diese Vorgänge abspielen, ist in Abbildung 4.2 als Ausschnittsvergrößerung enthalten. Anhand der auftretenden Unterschiede lassen sich die Mischungen bezüglich ihres thermischen Verhaltens in zwei Kategorien unterteilen. Beim Auftragen einer Lösung, die mit 25% einen vergleichsweise geringen Anteil an Sorbit enthält, kristallisiert Sorbit nur in einer Modifikation aus. Weil es sich mehr um einen Schmelzbereich als um einen scharfen Peak handelt, ist eine Zuordnung zu α - oder γ - Sorbit schwierig. T_{Onset} und Peakmaximum liegen etwa 5 °C weit auseinander.

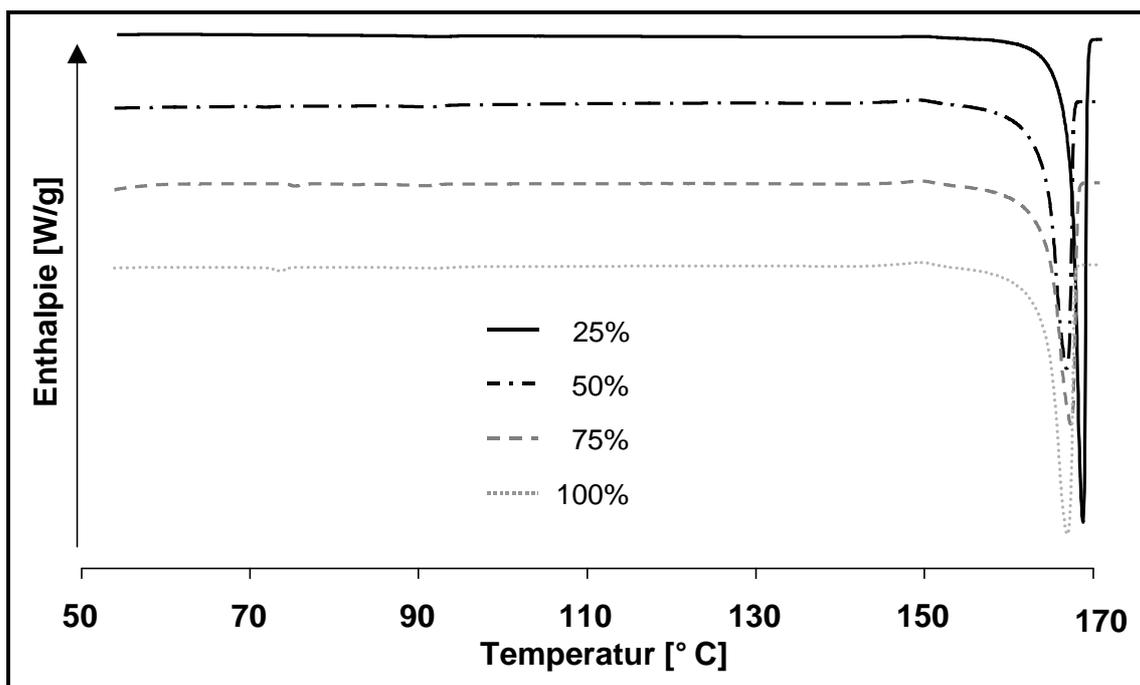


Abb. 4.1 Schmelzkurven der Produkte auf Basis Mannit, die mit Lösungen variablen Sorbitgehaltes (25 bis 100%) besprüht wurden; Heizrate 2 K/min

Gleich mehrere Schmelzpeaks erscheinen bei den Produkten, die mit Lösungen, deren Hauptbestandteil Sorbit darstellt, besprüht werden. Für den ersten Schmelzprozess, der zugleich den steilsten Verlauf aufweist, differieren die T_{Onset} -Werte zwischen 69.5 °C und 73 °C. Basierend auf den in Kapitel 3 gewonnenen Erkenntnissen und den Angaben von Quinquenet et al. (1988b) kann dieser Peak dem Aufschmelzen der erstarrten Schmelze von Sorbit zugeschrieben werden. Seine Größe nimmt analog der Sorbitmenge in der Sprühlösung zu. Dies legt die Vermutung nahe, dass Sorbit bei der Trocknung auf vorhandenen Oberflächen sehr leicht in dieser teilamorphen Form erstarrt. Ein Teil des Sorbits scheint jedoch auch in identischer Form wie bei Produkt 1 (25% Sorbit) zu kristallisieren. In der Kurve für 75% Sorbit fällt noch ein dritter ausgeprägter Peak bei etwa 80-82 °C auf, dessen Lage auf eine weitere kristalline Modifikation wie β -Sorbit hindeuten könnte.

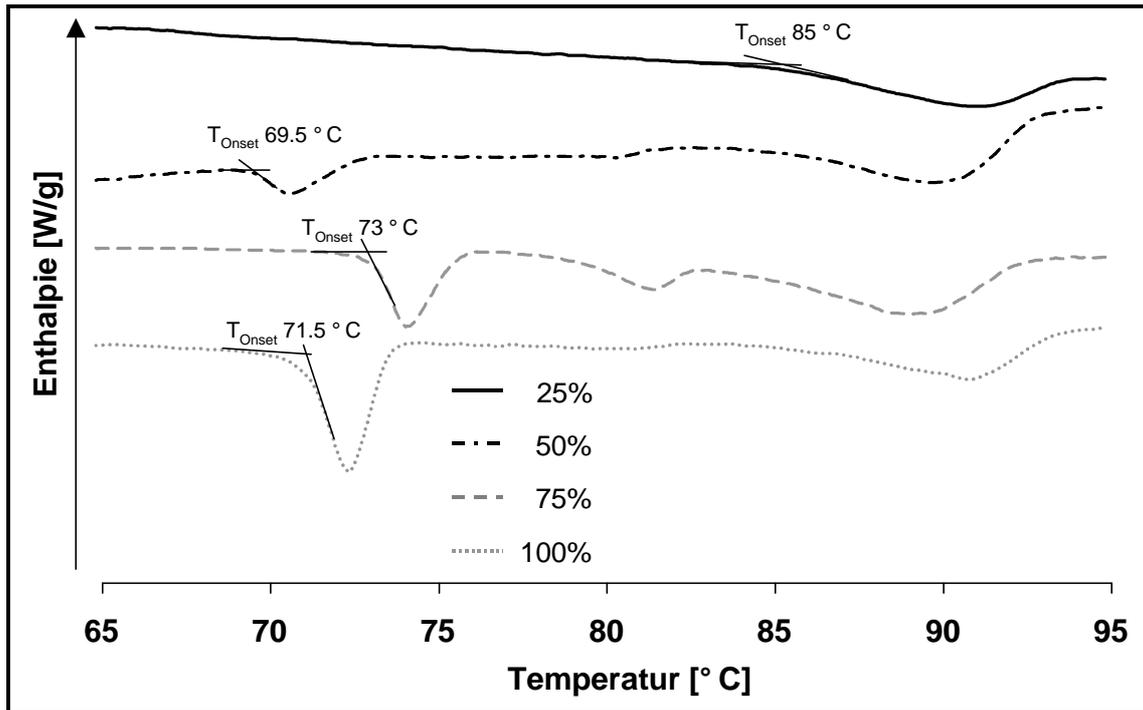


Abb. 4.2 Vergrößerte Darstellung des Temperaturbereiches zwischen 65 °C und 95 °C

Betrachtung der Produkte unter dem Rasterelektronenmikroskop

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen ergänzen die gefundenen Unterschiede. Die Form der Granalien ist ein Abbild der typischen Form der Mannitkristalle, deren Aussehen auf Grund der geringen Auftragsmengen nur unwesentlich modifiziert ist. Das Erscheinungsbild einer Charge, die mit einer 25%/75%-Mischung aus Sorbit und Mannit granuliert wurde, ist eher durch längliche, spitz zulaufende Gebilde auf den Mannitpartikeln gekennzeichnet (Abbildung 4.3). Grundlegende Abweichungen hierzu zeigen sich bei den übrigen Produkten: spinnwebartige Fäden, die die Partikel umspannen, prägen das Bild (Abbildungen 4.4-4.6).

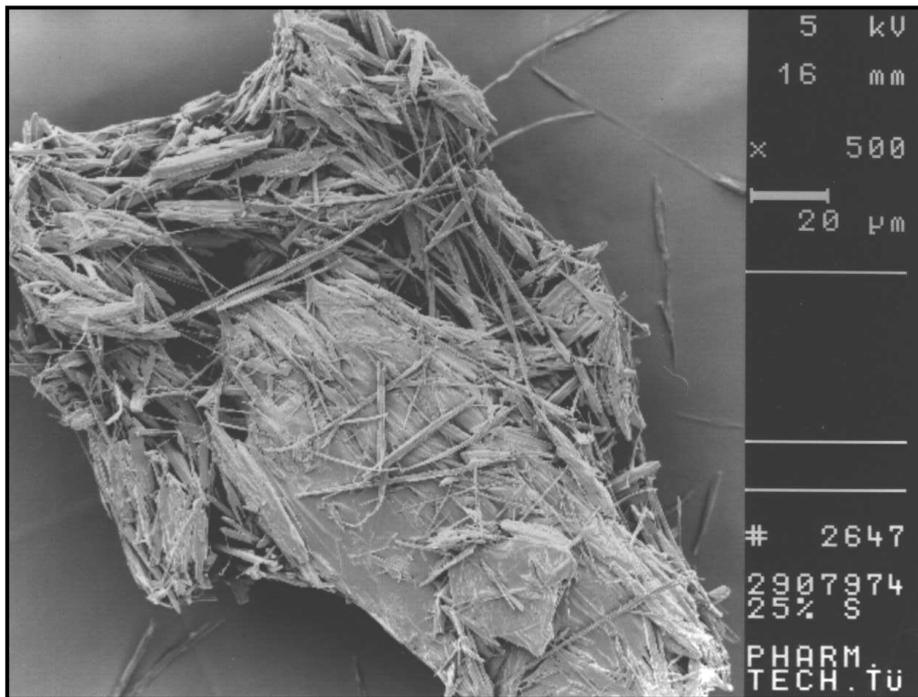


Abb. 4.3 Sprühlösung mit 25% Sorbit; Länge des Balkens
20 μ m

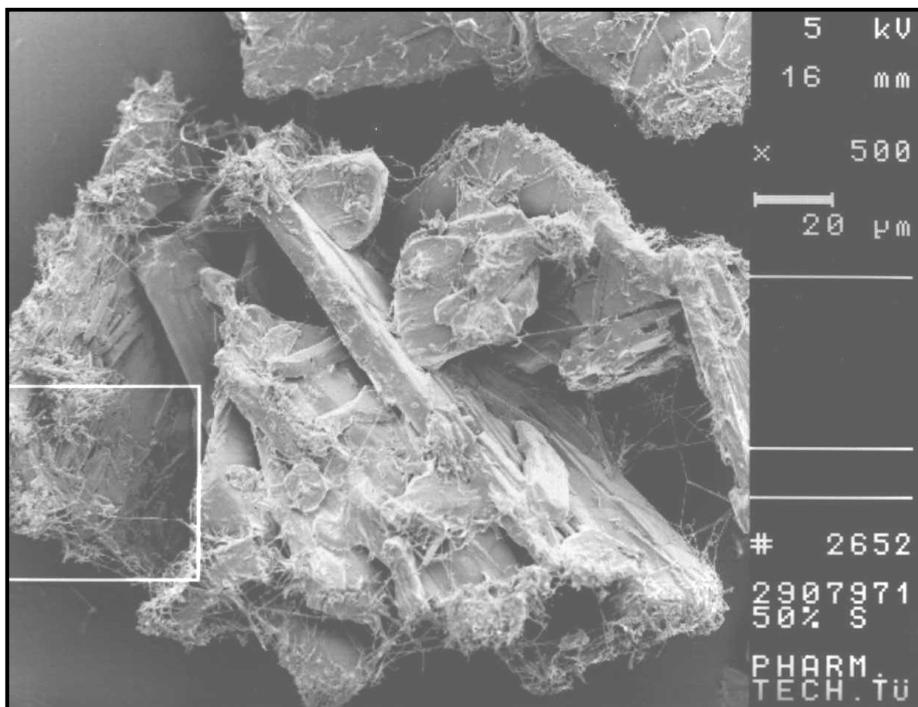
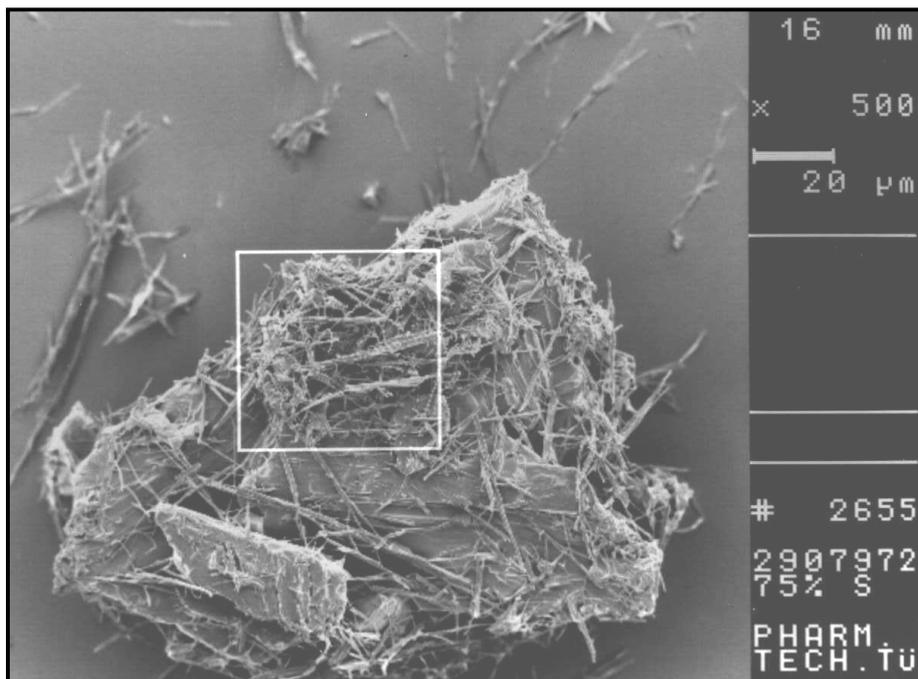
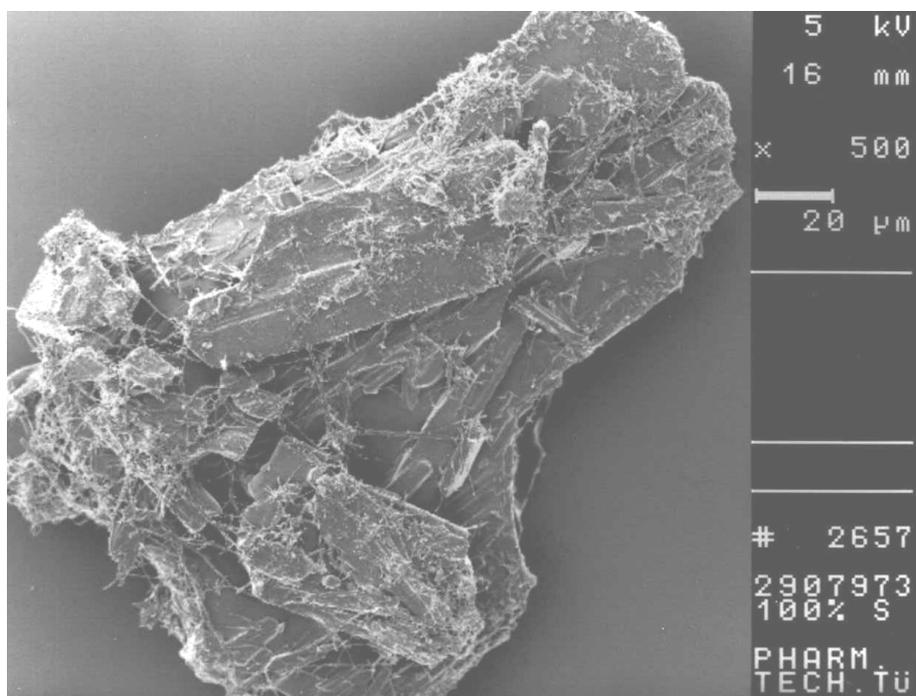


Abb. 4.4 Sprühlösung mit 50% Sorbit; Länge des Balkens
20 μ m



*Abb. 4.5 Sprühlösung mit 75% Sorbit; Länge des Balkens
20 μm*



*Abb. 4.6 Sprühlösung mit 100% Sorbit; Länge des Balkens
20 μm*

Aus diesen Versuchen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Variationen in der Zusammensetzung der Sprühflüssigkeit in Bezug auf das Verhältnis von Sorbit und Mannit, Konsequenzen für die Morphologie und die thermischen Eigenschaften der entstehenden Granulate nach haben.

Diese Beobachtungen werden allerdings den Anforderungen der Praxis nach geringen Sorbitgehalten im Endprodukt und wenig Einfluss durch das Ursprungskorn nicht gerecht. Bestenfalls umhüllt ein dünner Überzug das Ausgangskorn, der dessen Eigenschaften unzureichend kaschiert. Für die weiteren Versuche wird aus den genannten Gründen eine Zusammensetzung aus 10 Teilen Sorbit neben 90 Teilen Mannit gewählt.

Während der Granulationsversuche wird ein zusätzlicher Nachteil reiner Mannit/Sorbit-Mischungen beobachtet: die Produkte entwickeln während der Granulation eine zunehmende Tendenz zu elektrostatischer Aufladung, die ebenfalls von Yliruusi et al. (1996b) an reinem Mannit beobachtet wird. Dies führt zur Adhäsion fast des gesamten Pulvers an die Glaswand des Wirbelschichtgerätes und in Konsequenz dessen zum Zusammenbrechen des Wirbelbettes. Zur Ausschaltung dieser negativen Begleiterscheinungen muss für weitergehende Versuche auf ein anderes Startmaterial ausgewichen werden.

4.3 Besprühen von Glaskugeln mit Mannit/Sorbit-Lösung

Auf Grund ihrer fast glatten Oberfläche eignen sich Glaskugeln als inerte Träger in nahezu optimaler Weise, um den Einfluss einer vorhandenen Kernstruktur auf die Formierung von Oberflächen zu eliminieren. Mit diesem Modell können die maßgeblichen Parameter für die Strukturgebung der Mannit/Sorbit-Mischungen leichter erkannt werden.

Glaskugeln bieten außerdem einen zweiten Vorteil: die aufgesprühte Umhüllung aus Mannit/Sorbit kann mühelos für weitergehende Untersuchungen von der Kugeloberfläche abgeklopft werden. Von besonderer Bedeutung ist dies für thermoanalytische Messungen: auf diese Weise kann das Problem unter der Detektionsgrenze liegender Sorbitanteile elegant umgangen werden. Für Betrachtungen

unter dem Rasterelektronenmikroskop ist diese Möglichkeit ebenfalls vorteilhaft: es besteht die Chance, nach einer Separation die innere und die äußere Schicht der Hülle zu begutachten.

4.3.1 Ergebnisse der Dynamischen Differenzkalorimetrie

Die Aufheizkurven der untersuchten Hüllen von Coatingprozessen bei 45 °C und 70 °C Zulufttemperatur sind identisch. Abbildung 4.7 zeigt exemplarisch das Schmelzverhalten einer isolierten abgekratzten Ummantelung einer bei 70 °C überzogenen Kugel. Bis zu Temperaturen von 140 °C erscheint kein Schmelzpeak von Sorbit. Das einzige Schmelzereignis bei dieser Messung ist der bei 145 °C beginnende, durch die Gegenwart des Sorbits verbreiterte Schmelzpeak von Mannit (T_{Onset} 157 °C, Schmelzenthalpie 220 J/g).

Das Schmelzen der beiden Komponenten der Hülle verläuft in Übereinstimmung mit co-gesprühten Mannit/Sorbit-Mischungen, die feucht aufbewahrt wurden: Weder kristalline Modifikationen noch die erstarrte Schmelze von Sorbit sind zu verzeichnen, dieses tritt lediglich als Verunreinigung des Mannits in Erscheinung.

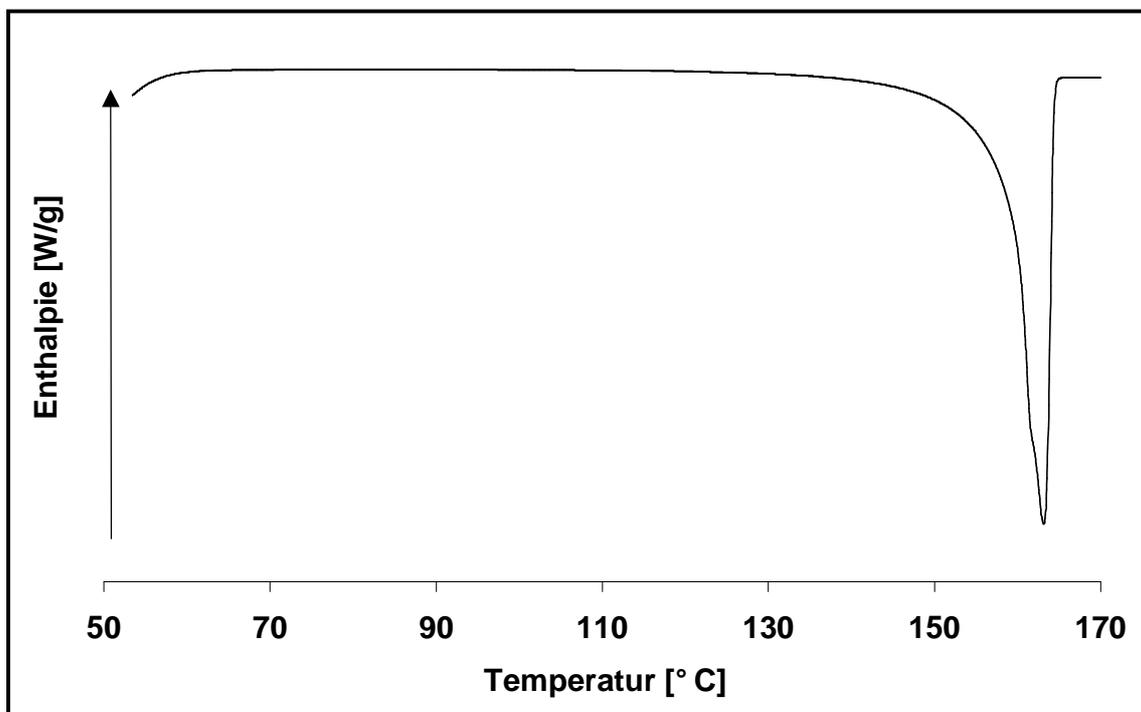


Abb. 4.7 DSC-Aufheizkurve einer isolierten Hülle, bestehend aus 90% Mannit/10% Sorbit, hergestellt bei 70 °C Zulufttemperatur; Heizrate 2 K/min

4.3.2 Untersuchung der Partikeloberfläche mit dem Rasterelektronenmikroskop

Die Betrachtung durch das Rasterelektronenmikroskop zeigt auf der Oberfläche aller Granalien - unabhängig davon, ob sie bei einer Prozesstemperatur von 45 °C oder 70 °C hergestellt wurden - nadelförmige Strukturen. Abbildung 4.8 gibt eine Ausschnittsvergrößerung der Oberfläche einer bei 70 °C überzogenen Glaskugel wieder. Die gesamte Oberfläche der Kugel ist von einer Schicht aus Nadeln verschiedener Längen und Ausprägung bedeckt. Wie der Blick auf die innere Schicht einer abgeplatzten Hülle verrät, zieht sich diese Struktur wie ein Netzwerk von innen nach außen (Abbildung 4.9). Demzufolge handelt es sich um eine durch die Mischung bedingte Eigenheit.

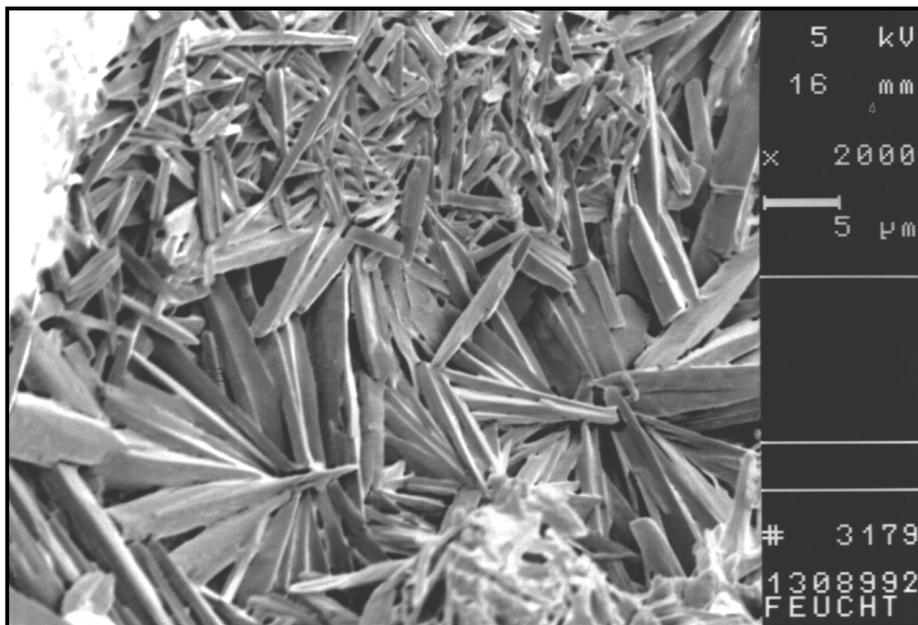


Abb. 4.8 Oberfläche einer bei 70 °C mit Mannit/Sorbit (90:10) überzogenen Glaskugel; Länge des Balkens 5 μm

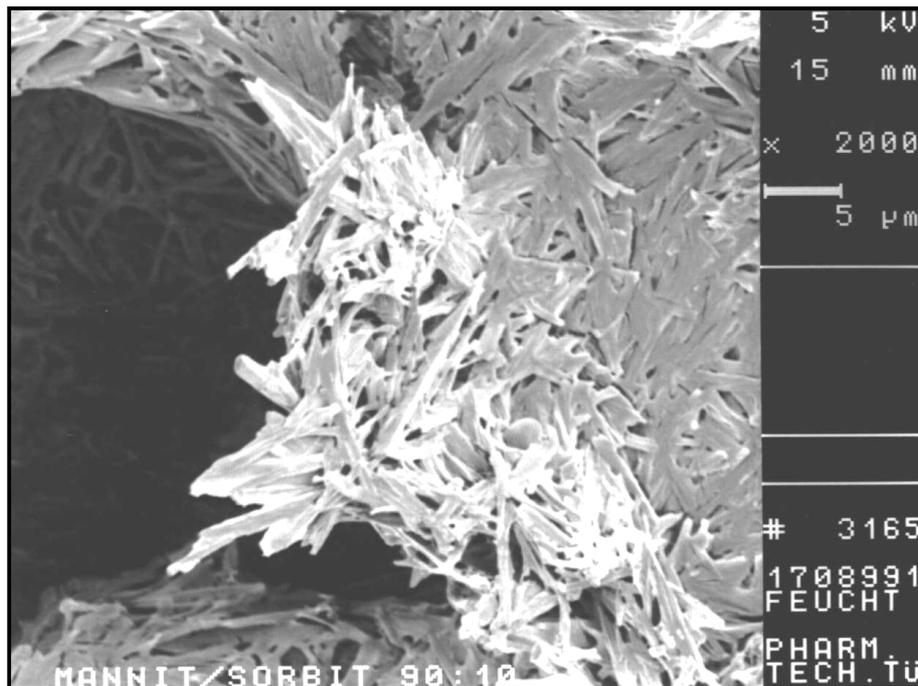


Abb. 4.9 erste innere Schicht einer abgeplatzten Hülle aus Mannit/Sorbit 90:10; Länge des Balkens 5 µm

4.3.3 Zusammenfassung der Versuche mit Glaskugeln

Die Coatingversuche mit Glaskugeln liefern zwei wichtige Erkenntnisse:

1. Das Phänomen der Bildung von Nadeln oder nadelförmiger Strukturen beim Auskristallisieren aus der Sprühlösung ist eine charakteristische Eigenschaft von Mannit/Sorbit-Kombinationen. Sie ist nicht an eine vorhandene Oberflächenstruktur gebunden.
2. Die infolge des Sprühvorganges entstandenen Nadeln bestehen nicht aus reinem Sorbit. Das Fehlen von Schmelzpeaks unter 100 °C in den thermoanalytischen Untersuchungen bestätigt die Vermutung, dass Sorbit nicht isoliert vorliegt.

Weiterhin geben diese Versuche Anlass zu einer intensiveren Betrachtung des Einflusses der Eingangsfeuchte der Prozessluft. Es ist zu prüfen, ob auf inerten Oberflächen prinzipiell immer Nadelformen beim Aufsprühen von Mannit/Sorbit-Mischungen entstehen oder ob dieser Vorgang durch hohe Zuluftfeuchten künstlich getriggert wird.

4.4 Granulationsversuche auf der Basis von Emcompress anhydrat als Startkorn

Neben den Vorteilen, die die Glaskugeln mitbringen, birgt ihre Verwendung jedoch auch entscheidende Nachteile. Auf Grund ihrer hohen Masse und Größe lässt sich im Hüttlin Kugelcoater nur schwerlich ein Wirbelbett aufbauen. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass lediglich mit verminderten Sprühraten gearbeitet werden kann, weil die Erzeugung eines Flüssigkeitsfilms auf der gesamten Kugeloberfläche vermieden werden muss. Ein Verpressen der gecoateten Teilchen zu Tabletten ist ebenfalls ausgeschlossen.

Die Vielzahl negativer Eigenschaften macht es demnach notwendig, einen anderen Trägerstoff zu suchen, der möglichst allen Anforderungen gerecht wird. Die Wahl fällt auf Emcompress anhydrat, ein wasserfreies Dicalciumphosphat. Wegen seiner guten Verpressbarkeit ist dieses Material als ein nahezu optimales Startkorn anzusehen.

Ein gravierender Nachteil des Hüttlin Kugelcoaters liegt in der Tatsache, dass für die Prozessführung Raumluft angesaugt wird. Da keine Einrichtung zur Konditionierung oder Trocknung der Luft vorhanden ist, unterliegt die Eingangsfeuchte jahreszeitlichen Schwankungen. Deshalb müssen bei den Granulationsversuchen Prozesse bei geringem Feuchtigkeitsgehalt der Zuluft von Verfahren bei hoher Zuluftfeuchte unterschieden werden.

Mit Temperaturen von 45 °C und 70 °C werden bei den Granulationsversuchen zwei Extreme abgedeckt. Die untere Grenze repräsentiert eine erforderliche Mindesttemperatur, die zur Aufrechterhaltung der Granulation benötigt wird. Nach oben setzt das eintretende Schmelzen der erstarrten Schmelze von Sorbit ab 75 °C ein Limit. Im Folgenden werden zunächst je drei Granulationsprozesse bei 45 °C und 70 °C Prozess-temperatur herausgegriffen und stellvertretend besprochen. Hier bewegen sich die absoluten Feuchten der Raumluft mit 5.8 bis 6.0 g Wasser pro Kilogramm Luft in einem niedrigen Bereich. Auf die Prozesse, deren Ausgangsbedingungen durch höhere Zuluftfeuchten von diesen Versuchen abweichen, wird gesondert eingegangen. Die Daten aller Versuchschargen sind im Anhang in den Tabellen 9.1 und 9.2 aufgelistet.

4.4.1 Charakterisierung von *Emcompress anhydrat*

Um *Emcompress anhydrat* als Startkorn einsetzen zu können, ist eine Charakterisierung der Substanz notwendig. Hierzu werden diverse Methoden herangezogen. Eine weitaus umfassendere Charakterisierung dieses und anderer Calciumphosphate geben Schmidt und Herzog (1993a).

Eine Prüfung der thermischen Eigenschaften mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie zeigt, dass im Bereich zwischen 50 °C und 170 °C keine Veränderungen der Probe auftreten. Eine Beeinflussung oder Verfälschung des Schmelzens von Sorbit und/oder Mannit kann daher ausgeschlossen werden.

Eine Dreifachbestimmung der Korngrößenverteilung mittels Laserbeugungsspektrometrie ergibt bei einer geringen Verteilungsbreite einen mittleren Teilchendurchmesser (x_{50}) von 180 μm ; als x_{10} werden 124 μm und als x_{90} 243 μm gefunden.

Der Restwassergehalt der Substanz beträgt 1%, bestimmt mit der Karl-Fischer-Titration. Die Oberfläche der Partikel entspricht dem typischen Erscheinungsbild des wasserfreien Dicalciumphosphats (Schmidt und Herzog, 1993a): als Folge des

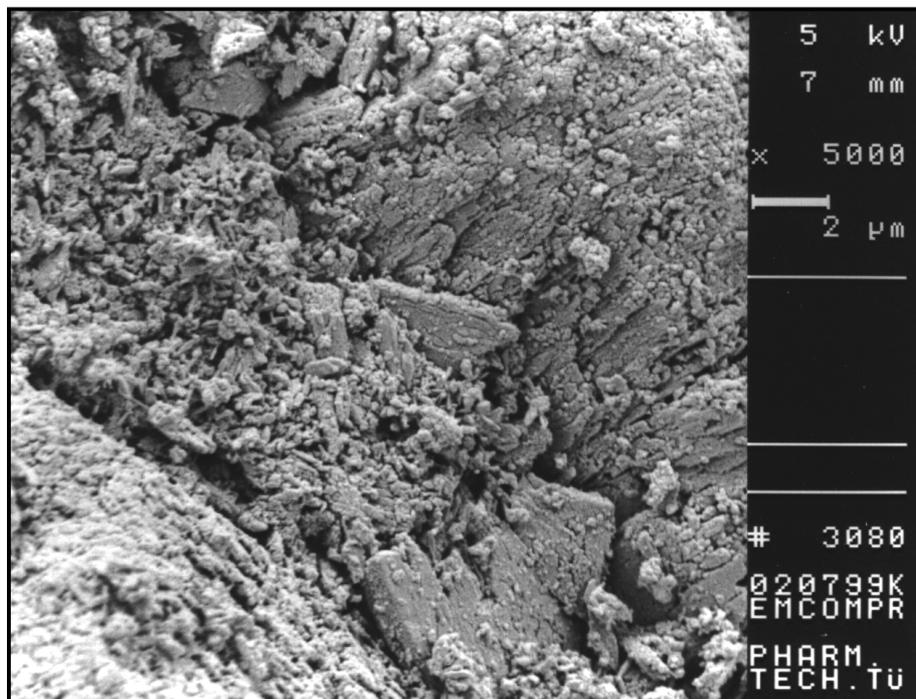


Abb. 4.10 rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Emcompress anhydrat*; Länge des Balkens 2 μm

Kristallisationsprozesses bei der Herstellung ist die Struktur von leichten Unebenheiten geprägt (siehe Abbildung 4.10).

4.4.2 Granulationsversuche bei Zulufttemperaturen von 70 °C

Zur Prüfung der Reproduzierbarkeit werden im Hüttlin Kugelcoater drei Granulationsversuche nacheinander unter identischen Bedingungen durchgeführt. Um gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen, wird die Aufwärmphase erst dann beendet, wenn eine konstante Wandtemperatur an der Außenseite des Produktbehälters erreicht ist. Diese Maßnahme egalisiert den Einfluss der hohen Wärmekapazität des Metallkörpers des Kugelcoaters auf den Verlauf der Granulation.

Abbildung 4.11 vergleicht die während der einzelnen Prozesse aufgezeichneten Produkttemperaturen und relativen Feuchten der Abluft. Wie aus der Darstellung hervorgeht, ist es unter Berücksichtigung der oben genannten Voraussetzungen möglich, die Startbedingungen so zu gestalten, dass die einzelnen Versuche mit hoher

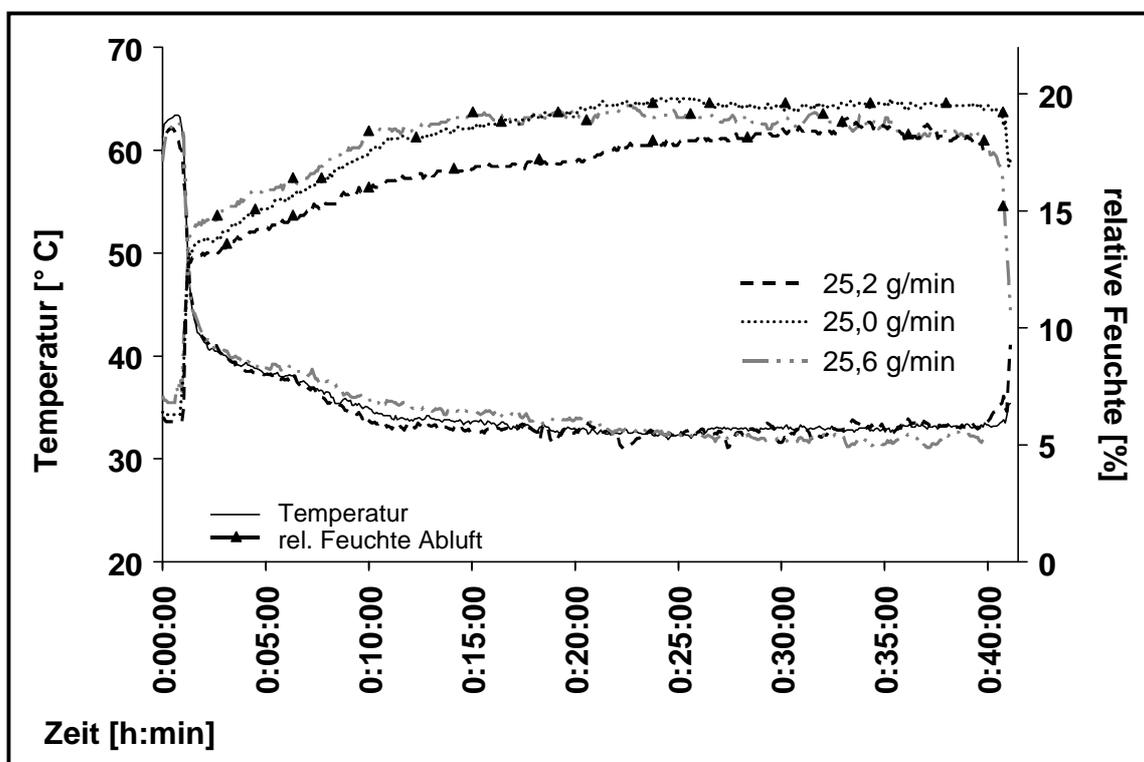


Abb. 4.11 Vergleich der drei Sprühversuche bei 70 °C Zulufttemperatur (Granulate A-C): dargestellt sind die Temperaturen im Wirbelbett und die relativen Feuchten der Abluft

Reproduzierbarkeit ablaufen.

In den drei Versuchen werden die Partikel mit einer Sprühdrate von etwa 25 g/min besprüht. Dies bedingt eine Temperatur zwischen 32 °C und 33 °C im Wirbelbett. In der Entspannungszone stellen sich mit 32.5 °C bis 33.4 °C minimal höhere Werte ein. Mit der Abluft werden 13.0 bis 14.2 g Wasser pro Kilogramm Luft abtransportiert. Tabelle 4.1 fasst die aufgezeichneten Werte zusammen.

