

Herstellung und Stabilisierung submikroner organischer Wirkstoffe mit dem RESS - Verfahren

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
DOKTORS DER INGENIEURWISSENSCHAFTEN (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Chemieingenieurwesen und Verfahrenstechnik
der Universität Fridericiana Karlsruhe (TH)

genehmigte

DISSERTATION

von

Dipl.-Ing. Peter Hils

aus Schramberg

Referent : Prof. Dr.-Ing. Michael Türk
Korreferent : Prof. Dr. rer. nat. Sabine Beuermann
Tag der mündlichen Prüfung : 29. Mai 2009

Danksagung

Diese Arbeit entstand während meiner Tätigkeit am Institut für Technische Thermodynamik und Kältetechnik der Universität Karlsruhe (TH). Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. - Ing. M. Türk, der diese Arbeit erst ermöglicht und durch seine Förderung und stete Diskussionsbereitschaft wesentlich zum Gelingen beigetragen hat, sowie dem Institutsleiter Herrn Prof. Dr. - Ing. K. Schaber für die Unterstützung und die Möglichkeit die Arbeit an seinem Institut durchführen zu können. Frau Prof. Dr. rer. nat. S. Beuermann danke ich für die Übernahme des Korreferats und für die Messung der Molmassenverteilungen der Polymilchsäuren.

Für die Hilfe bei Weiterentwicklung, Instandhaltung und Betrieb der Anlage und die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Institutswerkstätten bedanken. Besonderer Dank gilt dabei Herrn K.-H. Repple, der durch seine unschätzbare, langjährige Erfahrung geholfen hat so manche Klippe zu umschiffen und stets kompetenter Ansprechpartner in allen fachlichen Fragen war. Herrn M. Heber für die Unterstützung bei der Planung neuer Anlagenteile und den Herren K.-D. Baumgartner und H. Draxler für die schnelle und präzise Realisierung. Herrn M. Heretsch danke ich für den elektronischen „Beistand“.

Dank gebührt auch allen Studenten, die sich im Rahmen der Forschungsarbeiten eingesetzt haben. Herrn V. Fischer und Herrn G. Upper für ihre Arbeit an der Stabilisierung in der Flüssigphase, den Herren C. Kornmayer und M. Meier für ihren Beitrag zur Stabilisierung in der Gasphase und Herrn F. Schuch für die Untersuchungen von Ibuprofen.

Außerdem gilt mein Dank auch allen meinen Kollegen für das angenehme Arbeitsklima. Frau B. Helfgen und Herrn R. Lietzow für den abwechslungsreichen Büroalltag und die fachlichen und nicht-fachlichen Diskussionen. Herrn J. Zipprian für das Teilen von Computerleid und -freude, Herrn T. Gittel für die Diskussionen über Kindererziehung und berufliche Zukunft, Herrn O. Ofenloch für die gemeinsamen Kaffeepausen, Herrn A. Diefenbacher und Herrn G. Upper für die Diskussionen und Messungen der Dreiphasenlinien, Frau S. Mall-Gleissle für die Gespräche rund um Familie und den Baggersee und Herrn S. Cihlar für die Überlassung meiner Messwerte. Außerdem Herrn H.-J. Martin für die Analysen und die gemeinsamen Tagungsreisen.

Herrn K. Eichhorn danke ich für die Anfertigung der Pulverdiagramme. Frau W. Hefft und Herr V. Zibat haben mich bei der Anfertigung der REM - Aufnahmen unterstützt. Dank gebührt auch Frau A. Schucker und Herrn F. Haselhuhn für die Hilfe bei der DSC - Analyse.

Besonderer Dank gilt meiner Frau, die mich motiviert und unterstützt hat diese Arbeit fertigzustellen und meinen Kindern, die in dieser Zeit manches mal auf mich verzichten mußten.

Dem Land Baden-Württemberg und der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Taufkirchen bei München, im März 2009

Peter Hils

Für meine Frau Karin und unsere Kinder Jula und Tim

Inhaltsverzeichnis

1	Motivation	1
2	Grundlagen	3
2.1	Überkritische Fluide	3
2.2	Asymmetrische Mischungen	5
2.3	RESS - Verfahren	7
2.4	Stand des Wissens	9
3	Versuchsanlagen	19
3.1	Batchweise betriebene RESS-Anlage	19
3.2	RESS-Pilotanlage	20
4	Versuchsdurchführung	27
4.1	Batchweise betriebene Anlage	27
4.2	Kontinuierlich betriebene Pilotanlage	28
5	Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien	31
5.1	Drei-Wellenlängen-Extinktionsmessverfahren	31
5.1.1	Aufbau	31
5.1.2	Messprinzip	32
5.2	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	35
5.3	Dynamische Differentialkalorimetrie (DSC)	37
5.4	Pulverdiffraktometrie	39
5.5	Infrarot-Spektroskopie	41
5.5.1	Grundlagen	41
5.5.2	Aufbau eines Infrarotspektrometers	42
5.6	High Performance Liquid Chromatographie (HPLC)	43
5.7	Gel-Permeations-Chromatografie (GPC)	44
5.8	Löslichkeit	45
5.9	Dissolutionsversuche nach Stricker	45
5.10	Lösungsmittel	47

5.10.1	Kohlendioxid	47
5.10.2	Trifluormethan	48
5.10.3	Distickstoffoxid	49
5.11	Reine Feststoffe	49
5.11.1	Benzoessäure	49
5.11.2	Phytosterol	50
5.11.3	Griseofulvin	51
5.11.4	Ibuprofen	52
5.12	Hilfsstoffe	53
5.12.1	Eudragit® L100-55	53
5.12.2	Polymilchsäure	55
6	Diskussion der Ergebnisse	59
6.1	Phasenverhalten der untersuchten Stoffe	59
6.2	Benzoessäure	60
6.3	Phytosterol	63
6.4	Griseofulvin	66
6.5	Ibuprofen	70
6.6	Polymilchsäure	75
6.6.1	L - Polymilchsäure	75
6.6.2	DL - Polymilchsäure	81
6.7	Phytosterol und Eudragit® L100-55	82
6.8	Phytosterol und Polymilchsäure	93
7	Zusammenfassung	105
7.1	Summary	107
8	Ausblick	111
9	Literaturverzeichnis	113
A	Anhang	123
A.1	Anlagenkomponenten	123
A.2	Aufheizverhalten der batchweise betriebenen Anlage	127
A.3	Messwerte	127
A.4	Herstellung von L-Polymilchsäure	133
A.5	Berechnung des Brechungsindex aus den molaren Refraktionen	134

Verwendete Formelzeichen und Abkürzungen

Lateinische Symbole

c_N	[1 / m ³]	Anzahlkonzentration
c_v	[-]	Volumenkonzentration
c	[m / s]	Lichtgeschwindigkeit
d	[m]	Abstand
DQ	[-]	Dispersionskoeffizient
I	[-]	Intensität
l	[m]	Messlänge
m	[kg]	Masse
m	[-]	Brechungsindex
p	[MPa]	Druck
$q(x)$	[1 / m]	Dichtefunktion einer Partikelgrößenverteilung
\dot{q}	[W / g]	spezifischer Wärmestrom
Q_{ext}	[-]	Extinktionskoeffizient
\dot{Q}	[W]	Wärmestrom
T	[K]	Temperatur
T_p	[K]	Temperatur am Peak
T_m	[K]	Schmelztemperatur
x	[m]	Durchmesser
$x_{50,0}$	[m]	Medianwert der Häufigkeitsverteilung
$x_{50,3}$	[m]	Medianwert der Volumenverteilung
x	[-]	Molanteil
y	[-]	Sättigungsmolenbruch

Griechische Buchstaben

α	[-]	Absorptionskoeffizient
Δ	[-]	Differenz
λ	[m]	Wellenlänge
ρ	[kg / m ³]	Dichte
σ	[-]	Standardabweichung
Θ	[°]	Winkel

Tiefgestellte Indizes

0	Vorexpanion
c	critical
Düse	Düse
E	Extraktion
NV	anzahlvolumetrisch
TP	Tripelpunkt

Abkürzungen

3-WEM	Drei-Wellenlängen-Extinktionsmessgerät
a.u.	arbitrary unit (willkürliche Einheit)
DSC	differential scanning calorimetry
FTIR	Fourier - Transformations - Infrarot - Spektroskopie
G	gas
GAS	gas antisolvent
GWP	global warming potential
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
L	liquid
LABS	laser - based shadowgraphy
LCEP	lower critical endpoint
PGSS	particles from gas saturated solutions
PLA	Polymilchsäure
REM	Rasterelektronenmikroskop
RESAS	rapid expansion from supercritical to aqueous solutions
RESOLV	rapid expansion of supercritical fluids into a liquid solvent
RESS	rapid expansion of supercritical solutions
RESS-N	RESS with a non-solvent
RESS-SC	RESS with a solid cosolvent
RESSAS	rapid expansion of supercritical solutions into aqueous solutions
S	solid
SLG	solid liquid gas
SMPS	Scanning mobility particle sizer
UCEP	upper critical endpoint

1 Motivation

In den letzten Jahren wurde die Entwicklung neuer Wirkstoffe immer risikoreicher, langwieriger und kostenintensiver. Die Erfolgsquote liegt bei etwa 1 zu 6000, d.h. von 6000 zur Forschung synthetisierten Wirkstoffen, erfüllt einer die Anforderungen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit und kommt als Medikament auf den Markt. Von der ersten Synthese bis zum fertigen Arzneimittel sind etwa 800 Arbeitsschritte notwendig. Während man in den 70er Jahren noch mit einer Entwicklungsdauer von sechs bis acht Jahren und Kosten von etwa 50 Millionen US-Dollar rechnete, dauerte 2008 die Entwicklung im Schnitt zwölf Jahre und kostet, selbst wenn nur die reinen Ausgaben berechnet werden, im Schnitt 540 Millionen US-Dollar. Durch die langen Entwicklungszeiten und die frühe Patentierung während des Entwicklungsprozesses, sind die Patentrestlaufzeiten kürzer. Nach Ablauf des Patentschutzes kommen diese Substanzen dann als Nachahmerprodukte, sogenannte Generika auf den Markt [1].

„Innovative Arzneimittel werden bei der geplanten Preisfestlegung durch die Gesundheitsbehörde mit Generika gleichgesetzt. Die sind günstiger, weil sie ja nur das kopieren, was wir aufwendig erforscht haben.“, so Pfizer Deutschlandchef Walter Köbele [2].

Forschung und Entwicklung bedeuten aber wesentlich mehr, als die Suche nach neuen Arzneistoffen. Die Galenik, die sich mit der Darreichungsform (Formulierung) eines Medikamentes beschäftigt, gewinnt an Bedeutung. Hier werden große Fortschritte erzielt und Medikamente können durch neue Formulierungen neue Märkte erschließen oder überhaupt erst auf den Markt gebracht werden. Ein Focus liegt auf mikronisierten Produkten, die wesentlich größere spezifische Oberflächen und somit oft auch eine höhere Bioverfügbarkeit bieten.

Hierzu zählen Nanopartikel, Nanosuspensionen und molekulare Trägersysteme. Die herkömmlichen Verfahren, wie Kristallisation oder Mahlen, stoßen bei der Erzeugung von submikronen Partikel an ihre Grenzen. Thermische Belastungen können zu einer Zersetzung des Produktes sowie zu einer unerwünscht breiten Partikelgrößenverteilung führen [3]. Außerdem kommen oft unerwünschte Lösungsmittel oder Mahlhilfsmittel zum Einsatz. Seit etwa zwei Jahrzehnten werden als Alternative überkritische Fluide als Prozessstoffe eingesetzt. Großtechnisch finden überkritische Fluide im Moment vor allem in der Extraktion, wie z.B. der Hopfen- oder Kaffeeextraktion, Verwendung [4].

1 Motivation

Bevorzugt wird überkritisches Kohlendioxid (CO_2) genutzt. Es ist physiologisch unbedenklich und die Abtrennung des Produktes vom Fluid ist durch die unterhalb des kritischen Druckes von selbst auftretende Phasentrennung technisch einfach zu realisieren. Bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Prozess entsteht ein lösungsmittelfreies und trockenes Produkt. Durch die moderaten kritischen Bedingungen ist CO_2 ideal zur Verarbeitung thermolabiler Substanzen, wie Pharmazeutika [5]. Als Ersatzstoff für toxische organische Lösungsmittel im Bereich der Extraktion, der Partikelherstellung oder der Arzneimittelformulierung, aber auch als Reaktionsmedium oder Reaktionspartner (Green Chemistry) besitzt es ein großes Potenzial [6]. Dies erklärt auch das stetig steigende Interesse an Prozessen mit überkritischen Fluiden. Gerade im Bereich der Partikelherstellung herrscht inzwischen eine große Vielfalt. Eingesetzte Prozesse zur Produktion organischer Mikro- bzw. Nanopartikel sind z. B. der Gas Anti-Solvent- (GAS) [7], der Particles from Gas Saturated Solutions- (PGSS) [8] oder der Rapid Expansion of Supercritical Solutions - (RESS) Prozess.

Organische Mikro- bzw. Nanopartikel finden vor allem Anwendung in der Pharma- und Kosmetikindustrie, während anorganische Partikel von der Elektronikindustrie nachgefragt werden. Es besteht vor allem ein großes Interesse an Partikel mit definierter Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und Morphologie. Partikel kleinerer Größe ermöglichen durch ihre große Oberfläche schnellere Lösungsgeschwindigkeiten und Partikel im submikronen Bereich auch höhere Sättigungslöslichkeiten [9]. Dies kann bei Pharmazeutika zu höherer Bioverfügbarkeit führen und somit kann die verabreichte therapeutisch nötige Wirkstoffmenge verringert werden. Dadurch können Nebenwirkungen verhindert und Produktionskosten gesenkt werden.

Das in dieser Arbeit untersuchte Verfahren der schnellen Expansion überkritischer Fluide (RESS) eignet sich für organische Substanzen, die in überkritischen Fluiden löslich sind.

Das Ziel bei der Untersuchung des RESS - Prozesses war zum einen, an ausgewählten Substanzen den Einfluss der Betriebsparameter auf Partikelgröße und -morphologie zu bestimmen, zum anderen wurde durch Coating der Partikel mit einem geeigneten Hilfsstoff die Agglomeration der Wirkstoffpartikel verhindert und somit die Weiterverarbeitung vereinfacht. Die Bestimmung der Partikelgröße, -anzahl und Verteilungsbreite erfolgte durch die laseroptische Drei-Wellenlängen-Extinktionsmethode in-situ, online und berührungsfrei und schließt die bekannten Nachteile, wie Agglomeration und Separation von nachträglichen Analysen gesammelter Partikel aus. Visualisiert werden die Partikel mit Hilfe von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen. Verschiedene andere Verfahren wie Gel-Permeation-Chromographie, Differentielle Kalorimetrie, Pulverdifraktometrie und Infrarotspektroskopie kamen zur Bestimmung bestimmter Produkteigenschaften zum Einsatz.

2 Grundlagen

2.1 Überkritische Fluide

Von einem überkritischen Fluid spricht man dann, wenn eine reine Substanz über ihren kritischen Druck komprimiert und über ihre kritische Temperatur erhitzt wird.

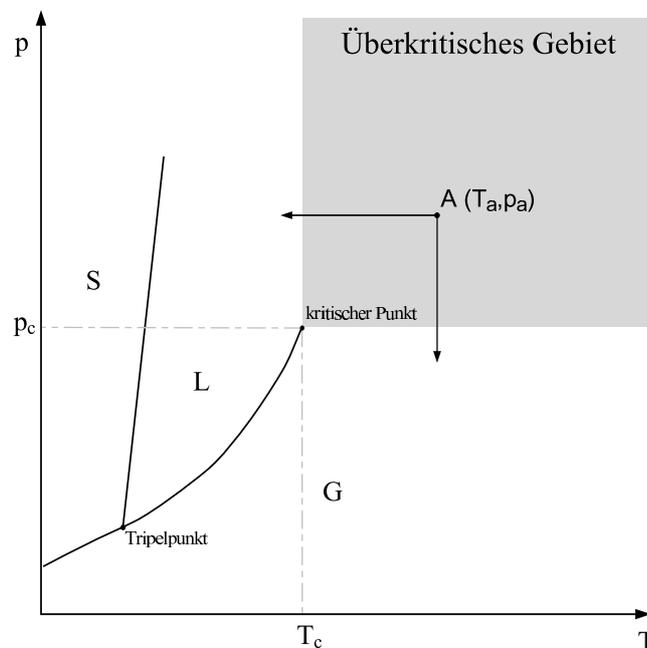


Abbildung 2.1: Druck-Temperatur-Diagramm eines reinen Stoffes [4]

Erfolgt vom überkritischen Zustand, in der schematischen Darstellung eines Phasendiagramms in Abb. 2.1 als Punkt A (T_a, p_a) dargestellt, eine isobare Temperaturabsenkung oder eine isotherme Druckabsenkung so wird keine Gleichgewichtslinie durchschritten. Dadurch findet kein sprunghafter Übergang zwischen flüssiger und gasförmiger Phase mehr statt. Betrachtet man die thermo-physikalischen Eigenschaften des Fluids in diesem Gebiet, so stellt man fest, dass, bei der Wahl geeigneter Drücke und Temperaturen, überkritische Fluide flüssigkeitsähnliche Dichten mit gasähnlichen Viskositäten vereinigen. Folglich führt dies zu hohen Diffusions- und Stoffübergangskoeffizienten, die um Größenordnungen höher sind als die einer Flüssigkeit (siehe Tabelle 2.1). Ein hohes Lösungsvermögen ist somit gewährleistet und ist für schwerflüchtige

2 Grundlagen

Tabelle 2.1: Thermophysikalische Eigenschaften von überkritischen Fluiden (nach [10]).

	gasförmig*	überkritisch	flüssig
Dichte [kg/m^3]	1	$(5\pm 2)\cdot 10^2$	10^3
Viskosität [Pa s]	10^{-5}	10^{-4} - 10^{-5}	10^{-3}
kinematische Viskosität [m^2/s]	10^{-5}	10^{-7} - 10^{-8}	1
Diffusionskoeffizient [m^2/s]	10^{-5}	10^{-7} - 10^{-8}	10^{-9}

* gasförmig bei 298K, 0.1 MPa

Substanzen um bis zu einem Faktor 10^4 größer als im Idealgaszustand des jeweiligen Fluids.

Neben den kritischen Daten p_c , T_c und ρ_c ist auch der Verlauf der Dichte im überkritischen Gebiet von besonderem Interesse.

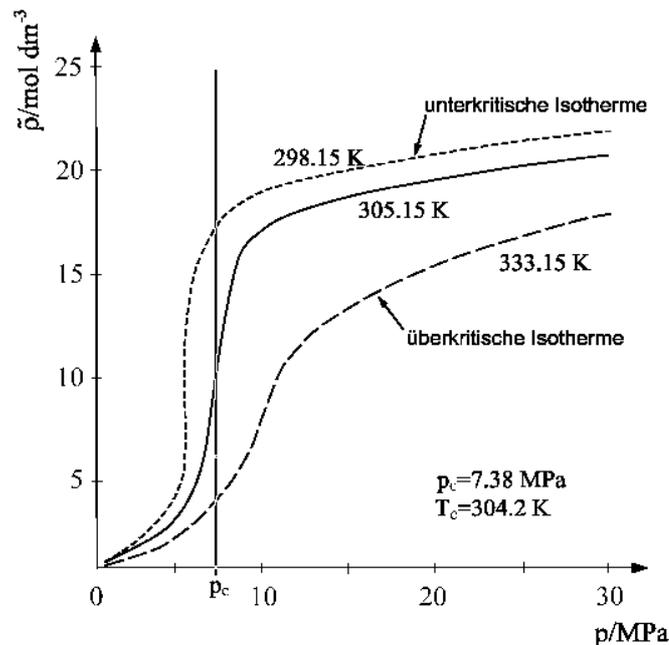


Abbildung 2.2: Druck- und Temperaturabhängigkeiten der molaren Dichte von CO_2 [11].

In Abb. 2.2 ist der Verlauf der Dichte von CO_2 am Beispiel von einer unterkritischen und zwei überkritischen Isothermen als Funktion des Drucks gezeigt. Man erkennt, dass sich bei diesen Temperaturen die Dichte mit zunehmendem Druck (bei $p \gg p_c$) nur noch geringfügig ändert. Dieses Verhalten ist umso ausgeprägter, je tiefer die Temperatur ist. Bei wesentlich höheren Temperaturen als der kritischen Temperatur können flüssigkeitsähnliche Dichten nur noch mit sehr hohen Drücken erreicht werden. Im Diagramm ist auch erkennbar, dass durch eine relativ geringe Änderung der Temperatur oder des Druckes in der Nähe des kritischen Punkts eine große Dichteänderung verursacht wird.

Auf Grund der guten Löslichkeit von schwerflüchtigen Substanzen in überkritischen Fluiden finden diese heute Anwendung in verschiedenen technischen Prozessen, wie z. B. der Hochdruckextraktion. Bei der Entkoffeinierung von Rohkaffee wird überkritisches CO_2 verwendet, um das schwerflüchtige Koffein herauszulösen. Dabei entfällt eine kostenaufwendige Nachbehandlung des Kaffees durch Entfernung von Lösungsmittelresten im Gegensatz zu alternativen Verfahren, da sich CO_2 bei Umgebungsdruck selbst verflüchtigt. Weitere typische Anwendungen sind die Hopfenextraktion mit CO_2 und die Mikronisierung von Pharmazeutika hoher Wertschöpfung mit Hilfe des RESS-Verfahrens, welches in 2.3 genauer beschrieben wird.

2.2 Asymmetrische Mischungen

Für eine optimale Auslegung des RESS - Prozesses ist die Kenntnis der thermodynamischen Eigenschaften der zu mikronisierenden Substanz und des Lösungsmittels nötig.

Beim RESS-Prozess kommen Gemische aus überkritischen Fluiden und schwerflüchtigen organischen Substanzen zum Einsatz. Die Moleküle der einzelnen Komponenten unterscheiden sich in der Regel stark in Struktur, Größe und Polarität. Dabei ist die kritische Temperatur des überkritischen Lösungsmittels $T_{c,1}$ deutlich niedriger als die Tripelpunkttemperatur $T_{TP,2}$ des Feststoffes. Diese Systeme werden oft als sogenannte „asymmetrische Mischungen“ bezeichnet [12]. Das in Abbildung 2.3 gezeigte p,T-Diagramm ist eine Projektion der dreidimensionalen

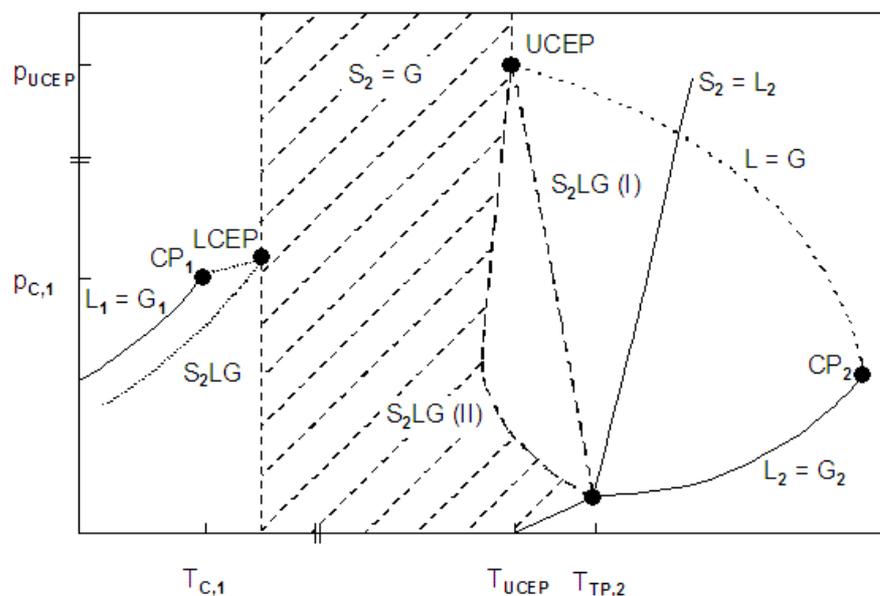


Abbildung 2.3: Schematisches p,T - Phasendiagramm für eine asymmetrische Mischung nach [11].

2 Grundlagen

p-T-x-Darstellung, was dazu führt, dass die Veränderungen in der Zusammensetzung der Mischung nicht dargestellt werden.

Es sind Gleichgewichtslinien der reinen Stoffe als durchgezogene Linien zu sehen. Dies sind die Dampfdruckkurven ($L_x = G_x$, mit $x = 1,2$) des Lösungsmittels (1) und der schwerflüchtigen Komponente (2), ebenso wie die Sublimations- und Schmelzdruckkurve ($S_2 = L_2$) und der Tripelpunkt der schwerflüchtigen Komponente.

Typischerweise besitzen diese Mischungen eine unterbrochene kritische Linie. Der eine Teil wird durch den kritischen Punkt des Lösungsmittels und den „Lower Critical Endpoint (LCEP)“ begrenzt, während sich der andere Teil der Linie zwischen dem „Upper Critical Endpoint (UCEP)“ und dem kritischen Punkt der schwerflüchtigen Substanz aufspannt. Der UCEP ist der Schnittpunkt der kritischen Linie ($L = G$) und der Dreiphasenlinie (S_2LG). Die Gleichgewichtslinien und die kritische Linie der Mischung sind im Diagramm gestrichelt dargestellt.

Durch die stark unterschiedlichen Polaritäten und Molekülgrößen besitzen die beiden Substanzen nur eine sehr begrenzte Löslichkeit ineinander. Dies wirkt sich auf den Verlauf S_2LG -Linie aus. Im Bereich unterhalb der Temperatur des LCEP, ist die Linie gegenüber der Siedelinie des reinen Lösungsmittels, aufgrund der Siedetemperaturerhöhung von Lösungen, minimal zu höheren Temperaturen verschoben. Temperatur und Druck des LCEP sind nahezu identisch mit dem kritischen Punkt des reinen Lösungsmittels [13].

Im Bereich höherer Temperaturen ist neben der Schmelzdruckkurve des reinen Stoffes die Dreiphasenlinie dargestellt (S_2LG). Ausgehend vom Tripelpunkt der schwerflüchtigen Substanz, steigt die S_2LG -Linie mit einer negativen Steigung an und ist gegenüber der Schmelzdruckkurve der reinen Komponente ($S_2 = L_2$) zu niedrigeren Temperaturen verschoben. Die Schmelztemperatureniedrigung ist auf das in der Schmelze gelöste Fluid zurückzuführen. Andererseits führen höhere Drücke im Regelfall zu höheren Schmelztemperaturen. Diese beiden konkurrierenden Effekte führen je nach Stoffsystem zu einer unterschiedlichen Ausprägung der S_2LG -Linie. Es werden zwei Typen unterschieden. Während beim ersten Typ (I) die Schmelztemperatur stetig abnimmt, durchläuft sie beim zweiten Typ (II) ein Minimum [4].

Im Bereich oberhalb der Temperatur des LCEP bis zur S_2LG -Linie liegt ein Gleichgewicht zwischen der festen Phase der Komponente (2) und der fluiden Phase vor. Dieser Bereich bei Drücken oberhalb des kritischen Drucks des Lösungsmittels ist für den RESS-Prozess von Interesse [14]. Der Startpunkt des PGSS-Prozesses (Particles from Gas Saturated Solutions) liegt im Bereich der sich unterhalb der $L = G$ -Linie und rechts der S_2LG -Linie befindet. Hier ist die Schmelze der Substanz (2) mit der fluiden Phase des Lösungsmittels gesättigt.

Abbildung 2.4 zeigt Messwerte für die Löslichkeit von Ibuprofen in CO_2 . Es sind die Isothermen des Gleichgewichtsmolenbruches für 308 und 318 K über dem Druck aufgetragen. Die beiden Löslichkeitsisothermen stellen die Grenzfälle des Betriebsbereiches des RESS - Prozesses dar.

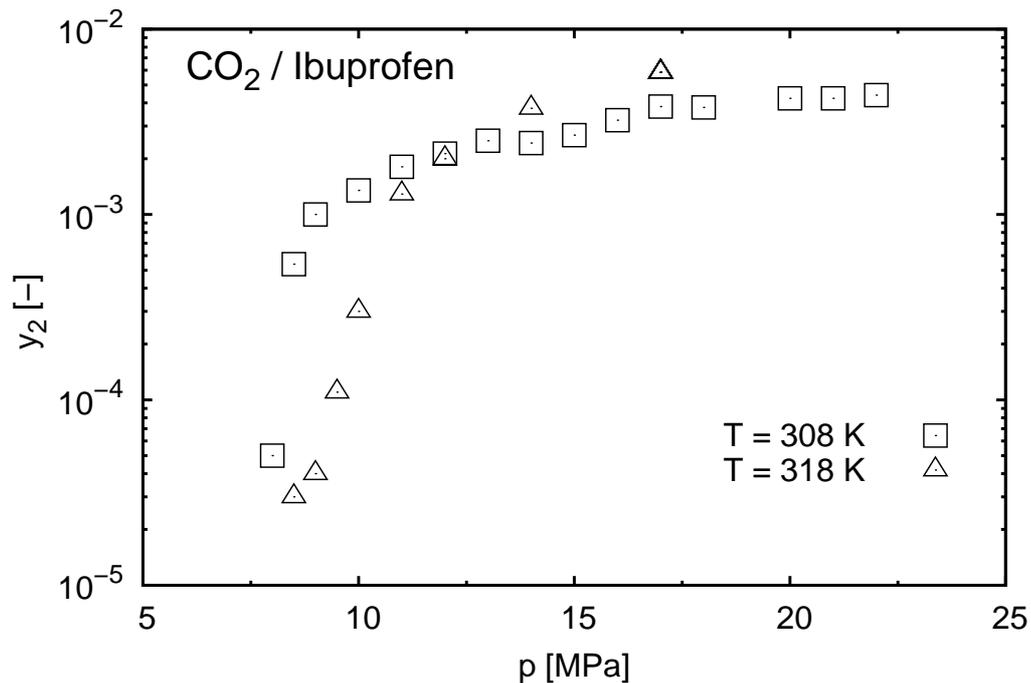


Abbildung 2.4: Löslichkeit von Ibuprofen in CO₂ bei 308 K und 318 K [15].

Die 308 K - Isotherme liegt knapp oberhalb der kritischen Temperatur von CO₂, während die 318 K - Isotherme nahe der S₂LG - Linie liegt. Im Temperaturbereich zwischen diesen Isothermen liegt festes Ibuprofen im Gleichgewicht mit überkritischem CO₂ vor. Die Löslichkeit nimmt ab dem kritischen Druck von CO₂, analog zur Dichte (siehe Abb. 2.2), sehr stark zu. Werden Druck oder Temperatur weiter gesteigert, steigt wegen der geringen Dichteänderung in diesem Bereich der Gleichgewichtsmolenbruch nur noch leicht an. Eine Ausnahme von diesem Verhalten bildet der retrograde Bereich, der für dieses Stoffsystem zwischen dem kritischen Druck und etwa 12 MPa liegt. Hier führt eine Erhöhung der Temperatur zur Reduktion des Gleichgewichtsmolenbruchs. Diese Information ist für die Prozessführung bei Verfahren mit überkritischen Fluiden wichtig. Beim RESS - Verfahren, das im nächsten Kapitel vorgestellt wird, muss z.B. verhindert werden, dass Feststoff in den Leitungen ausfällt.

2.3 RESS - Verfahren

Erstmals wurde die Herstellung von Feststoffpartikel mittels überkritischer Fluide im Jahr 1879 von Hannay und Hogarth [16, 17] entdeckt. Doch erst 100 Jahre später begann Krukonic [18] damit, schwierig zu zerkleinernde Feststoffe mit Hilfe überkritischer Fluide in definierte Größen und Größenverteilung zu bringen. Die Kurzbezeichnung **RESS** (**R**apid **E**xpansion of **S**upercritical

2 Grundlagen

Solutions) wurde erstmals von einer Forschergruppen um Krukonis und Matson in den 80er Jahren eingeführt [18, 19]. Der Prozess der schnellen Expansion überkritischer Lösungen soll anhand der schematischen Darstellung in Abbildung 2.5 erklärt werden.

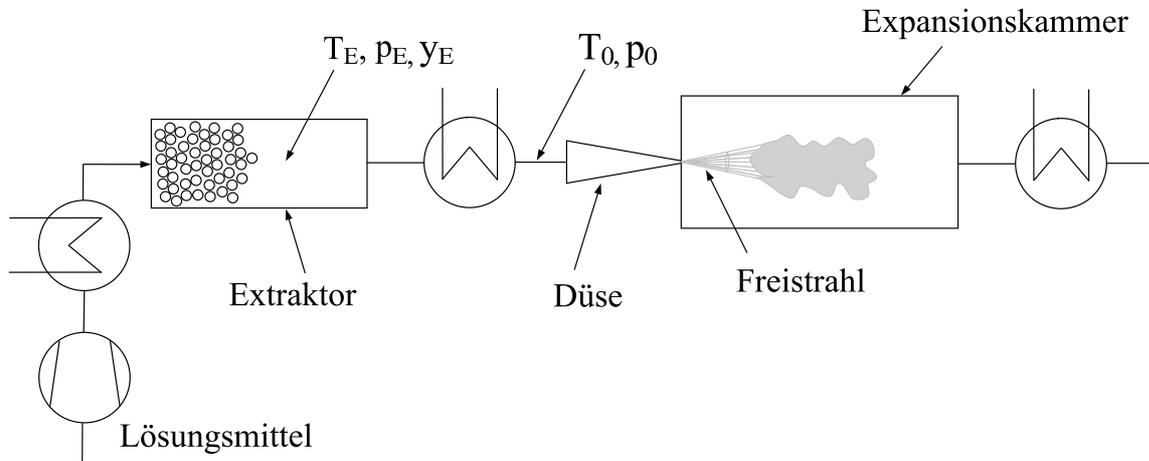


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des RESS-Prozesses.

Zunächst wird das Lösungsmittel in einem Kondensator verflüssigt. Bevor es in den Extraktor strömt, wird das Fluid auf den Extraktionsdruck p_E verdichtet und auf die gewünschte Extraktionstemperatur T_E erhitzt. Beim Durchströmen des Feststoffbetts im Extraktor belädt sich das Fluid mit der zu mikronisierenden Substanz. Die Beladung y_E hängt dabei stark vom Extraktionsdruck p_E , der Extraktionstemperatur T_E und der Verweilzeit im Extraktor ab. Auf dem Weg zur Düse wird die überkritische Lösung auf die gewünschte Vorexpanionstemperatur T_0 erwärmt. Zum einen kann man, je nach Stoffsystem, über die Temperatur T_0 die Größe der Partikel beeinflussen, zum anderen wird eine Untersättigung erzeugt, die ein Ausfallen von Feststoffpartikel in der Leitung verhindert. Anschließend wird die überkritische Lösung durch eine beheizte Düse entspannt, wodurch auf Grund starker Übersättigungen spontane Partikelbildung stattfindet. Die entstandenen Partikel werden auf einen Filter abgeschieden, das Lösungsmittel idealerweise wieder verflüssigt und dem Kreislauf zurückgeführt.

2.4 Stand des Wissens

Krukonis wandte 1984 die Beobachtungen von Hannay und Hogarth, für die Entwicklung des RESS - Prozesses an [18]. In den folgenden Jahren haben verschiedene Arbeitsgruppen den Prozess untersucht. Einen Überblick bis 1999 beinhaltet Cihlar [20]. Türk [21] veröffentlicht 2009 eine Übersicht über Arbeiten, die sich ausschließlich mit dem RESS - Prozess befassen. Eine kurze Beschreibung der Entwicklung im Bereich der Hochdruckverfahren ist bei Brunner [22] zu finden. Alle in der Literatur bekannten Prozesse zur "Erzeugung feinsten Partikel durch Einsatz von überkritischen Fluiden" besprechen Gamse et al. [3] mit einer tabellarischen Übersicht über die mit den verschiedenen Verfahren mikronisierten Substanzen. Einen guten Überblick über mikronisierte Polymere bieten Yeo und Kiran [23], während Bahrami und Ranjbarian [24] Arbeiten beschreiben, die sich mit Kompositpartikel beschäftigen. Über die Entwicklungen und Patentlage im Bereich der Partikelerzeugung mit überkritischen Fluiden informiert Jung et al. [25].

Anfangs stand das Verständnis des Prozesses, der Einfluss der Betriebsparameter auf die Partikelgröße und -morphologie im Mittelpunkt des Interesses [23, 24, 25, 26]. Es wurden verschiedene Stoffsysteme und Düsenformen untersucht. Düsenformen variierten von lasergebohrten Düsen mit kleinem L / D - Verhältnis, Kapillardüsen mit großem L / D - Verhältnis, gequetschten und aufgeschliffenen Rohren ohne definierte Geometrie, Drosselventilen bis zu porösen Sinterplatten.

Als Lösungsmittel kam vorwiegend CO₂ zum Einsatz, aber auch Ethan, Ethen und Trifluormethan. Da der Vorteil des RESS - Verfahrens im lösungsmittelfreien Produkt liegt, haben die meisten Gruppen auf ein Co - Solvent verzichtet. Vorexpanionstemperatur und -druck wurden von 308 K bis 443 K bzw. von 8 bis 60 MPa variiert. Die Postexpansionsbedingungen waren meist Umgebungsbedingung oder variierten zwischen 0.1 und 7 MPa bzw. 265 K und 355 K. Erzielte Partikelgrößen lagen im Bereich von 1 - 200 µm. Bei einigen Versuchen auch unter 1 µm.

Eine große Variation zeigen auch die Analysemethoden. So wurden die Partikel meist offline gemessen, indem sie auf einer Prallplatte, einem Filter, einem Gelatine oder Agar-Agar Substrat aufgefangen und anschließend optisch untersucht wurden. Eine Prallplatte führt zur Separation des produzierten Partikelkollektivs. Die Trennfunktion einer Prallplatte hängt vorwiegend von den Anströmverhältnissen ab. Beim RESS - Prozess nimmt nach dem Machstoß (Abstand vom Austritt der Düse etwa 11 - facher Düsendurchmesser [27]) die Strömungsgeschwindigkeit mit zunehmender Entfernung von der Düse ab. Gleichzeitig nimmt die Partikelgröße durch Agglomeration in der Expansionskammer zu. Wird die Platte sehr nahe (wenige Millimeter) nach Düsenaustritt positioniert, herrschen noch hohe Strömungsgeschwindigkeiten vor, die Partikel haben jedoch noch nicht ihre endgültige Größe erreicht. In größerer Entfernung vom Düsen-

2 Grundlagen

austritt reicht die Geschwindigkeit nicht mehr aus um kleinere Partikel abzuscheiden.

Eine repräsentative Abscheidung auf einem Filter setzt voraus, dass der Filter entweder in der Kammer angebracht ist, oder die Absaugung über eine isokinetische Sonde¹ stattfindet.

Die abgeschiedenen Partikel bilden auf dem Träger eine netzartige Agglomeratstruktur (siehe z.B. Abbildung 6.9). Es ist bei der optischen Analyse nicht möglich, den Zustand der Partikel in der Expansionskammer zu rekonstruieren und daraus eine Primärpartikelgröße² zu bestimmen. Diese Unterschiede in der Partikelgrößenbestimmung machen es schwierig Messwerte zu vergleichen. In neuerer Zeit ist zu erkennen, dass der Prozess deshalb immer mehr mit online Messmethoden untersucht wird. Dies ermöglicht es auch zusätzliche Informationen, wie z.B. die Zusammensetzung oder die Form der Partikel, zu überwachen.

Die Arbeitsgruppe um Signorell [28, 29, 30, 31] untersucht die Vorgänge bei der Bildung von Molekülaggregaten und Partikel. Neben anderen Verfahren zur Erzeugung von Nanopartikel wird das RESS-Verfahren genutzt. Bemerkenswert ist, dass die Expansion mittels eines pneumatischen Ventils so gesteuert wird, dass sie nur wenige 100 ms lang ist. Die Partikelgrößen von Benzoesäure und Cholesterol wurden mit publizierten Werten verglichen. Der Puls hat keinen Einfluss auf die Partikelgröße. Die Analyse der Partikel erfolgte mit 3-WEM, SMPS, IR, REM und FTIR. So lassen sich nicht nur die Partikelgrößen sondern durch Infrarotextinktionsspektroskopie die Zusammensetzung der Partikel online und in-situ bestimmen. Bisher wurden Ergebnisse für die Partikelbildung von Phenanthren und Ibuprofen veröffentlicht. Ibuprofen wurde mit DL-PLA stabilisiert. Bei Phenanthren wurde mit 3 - WEM eine Partikelgröße von 240 nm gemessen. Dies konnte mit dem SMPS und REM bestätigt werden [28]. Bei der Mikronisierung von Ibuprofenpartikel konnte keine Abhängigkeit der Partikelgröße von Vorexpanstempertemperatur oder -druck festgestellt werden. Mit der Kombination der Messmethoden lässt sich nachweisen, dass Koagulation und Agglomeration der Partikel direkt nach der Machscheibe ihren Anfang nimmt [31]. Außerdem kann bei der Expansion einer überkritischen Lösung mit Ibuprofen und DL-PLA die Zusammensetzung des Produktes sofort online gemessen werden.

Die Arbeitsgruppe um Oum nutzt zusätzlich zum 3 - WEM eine lasergestützte Schattenrissmethode (laser - based shadowgraphy, LABS) [32]. Diese Methode ermöglicht es, neben der Partikelgröße auch die Partikelform zu bestimmen. Das untere Messlimit liegt bei 8 µm. Dies lässt es zu, die Partikel am oberen Ende der Partikelgrößenverteilung zu untersuchen. Die durchschnittliche mit dem 3-WEM gemessene Partikelgröße für Benzoesäure und Naphthalin waren 430 bzw. 1260 nm und stimmen mit Ergebnissen früherer Messungen überein [33, 34]. Weitere untersuchte Substanzen waren n-Undekan und trans-Stilben (trans-1,2-Diphenylethen). Für diese Substanzen wurden Durchmesser von 2660 nm und 550 nm gemessen. Es wird gezeigt, dass

¹Die Strömungsgeschwindigkeit in der Sonde ist gleich der Strömungsgeschwindigkeit in der Kammer am Sondereintritt.

²Der Begriff Primärpartikelgröße bezieht sich in dieser Arbeit auf die Größe der Partikel in der Expansionskammer vor Abscheidung und Agglomeration auf dem Filter.

die mit LABS gemessenen Partikelgrößenverteilungen mit der mit dem 3-WEM gemessenen Verteilung gut übereinstimmt. LABS zeigt eine leichte Verschiebung zu größeren Partikel. Außerdem wird mit dieser Methode festgestellt, dass die Partikel von allen vier Substanzen leicht elliptisch sind. Für trans-Stilben beträgt das Verhältnis der beiden Achslängen einer Ellipse $b/a = 0.87$.

Weitere Untersuchungen wurden mit Benzoesäure, Cholesterol und Acetylsalicylsäure (Aspirin®) durchgeführt [35]. Es wurde keine Abhängigkeit der Partikelgröße vom Abstand des Düsenaustritts für Benzoesäure oder Aspirin® festgestellt. Generelle Trends für Benzoesäure, wie z.B. ein Anstieg der mittleren Partikelgröße bei höheren Vorexpansttemperaturen oder abnehmenden Vorexpanstdruck, wurden bestätigt.

Abseits der klassischen Anwendung des RESS-Prozesses zur Erzeugung submikroner Partikel, findet sich die Anwendung zum Coating unterschiedlicher Substrate. Dies kann z.B. zum Schutz historischer Gebäude mit Schichten aus schmutzabweisenden Polymeren sein. Bei Oberflächen von medizinischen Implantaten oder mikroelektronischen Schaltungen ist eine ebene und extrem dünne Beschichtung von komplexen Geometrien notwendig.

Chernyak et al. [36] untersuchten die Beschichtung von offenporigen Gebäudeoberflächen mit perfluorierten Polyetherdiamid. Dieses formt nach der Entspannung Flüssigkeitströpfchen, die auf der zu beschichtenden Oberfläche abgeschieden werden. Alle Messungen wurden mit CO₂ bei einem Vorexpanstdruck von 16.5 MPa, unter Variation der Polymerkonzentration und der Vorexpansttemperatur, durchgeführt. Die gemessene Tropfengröße, der Median der Volumenverteilung, liegt zwischen 2 und 4 µm und zeigt kaum Abhängigkeit von Temperatur und Zusammensetzung bei einer spezifischen Düsengeometrie.

Mit dem RESS-Verfahren lassen sich dünne Fluorpolymerfilme auf Substrate aufbringen. Um eine gleichmäßige Abscheidung zu erzielen, kombinierten Fulton et al. [37] den bekannten Prozess mit elektrostatischer Abscheidung auf dem zu beschichtenden Substrat. Verschiedene Fluorpolymere wurden zum Beschichten von verschiedenen Geometrien genutzt. Messungen an den Beschichtungen zeigten einen Hohlraumanteil von etwa 50%. Nach anschließendem Sintern im Vakuumofen konnten gleichmäßige Schichten in der Dicke von 1 - 4 µm erzielt werden. Unter dem Rasterelektronenmikroskop waren keine Partikel mehr zu erkennen.

Ebenfalls mit einem Fluorpolymer, nämlich Polyvinylidenfluorid, befasst sich die Arbeit von Breininger et al. [38]. PVDF wird als piezoelektrisches Material verwendet. Der piezoelektrische Effekt basiert auf Ladungstrennung, was dazu führt, dass oft Materialien mit einem Hohlraumanteil untersucht werden. Daher scheint es interessant partikuläre Materialien zu verwenden, die durch den RESS - Prozess mikronisiert wurden. PVDF - Polymere mit Molmassen von 2300 bis 16000 g / mol und verschiedenen Endgruppen wurden untersucht. Die Polymere wurden in überkritischem CO₂ hergestellt und die Polymerisation mit di - tert -Butyl - Peroxid (DTBP) initiiert. Die Proben wurden mit der in dieser Arbeit beschriebenen RESS - Anlage mikronisiert. Vor und

2 Grundlagen

nach dem Versuch wurde das Probengewicht bestimmt und mit dem gemessenen Lösungsmitteldurchsatz die Löslichkeit bestimmt. Diese nimmt mit steigender Molmasse ab. Ebenso führt eine höhere Kristallinität zur Abnahme der Löslichkeit. Bei PVDF - Polymeren mit einer Molmasse von etwa 4300 g / mol nimmt die Löslichkeit in Abhängigkeit der Endgruppen in folgender Reihenfolge ab: DTBP \rightarrow BrCCl₃ \rightarrow C₆F₁₃I. Die Proben wurden bei $T_E = 323$ K, $p_E = p_0 = 20$ MPa und $T_0 = 333$ K mikronisiert. Partikel mit mittleren Durchmessern zwischen 56 und 226 nm wurden hergestellt. Dabei wurde festgestellt, dass eine Erhöhung der Molmasse, bei gleichen Endgruppen, zu einer Reduzierung der Partikelgröße führt. Der Einfluss der Endgruppen ist analog des Einflusses auf die Löslichkeit. Das Polymer mit den von DTBP abgeleiteten Endgruppen zeigt mit einem Median von 226 nm die größten Partikel, gefolgt von PVDF mit BrCCl₃ - Endgruppen mit 160 nm und C₆F₁₃I - Endgruppen mit 58 nm. Dieses Ergebnis korrespondiert mit der klassischen Keimbildungstheorie, wonach eine geringere Löslichkeit zu einer verzögerten Keimbildung und / oder zu einer geringeren Stoßwahrscheinlichkeit im Freistrahlführt.

In jüngerer Zeit wird das RESS - Verfahren stärker von der Anwendungsseite untersucht. Die Produkte sind durch ihre submikrone Partikelgröße und Lösungsmittelfreiheit ideal für den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie. Dieses Interesse spiegelt sich auch darin, dass eine zunehmende Anzahl von Artikel zu diesem Thema in pharmazeutischen Journalen veröffentlicht wird. Die im Rahmen dieser Arbeit erzeugten Griseofulvinpartikel wurden von H.J. Martin und M.A. Wahl vom Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen auf ihr Löseverhalten untersucht. Die Ergebnisse wurden in [39] veröffentlicht.

Gosselin et al. [40] haben die Mikronisierung des Antiepileptikums Carbamazepin untersucht. Die erzeugten Partikel hatten einen mittleren Durchmesser zwischen 0.8 und 1.5 μ m. Von Carbamazepin sind vier Polymorphen bekannt, von denen nur die Form III für die pharmazeutische Anwendung erwünscht ist. Mittels Röntgenbeugungsanalyse wurden die entstandenen Pulver untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Extraktionstemperatur, die Vorexpanionstemperatur und der Prozessdruck die Einflussparameter darstellen. Die Form III kann nur bei Drücken unter 20 MPa, Extraktionstemperaturen von maximal 308 K und Vorexpanionstemperaturen von etwa 348 K hergestellt werden.

Chiou et al. [41] nutzten PF - RESS (pre - filtration RESS) zur Erzeugung von submikronen Partikel aus Meloxicam, einem Antirheumatikum, mit überkritischem CO₂. Die Filtration findet am Ausgang der Extraktionseinheit mittels einer Membrane mit 1 μ m Porengröße statt. Soweit bekannt, nutzen die meisten Forschungsgruppen einen Filter, oft in Form einer Sintermetallplatte, um das Mitreissen von Partikel in der Strömung zu verhindern. Es handelt sich bei dieser Arbeit nicht um eine Modifikation des bekannten Prozesses. Die erzeugten Meloxicam Partikel lagen in der Größenordnung von etwa 1.5 μ m. Bei einem pH-Wert von 1.2 war die Löslichkeit gegenüber dem Originalmaterial kaum verändert. Bei höheren pH-Werten (pH > 5) erhöhte sich

die Löslichkeit in einer wässrigen Lösung gegenüber der Originalsubstanz um das 2-fache und die anfängliche Lösegeschwindigkeit während der ersten 5 Minuten um das 9 - fache.

Phytosterol wurde mit überkritischem CO₂ von Jiang et al. [42] mikronisiert. Die erhaltenen Partikelgrößen lagen bei 1 - 20 µm. Löslichkeitsversuche in Wasser zeigten eine stark erhöhte Lösegeschwindigkeit für das mikronisierte Phytosterol. Die Gleichgewichtslöslichkeit wurde nach etwa 1.5 h erreicht und damit etwa 3 h bevor das nicht mikronisierte Phytosterol diese erreichte.

Die Arbeitsgruppe um Foster [15, 43, 44] veröffentlichte Arbeiten zur Erzeugung von submikronen Partikel aus Ibuprofen und Cyclosporin. Für die erzeugten Ibuprofenpartikel wurden umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. Bei 19 MPa und 308 K Vorexpanionsdruck bzw. -temperatur erzeugte Partikel wurden unter dem Rasterelektronenmikroskop ausgemessen und zeigten eine mittlere Partikelgröße von etwa 2.5 µm. Weitere Untersuchungen umfassten differentielle Kalometrie und Röntgendiffraktometrie. Hieraus wurde ersichtlich, dass das Ibuprofen weiterhin eine racemische Mischung ist und etwas an Kristallinität verliert. Dissolutionsversuche in wässriger Phosphatpufferlösung, bei 310 K mit pH 6.3 zeigten für das mikronisierte Ibuprofen eine 5 - fach höhere Lösegeschwindigkeit im Vergleich zum Originalmaterial. In beiden Arbeiten konnte keine Abhängigkeit der Partikelgröße von den Betriebsparametern festgestellt werden. Bei Cyclosporin [44] hatten die auf dem Filter niedergeschlagenen Partikel eine Primärpartikelgröße von etwa 150 nm.

Eine wesentliche Beschränkung des RESS - Prozesses liegt in der meist geringen Löslichkeit des zu mikronisierenden Stoffes im überkritischen Fluid. Dies führt zu geringen Produktumsätzen und hohen Prozesskosten. Je nach Polarität des zu lösenden Stoffes kann dem überkritischen Fluid ein polares [45] oder unpolares [46] flüssiges Lösungsmittel beigemischt werden, um die Löslichkeit zu erhöhen. Es kommen Stoffe wie Methanol, Aceton oder Tetrahydrofuran [47] zum Einsatz. Es können nur geringe Mengen eines Co - Solvents verwendet werden, da das Co - Solvent zu vermehrtem Partikelwachstum durch Koagulation und zur Lösung der gebildeten Partikel in der Expansionskammer führen kann.

Eine Möglichkeit diese Nachteile zu umgehen und gleichzeitig die Löslichkeit in überkritischem CO₂ zu erhöhen ist die Verwendung eines festen Co - Solvents. Das Co - Solvent sollte nach der Expansion (meist Umgebungsbedingungen) fest sein. Es kann durch Sublimation oder selektive Adsorption entfernt werden. Erste Arbeiten auf diesem Gebiet wurden von der Arbeitsgruppe um Domingo [48] und von Berends [49] durchgeführt. Salicylsäure und Phenantren wurden mit Benzoesäure als Co - Solvent mikronisiert. Die Löslichkeit konnte um das bis zu 2.5-fache gesteigert und die Partikelgröße reduziert werden.

Thakur und Gupta [50, 51, 52] nutzten Menthol als Co - Solvent um mit dem RESS-SC-Prozess (RESS with a Solid Co - Solvent) die pharmazeutischen Wirkstoffe Griseofulvin und Phenytoin sowie den pharmazeutischen Grundstoff Anthranilsäure zu mikronisieren. Bei allen drei Substanzen konnte die Löslichkeit gesteigert werden. Bei Griseofulvin um das 15 - fache (20 MPa,

2 Grundlagen

313 K) und bei Phenytoin um bis zu 400-fach (20 MPa, 318 K). Partikelgrößen um 100 nm konnten erreicht werden, während beim RESS-Standardprozess die Partikelgrößen zwischen 120 nm für Phenytoin und bis zu 2 µm bei Griseofulvin lagen.

Ziel ist es die beim RESS - Prozess entstehenden Partikel direkt nach der Entstehung zu stabilisieren und somit eine problemlose Weiterverarbeitung zum gewünschten Produkt zu gewährleisten [53]. Dies ist notwendig, da sich die beim RESS-Prozess entstehenden Partikel in der Expansionskammer durch Agglomeration vergrößern und bei der Abscheidung auf dem Filter vernetzte Strukturen bilden. Ein integriertes Verfahren zur Stabilisierung zu finden, ist ein Schwerpunkt der Forschung. Dies kann durch Coating mit Polymeren oder durch Stabilisierung in Lösungen mit grenzflächenaktiven oder reaktiven Substanzen geschehen.

Analog zum RESS - SC - Prozess können zwei feste Substanzen mikronisiert werden. Ziel ist es nicht die Löslichkeit zu erhöhen, sondern die eine Substanz mit der anderen zu umhüllen. Vielversprechend für Anwendungen im pharmazeutischen Bereich sind Substanzen, die sich unter bestimmten Bedingungen auflösen und damit den Wirkstoff freigeben. Die ersten Studien zur gemeinsamen Präzipitation von einem Biopolymer und einem pharmazeutischen Wirkstoff stammen von Tom et al. [54]. Es wurde die Kombination DL - PLA / Lovastatin untersucht. Kim et al. führten Versuche mit L - PLA / Naproxen durch [55]. In beiden Fällen wurden die Substanzen gemeinsam im überkritischen Fluid gelöst und auf Umgebungsdruck expandiert. Je nach Prozessbedingungen kommt es zum Einschluss der pharmazeutischen Substanz in das Polymer oder zur Bildung von Partikel der reinen Stoffe.