Tab. 4.1 Charakteristische Daten der Granulationsprozesse bei 70 °C

Charge	Zuluft- feuchte [g/kg Luft]	Sprüh- rate [g/min]	Produkt- temperatur [°C]	Ablufttem- peratur über Gut [°C]	Abluft- feuchte [g/kg Luft]	Produkt- feuchte [%]
A	5.8	25.2	32.9	33.2	13.5	2.1
B	5.8	25.0	33.0	33.4	14.2	2.3
C	5.8	25.6	32.4	32.5	13.0	2.4

Der absolute Wassergehalt jeder Charge wird durch Karl-Fischer-Titration aus jeweils drei Einzelbestimmungen festgestellt und beträgt 2.1 bis 2.4%.

Teilchengrößenbestimmung der Granulate

Die Untersuchung der Partikelgrößenverteilung der Produkte wird unter Verwendung eines Laserbeugungsspektrometers durchgeführt. Das freie Fließen der Granulate erlaubt den Einsatz des Freifallschachtes GRADIS zur Dispergierung. Das nachfolgende Diagramm (Abbildung 4.12) präsentiert eine Darstellung der Summenverteilungen der drei ausgewählten Chargen im Vergleich zum Ausgangsmaterial Emcompress anhydrat.

Die Granulate zeigen eine minimale Zunahme des Partikeldurchmessers bei einer engen Verteilungsbreite. Durchschnittlich wachsen die Granalien um etwa 30 µm auf Größen von 210 bis 216 µm an. Die Annahme, dass durch die Wahl der Prozessparameter ein Coating stattgefunden hat, lässt auf eine aufgesprühte Schichtdicke von Mannit/Sorbit auf dem Ausgangskorn von rund 15 µm schließen.

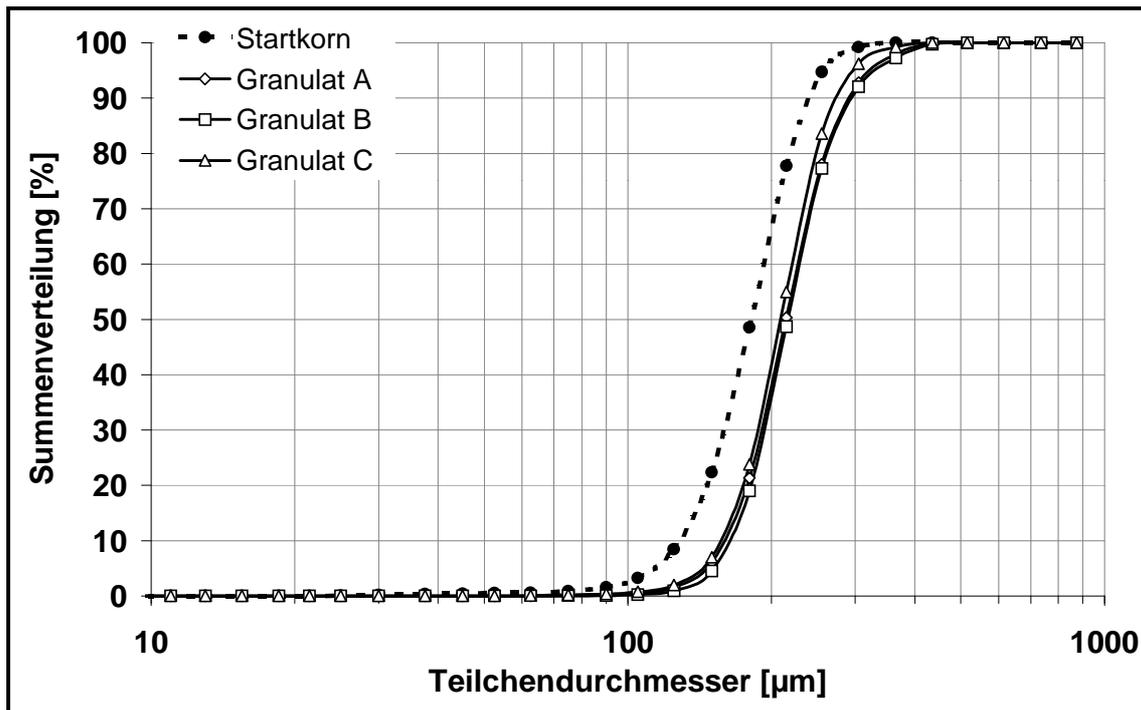


Abb. 4.12 Partikelgrößenverteilungen der Granulate, die bei 70 °C (unausgefüllte Symbole) hergestellt wurden, im Vergleich zu Emcompress anhydrat (gestrichelte Linie).

Analyse des thermischen Verhaltens

Die Schmelzkurven der drei untersuchten Chargen verlaufen identisch (Abbildung 4.13). Sie zeigen einen breiten Schmelzpeak bei 160 °C, der Mannit zuzuschreiben ist. Im Bereich von 145 °C kann am leicht wellenförmigen Verlauf der Kurve ein endo-exo-endo-Effekt erkannt werden. Wie in Kapitel 2 erläutert, deutet dies auf die Gegenwart von Sorbit hin, das bei δ -Mannit polymorphe Umwandlungen auslösen kann. Mannit schmilzt dann erst unter Umwandlung in die α - und β -Modifikation auf. Nach Lagerung von einem Monat weisen die Schmelzkurven der Produkte keine Unterschiede auf.

Ergebnisse der röntgenpulverdiffraktometrischen Untersuchungen

Mit diesem Verfahren finden sich die Indizien aus der Dynamischen Differenzkalorimetrie bestätigt. Mannit liegt sowohl in β - als auch in δ -Form vor. Sorbit ist andeutungsweise als erstarrte Schmelze zu identifizieren.

Feuchte Granulate werden mit dieser Methode nicht untersucht.

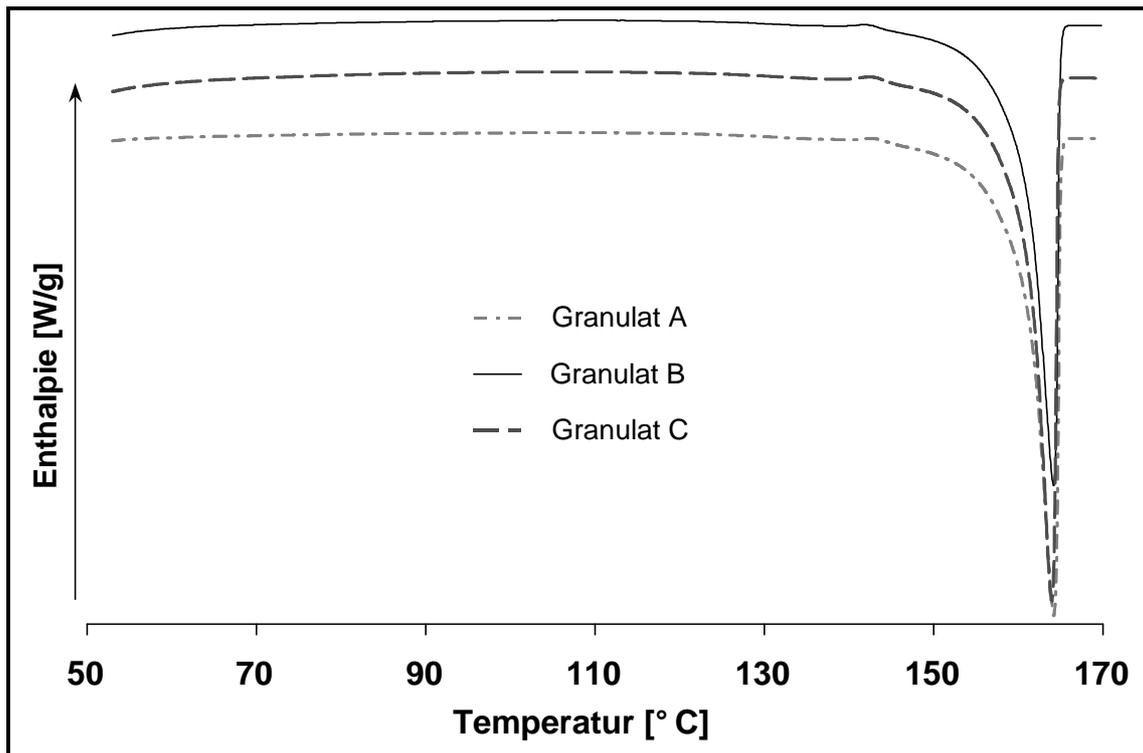


Abb. 4.13 Schmelzkurven von Granulaten, die bei 70 °C produziert wurden;
Heizrate 2 K/min.

Betrachtung der Granulate unter dem Rasterelektronenmikroskop

In Abbildung 4.14 fallen auf den ersten Blick die absolut glatten und abgerundeten Außenkanten der Granulatkörner auf. Infolge des Abriebs während der Trocknung sind lediglich die rudimentären Strukturen noch erkennbar. Ein weiteres Merkmal dieser Produkte besteht in den Vertiefungen auf der Kornoberfläche. Bei höherer Vergrößerung (Abbildung 4.15) wird ersichtlich, dass in den Vertiefungen stumpfe, plättchenartige Kristalle existieren, die teilweise in Schichten übereinander liegen.

Stellvertretend werden diese Beobachtungen für ein Granulat demonstriert. Sie besitzen jedoch Gültigkeit für den Phänotyp aller Chargen, die unter entsprechenden Bedingungen hergestellt wurden.

Dies beweist, dass sich die gute Reproduzierbarkeit der Granulationsverläufe in den Eigenschaften der Produkte bis hin zu deren Morphologie widerspiegelt.

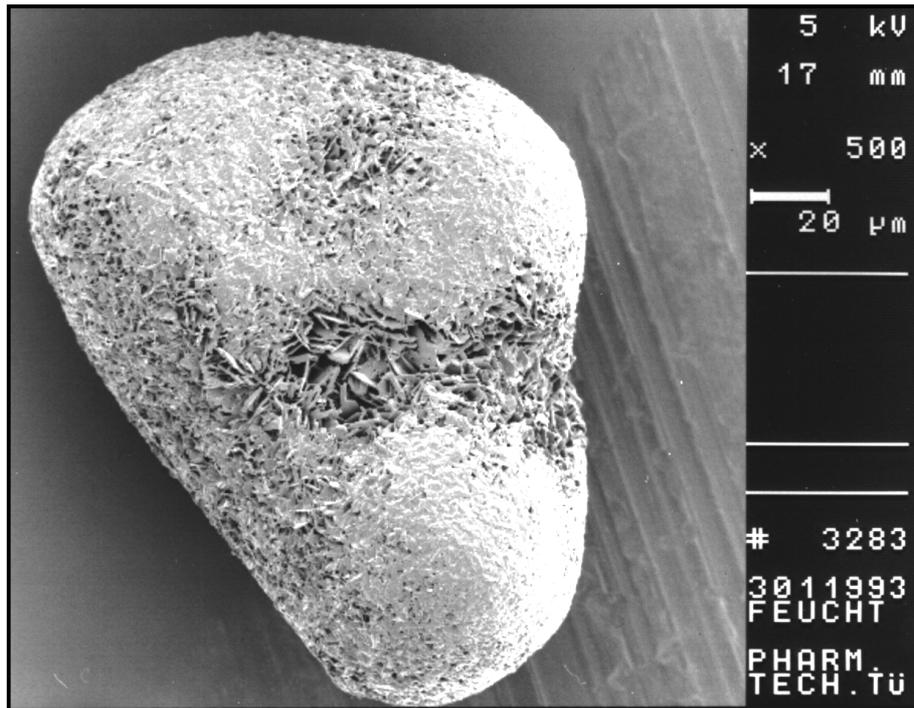


Abb. 4.14 Aufnahme eines bei 70 °C granulierten Partikels mit Emcompress anhydrat als Startkorn, Länge des Balkens 20 μm

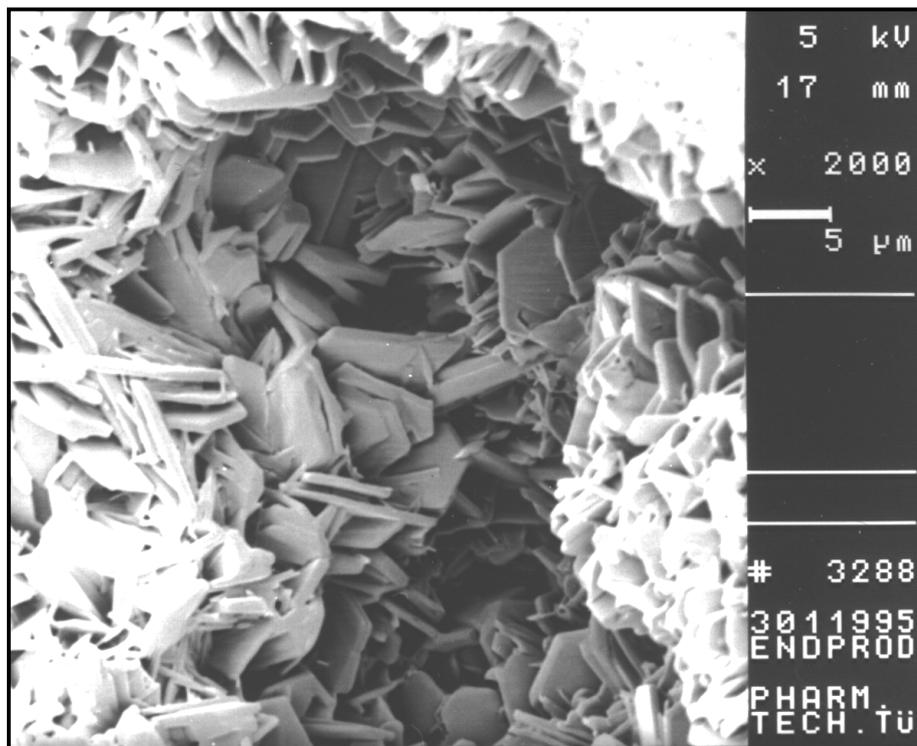


Abb. 4.15 Oberfläche eines bei 70 °C Prozesstemperatur granulierten Partikels mit Emcompress anhydrat als Startkorn, Länge des Balkens 5 μm

Querschnitt durch ein Granulat Korn – Betrachtung unter dem Rasterelektronenmikroskop

Die Analyse der Korngrößenverteilungen lässt auf ein Coating aus Mannit/Sorbit auf den Emcompress anhydrat-Partikeln schließen. Ein Querschnitt durch eines der Granalien soll klären, ob es sich tatsächlich um einen klar differenzierten Schichtaufbau handelt. Die folgenden Abbildungen (Abb. 4.16 - 4.18) zeigen einen Querschnitt sowie Ausschnittsvergrößerungen von der äußeren Partikeloberfläche nach innen in die Kernzone.

Ausgehend vom Rand des Partikels bis etwa 15 μm weit nach innen zieht sich eine poröse netzartige Struktur, die hauptsächlich längliche Kristalle aufweist (Abbildung 4.17). Dabei handelt es sich um die aufgesprühte Hülle aus Mannit/Sorbit. Weiter innen schließt sich ein klar abgegrenztes Gebiet an, in dem kleine, eher rundliche Kristallformen dominieren (Abbildung 4.18). Die typischen Merkmale von Emcompress anhydrat tauchen an dieser Stelle wieder auf.

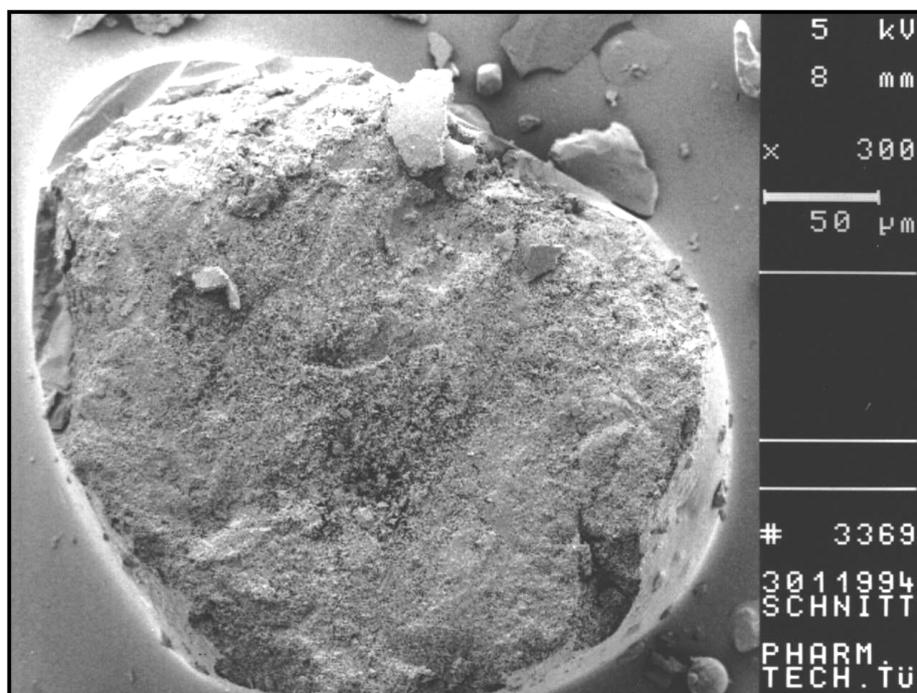
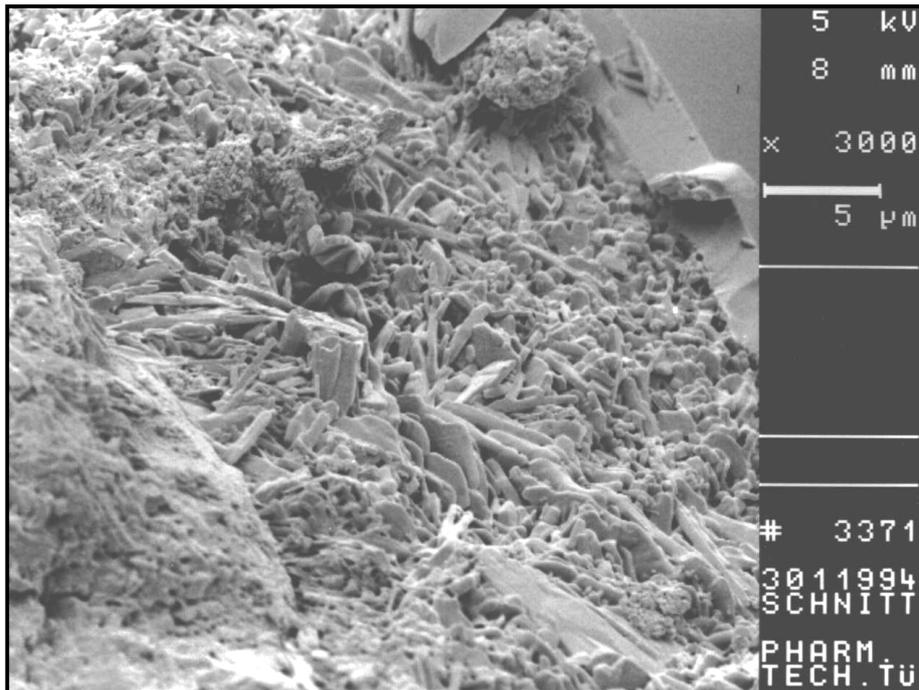
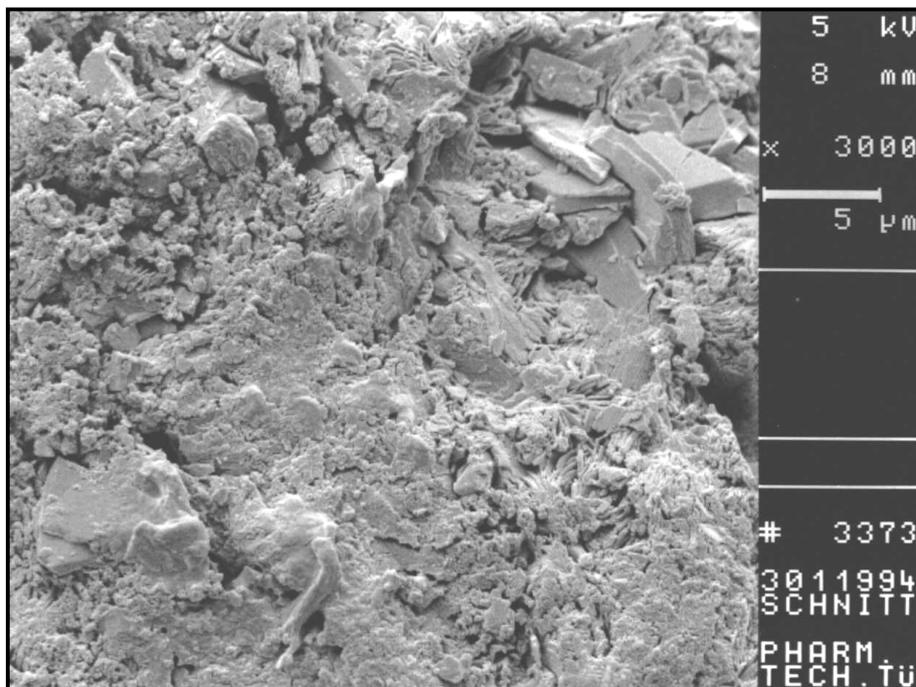


Abb. 4.16 Querschnitt durch ein Granulat Korn mit Emcompress anhydrat als Startkorn; Länge des Balkens 50 μm



*Abb. 4.17 Aufgesprühte Schicht aus Mannit/Sorbit 90:10.
Am linken Bildrand ist der Übergang zur Kernzone zu
erkennen (Länge des Balkens 5 μm).*



*Abb. 4.18 Innere Kernzone, bestehend aus Emcompress
anhydrous; Länge des Balkens 5 μm*

4.4.3 Granulationsversuche bei Zulufttemperaturen von 45 °C

Die Granulationsprozesse, bei denen die Zuluft auf 45 °C erwärmt wird, laufen analog der Versuche mit Zulufttemperaturen von 70 °C ab. Der Verlauf der Temperaturen im Wirbelbett und der relativen Feuchten der Abluft kann aus Abbildung 4.19 entnommen werden. Auch hier kann eine gute Reproduzierbarkeit der Einzelversuche festgestellt werden.

Bei Einhaltung einer Sprühdosis von ungefähr 15 g/min pendelt sich die im Wirbelbett gemessene Temperatur auf Werte zwischen 20.5 °C und 21.5 °C ein, die Ablufttemperaturen liegen mit 22.0 °C bis 23.6 °C nur knapp darüber. Der absolute Wassergehalt der Luft beim Verlassen des Geräts ist mit circa 11 g/kg Luft konstant. In Tabelle 4.2 sind die wichtigsten Parameter aufgelistet.

Die Produkte D und E werden nach Beenden der Granulation auf Horden ausgebreitet und 24 Stunden bei 30 °C in einem Umlufttrockenschrank getrocknet. Produkt F wird nach dem Ende des Sprühprozesses nicht weiterbehandelt.

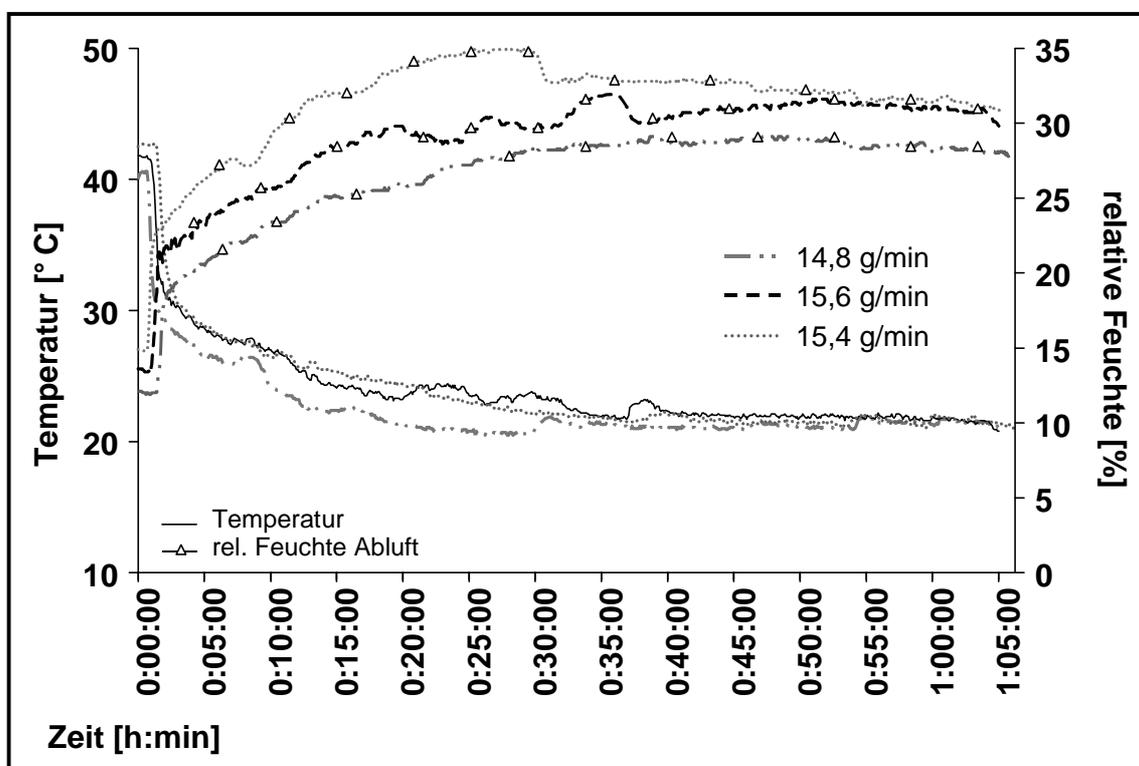


Abb. 4.19 Vergleich dreier Sprühvorgänge bei 45 °C (Granulate D, E, F): aufgetragen sind die Produkttemperaturen sowie die relativen Feuchten der Abluft

Tab. 4.2 Charakteristische Daten der Granulationsprozesse bei 45 °C

Charge	Zuluft- feuchte [g/kg Luft]	Sprüh- rate [g/min]	Produkt- temperatur [°C]	Ablufttem- peratur über Gut [°C]	Abluft- feuchte [g/kg Luft]	Produkt- feuchte [%] ¹
D	6.0	14.8	21.3	23.6	11.4	11.1
E	5.8	15.6	21.9	22.8	11.0	5.1
F	5.8	15.4	21.4	22.0	11.2	4.5

¹vor Trocknung der Granulate

Zur besseren Vergleichbarkeit wird der Wassergehalt der Produkte durch Karl-Fischer-Titration an den Proben bestimmt, die am Ende der Sprühphase gezogen wurden. Wegen der ausgebliebenen Trocknung beträgt die vorhandene Restfeuchte 4.5 bis 11%.

Teilchengrößenbestimmung der Granulate

Die Partikelgrößenanalytik der Granulate mit Hilfe eines Laserbeugungsspektrometers bestätigt die Erwartungen, dass auf Grund der tiefen Zulufttemperatur eine

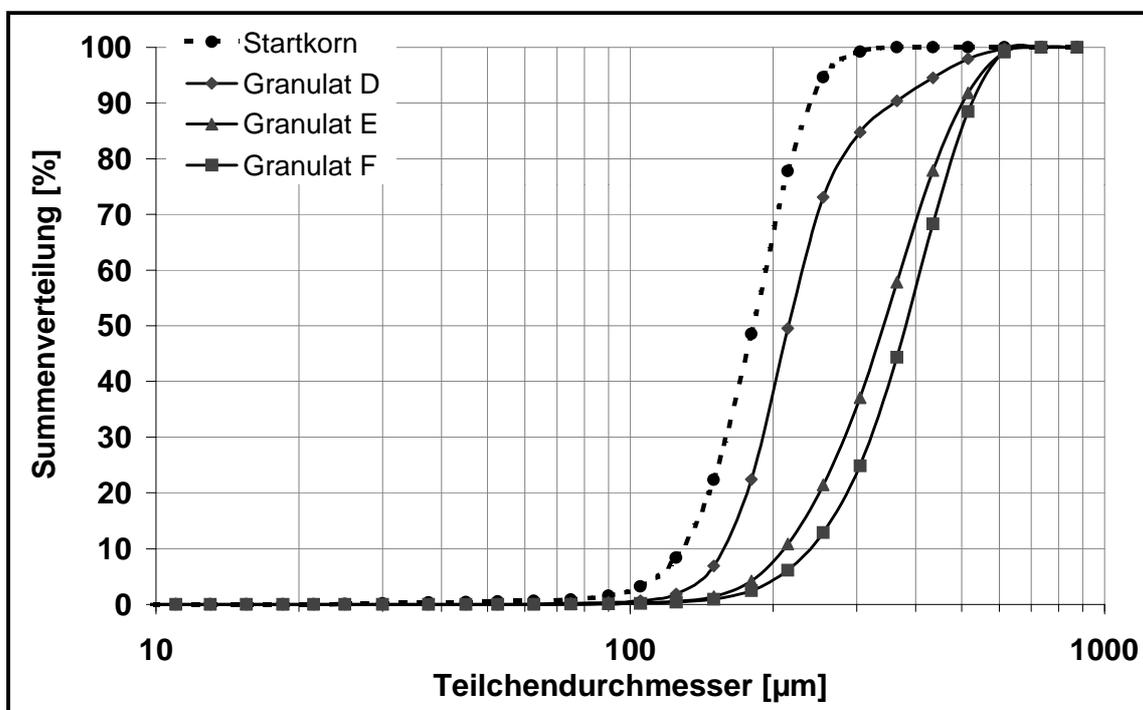


Abb. 4.20 Vergleich der Partikelgrößenverteilungen der bei 45 °C hergestellten Granulate (ausgefüllte Symbole) mit Emcompress anhydrat (gestrichelte Linie)

Agglomeration stattgefunden hat (Abbildung 4.20). Die mittleren Durchmesser der Granulatkörner belaufen sich auf 221 μm für Granulat D, 343 μm bei E sowie 378 μm für F. Diese Produkte sind durch eine breite Verteilung gekennzeichnet. Dadurch können keine Rückschlüsse auf eine einheitliche Schichtdicke aus aufgesprühtem Mannit/Sorbit auf dem Ursprungskorn gezogen werden.

Analyse des thermischen Verhaltens

Werden die Granulate direkt nach der Herstellung mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie untersucht, ergibt sich ein einheitliches Bild: Trotz des Vorhandenseins ausreichender Mengen an Sorbit, tritt unter 100 $^{\circ}\text{C}$ bei keinem der Produkte ein Schmelzvorgang auf (Abbildung 4.21). Erst im Bereich von 145 $^{\circ}\text{C}$ beginnt das Schmelzen des Mannits. Hier zeichnet sich ein breiter Schmelzpeak ab, der auf der Verunreinigung durch Sorbit beruht.

Nach einmonatiger Lagerung bei Raumtemperatur werden die Granulate erneut auf ihr thermisches Verhalten untersucht (Abbildung 4.22). In den Schmelzkurven der getrockneten Granulate D und E sind nun zwei Schmelzereignisse zu verzeichnen. Bei 75 $^{\circ}\text{C}$ schmilzt Sorbit in Form seiner erstarrten Schmelze. Vor dem Aufschmelzen von Mannit nimmt die Kurve im Bereich von 140 $^{\circ}\text{C}$ einen leicht wellenförmigen Verlauf.

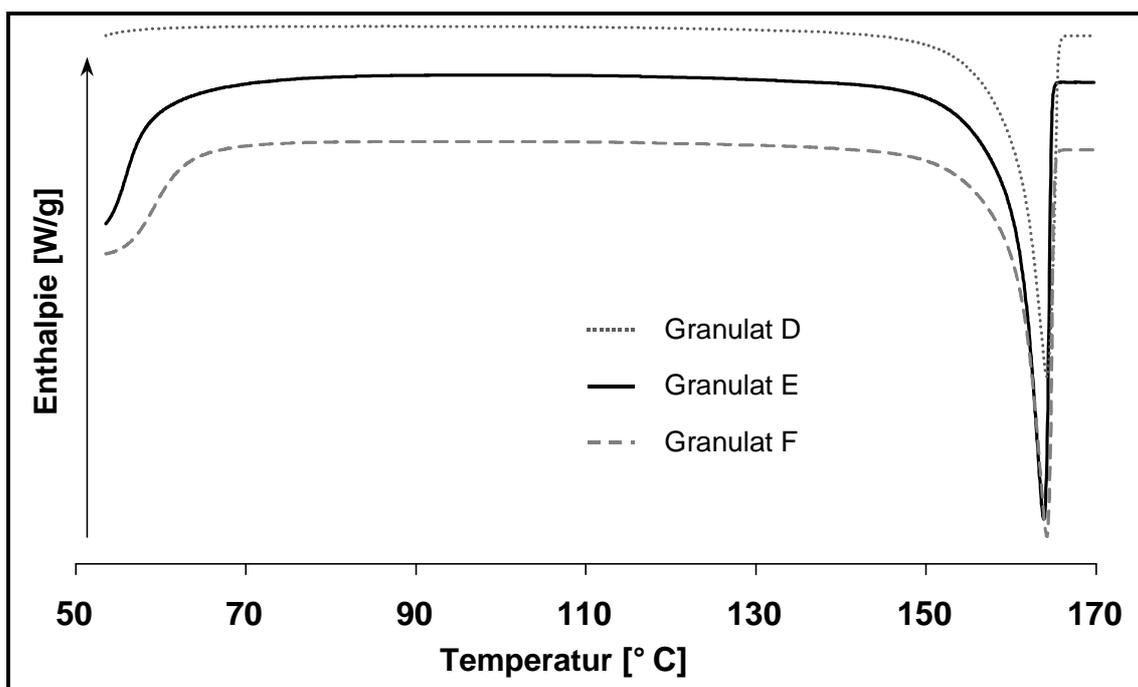


Abb. 4.21 Schmelzkurven der Granulate, die bei 45 $^{\circ}\text{C}$ hergestellt wurden, direkt nach Herstellung; Aufheizrate 2 K/min

Dies ist durch eine polymorphe Umwandlung zu erklären, welche in Gegenwart von Sorbit bei δ -Mannit ausgelöst wird. Nebeneinander entstehen α - und β -Mannit, die parallel zu ihrer Entstehung aufschmelzen.

Nach der Lagerung sind bei Granulat F, das in Anschluss an die Herstellung nicht getrocknet wird, keine Veränderungen zu detektieren.

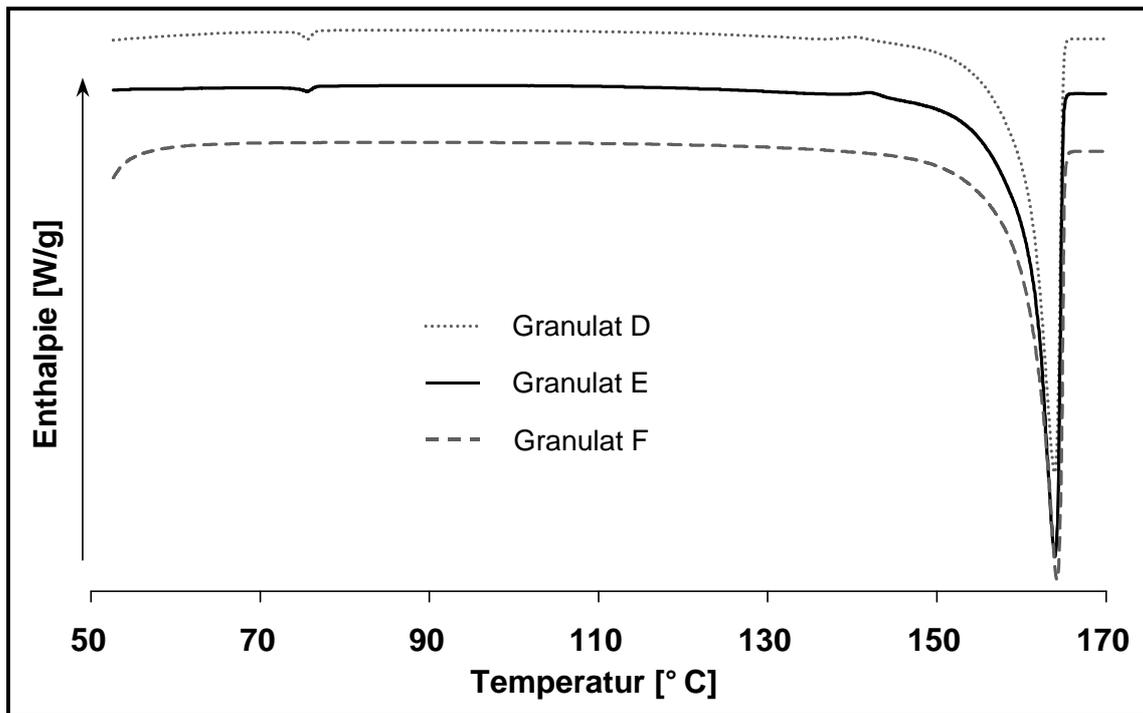


Abb. 4.22 DSC-Aufheizkurven der Granulate D, E, F nach einmonatiger Lagerung bei Raumtemperatur; Heizrate 2 K/min

Anhand der DSC-Messungen kann gezeigt werden, dass sich Wirbelschichtgranulate aus Mannit/Sorbit bei Lagerung unter verschiedenen Feuchten genauso verhalten wie co-sprühgetrocknete Mischungen aus beiden Komponenten (siehe Kapitel 3).

Ergebnisse der röntgenpulverdiffraktometrischen Untersuchungen

Von Proben, die direkt am Ende des Sprühprozesses entnommen wurden, beziehungsweise von getrockneten Mustern werden Röntgendiffraktogramme aufgenommen. Es zeigt sich, dass Mannit in getrockneten Granulaten in zwei Modifikationen – der β - und δ -Form – vorliegt. Sorbit kann in keiner seiner

kristallinen Polymorphe sondern nur andeutungsweise als erstarrte Schmelze identifiziert werden.

Bei Proben in feuchtem Zustand liegt die β -Modifikation von Mannit vor. Die Anwesenheit von Sorbit ist nicht auszumachen. Dieser Befund deckt sich mit den Erkenntnissen aus der Untersuchung co-sprühgetrockneter Mannit/Sorbit-Mischungen.

Betrachtung der Granulate unter dem Rasterelektronenmikroskop

Die Abbildungen 4.23-4.24 machen deutlich, dass bei allen Granulaten übereinstimmend dieselben Strukturen auftreten. Lange, spitz zulaufende Kristalle, die in alle Raumrichtungen ragen, prägen die Oberflächenstruktur. Die entstandene Oberfläche hat große Ähnlichkeit mit den beim Coating von Glaskugeln gebildeten nadelförmigen Kristallen.

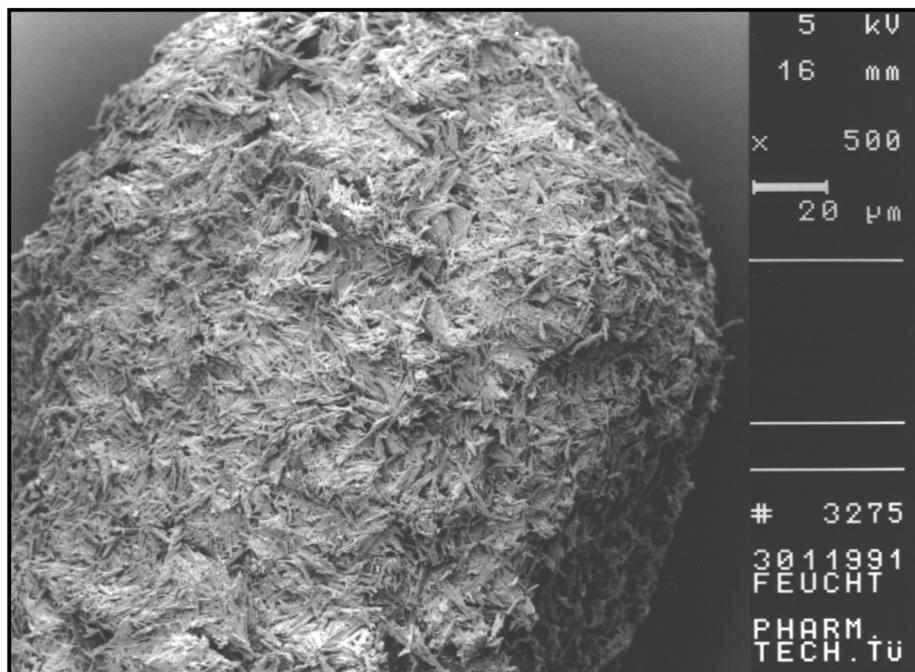


Abb. 4.23 Aufnahme eines Granulatkorns mit Emcompress anhydrat als Startkorn, das bei 45 °C produziert wurde; Länge des Balkens 20 μ m

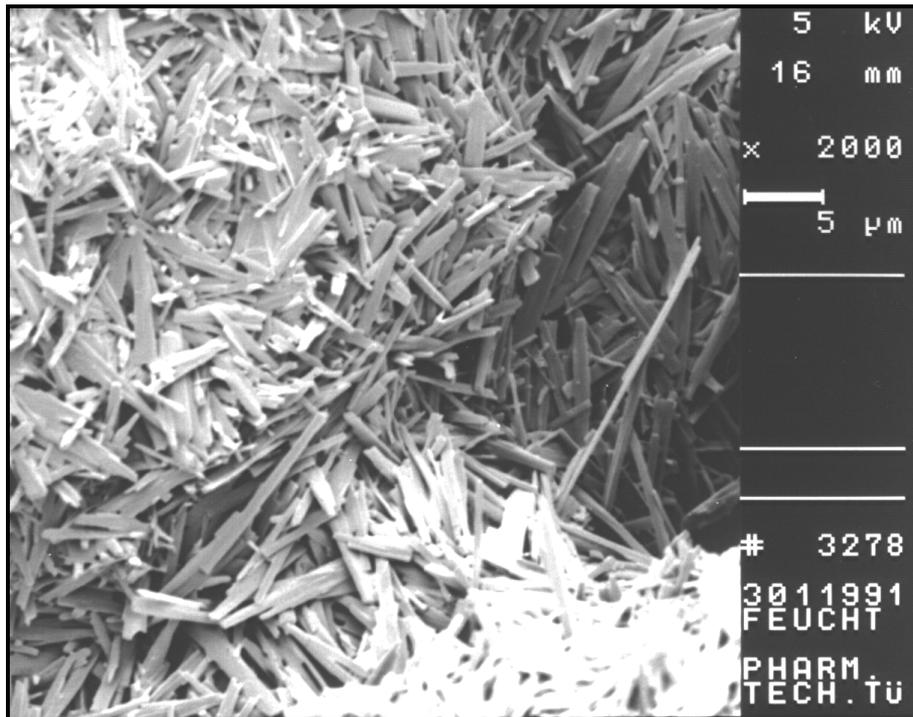


Abb. 4.24 Oberflächenansicht eines bei 45 °C hergestellten Partikels mit Emcompress anhydrat als Startkorn; Länge des Balkens 5 µm

4.4.4 Granulationsversuche bei hoher Zuluftfeuchte

Die Prozessluft für die Granulationsversuche wird vom Ventilator des Hüttlin Kugelcoaters aus dem Raum angesaugt. Da, wie eingangs erwähnt, keine Vorrichtung zur Konditionierung der eingesaugten Luft vorhanden ist, sind die Feuchten jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen. Der absolute Wassergehalt der Luft kann unter den gegebenen Laborbedingungen zwischen 5.8 g und 12.5 g Wasser pro Kilogramm Luft variieren. Nachdem sich herausgestellt hat, dass die Feuchte während und nach dem Prozess eine entscheidende Rolle spielt, wird in den nachfolgenden Versuchen die Tragweite dieses Parameters überprüft. Bei diesen Versuchen herrscht mit 12 g Wasser pro Kilogramm Luft eine etwa doppelt so hohe absolute Feuchte wie in den vorausgegangenen Prozessen.

Bei einer Zulufttemperatur von 70 °C werden wiederum drei Granulationen durchgeführt. Bei Sprühgeschwindigkeiten von 26.5 bis 29 g Mannit/Sorbit-Lösung

pro Minute resultieren Temperaturen zwischen 30 °C und 31 °C im Produktbereich und 32.7 °C bis 34 °C in der Entspannungszone. Die absoluten Feuchten der Abluft schwanken zwischen 18.6 und 22.0 g Wasser pro kg Luft. In Tabelle 4.3 finden sich die wesentlichen Parameter der Granulationsversuche.

Tab. 4.3 Charakteristische Daten der Granulationsprozesse bei 70 °C und hoher Zuluftfeuchte

Charge	Zuluft- feuchte [g/kg Luft]	Sprüh- rate [g/min]	Produkt- temperatur [°C]	Abluft- temperatur über Gut [°C]	Abluft- feuchte [g/kg Luft]
G	12.0	26.5	31.0	33.9	22.0
H	12.0	28.6	30.0	33.3	20.4
J	10.5	29.0	30.5	32.7	18.6

Der Hauptaspekt dieser Versuchsreihe liegt in der Steuerung der Ausbildung einer bestimmten Struktur auf der Partikeloberfläche. Nach diesem Maßstab werden die entstandenen Granulate beurteilt.

Unter dem Rasterelektronenmikroskop zeigen sich nadelbedeckte Partikel (Abbildung

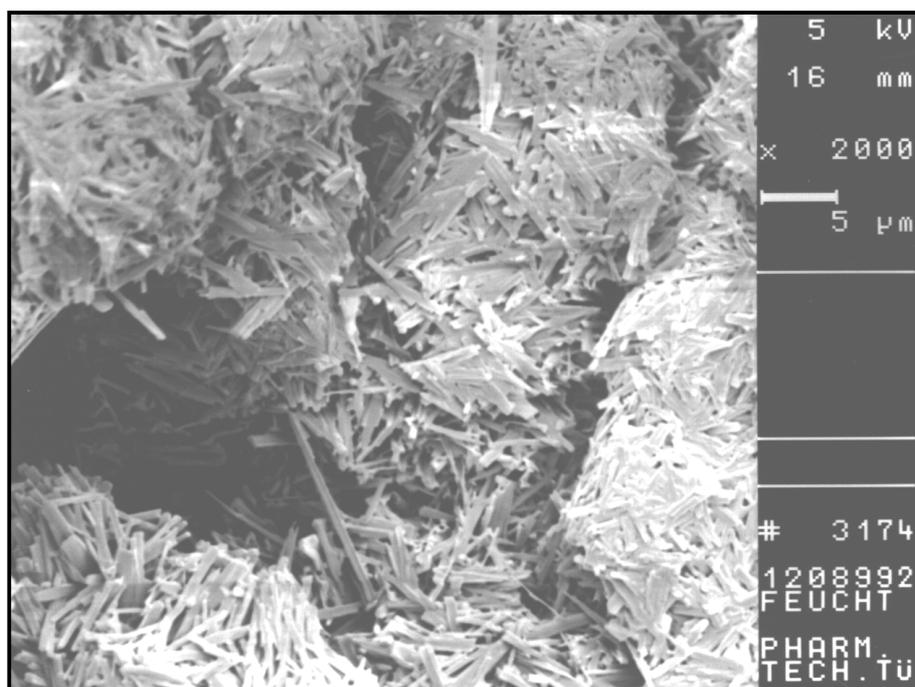


Abb. 4.25 Aufnahme eines bei 70 °C und hoher Zuluftfeuchte hergestellten Granulates; Länge des Balkens 5 µm

4.25). Diese Struktur ist einheitlich über das gesamte Gut verbreitet. Der Unterschied zu den Granulaten, die ebenfalls bei 70 °C hergestellt wurden (Abb. 4.15), jedoch bei geringeren Zuluftfeuchten, ist auffallend: Die geringe Feuchte der Zuluft führt hier zur Ausbildung stumpfer, plättchenartiger Kristalle auf der Oberfläche der Granalien.

Aus der Tatsache, dass sich die einzelnen Versuche nur marginal in ihrer Durchführung unterscheiden, kann gefolgert werden, dass die Ausgangsfeuchte der Zuluft für die resultierenden Oberflächenstrukturen eine wichtigere Rolle einnimmt als die Granulationstemperatur.

Außer den zu erwartenden Einschränkungen bezüglich der Sprühgeschwindigkeit haben höhere Zuluftfeuchten auf Granulationen, die bei 45 °C ablaufen, keine nennenswerten Auswirkungen. Verglichen mit „Normalbedingungen“ ändert sich die Morphologie der Granalien nicht.

4.4.5 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile der Tabletten

Bei der Charakterisierung der Granulate können Unterschiede als Folge der verschiedenen Prozesstemperaturen herausgearbeitet werden. In einem Tablettierversuch soll überprüft werden, inwieweit sich die beobachteten Unterschiede in den Tablettierqualitäten der Produkte niederschlagen.

Über die Tablettierung von Mannit/Polyvinylpyrrolidon-Granulaten an einer Rundlauf-tablettenpresse berichten Juppo et al. (1995). Mannit-Granulate erweisen sich hier als überlegenes Tablettiergut, aus dem feste, wenig poröse Presslinge entstehen. Die Ausübung eines Kompressionsdruckes auf die Partikel löst zeitabhängig plastische Verformungen aus, was einen hohen Verdichtungsgrad nach sich zieht. Im Vergleich zu Mannitkristallen wird die Ausbildung formschlüssiger Bindungen durch die fibröse Struktur der Granalien begünstigt. In einer zweiten Arbeit (1996) beschäftigt sich Juppo erneut mit dem Kompressionsverhalten von Mannit-Granulaten. Mit Hilfe von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen beweist die Autorin ihre Erkenntnisse über den bereits bei 4 kN maximaler Presskraft hohen Verdichtungsgrad der Tabletten.

In dieser Arbeit werden unter Zusatz von 1% Magnesiumstearat als Schmiermittel neben Emcompress anhydrat die Granulate B, C, E sowie F bei Presskräften zwischen 4.5 und 25 kN an einer Rundlauf-tablettenpresse tablettiert. Anhand der Werte für die

Bruchfestigkeit der Tabletten wird für jede Charge ein im untenstehenden Diagramm (Abbildung 4.26) abgebildetes Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil erstellt. Tabelle 4.4 enthält eine Aufstellung der korrespondierenden Daten.

Emcompress anhydrat ist durch eine lineare Abhängigkeit der Bruchfestigkeit von der Presskraft gekennzeichnet. Ein steil ansteigendes, auch bei hohen Presskräften nicht in ein Plateau mündendes Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil charakterisiert diese sprödebrüchige Substanz. Dieses Verhalten erfüllt die Erwartungen an wasserfreie Dicalciumphosphate, die sich an den Arbeiten von Schmidt und Herzog (1996) sowie von Jetzer et al. (1984) orientieren.

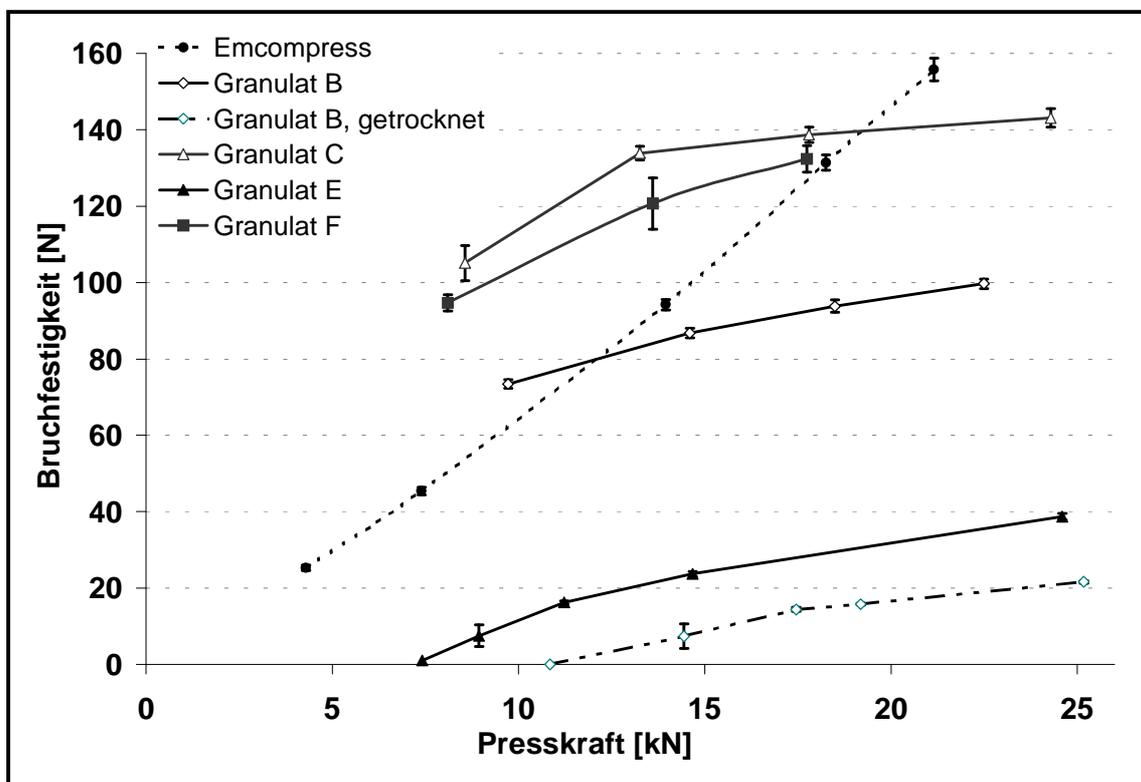


Abb. 4.26 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil von Granulaten auf Basis Emcompress anhydrat unter Zusatz von 1 % Magnesiumstearat. Als Vergleich sind die Werte für Tabletten aus reinem Emcompress anhydrat angegeben (gestrichelte Linie mit runden Symbolen)

Tab. 4.4 Ergebnisse der Tablettierung der Granulate an einer Rundlauftablettenpresse

Charge	Presskraft [kN]	Bruchfestigkeit [N]	Tablettengewicht [mg]
Emcompress anhydrat	4.3 ± 0.04	25.3 ± 0.72	502.29 ± 1.43
	7.4 ± 0.09	45.4 ± 0.98	505.75 ± 1.03
	14.0 ± 0.10	94.2 ± 1.33	513.61 ± 0.92
	18.3 ± 0.05	131.4 ± 2.03	512.38 ± 0.83
	21.2 ± 0.09	155.8 ± 2.99	511.64 ± 0.44
Granulat B	9.7 ± 0.55	73.4 ± 1.10	507.02 ± 3.77
	14.6 ± 0.09	86.8 ± 1.27	511.40 ± 0.88
	18.5 ± 0.29	93.8 ± 1.62	512.23 ± 1.43
	22.5 ± 0.13	99.7 ± 1.28	512.41 ± 1.22
Granulat B, getrocknet	10.9 ± 0.09	0.0	507.97 ± 0.98
	14.4 ± 0.10	7.4 ± 3.23	506.39 ± 0.85
	17.5 ± 0.06	14.4 ± 0.52	506.53 ± 0.60
	19.2 ± 0.10	15.8 ± 0.26	506.46 ± 0.63
	25.2 ± 0.04	21.6 ± 0.32	508.65 ± 0.47
Granulat C	8.6 ± 0.23	105.1 ± 4.58	494.68 ± 1.73
	13.3 ± 0.25	133.9 ± 1.76	505.50 ± 1.58
	17.8 ± 0.21	138.7 ± 2.00	501.01 ± 0.95
	24.3 ± 0.26	143.1 ± 2.42	504.37 ± 1.27
Granulat E	8.9 ± 0.07	7.5 ± 2.84	516.61 ± 1.28
	11.2 ± 0.11	16.2 ± 0.39	515.94 ± 1.02
	14.7 ± 0.22	23.7 ± 0.66	510.81 ± 1.96
	24.6 ± 0.14	38.7 ± 0.83	516.35 ± 1.02
Granulat F	8.1 ± 0.14	94.7 ± 2.11	486.56 ± 1.66
	12.0 ± 0.29	99.8 ± 3.79	501.68 ± 4.51
	17.7 ± 0.22	132.4 ± 3.45	491.76 ± 3.38

Dicalciumphosphat-Partikel, die eine Hülle aus Mannit/Sorbit tragen, heben sich von einem solchen Verhalten deutlich ab. Vornehmlich treten diese Kontraste im Bereich hoher Presskräfte auf, wo die Kurven sichtlich abflachen und ein Plateau erreicht wird. Durch diese Veränderungen gleichen die Profile eher denen reiner Mannit/Sorbit-Granulate. Dass die Struktur der Partikel mit Fremdkorn und aufgesprühter Hülle inhomogen ist, macht sich in einer Verschlechterung der Kompressibilität bemerkbar, die letztendlich zu geringeren Bruchfestigkeiten führt. Insgesamt zeichnen sich die Produkte durch eine sehr gute Fließfähigkeit aus, was sich auf minimale relative Standardabweichungen der Presskräfte und der Bruchfestigkeiten auswirkt. Die Tendenz zur Belagbildung an den Stempelflächen verhindert eine Tablettierung der Granulate im niederen Presskraftbereich unter 8 kN.

Wie aus dem Diagramm 4.26 hervorgeht, ergeben die Granulate B und C, die bei einer Zulufttemperatur von 70 °C hergestellt wurden, bei geringen Pressdrücken mechanisch festere Tabletten als die Presslinge aus Emcompress anhydrat. Die durch eine Erhöhung der Presskraft maximal erreichbaren Bruchfestigkeiten liegen in einem Bereich von 100 N bis 140 N.

Weitaus größere Unterschiede treten bei den Granulaten auf, bei deren Produktion mit einer Prozesstemperatur von 45 °C gearbeitet wurde. Hier spielt die verbliebene Restfeuchte eine große Rolle.

Das mit Nadeln besetzte, feuchte Granulat F lässt sich gut tablettieren und ergibt Presslinge mit hoher Festigkeit. Was die mechanische Festigkeit der Tabletten anbelangt, so werden die Eigenschaften von Emcompress anhydrat im niederen Presskraftbereich zunächst sogar übertroffen. Die Nadelstruktur an der Oberfläche erleichtert die Verformung und verbessert den Zusammenhalt der Partikel.

Erst bei Kompressionskräften >15 kN nähert sich die Bruchfestigkeit einem Grenzwert von 135 N an, was zum Teil in der Inhomogenität im Aufbau der Partikel seine Ursache hat. Das getrocknete Granulat E erfüllt kaum die Anforderungen, die in puncto Festigkeit an Tabletten zu stellen sind: Bei Presskräften von nahezu 25 kN bewegen sich diese lediglich in einem Bereich von 40 N. Die geringe Feuchte im Granulat erschwert die plastische Verformung der Granalien, so dass kein

Zusammenhalt zustande kommt. Des Weiteren ist eine leichte Deckelneigung festzustellen – ein für Mannit und Sorbit völlig untypisches Problem.

Die mechanischen Festigkeiten der Tabletten stehen in direktem Zusammenhang mit der Restfeuchte des Granulates. Dies kann auch für Chargen, die bei 70 °C Prozesstemperatur hergestellt wurden, gezeigt werden. Produkt B wird nach Trocknung auf einen Restwassergehalt von 0.5% ein zweites Mal verpresst. Der Verlauf des Presskraft-Bruchfestigkeits-Profiles bildet die unzureichenden Tablettierqualitäten deutlich erkennbar ab: Die maximal erreichbare Bruchfestigkeit der Tabletten liegt knapp über 20 N. Nicht einmal durch Presskräfte über 25 kN kann ein Zerfallen der Tabletten in die Ausgangspartikel bei geringster Beanspruchung verhindert werden.

4.4.6 Stabilität der Nadeln nach Herstellung der Granulate

Um die Vorteile einer nadelbesetzten Oberfläche nutzen zu können, wird der Erhaltung der Nadelstrukturen beziehungsweise ihrer Stabilität großes Interesse beigemessen.

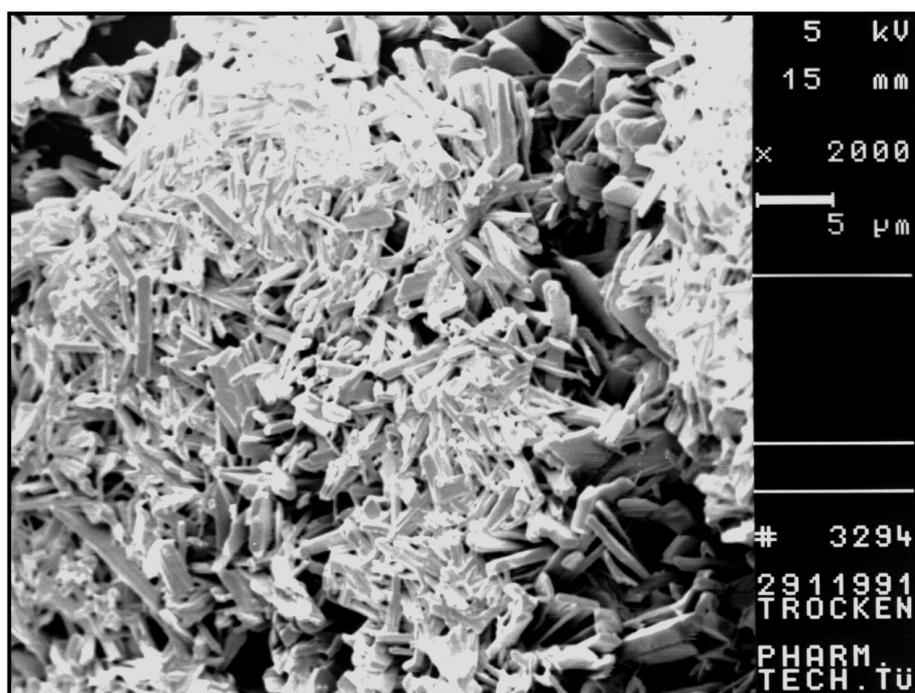
Im Anschluss an den Sprühvorgang sind die Granalien während der Trocknungsphase einer starken mechanischen Beanspruchung ausgesetzt. Hier treten vorrangig Beschädigungen durch Abrieb auf. Exponierte Stellen werden im Zuge der Wirbelbewegung glatt geschliffen. Leichte Verbesserungen können, bei gleichbleibender Trocknungszeit von fünf Minuten, bereits durch ein Absenken der Trocknungstemperatur erzielt werden.

Eine weitere Möglichkeit zu trocknen, die zugleich eine Zerstörung durch Abrieb ausschließt, besteht darin, das Gut am Ende des Sprühvorganges im feuchten Zustand zu entnehmen, es auf Horden auszubreiten und über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 30 °C schonend die Feuchte zu entziehen.

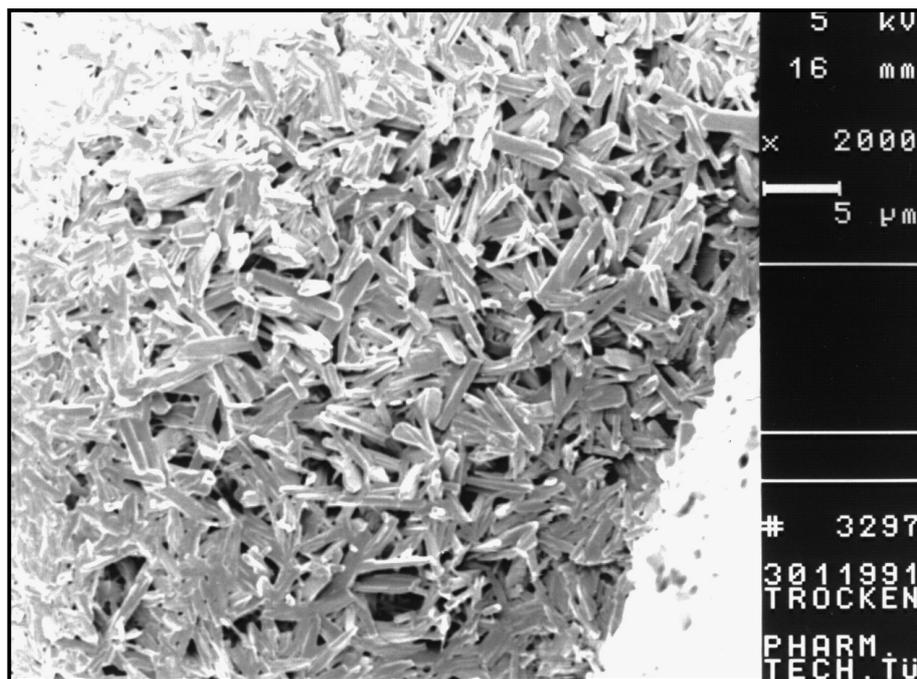
Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abbildungen 4.27 - 4.28) derart behandelter Granulate bringen jedoch Erstaunliches an den Tag: die Nadeln bilden sich bei einer solchen Verfahrensweise zurück in stäbchenartige Unebenheiten. Vereinzelt verbergen sich in Vertiefungen verbliebene Nadeln.

Produkte, die zunächst in feuchtem Zustand gelagert wurden, und der oben geschilderten Behandlung unterzogen werden, zeigen keinerlei Veränderungen in ihrem Erscheinungsbild. Eine Temperung derselben Charge bei 100 °C über 24 Stunden ergibt ein entsprechendes Bild. Selbst unter „Stressbedingungen“ bleibt die Nadelstruktur stabil und zeigt sich unverändert in Größe und Form.

Zusammenfassend lässt sich folgendes Fazit ziehen: wie schon bei den vorausgehenden Versuchen mit Mannit/Sorbit veranschaulicht werden konnte, bedarf es zweier Parameter für die Ausbildung und Erhaltung nadelförmiger Kristalle. Die Zeit spielt hierbei eine ebenso wichtige Rolle wie der Feuchtigkeitsgehalt der Probe. Werden diese Voraussetzungen missachtet, verläuft die Nadelbildung reversibel.



*Abb. 4.27 Granulat D nach 24-stündiger Trocknung bei 30 °C;
Länge des Balkens 5 µm*



*Abb. 4.28 Granulat E nach 24-stündiger Trocknung bei 30 °C;
Länge des Balkens 5 μm*

4.4.7 Untersuchung der Nadelstrukturen

Zur Klärung der Frage, ob die nadelförmigen Strukturen aus Sorbit beziehungsweise hauptsächlich aus Sorbit bestehen, werden feuchte, mit Nadeln bedeckte Partikel Temperaturen von 30 °C und 100 °C über 24 Stunden ausgesetzt. Anschließend werden die Proben unter dem Rasterelektronenmikroskop betrachtet.

Wie aus den Abbildungen 4.29 und 4.30 deutlich hervorgeht, sind am Produkt keine Veränderungen festzustellen. Ein Erhitzen über die Schmelzpunkte aller Sorbit-Modifikationen hinaus kann die Nadeln nicht zerstören (siehe 4.4.6.).

Folglich muss es sich um Mischkristalle oder Kristallagglomerate aus Mannit und Sorbit handeln. Wahrscheinlich stört die Gegenwart von Sorbit die Ausbildung der normalen Kristalle des Mannits in dreidimensionaler Richtung dergestalt, dass bevorzugt die Nadelform entsteht.

In der Literatur wird von einem Auskristallisieren von Mannit aus einer 25%igen wässrigen Lösung in Nadelform berichtet (Epperson, 1978). Einerseits wird dieser Effekt vom Hersteller auf das Plastikgefäß zurückgeführt, in dem sich der Prozess

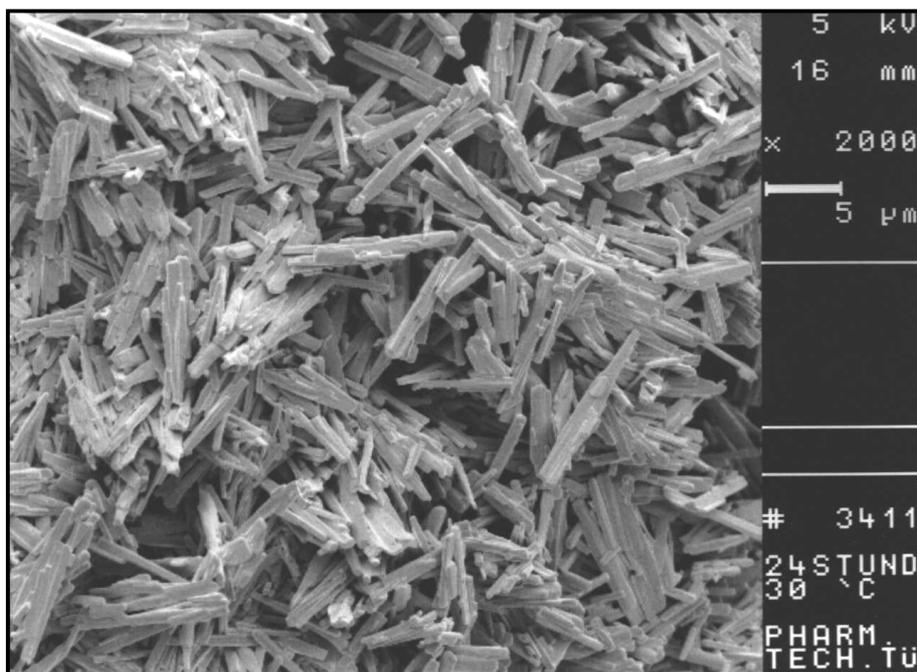


Abb. 4.29 Granulat nach 24-stündiger Lagerung bei 30 °C

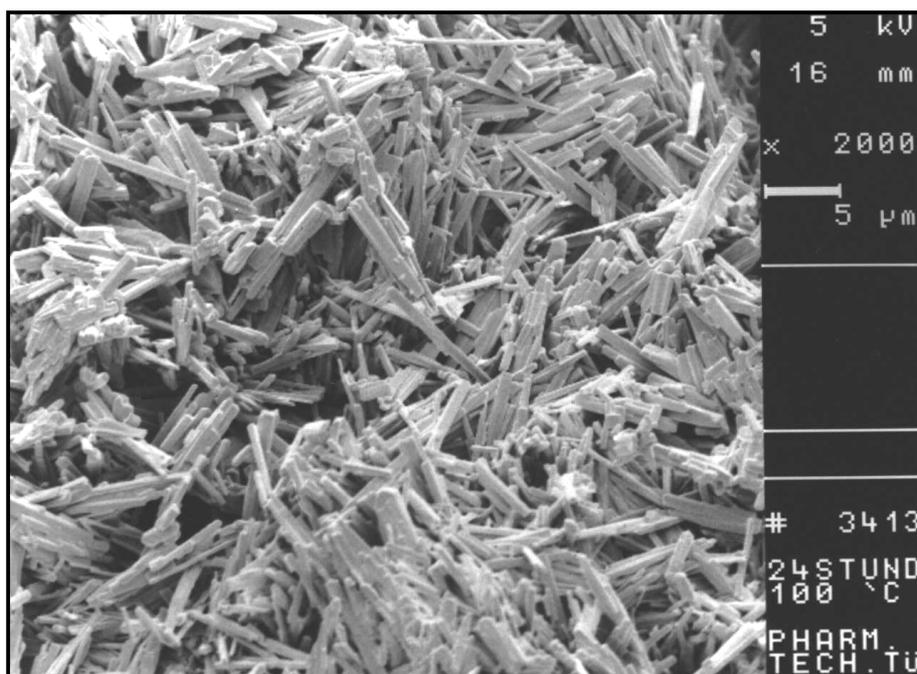


Abb. 4.30 Granulat nach 24-stündiger Lagerung bei 100 °C

abspielt, andererseits wird eine langsame, ungestörte Kristallisation des Mannits als Ursache postuliert.

Ähnliche Phänomene sind von der Aminosäure L-Alanin bekannt. Mit den Wechselwirkungen dieser Aminosäure und strukturähnlichen Molekülen beschäftigen

sich Lechuga-Ballesteros et al. (1993, 1995a, b). Sie beobachten, dass L-Alanin in Gegenwart von 0.3 % (m/m) L-Leucin anstatt in der üblichen Form in langen, dünnen Nadeln auskristallisiert. Als Erklärung für dieses Phänomen postulieren sie: Durch stereospezifische Adsorption des Fremdmoleküls soll das Kristallwachstum in einer der Richtungen gehemmt sein, was zwangsläufig eine andere Morphologie des L-Alanins nach sich zieht.

Dass nicht nur organische Stoffe in ihrer Kristallisation manipuliert werden können, beschreiben Blisnakov und Kirkova (1957) an den Beispielen der anorganischen Salze Natriumhypochlorat (NaClO_3) und Bleinitrat ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$), deren Kristallform sich in Anwesenheit von Natriumsulfat beziehungsweise Methylenblau ändert. Ihren Ergebnissen zufolge kann je nach Wahl der Bedingungen durch Adsorptionen von „Fremdmolekülen“ und anschließende Aggregatbildung die Wachstumsgeschwindigkeit der Kristalle beeinflusst werden oder das Wachstum in eine Raumrichtung sogar gänzlich unterbunden werden.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Vorversuche, durch Granulation auf der Basis kristallinen Mannits in der Wirbelschicht Mischungen aus Mannit/Sorbit herzustellen, zeigen das Auftreten verschiedener Oberflächenstrukturen. Dabei liefert der Anteil an Sorbit in der Sprühflüssigkeit einen wesentlichen Beitrag zur entstehenden Oberflächenstruktur: Hohe Sorbitanteile in der Auftragslösung korrelieren mit der Ausbildung fadenartiger Strukturen. Wenig Sorbit führt dagegen zu eher länglichen, nadelförmigen Kristallen. Diese Unterschiede sind in den thermischen Eigenschaften wiederzufinden. Hohe Sorbitgehalte fördern die Entstehung mehrerer Modifikationen von Sorbit.

Jedoch erschwert die während der Versuche zunehmende elektrostatische Aufladung die Herstellung von Granulaten aus Mannit/Sorbit-Mischungen im Kugelcoater.

Durch Aufsprühen einer Mannit/Sorbit-Lösung in der Zusammensetzung 90:10 auf Glaskugeln wird geprüft, inwieweit die vorhandene Oberfläche ausschlaggebend für die entstehenden Strukturen ist. Diese Versuche beweisen, dass die Morphologie der Granalien die Beschaffenheit des Untergrundes nicht nachbildet: Beim Auskristallisieren der Polyolmischung aus der Sprühlösung entstehen Nadelstrukturen. Für die Ausbildung von nadelförmigen Kristallen spielt es demnach keine Rolle, ob auf eine glatte oder auf eine von leichten Unebenheiten geprägte Oberfläche gesprüht wird. Dies ist eine Eigenschaft der Kombination aus Sorbit und Mannit.

Die gute Reproduzierbarkeit der Versuche, in denen Emcompress anhydrat als Startkorn eingesetzt wird, kann innerhalb gewisser Grenzen an den Verläufen der Temperaturen beziehungsweise relativen Feuchten nachvollzogen werden und spiegelt sich in den untersuchten Eigenschaften der Granulate wieder.

Hohe Granulationstemperaturen bei der Herstellung von 70 °C verleihen durch ein Coating den Produkten ein von plättchenartigen Kristallen geprägtes Aussehen. Granulationen bei 45 °C Zulufttemperatur begünstigen dagegen die Ausbildung einer Nadelstruktur auf der Oberfläche der Granalien, wobei sich durch die niedrige Temperatur Agglomerationserscheinungen nicht vermeiden lassen. Anhand der Versuche, die bei hohen Eingangsfeuchten ablaufen, kann gezeigt werden, dass unter

derartigen Bedingungen der Feuchte eine wichtigere Bedeutung zukommt als der Temperatur der Prozesse. In jedem Falle entstehen Nadeln.

Sorbit und Mannit kristallisieren aus der Sprühlösung nicht getrennt voneinander aus. Sorbit kann isoliert nur bei getrockneten Granulaten in Form der erstarrten Schmelze identifiziert werden. Bei allen anderen Produkten wird Sorbit durch die rasch erfolgende Kristallisation des Mannits mitgerissen und mit in das Kristallgitter integriert. Makroskopisch äußert sich dies in der Ausbildung nadelförmiger Strukturen. Dieser Vorgang ist hochgradig sensibel gegenüber Temperatur und Feuchte, das heißt bei niedrigen Zulufttemperaturen und hohen Produktfeuchten läuft die Ausbildung der Nadeln bevorzugt ab. Veränderte Verhältnisse treten bei hohen Eingangsfeuchten auf: Dann dominiert der Einfluss der Feuchtigkeit die Prozess-temperatur, so dass ausschließlich Nadeln gebildet werden.

Hinreichende Stabilität gegenüber Desorption von Wasser weisen Granalien mit nadelbesetzter Oberfläche erst nach Lagerung auf. Erfolgt die Trocknung unmittelbar nach der Herstellung, ist mit einer Rückbildung der Strukturen zu rechnen.

Im Querschnitt durch ein Granulat Korn kann der Schichtaufbau, bestehend aus Kernzone sowie aufgesprühter Hülle aus Mannit/Sorbit, klar differenziert werden.

Der Überzug aus Mannit/Sorbit (90:10) modifiziert die Tablettiereigenschaften von Emcompress anhydrat drastisch. Der Einfluss der Restfeuchte im Tablettiergut kommt im Verlauf der Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile stärker zum Ausdruck als die Herstellungstemperatur. Zufriedenstellende Tablettenfestigkeiten werden bei Granulatfeuchten von 2% und mehr erreicht. Bei geringeren Feuchten, beispielsweise bedingt durch eine Trocknung, resultieren trotz hoher Presskräfte unzureichend feste Presslinge.

KAPITEL 5

EINFLUSS DER GRANULATIONSBEDINGUNGEN IM GLATT WIRBELSCHICHTGRANULATOR GPCG 5 AUF DIE OBERFLÄCHENSTRUKTUR VON MANNIT/SORBIT-GRANULATEN

5.1 Einleitung

Das Vorhaben, im Hüttlin Kugelcoater reine Mannit/Sorbit-Granulate herzustellen, scheitert an der starken elektrostatischen Aufladung der Pulver während des Granulationsprozesses. Mit Hilfe eines Glatt Wirbelschichtgranulators vom Typ GPCG 5 soll dies im Technikumsmaßstab nach dem Prinzip des *top spray* Verfahrens realisiert werden. Durch seine Bauart weist das Gerät Vorteile gegenüber dem Hüttlin Kugelcoater auf: Anstelle eines Glasrohrs wie beim Hüttlin HKC umgibt hier ein Metallkörper die Wirbelzone; so kann es nicht zur elektrostatischen Aufladung des Granuliergegutes kommen.

In ähnlicher Weise wie in Kapitel 4 geschildert, werden die Auswirkungen der Prozessparameter auf die Produkteigenschaften untersucht. Besonderes Interesse liegt dabei auf den Oberflächenstrukturen der Granalien. Mit reinen Mannit/Sorbit-Mischungen sollen die Resultate nachgeahmt werden, die auf der Basis eines Fremdkorns erzielt werden konnten.

Nach der Herstellung werden die Produkte mittels Rasterelektronenmikroskopie untersucht, um die Beschaffenheiten der Oberflächen festzustellen. Weiterhin werden die pulvertechnologischen Eigenschaften, das Schmelzverhalten sowie das Tablettierverhalten der Granulate geprüft. Soweit möglich sollen diese Ergebnisse mit der Oberflächenstruktur korreliert werden.