Mishima et al. [47] stellen ein RESS-Verfahren zur Herstellung von wirkstoffbeladenen Polymerpartikel mit Hilfe eines Non - Solvents vor (RESS - N, Rapid Expansion from Supercritical Solutions with a Non - Solvent). Hierbei wird das Polymer mit Hilfe eines Co - Solvents in überkritischem CO₂ gelöst. Dieses Co - Solvent muss in seiner reinen Form ein Non - Solvent für das Polymer sein. So wird verhindert, dass sich das Co - Solvent nach der Expansion im Polymer löst und zu Agglomeration führt. Es wurden die in überkritischem CO₂ unlöslichen Proteine Lipase und Lysozyme verwendet. Das Polymer wurde mit Hilfe des Co - Solvents in überkritischem CO₂ gelöst und das Protein in dieser Lösung suspendiert. Zur Expansion wurde eine Düse mit 0,28 mm Durchmesser verwendet und die Entspannung wurde für 3 Sekunden durchgeführt. Der Durchmesser der Partikel lag zwischen 8 und 62 µm und wurde von der Dicke der Polymerschicht bestimmt, die wiederum von der Konzentration im Extraktor abhing. Die Proteinpartikel werden bei diesem Verfahren nicht mikronisiert, da sie nicht gelöst, sondern nur suspendiert werden. In einer weiteren Arbeit wird dieses Verfahren zur Mikronisierung von reinen Polymeren angewandt [56]. Es entstehen meist runde Partikel in der Größe von wenigen µm, die sich hervorragend zur Pulverbeschichtung eignen. Mit den mikronisierten Partikel konnten sehr gleichmäßige Schichten von etwa 10 µm realisiert werden.

Eine weitere Möglichkeit zur sterischen Stabilisierung der entstehenden submikronen Partikel

stellt die Expansion in Lösungen mit oberflächenaktiven Substanzen dar. Dieser Prozess wird oft als RESSAS (RESS into an Aqueous Solution), RESAS (Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solutions) oder allgemeiner auch RESOLV (RESS into a liquid SOLvent) bezeichnet. Der Prozess kann auch dahingehend modifiziert werden, dass ein Reaktionspartner mittels überkritischer Fluide in eine Lösung mit dem anderen Reaktionspartner mikronisiert wird.

Sane und Thies [57] haben Nanosuspensionen aus fluoriertem Tetraphenylporphyrin (TBTPP) hergestellt. Es konnten Partikelgrößen bis 28 ± 9 nm erzielt werden. Die Partikelgröße hing von der Wahl des Emulgators ab, die wie von den Autoren gezeigt, von Grenzflächenspannung, Kontaktwinkel und Ausbreitungskoeffizienten beeinflusst wird.

Mischungen aus Phospholipiden und nichtionischen Emulgatoren wurden von Young et al. [58] verwendet, um Cyclosporin A zu stabilisieren. Die Phospholipide bilden Vesikeln, in die die Partikel eingehüllt werden. Der Zusatz geringer Mengen von Emulgatoren vereinfacht den Transport in die Vesikeln. Die Partikelgrößenverteilungen waren meist bi- oder trimodal. Je nach Prozessparameter konnten im Idealfall Partikel mit einem Durchmesser von 40 - 520 nm bei der angestrebten Beladung der Lösung mit mindestens 20 mg / ml hergestellt werden. Für Cyclosporin A sind die in Phospholipiden stabilisierten Partikel wesentlich kleiner als die in reinen Emulgatorlösungen stabilisierten.

Türk und Lietzow [59] beschreiben die Stabilisierung der pharmazeutischen Substanzen Ibuprofen und Salicylsäure in wässriger Tween[®] 80 Lösung. Für Phytosterol [60] wurden zur Stabilisierung wässrige Lösungen von Solutol[®] HS15, Lutrol[®] F68, Tween[®] 80 und Natriumlaurylsulfat verwendet. Es wurde der Einfluss der Konzentration von Tween[®] 80 und am Beispiel von Phytosterol auch die Art des Tensids auf die Partikelgröße untersucht. Die erzielten Feststoffkonzentrationen der mikronisierten Substanzen in den Lösungen, lagen deutlich höher, wie die Gleichgewichtslöslichkeiten. Die Partikelgrößen in der Lösung waren ähnlich den bei der Expansion in die Gasphase auftretenden Größen, sofern die Konzentration des Tensids ausreichend zur Stabilisierung war. Im Falle von Ibuprofen in einer Tween[®] 80 Lösung mit einer Konzentration von 0.1 Gew - % konnte die Stabilisierung nicht erreicht werden und die Partikelgröße betrug über 1 μ m im Vergleich zu 80 nm bei einer 1 Gew - % Lösung. Bei der Expansion einer überkritischen Lösung mit Phytosterol in eine SDS - Lösung konnten Partikelgrößen von 50 nm erzielt werden, während die Partikelgröße bei gleichen Expansionsbedingungen in der Tween[®] 80 - Lösung bei 270 nm lagen. Dies liegt wahrscheinlich an der geringeren Oberflächenspannung von SDS - Lösungen, die zu einer schnelleren Stabilisierung der Partikel führt und somit weiteres Wachstum der Partikel in der Lösung verhindert.

Die theoretischen Grundlagen des RESS-Prozesses wurden in Teilaspekten von verschiedenen Autoren untersucht. Einen Überblick über die Ansätze dieser Arbeiten gibt Cihlar [20]. Türk zeigt eine Simulation der Strömung und betrachtet die Mechanismen der Partikelbildung [61]. Hierbei wird die Übersättigungsrate, die Ableitung der Übersättigung nach der Zeit bei Mach = 1

2 Grundlagen

eingeführt. Eine höhere Übersättigungsrate führt demnach zur Bildung kleinerer Partikel. Es zeigt sich auch, dass die Nicht-Idealität der Lösung bei der Simulation der Keimbildung berücksichtigt werden muss.

Dass diese Nicht-Idealität einen großen Einfluss auf die Keimbildungsrate hat, zeigt die weitere Arbeit von Türk [62]. Aus der klassischen Keimbildungstheorie lässt sich ableiten, dass die Grenzflächenspannung ein sensibler Parameter für das Modell ist. Diese ist jedoch nicht durch direkte Messungen zugänglich.

Ein ausführliches eindimensionales Gesamtmodell zur Beschreibung des RESS-Prozesses geben Helfgen et al. [27, 33, 63, 64]. Es beschreibt die stationäre Strömung vom Beginn der Expansion vor der Kapillardüse bis zu den Vorgängen in der Expansionskammer und die Bildung und das Wachstum der dabei entstehenden Feststoffpartikel. Die Strömungssimulation basiert auf Massen-, Impuls- und Energiebilanzen, die mit einer Zustandsgleichung kombiniert werden. Im Einlaufbereich der Düse wird ein Druckabfall berücksichtigt. In der Kapillardüse wird zusätzlich die Reibung und die Wärmeübertragung von der Düsenheizung berücksichtigt. Über die „General Dynamic Equation“ werden die Keimbildung und das Partikelwachstum durch Kondensation und Koagulation beschrieben. Dadurch ist die Simulation in der Lage, Nukleationsraten, Partikelkonzentrationen und -größen als Funktion der örtlichen Position entlang des Expansionspfades zu berechnen. Die Lösungsmittel CO_2 und CHF_3 sowie die organischen Substanzen Naphthalin, Benzoesäure, Griseofulvin und β -Sitosterol werden berücksichtigt. Dabei werden die experimentellen Ergebnisse von Cihlar [20] und von dieser Arbeit zum Vergleich mit den theoretischen Ergebnissen herangezogen. Die Simulation sagt meist etwas zu große Partikel voraus, kann jedoch im Allgemeinen die Trends sehr gut wiedergeben.

Franklin et al. [65] stellen für die Mikronisierung von perfluoriertem Polyetherdiamin durch eine Kapillardüse ein Modell auf. Da es sich auf die experimentelle Arbeit von Chernyak et al. [36] bezieht und somit die Beschichtung von Baumaterialien beschreibt, ist die räumliche Ausdehnung des Modells beschränkt. Es berücksichtigt den Bereich des ruhenden Fluids vor der Düse bis zu den ersten Zentimetern nach der Entspannung. Es wird das Strömungsfeld für reines CO_2 simuliert und daraus wird das thermische Gleichgewicht der Mischung abgeleitet. Danach wird die Größe der Partikel über Präzipitation und anschließendes Wachstum berechnet.

Weber und Thies [66] stellen in ihrer Arbeit ein vereinfachtes, generalisiertes Modell vor, das auf vereinfachten Annahmen beruht. Die wichtigste Vereinfachung ist, dass die drei Wachstumsmechanismen homogene Keimbildung und Wachstum durch Kondensation oder Koagulation nur getrennt voneinander vorkommen. Am Beispiel von Phenantren in überkritischem CO_2 mit Vorexpansionsbedingungen von 20 MPa und 363 K wird gezeigt, dass die Partikelgröße nach dem zweiten Schritt, dem Wachstum durch Kondensation, etwa 14 nm beträgt. Dabei ist es gleichgültig, ob nach dem angegebenen Modell zuerst Keime durch homogene Kondensation entstehen und dann durch Kondensation wachsen oder ob die Partikel durch Kondensation von einzel-

nen Molekülen entstehen. Das weitere Wachstum geschieht durch Koagulation. Dies führt beim RESS-Prozess im Allgemeinen zu Partikel in der Größenordnung von 20 - 50 nm unmittelbar nach der Düse, da in diesem Bereich die Verweilzeit nur wenige Millisekunden beträgt. Um zu den in experimentellen Arbeiten gemessenen Partikelgrößen zu kommen sind Verweilzeiten von einigen Sekunden bis zu Minuten notwendig. Somit sind die wichtigsten Einflussgrößen auf die Partikelgröße die physikalischen Bedingungen in der Expansionskammer.

2 Grundlagen

3 Versuchsanlagen

3.1 Batchweise betriebene RESS-Anlage

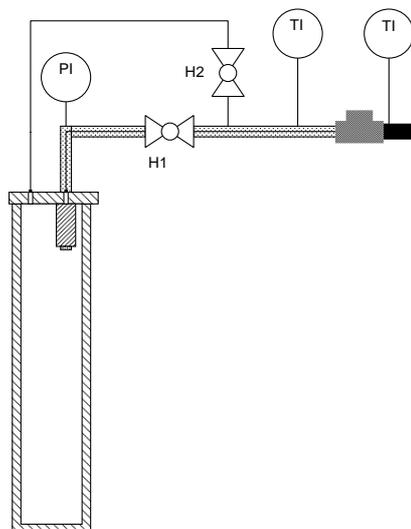


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des Druckbehälters mit Expansionsleitung, Bypassleitung und Düse.

Die batchweise betriebene Anlage wurde entwickelt, um unbekannte Substanzen oder Substanzen, von denen nur geringe Mengen erhältlich sind, zu testen. Außerdem können Lösungsmittel, die nicht in ausreichender Menge für die Pilotanlage zur Verfügung stehen, verwendet werden. Die Anlage zeichnet sich dadurch aus, dass sie einfach zu zerlegen und zu reinigen ist. Im Unterschied zur kontinuierlich betriebenen RESS - Anlage ist die Extraktionstemperatur nicht konstant. Vorexpanions- und Düsentemperatur werden durch eine separate Heizung während der Versuchsdauer konstant gehalten.

Die Anlage (Schema siehe Abb. 3.1) besteht aus einem Druckbehälter mit einem Volumen von ca. 450 cm^3 (Innendurchmesser 35 mm, Länge 440 mm). An der Außenseite des Autoklaven befinden sich drei Anschlüsse für die Füllleitung, die beheizte Düsenzuleitung und das Thermoelement zur Messung der Temperatur im Behälter. Der Druckbehälter hat einen maximal zulässigen Betriebsdruck von 25 MPa. Die Düsenleitung wird mit einem Widerstandsdraht beheizt, dessen elektrische Leistung elektronisch geregelt wird. Das Thermoelement ist zwischen

3 Versuchsanlagen

dem Heizdraht und der Rohraußenseite angebracht. Außerdem ist die Düsenhalterung mit zwei Heizplatten beheizt, die ebenfalls elektronisch geregelt werden, um eine Kondensation des gelösten Stoffes zu vermeiden. Die gesamte Leitung ist mit Glasfaserisulationsmaterial isoliert. Vor dem Start des Versuchs muss die Leitung zwischen dem Ventil der Düsenzuleitung und der Düse auf Betriebsdruck gebracht werden, da sonst durch den Druckabfall am Ventil der Düsenzuleitung Feststoff ausfallen kann. Hierfür ist eine unbeheizte Bypassleitung vorhanden. Um zügig zwischen den Leitungen umschalten zu können, wurden Kugelhähne verwendet. Analog zur kontinuierlich betriebenen Anlage wird die Düse durch eine aufgesetzte Messingscheibe mit elektrischer Heizung beheizt.

Der Extraktor wird unterhalb der Düsenzuleitung in den Deckel eingeschraubt. Es stehen drei Extraktoren unterschiedlichen Volumens zur Verfügung. Sie sind rohrförmig, haben einen Innendurchmesser von 8 mm und eine Länge von 54, 128 und 200 mm. Sie sind durch zwei Sinterplatten mit einer Porengröße von 1 μm verschlossen, die ein Mitreißen des Feststoffes in der Strömung verhindern. Die untere Platte ist verschweißt, während die obere zum Befüllen abnehmbar ist. Der zu mikronisierende Stoff wird, gemischt mit Glaskugeln von 3 mm Durchmesser, in den Extraktor eingefüllt. Dies gewährleistet eine gleichmäßige Durchströmung und verhindert das Verkleben des Feststoffes. Die minimale Füllmenge liegt bei etwa 0.5 g Feststoff, typische Füllmengen bei 2 g.

Die Beheizung des Autoklaven erfolgte anfänglich mit einem Wasserbad. Durch die geringe Eintauchtiefe von 18 cm konnte eine gleichmäßige Beheizung nicht gewährleistet werden. Außerdem war die maximale Heiztemperatur auf 358 K begrenzt. Die Heizung wurde durch eine elektronisch geregelte Elektroheizung in Form eines klappbaren Rohrofens ersetzt. Die Temperatur im Behälter kann mit einem Widerstandsthermometer gemessen werden, der in einem Sondenrohr sitzt. Ein Manometer an der Düsenzuleitung zeigt den Druck an.

Kommt als Lösungsmittel CO_2 zum Einsatz, kann der Druckbehälter auch an die Versorgung der Pilotanlage angeschlossen und kontinuierlich betrieben werden.

Die Expansion erfolgt in die Expansionskammern der kontinuierlichen RESS-Pilotanlage, so dass die Onlinemessung der Partikelgröße und das Entnehmen von Proben für die Rasterelektronenmikroskopie möglich ist.

3.2 RESS-Pilotanlage

Die Anlage wurde von Cihlar in Betrieb genommen und ist ausführlich in seiner Arbeit [20] beschrieben. Eine detaillierte Auflistung der Bauteile ist im Anhang A.1 zu finden. Abbildung 3.2 zeigt eine schematische Darstellung der Anlage.

Die Anlage gliedert sich in drei Teile:

- Niederdruckteil mit Gaskonditionierung
- Hochdruckteil mit Extraktionseinheit
- Entspannungseinheit mit Düse und Expansionskammer

Niederdruckteil

Der Niederdruckteil besteht aus dem Vorratsbehälter, der Gaskonditionierung und der Unterkühlung. Das Lösungsmittel liegt in einem beheizten Druckbehälter bei konstant 6 MPa vor. Es steht ein Behälter für CO₂ zur Verfügung, der außerhalb des Gebäudes steht. Andere Fluide können aus handelsüblichen Gasflaschen entnommen werden, die in einem Wasserbad auf konstanter Temperatur gehalten werden.

Das Lösungsmittel wird gasförmig entnommen und in einer Kolonne mittels eines Molekularsiebes und eines Aktivkohlefilters gereinigt. Um zu verhindern, dass Partikel aus der Kolonne getragen werden, ist ein Filter mit 0.5 µm Porengröße nachgeschaltet. Das gereinigte Gas wird in einem ersten Wärmetauscher verflüssigt. Anschließend wird es über eine senkrechte Leitung einem zweiten Wärmetauscher zugeführt und unterkühlt. So ist sichergestellt, dass das Lösungsmittel flüssig ist, bevor es einer Drei-Kolben-Membranpumpe mit gekühlten Köpfen zugeführt und auf den gewünschten überkritischen Druck komprimiert wird. Der Niederdruckteil vor der Membranpumpe ist auf einen Maximaldruck von 10 MPa ausgelegt und wird durch ein Sicherheitsventil begrenzt. Um Energieverluste zu minimieren, sind sämtliche Leitungen in diesem Bereich mit Armaflex[®] isoliert.

Hochdruckteil

Der Hochdruckteil reicht von den Extraktoren bis zur Düse. Er ist für Drücke bis 60 MPa bei 573 K ausgelegt. Zur Sicherheit wird der maximale Druck durch ein mechanisches Sicherheitsventil und eine elektronische Sicherheitsschaltung, die über den piezoresistiven Druckaufnehmer des Extraktors angesteuert wird, auf 50 MPa begrenzt. Der Lösungsmittelstrom wird in einem Wärmetauscher auf die überkritische Extraktionstemperatur gebracht und im Extraktor mit dem organischen Material beladen. Jeder Extraktor hat ein Volumen von 400 cm³, von dem das meiste mit dem Probenbehälter ausgefüllt ist. Eine Sinterplatte am Boden des Probenbehälters und die Vermischung des Feststoffes mit Glaskugeln soll für eine Gleichverteilung der Strömung sorgen. Wärmetauscher und Extraktor befinden sich in einem thermostatisierten Wasserbad. Zum Anfahren der Anlage steht ein Bypass zur Verfügung. Danach besteht die Möglichkeit, den Druck durch ein Drosselventil zu reduzieren.

Die überkritische Lösung gelangt über die beheizte Mischkammer, beheizte Rohre und Ventile zur Vorexpanionskammer. Die Rohrleitungen und die Ventile werden mit einer dreistufigen

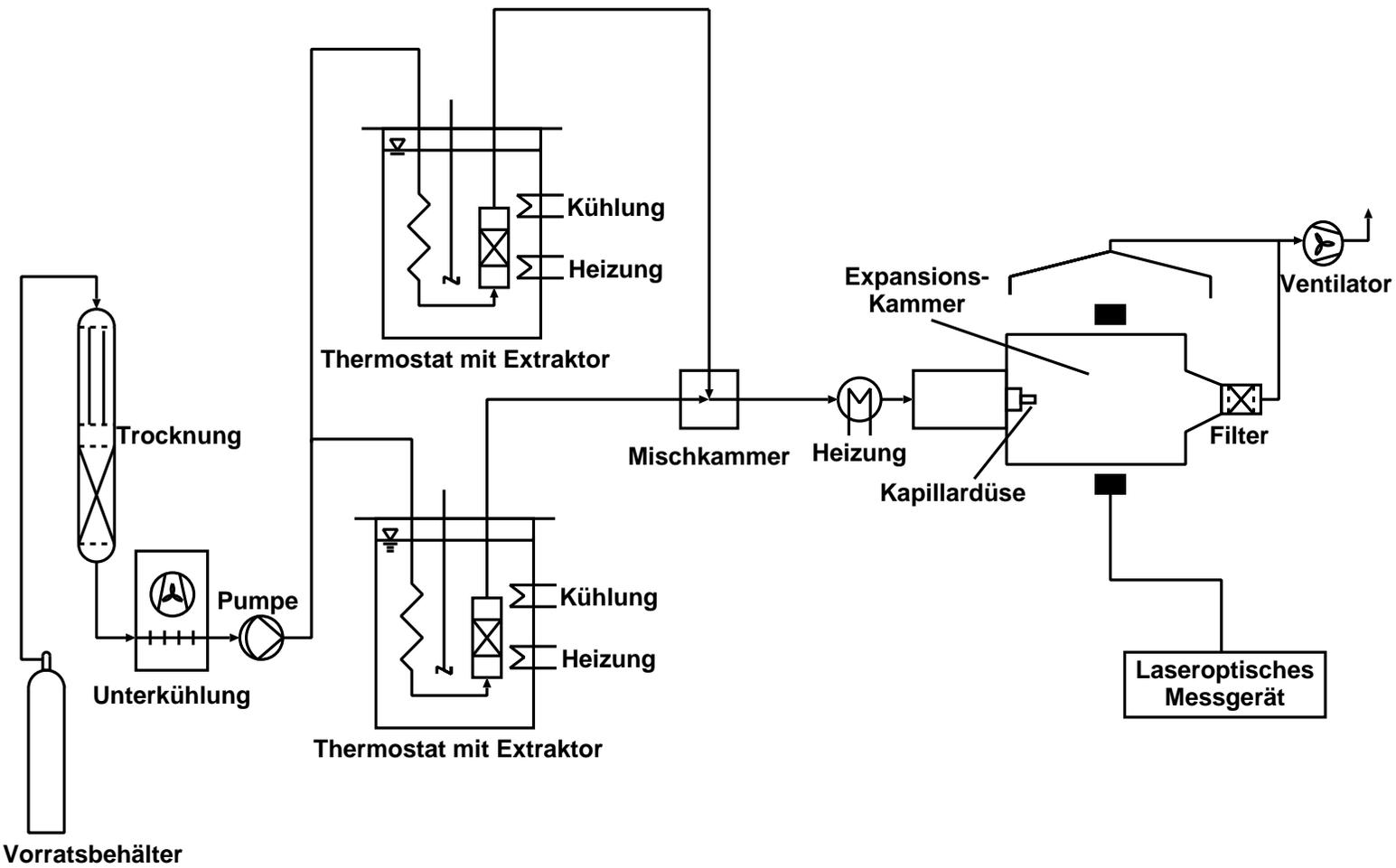


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der RESS-Pilotanlage.

Rohrheizung beheizt. Jede Stufe wird getrennt geregelt, so dass im Normalfall die Temperatur des Fluids ausgehend vom Extraktor bis zur Vorexpanionskammer stetig ansteigt. Herrscht in

der Mischung bei dem gewählten Betriebsdruck retrogrades Verhalten (siehe Abb. 2.4), dann sind die Temperaturen so zu wählen, dass sie stetig abnehmen. In der Vorexpanionskammer wird die Strömungsgeschwindigkeit reduziert und die Vorexpanionstemperatur gemessen. Außerdem dämpft dieser Hochdruckbehälter die Druckpulsationen der Membranpumpe. Die Vorexpanionskammer ist mit einer elektrischen Mantelheizung beheizt.

Temperaturen und Drücke werden an verschiedenen Positionen der Anlage gemessen. Als Temperatursensoren werden vorwiegend NiCrNi - Thermoelemente verwendet. Die Extraktions- und Vorexpanionstemperatur wird zusätzlich mit einem Pt100 - Widerstandsthermometer gemessen. Zur Druckmessung werden piezoresistive Druckaufnehmer eingesetzt. Alle Messwerte werden über ein Präzisionsmultimeter PREMA 8017 mit Messstellenumschalter aufgenommen und über eine serielle Schnittstelle an einen Computer zur Visualisierung und Aufzeichnung weitergegeben.

Entspannungseinheit

Die überkritische Lösung wird durch eine Düse entspannt. Meist wurde eine Düse mit einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ und einem Längendurchmesser Verhältnis $L / D = 1$ verwendet. Es standen außerdem Düsen mit den Durchmessern 20 , 35 und $75 \mu\text{m}$ und einem Längendurchmesser Verhältnis $L / D = 1$ zur Verfügung. Typische Massenströme für die in dieser Arbeit meist benutzten Düsen mit $50 \mu\text{m}$ und $35 \mu\text{m}$ bei 20 MPa sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Die Düse wird aus einem Metallstift mit Hochdruckverschraubung gefertigt und in den Auslass der Beruhigungsstrecke eingeschraubt. Sie sitzt in einem beheizten Messingblock, dessen Temperatur mittels eines NiCrNi-Thermoelementes kontrolliert wird, das in eine Bohrung an der Stirnfläche des Messingblockes eingebracht ist. Die Regelung erfolgt mit einem elektronischen Regler mit Sicherheitsabschaltung.

Tabelle 3.1: Typische Massenströme von CO_2 für Düsen von 35 und $50 \mu\text{m}$ Durchmesser ($L / D = 1$) bei 20 MPa und verschiedenen Temperaturen.

$d_{\text{Düse}} [\mu\text{m}]$	$T_0 [\text{K}]$	$\dot{M} [\text{g} / \text{min}]$	$d_{\text{Düse}} [\mu\text{m}]$	$T_0 [\text{K}]$	$\dot{M} [\text{g} / \text{min}]$
35	348	5.3	50	348	9.9
	388	4.6		383	7.1
	414	3.4		414	6.2

Die Entspannung erfolgt in ein rohrförmiges Behältnis, die sogenannte Expansionskammer, dessen Längsachse mit der Strahlmitte kongruent ist. Im Laufe der Arbeit wurden die ersten Messungen mit der von Cihlar [20] gebauten Kunststoffkammer durchgeführt. Diese Kammer besteht aus zwei Plexiglasröhren, die in drei PVC - Flanschen verschraubt werden. Der Innendurchmesser der Rohre beträgt 190 mm . Die Kammer kann in einer Länge von 300 oder 600 mm

3 Versuchsanlagen

aufgebaut werden. An allen drei Flanschen sind, senkrecht zur Strömungsrichtung, jeweils zwei gegenüberliegende Stutzen mit Sichtfenstern angebracht, um die Partikelcharakteristika mittels des Drei-Wellenlängenextinktionsmessgerätes zu bestimmen (siehe Kapitel 5.1). Die Messpositionen befinden sich in Höhe des Düsenaustritts, in der Mitte der Kammer und direkt vor dem Filter. Die Kammer wird bei Umgebungsbedingungen betrieben.

Die entstehenden Partikel werden, am der Düse gegenüberliegenden Kammerende, auf einem PTFE - Membranfilter abgeschieden. Es besteht die Möglichkeit eines der Sichtfenster durch einen Sondenhalter auszutauschen. Die Sonde sitzt dann auf der Längsachse der Expansionskammer. Ein Probenstrom wird etwa isokinetisch abgesaugt und die Partikel auf einem Polycarbonatfilter abgeschieden, der dann für weitere Untersuchungen mittels REM verwendet werden kann.

Verfahrensoptimierung

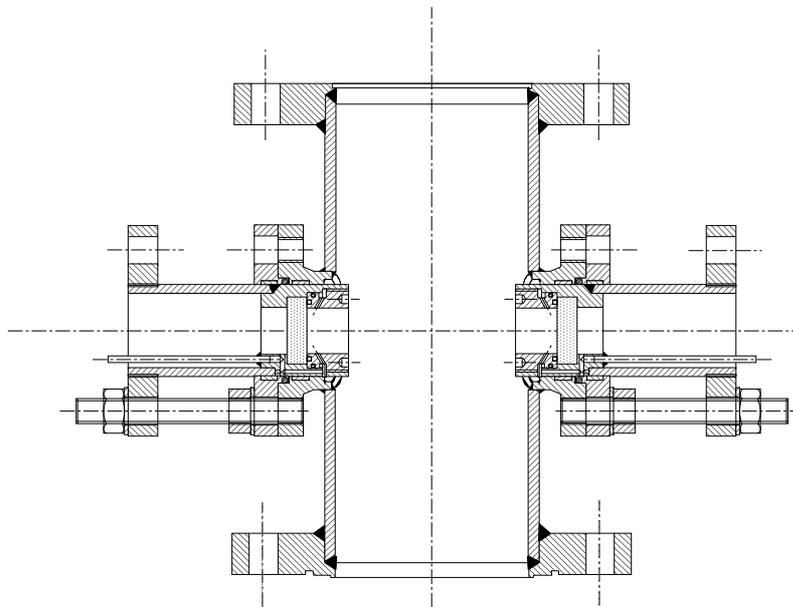


Abbildung 3.3: Ein 300 mm langes Element der druckfesten Stahlexpansionskammer.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Betriebsparameter auf die Partikelgröße und -morphologie zu untersuchen. Die Expansion erfolgte auf Umgebungsdruck. Mit der zukünftigen Zielsetzung, das Verfahren für die Umsetzung in einen industriellen Prozess zu optimieren, ist es wünschenswert, die Pumpenleistung bei der Rezirkulation des Lösungsmittels zu minimieren. Hierfür muss der Druck nach einer Expansion auf einen höheren Druck als Umgebungsdruck liegen. Es wurde eine bis 4 MPa druckfeste Kammer aus rostfreiem Stahl konstruiert und gebaut (Abb. 3.3). Sie hat einen Innendurchmesser von 123 mm und ist 300 mm lang. An beiden Enden befinden sich Normflansche, die es ermöglichen eine weitere baugleiche Kammer anzuschließen

und somit die Gesamtlänge und das Volumen zu verdoppeln. Die Kammer ist bei dieser Länge, mit einem Volumen von 7.2 Litern, etwa 60% kleiner als die von Cihlar [20] verwendete. Die Stutzen mit den Messfenstern befinden sich in der Mitte der Kammer, also etwa 150 mm (bzw. 450 mm) vom Düsenaustritt entfernt. Um Partikelabscheidungen an den Fenstern zu verhindern werden diese mit Druckluft gespült. Die Meßstutzen sind verschiebbar, so dass je nach Partikelkonzentration in der Expansionskammer, die optische Länge des 3 - WEM - Laserstrahls angepasst werden kann. Die Filteraufnahme hat die gleichen Abmessungen wie bei der anfänglich benutzten Kunststoffkammer [20]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine Untersuchungen mit erhöhtem Expansionskammerdruck durchgeführt. Von Vorteil für viele Versuche war die Dichtigkeit der neuen Kammer. Es wurde eine neue Filterhalterung konstruiert um den Filter fest zu verspannen. So ist eine Abreinigung des Filters mittels eines Druckstoßes möglich. Dies führt zu wesentlichen längeren Betriebszeiten von mehreren Stunden und ist sehr hilfreich, wenn größere Stoffmengen für weiterführende Versuche benötigt werden. Die Partikelmessung muss vor dem ersten Druckstoß erfolgen, da die aufgewirbelten Partikel sonst das Ergebnis verfälschen können.

Versuche mit Ibuprofen zeigten, dass die Wärmeabstrahlung der Düsenheizung in die Expansionskammer bei Substanzen mit einem niedrigen Schmelzpunkt zu einer Veränderung des Produktes führen können. Um dies zu verhindern wurde die Düsenheizung durch ein Hitzeschild thermisch isoliert. Das Schild ist eine mit Isolationsmaterial versehene Metallplatte, die einen etwas kleineren Durchmesser wie der Innendurchmesser der Kammer hat. Es wird durch einen Klemmmechanismus in Position gehalten und kann zum Reinigen der Kammer leicht entfernt werden.

Um ternäre Gemische verarbeiten zu können, wurde eine weitere Extraktionseinheit gebaut, die baugleich zur ersten ist. Sie kann je nach Bedarf einzeln oder mit der schon vorhandenen parallel oder seriell betrieben werden. Im Parallelbetrieb können die Massenströme durch die einzelnen Extraktoren durch Drosselventile nach den Extraktoren geregelt werden. Zur Messung der Massenströme steht für jeden der zwei Extraktoren ein separater Massenstromzähler zur Verfügung. Der Druckabfall an den Ventilen verhindert eine Rückströmung der Lösungen. Die beiden Ströme werden in einem Y-förmigen Verbindungsstück zusammengeführt und dann in einer elektrisch beheizten Mischkammer vermischt (Abb. 3.4). Die Mischkammer ist ein quer zur Strömungsrichtung angeordnetes dickwandiges Rohr mit einem Außendurchmesser von 80 mm und einer Wandstärke von 25 mm. Das Innenvolumen beträgt 35 cm^3 . Die Mischkammer ist für einen Druck von 60 MPa ausgelegt. Die Anschlüsse sind an gegenüberliegenden Seiten vertikal mittig angeordnet. In horizontaler Richtung haben sie den maximal möglichen Versatz von 40 mm, so dass das Fluid gut vermischt wird, bevor es die Mischkammer wieder verlässt. Beim Vermischen der beiden Ströme des gleichen Lösungsmittels werden zwei binäre Mischungen zu einer ternären Mischung. Dies kann zu einer Änderung im Phasenverhalten führen und im ungünstigen

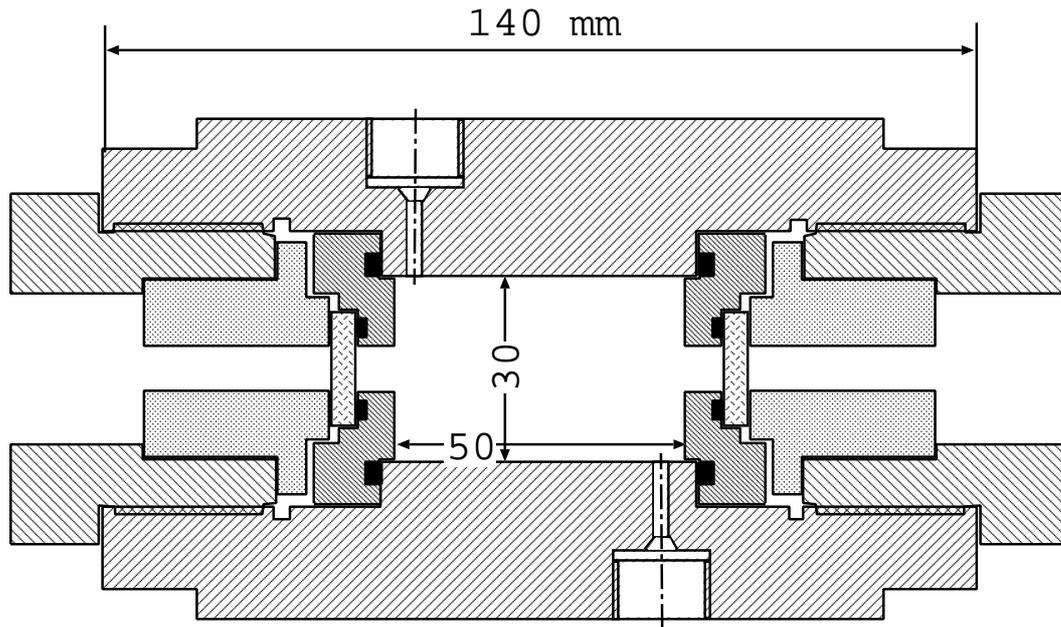


Abbildung 3.4: Mischkammer der RESS - Pilotanlage.

Fall kommt es zu einer Phasentrennung. Um dies kontrollieren zu können ist die Mischkammer mit Saphirfenstern ausgestattet, die ebenfalls bis 60 MPa druckfest sind. Die Phasentrennung kann visuell beobachtet werden oder die Messköpfe des 3 - WEM werden zur Messung benutzt. Der Beginn der Abschwächung der Laserstrahlen zeigt den Umschlagspunkt an. Diese Messungen können die Messungen der SLG - Linie nicht ersetzen, geben jedoch Aufschluss über das mögliche Prozessfenster. Die Mischkammer wird aufgeheizt und die Temperaturkurve des Fluids am Austritt aus der Mischkammer und die Intensitätskurve der Laser werden aufgezeichnet. Da beide Systeme zeitsynchron arbeiten, kann durch einen Plot der Daten über der Uhrzeit der Umschlagspunkt einfach festgestellt werden. Messungen dieser Art wurden für L - Polymilchsäure durchgeführt (Kap. 6.6.1). Beim Gemisch Phytosterol / L - PLA wurde der Zustand der Mischung in der Mischkammer beobachtet und aufgezeichnet (Kap. 6.8).

4 Versuchsdurchführung

4.1 Batchweise betriebene Anlage

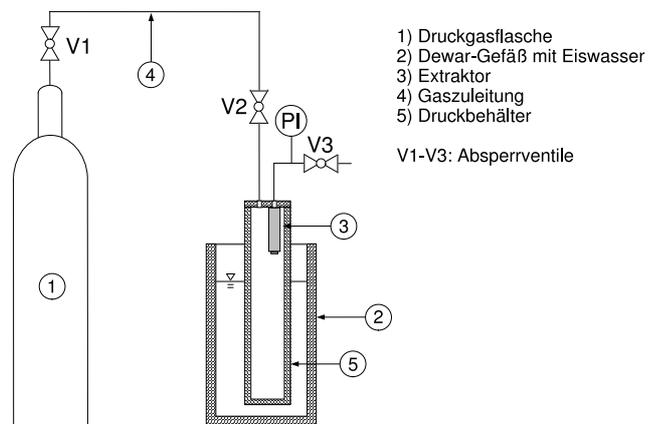


Abbildung 4.1: Aufbau der Anlage beim Befüllen.

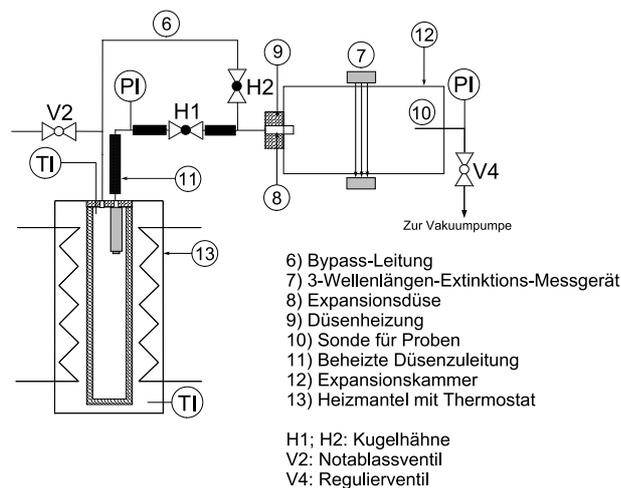


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der Anlage im Betrieb.

Etwa 1 - 2 g des zu mikronisierenden Stoffes werden zusammen mit etwa 2 - 3 g Glaskugeln ($D = 3 \text{ mm}$) gemischt und in den Extraktor (3) gefüllt. Danach werden Leitungen, Extraktor und Druckbehälter (5) miteinander verschraubt (siehe Abbildung 4.2).

4 Versuchsdurchführung

Das Lösungsmittel wird aus einer Gasflasche in den in einem Eiswasserbad gekühlten Behälter geleitet, wo es kondensiert. Die Füllmenge beträgt etwa 360 g für CO₂ bzw. etwa 420 g für CHF₃. Wägungen nach dem Befüllvorgang erwiesen sich aufgrund der Verrohrung auf dem Behälter und der Gefahren beim Transport eines gefüllten Druckbehälters als nicht praktikabel. Aus der Versuchsdauer wurde empirisch eine Fülldauer ermittelt. Diese beträgt etwa 45 Minuten für CO₂ und 60 Minuten für CHF₃. Nach dem Befüllvorgang wird das Ventil V2 geschlossen und die Zuleitung abgetrennt. Das Ventil dient jetzt als Sicherheitsventil. Der Behälter wird in einer Heizmanschette so weit erhitzt bis das Lösungsmittel eine Temperatur etwa 3-8 K oberhalb seiner kritischen Temperatur erreicht. Dabei stellt sich, je nach Fluid und gewählter Füllmenge, ein Druck von 22 - 23 MPa ein. Der Kugelhahn der Bypassleitung zur Düse wird geöffnet. Durch das Totvolumen in der Leitung fällt der Druck auf etwa 20 MPa ab. Die Bypassleitung wird sofort nach diesem Druckausgleich geschlossen und die Düsenzuleitung geöffnet. Nach wenigen Sekunden beginnt die Partikelbildung. Um den Betriebsdruck aufrecht zu erhalten wird die Temperatur der Heizmanschette, je nach Stoffsystem, solange manuell nachgeführt, bis das Fluid eine Temperatur von 323 - 333 K erreicht hat. Die Extraktortemperatur wird durch eine Sonde im Druckbehälter mit einem NiCrNi - Thermoelement gemessen. Wie in Abbildung A.1 (im Anhang) zu sehen, ist die Temperatur der Heizung durch den begrenzten Wärmeübergang wesentlich höher wie die Fluidtemperatur. Unterschiede von über 20 K stellen sich dabei ein. Je nach Düsengeometrie, meist 20 oder 35 µm mit L / D = 1, kann eine Versuchsdauer von 30 - 60 Minuten erreicht werden.

4.2 Kontinuierlich betriebene Pilotanlage

Vor der Inbetriebnahme werden die Extraktoren mit den zu mikronisierenden Substanzen, vermischt mit Glaskugeln (D = 3 mm), befüllt. Die Kälteaggregate für die Verflüssigung und Pumpenkühlung werden in Betrieb genommen und die Expansionskammer mit dem laseroptischen Messgerät aufgebaut.

Vor jedem Versuch wird ein neuer Filter eingesetzt. Die Heizungen der Anlage und der Wasserbäder werden angeschaltet und die Bypassleitung geöffnet. Nachdem der Verflüssiger und die Pumpenkühlung ihre Betriebstemperatur erreicht haben, wird die Pumpe in Betrieb genommen und auf die gewünschte Förderleistung eingestellt. Anschließend müssen die Messköpfe des 3 - WEM so ausgerichtet werden, dass die vom Messkopf aufgenommenen drei Wellenlängen des Laserstrahls eine optimale Intensität erreichen. Nachdem ein stationärer Betriebszustand erreicht ist erfolgt die Kalibrierungsmessung des 3 - WEM, um den Einfluss von Messfenster, Gas- und Luftstrom zu eliminieren. Das Ventil der Bypassleitung wird geschlossen und die Ventile der Extraktionsleitungen werden so eingestellt, dass das Lösungsmittel durch einen oder beide Extraktoren strömt. Je nach Massenstrom werden nach etwa 2 Minuten die ersten Partikel de-

tektiert. Die Messdauer hängt von der zu produzierenden Stoffmenge ab und beträgt zwischen einer und acht Stunden. Falls Proben für das REM entnommen werden sollen, wird die Anlage mindestens eine Stunde betrieben, bevor die Probennahme erfolgt.

Um die Anlage herunterzufahren werden die Zuleitungen zu den Extraktoren geschlossen und die Anlage im Bypassmodus betrieben. Die Leitungen werden für mindestens 30 Minuten bei Betriebsbedingungen mit dem Lösungsmittel gespült und anschließend wird die Pumpenleistung reduziert um den Druck abzusenken. Bei Erreichen von 6 MPa, dem Vorlaufdruck des Vorratstankes, werden Pumpe, Heizungen, 3-WEM und Extraktorbad abgestellt. Der Filter wird ausgebaut und eventuell gewogen. Das Produkt wird bis zur Analyse im Kühlschrank aufbewahrt. Zur Vorbereitung für den nächsten Versuch wird die Kammer gereinigt und ein neuer Filter eingesetzt.

Beim Einsatz von zwei Extraktoren können diese im seriellen Betrieb der Anlage betrieben werden. Dafür ist ein beheiztes Verbindungsrohr mit Absperrventil zwischen den beiden Extraktoren vorhanden. Nach Anfahren der Anlage über die Bypassleitung werden nach Erreichen des gewünschten Betriebsdruckes und der Betriebstemperatur das Ventil an der Austrittsleitung des zweiten Extraktors und das Ventil der Verbindungsleitung zwischen den Extraktoren geöffnet. Anschließend wird das Ventil der Bypassleitung geschlossen und das Ventil an der Rohrleitung vor dem ersten Extraktor wird geöffnet. Das Lösungsmittel fließt nun durch den ersten Extraktor und anschließend über die Verbindungsleitung in den zweiten und von dort in die Vorexpanionsstrecke.

Eine weitere Betriebsart ist die parallele Anordnung der Extraktoren. Der Lösungsmittelstrom wird vor den Extraktoren geteilt. Nach dem Austritt der Leitung aus den Extraktoren kann der Strom jeweils durch ein Nadelventil geregelt werden. Hierbei muss sich ein Druckverlust von mindestens 1 MPa über dem Ventil einstellen, um Rückvermischung zu verhindern. Da eine Druck- bzw. Dichteabnahme des Fluids zu einer Reduktion der Löslichkeit führt, wird direkt nach dem Austritt aus dem Extraktor die Temperatur der Leitungen einige Grad über der Extraktionstemperatur eingestellt, um ein Ausfallen des Feststoffes zu verhindern. Der in dieser Arbeit meist gewählte Vorexpanionsdruck von 20 MPa liegt außerhalb des Druckbereiches, in dem retrogrades Verhalten auftritt, so dass die Temperaturerhöhung nicht zur Reduktion der Löslichkeit führt. Der Massenstrom wird an beiden Leitungen mittels eines Durchflussmessgerätes gemessen. Der Gesamtstrom ist durch die Vorexpanionsbedingungen und den Düsendurchmesser bestimmt, das Verhältnis zwischen den beiden Extraktoren wird über die Ventile geregelt. In der Praxis verlangt das Einregeln per Hand etwas Übung und Geduld. Ist das gewünschte Massenstromverhältnis eingestellt, läuft die Anlage so stabil wie beim Betrieb mit einem Extraktor. Eventuelle Druckschwankungen im Vorexpanionsdruck lassen sich durch Anpassen der Pumpenförderleistung ausgleichen.

4 Versuchsdurchführung

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

5.1 Drei-Wellenlängen-Extinktionsmessverfahren

Die durch den RESS-Prozess entstehenden Partikel wurden mit Hilfe des Drei-Wellenlängen-Extinktions-Messgeräts (3 - WEM) [67, 68] erfasst, welches Aufschluss über die Volumenkonzentration und Größe der Partikel gibt. Ein großer Vorteil des 3 - WEM liegt darin, dass ein Aerosol berührungsfrei, online und in-situ, im Bereich von Partikelkonzentrationen von bis zu 10^9 Teilchen pro cm^3 gemessen werden kann. Mit dem Messgerät WIZARD DQ der Firma WIZARD Zahoransky [67] ist es möglich, Partikel mit einem Durchmesser von etwa 50 nm bis 3000 nm messtechnisch zu erfassen.

5.1.1 Aufbau

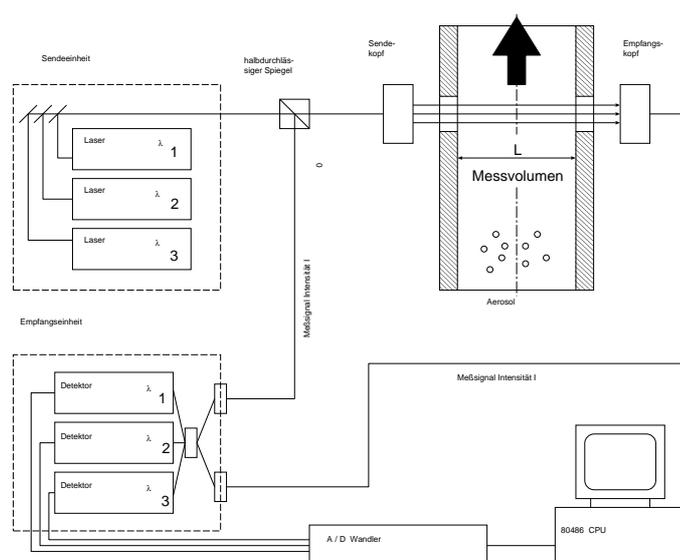


Abbildung 5.1: Schaltbild des Drei-Wellenlängen-Extinktionsmessgeräts

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

Drei Laserstrahlen unterschiedlicher Wellenlänge λ_1 , λ_2 und λ_3 werden mit Hilfe von Glasfaserkabeln und Spiegeln zur Messstelle geführt (siehe Abb. 5.1). Unter Verwendung eines Strahlteilers kann ein Teil des Strahls abgezweigt werden, der mit seiner Intensität I_0 als Referenzgröße dient. Der zweite Teil des Strahls durchläuft ein Messvolumen und wird vom Aerosol auf die Intensität I abgeschwächt. Beide Intensitäten werden mit Hilfe von Photodioden gemessen und nach Wellenlänge aufgegliedert in der Empfangseinheit detektiert. Zur weiteren Auswertung werden die analogen Messsignale der Photodioden über eine A/D Wandlerkarte an einen PC geschickt. Vor jeder Messung muss eine Kalibrierung ohne Aerosol gemacht werden, damit die Abschwächung von Fenster und Gasstrom auf das Lasersignal berücksichtigt werden kann.

5.1.2 Messprinzip

Das Messprinzip beruht auf der Extinktion von monochromatischem Licht der Wellenlänge λ beim Durchgang durch ein Partikelkollektiv. Dabei wird die Ausgangsintensität des Lichts teilweise durch Absorption und teilweise durch Streuung, die sich wiederum in Beugung, Brechung und Reflektion gliedert, vermindert. Nimmt man an, dass die Partikel kugelförmig sind und Mehrfachstreuungen vernachlässigt werden können, so gilt das Lambert - Beer - Gesetz [69] für den Zusammenhang zwischen I und I_0 :

$$I = I_0 \cdot \exp \left(-c_N \cdot l \cdot \int_0^\infty q_0(x) \frac{\pi x^2}{4} Q_{ext}(x, \lambda, m) dx \right)$$

mit der Anzahlkonzentration c_N , der Messlänge l , dem Extinktionskoeffizienten Q_{ext} , dem komplexen Brechungsindex $m = n + ik$ und der Partikelgrößenverteilung $q_0(x)$. Logarithmiert man das Verhältnis der Intensitäten zweier Lichtstrahlen unterschiedlicher Wellenlänge, so kürzen sich bei der Division die Anzahlkonzentration und die Messlänge heraus. Unter Verwendung von drei verschiedenen Wellenlängen erhält man so zwei voneinander unabhängige Dispersitätskoeffizienten DQ_1 und DQ_2 :

$$DQ_1 = \frac{\int_0^\infty q_0(x) \frac{\pi x^2}{4} Q_{ext}(x, \lambda_1, m) dx}{\int_0^\infty q_0(x) \frac{\pi x^2}{4} Q_{ext}(x, \lambda_2, m) dx}, \quad DQ_2 = \frac{\int_0^\infty q_0(x) \frac{\pi x^2}{4} Q_{ext}(x, \lambda_2, m) dx}{\int_0^\infty q_0(x) \frac{\pi x^2}{4} Q_{ext}(x, \lambda_3, m) dx}$$

Der Extinktionskoeffizient Q_{ext} lässt sich mit Hilfe der Lorenz-Mie-Theorie analytisch berechnen. Unter der Annahme einer logarithmischen Normalverteilung für das Partikelkollektiv erhält man folgende Gleichung:

$$q_0(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot \exp \left(-\frac{(\ln(x) - \ln(x_{50,0}))^2}{2\sigma^2} \right)$$

Setzt man diese Gleichung in die der Dispersitätskoeffizienten DQ_1 und DQ_2 ein und ergänzt die Werte für den komplexen Brechungsindex¹ m aus Tabellenwerken, so erhält man zwei Gleichungen mit zwei Unbekannten: die Standardabweichung σ und den mittleren Durchmesser² $x_{50,0}$. Mit Bestimmung dieser Variablen lässt sich unter Verwendung des Lambert-Beer-Gesetzes und der Messlänge l die Volumenkonzentration c_V bestimmen:

$$c_V = \frac{\text{Feststoffvolumen}}{\text{Trägergasvolumen}}$$

Intern berechnet das Messgerät aus den beiden Werten $x_{50,0}$ und σ den anzahlvolumetrischen Durchmesser³ x_{NV} . Dieser wird zusammen mit der Anzahlvolumenkonzentration c_N ausgegeben:

$$c_N = \frac{c_V}{\frac{\pi}{6} \cdot x_{NV}^3}$$

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch die Abnahme der Intensität und durch die Bildung zweier Dispersitätskoeffizienten der mittlere Teilchendurchmesser und die Standardabweichung der Partikel bestimmt werden kann. Daraus folgt, dass dieses Messverfahren zwar über charakteristische Größen eines Partikelkollektivs Aufschluss geben kann, jedoch nicht über die Eigenschaften einzelner Partikel.

Praxis

Das Verfahren wird am Institut seit einigen Jahren an mehreren Versuchsanlagen benutzt. Abbildung 5.2 zeigt ein Messprotokoll des WIZARD DQ - Gerätes bei der Verwendung von einer Messstelle. Während der Messung werden diese Größen am Monitor angezeigt, so dass die Prozessüberwachung in Echtzeit möglich ist. Aufgetragen sind die normierte Intensität der drei Wellenlängen, der anzahlvolumetrische Durchmesser und die Anzahlkonzentration. Es ist sehr gut der typische Prozessverlauf zu erkennen. Die Messung wird direkt nach dem Öffnen des Extraktorventils gestartet. Nach einer kurzen Totzeit ist eine Abschwächung der Intensität des Laserstrahles festzustellen. Die Bildung der Partikel beginnt. Nachdem eine Mindestabschwächung von 10 % für alle drei Wellenlängen erreicht ist, beginnt das Gerät das Messergebnis anzuzeigen. In den ersten 15 Minuten nimmt die Partikelkonzentration und somit die Abschwächung zu, bevor sie ein Plateau erreicht. Der Partikeldurchmesser bleibt während dieser Zeit relativ konstant. Nach 35 Minuten wird der Versuch beendet und die Anlage gespült. Partikel-

¹Zur Vereinfachung wurde der imaginäre Anteil vernachlässigt, was bei weißen organischen Stoffen legitim ist.

²geometrischer Mittelwert der Häufigkeitsverteilung

³Würde man das Ausgangskollektiv in einheitliche Partikel mit gleichbleibender Anzahl und Volumen umformen, wäre x_{NV} der "Einheitsdurchmesser". Durch die Definition des Moments kann x_{NV} nach folgender Beziehung umgerechnet werden: $x_{NV}^3 = x_{50,0}^3 \cdot \exp(\frac{9}{2}\sigma^2)$.

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

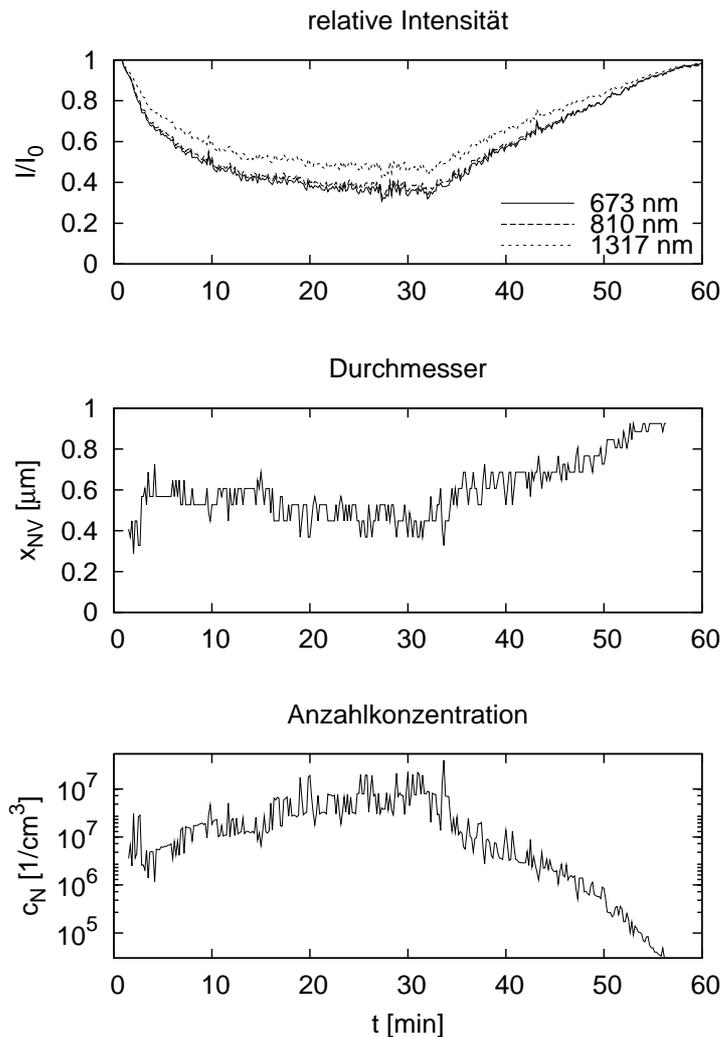


Abbildung 5.2: Messaufzeichnung des 3-WEM: Verlauf der relativen Intensität der 3 Wellenlängen (oben), der Partikelgröße (Mitte) und der Anzahlkonzentration (unten) über der Versuchszeit.

konzentration und Abschwächung nehmen wieder ab. Der Durchmesser der Partikel nimmt zu. Wenn die Fenster während des Versuches nicht verschmutzt sind, erreichen die Signale aller drei Wellenlängen wieder die Ausgangsintensität. Abschließend wird der stationäre Teil des Versuches (in unserem Beispiel von 20 - 35 Minuten) nachträglich ausgewertet um die letztendlichen Messergebnisse zu erhalten.