Außerdem soll beurteilt werden, inwieweit die Polyolkombinationen tatsächlich nur die positiven Eigenschaften jeder Komponente übernehmen. Zum einen ist zu prüfen, ob sich trotz Zusatz von Sorbit die Hygroskopizität der Granulate in einem niedrigen Bereich bewegt. Zum anderen soll über die Kombination eine Verbesserung der

mechanischen Festigkeiten der Tabletten erreicht werden. Die Auswirkung des Sorbitgehaltes auf die Tablettiereigenschaften der Produkte muss bewertet werden.

5.2 Herstellung von Mannit/Sorbit-Granulaten

Die Ausbildung von Oberflächenstrukturen steht in direktem Zusammenhang mit dem Anteil an Sorbit in der Mischung. Dieser soll auf Grund der negativen Eigenschaften des Sorbits, wie dessen Hygroskopizität und Neigung zum Nachhärten, möglichst gering sein. Ein Kompromiss zwischen beiden Anforderungen wird in den Mischungsverhältnissen mit 90 Teilen Mannit plus 10 Teile Sorbit sowie mit 95 Teilen Mannit plus 5 Teile Sorbit gefunden. Die Granulierung erfolgt stets nach demselben Prinzip. Im untenstehenden Fließdiagramm (Abbildung 5.1) sind die einzelnen Granulationsschritte am Beispiel der Mannit/Sorbit-Granulate in der Zusammensetzung 90:10 dargestellt.

Das eigentliche Startkorn für die Hauptsprühversuche entsteht in zwei Schritten. Im ersten Schritt wird, ausgehend von kristallinem δ -Mannit, die gewünschte Sorbitkonzentration im Mischungsverhältnis erzielt, während der zweite Schritt hauptsächlich zur weiteren Reduktion des Kernanteils gedacht ist. Solcherart hergestelltes

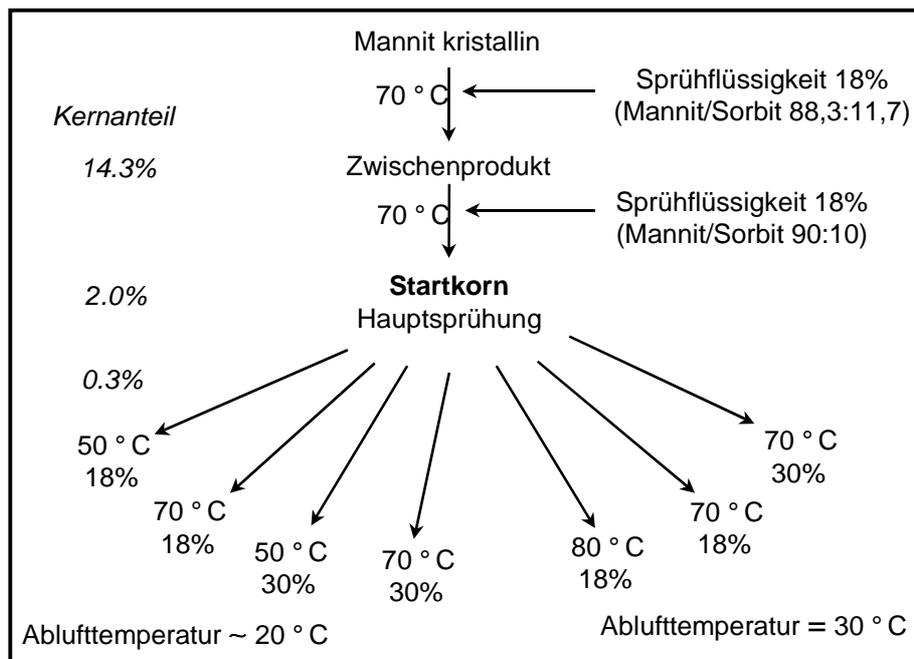


Abb. 5.1 Schematische Darstellung der einzelnen Schritte bei der Herstellung der Granulate am Beispiel Mannit/Sorbit 90:10

Material zeichnet sich durch einen vernachlässigbar geringen Kernanteil an ursprünglich eingesetztem kristallinen Mannit von 2% aus. Der Einfluss des Ursprungskorns auf das Ergebnis der Granulation kann deshalb vernachlässigt werden.

Unter Variation der Parameter Zulufttemperatur sowie Konzentration der zu versprühenden Lösung sollen in der Hauptsprühphase mit vier Versuchen die Randbedingungen für den Prozess abgedeckt werden (Abb. 5.1, links unten). Eine für die Aufrechterhaltung der Granulation erforderliche Mindesttemperatur setzt dabei das untere Limit. Im oberen Temperaturbereich wird dagegen durch das eintretende Schmelzen einer der Sorbit-Modifikationen eine Grenze gezogen. Durch die Wahl verschiedener Feststoffkonzentrationen können in unterschiedlichen Prozesszeiten die gleichen Auftragsmengen erreicht werden. Langsam kristallisierende Substanzen wie Sorbit sind davon besonders betroffen.

Variation der Zulufttemperatur

Es werden zwei Ansätze gefahren: der erste bei 50 °C, der zweite bei 70 °C Zulufttemperatur. Bei dieser Versuchsreihe beträgt der Feststoffgehalt der wässrigen Sprühflüssigkeit 18%. Die Sprühdauer ist so hoch, dass die maximale Wasseraufnahmefähigkeit der Heizluft ausgeschöpft wird. Die Temperatur der Abluft liegt unter derartigen Bedingungen bei 17 bis 20 °C.

Erhöhung des Feststoffanteils in der Granulationsflüssigkeit

Der Gehalt an Polyolen in der Lösung beträgt für diese Chargen 30%. Die Temperaturen der Zuluft bleiben entsprechend den ersten Versuchen bei 50 und 70 °C. Durch diese Maßnahme steigt die pro Zeiteinheit aufgetragene Menge. Da weniger Wasser versprüht wird, erhöht sich die Ablufttemperatur um circa 2 bis 3 °C.

Granulation bei 30 °C Ablufttemperatur (Abb. 5.1, rechts unten)

Diese zusätzliche Variante wird nur bei der Herstellung der Mannit/Sorbit-Granulate in der Zusammensetzung 90:10 erprobt. Während die Ablufttemperatur in den oben beschriebenen Versuchen stets bei etwa 20 °C liegt, wird hier die Förderrate der Pumpe bei konstanter Zuluft so gesteuert, dass die Temperatur der Abluft 30 °C nicht

unterschreitet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Granulate wird ebenfalls mit 18- und 30%iger Lösung gesprüht. Bei zwei Prozessen liegt die Heiztemperatur bei 70 °C, bei einem dritten bei 80 °C.

5.3 Charakterisierung von Mannit/Sorbit 95:5-Granulaten

5.3.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Die Wirbelschichtgranulate unterscheiden sich entsprechend dem Feststoffgehalt der Granulierlösung. Der Prozesstemperatur kommt eine untergeordnete Bedeutung zu.

Die Oberflächenstrukturen der Granulate, die mit 18%iger Lösung produziert werden, sind durch eine Vielzahl von Plättchen geprägt. Ein Einfluss der verschiedenen Zulufttemperaturen auf das Aussehen der Partikel ist an deren Länge und Form abzulesen. Tiefere Temperaturen begünstigen die Entstehung kleiner, länglich geformter Strukturen (Abbildung 5.2). Ihre Verteilung über die gesamte Fläche führt zu zahlreichen unregelmäßigen Vertiefungen. Im Gegensatz dazu dominieren bei hohen Prozesstemperaturen gröbere Formen (Abbildung 5.3). Die dazwischenliegenden

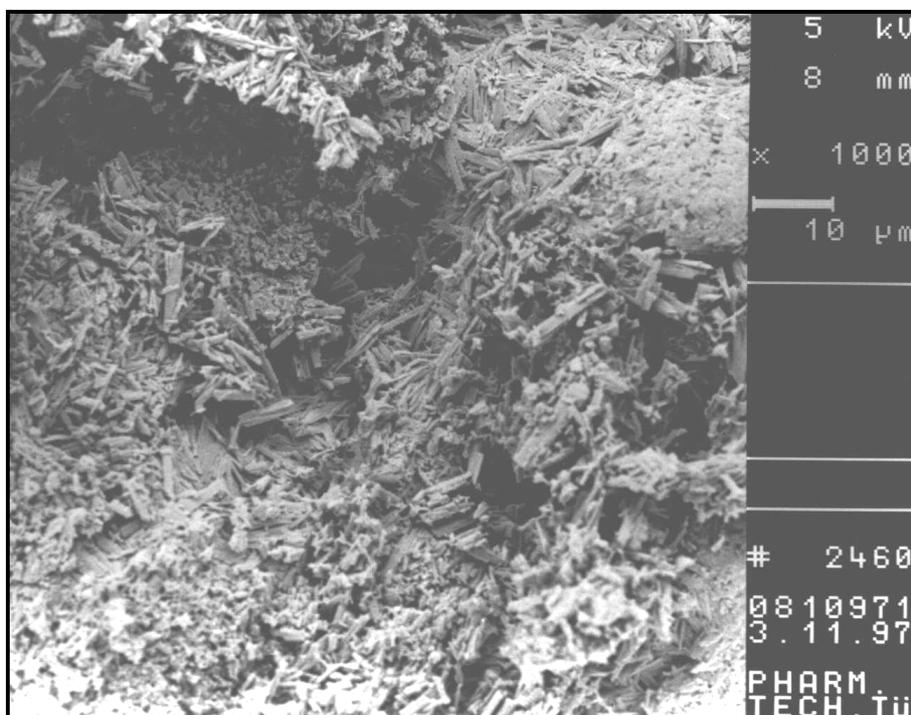


Abb. 5.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 50 °C mit 18%iger Sprühlösung; Länge des Balkens 10 μm

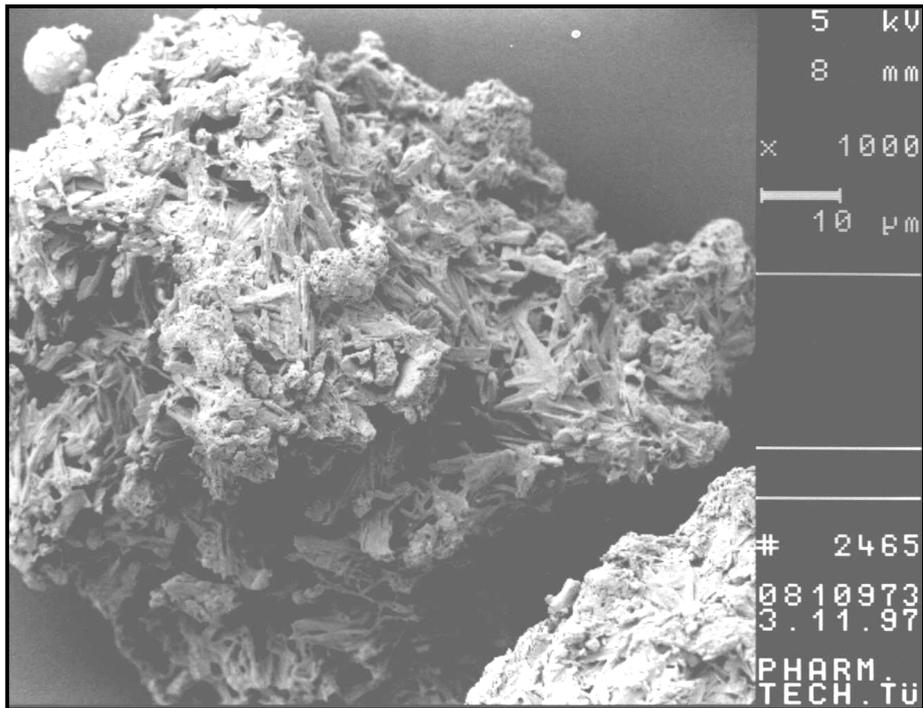


Abb. 5.3 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 70 °C mit 18%iger Lösung; Länge des Balkens 10 μm

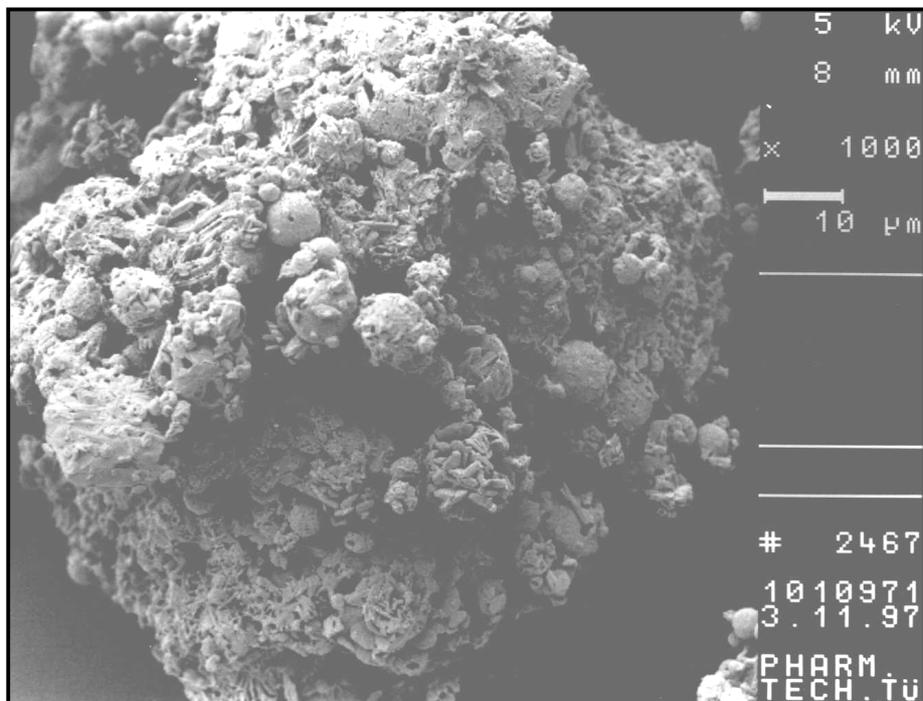


Abb. 5.4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 50 °C mit 30%iger Sprühlösung; Länge des Balkens 10 μm

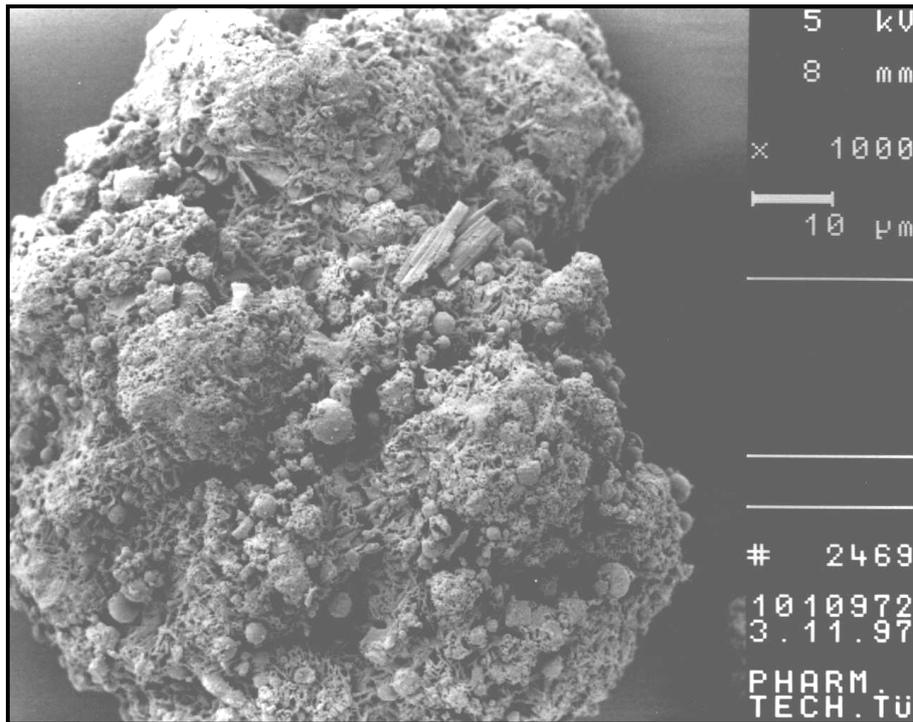


Abb. 5.5 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 70 °C mit 30%iger Sprühlösung; Länge des Balkens 10 µm

Hohlräume sind größer.

Die Verwendung 30%iger Lösung führt zur Ausbildung kleiner Hohlkugeln auf der Oberfläche der Granalien (Abbildungen 5.4 und 5.5), die denjenigen ähnlich sehen, die durch Sprühtrocknung entstehen. Insbesondere bei 70 °C Prozesstemperatur tritt partiell Sprühtrocknung auf. Die warme Prozessluft entzieht den Tröpfchen das Wasser, bevor sie auf eine Partikeloberfläche treffen. Bei 50 °C entstehen ebenfalls Hohlkugeln. Diese sind auf Grund der geringeren Temperatur jedoch deutlich größer.

5.3.2 Bestimmung der pulvertechnologischen Eigenschaften

Von allen Granulaten werden die Böschungswinkel und die Partikelgrößenverteilungen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1 und Abbildung 5.6 dargestellt.

Tab. 5.1 Böschungswinkel und Partikelgrößenverteilungen der Mannit/Sorbit-Granulate 95:5; Angabe der Mittelwerte aus drei Bestimmungen

Granulat	Böschungswinkel [°]	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]
Startkorn	35.1	104	319	637
50 °C 18%	34.5	98	256	622
50 °C 30%	37.5	139	560	763
70 °C 18%	33.0	99	240	433
70 °C 30%	33.1	77	211	438

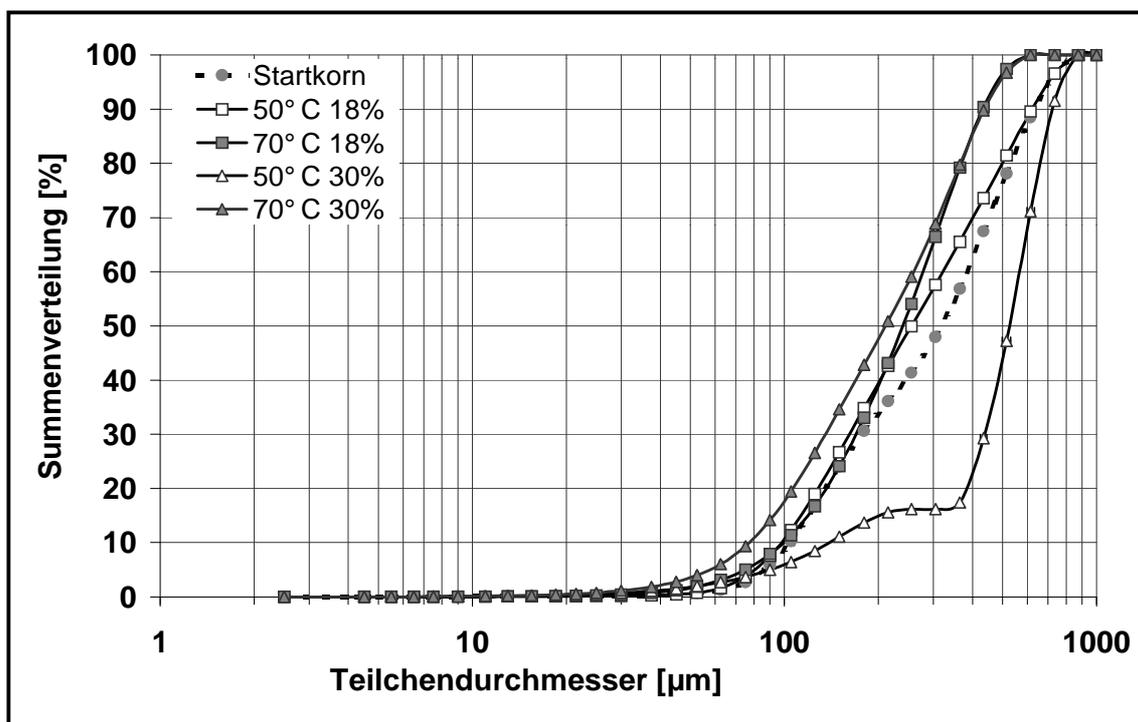


Abb. 5.6 Partikelgrößenverteilung der Mannit/Sorbit 95:5-Granulate

Die Abhängigkeit der mittleren Korngröße eines Wirbelschichtgranulates von der Herstellungstemperatur wird deutlich. Bei 70 °C Zulufttemperatur resultieren die kleinsten Partikel mit der geringsten Verteilungsbreite, die zudem das beste

Fließvermögen aufweisen. Die Konzentration der Sprühflüssigkeit scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen. Im Vergleich zum Startkorn wird bei diesen Chargen eine Abnahme des mittleren Partikeldurchmessers festgestellt, die durch verstärkt auftretenden Abrieb während der Granulation erklärt werden kann.

Anders verhält es sich mit den bei 50 °C hergestellten Co-Sprühgranulaten: Die Temperatur ist zu niedrig, um einem Verkleben der Partikel entgegenzuwirken. Insbesondere die Verwendung der höher konzentrierten Granulierflüssigkeit führt zu einem Anwachsen der Partikeldurchmesser auf etwa das Doppelte. Die Verteilung der Teilchengrößen ist äußerst inhomogen: Neben sehr feinen Anteilen sind grobe Agglomerate im Produkt enthalten. Diese unregelmäßige Zusammensetzung drückt sich in einem schlechten Fließen und einem hohen Böschungswinkel aus.

Der Einfluss der mittleren Korngröße auf den Böschungswinkel ist im untenstehenden Diagramm 5.7 grafisch dargestellt.

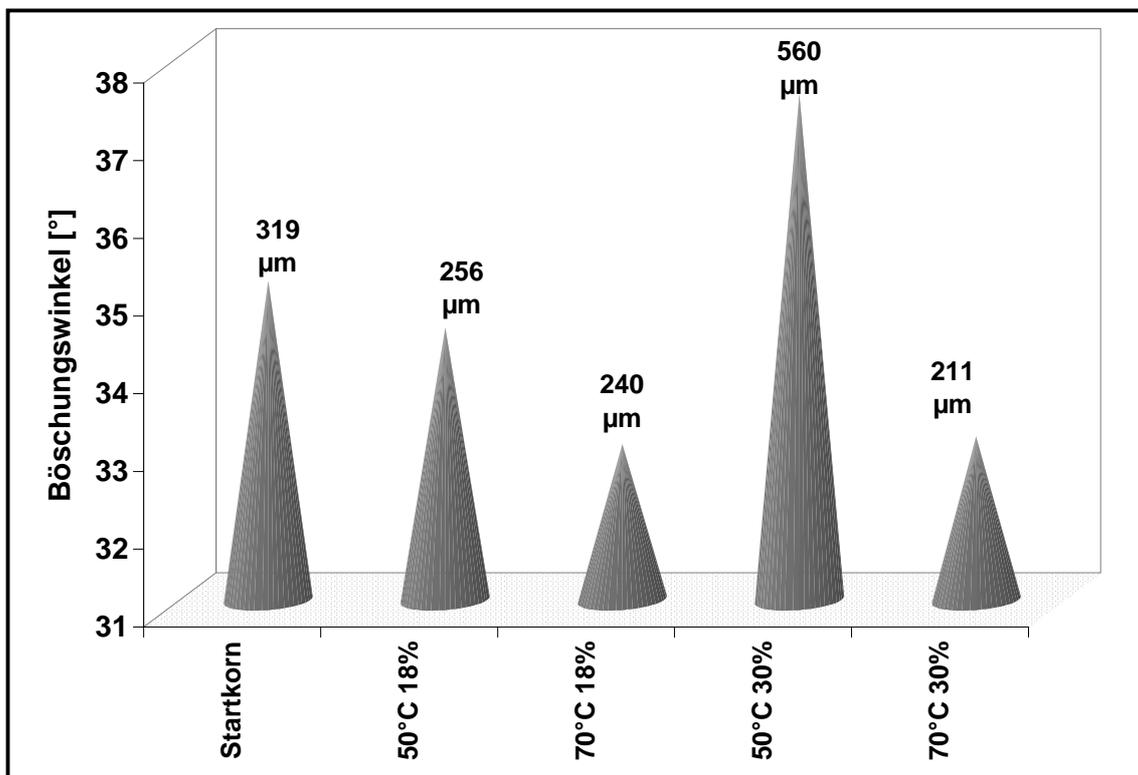


Abb. 5.7 Einfluss der mittleren Korngröße auf den Böschungswinkel der Granulate

5.3.3 Untersuchung des thermischen Verhaltens

Die Beurteilung der Granulate schließt eine Prüfung des Schmelzverhaltens ein. Unabhängig von den Herstellbedingungen ergeben sich identische Kurvenverläufe mit zwei endothermen Peaks (Abbildung 5.8). Höhere Feststoffanteile in der Granulierflüssigkeit führen zu kleineren Peaks im vorderen Kurvenabschnitt.

Bei 75 °C schmilzt die erstarrte Schmelze von Sorbit. Ab 160 °C beginnt das Aufschmelzen von Mannit. Unter der Annahme, dass sich das bereits verflüssigte Sorbit wie eine eutektische Verunreinigung verhält, kann die Reinheit des Mannits zu 95% bestimmt werden. Dieser Gehalt entspricht dem Sollwert.

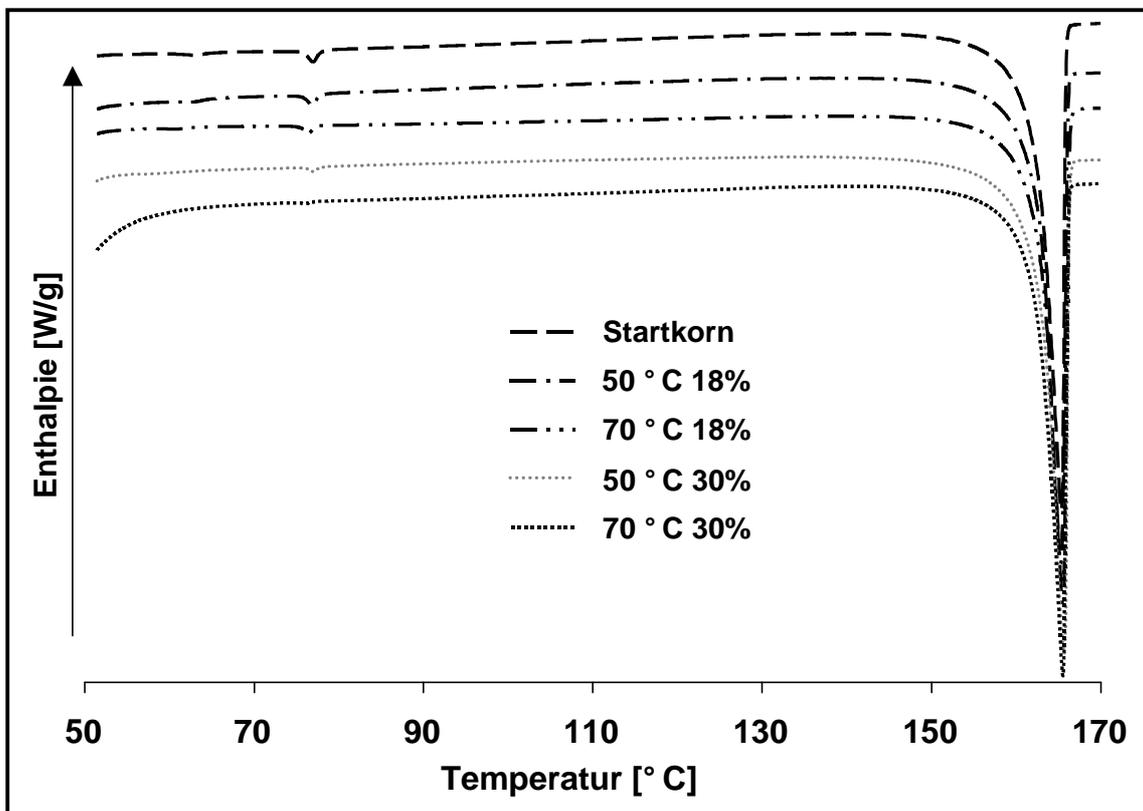


Abb. 5.8 Schmelzkurven der Mannit/Sorbit-Granulate 95:5 bei Heizraten von 2 K/min

5.3.4 Kurzzeitwasseraufnahme der Granulate

Die Produkte erweisen sich bei einer Umgebungsfeuchte von 65% r. F. als kaum hygroskopisch. Der Sorbitanteil im Granulat erhöht die Tendenz zur Aufnahme von Wasser gegenüber reinem Mannit. Dies ist am Kurvenanstieg ablesbar, der initial dem

Sorbit ähnelt, jedoch zu wesentlich niedrigeren Resultaten für die Gesamtwasseraufnahme führt (Abbildung 5.9). Insgesamt beträgt die aufgenommene Wassermenge etwa 0.4% pro Probe und unterscheidet sich von Charge zu Charge nur minimal. Zusammenhänge mit den Herstellungsparametern können nicht erkannt werden. Tabelle 5.2 fasst die Messwerte zusammen.

Tab. 5.2 Wasseraufnahmefähigkeit der Produkte bei 65% relativer Feuchte

Probe	Wassergehalt vor Sorption [%]	Wassergehalt nach Sorption [%]	Zunahme in [%]
Mannit	0.06	0.08	0.02
Sorbit	0.22	1.99	1.77
50 °C 18%	0.16	0.52	0.36
70 °C 18%	0.14	0.57	0.43
50 °C 30%	0.12	0.54	0.42
70 °C 30%	0.12	0.52	0.40

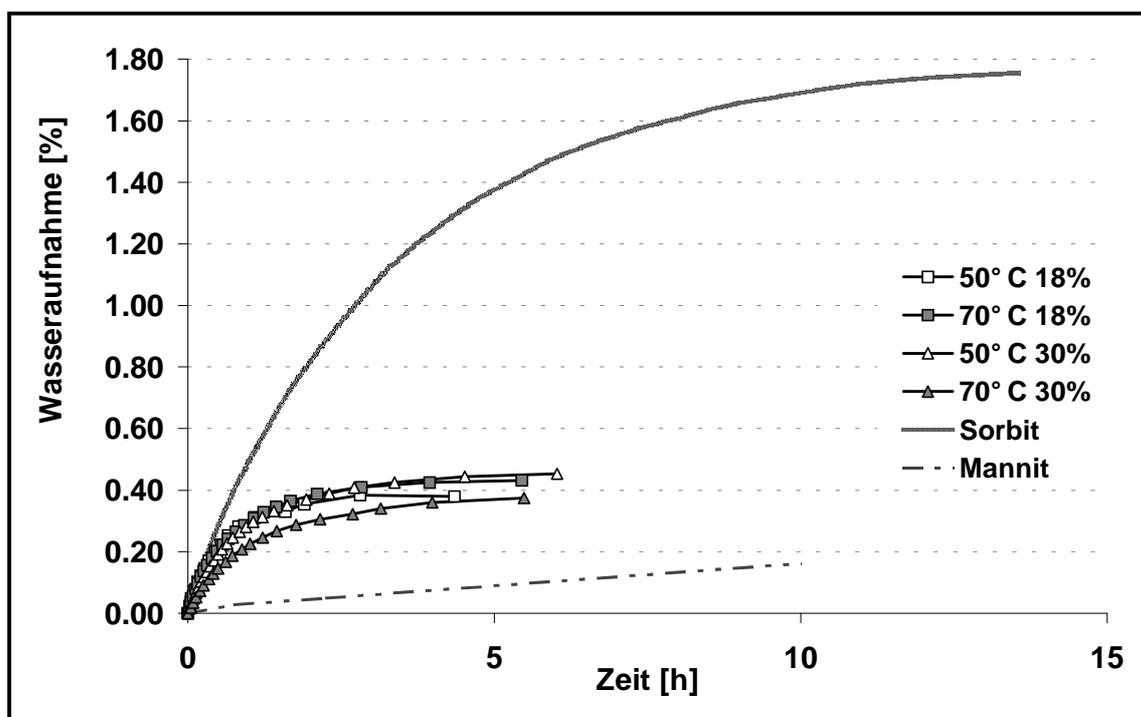


Abb. 5.9 Wasseraufnahme der Granulate sowie von Mannit und Sorbit bei einer relativen Feuchte von 65%

5.3.5 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil der Tabletten

Bis auf das bei 50 °C mit 30%iger Sprühflüssigkeit hergestellte Granulat, lassen sich alle Produkte nach Zugabe von 1% Magnesiumstearat zwischen 5 und 20 kN Presskraft gut verpressen. Es sind weder Klebetendenzen noch Deckelneigung festzustellen, alle Tabletten haben eine glatte Oberfläche. Auf Grund der guten Fließeigenschaften der Granulate schwanken die Tablettengewichte beziehungsweise die Bruchfestigkeiten innerhalb der einzelnen Presskraftniveaus nur geringfügig. Die entsprechenden Daten und Ergebnisse können Tabelle 9.3 im Anhang entnommen werden.

Anhand der Werte für die Bruchfestigkeit können die Granulate in zwei Gruppen eingeteilt werden, wobei die Konzentration der Auftragslösung als maßgebliches Kriterium ins Gewicht fällt (Abbildung 5.10).

In der ersten Gruppe finden sich diejenigen Granulate, die mit einer 18%igen Sprühlösung granuliert werden. Im niedrigen Presskraftbereich übersteigt die Festigkeit der Tabletten bereits Werte von 100 N. Bei höheren Presskräften wird ein Plateau erreicht mit Bruchfestigkeiten, die mit >400 N außerhalb des Messbereichs liegen.

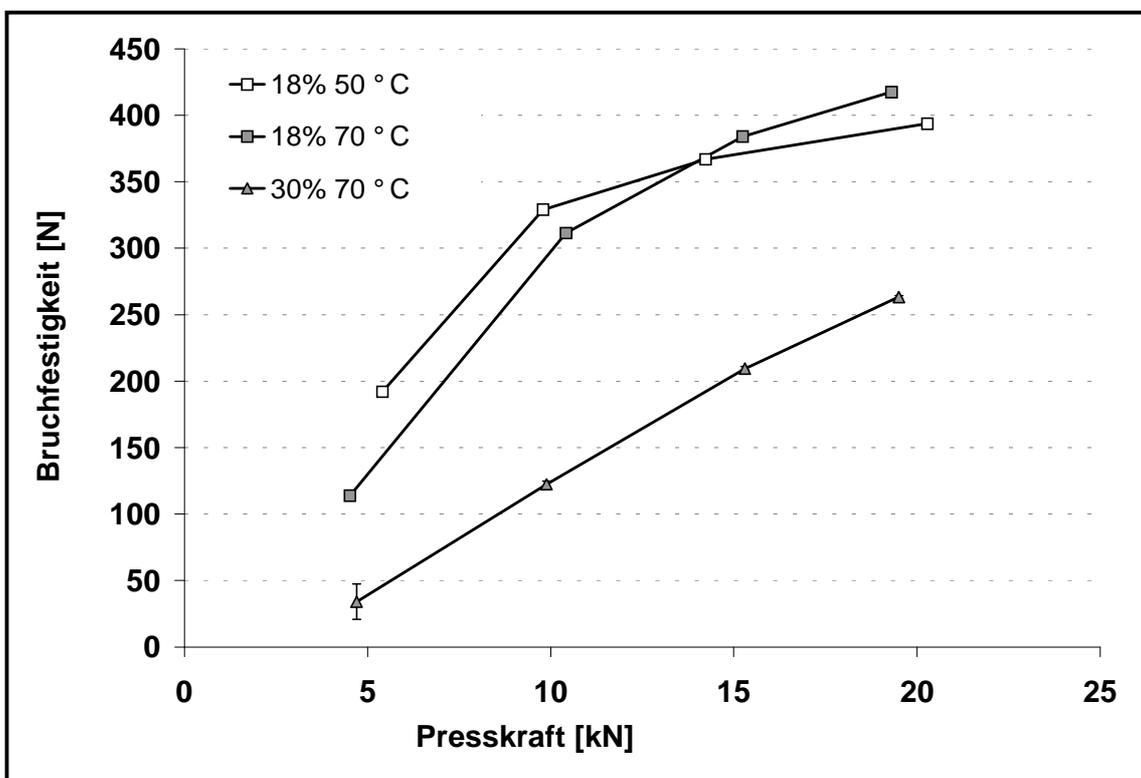


Abb. 5.10 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile der Mannit/Sorbit-Granulate 95:5 unter Zusatz von 1% Magnesiumstearat

Die zweite Kategorie bildet das bei 70 °C Prozesstemperatur mit 30%iger Sprühflüssigkeit hergestellte Produkt. Aus diesem entstehen mechanisch instabilere Tabletten. Der im Verhältnis zu den übrigen Granulaten erhöhte Feinanteil verschlechtert die Tablettiereigenschaften. Die Bruchfestigkeiten steigen im selben Maße wie die Presskräfte an, ohne ein Plateau zu erreichen.

Drei Monate nach der Tablettierung werden die Bruchfestigkeiten der Tabletten erneut überprüft. Festzustellen sind lediglich geringfügige Abweichungen ohne einen eindeutigen Trend. Die für Sorbit typische Nachhärtung tritt nicht auf. Daraus kann gefolgert werden, dass Mannit als Hauptbestandteil der Polyolkombination diesen Nachhärtungseffekt minimiert.

5.4 Charakterisierung von Mannit/Sorbit 90:10-Granulaten

Da die Nadelbildung von der Sorbitkonzentration abhängig ist, wird in dieser Versuchsreihe mit erhöhten Sorbitanteilen gearbeitet. Es soll geprüft werden, ob der erhöhte Sorbitanteil die Ausbildung solcher Strukturen begünstigt.

Bei drei zusätzlichen Versuchen wird die Granulierflüssigkeit mit verminderter Sprühdrate aufgetragen. Dadurch stellen sich im Produktraum automatisch andere Temperaturen ein.

5.4.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Entsprechend der Granulationsbedingungen treten Unterschiede in den Oberflächenstrukturen auf. Die Unterschiede lassen sich vor allem auf den Feststoffgehalt der Granulierflüssigkeit zurückführen.

Länglich geformte, teilweise spitz zulaufende Kristalle bedecken die Oberfläche, wenn mit 18%iger Lösung granuliert wird (Abbildungen 5.11 und 5.12). Unabhängig von der Prozesstemperatur entstehen neben kleinen, nadelbesetzten Partikeln hauptsächlich grobe Agglomerate. Höhere Temperaturen lassen eine erheblich regelmäßiger Struktur auf den Granalien entstehen (Abb. 5.12).

Ein völlig anderes Aussehen zeigen Chargen, die mit hochkonzentrierter Lösung besprüht werden. Bei 50 °C entstehen überwiegend lange, spinnwebartige Fäden, die

ein Netz um die Partikel spannen (Abbildung 5.13). Unter diesem Geflecht sind die typischen, plättchenförmigen Kristalle von Mannit erkennbar. Bei 70 °C treten die Mannitplättchen deutlicher hervor (Abbildung 5.14). Dennoch sind Ansätze zur Ausbildung von Fäden vorhanden. Außerdem wird eine geringe Anzahl an Hohlkugeln verzeichnet, die infolge eines Sprühtrocknungseffektes auftreten.

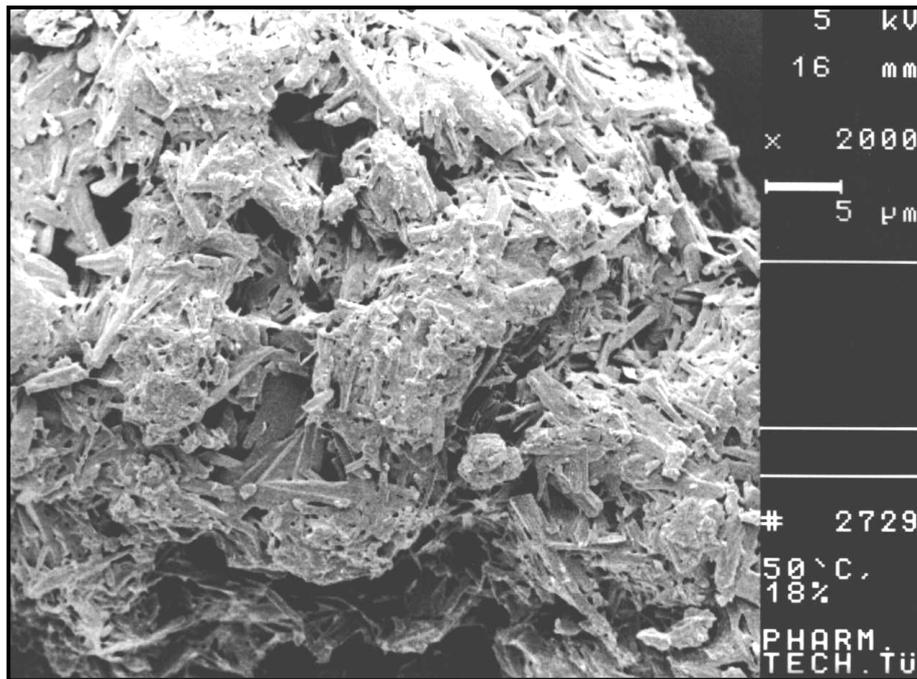


Abb. 5.11 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 50 °C mit 18%iger Sprühlösung; Länge des Balkens 5 µm

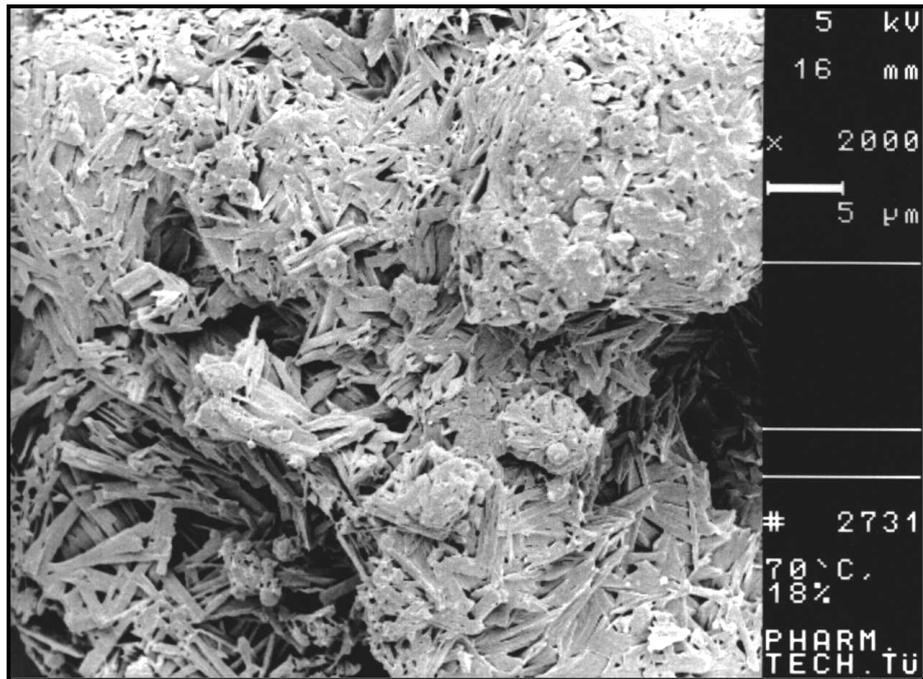


Abb. 5.12 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 70 °C mit 18%iger Sprühlösung; Länge des Balkens 5 μm

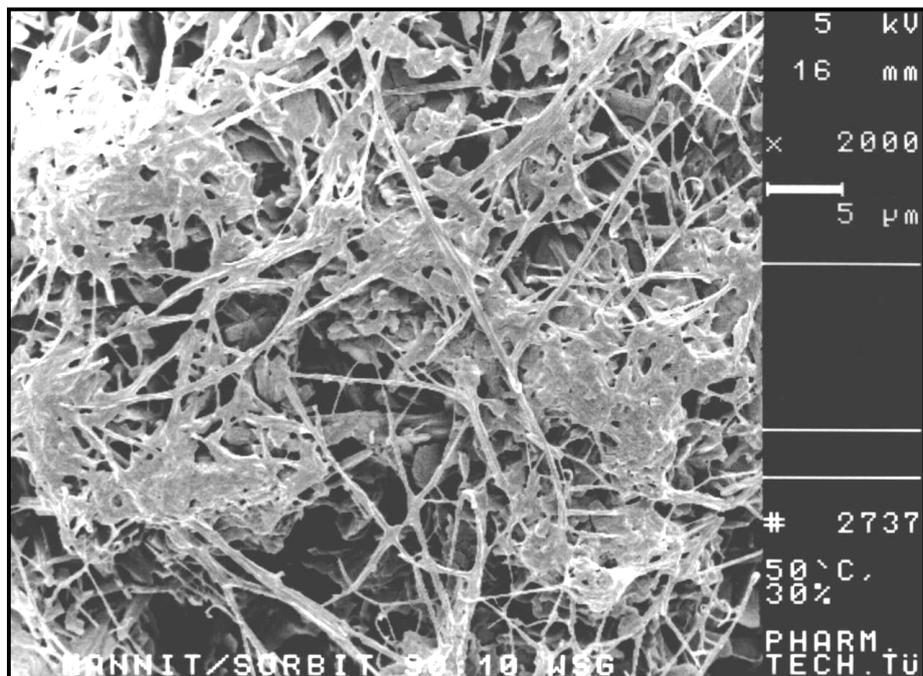


Abb. 5.13 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 50 °C mit 30%iger Sprühlösung; Länge des Balkens 5 μm

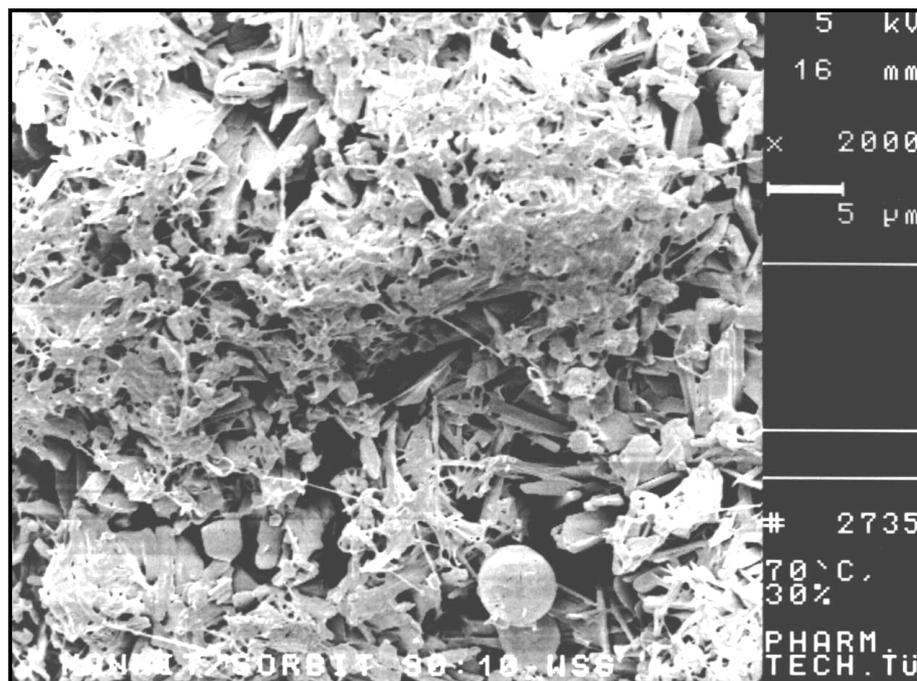


Abb. 5.14 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns, hergestellt bei 70 °C mit 30%iger Sprühlösung; Länge des Balkens 5 μm

Eine einheitliche Oberfläche zeigt sich dagegen bei den Chargen, bei deren Herstellung mit verminderter Sprührate gearbeitet wird. Sphärische Partikel ohne spezifische Oberflächenmerkmale entstehen. Dies ist auf die geringe Feuchte während des Granulationsprozesses und die damit verbundene hohe mechanische Beanspruchung der Partikeln durch die Wirbelbewegung zurückzuführen. Auf eine Abbildung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wird aus diesem Grund verzichtet.

5.4.2 Beurteilung der pulvertechnologischen Eigenschaften

Die Granulate werden hinsichtlich ihrer Böschungswinkel und Partikelgrößenverteilungen untersucht. In Tabelle 5.3 sind die Ergebnisse in einer Übersicht zusammengefasst. Grafische Darstellungen hierzu finden sich in den Abbildungen 5.15 und 5.16. Mit Ausnahme des bei 50 °C mit 30%iger Granulierflüssigkeit hergestellten Produktes weisen alle Wirbelschichtgranulate eine breite zweigipflige Verteilung auf. Besonders drastisch sind diese Maxima bei Chargen ausgeprägt, bei deren Herstellung die Ablufttemperatur während des Prozesses bei 30 °C liegt. Im Produktraum herrscht dann eine

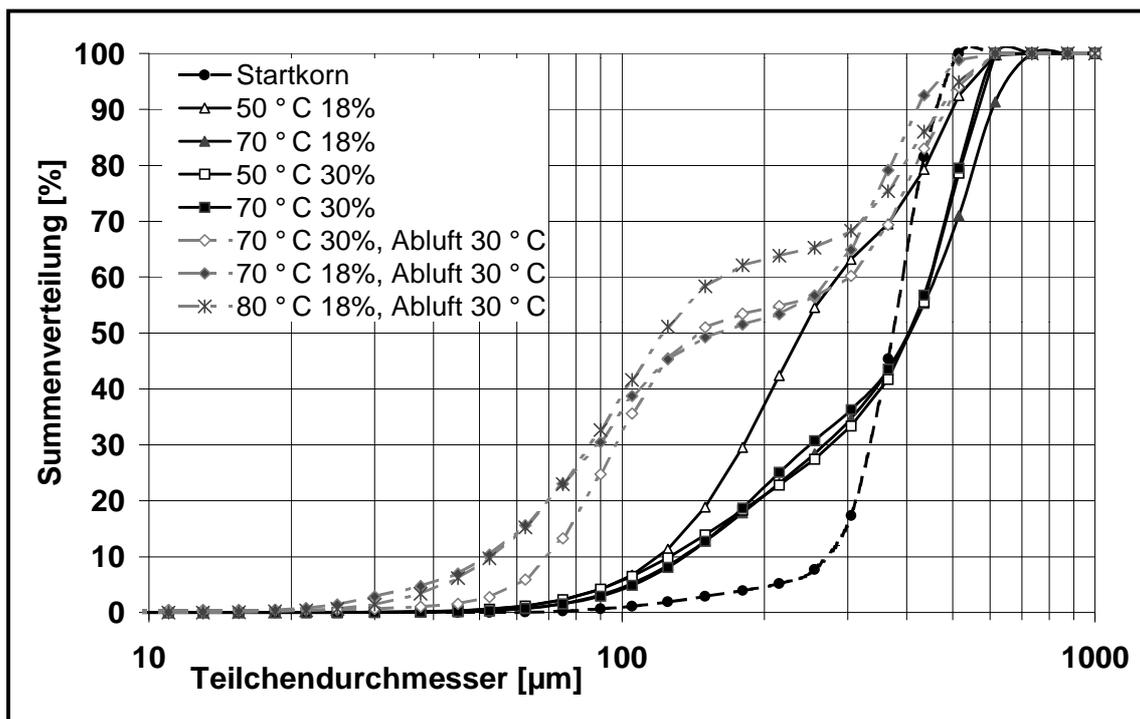


Abb. 5.15 Partikelgrößenverteilung der Mannit/Sorbit 90:10-Granulate

geringere Feuchte, so dass verstärkt Abrieb auftritt und dadurch ein hoher Feinanteil entsteht.

Tab. 5.3 Böschungswinkel, Korngrößenverteilungen und Restfeuchten der Mannit/Sorbit-Granulate 90:10

Granulat	Böschungswinkel [°]	x_{10} [µm]	x_{50} [µm]	x_{90} [µm]	Restfeuchte [%]
Startkorn	29.3	261	373	471	
50 °C 18%	29.3	122	245	503	0.32
70 °C 18%	31.0	136	405	608	0.26
50 °C 30%	28.8	126	407	568	1.09
70 °C 30%	28.8	134	397	566	0.47
70 °C 18% Abluft 30 °C	26.6	61	189	500	
70 °C 30% Abluft 30 °C	27.0	69	151	485	
80 °C 18% Abluft 30 °C	26.6	53	123	471	

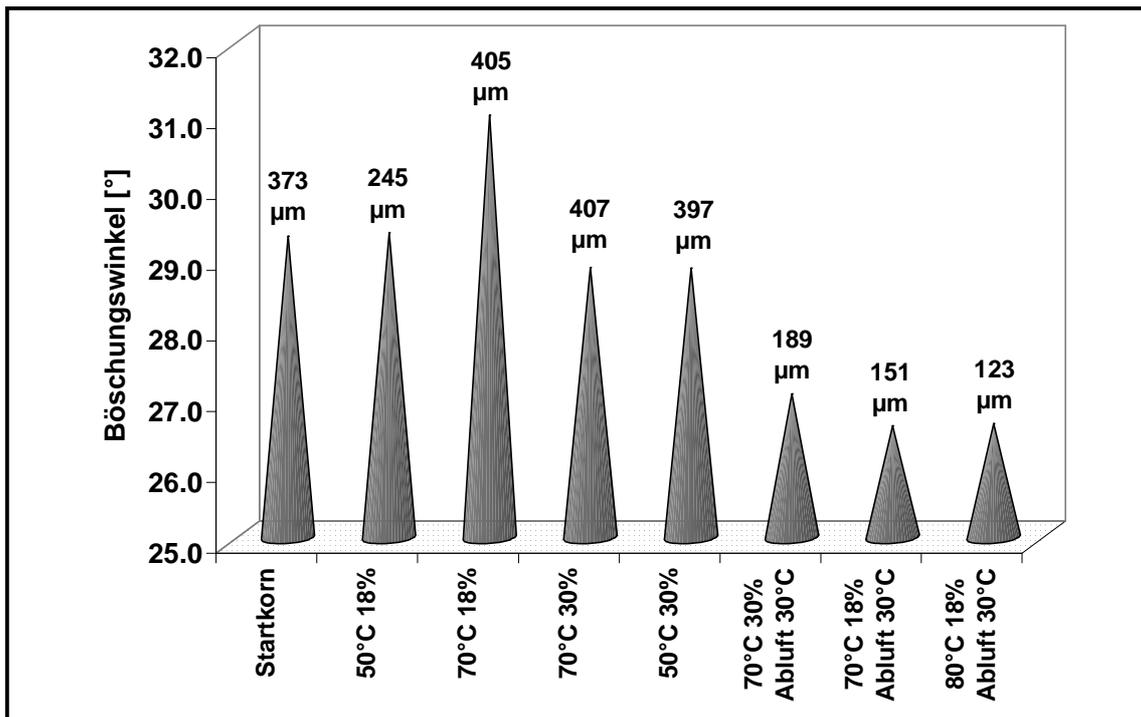


Abb. 5.16 Einfluss der mittleren Korngröße der Granulate auf den Böschungswinkel

Die Bestimmung der Böschungswinkel zeigt, dass sich die ungleichmäßige Zusammensetzung nicht nachteilig auf die Fließfähigkeit der Produkte auswirkt (Abbildung 5.16).

Die Restfeuchten der Granulate werden durch Titration nach der Karl-Fischer-Methode ermittelt. Das bei 50 °C mit 30%iger Sprühhlösung hergestellte Produkt hebt sich durch einen hohen Feuchtigkeitsgehalt von den anderen ab.

5.4.3 Untersuchung des thermischen Verhaltens

Das Schmelzverhalten jedes Granulats wird analysiert. Die entsprechenden Kurven sind in den Schaubildern 5.17 und 5.18 abgebildet.

Thermoanalytisch betrachtet sind bei drei der Co-Sprühgranulate keine Unterschiede zu verzeichnen (Abbildung 5.17). Mit Schmelzpeaks bei 75 °C (Sorbit) und ab 140 °C (Mannit) verhalten sie sich gemäß den Erwartungen.

Aus dem Prozess, der bei 50 °C mit 30%iger Auftragslösung gefahren wird, resultiert ein abweichendes Produkt. Das veränderte Aussehen der Oberfläche der Granulat-

körner spiegelt sich im Schmelzverhalten wider. Während des Aufheizens beobachtet man neben dem Peak des Mannits ab 140 °C zwei weitere Schmelzvorgänge. Der erste tritt bei 85 °C auf und entspricht dem β -Sorbit. Unmittelbar danach deutet sich ein zweiter Peak mit einem T_{Onset} von etwa 90 °C an, dessen Lage ungefähr γ -Sorbit entspricht.

Höhere Ablufttemperaturen haben Konsequenzen für das thermische Verhalten der Granulate (Abbildung 5.18). Aus dem Vergleich mit der Schmelzkurve des als Basis eingesetzten Startkorns geht hervor, dass sich unter derartigen Bedingungen ein geringerer Anteil an erstarrter Schmelze von Sorbit bildet.

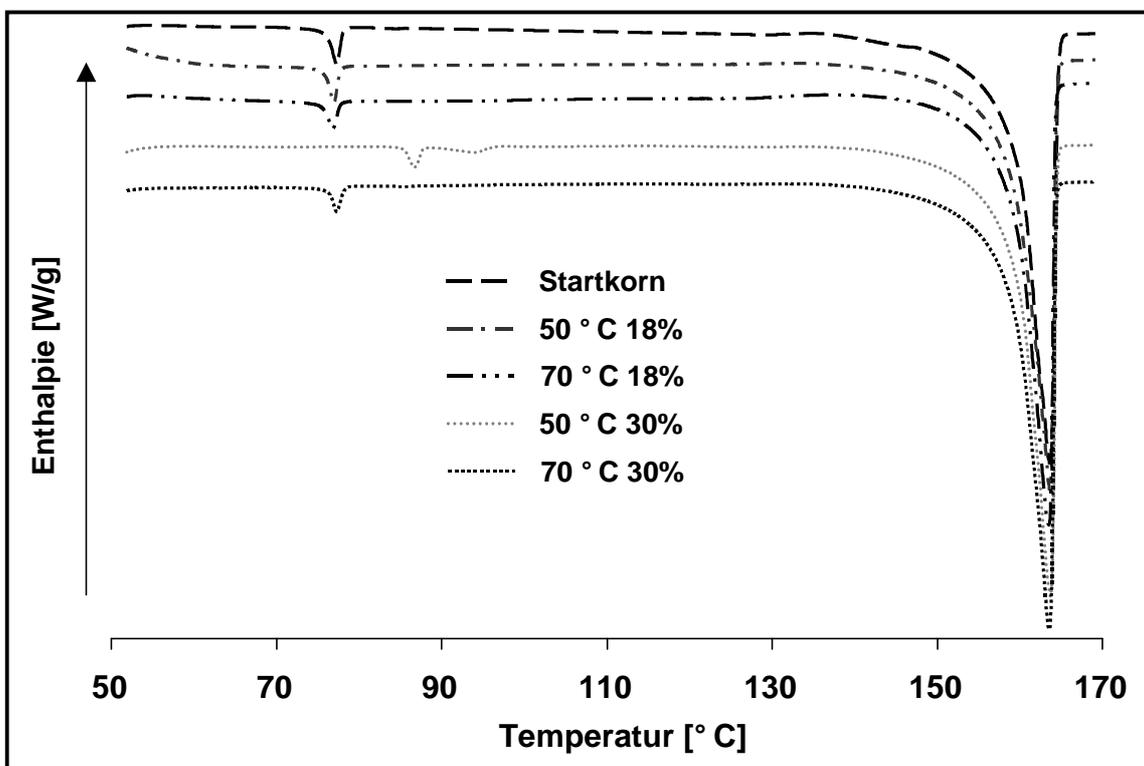


Abb. 5.17 Schmelzkurven der Mannit/Sorbit 90:10-Granulate bei Heizraten von 2 K/min

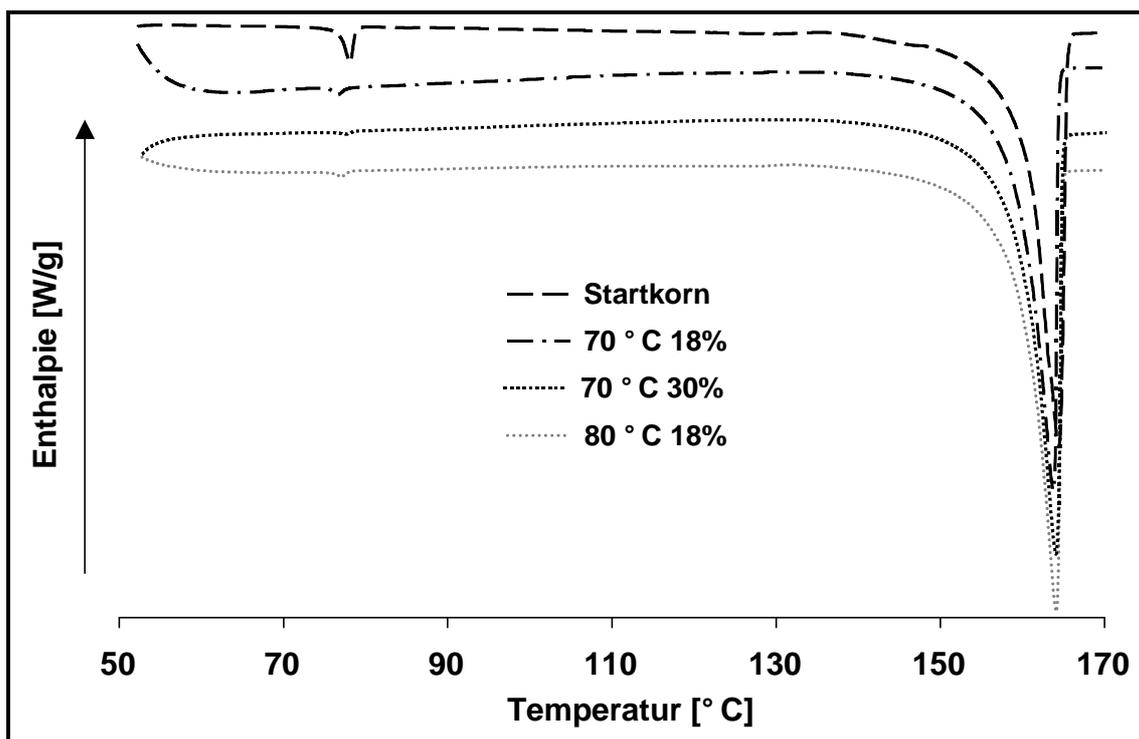


Abb. 5.18 DSC-Aufheizkurven der Mannit/Sorbit 90:10-Granulate, die bei Ablufttemperaturen von 30 °C hergestellt werden; Heizrate 2 K/min

5.4.4 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil der Tabletten

Mit Ausnahme des bei 50 °C Zulufttemperatur und 30%iger Lösung hergestellten Produktes, das an den Presswerkzeugen Beläge bildet, lassen sich die Granulate unter Zusatz von 1% Magnesiumstearat problemlos tablettieren. Die Presskräfte weisen ebenso wie die Tablettengewichte minimale relative Standardabweichungen auf, deren Streuung bei Werten kleiner 1% liegt. Die korrespondierenden Werte können der Tabelle 9.4 im Anhang entnommen werden. Während des Verpressens sind keine Klebetendenzen festzustellen, Belagbildung an den Stempelflächen tritt nicht auf.

Wie aus der Abbildung der Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile (Abbildung 5.19) ersichtlich, lassen sich die Herstellungsbedingungen und die mechanische Stabilität der Presslinge korrelieren. Die härtesten Tabletten ergeben sich bei der Verwendung 18%iger Granulierflüssigkeit und einer Ablufttemperatur von 20 °C, wobei die Temperatur der Zuluft hier keine Rolle zu spielen scheint.

Wesentlich weicher sind die Tabletten der Co-Sprühungen mit 30%iger Lösung. Bei höheren Presskräften entstehen allerdings immer noch ausreichend harte Tabletten. Das Vorhandensein fadenartiger Strukturen auf den Partikeloberflächen zeigt negative Auswirkungen auf die Tablettiereigenschaften. Ein ähnlicher Trend wird bei Granulaten in der Zusammensetzung Mannit/Sorbit 95:5 beobachtet. Wenn die Granalien durch Aufsprühen 30%iger Lösung hergestellt werden, sind sie weniger leicht plastisch verformbar.

Die Granulate mit 30 °C Ablufttemperatur ergeben ein uneinheitliches Bild. Die Presslinge sind von geringer Härte. Dies ist zum Teil eine Folge der unterschiedlichen Partikelgrößen des Pulvers, was sich nachhaltig auf die Tablettierqualitäten auswirkt. Zum anderen lässt sich diese Beobachtung durch eine prozessbedingte geringere Restfeuchte im Granulat erklären. Selbst bei 20 kN Presskraft erhält man Tabletten, deren Bruchfestigkeit nur knapp über 130 N liegt. Weiterhin fällt auf, dass der Kern so weich ist, dass die Tabletten beinahe in die Ausgangspartikel zerfallen.

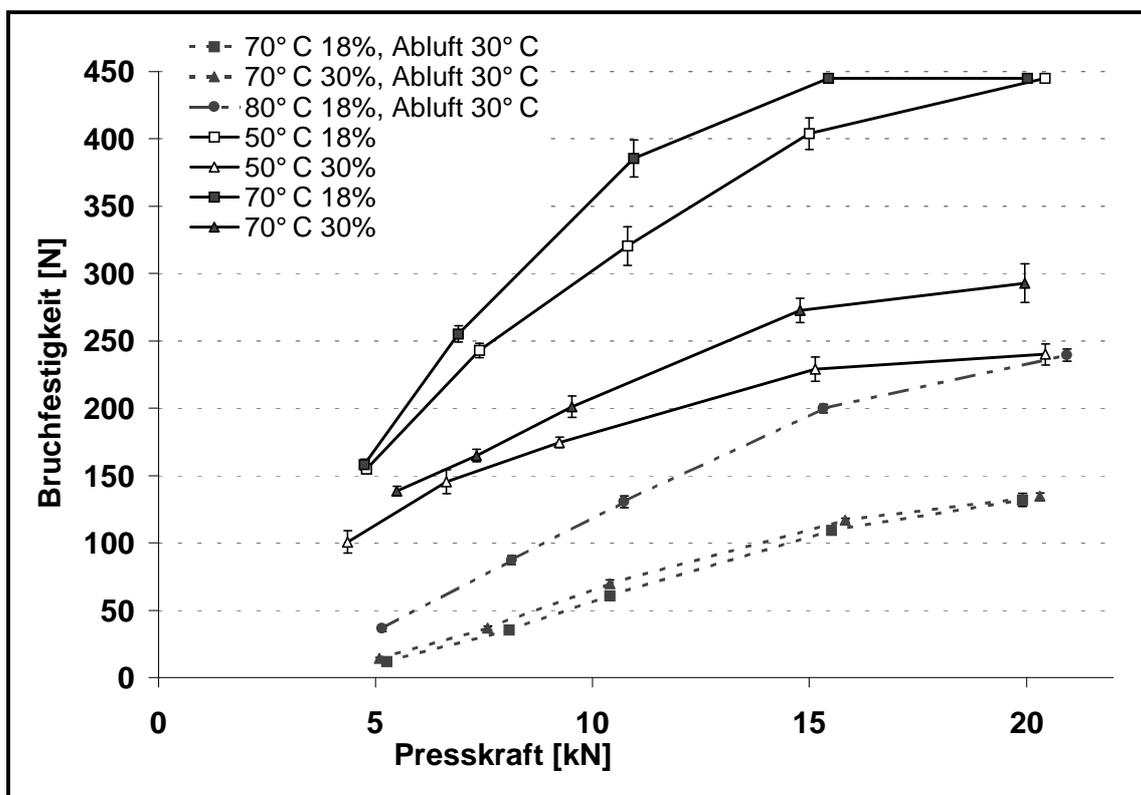


Abb. 5.19 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile der Mannit/Sorbit-Granulate 90:10 unter Zusatz von 1% Magnesiumstearat

5.4.5 Stabilität der „Fäden“

Da das Schmelzverhalten der mit Fäden besetzten Granulate (hergestellt bei 50 °C und 70 °C mit 30%iger Sprühflüssigkeit) unterschiedlich stark ausdifferenzierte Peaks aufweist, wird die Lagerstabilität der Produkte genauer untersucht. Mit Hilfe der Dynamischen Differenzkalorimetrie werden in bestimmten Zeitintervallen nach der Herstellung stichprobenartig Untersuchungen durchgeführt.

Abbildung 5.20 zeigt die gemessenen Schmelzkurven, des bei 50 °C mit 30%iger Granulierlösung hergestellten Granulats. Beim Schmelzen des Mannitanteils sind keine Veränderungen auszumachen. Aus diesem Grund kann die Betrachtung auf den Temperaturbereich von 80 bis 100 °C beschränkt werden. Jede der vier Schmelzkurven weist zwei unterschiedlich stark ausgeprägte endotherme Peaks auf. Der erste Schmelzvorgang liegt bei etwa 86 °C. Hierbei handelt es sich um die β -Modifikation von Sorbit. Im Laufe der Zeit macht sich eine Abnahme der Schmelzenthalpie dieses Peaks bemerkbar, während sich parallel die Ausprägung des zweiten Schmelzprozesses bei 91 °C intensiviert, der entweder der α - oder der γ -Modifikation von Sorbit zugeordnet werden könnte. Tabelle 5.4 drückt die Veränderungen in Zahlen aus.

Tab. 5.4 Veränderung der Schmelzenthalpien und T_{Onset} -Werte während der Lagerung

Lagerungszeit	Peak 1		Peak 2	
	T_{Onset} [°C]	Enthalpie [J/g]	T_{Onset} [°C]	Enthalpie [J/g]
1 Woche	85.3	3.2	89.3	2.4
2 Wochen	85.6	2.8	90.3	3.3
1 Monat	85.9	1.5	90.9	5.6
9 Monate	86.4	0.2	91.4	9.5

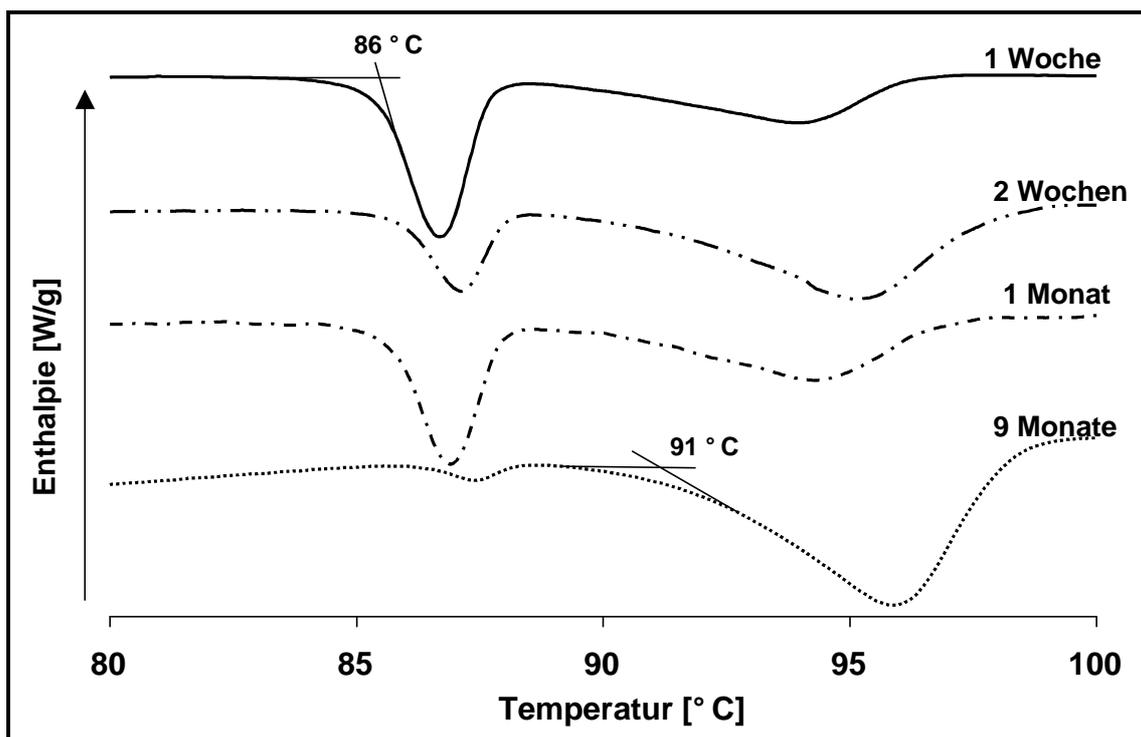


Abb. 5.20 Schmelzverhalten des bei 50°C mit 30%iger Lösung hergestellten Granulats nach unterschiedlichen Lagerungszeiten im Temperaturbereich zwischen 80 und 100 °C; Heizrate 2 K/min

Isolierte Fäden weisen bei der Untersuchung ihres Schmelzverhaltens einen identischen Verlauf auf wie die gesamte Probe neun Monate nach Herstellung.

Auffälligkeiten treten auch bei dem mit 30%iger Granulierflüssigkeit bei 70 °C entstandenen Produkt auf (Abbildung 5.21). Sechs Monate nach der Produktion erscheinen im Schmelzdiagramm drei Peaks: bei 75 °C, ein neu hinzugekommener bei 85 °C sowie bei 140 °C. An den jeweiligen Peakflächen sind die Veränderungen leicht nachvollziehbar. Ein Blick durch das Rasterelektronenmikroskop zeigt, dass sich die Oberflächenstruktur der Granalien ebenfalls verändert hat. Zusätzlich zur ursprünglichen plättchenartigen Kristallform haben sich während des Lagerungsprozesses lange Fäden ausgebildet.

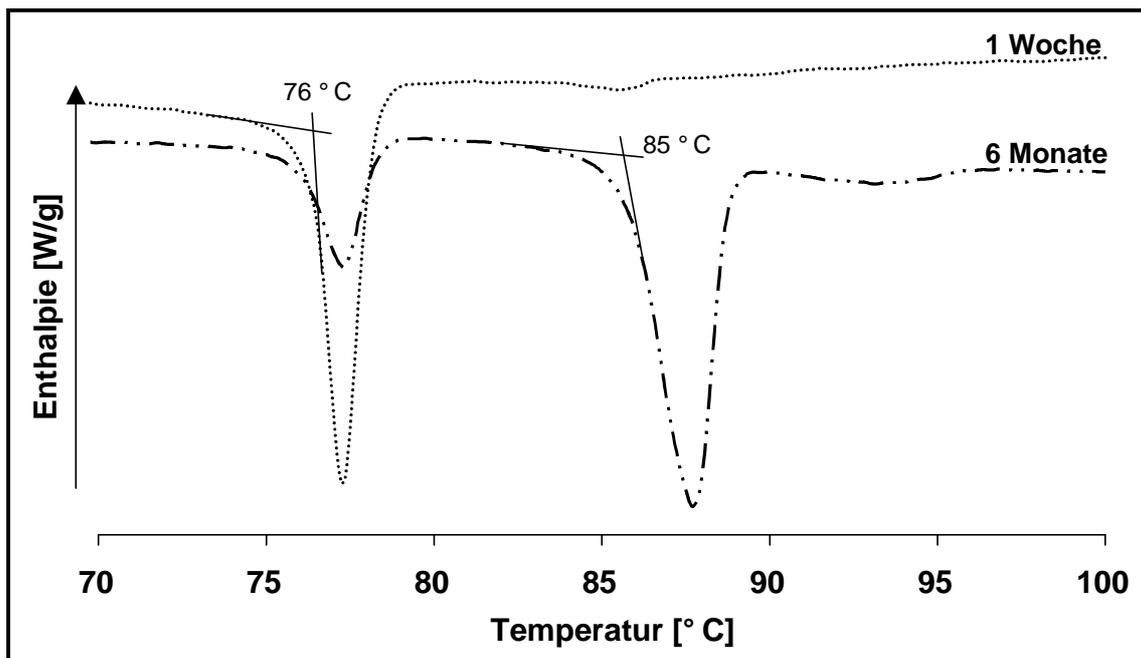


Abb. 5.21 Schmelzkurven des bei 70 °C mit 30%iger Auftragslösung hergestellten Granulates nach Lagerung von 1 Woche und 6 Monaten bei Heizraten von 2 K/min

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass der mit 30% erhöhte Feststoffgehalt in der Sprühlösung mehr Sorbit in amorpher Form erstarren lässt. Das amorphe Material speichert mehr Feuchtigkeit und ist über die Lagerungszeit zu polymorphen Umwandlungen fähig.

5.4.6 Untersuchung des Granulationsverlaufs

Das unter den Bedingungen „50 °C, 30%ige Sprühlösung“ hergestellte Mannit/Sorbit-Granulat 90:10 unterscheidet sich in allen geprüften Eigenschaften deutlich von den übrigen Granulaten. So ist es das einzige, welches sich als stark hygroskopisch erweist: Schon nach wenigen Tagen Lagerung ist das gesamte Pulver feucht und neigt zur Klumpenbildung. Aus der Schmelzkurve wird ersichtlich dass eine andere Sorbit-Modifikation entstanden ist (Peak bei 85 °C). In Bezug auf die Tablettierung fällt diese Charge ebenfalls aus dem Rahmen. Starkes Kleben und Belagbildung führen zu beschädigten Tabletten. Unterstrichen werden diese Beobachtungen noch durch die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen, die ein Geflecht aus feinen Fäden zeigen, das die Partikel regelrecht umspannt.

Bisher konnte nicht geklärt werden, welche Faktoren beziehungsweise Voraussetzungen zur Ausbildung derartiger Strukturen führen. Das Ziel dieses Versuchs besteht darin, den Zeitpunkt der Fadenbildung zu erfassen.

Während der Granulation werden im Abstand von zehn Minuten Proben aus dem Wirbelbett gezogen. Diese Muster sowie das nach der Trocknung erhaltene Endprodukt werden mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie, Röntgenpulverdiffraktometrie sowie Rasterelektronenmikroskopie untersucht.