Zur Validierung des Verfahrens wurden von Meyer et al. [70] Vergleichsmessungen mit drei anderen probennehmenden Partikelmessverfahren durchgeführt. Mit den Messergebnissen des Scanning Mobility Analysers (SMPS, TSI 3934, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik, Universität Karlsruhe) ergaben sich sehr gute Übereinstimmungen. Zum Vergleich wurden Partikel auf einer REM-Aufnahme ausgemessen. Es zeigten sich leichte Abweichungen, die jedoch auf eine unzureichende Dispergierung der Partikel bei der Zugabe in die

Gasphase zurückzuführen war. Gretscher [71] und Wende [72] verwendeten das 3-WEM um damit im Rauchgas entstehende Nebel zu vermessen. Sowohl die Tröpfchengröße wie auch die Anzahlkonzentration kann damit reproduzierbar gemessen werden. Beim RESS-Prozess kann die Partikelgröße reproduzierbar gemessen werden, die Partikelkonzentration jedoch bei gleichen Betriebsbedingungen um bis zu eine Zehnerpotenz abweichen. Der Unterschied der Messstrecken an den beiden Anlagen besteht in deren Länge. Während Gretscher und Wende eine Messstrecke mit einer Länge von etwa 1.5 m verwendeten, beträgt die Messlänge in der Expansionskammer der RESS-Anlage zwischen 12 und 15 cm. Um die Messfenster sauber zu halten, werden bei beiden Messaufbauten die Fenster mit Luft gespült. Der Einfluss der Spülluft kommt bei Gretscher kaum zum Tragen, da dort die Messfenster sehr klein und die Spülluftmenge sehr gering ist. In der Expansionskammer sind die Fenster mit 30 mm Durchmesser größer gebaut um bei geringen Partikelkonzentrationen einen mehrmaligen Durchgang des Laserstrahls durch die Kammer zu ermöglichen. Dies geschieht mittels eines Spiegellaufbaus. Durch die größere Austrittsöffnung werden mindestens 400 l/h Spülluft bei 0.1 MPa benötigt. Dies führt innerhalb der Messstrecke zu Verwirbelungen, die die Partikelkonzentration beeinflussen. Da weder die Messlänge, sie wird bei der Bestimmung der Extinktionskoeffizienten in den entsprechenden Gleichungen gekürzt, noch die Partikelkonzentration im Bereich der Messstrecke einen Einfluss auf die gemessene Partikelgröße haben, lässt sich diese gut reproduzieren. Auf Grund der schlechten Reproduzierbarkeit wird die Partikelkonzentration in dieser Arbeit nicht diskutiert. In den Tabellen im Anhang ist sie nur der Vollständigkeit halber angegeben.

5.2 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Die Wellenlänge des sichtbaren Lichts im Bereich von 380 - 780 nm hat nur ein begrenztes Auflösungsvermögen. Bei der Rasterelektronenmikroskopie werden Elektronen mit einer Energie von 0.4 keV bis 3 MeV beschleunigt und haben somit eine Wellenlänge zwischen 0.061 bis 0.0007 nm. Dies ermöglicht es auch noch kleinste Strukturen im Nanometerbereich aufzulösen.

In Abbildung 5.3 ist der Aufbau und Strahlengang eines Rasterelektronenmikroskops zu sehen. Im Hochvakuum (10^{-3} Pa) werden Elektronen zwischen Austrittskathode und Lochanode beschleunigt. Über ein System von elektromagnetischen Linsen und strahlbegrenzenden Blenden wird der Strahl fokussiert. Die Oberfläche einer Probe wird dann mit dem gebündelten Strahl zeilenweise abgerastert. Ein Elektronenfängersystem detektiert sogenannte Sekundärelektronen, die je nach Neigung der Oberfläche im fokussierten Punkt mehr oder weniger stark emittieren. Dieses Signal steuert wiederum die Helligkeit eines Monitors, dessen Schreibstrahl synchron mit dem Elektronenstrahl abgelenkt wird. Bei der digitalen Bildbearbeitung erhält, je nach Anzahl der emittierten Elektronen, jeder abgerasterte Punkt der Probe einen Grauwert. Die Gesamtheit aller zugeordneten Grauwerte ergeben ein dreidimensional erscheinendes Bild.

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

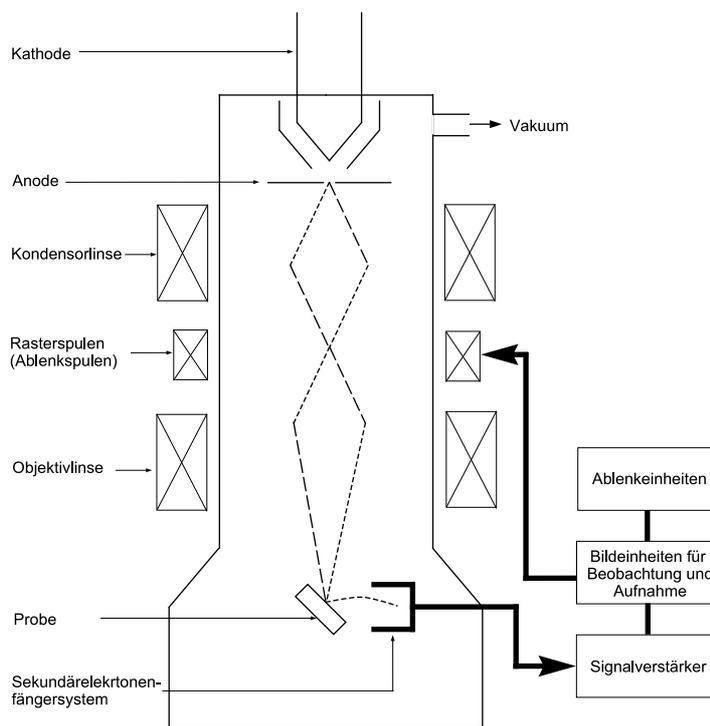


Abbildung 5.3: Schematischer Aufbau eines Rasterelektronenmikroskops.

Bevor die Probe jedoch betrachtet werden kann, muss sie zunächst mit einer dünnen Metallschicht ($150 - 250 \text{ \AA}$) bedampft werden (Sputtern), falls sie den elektrischen Strom nicht leitet. Durch eine Gleichspannungsentladung ($1 - 2 \text{ kV}$, $10 - 50 \text{ mA}$) zwischen zwei parallelen Platten in einer Argonatmosphäre ($10 - 20 \text{ Pa}$) werden aus einer goldbeschichteten Kathode Ionen herausgeschlagen. Diese fliegen in Richtung Anode und bilden dort auf der Probe einen feinen Metallüberzug.

Bei Substanzen mit einem Sublimationsdruck von über 10 Pa kommt es beim Bedampfen zur Sublimation. Meist sublimieren nicht alle Partikel. Die REM - Aufnahmen der verbliebenen Partikel sind aber nicht repräsentativ. In dieser Arbeit trifft dies auf Benzoesäure zu. Deshalb wurde dort auf REM - Aufnahmen verzichtet.

Die Aufnahmen zur visuellen Untersuchung der Partikel wurden am Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (MVM) der Universität Karlsruhe (TH) mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops des Typs Stereoscan S4-10 von Cambridge Scientific Instruments und am Laboratorium für Elektronenmikroskopie der Universität Karlsruhe (TH) mit Hilfe eines JEOL JSM 6300 F gemacht. Weitere Aufnahmen stammen vom Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen, wo ein SM 940 A der Firma Carl-Zeiss zum Einsatz kommt.

5.3 Dynamische Differentialkalorimetrie (DSC)

Mit Hilfe der Kalorimetrie [73] ist es möglich, die Wärmemenge zu bestimmen, die bei einer chemischen oder physikalischen Umwandlung eines Stoffs frei wird oder zugeführt werden muss. Kalorische Daten wie Schmelzenthalpie, Wärmekapazität oder die charakteristische Glasübergangstemperatur sind mit diesem Messverfahren schnell ermittelbar. Dem Messprinzip liegt zu Grunde, dass kalorische Effekte in einer Probe durch vergleichende Messungen mit einer Referenzprobe nachgewiesen werden können.

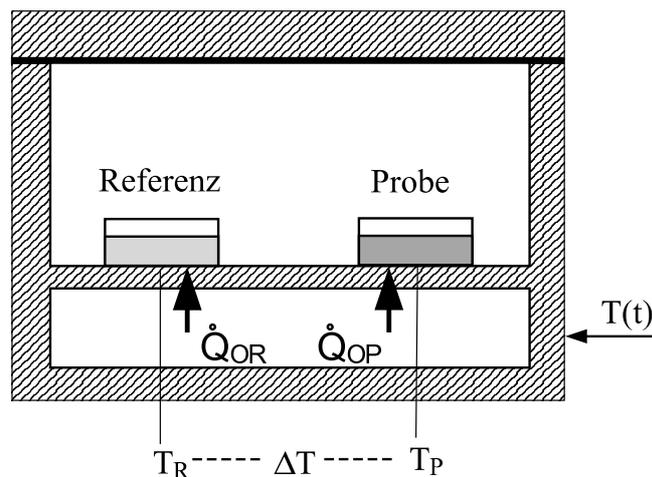


Abbildung 5.4: Schematischer Aufbau, $T(t)$ = Temperaturprogramm des Ofens.

Bei diesem Gerät stehen in einer Messzelle zwei Proben in symmetrischer Anordnung wie in Abbildung 5.4 dargestellt. Die zu messende Substanz und eine Referenzprobe stehen auf einer Platte von hoher Wärmeleitfähigkeit, die an den jeweiligen Stellen mit Temperaturfühlern bestückt ist. Der Ofen wird mit einer vorgegebenen Heizrate erwärmt. Dabei fließen die Wärmeströme \dot{Q}_{OR} und \dot{Q}_{OP} über die Platte in die Referenz- bzw. zu untersuchende Probe. Findet nun z. B. ein Phasenübergang statt, so bleibt die Temperatur der zu untersuchenden Probe konstant. Es wird eine Temperaturdifferenz ΔT zur Referenz gemessen, die proportional zur Differenz der Wärmeströme $\dot{Q}_{OR} - \dot{Q}_{OP}$ ist. Die gemessene Temperaturdifferenz wird mit Hilfe der Kalibrierkonstante in den spezifischen Wärmefluss Φ_m umgerechnet und wie in Abbildung 5.5 schematisch dargestellt, über der Zeit oder Temperatur aufgetragen.

$$\Phi_m = -k' \cdot \Delta T, \quad k' : \text{Kalibrierungskonstante}$$

Charakteristische Größen

Im Folgendem werden einige charakteristische Größen für die Auswertung von DSC-Kurven beschrieben:

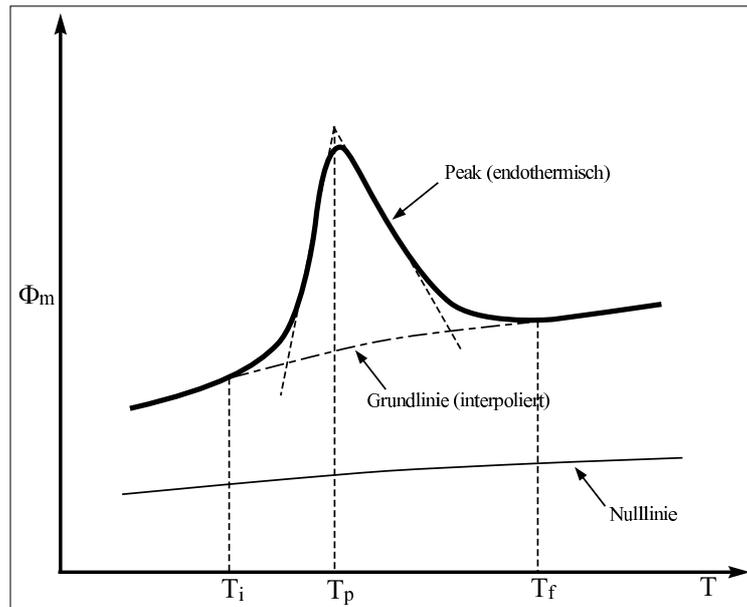


Abbildung 5.5: Definition charakteristischer Größen einer DSC - Messung. Dargestellt sind die Null- und die Grundlinie, sowie beispielhaft ein endothermischer Peak mit Initial-, Peakmaximum- und Finaltemperatur. [73].

- Die **Nulllinie** (zero line) ist die gemessene Kurve bei leerem Messgerät. Geringe Variationen der einzelnen Leerläufe weisen auf gute Reproduzierbarkeit von Messungen mit diesem Gerät hin.
- Die interpolierte **Grundlinie** (baseline) ist die Linie von der man annimmt, dass die Reaktions- und/oder Umwandlungswärme gleich Null ist.
- Hat die Messkurve einen **Peak**, so hat eine chemische oder physikalische Umwandlung stattgefunden. Peaks die nach oben zeigen, deuten auf endotherme Umwandlung, wie z. B. schmelzen hin. Dieser Vorgang beginnt bei einer Temperatur T_i und endet nach vollständigem Phasenübergang bei einer Temperatur T_f . Der Verlauf der Kurve und somit die Temperatur der Probe nähert sich danach wieder an die Grundlinie bzw. Temperatur der Referenzprobe an. Nur Umwandlungen, die mit einer Temperaturänderung einhergehen, führen zu Peaks. Im Falle eines Schmelzvorganges ist T_i die Schmelztemperatur

Die Messungen wurden am Institut für Thermische Verfahrenstechnik der Universität Karlsruhe (TH) mit einem DSC 204 Phoenix der Firma Netzsch, Selbst durchgeführt. Typischerweise wurden 5 - 8 mg eingewogen. Die Heiz- bzw. Kühlrate betrug 10 K / min und es wurden 60 ml / min N_2 als Schutzgas eingeströmt.

5.4 Pulverdiffraktometrie

Als W. C. Röntgen im Jahre 1895 die nach ihm benannte Röntgenstrahlung entdeckte, entwickelten sich im Laufe der Zeit drei Hauptanwendungsgebiete in Forschung und Technik:

- Die Röntgenradiographie, die die relative Absorption von Röntgenstrahlung durch Materie als Funktion der Dichte und mittleren Atomzahl ausnutzt.
- Die Röntgenspektroskopie.
- Die Röntgen-Kristallographie, bei der die Pulverdiffraktometrie einen bedeutenden Teilbereich einnimmt.

Die Pulverdiffraktometrie wird hauptsächlich eingesetzt, um die Zusammensetzung einer Probe anhand ihres Beugungsmusters zu bestimmen. Dabei kann sie, sofern die Probe kristalliner Natur ist, auch Aufschluss über die Morphologie geben.

Es wurde untersucht, ob sich die verwendeten Stoffe anhand ihrer Beugungsmuster in einer Probe nachweisen lassen. Ferner sollte die Veränderung von kristallinen Strukturen der Substanzen durch den RESS-Prozess bestimmt werden.

Wenn das oszillierende elektrische Feld eines Lichtstrahls mit den Elektronen der Materie interagiert, kann Licht elastisch gestreut werden. Elastische, auch kohärente Streuung genannt bedeutet, dass nur die Richtung des Strahls, nicht aber die Phase oder Wellenlänge verändert wird. Nach dem Prinzip von Huygens [74] kann jeder Punkt an dem Wellen gestreut werden, als eine Quelle neuer sphärischer Wellen angesehen werden, die an bestimmten Stellen mit anderen Wellen, abhängig von Ort und Wellenlänge, konstruktive bzw. destruktive Interferenzen erzeugen. Wenn nun eine periodische Anordnung von Atomen, z. B. ein Kristallgitter, die eintreffende Strahlung kohärent streut, so nennt man die konstruktiven Interferenzen in spezifischen Winkeln Diffraction.

Dieser Sachverhalt lässt sich in einem einfachen Modell von W. H. Bragg [74], bestehend aus Netzebenenscharen, anschaulich darstellen:

Unter der Annahme einer monochromatischen Röntgenquelle und dass die einfallenden Strahlen 1 und 2 in Phase sind, gilt: Einfallswinkel (auch Glanzwinkel genannt) = Ausfallswinkel: $\theta = \theta'$.

In Abb. 5.6 erkennt man, dass der Strahl in (2) eine um \overline{ABC} größere Strecke zurücklegen muss, als der Strahl an der Oberfläche. Damit konstruktive Interferenz auftreten kann, muss die zusätzlich zurückgelegte Strecke \overline{ABC} exakt der Wellenlänge oder einem ganzzahligen Vielfachen davon entsprechen. Somit tauchen alle tiefer reflektierenden Strahlen wieder in Phase auf und interferieren konstruktiv. Die Bragg'sche Beziehung fasst die Beugung am Kristallgitter in folgender Form zusammen:

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

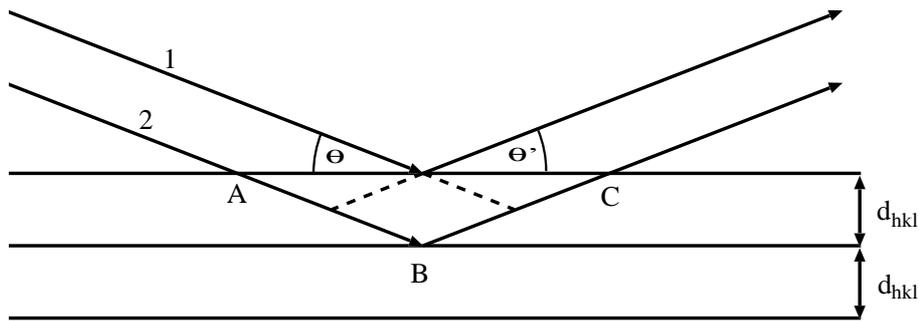


Abbildung 5.6: Von einer Netzebenenchar reflektierte Röntgenstrahlen.

$$\overline{AB} = d_{hkl} \cdot \sin \theta, \quad 2 \cdot \overline{AB} = n \cdot \lambda, \quad n \cdot \lambda = 2 \cdot d_{hkl} \cdot \sin \theta$$

In Abb. 5.7 wird der Aufbau eines Diffraktometers schematisch dargestellt. Monochromatische Strahlung einer feststehenden Röntgenquelle wird auf eine pulverförmige Probe gestrahlt. Die Probe wird mit der Winkelgeschwindigkeit ω gedreht, während sich der Detektor mit doppelter Winkelgeschwindigkeit und gleichem Drehsinn um die Probe bewegt. Somit ist gewährleistet, dass der reflektierte Strahl für alle durchlaufenden Winkel θ in den Detektor fallen kann. Der Strahl wird nur dann reflektiert, wenn konstruktive Interferenz stattfindet, d. h. wenn die Bragg'sche Bedingung erfüllt ist. Ist ein Winkelbereich von ca. $7^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$ durchlaufen, erhält man ein sogenanntes Pulverdiagramm.

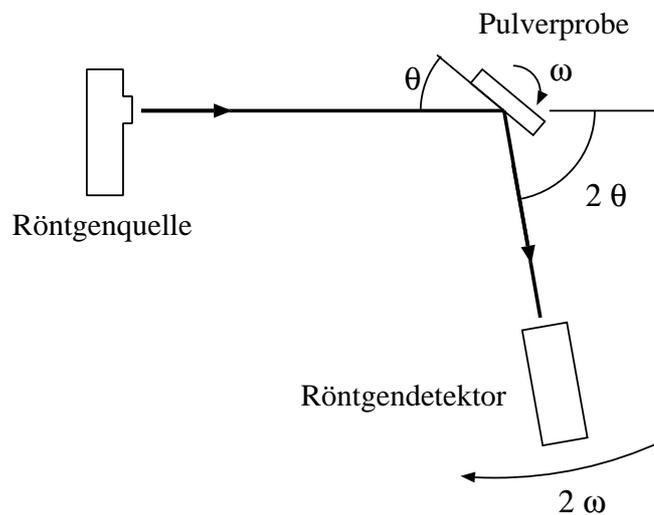


Abbildung 5.7: Aufbau eines Pulverdiffraktometers.

Die Messung der Pulverdiffraktogramme erfolgte durch das Institut für Kristallographie der Universität Karlsruhe (TH) (jetzt: Laboratorium für Applikationen der Synchrotronstrahlung).

Verwendet wurde ein Guinier-Diffraktometer der Fa. Huber (Modell Nr. 642 mit Justierbasis 601) mit fokussierendem Quarz-Monochromator. Gemessen wurde mit $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung (Wellenlänge = 1.54056 Å). Als Röntgendetektor diente ein NaI(Tl) -Szintillator mit integrierter Zähl-elektronik. Diffraktometer und Zählkette wurden von einem PC mit der vom Institut für Kristallographie entwickelten Software (PDIF) gesteuert. Die Ausgabe der Messergebnisse erfolgte als Counts gegen 2Θ - Winkel in Form einer ASCII-Tabelle. Gemessen wurde grundsätzlich in Transmissionsgeometrie. Die Proben wurden dafür zwischen zwei 10 µm dicken Mylarfolien (Polyester) präpariert. Typischerweise wurde der Bereich $5^\circ \leq 2\Theta \leq 60^\circ$ mit einer Schrittweite von 0.025° und 5 Sekunden Zählzeit pro Schritt gemessen [75].

5.5 Infrarot-Spektroskopie

Die Schwingung und Rotation eines Moleküls kann durch Absorption von Strahlung im infraroten Bereich angeregt werden. Die hierfür benötigte Energie hängt von der Masse der Atome und den inneren Bindungskräften eines Moleküls ab. Strukturelle Gruppen eines Moleküls absorbieren deshalb verschiedene Bereiche eines Infrarotspektrums unterschiedlich stark, so dass eine Substanz anhand ihres Absorptionsspektrums einem "Fingerabdruck" gleich identifiziert werden kann.

5.5.1 Grundlagen

Das Lambertsche [76] Gesetz setzt die auf eine Probe auftreffende und austretende Lichtintensität mit der Schichtdicke l in Beziehung:

$$\ln \frac{I}{I_0} = -\alpha \cdot l \quad \alpha : \text{Absorptionskoeffizient}$$

Beer [69] erweiterte dieses Gesetz, da er den Einfluss der Konzentration eines Stoffes auf die Lichtschwächung erkannte, zum Lambert-Beerschen Gesetz:

Das Produkt $\alpha \cdot l$ wurde durch $\alpha' \cdot C \cdot l$ ersetzt, wobei C die Konzentration und α' einen konzentrationsunabhängigen Absorptionskoeffizienten darstellen.

$$\ln \frac{I}{I_0} = -\alpha' \cdot C \cdot l, \quad \alpha' \neq f(C)$$

In der heute üblichen Schreibweise verwendet man den dekadischen Logarithmus:

$$E \equiv \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon_v \cdot C \cdot l, \quad \varepsilon_v = \frac{\alpha'}{2.303}$$

Dabei bezeichnet man E als die Extinktion und ε_v als den Extinktionskoeffizienten, der in erster

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

Näherung nur von der Frequenz ν abhängt. Das Spektrometer misst die Intensität von einfallender und austretender Strahlung. Deren Verhältnis bildet die sogenannte Durchlässigkeit D^4 einer Probe, welche als der nicht absorbierte Strahlungsanteil in % definiert ist. Wird diese Größe über der Frequenz ν bzw. der Wellenzahl k^5 aufgetragen, erhält man das Absorptionsspektrum eines Stoffes. Anhand der charakteristischen Absorptionsbanden lassen sich Aussagen über den Molekülaufbau und die Konzentration einer Substanz treffen oder Stoffe in einer Mischung durch den Vergleich von gespeicherten Absorptionsspektren aus einer Datenbank identifizieren. Auf quantenmechanische Betrachtungen von Rotation und Schwingung wird an dieser Stelle verzichtet und auf weiterführende Literatur [77] verwiesen.

5.5.2 Aufbau eines Infrarotspektrometers

Die ersten IR-Spektren eines Stoffes wurden durch direkten Vergleich eines Strahls durch die Probe und eines ungeschwächten Referenzstrahls erzielt. Dieser monochromatisierte Strahl wurde mit Hilfe eines Beugungsgitters oder eines Prismas erzeugt und in seiner Wellenlänge bzw. Frequenz zeitlich verändert. Das Intensitätsverhältnis wurde mit einem direkt mit dem Monochromator (Prisma oder Gitter) gekoppelten Schreiber aufgezeichnet.

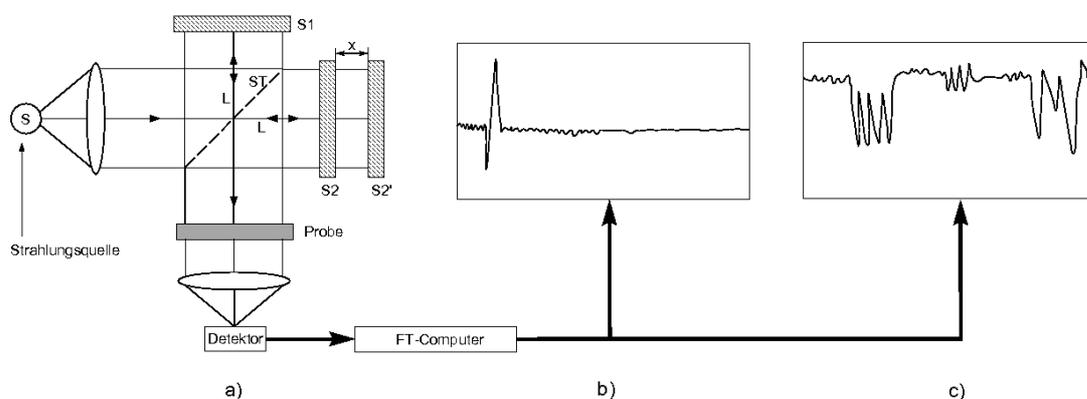


Abbildung 5.8: Schematischer Aufbau eines Fourier-Transformations-Infrarot-Spektrometers.

Die heute angewandte Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie (FT-IR-Spektroskopie) ermöglicht ein gleichzeitiges Messen aller Frequenzen innerhalb eines Infrarotbandes. Es ist schematisch in Abb. 5.8 dargestellt.

Die Strahlungsquelle S emittiert breitbandige Infrarotstrahlung, die auf einen Strahlteiler ST fällt und im Idealfall je zur Hälfte transmittiert und reflektiert. Nach einer Strecke L trifft die Strahlung auf einen festmontierten Spiegel S1, wird dort reflektiert und trifft abermals nach einer

⁴ $D = \frac{I}{I_0}$, I_0 : Anfangsintensität, I : Intensität nach Probendurchlauf

⁵ $k = \frac{1}{\lambda}$, $\nu = \frac{c}{\lambda}$, c : Lichtgeschwindigkeit im Medium, λ : Wellenlänge

5.6 High Performance Liquid Chromatographie (HPLC)

Gesamtstrecke $2L$ auf den Strahlteiler ST. Die zweite Hälfte des Strahls trifft auf einen beweglichen Spiegel S2, dessen Position S2' sehr genau angefahren werden kann. Sie muss also, bevor sie wieder auf den Strahlteiler trifft, eine Gesamtstrecke von $2(L+x)$ zurücklegen. Infolgedessen weisen die beiden Strahlhälften bei der Rekombination eine Wegdifferenz von $2x$ auf. Da beide Strahlhälften räumlich kohärent sind, interferieren sie miteinander.

Nachdem der Strahl die Probe passiert hat, wird er fokussiert und trifft auf einen Detektor. Es wird die Intensität $I(x)$ in Abhängigkeit zur Auslenkung x des Spiegels detektiert: das Interferogramm. Durch die Fouriertransformation dieses Interferogramms mit Hilfe eines Computers ergibt sich zunächst ein sogenanntes Einkanalspektrum (siehe Abb. A.2). Durch Bildung des Verhältnisses zwischen Einkanalspektrum mit und ohne Probe im optischen Strahlengang, erhält man eine dem konventionell analogen Spektrum entsprechende Darstellung (siehe Abb. A.2). Dieses digital gespeicherte Spektrum kann nun zur weiteren Auswertung z.B. mit anderen Spektren in einer Datenbank verglichen werden.

5.6 High Performance Liquid Chromatographie (HPLC)

HPLC ist eine Art der Chromatographie, die heutzutage vielfach in der Analysetechnik verwendet wird. Moderne HPLC - Geräte besitzen verschiedene Varianten der Analyse, einschließlich der Separation, Identifikation, Reinheitsbestimmung und Quantifikation. Die HPLC stellt ein Verfahren der Säulen-Flüssigkeits-Chromatographie dar, welches die Probenflüssigkeit mittels einer flüssigen Phase unter hohem Druck über eine stationäre Phase (Trennsäule) transportiert (siehe Abbildung 5.9). Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass man mit extrem kleinen Stoffmengen arbeiten kann. Je nach Art der Wechselwirkung zwischen stationärer Phase, mobiler Phase und Probe kann man in der Flüssigkeitschromatographie verschiedene Trennmechanismen unterscheiden. Bei der HPLC findet hauptsächlich die Absorptions- und die Verteilungschromatographie Anwendung. Bei der Absorptionschromatographie werden Moleküle durch Dipol-Dipol Wechselwirkungen reversibel an die stationäre Phase gebunden. Die Verweildauer der Moleküle ist aufgrund der unterschiedlich starken Wechselwirkungen mit der Oberfläche der stationären Phase unterschiedlich lang. Dadurch wird eine Trennung der Probensubstanz erreicht.

Die Detektion findet durch UV/VIS -, Fluoreszenz - Spektrometer, RI - amperometrische und Leitfähigkeits - Detektoren mit Durchflusszellen statt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in einem Chromatogramm, einer Elutionskurve. Sie stellt den Zusammenhang zwischen eluierter Substanz und der Zeit dar. Die Untersuchungen wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen durchgeführt.

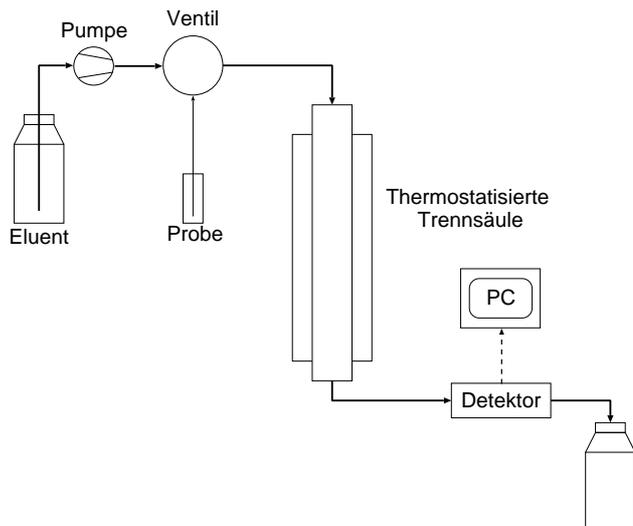


Abbildung 5.9: Aufbau einer HPLC-Anlage.

5.7 Gel-Permeations-Chromatografie (GPC)

Die Gel-Permeations-Chromatografie ist der HPLC, die im letzten Kapitel vorgestellt wurde, sehr ähnlich. Der Hauptunterschied liegt in den verwendeten Trennsäulen. Bei der GPC werden poröse, hochvernetzte Polymerkugeln verwendet. Sollen Molekülmassen bestimmt werden, so werden die Kugeln so gemischt, dass eine gleichmäßige Porenverteilung über alle Größenklassen vorhanden ist. Soll eine scharfe Trennung bei einer bestimmten Größe erfolgen, werden Kugeln mit einer möglichst engen Porengrößenverteilung verwendet. Durch das Hintereinanderschalten verschiedener Säulen kann auch eine fraktionierende Trennung von Polymeren erzielt werden. Die Trennung erfolgt nach den hydrodynamischen Volumen der Polymere. Zur Kalibrierung werden einige monodisperse Polymerproben vermessen. Dadurch können die Parameter K und a der Mark-Houwink-Gleichung des Polymers im verwendeten Lösungsmittel ermittelt werden. Die intrinsische Viskosität hängt direkt von der Eluationszeit ab.

$$[\eta] = KM^a \rightarrow M = \left(\frac{[\eta]}{K} \right)^{\frac{1}{a}}$$

Die Messungen wurden am Institut für Physikalische Chemie der Georg - August - Universität Göttingen durchgeführt. Verwendet wurde eine Waters 515 HPLC - Pumpe, ein Waters 2410 RI - Refraktometer und eine PSS - SDV - Säule mit einer nominellen Porengröße von 10^5 , 10^3 und $10^2 \times 10^{-10}$ m. Als Eluent kam Tetrahydrofuran (Rotipuran > 99.5 %, p.a., stabilisiert mit 2,6 di-tert-butyl-4-methylphenol von Carl Roth, Karlsruhe) bei 308 K zum Einsatz. Das Messgerät wurde gegen einen Polystyrolstandard mit Molekulargewichten von 410 bis 2×10^6 g / mol von Polymer Standards Service kalibriert [78].

5.8 Löslichkeit

Um die Sättigungslöslichkeit von Ibuprofen und Griseofulvin in wässrigen Medien zu bestimmen wurden Löslichkeitsuntersuchungen bei verschiedenen pH - Werten durchgeführt. Die Löslichkeit wird dabei in sechs verschiedenen Pufferlösungen mit pH 1, pH 3, pH 4.5, pH 5.5, pH 6.8 und pH 7.5 bei einer Temperatur von 310 K untersucht. Die Zusammensetzung der Pufferlösungen ist in Tabelle 5.1 zusammengefasst.

Tabelle 5.1: Pufferlösungen zur Löslichkeitsbestimmung. Es werden 8.8 g NaCl vorgelegt, die Substanzen der Tabelle eingewogen und ab pH 3 wird der pH - Wert mit 1 M NaOH eingestellt. Anschließend wird mit Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

pH	Pufferlösung	Bestandteile
1	0.1 N HCl	10.04 ml HCL (37 % (m / m))
3	0.1 M Natriumphosphatpuffer	11.41 g o-H ₃ PO ₄ (85 %)
4.5	0.1 M Natriumacetatpuffer	5.72 ml Eisessig
5.5	0.1 M Natriumphosphatpuffer	15.6 mg NaH ₂ PO ₄ x 2 H ₂ O
6.8	0.1 M Natriumphosphatpuffer	15.6 mg NaH ₂ PO ₄ x 2 H ₂ O
7.5	0.1 M Natriumphosphatpuffer	15.6 mg NaH ₂ PO ₄ x 2 H ₂ O

Es werden 150 mg Griseofulvin in einen 100 ml Kolben eingewogen und mit 75 ml einer Pufferlösung versetzt. Bei Ibuprofen werden 160 mg mit 50 ml Pufferlösung in den Kolben gefüllt. Die eingewogene Menge entspricht der höchsten therapeutischen Einzeldosis (Griseofulvin 500 mg, Ibuprofen 800 mg) gelöst in 250 ml. Die Kolben werden in temperiertes Wasserbad bei 310 K gestellt und mit 85 min⁻¹ geschüttelt. Nach Ablauf der Testdauer von 4 Stunden werden 4 ml aus dem Kolben entnommen und bei 4500 min⁻¹ für 5 Minuten zentrifugiert. Der Gehalt in der Lösung wird in einer Dreifachbestimmung analysiert.

5.9 Dissolutionsversuche nach Stricker

Bei Arzneistoffen wird die Resorption im Körper durch Auflöse- und Permeationsgeschwindigkeit bestimmt. Dabei kann einer der beiden Schritte geschwindigkeitsbestimmend für den gesamten Vorgang sein. Bei schwerlöslichen Stoffen, wie zum Beispiel Griseofulvin, ist dies die Auflösungsgeschwindigkeit. Um die Abgabe der wirksamen Komponente eines Arzneimittels unter standardisierten Bedingungen zu simulieren, werden in-vitro Freisetzungstests wie das Dissolutionsmodell nach Stricker [79] angewandt. Es dient in der Pharmazie zur Bestimmung des zeitlichen Verlaufs der Wirkstofffreigabe unter Bedingungen, die dem Gastrointestinaltrakt weitestgehend angepasst sind. Es handelt sich um ein sogenanntes offenes System mit einer Durchflusszelle, die mit einem im Kreislauf geführten Medium durchströmt wird. Bei dieser

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

normierten Methode ist das Testgerät exakt dimensioniert und die Parameter sind genau einzuhalten.

Die Durchflusszelle wird mit der zu lösenden Substanz und 100 ml Pufferlösung, die als künstlicher Darmsaft dient, befüllt. Im Falle von Griseofulvin beträgt die Einwaage 3 mg in 100 ml isotoner Phosphatpufferlösung mit einem pH von 7.4. Von Ibuprofen werden 25 mg in 100 ml isotone Hanks' - Lösung mit einem pH von 7.2 gegeben. In beiden Fällen werden 80 g Glaskugeln in die Zelle gegeben. Die Versuchstemperatur beträgt 310 K. Der Puffer wird durch Lösung folgender Substanzen in 1 Liter demineralisiertem Wasser hergestellt: 1.19 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, 0.19 g Kaliumdihydrogenphosphat und 8 g Natriumchlorid. Anschließend wird der pH - Wert der Lösung eingestellt.

Das Probenvolumen wird in der Umlaufapparatur umgepumpt. Alle zwei Minuten erfolgt eine Probennahme von 4 ml Lösung, die filtriert und in einem Fraktionssammler gesammelt wird. Zum Ausgleich fließen 4 ml der Pufferlösung in das System zurück. Anschließend wird der Wirkstoffgehalt in den Proben bestimmt. Bei Griseofulvin geschieht dies photometrisch. Die gelöste Menge wird über der Versuchszeit aufgetragen. Die Proben wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit einem Dissolutionsmodell nach Stricker der Firma Sartorius, Göttingen, untersucht.

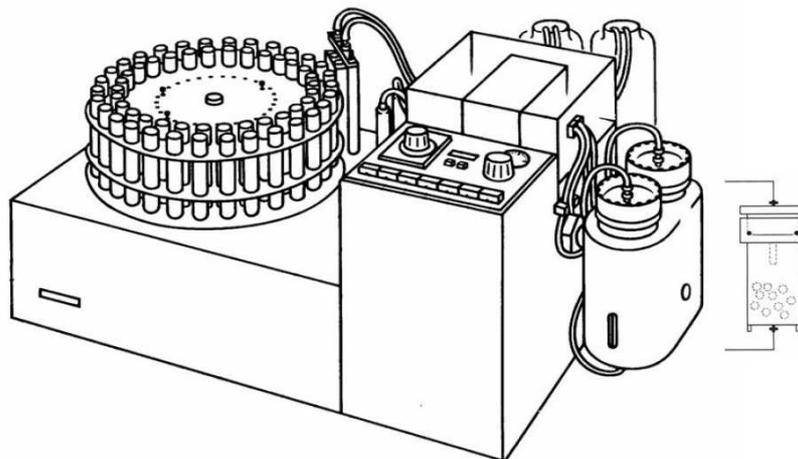


Abbildung 5.10: Dissolutionsmodell nach Stricker der Firma Sartorius, Göttingen.

Ein wichtiger Parameter zur Beschreibung des Dissolutionsverhaltens ist der K_w - Wert. Behr et al. [80] zeigten, dass die Dissolutionsfunktion analog des doppelt logarithmischen Körnungsnetzes nach Rosin, Rammler, Sperling und Bennet (RRSB - Netz) das in DIN 66145 beschrieben wird, dargestellt werden kann. Hierbei wird die Verteilungsfunktion einer Partikelverteilung linearisiert. Die mittlere Partikelgröße entspricht einer Siebweite, bei der 63.2 % der Partikel hindurchgehen. Die Steigung der Geraden beschreibt die Streubreite der Verteilung. Je größer

die Steigung ist, desto kleiner ist die Streubreite.

Für die Dissolutionsversuche wird der Wert $t_{63.2\%}$ definiert. Dieser gibt die Zeit in Minuten an, nach der 63.2 % der eingesetzten Wirkstoffmenge aufgelöst wurden. Nach Loth und Schäfer [81] wird der k_w - Wert definiert als $K_w = 1 / t_{63.2\%}$.

5.10 Lösungsmittel

5.10.1 Kohlendioxid

Kohlendioxid, CO_2 (in wässriger Lösung Kohlensäure), entsteht bei der Verbrennung organischer Substanzen oder auf natürlichem Weg bei der alkoholischen Gärung. Es ist, bei Umgebungsbedingungen, ein farb- und geruchloses Gas, das nicht brennbar und physiologisch unbedenklich ist. Verwendung findet es in der Lebensmittelindustrie als essentieller Bestandteil aller perlenden Getränke. Kohlendioxid aus dem Vergärungsvorgang findet sich in Sekt und Bier. Limonaden und Mineralwässern wird es zugesetzt (Lebensmittelzusatzstoff E290). Als Feststoff, sogenanntes Trockeneis, mit einer Sublimationstemperatur von 195 K, wird es zum Kühlen bei chemischen Reaktionen verwendet. Als CO_2 - Schnee oder Trockeneis auch beim sogenannten Trockenstrahlen, bei dem der Schnee oder die Eispartikel mit hohen Drücken auf die zu reinigende Oberfläche geblasen werden. Durch die hohe kinetische Energie der Partikel und der Unterkühlung der bestrahlten Oberflächen lassen sich Verschmutzungen rückstandsfrei lösen und abtragen. Im Bereich der Brandbekämpfung werden CO_2 - Löscher aufgrund Ihrer luftverdrängenden Wirkung eingesetzt.

Tabelle 5.2: Molmassen und kritische Daten der verwendeten Fluide (nach [82]).

	Molmasse [g / mol]	T_c [K]	p_c [MPa]	ρ_c [kg / m ³]
Kohlendioxid (CO_2)	44.010	304.2	7.38	424.2
Distickstoffoxid (N_2O)	44.013	309.6	7.24	451.9
Trifluormethan (CHF_3)	70.013	299.3	4.86	527.6

Nach dem Verbot der Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe, ist es inzwischen in vielen Bereichen zum alternativen Lösungsmittel avanciert. Durch seinen moderaten kritischen Druck und seine niedrige kritische Temperatur (siehe Tabelle 5.2) eignet es sich hervorragend als überkritisches Lösungsmittel. So wird inzwischen Coffein aus Kaffee ausschließlich mit Kohlendioxid extrahiert, ebenso wie Hopfen oder Wirkstoffe aus Kräutern. Durch seine Symmetrie besitzt das Molekül kein Dipolmoment, so dass es bevorzugt nichtpolare Stoffe löst. Mit dem drohenden

Tabelle 5.3: Ausgewählte physikalische und chemische Daten von Kohlendioxid [83].

Bezeichnung	Kohlenstoffdioxid
Summenformel	CO ₂
CAS-Nr.	124-38-9
Molmasse [g / mol]	44.0099
Löslichkeit in Wasser bei 273 K, 101.3 kPa [g / l]	3.3
Dipolmoment [Debye]	0
GWP	1

Verbot des Kältemittels R134a wird auch über den Einsatz von CO₂ in Klimaanlage, vor allem im Automobilbereich, nachgedacht.

CO₂ absorbiert langwellige Infrarotstrahlung, während kurzwellige Strahlung, z.B. Sonnenstrahlung passieren kann. Diese Eigenschaften machen CO₂ zu einem Treibhausgas. Die Bedeutung im Bereich der Klimaforschung kann auch daran abgelesen werden, dass die Klimaschädlichkeit GWP (**G**lobal **W**arming **P**otential) anderer Gase, per Definition, immer mit der Schädlichkeit von einem Kilogramm CO₂ verglichen wird. Das verwendete Kohlendioxid wurde von der Firma AGA bezogen. Die Reinheit ist vom Hersteller mit 99.7% angegeben.

5.10.2 Trifluormethan

Trifluormethan (Fluoroform) ist ein farb- und geruchloses Gas, das ungiftig und nicht brennbar ist. Es wird als Kältemittel (R23) und Feuerlöschmittel benutzt. CHF₃ ist ein starkes Treibhausgas. Seine Wirkung wird 11700 mal so stark eingeschätzt wie die von CO₂. Die mittlere Lebenszeit in der Atmosphäre soll etwa 260 Jahre betragen [84].

Tabelle 5.4: Ausgewählte physikalische und chemische Daten von Trifluormethan [83].

Bezeichnung	Trifluormethan
Summenformel	CHF ₃
CAS-Nr.	75-46-7
Molmasse [g / mol]	70.0141
Dipolmoment [Debye]	1.6
GWP	11700

CHF₃ eignet sich ebenfalls, wegen seines moderaten kritischen Druckes und seiner kritischen Temperatur, sehr gut als überkritisches Lösemittel. Die kritischen Daten sind in Tabelle 5.2 zu

finden. Im Verhältnis zu CO_2 ist es sehr teuer. Das Molekül besitzt mit einem Dipolmoment von 1.6 Debye eine ähnliche Polarität wie Wasser (1.8 Debye) und kann zum Lösen von polaren Substanzen eingesetzt werden. CHF_3 wurde von der Firma Messer-Griesheim geliefert. Die Reinheit wurde vom Hersteller mit 99.5% angegeben.

5.10.3 Distickstoffoxid

N_2O (Stickoxydul, Lachgas) findet in der Medizin als Betäubungsmittel Anwendung. Während es im vorletzten Jahrhundert noch Mittel der Wahl war, ist es inzwischen von den modernen Betäubungsmitteln abgelöst worden. Die Lebensmittelindustrie nutzt es zum Aufschäumen von verschiedenen Milchprodukten, z.B. Sahne oder Pudding (Lebensmittelzusatzstoff E942). Durch seine brandfördernde Wirkung wird es gerne zur Leistungssteigerung von Motoren eingesetzt, wo es der zugeführten Verbrennungsluft zugesetzt wird. Die kritischen Daten sind in Tabelle 5.2 dargestellt.

Tabelle 5.5: Ausgewählte physikalische und chemische Daten von Distickstoffoxid [83].

Bezeichnung	Distickstoffoxid
Summenformel	N_2O
CAS-Nr.	10024-97-2
Molmasse [g / mol]	44.0128
Dipolmoment [Debye]	0.2
GWP	310

5.11 Reine Feststoffe

5.11.1 Benzoesäure

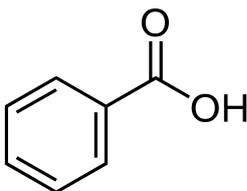


Abbildung 5.11: Strukturformel von Benzoesäure.

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

Tabelle 5.6: Ausgewählte physikalische und chemische Daten von Benzoesäure [85], Griseofulvin [86] und Ibuprofen aus [86] (außer Schmelzpunkt [87]).

Bezeichnung	Benzoesäure	Griseofulvin	Ibuprofen
Summenformel	$C_7H_6O_2$	$C_{17}H_{17}ClO_6$	$C_{13}H_{18}O_2$
CAS-Nr.	65-85-0	126-07-8	15687-27-1
Molmasse [g / mol]	122.12	352.77	206.28
Schmelzpunkt [K]	395.27	493	348.55

Diese organische Säure wird wegen ihrer antimikrobiellen Wirkung in der Lebensmittelindustrie als Konservierungsmittel bei sauer eingelegten Lebensmitteln eingesetzt (Lebensmittelzusatzstoff E210). Wegen der besseren Löslichkeit in Wasser kommen oft ihre Salze, die Benzoate zum Einsatz (E211 - E213). Durch die vergleichsweise hohe Löslichkeit in überkritischem CO_2 ist Benzoesäure als Modellsubstanz für den RESS-Prozess sehr gut geeignet. Der für die 3 - WEM Messungen berechnete Brechungsindex ist $n = 1.57$. Es wurde Benzoesäure zur Synthese von Merck, mit einer Reinheitsangabe von $\geq 99\%$, verwendet.

5.11.2 Phytosterol

Phytosterol, ein pflanzliches Sterol, auch Phytosterin genannt, ist eine Sammelbezeichnung für Sterole, die aus Pflanzen oder Hefen isoliert werden. Als Hauptrohstoff für die kommerzielle Gewinnung von Phytosterolen eignet sich Soja wegen seiner breiten Verfügbarkeit am besten. Weitere pflanzliche Rohstoffe mit hohem Phytosterolgehalt sind z. B. Maiskeimöl, Rapsöl oder Sonnenblumenöl. Verwendung findet es bei der Behandlung von Prostatahyperplasie (Vergrößerung der Prostata) und zur Senkung des Cholesterolspiegels im Blut. Zu diesem Zweck wird es auch Lebensmitteln, wie z. B. Margarine, zugesetzt. Durch die dem Cholesterol sehr ähnliche Struktur hemmen Phytosterole kompetitiv die Cholesterolaufnahme und können bei einer therapeutischen Aufnahme von 2 g / d zu einer Senkung des Gesamt - Cholesterolspiegel um 7 - 20 % führen. Weiter weisen experimentelle Studien einen antikanzerogenen Effekt vor allem bei Kolon-, Brust- und Prostatakarzinom nach. Einen umfassenden Überblick über die Anwendung von Phytosterolen in der Prävention bieten Kiefer et al. [88].

Die Abbildung 5.12 zeigt die wichtigsten Bestandteile des Phytosterols und vergleicht diese mit Cholesterol.

Die verwendete Substanz wurde mit der Bezeichnung "60 % reines β - Sitosterol" von Fluka Chemie GmbH bezogen. Es ist ein leicht gelbliches, feines Pulver, das in Wasser unlöslich ist. Die Hauptbestandteile sind β - Sitosterol, Campesterol und Stigmasterol. Am Institut für Ernäh-

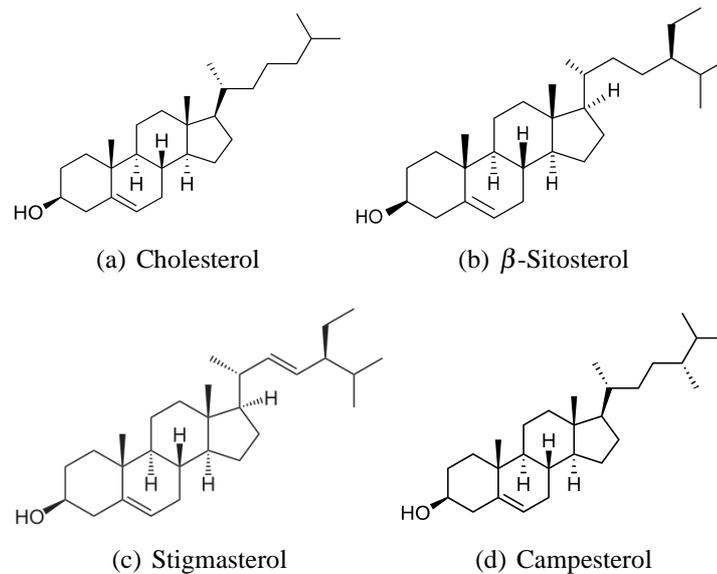


Abbildung 5.12: Strukturformeln von Cholesterol und verschiedenen pflanzlichen Sterolen.

Tabelle 5.7: Zusammensetzung des verwendeten Phytosterols [89].

Komponente	Massenanteil [%]	Summenformel	Molmasse [g / mol]	CAS - Nr.
β - Sitosterol	83.0	$C_{29}H_{50}O$	414.71	83-46-5
Stigmasterol	10.7	$C_{29}H_{48}O$	412.70	83-48-7
Campesterol	6.3	$C_{28}H_{48}O$	400.69	474-62-4

rungswissenschaften der Universität Jena wurde, mittels HPLC, die genaue Zusammensetzung bestimmt (Tabelle 5.7). Die Schmelztemperatur beträgt 413.2 K [90].

5.11.3 Griseofulvin

Griseofulvin ist eine der am längsten bekannten antibiotischen Substanzen und wurde erstmals 1939 von Oxford et al. [91] aus dem Pilz *Penicillium griseofulvum* isoliert. Es sind inzwischen Synthesen für Griseofulvin bekannt und wird heute aus wirtschaftlichen Gründen biosynthetisch aus Kulturen von *Penicillium patulum* gewonnen. Ursprünglich wurde Griseofulvin als Fungizid im Pflanzenschutz angewendet, später dann auch systemisch oder topisch als Therapeutikum bei menschlichen Dermatophyten genutzt. Das Wirkungsspektrum von Griseofulvin ist sehr schmal. Es wirkt nur gegen Dermatophyten der Trichophyton-, Microporum- und Epidermophytoarten.

Da es bei der Anwendung von Griseofulvin zu einer Reihe von Therapieversagen kam, wurden schon früh Untersuchungen zur Verbesserung der Löslichkeit und somit auch zur Erzielung eines

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

höheren Blutspiegels unternommen [92, 93]. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der spezifischen Oberfläche und der Bioverfügbarkeit. Durch eine Reduktion der Partikelgröße von ursprünglich 10 µm auf 2.7 µm, dies entspricht einer Vergrößerung der spezifischen Oberfläche um den Faktor 6.25, konnte die absorbierte Wirkstoffmenge um den Faktor 2.5 gesteigert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Präparat mit einem mikronisierten Wirkstoff auf den Markt gebracht und die Dosis konnte im Vergleich zur ursprünglichen Menge von einem Gramm auf 500 mg reduziert werden. Der Griseofulvinplasmaspiegel blieb gleich [93]. Deshalb ist die Mikronisierung des Griseofulvins mittels des RESS-Verfahrens ein vielversprechender Ansatz, um dessen Bioverfügbarkeit zu erhöhen [94].

Abbildung 5.13 zeigt die Strukturformel des Griseofulvins; die physikalisch - chemischen Daten von Griseofulvin sind in Tabelle 5.6 dargestellt.

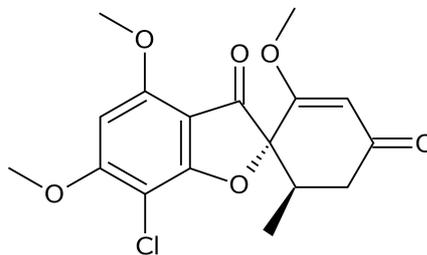


Abbildung 5.13: Strukturformel von Griseofulvin.

Das zur Mikronisierung verwendete Griseofulvin wurde uns vom Institut für Pharmazeutische Technologie der Eberhard - Karls - Universität Tübingen zur Verfügung gestellt. Die Firma Welding, Hamburg, war der Lieferant der beiden Herstellungsladungen Ch.-B.: E990406 und E20010906 der Zhonghua Pharmaceutical Factory, Shanghai, China.

5.11.4 Ibuprofen

Ibuprofen gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika. In niedrigen Dosen wird es in der Medizin als Schmerzmittel und zur Fiebersenkung eingesetzt. In höheren Dosen zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Neueste Forschungen haben gezeigt, dass sich Ibuprofen als Medikament für die Alzheimertherapie einsetzen lässt. Durch Ibuprofen wird die Bildung schädlicher Amyloide verhindert. Diese lagern sich im Gehirn als sogenanntes Plaques ab, das Alzheimer verursacht [95, 96].

Ibuprofen kann in zwei isomeren Formen auftreten, wobei nur die S-(+)-Form pharmazeutisch wirksam ist. Das unwirksame R-(-)-Ibuprofen kann im Körper durch eine Isomerase in S-(+)-Ibuprofen umgewandelt werden [97]. Die Stoffdaten von Ibuprofen sind in Tabelle 5.6 zusammengestellt. Verwendet wurde Ibuprofen 50 (Racemat) von Knoll AG, Liestal, Schweiz (heute

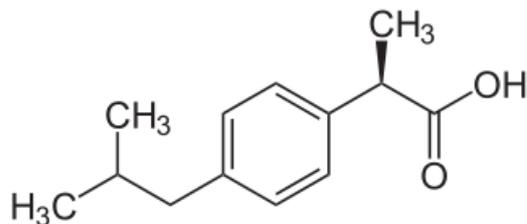


Abbildung 5.14: Strukturformel von Ibuprofen.

Tabelle 5.8: Daten von Ibuprofen aus [86], außer Schmelzpunkt [87].

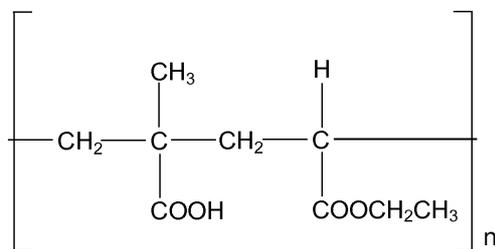
Bezeichnung nach IUPAC	(RS)-2-[4-(2-Methylpropyl) phenyl]propansäure
Summenformel	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
CAS-Nr.	15687-27-1
Molmasse [g / mol]	206.28
Schmelzpunkt [K]	348.55
Löslichkeit in Wasser [mg / l]	0.049 (praktisch unlöslich)

Abbott Liestal AG) Ch.-B. 460490. Das Material wurde uns vom Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen zur Verfügung gestellt.

5.12 Hilfsstoffe

5.12.1 Eudragit[®] L100-55

Das Spezialacrylat Eudragit[®] L 100-55 der Firma Evonik Röhm GmbH setzt sich aus einer 1:1 Mischung von Methacrylsäure und Ethylacrylat zusammen (siehe Abbildung 5.15).