Ergebnisse der Dynamischen Differenzkalorimetrie

In Abbildung 5.22 sind die Schmelzkurven der Proben, die zu den jeweiligen Zeitpunkten gezogen wurden, dargestellt. Ausgehend vom Startkorn (a) bis hin zum Endprodukt (g) zeichnen sich starke Veränderungen ab. Generell muss auch hier zwischen Proben, die sich noch im feuchten Zustand befinden, und getrockneten Mustern unterschieden werden. Proben, die aus dem laufenden Granulationsprozess

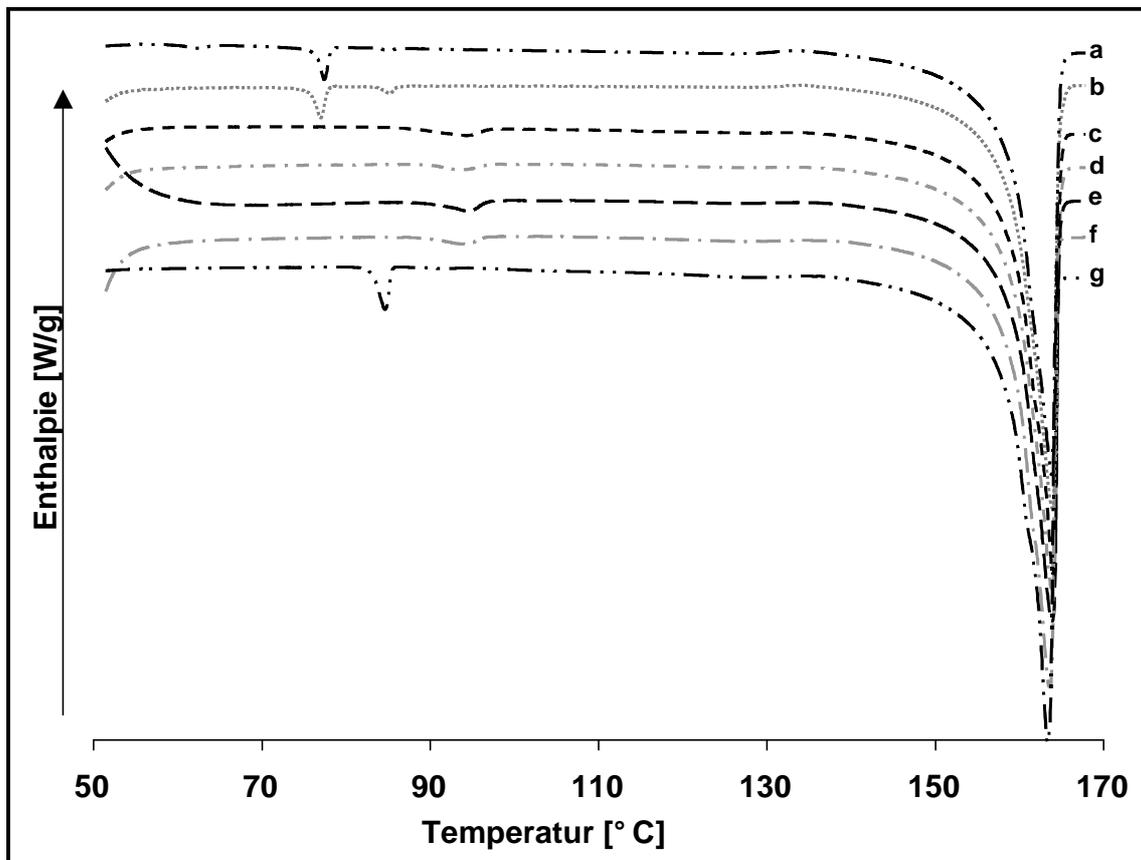


Abb. 5.22 Schmelzkurven während der Granulation gezogener Proben: Startkorn (a), 10 Minuten (b), 20 Minuten (c), 30 Minuten (d), 40 Minuten (e), 60 Minuten (f), Endprodukt (g); Heizrate 2 K/min

entnommen werden, weisen eine höhere Restfeuchte auf, da hier keine Möglichkeit zur Trocknung besteht.

Beim Aufheizen des Startmaterials (a) treten erwartungsgemäß zwei Schmelzpeaks auf: Bei einem T_{Onset} -Wert von 75 °C schmilzt die erstarrte Schmelze von Sorbit, während bei knapp 150 °C das Aufschmelzen des Mannits beginnt. Der leicht wellenförmige Verlauf der Kurve vor dem eigentlichen Schmelzvorgang deutet eine polymorphe Umwandlung von δ -Mannit in Gegenwart von Sorbit an. Dies tritt nur in getrockneten Proben auf.

Zehn Minuten (b) nach Beginn der Granulation hat sich die Schmelzkurve um einen dritten Peak bei etwa 85 °C erweitert.

Große Unterschiede hierzu treten in den DSC-Kurven der Proben auf, die den Granulationsverlauf zwischen der zwanzigsten (c) bis zur sechzigsten Minute (f) repräsentieren. Bis zu einer Temperatur von 93 °C verlaufen die Kurven glatt. An dieser Stelle erscheint der erste Schmelzpeak, bei dem es sich eventuell um γ -Sorbit handelt; im Laufe des Prozesses nimmt dessen Intensität nur unwesentlich zu. Mannit schmilzt ohne vorherige polymorphe Umwandlung bei 150 °C. In feuchten Mustern ist kein δ -Mannit vorhanden (vergleiche hierzu auch Kapitel 3).

Nach der Trocknung verschiebt sich der Schmelzpeak des Sorbits wieder zu tieferen Temperaturen, auf 85 °C. Der Entzug der Feuchte leitet eine erneute polymorphe Umwandlung ein.

Ergebnisse der Röntgenpulverdiffraktometrie

Diese Messmethode findet mit den α -, β -, δ -Formen ein Gemisch mehrerer Modifikationen von Mannit, gibt jedoch keine Hinweise auf das Vorhandensein von Sorbit.

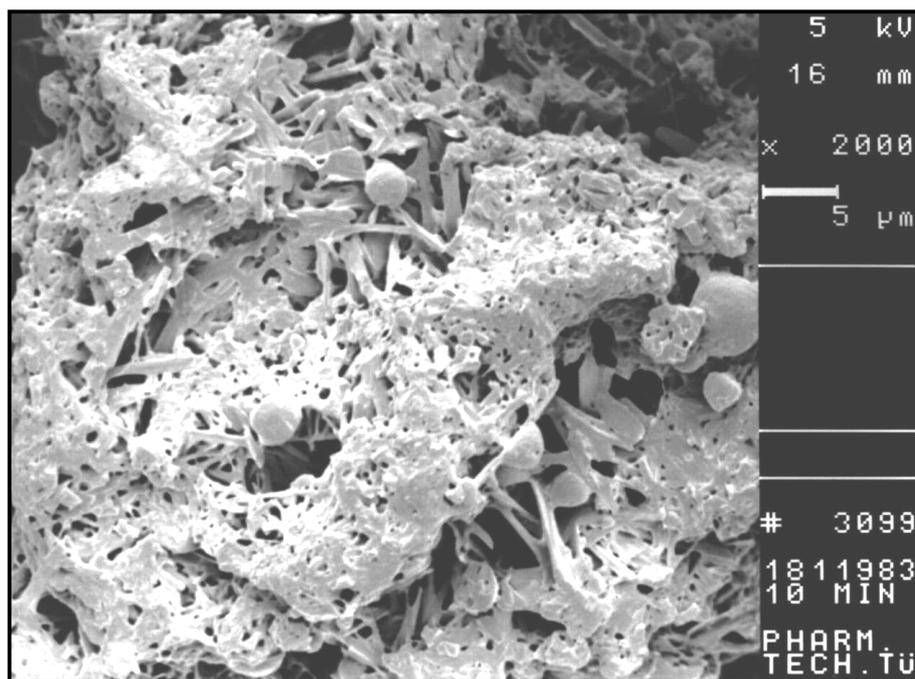
Untersuchung der Proben mit dem Rasterelektronenmikroskop

Zehn Minuten nach Beginn des Aufsprühens hat sich die Oberfläche der Granalien nicht verändert (Abbildung 5.23). Zahlreiche längliche, stumpfe Kristalle prägen das Bild.

Ein anderer Eindruck ergibt sich nach 20 Minuten Prozessdauer (Abbildung 5.24): Lange Fäden spannen sich um die Partikel und bilden eine Art Netzwerk. Darunter sind noch schwach die Strukturen des Startmaterials zu erkennen. Bis zur sechzigsten Minuten ändert sich das Aussehen der Partikel nicht wesentlich (Abbildung 5.25).

Die Trocknungsphase zieht die erwarteten Veränderungen nach sich. Auf Grund des Abriebs entstehen sphärische, abgerundete Partikel. Die Oberfläche der Granalien erscheint eher glatt. Nach kurzer Lagerungszeit bilden sich die Fäden jedoch wieder aus.

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Der Zeitpunkt der Fadenbildung kann nicht eindeutig bestimmt werden. Dieses Phänomen scheint vielmehr ein Zusammenspiel der Faktoren Feuchte und Lagerungszeit zu sein, wenn neben kristallinen auch amorphe Anteile von Sorbit aus der Granulation vorhanden sind.



*Abb. 5.23 Oberfläche eines Granulatkorns aus Mannit/Sorbit
90:10 zehn Minuten nach Beginn der Granulation;
Länge des Balkens 5 μm*

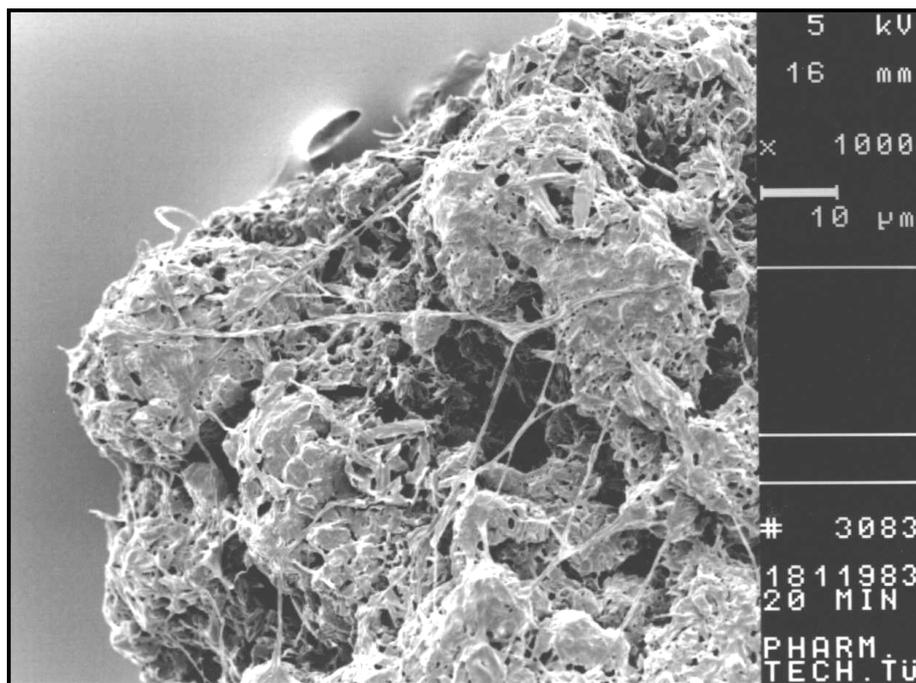


Abb. 5.24 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns 20 Minuten nach Beginn der Granulation; Länge des Balkens 10 µm

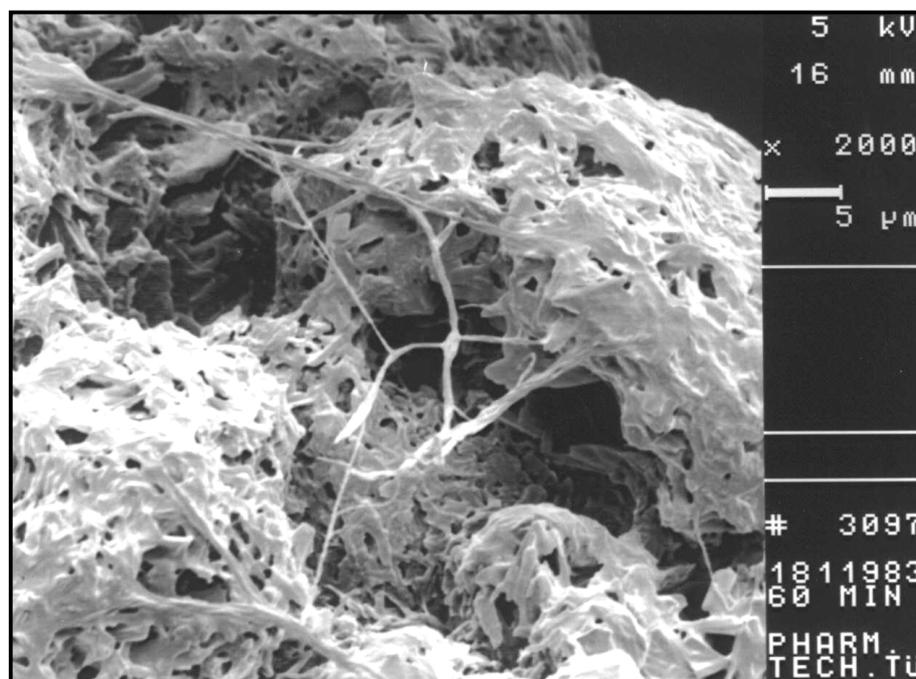


Abb. 5.25 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Granulatkorns 60 Minuten nach Granulationsbeginn; Länge des Balkens 5 µm

5.5 Vergleich der Wirbelschichtgranulate mit direkt tablettierbarem Mannit

Abschließend werden die Wirbelschichtgranulate im Vergleich zu einer marktüblichen direktverpressbaren Mannit-Type betrachtet. Dabei handelt es sich um ein DC-Mannit, welches den Anforderungen des PH. EUR. 1997 genügt. Die Monografie für Mannit erlaubt Verunreinigungen bis zu 2% in Form von Sorbit. Das Produkt wird mittels Co-Sprühgranulation im Fließbett hergestellt. Von den Glatt-Produkten wird pro Mischungsverhältnis jeweils die Charge ausgewählt, die bei 70 °C mit 18%iger Sprühlösung hergestellt wurde.

Die Granulate werden nach Untermischen von 1% Magnesiumstearat an einer Rundlauftablettenpresse tablettiert und Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile erstellt (Abbildung 5.26).

Die Profile zeigen einen steilen Anstieg und münden in ein Plateau. Dieses befindet sich bei allen Granulaten übereinstimmend am Rande des Messbereichs. Erwartungsgemäß werden die mechanischen Festigkeiten der Tabletten entscheidend durch den Sorbitgehalt in der Mischung bestimmt. Zehn Prozent Sorbit im Produkt (M/S 90:10)

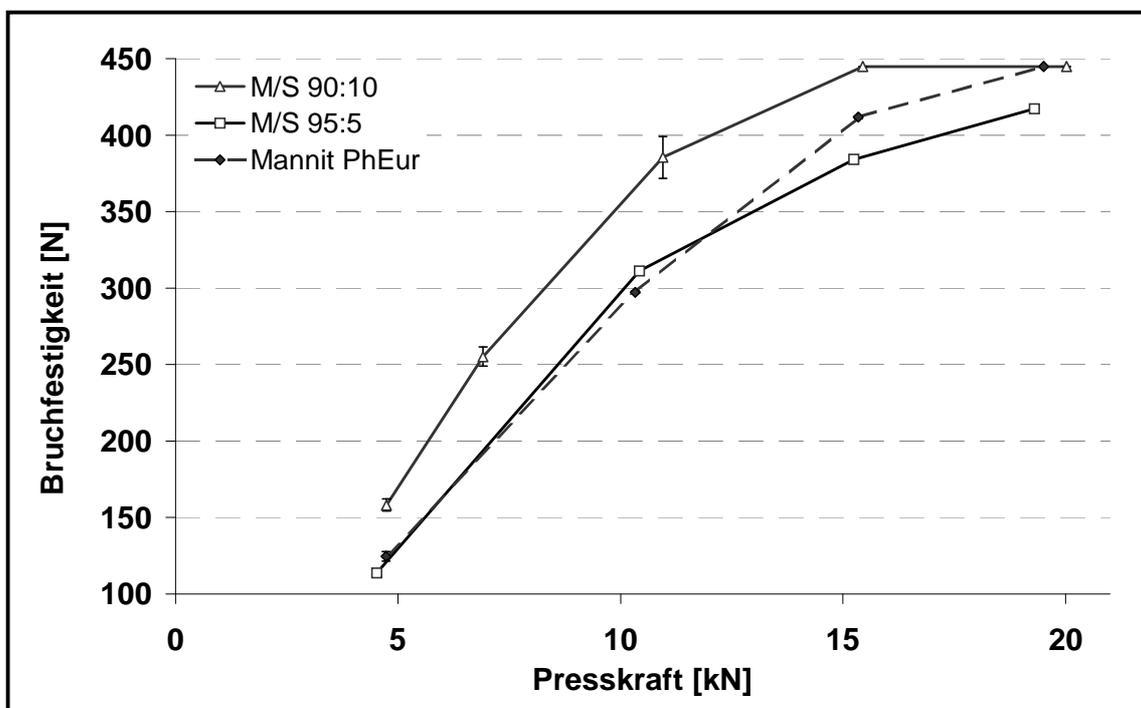


Abb. 5.26 Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile von Mannit/Sorbit-Granulaten (durchgezogene Linien) im Vergleich zu DC-Mannit (gestrichelte Linie)

führen zu den höchsten Bruchfestigkeiten. Das Verhalten des Wirbelschichtgranulates mit 5 Teilen Sorbit (M/S 95:5) weicht bei Presskräften unter 20 kN deutlich davon ab. Der Verlauf der Kurve liegt dicht neben dem Profil des DC-Mannits, das den Anforderungen des europäischen Arzneibuches gerecht wird (Mannit PhEur).

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass bereits Zusätze von etwa 2% Sorbit eine große Verbesserung der Tablettiereigenschaften von Mannit mit sich bringen. Eine Erhöhung des Sorbitgehalts in der Mischung führt lediglich zu geringfügigen Veränderungen.

5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im vorliegenden Kapitel wird die Wirbelschichtgranulation von Mannit/Sorbit-Mischungen (95:5 und 90:10) im *top spray* Verfahren mit einem Glatt WSG GPCG 5 beschrieben. Die Versuchsplanung sieht Variationen der Prozesstemperatur von 50 und 70 °C sowie des Feststoffgehalts der Auftragslösung mit 18 und 30% vor. Es wird versucht, die Auswirkungen der Prozessparameter auf die Oberflächenbeschaffenheit der Produkte mit den pulvertechnologischen Eigenschaften und Tablettierqualitäten zu korrelieren.

Den größten Einfluss auf die Strukturbildung übt die Konzentration der Auftragslösung aus. Am Beispiel der Granulate mit 5% Sorbit neben 95% Mannit kann gezeigt werden, dass bei Lösungen mit 30% Feststoffgehalt häufig Sprühtrocknungseffekte auftreten, während die Kristallisation aus 18%igen Granulierlösungen in Form länglicher Strukturen erfolgt. Die Hygroskopizität der Granulate bleibt auf einem niedrigen Niveau, erhöht sich jedoch verglichen mit reinem Mannit. Im Tablettierverhalten der Produkte macht sich der Zusatz von Sorbit positiv bemerkbar. Die Presskraft-Bruchfestigkeits-Profile nehmen einen steilen, in ein Plateau mündenden Verlauf. Die für Sorbit typische Nachhärtung der Tabletten kann nach dreimonatiger Lagerung nicht festgestellt werden.

Deutlicher ausgeprägt sind die Unterschiede in den Oberflächenstrukturen bei Polyolkombinationen, die 10% Sorbit enthalten. Der strukturbestimmende Einfluss der Feststoffkonzentration auf die entstehenden Kristallstrukturen wird bestätigt. Bei Verwendung 30%iger Auftragslösung bilden sich lange Fäden aus, deren Zahl im Laufe der Lagerung zunimmt. Mit dem Auftreten dieser Merkmale steigt die Tendenz, Wasser

aufzunehmen, was zu einer Verklumpung der Produkte führt. Messungen mit Dynamischer Differenzkalorimetrie zeigen polymorphe Umwandlungen der erstarrten Schmelze von Sorbit in kristalline Modifikationen. Der Zeitpunkt der Entstehung dieser Fäden kann nicht eindeutig erfasst werden. Vielmehr scheinen die Faktoren Lagerungszeit und herrschende Produktfeuchte eine Rolle zu spielen. Verminderte Sprühdichten führen zu einheitlichen Produkten, die sich in der Morphologie kaum unterscheiden.

Die Fließeigenschaften aller Produkte sind gut, so dass nur geringe Schwankungen bei der Verarbeitung resultieren. Auffallend ist der hohe Feinanteil, den alle Chargen aufweisen. Dies kann einerseits durch erhöhten Abrieb und andererseits durch die Funktionsweise der Abluftfilter erklärt werden. Im Gegensatz zum Prinzip des Hüttlin Kugelcoaters erfolgt die Abrüttelung beim Glatt WSG nicht kontinuierlich, sondern getaktet. Der auf das Wirbelbett fallende Feinanteil wird nur unzureichend in die Granulation eingebunden.

Die Tablettierung der Granulate bestätigt die Korrelation mit den Prozessparametern. Die höchste Bruchfestigkeit wird von Granulaten erreicht, die mit 18%iger Sprühlösung granuliert wurden. Die Verwendung der höher konzentrierten Granulierflüssigkeit verschlechtert die plastische Verformbarkeit der Granalien bei Kompression. Die fadenartige Struktur auf den Partikeln wirkt sich negativ auf die Festigkeit der Tabletten aus, so dass insgesamt mechanisch weniger stabile Presslinge entstehen. Wegen der geringen Restfeuchte liegen die Bruchfestigkeiten der Chargen, bei deren Herstellung die Ablufttemperatur bei 30 °C lag, im unteren Bereich.

Aus diesen Versuchen kann für die Granulierung die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass bei der Wahl der Sprühflüssigkeit ein möglichst geringer Feststoffgehalt anzustreben ist, da derartige Produkte günstigere Qualitäten für eine Weiterverarbeitung und höhere Stabilität aufweisen.

Im letzten Abschnitt des Kapitels wird ein Vergleich zwischen den hergestellten Mannit/Sorbit-Wirbelschichtgranulaten und direktverpressbarem Mannit gezogen. In Bezug auf die Tablettiereigenschaften der Produkte ist bereits ein Anteil an 2% Sorbit ausreichend, um mechanisch sehr stabile Tabletten zu bekommen. Höhere Mengen an Sorbit tragen nicht zu einer wesentlichen Verbesserung bei.

KAPITEL 6

EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Verwendete Materialien

Tab. 6.1 *Materialien und Chemikalien*

Substanz	Bezeichnung	Hersteller/Lieferant
Sorbit, Karion Instant [®] Art.-Nr.: 3140	Ch.-B.: 841640 ¹ Ch.-B.: 894940 ² Ch.-B.: 026840 ² Ch.-B.: 937640 ³	Merck KGaA
Mannit Art.-Nr.: 12635	Ch.-B.: 894940 ⁴ Ch.-B.: 759135 ⁵ Ch.-B.: 020935 ⁵ Ch.-B.: 015535 ⁶	Merck KGaA
DC-Mannit PhEur Art.-Nr.: 1.00419	Ch.-B.: 212097	Merck KGaA
Emcompress anhydrat	Ch.-B.: 1005	E. Mendell
Glaskugeln Ø 0.9 mm		Worf Glaskugeln GmbH

¹ Charge, die zur Sprühtrocknung verwendet wird

² Chargen zur Granulation im Glatt WSG GPCG 5

³ Charge zur Granulation im Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ

⁴ Charge, die zur Sprühtrocknung verwendet wird

⁵ Chargen zur Granulation im Glatt WSG GPCG 5

⁶ Charge zur Granulation im Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ

Substanz	Bezeichnung	Hersteller/Lieferant
<i>Lösungsmittel und Chemikalien für die Karl- Fischer-Wassergehalts- bestimmung</i>		
Methanol LiChrosolv, gradient grade	Art.-Nr.: 106007	Merck KGaA
Formamid Art.-Nr.: 109684.1000	Ch.-B.: K2638484	Merck KGaA
Hydranal-Composite 2 Art.-Nr.: 34806	Ch.-B.: 92420	Riedel-de Haën
Hydranal-Standard Natriumtartrat-2-hydrat Art.-Nr.: 34803	Ch.-B.: 33410	Riedel-de Haën
<hr/> <i>Salz für die Hygrostatenflüssigkeit</i>		
Natriumnitrit p.a.	Art.-Nr.: 1.06549	Merck KGaA
<hr/> <i>Hilfsstoffe zur Tablettierung</i>		
Magnesiumstearat	Ch.-B.: 1091046	Peter Greven

6.2 Allgemein verwendete Geräte

Tab. 6.2 Übersicht über die allgemein verwendeten Geräte

Gerät	Hersteller/Lieferant
Laborwaage Mettler AE 200	Mettler Toledo GmbH
Laborwaage Mettler AT 261 Delta Range	Mettler Toledo GmbH
Laborwaage Mettler P 1210	Mettler Toledo GmbH
Laborwaage Mettler PC 1616	Mettler Toledo GmbH
Heizbarer Magnetrührer, IKA Combimag RCT	Jahnke & Kunkel, IKA-Labortechnik

6.3 Herstellung physikalischer Mischungen von Mannit und Sorbit

6.3.1 Verreibungen von Mannit und Sorbit

Über zwei verschiedene Verfahren werden Mischungen hergestellt, die zwischen 5-90% γ -Sorbit und 95-10% δ -Mannit enthalten.

Mannit und Sorbit gemeinsam verreiben

Beide Substanzen werden entsprechend ihren Gewichtsanteilen in eine Porzellanreibschale eingewogen und 10 Minuten mit einem Pistill fein verrieben.

Mannit und Sorbit getrennt verreiben

Beide Substanzen werden einzeln in Reibschalen 10 Minuten fein verrieben, im jeweiligen Mischungsverhältnis in ein verschließbares Glasgefäß eingewogen und bei 42 Umdrehungen pro Minute im Turbula-Mischer T2C (W. A. Bachofen) 10 Minuten bearbeitet.

6.3.2 Herstellung von Sorbit-Schmelze

Kristallines γ -Sorbit wird bis zur Klarschmelze erhitzt und im Eisbad abgekühlt.

Für DSC-Messungen wird der oben beschriebene Vorgang in einem geschlossenen 40 μ l Standard-Aluminiumtiegel durchgeführt. Abkühlung und Lagerung erfolgen bei -18 °C bis zur Verwendung.

6.3.3 Sprühtrocknung

Mannit

Aus δ -Mannit und demineralisiertem Wasser wird eine 18%ige (m/m) Lösung hergestellt, die in einem Nubilosa-Laborsprühtrockner (Typ LT-A, Nubilosa Molekularzerstäubung) im Gleichstromverfahren mit einer Dreistoffdüse (Innendurchmesser 0.8 mm, BWI Hüttlin) versprüht wird (Abbildung 6.1). Die Heiztemperatur beträgt 200-220 °C. Der Zerstäubungsdruck wird auf 0.6-0.7 bar

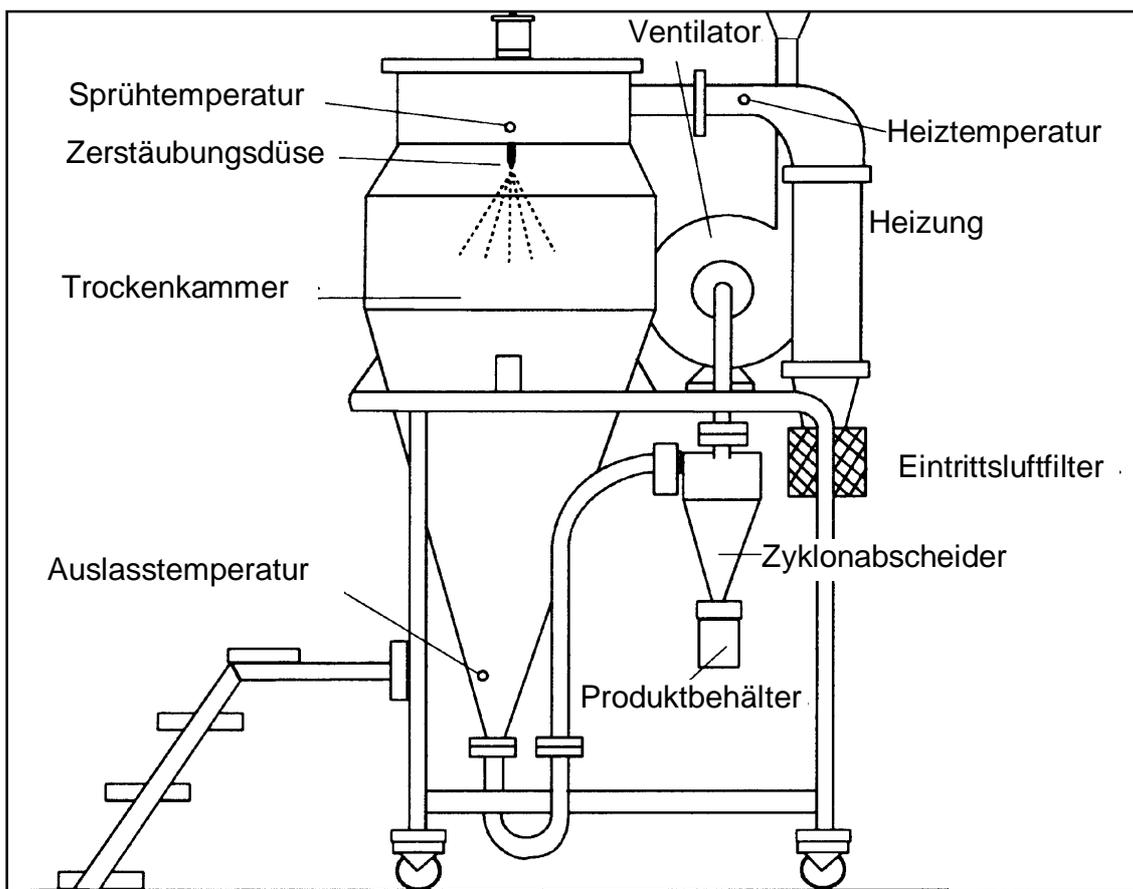


Abb. 6.1 Nubilosa-Laborsprührockner LT-A

eingestellt, der Druck für das Mikroklima liegt bei 0.1 bar. Bei einer Sprührate von 16 ml/min stellt sich in der Sprühzone eine Temperatur von 130-150 °C ein, während die Auslasstemperatur zwischen 65-75 °C liegt. Da keine Möglichkeit zur Abscheidung von Feinanteilen besteht, beträgt die Ausbeute nur 60-70%.

Co-Sprührocknung von Mannit/Sorbit

Es werden wässrige Lösungen versprüht, deren Feststoffgehalt im Ansatz 18% (m/m) beträgt. Als Lösungsmittel wird demineralisiertes Wasser verwendet. δ -Mannit und γ -Sorbit werden in Mischungsverhältnissen von 5-40% Prozent Sorbit und 95-60% Mannit eingesetzt. Die Ansatzgröße beläuft sich pro Ansatz auf 2 Liter Sprühlösung. 16 ml Flüssigkeit pro Minute werden mittels Dreistoffdüse im Sprühurm versprüht. Die Drücke für Mikroklima und Zerstäubung betragen dabei 0.2 bar und 0.6 bar. Bei einer Eingangstemperatur der Luft in den Trockenturm von 180-200 °C wird auf der Höhe der Sprühdüse eine Temperatur von 140-160 °C gemessen. Die Auslass-

temperatur liegt unter diesen Bedingungen bei 60-70 °C. Die Ausbeuten an feinpulvrigen Produkten betragen etwa 60-80%.

6.3.4 Pulveragglomeration im Sprühturm

Zur Pulveragglomeration wird die in Abbildung 6.2 dargestellte Vorrichtung, die als

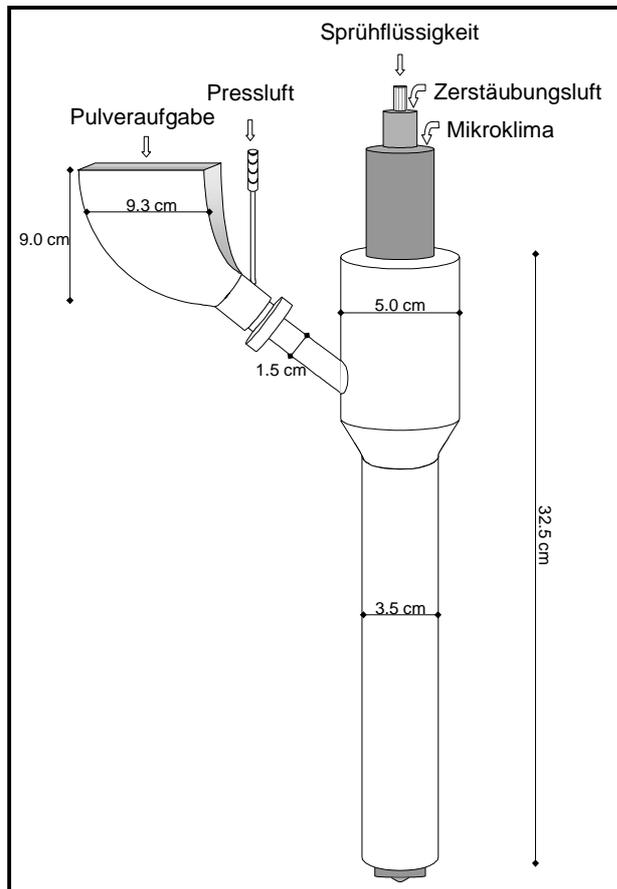


Abb. 6.2 modifizierte Düse zur Pulverrückführung im Nubilosa-Laborsprühtrockner

Sprüheinsatz in den Nubilosa-Laborsprühtrockner eingebaut wird, verwendet. Diese Düse (DMR Prozesstechnologie) ist nach dem Prinzip einer herkömmlichen Dreistoffdüse konstruiert, bietet jedoch zusätzlich die Möglichkeit, über einen vierten Weg Pulver einzudüsen. Die Aufgabe des Pulvers findet über eine trichterförmige Öffnung statt. Im Zuführungsrohr zur Düse befindet sich eine Anschlussstelle für Pressluft, so dass über den entstehenden Unterdruck Pulver in das Rohr eingesaugt wird. Die Dispergierung des Pulvers erfolgt zentral um den Sprühkegel der Düse, wodurch eine optimale Benetzung erreicht wird. Die Position der Aussprühöffnung der Düse zur Pulver-

dispergierung kann variiert werden. Die besten Ergebnisse kommen bei einer Anordnung auf gleicher Höhe zustande.

Zur Agglomeration wird circa 500 g co-gesprühtes Mannit/Sorbit 90:10 vorgelegt. Das Pulver wird über Pressluft mit einem Druck von 0.3 bar in die Düse eingesaugt. Über eine Schlauchpumpe (Typ 505S/RL, Watson-Marlow) wird 18%ige Mannit/Sorbit (90:10)-Lösung der Düse zugeführt und versprüht. Die Zulufttemperatur wird so eingestellt, dass in Höhe der Sprühzone bei einer Sprütrate von 30 ml/min eine

Temperatur von 100 °C beziehungsweise 120 °C gemessen wird. Die Auslass-temperaturen bewegen sich zwischen 40 und 50 °C. Die Zuführungsgeschwindigkeit des Pulvers beträgt circa 14 g/min. Bei jeder Temperatur werden 15 Zyklen durchgeführt. Die Ausbeute an agglomeriertem Produkt beläuft sich auf insgesamt 25-30%.

6.4 Granulation im Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ

In Abbildung 6.3 ist der instrumentierte Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ in der Seitenansicht dargestellt. Das Gerät ist an mehreren Stellen mit Temperaturfühlern, kombinierten Feuchte-/Temperaturfühlern sowie einem Flügelrad-Anemometer ausgerüstet. Dies ermöglicht die Aufzeichnung aller wichtigen Parameter für den Granulationsprozess.

Der Raumluf turbomotor saugt Raumlucht in das Gerät ein. Im Zuführungsrohr zum Gerät ist ein Flügelrad-Anemometer (1) angebracht, mit dessen Hilfe Geschwindigkeit und Volumenstrom der eingesaugten Luft berechnet werden. Unmittelbar neben dem

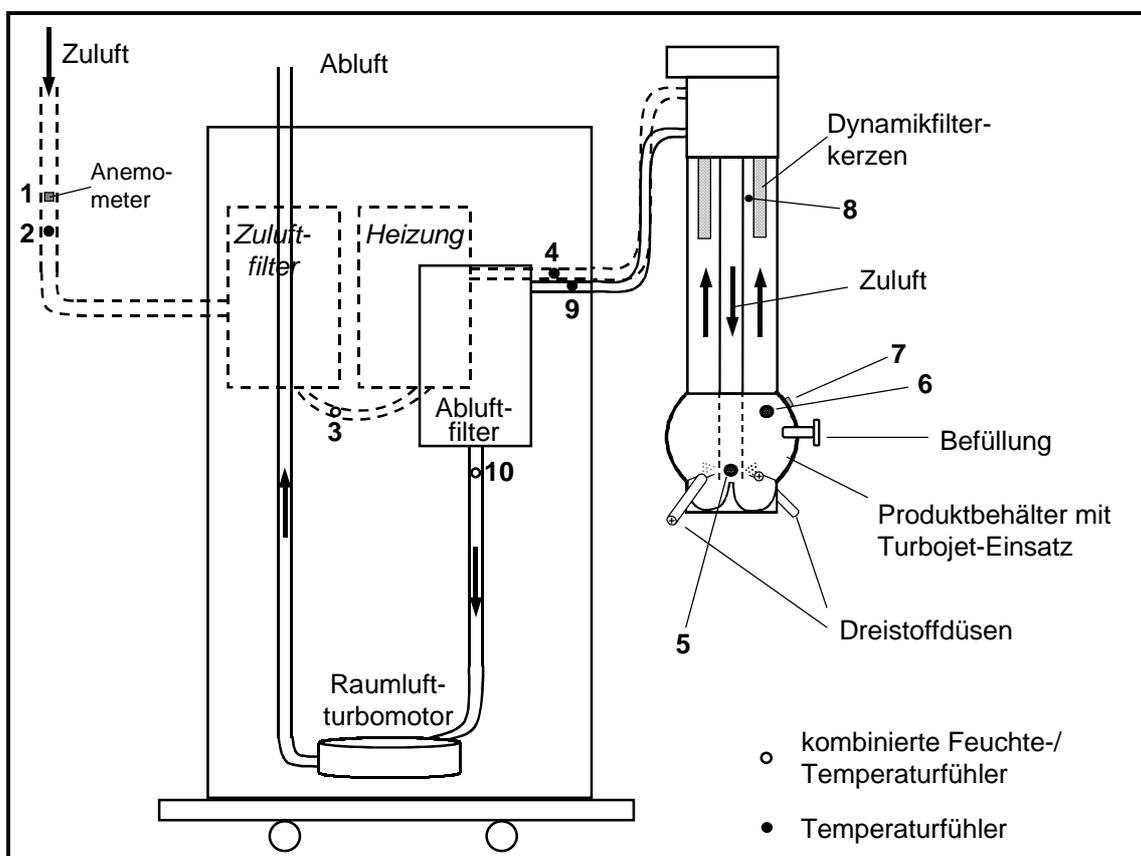


Abb. 6.3 Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ in der Seitenansicht mit Instrumentierung

Anemometer befindet sich ein Temperaturmessfühler (2), der die exakte Temperatur der Zuluft erfasst, die für die Umrechnungen auf Normbedingungen notwendig ist. Die einströmende Luft wird filtriert und passiert auf dem Weg zur Heizung einen kombinierten Feuchte-/Temperaturfühler (3), der die Temperatur und relative Feuchte der Zuluft aufgezeichnet. Das Erwärmen der Prozessluft erfolgt in der Heizeinheit. Deren Leistung wird über einen Temperaturfühler (4) gesteuert, der an eine Kontrolleinheit (Jumo dTron) angeschlossen ist. Der warme Luftstrom wird durch ein zentrales Rohr in den Produktbehälter geführt und am Boden unterhalb des Turbojet-Einsatzes umgelenkt. Kurz vor Eintritt in das Pulverbett wird die exakte Prozess-temperatur gemessen (5). Die lamellenartige Anordnung des Turbojet-Einsatzes führt zur einem Einströmen der Luft in tangentialer Richtung in den Produktraum. Der Turbojet-Einsatz bietet Platz für zwei Dreistoffdüsen, die an gegenüberliegenden Seiten jeweils tangential eingeschoben werden. Nach dem Prinzip des *bottom spray* Verfahrens kommen so eine Granulation oder ein Coating zustande. Die im Wirbelbett herrschende Temperatur wird von einem Ni-Cr-Ni-Thermoelement (6) erfasst. Die Außenwandtemperatur des Produktbehälters wird mit Hilfe eines anhaftenden Thermoelementes (7) bestimmt. Fünf Dynamikfilter, welche in einer Taktfrequenz von 90 Reinigungen pro Minute mittels Pressluft abgeblasen werden, entfernen Granulatpartikel aus der Abluft, bevor diese das Gerät verlässt. Zwischen den Filterkerzen befindet sich ein Messfühler (8), der die Temperatur in der Entspannungszone über dem Wirbelbett aufnimmt. Werkseitig ist der Kugelcoater mit einem Temperaturfühler (9) zur Messung der Ablufttemperatur ausgerüstet. Zur Erfassung der Abluftfeuchte und -temperatur befindet sich direkt nach dem Abluftfilter ein weiterer kombinierter Feuchte-/Temperaturfühler (10).

Die zur Granulation benötigten Geräte und Messelemente sind in Tabelle 6.3 aufgelistet. Tabelle 6.4 beschreibt detailliert die Aufgaben der einzelnen Messeinrichtungen. Wöstheinrich (2000) schildert die genaue Vorgehensweise zur Kalibrierung der Messfühler und des Anemometers.

Tab. 6.3 Geräte zur Granulation und Instrumentierung

Gerät	Hersteller/Lieferant
Doppelkolbenpumpe LCP 4000	Biotek GmbH
Schlauchpumpe mit Doppelkopf, Typ 505S/RL	Watson-Marlow
Siliconschläuche Masterflex 96400-16	Ismatec Laboratoriumstechnik GmbH
Digitalwaage, Typ PM 6100	Mettler Toledo GmbH
Temperaturfühler Pt-100 Element, Typ 6041.7114	Testo GmbH
Ni-Cr-Ni-Thermoelement, Typ 0644.1607	Testo GmbH
Kombinierter Temperatur/Feuchtefühler NTC/kapazitiver Widerstand, Typ 0636.2260	Testo GmbH
Ni-Cr-Ni-Thermoeinbaufühler, Typ 6000.1693	Testo GmbH
Temperaturfühler Pt-100 Element, Jumo F56	M. K. Juchheim GmbH & Co.
Kontrolleinheit Jumo dTron mit Pt-100 Elementen	M. K. Juchheim GmbH & Co.
Flügelrad-Anemometer, Typ 6041.7114	Testo GmbH
Datenlogger, Typ Testo 454	Testo GmbH

Tab. 6.4 Messeinrichtungen im Hüttlin Kugelcoater (vgl. Abb. 6.3) und ihre Aufgabe; kursiv gedruckte Elemente wurden werkseitig eingebaut

Messstelle	Fühlertyp	Aufgabe
1	Flügelrad-Anemometer	Bestimmung des Volumenstroms und der Geschwindigkeit der eingesaugten Prozessluft
2	Pt-100 Temperaturfühler	Parameter zur Normierung der Zuluftgeschwindigkeit
3	Kombinierter Feuchte-/ Temperaturfühler	Erfassung von Zuluftfeuchte und -temperatur
4	<i>PT-100 Temperaturfühler</i>	<i>Regelung der Heizung über Kontrolleinheit Jumo dTron</i>

Tab. 6.4 Fortsetzung

Messstelle	Fühlertyp	Aufgabe
5	Pt-100 Temperaturfühler	Ermittlung der exakten Prozesslufttemperatur vor Eintritt in den Produktbehälter
6	Ni-Cr-Ni-Thermoelement	Messung der Temperatur im Wirbelbett
7	Ni-Cr-Ni-Thermoelement	Erfassung der Außenwandtemperatur des Produktbehälters
8	Pt-100 Temperaturfühler	Erfassung der Temperatur in der Entspannungszone über dem Wirbelbett
9	<i>Pt-100 Temperaturfühler</i>	<i>Ermittlung der Ablufttemperatur</i>
10	Kombinierter Feuchte-/ Temperaturfühler	Erfassung der Abluftfeuchte

Sprühbedingungen

Anzahl der Düsen:	2
Düsenquerschnitt:	1.0 mm
Sprühdruck:	0.3 bar
Druck Mikroklima:	0.1 bar
Volumenstrom Zuluft:	120 m ³ /h

Absolute Feuchte der Zuluft: 5.8-12.5 g/kg Luft

Die Sprühflüssigkeit wird mit einer Schlauchpumpe (Watson-Marlow) beziehungsweise einer Doppelkolbenpumpe (Biotek) in zwei Silikonschläuchen (Ismatec) den Düsen zugeführt. Die mittlere Sprührate wird durch Stoppen der Zeit bis zur Versprühung der gesamten Flüssigkeit ermittelt. Der typische Verlauf eines Granulationsprozesses ist in Abbildung 6.4 grafisch wiedergegeben. Die Auswertung und Ausgabe der Daten erfolgt über die Testo Comfort Software „light“, Version 2.1 (Testo GmbH).

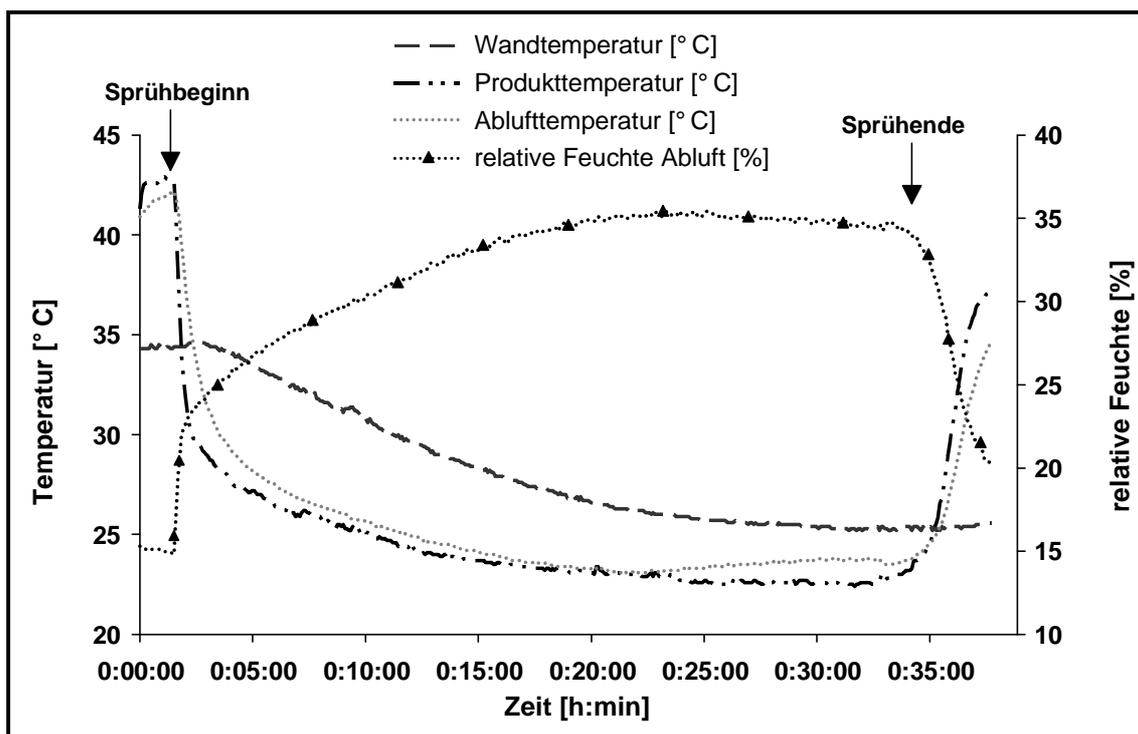


Abb. 6.4 Typischer Prozessverlauf im Hüttlin HKC 05-TJ: dargestellt sind die Produkttemperatur, die direkt über der Wirbelschicht gemessene Ablufttemperatur, die Wandtemperatur des Metallbehälters sowie die relative Feuchte der Abluft

Vorversuche auf der Basis von Mannit

Zielgröße für den Sorbitgehalt im Endprodukt ist ein Verhältnis von 95:5 Mannit/Sorbit. Über Aufsprühen wässriger Lösungen mit einem Feststoffgehalt von je 18% soll dieses Verhältnis erreicht werden. Der Anteil an Sorbit neben Mannit in der Sprühflüssigkeit variiert: Die Spanne reicht von 25% bis 100% Sorbit in den Mischungen (siehe Tabelle 6.5). Dadurch bedingt ergeben sich für jeden Prozess unterschiedliche Prozesszeiten und verschiedene aufzutragende Mengen.

Als Startkorn werden 300 g kristallines δ -Mannit eingesaugt und mit einer auf 55 °C erhitzten Zuluft vorgewärmt. Die Sprühdrate wird für jeden Versuch auf 7.5 g/min eingestellt. Während des Granulationsprozesses pendelt sich die im Wirbelbett gemessene Temperatur zwischen 29 und 33 °C ein. Die Temperaturen in der Abluft liegen bei 39-42 °C.

Tab. 6.5 Versuchsplan für die Vorversuche auf Basis δ -Mannit

Charge	Sorbitkonzentration in der Mischung [%]	Sprühmenge [g]	Sprühzeit [min]
1	25	425	56
2	50	185	24
3	75	120	16
4	100	90	12

Granulation mit Emcompress anhydrat als Startkorn

Jedem Granulationsprozess geht eine Aufwärmphase voran, die solange andauert, bis der Metallbehälter eine konstante Wandtemperatur angenommen hat. Der hohen Wärmekapazität des Metallkörpers muss Rechnung getragen werden, damit durch unterschiedlich starke Wärmeabgabe die Produkt- oder die Ablufttemperaturen und/oder Abluftfeuchten nicht verfälscht werden.

Als Produktvorlage werden 150 g Emcompress anhydrat über den Anschlussstutzen in den Produktbehälter eingesaugt und 2 Minuten vorgewärmt. 18%ige (m/m) Mannit/Sorbit-Lösung (90:10) wird in das Wirbelbett gesprüht. Nach Auftragen von 1000 g Lösung, was einer Masse an Feststoff von 180 g entspricht, beträgt der Anteil an Ursprungskorn noch 45%. Bei konstantem Volumenstrom der Zuluft von 120 m³/Stunde werden Prozesse bei 45 °C und 70 °C Zulufttemperatur gefahren. Die Sprühdrate wird über die Produkt- und die direkt über dem Wirbelbett gemessene Ablufttemperatur gesteuert. Zielparameter sind hier Temperaturen in der Wirbelschicht von 21 °C für 45 °C Zuluft sowie 32 °C für 70 °C Zulufttemperatur. Ein weiteres Kriterium zur Anpassung der Sprühdrate ist die Höhe der Wirbelschicht. Die Sprühdraten liegen bei 15 oder 25 g/min.

Am Ende der Sprühphase werden jeweils Proben von etwa 5 g gezogen und hinsichtlich ihrer Oberflächenbeschaffenheit sowie ihres Wassergehaltes geprüft. Die Trocknungsphase findet entweder bei gleichbleibendem Zuluftvolumenstrom bei ausgeschalteter Heizung (5 Minuten) oder auf Horden über 24 Stunden bei 30 °C im

Umlufttrockenschrank statt. Zur Sicherung der Reproduzierbarkeit werden nacheinander jeweils 3 Prozesse unter den gleichen Bedingungen gefahren.

Granulation auf Glaskugeln

Nach einem ähnlichen Schema wie bei den Versuchen mit Emcompress anhydrat als fremdes Startkorn werden auch hier Prozesse bei 45 °C und 70 °C durchgeführt.

Nach ausreichender Vorwärmphase des Geräts werden 500 g Glaskugeln mit einem mittleren Durchmesser von 0.9 mm in den Produktbehälter eingesaugt und bis zum Erreichen einer konstanten Produkttemperatur bei einem Zuluftvolumenstrom von 120 m³/Stunde gewirbelt. Mit anfangs verringerter Geschwindigkeit wird eine 18%ige (m/m) Lösung aus Mannit/Sorbit (90:10) auf die Kugeln aufgesprüht. Um Abrieb zu vermeiden, wird die Sprütrate kontinuierlich gesteigert, wobei die im vorigen Abschnitt beschriebenen Kriterien zu beachten sind. Unter Einbeziehung der Sprühzeit wird aus dem Verbrauch an Granulationslösung eine mittlere Sprütrate berechnet. Für 70 °C Zuluft beträgt diese etwa 18 g/min, bei 45 °C dagegen 9 g/min. Daraus resultieren Produkttemperaturen von 32 °C beziehungsweise 26 °C. Als Ablufttemperaturen werden 39 °C bzw. 29 °C verzeichnet. Nach Versprühen von 1000 g Flüssigkeit werden die überzogenen Glaskugeln ohne Trocknung entnommen und untersucht.

6.5 Granulation im Glatt Wirbelschichtgranulator GPCG 5

Im Glatt Wirbelschichtgranulator GPCG 5 werden im *top-spray*-Verfahren Versuche zur Granulation von Mannit/Sorbit-Mischungen im Technikumsmaßstab durchgeführt. Die Zuluft wird aus dem Raum angesaugt. Eine Instrumentierung, die die Erfassung der Feuchte erlaubt, ist nicht vorhanden. Die Ansatzgröße pro Charge beträgt bei einer Vorlage von 300 g Startmaterial jeweils 2.1 kg.

Granulationsbedingungen:

Sprühdüse:	Zweistoffdüse (Schlick)
Düsendurchmesser:	1.2 mm
Sprühdruck:	4 bar
Pumpe:	Schlauchpumpe Typ IP 55 (Loher)

Zu- und Abluftmenge können nicht genau quantifiziert werden, da deren Regulierung manuell über eine Klappenstellung erfolgt.

Die Herstellung des Startmaterials für die Granulationsversuche erfolgt in zwei Schritten, bevor die eigentliche Hauptsprühung durchgeführt wird:

Ausgehend von kristallinem δ -Mannit muss im ersten Schritt ein homogenes Startkorn mit dem gewünschten Sorbitgehalt hergestellt werden. 300 g Ursprungskorn werden in den Produktbehälter eingefüllt und bei einer Zulufttemperatur von 70 °C vorgewärmt. Mit dem Überschreiten einer Ablufttemperatur von 40 °C beginnt der Granulationsprozess. Über die Zweistoffdüse werden 10 Liter einer 18%igen Mannit/Sorbit-Lösung auf das Pulverbett aufgesprüht. Die Sprühgeschwindigkeit wird, angepasst an den Massenzuwachs, so lange kontinuierlich gesteigert (maximale Rate 150 ml/min) bis die gemessene Ablufttemperatur zwischen 17 und 20 °C liegt. Die anschließende Trocknungsphase wird bei 70 °C durchgeführt und endet mit Erreichen einer Ablufttemperatur von 35 °C. Das anfallende Produkt hat den gewünschten Sorbitgehalt von 5 beziehungsweise 10%, während der Anteil an Ursprungskorn im Produkt noch 14% beträgt.

Aufbauend auf das in Schritt 1 hergestellte Granulat wird bei einer Zulufttemperatur von 70 °C im zweiten Schritt das „eigentliche“ Startkorn für die nachfolgenden Versuche erzeugt. Es werden 300 g des in Schritt 1 produzierten Materials im Behälter vorgelegt, nach ausreichender Vorwärmphase mit 10 Litern einer 18%igen Lösung aus Mannit/Sorbit (95:5 bzw. 90:10) besprüht und im Anschluss in der Wirbelschicht getrocknet, bis die Abluft einen Wert von >35 °C annimmt. Bei einem idealen Verlauf der Granulation liegt die Ausbeute bei 2100 g Granulat.

Hauptsprühphase: Granulationsversuche mit variierenden Parametern

Nach den Vorsprühungen werden in der Hauptsprühung jeweils 4 Versuche durchgeführt, die sich durch die Variation zweier Parameter unterscheiden:

Zulufttemperaturen von 50 und 70 °C sowie die Konzentration der wässrigen Sprühflüssigkeit mit Feststoffgehalten von 18 und 30%. Aus Tabelle 6.6 ist das Versuchsdesign ersichtlich. Für jeden Prozess werden 300 g Startkorn eingesetzt und so viel Flüssigkeit aufgetragen, dass jeweils 2100 g Endprodukt anfallen. Die Sprühgeschwindigkeit wird so gesteuert, dass eine minimale Ablufttemperatur resultiert.

Tab. 6.6 Parameter, die bei den Granulationsversuchen im Glatt GPCG 5 variiert werden

Prozesstemperatur [°C]	Konzentration der Sprühflüssigkeit [%]	Auftragsmenge [l]	max. Sprührate [ml/min]
50	18	10	100-110
50	30	6	100-110
70	18	10	150-160
70	30	6	160

Ergänzend werden Versuche bei 70 °C und 80 °C Prozesstemperatur nach dem gleichen Schema durchgeführt, wobei die Sprührate so gehalten wird, dass die Temperatur der Abluft stets bei 30 °C liegt.

6.6 Stabilitätsprüfung co-gesprühter Mannit/Sorbit-Mischungen

Für die Stabilitätsprüfung werden Mischungen in der Zusammensetzung 10% Sorbit/90% Mannit und 40% Sorbit/60% Mannit ausgewählt. Diese co-gesprühten Produkte werden sofort nach der Herstellung geteilt und bei zwei unterschiedlichen Feuchten bei Raumtemperatur gelagert. Nach einem vorher festgelegten Zeitplan werden nach 3, 7, 14, 28, 56, 90, 180 und 365 Tagen Proben entnommen und parallel mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie und Röntgenpulverdiffraktometrie untersucht.

Lagerung bei 45% relativer Feuchte

Nach der Sprühtrocknung werden die Substanzen unmittelbar in braune Schraubdeckelgläser mit aluminiumbeschichtetem Deckelboden überführt und bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gelagert. Die in den Gläsern bestehende relative Luftfeuchte wird mit einem Feuchtemessfühler vom Typ HMP 35 (Vaisala) zu 45% relative Feuchte bestimmt.

Lagerung bei 75% relativer Feuchte

Die Produkte werden in dünner Schicht auf Glasschalen aufgebracht und bei 25 °C in einem Exsikkator gelagert, in welchem eine relative Feuchte von 75% herrscht, die durch eine gesättigte Natriumchloridlösung aufrechterhalten wird.

Rücktrocknung feucht gelagerter Proben

Aliquote von Produkten, welche für 1 Jahr bei 75 % relativer Feuchte gelagert wurden, werden in Aluminiumtiegel eingewogen und ohne Deckel bei 40 °C in einem Trockenschrank aufbewahrt. In festgelegten Zeitintervallen (24, 48 Stunden, 7, 14 28 und 56 Tage) wird je ein Tiegel entnommen, sofort hermetisch verschlossen und mittels DSC untersucht.

Temperung von Granulaten auf Basis Emcompress anhydrat

Um den Trocknungsverlauf derartiger Granulate genau verfolgen zu können, werden feuchte, bei 45 °C hergestellte Produkte in zwei verschiedenen Trockenschränken Temperaturen von 30 °C und 100 °C ausgesetzt. Die Probensubstanzen werden zu diesem Zweck in offene Aluminiumtiegel eingebracht. Nach bestimmten Intervallen (1, 2, 4, 8, 12 und 24 Stunden) wird zeitgleich aus den beiden Trockenschränken je ein Tiegel entnommen und unmittelbar für eine rasterelektronenmikroskopische Betrachtung vorbereitet.

6.7 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Über diese Methode werden die Polymorphie sowie das Schmelzverhalten der Produkte charakterisiert.

<i>Gerätesystem:</i>	Mettler Toledo DSC 820 TA 8000 (Mettler Toledo)
Messzelle:	DSC 820
Prozessor:	TSA811
Software:	TA 8000 Version 4.00
Tiegel:	Standard-Aluminiumtiegel, 40 µl, Deckel perforiert
Referenztiegel:	leerer Standard-Aluminiumtiegel, 40 µl, Deckel nicht perforiert

Gerätekonfiguration und Kalibrierung:

Basierend auf Onset-Temperatur-Bestimmungen mit verschiedenen Heizraten erfolgt die Tau-Lag-Kalibrierung, welche eine Heizratenunabhängigkeit (τ_{Lag}) zwischen Ofenkörper und DSC-Sensor gewährleistet. Nach Setzen des τ_{Lag} -Wertes auf Null werden die Metalle Gallium, Indium und Zinn bei Heizraten von 2, 5 und 10 K/Minute geschmolzen. Aus der Steigung der Regressionsgeraden der T_{Onset} -Werte kann der Faktor für den τ_{Lag} -Wert ermittelt werden.

Die Temperaturkalibrierung der Messzelle wird unter Verwendung von Gallium (29.8 °C), Indium (156.6 °C), Zinn (231.9 °C) sowie Zink (419.6 °C) bei einer Heizrate von 5 K/Minute durchgeführt. Als Ergebnis wird die Temperaturfunktion des Pt100-Elementes korrigiert.

Bei der Wärmestromkalibrierung wird die gemessene Schmelzwärme von fünf Indiumproben mit dem wahren Wert von 28.45 Joule/g verglichen. Das Ergebnis der Wärmestromkalibrierung ist ein neuer Wert der kalorimetrischen Empfindlichkeit E_{Indium} .

Methode:

Spülgas:	Stickstoff Klasse 5.5 (Art.-Nr.: 0092, Messer Griesheim)
Spülrate:	20 ml/min
Kühlmittel:	flüssiger Stickstoff
Temperaturbereich:	25-170 °C
Heizrate:	2 K/min
Einwaagen:	variabel, 2-6 mg (genau gewogen) für Co-Sprühprodukte 15-18 mg (genau gewogen) für Granulate

Probenvorbereitung:

Leichtes Anpressen des Pulverbettes mit Hilfe eines teflonbeschichteten Metallstiftes auf den Tiegelboden.

Von den besprühten Glaskugeln wird die Hülle abgeklopft und diese in die Tiegelunterteile eingewogen.

Auswertung

Die Bestimmung der T_{Onset} -Temperaturen sowie der Schmelzenthalpien erfolgt über die geräteeigene Software.

6.8 Röntgenpulverdiffraktometrie

Dieses Verfahren wird zur Aufklärung der polymorphen Strukturen der Co-Sprühprodukte herangezogen.

Gerät: Siemens D5000 Diffraktometer (Bruker AXS)

Messbedingungen: Transmissionsbetrieb

Generatorleistung: 40 kV/20 mA

Primärmonochromator: Cu-K_{α1}-Strahlung

Ortsempfindlicher Detektor (3.3 kV)

Messbereich: 5-80° (2θ)

Schrittgröße: 0.05°

Zeit/Schritt: 1.4 Sekunden

Probenvorbereitung:

10-20 mg Probe werden in einem Achatmörser leicht zerdrückt, auf eine Mylar-Folie aufgebracht und mit einer zweiten Mylar-Folie zugedeckt. Die Mylar-Folie wird auf einem für das Diffraktometer geeigneten Probenhalter fixiert.

Auswertung

Die Identifizierung der in der Probe vorhandenen kristallinen Phasen erfolgt über eine geräteeigene Software anhand der Powder Diffraction Files (PDF)-Referenzdateien. Zur Zuordnung von γ -Sorbit wird ein Diffraktogramm der Firma Merck herangezogen, das sich durch eine höhere Auflösung im Vergleich zum PDF-Datensatz auszeichnet. Für die Detektion der erstarrten Schmelze von Sorbit lässt sich ein Vergleichsspektrum basierend auf den Daten von Quinquenet (1988) und Ergebnissen aus thermoanalytischen Messungen erstellen.

Temperaturaufgelöste Röntgendiffraktometrie

Eine Alternative zur im vorigen Abschnitt beschriebenen Methode stellt die temperaturaufgelöste Röntgendiffraktometrie dar, mit Hilfe derer physikalische Mischungen von Mannit/Sorbit ergänzend untersucht werden. Die Messungen finden im oben aufgeführten Gerät statt, welches für diese Anwendung zusätzlich mit einer Hochtemperatur-Messzelle vom Typ HDK 1.2 (Bühler – jetzt Joh. Otto) ausgerüstet wird.

<i>Messbedingungen:</i>	Reflexionsbetrieb
Generatorleistung:	40 kV/30 mA
Primärmonochromator:	Cu-K _{α1} -Strahlung
Ortsempfindlicher Detektor (3.3 kV)	
Messbereich:	5-55° (2θ)
Schrittgröße:	0.016°
Zeit/Schritt:	30 Sekunden
Temperaturprogramm:	30-180-30 °C in Schritten von 10 K

Probenvorbereitung:

Circa 0.5 g der Probe werden in einem Achatmörser leicht gemörsert. Dieses Pulver wird mit einem Spatel unter leichtem Druck auf das Heizband gestrichen, an dem die Pt/Rh 10%-Thermoelemente angeschweisst sind. Anschließend wird die Hochtemperaturkammer mit der Probe in den Strahlengang geschoben und verschlossen. Das Aufheizen verläuft stufenweise in Schritten von 10 K. Der Scan wird erst gefahren, wenn die Probe nach kurzer Equilibrierzeit die neue Temperatur erreicht hat. Ein Messvorgang endet mit einer Abschlußmessung bei Raumtemperatur.

Die Vorgehensweise bei den Auswertungen entspricht den Bedingungen bei der Röntgendiffraktometrie im normalen Modus.

6.9 Nahe Infrarot Spektroskopie

Zur Bestimmung der Absorptionsspektren werden Mannit und Sorbit als Reinsubstanzen in ihren verfügbaren Modifikationen, als Verreibungen beider Komponenten sowie als co-gesprühte Mischungen untersucht.

<i>Gerät:</i>	Foss NIRSystems Modell 6500 Spektrophotometer (NIRSystems)
Messbereich:	1100-2500 nm Wellenlänge
Schrittgröße:	2 nm
Referenzprobe:	hochreflektierender Keramikstandard

Probenvorbereitung:

Die fein pulverisierten Probensubstanzen werden in Pulverfläschchen aus Borosilikatglas (Volumen 3.7 ml, Außendurchmesser 15 mm, Höhe 45 mm; Fisher Scientific), welche mit Polyethylen-Stopfen verschlossen werden, eingefüllt.

Messbedingungen:

Pro Spektrum wird ein Mittelwertspektrum aus 32 einzelnen scans berechnet. Jede Probe wird in dreifacher Wiederholung gemessen, um die Varianz in den Gläsern auszugleichen. Die Auswertung der Spektren erfolgt mit der Software NSAS[®], Version 2.11 (NIRSystems Inc.). Zur multivariaten Datenanalyse wird der Unscrambler[®], Version 7.01 (CAMO AS) herangezogen.

Eine ausführliche Beschreibung der Messanordnung sowie der Auswertung gibt Sondermann (1999).

6.10 Prüfung der Wirbelschichtgranulate

6.10.1 Bestimmung der Kurzzeitwasseraufnahme

Für die Charakterisierung der Wasseraufnahmefähigkeit der Wirbelschichtgranulate wird eine Atmosphäre von 65% relativer Luftfeuchtigkeit gewählt.

Herstellung der Hygrostatenflüssigkeit

In 250 g demineralisiertem Wasser wird unter ständigem Rühren so lange Natriumnitrit gelöst, bis bei 80 °C ein Bodensatz bestehen bleibt. Unter Wärmezufuhr wird die Suspension noch circa acht Stunden auf dieser Temperatur gehalten und anschließend unter Rühren abgekühlt. Vor jeder Verwendung muss die Hygrostatenflüssigkeit kurz aufgerührt werden. Nach einer Equilibrierzeit von 24 Stunden wird die bei 20 °C herrschende relative Luftfeuchtigkeit mit einem Feuchtemessgerät (Ventilatorsonde DK 159, Anzeigeeinheit HMI 32, Vaisala) kontrolliert.

Probenvorbereitung:

Die Granulate werden zur Entfernung der Restfeuchte 24 Stunden bei 50 °C in einem Trockenschrank aufbewahrt. Nach Ablauf dieser Zeit werden die Probensubstanzen in Schraubdeckelgläser überführt und in einem evakuierten Exsikkator über Blaugel bis zur Messung gelagert.

Durchführung der Messung:

Zur Messung der Kurzzeitwasseraufnahme wird ein Prozessor-Tensiometer K12 (Krüss) herangezogen. Auf eine runde Teflonscheibe mit Rand (Durchmesser: 5.5 cm) werden etwa 2 g Probe (genau gewogen) in dünner Schicht aufgegeben. Der Probenträger wird an der Wägeeinrichtung des Tensiometers befestigt. Diese Vorrichtung befindet sich in einem abgeschlossenen, auf 20 °C thermostatierten Probenraum, in welchem unter Verwendung der Hygrostatenflüssigkeit eine definierte relative Luftfeuchtigkeit eingestellt werden kann.

Die Massenveränderung der Probe wird kontinuierlich über das Prozessor-Tensiometer K12 registriert, das an einen IBM-Computer vom Typ PS 2/Modell 50 gekoppelt ist. Der Versuch ist beendet, wenn keine weitere Gewichtszunahme der Probe mehr verzeichnet wird. Auswertung und Ausgabe der Werte erfolgt mit einem Makroprogramm der Messwerterfassungssoftware K121 (Krüss). Eine exakte Darstellung der Messeinrichtung und Auswertung kann der Dissertation von Braun (1995) entnommen werden.

Der Endwassergehalt der Wirbelschichtgranulate wird mittels Karl-Fischer-Titration in dreimaliger Ausführung überprüft.

6.10.2 Bestimmung des Wassergehaltes nach Karl-Fischer

Die absoluten Feuchten der Granulate werden nach der Karl-Fischer-Methode bestimmt.

Geräte:

Zentraleinheit:	SM-Titrino 702 (Metrohm)
Titrierstand:	703 Ti-Stand
Steuerungseinheit:	HP Vectra VL Rechner mit QBASIC-Programm STP (Metrohm)

Titrationbedingungen:

Titriermedium:	Methanol : Formamid (2:1) (Merck KGaA)
Titrans:	Hydranal-Composite 2 (Riedel-de Haën)
Standard:	Hydranal-Standard Natriumtartrat-2-hydrat (Riedel-de Haën)
Dispergiereinheit:	Ultra-Turrax T 25 (Jahnke & Kunkel)

Tab. 6.7 Parameter bei der Messung nach der Karl-Fischer-Methode

Parameter		
SET 1	Endpunkt bei Spannung	210 mV
	Regelbereich	350 mV
	Maximale Rate	2.0 ml/min
	Minimale Rate	2.0 µl/min
	Stoppkriterium	Drift
	Stoppdrift	12 µl/min
SET 2	Endpunkt bei Spannung	Aus
Titrationsparameter	Startvolumen	Aus
	Pause	0 s
	I (pol)	60 µA
	Elektrodentest	Aus
	Temperatur	23 °C
Abbruchbedingungen	Abbruchvolumen	20 ml
	Füllgeschwindigkeit	Maximal
Vorwahl	Konditionieren	Ein
	Identifikation abfragen	Aus
	Einmaß abfragen	Wert
	Aktivierimpuls	Aus

Vor Titrationsbeginn werden etwa 20 ml Solvens im Messgefäß vorgelegt und austitriert, um vorhandenes Wasser zu verdrängen. Zur Überprüfung des Titors des Hydranal-Composite 2 werden ca. 30 mg, genau gewogen, Natriumtartrat-2-hydrat mit einem Kristallwassergehalt von 15.66% titriert. Aus einer Dreifachbestimmung, welche zweimal vor und einmal am Ende der Titration der Probe durchgeführt wird, wird der Titer in jedem Versuch neu ermittelt. Die Probeneinwaage wird so gewählt,

dass eine ausreichende Menge Titrans verbraucht wird. Aufgrund der Unlöslichkeit der Polyole im Solvens wird das Granulat vor Beginn der Titration 30 s mit einem Ultra-Turrax bei ca. 24000 U/min dispergiert, um zu gewährleisten, dass eingeschlossenes Wasser miterfasst wird. Aus jeweils drei Einzelbestimmungen werden aus dem Verbrauch und dem Titer der Mittelwert und die Standardabweichung des Wassergehaltes, bezogen auf die Einwaage, errechnet.

6.10.3 Pulvertechnologische Untersuchungen

Bestimmung des Böschungswinkels

Der Böschungswinkel der Granulate wird nach DIN 53916 mit Hilfe des Auslauftrichters nach Dr. Pfrenge ermittelt. Aus einem Trichter mit einer Auslauföffnung von 10 mm lässt man 150 ml Pulver auf eine zentral, 750 mm tiefer liegende Scheibe mit einem Radius (r) von 50 mm rieseln. Auf der Scheibe bildet sich ein Pulverkegel, dessen Höhe (h) auf 1 mm genau bestimmt wird.

Nach $\tan \alpha = h/r$ berechnet sich der Böschungswinkel. Angegeben wird jeweils der Mittelwert aus 3 Bestimmungen.

Korngrößenbestimmung mittels Laserbeugung

Die Bestimmung der Teilchengrößenverteilung der Granulate erfolgt nach dem Prinzip der Fraunhofer-Beugung und wird mit einem Sympatec-HELOS-Laserbeugungsspektrometer KA Compact (Sympatec) durchgeführt, welches an einen HP Vectra VL Rechner (Hewlett Packard) angeschlossen ist. Die Erfassung und Ausgabe der Daten erfolgt mit der geräteeigenen Software Windox Version 3.1 (Sympatec). Da alle Granulate ausreichende Fließeigenschaften aufweisen, kann der Freifallschacht GRADIS als Dispergiereinheit verwendet werden. Die Zuführung des Produktes geschieht über einen Schwingrinnendosierer Typ DR 40 (Kurt Retsch). Alle Messungen finden bei einer Brennweite von 500 nm statt.

Vor jeder Messung wird der Laserstrahl auf die drei zentralen Ringsegmente des Detektors fokussiert und anschließend eine Referenzmessung bei eingeschalteter

Absaugung vorgenommen. Die ermittelte Intensität wird nach Messung der Proben rechnerisch eliminiert. Die Messzeit der Probe beträgt 20 Sekunden bei einer optischen Dichte von etwa 10%. Der als mittlere Korngröße (x_{50}) angegebene Wert wird als Mittelwert aus drei Einzelbestimmungen errechnet.

6.11 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Als Probenträger dienen dünne, mit Tempfix bestrichene Aluminiumplättchen, auf die die Probensubstanzen aufgestäubt werden. Der nicht anhaftende Rest der Probe wird mit Hilfe eines Peleusballes abgeblasen. Derart präparierte Probenteller werden mit doppelseitigem Klebeband auf Aluminiumnieten fixiert und mit Gold besputtert.

<i>Geräte</i>	Sputter Coater Typ E 5100 (BIO-RAD GmbH)
Vakuum:	0.02-0.03 mbar
Stromstärke:	20 mA
Beschleunigungsspannung:	2.1 kV
Sputterzeit:	4 x 60 oder 8 x 30 Sekunden aus 4 Richtungen
Rasterelektronenmikroskop	Typ DSM 940 A (Carl Zeiss – jetzt LEO)
Beschleunigungsspannung:	5 kV/30 kV
Vergrößerung:	20-5000fach
Fotografiereinheit:	Contax 167 MT (Yashica Kyocera)
Blendeneinstellung:	5.6
Film:	Agfapan APX, 25 ASA (Agfa)

6.12 Tablettierung der Granulate

Die Herstellung der Tabletten erfolgt auf einer Korsch Rundlauftablettenpresse PH 103.

Herstellung der Pressmischungen

Die Granulate werden durch ein Sieb Nr. 4 (lichte Maschenweite 800 μm) gegeben, um eventuell vorhandene Agglomerate auszusondern. Über ein Sieb Nr. 5 (lichte Maschenweite 315 μm) wird 1% Magnesiumstearat aufgedudert und mit einem Kartenblatt grob untergemischt. Der gesamte Ansatz wird 10 Minuten bei 42 Umdrehungen pro Minute in einem Turbula-Mischer Typ T2C (W. A. Bachofen) verarbeitet.

Tablettierung und Messwerterfassung

In Tabelle 6.8 sind die zur Tablettierung und Presskrafteerfassung benötigten Geräte aufgelistet.

Tab. 6.8 Geräte zur Tablettierung und Messwerterfassung mit der Korsch Pharmapress 103

Gerät	Hersteller
4 Dehnungsmessstreifen Typ 3/120 LY 11	Hottinger Baldwin Messtechnik
Trägerfrequenzmessbrücke Typ PR 9307	Philips GmbH
Oszilloskop Typ 203-4	Hameg GmbH
Speichervorsatz Typ OSU 2048-1	Auerswald
Ladungsverstärker Typ 5007	Kistler Instruments
Digital-Multimeter Typ DMM 3020	Konton Elektronik

Instrumentierung

An der Druckspindel der unteren Druckrollenabstützung sind vier Dehnungsmessstreifen angebracht. Zum Zweck der Temperaturkompensation sind diese über eine Vollbrücke geschaltet und ermöglichen so die Erfassung der Presskraft. Die Brücke wird durch einen 5-kHz-Trägerfrequenzmessverstärker (PR 9307, Philips) mit einer Brückenspeisespannung von 2 Volt versorgt. Mit Hilfe einer Transienten-recordereinschubkarte (DASH 16 F, Keithley) werden die Spannungssignale digitalisiert und mit einem Personalcomputer vom Typ AT 03 (IBM) aufgezeichnet. Verwendete Auswertungssoftware ist das Turbo-Pascal-Programm MESSFIX (Herzog). Eine detaillierte Beschreibung der Messanordnung und Auswertungssoftware findet sich bei Herzog (1991).

Kalibrierung

Über einen Abgleich der Trägerfrequenzmessbrücke gegen einen piezoelektrischen Kraftaufnehmer (Typ 9021 A, Kistler) wird die Kalibrierung vorgenommen. Als Kalibriernormal wird hierbei die werkseitig angegebene Empfindlichkeit von 4.23 pC/N zugrunde gelegt.

Folgende Einstellungen ergeben sich für die Trägerfrequenzmessbrücke:

Brückenspeisespannung: 2 V

Empfindlichkeit: 1.0 mV

Kalibrierwert („gain adjust“): 0.446 V

Messbereich: 1 V Ausgangsspannung entsprechen 50 kN

Detailliertere Angaben zur Kalibrierung finden sich bei Herzog (1991).

Vor jeder Messung wird ein Nullabgleich des Verstärkers mit einem Digital-Multimeter vorgenommen.

KAPITEL 7

ZUSAMMENFASSUNG

Polyole haben vier wesentliche Eigenschaften, die sie zu attraktiven Hilfsstoffen machen: Sie schmecken süß, sie sind zahnschonend, kalorienarm und gut wasserlöslich. In kristalliner Form werden sie als Füll- und Bindemittel insbesondere für Lutsch- und Kautabletten häufig eingesetzt, obwohl die Hygroskopizität des Sorbits und die schlechten Komprimiereigenschaften des Mannits individuelle Nachteile beider Substanzen sind. Durch die Kombination von Mannit und Sorbit soll versucht werden, die positiven Eigenschaften zu kombinieren. Aus diesem Grund wird eine Polyolkombination aus Mannit und Sorbit entwickelt, die mindestens 90% Mannit enthält. Von diesem Produkt verspricht man sich eine geringe Hygroskopizität und gute Tablettiereigenschaften. Die Polyolkombination weist dann optimale Eigenschaften auf, wenn die Erzeugung einer nadelähnlichen Struktur auf der Oberfläche der Granalien gelingt, die der instantisierten Sorbits gleicht. Genaue Untersuchungen der Granulationsprozesse sollen die für die Strukturbildung wichtigsten Parameter herausfiltern. Ziel ist es, die Morphologie der Granalien über die Wahl der Bedingungen zu steuern.