Abbildung 5.15: Polymerstruktur von Eudragit[®] L 100-55 [98].

In der Mischung sind zudem die Emulgatoren Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80 vorhanden, die einen Massenanteil von ca. 0.7 % bzw. 2.3 % ausmachen. Eudragit[®] L 100-55 ist sprühge-

5 Charakterisierung des Produkts und verwendete Materialien

trocknetes Eudragit® L 30 D-55, das in seiner Hauptanwendung zum Coaten von Pharmazeutika verwendet wird. Diese Acrylatüberzüge haben die Eigenschaft, sich erst ab einem pH-Wert von 5.5 aufwärts aufzulösen (siehe Abbildung 5.16). Medikamente können somit gezielt im Darmtrakt ihre Wirkung entfalten. Eine Reizung des Magens und eine Veränderung der chemischen Eigenschaften des Medikaments durch die Magensäure und spezielle Enzyme wird verhindert, da der pH-Wert des Magens, je nach Art der Nahrung die eingenommen wurde, zwischen 3 und 5 liegt. Der reine Magensaft hat einen pH - Wert von 1.8. [98].

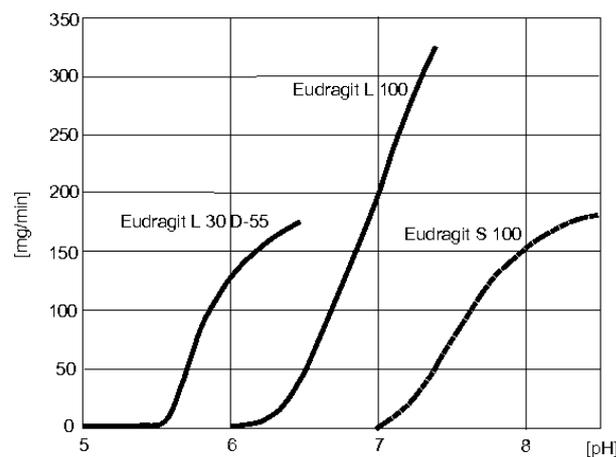


Abbildung 5.16: Auflösengeschwindigkeiten von Eudragitprodukten [98].

In Tabelle 5.9 sind die Stoffwerte von Eudragit® L 100-55 nach den Herstellerangaben zusammengestellt. Es ist aus der Herstellerangabe nicht erkennbar um welche Art von Molmassenverteilung es sich handelt. Die Molmasse der verwendeten Charge wurde mittels GPC gegen einen Polystyrolstandard nachgemessen. Bei den Messungen am Institut für Physikalische Chemie der Universität Göttingen [78] lag das mittlere Molgewicht bei 112650 g / mol (anzahlgewichtet) und bei 638200 g / mol (massengewichtet). Es stimmt somit die Größenordnung mit der Herstellerangabe überein.

Tabelle 5.9: Stoffdaten von Eudragit® L 100-55 [98].

Mittleres Molekulargewicht	250000 g / mol
Molmasse pro Ketteneinheit	186.21 g / mol
Anzahl der Ketteneinheiten	1344
Schmelztemperatur	k.A.

Ein Schmelzpunkt existiert aufgrund der amorphen Struktur des Eudragits® nicht.

5.12.2 Polymilchsäure

Polymilchsäure, auch Polylactid genannt, (polylactic-acid, PLA) ist ein biologisch abbaubares und kompostierbares Polymer. Der Abbau geschieht durch Hydrolyse. Es ist thermoplastisch und besitzt eine hohe Festigkeit. Seine Eigenschaften sind am ehesten mit denen von Polystyrol vergleichbar. Die Herstellung erfolgt aus Milchsäure, die aus nachwachsenden Rohstoffen, durch Fermentation der enthaltenen Zucker gewonnen wird. Milchsäure tritt in zwei optisch aktiven Isomeren auf, L - und D - Milchsäure. Polymere, die nur aus einer isomeren Form der Milchsäure gewonnen werden, sind teilkristallin. Bei Zumischung des zweiten Isomers nimmt die Kristallinität ab. Ab einem Anteil von etwa 10 % liegt das Polymer amorph vor.

Momentan wird PLA wegen des hohen Marktpreises vor allem in der Medizin verwendet. L - PLA und DL - PLA sind von der Food and Drug Administration für den in vivo Einsatz und für die kontrollierte Freisetzung von Arzneistoffen zugelassen [54]. Daraus leiten sich die Einsatzgebiete gezielte Wirkstofffreisetzung, medizinisches Nahtmaterial und orthopädische Bauteile ab. Schrauben und Pins zur Fixation von Knochenbrüchen sind auf dem Markt erhältlich. Im Gegensatz zu den herkömmlichen Schrauben oder Pins aus chirurgischem Stahl bauen sich diese im Körper innerhalb von 2 - 3 Jahren ab und brauchen nicht durch eine zweite Operation entfernt zu werden. Dies schont die Gesundheit des Patienten und spart Kosten ein. In der Pharmazie wird es vorwiegend zur Herstellung von „drug delivery“, speziell für „controlled release“ Systemen eingesetzt. Aus Wirkstoff und Polylactid werden entweder Matrix- oder Mikrokapselsysteme hergestellt. Diese Systeme werden parenteral angewendet, meist als Injektion oder Implantat. Im Körper kommt es durch das ubiquitäre Wasser zur Degradation des Polylactids durch Hydrolyse. Dadurch wird der Wirkstoff kontrolliert über einen längeren Zeitraum freigesetzt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird vor allem durch Molmasse, Kristallinität und Hydrophilie des Hüllstoffes bestimmt. Im Falle von Polymilchsäure kann die Kristallinität durch das Verhältnis der Isomere im Polymer eingestellt werden. Im Gegensatz zum eher hydrophoben Polylactid zeigt das Copolymer mit Glycolsäure (PLGA) eine schnellere in vivo Degradation. Je nach Polymer und Geometrie sind Freisetzungszeiträume von einigen Wochen bis zu einigen Monaten realisierbar [99]. Anwendung finden diese Systeme momentan vorwiegend als Depotspritzen oder -implantate bei der Krebsbehandlung. Die Wirkungsweise beruht auf der gezielten Freisetzung von Hormonen, die das Wachstum der Krebszellen hemmen. Sie haben einen Freisetzungszeitraum von einem (Zoladex[®], Enantone[®]) oder drei Monaten (Zoladex[®], Trenantone[®]).

Weitere Anwendungen liegen im Bereich von Einwegverpackungen und Einweggeschirr. Die Abbaupzeit in der freien Natur beträgt etwa 1 - 2 Jahre, während die Abbaupzeit von Polystyrol bei etwa 500 - 1000 Jahren liegt. PLA kann kompostiert werden und stellt, falls es nicht fachgerecht entsorgt wird, in der Natur nur für kurze Zeit eine Gefahr für Vögel und Meerestiere dar [100].

L - Polymilchsäure

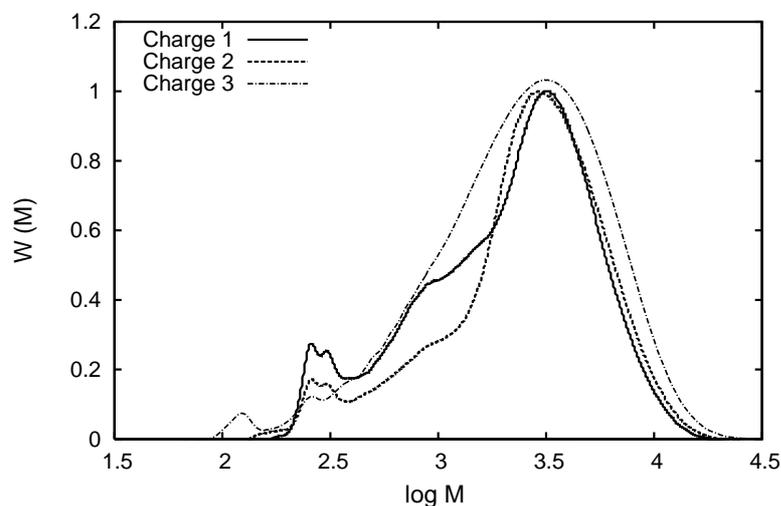


Abbildung 5.17: Molmassenverteilung der Polymilchsäure [78].

Die in dieser Arbeit verwendete L - Polymilchsäure (L-PLA) wurde, wegen der hohen Marktpreise und der schlechten Verfügbarkeit niedermolekularer Polymilchsäure, selbst hergestellt. Die Materialien L(+)-Milchsäure 80%, Zinn-II-Chlorid (Reinheit $\geq 98\%$) und Borsäure (Reinheit $\geq 99.5\%$) wurden über Carl Roth, Karlsruhe bezogen. Es wurde eine von Moon et al. [101] vorgeschlagene Methode zur Herstellung hochmolekularer Polymilchsäure durch Polykondensation in der Schmelze für unsere Zwecke angepasst. Die Katalysatorkonzentration wurde erhöht und die Reaktionszeit verkürzt um ein kurzkettiges Molekül zu erhalten (siehe Anhang A.4). Es wurden drei Chargen hergestellt und durch DSC und GPC charakterisiert. Für die dritte Charge wurde zusätzlich an wenigen Punkten das Phasenverhalten bestimmt.

Die GPC - Analyse erfolgte am Institut für Physikalische Chemie der Universität Göttingen [78]. Die dargestellten Molmassenverteilung (Abbildung 5.17 und Tabelle 5.10) wurden gegen einen Polystyrolstandard gemessen. Die ersten beiden Chargen unterscheiden sich kaum, während die dritte Charge eine etwas breitere Molmassenverteilung besitzt. Die anzahlgewichteten Molmassen liegen im Bereich von 4120 bis 4850 g / mol. Auch die mittels DSC durchgeführten Analysen (siehe Abbildung 5.18) bestätigen die Ähnlichkeit der drei Chargen. Die ersten Peaks der Schmelzpunkte liegen alle zwischen 399 und 401K und die zweiten zwischen 406 und 408 K. Der Schmelzpunkt der dritten Charge im Originalzustand wurde in einer Sichtzelle nach der „first melting point“ - Methode, zu 404.3 K bestimmt [90].

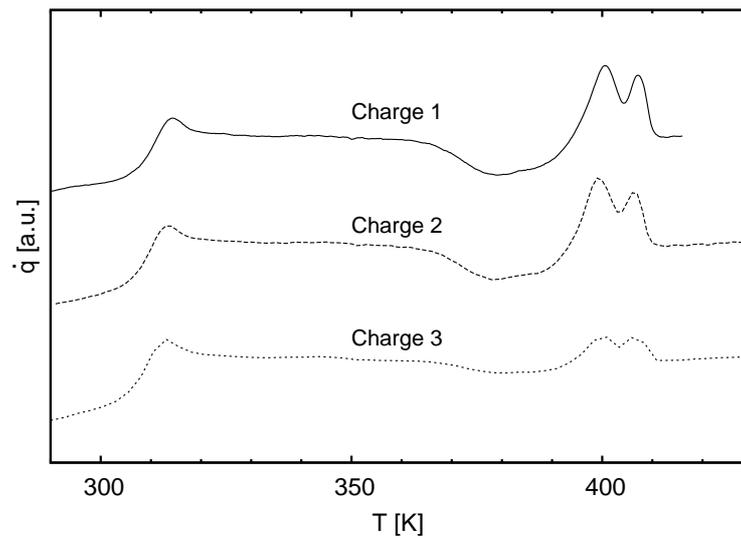


Abbildung 5.18: DSC - Kurven für L-PLA, 2. Heizlauf. Die Kurven sind im gleichen Maßstab dargestellt, jedoch auf der Ordinate verschoben.

Tabelle 5.10: Molmassen der selbsthergestellten L-PLA [78].

Charge	M_n [g / mol]	M_w [g / mol]	M_w / M_n
1	4120	5845	1.42
2	4460	6360	1.43
3	4850	7200	1.49

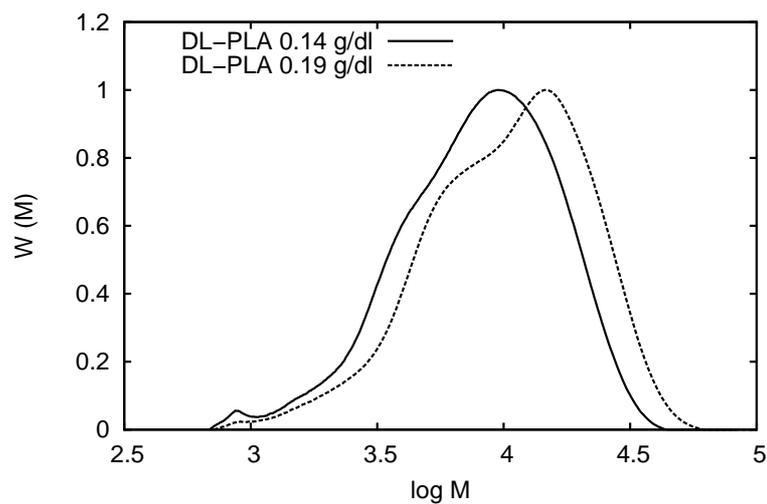


Abbildung 5.19: Molmassenverteilung der beiden Chargen DL-PLA [78].

DL - Polymilchsäure

Zu Vergleichszwecken wurden zwei Chargen DL-Polymilchsäure (DL-PLA) der Firma Purac Biochem gekauft. Die Chargen hatten eine intrinsische Viskosität von $[\eta] = 0.14 \text{ dl / g}$ bzw. 0.19 dl / g . Von der ersten Charge wurden 10 g und von der zweiten Charge 250 g verwendet. Laut Hersteller betragen die Mark-Houwink-Parameter für diese Polymere $K = 7.016 \cdot 10^{-5}$ und $a = 0.873$. Damit ergeben sich nach Gleichung Mark-Houwink ($[\eta] = KM^a$) für die untersuchten Proben Molmassen von ca. $M_n = 6030 \text{ g / mol}$ bzw. 8550 g / mol . Dies stimmt nicht mit den mittels GPC am Institut für Physikalische Chemie der Universität Göttingen bestimmten Molmassen von $M_n = 12900 \text{ g / mol}$ bzw. 17300 g / mol überein (siehe Abbildung 5.19). Selbst wenn, wie von Jeon et al. [102] angegeben, die mittels NMR bestimmten Molmassen bis zu 30 % kleiner sind als die mittels GPC bestimmten, sind die Ergebnisse nicht in Einklang zu bringen. Es ist jedoch deutlich zu sehen, dass die verwendeten DL - Polymilchsäuren ein deutlich höheres Molekulargewicht als die selbst hergestellte L - PLA besitzen. Durch die Aufreinigung nach der Produktion ist die Molmassenverteilung deutlich enger als bei den nicht vorbehandelten selbsthergestellten L-Polymilchsäuren. Die Löslichkeit, die über die produzierte Menge abgeschätzt werden kann, liegt ein Vielfaches unter der der selbsthergestellten L-Polymilchsäuren.

6 Diskussion der Ergebnisse

6.1 Phasenverhalten der untersuchten Stoffe

Die Löslichkeit der zu mikronisierenden Stoffe im überkritischen Lösemittel ist von entscheidender Bedeutung für die Wirtschaftlichkeit des RESS - Prozesses. Außerdem ist, wie im Kapitel 2.2 gezeigt, die Lage der Schmelzdruckkurve entscheidend für die Wahl der Prozessparameter. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde am Institut parallel zu den Arbeiten am RESS - Prozess das Phasenverhalten der Feststoffe in überkritischem CO₂ untersucht [11, 90, 103]. Die Messungen wurden in einer statischen Gleichgewichtszelle mit Sichtfenstern nach der „first melting point“ - Methode durchgeführt.

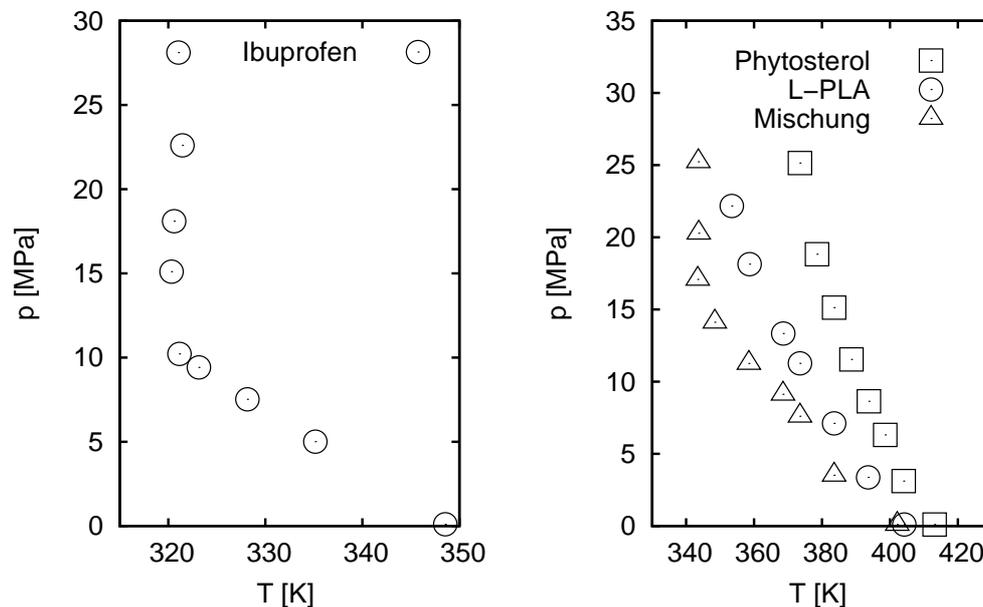


Abbildung 6.1: Schmelzdruckkurven (SLG-Linie) von Ibuprofen in CO₂ (links) [87] und Phytosterol, L-Polymilchsäure und deren äquimolare Mischung in CO₂ (rechts) [90].

Die Abbildung 6.1 zeigt die gemessenen Schmelzdruckkurven der verwendeten Substanzen Ibuprofen, Phytosterol, Polymilchsäure, sowie für das etwa äquimolare Gemisch aus Phytosterol und Polymilchsäure. Bei Polymilchsäure handelt es sich um die unbehandelte L - Polymilchsäure der 3. Charge. Alle dargestellten Schmelzdruckkurven zeigen eine Erniedrigung der

Schmelztemperatur durch das im Feststoff gelöste Fluid. Die Schmelztemperaturerniedrigung ist abhängig vom gewählten Feststoff. So ist bei 15 MPa bei Benzoesäure eine Erniedrigung von 21 K gegenüber dem Schmelzpunkt bei 0.1 MPa festzustellen, während Ibuprofen mit 28 K und Phytosterol mit 30 K eine wesentlich stärkere Absenkung zeigen. Der größte Effekt ist bei Polymilchsäure und dem Gemisch von Phytosterol mit Polymilchsäure mit 42 bzw. 55 K bei 15 MPa zu sehen. Auffallend ist, dass die Mischung im Vergleich zu den Reinstoffen einen starken Effekt auf den Schmelzpunkt bei erhöhten Drücken zeigt, während bei Normaldruck der Schmelzpunkt gegenüber der Polymilchsäure kaum beeinflusst wird.

Der Verlauf der SLG - Linie wird durch zwei Effekte bestimmt. Mit steigendem Druck nimmt die Löslichkeit des Fluids im Feststoff zu und führt zu einer zunehmenden Schmelztemperaturerniedrigung, während die Schmelztemperatur des reinen Feststoffes im Allgemeinen bei steigendem Druck zunimmt. Bei Phytosterol und L - PLA überwiegt im Bereich der dargestellten Messwerte der Effekt der zunehmenden Löslichkeit und die Schmelztemperatur nimmt mit steigendem Druck stetig ab. Bei Ibuprofen und dem etwa äquimolaren Gemisch aus Phytosterol und L - PLA, zeigt der Effekt der Schmelztemperaturzunahme bei steigendem Druck bei Drücken über 15 MPa einen signifikanten Einfluss, so dass die Schmelztemperatur im Falle von Ibuprofen annähernd konstant bleibt und beim Gemisch mit steigendem Druck wieder zunimmt.

Die Kenntnis der SLG - Linie kann für die Wahl der Betriebsparameter genutzt werden. So kommt es zum Beispiel bei Ibuprofen nach der Expansion zur Bildung von Tröpfchen, wenn die Vorexpanionsstemperatur höher als die Schmelztemperatur beim Vorexpanionsdruck gewählt wird. Auch bei der Mikronisierung von Polymilchsäure wird die Partikelmorphologie durch die Lage der Vorexpanionsstemperatur im Verhältnis zur Schmelztemperatur beeinflusst.

6.2 Benzoesäure

Benzoesäure zeichnet sich durch eine hohe Löslichkeit in CO₂ (siehe Tabelle 6.1) und durch eine einfache Handhabung im RESS - Prozess aus. In verschiedenen Arbeiten wurde Benzoesäure mit überkritischem CO₂ bereits mikronisiert [20, 49, 104]. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Vorexpanions- und Postexpansionsbedingungen auf die Partikelgröße untersucht. Dazu wurden Versuche bei 20 und 30 MPa durchgeführt, bei denen die Vorexpanionsstemperatur variiert wurde. Diese betragen 348, 388 und 423 K. Einen weiteren Einflussparameter auf die Partikelgröße stellt die Verweilzeit in der Expansionskammer dar. Diese kann durch zusätzliches Einblasen von Luft in die Expansionskammer variiert werden. Messungen wurden bei einem Vorexpanionsdruck von 20 MPa, einer Vorexpanionsstemperatur von 418 K und einer Düsentemperatur von 448 K durchgeführt. Dabei wurden zwischen 0.4 und 2.4 m³ / h Luft der Kammer zugeführt. Alle Messungen wurden mit der Kunststoffexpansionskammer mit einer Länge von 600 mm und einem Volumen von 19.3 Litern durchgeführt. Es kam eine Düse mit

$L / D = 1$ und einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ zum Einsatz. Die Partikelgrößen wurden mit dem 3-WEM bestimmt.

Tabelle 6.1: Löslichkeit von Benzoesäure in überkritischem CO_2 nach [105].

T [K]	p [MPa]	$y_{molar} / 10^3$	$Y_{masse} [\text{g} / \text{kg CO}_2]$
318	12.00	1.15	3.51
	20.00	3.18	9.70
	30.25	4.44	13.55
328	20.04	3.83	11.69
	30.25	6.38	19.47

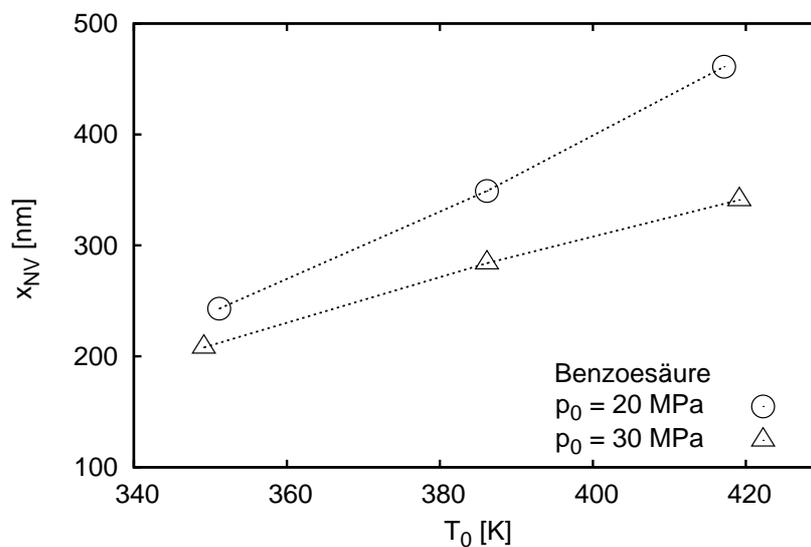


Abbildung 6.2: Abhängigkeit der Partikelgröße von Vorexpanstempertur und -druck bei einer Extraktionstempertur von 326 K , $T_{Düse} = 448 \text{ K}$, Düse $50 \mu\text{m}$, $L / D = 1$. Es wurden 1000 l / h Spülluft eingesetzt [39].

Messergebnisse für die Partikelgröße bei Variation von Vorexpanstempertur und -druck sind in Abbildung 6.2 zu sehen. Es wurden Messungen bei 20 und 30 MPa durchgeführt. Die Partikelgröße ist über der Vorexpanstempertur aufgetragen. Die Düsentempertur betrug immer 448 K und die Extraktionstempertur 326 K . Die aufgetragenen Punkte sind Mittelwerte, sowohl der Werte der beiden Messstellen der Kammer, wie auch der Werte der Wiederholungsmessungen. Für jeden Betriebspunkt wurden ein bis drei Wiederholungsmessungen durchgeführt. Die Partikelgrößen bewegen sich im Bereich von 200 bis 460 nm . Die Ergebnisse sind im Anhang A.3 zu finden. Die Größe der Partikel wird sowohl durch den Vorexpanstempertur wie auch die Vorexpanstempertur beeinflusst. Kleinere Partikel können durch Absenken der Vorexpanstempertur oder Erhöhung des Vorexpanstempertes erzielt werden.

Um den Einfluss der Verweilzeit auf das Partikelwachstum zu untersuchen, wurde an einem Betriebspunkt der Volumenstrom der zugeführten Spülluft variiert. Diese wird an den sechs an

6 Diskussion der Ergebnisse

den Flanschen der Kunststoffexpansionskammer angebrachten Messfenstern über Bohrungen auf die Oberfläche der Fenster geleitet und verhindert dort eine Ablagerung von Partikel und somit eine Störung der laseroptischen Partikelgrößenbestimmung. Durch die röhrenförmig ausgebildete Halterung strömt die Luft dann quer zur Strömungsrichtung des Partikelstromes in die Kammer. Abbildung 6.3 zeigt die gemessene Partikelgröße in Abhängigkeit des Gesamtgasstromes (Luft und CO₂) in der Expansionskammer bei einer Extraktionstemperatur von 318 K, einem Vorexpanionsdruck von 20 MPa, einer Vorexpanionstemperatur von 418 K und einer Düsentemperatur von 448 K. Durch den Einsatz von 0.4 bis 2.4 m³ / h Spülluft zusätzlich zum CO₂ - Strom kann die Partikelgröße für diesen Betriebspunkt im Bereich von 550 bis zu 280 nm variiert und somit etwa halbiert werden. Höhere Spülströme ließ die Kammerkonstruktion nicht zu.

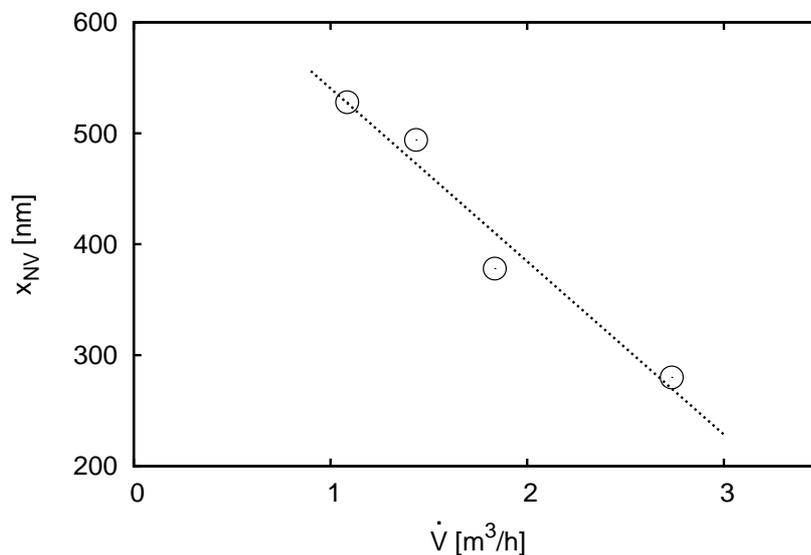


Abbildung 6.3: Abhängigkeit der Partikelgröße vom Gesamtgasstrom in der Expansionskammer. $p_0 = 20$ MPa, $T_0 = 418$ K, $T_{Düse} = 448$ K [39].

Durch die Spülluft wird sowohl die Partikelkonzentration wie auch die Verweilzeit in der Kammer reduziert. Beides führt zu einer verminderten Kollisionswahrscheinlichkeit und einem geringeren Partikelwachstum. Dies korrespondiert sehr gut mit dem theoretischen Modell (Helfgen [27]), wonach die Partikel am Ende des Überschallfreistrahls wenige Nanometer groß sind und dann innerhalb der Expansionskammer anwachsen.

Messungen von Türk et al. [90] zeigen, dass die Schmelztemperatur der Benzoesäure in CO₂ bei einem Druck von 20 MPa etwa 25 K unter der bei Normaldruck liegt, d.h. die Expansion bei einer Vorexpanionstemperatur von 352 K erfolgt aus dem Phasengebiet in dem der Feststoff im Gleichgewicht mit dem Fluid steht (S - G - Gebiet, Solid - Gas) und bei den beiden anderen Vorexpanionstemperaturen 387 und 418 K erfolgt die Entspannung aus dem Phasengebiet in dem die Schmelze mit dem überkritischen Fluid gesättigt ist (L - G - Gebiet, Liquid - Gas).

Zusammenfassend kann für die Gemische von CO₂ / Benzoesäure gesagt werden, dass

- eine Erniedrigung der Vorexpanstempertur und / oder
- eine Erhöhung des Vorexpanstempertures zu kleineren Partikel führt,
- eine Verdünnung des Gasstromes in der Expansionskammer ebenfalls zu kleineren Partikel führt.

6.3 Phytosterol

Phytosterol, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde, ist ein Gemisch aus verschiedenen pflanzlichen Sterolen (siehe Tabelle 5.7). Die verschiedenen Bestandteile haben eine ähnliche Struktur und werden bei der überkritischen Extraktion nicht selektiv extrahiert. Untersuchungen des Institutes für Ernährungswissenschaften der Universität Jena haben gezeigt, dass die Zusammensetzung des RESS-Produktes und der Originalsubstanz identisch sind [89]. Im Gegensatz zu Benzoesäure oder Ibuprofen besitzt Phytosterol eine geringere Löslichkeit in überkritischem CO₂. Der Molenbruch für Phytosterol in überkritischem CO₂ bei 19.8 MPa und 323 K beträgt $7.88 \cdot 10^{-5}$ (0.742 g / kg) [9].

Für Phytosterol wurden Vorversuche mit der batchweise betriebenen RESS-Anlage durchgeführt. Der Extraktor wurde vor jedem Versuch mit etwa 2 g Feststoff befüllt. Der Betriebsdruck betrug 16 MPa bei einer Vorexpanstempertur von 358 K und einer Düsentempertur von 353 K. Um den Druck während der Expansion konstant zu halten, wurde die Behälter- und damit die Extraktionstempertur während des Versuches von 308 auf 358 K erhöht. Die Versuchsdauer beträgt bei einer Düse von 35µm Durchmesser und $L / D = 1$ etwa 45 Minuten. Die ersten Versuche zeigten, dass bei der geringen Beladung des CO₂- Stromes mit Feststoff die laseroptische Messung der Partikelgröße sehr schwierig ist. Um eine Abschwächung aller drei Wellenlängen um mindestens 5% zu erreichen, musste auf die Zufuhr von Spülluft verzichtet werden. Während die Partikelgröße reproduzierbar gemessen wird, zeigen die Partikelkonzentrationen in der Kammer starke Schwankungen. Tabelle 6.2 zeigt die gemessenen Partikelgrößen. Der Mittelwert der drei Messungen ist in Abb. 6.4 zum Vergleich zu den Messungen an der Pilotanlage eingetragen.

Weitere Versuche wurden an der Pilotanlage mit einer Extraktionstempertur von 323 K durchgeführt. Es wurde bei diesen Versuchen Vorexpanstempertur und -druck variiert. Um eine Verschmutzung der Fenster zu verhindern, wurde eine der beiden Messstellen der Kunststoffkammer mit 300 l / h Luft gespült.

Abb. 6.4 zeigt die Abhängigkeit der mittleren Partikelgröße von den Vorexpanstemperturbedingungen. Es ist kein systematischer Einfluss der Bedingungen auf die Partikelgröße zu erkennen. Selbst

6 Diskussion der Ergebnisse

Tabelle 6.2: Experimentelle Ergebnisse für das Stoffsystem Kohlendioxid/Phytosterol, verarbeitet mit der batchweise betriebenen RESS-Anlage bei $T_E \approx 308 - 358$ K, $p_E = p_0 = 16$ MPa, $T_{Düse} = 353$ K, $T_0 = 358$ K unter Verwendung einer Düse mit einem Durchmesser von $35 \mu\text{m}$ und einem L/D -Verhältnis von 1. Die Messstelle ist 15 cm von der Düse entfernt angeordnet. Es wurde die Kunststoffkammer mit einer Länge von 300 mm verwendet. Ohne Spülluft.

x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
196 ± 125	0.604 ± 0.360	$9.21 \cdot 10^{-7}$	$6.65 \cdot 10^9$
203 ± 80	0.563 ± 0.174	$5.16 \cdot 10^{-7}$	$6.50 \cdot 10^8$
192 ± 64	0.661 ± 0.137	$5.35 \cdot 10^{-7}$	$4.52 \cdot 10^8$

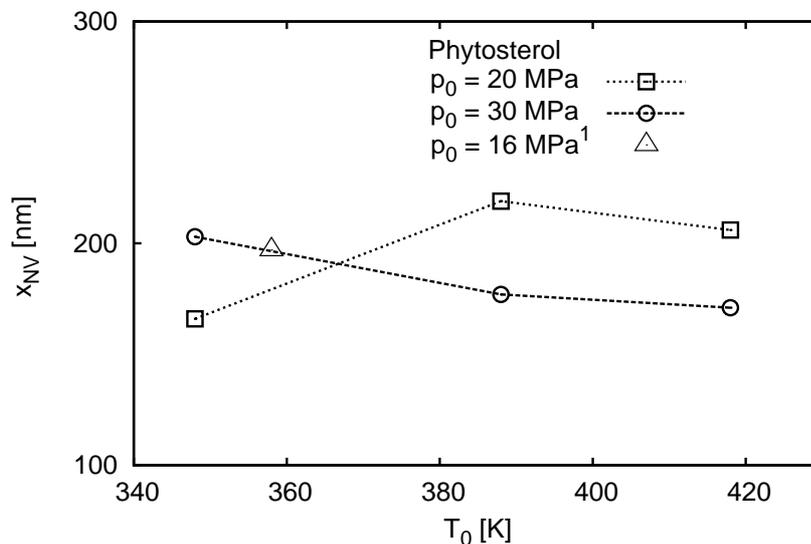


Abbildung 6.4: Partikelgrößen in Abhängigkeit der Vorexpansionstemperatur für CO₂ / Phytosterol. (¹batchweise betriebene Anlage.)

die Partikelgröße, die bei den Versuchen mit der batchweise betriebenen RESS - Anlage gemessen wurde, liegt trotz der zur Pilotanlage doch sehr unterschiedlichen Betriebsbedingungen (kleinere Düse, kurze Kammer, keine Spülluft) zwischen den Messwerten, die an der Pilotanlage gemessen wurden. Die Partikelgrößen liegen in einem Bereich von $195 \text{ nm} \pm 15 \%$.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen bei Phytosterol eine netzartige Struktur aus agglomerierten Partikel (Abb. 6.5). Die Primärpartikel, die diese Strukturen formen, haben einen Durchmesser von etwa 120 nm. Im rechten Bild ist ein stäbchenförmiger Partikel zu sehen. Diese Form von Partikel ist bei den Versuchen mit reinem Phytosterol mit der Pilotanlage kaum zu finden, ist aber bei den Versuchen mit der batchweise betriebenen Anlage (speziell Kap. 6.7) oder bei den Gemischen von Phytosterol und Polymilchsäure mit der Pilotanlage (Kap. 6.8) öfter zu finden. Zu erkennen ist auch eine raue Oberfläche, die im Gegensatz zu der bei Griseofulvin beobachteten glatten Oberfläche steht.

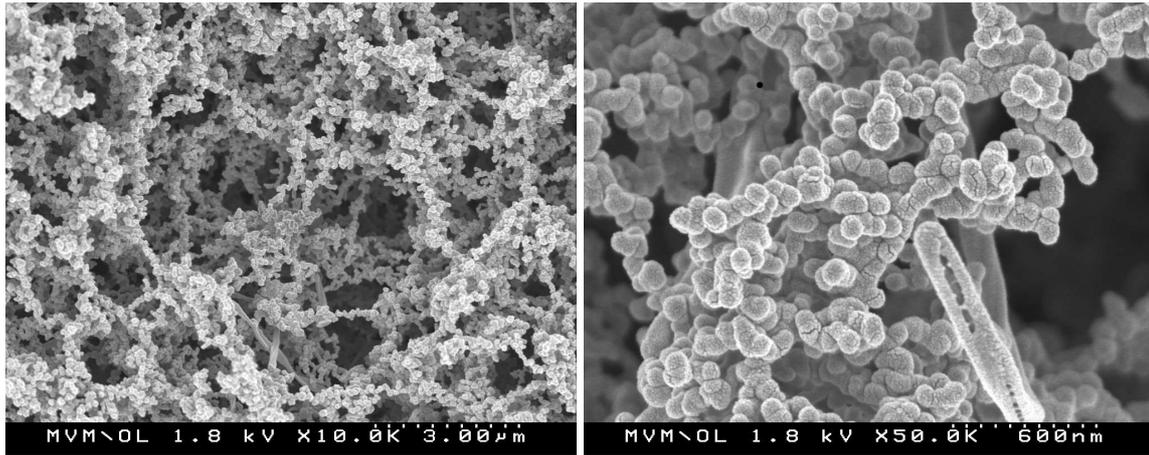


Abbildung 6.5: Mikronisiertes Phytosterol. (Aufnahmen: Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik, Universität Karlsruhe (TH)).

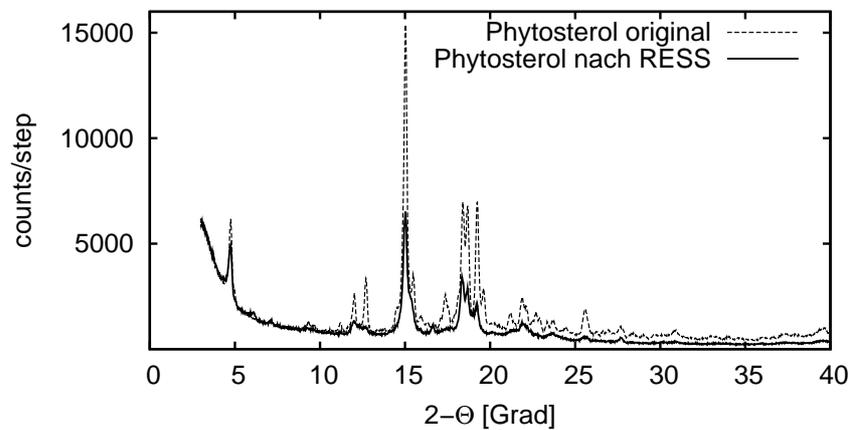


Abbildung 6.6: Pulverdiagramm von Phytosterol. Originalmaterial und bei $T_0 = 388 \text{ K}$ und $p_0 = 20 \text{ MPa}$ mikronisiertes Material.

Die produzierten Partikel besitzen gegenüber der Ausgangssubstanz eine geringere Kristallinität. In Abb. 6.6 sind die Pulverdiagramme von Phytosterol vor und nach dem RESS - Prozess zu sehen. Die charakteristischen Peaks sind beim mikronisierten Phytosterol wesentlich kleiner. Durch die verminderte Kristallinität, die Verringerung der Partikelgröße und die mit ihr einhergehende Vergrößerung der Oberfläche und Oberflächenenergie kommt es bei den DSC - Messungen zu einer Absenkung der Schmelzenthalpie um etwa 10 % und der Peakmaximumstemperatur um 2 K (siehe Abbildung 6.7 und Tabelle 6.3).

Tabelle 6.3: Ergebnisse der DSC-Messungen von Phytosterol vom 2. Heizlauf. Dargestellt sind die spezifische Schmelzenthalpie und die Temperatur am Maximum des Peaks.

Zustand	Δh_m [J/g]	T_p [K]
Original	48.94	413.8
RESS, $T_0=388\text{K}$	42.85	411.8

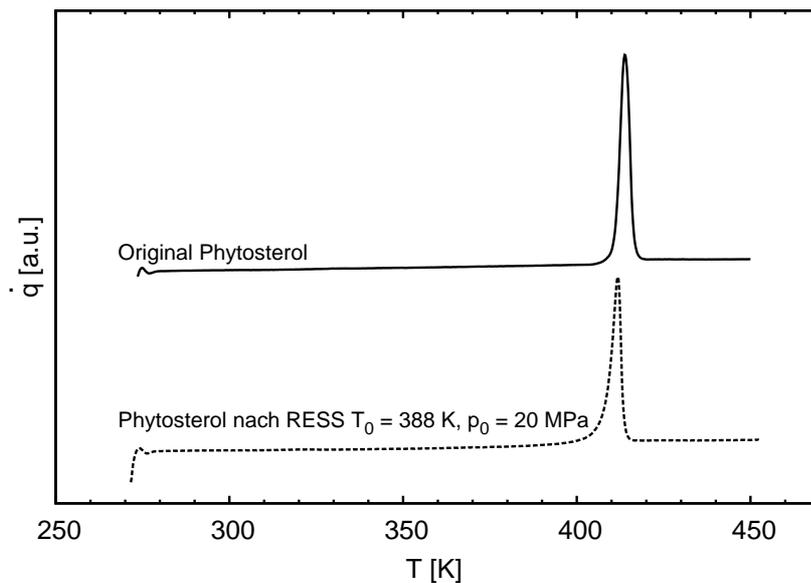


Abbildung 6.7: DSC - Messungen von Phytosterol. Originalsubstanz und bei $T_0 = 388$ K und $p_0 = 20$ MPa mikronisiertes Phytosterol, 2. Heizlauf. Die Kurven sind im gleichen Maßstab dargestellt, jedoch auf der Ordinate verschoben.

6.4 Griseofulvin

Die Löslichkeit von Griseofulvin in überkritischem CO_2 ist gering. Bei einem Druck von 20 MPa und einer Temperatur von 323 K beträgt der Molenbruch $1.6 \cdot 10^{-5}$ bzw. die Löslichkeit 0.13 g / kg [94]. Die Löslichkeit kann durch die Verwendung von CHF_3 als Lösungsmittel verbessert werden. Bei 20 MPa und 313 K beträgt der Molenbruch $6.51 \cdot 10^{-5}$ bzw. bei 333 K $9.05 \cdot 10^{-5}$. Der letzte Wert entspricht einer Löslichkeit von 0.45 g / kg. Um höhere Partikelkonzentrationen zu erzielen wurde CHF_3 verwendet. Die Messungen wurden bei einer Extraktionstemperatur von 323 K und einem Druck von 20 MPa unter Variation der Vorexpanionstemperatur durchgeführt. Es kam die Stahlexpansionskammer mit einer Länge von 300 mm zum Einsatz. Es wurde immer eine Düse mit einem Durchmesser von 50 μm und $L / D = 1$ verwendet. Durch die geringe Partikelkonzentration in der Expansionskammer konnte nicht bei allen Versuchen die Partikelgröße bestimmt werden. Abbildung 6.8 zeigt exemplarisch die erhaltenen Ergebnisse. Bei Griseofulvin kann wie bei Phytosterol keine systematische Abhängigkeit der mittleren Partikelgröße von den Vorexpanionsbedingungen festgestellt werden. Die laser-optisch gemessenen Partikelgrößen liegen im Bereich von 200 - 250 nm.

Auf dem Filter bildet Griseofulvin ein netzförmiges Agglomerat. In Abbildung 6.9 ist zu erkennen, dass die Partikel durch Feststoffbrücken verbunden sind und der Hohlraumanteil sehr hoch ist. Die Oberflächen erscheinen auf allen Abbildungen glatt. Stäbchenförmigen Partikel waren nicht zu finden.

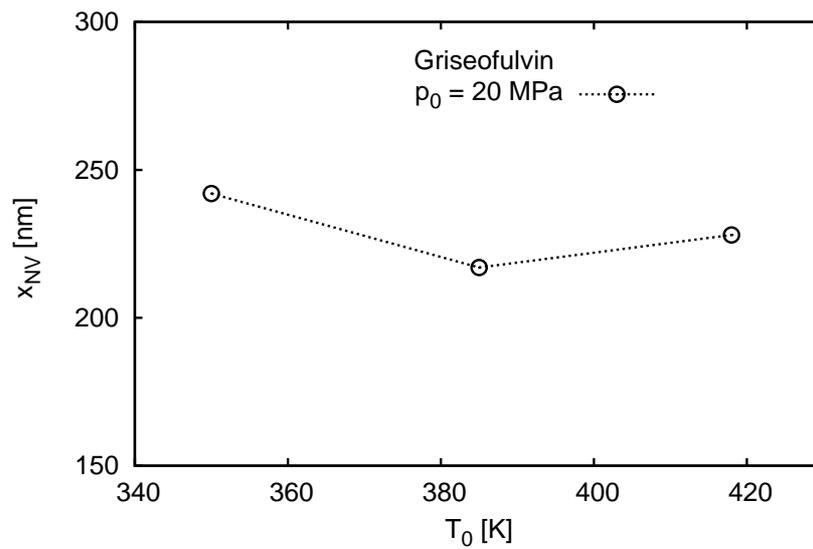


Abbildung 6.8: Partikelgrößen in Abhängigkeit der Vorexpanstempertur für CHF_3 / Griseofulvin, bei $T_E = 323$ K, $p_0 = 20$ MPa.

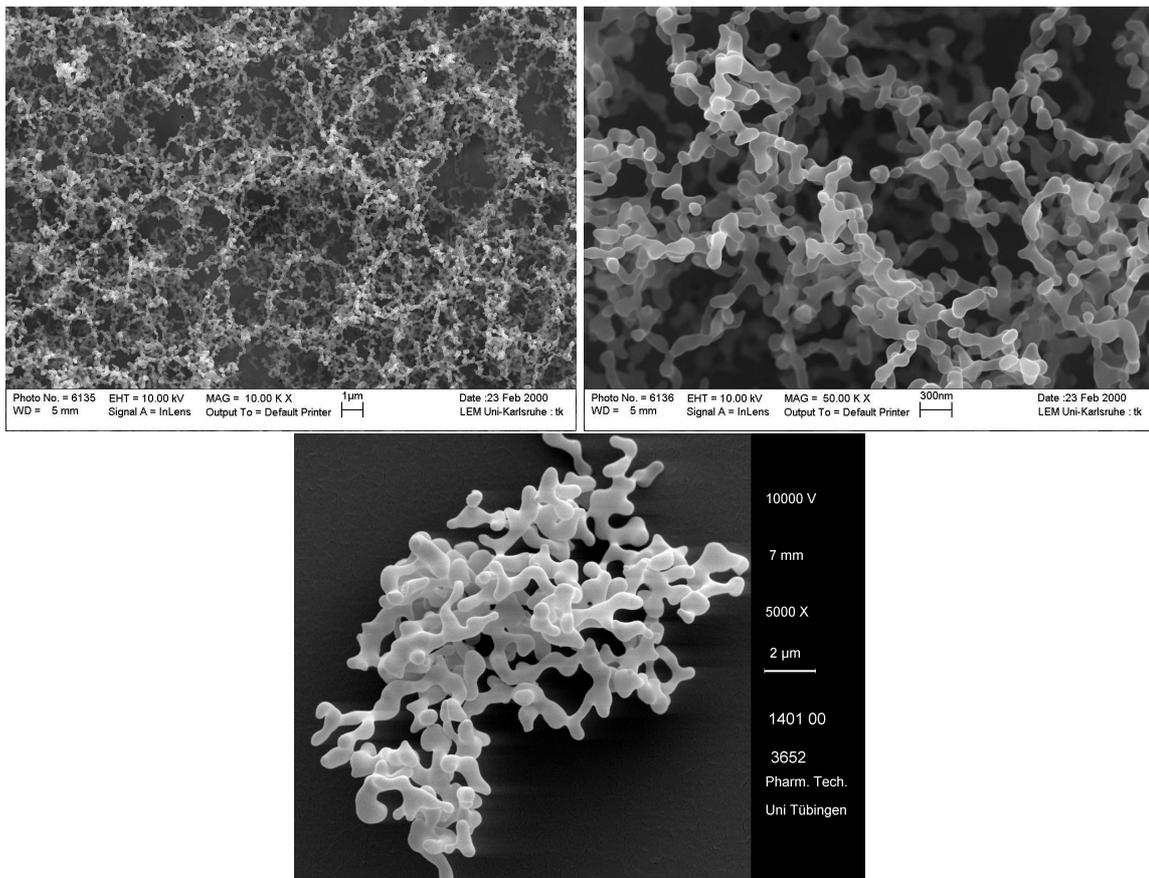


Abbildung 6.9: REM-Aufnahmen von RESS-Griseofulvin. (Oben: Laboratorium für Elektronenmikroskopie, Universität Karlsruhe (TH), unten: Institut für Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen [106].)

6 Diskussion der Ergebnisse

Es wurden 10 Chargen bei einem Vorexpanionsdruck von 20 MPa produziert und H.-J. Martin am Institut für Pharmazeutische Technologie der Eberhard - Karls - Universität Tübingen für weitere Versuche zur Verfügung gestellt. 3 Chargen wurden mit $T_0 = 348$ K, 5 Chargen mit $T_0 = 388$ K und 2 Chargen mit $T_0 = 418$ K hergestellt. Zur Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung wurden die Filterkuchen zur Erhöhung der Benetzbarkeit in demineralisiertem Wasser unter Zusatz von 0,001 % Polysorbat 80 im Ultraschallbad für eine Minute dispergiert. Die Partikelgrößenverteilung der Lösung wurde mit Laserbeugungsspektroskopie (Mastersizer 2000 S, Fa. Malvern) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.4 dargestellt. Die $x_{50,3}$ -Werte liegen im Bereich von 1 μm und die $x_{90,3}$ -Werte bei 7 μm . Für die Messwerte wurde eine einseitige Varianzanalyse durchgeführt um festzustellen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Vorexpanionsbedingungen vorliegt. Da der P-Wert kleiner ist als der tabellierte Wert, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Partikelgrößenverteilungen. Deshalb wurden alle Chargen zusammengefasst [106].

Tabelle 6.4: Partikelgrößenverteilung von RESS-Griseofulvin, hergestellt bei 20 MPa und unterschiedlicher Vorexpanionstemperatur; angegeben sind jeweils Mittelwert und 95 % Vertrauensbereich des Mittelwerts aus [106].

T_0 [K]	$x_{10,3}$ [μm]	$x_{20,3}$ [μm]	$x_{50,3}$ [μm]	$x_{80,3}$ [μm]	$x_{90,3}$ [μm]
348	0.115 ± 0.03	0.182 ± 0.06	1.327 ± 1.31	5.555 ± 1.38	7.323 ± 1.77
388	0.156 ± 0.02	0.212 ± 0.02	0.429 ± 0.05	2.892 ± 1.15	6.816 ± 3.48
418	0.116 ± 0.01	0.176 ± 0.01	0.900 ± 0.06	4.893 ± 0.42	6.657 ± 0.46
P-Wert	0.069	0.343	0.207	0.409	0.965

Die gemittelten Partikelgrößenverteilungen der 10 Chargen sind in Tabelle 6.5 zusammengefasst. Bei dieser Partikelgrößenanalyse nach längerer Lagerzeit und anschließendem mechanischen Mischen zeigte sich, dass sich eine bimodale Partikelgrößenverteilung einstellte, in der etwa 60 Massenprozent der Partikel dem ersten Peak mit einem Modalwert von 300 nm und die restlichen Partikel dem zweiten Peak mit einem Modalwert von etwa 4.7 μm zuzuordnen sind. Durch den Vergleich dieser Messungen und der laseroptischen und REM - Analyse während und zeitlich nah zum Produktionsprozess lässt sich schließen, dass etwa 40 Massenprozent der Partikel größer wurden oder gewachsen sind.

Die Löslichkeit und das Dissolutionsverhalten wurden für 3 Arten von Griseofulvin ermittelt: durch Umkristallisieren gewonnenes Griseofulvin, mittels einer Stiftmühle (160 Z von Hosokawa - Alpine) gemahlene Griseofulvin und das durch den RESS - Prozess mikronisierte Griseofulvin. Das kristalline Griseofulvin besitzt eine mittlere Partikelgröße von etwa 360 μm , gemahlene Griseofulvin hat eine mittlere Partikelgröße $x_{50,3}$ von etwa 5 μm . Adsorptionsmessungen mit Stickstoff zeigen eine Zunahme der Oberfläche von gemahlenem Griseofulvin auf das etwa 23 - fache der spezifischen Oberfläche der kristallinen Substanz. Bei RESS-Griseofulvin mit einer mittleren Partikelgröße von 0.792 μm wird die 46-fache spezifische Oberfläche (8.809 m^2/g)

Tabelle 6.5: Partikelgrößenverteilung von RESS-Griseofulvin; angegeben sind jeweils Mittelwert und 95 % Vertrauensbereich (n = 10) aus [106].

Probe	$x_{10,3}$ [μm]	$x_{20,3}$ [μm]	$x_{50,3}$ [μm]	$x_{80,3}$ [μm]	$x_{90,3}$ [μm]	Modalwert 1 [μm]	Modalwert 2 [μm]
RESS Griseofulvin	0.136 ± 0.02	0.196 ± 0.02	0.792 ± 0.43	4.091 ± 1.03	6.936 ± 1.71	0.301 ± 0.03	4.672 ± 0.58
gemahlene Griseofulvin	0.681 ± 0.05	2.199 ± 0.60	5.274 ± 0.28	9.133 ± 0.54	11.526 ± 0.80	0.654 ± 0.01	6.167 ± 0.23

des umkristallisierten Griseofulvins gemessen.

Um die Löslichkeit von Griseofulvin zu bestimmen, wurden Löslichkeitsuntersuchungen nach BCS in einer Hanks' Lösung bei pH 7.4 durchgeführt. Die Löslichkeit von gemahlenem und mittels RESS mikronisiertem Griseofulvin wurde untersucht. RESS - Griseofulvin besitzt mit 12.72 $\mu\text{g} / \text{ml}$, verglichen mit 11.07 $\mu\text{g} / \text{ml}$ des gemahlene, eine signifikant höhere Löslichkeit.

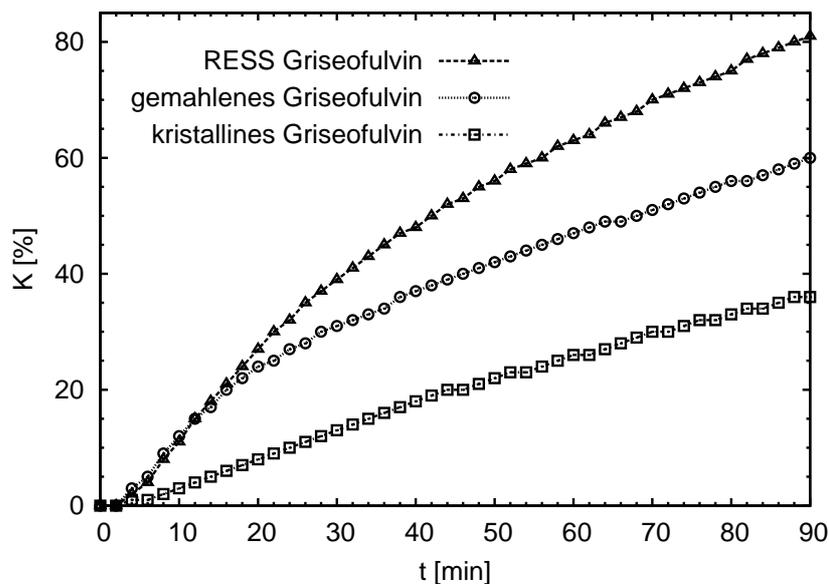


Abbildung 6.10: Dissolutionsversuch nach Stricker für verschiedene Arten von Griseofulvin bei pH 7.4 und 310 K [107].

Zur Ermittlung der Dissolutionsgeschwindigkeit wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen Dissolutionsversuche nach Stricker durchgeführt (Kapitel 5.9). Es wurde ein isotoner Phosphatpuffer mit pH 7.4 als Lösungsmittel verwendet [107]. Der K_w - Wert für RESS - Griseofulvin beträgt 0.0168. Der K_w - Wert der anderen untersuchten Formen von Griseofulvin kann nicht bestimmt werden, da im Untersuchungszeitraum von 90 Minuten nicht 63.2 % der eingesetzten Stoffmenge aufgelöst werden konnten.

Trotz der Veränderung der Produkteigenschaften durch Lagerung und Verarbeitung zeigt das RESS - Griseofulvin nach 90 Minuten im Vergleich zum kristallinen Griseofulvin eine mehr als

doppelt so hohe Freisetzungsrates. Im Bereich der ersten 15 Minuten liegt die Freisetzungsrates des RESS - Griseofulvins unterhalb derer von gemahlenem Griseofulvin. Eine kleinere Partikelgröße oder die Hydrophobierung durch den Kontakt der Substanz mit überkritischem CO₂ kann zu einer schlechteren Benetzbarkeit führen [108]. Dieser Dissolutionsversuch zeigt das Potential der RESS - Produkte. Die Analyse der Partikelgrößen nach Lagerung und Verarbeitung macht aber auch deutlich, dass die Eigenschaften der Partikel durch entsprechende Stabilisierung geschützt werden müssen.

6.5 Ibuprofen

Ibuprofen wurde als pharmazeutische Modellsubstanz untersucht. Diese Substanz besitzt für die Untersuchungen des RESS - Prozesses interessante Eigenschaften, wie einen niedrigen Schmelzpunkt, eine starke Schmelzpunktsdepression in überkritischem CO₂ und eine hohe Löslichkeit.

Für das verwendete Racemat wird bei 0.1 MPa ein Schmelzbereich von 348.15 K bis 350.65 K angegeben [109]. Charoenchaitrakool et al. [15] haben mittels DSC einen Schmelzpunkt von 349.15 K festgestellt. Türk et al. haben in einer Sichtzelle unter einer CO₂ - Atmosphäre 348.55 K gemessen [87]. Außerdem wurden 8 weitere Punkte der Schmelzdruckkurve ermittelt. Auffallend ist, dass schon bei Drücken von 9.42 MPa der Schmelzpunkt um 25.4 K erniedrigt ist (siehe Abb.6.1). Eine weitere Druckerhöhung hat im untersuchten Druckbereich bis 28.11 MPa, kaum Einfluss auf den Schmelzpunkt. Durch die Lage der SLG - Linie ist es notwendig für den RESS - Prozess Vorexpanstemperturen von 306 K bis 316 K zu wählen. Versuche mit einer Vorexpanstempertur und Düsentempertur von 348 K haben gezeigt, dass Ibuprofen nach der Expansion immer noch flüssig vorliegt und auf dem Filter nicht abgeschieden wird. Es erstarrt erst an kälteren Anlagenteilen und verstopft dann Ventile und Rohrleitungen der Absaugung.

Tabelle 6.6: Ausgewählte Werte für die Löslichkeit von Ibuprofen in CO₂ nach [15].

T [K]	p [MPa]	$y_{molar} / 10^3$	$Y_{masse} [g/kg CO_2]$
308	11	1.81	9.33
	13	2.50	12.89
	15	2.68	13.81
318	11	1.29	6.65
	14	3.74	19.28

Bei gleichen Extraktionsbedingungen ist die Löslichkeit von Ibuprofen in überkritischem CO₂ wesentlich höher als die von Benzoesäure. Die Löslichkeit von Ibuprofen in CO₂ sind in Tabelle 6.6 aufgeführt. Zum Vergleich liegt die Löslichkeit von Benzoesäure in CO₂ bei 318 K und 12

MPa bei $y=1.15 \cdot 10^{-3}$, was einer gelösten Masse von 3.5 g / kg CO₂ entspricht (siehe Tabelle 6.1).

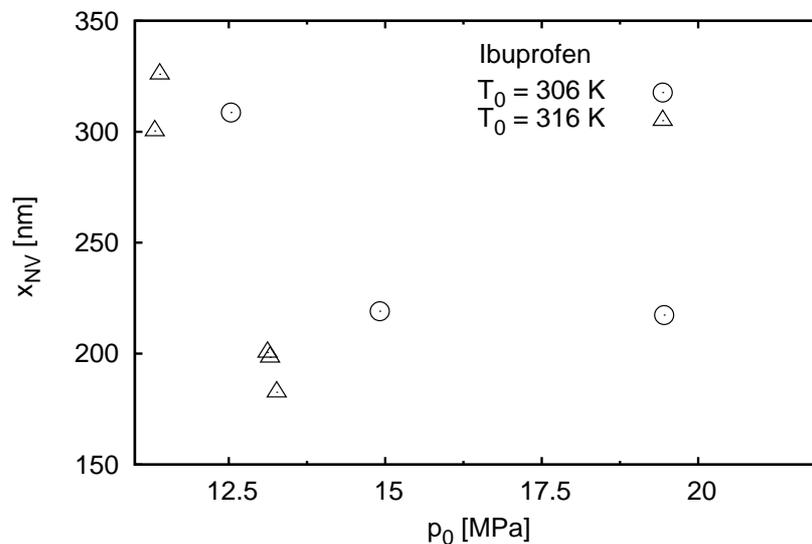


Abbildung 6.11: Partikelgrößen in Abhängigkeit von Vorexpanstempertur und -druck von Ibuprofen. Zahlenwerte in Tabelle A.7 im Anhang.

Erste Versuche wurden bei einem Druck von 20 MPa durchgeführt. Durch die hohe Löslichkeit sind Drücke von 11 bis 15 MPa für eine gute Ausbeute völlig ausreichend und liegen außerhalb des retrograden Bereichs.

Abbildung 6.11 zeigt den mittleren Partikeldurchmesser in Abhängigkeit von Vorexpanstempertur und -druck. Während eine Erhöhung des Druckes von 11 auf 13 MPa zu einer Verkleinerung des mittleren Durchmessers von etwa 320 nm auf 200 nm führt, ist der Einfluss der Temperaturänderung gering. Um Partikel im Bereich von 200 nm zu erhalten, sollte der Betriebsdruck über 13 MPa liegen. Eine Vorexpanstempertur von 306 K führt zu einem geringeren Energieverbrauch, zu einem höheren Durchsatz und einer schonenderen Verarbeitung des Produkts und ist deshalb zu bevorzugen.

Da das Produkt aus den ersten Versuchen nicht den Erwartungen entsprach und es teilweise zu Aufschmelzungen auf dem Filter kam, wurde im Laufe der Untersuchungen ein Hitzeschild vor der Düse angebracht. Dieses Schild ist isoliert und verhindert die Wärmeabgabe der Düsenheizung in die Expansionskammer. Obwohl die Temperatur der Düsenheizung nur 308 bzw. 318 K betrug und unterhalb der Schmelztempertur von Ibuprofen liegt, ist der Unterschied in der Morphologie des Produktes deutlich zu erkennen (Abbildungen 6.12 und 6.13). Ohne Hitzeschild rekristallisiert Ibuprofen in der Kammer oder auf dem Filter und formt blättchen- bis quaderförmige Partikel, die als Agglomerat vorliegen. Diese Strukturen sind einige Mikrometer groß. Mit Einsatz des Hitzeschildes erhält man, wie bei anderen Stoffen auch, Agglomerate aus

6 Diskussion der Ergebnisse

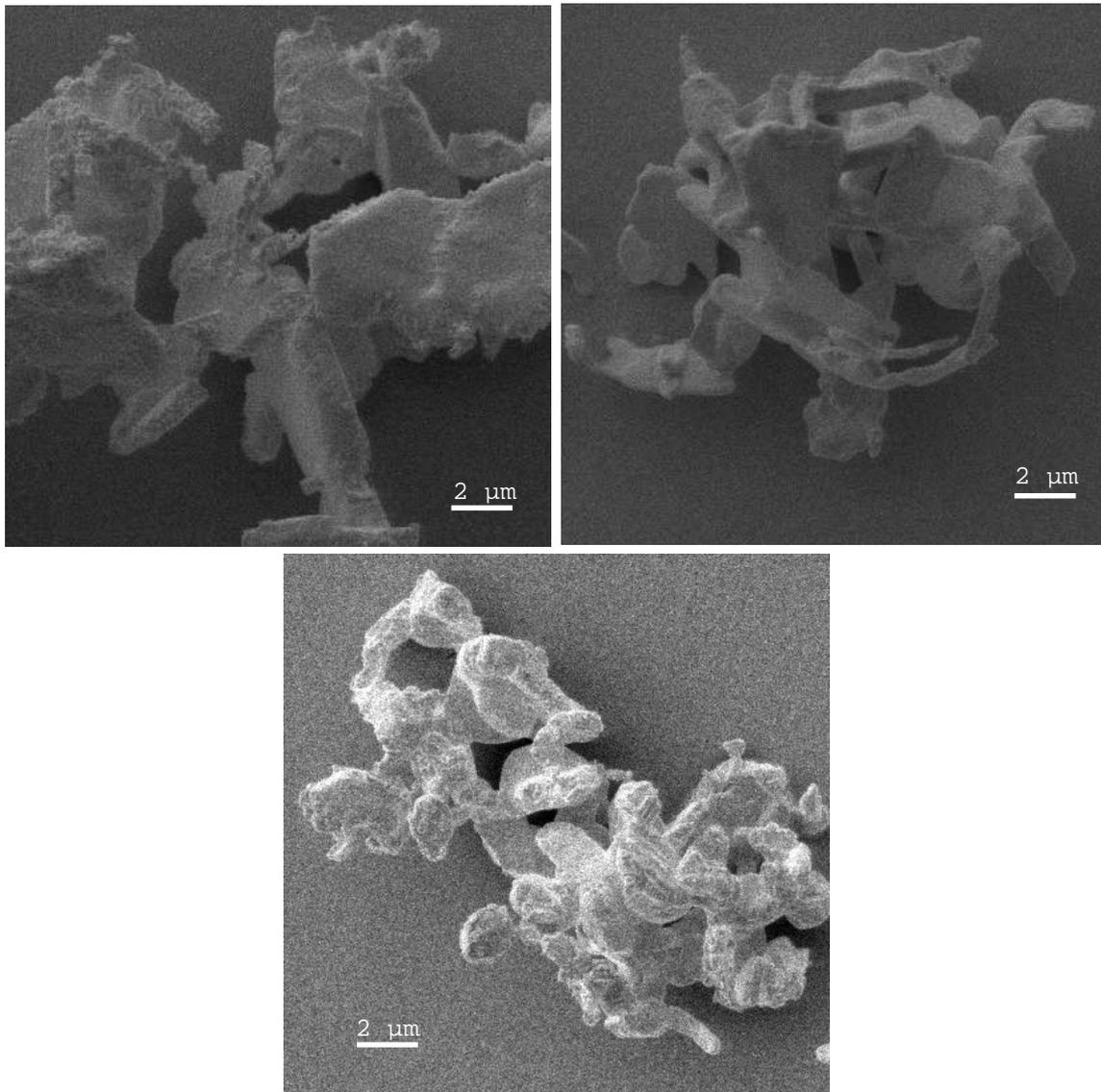


Abbildung 6.12: Ibuprofen ohne Hitzeschild, links $p_0 = 13$ MPa, $T_0 = 316$ K rechts 14 MPa 308 K, unten 20 MPa, 308 K. (Aufnahmen: Institut für Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen.)

kugelförmigen Partikel die im Größenbereich von 300 - 1000 nm liegen.

Bei Messungen der Löslichkeit und des Dissolutionsverhaltens nach Stricker wurde von Martin [106] das mikronisierte Ibuprofen mit originalen, vom Hersteller gelieferten und mittels einer Stiftmühle (160 Z von Hosokawa - Alpine) gemahlenem Ibuprofen verglichen. Die Partikelgrößenbestimmung erfolgte mittels Laserbeugungsspektroskopie (Mastersizer 2000 S, Fa. Malvern) in Lösung. Hierfür werden die Ibuprofenproben in 0.1 N HCl mit Ultraschall 1 Minute dispergiert. Die monomodale Verteilung des originalen und gemahlenen Ibuprofens haben eine mittlere Partikelgröße $x_{50,3}$ von 48.9 bzw. 11.61 µm. Die Partikel des RESS - Ibuprofens liegen in einer bimodalen Verteilung vor, in der etwa 20 Massen - % Partikel kleiner 1 µm sind und die rest-

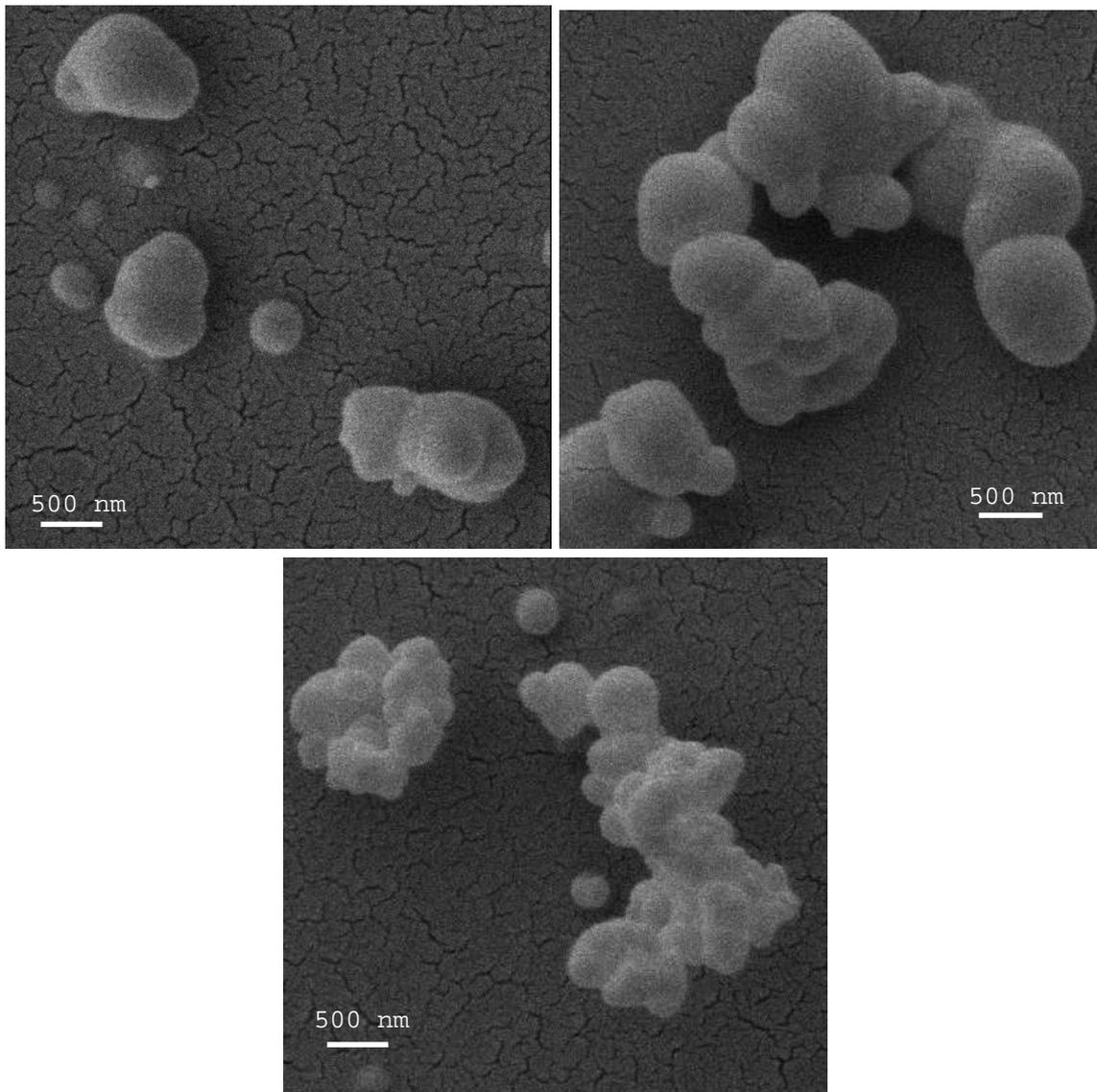


Abbildung 6.13: Ibuprofen mit Hitzeschild, links $p_0 = 13 \text{ MPa}$, $T_0 = 306 \text{ K}$, rechts 10.5 MPa , 316 K , unten 13 MPa , 316 K . (Aufnahmen: Institut für Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen.)

lichen Partikel zwischen etwa 2 und $x_{90,3} = 12 \text{ }\mu\text{m}$ liegen. Der Durchmesser $x_{50,3}$ der gesamten Verteilung liegt bei $5.74 \text{ }\mu\text{m}$. Da die Messungen während der Produktion in der Gasphase und die REM-Aufnahmen zeigen, dass die Partikel kleiner $1 \text{ }\mu\text{m}$ sind, ist davon auszugehen, dass die Partikel während der Lagerung oder Verarbeitung größere Agglomerate bilden, die nicht redispersiert werden können. Adsorptionsmessungen mit Stickstoff zeigen, dass RESS - Ibuprofen mit $1.644 \text{ m}^2 / \text{g}$ eine wesentlich größere spezifische Oberfläche wie die Originalsubstanz ($0.104 \text{ m}^2 / \text{g}$) oder das gemahlene Ibuprofen ($1.000 \text{ m}^2 / \text{g}$) besitzt.

Ibuprofen ist als Propionsäurederivat eine schwache Säure. Die Löslichkeit in Wasser ist stark pH-Wert abhängig und beträgt bei einem pH - Wert von 1 $0.03 \text{ g} / \text{l}$ während bei einem pH -

6 Diskussion der Ergebnisse

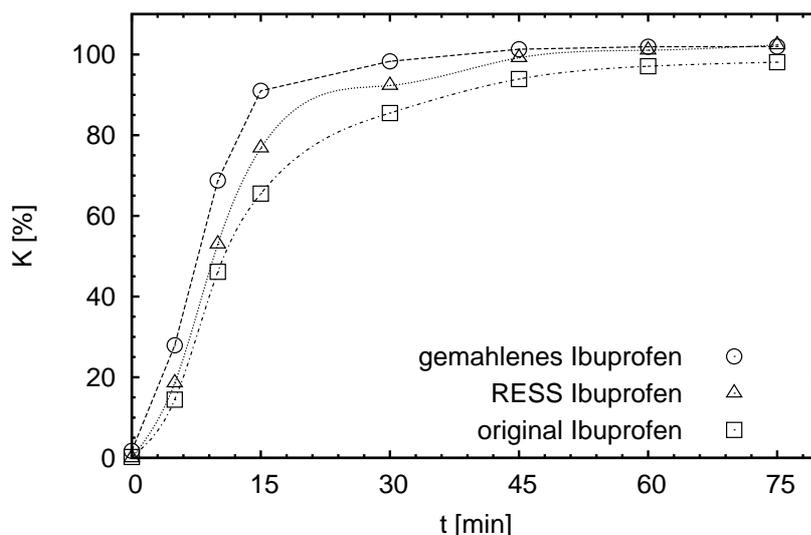


Abbildung 6.14: Dissolutionsverhalten von Ibuprofen in einem Hanks' Puffer bei pH 7.2 nach [106].

Tabelle 6.7: Partikelgrößenverteilung von Ibuprofen 50, gemahlenem und RESS - Ibuprofen; angegeben sind jeweils Mittelwert und 95 % Vertrauensbereich (n = 4) aus [106]. K_w - Wert aus [107]

Probe	$x_{10,3}$ [μm]	$x_{20,3}$ [μm]	$x_{50,3}$ [μm]	$x_{80,3}$ [μm]	$x_{90,3}$ [μm]	K_w [min^{-1}]
Ibuprofen	26.14 ± 0.9	32.33 ± 1.1	48.89 ± 1.3	72.31 ± 1.4	86.76 ± 1.5	0.069
Gemahlene Ibuprofen	6.78 ± 0.2	8.12 ± 0.1	11.61 ± 0.3	16.46 ± 1.0	19.53 ± 1.4	0.107
RESS- Ibuprofen	0.78 ± 0.1	1.45 ± 0.6	5.74 ± 1.4	9.74 ± 3.2	12.19 ± 4.6	0.087

Wert von 7.5 die etwa 100 - fache Menge, nämlich 3.14 g / l, gelöst werden kann. Die Löslichkeit bei verschiedenen pH - Werten wird nicht durch die Partikelgröße beeinflusst. Martin zeigt, dass die Löslichkeit bei drei pH-Niveaus (1, 5.5, 7.5) durch die Mikronisierung mittels RESS nicht verbessert wird. Die Vergrößerung der Oberfläche sollte Einfluss auf die Dissolutionsgeschwindigkeit zeigen. So liegt die Dissolutionsgeschwindigkeit des gemahlene und des RESS - Ibuprofens deutlich über der der Originalsubstanz. Abbildung 6.14 zeigt die in einem Hanks' Puffer bei pH 7.2 freigesetzte Menge in Abhängigkeit der Zeit (Dissolutionsversuch nach Stricker). Das gemahlene Ibuprofen zeigt jedoch eine höhere Dissolutionsgeschwindigkeit als das RESS - Ibuprofen. Durch die gute Löslichkeit von Ibuprofen bei pH 7.2 ist der Einfluss der vergrößerten Oberfläche nicht mehr signifikant. Außerdem kommt es nach Gericke [108] bei der Behandlung von organischen Substanzen mit überkritischem CO_2 zu einer Hydrophobierung

der Oberfläche, da diese geglättet wird (smooth surfaces). Dies ist auch in Abbildung 6.13 zu erkennen. Die Partikel erscheinen glatt und rund.

6.6 Polymilchsäure

Für die Versuche wurden verschiedene Polymilchsäuren verwendet (siehe Kapitel 5.12.2). Von der kommerziell erhältlichen DL - PLA ($[\eta] = 0.19 \text{ dl / g}$) und den drei selbsthergestellten Chargen der L - PLA wurden Partikeln erzeugt. Vor den Versuchen wurden die Stoffe vorextrahiert, um die niedermolekularen Fraktionen des Polymers zu entfernen. Diese werden bevorzugt im überkritischen Fluid gelöst und können Ergebnisse verfälschen, da sich sowohl die Löslichkeit, wie auch die Zusammensetzung des Extrakts über die Versuchszeit ändert. Zur Entfernung des niedermolekularen Anteils wird eine Charge der Polymilchsäure in den Extraktor der RESS - Pilotanlage gefüllt und mit CO_2 bei 313 K und 20 MPa durchströmt. Eine ausreichende Vorextraktion wurde erreicht, wenn der Filterbelag aus produzierten Partikel nicht mehr klebrig erschien. Während Tom et al. [54], nach dem Durchsatz von 40 Standardlitern ($78.6 \text{ g CO}_2 / \text{g L - Polymilchsäure}$), eine nahezu konstante Löslichkeit der Polymilchsäure in überkritischen CO_2 erreichten, wurden in dieser Arbeit etwa $650 \text{ g CO}_2 / \text{g Polymer}$ benötigt.

6.6.1 L - Polymilchsäure

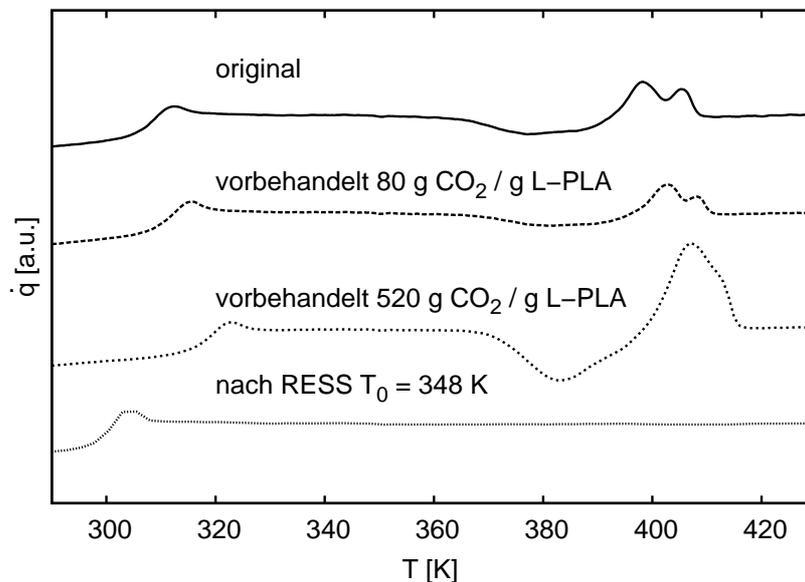


Abbildung 6.15: DSC - Kurven für L - PLA 2. Charge, 2. Heizlauf. Die Kurven sind im gleichen Maßstab dargestellt, jedoch auf der Ordinate verschoben.

L - PLA liegt als teilkristallines Polymer vor. Abbildung 6.15 zeigt DSC-Kurven des zweiten Aufheizvorgangs für L - PLA (2. Charge) und Abbildung 6.16 die DSC-Kurven der 3. Charge.

6 Diskussion der Ergebnisse

Tabelle 6.8: Glas- und Peakmaximumtemperaturen von L - PLA, 2. und 3. Charge

Probe	T_g [K]	T_p [K]
L-PLA 2, original	302	397
L-PLA 2, vorkonditioniert mit 80 g CO ₂ / g PLA	306	403
L-PLA 2, vorkonditioniert mit 520 g CO ₂ / g PLA	311	408
L-PLA 2, nach RESS mit $T_0 = 348$ K	295	-
L-PLA 3, original	293	401
L-PLA 3, vorkonditioniert mit 1200 g CO ₂ / g PLA	307	409

Die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 6.8 angegeben. Das Probenmaterial für die ersten drei

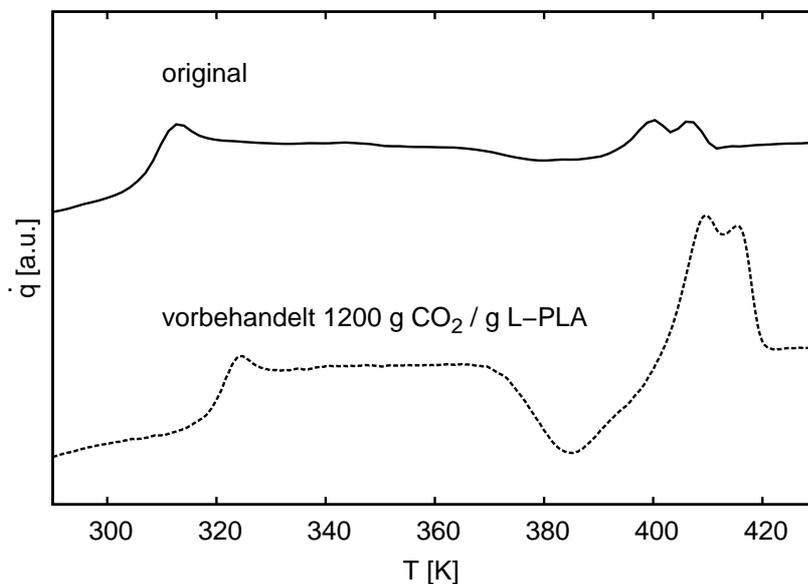


Abbildung 6.16: DSC - Kurven für L - PLA 3. Charge, 2. Heizlauf. Die Kurven sind im gleichen Maßstab dargestellt, jedoch auf der Ordinate verschoben.

Kurven in Abb. 6.15 wurde nach der Vorextraktion mit der angegebenen Menge CO₂ aus dem Extraktor entnommen und untersucht. Die Glasübergangstemperatur und die Schmelztemperatur nehmen mit zunehmender Extraktionszeit zu, d.h. die Molmasse des im Extraktor verbleibenden Polymers nimmt zu, da die niedermolekularen Anteile extrahiert werden. Dies zeigt sich auch auf dem Filter. Die Klebrigkeit des Filterkuchens nimmt mit steigender Versuchszeit ab. Das Originalmaterial erzeugt auf dem Filter eine Polymerschicht und der Filter verstopft nach einiger Zeit, während das vorbehandelte Material Partikel bildet und der Filter über die gesamte Versuchszeit durchlässig bleibt. Die vierte Kurve zeigt L - PLA, die vom Filter abgenommen wurde. Der Schmelzpeak ist nicht mehr vorhanden. Nach dem RESS - Prozess liegt das Polymer amorph vor. Der Glasübergang ist als kleiner Peak im Bereich um 300 K zu erkennen, da die Partikel vorwiegend aus niedermolekularer Polymilchsäure bestehen.

Pulverdiffraktometrische Untersuchungen verschiedener Proben von L - PLA am Institut für

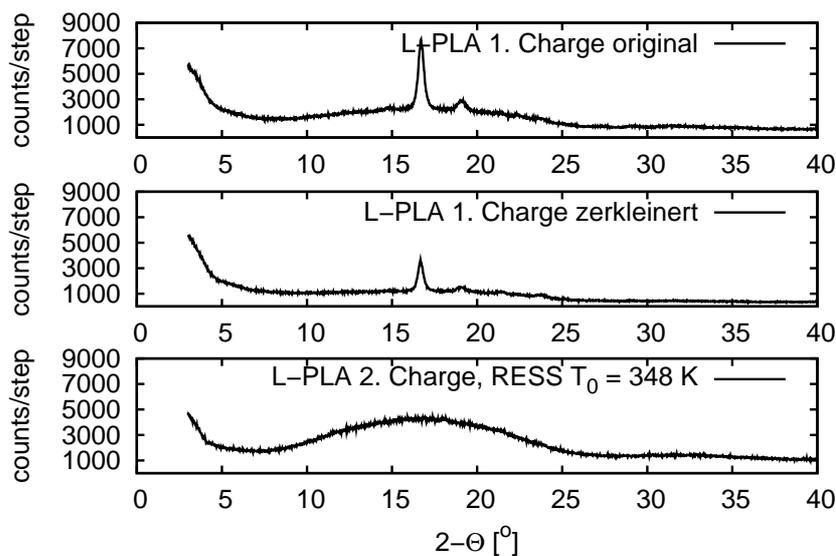


Abbildung 6.17: Pulverdiagramme von L - PLA nach verschiedenen Verarbeitungsschritten.

Kristallographie (jetzt Laboratorium für Applikationen der Synchrotronstrahlung) der Universität Karlsruhe (TH) zeigen einen deutlichen Einfluss der Partikelgröße auf die Kristallinität. Sie nimmt mit abnehmender Partikelgröße ab. In Abbildung 6.17 sind drei Pulverdiagramme von L - PLA dargestellt. Die Partikelgröße nimmt von oben nach unten ab. Die erste Probe wurde direkt nach der Produktion vermessen. Das zweite Diagramm zeigt L - PLA, nachdem es mit flüssigem Stickstoff gekühlt und anschließend im Mörser gemahlen wurde. Unten ist L - PLA nach dem RESS - Prozess zu sehen. Das Ursprungsmaterial zeigt eine Teilkristallinität mit einem charakteristischem Peak bei 16.7 (2θ) - Grad. Durch das Zerkleinern im Mörser wird die Kristallinität weiter reduziert und der charakteristische Peak wird deutlich kleiner. Nach dem RESS - Prozess liegt L - PLA amorph vor und das Pulverdiagramm zeigt keinen Peak.

Abbildung 6.18 zeigt die Molmassenverteilung des Originalmaterials vor den Versuchen und von Material, das nach den Versuchen aus dem Extraktor entnommen wurde. Das Material wurde zuerst vorextrahiert, so daß die niedermolekularen Anteile entfernt werden. Während der Versuche werden weiterhin die Moleküle mit der niedrigsten Molmasse bevorzugt extrahiert. Im Laufe der Versuche wurden bevorzugt die Moleküle bis zu einem Molgewicht von etwa 1500 g / mol gelöst. Die Molmassenverteilung wird durch die Extraktion enger und die Trennlinie auf der niedermolekularen Seite wird fast senkrecht.

Es wurden von allen drei Chargen Partikel erzeugt und mit DSC und REM untersucht. Von Charge 1 wurden Partikel mittels der Batch-Anlage hergestellt, deren Partikelgrößen über den Größenbereich von 100 nm bis einigen Mikrometern reichte. Die anderen beiden Chargen wurden in der Pilotanlage verarbeitet und es wurden verschiedene Vorexpansttemperaturen untersucht. Der Vorexpanstionsdruck war bei allen Versuchen 20 MPa. Als Lösungsmittel wurde CO_2 ver-

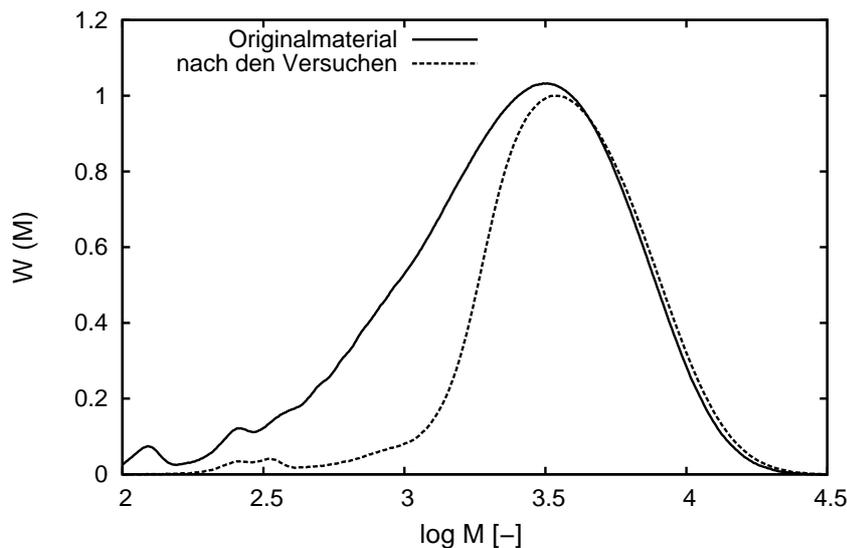


Abbildung 6.18: Molmassenverteilung von L - PLA der 3. Charge. Originalmaterial im Vergleich mit Material aus dem Extraktor nach den RESS - Versuchen.

wendet, die Extraktionstemperatur in der Pilotanlage betrug immer 313 K und die Expansion erfolgte über eine 50 μm Düse ($L / D = 1$) in die 300 mm lange Stahlkammer bei Umgebungsbedingungen.

Abbildung 6.19 zeigt REM - Aufnahmen von Partikel, die bei einer Vorexpanionstemperatur von 348 bzw. 378 K erzeugt wurden. Die bei 348 K erzeugten Partikel zeigen eine breite Größenverteilung. Die Partikelgrößen liegen zwischen 400 nm für das kleinste Partikel, bei 2.2 μm für das größere nicht aufgebrochene Partikel und 4.3 bzw. 4.8 μm für die aufgebrochenen Partikel. Die aufgebrochenen Partikel lassen den Schluss zu, daß es sich bei den Partikel um Hohlkugeln handelt. Bei einer Vorexpanionstemperatur von 378 K liegen die Partikelgrößen zwischen 500 nm und 2.5 μm , wobei die meisten Partikel im Größenbereich von 1 - 2 μm liegen. Aufgebrochene Partikel sind nicht zu finden.

Die Versuche mit der 3. Charge zeigen ein ähnliches Bild. REM - Aufnahmen wurden hier nur von typischen Einzelpartikel angefertigt (siehe Abb. 6.20). Bei einer Vorexpanionstemperatur von 348 K hat das Partikel eine Größe von etwa 1.5 μm . Bei $T_0 = 378$ K liegt die Partikelgröße bei ca. 750 nm.

Außerdem wurde mit der dritten Charge auch ein Versuch bei einer Vorexpanionstemperatur von 323 K durchgeführt. Hier sind die typischen RESS - Partikel mit einem Durchmesser von etwa 200 nm zu finden, bei völliger Abwesenheit von größeren Partikel.

Um den Partikelbildungsmechanismus zu verstehen, wurde das Phasenverhalten der dritten Charge untersucht. Hierzu wurde die Schmelzdruckkurve bestimmt (siehe Abb. 6.1). Bei 20 MPa liegt der Schmelzpunkt der reinen L - PLA der nicht vorextrahierten 3. Charge in CO_2 , bei etwa

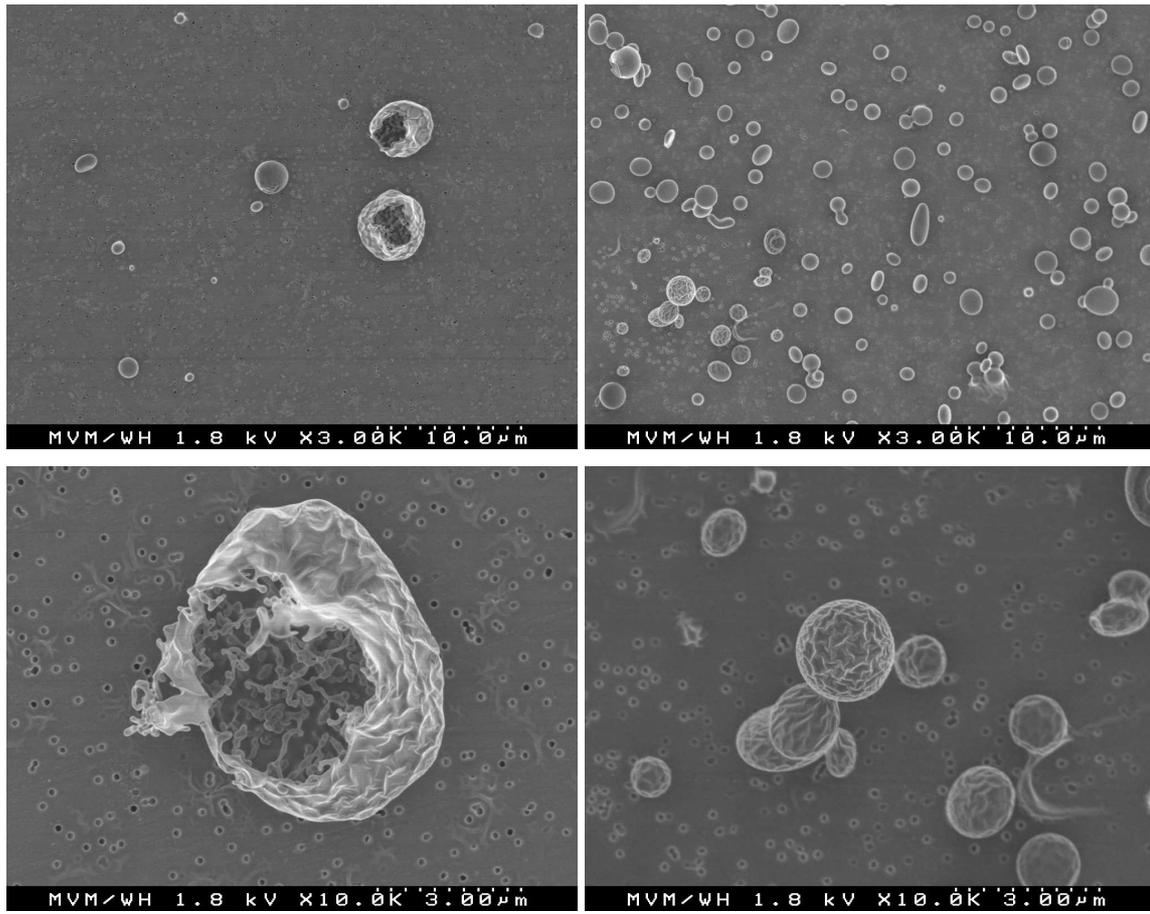


Abbildung 6.19: REM - Aufnahmen von L - PLA (2. Charge); Vorexpanstempertur links 348 K, rechts 378 K. (Aufnahmen: Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik, Universität Karlsruhe (TH), Aufnahme unten rechts in [110]).

356 K, was einer Schmelzpunktdepression gegenüber 0.1 MPa von 48 K entspricht.

Des Weiteren wurde der Zustand des Gemisches vor der Expansion untersucht. Hierfür wurde die zwischen Vorexpanstrecke und Düse eingebaute beheizte Mischkammer genutzt. Sie hat ein Innenvolumen von 35 ml und ist mit Saphirfenstern ausgestattet. Mittels des 3 - WEM wurde die Abschwächung der drei Wellenlängen gemessen. Reines CO₂ führt bei 20 MPa bei keiner der vermessenen Temperaturen zu einer messbaren Abschwächung. Das Gemisch zeigt bei einem Druck von 20 MPa und ab einer Temperatur von 353 K eine Abschwächung aller drei Wellenlängen. Dies weist auf die Bildung einer zweiten, diskontinuierlichen Phase hin und korrespondiert mit den Messwerten für die SLG - Linie. Durch die fehlende Kenntnis und Bestimmbarkeit des Brechungsindex kann keine Aussage über die Größe der Tröpfchen gemacht werden.

Unterhalb der Schmelztemperatur von etwa 353 K findet die Partikelbildung auf dem bekannten Weg der Koagulation und Agglomeration aus einer einphasigen Lösung statt. Die Partikel zeigen die bekannte Morphologie und Partikelgröße. Oberhalb der Schmelztemperatur zerfällt

6 Diskussion der Ergebnisse

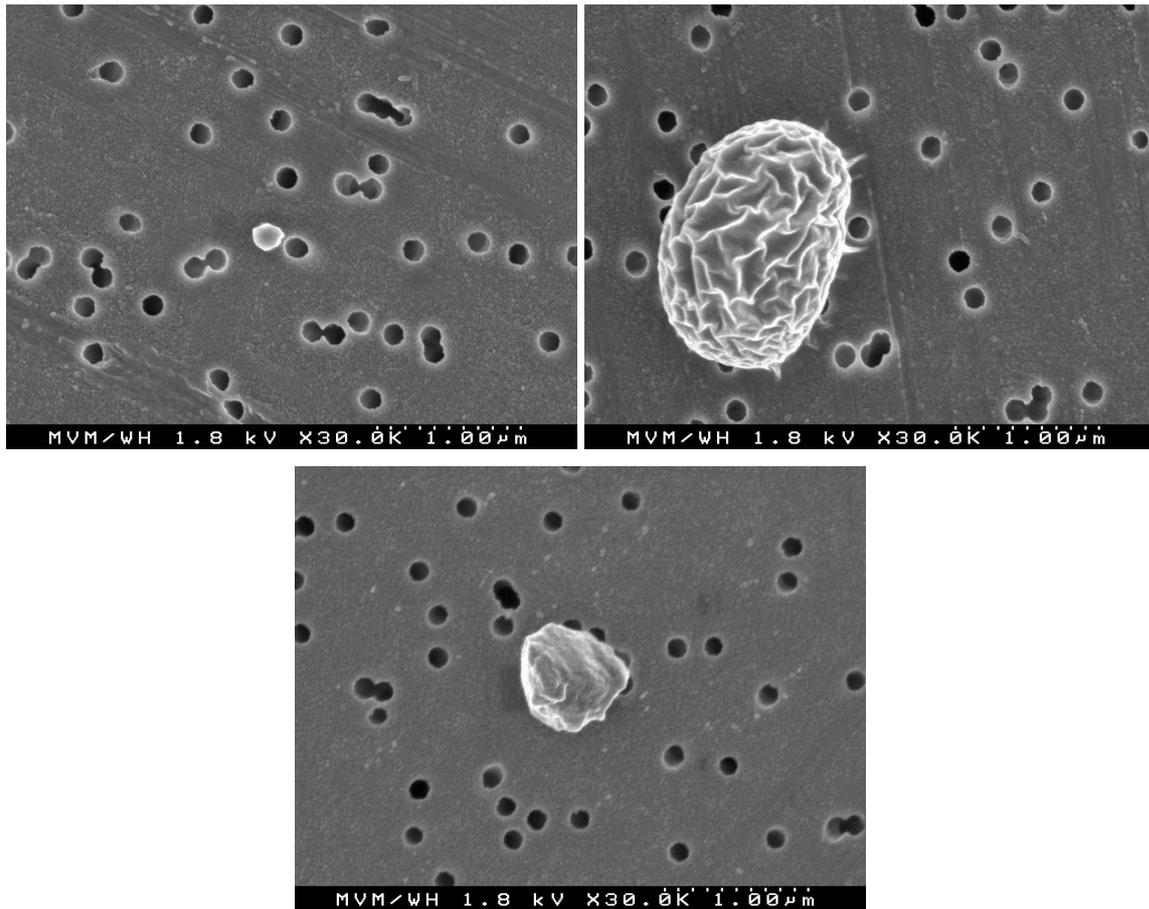


Abbildung 6.20: REM - Aufnahmen von L - PLA (3. Charge) Vorexpanstempertur links 323 K, rechts 348 K, unten 378 K. (Aufnahmen: Institut für Mechnische Verfahrenstechnik und Mechanik, Universität Karlsruhe (TH).)

Tabelle 6.9: Zusammenfassung der Messergebnisse für CO₂ / L - Polymilchsäure bei $p_0 = 20$ MPa, $T_E = 313$ K, $d_{Düse} = 50$ μm, $L / D = 1$ in die 300 mm lange Stahlkammer bei Umgebungsbedingungen.

T_0	Charge	x [nm]	Form
323	3	200	Kugel, geschlossen
348	2	400 - 4800	Kugel, zum Teil aufgeplatzt
348	3	1500	Kugel, geschlossen
378	2	500 - 2500	Kugel, geschlossen
378	3	750	Kugel, geschlossen

das Gemisch vor der Expansion in zwei Phasen: eine polymerarme kontinuierliche Phase und eine polymerreiche, tröpfchenförmige Phase. Bei der Expansion bilden sich die Partikel direkt aus den Tröpfchen, die dann durch das gelöste CO₂ aufquellen und teilweise aufplatzen. Bei höheren Temperaturen nimmt die Löslichkeit in der kontinuierlichen Phase zu und die Tröpfchen werden kleiner, was zu kleineren Partikel führt.

6.6.2 DL - Polymilchsäure

Zusätzlich zu den Versuchen mit selbsthergestellter L - PLA wurden Versuche mit DL - Polymilchsäure (DL - PLA) der Firma Purac / Biochem durchgeführt. Es wurden zwei Chargen mit einer intrinsischen Viskosität von $[\eta] = 0.14 \text{ dl / g}$ bzw. 0.19 dl / g verwendet. Von der ersten Charge waren 10 g und von der zweiten Charge 250 g vorhanden. Aufgrund der geringen Menge wurde die erste Charge nur für Vorversuche benutzt.

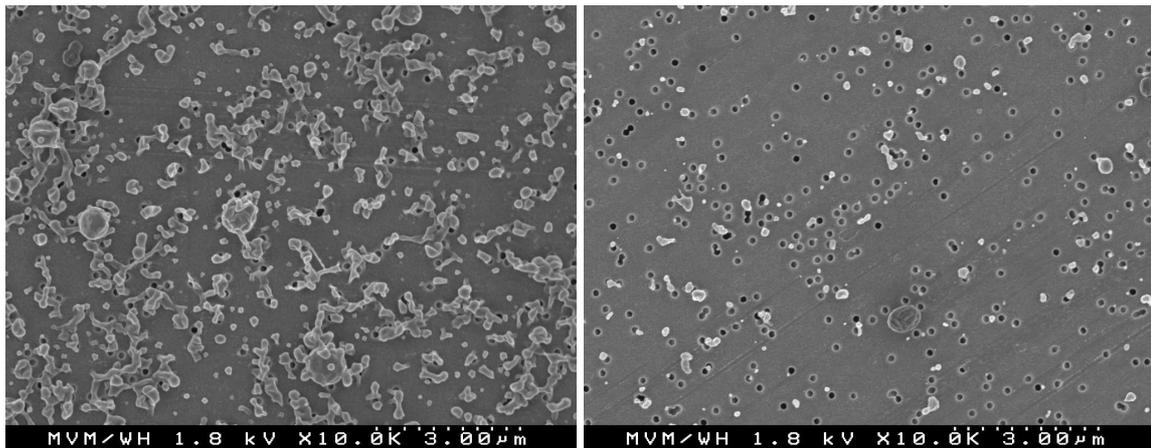


Abbildung 6.21: DL - PLA ($[\eta] = 0.19 \text{ dl / g}$): Vorexpanstempertur links 348 K, rechts 378 K. (Aufnahmen: Institut für Mechnische Verfahrenstechnik und Mechanik, Universität Karlsruhe (TH)).

In Abbildung 6.21 zeigt das linke Bild Partikel, die bei 20 MPa und 348 K Vorexpanstempertur erzeugt wurden. Es sind Einzelpartikel und Agglomerate aus Einzelpartikel in der Größenordnung von 100 - 300 nm und einige größere ballonartige Partikel zwischen 500 und 850 nm zu sehen. Die Aufnahme von Partikel, die bei 20 MPa und 378 K Vorexpanstempertur erzeugt wurden (rechtes Bild) zeigt eine ähnliche Zusammensetzung: Partikel in der Größenordnung von 70 - 300 nm und ein ballonartigen Partikel von 600 nm Größe. Durch die kürzere Probennahmezeit kommt es auf dem Filter nicht zu Agglomeration. Die Ausbeuten bei DL - PLA waren etwa um den Faktor 5 - 10 kleiner als bei L - PLA. Die Lage der SLG - Linie von DL - PLA ist unbekannt. Aus den Partikelmorphologien der Versuche mit L - PLA kann abgeleitet werden, daß die Vorexpanstempertur von 348 K nahe der SLG - Linie liegt. Dies würde dann die Morphologie der Partikel erklären, die wie bei L - PLA ballonförmig sind. Ebenso werden die Partikel der Polymilchsäure durch die erhöhte Löslichkeit bei höheren Temperaturen wieder kleiner. Bei DL - PLA werden bei beiden Temperaturen die Partikel wesentlich kleiner als bei L - PLA. Dies kann auf die geringere Löslichkeit und die geringere Kollisionswahrscheinlichkeit in der Expansionskammer zurückgeführt werden.

6.7 Phytosterol und Eudragit[®] L100-55

Zur Stabilisierung der mit dem RESS - Verfahren erzeugten Partikel, wurde versucht, auf bekannte und für medizinische Anwendungen zugelassene Überzugsmaterialien zurückzugreifen. Es wurde der aus Reinstoffmessungen bekannte Stoff Phytosterol (siehe Kapitel 6.3) verwendet, um ihn mit dem für pharmazeutische Anwendungen zugelassenen Zusatzstoff Eudragit[®] in seiner festen Formulierung L100-55 zu überziehen. Im Rahmen dieser Untersuchungen sollte auch die Eignung verschiedener Analysemethoden zur Substanzidentifikation, Konzentrationsbestimmung und Strukturanalyse der Gemische bestimmt werden.

Von Phytosterol ist die ausreichend gute Löslichkeit in überkritischem CO₂ bekannt und konnte durch Versuche mit reinem Phytosterol in überkritischem N₂O bestätigt werden. Es gelang jedoch nicht, reines Eudragit[®] L100-55 in überkritischem CO₂ bzw. N₂O in messtechnisch erfassbaren Mengen zu mikronisieren. Es wurden für das Gemisch Phytosterol / Eudragit[®] L100-55 Versuche mit der batchweise betriebenen Anlage und dem Lösungsmittel N₂O und CO₂, sowie mit der Pilotanlage und dem Lösungsmittel CO₂ durchgeführt. In beiden Fällen wurde das Gemisch in einem Extraktor vorgelegt. Der Betriebsdruck betrug immer 20 MPa. Während die mit der batchweise betriebenen Anlage erzeugten Partikel mit allen oben beschriebenen Methoden untersucht wurden, kam bei den Produkten der Pilotanlage nur die Rasterelektronenmikroskopie zum Einsatz, da der Filter der Expansionskammer schon nach kurzer Zeit mit einem gasdichten Eudragitbelag überzogen war und die Messung abgebrochen werden musste. Im Folgenden werden die Ergebnisse der batchweise betriebenen Anlage aufgeführt.

Tabelle 6.10: Partikelgrößen für Gemische aus Phytosterol mit Eudragit[®] L100-55 und reines Phytosterol. Alle Düsen haben L / D = 1. Die Betriebsparameter sind in der Tabelle aufgeführt.

-	Phy./Eu.(1:1)	Phy./Eu.(1:10)	Phyto. Batch	Phyto. Pilot
Lösungsm.	N ₂ O	N ₂ O	CO ₂	CO ₂
d _{Düse} [μm]	20	20	35	50
Kammer	Stahl 300 mm	Stahl 300 mm	KS 300 mm	KS 600 mm
p _E [MPa]	18.5-21.0	18.0-20.0	16.0	20
T _E [K]	320-350	308-340	308-358	323
T ₀ [K]	373	373	358	348
T _{Düse} [K]	373	373	353	348
x _{NV} [nm]	191 ± 64	183 ± 44	192 ± 64	166 ± 46

Die Expansion der mit überkritischem N₂O gelösten Phytosterol / Eudragit[®] L100-55 - Gemische wurde in die Stahlkammer mit einer Länge von 300 mm durchgeführt und die Partikelgrö-

ßen online und in - situ mit dem 3 - WEM - Messgerät gemessen. Wie aus Tabelle 6.10 ersichtlich ist, stimmen die Werte von x_{NV} sehr gut mit Vergleichsmessungen von reinem Phytosterol überein, die bei ähnlichen Extraktionsbedingungen mit überkritischem CO_2 gemacht wurden. Eine Vergleichsmessung wurde in der Pilot - Anlage bei konstantem Druck und konstanter Extraktionstemperatur gefahren, eine weitere mit der batchweise betriebenen RESS - Anlage. Um den Druck konstant zu halten wird bei der batchweise betriebenen Anlage die Temperatur nachgeführt, so dass die Extraktionstemperatur während des Versuches nicht konstant bleibt. Die Messungen sind aber dennoch gut miteinander vergleichbar. Der Einfluss von Extraktionstemperatur T_E und Extraktionsdruck p_E auf die Partikelgröße ist relativ gering. Ebenso haben auch Expansionskammer - und Düsengeometrie keinen Einfluss. Bei allen Messungen liegt der Wert für x_{NV} im Bereich von 150 - 200 nm.

Für das Stoffsystem Phytosterol / Eudragit® L100-55 (1:1) sind die Ergebnisse der 3 - WEM - Messung in drei Diagrammen in Abb. 6.22 dargestellt. Die drei Teildiagramme zeigen den Verlauf der Intensität, der Partikelgröße und der Anzahlkonzentration über die Versuchszeit. Anfänglich liegen die gemessenen Partikelgrößen im Bereich zwischen 150 und 250 nm mit einigen kleineren Abweichungen. Nach etwa 35 Minuten nehmen die Schwankungen auf einen Bereich von 100 nm bis 400 nm zu. Die Schwankungen können teilweise durch die Einflüsse der Spülluft mit einem Volumenstrom von 200 l / h und der Vakuumpumpe erklärt werden. Der Betrieb der Vakuumpumpe und der Spülluft regen das System zu Schwingungen an, welche das Lasersignal stören können. Auch die Bestimmung der Anzahlkonzentration unterliegt diesen Schwankungen. Bei anfänglich hohen Konzentrationen erkennt man nach 30 Minuten einen im Mittel deutlichen Abwärtstrend, da gegen Ende des Experiments der Extraktionsdruck aufgrund der geringen, im Behälter verbliebenen Menge Lösungsmittel, sinkt und somit weniger Partikel produziert werden. Betrachtet man den Verlauf der relativen Intensitäten $\frac{I}{I_0}$, so erkennt man in den ersten Minuten eine Totzeit, in der noch keine Partikel produziert werden. Sobald mit Stoff beladenes Fluid durch die Düse entspannt wird, sinkt die relative Intensität durch die Streuung an den Partikel. Bei $t = 7$ min, $t = 17.5$ min und $t = 34$ min hat die Intensität lokale Maxima, die durch die Akkumulation von Partikel in der Kammer zu erklären sind. Der Druckverlust am Filter steigt durch die abgeschiedenen Partikel stetig langsam an, so dass sich der Expansionskammerdruck erhöht. Der Absaugungsstrom wird dann von Hand am Ventil der Vakuumpumpe nachreguliert. Die Druckreduktion baut die Ansammlung ab und die Kurven beginnen wieder zu fallen.

Durch die 3 - WEM - Messung konnten mittlere Partikelgrößen von $x_{NV} \simeq 200$ nm bestimmt werden, die im Vergleich zu früheren Messungen mit reinem Phytosterol gut übereinstimmen. Da es nicht gelang, den abgezogenen Gasmassenstrom konstant zu halten, konnten keine verlässlichen Aussagen über die Anzahl - und Volumenkonzentrationen in der Gasphase gemacht werden.

6 Diskussion der Ergebnisse

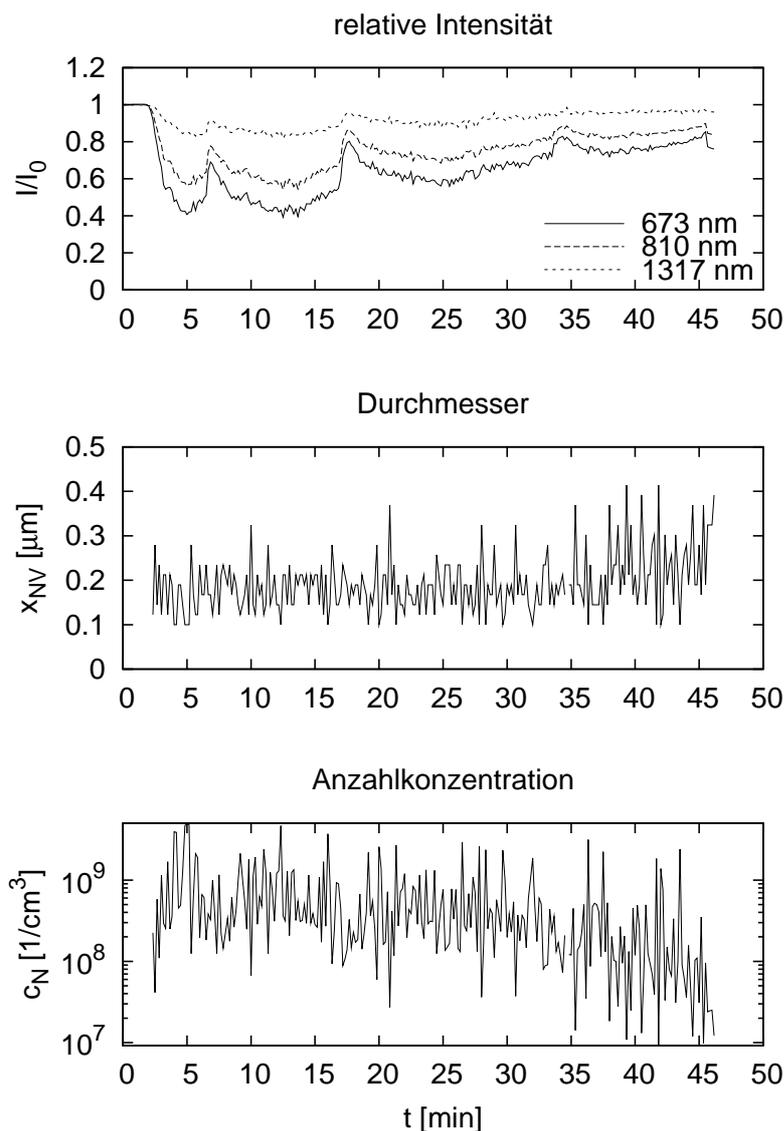
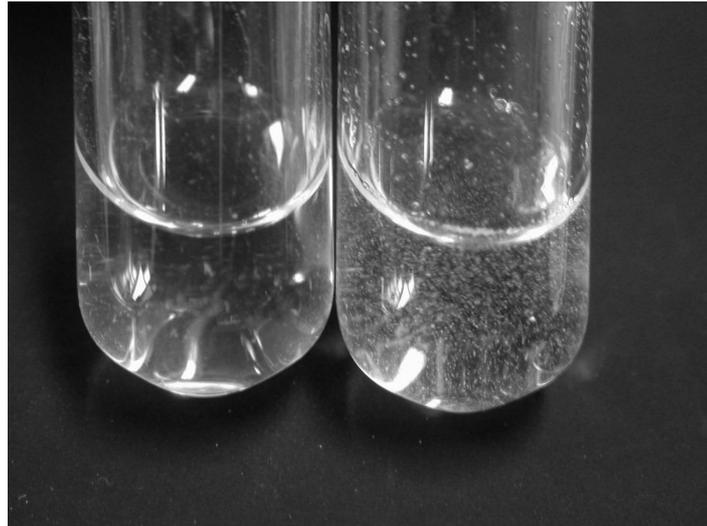
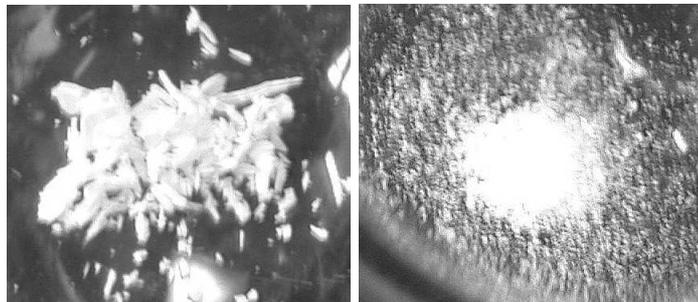


Abbildung 6.22: 3 - WEM: Messprotokoll für einen Versuch mit CO_2 / Phytosterol / Eudragit[®] L100-55 (1:1).

Die mikronisierten Pulver wurden nach dem Versuch vom Filter abgekratzt und in Glasbehälter umgefüllt. Es konnte ein deutlicher Unterschied im Fließverhalten zwischen reinem Phytosterol und den Gemischen festgestellt werden. Während die Proben von reinem Phytosterol eher klumpig waren, formten die Proben aus den Gemischen grobe Partikel, die sich umschütten ließen (Abb. 6.23 b und c). Um Eudragit[®] nachzuweisen wurden die Proben in Ethylacetat gelöst. Während Phytosterol in Ethylacetat löslich ist, ist Eudragit[®] L100-55 gänzlich unlöslich [98]. Reines mikronisiertes Phytosterol löste sich, während das mikronisierte Gemisch eine Suspension bildete (Abb. 6.23 a). Dies zeigt, dass bei einem Vorlagenverhältnis von 1:1 Phytosterol / Eudragit[®] L100-55 genügend Eudragit[®] in den hergestellten Partikel enthalten war um es in



(a) Lösung von reinem Phytosterol (links) und Gemisch (rechts) in Ethylacetat



(b) Phytosterolpulver nach RESS (c) Pulver des Gemisches nach RESS

Abbildung 6.23: Vergleich mikronisiertes Phytosterol und mikronisiertes Gemisch aus der Vorlage 1:1 Phytosterol / Eudragit® L100-55. Lösungsmittel beim Mikronisieren war N₂O.

diesem Test zu visualisieren. Beim Test mit einer Probe, die bei einem Vorlagenverhältnis von 1:10 hergestellt wurde, zeigt sich das gleiche Bild.

Abbildung 6.24 zeigt die Pulverdiagramme von reinem Phytosterol, reinem Eudragit® L100-55 und mit N₂O mikronisiertem Gemisch aus einer 1:10 Vorlage. Im Pulverdiagramm von reinem Phytosterol (oben) sind charakteristische Peaks hoher Intensität zu erkennen, die sich bei ca. 15° bis zu 3500 Counts / step erstrecken und die sich deutlich vom Hintergrundrauschen abheben. Anhand dieses ausgeprägten Beugungsmusters kann Phytosterol eindeutig als Substanz mit kristalliner Struktur identifiziert werden.

Im Gegensatz dazu ist im Pulverdiagramm von reinem Eudragit® L100-55 nur Rauschen zu erkennen, was auf eine regellose amorphe Struktur des Eudragits® hindeutet. Ohne charakteristische Peaks kann sich Eudragit® L100-55 nicht vom Hintergrundrauschen der Trägermaterialien abheben, die ihrerseits schon amorphe Strukturen besitzen. Eine Identifikation von Eudragit®

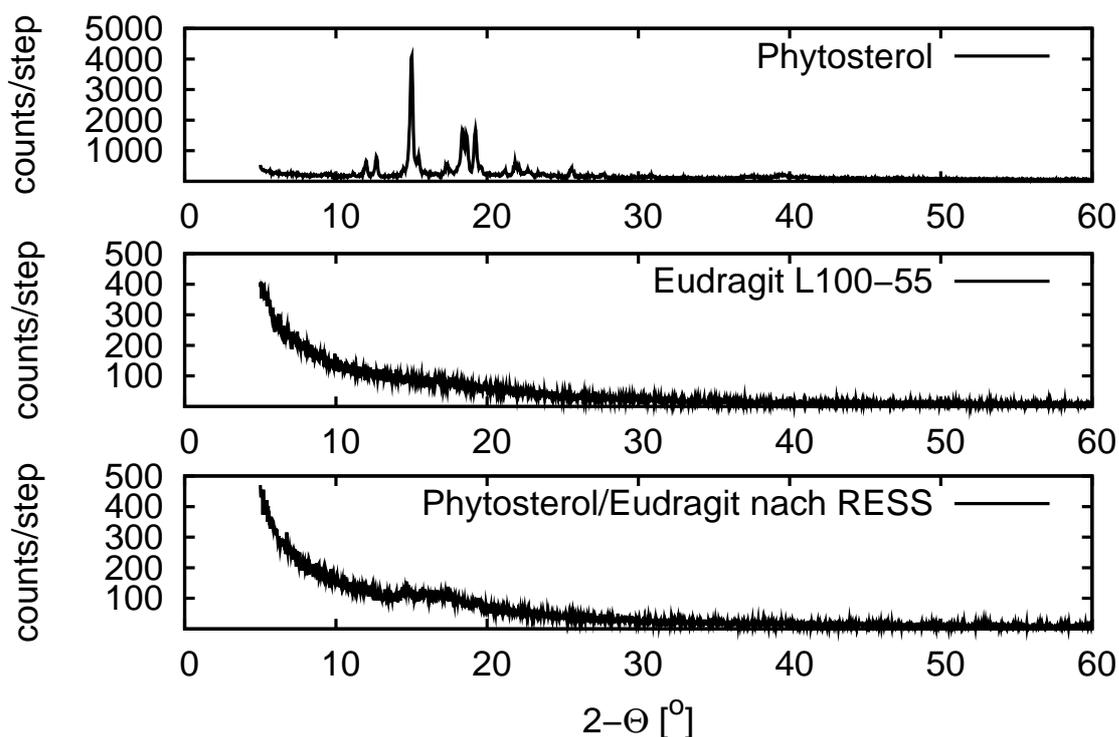


Abbildung 6.24: Pulverdiagramme von reinem Phytosterol, reinem Eudragit[®] L100-55 und dem RESS - Produkt aus einer 1:10 Phytosterol / Eudragit[®] L100-55 Vorlage.

im Gemisch ist nicht möglich. Es ist zu erkennen, dass das mikronisierte Gemisch vorwiegend amorph vorliegt. Bei Gemischen von Phytosterol und Polymilchsäure bleibt in allen Gemischen eine Teilkristallinität erhalten (Kap. 6.8). Das Gemisch Phytosterol / Eudragit[®] L100-55 muss eine besondere Struktur ausbilden, in der Phytosterol keine messbaren kristallinen Bereiche ausbilden kann.

Sämtliche pulverdiffraktometrischen Untersuchungen wurden im Institut für Kristallographie (jetzt Laboratorium für Applikationen der Synchrotronstrahlung) der Universität Karlsruhe (TH) durchgeführt.

Zur Bestimmung von Stoffgehalten ist die differentielle Kalorimetrie gut geeignet [15]. Durch die Kalorimetrie ist es möglich, stoffspezifische Glasübergangs - und Schmelztemperaturen zu ermitteln. In einer polynären Mischung sollte es möglich sein, Stoffe anhand ihrer kalorischen Daten in einem Kalorimetriediagramm zu identifizieren.

Die Messungen wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen durchgeführt. Es wurde der erste Heizlauf mit einer Heizrate von 10 K / min aufgenommen. Betrachtet man die Messreihen in Abb. 6.25 so fällt auf, dass sich die beiden Reinstoffe in ihrem Verlauf deutlich unterscheiden. Reines Phytosterol besitzt einen ausgeprägten Peak zwischen

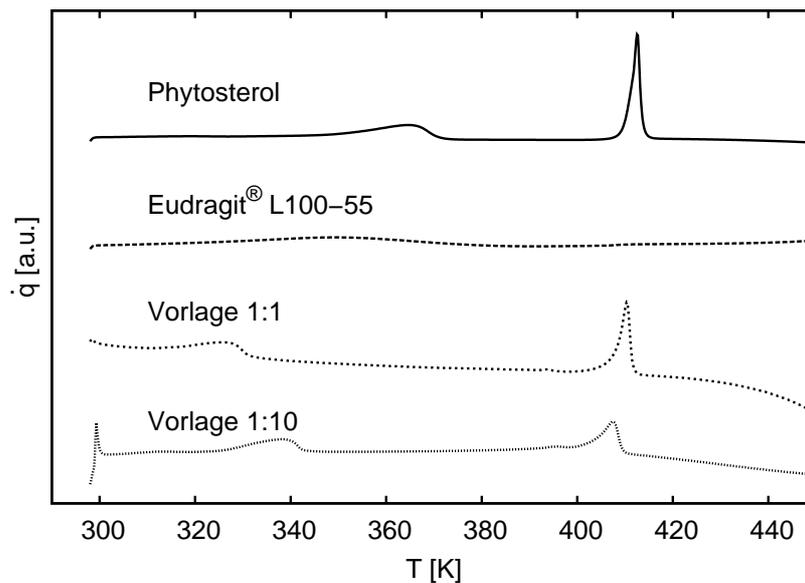


Abbildung 6.25: DSC-Analyse 1. Heizlauf. Reines Phytosterol, Eudragit® L100-55 und Mikronisat aus Phytosterol / Eudragit® L100-55 im Vorlagenverhältnis 1:1 bzw. 1:10 (von oben nach unten). Die Kurven sind im gleichen Maßstab dargestellt, jedoch auf der Ordinate verschoben.

Tabelle 6.11: Untersuchungsergebnisse der DSC für Phytosterol und Eudragit® L100-55 im Originalzustand und ihrer mikronisierten Gemische bei unterschiedlichen Vorlagenverhältnissen. Dargestellt ist der erste Heizlauf.

Stoffsystem	T_m [K]	Δh_m [J / g]	Einwaage [mg]
Eudragit® L100-55	–	–	5.15
Phytosterol	410.27	53.60	4.06
Phytosterol / Eudragit® (1:1)	407.74	49.18	0.48
Phytosterol / Eudragit® (1:10)	402.39	41.32	1.35

412 und 413 K, der mit dem bekannten Schmelzpunkt der Hauptkomponente β - Sitosterol von 413.2 K gut übereinstimmt [90]. Der in Tabelle 6.3 dargestellte und am Institut für Thermische Verfahrenstechnik, Universität Karlsruhe (TH), gemessene Schmelzpunkt von 413.8 K und die Schmelzenthalpie von 48.94 J / g wurden im zweiten Heizlauf ermittelt. Beim definierten Abkühlen mit 10 K / min kommt es zu einer Rekristallisation. Dies kann dazu führen, dass sich Schmelztemperatur und -enthalpie leicht ändern.

Eudragit® L100-55 zeigt hingegen keine ausgeprägten kalorischen Effekte. Die Software des DSC - Gerätes ermittelt einen Glasübergang bei 408.21 K. Der Glasübergang geht mit einer Änderung der Wärmekapazität einher und somit einer Änderung der Kurvensteigung. In Tabelle 6.11 sind die Ergebnisse der in Abb. 6.25 dargestellten Kurven zusammengestellt. Es ist anhand

6 Diskussion der Ergebnisse

der Zahlenwerte zu erkennen, dass sich der Schmelzpunkt und die spezifische Schmelzenthalpie der RESS - Produkte zu kleineren Werten verschiebt, je mehr Eudragit[®] L100-55 in der Ausgangsmischung vorlegt wird. Die Zusammensetzung kann auf diese Weise nicht zuverlässig quantitativ bestimmt werden, da keine Vergleichswerte von Phytosterol nach dem RESS - Prozess aufgenommen wurden. Bei der Untersuchung des reinen Phytosterols (Abb. 6.7 und Tab. 6.3) zeigt sich, dass die mikronisierten Partikel eine geringere Schmelzenthalpie und Schmelztemperatur haben. Die Schmelzenthalpie wird um etwa 12 % reduziert und der Schmelzübergang findet bei einer 2 K niedrigeren Temperatur statt. Vergleicht man die Schmelzenthalpien von reinem Phytosterol und den Gemischen, die in Tabelle 6.11 dargestellt sind, so werden bei den aus einer 1:1 Vorlage hergestellten Partikel nur noch 92 % und bei den aus einer 1:10 Vorlage hergestellten Partikel 77 % der ursprünglichen Enthalpie zum Schmelzen benötigt. Während bei der ersten Mischung die Abnahme der Schmelzenthalpie noch in der Größenordnung liegt, die durch die Mikronisierung erreicht werden kann, ist bei der zweiten Mischung die Abnahme wesentlich größer. So kann man anhand dieser Schmelzpunkterniedrigung belegen, dass bei zunehmendem Eudragitanteil im Ausgangsgemisch auch der Anteil im RESS - Produkt zunimmt.

Mit der Infrarotspektroskopie lassen sich anhand des Spektrums die einzelnen funktionellen Gruppen bestimmen, sofern ihre Banden durch infrarotes Licht angeregt werden können.

In Abb. A.2 (im Anhang) sind die IR - Spektren der beiden Reinstoffe und der Mischung zu sehen. Vergleicht man die Messkurven von Phytosterol und der Mischung Eudragit[®] L100-55 / Phytosterol, so erkennt man einen nahezu identischen Verlauf mit fast gleicher Peak - Verteilung. Daraus lässt sich schließen, dass überwiegend Phytosterol im RESS - Produkt enthalten ist. Dass sich die Höhe der Peaks beider Proben grundlegend unterscheiden liegt daran, dass bei der Aufnahme des Spektrums unterschiedliche Schichtdicken verwendet wurden, die exponentiell in die Durchlässigkeit eingehen (siehe Grundlagen Kapitel 5.5.1). Bei genauerer Analyse des IR - Spektrums werden den Absorptionsbanden chemisch strukturelle Gruppen aus einer Datenbank [111] zugeordnet, die für eine Absorption in diesem Wellenzahlenbereich in Betracht gezogen werden können. Die Identifikation eines Stoffes gilt dann als sicher, wenn Absorptionsbanden auftreten, die nur von bestimmten strukturellen Gruppen stammen können, welche dieses Molekül charakterisieren. Man kann in diesem Spektrum erkennen, dass charakteristische Phytosterol - Banden mit einigen Eudragit[®] - Banden zusammenfallen und im RESS - Produkt überlagern (z. B. bei $k = 1466 \text{ cm}^{-1}$ und $k = 1381 \text{ cm}^{-1}$). Durch die starke Dominanz von Phytosterol ist in diesem Fall keine Aussage mehr über Anteile von Eudragit[®] L100-55 im RESS - Produkt möglich. Betrachtet man das Absorptionsspektrum des RESS - Produkts jedoch genauer, so sind bei $k = 1720 \text{ cm}^{-1}$ und $k = 1242 \text{ cm}^{-1}$ weitere kleinere Peaks erkennbar. Diese sind im Absorptionsspektrum von reinem Phytosterol nicht zu sehen jedoch bei Eudragit[®] L100-55 vorhanden. Bei $k = 1720 \text{ cm}^{-1}$ befindet sich eine Absorptionsbande, die die Valenzschwingung der Kohlenstoff - Sauerstoff - Doppelbindung (C=O) in der Carbonsäureestergruppe (R₁-CO-O-

R₂) charakterisiert. Normalerweise schwingt diese bei gesättigten Carbonsäureestern zwischen $k = 1735 - 1745 \text{ cm}^{-1}$ [112], kann aber je nach Beschaffenheit der Reste R₁ und R₂ etwas höher oder niedriger schwingen. Die Absorptionsbande bei $k = 1242 \text{ cm}^{-1}$ lässt sich durch die Gerüst- und Valenzschwingung der Kohlenstoff - Sauerstoff - Bindung (C-O) in der Carbonsäureestergruppe erklären [112]. In der Regel liegt diese in einem Bereich von $1260 - 1180 \text{ cm}^{-1}$.

Durch die IR - Spektroskopie kann anhand der typischen Absorptionsbanden von Carbonsäureestergruppen Eudragit® L100-55 im RESS - Produkt qualitativ nachgewiesen werden. Quantitative Aussagen können auf Grund der geringen Mengen von Eudragit® L100-55 und der starken Dominanz von Phytosterol im RESS - Produkt jedoch nicht gemacht werden. Die Analysen der IR - Spektroskopie wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen durchgeführt.

Im Vergleich zu den vorangegangenen Analysemethoden kann durch das Rasterelektronenmikroskop (REM) kein direkter Nachweis für Substanzen erbracht werden. Untersucht wurden die Strukturen von reinem Phytosterol und der Mischung von Phytosterol / Eudragit® L100-55 nach dem RESS - Prozess. Unter Zuhilfenahme einer Sonde im Partikel - Freistrahlsystem wurde eine Probe auf einen Nuclepore® - Polycarbonatfilter gezogen und im Institut der Mechanischen Verfahrenstechnik und Mechanik (MVM) der Universität Karlsruhe (TH) untersucht. In Abb. 6.26 und 6.27 sind die Strukturen von Phytosterol und der Mischungen in verschiedenen Vergrößerungen zu erkennen. Der Maßstab ist jeweils im rechten unteren Bildrand eingetragen.

Abbildung 6.26 zeigt Partikel die mit CO₂ als Lösungsmittel hergestellt wurden. Die beiden Bilder oben zeigen reines Phytosterol. In der Mitte sind zwei Bilder von Partikel zu erkennen, die aus einer 1:1 Vorlage aus Phytosterol und Eudragit® L100-55 hergestellt wurden. Die beiden unteren Bilder zeigen Partikel aus einer 1:10 Vorlage. Übereinanderstehende Bilder haben die gleiche Vergrößerung. Auf allen Aufnahmen sind runde bis ovale Partikel zu erkennen, die Agglomerate bilden. Bei reinem Phytosterol und den aus der 1:1 Vorlage hergestellten Partikel sind außerdem stäbchenförmige Partikel von einigen Mikrometern Länge zu sehen. Die aus reinem Phytosterol gebildeten Partikel haben einen Durchmesser von 200 - 400 nm und die Stäbchen eine Länge von 2 - 3 µm. Die Stäbchen treten bei den Versuchen an der Pilotanlage für das Stoffsystem CO₂ / Phytosterol sehr selten auf und sind auf Abb. 6.5 kaum zu erkennen.

Die aus der 1:1 Vorlage erzeugten Partikel sind mit einem Durchmesser von 100 - 200 nm etwa halb so groß wie die Partikel des reinen Phytosterols. Die Struktur der Agglomerate ist ähnlich, jedoch zeigt die Mischung mehr Verzweigungen. Ein anderes Bild ergibt sich bei den aus einer 1:10 Vorlage mikronisierten Partikel. Hier bilden die Partikel kleine Agglomerate aus wenigen Partikel mit Durchmessern von 200 - 400 nm. Stäbchenförmige Partikel sind nicht mehr zu finden.

Abbildung 6.27 zeigt Partikel die mit N₂O als Lösungsmittel hergestellt wurden. Die drei Bilder in der linken Spalte zeigen reines Phytosterol und die rechte Spalte zeigt Partikel die aus

6 Diskussion der Ergebnisse

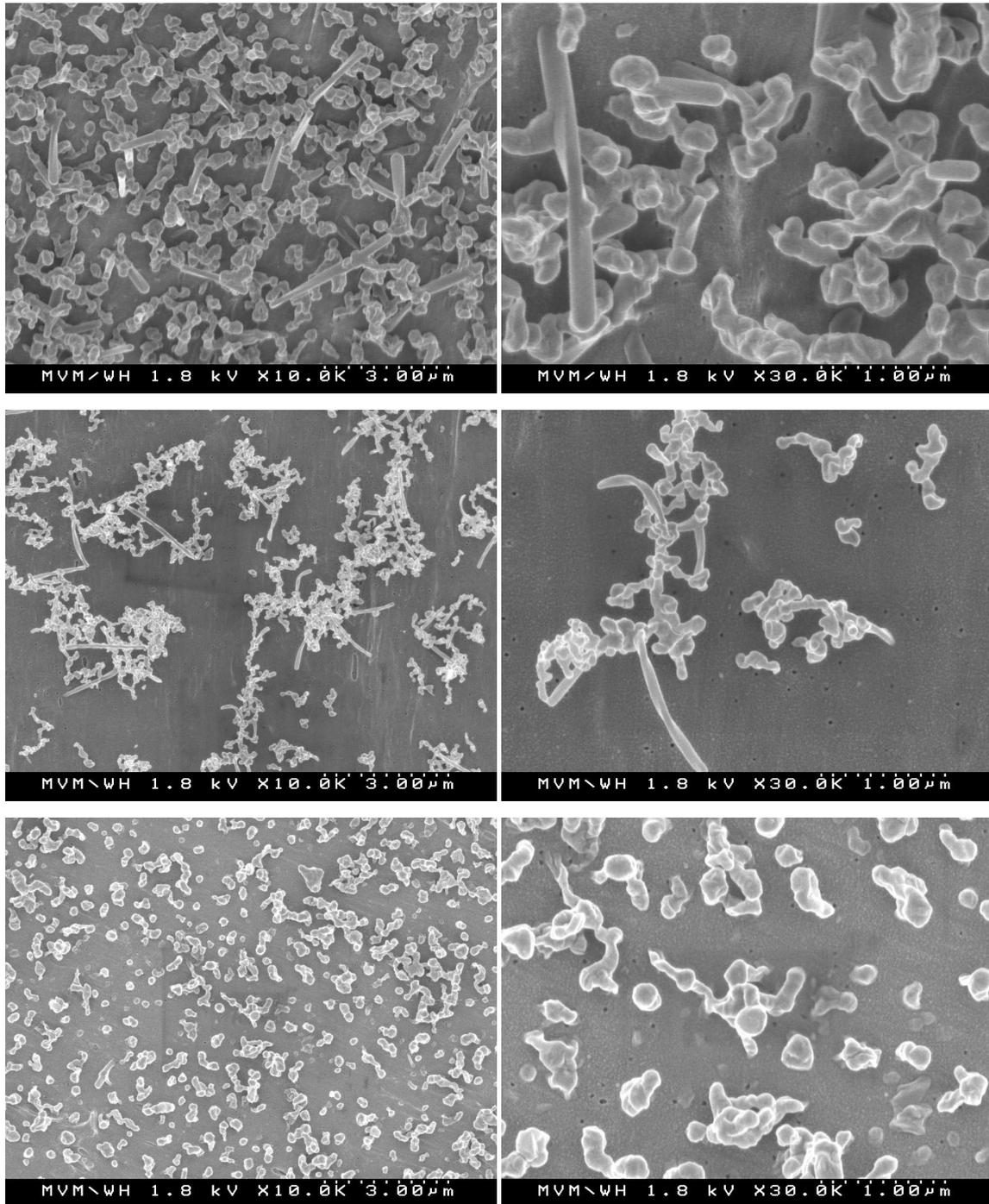


Abbildung 6.26: REM - Aufnahmen von Partikel aus Phytosterol und Eudragit[®] L100-55. Es kam die batchweise betriebene Anlage mit einer Düse mit 20 μm Durchmesser zum Einsatz. Als Lösungsmittel wurde CO_2 bei einem Druck von 20 MPa verwendet. Reines Phytosterol (oben), Gemische aus Phytosterol und Eudragit[®] aus einer Vorlage im Massenverhältnis 1:1 (Mitte) und 1:10 (unten).

einer 1:10 Vorlage erzeugt wurden. Die Bilder für das reine Phytosterol sind nicht von Bildern des mit CO_2 verarbeiteten Stoffes zu unterscheiden. Die Agglomerate sind aus Primärpartikel mit einem Durchmesser von 100 - 200 nm aufgebaut. Einige wenige stäbchenförmige Partikel

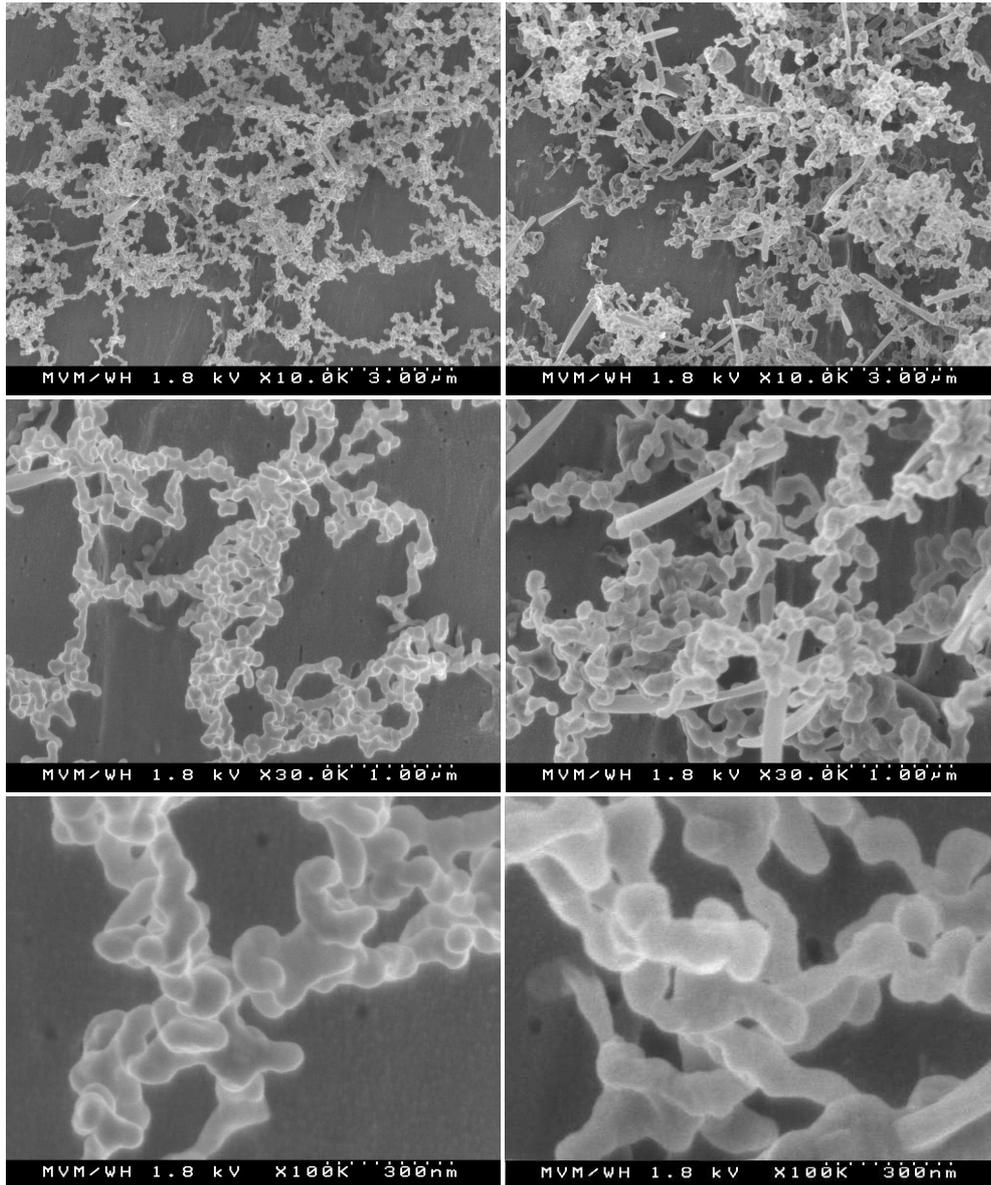


Abbildung 6.27: REM - Aufnahmen von Partikel aus Phytosterol und Eudragit® L100-55. Es kam die batchweise betriebene Anlage mit einer Düse mit 20 µm Durchmesser zum Einsatz. Als Lösungsmittel wurde N₂O bei einem Druck von 20 MPa verwendet. Reines Phytosterol (links) und ein Phytosterol / Eudragitgemisch aus einer Vorlage im Massenverhältnis 1:10 (rechts).

mit einer Länge von etwa 2 µm sind ebenfalls zu erkennen. Diese Stäbchen, jedoch in größerer Anzahl, finden sich bei Partikel aus dem Gemisch wieder. Es sind ebenfalls Agglomerate aus Primärpartikel mit einem Durchmesser von etwa 200 nm zu sehen. Die Agglomerate erscheinen, wie z.B. im mittleren Bild zu sehen, im Vergleich zum reinen Stoff, eher aufgeschmolzen. Außerdem sind einige Partikel mit einem Durchmesser von über 400 nm zu finden.

Bei den Versuchen der Batch - Anlage mit dem Lösungsmittel CO₂ konnten keine mit dem 3 -

6 Diskussion der Ergebnisse

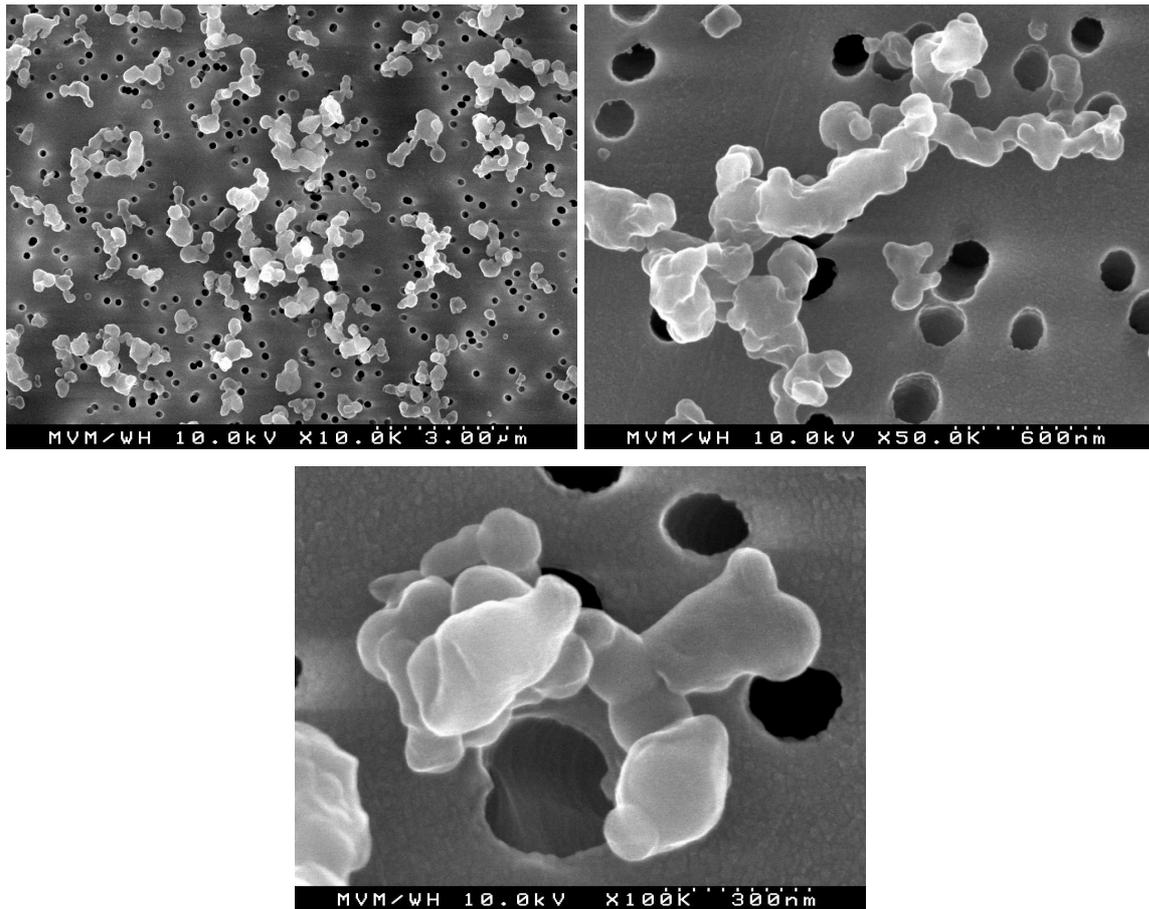


Abbildung 6.28: REM - Aufnahmen von Phytosterol und Eudragit[®] L100-55 mikronisiert in der Pilotanlage.

WEM messbaren Partikelkonzentrationen erzielt werden. Da Kohlendioxid wegen seiner günstigeren Eigenschaften wie Ungiftigkeit und Unbrennbarkeit das Lösungsmittel der Wahl darstellt, wurden auf der Pilotanlage Versuche durchgeführt. Ein Phytosterol / Eudragit[®] L100-55 - Gemisch im Massenverhältnis 1:10 wurde in einem Extraktor vorgelegt. Partikelbildung konnte festgestellt werden und es wurden Proben für REM - Aufnahmen genommen. Partikelgrößenbestimmungen mittels des 3 - WEM konnten aufgrund der geringen Partikelkonzentrationen nicht durchgeführt werden. Wie bei den Versuchen mit der Batchanlage zeigen die Aufnahmen (Abb. 6.28) Partikel im Größenbereich von etwa 200 - 300 nm, die deutlich weniger Agglomeration zeigen wie Partikel aus reinem Phytosterol.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Coating von Phytosterol mit Eudragit[®] L100-55 sowohl mit dem Lösungsmittel N₂O, wie auch mit CO₂ möglich ist. Mittels IR - Spektroskopie und DSC ist Eudragit[®] im mikronisierten Produkt nachweisbar. REM - Aufnahmen zeigen deutlich, dass die Agglomeration auf dem Filter reduziert werden konnte.

6.8 Phytosterol und Polymilchsäure

Nachdem Polymilchsäure, vor allem L - PLA, als geeignetes Coatingmittel identifiziert wurde, wurde versucht den von Reinstoffversuchen gut bekannten Stoff Phytosterol, unter der Verwendung von CO₂ als Lösungsmittel, zu stabilisieren. Polymilchsäuren und deren Copolymere der Polyglycolsäure, finden vor allem Anwendung bei Depotmedikamenten in der Krebstherapie. Sie sind von der FDA für die in vivo Anwendung zugelassen. Die Zersetzung findet durch Hydrolyse statt.

Hierzu wurden drei verschiedene Versuchsanordnungen benutzt. Zum einen wurde Phytosterol gemeinsam mit Polymilchsäure in einem Extraktor vorgelegt, zum anderen wurden die beiden Substanzen in zwei getrennten Extraktoren vorgelegt und die Extraktoren entweder seriell (zuerst wurde Phytosterol extrahiert) oder parallel, unter Aufteilung des CO₂ - Stromes in zwei Teilströme, betrieben. Eine Verfahrensbeschreibung für den Betrieb der RESS - Pilotanlage mit zwei Extraktoren ist in Kapitel 4.2 zu finden.

Beim ersten Verfahren wurde Phytosterol / Polymilchsäure in verschiedenen Mischungsverhältnissen von 1:3 bis 1:18 vorgelegt. PLA hat in überkritischem CO₂ eine geringere Löslichkeit als Phytosterol. Um im Extraktor möglichst die Sättigungslöslichkeit des Polymers zu erreichen, wurde die Partikelgröße durch Kryomahlen verkleinert und eine möglichst große Menge mit Glaskugeln vermischt in den Extraktor eingefüllt.

Die serielle Anordnung der Extraktoren führte dazu, dass das im ersten Extraktor gelöste Phytosterol im zweiten Extraktor wieder abgeschieden wurde, so dass das Produkt keine durch DSC nachweisbaren Mengen Phytosterol enthielt.

Die parallele Anordnung der Extraktoren führte zu einer gleichmäßigen Partikelmorphologie. In diesem Betriebsmodus gelang es zwar nicht, die Gemischzusammensetzung zu reproduzieren, jedoch lagen die Polymilchsäureanteile zwischen 25 und 65 % und zeigten somit geringere Schwankungen wie bei der gemeinsamen Vorlage in einem Extraktor.

Es wurde versucht die Partikelgrößen mit dem 3 - WEM - Messgerät zu bestimmen. Durch die meist geringen Partikelkonzentrationen in der Expansionskammer führte dies nicht zu zuverlässigen Messergebnissen. Die Messungen mit dem 3 - WEM wurden für dieses Stoffgemisch komplett verworfen. Die Anteile der beiden Komponenten wurden mittels DSC bestimmt. Es wurden zwei Heiz- und zwei Kühlzyklen mit einer Heiz- bzw. Kühlrate von 10 K / min durchlaufen. Die Bestimmung der Enthalpien erfolgte mit einer linear interpolierten Basislinie. Die Messungen wurden am Institut für Thermische Verfahrenstechnik der Universität Karlsruhe (TH) durchgeführt.

Die Proben wurden außerdem am Institut für Kristallographie (jetzt Laboratorium für Applikationen der Synchrotronstrahlung) der Universität Karlsruhe (TH) mittels Pulverdiffraktometrie

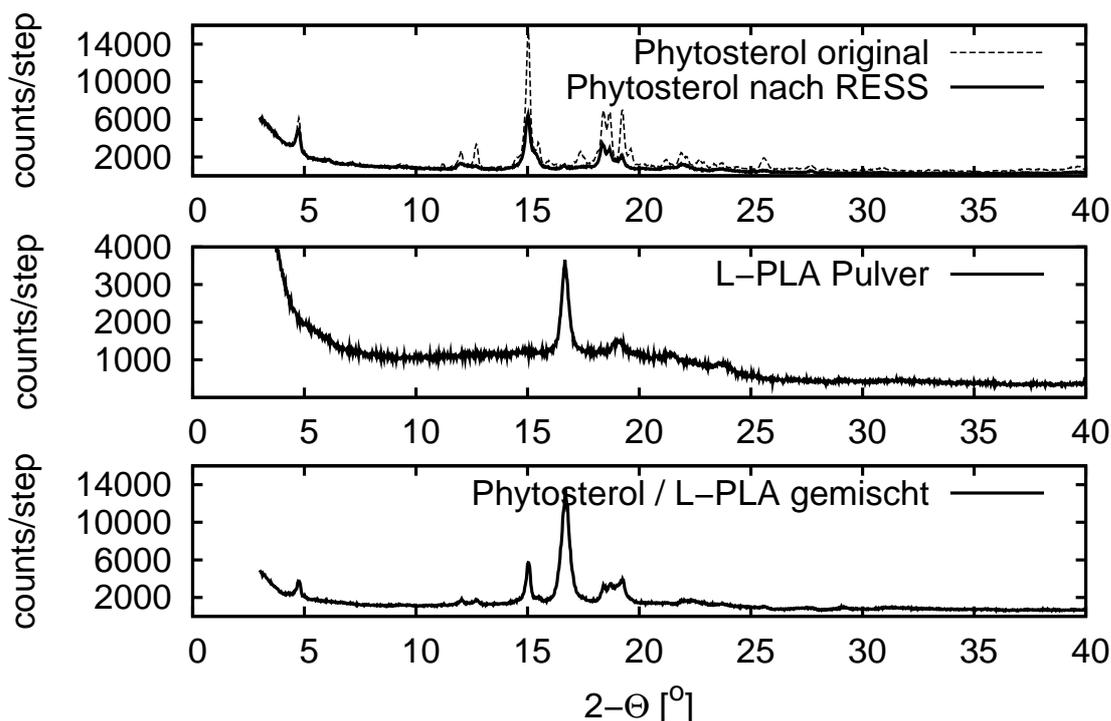


Abbildung 6.29: Pulverdiagramme von Phytosterol im unveränderten Lieferzustand und nach RESS bei 20 MPa und $T_0=378$ K (oben), L - PLA - Pulver der ersten Charge (Mitte) und eines Gemisches der beiden Substanzen im Massenverhältnis 1:5 (unten)

untersucht. Abbildung 6.29 zeigt Pulverdiagramme für Phytosterol (mikronisiert und im Lieferzustand) nach Kryomahlung, zerkleinertem L - Polymilchsäurepulver und einem Gemisch aus Phytosterol und der zerkleinerten L - PLA im Massenverhältnis 1:5. Reines Phytosterol zeigt zwei charakteristische Peaks. Einen sehr prägnanten bei 15° und einen breiteren bei $18.2 - 19.5^\circ$. Die teilkristalline Polymilchsäure besitzt ihren charakteristischen Peak bei 16.7° .

Am Pulverdiagramm des Gemisches ist zu erkennen, dass die charakteristischen Peaks deutlich zu unterscheiden sind. Eine Identifikation der Komponenten des Gemisches ist somit eindeutig möglich. Die Intensität des Rückstreuensignales bei der Röntgendiffraktometrie hängt sehr stark von der Kristallinität und Art der Vorbereitung des Stoffes ab. So ist im oberen Pulverdiagramm neben Phytosterol nach Mikronisierung durch RESS noch das Pulverdiagramm für das vom Hersteller gelieferte Pulver dargestellt. Die Intensität des Originalmaterials ist deutlich höher, wie die des mikronisierten, teilkristallinen Materials.

Es wurden Gemische der zwei Chargen von DL - Polymilchsäure der Firma Purac, sowie drei Chargen der selbst hergestellten L - Polymilchsäure (Kap. 5.12.2) mit Phytosterol in der Pilotanlage mikronisiert. Bei allen Versuchen kam die Stahlkammer mit einer Länge von 300 mm zum Einsatz. Der Druck in der Expansionskammer betrug 0.1 MPa bei Umgebungstemperatur. Um

ein Aufschmelzen des Produktes durch die Wärmestrahlung der Düsenheizung zu verhindern wurde in allen Versuchen die Düsenheizung mit dem Hitzeschild abgedeckt. Die Düsentemperatur entsprach der Vorexpanionstemperatur oder lag einige Kelvin darüber. Die Extraktionsbedingungen waren bei allen Versuchen $p_E = 20$ MPa und $T_E = 313$ K. Die Versuche mit Phytosterol und DL - PLA wurden immer mit einem Extraktor durchgeführt. Beim Gemisch von Phytosterol mit L - PLA wurde das Gemisch entweder in einem Extraktor vorgelegt oder jeder Feststoff wurde separat in einem Extraktor vorgelegt und die Extraktoren parallel betrieben. Es wurde, außer beim Referenzversuch mit reinem Phytosterol, immer eine Düse mit einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ und einem $L / D = 1$ verwendet. Da die Molmassenverteilung der drei L - Polymilchsäurechargen übereinstimmt, wird in der weiteren Diskussion nicht zwischen den Chargen unterschieden (Kap. 5.12.2). Die mit den verschiedenen Chargen erzielten Ergebnisse sind in den Tabellen jedoch deutlich gekennzeichnet.

Phytosterol + DL - PLA

Es wurden beide Chargen der DL - Polymilchsäure mit einer intrinsischen Viskosität von $[\eta] = 0.14$ g / dl bzw. 0.19 g / dl verarbeitet. Bei den Versuchen mit reiner DL - PLA (Kapitel 6.6.2) hat sich gezeigt, dass die Löslichkeit in überkritischem CO_2 von DL - PLA etwa 10 mal kleiner ist wie die Löslichkeit von L - PLA. Das erhaltene Produkt wurde mittels REM, DSC und Pulverdiffraktometrie untersucht.

Die Ergebnisse der DSC-Analysen sind in Tabelle 6.12 dargestellt. Es sind die Temperatur am Peakmaximum, die Schmelzenthalpie und die aus der Schmelzenthalpie berechneten Anteile von DL - PLA zusammengefasst. Vor den Messungen der mikronisierten Substanzen wurde die Methode mit einer physikalischen Mischung aus Phytosterol und DL - PLA im Verhältnis 1:2 überprüft. Die Absenkung der Schmelzenthalpie der Mischung im Verhältnis zum unverarbeiteten Phytosterol entspricht mit 68.5 % fast dem erwarteten Wert von 66.7 %. Die Temperatur am Peakmaximum entsprach der von reinem Phytosterol. In den mikronisierten Proben ist die Konzentration der DL - Polymilchsäure so gering, dass ein quantitativer Nachweis kaum möglich ist.

Nur der Versuch mit DL - PLA mit einer intrinsischen Viskosität von $[\eta] = 0.14$ g / dl bei einer Vorexpanionstemperatur von 348 K zeigt einen Anteil von etwa 10 % DL - PLA. Die anderen Proben haben eine Schmelzenthalpie die etwas höher ist als die Enthalpie des reinen mikronisierten Phytosterols. Die Schmelztemperaturen liegen jedoch etwas unterhalb der des reinen Phytosterols. Dies weist auf geringe, im DSC nicht nachweisbare, Anteile von DL - PLA im mikronisierten Produkt hin. Die Löslichkeit von Phytosterol, bei den gewählten Extraktionsbedingungen, liegt bei etwa 0.74 g / kg CO_2 [9]. Experimentelle Daten für die Löslichkeit von L - PLA (Molmasse 2000 bzw 5500 g / mol) bei 20 MPa liegen im Bereich von $0.12 - 0.28$ g / kg

Tabelle 6.12: DSC - Messungen aus dem 2. Heizlauf für Gemische aus Phytosterol und DL - PLA. Vorexpanensionsdruck bei den RESS-Versuchen war 20 MPa. Es wurde immer ein Extraktor verwendet.

Probensubstanz	Zustand	Δh_m [J/g]	x_{DL-PLA} [m%]	T_p [K]
Phytosterol	RESS, $T_0=378K$	42.85	–	411.8
Phytosterol	Original	48.93	–	413.8
Phyto.+DL-PLA (0.14)	RESS, $T_0=348K$	38.44*	10	404.8
Phyto.+DL-PLA (0.14)	RESS, $T_0=378K$	44.83	0	409.3
Phyto.+DL-PLA (0.19)	RESS, $T_0=348K$	43.92	0	410.4
Phyto.+DL-PLA (0.19)	RESS, $T_0=378K$	45.29	0	411.4
Phyto.+DL-PLA (0.19)	Phys. Gemisch 2:1	15.40	68.5	411.5

* Daten aus 1. Heizlauf der DSC-Messung, Vorlagenverhältnis Phytosterol / DL-PLA 1:3

CO₂ [55, 54]. Die Wägungen der mit der Pilotanlage erzeugten Partikel deuten eher auf einen Wert von 0.1 g / kg CO₂. Aus RESS-Experimenten an der Pilotanlage mit reinem DL - PLA lässt sich abschätzen, dass die Löslichkeit von DL - PLA etwa eine Zehnerpotenz kleiner ist, als die von L - PLA. Die Löslichkeit von Phytosterol in CO₂ ist etwa 80 mal größer als die Löslichkeit von DL - PLA. Somit ist der zu erwartende Anteil von DL - PLA im Produkt sehr gering.

Für die beiden Proben der DL - PLA mit einer intrinsischen Viskosität von $[\eta] = 0.14$ g / dl konnte bei den Versuchen eine für die Pulverdiffraktometrie ausreichende Menge produziert werden. Die Pulverdiagramme sind in Abbildung 6.30 dargestellt. Im oberen Teil der Abbildung ist zum Vergleich das Pulverdiagramm für reines mikronisiertes Phytosterol und gemahlene reine DL - PLA aufgetragen. Das Diagramm für das bei $T_0 = 348$ K mikronisierte Gemisch ist in der Mitte zu sehen und zeigt die Peaks für Phytosterol und Polymilchsäure. Dass im Gemisch eine signifikante Menge DL - PLA enthalten ist, korrespondiert mit den Ergebnissen der DSC-Analyse, die den Massenanteil zu 10 % bestimmt. Der Peak für Phytosterol ist deutlich breiter wie bei reinem Phytosterol, während der Peak von Polymilchsäure deutlich zu erkennen ist. Dies weist darauf hin, dass die Kristallinität von Phytosterol im Gemisch deutlich abgenommen hat. Im unteren Teil der Abbildung ist das Pulverdiagramm für die bei $T_0 = 378$ K mikronisierten Partikel zu sehen. Obwohl durch die Messung der Schmelzenthalpie der Anteil von DL - PLA in diesem Gemisch nicht bestimmbar ist, kann aufgrund der Schmelztemperaturniedrigung davon ausgegangen werden, dass die Mischung einen geringen Prozentsatz von DL - PLA enthält. Dies erklärt den deutlichen Unterschied zwischen dem Pulverdiagramm von reinem Phytosterol und dieser Mischung. Der kleine charakteristische Peak von Polymilchsäure bei $2-\Theta = 16.7^\circ$, bestätigt die Anwesenheit von DL - PLA in der Mischung. Die Kristallinität von Phytosterol wird dadurch stark beeinflusst, so dass der charakteristische Peak deutlich breiter und kleiner wird. Auffallend ist, dass die Intensität des DL - PLA - Peaks im Verhältnis zum Phytosterolpeak zunimmt, obwohl der Anteil von DL - PLA im Gemisch abnimmt.

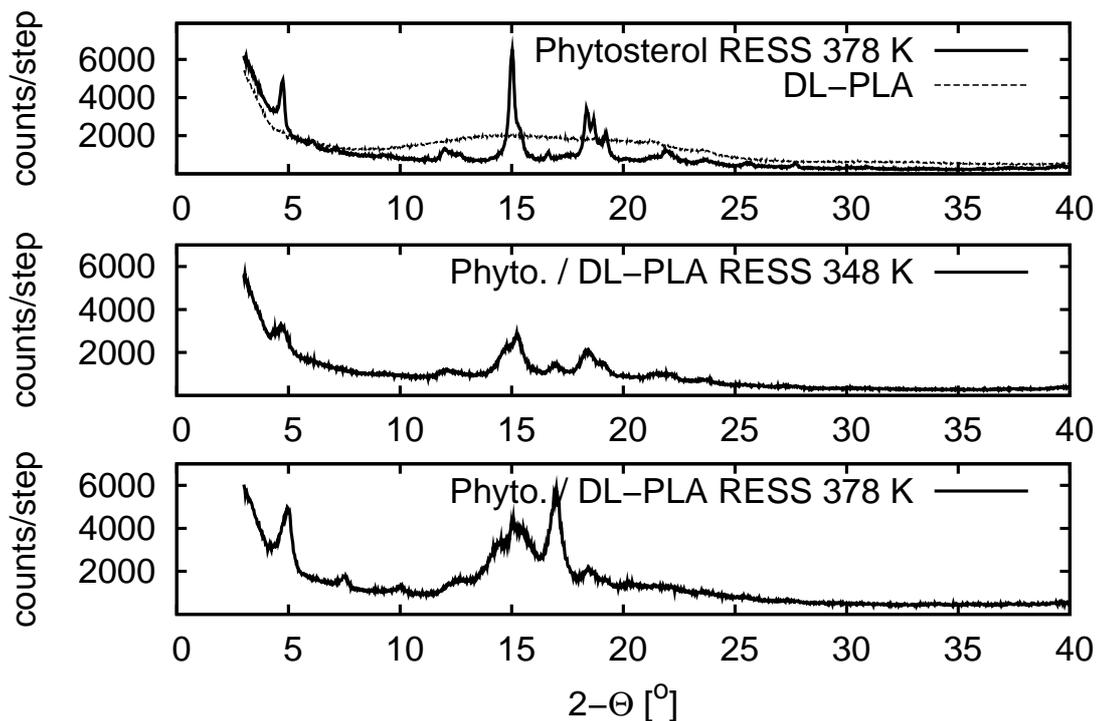
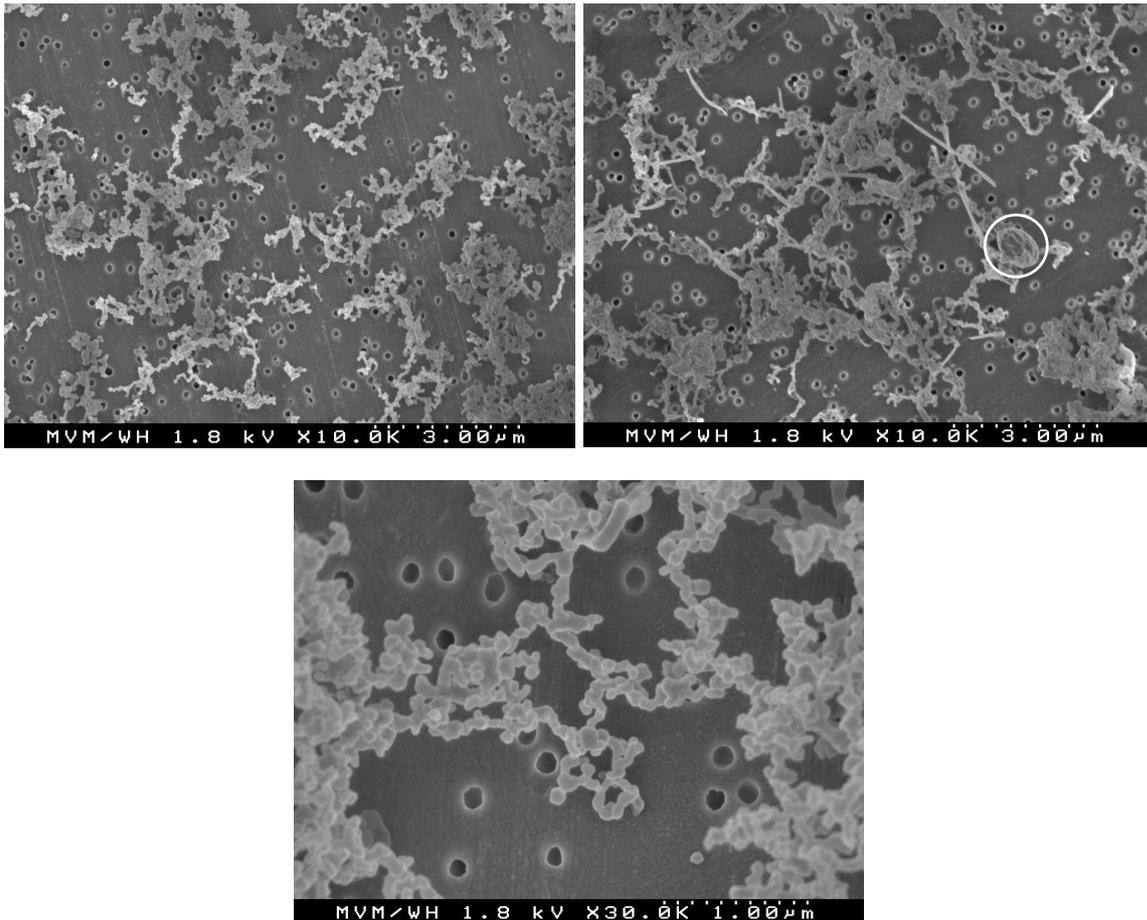


Abbildung 6.30: Pulverdiagramme von Phytosterol nach RESS bei 20 MPa und $T_0 = 378$ K und DL - PLA ($[\eta] = 0.14$ g / dl) Originalmaterial (oben) und dem mikronisierten Gemisch bei $T_0 = 348$ K (Mitte) bzw. $T_0 = 378$ K (unten)

Die REM - Aufnahmen (Abb. 6.31) eines Gemisches aus Phytosterol und DL - PLA, unterscheiden sich wenig von reinem Phytosterol. Am deutlichsten sind die Gemeinsamkeiten mit den mit der batchweise betriebenen Anlage erzeugten Partikel von reinem Phytosterol (Abb. 6.26 und 6.27). Auf den REM - Aufnahmen die Partikel zeigen, die auf der Pilotanlage produziert wurden, ist zu erkennen, dass der Filter deutlich stärker belegt ist (Abb. 6.5). Die Struktur ist jedoch ähnlich. Die Partikel agglomerieren und bilden eine dendritische Struktur. Im linken Bild sind die Primärpartikel zu erkennen. Eine stärkere Abweichung von den Aufnahmen von reinem Phytosterol zeigt das rechte Bild von einem Gemisch, das bei einer Vorexpanionstemperatur von 378 K verarbeitet wurde. Die Partikel bilden eine plättchenförmige, eher verklebte Struktur und es zeigen sich die bekannten, stäbchenförmigen Partikel. Außerdem ist auf dieser Aufnahme, durch einen Kreis markiert, ein größeres ballonförmiges Partikel von etwa $0.85 \mu\text{m}$, wie er von den Untersuchungen von reiner DL - PLA bekannt ist, zu sehen. Das untere Bild zeigt ein Gemisch von Phytosterol mit DL - PLA mit einer intrinsischen Viskosität von $[\eta] = 0.14$ g / dl, bei gleicher Vorexpanionstemperatur. Die Struktur ist ähnlich wie im vorigen Bild, jedoch treten keine stabförmigen Partikel auf. Für dieses Gemisch wurden auch ballonförmige Partikel mit einem Durchmesser von $0.5 - 0.9 \mu\text{m}$ gefunden. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in einer Phasentrennung vor der Expansion, so dass neben dem Gemisch auch reine Polymilchsäure



(a) DL-PLA 14 bei 378 K

Abbildung 6.31: REM - Aufnahmen von einem Gemisch aus Phytosterol und DL - PLA nach RESS, Vorexpanionsdruck 20 MPa. $[\eta] = 0.19 \text{ g / dl}$ mit Vorexpanionstemperatur links 348 K, rechts 378 K. Unten: $[\eta] = 0.14 \text{ g / dl}$ und $T_0 = 378 \text{ K}$.

expandiert wurde.

Phytosterol + L - PLA

Das Gemisch wurde mit drei verschiedenen Anordnungen der Extraktoren mikronisiert und mit DSC, REM und Pulverdiffraktometrie analysiert.

Die Pulverdiagramme der mikronisierten Gemische sind in Abbildung 6.32 dargestellt. Die Proben sind nach zunehmenden Phytosterolgehalt von oben nach unten angeordnet. Wie in Kapitel 6.6.1, Abbildung 6.17 gezeigt, liegt L - PLA nach dem RESS - Prozess amorph vor. Bei den Gemischen wird die Bildung des Kristallgitters durch die Zusammensetzung der Mischung beeinflusst. Bei hohen Polymilchsäuregehalten, wie im oberen Diagramm, ist der charakteristische Peak von L - PLA nicht erkennbar. Seine Intensität nimmt mit abnehmenden Polymergehalt zu. Analog ist für die beiden charakteristischen Peaks von Phytosterol festzustellen, dass deren

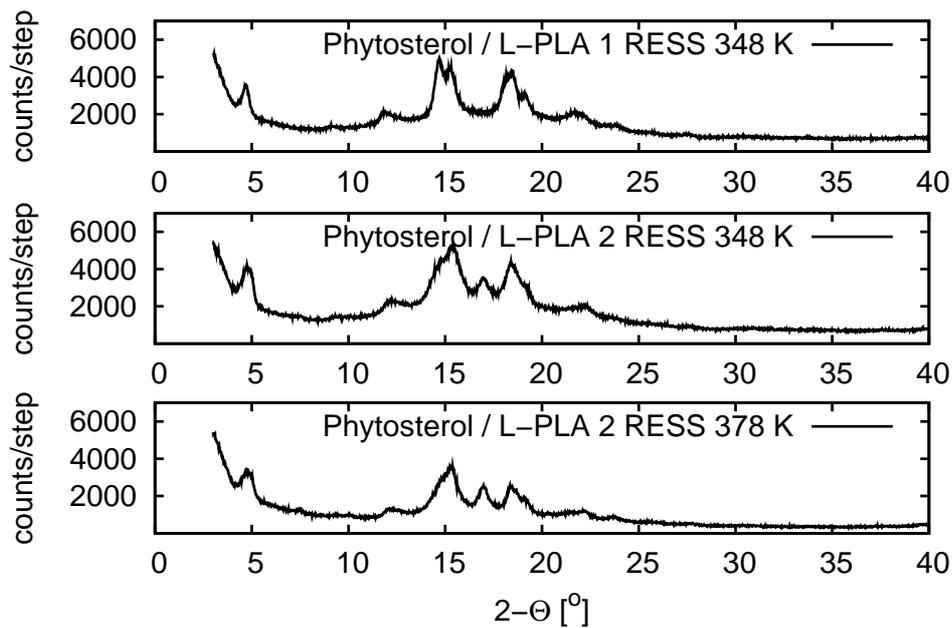


Abbildung 6.32: Pulverdiagramme von Gemischen von Phytosterol / L - PLA nach RESS bei 20 MPa: Charge 1 und Charge 2 jeweils bei 348 K (oben und Mitte) und Charge 2 bei 378 K (unten). Der Gehalt von L - PLA nimmt von oben nach unten ab. Oben 77 %, Mitte 42 % und unten 9 %.

Intensität ebenfalls mit abnehmenden Phytosterolgehalt zunimmt.

Die Teilkristallinität von L - PLA in der Mischung konnte auch bei den DSC - Messungen festgestellt werden. Die DSC - Kurven des zweiten Heizlaufes mit 10 K / min sind in Abbildung 6.33 dargestellt. Sie sind nach zunehmendem Polymilchsäuregehalt geordnet. Jede Kurve ist durch die Vorexpanstempertur und die Charge der L - PLA gekennzeichnet. Bei den DSC - Untersuchungen von mikronisierter reiner L - PLA wurde, außer bei einer Probe, kein Schmelzpeak gefunden. Die Kurve dieser Probe ist zum Vergleich ebenfalls im Diagramm dargestellt. Ein zunehmender Polymilchsäuregehalt führt zur Abnahme der Schmelzenthalpie und einer Verschiebung des Phytosterolpeaks zu niedrigeren Temperaturen. Bei zunehmenden Polymergehalten zeigt sich ein weiterer Peak bei Temperaturen unterhalb des Phytosterolpeaks, der der Polymilchsäure zuzuordnen ist. Diese ist im Gemisch teilkristallin. Beide Peaks überschneiden sich, so dass die Schmelzenthalpien der einzelnen Komponenten nicht ermittelt werden können. Außerdem kann die Schmelztemperatur des Gemisches nicht bestimmt werden, da der Onset, der Schnittpunkt zwischen Verlängerung der Basislinie und der linearisierten Flankenlinie des Peaks nicht zuverlässig festgestellt werden kann. Ersatzweise wird die Verschiebung von T_p der Kurven zur Ermittlung der Gemischzusammensetzung genutzt.

Zur Konstruktion der Interpolationsgeraden wird die Temperatur am Schmelzpeak des reinen Phytosterols und die Temperatur am Peakmaximum vom Gemisch Phytosterol / L - PLA Char-

6 Diskussion der Ergebnisse

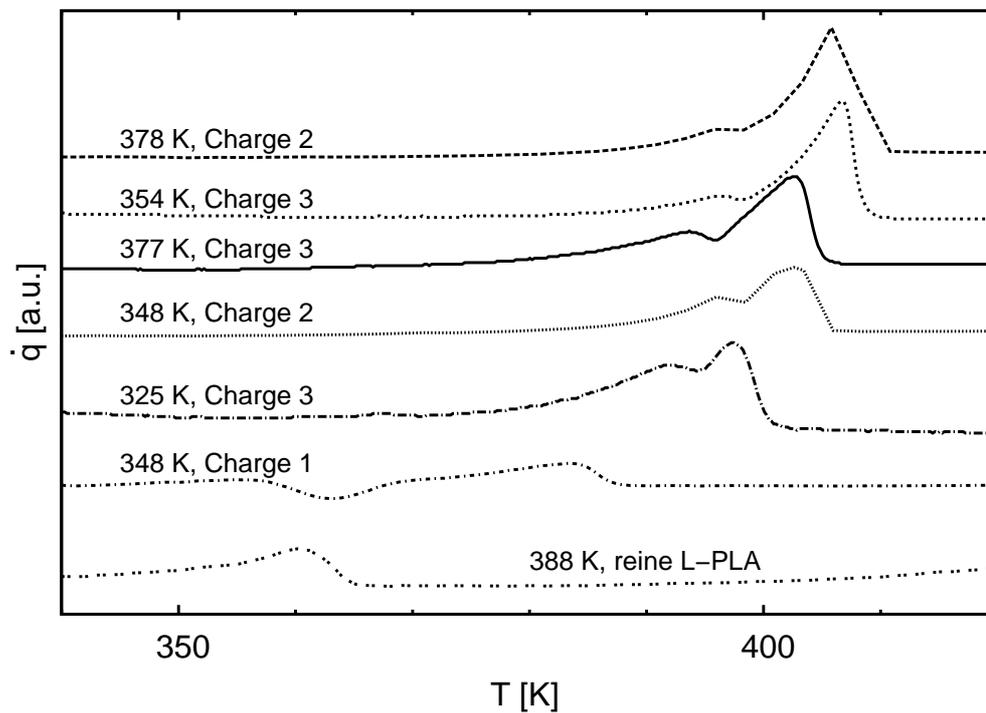


Abbildung 6.33: DSC - Messungen vom mikronisierten Gemischen aus Phytosterol / L - PLA nach steigenden L - PLA - Gehalten geordnet. Die Kurven sind im gleichen Maßstab dargestellt, jedoch auf der Ordinate verschoben. (Messwerte siehe Tab. 6.13)

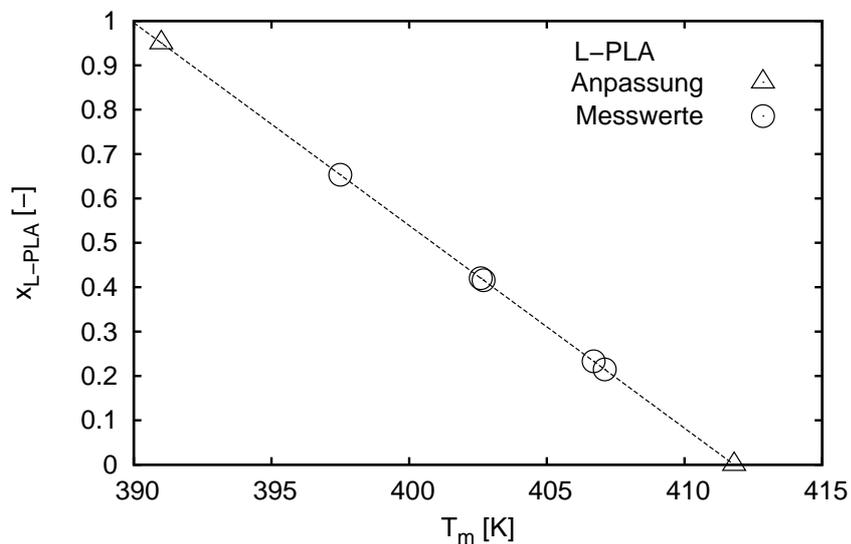


Abbildung 6.34: Zusammenhang zwischen Polymilchsäureanteil im mikronisierten Gemisch und der im zweiten Heizlauf des DSC gemessenen Schmelztemperatur.

ge 1, das bei $T_0 = 348$ K verarbeitet wurde, verwendet (Abb. 6.34). Die Form des Peaks entspricht der des Peaks von reiner L - PLA und die REM - Aufnahme (Abb. 6.35, unten rechts)

zeigt eine Morphologie, die kaum Partikel, sondern eher eine verklebte Struktur zeigt. Es sind jedoch auch keine ballonförmigen Partikel, wie sie von reiner L - PLA bei dieser Vorexpanionstemperatur bekannt sind, zu sehen. Die Schmelzenthalpie beträgt 4.89 J / g, was etwa 12 % der Schmelzenthalpie von Phytosterol entspricht. Da die Schmelzenthalpie sowohl von Phytosterol wie auch von L - PLA herrührt, ist der Polymergehalt dieser Probe sicher größer 90 %. Die REM - Aufnahme und die, gegenüber reiner Polymilchsäure, erhöhte Schmelztemperatur bestätigt, dass der Gehalt wesentlich kleiner 100 % ist. Daher ist es gerechtfertigt, den Polymilchsäureanteil dieser Probe mit 95 % anzunehmen. Die Anpassungsgerade und die Messpunkte sind in Abbildung 6.34 dargestellt. Es zeigt die Peakmaximumtemperaturen der einzelnen Proben und die daraus abgeleiteten Polymilchsäuregehalte.

Aufgrund der besseren Löslichkeit von L - PLA gegenüber DL - PLA konnten höhere Polymilchsäuregehalte im Produkt realisiert werden. Die Anteile der L - PLA im Gemisch liegen im Bereich von 20 bis 95 Massen - %. Tabelle 6.13 zeigt eine Zusammenfassung der DSC-Ergebnisse und der relevanten Betriebsparameter der Versuche.

Tabelle 6.13: DSC - Messungen für Gemische aus Phytosterol und L - PLA bei 20 MPa. Verwendet wurde eine Düse mit einem Durchmesser von 50 μm (L / D = 1). BA 1 = ein Extraktor, BA 2 = zwei Extr. seriell, BA 3 = zwei Extr. parallel

Probensubstanz	T_0 [K]	Δh_m [J / g]	x_{L-PLA} [m%]	T_p [K]	Vorlagen- bzw. Massenstromverhältnis Phyto. / PLA	\dot{M} [g/min]	BA
Phytosterol	378	42.85	–	411.8	–	8.84*	1
L-PLA (2)	348	0	100	–	–	16.63	1
Phy.+L-PLA (1)	348	4.89	95	391.0	1:18	16.18	1
Phy.+L-PLA (2)	348	24.81	40	402.6	1:7.5	16.28	1
Phy.+L-PLA (2)	378	39.08	20	407.1	1:5	12.41	1
Phy.+L-PLA (3)	348	0	100	–	seriell	13.21	2
Phy.+L-PLA (3)	325	23.42	65	397.5	1:2.10	21.00	3
Phy.+L-PLA (3)	354	36.70	25	406.7	1:2.14	15.44	3
Phy.+L-PLA (3)	377	30.23	40	402.7	1:2.40	11.10	3

* Düsendurchmesser 35 μm , L / D = 1

Werden beide Stoffe gemischt und in einem Extraktor vorgelegt, so bestimmt das Vorlagenverhältnis die Zusammensetzung des Produktes. Bei dieser Vorgehensweise ändert sich durch die selektive Extraktion der Komponenten im Laufe der Zeit das Vorlagenverhältnis, so dass sich die Zusammensetzung des Produktes ebenfalls ändert.

Wird das Gemisch in einem Extraktor vorgelegt, so steht die Partikelmorphologie in direktem Zusammenhang mit der Zusammensetzung des Produktes. Ein Einfluss der Vorexpanionstem-

6 Diskussion der Ergebnisse

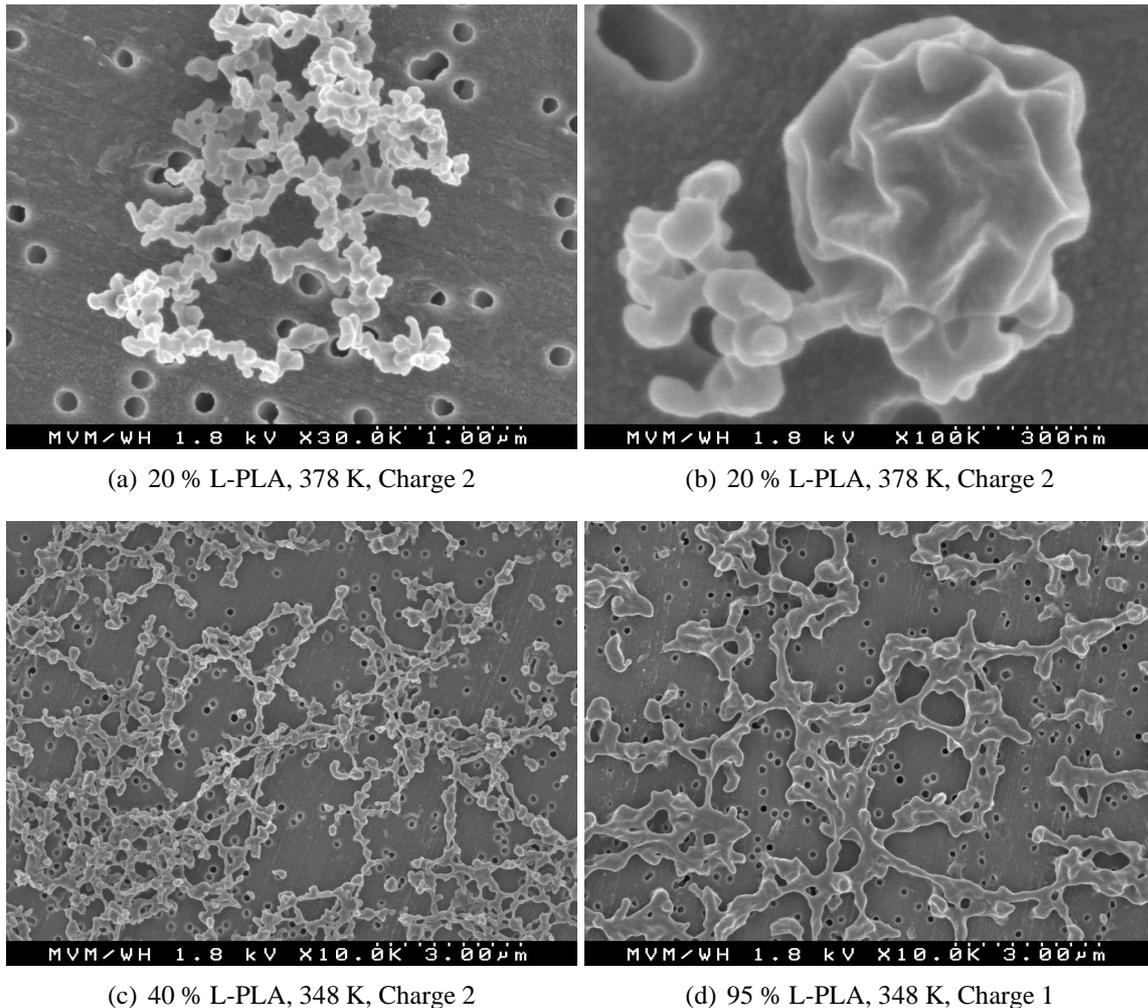


Abbildung 6.35: REM-Aufnahmen von mikronisierten Phytosterol / L - PLA - Gemischen. Die Stoffe wurden in einem Extraktor vorgelegt.

peratur ist auf den REM - Aufnahmen nicht festzustellen. Geringe Polymerkonzentrationen (Abb. 6.35, Bild a) und b)) führen zu ähnlichen Strukturen, wie sie von reinem Phytosterol bekannt sind. Die Partikelgrößen liegen im Bereich von etwa 150 nm und es bilden sich lose Agglomerate von Partikel. Bild b) zeigt neben den agglomerierten kleinen Partikel einen großen Partikel von etwa 650 nm Größe. Die Oberflächenstruktur und Größe entsprechen dem Partikel, der bei DL - PLA / Phytosterol, das ebenfalls bei 378 K mikronisiert wurde (Abb. 6.31). Reine L - PLA zeigt bei diesen Expansionsbedingungen ebenfalls kugelförmige Partikel, die mit einem Durchmesser zwischen 1 und 2 µm wesentlich größer sind (Abb. 6.19).

Höhere L - PLA - Gehalte führen zu einer verklebten Netzstruktur, wobei scheinbar das Polymer die Trägersubstanz bildet. Das bei 348 K mikronisierte Gemisch mit Polymilchsäure der zweiten Charge (Bild c)) zeigt 200 bis 400 nm breite und einige Mikrometer lange Zweige, während die erste (Bild d)) mit 400 bis 600 nm etwas breitere Zweige ausbildet. Bei dieser Probe ist der Polymergehalt 95 % und wird bei einer Vorexpanstempertur von 348 K bei einer Temperatur

unterhalb der Schmelztemperatur des Gemisches expandiert. Die Phytosterolpartikel scheinen als Kondensationskeime zu wirken und somit den Aufbau der bekannten verzweigten Struktur zu begünstigen. Reine L - PLA bildet bei dieser Vorexpanstempertur Partikel von etwa 200 nm Größe.

Durch den Einsatz von zwei parallel verschalteten Exraktoren und somit getrennter Vorlage von L - PLA (3. Charge) und Phytosterol konnte der L - PLA - Gehalt im Bereich von 20 bis 65 % gehalten werden. Die Zusammensetzung wird nicht vom Massenstromverhältnis der beiden Ströme bestimmt, das bei allen Versuchen mit 2.1 bis 2.4:1 recht konstant war, noch kann

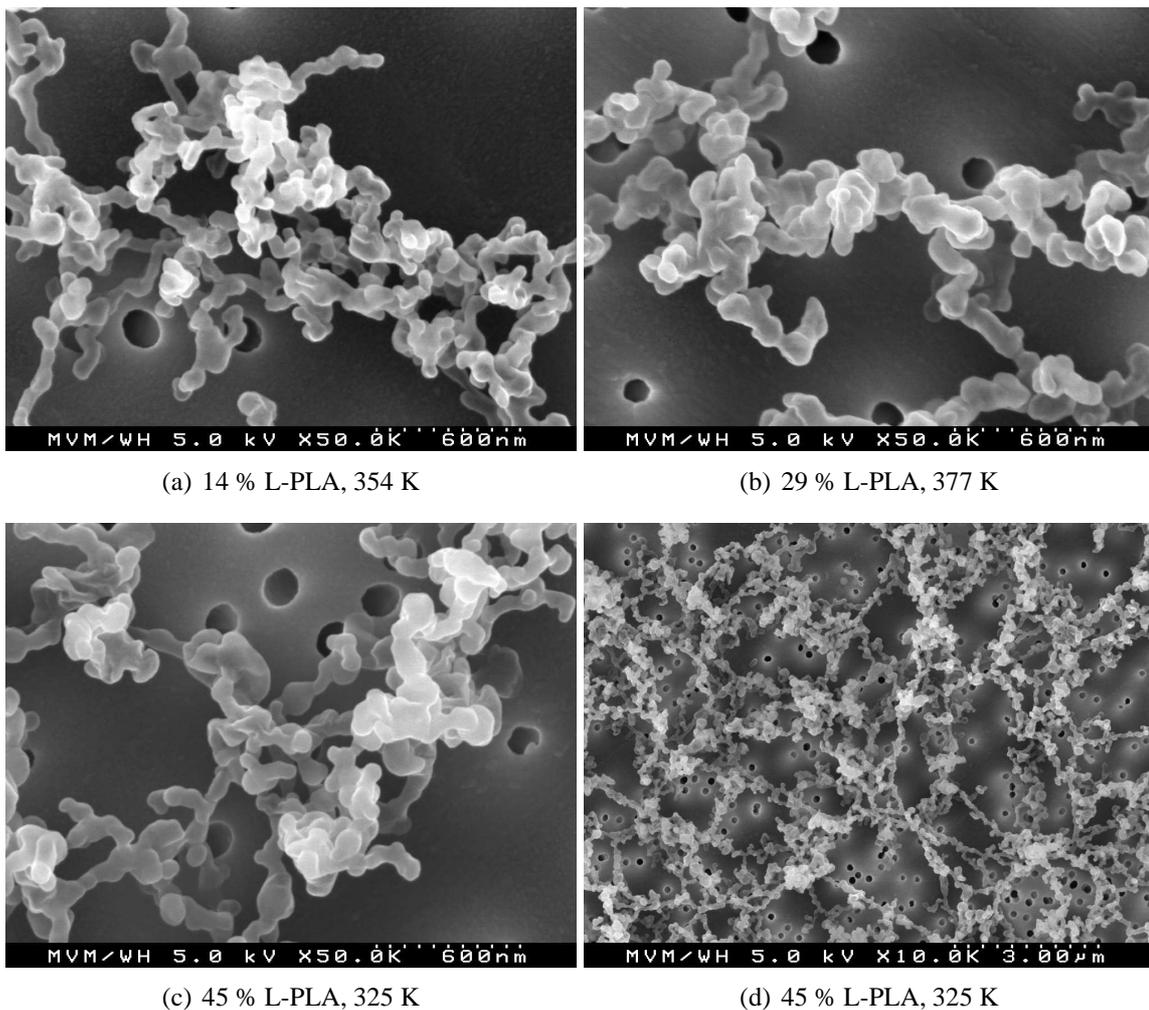


Abbildung 6.36: REM - Aufnahmen von mikronisierten Gemischen aus Phytosterol / L - PLA (3). Die Substanzen wurden getrennt extrahiert und die beladenen Lösungsmittelströme gemischt.

ein Einfluss des Massenstromes und somit der Verweilzeit im Extraktor erkannt werden. Da sich die Molmasse, und somit die Löslichkeit, während der Versuche ändert, kann dies einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Produktes haben. Der Versuch bei $T_0 = 377$ K war der erste der Messreihe, gefolgt von $T_0 = 325$ K und $T_0 = 354$ K. Dies kann nicht der einzige Einfluss-

6 Diskussion der Ergebnisse

faktor sein. Damit sich die Konzentration von L - PLA im Produkt verringert, müsste ein Teil der Polymilchsäure im Prozess ausfallen. Dies könnte passieren, wenn eine Phasentrennung in eine polymerreiche und -arme Phase stattfindet, wie sie bei Temperaturen, die höher sind als die Schmelztemperatur (SLG-Linie), auftreten kann. Diese Phasentrennung kann an der RESS - Anlage in der Mischkammer der beiden Ströme durch die Saphirfenster beobachtet werden. So war die Lösung bei $T_0 = 377$ K milchig trübe, bei $T_0 = 354$ K leicht milchig, fast klar und bei $T_0 = 325$ K völlig klar. Wenn angenommen wird, dass die L - PLA in der Anlage verbleibt, dann würde sie beim Spülen der Anlage nach dem Versuch wieder gelöst und es würden reine L - PLA Partikel entstehen. Da die Proben für die REM-Aufnahmen während des Prozesses genommen werden, wären sie darauf nicht zu erkennen. Der Filter, auf dem am Ende der Expansionskammer, das Produkt abgeschieden wird, verbleibt während des Spülens in der Kammer. Da reine L - PLA nach dem RESS - Prozess amorph vorliegt, kann sie weder mit DSC noch mit Pulverdiffraktometrie nachgewiesen werden und wäre nur durch eine gezielte Untersuchung während des Spülvorgangs der Anlage zu finden.

Abbildung 6.36 zeigt Aufnahmen mit drei unterschiedlichen Polymilchsäuregehalten in der gleichen Vergrößerung und eine Aufnahme mit einem Anteil von 65 Massen - % in einer kleineren Vergrößerung. Unabhängig vom Polymilchsäureanteil liegen bei allen Gemischen partikelförmige Strukturen vor, wie sie bei reinem Phytosterol zu finden sind. Die Größe der Primärpartikel liegt zwischen 70 und 250 nm. Selbst bei einem Gehalt von 65 % L - PLA kommt es nicht zu einer Verklebung, wie bei den Produkten, die in einem Extraktor vorgelegt wurden. Bild d) zeigt deutlich eine offene netzförmige Struktur. Im Gegensatz zu reinem Phytosterol ließen sich die Gemische leicht vom Filter abnehmen. Somit hat die Prozessführung einen entscheidenden Einfluss auf die Morphologie des Produktes.

Während bei Vorlage in einem Extraktor je nach Polymergehalt verklebte Strukturen auftreten können, zeigen die getrennt vorgelegten Stoffe diese nicht. Die Partikelbildung wird vermutlich durch unterschiedliche Mechanismen beeinflusst. Das Produkt, das in einem Extraktor vorgelegt wird, muss eine andere Struktur besitzen, wie das, das aus der Mischung der zwei mit den Reinstoffen beladenen Teilströmen hergestellt wurde. Zur Klärung dieser Fragestellung sind weitere Untersuchungen zum Einfluss der Prozessführung auf die Struktur und Morphologie der produzierten Partikel notwendig.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mit dem Verfahren der schnellen Expansion überkritischer Fluide (Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS) organische Feststoffe mikronisiert. Das Verfahren ermöglicht es Partikel mit Durchmessern im Bereich von etwa 50 - 1000 nm herzustellen. Diese Partikel können aufgrund ihrer großen spezifischen Oberfläche und des daraus resultierenden guten Auflösungsverhaltens in der Pharmazie Anwendung finden. Es wurden die pharmazeutischen Modellsubstanzen Phytosterol, Griseofulvin und Ibuprofen mikronisiert und die Eigenschaften der Partikel untersucht. Die Weiterverarbeitung der vom Filter abgenommenen Produkte stellte sich wegen der mechanischen Instabilität des Filterkuchens schwierig dar. Ziel sollte es sein die Partikel zu stabilisieren. Hierfür wurden Gemische aus Phytosterol mit Eudragit® L100-55 und Polymilchsäure mikronisiert um die Wirkstoffpartikel mit dem Polymer zu umhüllen.

Der Einfluss der Vor- und Postexpansionsbedingungen wurde am Beispiel von Benzoesäure untersucht. Bei dieser Substanz führt eine Erhöhung des Vorexpanionsdruckes oder eine Erniedrigung der Vorexpanionstemperatur zur Minimierung des Partikeldurchmessers. Wird der Partikelstrom in der Expansionskammer durch Zuführen von Luft verdünnt, so wird der Partikeldurchmesser kleiner. Bei der richtigen Wahl der Betriebsparameter ist es möglich Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 200 nm herzustellen. Bei Ibuprofen führte eine Erhöhung des Vorexpanionsdruckes ebenfalls zu kleineren Partikel, jedoch konnten durch eine Erhöhung der Vorexpanionstemperatur von 306 auf 316 K kleinere Partikeldurchmesser erzielt werden. Bei den pharmazeutischen Modellsubstanzen Griseofulvin und Phytosterol konnte kein signifikanter Einfluss der Vorexpanionsbedingungen auf die Partikelgröße festgestellt werden. In allen Fällen lagen die mittleren Partikeldurchmesser zwischen 170 und 250 nm.

Für Griseofulvin und Ibuprofen wurden weitere Untersuchungen von Martin [106] am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen durchgeführt. Nach der Dispergierung von RESS - Griseofulvin in Wasser mittels Ultraschall hatten nur noch etwa 60 Massen - % der Partikel einen Durchmesser unter 1 μm . Bei der Dispergierung von RESS - Ibuprofen in 0.1 N Salzsäure zeigten die Partikel eine wesentlich stärkere Agglomeration. Es hatten nur noch etwa 20 Massen - % einen Durchmesser unter 1 μm . Zur Ermittlung der Oberflächenzunahme wurden Adsorptionsmessungen mit Stickstoff durchgeführt. Die spezifische Oberfläche von Ibuprofen wurde durch die Mikronisierung im Vergleich zur Originalsubstanz von 0.104 auf 1.644 m^2 / g

7 Zusammenfassung

und die von Griseofulvin von 0.191 auf 8.809 m^2 / g vergrößert. Für beide Substanzen wurden Dissolutionsversuche nach Stricker in einem Hanks' Puffer bei pH 7.2 durchgeführt. Bei Ibuprofen konnte die Löslichkeit gegenüber der Originalsubstanz nur minimal erhöht werden. Dies kann auf die gute Löslichkeit von Ibuprofen bei diesem pH - Wert zurückgeführt werden, so dass der Einfluss der Oberflächenvergrößerung nicht mehr signifikant ist. Griseofulvin ist bei pH 7.2 ein schlecht löslicher Stoff. Hier ist die Dissolutionsgeschwindigkeit des mikronisierten Produktes während der ersten 90 Minuten etwa doppelt so hoch wie für das kristalline Material mit einer mittleren Partikelgröße von 360 μm . Diese Ergebnisse zeigen das Potential der mit dem RESS - Prozess mikronisierten Substanzen, zeigen aber auch auf, dass die Partikel stabilisiert werden müssen um eine Agglomeration zu verhindern.

Zur Stabilisierung pharmazeutischer Substanzen werden die für diese Anwendung zugelassenen Polymere Eudragit[®] und DL - bzw. L - Polymilchsäure verwendet. Eudragit[®] L100-55 löst sich bei pH - Werten größer 6 und setzt somit den Wirkstoff im Darmtrakt frei. Polymilchsäure wird im Körper durch Hydrolyse langsam, im Zeitraum von einigen Wochen zersetzt und findet Anwendung bei Depotmedikamenten. Da die Löslichkeit von Polymeren in überkritischen Fluiden unter anderem durch das Molekulargewicht bestimmt wird, ist es wünschenswert niedermolekulare Polymere einzusetzen. Es konnte im Rahmen dieser Arbeit keine niedermolekulare Polymilchsäure beschafft werden. Niedermolekulare L - Polymilchsäure wurde selbst hergestellt und höhermolekulare DL - PLA von der Firma Purac bezogen. Zuerst wurden die reinen Polymere mikronisiert. Die Löslichkeit von Eudragit[®] in CO_2 und N_2O ist sehr gering, so dass keine Partikel erzeugt werden konnten. Bei Polymilchsäure lagen die Partikelgrößen zwischen 200 nm und 5 μm . Die Partikelgröße und Morphologie wurde signifikant von der Vorexpanionstemperatur bestimmt. Begleitend zu dieser Arbeit wurden am Institut die Schmelzdruckkurven von L - PLA in CO_2 untersucht. Die Schmelztemperatur bei 20 MPa beträgt etwa 355 K. Da im Prozess bevorzugt niedermolekulare Anteile extrahiert werden ist sie eher noch niedriger. Wurden die Partikel bei einer Vorexpanionstemperatur von 323 K, weit unterhalb der Schmelztemperatur, hergestellt entsprachen die Größe von etwa 200 nm und die Kugelform den anderen mikronisierten Substanzen. Lag die Vorexpanionstemperatur mit 348 K nahe am Schmelzpunkt waren die Partikel kugelförmig bis oval, mit einer faltigen Oberfläche und mit 400 bis 4800 nm wesentlich größer als die bekannten Partikel. Einige Partikel waren aufgeplatzt und es war in den REM - Aufnahmen zu erkennen, dass die Kugeln innen hohl sind. Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich das überkritische Fluid im Polymer gelöst hat und die Kugel durch den inneren Überdruck nach der Expansion zum Platzen gebracht hat. Wurde die Vorexpanionstemperatur weiter auf 378 K erhöht, so wurden die Partikel kleiner (500 - 2500 nm) und behielten ihre faltige Oberfläche. Geplatzte Partikel konnten nicht gefunden werden. Bei höheren Vorexpanionstemperaturen nimmt die Löslichkeit des Polymers im Fluid wieder zu und die Partikel werden wieder kleiner.

Das Gemisch Phytosterol / Eudragit[®] wurde mit der batchweise betriebenen RESS - Anlage mikronisiert. Es zeigte sich in ersten Versuchen, dass die Löslichkeit des Gemisches in CO₂ nicht ausreichend war, so dass auch N₂O als Lösungsmittel verwendet wurde. Die Partikel wurden mittels DSC, REM, IR und Pulverdiffraktometrie untersucht. Im Produkt konnte Eudragit[®] nachgewiesen, jedoch nicht quantitativ bestimmt werden. Die mit dem 3-WEM bestimmten Partikelgrößen für das Lösungsmittel N₂O lagen bei 200 nm. REM - Aufnahmen zeigen für beide Lösungsmittel eine dem Phytosterol ähnliche Struktur, jedoch etwas weniger Agglomeration. Die Pulver waren frei fließend und nicht wie bei reinem Phytosterol verklebt. Auffallend war, dass trotz des geringen Eudragitgehalts mittels Pulverdiffraktometrie eine amorphe Struktur des Mikronisats festgestellt wurde. Bei den Gemischen von Phytosterol mit Polymilchsäure waren immer kristalline Phytosterolstrukturen zu erkennen.

Die Gemische von Phytosterol und verschiedenen Polymilchsäuren wurden entweder in einem Extraktor als Gemisch oder separat in zwei Extraktoren vorgelegt. Hierfür wurde die Anlage modifiziert und der vorhandene Extraktor dupliziert. Um die Ströme aus beiden Extraktoren wieder zu mischen wurde eine Mischkammer konstruiert und gebaut. Diese ist mit Saphirfenstern ausgestattet um das Phasenverhalten zu beobachten. DL - PLA wurde in einem Extraktor mit Phytosterol vorgelegt. Wegen der geringen Löslichkeit von DL - PLA in überkritischem CO₂ konnten nur geringe Polymilchsäuregehalte von maximal 10 Massen - % im Produkt erzielt werden. Wie bei Eudragit[®] wird die mittels Pulverdiffraktometrie bestimmte Kristallinität im Produkt reduziert, die Banden von Phytosterol bleiben deutlich erkennbar. REM - Aufnahmen zeigen eine „verklebte“ Struktur aus den bekannten Agglomeraten. Werden Phytosterol und L - PLA in einem Extraktor vorgelegt, werden die Strukturen die auf den REM - Aufnahmen zu sehen sind, mit zunehmenden Polymergehalt gröber. Bei der Vorlage in zwei Extraktoren und dem anschließenden Mischen der beiden Teilströme bilden sich, unabhängig vom Polymergehalt oder der Vorexpanionstemperatur, dem Phytosterol ähnliche Strukturen. Die Produkte lassen sich leicht vom Filter abnehmen.

Die Versuche haben gezeigt, dass es möglich ist, mit dem RESS - Prozess in einem Schritt Wirkstoffpartikel mit einem Polymer zu umhüllen oder die Partikel in das Polymer einzubetten.

7.1 Summary

The scope of this work was to micronize organic substances with the Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS. This technique has the capability to produce particles with a diameter in the range of 50 to 1000 nm. Due to the increased specific surface area and the resulting enhancement of the dissolution rate these particles are especially useful for the pharmaceutical industry. The pharmaceutical model substances Phytosterol, Griseofulvin and Ibuprofen were micronized and the properties of these particles analyzed. Further processing of the particles which were

7 Zusammenfassung

collected on a filter showed an increase in particle size due to the mechanical instability of the filter cake. It should be a major goal of research to stabilize the particles. Therefore mixtures of Phytosterol with Eudragit® L100-55 and polylactic acid were micronized to encapsulate the active ingredient by the polymer.

The influence of the pre - and post - expansion conditions on particle properties was analyzed for benzoic acid. For this substance it was found that an increase of the pre - expansion pressure or a reduction of the pre - expansion temperature minimizes particle diameters. A dilution of the particle stream in the expansion chamber by adding additional air also reduces particle diameter. Optimizing process parameters enables the production of particles with a mean diameter of 200 nm. For Ibuprofen an increase of the pre - expansion pressure also resulted in a reduction of the particle diameter while an increase of the pre - expansion temperature from 306 to 316 K lead to smaller particles. Pre - expansion conditions did not influence the particle diameter of Griseofulvin and Phytosterol. For all conditions the mean particle diameters were in the range of 170 to 250 nm.

Martin [106] conducted further investigation for Griseofulvin and Ibuprofen at the Institut für Pharmazeutische Technologie at Universität Tübingen. After dispersing the filter cake of RESS - Griseofulvin in water by means of ultrasonic treatment only 60 mass - % of the particles had a diameter of less than 1 µm. Using the same method for RESS - Ibuprofen in 0.1 N hydrochloric acid showed a higher degree of agglomeration. Only 20 mass - % of the particles were smaller than 1 µm. Adsorption measurements with nitrogen were used to determine the increase of the specific surface area. The specific area increased from 0.104 to 1.644 m² / g for Ibuprofen and from 0.191 to 8.809 m² / g for Griseofulvin. For both substances dissolution rates were measured according to Stricker method in a Hanks' buffer at pH 7.2. The dissolution rate of RESS - Ibuprofen increased only minimal compared to the original substance. This can be attributed to the good solubility of Ibuprofen at pH 7.2. The effect of the increase of the specific surface area can be neglected in this case. Griseofulvin shows a low solubility at this pH. The dissolution rate of the micronized product during the first 90 minutes is doubled compared to the crystalline material with a mean particle diameter of 360 µm. These results show the potential of materials micronized by the RESS - process. They also show the need of particle stabilisation to avoid agglomeration.

To stabilize Phytosterol particles the FDA approved substances Eudragit® and DL - or L - polylactic acid were used. Eudragit® L100-55 dissolves at pH - values higher than 6 and releases the drug in the intestinal tract. Polylactic acid decomposes in the body by means of hydrolysis releasing the drug over a time of several weeks and is used for depot medication. Due to the fact that the solubility of polymers in supercritical fluids is affected by their molecular weight it is preferred to use lower molecular weight polymers. It was not viable during this work to obtain commercially available lower molecular weight polylactic acid. Therefore lower molecular

weight L - polylactic acid was produced in our laboratory and higher molecular weight DL - PLA was purchased from the company Purac. In a first step the pure polymers were micronized by the RESS - process. Due to the low solubility of Eudragit[®] in CO₂ and N₂O it was impossible to produce particles. For polylactic acid particles in the range of 200 nm to 5 µm were obtained. The particle size and morphology was significantly dependent on the pre - expansion temperature. Accompanying this work melting pressures of L - PLA in CO₂ were measured at our institute. The melting temperature at 20 MPa is roughly 355 K. In the RESS - process the solubilization of low molecular weight fraction is preferred. Therefore the actual melting temperature in the process should even be lower. If particles were generated at a pre - expansion temperature of 323 K far below the melting temperature round particles of around 200 nm were obtained. For a pre - expansion temperature of 348 K just below the melting point the particles were shaped round to oval with a wrinkled surface. Particle sizes ranged from 400 to 4800 nm and were significantly bigger than all other particles produced from pure substances. Some of the particles were split open and SEM - pictures show that these spheres are hollow. Therefore one can assume that supercritical fluid was dissolved in the polymer and the resulting pressure after expansion bursts the particle. At a pre - expansion temperature of 378 K particle size was 500 to 2500 nm and the surface remained wrinkled. Burst particles weren't found. Increasing pre - expansion temperature increases the solubility of the polymer in the fluid which results in smaller particles.

The mixture of Phytosterol and Eudragit[®] was micronized using the batch-wise operated RESS - autoclave. The solubility of the mixture in CO₂ is not sufficient to obtain particles from the small autoclave. Therefore N₂O was used as supercritical solvent. The particles were analyzed by means of DSC, SEM, IR and X-Ray diffraction. Eudragit[®] could be detected in the product but not quantified. Particle sizes of around 200 nm were measured online for the solvent N₂O. SEM show for both solvents a similar structure to the pure Phytosterol particles but less agglomeration. The powder was free flowing as opposed to the agglutinated filter cake of pure Phytosterol. It is remarkable for the very low percentage of Eudragit[®] in the product to find an amorphous structure. Powders produced from the mixture of Phytosterol and polylactic acid were always at least partly crystalline.

Mixtures of Phytosterol with different types of polylactic acid were processed in the pilot plant by extracting the mixture in one extractor or both substances separately in two extractors. Therefore the pilot plant was modified and the extractor duplicated. To mix the two streams of the extracting units a mixing chamber was designed and built. It is equipped with sapphire windows to examine the phase behaviour. One extractor was used for the mixture of Phytosterol and DL - PLA. Due to the low solubility of higher molecular weight DL - PLA in supercritical CO₂ the mass fraction in the product was below 10 %. SEM pictures show a structure similar to particles obtained from pure Phytosterol. Particles of Phytosterol / L - PLA mixtures extracted from one

7 Zusammenfassung

unit show structures which became coarser with increasing polymer fraction. Extracting both substances from separate units and mixing the both solutions afterwards gives structures comparable to pure Phytosterol independently of the polymer percentage. Pre - expansion temperature shows also no influence on the product. In all cases the filter cake was easily removed from the filter.

The results of this work show the possibility to coat drug particles with polymers in a one step RESS - process.

8 Ausblick

Diese Arbeit hat gezeigt, dass mit dem RESS - Verfahren Partikel aus pharmazeutischen Substanzen hergestellt werden können, deren mittlerer Durchmesser im Bereich von 200 nm liegt. Diese Partikel zeigen eine verbesserte Dissolutionsgeschwindigkeit und können so die Freisetzung von schwerlöslichen Wirkstoffen im Körper verbessern. Dadurch können die eingesetzten Wirkstoffmengen reduziert werden und Kosten eingespart werden, so dass sich der Einsatz des RESS - Prozesses zur Verarbeitung pharmazeutischer Substanzen wirtschaftlich darstellt.

Das Handling der Partikel stellt sich schwierig dar. Es kann durch verschiedene Methoden der Stabilisierung vereinfacht und sicher gestaltet werden. Weitere Untersuchungen der Stabilisierung der Partikel ist ein Gebiet, das Erfolg verspricht. Die aus der Literatur bekannte Stabilisierung in der Flüssigphase (RESSAS) und das in dieser Arbeit vorgestellte Verfahren der Stabilisierung in der Gasphase, durch den Einsatz von Polymeren sind vielversprechend. Während für die Partikelbildung der Reinstoffe in der Literatur theoretische Ansätze vorliegen, gibt es für Gemische noch keine Modelle. Wie in dieser Arbeit zu sehen, ist auch das Verständnis der Einflüsse der Betriebsparameter auf die Produkteigenschaften noch lückenhaft. So ist es nicht gelungen die Gemischzusammensetzung zu reproduzieren. Ansätze wie die in-situ Messung der Gemischzusammensetzung mit FTIR bieten hier neue Ansätze. Weitere Untersuchungen zum in vitro und in vivo Verhalten der stabilisierten Wirkstoffe sind nötig um einem kommerziellen Einsatz des RESS - Prozesses den Weg zu ebnet. Im Zulassungsverfahren für neue Pharmazeutika ist die Art der Verarbeitung der Wirkstoffe ein integraler Bestandteil. Änderungen am Herstellungsprozess verlangen eine Neuzulassung, die mit hohen Kosten und Aufwand verbunden ist. Neue Prozesse können somit nur etabliert werden, wenn sie schon im Zuge der Produktentwicklung zur Erprobung und letztlich dann zum Einsatz kommen. Die zunehmende Anzahl von Publikationen über das Potential des RESS - Verfahrens mit allen seinen Modifikationen ist ein Schritt in die richtige Richtung, ebenso wie die bei dieser Arbeit ebenfalls praktizierte, Zusammenarbeit zwischen Pharmazeuten und Ingenieuren.

Weitere erfolgversprechende Anwendungsgebiete des RESS - Verfahrens werden in der Literatur vorgestellt. So ist das Aufbringen ultradünner, extrem gleichmäßiger Polymerschichten kaum mit anderen Verfahren möglich. Die Kombination von RESS mit elektrostatischem Abscheiden, ermöglicht die Beschichtung komplexer medizinischer Bauteile. Wird dieses Verfahren mit durch Polymilchsäure stabilisierte Wirkstoffe kombiniert, so sollte es möglich sein neue

8 Ausblick

Typen von wirkstofffreisetzenden Stents (drug eluting stents) zu gestalten und in einem Schritt zu beschichten.

Der Einsatz des RESS - Prozesses ist sinnvoll, wenn die Prozesskosten durch die einzigartigen Eigenschaften der erzeugten submikronen Partikel oder dünnen Schichten gerechtfertigt werden. Im Bereich der Partikelerzeugung aus organischen Substanzen ist es sonst mit kaum einem Prozess möglich, zuverlässig und reproduzierbar Partikel mit einem Durchmesser von kleiner $0.5 \mu\text{m}$ herzustellen.

9 Literaturverzeichnis

- [1] *Pharmadaten*. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, erscheint jährlich, www.bpi.de
- [2] PÜTZ, U.: In 20 Jahren ist Krebs eine Geißel der Vergangenheit: Pfizer Deutschland-Chef Walter Köbele im Interview. In: *mobil 03* (2004)
- [3] GAMSE, T. ; SCHWINGHAMMER, S. ; MARR, Rolf: Erzeugung feinsten Partikel durch Einsatz von überkritischen Fluiden. In: *Chemie Ingenieur Technik* 77 (2005), S. 669–680
- [4] MCHUGH, M.A. ; KRUKONIS, V.J.: *Supercritical Fluid Extraction - Principles and Practice*. 2nd edition. Butterworths, Boston, 1993
- [5] WONG, J.M. ; JOHNSTON, K.P.: Solubilization of Biomolecules in Carbon Dioxide Based Supercritical Fluids. In: *Biotechnology Progress* 2 (1986), S. 29–39
- [6] POLIAKOFF, M. ; GEORGE, M.W. ; HOWDLE, S.M. ; BAGRATASHVILI, V. ; HAN, B. ; YAN, H.: Supercritical Fluids: Clean Solvents for Green Chemistry. In: *Chinese Journal of Chemistry* 3 (1999), S. 212–222
- [7] REVERCHON, E.: Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nanoparticles. In: *Journal of Supercritical Fluids* 15 (1999), S. 1–21
- [8] WEIDNER, E. ; KNEZ, Z. ; NOVAK, Z.: In: *Proceedings of the 3rd International Symposium on Supercritical Fluids*. Strasbourg, 1994, S. 229–234
- [9] TÜRK, M. ; HILS, P. ; HELFGEN, B. ; SCHABER, K. ; MARTIN, H.-J. ; WAHL, M.A.: Micronization of pharmaceutical substances by the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS): a promising method to improve bioavailability of poorly soluble pharmaceutical agents. In: *Journal of Supercritical Fluids* 22 (2002), S. 75–84
- [10] SCHNEIDER, G.M.: Physiochemical Aspects of Fluid Extraction. In: *Fluid Phase Equilibria* 10 (1983), S. 141–157
- [11] TÜRK, M.: *Erzeugung von organischen Nanopartikeln mit überkritischen Fluiden*, Universität Karlsruhe (TH), Habilitationsschrift, 2001
- [12] LEMERT, R.M. ; JOHNSTON, K.P.: Solid-liquid-gas Equilibria in Multicomponent Supercritical Fluid Systems. In: *Fluid Phase Eq.* 45 (1989), S. 265–286

- [13] PAULAITIS, M.E. ; PENNINGER, J.M.L. ; GRAY JR., R.D. ; DAVIDSON, P.: Solid solubilities in supercritical fluids at elevated pressures. In: *Chemical Engineering at Supercritical Fluid Conditions*. Ann Arbor Science, Michigan, 1983, S. 139–158
- [14] KIKIC, I. ; LORA, M. ; BERTUCCO, A.: A thermodynamic Analysis of three-phase Equilibria in binary and ternary Systems for Applications in Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS), Particles from Gas-Saturated Solutions (PGSS), and Supercritical Antisolvent (SAS). In: *Ind. Chem. Eng. Res.* 36 (1997), S. 5507–5515
- [15] CHAROENCHAITRAKOOL, M. ; DEGHANI, F. ; FOSTER, N.R. ; CHAN, H.K.: Micronization by Rapid Expansion of Supercritical Solutions to Enhance the Dissolution Rates of Poorly Water-Soluble Pharmaceuticals. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 39 (2000), S. 4794–4802
- [16] HANNAY, J.B. ; HOGARTH, J.: On the Solubility of Solids in Gases (Preliminary Notice). In: *Proc. Roy. Soc.* 29 (1879), S. 324–326
- [17] HANNAY, J.B. ; HOGARTH, J.: On the Solubility of Solids in Gases I. In: *Proc. Roy. Soc.* 30 (1880), S. 178–188
- [18] KRUKONIS, V.: Supercritical Fluid Nucleation of Difficult-to-comminute Solids. In: *76th Annual AIChE Meeting, San Francisco, CA, USA, paper 140f*, 1984
- [19] MATSON, D.W. ; FULTON, J.L. ; PETERSEN, R.C. ; SMITH, R.D.: Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solutions: Soluble Formation of Powders, Thin Films, and Fibers. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 26 (1987), S. 2298–2306
- [20] CIHLAR, S.: *Mikronisierung organischer Feststoffe durch schnelle Expansion überkritischer Lösungen*, Universität Karlsruhe (TH), Dissertation, Fortschritt-Berichte VDI, Reihe 3, Nr. 647, 2000
- [21] TÜRK, M.: Manufacture of submicron drug particles with enhanced dissolution behaviour by rapid expansion processes. In: *Journal of Supercritical Fluids* 47 (2009), S. 537–545
- [22] BRUNNER, G.: Hochdruckverfahrenstechnik: Rückblick - Entwicklung - Status - Ausblick. In: *Chemie Ingenieur Technik* 75 (2003), S. 1430–1433
- [23] YEO, S.-D. ; KIRAN, E.: Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review. In: *Journal of Supercritical Fluids* 34 (2005), S. 287–308
- [24] BAHRAMI, M. ; RANJBARIAN, S.: Production of micro- and nano-composite particles by supercritical carbon dioxide. In: *Journal of Supercritical Fluids* 40 (2007), S. 263–283
- [25] JUNG, J. ; PERRUT, M.: Particle Design Using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey. In: *J. of Supercritical Fluids* 20 (2001), S. 179–219
- [26] TOM, J.W. ; DEBENEDETTI, P.G.: Particle Formation with Supercritical Fluids - A Review. In: *J. Aerosol Sci.* 22 (1991), S. 555–584

- [27] HELFGEN, B.: *Simulation der Strömung und der Partikelbildung bei der schnellen Expansion überkritischer Lösungen (RESS) zur Herstellung pharmazeutischer Nanopartikel*, Universität Karlsruhe (TH), Cuvillier Verlag, Dissertation, 2001
- [28] HERMSDORF, D. ; BONNAMY, A. ; SUHM, M.A. ; SIGNORELL, R.: Infrared spectra of phenanthrene particles generated by pulsed rapid expansion of CO₂ solutions. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006), S. 4149–4165
- [29] FIRANESCU, G. ; HERMSDORF, D. ; UEBERSCHAER, R. ; SIGNORELL, R.: Large molecular aggregates: from atmospheric aerosols to drug nanoparticles. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006), S. 4149–4165
- [30] HERMSDORF, D. ; JAUER, S. ; SIGNORELL, R.: Formation and stabilization of ibuprofen nanoparticles by pulsed rapid expansion of supercritical solutions. In: *Molecular Physics* 105 (2007), S. 951–959
- [31] Kapitel TÜRK, M.; SIGNORELL, R.: In situ characterization of drug nanoparticles by FTIR spectroscopy. In: KUMAR, Ch.: *Nanotechnologies for the Life Sciences, Vol. 3 Nanosystem Characterization Tools in the Life Sciences*. Weinheim : Wiley VCH, 2005, S. 208–240
- [32] OUM, K. ; HARRISON, J.J. ; LEE, C. ; WILD, D.A. ; LUTHER, K. ; LENZER, T.: On-line and in situ optical detection of particles of organic molecules formed by rapid expansion of supercritical solutions (RESS) of CO₂. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 5 (2003), S. 5467–5471
- [33] HELFGEN, B. ; TÜRK, M. ; SCHABER, K.: Theoretical and Experimental Investigations of the Micronization of organic Solids by Rapid Expansion of Supercritical Solutions. In: *J. Powder Techn.* 110 (2000), S. 22–28
- [34] HELFGEN, B. ; TÜRK, M. ; SCHABER, K.: Micronization by Rapid Expansion of Supercritical Solutions: Theoretical and Experimental Investigations. In: *Proc. AIChE Ann. Meet., Miami Beach, Florida, USA, 1998*, S. 14–21
- [35] HARRISON, J.J. ; LEE, C. ; LENZER, T. ; OUM, K.: On-line in-situ characterization of CO₂ RESS processes for benzoic acid, cholesterol and aspirin. In: *Green Chem.* 9 (2007), S. 351–356
- [36] CHERNYAK, Y. ; HENON, F. ; HARRIS, R.B. ; GOULD, R.D. ; FRANKLIN, R.K. ; EDWARDS, J.R. ; DESIMONE, J.M. ; CARBONELL, R.G.: Formation of Perfluoropolyether Coatings by the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Process. Part 1: Experimental Results. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 40 (2001), S. 6118–6126
- [37] FULTON, J.L. ; DEVERMAN, G.S. ; YONKER, C.R. ; GRATE, J.W. ; DE YOUNG, J. ; MCCLAIN, J.B.: thin fluoropolymer films and nanoparticle coatings from the rapid ex-

- pansion of supercritical carbon dioxide solutions with electrostatic collection. In: *Polymer* 44 (2003), S. 3627–3632
- [38] BREININGER, E. ; IMRAN-UL-HAQ, M. ; TÜRK, M. ; BEUERMANN, S.: Effect of polymer properties on poly(vinylidene fluoride) particles produced by rapid expansion of CO₂ + polymer mixtures. In: *Journal of Supercritical Fluids* 48 (2009), S. 48–55
- [39] HILS, P. ; HELFGEN, B. ; TÜRK, M. ; SCHABER, K. ; MARTIN, H.-J. ; SCHMIDT, P.C. ; WAHL, M.A.: Nanoscale Particles for Pharmaceutical Purpose by Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS); Part I: Experiments and Modelling. In: *Proc. of the 7th Meeting on Supercritical Fluids, 6-8 December, Antibes, France, 2000*, S. 27–32
- [40] GOSSELIN, P.M. ; THIBERT, R. ; PREDA, M. ; MCMULLEN, J.N.: Polymorphic properties of micronized carbamazepine produced by RESS. In: *Int. J. of Pharmaceutics* 252 (2003), S. 225–233
- [41] CHIOU, A. H.-J. ; YEH, M.-H. ; CHENC, Ch.-Y. ; WANG, D.-P.: Micronization of meloxicam using a supercritical fluids process. In: *J. of Supercritical Fluids* 42 (2007), S. 120–128
- [42] JIANG, S.Y. ; CHEN, M. ; ZHAO, Y.P.: A study on micronization of phytosterol by RESS technique with supercritical CO₂. In: BRUNNER, G. (Hrsg.) ; KIKIC, I. (Hrsg.) ; PERRUT, M. (Hrsg.): *Proc. of the 6th Int. Symp. on Supercritical Fluids*. Versailles, October 1994, S. 653–658
- [43] CHAROENCHAITRAKOOL, M. ; DEHGHANI, F. ; FOSTER, N.R.: Utilization of supercritical carbon dioxide for complex formation of ibuprofen and methyl- β -cyclodextrin. In: *Int. J. Pharmaceutics* 239 (2002), S. 103–112
- [44] TANDYA, A. ; DEHGHANI, F. ; FOSTER, N.R.: Micronization of cyclosporine using dense gas techniques. In: *J. of Supercritical Fluids* 37 (2006), S. 272–278
- [45] DOBBS, J.M. ; WONG, J.M. ; LAHIERE, R.J. ; JOHNSTON, K.P.: Modification of Supercritical Fluid Phase Behavior Using Polar Cosolvents. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 26 (1987), S. 56–65
- [46] DOBBS, J.M. ; WONG, J.M. ; JOHNSTON, K.P.: Nonpolar Co-Solvents for Solubility Enhancement in Supercritical Fluid Carbon Dioxide. In: *J. Chem. Eng. Data* 31 (1986), S. 303–308
- [47] MISHIMA, K. ; MATSUYAMA, K. ; TANABE, D. ; YAMAUCHI, S. ; YOUNG, T. J. ; JOHNSTON, K. P.: MATERIALS, INTERFACES, AND ELECTROCHEMICAL PHENOMENA - Microencapsulation of Proteins by Rapid Expansion of Supercritical Solution with a Nonsolvent. In: *AIChE journal* 46 (2000), S. 857–863

- [48] DOMINGO, C. ; WUBBOLTS, F.E. ; RODRIGUEZ-CLEMENTE, R. ; ROSMALEN, G.M. van: Solid Crystallization by Rapid Expansion of Supercritical Ternary Mixtures. In: *J. Crystal Growth* 198/199 (1999), S. 760–766
- [49] BERENDS, E.M.: *Supercritical Crystallization: The RESS Process and the GAS Process*, TU Delft, NL, Dissertation, 1994
- [50] THAKUR, R. ; GUPTA, R.B.: Rapid Expansion of Supercritical Solution with Solid Cosolvent (RESS-SC) Process: Formation of Griseofulvin Nanoparticles. In: *Ind. Chem. Res.* 44 (2005), S. 7380–7387
- [51] THAKUR, R. ; GUPTA, R.B.: Rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) process: Formation of 2-aminobenzoic acid nanoparticle. In: *J. of Supercritical Fluids* 37 (2006), S. 307–315
- [52] THAKUR, R. ; GUPTA, R.B.: Formation of phenytoin nanoparticles using rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) process. In: *Int. J. of Pharmaceutics* 308 (2006), S. 190–199
- [53] DEBENEDETTI, P.G.: Supercritical Fluids as Particle Formation Media: From Fundamentals to Applications. In: *Proc. 3rd Int. Symp. on Supercritical Fluids* Bd. 3. Strasbourg, October 1994, S. 213–216
- [54] TOM, J.W. ; DEBENEDETTI, P.G.: Formation of Bioerodible Polymeric Microspheres and Microparticles by Rapid Expansion of Supercritical Solutions. In: *Biotechn. Prog.* 7 (1991), S. 403–411
- [55] KIM, J. H. ; PAXTON, T. E. ; TOMASKO, D. L.: Microencapsulation of Naproxen Using Rapid Expansion of Supercritical Solutions. In: *Biotechnol. Prog.* (1996)
- [56] MATSUYAMA, K. ; MISHIMA, K. ; UMEMOTO, H. ; YAMAGUCHI, S.: Environmentally Benign Formation of Polymeric Microspheres by Rapid Expansion of Supercritical Carbon Dioxide Solution with a Nonsolvent. In: *Environ. Sci. Technol.* 35 (2001), S. 4149–4155
- [57] SANE, A. ; THIES, M.C.: The Formation of Fluorinated Tetraphenylporphyrin Nanoparticles via Rapid Expansion Processes: RESS vs RESOLV. In: *J. Phys. Chem. B* 109 (2005), S. 19688–19695
- [58] YOUNG, T.J. ; JOHNSTON, K.P. ; PACE, G.W. ; MISHRA, A.K.: Phospholipid-Stabilized Nanoparticles of Cyclosporine A by Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solution. In: *AAPS PharmSciTech* 5 (2003), S. Article 11
- [59] TÜRK, M. ; LIETZOW, R.: Formation and stabilization of submicron particles via rapid expansion processes. In: *Journal of Supercritical Fluids* 45 (2008), S. 346–355

- [60] TÜRK, M. ; LIETZOW, R.: Stabilized Nanoparticles of Phytosterol by Rapid Expansion From Supercritical Solution Into Aqueous Solution. In: *AAPS PharmSciTech* 5 (2004). – Article 56
- [61] TÜRK, M.: Formation of Small Organic Particles by RESS: Experimental and Theoretical Investigations. In: *J. Supercrit. Fluids* 15 (1999), Nr. 1, S. 79–89
- [62] TÜRK, M.: Influence of Thermodynamic Behaviour and Solute Properties on Homogeneous Nucleation in Supercritical Solutions. In: *J. Supercrit. Fluids* 18 (2000), S. 169–184
- [63] HELFGEN, B. ; HILS, P. ; HOLZKNECHT, C. ; TÜRK, M. ; SCHABER, K.: Simulation of particle formation during the rapid expansion of supercritical solutions. In: *Journal of Aerosol Science* 32 (2001), S. 295–319
- [64] HELFGEN, B. ; TÜRK, M. ; SCHABER, K.: Hydrodynamic and aerosol modelling of the rapid expansion of supercritical solutions (RESS-process). In: *Journal of Supercritical Fluids* 26 (2003), S. 225–242
- [65] FRANKLIN, R.K. ; EDWARDS, J.R. ; CHERNYAK, Y. ; GOULD, R.D. ; HENON, F. ; CARBONELL, R.G.: Formation of Perfluoropolyether Coatings by the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Process. Part 2: Numerical Modelling. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 40 (2001), S. 6127–6139
- [66] WEBER, M. ; THIES, M.C.: A simplified and generalized model for the rapid expansion of supercritical solutions. In: *J. of Supercritical Fluids* 40 (2007), S. 402–419
- [67] SCHABER, K. ; SCHENKEL, A. ; ZAHORANSKY, A.: Drei-Wellenlängen-Extinktionsverfahren zur Charakterisierung von Aerosolen unter industriellen Bedingungen. In: *tm - Techn. Messen* 61 (1994), S. 295–300
- [68] DITTMANN, R. ; FELD, H. J. ; SAMENFINK, W. ; WITTIG, S.: Multiple Wavelength Extinction Technique for Particle Characterization in Dense Particle Clouds. In: *Part. Part. Syst. Charact.* 11 (1994), S. 379–384
- [69] BEER, A.: Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten. In: *Annalen der Physik* 86 (1852), S. 78–87
- [70] MEYER, J. ; KATZER, M. ; CIHLAR, S. ; SCHMIDT, E. ; TÜRK, M.: Comparative Particle Size Measurements in Lab-Scale Nanoparticle Production Processes. In: *Proc. 3rd World Congress on Particle Techn., Brighton, UK, 1998* (paper 31)
- [71] GRETSCHER, H.: *Entstehung von Aerosolen durch heterogene Keimbildung bei der Absorption und Kondensation*, Universität Karlsruhe (TH), Dissertation, Fortschritt-Berichte VDI, Reihe 3, Nr. 650, 2000
- [72] WENDE, B.: *Bildung und Verhalten von Ammoniumchloridaerosolen in Gaswaschanla-*

- gen, Universität Karlsruhe (TH), Dissertation, Fortschritt-Berichte VDI, Reihe 3, Nr. 773, 2003
- [73] HÖHNE, G. ; HEMMINGER, W. ; FLAMMENSTEIN, H.-J.: *Differential Scanning Calorimetry - An Introduction for Practitioners*. Berlin, Heidelberg : Springer Verlag, 1996
- [74] MESCHÉDE, G.: *Gerthsen Physik*. Springer Verlag, 2006
- [75] EICHHORN, K.: *persönliche Mitteilung*. Laboratorium für Applikationen der Synchrotronstrahlung der Universität Karlsruhe (TH), 2008
- [76] LAMBERT, J.H.: *Photometria, sive de mensura et gradibus luminis colorum et umbrae*. In: *Sumptibus Vitae Eberhardi Klett* (1760)
- [77] GÜNZLER, H. ; GREMLICH, H.-U.: *IR-Spektroskopie: Eine Einführung*. Wiley-VCH, Weinheim, 2003
- [78] BEUERMANN, S.: *persönliche Mitteilung*. Institut für Physikalische Chemie der Universität Göttingen, 2003
- [79] STRICKER, H.: Die in-vitro-Untersuchung der „Verfügbarkeit von Arzneistoffen“ im Gastrointestinaltrakt. In: *Pharm. Ind.* 31 (1969), S. 794–799
- [80] BEHR, M. ; DIETRICH, J. ; MEHTA, P.J. ; REHER, D. ; SUCKER, H.: Ergebnisse der Linearisierung der Lösungsgeschwindigkeitsfunktion. In: *Pharm. Ind.* 35 (1973), S. 210–212
- [81] LOTH, H. ; SCHÄFER, U.: Messungen der korngrößenabhängigen Lösungsgeschwindigkeiten schlecht benetzbarer Substanzen und ihre mathematische Auswertung. In: *Acta Pharm. Technol.* 31 (1985), S. 160–166
- [82] *VDI-Wärmeatlas, Berechnungsblätter für den Wärmeübergang*. VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen (GVC), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1997
- [83] *Korea Thermophysical Properties Data Bank*. Chemical Engineering Research Information Center; <http://www.theric.org>
- [84] *Kapitel Changes in Atmospheric Constituents and in Radiative Forcing*. In: FORSTER, P. ; RAMASWAMY, V. ; ARTAXO, P. ; BERNTSEN, T. ; BETTS, R. ; FAHEY, D.W. ; HAYWOOD, J. ; LEAN, J. ; LOWE, D.C. ; MYHRE, G. ; NGANGA, J. ; PRINN, R. ; RAGA, G. ; SCHULZ, M. ; VAN DORLAND, R.: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the 4th Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge : Cambridge University Press, 2007, S. 208–240
- [85] *GESTIS-Stoffdatenbank - Gefahrstoffinformationssystem der gewerblichen Berufsgenossenschaften*. Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz; <http://www.dguv.de/bgia/stoffdatenbank>

- [86] WISHART, D.S. ; KNOX, C. ; GUO, A.C. ; SHRIVASTAVA, S. ; HASSANALI, M. ; STOTHARD, P. ; CHANG, Z. ; WOOLSEY, J.: DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. In: *Nucleic Acids Research* 34 (2006), Nr. Digital issue, S. D668–D672. – www.drugbank.ca
- [87] TÜRK, M. ; UPPER, G. ; STEURENTHALER, M. ; HUSSEIN, Kh. ; WAHL, M.A.: Complex formation of Ibuprofen and β -Cyclodextrin by controlled particle deposition (CPD) using SC-CO₂. In: *Journal of Supercritical Fluids* 39 (2007), S. 435–443
- [88] KIEFER, I. ; HABERZETTL, Ch. ; PANUSCHKA, Ch. ; RIEDER, A.: Phytosterine und ihre Bedeutung in der Prävention. In: *Journal für Kardiologie* 9 (2002), S. 96–101
- [89] KELLER, S.: *persönliche Mitteilung*. Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Jena, 2002
- [90] TÜRK, M ; UPPER, G. ; STEURENTHALER, M.: Investigation of the phase behaviour of pure solids or binary solid mixtures in supercritical carbon dioxide. In: *Proceedings of the 9th Meeting on SCF's, Trieste, Italy, June 13 - 16, 2004*
- [91] OXFORD, A. E. ; RAISTRICK, H. ; SIMONART, P.: The Biochemistry of Microorganisms. LX. Griseofulvin C₁₇H₁₇O₆Cl, a Metabolic Product of Penicillium Griseofulvin Dierckx. In: *Biochem. J.* 33 (1939), S. 240–248
- [92] DUNCAN, W. A. M. ; MACDONALD, G. ; THORNTON, M. J.: Some factors influencing the absorption of Griseofulvin from the gastrointestinal tract. In: *J. Pharm. Pharmacol.* 14 (1962), S. 217–224
- [93] ATKINSON, R. M. ; BEDFORD, C. ; CHILD, K. J. ; TOMICH, E. G.: Effect of particle size on blood Griseofulvin-levels in man. In: *Nature* 193 (1962), S. 588–589
- [94] REVERCHON, E. ; DELLA PORTA, G. ; TADDEO, R.: Solubility and Micronization of Griseofulvin in Supercritical CHF₃. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 34 (1995), S. 4087–4091
- [95] DE STOOPER, B. ; KÖNIG, G.: Alzheimer's Disease - An Inflammatory Drug Prospect. In: *Nature* 414 (2001), S. 159–160
- [96] WEGGEN, S. ; ERIKSEN, J.L. ; DAS, P. ; SAGL, S.A. ; WANG, R. ; PLETZIK, C.U. ; FINDLAY, K.A. ; SMITH, T.E. ; MURPHY, M.P. ; BULTER, T. ; KANG, D.E. ; MARQUEZ-STERLING, N. ; GOLDE, T.E. ; KOO, E.H.: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. In: *NATURE* 414 (2001), S. 212–216
- [97] ROTH, H.J. ; MÜLLER, C.E. ; FOLKERS, G.: *Stereochemie & Arzneistoffe*. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1998 (ISBN 3-8047-1485-4)
- [98] *Specifications and test methods for Eudragit® L100-55*. Evonik Röhm GmbH, Stand 09/2007

- [99] SCHAKENRAAD, J.M. ; DIJKSTRA, P.J.: Biocompatibility of poly (DL-lactic acid/glycine) copolymers. In: *Clin Mater.* 7 (1991), S. 253–269
- [100] GARLOTTA, D.: A Literature Review of Poly(Lactic Acid). In: *Journal of Polymers and the Environment* 9 (2001), Nr. 2, S. 63–84
- [101] MOON, S.I. ; LEE, C.W. ; MIYAMOTO, M. ; KIMURA, Y.: Melt polycondensation of L-lactic acid with Sn(II) catalysts activated by various proton acids: A direct manufacturing route to high molecular weight Poly(L-lactic acid). In: *J. of Polymer Science - A - Polymer Chemistry* 38 (2000), S. 1673–1679
- [102] JEON, O. ; LEE, S.-H. ; KIM, S.H. ; LEE, Y.M. ; KIM, Y.H.: Synthesis and Characterization of Poly(l-lactide)-Poly(ϵ -caprolactone) Multiblock Copolymers. In: *Macromolecules* 36 (2003), S. 5585–5592
- [103] DIEFENBACHER, A.: *Experimentelle Bestimmung von Phasengleichgewichten zur Anwendung überkritischer Fluide als Lösungsmittel*, Universität Karlsruhe (TH), Diss., 2001
- [104] DOMINGO, C. ; BERENDS, E. ; ROSMALEN, G.M. van: Precipitation of Ultrafine Organic Crystals from the Rapid Expansion of Supercritical Solutions over a Capillary and a Frit Nozzle. In: *J. Supercrit. Fluids* 10 (1997), S. 39–55
- [105] SCHMITT, J.W. ; REID, R.C.: Solubility of Monofunctional Organic Solids in Chemically Diverse Supercritical Fluids. In: *J. Chem. Eng. Data* 31 (1986), S. 204–212
- [106] MARTIN, H.-J.: *Charakterisierung von schwerlöslichen Arzneistoff-Nanopartikeln hergestellt durch das RESS-Verfahren zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit*, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Diss., 2003
- [107] MARTIN, H.-J.: *persönliche Mitteilung*. Institut für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2002
- [108] GERICKE, S. ; WOLF, M. ; STEFFENS, K.J.: Einfluß der Behandlung mit überkritischem Carbondioxid auf die Benetzbarkeit von Pulvern. In: *Pharm. Ind.* 64 (2002), S. 1293–1296
- [109] *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. Thirty-first Edition. London : Royal Pharmaceutical Society, 1996
- [110] TÜRK, M. ; UPPER, G. ; HILS, P.: Formation of composite drug-polymer particles by co-precipitation during the rapid expansion of supercritical fluids. In: *J. of Supercritical Fluids* 39 (2008), S. 253–263
- [111] THE NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY (NIST): *NIST Chemistry Webbook*. <http://webbook.nist.gov/chemistry/>, 2009
- [112] THOMAS, S.: *Webseite: Spektroskopie Tools*. <http://www.chem.uni-potsdam.de/thomas/tools.php>, 2009

9 Literaturverzeichnis

[113] FALBE, J.: *Römpp-Lexikon Chemie*. Thieme, Stuttgart

[114] BÖRNSTEIN, R.: *Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik*. 6. Auflage. Springer, Berlin

A Anhang

A.1 Anlagenkomponenten

Niederdruckteil

Tabelle A.1: Übersicht der Bauteile und Hersteller / Lieferanten

Bauteil	Spezifikation	Hersteller / Anbieter
Vorratstank	Füllmenge 1440 kg, Druck zwischen 3.5 und 6.5 MPa, Temperatur regelbar	AGA, Hamburg
Gasflaschen	Verschiedene Gase	Messer-Griesheim, Karlsruhe
Trockenkolonne	L = 1900 mm, d = 50 mm, Werkstoff 1.4541	ITTK, Eigenbau
Aktivkohle	reinst, gekörnt 1.5 mm	Roth, Karlsruhe
Molekularsieb	Typ 564, Porengröße 3 Å oder Typ 514, Porengröße 4 Å	Grace, Worms
Filter	Typ SS-6TF-MM, Porengröße 0.5 µm	Best Ventil und Fitting GmbH, Karlsruhe
Verflüssigung	Kälteleistung 495 Watt bei 305 K, A = 0.01 m ² , R134 a	Schick EMZET, Stuttgart
Unterkühlung	Kälteleistung 4.15 Watt bei 305 K, A = 0.01 m ² , R134 a	Schick EMZET, Stuttgart
Multimeter	Multifunktionsmeter Typ 8017, 80 Kanäle einpolig	PREMA Präzisionselektronik GmbH, Mainz

A Anhang

Bauteil	Spezifikation	Hersteller / Anbieter
Rohrleitung	6 x 1 mm, nahtlos, Werkstoff 1.4404	Dockweiler, Hamburg
Ventile und Fittings	Swagelok, 6 mm Schneidringver- schraubung, Serie SS	Best Ventil und Fitting GmbH, Karlsruhe
Thermoelement	NiCrNi, Typ K, d = 1 mm	Forschungszentrum Karlsruhe
Manometer	Relativdruck 0 - 100 bar, Klasse 1.0	A. Wiegand (WIKA), Klingenberg / Main
Überdruck- sicherung	100 bar, Werkstoff 1.4401	Sitec Sieber Engineering AG, Maur, Schweiz

Hochdruckteil

Bauteil	Spezifikation	Hersteller / Anbieter
Dosierpumpe	Kolbenmembranpumpe Typ EK 3, $\dot{V} = 0 - 6 \text{ l/h}$ bei 60 MPa	LEWA, Herbert Ott GmbH, Leonberg
Durchfluss- messgerät	Rheonik RHM 007 GNT, 8 - 50 MPa, 0.002 - 0.4 kg / min $\pm 0.5 \%$ vom Messwert	Schwing Verfahrenstechnik, Neukirchen-Vluyn
Thermostat	Typ DL3, Temperaturkonstanz $\pm 0.02 \text{ K}$	Haake, Karlsruhe
Extraktoren	$V = 400 \text{ cm}^3$, 0 - 60 MPa, 273 - 573 K, Werkstoff 1.4301	ITTK Eigenbau
Mischkammer	Rohr, $d_a = 80 \text{ mm}$, $d_i = 30 \text{ mm}$, Werkstoff 1.4571	ITTK Eigenbau
Fenster	Saphirschaugläser rund, 20 x 5 mm	BIEG, Elzach
Rohrleitung	$d_a = 1/4''$, $d_i = 3/32''$, bis 440 MPa, Werkstoff 1.4435 und $d_a = 1/8''$, $d_i = 1 \text{ mm}$, bis 500 MPa, Werkstoff 1.4301	Sitec Sieber Engineering AG, Maur, Schweiz
Ventile und Fittings	Ventile $1/4''$ - Anschluss, bis 200 MPa, Werkstoff 1.4571 und Fittings $1/8''$ - und $1/4''$ - Anschluss, bis 400 MPa, Werkstoff 1.4571	Sitec Sieber Engineering AG, Maur, Schweiz
Verschraubungen	Druckringverschraubungen $1/8''$ - HP und $1/4''$ - HP	Sitec Sieber Engineering AG, Maur, Schweiz

A.1 Anlagenkomponenten

Bauteil	Spezifikation	Hersteller / Anbieter
Manometer	Relativdruck 0 - 60 MPa, Klasse 1.0	A. Wiegand (WIKA), Klingenberg / Main
Druckmess- umformer	Relativdruck 0 - 60 MPa, Klasse 0.1	A. Wiegand (WIKA), Klingenberg / Main
Temperatur- fühler	Pt100, Genauigkeit ± 0.1 K	Merz Messführlertechnik GmbH, Deisenhofen
Thermoelement	NiCrNi, Typ K, d = 1 mm	Forschungszentrum, Karlsruhe
Überdruck- sicherung	50 MPa, Werkstoff 1.4401	Sitec Sieber Engineering AG, Schweiz
Temperatur- regler	1 x 900 EPC, 4 x 902 S, 273 - 673 K	Eurotherm, Limburg
Heizleiter	Mantelheizleiter, d = 1.5 mm, 18 Ω / m und 5 Ω / m	Forschungszentrum, Karlsruhe

Bauteil	Spezifikation	Hersteller / Anbieter
Hochdruckbehälter	$V = 324 \text{ cm}^3$, Werkstoff 1.4571, 0 - 50 MPa, 273 - 573 K	ITTK Eigenbau
Druckmessumformer	Relativdruck 0 - 60 MPa, Klasse 0.1	A. Wiegand (WIKA), Klingenberg / Main
Thermoelement	NiCrNi, Typ K, $d = 1 \text{ mm}$	Forschungszentrum, Karlsruhe
Temperaturfühler	Pt100, Genauigkeit $\pm 0.1 \text{ K}$	Merz Messführlertechnik GmbH, Deisenhofen
Überdrucksicherung	50 MPa, Werkstoff 1.4401	Sitec Sieber Engineering AG, Schweiz
Temperaturregler	1 x 900 EPC, 273 - 673 K	Eurotherm, Limburg
Heizleiter	Mantelheizleiter, $d = 1.5 \text{ mm}$, $5 \Omega / \text{m}$	Forschungszentrum, Karlsruhe
Heizschalen	Ringheizkörper, Typ 1602, 800 Watt	Eichenauer, Hatzenbühl
Plexiglas	XT-Rohr, $d_a = 200 \text{ mm}$, $d_i = 190 \text{ mm}$	Schmid Glas, Karlsruhe
Flansche	PVC	ITTK Eigenbau
Rohr	Rohr, 133 x 5 mm, Werkstoff 1.4541	Stappert Spezialstahl, Mannheim
Flansch	Flansch AS 125/133 DIN2576, Werkstoff 1.4541	Schoch Edelstahl, Hausach
Druckmeßumformer	Absolutdruck 0 - 0.4 MPa, Klasse 0.05	TICON, Industriemeßtechnik, Leidersbach
Filter	Nadelfilz mit ePTFE - Membrane, Typ 4471	W.L. Gore & Associates GmbH, Putzbrunn
Ventilator	$\dot{V} = 10 \text{ m}^3 / \text{h}$ bei 2800 1/min, Druckverlust 0.65 kPa	Müller, Esslingen
Durchflußmesser	Rotamesser, 0-1 m^3 / h Luft	Rota, Wehr/Baden
Probenfilter	Nucleopore Polycarbonat-Membrane, $d = 47 \text{ mm}$, Porengröße 30 oder 100 nm	Corning Costar, Bodenheim
Filterhalter	In-Line-Filterhalter, Inox 47 mm	Novodirect, Kehl

A.2 Aufheizverhalten der batchweise betriebenen Anlage

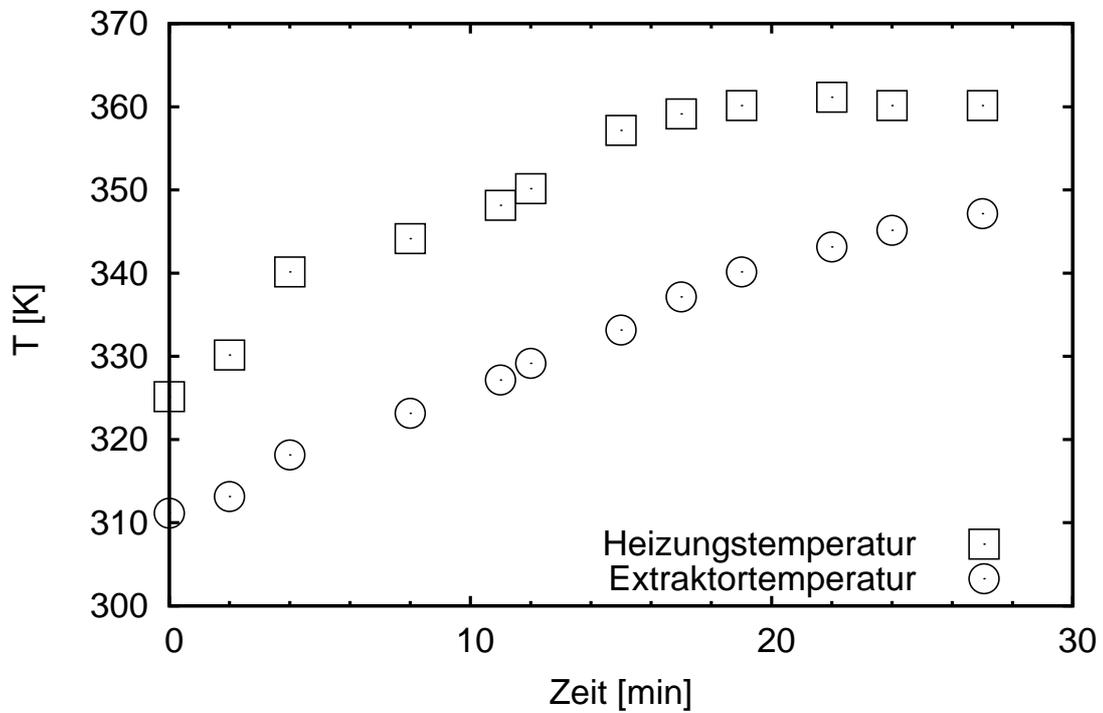


Abbildung A.1: Aufheizvorgang von Extraktor und Heizmanschette.

A.3 Messwerte

Benzoessäure

Tabelle A.4: Ergebnisse für das Stoffsystem Kohlendioxid / Benzoessäure bei einer Extraktionstemperatur von $T_E = 327$ K

p_0 [MPa]	T_0 [K]	\dot{M}_{CO_2} [g/min]	x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
20.1 ⁷	351.7	13.13	361 ± 155	0.78 ± 0.24	1.99 · 10 ⁻⁶	8.06 · 10 ⁷
			414 ± 18	0.68 ± 0.27	1.69 · 10 ⁻⁶	4.56 · 10 ⁷
20.2	352.2	12.35	334 ± 82	1.07 ± 0.16	2.51 · 10 ⁻⁶	1.29 · 10 ⁸
			398 ± 129	0.98 ± 0.21	2.36 · 10 ⁻⁶	7.13 · 10 ⁷

20.1	386.7	10.44	519 ± 157	0.77 ± 0.29	1.2 · 10 ⁻⁶	1.69 · 10 ⁷
			457 ± 16	0.93 ± 0.26	1.38 · 10 ⁻⁶	2.77 · 10 ⁷
19.8 ³	417.2	9.41	607 ± 344	1.24 ± 0.17	2.58 · 10 ⁻⁶	2.21 · 10 ⁷
			700 ± 308	0.92 ± 0.32	1.72 · 10 ⁻⁶	9.59 · 10 ⁶
29.9 ⁷	349.7	20.92	176 ± 58	0.81 ± 0.19	2.35 · 10 ⁻⁶	8.21 · 10 ⁸
			204 ± 89	0.72 ± 0.16	1.99 · 10 ⁻⁶	4.47 · 10 ⁸
29.9	349.2	19.45	220 ± 49	0.84 ± 0.11	2.40 · 10 ⁻⁶	4.27 · 10 ⁸
			238 ± 102	0.79 ± 0.19	1.85 · 10 ⁻⁶	2.61 · 10 ⁸
29.6	386.2	16.72	343 ± 113	0.96 ± 0.18	2.34 · 10 ⁻⁶	1.11 · 10 ⁸
			316 ± 90	0.99 ± 0.17	2.43 · 10 ⁻⁶	1.47 · 10 ⁸
30.2	420.2	14.51	521 ± 190	0.91 ± 0.31	2.46 · 10 ⁻⁶	3.32 · 10 ⁷
			445 ± 150	1.11 ± 0.20	2.80 · 10 ⁻⁶	6.07 · 10 ⁷

Tabelle A.5: Experimentelle Ergebnisse für das Stoffsystem Kohlendioxid/Benzoesäure bei gleichen Betriebsbedingungen wie Tabelle A.4, außer $T_E \approx 325$ K. Düse mit einem Durchmesser von 60 μm , $L/D = 1$.

a) Düsentemperatur $T_{\text{Düse}} = 373$ K

p_0 [MPa]	T_0 [K]	\dot{M}_{CO_2} [g/min]	x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
20.2	351.5	13.13	264 ± 90	0.93 ± 0.18	3.39 · 10 ⁻⁶	1.09 · 10 ⁹
			241 ± 93	0.95 ± 0.12	3.16 · 10 ⁻⁶	1.28 · 10 ⁹
30.3	349.3	21.54	194 ± 30	0.74 ± 0.08	2.56 · 10 ⁻⁶	8.53 · 10 ⁸
			192 ± 22	0.74 ± 0.06	1.97 · 10 ⁻⁶	5.71 · 10 ⁸
30.0	349.5	20.92	192 ± 50	0.74 ± 0.13	2.71 · 10 ⁻⁶	1.42 · 10 ⁹
			260 ± 102	0.70 ± 0.18	2.36 · 10 ⁻⁶	1.95 · 10 ⁹

Tabelle A.6: b) Düsentemperatur $T_{\text{Düse}} = 448$ K

p_0 [MPa]	T_0 [K]	\dot{M}_{CO_2} [g/min]	x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
20.3	352.2	12.35	338 ± 81	1.08 ± 0.16	3.09 · 10 ⁻⁶	2.82 · 10 ⁸
			364 ± 99	1.04 ± 0.17	2.96 · 10 ⁻⁶	2.52 · 10 ⁸
20.0	351.5	13.42	165 ± 132	0.76 ± 0.41	4.25 · 10 ⁻⁷	4.04 · 10 ⁹
			122 ± 59	0.82 ± 0.15	5.17 · 10 ⁻⁷	1.17 · 10 ⁹

³REM - Versuch

⁷Düsentemperatur von $T_{\text{Düse}} = 373$ K.

20.1	350.7	13.71	232 ± 61	0.96 ± 0.13	2.90 · 10 ⁻⁶	8.22 · 10 ⁸
			222 ± 77	0.98 ± 0.17	2.78 · 10 ⁻⁶	1.23 · 10 ⁹
20.2	385.8	10.67	278 ± 78	1.22 ± 0.18	2.47 · 10 ⁻⁶	3.91 · 10 ⁸
			355 ± 106	1.05 ± 0.21	1.94 · 10 ⁻⁶	2.09 · 10 ⁸
20.2	386.7	10.44	401 ± 87	0.99 ± 0.15	1.95 · 10 ⁻⁶	9.86 · 10 ⁷
			361 ± 90	1.07 ± 0.17	2.22 · 10 ⁻⁶	1.77 · 10 ⁸
19.9	417.2	9.41	448 ± 122	1.22 ± 0.18	3.00 · 10 ⁻⁶	9.93 · 10 ⁷
			474 ± 109	1.14 ± 0.17	2.54 · 10 ⁻⁶	7.31 · 10 ⁷
30.1	349.5	19.73	201 ± 60	0.85 ± 0.09	2.70 · 10 ⁻⁶	8.86 · 10 ⁸
			176 ± 36	0.89 ± 0.05	2.10 · 10 ⁻⁶	7.91 · 10 ⁸
30.0	349.1	19.45	228 ± 37	0.83 ± 0.06	2.57 · 10 ⁻⁶	5.91 · 10 ⁸
			228 ± 85	0.81 ± 0.13	1.91 · 10 ⁻⁶	6.50 · 10 ⁸
29.7	385.9	16.72	273 ± 62	1.07 ± 0.12	3.59 · 10 ⁻⁶	4.98 · 10 ⁸
			280 ± 72	1.06 ± 0.14	3.70 · 10 ⁻⁶	5.62 · 10 ⁸
30.2	385.5	16.80	267 ± 61	1.10 ± 0.11	4.29 · 10 ⁻⁶	6.04 · 10 ⁸
			266 ± 70	1.10 ± 0.13	4.18 · 10 ⁻⁶	7.31 · 10 ⁸
30.0	387.9	15.63	298 ± 78	1.20 ± 0.16	5.56 · 10 ⁻⁶	6.85 · 10 ⁸
			323 ± 87	1.15 ± 0.17	5.25 · 10 ⁻⁶	5.22 · 10 ⁸
30.3	420.0	14.51	347 ± 67	1.19 ± 0.13	4.75 · 10 ⁻⁶	3.03 · 10 ⁸
			346 ± 67	1.21 ± 0.13	4.79 · 10 ⁻⁶	2.98 · 10 ⁸
30.1	419.6	14.37	289 ± 55	1.25 ± 0.13	4.16 · 10 ⁻⁶	4.32 · 10 ⁸
			309 ± 68	1.22 ± 0.15	4.02 · 10 ⁻⁶	3.69 · 10 ⁸
30.1	420.7	14.16	368 ± 50	1.22 ± 0.09	5.08 · 10 ⁻⁶	2.27 · 10 ⁸
			391 ± 61	1.13 ± 0.11	4.40 · 10 ⁻⁶	1.81 · 10 ⁸

Düsenteperatur 448 K außer bei **

Ibuprofen

Tabelle A.7: Experimentelle Ergebnisse für das Stoffsystem Kohlendioxid/Ibuprofen bei Extraktionsbedingungen $T_E \approx 308$ K von $p_E = p_0$, bei einer Düsentemperatur von $T_{\text{Düse}} = T_0$ sowie bei den angegebenen Expansionsbedingungen unter Verwendung von einer Düse mit einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ und einem L/D -Verhältnis von 1. Die Messstelle ist 15 cm von der Düse entfernt angeordnet. Es wurde die Edelstahlkammer mit einer Länge von 300 mm verwendet. Spülluft 400 l/h

p_0 [MPa]	T_0 [K]	\dot{M}_{CO_2} [g/min]	x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
12.5	306.4	7.88	309 ± 151	0.61 ± 0.27	$9.46 \cdot 10^{-7}$	$7.24 \cdot 10^8$
13.0	306.7	8.18	200 ± 54	0.68 ± 0.12	$6.12 \cdot 10^{-7}$	$2.95 \cdot 10^8$
14.9	307.0	9.57	219 ± 103	0.66 ± 0.16	$1.25 \cdot 10^{-6}$	$1.10 \cdot 10^9$
19.4	306.2	12.53	217 ± 65	0.93 ± 0.15	$1.47 \cdot 10^{-6}$	$5.31 \cdot 10^8$
11.1	316.6	5.51	244 ± 92	0.80 ± 0.20	$3.48 \cdot 10^{-7}$	$1.38 \cdot 10^8$
11.4	316.0	5.57	326 ± 193	0.74 ± 0.35	$2.33 \cdot 10^{-7}$	$2.56 \cdot 10^8$
11.3 [‡]	315.9	4.90	300 ± 194	1.33 ± 0.09	$8.86 \cdot 10^{-7}$	$1.72 \cdot 10^8$
12.0	315.9	6.13	196 ± 84	0.95 ± 0.27	$5.62 \cdot 10^{-7}$	$2.33 \cdot 10^8$
13.2	315.4	7.26	198 ± 53	0.69 ± 0.12	$5.32 \cdot 10^{-7}$	$2.44 \cdot 10^8$
13.1	315.4	6.98	201 ± 51	0.73 ± 0.11	$8.31 \cdot 10^{-7}$	$4.00 \cdot 10^8$
13.2	316.2	7.47	183 ± 89	0.66 ± 0.27	$6.68 \cdot 10^{-7}$	$2.49 \cdot 10^9$
13.3 [‡]	315.6	7.33	208 ± 37	0.79 ± 0.09	$4.68 \cdot 10^{-7}$	$1.24 \cdot 10^8$
13.0	315.6	7.01	210 ± 84	0.79 ± 0.12	$4.84 \cdot 10^{-7}$	$1.40 \cdot 10^8$

[‡]Spülluft 600 l/h

Griseofulvin

Tabelle A.8: Experimentelle Ergebnisse für das Stoffsystem Trifluormethan/Griseofulvin bei Extraktionsdruck von $p_E = p_0$, bei einer Düsenteperatur von $T_{Düse} = 388$ K, sowie bei den angegebenen Expansionsbedingungen unter Verwendung von einer Düse mit einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ und einem L/D -Verhältnis von 1. Die Messstelle ist 15 cm von der Düse entfernt angeordnet. Es wurde die Kunststoffkammer mit einer Länge von 600 mm verwendet.

p_0 [MPa]	T_0 [K]	\dot{M}_{CO_2} [g/min]	T_{ex} [K]	\dot{V}_{Luft} [l/h]	x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
19.5	350.0	7.15	322.2	500	232 ± 32	0.88 ± 0.10	6.60·10 ⁻⁸	1.15·10 ⁷
19.8	351.5	6.81	321.4	500	252 ± 62	0.82 ± 0.25	2.44·10 ⁻⁷	9.46·10 ⁷
20.3	383.6	7.13	323.1	1000	236 ± 23	0.92 ± 0.07	4.74·10 ⁻⁸	7.34·10 ⁶
20.1	384.7	6.67	321.8	400	224 ± 32	0.82 ± 0.12	1.07·10 ⁻⁷	2.10·10 ⁷
20.4	385.5	6.70	321.3	400	192 ± 46	0.69 ± 0.09	2.07·10 ⁻⁷	7.99·10 ⁷
20.1	386.3	6.24	322.0	600	445 ± 181	0.98 ± 0.05	4.02·10 ⁻⁷	1.44·10 ⁷
20.0 [‡]	418.4	5.46	332.2	500	228 ± 78	0.54 ± 0.29	2.25·10 ⁻⁷	2.49·10 ⁸
24.9	386.2	7.60	330.4	600	239 ± 28	0.96 ± 0.06	1.02·10 ⁻⁷	1.49·10 ⁷
25.0 [‡]	418.5	7.61	333.2	600	240 ± 52	0.80 ± 0.19	1.36·10 ⁻⁷	2.62·10 ⁷

Tabelle A.9: Experimentelle Ergebnisse für das Stoffsystem Trifluormethan/Griseofulvin bei Extraktionsdruck von $p_E = p_0$, bei einer Düsenteperatur von $T_{Düse} = 388$ K, sowie bei den angegebenen Expansionsbedingungen unter Verwendung von einer Düse mit einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ und einem L/D -Verhältnis von 1. Die Messstelle ist 15 cm von der Düse entfernt angeordnet. Es wurde die Stahlkammer mit einer Länge von 300 mm verwendet.

p_0 [MPa]	T_0 [K]	\dot{M}_{CO_2} [g/min]	p_{exp} [MPa]	\dot{V}_{Luft} [l/h]	x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
20.6	385.3	7.85	0.29	0	239 ± 75	0.61 ± 0.18	2.87·10 ⁻⁶	8.88·10 ⁸
20.3	385.0	5.99	0.31	200	305 ± 75	0.89 ± 0.14	3.17·10 ⁻⁶	2.40·10 ⁸
20.2	384.8	6.31	0.46	720	254 ± 57	0.80 ± 0.11	2.78·10 ⁻⁶	4.38·10 ⁸
20.4	385.3	6.45	0.16	730	268 ± 47	0.95 ± 0.08	1.45·10 ⁻⁶	1.67·10 ⁸

Phytosterol

Tabelle A.10: Experimentelle Ergebnisse für das Stoffsystem Kohlendioxid/Phytosterol verarbeitet mit der batchweise betriebenen RESS-Anlage bei Extraktionsbedingungen $T_E \approx 308 - 358$ K, $p_E = p_0 = 16$ MPa, $T_{Düse} = 353$ K, $T_0 = 358$ K unter Verwendung einer Düse mit einem Durchmesser von $35 \mu\text{m}$ und einem L/D -Verhältnis von 1. Die Messstelle ist 15 cm von der Düse entfernt angeordnet. Es wurde die Kunststoffkammer mit einer Länge von 300 mm verwendet. Ohne Spülluft

x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
196 ± 125	0.60 ± 0.36	$9.21 \cdot 10^{-7}$	$6.65 \cdot 10^9$
203 ± 80	0.56 ± 0.17	$5.16 \cdot 10^{-7}$	$6.50 \cdot 10^8$
192 ± 64	0.66 ± 0.14	$5.35 \cdot 10^{-7}$	$4.52 \cdot 10^8$

Tabelle A.11: Experimentelle Ergebnisse für das Stoffsystem Kohlendioxid/Phytosterol bei Extraktionsbedingungen $T_E \approx 323$ K von $p_E = p_0$, bei einer Düsenspannung von $T_{Düse} = T_0$ sowie bei den angegebenen Expansionsbedingungen unter Verwendung von einer Düse mit einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ und einem L/D -Verhältnis von 1. Die Messstelle ist 15 cm von der Düse entfernt angeordnet. Es wurde die Kunststoffkammer mit einer Länge von 600 mm verwendet. Spülluft 300 l/h

p_0 [MPa]	T_0 [K]	x_{NV} [nm]	σ [-]	c_V [-]	c_N [1/cm ³]
20	348.2	166 ± 46	0.67 ± 0.09	$1.86 \cdot 10^{-7}$	$1.26 \cdot 10^8$
20	388.2	195 ± 58	0.63 ± 0.11	$9.63 \cdot 10^{-8}$	$4.51 \cdot 10^7$
20	418.2	187 ± 46	0.77 ± 0.09	$8.81 \cdot 10^{-8}$	$3.97 \cdot 10^7$
20	418.2	225 ± 91	0.65 ± 0.25	$9.59 \cdot 10^{-8}$	$3.88 \cdot 10^7$
30	348.2	203 ± 72	0.60 ± 0.13	$2.02 \cdot 10^{-7}$	$1.20 \cdot 10^8$
30	388.2	177 ± 46	0.68 ± 0.09	$2.24 \cdot 10^{-7}$	$1.22 \cdot 10^8$
30	418.2	171 ± 44	0.76 ± 0.10	$3.17 \cdot 10^{-7}$	$1.83 \cdot 10^8$

Phytosterol / Eudragit®

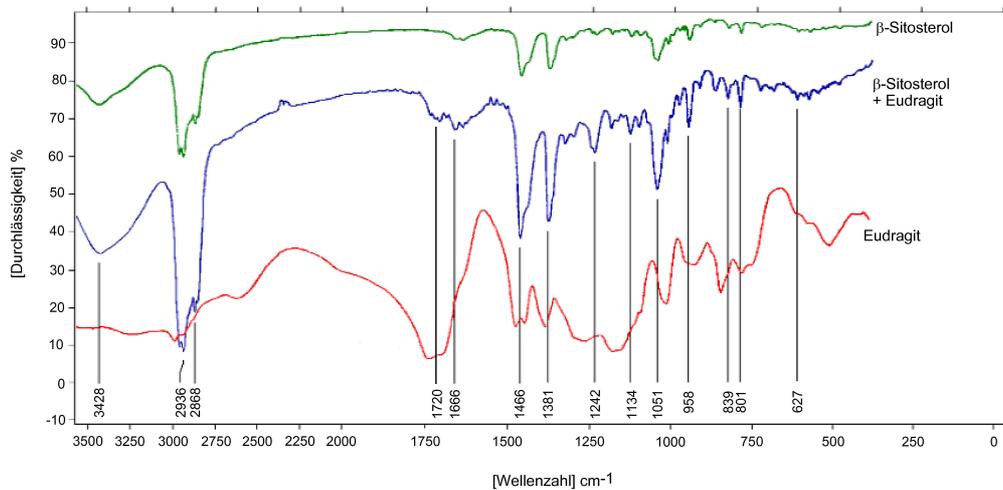


Abbildung A.2: IR-Spektren von Phytosterol, Eudragit® L100-55 und dem Mikronisat aus Phytosterol / Eudragit® L100-55.

A.4 Herstellung von L-Polymilchsäure

Die in dieser Arbeit verwendete L - Polymilchsäure wurde nach einer von Moon et al. [101] beschriebenen Methode zur Herstellung von hochmolekularer L - PLA durch Polykondensation in der Schmelze selbst hergestellt. Die in der Literaturstelle angegebenen Polymerisationszeiten wurden verkürzt, und die zugegebene Katalysatormenge erhöht, um ein Polymer mit geringer Molmasse zu erhalten.

Hierfür wurde eine Laborapparatur aufgebaut, die aus einem doppelwandigen Glasgefäß, das mittels Silikonöl beheizt wird besteht, auf dem ein Rücklaufkühler sitzt, der verhindert, dass die Milchsäure überdestilliert. Um die erforderlichen Unterdrücke zu erzielen, ist eine Vakuumpumpe mit vorgeschalteter Stickstoff - Kühlfalle an den Rücklaufkühler angeschlossen.

Zunächst wird aus einer wässrigen Lösung mit 80 Gewichtsprozent L - Milchsäure ein Oligomer hergestellt. Dazu wird die Lösung im Doppelwandgefäß vorgelegt und bei 423 K unter Rühren dehydratisiert. Dies geschieht zunächst für 2.5 h bei atmosphärischem Druck, danach wird der Druck für zwei Stunden auf 11 - 14 kPa gesenkt, und schließlich für weitere 4 Stunden auf 3 - 4 kPa. Das nun entstandene hochviskose Oligomer sollte nach Moon einen Polymerisationsgrad von 8 aufweisen. Die gemessene Molmassenverteilung des fertigen Polymers weist einen recht hohen Anteil kurzer Molekülketten auf, deren Polymerisationsgrad unter 8 liegt. Dies weist darauf hin, dass die Oligomerisation zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig abgelaufen war.

Der Grund hierfür liegt darin, dass im Unterschied zu Moon statt 90 - prozentiger 80 - prozentige Milchsäure verwendet wurde. Hieraus ergibt sich ein Hinweis für künftige PLA - Synthesen. Durch eine längere Dehydratisierung oder durch Verwendung von höherkonzentrierter Milchsäurelösung sollte sich eine engere Molmassenverteilung erreichen lassen.

Dem Oligomer werden anschließend Zinnchlorid ($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) und Borsäure (H_3BO_3) als Katalysatoren zugegeben. Pro 10 g Oligomer werden 80 mg Zinnchlorid und 22 mg Borsäure zugesetzt. Die Mischung wird auf 453 K erwärmt und 65 Minuten lang bei 1.3 kPa unter Rühren auf dieser Temperatur gehalten. Anschließend wird das Polymer abgekühlt und gemahlen. Die Ausbeute liegt bei etwa 50 % der eingesetzten Milchsäure.

A.5 Berechnung des Brechungsindex aus den molaren Refraktionen

Für viele Stoffe sind die Brechungsindizes nicht experimentell bestimmt worden. Der Realteil lässt sich mit Hilfe der Clausius - Mosottischen Gleichung [74] berechnen.

$$n^2 = \frac{v + 2R_m}{v - R_m} \quad \text{mit} \quad v = \frac{M}{\rho} \quad \text{in} \quad \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$$

Hierin ist R_m die molare Refraktion, die sich wiederum in guter Näherung aus den einzelnen Bindungsrefraktionen bestimmen lässt, die den Bindungen in kovalenten Molekülen zugeschrieben werden können. Die Werte stammen aus [113]. Folgende Beispielrechnungen zeigen die ermittelten Werte für in die in dieser Arbeit verwendeten Substanzen.

Berechnete Werte

Benzoessäure setzt sich aus folgenden Gruppen zusammen:

Gruppe	Anzahl	R_m	Summe
Phenylring	1	25.359	25.359
Hydroxygruppe	1	2.546	2.546
Kohlenstoff	1	2.591	2.591
Carbonyl-Sauerstoff	1	2.122	2.122
Summe			32.618

Mit einem Molvolumen von $113.58 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$ ergibt sich $n = 1.50$. Ein Literaturwert von $n = 1.57$ ist in [114] zu finden. Für die Partikelgrößenbestimmung wurde der Literaturwert verwendet.

A.5 Berechnung des Brechungsindex aus den molaren Refraktionen

β - Sitosterol ist bis auf eine zusätzliche Ethylgruppe dem Cholesterol gleich. Nach Cihlar [20] ergibt sich $R_m = 118.775 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$. Ausgehend von diesem Wert können zwei weitere Kohlenstoff- und fünf Wasserstoffatome addiert werden.

$$R_m = (118.775 + 2 \cdot 2.42 + 5 \cdot 1.10) \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}} = 129.111 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$$

Mit einem Molvolumen von $362.42 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$ ergibt sich $n = 1.631$.

Griseofulvin kann nicht von einem schon berechneten Molekül abgeleitet werden. Die Struktur ist in Kapitel 5.11.3 zu sehen. Es sind folgende einzelne Gruppen vorhanden:

Gruppe	Anzahl	R_m	Summe
Phenylring	1	25.359	25.359
Ethersauerstoff	4	1.764	7.056
Kohlenstoff	11	2.591	28.501
Wasserstoff	16	1.028	16.448
Carbonyl-Sauerstoff	2	2.122	4.244
Chlor	1	5.844	5.844
Ethylenbindung	1	1.575	1.575
Summe			89.027

Es folgt $n = 1.467$ für ein Molvolumen von $320.7 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$

Analog gilt für Ibuprofen

Gruppe	Anzahl	R_m	Summe
Phenylring	1	25.359	25.359
Hydroxygruppe	1	2.546	2.546
Kohlenstoff	7	2.591	18.137
Wasserstoff	13	1.028	13.364
Carbonyl-Sauerstoff	1	2.122	2.122
Summe			61.528

Das Molare Volumen beträgt $187.6 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$, woraus folgt $n = 1.570$.

Etwas schwieriger gestaltet sich die Berechnung für Polymere unbekannter Molmasse. Hier ist das Verhältnis von Endgruppen zur Molekülkette unbekannt. Wenn aus einem Milchsäuremolekül durch Polykondensation das Wasser entfernt wird ergeben sich folgende Werte:

A Anhang

Gruppe	Anzahl	R_m	Summe
Ethersauerstoff	1	1.764	1.764
Kohlenstoff	3	2.591	7.773
Wasserstoff	4	1.028	4.112
Carbonyl-Sauerstoff	1	2.122	2.122
Summe			15.771

Mit einem Molvolumen von $57.65 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$ errechnet sich $n = 1.459$.

Unter der Annahme von einer Kette von 10 Molekülen, was einer Molmasse von 738.65 g/mol entspricht, errechnet sich der Brechungsindex zu

Gruppe	Anzahl	R_m	Summe
Ethersauerstoff	10	1.764	17.64
Kohlenstoff	30	2.591	77.73
Wasserstoff	41	1.028	42.148
Carbonyl-Sauerstoff	10	2.122	21.22
Hydroxygruppe	1	2.546	2.546
Summe			161.284

Mit einem Molvolumen von $590.92 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$ errechnet sich $n = 1.458$

Unter der Annahme noch längerer Ketten ändert sich der Brechungsindex nicht mehr, da der Einfluss der Endgruppe immer geringer wird.