Untersuchung physikalischer Mischungen von Mannit und Sorbit

Mannit und Sorbit existieren in einer Vielzahl von Modifikationen. Auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit können Interaktionen oder die Bildung eines Eutektikums nicht ausgeschlossen werden. Untersuchungen mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie an Verreibungen aus beiden Komponenten führen zu folgenden Ergebnissen:

- ✓ Es bildet sich kein Eutektikum. Insofern werden die Ergebnisse von Perkkalainen et al. (1995) bestätigt.
- ✓ γ -Sorbit induziert bei δ -Mannit beim Aufschmelzen von Mischungen beider Substanzen das Auftreten von Polymorphie, was sich in der DSC in einem endo-exo-endo-Effekt unter intermediärer Bildung von α - und β -Mannit äußert. Röntgen-

diffraktometrische Messungen in einer Hochtemperaturkammer unterstützen diese Ergebnisse.

- ✓ β -Mannit und γ -Sorbit schmelzen getrennt und unbeeinflusst voneinander auf.

Untersuchung der Polymorphie co-sprühgetrockneter Mannit/Sorbit-Mischungen

Das Kristallisationsverhalten der beiden Polyole nach Co-Sprühtrocknung wässriger Lösungen, die 10 bis 40% Sorbit neben Mannit enthalten, und die Stabilität der Produkte wird untersucht. Da das träge Kristallisationsverhalten von Sorbit häufig zu einer erstarrten Schmelze oder amorphem Material führt, das erst langsam in einen kristallinen Zustand übergeht (Sztatisz et al., 1977; Siniti et al., 1993), werden die Produkte bei zwei verschiedenen Luftfeuchtigkeiten gelagert. Die Charakterisierung erfolgt über eine Kombination der Ergebnisse aus der Dynamischen Differenzkalorimetrie, Röntgenpulverdiffraktometrie und Nahen Infrarot Spektroskopie.

Folgende Beobachtungen werden gemacht:

- ✓ Beim Sprühtrocknen von Mischungen der Zuckeralkohole bildet sich weder ein Co-Kristall noch ein eutektisches Gemisch; die Substanzen kristallisieren nebeneinander aus.
- ✓ Sorbit fällt hauptsächlich in Form seiner erstarrten Schmelze an. Daneben liegen geringe Mengen amorphen Materials vor. Höhere Sorbitanteile in der Mischung führen dabei zu größeren Mengen. Die Stabilität des Sorbits ist von der herrschenden Feuchte abhängig. Im Laufe der Zeit entstehen bei geringen Feuchten weitere kristalline Modifikationen aus zunächst amorphen Anteilen. Hohe Feuchten führen zu einem An- beziehungsweise Auflösen des gesamten Sorbits. Hierbei handelt es sich um einen reversiblen Prozess: Bei Entzug des absorbierten Wassers fällt Sorbit wieder als erstarrte Schmelze an.
- ✓ Co-Sprühgetrocknetes Mannit besteht hauptsächlich aus β -Mannit neben geringen Mengen der α -Form. Lagerung bei hohen Feuchtigkeiten führt zu polymorphen Umlagerungen zu β -Mannit.

Co-Sprühtrocknung mittels Pulveragglomeration

Mit Hilfe einer speziell konstruierten Düse, die das Zerstäuben eines Pulvers im Sprühturm zusätzlich zur normalen Sprühtrocknung ermöglicht, gelingt die Herstellung von Co-Sprühprodukten mit verbesserten Fließeigenschaften. Die Korngrößenanalyse zeigt eine signifikante Zunahme der mittleren Teilchendurchmesser bei einer erwartungsgemäß breiten Verteilung. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen und thermoanalytische Messungen belegen die Veränderungen der Produkte in Aussehen und thermischem Verhalten. Durch Sprühtrocknung entstehende Hohlkugeln sind über Brücken miteinander verbunden, die teilweise aus nadelförmigen Strukturen bestehen. Das Aufsprühen sorbithaltiger Lösungen auf vorhandene Oberflächen führt zur Entstehung von Kristallen: In den Schmelzkurven tauchen anstelle der erstarrten Schmelze kristalline Modifikationen von Sorbit auf.

Einfluss der Granulationsbedingungen auf die Oberflächenstruktur der Granulate im Hüttlin Kugelcoater HKC 05-TJ

Die Wirbelschichtgranulation ist das Verfahren der Wahl, um ein gut fließfähiges und direkt tablettierbares Produkt zu bekommen. Anhand eines Modellversuches werden im *bottom spray* Verfahren verschiedene Einflussgrößen auf die Bildung der Oberflächenstrukturen ausgelotet: Variationen der Prozesstemperatur (45 °C und 70 °C) sowie der Zuluftfeuchte werden untersucht. Die Granulierung erfolgt über Aufsprühen 18%iger wässriger Mannit/Sorbit-Lösungen (Zusammensetzung 90:10). Das Modell sieht vor, auf ein Startkorn - kristallines Mannit oder ein Fremdmaterial - einen Überzug aus Mannit/Sorbit aufzusprühen. Die wichtigsten Anforderungen, die das Ausgangsmaterial erfüllen muss, sind chemisch inertes Verhalten, gute Tablettierbarkeit sowie eine nahezu glatte Oberfläche. Der Überzug soll möglichst dick sein, um den Einfluss des Basiskorns auf die Morphologie und die Tablettiereigenschaften der fertigen Granalien zu minimieren. Ausgewählt werden kristallines Mannit für Vorversuche, Glaskugeln und Emcompress anhydrat, ein wasserfreies Dicalciumphosphat. Das Kriterium zur Beurteilung der Produkte ist deren Oberflächenbeschaffenheit. Weiterhin wird eine Korrelation der Morphologie mit dem thermischen Verhalten und den Tablettiereigenschaften versucht.

Vorversuche auf der Basis kristallinen Mannits machen deutlich, dass ein erhöhter Anteil an Sorbit in der Auftragsflüssigkeit das Auftreten mehrerer Sorbit-Modifikationen fördert und das Aussehen der Produkte mitbestimmt.

Versuche auf der Basis von Glaskugeln – Beim Aufsprühen wässriger Mannit/Sorbit-Lösungen auf glatte Oberflächen entstehen nadelförmige Strukturen. Dabei handelt es sich um eine charakteristische Eigenschaft der Polyolkombination.

Versuche auf der Basis von Emcompress anhydrat – Anhand der Morphologie der Granulate kann der Einfluss der Prozesstemperatur dargelegt werden: Hohe Temperaturen führen zur Ausbildung von Plättchen, während niedrigere Zulufttemperaturen die Entstehung nadelbesetzter Partikel fördern. Die Reproduzierbarkeit der einzelnen Prozesse ist hoch, was sich neben den aufgezeichneten Messwerten durch das identische Aussehen der Granalien beweisen lässt. Hohe Zuluftfeuchten egalisieren den Einfluss der Prozesstemperatur: Dann entstehen in jedem Falle Nadeln.

Die beiden Zuckeralkohole kristallisieren nicht getrennt voneinander aus. Die Vermutung, dass die Nadeln aus reinem Sorbit bestehen, bestätigt sich nicht. Sorbit wird als Störfaktor in das Kristallgitter des Mannits integriert. Dies äußert sich in der Bildung von Nadeln - ein Vorgang, der sehr sensibel auf Temperatur und Feuchte reagiert. Die Bildung von Nadeln wird bei tiefen Temperaturen im Wirbelbett und hohen Feuchten begünstigt.

Die Stabilität der Nadeln ist von der Lagerungszeit sowie der Restfeuchte im Granulat abhängig. Selbst schonende Trocknung direkt nach der Herstellung der Produkte führt zu einem Verschwinden der Nadelstrukturen. Nach längerer Lagerung überstehen die Nadeln Temperaturen von 100 °C über 24 Stunden unbeschadet, was wiederum beweist, dass die Nadeln nicht nur aus Sorbit bestehen.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, dass es sich bei dem Überzug auf dem Emcompress-Startkorn tatsächlich um eine Hülle handelt. Einzelne Schichten können klar differenziert werden.

Eine Korrelation zwischen der Oberflächenmorphologie und den Tablettiereigenschaften der Produkte kann nicht gefunden werden. Der Einfluss der Restfeuchte

dominiert die Morphologie der Granalien: Mindestens 2% Wassergehalt sind erforderlich, um mechanisch ausreichend stabile Tabletten zu erzeugen.

Granulation im Glatt WSG GPCG 5

Im *top spray* Verfahren werden Granulate aus reinen Mannit/Sorbit-Mischungen mit 5 beziehungsweise 10% Sorbit hergestellt. Bei den Granulationsprozessen werden die Zulufttemperaturen auf den Stufen 50 und 70 °C sowie der Feststoffgehalt der Granulierlösung mit 18 und 30% variiert. Der Einfluss der Prozessparameter auf die Morphologie der Granalien wird untersucht. Eine Interpretation der Unterschiede und deren Folgen für das Tablettierverhalten der Produkte wird durchgeführt.

Oberflächenstruktur - Den größten Einfluss auf die Struktur hat die Konzentration der Auftragslösung. Besonders deutlich tritt dieser Effekt bei 10% Sorbit in der Polyolkombination auf. Das Aufsprühen konzentrierter Lösungen mit 30% Feststoffgehalt auf die Granalien führt zur Ausbildung kristalliner Modifikationen des Sorbits. Makroskopisch äußert sich dieser Vorgang im Auftreten langer Fäden, die die einzelnen Partikel einhüllen. Fadenartige Strukturen erhöhen sowohl die Instabilität als auch die Hygroskopizität der Produkte; darüber hinaus verschlechtern sich die Tablettiereigenschaften. Beim Auftragen 18%iger Lösungen entstehen längliche, nadelförmige Kristalle. Diese Chargen lassen sich gut tablettieren und ergeben Tabletten mit hohen Bruchfestigkeiten. Verminderte Sprühdichten erweisen sich als ungeeignet: Die Oberfläche der Partikel verliert durch verstärkt auftretenden Abrieb ihre Strukturen. Bedingt durch die geringe Restfeuchte der Produkte resultieren Tabletten mit unzureichenden Festigkeiten.

Eigenschaften – An Granulaten, die 5% Sorbit neben 95% Mannit enthalten, wird eine geringe Hygroskopizität festgestellt. Durch den Zusatz von Sorbit ist diese gegenüber reinem Mannit zwar erhöht, bleibt jedoch auf einem niedrigen Niveau. Der Zeitpunkt, ab dem während der Granulation die Ausbildung der Fäden einsetzt, kann nicht festgestellt werden. Amorphes Sorbit, eine erhöhte Restfeuchte und die Lagerungszeit fördern die Ausbildung dieser Strukturen. Für eine Verbesserung der Tablettierbarkeit sind bereits geringe Mengen an Sorbit neben Mannit ausreichend. Ein Vergleich der WSG-Granulate mit handelsüblichem direkt tablettierbarem Mannit, das bis zu 2%

Sorbit enthält, zeigt keine wesentlichen Unterschiede in den Bruchfestigkeiten der Tabletten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Kombinationen von Sorbit und Mannit beim Tablettieren Vorteile gegenüber den Einzelkomponenten aufweisen. Geringe Zusätze von Sorbit in der Wirbelschichtgranulation oder der Sprühtrocknung von Mannit erhöhen die Kompaktibilität und vermindern die Hygroskopizität der entstehenden Co-Granulate.

KAPITEL 8

LITERATURVERZEICHNIS

- Aldridge, P.K.; Evans, C.L.; Ward, H.W.; Colgan, S.T.; Boyer, N. und Gemperline, P.J.
“Near-IR detection of polymorphism and process-related substances”
Anal. Chem. **68**, 997-1002 (1996)
- Ando, H.; Watanabe, S.; Ohwaki, T. und Miyake, Y.
„Crystallization of excipients in tablets“
J. Pharm. Sci. **74**, 128-131 (1985)
- Basedow, A.M.; Möschl, G.A. und Schmidt, P.C.
„Sorbitol instant – an excipient with unique tableting properties“
Drug Dev. Ind. Pharm. **12**, 2061-2075 (1986)
- Berman, H.; Jeffrey, G.A. und Rosenstein, R.D.
“The crystal structures of the α' and β forms of D-mannitol”
Acta Cryst. **B 24**, 442-449 (1968)
- Blisnakov, G. und Kirkova, E.
„Der Einfluß der Adsorption auf das Kristallwachstum“
Z. Phys. Chem. **206**, 271-280 (1957)
- Brittain, H.G.; Bogdanovic, S.J.; Bugay, D.E.; DeVincentis, J.; Lewen, G. und Newman, A.W.
„Physical characterization of pharmaceutical solids“
Pharm. Res. **8**, 963-973 (1991)
- Braun, M.
„Formulierungen und in vitro-Depositionsverhalten von Pulverinhalaten mit Dinatrium-cromoglicat (DNCG)“
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1995)
- Buckton, G.; Yonemochi, E.; Hammond, J. und Moffat, A.
“The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose”
Int. J. Pharm. **168**, 231-241 (1998)

- Burger, A.; Hetz, S. und Weissnicht, A.
„On the polymorphism of mannitol“
Eur. J. Pharm. Biopharm. **40** (Suppl.), 21S (1994)
- Byrn, S.; Pfeiffer, R.; Ganey, M.; Hoiberg, C. und Poochikian, G.
“Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations”
Pharm. Res. **12**, 945-954 (1995)
- Cavatur, R.K. und Suryanarayanan, R.
„Characterization of phase transitions during freeze-drying by in situ x-ray powder diffractometry“
Pharm. Dev. Technol. **3**, 579-586 (1998)
- Ciurczak, E.W.
“Uses of Near-Infrared Spectroscopy in pharmaceutical analysis“
Appl. Spectrosc. Rev. **23**, 147-163 (1987)
- Davies, W.L. und Gloor, W.T.Jr.
„Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed
I: Effects of process variables on physical properties of final granulation“
J. Pharm. Sci. **60**, 1869-1874 (1971)
- Debord, B.; Lefebvre, C.; Guyot-Hermann, A.M.; Hubert, J.; Bouché, R. und Guyot, J.C.
„Study of different crystalline forms of mannitol: comparative behaviour under compression“
Drug Dev. Ind. Pharm. **13**, 1533-1546 (1987)
- van Dijk, J. und Bijl, H.
„Comparative physical properties of twelve D-mannitols in a tablet formulation“
Congr. Int. Technol. Pharm., 5th, **4**, 323-331 (1989)
- DIN 53 916
„Bestimmung der Rieselfähigkeit von Pulvern und Granulaten“
Verfahren nach Pfrengle
Beuth-Verlag, Berlin (1974)
- Dittgen, M.; Kala, H.; Moldenhauer, H.; Zessin, G. und Schneider, J.
„Zur pharmazeutischen Technologie der Granulierung“
Pharmazie **35**, 237-249 (1980)

- DuRoss, J.
“Modification of the crystalline structure of sorbitol and its effect on tableting characteristics”
Pharm. Technol. **8**, 42-53 (1984)
- Epperson, E.
„Mannitol crystallization in plastic containers“
Am. J. Hosp. Pharm. **35**, 1337 (1978)
- Europäisches Arzneibuch 1997, 3. Ausgabe, Amtliche deutsche Fassung
Monographien: „Mannit“, „Sorbit“
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn 1997
- Gimet, R. und Luong, A.T.
„Quantitative determination of polymorphic forms in a formulation matrix using the near infra-red reflectance analysis technique“
J. Pharm. Biomed. Anal. **5**, 205-211 (1987)
- Giron, D.
„Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis“
Acta Pharm. Jugos. **40**, 95-157 (1990)
- Grindley, T.B.; McKinnon, M.S. und Wasylshen, R.E.
„Towards understanding ¹³C-N.M.R. chemical shifts of carbohydrates in the solid state. The spectra of D-mannitol polymorphs and of DL-mannitol“
Carbohydr. Res. **197**, 41-52 (1990)
- Haikala, R.; Eerola, R.; Tanninen, V.P. und Yliruusi, J.
„Polymorphic changes of mannitol during freeze-drying: effect of surface-active agents“
PDA J. Pharm. Sci. Technol. **51**, 96-101 (1997)
- Haleblan, J. und McCrone, W.
„Pharmaceutical applications of polymorphism“
J. Pharm. Sci. **58**, 911-929 (1969)
- Herzog, R.,
„Calciumphosphate in der Tablettierung“
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1991)

- Hühne, A.
„Entwicklung eines Direkttablettierhilfsmittels für den Hochdosierungsbereich“
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1996)
- Ito, K.
“Freeze-drying of pharmaceuticals. Eutectic temperature and collapse temperature of solute matrix upon freeze drying of three-component systems”
Chem. Pharm. Bull. **19**, 1095-1102 (1971)
- Jetzer, W. und Leuenberger, H.
„Zur Bestimmung der Deckeltendenz von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen“
Pharm. Acta Helv. **59**, 2-7 (1984)
- Jones, F.T. und Lee, K.S.
„The optical and crystalline properties of three phases of mannitol“
Microscope **18**, 279-285 (1970)
- Juppo, A.M.
„Change in porosity parameters of lactose, glucose and mannitol granules caused by low compression force“
Int. J. Pharm. **130**, 149-157 (1996)
- Juppo, A.M.; Kervinen, L.; Yliruusi, J. und Kristoffersson, E.
„Compression of lactose, glucose and mannitol granules“
J. Pharm. Pharmacol. **47**, 543-549 (1995)
- Juppo, A.M. und Yliruusi, J.
„Effect of amount of granulation liquid on total pore volume and pore size distribution of lactose, glucose and mannitol granules“
Eur. J. Pharm. Biopharm. **40**, 299-309 (1994)
- Juslin, L. und Yliruusi, J.
„The effect of fluidized bed granulation on the crystal properties of lactose, glucose and mannitol“
S. T. P. Pharma Sciences **6**, 173-178 (1996a)
- Juslin, L. und Yliruusi, J.
„Granule growth kinetics and attrition of granules made of different materials in a fluidized bed granulator“
S. T. P. Pharma Sciences **6**, 321-327 (1996b)

- Juslin, L. und Yliruusi, J.
„The effect of raw material and atomizing air pressure on the properties of granules prepared in a fluidized bed granulator“
S. T. P. Pharma Sciences **6**, 328-334 (1996c)
- Kanig, J.
„Properties of fused mannitol in compressed tablets“
J. Pharm. Sci. **53**, 188-192 (1964)
- Kim, H.S.; Jeffrey, G.A. und Rosenstein, R.D.
“The crystal structure of the K form of D-mannitol”
Acta Cryst. **B 24**, 1449-1455 (1968)
- Kimura, K.; Hirayama, F. und Uekama, K.
„Characterization of Tolbutamide polymorphs (Burger`s Forms II and IV) and polymorphic transition behavior“
J. Pharm. Sci. **88**, 385-391 (1999)
- Kontny, M.J.; Grandolfi, G.P. und Zografi, G.
„Water vapor sorption of water-soluble substances: studies of crystalline solids below their critical relative humidities“
Pharm. Res. **4**, 104-112 (1987)
- Laicher, A.; Profitlich, Th. und Schwitzer, K.
„Sprühgranulation und Trocknung von Granulaten in einer neuen Universalprozeßanlage im Produktionsmaßstab“
Pharm. Ind. **56**, 276-281 (1994)
- Lechuga-Ballesteros, D. und Rodríguez-Hornedo, N.
„Growth and morphology of L-alanine crystals: influence of additive adsorption“
Pharm. Res. **10**, 1008-1014 (1993)
- Lechuga-Ballesteros, D. und Rodríguez-Hornedo, N.
„The influence of additives on the growth kinetics and mechanism of L-alanine crystals“
Int. J. Pharm. **115**, 139-149 (1995a)
- Lechuga-Ballesteros, D. und Rodríguez-Hornedo, N.
„Effects of molecular structure and growth kinetics on the morphology of L-alanine crystals“
Int. J. Pharm. **115**, 151-160 (1995b)

- Mendes, R.W. und Roy, S.B.
„Tableting excipients“
Pharm. Technol. **2**, 61-66, 109 (1978)
- Naini, V.; Byron, P. und Phillips, E.M.
„Physicochemical stability of crystalline sugars and their spray-dried forms: dependence upon relative humidity and suitability for use in powder inhalers“
Drug Dev. Ind. Pharm. **24**, 895-909 (1998)
- Palakodaty, S.; York, P. und Pritchard, J.
„Supercritical fluid processing of materials from aqueous solutions: The application of SEDS to lactose as a model substance“
Pharm. Res. **15**, 1835-1843 (1998)
- Perkkalainen, P.; Halttunen, H. und Pitkänen, I.
“Solid state co-crystallization of sugar alcohols measured with differential scanning calorimetry”
Thermochim. Acta **269/270**, 351-359 (1995)
- Phillips, E.M.; Carvajal, M.T. und Munroe M.M.
„Characterizing variable amorphous content in powders for inhalation“
Respir. Drug Delivery **V**, 253-261 (1996)
- Pitkänen, I.; Perkkalainen, P. und Rautiainen, H.
„Thermoanalytical studies of D-mannitol“
Thermochim. Acta **214**, 157-162 (1993)
- Quinquenet, S.; Grabielle-Madelmont, C.; Ollivon, M. und Serpelloni, M.
„Influence of water on pure sorbitol polymorphism“
J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1., **84**, 2609-2618 (1988a)
- Quinquenet, S.; Ollivon, M.; Grabielle-Madelmont, C. und Serpelloni, M.
“Polymorphism of hydrated sorbitol”
Thermochim. Acta **125**, 125-140 (1988b)
- Rankell, A.S.; Scott, M.W.; Lieberman, H.; Chow, F.S. und Battista, J.V.
„Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed II“
J. Pharm. Sci. **53**, 320-324 (1964)

- Rotthäuser, B.
„Optimierung einer internen Schmierung für Brausetabletten unter Anwendung verschiedener statistischer Verfahren“
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1998)
- Rye, A. und Sörum, H.
“Crystalline modifications of D-mannitol”
Acta Chem. Scand. **6**, 1128-1129 (1968)
- Scott, M.W.; Lieberman, H.A.; Rankell, A.S. und Battista, J.V.
„Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed I“
J. Pharm. Sci. **53**, 314-320 (1964)
- Schmidt, P.C.
„Tableting characteristics of sorbitol“
Pharm. Technol. **7**, 65-74 (1983)
- Schmidt, P.C. und Ben, E. S.
„Vereinfachung der Kapselrezeptur durch Bildung interaktiver Mischungen“
Pharmaz. Ztg **41**, 2550-2557 (1987)
- Schmidt, P.C. und Benke, K.
„ ‚Übersättigte‘ geordnete Mischungen auf der Basis von Sorbit“
Pharm. Ind. **46**, 193-198 (1984)
- Schmidt, P.C. und Herzog, R.
„Calcium phosphates in pharmaceutical tableting. 1. Physico-pharmaceutical properties“
Pharm. World Sci. **15**, 105-115 (1993a)
- Schmidt, P.C. und Herzog, R.
„Calcium phosphates in pharmaceutical tableting. 2. Comparison of tableting properties“
Pharm. World Sci. **15**, 116-122 (1993b)
- Schmidt, P.C. und Vortisch, W.
“Einfluß der Herstellungsart von Füll- und Bindemitteln auf ihre Tablettierfähigkeit”
Pharm. Ind. **49**, 495-503 (1987)
- Schwarz, E.M.; Grundstein, V.V. und Ievins, A.F.
“Thermal investigation of polyols. I. Hexitols and pentitols”
J. Therm. Anal. **4**, 331-337 (1972)

- Schwarz, E.; Möschl, G. und Maul, K.
„Polyol composition as tableting aid“
Deutsches Patent DE 96-19615418 960422 (1996a), (zitiert in CAS-Online, 6/1999)
- Schwarz, E.; Möschl, G.; Nikolaus, H. und Steinsträsser, R.
„Co-spray-drying of polyols for tablet and lozenge and chewing gum manufacture“
Deutsches Patent DE 94-4439858 941108 (1994), (zitiert in CAS-Online, 6/1999)
- Schwarz, E.; Möschl, G. und Tallavajhala, S.
„Flavor improvement of solid drugs with polyols“
Deutsches Patent De 96-19617487 960502 (1996b), (zitiert in CAS-Online, 6/1999)
- Shangraw, R.F.; Wallace, J.W. und Bowers, F.M.
„Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part II“
Pharm. Technol. **5**, 44-60 (1981)
- Siniti, M.; Carré, J.; Létoffé, J.M.; Bastide, J.P. und Claudy, P.
“Etude du comportement thermique des hexitols. Partie 1. Vitrification et cristallisation de l’iditol, du mannitol, du sorbitol et du dulcitol”
Thermochim. Acta **224**, 97-104 (1993)
- Siniti, M.; Jabrane, S. und Létoffé, J.M.
“Study of the respective binary phase diagrams of sorbitol with mannitol, maltitol and water”
Thermochim. Acta **325**, 171-180 (1999)
- Sondermann, N.
„Screening von Ecstasy-Proben mit Hilfe der Nahen Infrarot (NIR)-Spektroskopie“
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1999)
- Stark, E.; Luchter, K. und Margoshes, M.
“Near-Infrared Analysis (NIRA): A technology for quantitative and qualitative analysis”
Appl. Spectrosc. Rev. **22**, 335-399 (1986)
- Sucker, H.
„Test methods for granulates“
Pharm. Ind. **44**, 312-316 (1982)
- Sztatisz, J.; Gál, S.; Fodor, L. und Pungor, E.
“Thermal investigations on the crystallization of sorbitol”
J. Thermal Anal. **12**, 351-360 (1977)

- Tabandeh, H.; Zolfaghari, M.E. und Bagheri, D.
„The effect of compression pressure on hardness value in Avicel, lactose and mannitol tablets“
J. Pharm. Pharmacol. **50** (Suppl.), 192 (1998)
- Torrado, G.; Fraile, S.; Torrado, S. und Torrado, S.
„Process-induced crystallite size and dissolution changes elucidated by a variety of analytical methods“
Int. J. Pharm. **166**, 55-63 (1998)
- Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry
„Sugar Alcohols“
6. Edition, 1999 Electronic Release,
Wiley-VCH, Weinheim (1999)
- USP 24
„The United States Pharmacopeia“
United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, USA (2000)
- Walter-Lévy, L.
“Sur les variétés cristallines du D-mannitol”
C. R. Acad. Sc. Paris **267**, 1779-1782 (1968)
- Watano, S.; Ando, K.; Miyanami, K.; Ii, Y. und Sasatani, S.
„Preparation of core particles for aqueous film coating using agitation fluidized bed“
Chem. Pharm. Bull. **45**, 2039-2042 (1997)
- Westerhuis, J.A.; de Haan, P.; Zwinkels, J.; Jansen, W.T.; Coenegracht, P.J.M. und Lerk, C.F.
„Optimisation of the composition and production of mannitol/microcrystalline cellulose tablets“
Int. J. Pharm. **143**, 151-162 (1996)
- Wöstheinrich, K.
„Einsatzmöglichkeiten des Hüttlin Kugelcoaters HKC 05-TJ unter Einbeziehung von Simulationen“
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2000)

- Wolf, G.
„Die Wirbelschicht-Sprühgranulation“
Pharm. Ind. **30**, 552-557 (1968)
- Wurster, D. E.
„Air-Suspension technique of coating drug particles“
J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed. **48**, 451-454 (1958)
- York, P.
„Crystal engineering and particle design for the powder compaction process“
Drug Dev. Ind. Pharm. **18**, 677-721 (1992)
- Yu, L.; Milton, N.; Groleau, E. G.; Mishra, D. S. und Vansickle, R. E.
“Existence of a mannitol hydrate during freeze-drying and practical implications”
J. Pharm. Sci. **88**, 196-198 (1999)
- Yu, L.; Mishra, D. S. und Rigsbee, D. R.
“Determination of the glass properties of D-mannitol using sorbitol as an impurity”
J. Pharm. Sci. **87**, 774-777 (1998)

KAPITEL 9

ANHANG

9.1 Zusammenstellung der Rohdaten

Tabelle 9.1 Übersicht über Granulationsprozesse im Hüttlin Kugelcoater mit Emcompress anhydrat als Startkorn: Prozesstemperatur 70 °C, Sprühflüssigkeit 1000g Mannit/Sorbit-Lösung (90:10), 18%

Tabelle 9.2 Übersicht über Granulationsprozesse im Hüttlin Kugelcoater mit Emcompress anhydrat als Startkorn: Prozesstemperatur 45 °C, Sprühflüssigkeit 1000g Mannit/Sorbit-Lösung (90:10), 18%

Tabelle 9.3 Ergebnisse der Tablettierung von Mannit/Sorbit 95:5-Granulaten, hergestellt im Glatt GPCG 5, an einer Rundlauf-tablettenpresse

Tabelle 9.4 Ergebnisse der Tablettierung von im Glatt GPCG 5 hergestellten Mannit/Sorbit 90:10-Wirbelschichtgranulaten an einer Rundlauf-tablettenpresse

Tab. 9.1 Übersicht über Granulationsprozesse im Hüttlin Kugelcoater mit Emcompress anhydrat als Startkorn: Prozesstemperatur 70 °C, Sprühflüssigkeit 1000g Mannit/Sorbit-Lösung (90:10), 18%

Charge	Zuluftfeuchte [g/kg Luft]	Sprührate [g/min]	Produkttem- peratur [°C]	Ablufttemperatur über Gut [°C]	Abluftfeuchte [g/kg Luft]	Produktfeuchte [%]	Ergebnis
1=G	12	26.5	31.0	33.9	22.0	2.1	Zacken
2=H	12	28.6	30.0	33.3	20.4	1.4	Zacken
3=J	10.5	29.0	30.5	32.7	18.6	2.7	Nadeln
4	9.4	28.8	30.3	32.9	20.0	4.8	Zacken
5	6.8	21.1	33.0	35.5	11.5	3.2	Plättchen
6	6.0	21.7	33.4	35.8	13.0	2.9	Plättchen
7=A	5.8	25.2	32.9	33.2	13.5	2.1	Plättchen
8=B	5.8	25.0	33.0	33.4	14.2	2.3	Plättchen
9=C	5.8	25.6	32.4	32.5	13.0	2.4	Plättchen

Tab. 9.2 Übersicht über Granulationsprozesse im Hüttlin Kugelcoater mit Emcompress anhydrat als Startkorn: Prozesstemperatur 45 °C, Sprühflüssigkeit 1000g Mannit/Sorbit-Lösung (90:10), 18%

Charge	Zuluftfeuchte [g/kg Luft]	Sprührate [g/min]	Produkttemperatur [°C]	Ablufttemperatur über Gut [°C]	Abluftfeuchte [g/kg Luft]	Produktfeuchte [%]	Ergebnis
10	12.5	12.9	24.3	27.7	16.4	4.9	Nadeln
11	12.5	13.9	24.4	26.8	15.4	3.3	Nadeln
12	12.0	14.1	25.4	29.3	18.0	5.8	Nadeln (kurz)
13	12.0	14.1	24.5	25.8	14.2	3.1	Nadeln
14	10.5	13.8	25.5	27.0	15.6	4.2	Nadeln (kurz)
15	6.0	16.8	20.2	22.0	11.8	9.9	Nadeln (kurz)
16	6.0	16.1	20.5	22.0	11.5	8.5	Nadeln
17	6.0	15.9	21.0	21.4	11.5	5.0	Nadeln
18	6.8	13.3	20.6-22	23-25	11.4-10.6	5.5	Nadeln (kurz)
19=D	6.0	14.8	21.3	23.6	11.4	11.1	Nadeln
20=E	5.8	15.6	21.9	22.8	11.0	5.1	Nadeln
21=F	5.8	15.4	21.4	22.0	11.2	4.5	Nadeln

Tab. 9.3 Ergebnisse der Tablettierung der Mannit/Sorbit 95:5-Granulate, hergestellt im Glatt GPCG 5, an einer Rundlauf-tablettenpresse

Charge	Presskraft [kN]	relative Standardab- weichung [%]	Bruchfestigkeit [N]	relative Standardab- weichung [%]
50 °C 18%	5.4	2.26	191.9	4.10
	9.8	2.34	329.1	4.50
	14.2	4.50	366.9	8.10
	20.3	7.34	393.6	9.32
70 °C 18%	4.5	1.67	113.7	1.50
	10.4	1.15	311.3	3.20
	15.2	1.30	384.1	10.11
	19.3	1.34	417.4	2.36
70 °C 30%	4.7	1.67	34.1	7.40
	10.4	1.15	122.4	4.80
	15.2	1.30	209.5	5.30
	19.3	1.34	263.3	5.10

Tab. 9.4 *Ergebnisse der Tablettierung der im GPCG-Gerät hergestellten Mannit/
Sorbit 90:10-Granulate an einer Rundlauftablettenpresse*

Charge	Presskraft [kN]	relative Standardab- weichung [%]	Bruchfestigkeit [N]	relative Standardab- weichung [%]
50 °C 18%	4.79	2.7	154.90	3.6
	7.40	2.1	243.00	3.5
	10.81	2.7	320.40	7.3
	15.00	2.4	404.00	4.7
	20.43	2.0	> 400	-
70 °C 18%	4.74	2.0	158.20	4.1
	6.91	2.7	255.20	3.9
	10.95	2.3	385.50	5.8
	15.44	1.7	> 400	-
	20.02	1.7	> 400	-
50 °C 30%	4.4	6.5	100.7	13.2
	6.6	3.8	145.4	9.8
	9.2	3.6	174.5	3.6
	15.1	2.8	229.0	6.4
	20.4	1.6	240.0	5.2
70 °C 30%	5.5	1.7	138.5	4.2
	7.3	1.7	164.9	4.5
	9.5	1.7	201.1	6.4
	14.8	1.3	272.5	5.4
	20.0	1.2	292.8	7.9

Fortsetzung Tab. 9.4

Charge	Presskraft [kN]	relative Standardab- weichung [%]	Bruchfestigkeit [N]	relative Standardab- weichung [%]
70°C 18%	5.3	2.4	12.1	13.2
Abluft 30°C	8.1	1.3	35.3	6.3
	10.4	1.2	60.8	7.6
	15.5	1.0	109.2	2.4
	19.9	1.1	131.9	3.1
70 °C 30%	5.1	1.8	14.1	16.2
Abluft 30 °C	7.6	1.6	36.8	12.5
	10.4	1.2	69.7	7.5
	15.8	1.4	116.8	4.3
	20.3	1.7	134.6	6.0
80 °C 18%	5.2	2.1	36.5	10.6
Abluft 30 °C	8.1	1.6	87.5	6.0
	10.7	1.4	130.6	5.4
	15.3	1.7	199.7	2.6
	20.9	1.9	239.5	3.1

9.2 Firmenverzeichnis

Auerswald GmbH & Co KG, Vor den Grashöfen 1, D-38162 Cremlingen
W. A. Bachofen Maschinenfabrik, Utengasse 15/17, CH-4002 Basel
Bio-Rad Laboratories GmbH, Heidemannstr. 164, D-89039 München
BWI Hüttlin GmbH, Daimlerstr. 7, D-79585 Steinen
Deutsche Metrohm GmbH & Co., In den Birken 3, D-70794 Filderstadt
DMR Prozesstechnologie GmbH, Industriezentrum Rinau, CH-4303 Kaiseraugst
Glatt GmbH, Postfach 42, D-79589 Binslen
Peter Greven, Peter-Greven-Strasse 20-30, D-53902 Bad Münstereifel
Hameg GmbH, D-60528 Frankfurt
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Im Tiefen See 45, D-64293 Darmstadt
IBM Deutschland GmbH, D-70563 Stuttgart
Jahnke & Kunkel, IKA Labortechnik, Postfach 1263, D-79217 Staufen
M. K. Juchheim GmbH & Co., Moltkestr. 13-31, D-36039 Fulda
Ismatec Laboratoriumstechnik GmbH, Vier-Morgen-Strasse 23, D-97877 Wertheim
Keithley Instruments GmbH, Eulachstr. 22, CH-8408 Winterthur
Kistler Instruments GmbH, CH-8408 Winterthur
Kontron Elektronik GmbH, 82279 Elching
Korsch Pressen GmbH, Breitenbachstr. 1, D-13474 Berlin
Krüss Laborgeräte GmbH, Borsteler Chaussee 85-99a, D-22453 Hamburg
Loher AG, Hans-Loher-Str. 32, 94099 Ruhstorf
Edward Mendell Co. Inc., 48 Church Street, Reigate, Surrey RH2 OSN, UK
Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt
Messer Griesheim GmbH, Füttingsweg 34, D-47805 Krefeld
Mettler Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Giessen
Microsoft GmbH, Edisonstr. 1, D-85716 Unterschleissheim
Nubilosa Molekularzerstäubung, Reichenaustr. 81, D-78467 Konstanz
Philips GmbH, Elektronik für Wissenschaft, D-34123 Kassel
Kurt Retsch GmbH & Co. KG, Rheinische Strasse 36, D-42781 Haan
Riedel-de Haën AG, Wunstorfer Strasse 40, D-30918 Seelze
Dr. K. Schleuniger, Schöngrünstr. 27, CH-4501 Solothurn
Sympatec GmbH, Burgstätter Str. 6, D-38678 Claustal-Zellerfeld

Testo GmbH & Co, Kolumban-Kayser-Strasse 17, D-79853 Lenzkirch

Watson-Marlow Limited, Falmouth, Cornwall TR 11 4RU, UK

Worf Glaskugeln GmbH, Otto-Hahn-Str 12, D-55129 Mainz

Vaisala, Marlowring 21, D-22525 Hamburg

Yashica Kyocera GmbH, Eifflerstr. 76, D-20537 Hamburg

Carl-Zeiss, Carl-Zeiss-Strasse , D-73447 Oberkochen

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Ammon, Bechtold, Beyer, Botzenhard, Eger, Grabmeyer, Heide, Jönsson, Kovar,
Klumpp, Krumme, Mechler, Müller, Pommer, Reinhard, Roth, Safayhi, Schmidt,
Schubert, Schulz, Steinhilber, Strähle, Wahl, Wankmüller.

LEBENS LAUF

22. Januar 1971	geboren in Singen/Hohentwiel
1977-1981	Eduard-Mörrike-Grundschule Kirchheim unter Teck
1981-1990	Ludwig-Uhland Gymnasium Kirchheim unter Teck
22. Mai 1990	Abitur
Sept. 1990-März 1991	Paris, Frankreich Sprachaufenthalt als au-pair-Mädchen in einer französischen Familie
April 1991-April 1995	Pharmaziestudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
März 1993	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
April 1995	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Mai 1995 – Okt. 1995	Pharmaziepraktikum in der Fleming Apotheke, Hamburg
Nov. 1996 – April 1996	Pharmaziepraktikum an der University of Florida, Department of Pharmaceutics, Gainesville, USA
Juni 1996	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Juli 1996	Approbation zur Apothekerin
seit August 1996	Wissenschaftliche Angestellte am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen. Beginn der Dissertation „Herstellung und Charakterisierung von Kombinationen aus Mannit und Sorbit durch Sprühtrocknung und Co-Granulation“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt