

**EINFLUSS DER OBERFLÄCHENBESCHAFFENHEIT VON
LAKTOSE AUF DIE INHALATIONSEIGENSCHAFTEN
INTERAKTIVER PULVERMISCHUNGEN**



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

vorgelegt von
Frank Bernhard

Kiel 2006

**EINFLUSS DER OBERFLÄCHENBESCHAFFENHEIT VON
LAKTOSE AUF DIE INHALATIONSEIGENSCHAFTEN
INTERAKTIVER PULVERMISCHUNGEN**



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

vorgelegt von
Frank Bernhard

Kiel 2006

Referent : PD Dr. H. Steckel
Koreferent : Prof. Dr. Dr. h. c. B.W. Müller
Mündliche Prüfungen :
Zum Druck genehmigt :

Meiner Familie gewidmet

Gott gibt die Nüsse, aber er knackt sie nicht.
Johann Wolfgang von Goethe

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

Tagungsbeiträge

Bernhard, F. und Steckel, H., Batch variability of lactose monohydrate for use in dry powder inhalers, Proceedings DPhG joint meeting, Mainz (2005)

Bernhard, F. und Steckel, H., Proposing a model that correlates surface energy values to aerosol data, Proceedings DDL 16, Edinburgh (2005)

Bernhard, F. und Steckel, H., Correlation between surface heterogeneity and fine particle fraction of lactose, Proceedings 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva (2006)

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

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1	ATEMWEGSERKRANKUNGEN UND DEREN THERAPIE	1
1.2	PHYSIOLOGIE DER LUNGE	3
1.3	PULVERINHALATE UND DEREN PARTIKELABSCHEIDUNG	4
1.4	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	8
2	METHODEN	10
2.1	EINLEITUNG	10
2.2	ADSORPTIONSMETHODEN	10
2.2.1	Spezifische Oberfläche	10
2.2.2	Wahre Dichte	12
2.2.3	Inverse Gaschromatographie	13
2.2.3.1	Einleitung	13
2.2.3.2	Oberflächenheterogenität	15
2.2.3.3	Dispersive Oberflächenenergie	16
2.2.3.4	Durchführung	19
2.2.4	Dynamische Wasserdampfsorption	21
2.3	PARTIKELGRÖSSENBESTIMMUNG	22
2.3.1	Laserdiffraktometrie	22
2.4	BILDGEBENDE VERFAHREN	23
2.4.1	Rasterelektronenmikroskopie	23
2.4.2	Bildanalyse	23
2.5	THERMOANALYTISCHE VERFAHREN	24
2.5.1	Differential Scanning Calorimetry	24

2.6	RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE	25
2.7	AERODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN	26
2.7.1	Einleitung	26
2.7.2	Herstellung der interaktiven Pulvermischung	27
2.7.3	Inhalatoren	28
2.7.4	Next Generation Pharmaceutical Impactor	30
2.8	STATISTISCHE METHODEN	33
3	MATERIALIEN	35
3.1	WIRKSTOFFE	35
3.1.1	Einleitung	35
3.1.2	Budesonid	35
3.1.3	Salbutamolsulfat	38
3.2	TRÄGERSTOFF	40
3.2.1	Einleitung	40
3.2.2	Laktose	41
4	PRAKTISCHER TEIL	46
4.1	LAKTOSE AUS VERSCHIEDENEN MOLKEQUALITÄTEN	46
4.1.1	Einleitung	46
4.1.2	Aufbereitung der Laktosechargen	48
4.1.3	Partikeleigenschaften der Laktose	48
4.1.4	Adhäsive Eigenschaften der Laktose	53
4.1.5	Korrelationsmodelle	57
4.1.6	Zusammenfassung	60
4.2	VERGLEICH VERSCHIEDENER CHARGEN EINER LAKTOSEQUALITÄT	62

4.2.1	Einleitung	62
4.2.2	Partikeleigenschaften der Laktose	62
4.2.3	Adhäsive Eigenschaften der Laktose	72
4.2.4	Korrelationsmodelle	79
4.2.5	Zusammenfassung	85
4.3	LAGERSTABILITÄT VON LAKTOSE	87
4.3.1	Einleitung	87
4.3.2	Lagerung von Pulvermischungen bei Raumtemperatur	87
4.3.2.1	Einleitung	87
4.3.2.2	Oberflächeneigenschaften	88
4.3.2.3	Aerodynamische Eigenschaften	94
4.3.2.4	Korrelationsmodelle	96
4.3.3	Lagerung von Laktose bei unterschiedlichen Klimabedingungen	102
4.3.3.1	Einleitung	102
4.3.3.2	Physiko-chemische Eigenschaften	103
4.3.3.3	Aerodynamische Eigenschaften	107
4.3.3.4	Korrelationsmodelle	111
4.3.4	Zusammenfassung	112
4.4	PULVERMISCHUNGEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM WIRKSTOFFGEHALT	115
4.4.1	Einleitung	115
4.4.2	Bestimmung der physiko-chemischen Eigenschaften	116
4.4.3	Aerodynamische Untersuchung	121
4.4.4	Zusammenfassung	125
4.5	MODIFIKATION DER LAKTOSEOBERFLÄCHE	127
4.5.1	Einleitung	127
4.5.2	Temperaturkontrolliertes Anlösen der Laktoseoberfläche	128

INHALTSVERZEICHNIS

4.5.2.1	Versuchsdurchführung	128
4.5.2.2	Physiko-chemische Parameter	129
4.5.2.3	Aerodynamische Untersuchung	134
4.5.2.4	Beurteilung und Diskussion	134
4.5.3	Modifikation der Laktose durch Anlösen in Ethanol	135
4.5.3.1	Versuchsdurchführung	135
4.5.3.2	Physiko-chemische Parameter	136
4.5.3.3	Aerodynamische Untersuchung	140
4.5.3.4	Korrelationsmodelle	141
4.5.3.5	Beurteilung und Diskussion	142
4.5.4	Modifikation der Laktose durch Anlösen in Methanol	144
4.5.4.1	Versuchsdurchführung	144
4.5.4.2	Physiko-chemische Parameter	144
4.5.4.3	Aerodynamische Untersuchung	148
4.5.4.4	Korrelationsmodelle	149
4.5.4.5	Beurteilung und Diskussion	149
5	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	151
6	ABSTRACT	155
7	ANHANG	159
7.1	HPLC-ANALYTIK	159
7.1.1	Apparativer Aufbau	159
7.1.2	Salbutamolsulfat	160
7.1.3	Budesonid	161
7.2	VERWENDETE ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE	162
8	LITERATURVERZEICHNIS	164

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 ATEMWEGSEKRANKUNGEN UND DEREN THERAPIE

„Der Rauch von den angezündeten, gedörrten Blättern durch einen Trichter mit offenem Mund empfangen, heilet den trockenen Husten und kurzen, schweren Atem, bei welchem der Mensch allein sitzend atmen muss.“ Diese Beschreibung der Inhalation von *Tussilago farfara* ist von Dioskurides, einem berühmten Pharmakologen des Altertums, aus der Mitte des ersten Jahrhunderts nach Christus überliefert worden. Während die Bedeutung von Huflattich in der Therapie von Atembeschwerden zurückgegangen ist, so werden auch zwei Jahrtausende nach der Beschreibung Dioskurides` Atemwegserkrankungen überwiegend inhalativ therapiert.

Eine häufig auftretende Krankheit der Atemwege ist die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD). Diese umfasst eine funktionelle Beeinträchtigung der Lunge, welche durch eine Kombination aus chronischem Husten, gesteigerter Sputumproduktion, Atemnot bei Belastung und eingeschränktem Gasaustausch charakterisiert ist (Worth et al., 2002). Der Krankheitsverlauf der COPD, welche im Jahr 2002 die weltweit vierthäufigste Todesursache war, wird durch eine Verschlechterung der Lungenfunktion und einer zunehmenden Beeinträchtigung des Befindens gekennzeichnet. Dabei besteht ein kausaler Zusammenhang zum Tabakrauchen, welcher im Krankheitsbild des Asthma bronchiale nicht vorliegt.

Die Ursache des Bronchialasthmas ist eine durch eine Reihe von Faktoren hervorgerufene Entzündung des Bronchialgewebes, welche in Symptomen wie anfallsweiser Atemnot, Keuchen und Abhusten von glasig-zähem Schleim den Patienten belastet (Mutschler, 1997). Die Erkrankung geht häufig mit einer

Allergie einher und wird sowohl für Erwachsene als auch für Kinder abhängig von der Krankheitssymptomatik und der Lungenfunktion in vier Schweregrade eingeteilt (Buhl et al., 2006). Die Einteilung der Schweregrade erfolgt durch die Parameter Ein-Sekunden-Kapazität (Forced-Expiratory-Volume, FEV₁), Maximaler-Expiratorischer-Fluß (Peak-Expiratory-Flow, PEF) und der Häufigkeit der auftretenden Symptome (Tabelle 1-1).

Tabelle 1-1: Schweregrad-Einteilung des stabilen Asthmas bei Erwachsenen (nach Buhl et al., 2006)

Schweregrad	FEV ₁ [% Sollwert]	PEF	Symptome	
			Tag	Nacht
1- intermittierend	≥ 80%	≥ 80%	< 1x / Woche	≤ 2x / Monat
2- geringgradig persistierend	≥ 80%	≥ 80%	< 1x / Tag	> 2x / Monat
3- mittelgradig persistierend	60% - 80%	60% - 80%	> 1x / Tag	> 1x / Woche
4- schwergradig persistierend	≤ 60%	≤ 60%	anhaltend	häufig

Die Therapie erfolgt in der Stufe 1 des intermittierenden Asthmas mit einem inhalativen, raschwirksamen β_2 -Sympathomimetikum. In den weiteren Stufen der Erkrankung sind neben Cromoglicinsäure und Theophyllin auch inhalative Glucocorticoide indiziert. Die lokale Applikation des Wirkstoffes besitzt Vorteile gegenüber der systemischen Applikation, z.B. kann die Therapie mit geringeren Mengen des Arzneistoffes durchgeführt werden, so dass weniger Nebenwirkungen auftreten (Wetterlin, 1988). Des Weiteren wird der Wirkstoff direkt zum Wirkort geliefert und kann schnell seine Aktivität entfalten, ohne dass er einem first-pass Effekt oder einem Abbau im Gastrointestinalbereich unterliegt (Timsina et al., 1994). Die Abscheidung der Partikel aus der Gasphase wird dabei von den physiologischen und pathophysiologischen Eigenschaften des Respirationstraktes beeinflusst.

1.2 PHYSIOLOGIE DER LUNGE

Die Lunge befindet sich im Brustkorb (Thorax) und gliedert sich in den linken und den rechten Lungenflügel. Beim Atmen wird die Luft durch die Nase bzw. den Mund via Rachen und Kehlkopf zur Luftröhre geleitet. Die Luftröhre teilt sich in den linken und den rechten Stammbronchus. Die Stammbronchien verästeln sich zum Bronchialbaum der Lunge, indem sie sich unter Lumenabnahme immer weiter aufteilen. Die kleinsten Bereiche werden Bronchiolen genannt und an deren Ende sitzen die Lungenbläschen (Alveolen), welche für den Gasaustausch in der Lunge notwendig sind. Während die Bronchien durch Knorpel versteift sind und an der Innenwand Flimmerhaare, welche Fremdpartikel und Bronchialsekret nach außen befördern, besitzen, so sind die Bronchiolen und Alveolen frei davon. Die Zahl der Alveolen im menschlichen Lungengewebe beträgt etwa 300 Millionen und deshalb können sie bei einem geringen Durchmesser von 0,2 mm eine Fläche von etwa 100 Quadratmetern ausbilden. Diese große Fläche, die gute Permeabilität der Gefäßwände und die rasche Blutzufuhr sind für die Aufnahme der inhalierten Wirkstoffmoleküle von großem Vorteil (Price et al., 2002; Groneberg et al., 2003). Die an den Alveolarwänden abgeschiedenen Partikel werden gelöst, so dass die gelösten Moleküle durch das flache Alveolarepithel und das Kapillarendothel in den großen Blutkreislauf gelangen (Abbildung 1-1) und eine systemische Wirkung hervorrufen.

Der Anteil des aufgenommenen Wirkstoffes ist direkt bioverfügbar, weil die pre-hepatische Eliminierung verringert wird. Dies ist besonders bedeutsam für die pulmonale Applikation von Wirkstoffen mit Indikationen abseits der Atemwegserkrankungen. Das aktuellste Produkt auf dem Markt ist Exubera, welches die inhalative Aufnahme von Insulin ermöglicht.

Ein wichtiger Teil des Respirationstraktes ist das sogenannte Surfactant System (Pison et al., 1996). Dieses System stellt ein Lipidgemisch aus Phosphatidylglycerol und Dipalmitoylphosphatidylcholin dar und befindet sich

auf der Lungenepithelschicht. Das Surfactant System trägt zur lebenserhaltenden Funktion der Lunge bei, weil es durch die Reduktion der Oberflächenspannung die Alveolen vor dem Kollabieren schützt. Für den therapeutischen Nutzen der inhalativen Applikation besitzt es eine eher untergeordnete Funktion.

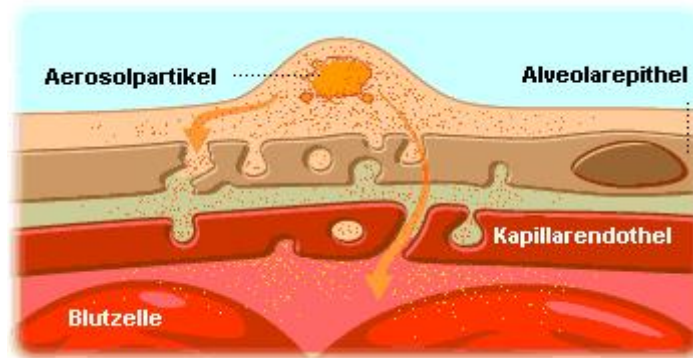


Abbildung 1-1: Aufnahme von Aerosolpartikeln in die Blutbahn (modifiziert nach Nektar Therapeutics)

1.3 PULVERINHALATE UND DEREN PARTIKELABSCHEIDUNG

Für die inhalative Applikation von Wirkstoffen stehen Vernebler, Druckgas-Dosieraerosole (Metered Dose Inhaler, MDI) und Pulverinhalatoren (Dry Powder Inhaler, DPI) zur Verfügung. Diese Applikationssysteme erzeugen ein Aerosol, welches vom Patienten eingeatmet wird. Der Begriff Aerosol beschreibt die Dispersion einer festen oder flüssigen Phase in einem gasförmigen System.

Bei der Benutzung eines Verneblers werden Suspensionen oder Lösungen durch verschiedene Prinzipien zerstäubt und können von den Patienten inhaliert werden. Ein Nachteil dieser Methode ist häufig die Größe der Vernebler, welche den flexiblen Einsatz einschränkt.

Die Größe der Inhalatoren wurde durch die Einführung der Druckgas-Dosieraerosole in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts verringert, aber

dieses Inhalationssystem besitzt auch einige Nachteile. Die Atmung muss bei einem überwiegenden Teil der Inhalatoren synchron zum Sprühstoß erfolgen und die Geschwindigkeit der Aerosolpartikel ist so hoch, dass sie zu einem Großteil im Mund-Rachen-Raum abgeschieden werden (Timsina et al., 1994). Die ersten Druckgas-Dosieraerosole enthielten Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) als Treibmittel, weil diese wegen ihrer physikalischen Eigenschaften und ihrer physiologischen Unbedenklichkeit gut für diese Art der Anwendung geeignet sind. Die ozonschädigende Wirkung dieser Substanzklasse führte im Rahmen der Montreal- und Kyoto-Protokolle zum Verbot der FCKW-haltigen Treibmittel. Als Alternativtreibmittel werden aktuell Hydro-Fluor-Alkane (HFA) eingesetzt, welche allerdings aufgrund ihrer langen Lebensdauer in der Atmosphäre zur globalen Erwärmung beitragen (Kerr, 2000).

Diese Probleme haben die Entwicklung von Pulverinhalatoren, welche keine Treibmittel benutzen, getriggert. Diese sind einfach in der Handhabung - die Inhalation ist patientengesteuert und atemzugsindiziert - (Timsina et al., 1994) und der durch das Treibmittel erzeugte unerwünschte Kältereiz bei der Anwendung entfällt, so dass mittlerweile bei mehr als 50 Patentanmeldungen eine Vielzahl verschiedener Applikationssysteme auf dem Markt erhältlich ist (Schmidt und Weyhing, 2005). Die Applikationssysteme unterscheiden sich in der Art der Dosierung und der Gestaltung des Inhalators und können in Einzeldosensysteme (single dose inhaler), z.B. Aerolizer, und Mehrdosensysteme (multidose inhaler), z.B. Novolizer, untergliedert werden. Beim ersten Pulverinhalator, der 1971 Marktreife erlangte, lag das zu inhalierende Pulver in einer Kapsel vor (Bell et al., 1971). Dieser Inhalator steht auch heute noch zur Verfügung und es können 20 mg Wirkstoff appliziert werden, während die Druckgas-Dosieraerosole nur maximal 1 mg dosieren und effektiv zerstäuben können (Steckel, 2003). Im weiteren Verlauf wurden Inhalatoren entwickelt, bei denen das Pulver in Aluminium-Aluminium-Blistern abgeteilt wird oder in Mehrdosenbehältnissen vorliegt (Prime et al., 1997). Bei

der Verwendung von unterschiedlichen Inhalatoren kann die Menge des Wirkstoffes, welcher an den Wirkort gelangt, verschieden sein (Steckel, 1997).

Die Ablagerung bzw. Deposition der inhalierten Partikel in den Atemwegen ist aber auch von den physikalischen Eigenschaften des Pulvers und von der individuellen Inhalationstechnik des Patienten abhängig. Dabei liegen der Deposition drei wesentliche Mechanismen zugrunde: Die Impaktion, die Sedimentation und die Diffusion (Abbildung 1-2).

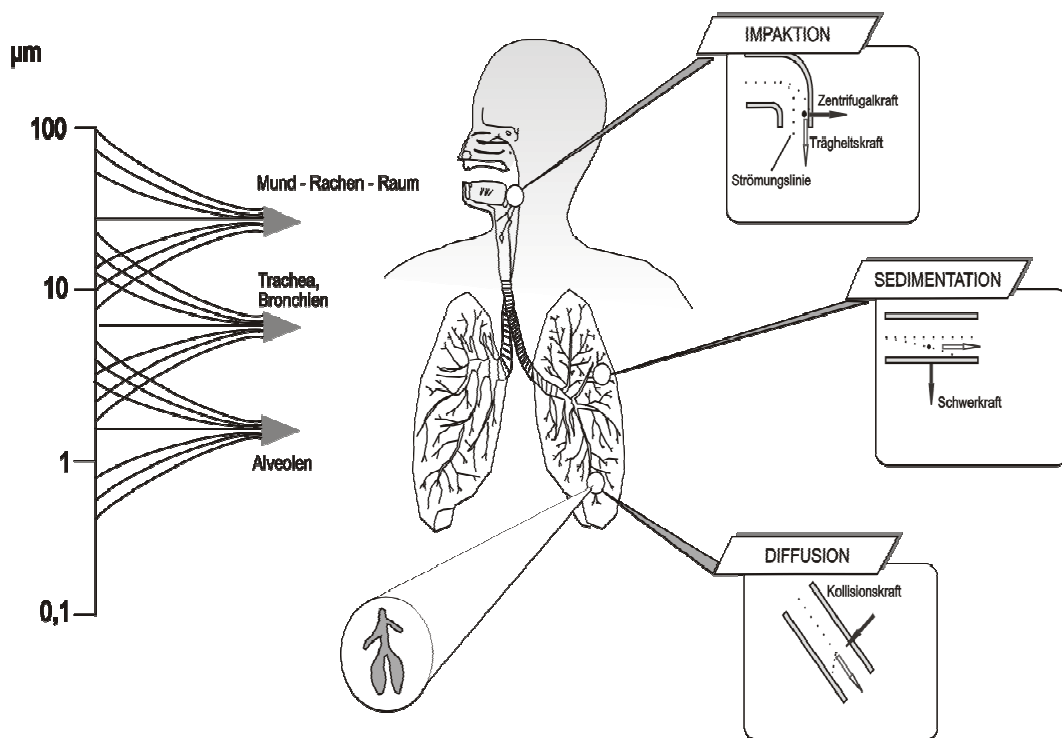


Abbildung 1-2: Partikelabscheidung im Respirationstrakt

Bei der Impaktion bzw. Prallabscheidung werden die Partikel aufgrund ihrer Massenträgheit abgeschieden, weil sie zu schwer sind, um der Richtungsänderung des Luftstromes zu folgen. Die Partikel behalten ihre ursprüngliche Richtung der Flugbahn und geraten dadurch in Kontakt mit einer Oberfläche (Ilias und Douglas, 1989). Die Impaktion betrifft überwiegend Partikel größer als $6 \mu\text{m}$ (Iida et al., 2003a), welche schon im Mund-Rachen-Raum abgeschieden werden und daher keine lokale Wirkung in der Lunge entfalten.

Für die therapeutische Wirksamkeit von inhalierten Wirkstoffen ist die Sedimentation am wichtigsten, welche hauptsächlich bei Partikeln im Größenbereich von 1 μm bis 5 μm zu beobachten ist. Die Sedimentationsgeschwindigkeit eines Partikels wird nach dem Stokes-Cunningham-Gesetz bestimmt und wird unter anderem vom Quadrat des Teilchenradius beeinflusst. Die Deposition des inhalierten Wirkstoffes ist abhängig vom Atemprofil des Patienten (Martonen und Katz, 1993), welcher durch das Anhalten der Atmung nach der Inhalation die Zeitdauer der Sedimentation verlängern kann, so dass die Menge der exhalieren Partikel verringert wird (Byron, 1986).

Während der Atemhaltezeit werden Partikel, welche kleiner als 1 μm sind, aufgrund der Brownschen Molekularbewegung durch Diffusion in den Alveolen abgeschieden (Newman, 1985). Diese nur geringe Wirkstoffmengen transportierenden Partikel werden aber zum Großteil wieder ausgeatmet und besitzen somit keine therapeutische Bedeutung.

Die Betrachtung der Partikelabscheidung führt zu dem Resultat, dass Wirkstoffpartikel in einem Größenbereich zwischen 1 μm und 5 μm vorliegen müssen, um effektiv zu den Zielregionen der Lunge zu gelangen (Newman und Clarke, 1983; Lucas et al., 1998). Aus diesem Grund werden in Pulverinhalatoren mikronisierte Wirkstoffe verwendet. Diese kleinen Partikel sind aufgrund der durch das Mahlen erzeugten hydrophoben Oberfläche elektrostatisch aufgeladen und besitzen starke adhäsive und kohäsive Eigenschaften. Solche Haufwerke mikronisierter Pulver besitzen schlechte Fliesseigenschaften und haften an den Wänden des Inhalators, wodurch die Dosiergenauigkeit des Wirkstoffes nicht gewährleistet ist (Kawashima et al., 1998). Diese Problematik kann durch zwei Verfahren gelöst werden. Zum einen kann der mikronisierte Wirkstoff durch kontrollierte Agglomeration zu sogenannten Soft-Pellets verarbeitet werden. Dabei werden die Partikel durch rollierende Bewegungen in einem Pelletierteller ähnlichen Gerät zu Einheiten ähnlicher Größe geformt (Frieß und Kutz, 1993). Der zweite Lösungsansatz ist

die Herstellung interaktiver Pulvermischungen (Hersey, 1975). Bei diesen Mischungen wird der mikronisierte Wirkstoff mit einem groben, inerten Trägerstoff gemischt (Egermann und Orr, 1983; Kassem, 1990), so dass der Wirkstoff durch Adhäsionskräfte an die Oberfläche des Trägers gebunden wird (Staniforth, 1995). Die Adhäsion zwischen diesen Teilchen ist das Resultat der Kombination aus elektrostatischen, van der Waals und kapillaren Kräften. Die adhäsiven Kräfte müssen dabei so groß sein, dass sich der Wirkstoff erst während des Inhalationsprozesses vom Trägerstoff trennt. Sind die adhäsiven Kräfte zu groß, so wird die Trennung von Wirkstoff- und Trägerstoffpartikeln verhindert und der Wirkstoff lagert sich in den oberen Luftwegen ab. Starke kohäsive Kräfte können die Abtrennung der Wirkstoffpartikel und eine Agglomeratbildung fördern und somit die Dispersionseigenschaften der Pulvermischung beeinflussen (Hickey, 1994).

Durch die Zugabe des Trägerstoffes werden die Fliesseigenschaften und die Verteilung des Wirkstoffes bei der Inhalation verbessert. Des Weiteren wird durch den Trägerstoff die Konzentration des Wirkstoffes gesenkt, wodurch sich die Dosiergenauigkeit der Pulvermischung verbessert, weil die abzutheilende Gesamtmasse erhöht wird. Als Trägerstoff für Pulverinhalate ist α -Laktose Monohydrat am Gebräuchlichsten (Larhrib et al., 1999).

1.4 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Die therapeutisch verfügbare Menge eines inhalierten Wirkstoffes liegt in der Regel bei wesentlich weniger als 50% der eingesetzten Wirkstoffmenge. Diese geringe Verfügbarkeit liegt daran, dass der Wirkstoff schon vor dem Erreichen der tiefen Lungenregionen abgeschieden wird, weil er sich unter anderem nicht vom Trägerstoff trennen kann. Die Abscheidung des Wirkstoffes im Mund-Rachen-Raum belastet zum einen den Patienten und zum anderen steigen die Behandlungskosten, welche aktuell einen äußerst wichtigen

Parameter im Gesundheitssystem darstellen. Eine Lösung dieses Problems kann die Steigerung des lungengängigen Wirkstoffanteils sein. Dazu werden die im Folgenden aufgeführten Faktoren der Pulvermischung beeinflusst:

- Lagerbedingungen, besonders die relative Luftfeuchtigkeit
- Herstellbedingungen
- Partikeloberfläche des Trägerstoffes
- Partikelgröße des Trägerstoffes
- Wirkstoff-Trägerstoff-Verhältnis

In dieser Arbeit soll der Trägerstoff α -Laktose Monohydrat im Fokus der Untersuchungen liegen. Zum einen wird der Einfluss der Molkequalität auf die Eigenschaften der daraus hergestellten Laktose untersucht. Weiterhin soll die Beeinflussung der aerodynamischen und physiko-chemischen Parameter der Laktose durch die Lagerbedingungen und die Wirkstoffkonzentration analysiert werden. Für die Bestimmung der physiko-chemischen Parameter wird unter anderem die Methode der inversen Gaschromatographie genutzt. Im weiteren Verlauf wird die Oberfläche der Laktose mittels verschiedener Methoden mit dem Ziel modifiziert, den Anteil des Wirkstoffes, welcher die tiefen Lungenregionen erreicht, zu erhöhen. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit besteht in der Bestimmung der aerodynamischen und physiko-chemischen Eigenschaften verschiedener Chargen einer Laktosequalität, um die Ursachen für eine fehlende Chargenhomogenität zu untersuchen. Dazu werden aus der Laktose Mischungen mit zwei Modellwirkstoffen hergestellt, um die aerodynamischen Parameter zu charakterisieren. Anhand der gewonnenen Messdaten soll versucht werden, den oder die entscheidenden Parameter, welche den sicheren und reproduzierbaren Einsatz einer Laktosequalität vorhersagen, festzulegen.

2 METHODEN

2.1 EINLEITUNG

Die Qualität der untersuchten Materialien und der daraus hergestellten Pulvermischungen wird im Wesentlichen durch analytische Methoden charakterisiert, die allgemein üblich sind und die die Oberflächenbeschaffenheit der Materialien bestimmen können. Die Oberflächenbeschaffenheit besitzt eine große Bedeutung, da das Verhalten der eingesetzten Materialien durch die Oberflächeneigenschaften der einzelnen Partikel beeinflusst werden kann (Buckton, 1995). Die inverse Gaschromatographie wurde im starken Maße genutzt, um Zusammenhänge zwischen Oberflächenparametern und aerodynamischen Eigenschaften herzustellen. Daher wird die Methode detaillierter erläutert.

2.2 ADSORPTIONSMETHODEN

2.2.1 Spezifische Oberfläche

Die spezifische Oberfläche (Specific Surface Area, SSA) wurde mit einem Gemini 2360 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) bestimmt. Das Prinzip dieser Methode besteht im direkten Zusammenhang zwischen der Probenoberfläche und der Gasmenge, die zur Bildung einer monomolekularen Adsorptionsschicht an der Probe nötig ist.

Als Adsorption wird die Anlagerung von Gasen oder Flüssigkeiten (Adsorptiv) an einen Feststoff (Adsorbens) bezeichnet. Die auf dem Feststoff gebildete adsorbierte Phase wird als Adsorbat bezeichnet. Zu unterscheiden sind dabei die Chemisorption und die Physisorption. Bei der Chemisorption ist die

Anlagerung irreversibel, da eine chemische Reaktion vorliegt. Die Bindungsenergie liegt hier im Bereich von Reaktionswärmern, circa 500 kJ/mol, und damit etwa zehn Mal höher als bei der Physisorption, die sich durch reversible, physikalische Wechselwirkungen zwischen dem Feststoff und dem Adsorptiv auszeichnet. Verlässt das Gas die Oberfläche des Adsorbens, so ist dieser Prozess endotherm und wird Desorption genannt (Sander, 2000). Das adsorbierte Volumen an Gas pro Gramm Adsorbens wird gegen den Druck des Gases aufgetragen. Bei konstanter Temperatur ergibt sich die Isotherme vom Typ II (Abbildung 2-1).

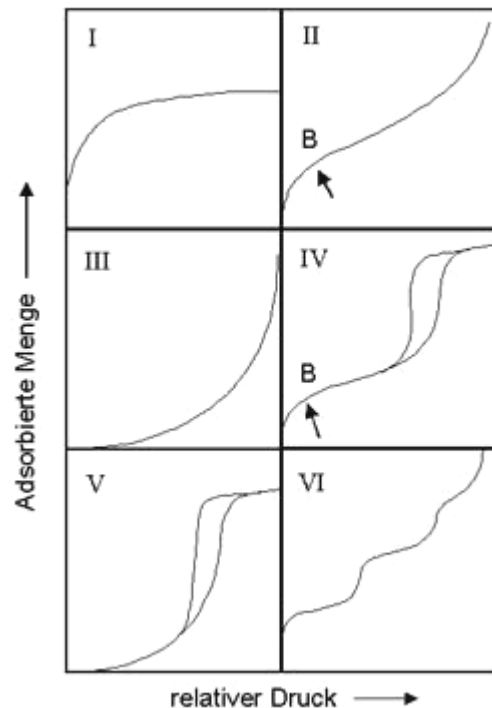


Abbildung 2-1: Typen von Isothermen

Der Punkt B markiert dabei die Ausbildung einer vollständig monomolekularen Stickstoffschicht an der Probenoberfläche. Der Übergang der monomolekularen zu einer multimolekularen Schicht kann aber nicht als exakt dieser Fixpunkt angesehen werden, da die Vorstellung der Bildung der

Schichten eine Idealvorstellung ist. Brunauer, Emmet und Teller haben den Bezug zwischen Gasdruck und der an der Oberfläche adsorbierten Gasmenge mit der bekannten BET-Gleichung hergestellt (Brunauer et al., 1938). Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche mit dem Gemini 2360 und die dabei vorliegende Physisorption der Stickstoffmoleküle erfolgten nach dieser BET-Methode bei 77 K. Die Proben wurden in der Aufbereitungsstation VacPrep 61 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) bei 40°C behandelt, um adsorbiertes Material von der genau gewogenen Probe abzulösen. Für 60 Minuten wurde ein Vakuum erzeugt, danach strömte 10 Minuten Stickstoff ein. Bei der mit dem Messgas Stickstoff durchgeführten Analyse wurde die Probe in flüssigem Stickstoff temperiert, wobei sich die auftretende Volumendifferenz zwischen Proben- und Referenzgefäß proportional zur adsorbierten Gasmenge verhält. Das Referenzgefäß wurde zum Volumenausgleich mit Glaskugeln gefüllt, dabei wurde die benötigte Menge der Glaskugeln mit Hilfe der wahren Dichte berechnet.

Im Anschluss wurde die spezifische Oberfläche in m^2/g mit der Mehr-Punkt-BET-Methode berechnet.

2.2.2 Wahre Dichte

Die Bestimmung der wahren Dichte erfolgte mit dem Gaspyknometer Accupyc 1330 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA). Als Messgas wurde chemisch inertes Helium 5.0 verwendet, um sämtliche Poren zu erfassen.

2.2.3 Inverse Gaschromatographie

2.2.3.1 Einleitung

Die Energieverteilung auf der Partikeloberfläche wurde mit der inversen Gaschromatographie iGC (Surface Measurement Systems SMS, London, UK) bestimmt, wobei die dispersive Oberflächenenergie und die Oberflächenheterogenität ermittelt wurden. Im Gegensatz zur herkömmlichen Gaschromatographie, bei der die gasförmige Probe in Kontakt zur stationären Phase tritt (Abbildung 2-2), liegt bei der iGC die Probe als feste stationäre Phase vor und ein bekanntes Trägergas tritt mit ihr in Wechselwirkung (Thielmann und Levoguer, 2002). Diese Methode besitzt die Vorteile, dass das Probenmaterial nicht zerstört wird und erneut verwendet werden kann (Cline und Dalby, 2002).

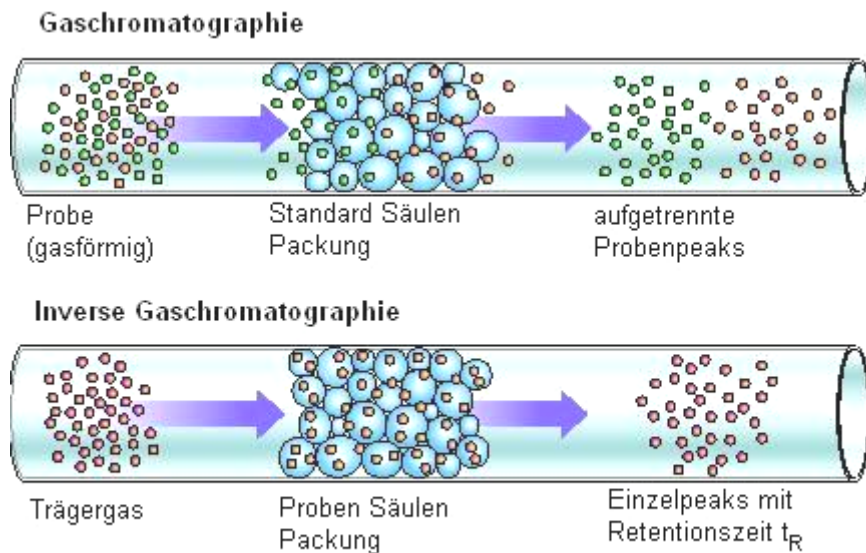


Abbildung 2-2: Schematischer Vergleich von GC und iGC

Zur Herleitung beider Parameter wurde das Gas in einem Puls durch die Säule mit der Probe geleitet. Die Messungen werden bei einer geringen

Konzentration durchgeführt und somit kommt es hauptsächlich zu Adsorptionsmechanismen mit den energiereichsten Bereichen der Feststoffoberfläche. Vorteilhaft dabei ist, dass die Retentionszeit t_R unabhängig von der eingesetzten Probenmenge ist. Sowohl die Sättigung der Probenoberfläche als auch die Bildung einer multimolekularen Bedeckung ist zu vermeiden und aus diesem Grund muss die Messung im Bereich der unendlichen Verdünnung durchgeführt werden (Abbildung 2-3). Die unendliche Verdünnung bezeichnet den linear ansteigenden Teil einer Adsorptionsisotherme des Typs II. In diesem sogenannten Henry-Bereich gehen der Adsorptivdruck und somit die Beladung gegen Null.

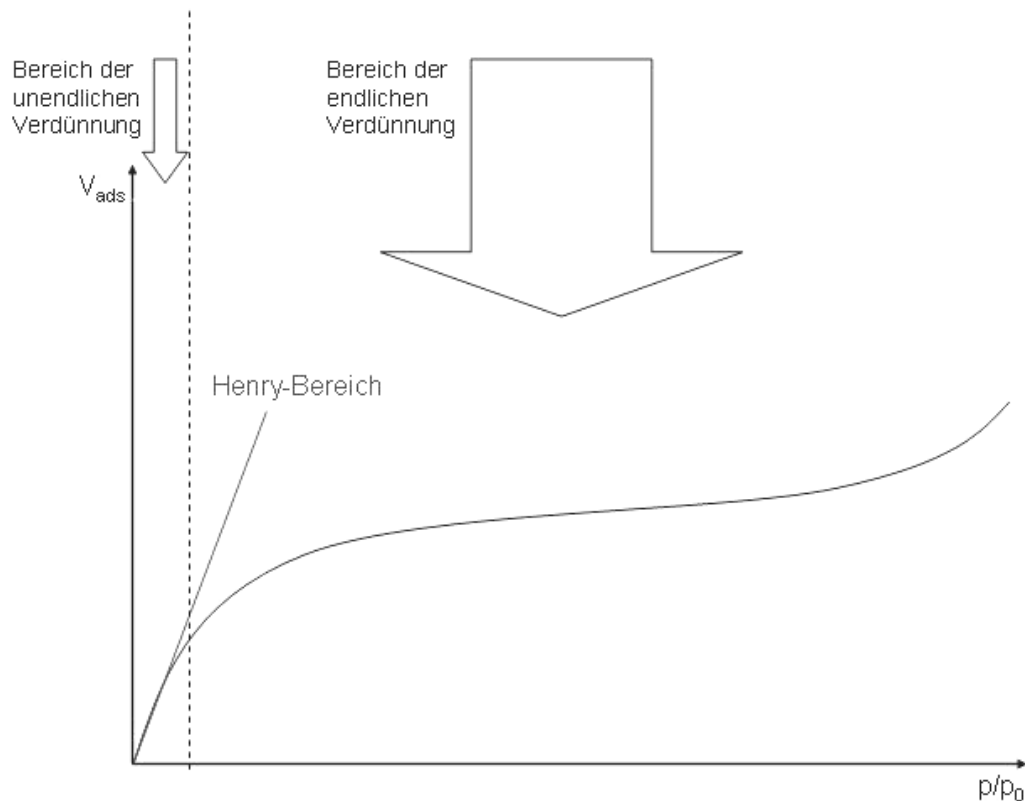


Abbildung 2-3: Henry-Bereich einer Sorptionsisotherme vom Typ II

Aus der Retentionszeit t_R und drei weiteren Parametern kann aufgrund der äußerst symmetrischen Peaks im Bereich der unendlichen Verdünnung das Retentionsvolumen V_N nach Gleichung 2-1 bestimmt werden.

$$V_N = jD(t_R - t_0)$$

Gleichung 2-1

Methan wird in allen Versuchen als Referenzmolekül genutzt und beschreibt die Referenzretentionszeit t_0 . D stellt die Flussrate des Trägergases dar und j gibt den James-Martin-Korrekturfaktor zum Druckabfall (Newell et al., 2001a) an.

2.2.3.2 Oberflächenheterogenität

Die energetische Heterogenität einer Feststoffoberfläche beschreibt eine Übersicht der unterschiedlichen Energiebereiche des Probenmaterials. Auf dieser ist die breite Verteilung verschiedener Oberflächenbereiche mit jeweils unterschiedlichen Energieniveaus dargestellt.

Zur Bestimmung der energetischen Oberflächenheterogenität wurde ein ausgewählter Eluent in der Art genutzt, dass auch im Bereich der endlichen Verdünnung gemessen wurde. Der Vorteil dieser Methodik liegt darin, dass die Bestimmung von Heterogenitätsprofilen von weniger energiereichen Oberflächen möglich ist und dass geringe Differenzen zwischen den Energieniveaus genauer dargestellt werden können. Dieses Experiment kann schnell und in einer guten Reproduzierbarkeit durch die iGC durchgeführt werden (Thielmann und Pearse, 2002). Die Heterogenität wird durch die Adsorptionpotentialverteilung beschrieben. Diese entsteht wiederum aus einer Sorptionsisotherme, welche im Verlauf einer Pulsmessung durch immer größer werdende Konzentrationen des Probenmoleküls erstellt wird. Die Peakmaxima dieses Experiments werden durch eine entsprechende Software

(2.2.3.4) in das Retentionsvolumen und den Partialdruck umgewandelt. Eine weitergehende Beschreibung dieser Berechnung ist der Literatur zu entnehmen (Thielmann und Florian, 2001).

Die Partialdrücke werden zum Adsorptionspotential A umgewandelt, damit eine Energieverteilungsfunktion erhalten werden kann (Gleichung 2-2).

$$A = RT \ln \left(\frac{p_0}{p} \right)$$

Gleichung 2-2

Der Parameter R beschreibt die allgemeine Gaskonstante, T die Säulentemperatur und p_0 und p geben den Sättigungsdruck bzw. den Partialdruck an. Der Verteilungsparameter ϕ lässt sich durch Gleichung 2-3 als erste Ableitung der sorbierten Menge n mit dem Adsorptionspotential A berechnen.

$$\phi = - \frac{dn}{dA}$$

Gleichung 2-3

Im Heterogenitätsplot werden das Adsorptionspotential A und der Verteilungsparameter ϕ gegeneinander aufgetragen. Mit Hilfe des Adsorptionspotentialpeakmaximums und der Fläche unter der Kurve können sowohl die Lage der energetischen Zentren als auch die Bindungskapazitäten bestimmt werden. Die Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) wurde mit der Software OriginPro 7G berechnet.

2.2.3.3 Dispersive Oberflächenenergie

Mit der dispersiven Oberflächenenergie, welche ein wichtiger Parameter der Charakterisierung von Oberflächeneigenschaften ist (Thielmann und Butler,

2001), können chargenbedingte Unterschiede pharmazeutischer Substanzen sinnvoll überprüft werden (Ticehurst et al., 1994). Die Methode nutzt verschiedene n-Alkane, welche mit dem Trägergas über die Säule geleitet werden und mit dem Feststoff durch van der Waals Kräfte in Wechselwirkung treten (Swaminathan et al., 2006). Das in Gleichung 2-1 bestimmte Retentionsvolumen wird mit der freien Adsorptionsenergie ΔG^0 verknüpft (Gleichung 2-4).

$$\Delta G^0 = RT \ln V_N + K$$

Gleichung 2-4

R ist die allgemeine Gaskonstante, T die Temperatur und K gibt eine Konstante an, welche sich aus den charakteristischen Materialwerten Masse, spezifische Oberfläche, Partialdruck des Lösungsmittels und dem zweidimensionalen Spreitungsdruck des Adsorbates zusammensetzt. Dorris und Gray haben postuliert, dass die freie Adsorptionsenergie einer Methylengruppe $\Delta G_A^{(CH_2)}$ eine Beziehung zur Adhäsionsarbeit W_A besitzt. Diesen Zusammenhang beschreibt Gleichung 2-5 (Dorris und Gray, 1980).

$$\Delta G_A^{(CH_2)} = N a_{(CH_2)} W_A^{(CH_2)}$$

Gleichung 2-5

N gibt die Avogadrozahl wieder und $a_{(CH_2)}$ steht für die Oberfläche einer Methylengruppe. Der Parameter W_A kann nach Fowkes (Fowkes, 1964) mit dem folgenden Term berechnet werden (Gleichung 2-6).

$$W_A = 2(\gamma_S^D \gamma_L^D)^{0,5}$$

Gleichung 2-6

γ_S^D ist dabei die dispersive Oberflächenenergie einer festen Oberfläche und γ_L^D gibt die dispersive Oberflächenenergie der flüssigen Phase des verwendeten Probenmoleküls an. Wird nun Gleichung 2-6 in Gleichung 2-5 eingefügt, so kann die erhaltene Gleichung mit Gleichung 2-4 kombiniert werden, da die Beträge für die freie Energie im Henry-Bereich gleich sind. Mit der entstandenen Gleichung 2-7 kann die dispersive Oberflächenenergie bestimmt werden.

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

Gleichung 2-7

Aus diesem Term sind die Parameter Oberfläche a und dispersive Oberflächenenergie der flüssigen Phase γ_L^D (Belgacem und Gandini, 1999) bekannt. Nun können die Terme $RT \ln V_N$ auf der Ordinate und $a(\gamma_L^D)^{0,5}$ gegeneinander aufgetragen werden (Abbildung 2-4).

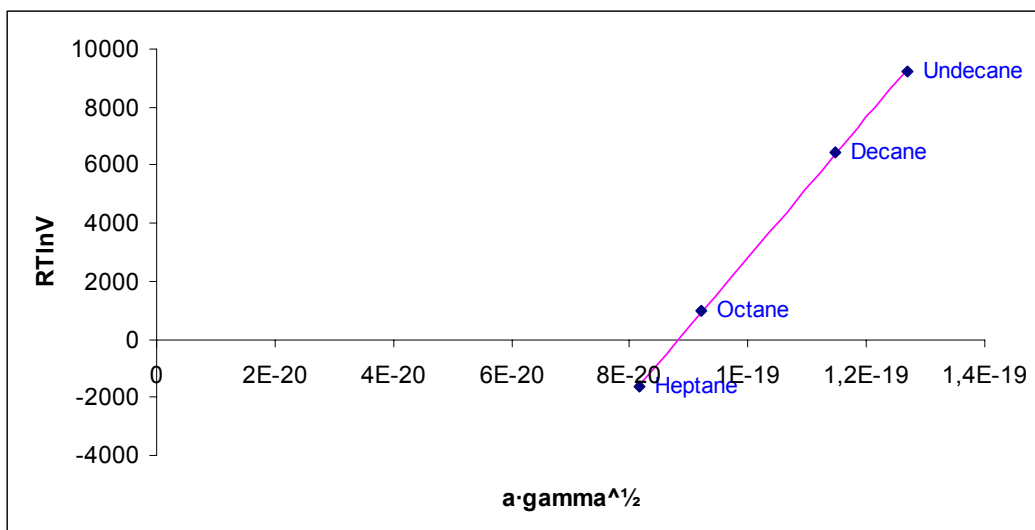


Abbildung 2-4: Funktion zur Berechnung der dispersiven Oberflächenenergie

Wenn für die eingesetzten n-Alkane die Retentionsvolumina bestimmt werden, ergibt sich eine Gerade, anhand deren Steigung die dispersive Oberflächenenergie γ_s^D bestimmt wird. Die erhaltenen Werte, welche nicht als absolute Angaben zu sehen sind, lassen einen Vergleich der Probenmaterialien zu.

2.2.3.4 Durchführung

Für die Messungen wurde ein inverser Gaschromatograph (Surface Measurement Systems, London, UK) genutzt. Der inverse Gaschromatograph (Abbildung 2-5) besteht aus einem Fluss-Kontroll-Modul (1), einem Ofen mit den Eluenten (2), einem Säulenofen (3), zwei Detektoren (4) und einer Rechneinheit (5). Eine Software von Hewlett-Packard Agilent steuert sowohl die Temperatur der Öfen als auch alle weiteren Versuchsparameter. Helium 5.0 dient als Trägergas bei sämtlichen Versuchen. Es wird massenflussgesteuert in die Eluenten geleitet und reichert sich mit diesem an. Die Probe wurde in silanisierten Standardsäulen (3 cm Innendurchmesser, 28 cm Länge) gegeben und zehn Minuten mit dem Column Packer (Surface Measurement Systems, London, UK) behandelt, so dass eine reproduzierbare Säulenpackung entsteht. Mit Dimethylchlorsilan behandelte Glaswolle fixierte die Probe in der Säule. Die Art des Säulenpackens und die Probenform verändern die Messergebnisse nicht (Newell et al., 2001b). Das mit dem Eluenten angereicherte Trägergas wird durch die Säulen geleitet und tritt mit dem Probenmaterial in Wechselwirkung.

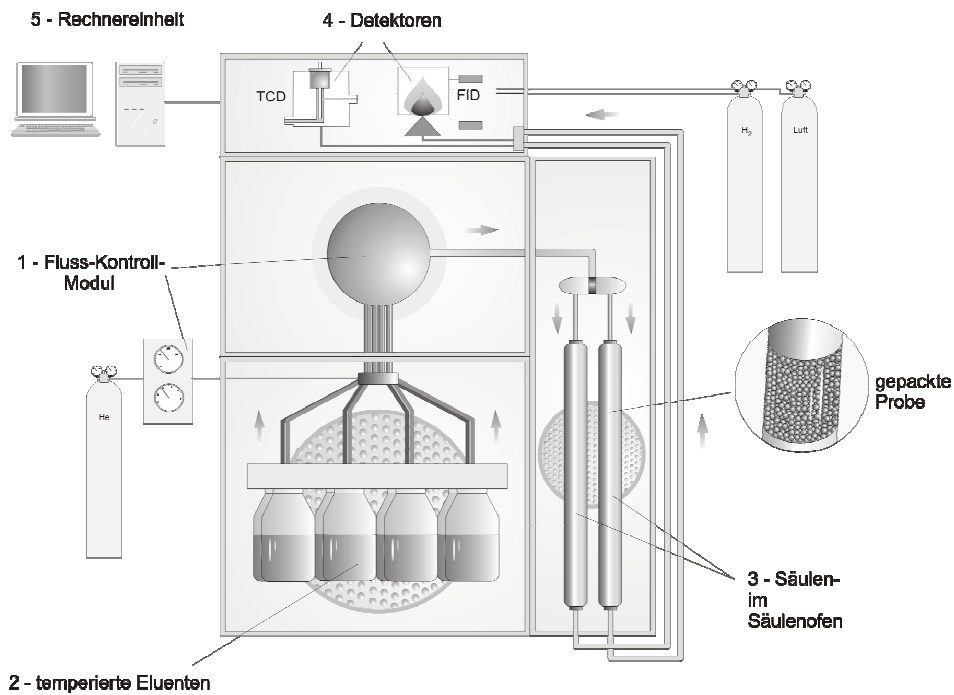


Abbildung 2-5: Übersicht des inversen Gaschromatographen

Für die Heterogenitätsbestimmungen wurden diverse Substanzen (z.B. n-Hexan und Dioxan (Sigma-Aldrich, München, Deutschland)) als Eluenten verwendet. Die Messungen wurden mit steigenden Partialdrücken zwischen 0,05 und 0,9 p/p_0 durchgeführt, um das Adsorptionspotentialpeakmaximum zu bestimmen. Vier n-Alkane - Undecan, Decan, Oktan und Heptan (Sigma-Aldrich, München, Deutschland) - wurden mit einem Partialdruck von 0,35 p/p_0 genutzt, um die dispersive Oberflächenenergie zu ermitteln. Die Ofentemperatur betrug 308 K und die Berechnungen wurden mit der iGC Standard Analysis Software und der Advanced Analysis Software von SMS durchgeführt. Als Referenzsubstanz wurde Methan 4.5 eingesetzt, so dass mit diesem Stoff die Referenzretentionszeit t_0 bestimmt werden konnte. Ein Flammenionisationsdetektor, welcher gereinigte Druckluft und Wasserstoff 5.0 als Knallgas verwendet, und ein Wärmeleitfähigkeitsdetektor ermittelten die Retentionszeit der Probenmoleküle. Alle Bestimmungen wurden mit mindestens zwei Messungen durchgeführt.

2.2.4 Dynamische Wasserdampfsorption

Die Wechselwirkung der Laktose mit Wasserdampf wurde gravimetrisch mit der dynamischen Wasserdampfsorption DVS 1 (Surface Measurement Systems, London, UK) bestimmt. Wasser kann durch verschiedene Prozesse, z.B. chemische Reaktion, Absorption oder Adsorption, aufgenommen werden. Diese mögliche Wasseraufnahme spielt besonders bei den durchgeführten Lagerungsversuchen eine Rolle und kann die Qualität der Laktose beeinflussen. Der schematische Aufbau der DVS 1 ist in Abbildung 2-6 dargestellt.

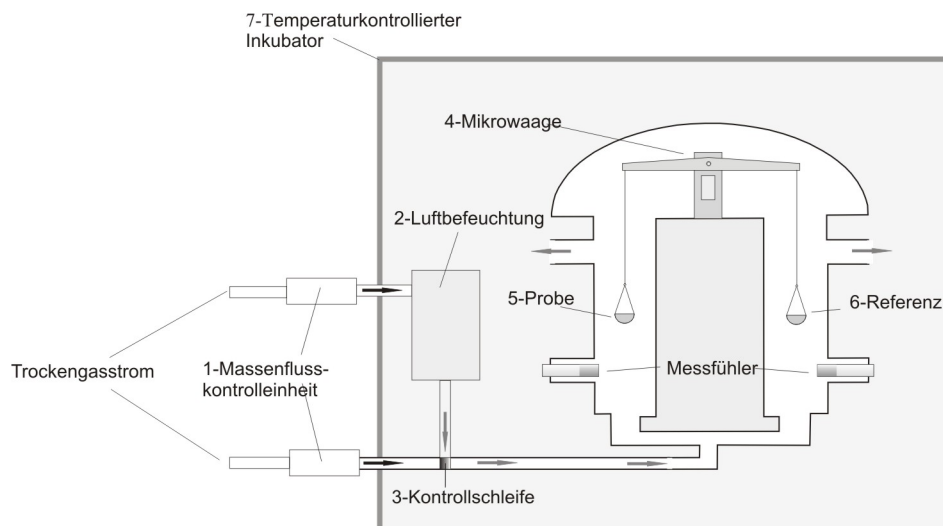


Abbildung 2-6: Aufbau der DVS 1

Das Trägergas (Stickstoff 5.0) wird durch die Massenflusskontrolleinheit (1) gesteuert. Einer der beiden Gasströme durchfließt ein Gefäß mit Wasser (2), so dass die Luftfeuchte reguliert wird. Die Kontrollschleife (3) prüft die Werte mit Feuchtesensoren. Um die Menge des Probenmaterials und die Messdauer möglichst gering zu halten, wird nur eine kleine Menge der Probe auf der Mikrowaage (4) (Cahn D200-Waage) eingewogen. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Waage können bereits geringe Massenänderungen bestimmt werden. Sowohl Probe (5) als auch Referenz (6) befinden sich im

Gasstrom und somit in einem kontinuierlichen Fluss des wasserhaltigen Trägergases Stickstoff. Ein temperaturkontrollierter Inkubator (7) umgibt die gesamte Einheit.

2.3 PARTIKELGRÖSSENBESTIMMUNG

2.3.1 Laserdiffraktometrie

Die Teilchengröße hat einen großen Einfluss auf das aerodynamische Verhalten einer Pulvermischung (Steckel, 2002). Daher wurden sämtliche Laktosechargen mit Hilfe der Laserlichtbeugung auf ihre Partikelgrößenverteilung untersucht.

Für die Messungen wurde das Laserbeugungsspektrometer HELOS (Helium Neon Laser Optisches System) der Firma Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet. Als Aufgabegerät diente das Trocken-dispergiersystem Rodos mit dem Vibri-Dosierer. Die Partikel wurden mit einem Druck von 3 bar aufgegeben, um vorhandene Agglomerate zu zerstören. Die Veränderungen im Geräteaufbau wurden durch die Software Windox protokolliert. Bei der Laserdiffraktion wird ein Laserstrahl an der Partikeloberfläche gebeugt. Im Idealfall werden durch die abgelenkten Strahlen auf den konzentrischen Ringen des Detektors radial-symmetrische Beugungsspektren erzeugt. Dabei verhält sich die Stärke dieser Beugung umgekehrt proportional zur Größe des Teilchens. Kleinere Partikel streuen das Licht mit niedriger Intensität unter großen Beugungswinkeln, während für große Partikel kleine Beugungswinkel charakteristisch sind. Die Mengenanteile werden auf der Ordinate und die Teilchengröße auf der Abszisse aufgetragen, um die Teilchengrößenverteilung grafisch darzustellen. Verschiedene Proben wurden anhand der charakteristischen Trenngrenzen x_{10} , x_{50} und x_{90} verglichen. Diese Parameter werden durch die Verteilungs-

summenkurve, welche eine Spanne von null bis einhundert umfasst (Bruchhausen und Hager, 1990), ermittelt. Ein x_{10} -Wert von 50 μm bedeutet dabei, dass 10% aller Teilchen kleiner oder gleich 50 μm sind.

2.4 BILDGEBENDE VERFAHREN

2.4.1 Rasterelektronenmikroskopie

Mit der Rasterelektronenmikroskopie (REM) wurden die Struktur und die Beschaffenheit der Laktoseoberflächen erforscht. Die Charakterisierung der Oberfläche ist aus dem Grunde sehr bedeutsam, da die wirkenden Adhäsions- und Kohäsionskräfte zwischen Träger- und Wirkstoffpartikel von der Oberflächenbeschaffenheit des Trägers abhängig sind (Dickhoff et al., 2005). Die Proben wurden mit dem Philips XL 20 Rasterelektronen-mikroskop REM (Philips, Eindhoven, Niederlande) bei verschiedenen Vergrößerungen untersucht. Eine doppelseitig klebende, elektrisch leitfähige Folie (Leit-Tabs, Plannet GmbH, Wetzlar, Deutschland) wurde auf die Aluminium-Probenhalter geklebt. Nach der Aufgabe der Partikel wurden die Proben im Sputter Coater SCD 005 (Bal-Tec AG, Liechtenstein) in einer Argon Atmosphäre (50 kPa) 65 Sekunden mit Gold beschichtet.

2.4.2 Bildanalyse

Mit der Bildanalyse (L2001, Leco Instrumente GmbH, Kirchheim, Deutschland) wurden verschiedene Parameter, z.B. der Feretdurchmesser und die Oberflächenrauigkeit, bestimmt. Die Probenpartikel wurden auf einen Objektträger gegeben und dann an dem mit einem Mikroskop (Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland) verbundenen Bildschirm ausgewertet. Die dazugehörige

Software von Leco gab in der Auswertung unter anderem die Rauigkeit und die Rundheit der Partikel an.

2.5 THERMOANALYTISCHE VERFAHREN

2.5.1 Differential Scanning Calorimetry

Das thermische Verhalten der Laktose wurde mittels Differential Scanning Calorimetry DSC (DSC 7, Perkin-Elmer, Connecticut, USA) bestimmt. Als Probengefäß wurden 40 µl Aluminiumpfännchen von der Firma Perkin-Elmer verwendet. Das zu untersuchende Material wurde auf einer Mikrowaage (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) eingewogen. Nachdem der Deckel der Pfännchen gelocht wurde (open pan), werden Ober- und Unterteil des Pfännchens kalt verschweißt. Das Loch des Deckels dient dem Entweichen von Hydratwasser, um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen (Byrn et al., 1995). Die Messungen wurden im Temperaturbereich 40°C bis 230°C bei einer Heizrate von 10 °C/min durchgeführt.

Die DSC ist eine Technik, bei der die Substanz und das Referenzmaterial getrennt voneinander einem geregelten Temperaturprogramm unterworfen werden (Abbildung 2-7). Die Temperaturen beider Pfännchen werden gleichgehalten, indem die Energiedifferenz zwischen Substanz und Referenz ausgeglichen wird. Die benötigte Energie wird in Wärmefluss umgewandelt und dieser wird mittels der Software Pyris (Perkin-Elmer) als Funktion der Temperatur dargestellt. Mit der DSC können Energieänderungen der Probe, z.B. Schmelz- und thermisches Umwandlungsverhalten, dargestellt werden. Bei dem durchgeführten Versuchsaufbau zeigen die Schmelzvorgänge als endotherme Vorgänge positive Peaks.

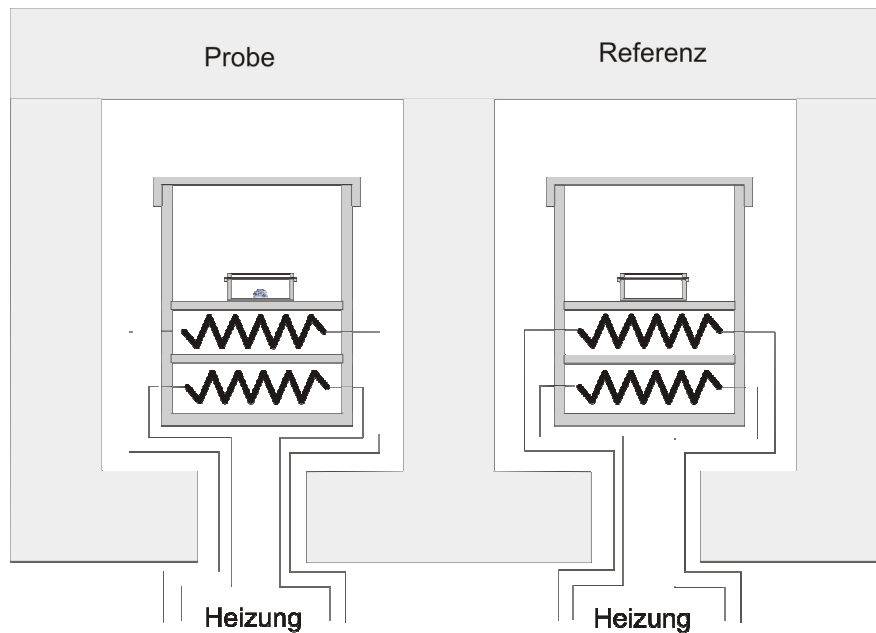


Abbildung 2-7: Schematischer Aufbau der DSC

2.6 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Die Kristallinität wurde mit einem Röntgendiffraktometer Stadi P (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland) untersucht. Dabei werden die Elektronen von der Kathode emittiert und erzeugen beim Auftreffen auf die kupferne Anode (40 kV, 30 mA, 1,2 kW, $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung) elektrische Röntgenstrahlung. Die Probenatome werden dadurch zu Schwingungen angeregt und es ergibt sich ein Interferenzmuster durch die in einem Detektor (Position Sensitive Detector, PSD) aufgenommene Beugung der Strahlung. Dies wird als Röntgendiffraktogramm dargestellt. Die Proben, welche sich zwischen zwei Mylar-Folien befinden, wurden im Bereich von $10^\circ 2\theta$ bis $50^\circ 2\theta$ nach der Transmissionsmethode vermessen (2θ ist der Winkel der gebeugten Röntgenstrahlung zur Probe). Die Intensität der Strahlung wurde gegen diesen Winkel aufgetragen. Das erhaltene Röntgendiffraktogramm wird mit der Software Win XPOW von Stoe qualitativ ausgewertet, so dass die erhaltenen Peaks und deren Intensitäten die Probe charakterisieren.

2.7 AERODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

2.7.1 Einleitung

Die bislang genannten Untersuchungsmethoden können viele Parameter des Partikels wiedergeben. Für die praktische Anwendung ist aber vor allem entscheidend, wie sich die unterschiedlichen Qualitäten einer Pulvermischung bei der Inhalation des Patienten verhalten. In-vivo Untersuchungen sind sehr aufwendig und schwierig durchzuführen (Bell et al., 1971). Des Weiteren ist die ethische Komponente bei in-vivo Tests zu beachten, so dass die Anzahl der Testpersonen sehr gering sein kann (Karhu et al., 2000). Daher wurde zur Bestimmung der aerodynamischen Eigenschaften eine in-vitro Methode eingesetzt. Eine 2002 veröffentlichte Studie vergleicht in-vitro mit in-vivo Resultaten und kommt zu dem Ergebnis, dass sie sich unter bestimmten Voraussetzungen entsprechen (Weda et al., 2002).

In dieser Arbeit wurde die Probe mit verschiedenen Inhalatoren in den Impaktor aufgegeben. Durch die Massenträgheit der Aerosolpartikel wird eine größenselektive Abscheidung erreicht und somit kann bei dem mehrstufigen Impaktor die Teilchengrößenverteilung quantitativ erfasst werden. In der Auswertung wurden die Wirkstofffraktionen bestimmt, dabei ist die erhaltene Feinpartikelfraktion (fine particle fraction, FPF) der wichtigste Parameter. Die FPF gibt das Verhältnis aus Feinpartikeldosis (fine particle dose, FPD) und abgegebener Dosis (delivered dose, DD) in Prozent an. Die FPD bezeichnet dabei die Partikelmasse in Mikrogramm, welche eine Teilchengröße von weniger als 5 µm besitzt. Die DD ist die Menge an Wirkstoff, die den Inhalator verlassen hat. Die insgesamt in Inhalator und Impaktor gefundene Masse an Wirkstoff wird als recovered dose (RD) angegeben. Das Verhältnis aus RD und der theoretisch freizusetzenden Dosis (total dose, TD) bezeichnet die Wiederfindung. Die verschiedenen Pulvermischungen wurden insbesondere

hinsichtlich ihrer FPF verglichen, denn dieser Parameter korreliert unter definierten Bedingungen mit dem lungengängigen Anteil des Wirkstoffes (Hickey et al., 1996). Inwiefern der Wirkstoff vom Individuum aufgenommen wird, vermag diese in-vitro Methode aber nicht auszusagen.

2.7.2 Herstellung der interaktiven Pulvermischung

Die Formulierung der Pulvermischung hat einen Einfluss auf die Aufnahme des Wirkstoffes in der Lunge (Steckel und Müller, 1997b; Concessio et al., 1999). Die interaktiven Pulvermischungen wurden mit einem Wirkstoffgehalt von 0,25 % hergestellt. Diese geringe Wirkstoffkonzentration verhindert, dass die gesamte Laktoseoberfläche vom Wirkstoff belegt wurde und somit sind Unterschiede im in-vitro Verhalten der Pulvermischung besser analysierbar. Bei der Herstellung wurden die eingesetzten Stoffe vor dem Mischen durch ein 355 µm Sieb gesiebt. Nach dem Abwiegen auf einer Analysenwaage (Sartorius GmbH, Göttingen, Deutschland) wurden die Substanzen im „Sandwichverfahren“ in das Mischgefäß gegeben. Dabei wurde zuerst eine Hälfte des Hilfsstoffes in das Mischgefäß eingewogen. Es folgte die gesamte Wirkstoffmasse, bevor der Rest des Hilfsstoffes zugegeben wurde. Das Mischgefäß besteht aus Stahl und bei einer Gesamtmasse der Mischung von 25 g war es zu etwa 30 % gefüllt. Der Füllgrad soll bei circa 25 % liegen und darf aufgrund von Entmischungstendenzen keinesfalls 80 % überschreiten (Sommier et al., 2001). Das Innere des Mischgefäßes wurde für 15 Minuten evakuiert und dann 10 Minuten mit Stickstoff begast. Danach wurde die Probe 15 Minuten im Turbula Taumelmischer Typ T2C (W.A. Bachofen AG, Basel, Schweiz) gemischt, bevor die Pulvermenge erneut gesiebt wurde. Der Prozess „Evakuieren, Begasen, Mischen“ wurde im Anschluss wiederholt. Nach einem erneuten Sieben wird die Mischung in einem fest verschlossenen Braunglasgefäß gelagert. Dieses Mischverfahren zieht eine äußerst

homogene Mischung nach sich (Markefka, 2004). Soweit es im einzelnen Kapitel nicht anders beschrieben ist, wurde das Braunglasgefäß im Exsikkator über Kieselgel eingelagert.

Die Homogenität der Pulvermischungen wurde bestimmt, um deren Akzeptanz für die in-vitro Prüfungen sicherzustellen. Aus verschiedenen Bereichen der Mischung (3 aus dem oberen, 4 aus dem mittleren und 3 aus dem unteren Drittel) wurden 10 Proben von jeweils ungefähr 50 mg entnommen und in 100 ml Lösungsmittel gelöst. Der Gehalt wurde mittels HPLC überprüft. Die Mischung galt als homogen, wenn die relative Standardabweichung des Wirkstoffgehaltes kleiner als 3 % war.

2.7.3 Inhalatoren

Der Novolizer und der Aerolizer wurden als Inhalatoren für die Versuche genutzt, da sie von zahlreichen Herstellern auf dem Markt angeboten werden. Der Novolizer (Abbildung 2-8) ist ein Beispiel für ein multidose inhaler, bei dem die interaktive Pulvermischung in einer austauschbaren Patrone vorliegt.

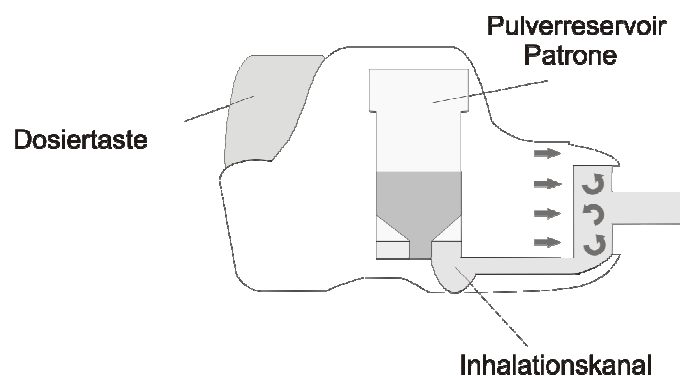


Abbildung 2-8: Schema des Novolizers

In der Patrone befindet sich eine Dosiervorrichtung, durch die eine genaue Dosierung des Arzneimittels gewährleistet wird. Durch Drücken der Dosiertaste wird eine Einzeldosis in den Inhalationskanal überführt. Beim

Inhalieren sorgt ein Zyklon im Mundstück für die Verwirbelung des Pulvers. Dabei trennt sich der Wirkstoff vom Träger und wird inhaliert.

Manche Patienten empfinden das fehlende Gefühl einer erfolgreichen Inhalation bei Pulverinhalatoren als Nachteil (Köhler, 1996). Der Novolizer besitzt aus dem Grunde ein Dosiszählrad und die Durchführung der Inhalation wird dem Patienten durch ein klickendes Geräusch bestätigt. Des Weiteren springt beim Einatmen ein Farbfenster von grün auf rot und die Laktose sorgt für einen leicht süßlichen Geschmack.

Bei jedem Versuch wurde der Inhalator zehn Mal ausgelöst. Die Leistungsfähigkeit des Novolizer wurde von Wedel durch die Untersuchung einer budesonidhaltigen Pulvermischung bestätigt (Wedel und Fyrnys, 2004).

Der Aerolizer (Abbildung 2-9) nutzt Gelatine Hartkapseln der Größe 3 (Capsugel, Colmar, Frankreich), welche mit 20 mg der homogenen Pulvermischung gefüllt wurden, für den Inhalationsvorgang.

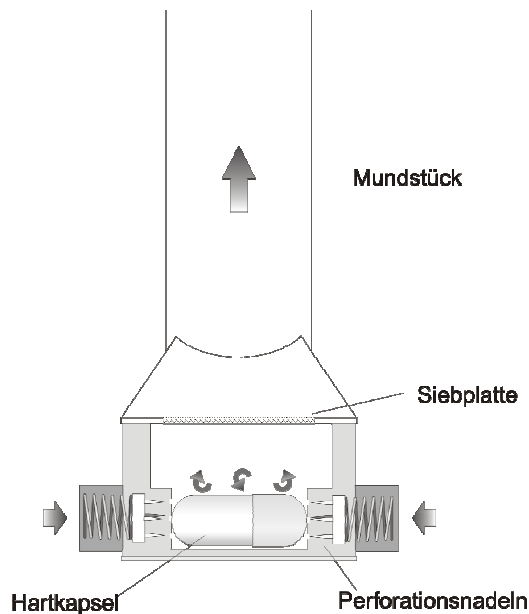


Abbildung 2-9: Schema des Aerolizers

Nach dem Öffnen des Gerätes wird die Kapsel eingelegt. Durch das Eindrücken der zwei Seitenknöpfe nach dem Schließen des Aerolizer wird die Kapsel durch kleine Nadeln perforiert. Bei der anschließenden Inhalation

rotiert die Kapsel im Gerät und das Pulver wird ausgetragen. Das Ausmaß der Bronchodilatation nach der Inhalation von Salbutamolsulfat mit dem Aerolizer unterscheidet sich bei Luftströmen von 40 l/min und 80 l/min nicht signifikant voneinander (Zanen et al., 1992). Das bedeutet, dass der Aerolizer auch von schwer asthmakranken Patienten genutzt werden kann.

2.7.4 Next Generation Pharmaceutical Impactor

Seit dem Jahr 2000 ist der Next Generation Pharmaceutical Impactor NGI (MSP Corporation, Minneapolis, MN, USA) (Abbildung 2-10) auf dem Markt und wurde 2005 in die USP 28 als „Apparatus 5 for Dry Powder Inhalers“ aufgenommen. Der NGI ist ein präziser Hochleistungsimpaktor, der gegenüber den bestehenden Impaktoren viele Vorteile mit sich bringt.

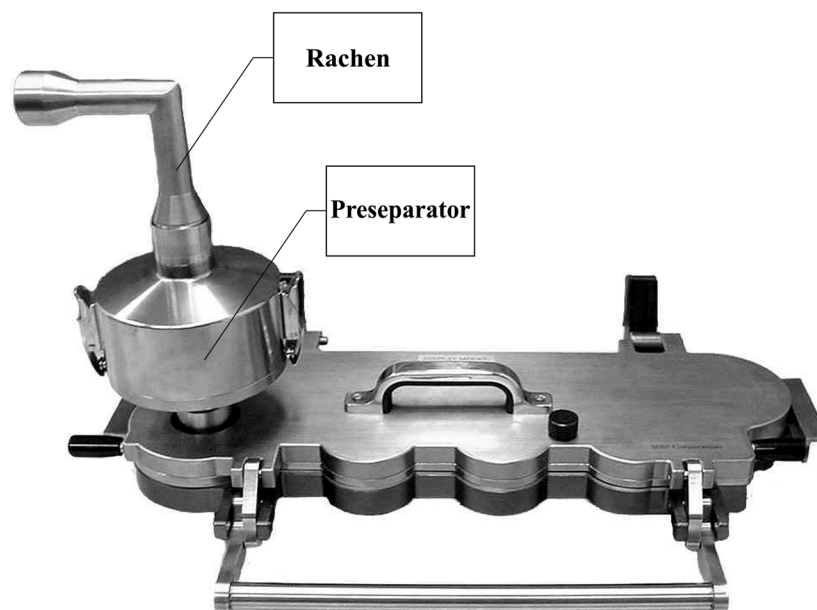


Abbildung 2-10: Next Generation Pharmaceutical Impactor (geschlossen)

Der Impaktor ist aus Stahl, so dass elektrostatische Aufladungen verhindert werden können. In-vitro Tests mit Pulveraerosolen sind am NGI bei einem

relativ geringen Arbeitsaufwand mit einer hohen Reproduzierbarkeit durchführbar. Das Gerät besteht aus sieben Trennstufen, welche horizontal angeordnet sind, und einem „Micro-Orifice Collector“ (MOC). Der MOC filtert Teilchen $< 0,3 \mu\text{m}$ heraus und ersetzt so ein Filterpapier. Der Inhalator wird am Rachen mit Hilfe eines Mundstückes aus Gummi angebracht. Der Rachen bildet einen 90° Winkel und stellt die Verbindung zum Preseparator her. Dieser filtert Teilchen, die größer als $15 \mu\text{m}$ sind, aus dem Luftstrom. Während der Luftstrom im Preseparator vertikal verläuft, beschreibt der Strom eine horizontale Wellenbewegung über die Stufen.

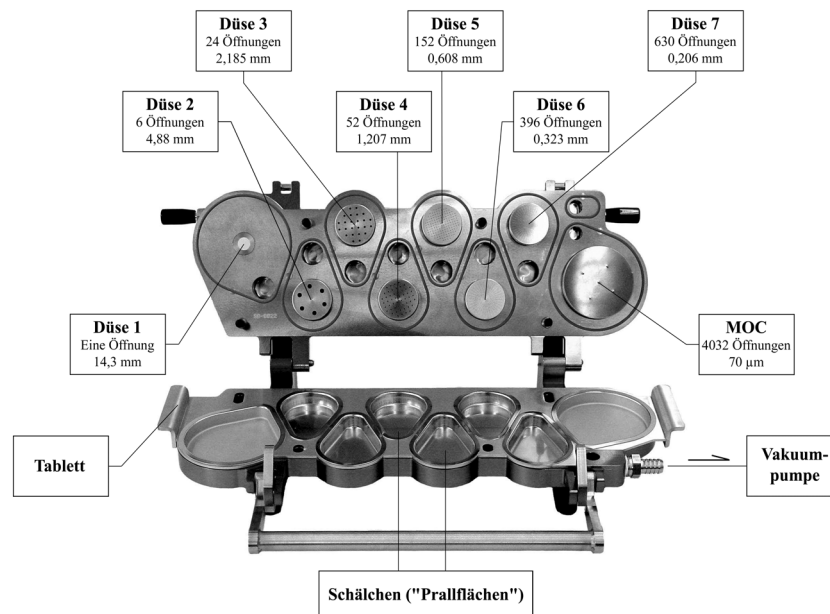


Abbildung 2-11: Next Generation Pharmaceutical Impactor (offen)

Die Partikelabscheidung geschieht hierbei durch das sukzessive Ansteigen der Geschwindigkeit, welche durch eine zunehmende Zahl kleiner werdender Düsen erzeugt wird (Abbildung 2-11). Der Volumenfluss wird dabei durch eine Vakuumpumpe konstant gehalten, weil dieser das aerodynamische Verhalten einer Pulvermischung sehr stark beeinflusst (Zeng et al., 2000a). Kleine Teilchen können auch bei niedrigen Geschwindigkeiten den Stromlinien folgen, während größere Partikel dabei auf den ersten Trennstufen

abgeschieden werden. Somit wird eine Auftrennung der Partikelfractionen erreicht. Der Volumenstrom ist in einem Bereich von 30 l/min bis 100 l/min einstellbar. Die Versuche mit dem Novolizer wurden bei 76 l/min durchgeführt, Versuche mit dem Aerolizer bei 94 l/min, um einen Druckabfall von 4 kPa zu bewirken. Die normale Lungenkapazität eines Menschen beträgt vier Liter und so wurde der Volumenstrom beim Novolizer für 3,2 Sekunden, beim Aerolizer für 2,6 Sekunden generiert. Der Volumenstrom wurde mit dem Flowmeter DFM2 (Copley Scientific Lmted., Nottingham, UK) kalibriert und die Vakuumpumpe HCP4 (Copley Scientific Lmted., Nottingham, UK) gewährleistete einen konstanten Fluss. Das Verfahren des „Cup Coating“ wurde genutzt, um sicherzustellen, dass sich die Partikel auf der jeweils korrekten Stufe ablagerten und nicht wieder durch neu auftreffende Partikel abgeschlagen wurden. Dazu wurden die Platten des NGI mit einer Lösung aus Brij 35, Ethanol und Glycerol 99% beschichtet (Wehle, 2002). Die auf den Platten abgeschiedenen Teilchen wurden in einem definierten Volumen Lösungsmittel aufgenommen. Auf analoge Weise wurden die im Rachen und Preseparator impaktierten Partikel gelöst. Bei den Versuchen mit dem Aerolizer wurde die verbliebene Wirkstoffmenge in den Kapseln durch Zugabe von Lösungsmittel zu diesen bestimmt. Es liegen zehn Trennstufen vor, so dass das aerodynamische Verhalten des Aerosols äußerst genau charakterisiert wird. Die mittleren Abscheidedurchmesser (Effective cut-off diameter, ECD) der einzelnen Trennstufen geben jeweils den aerodynamischen x_{50} -Wert der gesammelten Partikel an und sind abhängig vom angelegten Volumenstrom (Tabelle 2-1). Weiterführende Beschreibungen zum NGI sind in der Literatur zu finden (Marple Virgil et al., 2003a; Marple Virgil et al., 2003b).

Tabelle 2-1: ECD des NGI bei Novolizer und Aerolizer

Trennstufe	1	2	3	4	5	6	7	MOC
ECD _{Novolizer} [µm]	> 7,09	7,09	3,94	2,51	1,49	0,83	0,48	0,29
ECD _{Aerolizer} [µm]	> 6,32	6,32	3,53	2,25	1,34	0,74	0,42	0,25

2.8 STATISTISCHE METHODEN

Die Versuchsergebnisse werden zur Bestimmung der unterschiedlichen Messwerte auf Signifikanz geprüft, wobei die von Kleppmann beschriebene Methode angewendet wird (Kleppmann, 2001).

Zuerst wird nach Gleichung 2-8 für jede Messreihe die Varianz s^2 berechnet. Die Anzahl der Messwerte entspricht dem Stichprobenumfang n , \bar{y} gibt den Mittelwert der Messwerte an und y_1 stellt die einzelnen Messwerte dar.

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$$

Gleichung 2-8

Aus den Varianzen s^2 der beiden Messreihen wird der Mittelwert dieser Varianzen ermittelt. Aus diesem Mittelwert wird danach die „Standardabweichung des Effekts“ s_D berechnet (Gleichung 2-9), wobei der Effekt D die Differenz zwischen den Stichprobenmittelwerten ist. Der Versuchsumfang N entspricht dem zweifachen Stichprobenumfang n .

$$s_D = \sqrt{\frac{4}{N} \times s^2}$$

Gleichung 2-9

Die Bestimmung des Freiheitsgrades f ist für die Ermittlung der t-Werte, welche aus Tabellen ermittelt werden, notwendig (Gleichung 2-10).

$$f = 2 \times (n - 1)$$

Gleichung 2-10

Zum Schluss werden die ermittelten Werte in die Gleichung 2-11 eingesetzt, um den Vertrauensbereich für die Differenz δ zu ermitteln.

$$D - t \times s_D \leq \delta \leq D + t \times s_D$$

Gleichung 2-11

Enthält der Vertrauensbereich den Wert Null, so kann die wahre Differenz δ Null sein. Die Daten sind schlüssig darin, dass kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. Der Effekt ist nicht signifikant.

Enthält der Vertrauensbereich nicht den Wert Null, so wird davon ausgegangen, dass ein Unterschied besteht. Man sagt, der Effekt ist signifikant.

Die 95%-, 99%- und 99,9%-Vertrauensbereiche werden zur Beurteilung der Ergebnisse berechnet. Die Angabe des jeweiligen Effektes ist in Tabelle 2-2 wiedergegeben.

Tabelle 2-2: Angabe der ermittelten Effekte bei verschiedenen Vertrauensbereichen

Vertrauensbereich	Wert Null	Angabe des Effektes
95%	enthalten	kein signifikanter Unterschied
99%	enthalten	signifikanter Unterschied mit "*99%-Vertrauensbereich"
99,9%	enthalten	signifikanter Unterschied mit "*99,9%-Vertrauensbereich"
99,9%	nicht enthalten	hochsignifikanter Unterschied

3 MATERIALIEN

3.1 WIRKSTOFFE

3.1.1 Einleitung

Für die Behandlung von Asthma bronchiale wird eine Vielzahl inhalierbarer Wirkstoffe verwendet (Pitcairn et al., 1997). Die Deutsche Atemwegsliga empfiehlt in der Stufentherapie zur Behandlung von erwachsenen Asthmapatienten in allen vier Krankheitsstufen ein inhalatives, rasch wirksames β_2 -Sympathomimetikum (Buhl et al., 2006). Inhalative Glucocorticosteroide stehen für die Therapie der Stufen II bis IV in unterschiedlichen Dosierungen zur Verfügung.

Die Versuche dieser Arbeit wurden mit den beiden Wirkstoffen Salbutamolsulfat und Budesonid durchgeführt, um zum einen die beiden Stoffklassen zu repräsentieren und zum anderen, um Stoffe unterschiedlicher Hydrophilie zu berücksichtigen. Weitere Vorteile dieser beiden Modellarzneistoffe basieren auf einer etablierten Analytik und der geringen toxischen Eigenschaften.

3.1.2 Budesonid

Die Pathogenese des Asthmas liegt in einer überschießenden Entzündungsreaktion der Atemwege auf Pollen, Hausstaub und ähnliche Trigger begründet. Budesonid als Glucocorticosteroid wirkt antiinflammatorisch und kann inhalativ in einem frühen Stadium der Behandlung von Asthmapatienten eingesetzt werden (Zeng et al., 2000c). Weiterhin vermindert Budesonid die Schleimbildung und verstärkt die Wirkung von β_2 -

Sympathomimetika. In hohen Dosen wirken Glucocorticoide auch direkt bronchospasmolytisch. Nach der Abdiffusion aus der Lunge wird Budesonid rasch biotransformiert und inaktiviert. Die Eliminationshalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt zwei bis drei Stunden und bei Kindern etwa die Hälfte der Zeit. Somit ist die systemische Belastung des Organismus sehr gering, obwohl bei der Applikation zumeist mehr Wirkstoff systemisch durch Verschlucken als lokal durch die Inhalation aufgenommen wird.

Budesonid besteht aus einem Gemisch der Epimere von 16 α ,17-[(RS)-Butan-1,1-diylidioxy]-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion. Das Epimer B liegt im Gemisch der beiden Epimere etwas häufiger vor als das Epimer A. Mit einer Summenformel von C₂₅H₃₄O₆ besitzt Budesonid (Abbildung 3-1) eine molare Masse von 430,5 g/mol.

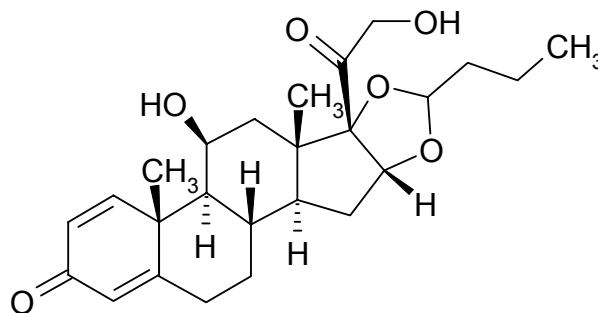


Abbildung 3-1: Strukturformel von Budesonid

Budesonid liegt als weißes, kristallines Pulver vor (Abbildung 3-2), ist praktisch unlöslich in Wasser und wenig löslich in Ethanol. Der Stoff ist nicht hygroskopisch, aber sehr licht- und hydrolyseempfindlich. Unter Zersetzung schmilzt Budesonid zwischen 224°C und 232°C.

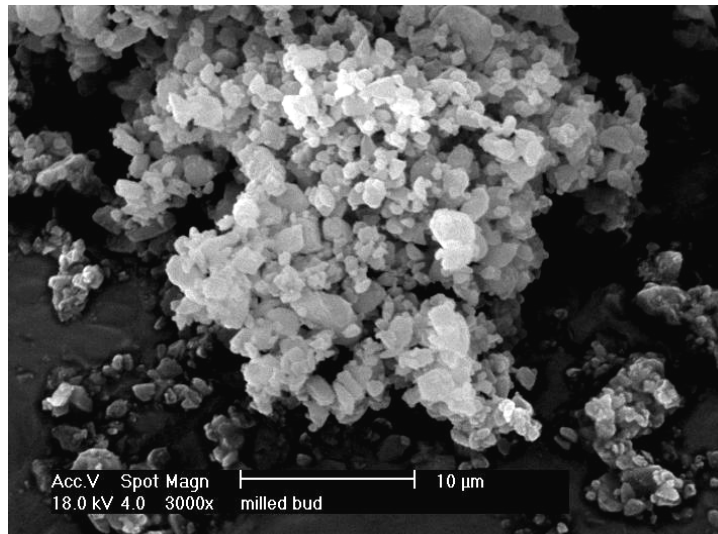


Abbildung 3-2: REM-Aufnahme von Budesonid

Für die Versuche mit Budesonid wurde die Charge 485 der Firma Farmabios S.R.L. (Gropello Cairoli, Italien) verwendet. Der mikronisierte Wirkstoff besitzt die in Tabelle 3-1 wiedergegebenen Kennzahlen.

Tabelle 3-1: Kennzahlen Budesonid

	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m^2]
Budesonid	0,51	1,56	4,23	55,2

Die Partikelgröße beträgt bei mindestens 90% der Teilchen weniger als $5 \mu\text{m}$ (Abbildung 3-3), somit ist der Wirkstoff für die pulmonale Applikation geeignet.

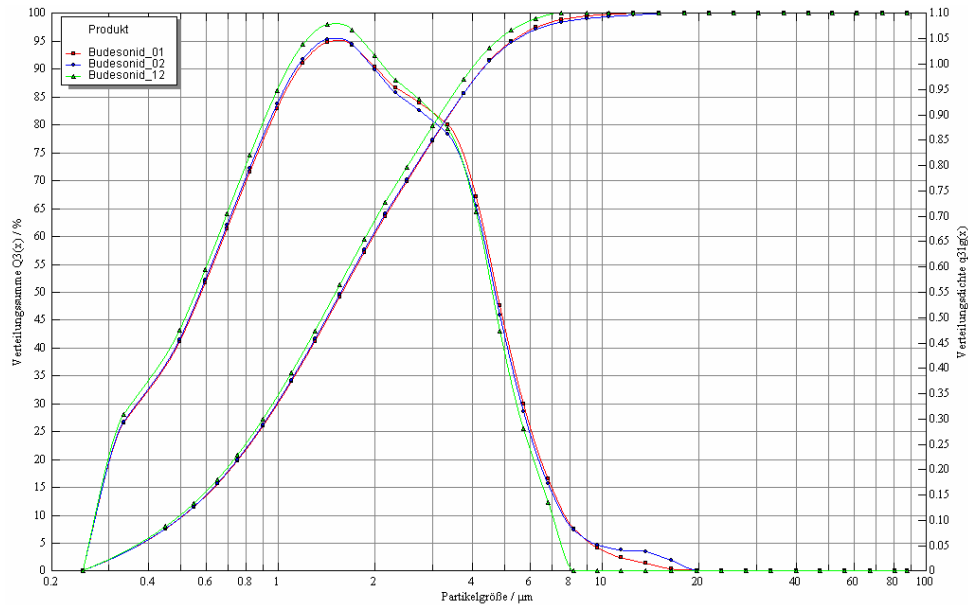


Abbildung 3-3: Partikelgrößenverteilung Budesonid

3.1.3 Salbutamolsulfat

Ein Asthmaanfall zeichnet sich durch Atemnot aus, die durch einen Bronchospasmus hervorgerufen wird. An diesem Vorgang sind die β_2 -Adrenozeptoren beteiligt, die sich in vielen Zelltypen des Bronchialsystems und der Blutgefäße befinden. Ihre größte Dichte haben sie an den Zellen der glatten Bronchialmuskulatur und auf den Epithelzellen der Atemwege. Durch eine Erregung dieser Rezeptoren mittels β_2 -Agonisten erschlafft die Bronchialmuskulatur und dem Patient wird die Atmung erleichtert. Die β_2 -Sympathomimetika haben eine differierende Wirksamkeitsdauer, dabei ist Salbutamolsulfat in die Gruppe der kurzwirksamen β_2 -Agonisten einzuordnen. Die innerhalb weniger Minuten eintretende Wirkung beträgt ungefähr vier bis sechs Stunden.

Salbutamolsulfat mit der chemischen Bezeichnung Bis[1 RS)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol]-sulfat besitzt eine molare Masse von 576,7 g/mol und die Summenformel $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$ (Abbildung 3-4). Es ist ein nadelförmiges, kristallines Pulver

(Abbildung 3-5), welches leicht löslich in Wasser und schwer löslich in Ethanol ist.

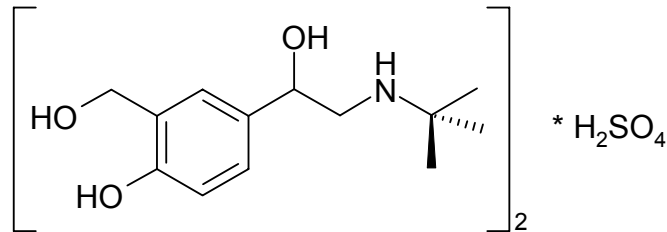


Abbildung 3-4: Strukturformel von Salbutamolsulfat

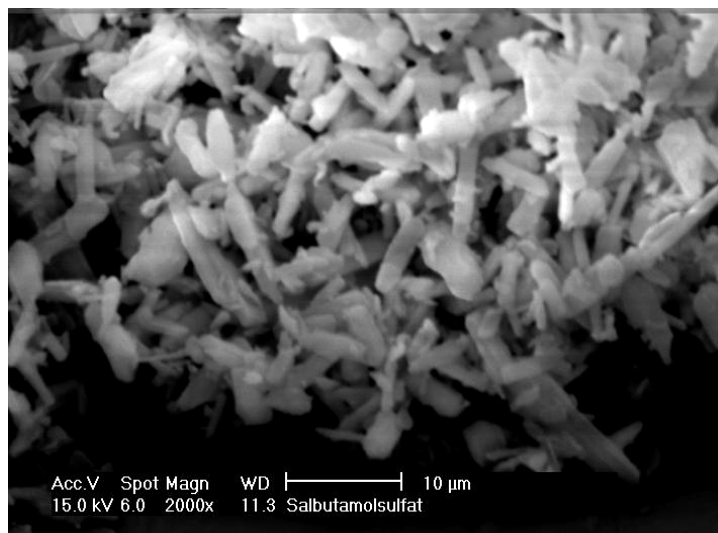


Abbildung 3-5: REM-Aufnahme von Salbutamolsulfat

Es wurde eine von der Firma Welding GmbH (Hamburg, Deutschland) gelieferte Ware mit der Chargenbezeichnung SSI1101131 genutzt. Die Partikelkennzahlen sind in Tabelle 3-2 beschrieben.

Tabelle 3-2: Kennzahlen Salbutamolsulfat

	x ₁₀ [µm]	x ₅₀ [µm]	x ₉₀ [µm]	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²]
Salbutamolsulfat	0,82	2,44	5,91	60,7

Die dispersive Oberflächenenergie beträgt $60,7 \text{ mJ/m}^2$ und liegt damit in der Größenordnung, welche von Feeley bestimmt worden ist (Feeley, 2002). Die Salbutamolsulfatpartikel besitzen einen x_{90} -Wert von $5,91 \text{ }\mu\text{m}$ und sind damit etwas größer als die für die pulmonale Applikation erforderliche Größe von höchstens $5 \text{ }\mu\text{m}$. In Abbildung 3-6 ist aber erkennbar, dass mindestens 85% der Partikel kleiner als $5 \text{ }\mu\text{m}$ sind und deshalb das hier verwendete Salbutamolsulfat für die inhalative Anwendung geeignet ist.

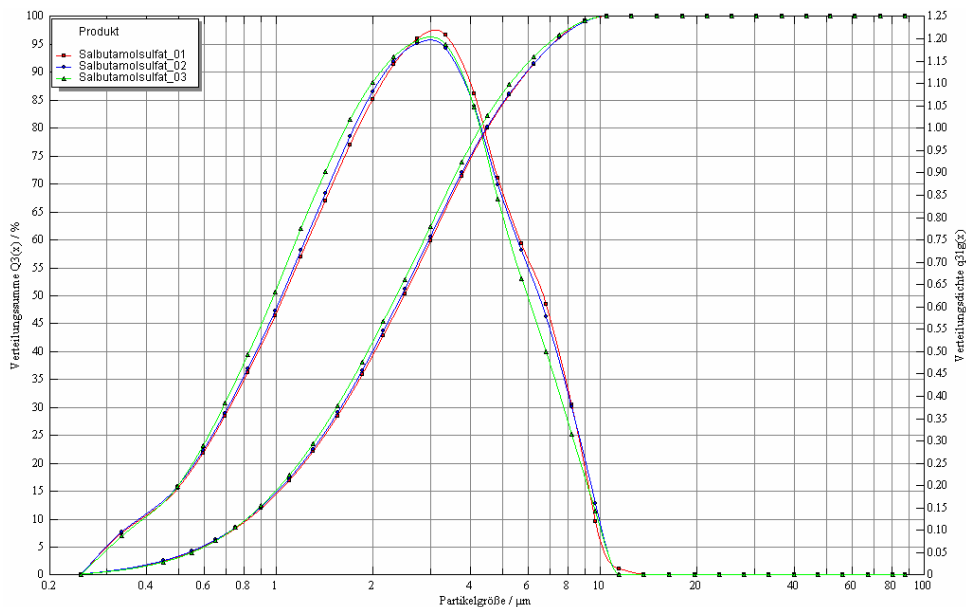


Abbildung 3-6: Partikelgrößenverteilung Salbutamolsulfat

3.2 TRÄGERSTOFF

3.2.1 Einleitung

Bei der Verwendung von interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation besitzt der eingesetzte Trägerstoff eine große Bedeutung, weil das aerodynamische Verhalten des Wirkstoffes maßgeblich durch die zwischen Träger- und Wirkstoffpartikel herrschenden Kräfte beeinflusst wird. Um eine gleichmäßige

Inhalation zu ermöglichen, sollen diese Wechselwirkungen kontrollierbar und reproduzierbar sein. Aufgrund der interpartikulären Kräfte hat der Trägerstoff einen Einfluss auf die Feinpartikelfraktion und demzufolge auch auf den Erfolg der antiasthmatischen Therapie. Obwohl es diverse Studien über alternative Trägerstoffe gibt (Tee et al., 2000; Steckel und Bolzen, 2004; Hooton et al., 2006; Traini et al., 2006), wird α -Laktose Monohydrat als Träger der Wahl in den meisten handelsüblichen Pulverinhalatoren verwendet (Larhrib et al., 1999). Die Vorteile dieses Hilfsstoffes sind die weitgehend gute Verträglichkeit, die hohe Stabilität und die unkomplizierte Handhabung bei der Produktion der verwendeten Pulvermischung. Die milchverarbeitende Industrie stellt Laktose im großen Maßstab her und kann den Zucker kostengünstig auf dem Markt anbieten, so dass der Einsatz in pharmazeutischen Produkten weit verbreitet ist.

3.2.2 Laktose

Laktose, ein Disaccharid vom Maltosetyp (Abbildung 3-7), wird als Zuckerbestandteil der Milch gewonnen. Die Biosynthese von Laktose, welche chemisch als Gemisch aus O - β -D-Galactopyranosyl-(1-4)- α -D-glucopyranose und O - β -D-Galactopyranosyl-(1-4)- β -D-glucopyranose definiert ist, findet nur in der Brustdrüse statt (Adam et al., 2004). Dabei wird ein Galaktosemolekül mit einem Glukosemolekül durch enzymatischen Einfluss einer Galaktosyltransferase β -1,4-glycosidisch verbunden. Weitere Analysen haben detailliert den molekularen Mechanismus dieser Synthese geklärt (Ramakrishnan et al., 2001).

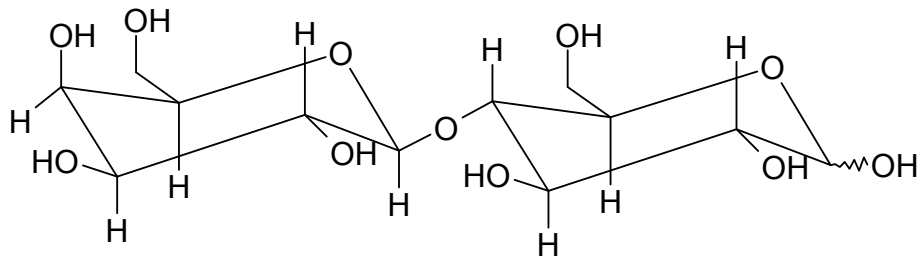


Abbildung 3-7: Strukturformel von Laktose

Die Gewinnung der Laktose aus der Milch über das Zwischenprodukt Molke wird im Abschnitt 4.1.1 genau erläutert. Die Laktose kann dabei als Monohydrat oder als wasserfreie Form auskristallisiert werden (Hudson und Brown, 1908). Die Herstellung der verschiedenen kristallinen Laktoseformen ist unter anderem von Lerk (Lerk et al., 1984) und Angberg (Angberg et al., 1991) beschrieben worden und als Schema in Abbildung 3-8 wiedergegeben. Als Zwischenschritt bei der Herstellung liegt eine übersättigte Laktoselösung vor. Durch Kristallisation bei einer Temperatur von weniger als 93,5°C entsteht die α -Form als Monohydrat. Das Monohydrat kann bei höheren Temperaturen in die wasserfreie Form überführt werden. Bei einer Temperatur von circa 130°C entsteht dabei, zumeist im Vakuum, ein hygroskopisches Produkt, welches nicht stabil ist. Liegt die Trocknungstemperatur aber höher, so entsteht stabile, wasserfreie α -Laktose.

Das Monohydrat ist die thermodynamisch stabilere Form der α -Laktose und wird gewöhnlich als Trägerstoff in Pulverinhalatoren verwendet (Feeley et al., 1998).

Dabei ist zu beachten, dass α -Laktose Monohydrat abhängig von den Kristallisationsbedingungen unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften besitzen kann (Wong et al., 1988), welche das Verhalten der Laktose in der interaktiven Pulvermischung beeinflussen (Podczeck, 1998).

Aus der ursprünglichen Laktoselösung wird die wasserfreie β -Form gewonnen, wenn die Temperatur bei der Kristallisation höher als 93,5°C ist.

Der Prozess der Sprühtrocknung wird genutzt, um eine vollständig amorphe Form der Laktose zu produzieren (Chidavaenzi, 1997), die allerdings instabil ist und in die kristalline Form zurückkehren wird (Buckton et al., 2002).

Sowohl α -Laktose Monohydrat als auch wasserfreie Laktose sind im Arzneibuch monographiert.

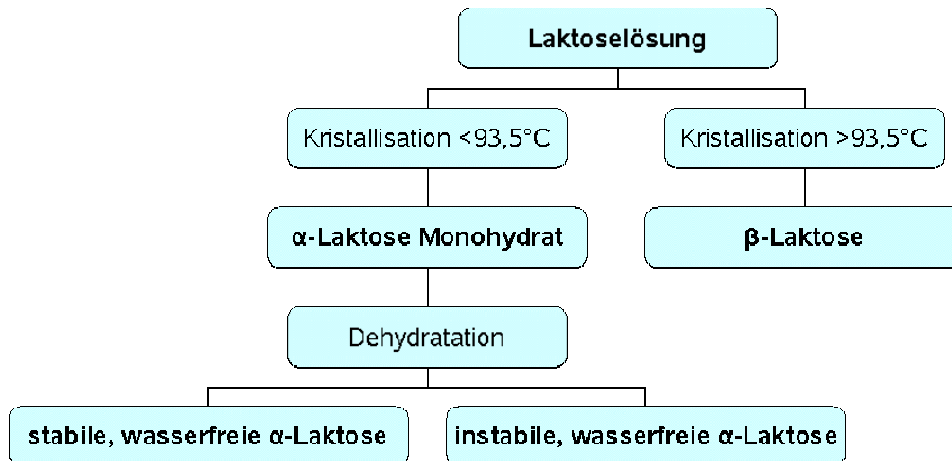


Abbildung 3-8: Schema der Laktoseherstellung

Als Ausgangssubstanz für alle Versuche wird CapsuLac 60 (Meggle, Wasserburg, Deutschland) genutzt. CapsuLac 60 ist eine gesiebte Laktose Monohydrat-Qualität mit der Summenformel $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ und einer molaren Masse von 360,3 g/mol. Es ist ein weißes, kristallines Pulver mit einem schwach süßlichen Geschmack. Die Süßkraft der Laktose beträgt ungefähr ein Viertel der Saccharosesüßkraft. Laktose ist leicht, aber langsam wasserlöslich und praktisch unlöslich in reinem Ethanol. Bei einer Temperatur von 120°C wird das Kristallwasser entfernt und zwischen 210°C und 216°C schmilzt die Substanz unter Zersetzung. Laut Hersteller weist die aus

Einzelkristallen und Agglomeraten bestehende CapsuLac 60 eine enge Korngrößenverteilung und eine gute Mischbarkeit auf.

Die Partikel der Laktose, auf deren Oberfläche sich Bereiche unterschiedlicher Energiedichte befinden, liegen in der bekannten „Tomahawkform“ (Begat et al., 2004a) vor (Abbildung 3-9).

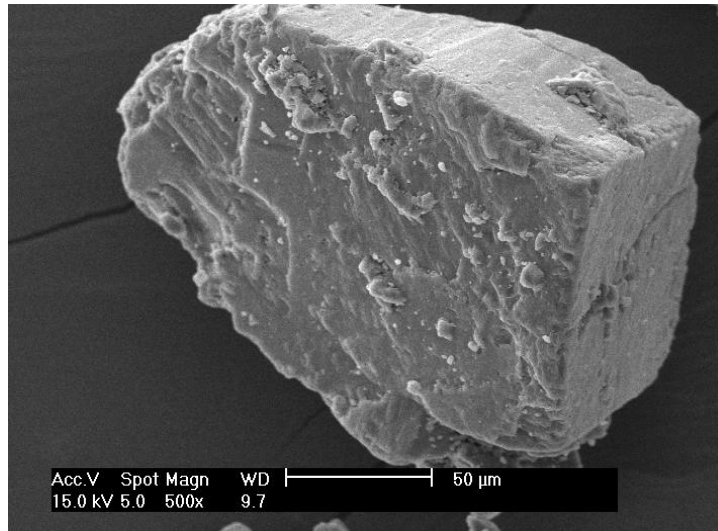


Abbildung 3-9: REM-Aufnahme eines Laktosepartikels

Es existieren Bereiche mit niedriger Energie und Bereiche mit hoher Energie, wobei die aktiven Bereiche mit hoher Energiedichte „hot-spots“ genannt werden. Diese aktiven Bereiche sind durch die Erzeugung von Kristalldefekten während der Kristallisation und der nachfolgenden Mahl- und Siebschritte geschaffen worden. In der Abbildung 3-10 geben Linien einer Ebene Flächen gleicher Energie an. Diese isoenergetischen Bereiche rufen gleiche Adhäsionskräfte zwischen der Laktose- und der Wirkstoffoberfläche hervor (Staniforth, 1996). Feine Partikel, wie z.B. mikronisierte Wirkstoffe, lagern sich zuerst an diesen hochenergetischen Stellen an, da dort starke Adhäsionskräfte ausgebildet werden können. Wenn diese Bereiche gesättigt sind, werden weitere Bereiche der Partikeloberfläche belegt (Steckel et al., 2004).

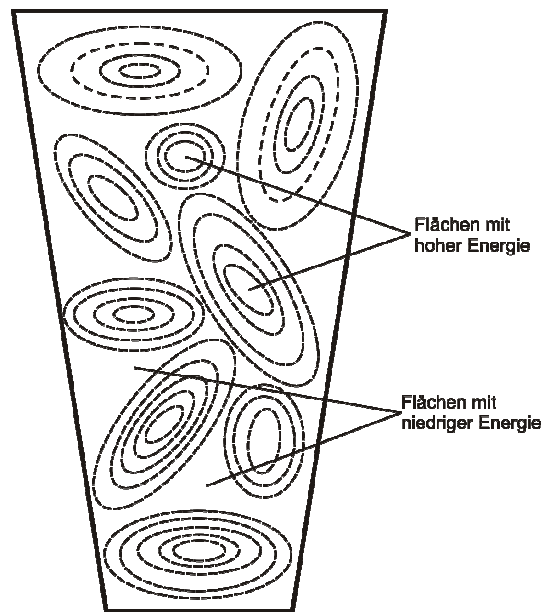


Abbildung 3-10: Schema der Energiebereiche auf einem Laktosepartikel

Die Bestimmung der Parameter Oberflächenenergie und Oberflächenheterogenität mit der inversen Gaschromatographie ist von großer Bedeutung, da die energetischen Oberflächeneigenschaften pharmazeutischer Feststoffe deren Verhalten beeinflussen (Grimsey et al., 2002). Daher wird die Energieverteilung auf der Partikeloberfläche bestimmt, um eine Vorhersage über das aerodynamische Verhalten der interaktiven Pulvermischung treffen zu können.

4 PRAKTISCHER TEIL

4.1 LAKTOSE AUS VERSCHIEDENEN MOLKEQUALITÄTEN

4.1.1 Einleitung

Die Extraktion von Laktose aus der Milch erfolgt über das Zwischenprodukt Molke. Die zwei Molkequalitäten, welche dabei verwendet werden, sind die Süß- und die Sauermolke. Die Süßmolke wird durch den Einsatz des Enzyms Lab, welches aus der Schleimhaut des Labmagens saugender Kälber gewonnen wird, hergestellt. Mögliche Alternativen zur Verwendung des Labenzym sind der Einsatz gentechnischer Methoden oder labähnlicher Enzyme aus Fermenten. Die Sauermolke wird durch Säureeinfluss gewonnen, wobei auf natürlichem Wege Milchsäurebakterien für das Ausfällen der Proteine aus der Milch sorgen. Sowohl die Süß- als auch die Sauermolke unterscheiden sich vom Ausgangsprodukt Milch dadurch, dass die in der Milch enthaltenen Proteine gefällt worden sind und die Molke nun nahezu frei von diesen Eiweißen ist. Die Laktose, die in der Molke enthalten ist, wird nun nach einem allgemein angewandten Verfahren abgetrennt (Milchindustrie-Verband, 1994). Diese Abtrennung erfolgt bei beiden Molkearten auf die gleiche Weise. Die Molke mit einem pH-Wert zwischen 3,5 und 6,5 und mit einer Trockenmasse von circa 6% wird bei etwa 60°C im Vakuumverdampfer bis zu einer Trockenmasse von 60% aufkonzentriert. Danach wird das Konzentrat abgekühlt und die Laktose kristallisiert aus. Die Laktosekristalle können mit Hilfe von Dekantern oder Siebzentrifugen abgetrennt und mit Wasser gewaschen werden. Nach dieser Abtrennung folgt ein weiterer Reinigungsschritt. Mit heißem Wasser wird eine 60%ige Lösung hergestellt und bei 97°C werden die restlichen Molkenproteine an Aktivkohle oder

anorganische Filterhilfsmittel gebunden. Bei einer Temperatur von 95°C erfolgt nach diesem Raffinationsprozess ein Filtrationsschritt. Dann wird die Lösung unter Kristallbildung abgekühlt, die Kristalle werden abgetrennt und die Laktose wird bei circa 70°C getrocknet. Die erwünschte Qualität der Laktose wird durch physikalische Prozesse, z.B. Sieben oder Mahlen, hergestellt.

Die industriell verwendete Laktose stellt immer eine Mischung aus Laktosequalitäten dar, die aus Süß- und Sauermolke hergestellt worden sind. Aus diesem Grund sollen hier der Einfluss der Molkeart und klimatische Einflüsse untersucht werden. Die Milch ist ein natürlicher Rohstoff und deshalb ist der Einfluss der jahreszeitlichen Schwankungen der Laktosequalitäten zu beachten, um herauszufinden, ob dieser Faktor einen Einfluss auf die adhäsiven Eigenschaften der Laktose hat. Der Laktosegehalt der Kuhmilch wird immerhin von der Jahreszeit beeinflusst (Praphulla und Anantakrishnan, 1958) und auch die Art der Fütterung, welche in Winter und Sommer zumeist unterschiedlich ist, beeinflusst die Zusammensetzung der Milch (Bansal et al., 2005).

Drei Laktosequalitäten wurden ausgewählt: zwei Süßmolkelaktosen und eine Sauermolkelaktose. Die Sauermolkelaktose (Chargenbezeichnung: Saso), die im Sommer produziert worden ist, besteht herstellungsbedingt nur zu 70% aus Sauermolke. Die verbleibenden 30% entsprechen einer Süßmolkequalität. Die Süßmolkelaktosen entsprechen sich im Herstellungsverfahren, aber da sie in unterschiedlichen Jahreszeiten produziert worden sind, können die Luftfeuchtigkeit und die Temperatur der Produktionsumgebung die Laktosekristallisation beeinflussen. Eine Charge der Süßmolkelaktose stammt aus dem Sommer (Ch.Bez.: Süso) und die andere aus dem Winter (Ch.Bez.: Süwi).

4.1.2 Aufbereitung der Laktosechargen

Die drei Chargen wurden mittels eines Siebturmes (Retsch GmbH, Haan, Deutschland) mit den Sieben der Maschenweite 160 µm, 180 µm und 250 µm fraktioniert. Für die weiteren Bestimmungen wurden die Fraktionen kleiner 160 µm, 160 µm bis 180 µm und 180 µm bis 250 µm verwendet (Tabelle 4-1). Die einzelne Fraktion, z.B. Saso16, wird im weiteren Verlauf „Subcharge“ genannt, während die Laktosequalitäten in der Gesamtheit ihrer drei Fraktionen mit dem Begriff „Charge“ beschrieben werden.

Tabelle 4-1: Chargenbezeichnung der Laktosefraktionen

	< 160 µm	160 µm – 180 µm	180 µm – 250 µm
Sauermolke Sommer	Saso16	Saso1618	Saso1825
Süßmolke Sommer	Süso16	Süso1618	Süso1825
Süßmolke Winter	Süwi16	Süwi1618	Süwi1825

4.1.3 Partikeleigenschaften der Laktose

Die spezifischen Oberflächen der neun Laktosechargen sind in Tabelle 4-2 und Abbildung 4-1 vergleichend dargestellt.

Tabelle 4-2: Spezifische Oberfläche und Partikelgrößenverteilung

Charge	SSA[m ² /g]	x ₁₀ [μm]	x ₅₀ [μm]	x ₉₀ [μm]
Saso<16	0,10	33,2	106,8	162,7
Saso1618	0,09	76,6	139,8	186,0
Saso1825	0,08	106,3	172,4	244,2
Süso<16	0,12	36,5	106,6	154,7
Süso1618	0,10	76,4	140,3	193,1
Süso1825	0,08	107,2	179,2	245,2
Süwi<16	0,16	42,2	111,0	161,1
Süwi1618	0,12	55,7	129,4	182,6
Süwi1825	0,10	92,5	181,1	273,4

Die Süßmolkewinterqualität besitzt die größte spezifische Oberfläche. Dabei hat die Fraktion kleiner 160 μm den höchsten Wert und die Fraktion 180 μm bis 250 μm den geringsten. Dieses Verhalten der einzelnen Fraktionen zueinander ist bei den beiden anderen Laktosechargen analog. Dabei hat die Süßmolkesommerqualität etwas höhere Oberflächenwerte als die Sauermolkequalität.

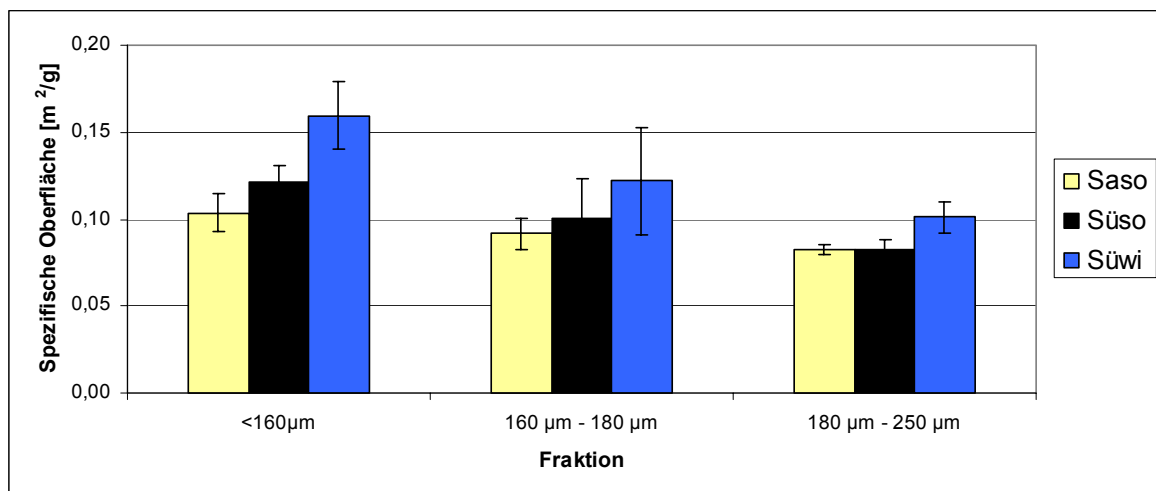


Abbildung 4-1: Spezifische Oberfläche der Laktosechargen

Die Abbildung 4-2 zeigt die x₅₀-Werte der einzelnen Subchargen. Die Werte innerhalb der einzelnen Korngrößenfraktionen unterscheiden sich wenig

voneinander, dagegen ist der Unterschied zwischen den drei verschiedenen Fraktionen gut zu sehen. Die Fraktionen kleiner 160 µm haben x_{50} -Werte zwischen 106,6 µm und 111,0 µm, die Werte der mittleren Fraktion liegen zwischen 129,4 µm und 140,3 µm und die Fraktion mit den größten Partikeln hat eine mittlere Korngröße zwischen 172,4 µm und 181,1 µm. In der Tabelle 4-2 sind die x_{10} - und x_{90} -Werte aufgeführt und auch diese Werte zeigen mit Ausnahme von der Subcharge Süwi1825, die eine um etwa 40 µm höhere Spannweite als die beiden analogen Subchargen besitzt, nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Subchargen.

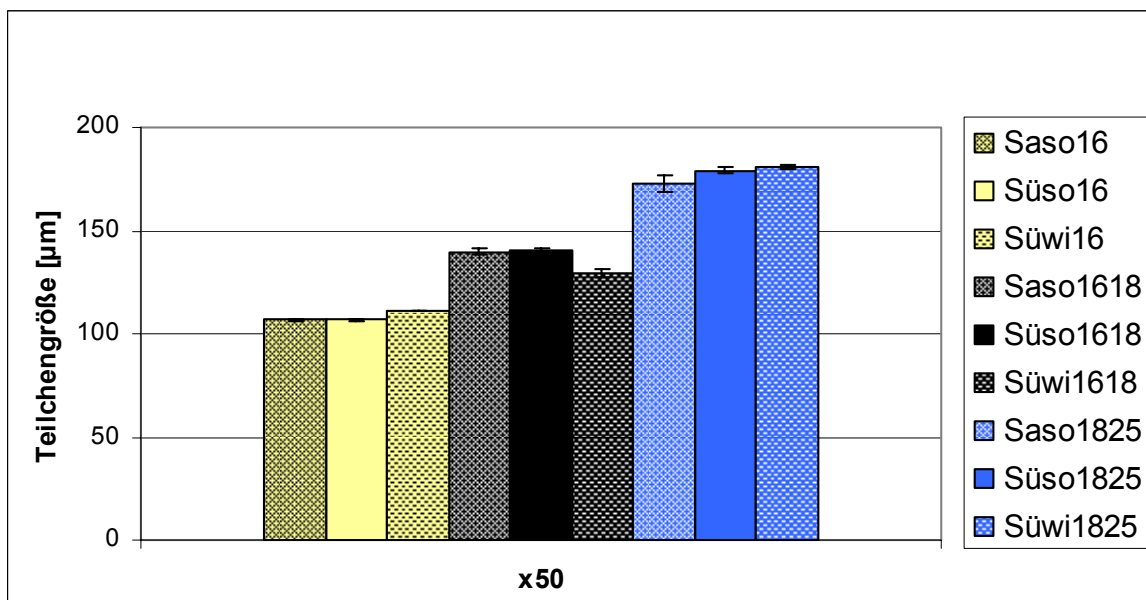


Abbildung 4-2: Partikelgrößenverteilung der Laktosechargen

Die Abbildung 4-3 zeigt beispielhaft anhand der Subchargen Saso16 und Süso16 die Morphologie der Laktosekristalle. Die gut bekannte „Tomahawkform“ (Begat et al., 2004a) ist ebenso zu erkennen wie die raue Oberfläche der Partikel, welche Unebenheiten und anhaftende Laktosefeinanteile besitzen. Dieses Erscheinungsbild ist bei allen Subchargen zu beobachten.

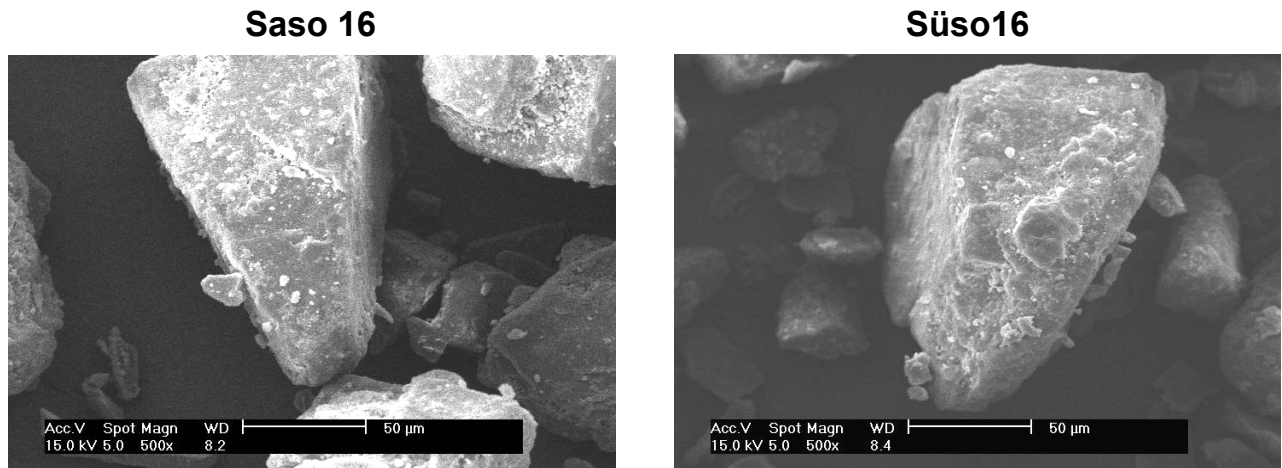


Abbildung 4-3: REM-Aufnahmen ausgewählter Chargen

Mit Hilfe der iGC wurden die Fraktionen 180 µm bis 250 µm der jeweiligen Laktosequalitäten untersucht (Tabelle 4-3). Diese Fraktionen sind der Partikelgrößenverteilung der Laktosequalität, welche im Novolizer verwendet wird (x_{50} etwa 200 µm), am ähnlichsten. Die Chargen unterscheiden sich kaum in der Oberflächenenergie. Süso1825 hat eine um etwa 1,5 mJ/m² höhere Oberflächenenergie als die beiden anderen Chargen, aber alle drei Größen liegen in dem für Laktose typischen Bereich von 40 mJ/m² (Ticehurst et al., 1996; Newell und Buckton, 2004).

Tabelle 4-3: Oberflächenparameter ausgewählter Chargen

Charge	Adsorptionspotential-peakmaximum Oktan [J/mol]	Fläche unter der Kurve AUC Oktan	Oberflächenenergie [mJ/m ²]
Saso1825	5470,6	1,9E-04	39,3
Süso1825	5445,8	1,7E-04	41,0
Süwi1825	5523,7	1,9E-04	39,5
Charge	Adsorptionspotential-peakmaximum Ethanol [J/mol]	Fläche unter der Kurve AUC Ethanol	
Saso1825	6922,6	2,8E-04	
Süso1825	6858,4	2,9E-04	
Süwi1825	6827,1	3,0E-04	

Das Adsorptionspotentialpeakmaximum gibt den Wert des Adsorptionspotentials A beim größten Verteilungsparameter ϕ ($-dN/dA$) an und wird anhand des Heterogenitätsplots bestimmt (Abbildung 4-4). Am Beispiel der Subcharge Süwi1825 ist ersichtlich, dass Oktan [entspricht n-Oktan] bei einem Adsorptionspotentialpeakmaximum von 5523,7 J/mol den größten Verteilungsparameter ϕ ($-dN/dA$) besitzt, d.h. bei diesem Potential adsorbiert die größte Menge Oktan an die Partikeloberfläche der Laktose Süwi1825. Dieser Parameter ist aber nicht als absolutes Maß anzusehen, sondern er dient als Vergleich verschiedener Chargen und unterschiedlicher Eluenten.

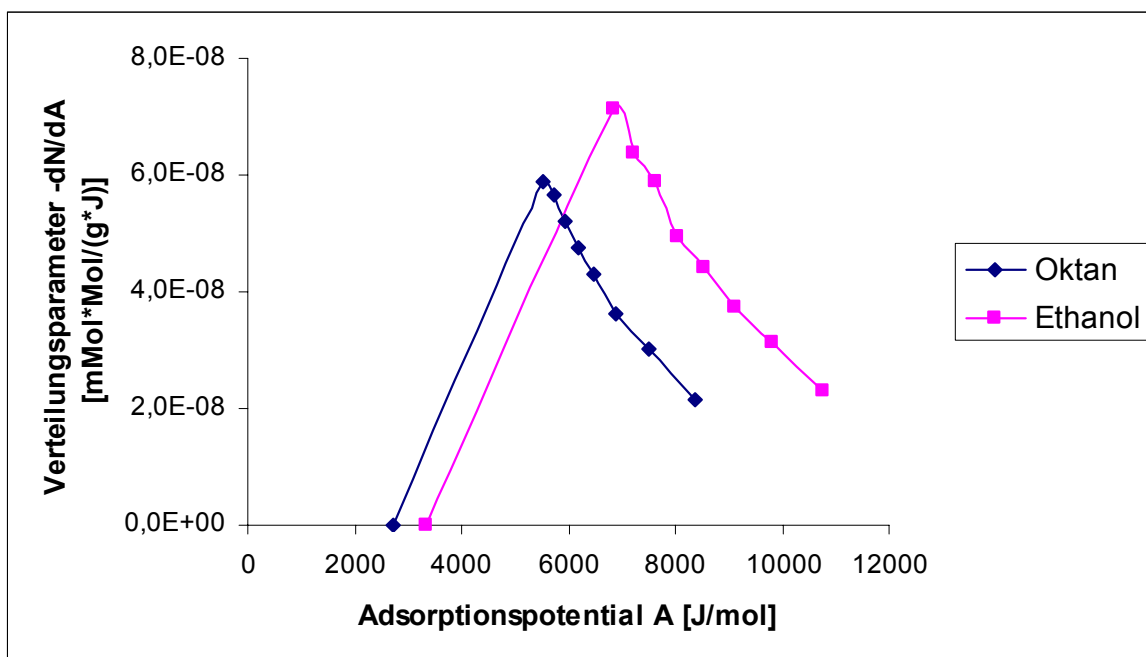


Abbildung 4-4: Heterogenitätsplot der Subcharge Süwi1825 mit Oktan und Ethanol

In der Abbildung 4-4 ist eine Rechtsverschiebung der Ethanolkurve zu beobachten und daran ist die Interaktion des polaren Eluenten mit höher energetischen Zentren der Laktoseoberfläche zu erkennen (Thielmann und Pearse, 2002). Die Subcharge Süwi1825 zeigt mit dem Eluenten Oktan das größte Adsorptionspotentialpeakmaximum (5523,7 J/mol), während dieser

Parameter mit Ethanol der kleinste ($6827,1 \text{ J/mol}$) der drei Subchargen ist. Dieses kleinste Adsorptionspotentialpeakmaximum erzeugt die größte Fläche unter der Kurve (AUC), welche ein Maß für die Bindungskapazität darstellt. Die Unterschiede (Spanne = $0,2 \cdot 10^{-4}$) zwischen den Chargen sind bei den jeweiligen Eluenten nicht signifikant. Die AUC mit Ethanol ist um etwa $1 \cdot 10^{-4}$ größer als mit Oktan, so dass die Partikeloberfläche zu polaren Stoffen eine höhere Bindungskapazität aufweist als zu unpolaren Stoffen.

Die Adsorptionspotentialpeakmaxima der einzelnen Subchargen unterscheiden sich mit Differenzen von etwa 80 J/mol (Oktan) bzw. etwa 100 J/mol relevant voneinander. Dies weist wie die verschiedenen Oberflächenenergiewerte auf einen unterschiedlichen Energiezustand auf den Laktoseoberflächen hin und kann den Inhalationsprozess beeinflussen (Jiang et al., 2005).

4.1.4 Adhäsive Eigenschaften der Laktose

Die homogenen Pulvermischungen wurden mit dem Novolizer, welcher für Laktosepartikel dieser Größe gut geeignet ist, am NGI auf ihr aerodynamisches Verhalten untersucht. Dabei wurden die Parameter Wiederfindung, Feinpartikeldosis FPD und die Feinpartikelfraktion FPF bestimmt. In der Tabelle 4-4 sind diese Parameter für die Salbutamolsulfatmischungen angegeben, dabei geben SD die Standardabweichung und RSD die relative Standardabweichung der FPF an.

Tabelle 4-4: Aerodynamische Kennzahlen der Laktosechargen (S = Salbutamolsulfat)

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
S_Saso16	95,2	94,8	27,0	1,80	6,68
S_Süso16	93,4	99,4	29,2	0,83	2,85
S_Süwi16	83,5	78,5	26,2	1,50	5,72
S_Saso1618	90,7	85,7	24,7	1,80	7,28
S_Süso1618	99,3	84,1	22,4	1,58	7,03
S_Süwi1618	90,8	69,0	20,8	2,50	11,80
S_Saso1825	96,0	89,7	24,6	1,55	6,31
S_Süso1825	99,6	92,9	26,5	0,10	0,39
S_Süwi1825	97,0	68,8	18,8	0,99	5,23

In fast allen Untersuchungen sind mehr als 90% des Wirkstoffes wiedergefunden worden. Die Subcharge S_Süwi16 zeigt mit 83,5% eine etwas schlechtere Wiederfindung. Die Süßmolkequalität zeigt bei der FPD ein anderes Verhalten als die beiden anderen Qualitäten, denn die Masse an Wirkstoff, die eine kleinere Partikelgröße als 5 μm besitzt, ist hier bei allen drei Fraktionen am geringsten. Die beiden anderen Qualitäten zeigen sehr ähnliche Werte. Bei der Bestimmung der Feinpartikelfraktion FPF zeigt sich, dass die Süßmolkequalität auch hier geringere Werte aufweist als die beiden anderen Qualitäten. Dieser Unterschied ist aber nur bei der Fraktion 180 μm bis 250 μm signifikant (**99,9%-Vertrauensbereich). Die FPF-Werte der Fraktionen kleiner 160 μm und 160 μm bis 180 μm zeigen zwischen den einzelnen Laktosequalitäten keine Hinweise auf einen Unterschied.

Beim Vergleich der Fraktionsklassen besitzen die Fraktionen mit den kleinsten Trägerstoffpartikeln immer die größte FPF (Abbildung 4-5). Dieser Effekt wurde von Kassem beschrieben (Kassem, 1989) und entsteht, weil die kleineren Laktosepartikel zu intensiveren Störungen des Luftstromes führen können, welche die Abtrennung des Wirkstoffes forcieren (Ganderton, 1992).

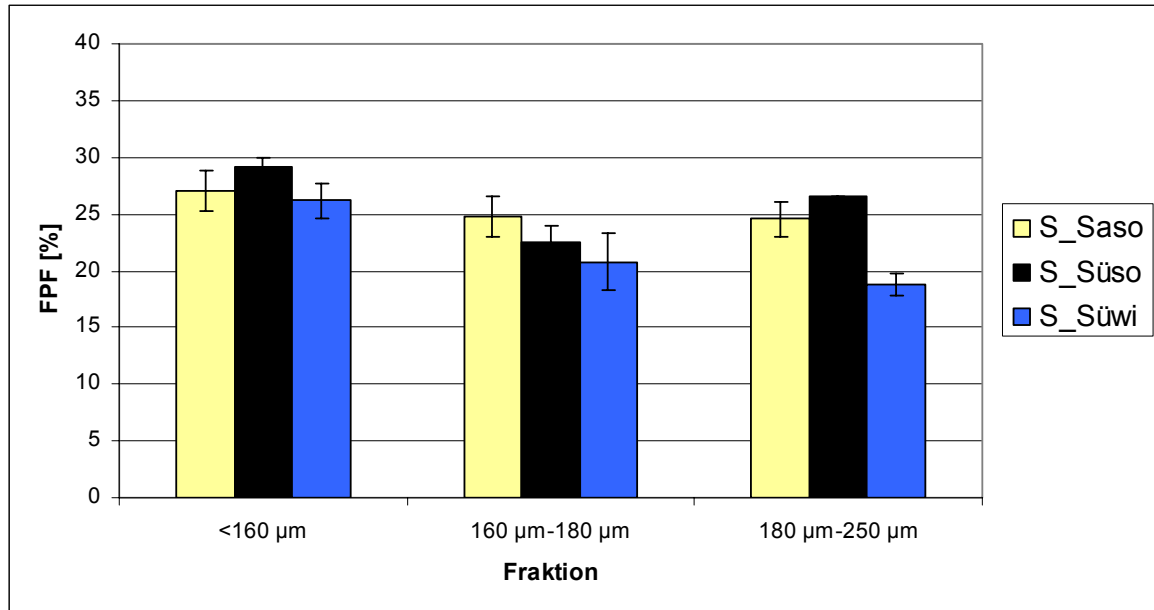


Abbildung 4-5: Feinpartikelfraktion der Laktosechargen (S = Salbutamolsulfat)

Die größte Fraktionsklasse 180 µm bis 250 µm zeigt hingegen nicht immer die kleinste FPF, sondern hat bei der Süßmolkesommerqualität eine höhere FPF (26,5%) als die mittlere Fraktion (22,4%). Bei der Süßmolkekwinterqualität nimmt die FPF mit steigender Partikelgröße der Laktose ab und auch bei der Sauermolkequalität zeigt die kleinste Fraktion eine höhere FPF als die beiden größeren Fraktionen, wobei sich deren Feinpartikelfraktionen nicht unterscheiden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der budesonidhaltigen Mischungen am NGI sind in Tabelle 4-5 wiedergegeben. Die Wiederfindung des Budesonids ist geringer als die des Salbutamolsulfats und sehr unterschiedlich zwischen den einzelnen Subchargen. Bei allen drei Laktosequalitäten zeigt sich der Trend, dass mit steigender Partikelgröße des Trägers die FPD ansteigt. Während die FPD bei der Sauermolkequalität nur von 57,7 µg auf 60,6 µg steigt, zeigt sich bei den beiden Süßmolkequalitäten ein Anstieg um circa 50% der FPD der kleinsten Fraktionsklasse. Die Fraktion 180 µm bis 250 µm zeigt die Auffälligkeit, dass sich trotz einer ähnlichen Wiederfindung (86,8% bis

89,5%) bei den drei verschiedenen Laktosequalitäten die Feinpartikeldosen stark voneinander unterscheiden (60,6 µg bis 106,2 µg).

Tabelle 4-5: Aerodynamische Kennzahlen der Laktosechargen (B = Budesonid)

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [µg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
B_Saso16	84,5	57,7	18,7	0,34	1,80
B_Süso16	91,3	72,6	22,0	0,80	3,65
B_Süwi16	73,9	42,9	16,2	1,28	7,92
B_Saso1618	79,9	59,2	20,7	0,42	2,02
B_Süso1618	92,6	78,7	24,0	3,28	13,64
B_Süwi1618	82,3	46,6	15,9	1,51	9,51
B_Saso1825	86,8	60,6	19,9	0,72	3,64
B_Süso1825	89,5	106,2	32,5	0,64	1,97
B_Süwi1825	87,0	68,3	22,9	1,23	5,37

Die Bestimmung der FPF führt zu dem Ergebnis, dass sich die Süßmolkesommerqualität von den beiden anderen Qualitäten durch die jeweils höchste Feinpartikelfraktion unterscheidet (Abbildung 4-6), wobei dieser Unterschied bei der kleinen und bei der großen Trägerstoffgröße signifikant ist (**99,9%-Vertrauensbereich).

Deshalb zeigt der Vergleich der beiden Süßmolkequalitäten, dass die Laktose, welche im Sommer produziert worden ist, immer eine höhere FPF aufweist als die Laktose, welche im Winter produziert worden ist. Bei der mittleren Fraktionsklasse ist dieser Unterschied signifikant mit einem Vertrauensbereich von 99%.

Die Sauermolkequalität zeigt dagegen keine Gesetzmäßigkeit im Verhältnis zur Süßmolkewinterqualität, denn die FPF der aus Sauermolkelaktose hergestellten Pulvermischung ist nur bei den Fraktionen 180 µm bis 250 µm kleiner als die FPF der Pulvermischung aus der Süßmolkewinterlaktose, während sie bei den anderen Fraktionen größer ist.

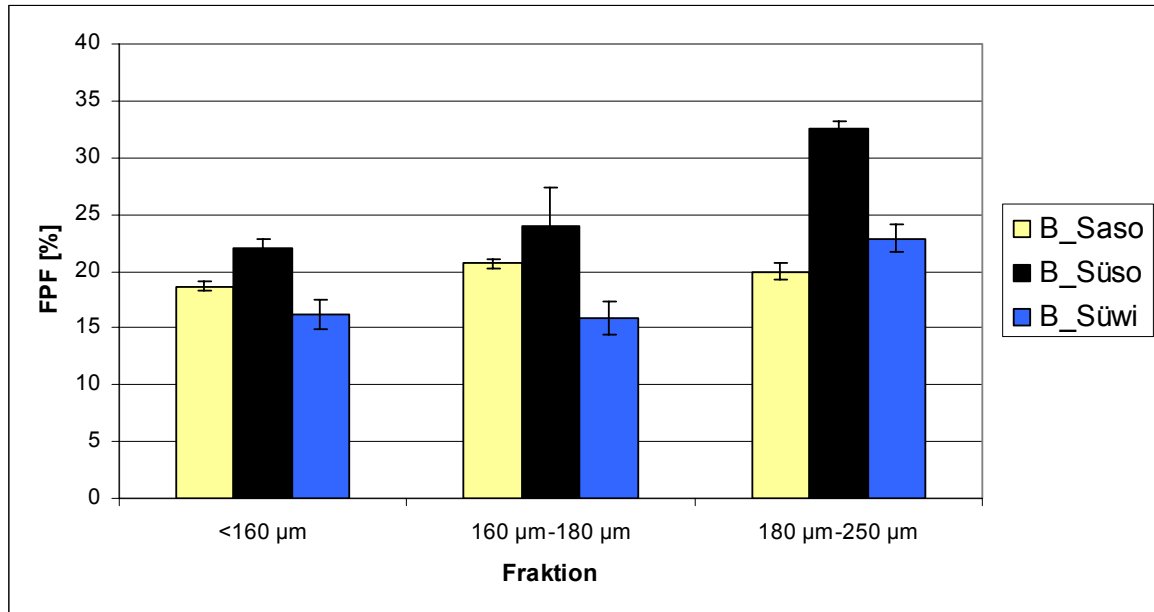


Abbildung 4-6: Feinpartikelfraktion der Laktosechargen (B = Budesonid)

Die Feinpartikelfraktionen der Laktosequalitäten unterscheiden sich auch im Vergleich ihrer jeweiligen Fraktionen. Die Sauermolkesommerqualität besitzt eine Spanne von 18,7% bis 20,7% der FPF-Werte und hat bei der mittleren Fraktionsklasse die größte FPF. Dagegen zeigt die Süßmolkewinterqualität mittlerer Teilchengröße die geringste FPF im Vergleich der drei Fraktionsklassen. Die Süßmolkesommerqualität zeigt mit steigender Partikelgröße des Trägerstoffes einen Anstieg in der FPF. Der Unterschied zwischen den Fraktionen beträgt teilweise mehr als 10%, wobei sich die FPF von B_Süso1825 mit 32,5% hochsignifikant von fast allen anderen Subchargen (Ausnahme: B_Süso1618) unterscheidet.

4.1.5 Korrelationsmodelle

Die Parameter spezifische Oberfläche und Partikelgrößenverteilung korrelieren nicht mit den NGI-Daten. Die geringen Unterschiede der spezifischen Oberfläche liegen im gerätebedingten Fehlerbereich und die

Veränderung der Partikelgröße der Laktose führt zu keiner einheitlichen Änderung des aerodynamischen Verhaltens der Laktosequalitäten. Die REM-Bilder der Laktosechargen zeigen auch keine Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Qualitäten, so dass dieses bildgebende Verfahren keinen Hinweis auf die FPF liefert.

Die unterschiedlichen Bindungskapazitäten der Laktose zu den Eluenten der Heterogenitätsplots spiegeln sich nicht in den Werten der FPF wieder. Ethanol besitzt eine höhere Bindungskapazität zu den Laktosequalitäten als Oktan. Das bedeutet, dass polare Stoffe stärker an die Laktoseoberfläche adsorbieren als unpolare Substanzen und sich somit beim Inhalationsvorgang schlechter vom Partikel ablösen. Wenn die Wirkstoffteilchen am Trägerstoff haften bleiben, werden sie im in-vitro Versuch nicht im Bereich der lungengängigen Fraktion abgeschieden und die FPF verringert sich. Bei der in-vitro Bestimmung zeigt sich, dass die Charge Saso1825 mit Salbutamolsulfat eine höhere FPF besitzt als mit Budesonid, obwohl die Bindungskapazität aus dem Heterogenitätsplot für den polaren Eluenten höher ist als für den unpolaren Eluenten. Daher können die unterschiedlichen Adsorptionpotentialpeakmaxima der Eluenten Ethanol und Oktan nicht auf das unterschiedliche aerodynamische Verhalten der salbutamolsulfathaltigen und budesonidhaltigen Pulvermischung hinweisen.

Die dispersive Oberflächenenergie korreliert abhängig vom eingesetzten Wirkstoff mit der FPF. In der Abbildung 4-7 sind die FPF-Werte gegen die Oberflächenenergie der Laktosen der Fraktion 180 μm bis 250 μm aufgetragen. Die Salbutamolsulfatmischungen haben bei einer Oberflächenenergie von 39,5 mJ/m^2 die geringste FPF. Da sowohl bei einer niedrigeren Oberflächenenergie von 39,3 mJ/m^2 als auch bei einem höheren Wert von 41,0 mJ/m^2 die FPF ansteigt, kann dieser Energiewert keinen Hinweis auf das aerodynamische Verhalten der Laktose mit dem Wirkstoff Salbutamolsulfat liefern. Bei der Verwendung von Budesonid als Arzneistoff zeigt sich, dass bei einem Anstieg der Oberflächenenergie die FPF ansteigt (Korrelations-

koeffizient $R^2 = 0,9779$), so dass die Bestimmung der Oberflächenenergie mit der iGC das aerodynamische Verhalten dieser interaktiven Pulvermischung vorhersagen kann.

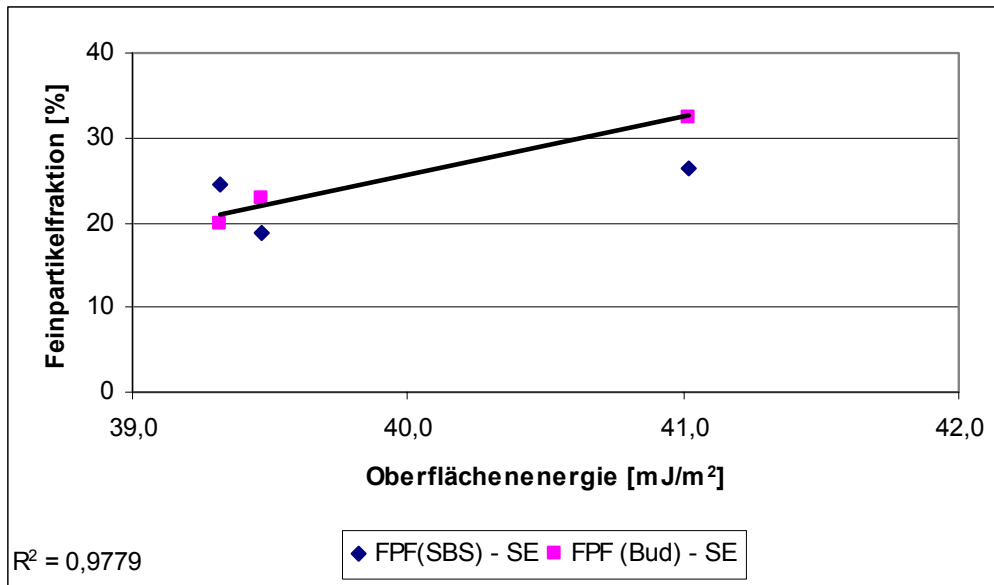


Abbildung 4-7: Korrelation von Feinpartikelfraktion und Oberflächenenergie (SE = Surface Energy)

Eine Vorhersage zum aerodynamischen Verhalten der Salbutamolsulfatmischungen lässt sich durch die Heterogenitätsplots mit Oktan herstellen (Abbildung 4-8). Der Vergleich der aus diesen Plots erhaltenen Adsorptionspotentialpeakmaxima mit den FPF-Werten zeigt, dass die FPF-Werte bei sinkenden Adsorptionspotentialpeakmaxima ansteigen ($R^2 = 0,9949$). Diese Gesetzmäßigkeit liegt nur mit dem Wirkstoff Salbutamolsulfat vor, die budesonidhaltigen Mischungen zeigen keine Korrelation zwischen den beiden Parametern.

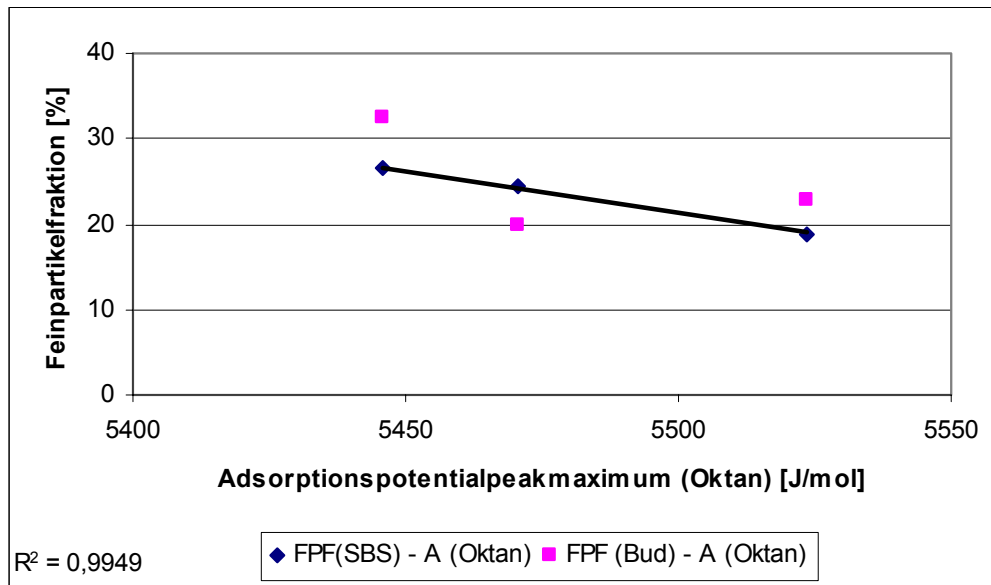


Abbildung 4-8: Korrelation von Feinpartikelfraktion und Adsorption potential peak maximum (Oktan)

4.1.6 Zusammenfassung

Die Süßmolkesommerqualität hat sowohl mit Salbutamolsulfat als auch mit Budesonid größere Feinpartikelfractionen als die Winterqualität der Süßmolke, wohingegen die Sauermolkequalität ein unregelmäßiges Verhalten im Bezug auf die beiden Süßmolkequalitäten zeigt. Der Faktor der jahreszeitlichen Produktion besitzt demnach einen größeren Einfluss auf das Verhalten der Laktose als das Herstellungsverfahren zur Gewinnung der Molke. Bei der Nutzung einer reinen Süßmolkequalität zur Herstellung von Laktose ist es zur Erlangung einer möglichst hohen Feinpartikelfraktion sinnvoll, als Rohstoff Milch aus dem Sommer zu verwenden.

Die Bestimmung der dispersiven Oberflächenenergie der Laktose korreliert mit den FPF-Werten der Budesonidmischungen und die Adsorption potential peakmaxima der Oktan-Heterogenitätsplots stellen eine Beziehung zu den FPF-Werten der Salbutamolsulfatmischungen her. Somit gibt es für diese speziellen Laktosequalitäten zwei mit der Methode der inversen

Gaschromatographie bestimmbare Parameter, mit denen eine Vorhersage zum aerodynamischen Verhalten der Pulvermischung gegeben werden kann.

4.2 VERGLEICH VERSCHIEDENER CHARGEN EINER LAKTOSEQUALITÄT

4.2.1 Einleitung

Dieses Kapitel behandelt die Untersuchung verschiedener Chargen einer Laktosequalität. Eine Laktosequalität soll unabhängig vom Produktionszeitraum die gleichen Eigenschaften besitzen, aber da die Produktionsparameter nicht immer exakt übereinstimmen und mit Milch ein natürlicher Rohstoff für die Laktoseherstellung verwendet wird, sind unterschiedliche Eigenschaften möglich. Deshalb werden drei verschiedene Chargen, die jeweils die Produktion einer Woche charakterisieren, analysiert, wobei die einzelnen Chargen durch Buchstaben codiert werden. Die einzelnen Tage der Herstellungswoche unterliegen auch einer Codierung, in diesem Fall beschreiben Zahlen den Tag. Zu jeder Charge liegen Produkte von drei Herstellungstagen vor, so dass die Untersuchung neun Subchargen umfasst. Die Chargen sind von A bis C und die Herstellungstage von 1 bis 3 codiert, so dass die Subchargen A1 bis C3 vorliegen.

4.2.2 Partikeleigenschaften der Laktose

In Tabelle 4-6 sind die x_{10} -, x_{50} - und x_{90} -Werte der neun Subchargen dargestellt. Diese unterscheiden sich in allen drei Parametern der Partikelgrößenverteilung, dabei besitzt die Charge B die größten Partikel (Abbildung 4-9). Die x_{10} -Werte aller Chargen liegen zwischen 102,9 μm und 153,4 μm und bei den x_{50} - bzw. x_{90} -Werten beträgt die Spannweite etwa 75 μm . Die Subcharge C2 besitzt jeweils die kleinsten und B2 die größten Laktosepartikel. Die Partikel der Subcharge B2 sind dabei mit einer Spannweite von 235,7 μm am breitesten verteilt. Der Median vom x_{10} -Wert

beträgt 121,5 μm , vom x_{50} -Wert 226,0 μm und vom x_{90} -Wert 326,6 μm . Die Mediane der Größenklassen x_{10} , x_{50} und x_{90} werden von drei verschiedenen Subchargen bestimmt, so dass ersichtlich ist, dass sich diese Chargen in der Partikelgrößenverteilung nicht signifikant unterscheiden.

Tabelle 4-6: Partikelgrößenverteilung der Chargen A, B und C

Charge	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]
A1	128,6	241,7	343,0
A2	116,4	224,9	324,3
A3	117,8	226,0	322,6
B1	140,5	255,8	368,3
B2	153,4	274,0	389,1
B3	135,6	246,3	357,8
C1	121,5	225,4	314,9
C2	102,9	200,7	310,8
C3	106,9	207,6	326,6

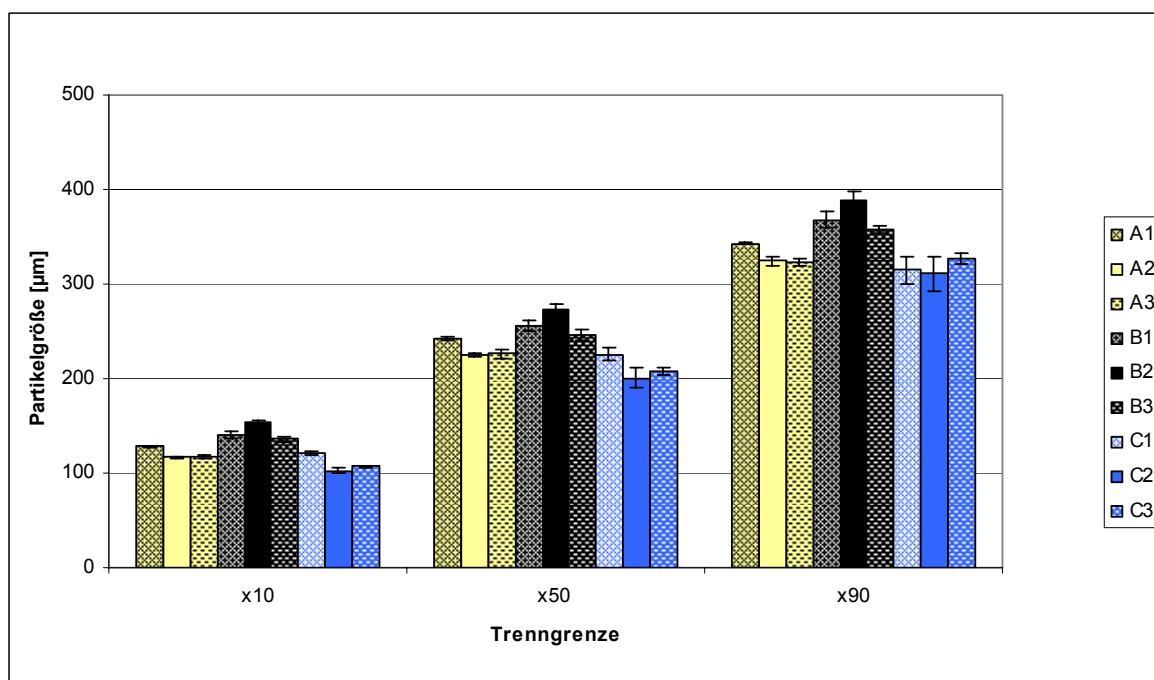


Abbildung 4-9: Partikelgrößenverteilung der Chargen A, B und C

Die REM-Aufnahmen der Laktosepartikel zeigen keine Unterschiede zwischen den einzelnen Subchargen (Abbildung 4-10).

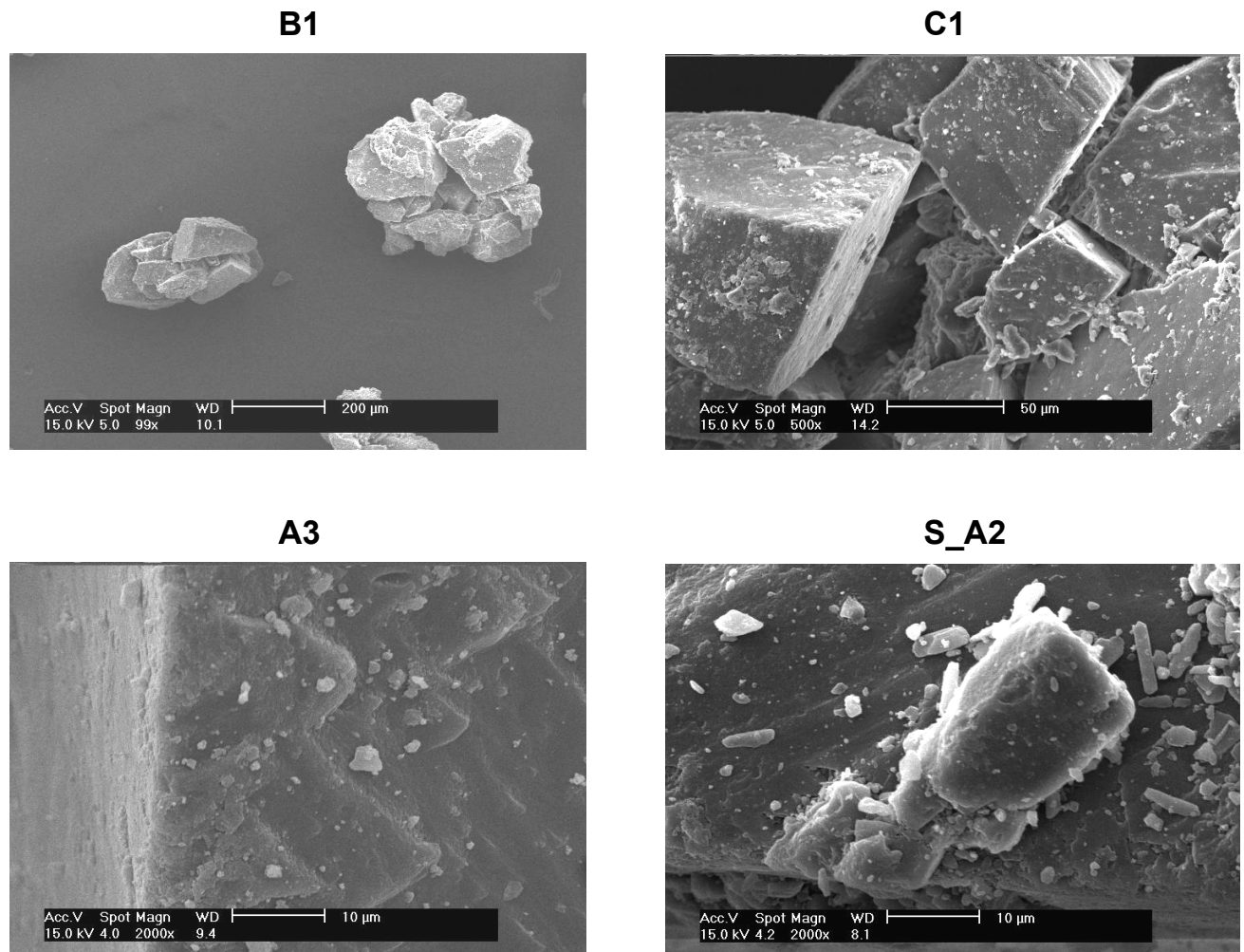


Abbildung 4-10: REM-Aufnahmen ausgewählter Laktosechargen

In der 100fachen Vergrößerung der Charge B1 sind Agglomerate der Partikel zu sehen, die aus mehr als zehn Einzelpartikeln bestehen und einen Durchmesser von etwa 300 μm haben. Die Aufnahme der Subcharge C1 zeigt in der 500fachen Vergrößerung eine detaillierte Ansicht der Agglomerate. Es liegen Teilchen mit glatten Oberflächen vor, die zum Teil mit Laktosefeinpartikeln behaftet sind. Die genaue Oberflächenstruktur ist im Bild der Subcharge A3 zu sehen. Neben dem erwähnten Laktosefeinanteil zeigt die Oberfläche eine schuppige Struktur, die in der direkten Aufsicht zu erkennen

ist. Auf der in den Bildhintergrund verlaufenden Oberfläche sind diese Strukturen nicht zu sehen. Die interaktive Pulvermischung der Subcharge A2 mit Salbutamolsulfat ist in einer 2000fachen Vergrößerung zu sehen (S_A2). In dieser Aufnahme ist gut zu erkennen, dass die stäbchenförmigen Wirkstoffpartikel an der Laktoseoberfläche haften.

Mit Hilfe der Bildanalyse sind die für jede Subcharge mehr als 1000 Partikel analysiert worden (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Bildanalyseparameter der Laktosechargen

Charge	Rundheit	Rauhigkeit	Seitenverhältnis
A1	74,46	1,02	1,52
A2	74,44	1,01	1,54
A3	73,06	1,04	1,44
B1	75,16	1,03	1,46
B2	76,12	1,01	1,44
B3	75,96	1,01	1,49
C1	74,68	1,02	1,44
C2	79,18	1,00	1,45
C3	74,77	1,00	1,51

Die Rundheit bezieht sich auf das Bild eines perfekten Kreises, welcher die Rundheit 100 besitzt. Die ermittelten Werte liegen bei acht Subchargen im Bereich von 73,06 und 76,12, während die Subcharge C2 die „rundesten“ Partikel mit einem Wert von 79,18 besitzt. Die Rauhigkeit gibt das Verhältnis des tatsächlichen Umfangs zum konvexen Umfang wieder und ist damit ein Maß für die Oberflächenglätte eines Teilchens. Die Werte der neun Subchargen liegen zwischen 1,00 und 1,04 und zeigen damit eine sehr große Ähnlichkeit der Chargen. Das Seitenverhältnis ist als Quotient des mit 90° zum kürzesten Feretdurchmesser stehenden Feretdurchmessers und dem kürzesten Feretdurchmesser definiert. Ein Kreis besitzt ebenso wie ein Quadrat ein Seitenverhältnis von 1 und bei länglichen Objekten erhöht sich dieser Wert. Die ermittelten Werte liegen zwischen 1,44 und 1,54 und lassen

mit Hilfe dieses Parameters keine Unterscheidung zwischen den Laktosechargen zu.

In der Abbildung 4-11 ist die temperaturabhängige Veränderung der Laktose zu beobachten. Der erste endotherme Peak bei 146,5°C beschreibt die Freigabe des Kristallwassers. In Tabelle 4-8 ist diese Temperatur für alle Subchargen angegeben und es ist erkennbar, dass sich die Subchargen bei einer Spannweite von 0,8°C in diesem Punkt wenig unterscheiden. Die Dehydratationsenthalpie liegt im Bereich von 96,7 J/g bis 118,1 J/g, wobei der niedrige Wert der Subcharge C3 auffällig ist.

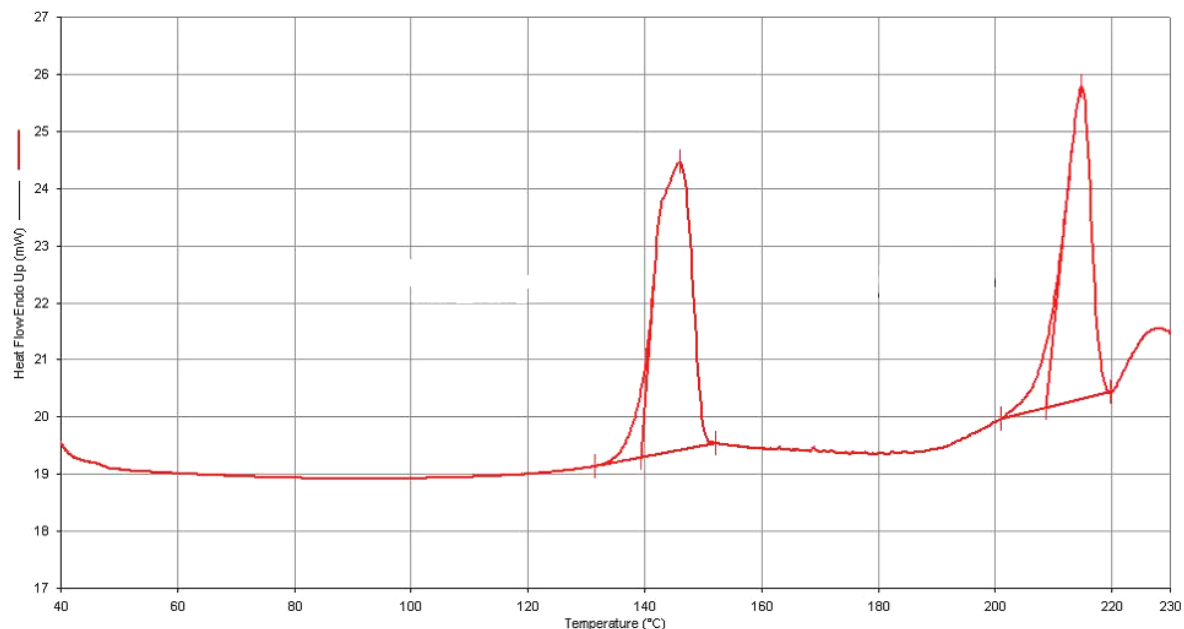


Abbildung 4-11: DSC Kurve der Subcharge A3

Der Schmelzpunkt der Laktose wird durch den zweiten endothermen Peak, welcher sich bei allen Chargen zwischen 213,4°C und 217,6°C befindet, beschrieben. Die Schmelzenthalpie liegt im Bereich von 92,5 J/g bis 110,2 J/g und damit in der gleichen Größenordnung wie die Dehydratationsenthalpie. Bei diesem Parameter besitzt die Subcharge C1 die niedrigste Enthalpie und die Subcharge A1 besitzt wie bei der Dehydratationsenthalpie den höchsten Wert.

Die Lage der Peaks entspricht den von Lerk beschriebenen Temperaturen der Dehydratation und des Schmelzens (Lerk et al., 1984). Bei allen Chargen liegt nur der Schmelzpunkt der wasserfreien α -Laktose vor, in keinem Kurvenverlauf existiert ein endothermer Peak bei 220°C, der das Vorhandensein von β -Laktose anzeigen würde (Bolzen, 2001).

Tabelle 4-8: DSC-Daten der Chargen A, B und C

Charge	Dehydratation		Schmelzpunkt	
	Peak [°C]	Delta H [J/g]	Peak [°C]	Delta H [J/g]
A1	147,1	118,1	213,4	110,2
A2	146,7	117,8	214,7	104,6
A3	146,5	110,9	215,2	95,8
B1	146,6	113,0	216,2	101,9
B2	146,5	111,7	217,4	107,0
B3	147,0	114,3	216,6	100,6
C1	147,3	105,8	217,6	92,5
C2	147,1	111,7	216,0	106,9
C3	146,6	96,7	217,0	101,9

Zum Vergleich des kristallinen Aufbaus der verschiedenen Chargen wurden diese im Röntgendiffraktometer analysiert und in Abbildung 4-12 abgebildet. Von jeder Charge ist jeweils eine Subcharge dargestellt, dabei unterscheiden sich die Diffraktogramme der Subchargen A2 und C2 kaum. Die Subcharge B2 weist aber Unterschiede zu den beiden anderen Subchargen auf. Viele Intensitäten sind differierend, z.B. die Intensität des Peaks bei 16° 2 θ . Diese unterschiedlichen Peakintensitäten werden zum einen durch den Orientierungseffekt verursacht und zum anderen durch verschiedene Kristallstrukturen. Die Röntgendiffraktogramme der Subchargen der Chargen B und C unterscheiden sich in analoger Weise voneinander, während die Diffraktogramme der Subcharge A1, A2 und A3 kaum Unterschiede aufweisen.

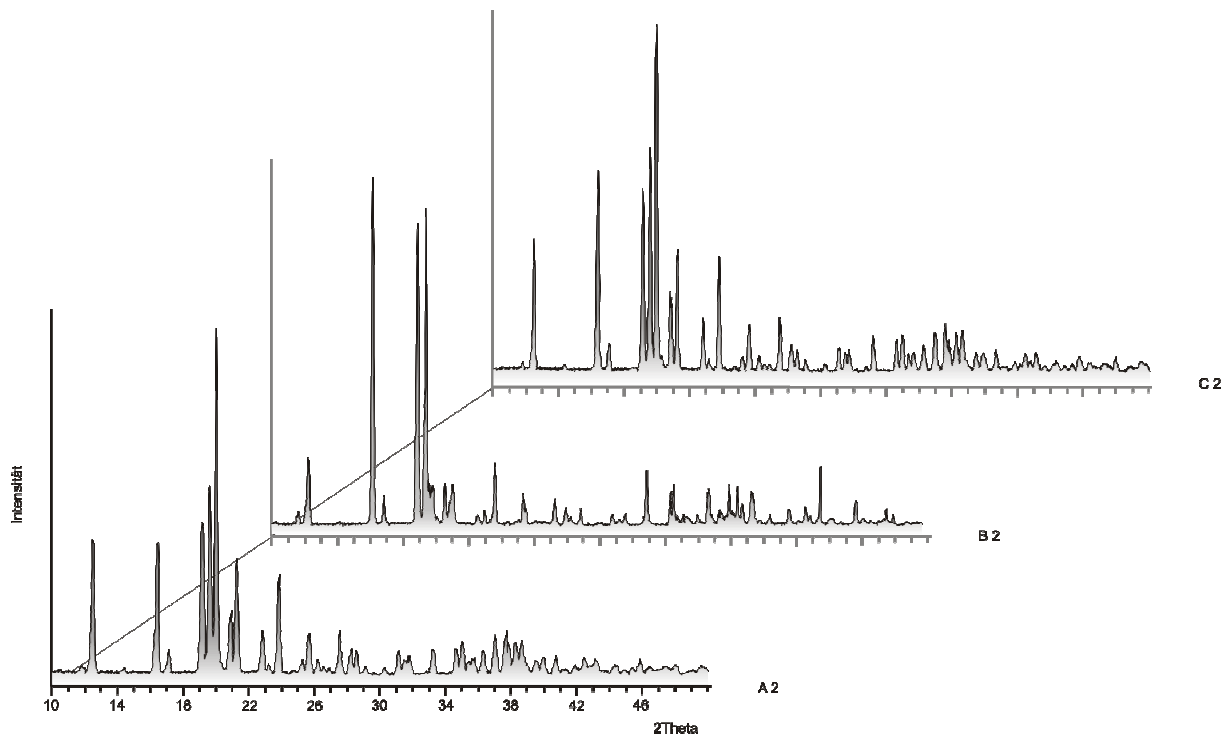


Abbildung 4-12: Röntgendiffraktogramm der Chargen A2, B2 und C2

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche zeigt nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen (Tabelle 4-9). Die Spanne reicht von $0,07 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $0,11 \text{ m}^2/\text{g}$. Die wahre Dichte, die für die Bestimmung der spezifischen Oberfläche notwendig ist, präsentiert keine Unterschiede zwischen den Chargen, von denen jede eine wahre Dichte von $1,54 \text{ g}/\text{cm}^3$ besitzt. Die dispersive Oberflächenenergie weist dagegen größere Differenzen zwischen den Chargen auf. Die Subcharge C1 hat mit $38,3 \text{ mJ}/\text{m}^2$ die geringste und die Subchargen A3 und B2 haben mit $43,0 \text{ mJ}/\text{m}^2$ die höchste dispersive Oberflächenenergie, so dass der Unterschied der dispersiven Oberflächenenergie bei verschiedenen Chargen einer Laktosequalität mehr als 10% beträgt. Die in der Literatur beschriebene dispersive Oberflächenenergie von α -Laktose Monohydrat liegt bei circa $40 \text{ mJ}/\text{m}^2$ (Newell und Buckton, 2004) und in diesem Bereich befinden sich auch die Energiewerte der hier untersuchten Laktosechargen.

Tabelle 4-9: Wahre Dichte, spezifische Oberfläche und dispersive Oberflächenenergie der Laktosechargen

Charge	wahre Dichte [g/cm ³]	spezifische Oberfläche [m ² /g]	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²]
A1	1,54	0,09	41,5
A2	1,54	0,09	40,7
A3	1,54	0,07	43,0
B1	1,54	0,07	42,1
B2	1,54	0,08	43,0
B3	1,54	0,07	41,6
C1	1,54	0,09	38,3
C2	1,54	0,10	41,0
C3	1,54	0,11	41,2

Die Oberflächenheterogenität, welche mit den Eluenten Hexan [entspricht n-Hexan], Oktan [entspricht n-Oktan], Dioxan und Ethanol bestimmt worden ist, zeigt sowohl Unterschiede zwischen den Eluenten als auch zwischen den verschiedenen Subchargen auf (Tabelle 4-10). Die Adsorptionspotentialpeakmaxima steigen abhängig vom eingesetzten Eluenten in der Reihenfolge Hexan < Dioxan < Oktan < Ethanol an. Dabei ist auffällig, dass dieser Anstieg nicht dem Polaritätsindex nach Snyder folgt, welcher besagt, dass die Eluenten in der Reihenfolge Oktan – Hexan – Dioxan – Ethanol polarer werden.

Der geringe Wert des Adsorptionspotentialpeakmaximums des Hexans zeigt an, dass dieser Eluent an schwächer energetische Zentren adsorbiert als die anderen Eluenten. Die Abbildung 4-13 zeigt die unterschiedlichen Wechselwirkungen, welche zwischen einer Laktosecharge und den diversen Eluenten auftreten. Am Beispiel der Subcharge C1 ist erkennbar, dass sowohl die Adsorptionspotentialpeakmaxima als auch die Maxima des Verteilungsparameters ϕ (-dN/dA) unterschiedlich sind. Der Verteilungsparameter ϕ (-dN/dA) gibt das Aufnahmevermögen einer Probe für einen

Eluenten an, d.h. dass Hexan bei $A = 2679,7$ J/mol am meisten adsorbiert werden kann.

Tabelle 4-10: Oberflächenheterogenitätsparameter der Laktosechargen

Charge	Adsorptionspotential-peakmaximum Hexan [J/mol]	Fläche unter der Kurve AUC Hexan	Adsorptionspotential-peakmaximum Oktan [J/mol]	Fläche unter der Kurve AUC Oktan
A1	2717,7	5,6E-04	5304,9	1,9E-04
A2	2743,0	7,7E-04	5285,3	2,0E-04
A3	2766,5	5,3E-04	4877,4	1,6E-04
B1	2644,4	2,6E-04	4969,9	1,5E-04
B2	2400,4	4,9E-04	5074,5	1,4E-04
B3	2693,5	2,7E-04	5069,9	1,3E-04
C1	2679,7	4,8E-04	5439,8	1,8E-04
C2	2679,1	5,6E-04	5487,6	1,6E-04
C3	2588,2	6,7E-04	5362,9	1,7E-04
Charge	Adsorptionspotential-peakmaximum Dioxan [J/mol]	Fläche unter der Kurve AUC Dioxan	Adsorptionspotential-peakmaximum Ethanol [J/mol]	Fläche unter der Kurve AUC Ethanol
A1	4189,3	5,3E-04	5535,6	3,0E-04
A2	4159,6	5,9E-04	5639,8	3,2E-04
A3	4022,8	4,6E-04	5353,2	2,8E-04
B1	3970,2	4,3E-04	5516,0	2,8E-04
B2	3945,8	4,5E-04	5566,6	2,8E-04
B3	4122,2	3,9E-04	5656,9	2,6E-04
C1	4198,2	4,9E-04	5981,7	2,8E-04
C2	4258,3	5,0E-04	5790,7	3,2E-04
C3	4156,9	5,1E-04	5659,1	2,9E-04

Der Eluent Hexan zeigt im Kurvenverlauf nach dem ersten Maximum einen zweiten Kurvenanstieg, welcher bei einem Adsorptionspotential von etwa 5000 J/mol eine erneute stärkere Wechselwirkung zwischen den beiden Substanzen anzeigt. Der Kurvenverlauf des Hexans unterscheidet sich durch diese beiden Peaks, welche auch von Thielmann bei der Adsorption von Hexan an Graphit beobachtet worden sind (Thielmann und Pearse, 2002), von den Kurvenverläufen der anderen Eluenten.

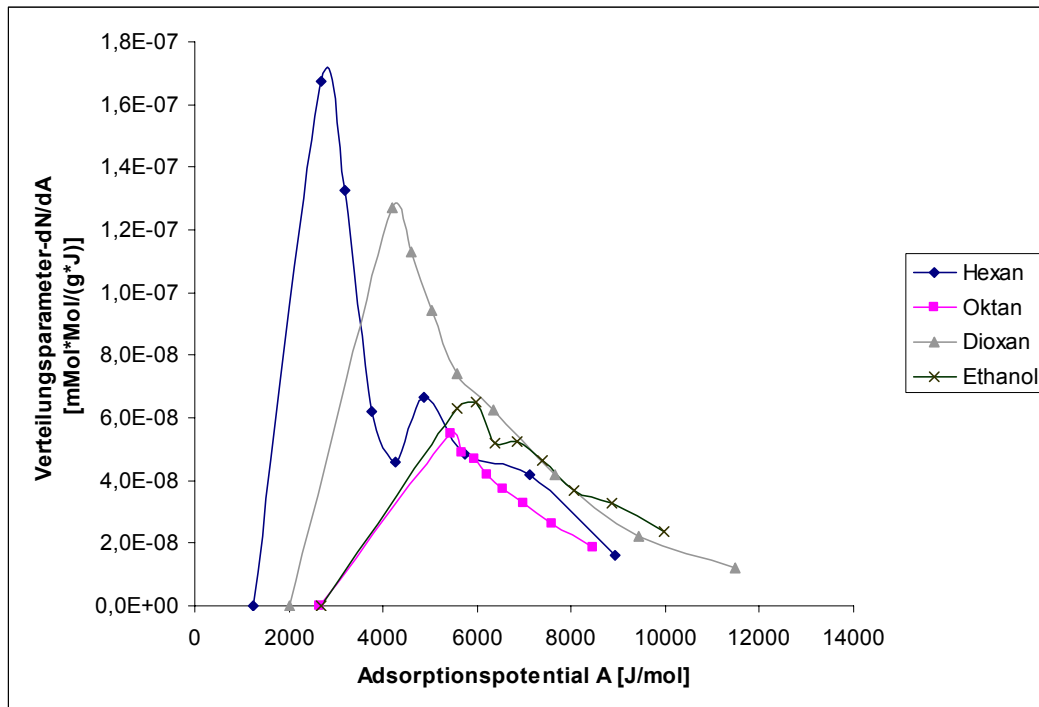


Abbildung 4-13: Heterogenitätsplots der Charge C1 mit verschiedenen Eluenten

Im Vergleich der Subchargen mit den jeweiligen Eluenten sind Unterschiede des Adsorptionspotentialpeakmaximums ersichtlich. Die Maxima mit Dioxan haben eine Spannweite von etwa 300 J/mol und die Spannweite der Ethanolmaxima beträgt mehr als 600 J/mol. Diese Unterschiede betragen wie bei der dispersiven Oberflächenenergie etwa 10% des höchsten Wertes. Die Flächen unter der Kurve, welche ein Maß für die Bindungskapazität darstellen, sind teilweise sehr unterschiedlich, so besitzt die Subcharge A2 mit Hexan die etwa dreifache AUC der Subcharge B1. Die AUC-Werte sind bei der Messung mit Oktan am kleinsten und auch mit dem Eluenten Ethanol sind die AUC-Werte geringer als mit Dioxan und Hexan (Tabelle 4-10). Somit entstehen bei der Adsorption von Hexan bzw. Dioxan an die Laktoseoberfläche kleine Adsorptionspotentialpeakmaxima, aber die AUC ist größer als bei den Eluenten Oktan bzw. Ethanol. Das bedeutet, dass Hexan und Dioxan an

schwächer energetische Bereiche der Laktoseoberfläche adsorbieren, aber insgesamt eine höhere Bindungskapazität aufweisen.

Die dispersive Oberflächenenergie und die Heterogenitätsparameter weisen auf Unterschiede in der energetischen Struktur der Laktoseoberfläche hin und sollen somit einen Hinweis auf das aerodynamische Verhalten der interaktiven Pulvermischung geben. Dieser Zusammenhang wird in Kapitel 4.2.4 dargestellt.

4.2.3 Adhäsive Eigenschaften der Laktose

Die Laktosechargen sind sowohl mit dem Novolizer als auch mit dem Aerolizer untersucht worden, um herauszufinden, ob der Inhalator einen Einfluss auf die Korrelationsmöglichkeit der aerodynamischen mit den weiteren analytischen Daten besitzt.

Ergebnisse mit dem Novolizer

Zuerst wurden mit den Chargen aerodynamische Untersuchungen mit Hilfe des Novolizers durchgeführt. Dafür wurden die neun Subchargen jeweils mit Salbutamolsulfat und Budesonid gemischt, so dass eine homogene Mischung entstand. Die salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen unterscheiden sich sowohl in der Feinpartikeldosis als auch in der Wiederfindungsrate, was sich auf die Feinpartikelfraktion auswirkt (Tabelle 4-11). Die Tabelle gibt neben der Wiederfindung und der FPD die FPF und deren Standardabweichung SD und relative Standardabweichung RSD an. Während die Wiederfindung zwischen 86,2% und 106,9% liegt, so reicht die Spanne der FPD von 56,1 µg bis 105,9 µg. Die geringe FPD der Subcharge S_C2 führt zu der kleinsten FPF von 19,4%, während die Subcharge S_A1 sowohl die höchste FPD als auch FPF (37,9%) und damit doppelt so hohe Werte wie S_C2 besitzt. Die Differenz

VERGLEICH VERSCHIEDENER CHARGEN EINER LAKTOSEQUALITÄT

der FPF zwischen diesen beiden Subchargen beschreibt einen hochsignifikanten Unterschied.

Tabelle 4-11: Aerodynamische Kennzahlen der Laktosechargen mit dem Novolizer (S = Salbutamolsulfat)

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
S_A1	93,2	105,9	37,9	2,34	6,18
S_A2	98,2	94,2	30,1	2,58	8,57
S_A3	106,9	89,2	26,8	0,93	3,47
S_B1	93,5	99,9	36,7	1,50	4,08
S_B2	100,0	80,3	26,7	1,25	4,69
S_B3	93,3	82,0	29,9	0,83	2,79
S_C1	86,2	65,4	25,1	1,74	6,91
S_C2	94,1	56,1	19,4	1,30	6,71
S_C3	88,8	60,3	23,0	2,34	10,15

In der Abbildung 4-14 sind die Feinpartikelfractionen der interaktiven Pulvermischungen mit Salbutamolsulfat dargestellt.

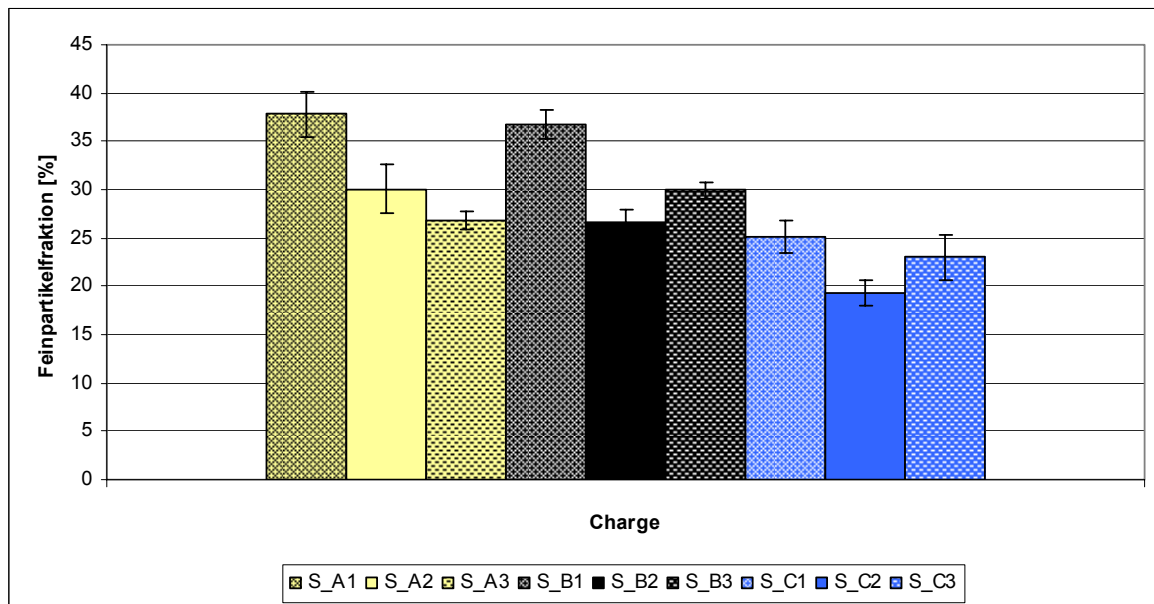


Abbildung 4-14: Feinpartikelfraktion der Laktosechargen mit dem Novolizer (S = Salbutamolsulfat)

Der Herstellungszeitpunkt, welcher für die Chargen A, B und C verschieden ist, beeinflusst das aerodynamische Verhalten unregelmäßig, denn die Subcharge S_B3 hat eine höhere FPF als die Subcharge S_A3, aber eine niedrigere FPF als die Subcharge S_A1.

Die Ergebnisse mit dem Wirkstoff Budesonid sind in Tabelle 4-12 dargestellt, welche die gleichen Parameter wie Tabelle 4-11 angibt.

Tabelle 4-12: Aerodynamische Kennzahlen der Laktosechargen mit dem Novolizer (B = Budesonid)

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
B_A1	96,9	91,9	30,2	0,77	2,53
B_A2	100,5	86,0	27,9	0,98	3,51
B_A3	93,3	101,8	35,3	0,98	2,79
B_B1	83,0	59,2	24,4	0,36	1,46
B_B2	78,6	57,8	24,6	0,68	2,77
B_B3	88,0	55,4	21,6	1,20	5,56
B_C1	73,4	66,6	30,0	0,73	2,42
B_C2	80,0	57,6	24,1	1,29	5,35
B_C3	71,1	72,0	32,4	1,39	4,28

Die Wiederfindungsrate ist geringer als bei den Salbutamolsulfatmischungen, sie liegt hier zwischen 71,1% und 100,5%. Die FPD, welche bei der Subcharge B_B3 mit 55,4 μg am geringsten ist, beträgt bei B_A3 mit 101,8 μg ungefähr 80% mehr. Die FPF weist eine Spannweite von 13,7% auf, wobei die Subcharge B_A3 mit dem unpolaren Wirkstoff Budesonid die höchste FPF besitzt und sich hochsignifikant von der Subcharge B_B3 (FPF = 21,6%) unterscheidet (Abbildung 4-15).

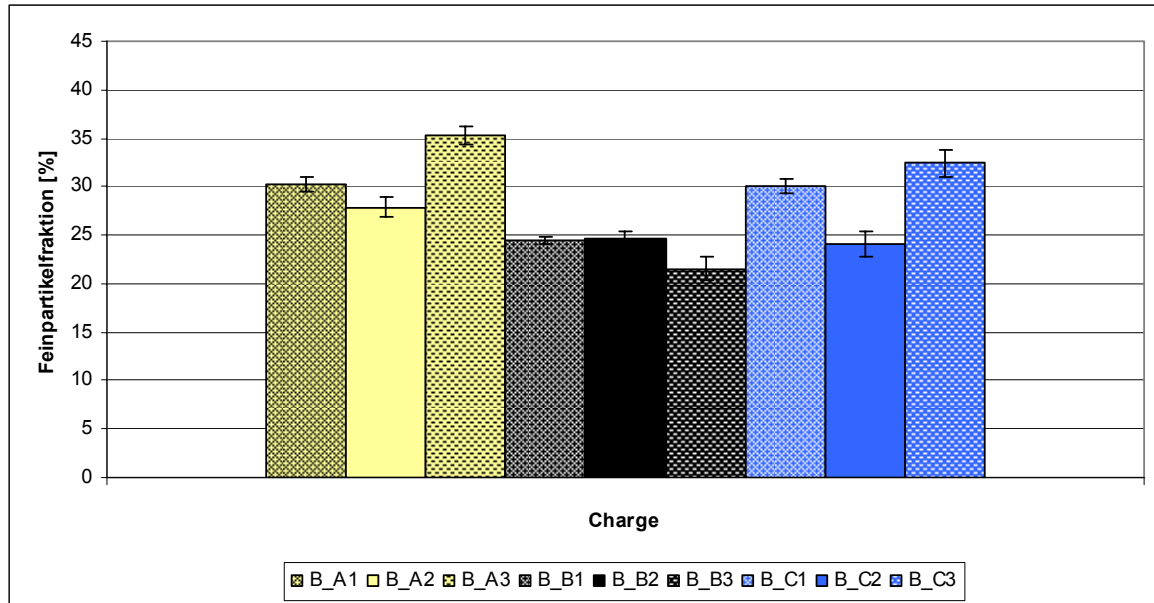


Abbildung 4-15: Feinpartikelfraktion der Laktosechargen mit dem Novolizer (B = Budesonid)

Die Subchargen weisen sowohl geringe als auch große Unterschiede bei den wirkstoffabhängigen Feinpartikelfraktionen auf. Die Subcharge B1 mit einer FPF mit Budesonid von 24,4% besitzt mit Salbutamolsulfat eine FPF von 36,7%, während die Subcharge B2 mit Budesonid eine ähnliche FPF von 24,6%, aber mit Salbutamolsulfat nur eine FPF von 26,7% aufweist. Daher lässt sich keine Korrelation im Verhalten der Laktose mit den beiden Wirkstoffen herstellen.

Ergebnisse mit dem Aerolizer

Bei den Versuchen mit dem Aerolizer wurden 20 Kapseln getestet, was einer Wirkstoffmasse von circa 1000 µg entspricht. Die theoretisch wiederzufindende Wirkstoffmasse mit dem Novolizer beträgt etwa 325 µg und liegt damit wesentlich niedriger als die der Aerolizerversuche. Mit dem Aerolizer werden daher bei höheren FPD-Werten geringere

Feinpartikelfractionen als mit dem Novolizer erhalten, weil sich die Berechnung der FPF auf die abgegebene Dosis bezieht (siehe 2.7.1).

Die Wiederfindung befindet sich in einem Bereich zwischen 87,1% und 111,9% und die Spanne der FPD reicht von 138,2 µg bis 215,3 µg (Tabelle 4-13). Der Vergleich der beiden Subchargen S_C1 und S_B1 zeigt, dass beide Subchargen eine kleine FPD besitzen, S_C1 sogar die kleinste FPD aller untersuchten Chargen. Die Wiederfindung ist bei den Subchargen aber sehr verschieden. Die Subcharge S_C1 besitzt die geringste Wiederfindung von 87,1% und S_B1 besitzt eine Wiederfindung von 111,9%. Bei S_C1 könnte die niedrige FPD in der geringen Wiederfindung begründet liegen, aber bei S_B1 ist dies nicht so. Dort ist mehr als die theoretisch zu erwartende Wirkstoffmenge wiedergefunden worden, aber nur ein geringer Teil davon ist kleiner als 5 µm. Diese beiden Subchargen zeigen, dass die FPD nicht nur von der Wiederfindung beeinflusst wird, sondern dass es andere Parameter gibt, welche einen Einfluss ausüben.

Tabelle 4-13: Aerodynamische Kennzahlen der Laktosechargen mit dem Aerolizer (S = Salbutamolsulfat)

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [µg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
S_A1	95,7	167,1	17,2	0,89	5,18
S_A2	102,5	172,9	16,8	0,20	1,16
S_A3	109,0	141,8	12,6	1,52	12,06
S_B1	111,9	157,9	14,0	0,34	2,43
S_B2	110,0	176,0	15,9	0,59	3,72
S_B3	106,0	215,3	19,7	1,63	8,27
S_C1	87,1	138,2	17,2	0,86	5,02
S_C2	92,2	168,9	19,5	1,15	5,90
S_C3	90,8	158,1	19,0	0,58	3,06

Die FPF-Werte sind kleiner als die mit dem Novolizer erzielten, dementsprechend sind die chargenbedingten Unterschiede nicht so stark ausgeprägt. Die Abbildung 4-16 beschreibt die Feinpartikelfractionen der Subchargen, welche sich in einem Bereich zwischen 12,6% (Charge: S_A3)

und 19,7% (Charge: S_B3) befinden. Die Wiederfindungsraten dieser beiden Chargen sind mit Werten von 106,0% (S_B3) und 109,0% (S_A3) sehr ähnlich, aber die unterschiedlichen Feinpartikeldosen von 141,8 µg und 215,3 µg sorgen für die signifikant (**99,9%-Vertrauensbereich) unterschiedliche FPF.

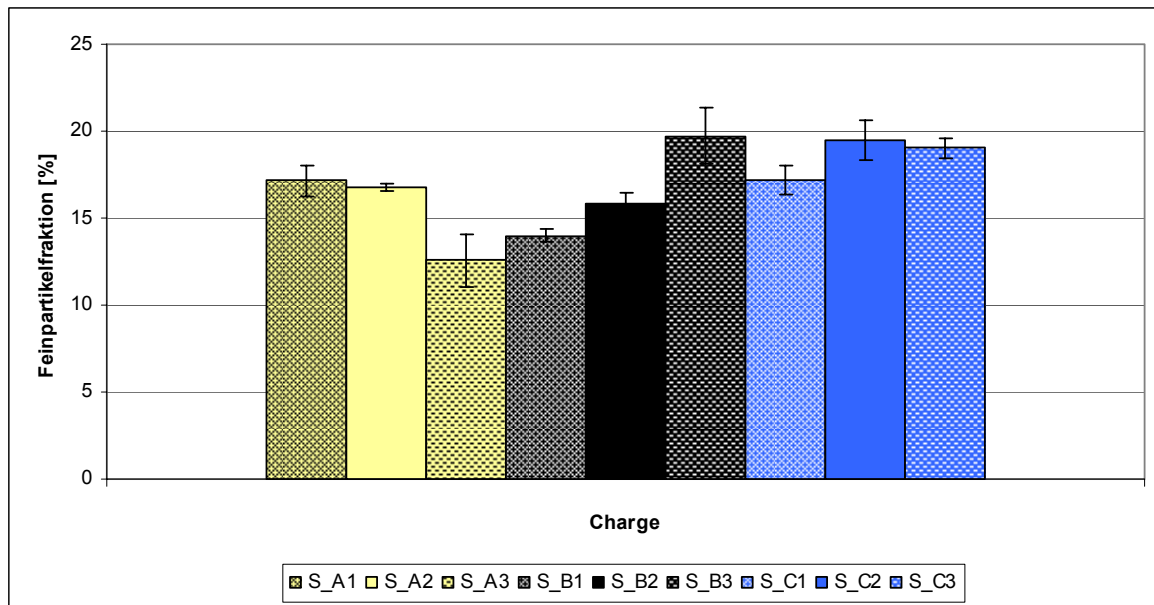


Abbildung 4-16: Feinpartikelfraktion der Laktosechargen mit dem Aerolizer (S = Salbutamolsulfat)

Die Budesonidmischungen haben bei einer Wiederfindung zwischen 87,5% und 110,5% im Vergleich zu den Salbutamolsulfatmischungen eine kleinere Feinpartikeldosis, welche im Bereich von 76,3 µg und 151,3 µg liegt, und eine geringere Feinpartikelfraktion (Tabelle 4-14).

Die FPD-Werte der Subchargen der Charge C betragen weniger als 75% der FPD-Werte der anderen Subchargen, obwohl die Wiederfindung z.B. bei B_A2 und B_C2 ähnlich ist. Diese niedrige FPD von B_C2 führt zu der geringen FPF von 8,7%, welche sich signifikant (*99%-Vertrauensbereich) von der hohen FPF (14,3%) der Subcharge B_A1 unterscheidet (Abbildung 4-17).

Tabelle 4-14: Aerodynamische Kennzahlen der Laktosechargen mit dem Aerolizer (B = Budesonid)

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
B_A1	89,2	126,8	14,3	1,55	10,78
B_A2	97,4	130,4	13,0	0,23	1,77
B_A3	110,5	121,9	10,8	0,61	5,63
B_B1	105,8	151,3	13,8	0,77	5,61
B_B2	97,3	125,3	12,0	0,43	3,55
B_B3	99,2	142,5	14,0	0,17	1,21
B_C1	93,1	85,9	11,1	1,23	11,14
B_C2	95,8	76,3	8,7	1,58	18,20
B_C3	87,5	91,7	12,5	1,17	9,37

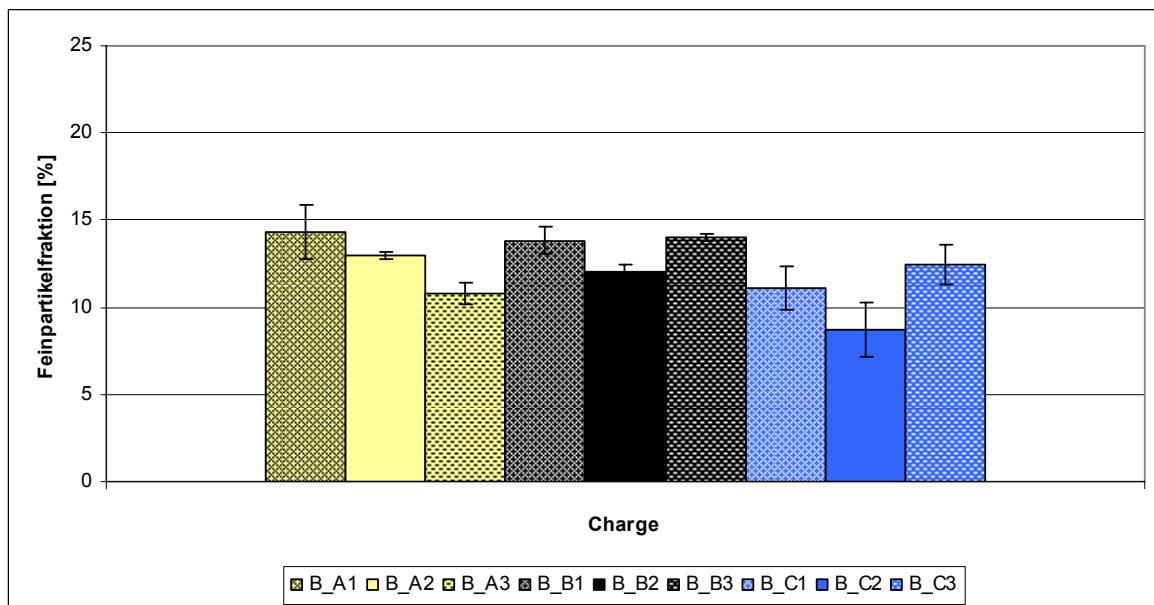


Abbildung 4-17: Feinpartikelfraktion der Laktosechargen mit dem Aerolizer (B = Budesonid)

Beim Vergleich des Einsatzes verschiedener Inhalatoren mit gleichem Wirkstoff fällt auf, dass die Subchargen S_A1 und S_B1 mit dem Novolizer die höchsten FPF-Werte erzielen, während die Charge S_C2 den niedrigsten FPF-Wert besitzt. Mit dem Aerolizer liegt dieses Verhältnis der Subchargen nicht mehr vor. Die größte FPF dieser Chargen besitzt hierbei S_C2 mit 19,5% und die beiden anderen Subchargen haben kleinere Feinpartikelfraktionen.

Dabei ist besonders auffällig, dass die Subcharge S_B1 im Falle des Aerolizers die kleinste FPF hat, während diese Charge mit dem Novolizer die zweitgrößte FPF besitzt. Daran wird deutlich, dass die Reihenfolge der FPF-Werte verschiedener Chargen durch den Einsatz unterschiedlicher Inhalatoren verändert werden kann.

Beide Wirkstoffe erreichen mit dem Novolizer Feinpartikelfraktionen zwischen 20% und 35%, während die mit dem Aerolizer erreichten FPF-Werte niedriger sind. Bei der Bestimmung mit dem Aerolizer sind die Feinpartikelfraktionen der salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen höher als die der budesonidhaltigen Mischungen. Somit weist der Aerolizer auf Unterschiede im Verhalten verschiedener Wirkstoffe hin, während diese Unterschiede mit dem Novolizer nicht zu erkennen sind.

4.2.4 Korrelationsmodelle

Die in 4.2.2 bestimmten Partikeleigenschaften werden auf eine mögliche Korrelation zu den vier NGI-Versuchen (zwei Inhalatoren mit je zwei Wirkstoffen) untersucht.

Die unterschiedlichen Feinpartikelfraktionen der jeweiligen Chargen zeigen keinen Zusammenhang zu der bestimmten Partikelgrößenverteilung des Trägerstoffes. Korrelationsmodelle des x_{50} -Wertes mit den jeweiligen FPF-Werten lassen keine Gesetzmäßigkeit dieser beiden Parameter zu. Das Beispiel der Subcharge B2 zeigt, dass diese Subcharge zwar die größten Partikel besitzt, aber dass das aerodynamische Verhalten in den vier Versuchsreihen keine extrem hohe oder niedrige FPF erzeugt. Die REM-Bilder und die Bildanalysedaten zeigen keine Unterschiede der verschiedenen Chargen auf und somit weisen diese Parameter auch nicht auf das abweichende aerodynamische Verhalten der Laktosemischungen hin.

Die thermoanalytischen Werte der DSC zeigen wenig Unterschiede zwischen den Subchargen. Die Schmelzenthalpie der Subcharge C3 weicht von den

Schmelzenthalpien der anderen Subchargen ab, aber diese Subcharge zeigt kein besonderes Verhalten in den NGI-Versuchen und somit kann die DSC auch keinen Hinweis auf die FPF liefern. Ebenso wenig liefert die Methode der Röntgendiffraktometrie einen Anhaltspunkt auf das aerodynamische Verhalten des untersuchten Trägermaterials. Die wahre Dichte beträgt bei allen Subchargen $1,54 \text{ g/cm}^3$ und die geringen Unterschiede der spezifischen Oberfläche liegen im Bereich des gerätebedingten Fehlers, so dass diese beiden Parameter nicht mit den NGI-Daten korrelieren.

Die dispersive Oberflächenenergie weist Unterschiede auf und kann bei der Verwendung der verschiedenen Molkequalitäten auf die FPF der Budesonidmischungen hinweisen. Die FPF-Werte dieser Chargen in den vier verschiedenen Versuchsreihen korrelieren aber nicht mit der dispersiven Oberflächenenergie. Die Korrelationskoeffizienten betragen weniger als 0,2 und das Beispiel (Abbildung 4-18) der budesonidhaltigen Pulvermischung, welche mit dem Novolizer dispergiert worden ist, zeigt keinen Zusammenhang zwischen der dispersiven Oberflächenenergie und der FPF. Die Subcharge C2 besitzt eine FPF von 30,0% und eine dispersive Oberflächenenergie von $38,3 \text{ mJ/m}^2$. Eine Erhöhung dieser Oberflächenenergie geht sowohl mit einem Anstieg als auch einem Absinken der FPF einher.

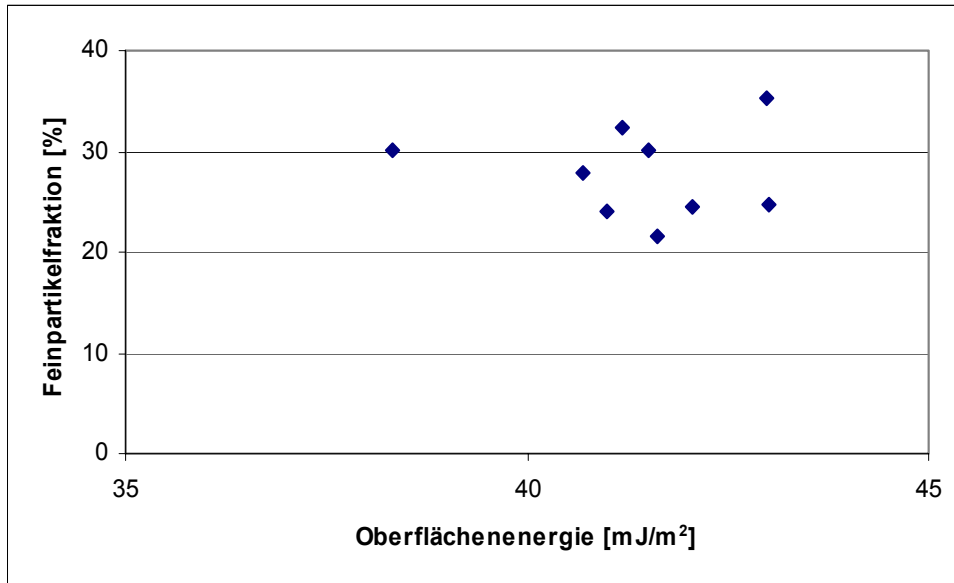


Abbildung 4-18: Zusammenhang der Feinpartikelfraktion (Budesonid, Novolizer) und der Oberflächenenergie

In Abbildung 4-19 sind die Korrelationen der einzelnen Chargen dargestellt.

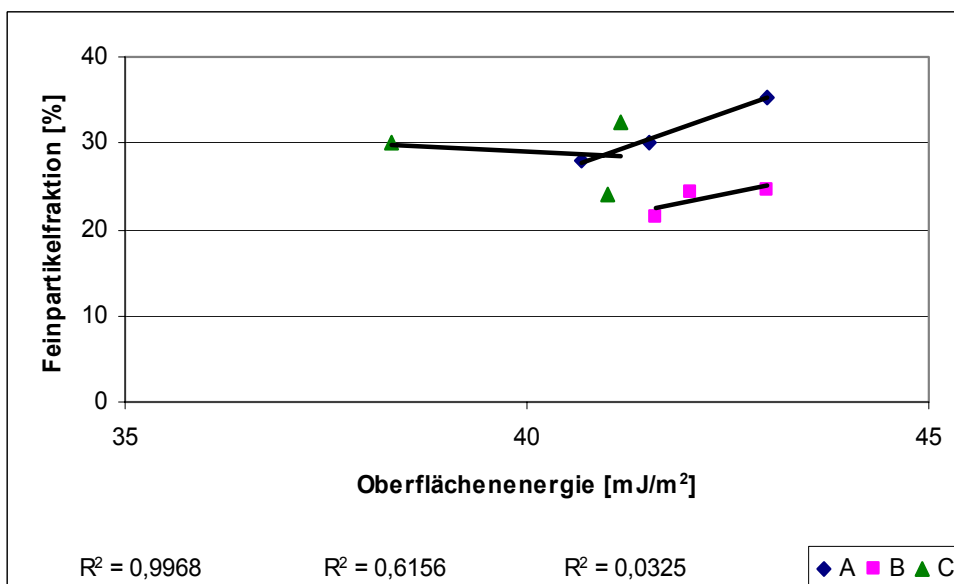


Abbildung 4-19: Korrelation der FPF der einzelnen Chargen (Budesonid, Novolizer) mit der Oberflächenenergie

Jede Charge besitzt drei Messpunkte und deren Korrelationskoeffizienten sind unter dem Diagramm in alphabetischer Reihenfolge dargestellt. Die Charge A zeigt einen Anstieg der FPF bei größer werdender dispersiver Oberflächenenergie. Der Korrelationskoeffizient beträgt dabei 0,9968. Ein analoges Verhalten liegt auch bei Charge B vor, allerdings bei einem deutlich niedrigeren Korrelationskoeffizienten. Bei der Charge C besteht keine Korrelation zwischen den beiden Parametern. Somit kann die dispersive Oberflächenenergie einer Laktosequalität nur bedingt deren aerodynamisches Verhalten vorhersagen.

Bei der Verwendung von Salbutamolsulfat als Wirkstoff in der interaktiven Pulvermischung entsteht weder bei der Betrachtung aller neun Subchargen noch bei der Betrachtung der einzelnen Chargen eine Korrelation zwischen der FPF und der dispersiven Oberflächenenergie.

Der Vergleich der Oberflächenheterogenität mit der FPF liefert ähnliche Ergebnisse. Als Beispiel ist der Zusammenhang zwischen der FPF der Salbutamolsulfatmischungen mit dem Aerolizer und dem Adsorptionspotentialpeakmaximum der Dioxanmessung dargestellt (Abbildung 4-20). Die neun Messpunkte der Laktosechargen zeigen zwar die Tendenz, dass höhere Adsorptionspotentialpeakmaxima mit größeren FPF-Werten einhergehen, aber es besteht bei einem Korrelationskoeffizienten von etwa 0,5 keine Korrelation zwischen den beiden Parametern.

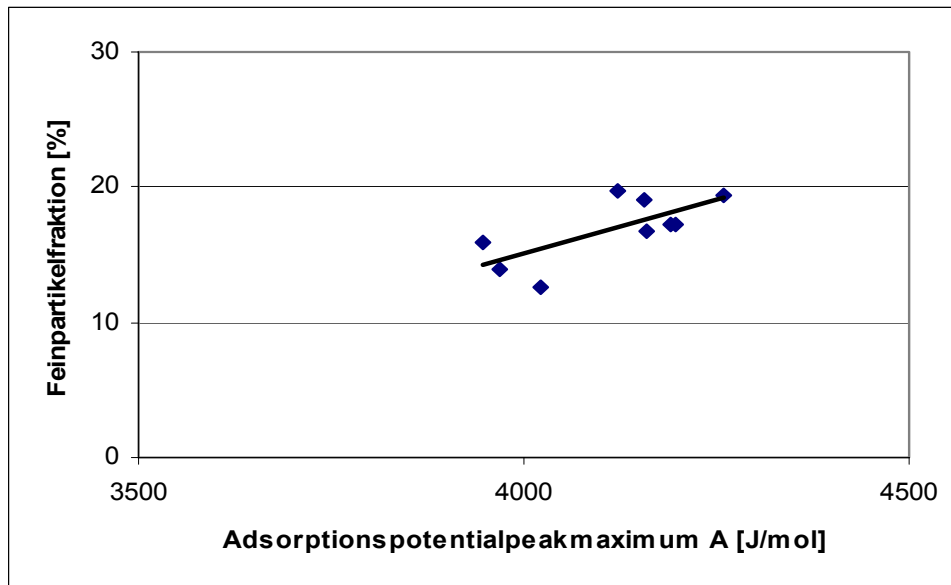


Abbildung 4-20: Zusammenhang der Feinpartikelfraktion (Salbutamol-sulfat, Aerolizer) und dem Adsorptionspotential-peakmaximum (Dioxan)

Bei der Betrachtung der einzelnen Chargen wird ersichtlich, dass zwei Chargen eine Korrelation der beiden Parameter aufweisen (Abbildung 4-21). Die Charge A zeigt einen linearen Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9922 und die Charge B besitzt einen etwas schlechteren Koeffizienten 0,8053. Der Anstieg des Adsorptionspotentialpeakmaximums verläuft linear mit dem Anstieg der FPF und dabei ist die Steigung der Geraden bei den beiden Chargen sehr ähnlich. Die Adsorptionspotentialpeakmaxima korrelieren allerdings nur in den drei Messpunkten einer Charge mit der FPF, die gemeinsame Betrachtung dieser beiden Chargen lässt in dann sechs Messpunkten keine Korrelation der beiden Parameter erkennen. Die Adsorptionspotentialpeakmaxima der Charge C zeigen keine Korrelation zur FPF.

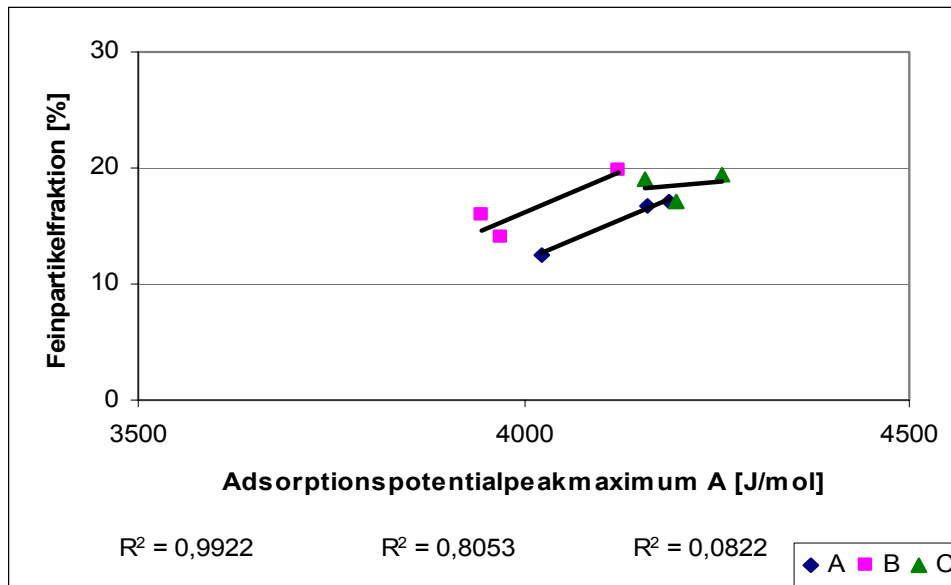


Abbildung 4-21: Korrelation der Feinpartikelfraktion der einzelnen Chargen (Salbutamolsulfat, Aerolizer) mit dem Adsorptionspotentialpeakmaximum (Dioxan)

Die Heterogenitätsprofile der Eluenten Hexan, Oktan und Ethanol sind ebenso auf mögliche Korrelationen zur FPF untersucht worden und es sind auch dort nur chargenbezogene Zusammenhänge hervorgetreten. Weder die Adsorptionspotentialpeakmaxima noch die Flächen unter der Kurve können das aerodynamische Verhalten der neun Subchargen voraussagen.

Markefka (Markefka, 2004) konnte nachweisen, dass die Flächen der Ethanol-Heterogenitätskurven mit den Feinpartikelfraktionen der Salbutamolsulfatmischungen korrelieren. Die AUC dieser Kurven stellt ein Maß für die Bindungskapazität des Trägerstoffes dar und in diesem Fall soll der polare Eluent das Verhalten der interaktiven Pulvermischung mit einem polaren Wirkstoff voraussagen. Es zeigt sich aber in Abbildung 4-22, dass sich diese Beziehung nicht problemlos auf andere Laktosequalitäten übertragen lässt. Die hier untersuchte Laktose stellt nur einen Zusammenhang innerhalb der verwendeten Chargen her. Die FPF-Werte der Chargen A und C steigen mit einer größeren AUC, während die FPF-Werte der Charge B bei einer kleiner

werdenden AUC ansteigen. Jede Charge zeigt für sich eine Tendenz im Verhältnis der beiden Parameter, aber die AUC der Ethanolmessung kann nicht die FPF aller Pulvermischungen voraussagen.

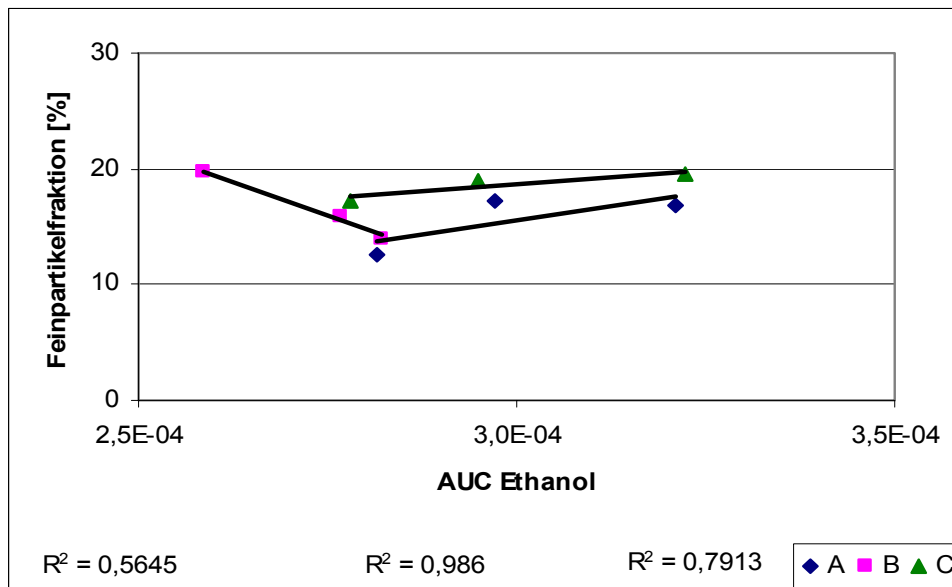


Abbildung 4-22: Korrelation der Feinpartikelfraktion der einzelnen Chargen (Salbutamolsulfat, Aerolizer) mit der AUC (Ethanol)

4.2.5 Zusammenfassung

Die Untersuchungen mit dem NGI ergaben unterschiedliche FPF-Werte sowohl im Vergleich der Wirkstoffe als auch im Vergleich der Inhalatoren. Ein Einfluss verschiedener Inhalatoren auf die FPF ist schon vorher beschrieben worden (de Boer et al., 1996; Srichana et al., 1998; de Boer et al., 2004) und wird durch die Versuche bestätigt. Mit dem Novolizer wurden höhere Feinpartikelfractionen erreicht, weil der Wirkstoff durch den Strömungsverlauf im Novolizer besser von der Laktose abgetrennt werden kann. Somit können die mikronisierten Wirkstoffpartikel im in-vitro Versuch weiter in den NGI gelangen und somit in den Bereich der Feinpartikelfraktion.

Die verschiedenen Laktosechargen besitzen unterschiedliche Oberflächeneigenschaften, welche mit Hilfe der iGC bestimmt worden sind. Diese differierenden Eigenschaften, welche durch geringe Unterschiede der Kristallinität oder der Reinheit der Chargen hervorgerufen werden können (Ticehurst et al., 1996), lassen aber nur bedingt eine Vorhersage des aerodynamischen Verhaltens der mit der Laktose hergestellten Pulvermischung zu. Nur bei der isolierten Betrachtung einer einzelnen Charge sind Korrelationen vorhanden, das Verhalten aller neun Subchargen lässt sich nicht aufgrund der Oberflächenparameter vorhersagen.

4.3 LAGERSTABILITÄT VON LAKTOSE

4.3.1 Einleitung

Feste Substanzen unterliegen im Laufe ihrer Lagerung einer Veränderung, so beschreibt z.B. Wetterlin die Abnahme der Feinpartikelfraktion durch den Einfluss von Feuchtigkeit (Wetterlin, 1988). Diese Veränderung kann bei Pulvern besonders die Partikeloberfläche betreffen und dies ist bedeutsam für α -Laktose Monohydrat zur inhalativen Anwendung. Die Laktoseoberfläche interagiert mit den eingesetzten Wirkstoffen, wobei die Stärke der interpartikulären Kräfte das Verhalten der Pulvermischung bei der Inhalation beeinflusst (Steckel und Müller, 1997a). Aus diesem Grund wird in diesem Kapitel die Lagerstabilität von Laktose untersucht und es werden erneut Korrelationsmodelle zu physiko-chemischen Daten entworfen.

4.3.2 Lagerung von Pulvermischungen bei Raumtemperatur

4.3.2.1 Einleitung

In diesem Abschnitt wird die Charge C mit ihren drei Subchargen der α -Laktose Monohydrat Qualität, welche in Kapitel 4.2 beschrieben worden ist, untersucht. Es werden interaktive Pulvermischungen aus der Laktose und den beiden Arzneistoffen Salbutamolsulfat und Budesonid hergestellt (siehe 2.7.2). Die homogenen Mischungen werden auf ihr aerodynamisches Verhalten untersucht und die Oberflächenparameter der Mischungen und der unbehandelten Laktose mittels der iGC bestimmt. Des Weiteren wird eine Placebomischung aus 25 g der Subcharge C2 hergestellt, um den Einfluss des Mischverfahrens auf die energetischen Eigenschaften der Laktoseoberfläche

feststellen zu können. Nach der ersten Untersuchung werden die Pulvermischungen, die unbehandelte Laktose und die präparierten iGC-Säulen offen gelagert. Die Temperatur beträgt dabei 25°C und die relative Luftfeuchte (relative humidity, RH) 20%. Die Untersuchungen werden im Verlauf der Versuchsreihe im Abstand von acht Wochen durchgeführt und die gesamte Versuchsreihe ist auf eine Zeitdauer von 24 Wochen angelegt.

4.3.2.2 Oberflächeneigenschaften

Die Tabelle 4-15 stellt die dispersiven Oberflächenenergien der eingesetzten Laktosechargen und der Pulvermischungen dar. Die Subchargen C1 bis C3 sind reine Laktosen und besitzen eine Oberflächenenergie zwischen 38,3 mJ/m² und 41,2 mJ/m². Die Subchargen C1 und C2 zeigen bis zur 17. Woche einen Anstieg der Oberflächenenergie um mehr als 2 mJ/m², aber in Woche 25 fällt der Wert der Oberflächenenergie wieder ab. Die Werte der Subcharge C3 sind über die Zeitdauer kaum verändert, sie bewegen sich in einem Bereich von 40,8 mJ/m² bis 41,7 mJ/m². Die Placebomischung (P_C2) besitzt höhere Energiewerte als die Ausgangslaktose C2, wobei die Differenzen zur unbehandelten Laktose zwischen 1,5 mJ/m² (Woche 17) und 5 mJ/m² (Woche 25) liegen. Da sich diese beiden Qualitäten nur durch den beschriebenen Mischprozess unterscheiden, ist dieser für die Erhöhung der dispersiven Oberflächenenergie verantwortlich.

Sämtliche wirkstoffhaltigen Pulvermischungen (S = Salbutamolsulfat; B = Budesonid) besitzen geringere Oberflächenenergien als die Placebomischung und zeigen keine konstante Veränderung der Oberflächenenergie in dem untersuchten Zeitraum. Bei der Charge S_C1 befinden sich die Werte der Oberflächenenergie in einem Bereich zwischen 40,6 mJ/m² und 43,3 mJ/m², dabei liegt der niedrigste Energiewert zu Beginn der Messreihe vor. Die Charge S_C2 besitzt ähnliche Oberflächenenergiewerte, aber hierbei ist die disperse Oberflächenenergie in Woche 9 am geringsten. Diese Beispiele

zeigen, dass die Veränderung der dispersiven Oberflächenenergie unregelmäßig erfolgt.

Tabelle 4-15: Dispersive Oberflächenenergie der Laktosechargen (S = Salbutamolsulfat; B = Budesonid)

Charge	Dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²] in Woche			
	1	9	17	25
C1	38,3	38,7	41,9	40,3
C2	41,0	41,4	43,2	41,7
C3	41,2	40,8	41,1	41,7
S_C1	40,6	41,7	41,3	43,3
S_C2	42,4	40,3	41,6	43,3
S_C3	38,7	40,4	42,2	41,7
B_C1	41,3	42,6	44,6	45,4
B_C2	34,6	34,7	35,2	35,3
B_C3	41,0	41,5	42,9	40,2
P_C2	45,6	43,1	44,7	46,7

Beim Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe wird deutlich, dass die Budesonidmischung der Subcharge C1 immer höhere Energiewerte als die Salbutamolsulfatmischung dieser Laktose besitzt. Bei der Subcharge C2 ist das Verhalten genau entgegengesetzt und dabei fällt die Charge B_C2 durch eine sehr niedrige Oberflächenenergie auf. In der Abbildung 4-23 sind diese niedrigen Werte deutlich zu erkennen. Hieran wird deutlich, dass der eingesetzte Wirkstoff keinen einheitlichen Einfluss auf die disperse Oberflächenenergie ausübt.

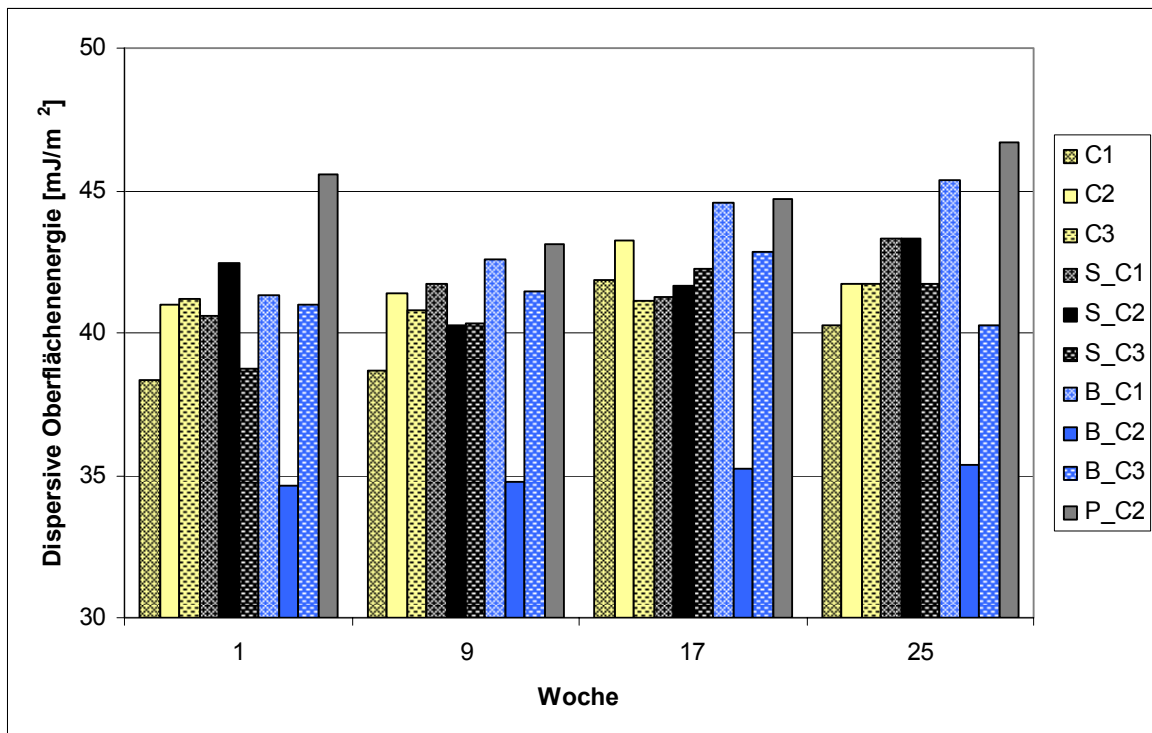


Abbildung 4-23: Dispersive Oberflächenenergie der Laktosechargen zu verschiedenen Zeitpunkten

Die Heterogenitätsparameter für die untersuchten Materialien sind in Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 dargestellt.

Die Chargen zeigen ein unkonstantes Verhalten in dem untersuchten Zeitraum, denn die Adsorptionspotentialpeakmaxima der analysierten Materialien werden im Laufe der Lagerung sowohl größer als auch kleiner. Dabei sind die Veränderungen teilweise sehr gering (z.B. C1 mit Hexan), sie können aber auch sehr sprunghaft erfolgen wie bei der Dioxanmessung der Charge B_C1. Die Placebomischung weist kein konstantes Verhalten zur Rohware auf. Bei der Messung mit Oktan ist das Adsorptionspotentialpeakmaximum der Placebomischung in der 17. Woche um 200 J/mol größer als bei der Ausgangsware und dann in der 25. Woche etwa 100 J/mol kleiner. Der Mischprozess hat auf die Lage des Adsorptionspotentialpeakmaximums keinen Einfluss.

Tabelle 4-16: Zeitliche Veränderung der Adsorptionspotential-peakmaxima

Charge	Adsorptionspotentialpeakmaximum Hexan [J/mol] in Woche			
	1	9	17	25
C1	2679,7	2682,7	2673,6	2649,6
C2	2679,1	2658,3	2607,6	2636,7
C3	2588,2	2580,2	2636,7	2658,7
S_C1	2594,9	2584,0	2625,9	2642,3
S_C2	2695,9	2718,2	2956,7	2738,4
S_C3	2724,5	2763,5	2761,3	2799,0
B_C1	2677,3	2659,5	2712,1	2684,7
B_C2	2938,1	2872,9	2891,4	2806,9
B_C3	2740,1	2710,6	2795,3	2733,4
P_C2	2582,6	2567,1	2626,6	2620,9
Charge	Adsorptionspotentialpeakmaximum Oktan [J/mol] in Woche			
	1	9	17	25
C1	5439,8	5095,1	4994,8	4923,1
C2	5487,6	5223,2	5149,6	5144,5
C3	5362,9	5187,3	5202,5	5101,8
S_C1	5024,4	4815,9	4891,0	4880,2
S_C2	5180,0	4990,8	4972,6	4947,4
S_C3	5064,0	4994,1	5021,2	4957,0
B_C1	5389,8	5253,9	5267,7	5211,1
B_C2	5720,4	5531,2	5462,3	5412,1
B_C3	5344,9	5147,9	5175,6	5036,7
P_C2	5381,3	5313,9	5349,6	5052,6
Charge	Adsorptionspotentialpeakmaximum Dioxan [J/mol] in Woche			
	1	9	17	25
C1	4198,2	3957,6	4028,6	3964,4
C2	4258,3	4110,1	4156,2	4189,1
C3	4156,9	4057,7	4244,8	4177,2
S_C1	3718,5	3669,7	3857,4	3836,1
S_C2	3980,4	3816,1	3915,7	3939,4
S_C3	3885,3	3896,6	4078,4	4077,2
B_C1	4724,7	4271,0	4239,2	4176,1
B_C2	4122,8	3927,9	4012,0	3995,7
B_C3	4283,9	3949,1	4063,8	3942,4
P_C2	4092,6	4046,5	4261,1	3919,3
Charge	Adsorptionspotentialpeakmaximum Ethanol [J/mol] in Woche			
	1	9	17	25
C1	5981,7	5411,4	5458,9	5338,5
C2	5790,7	5677,6	5878,4	5746,6
C3	5659,1	5600,1	5965,4	5701,8
S_C1	5194,6	5264,8	5444,5	5186,5
S_C2	5413,4	5302,1	5386,1	5277,5
S_C3	5360,0	5405,2	5696,8	5502,0
B_C1	5659,8	5532,1	5596,1	5441,1
B_C2	5063,7	4963,3	5036,4	4984,6
B_C3	5249,4	5118,1	5413,9	5060,4
P_C2	5592,8	5620,1	5827,8	5556,4

Tabelle 4-17: Zeitliche Veränderung der AUC

Charge	AUC Hexan in Woche			
	1	9	17	25
C1	4,8E-04	4,8E-04	4,5E-04	5,5E-04
C2	5,6E-04	6,1E-04	4,3E-04	3,9E-04
C3	6,7E-04	5,9E-04	5,1E-04	4,7E-04
S_C1	6,1E-04	5,7E-04	6,2E-04	4,7E-04
S_C2	5,8E-04	5,4E-04	5,7E-04	5,8E-04
S_C3	3,5E-04	5,6E-04	5,6E-04	3,5E-04
B_C1	7,2E-04	5,2E-04	6,9E-04	2,7E-04
B_C2	1,5E-03	1,5E-03	1,4E-03	1,4E-03
B_C3	6,2E-04	6,2E-04	7,6E-04	5,9E-04
P_C2	5,3E-04	5,4E-04	5,1E-04	4,9E-04
Charge	AUC Oktan in Woche			
	1	9	17	25
C1	1,8E-04	1,6E-04	1,6E-04	1,6E-04
C2	1,6E-04	1,8E-04	1,8E-04	1,7E-04
C3	1,7E-04	1,8E-04	1,8E-04	1,8E-04
S_C1	1,7E-04	1,7E-04	1,9E-04	1,8E-04
S_C2	1,8E-04	1,8E-04	1,9E-04	1,9E-04
S_C3	1,6E-04	1,6E-04	1,8E-04	1,7E-04
B_C1	1,9E-04	2,0E-04	2,0E-04	1,9E-04
B_C2	3,4E-04	3,6E-04	3,7E-04	3,6E-04
B_C3	2,1E-04	2,1E-04	2,2E-04	2,1E-04
P_C2	1,6E-04	1,5E-04	1,7E-04	1,6E-04
Charge	AUC Dioxan in Woche			
	1	9	17	25
C1	4,9E-04	5,1E-04	5,2E-04	4,7E-04
C2	5,0E-04	4,9E-04	5,0E-04	4,7E-04
C3	5,1E-04	4,8E-04	5,0E-04	4,9E-04
S_C1	4,8E-04	4,3E-04	5,0E-04	4,5E-04
S_C2	4,8E-04	4,9E-04	4,7E-04	4,6E-04
S_C3	4,4E-04	4,7E-04	4,6E-04	4,6E-04
B_C1	4,4E-04	4,7E-04	4,8E-04	4,7E-04
B_C2	7,1E-04	7,0E-04	7,3E-04	6,6E-04
B_C3	5,0E-04	5,3E-04	5,3E-04	4,8E-04
P_C2	4,4E-04	4,6E-04	4,7E-04	4,3E-04
Charge	AUC Ethanol in Woche			
	1	9	17	25
C1	2,8E-04	3,0E-04	3,0E-04	2,8E-04
C2	3,2E-04	3,2E-04	3,2E-04	3,0E-04
C3	2,9E-04	3,0E-04	2,9E-04	3,3E-04
S_C1	2,8E-04	2,7E-04	3,0E-04	2,8E-04
S_C2	3,1E-04	3,1E-04	3,1E-04	3,1E-04
S_C3	2,8E-04	3,0E-04	2,8E-04	3,3E-04
B_C1	2,7E-04	2,7E-04	2,8E-04	2,7E-04
B_C2	2,2E-04	2,5E-04	2,3E-04	2,3E-04
B_C3	2,8E-04	2,9E-04	2,9E-04	2,7E-04
P_C2	2,5E-04	2,7E-04	2,6E-04	2,7E-04

Bei der Bestimmung der Heterogenitäten der wirkstoffhaltigen Pulvermischung ist zu vermuten, dass die Wechselwirkungen der Eluenten mit geringer energetischen Flächen der Laktoseoberfläche stattfinden als bei der reinen Laktose, da die Wirkstoffpartikel an die hochenergetischen Stellen binden (Swaminathan et al., 2006). Diese These wird durch die Heterogenitätsmessung mit Ethanol unterstützt, denn dort sind die Adsorptionpotentialpeakmaxima von fünf Pulvermischungen (Ausnahme: B_C1) kleiner als die der Ausgangslaktose. Hierbei sind die höher energetischen Bereiche vom Wirkstoff besetzt worden und der Eluent kann nicht mehr mit diesen Bereichen interagieren. Ein ähnliches Verhalten ist bei den Salbutamolsulfatmischungen mit Oktan und Dioxan vorhanden, während die Budesonidmischungen bei der Messung mit diesen Eluenten kleinere und größere Adsorptionpotentialpeakmaxima als die Rohware besitzen. Bei der Messung mit Hexan zeigt keine Pulvermischung konstant niedrigere Werte als die reine Laktose. Der Anstieg einiger Adsorptionpotentialpeakmaxima ist damit zu begründen, dass der Eluent nicht nur an die Laktose sondern auch an den Wirkstoff adsorbiert und somit das Adsorptionpotentialpeakmaximum erhöht wird.

Die aus den Heterogenitätsplots bestimmten AUC-Werte zeigen kein konstantes Verhalten der untersuchten Materialien. Die AUC ist ein Maß für die Bindungskapazität und diese wird durch den Mischvorgang mit bzw. ohne Wirkstoff nicht vorhersehbar beeinflusst. Einzig die Charge B_C2 verhält sich mit den hohen AUC-Werten bei den Hexan-, Oktan- und Dioxanmessungen auffällig, während sie mit Ethanol die geringste Bindungskapazität aufweist. Diese Charge zeigt auch eine deutlich von den anderen Chargen differierende dispersive Oberflächenenergie und stellt somit eine Besonderheit dar.

4.3.2.3 Aerodynamische Eigenschaften

Die aerodynamischen Eigenschaften wurden mit Hilfe des Aerolizers am NGI bestimmt. Der Aerolizer wurde für diese Versuche genutzt, da der Aerolizer besser die Unterschiede im aerodynamischen Verhalten von Pulvermischungen aufzeigen kann als der Novolizer (Lambregts et al., 2005) und weil die Korrelationsmodelle in Kapitel 4.2.4 mit dem Aerolizer besser sind als mit dem Novolizer.

In der Tabelle 4-18 sind die Feinpartikelfractionen der salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen mit ihrer Standardabweichung zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Zu Beginn unterscheiden sich die FPF-Werte der drei Chargen wenig voneinander und dieses Verhalten zeigt sich über den gesamten Messzeitraum.

Tabelle 4-18: Feinpartikelfractionen der Salbutamolsulfatmischungen

Charge	Feinpartikelfraction [%] in Woche			
	1	9	17	25
S_C1	17,2 ± 0,9	12,1 ± 2,0	15,3 ± 2,0	13,5 ± 1,0
S_C2	19,5 ± 1,1	14,3 ± 0,3	16,2 ± 1,7	12,6 ± 2,0
S_C3	19,0 ± 0,6	14,1 ± 0,6	16,5 ± 0,9	11,7 ± 1,2

Die Charge S_C1 besitzt mit Ausnahme der letzten Messung immer die kleinste FPF. Die FPF-Werte aller Chargen werden von der ersten Messung zur zweiten Messung kleiner, um dann in der dritten Messung wieder anzusteigen. Die vierte Messung nach 25 Wochen ergibt wieder kleinere Feinpartikelfractionen. Die Chargen S_C2 und S_C3 besitzen am Ende der Messreihe die kleinsten FPF-Werte, während die Charge S_C1 in der neunten Woche die kleinste FPF besitzt.

Die Abbildung 4-24 stellt grafisch die Veränderung der FPF im Verlauf der Messreihe dar. Der Vergleich der ersten mit der letzten Messung zeigt, dass die FPF während der Lagerdauer kleiner wurde. Der Grund dafür ist die

stärkere Wechselwirkung der Laktose mit dem Wirkstoff, so dass dieser sich nicht mehr so gut vom Träger abtrennen kann.

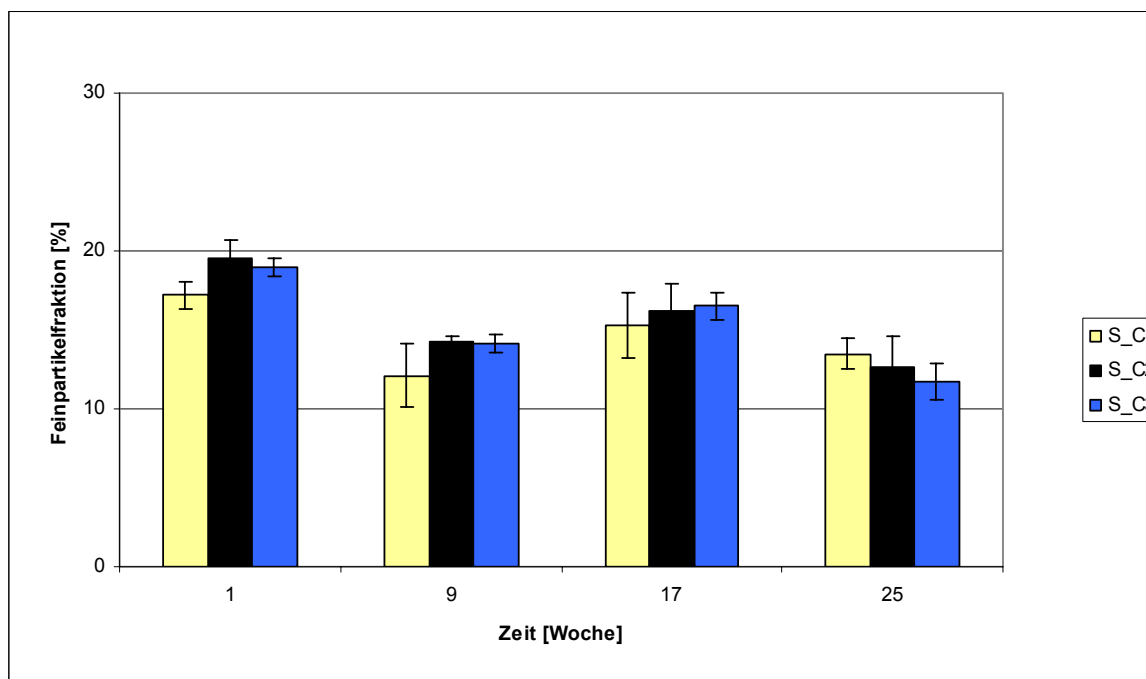


Abbildung 4-24: Feinpartikelfractionen der Salbutamolsulfatmischungen

Die Veränderung der FPF mit dem Wirkstoff Budesonid verläuft analog der Änderung mit dem Wirkstoff Salbutamolsulfat. Zu Beginn der Untersuchung liegen die größten Feinpartikelfractionen vor und nach 25 Wochen sind die FPF-Werte kleiner geworden (Tabelle 4-19; Abbildung 4-25).

Tabelle 4-19: Feinpartikelfractionen der Budesonidmischungen

Charge	Feinpartikelfraktion [%] in Woche			
	1	9	17	25
B_C1	11,1 ± 1,2	6,6 ± 2,6	7,9 ± 0,3	5,6 ± 0,5
B_C2	8,7 ± 1,6	4,0 ± 0,6	5,0 ± 0,2	4,3 ± 1,4
B_C3	12,5 ± 1,2	6,6 ± 0,4	10,8 ± 1,1	5,6 ± 0,7

Auffällig ist dabei, dass die Charge B_C2 nicht nach 25 Wochen, sondern nach 9 Wochen die geringste FPF besitzt, wobei der Unterschied dieser

beiden Werte nicht signifikant ist. Diese Charge weist immer die kleinsten Feinpartikelfractionen der drei Chargen auf, während die FPF-Werte der beiden anderen Chargen mit Ausnahme der Woche 17 sehr ähnlich sind. Im Vergleich zu den Salbutamolsulfatmischungen sind die FPF-Werte der Budesonidmischungen wesentlich geringer.

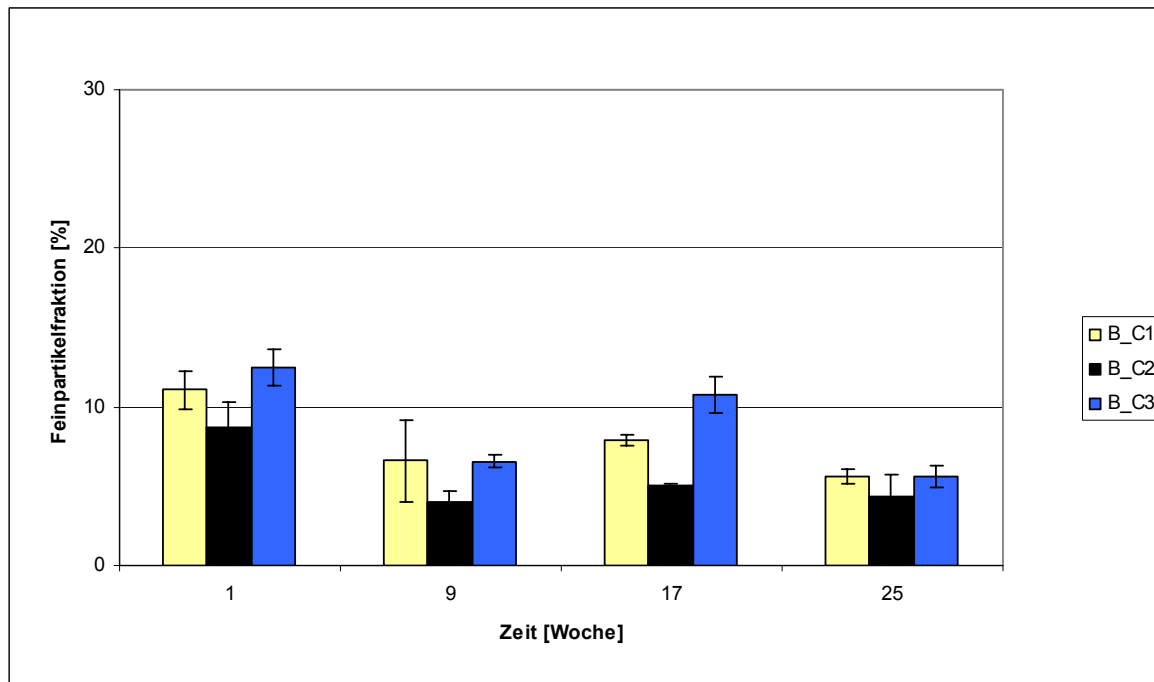


Abbildung 4-25: Feinpartikelfractionen der Budesonidmischungen

4.3.2.4 Korrelationsmodelle

In dieser Versuchsreihe sind nicht nur die unbehandelten Laktosen mittels der iGC untersucht worden, sondern es sind auch die dispersiven Oberflächenenergien und die Oberflächenheterogenitäten der hergestellten interaktiven Pulvermischungen bestimmt worden. Diese physiko-chemischen Parameter der Mischungen werden mit den Feinpartikelfractionen verglichen, um mögliche Korrelationen der Parameter herauszufinden.

Die Abbildung 4-26 zeigt beispielhaft das Verhältnis der Feinpartikelfraktion zur dispersiven Oberflächenenergie der Budesonidmischungen in Woche 9.

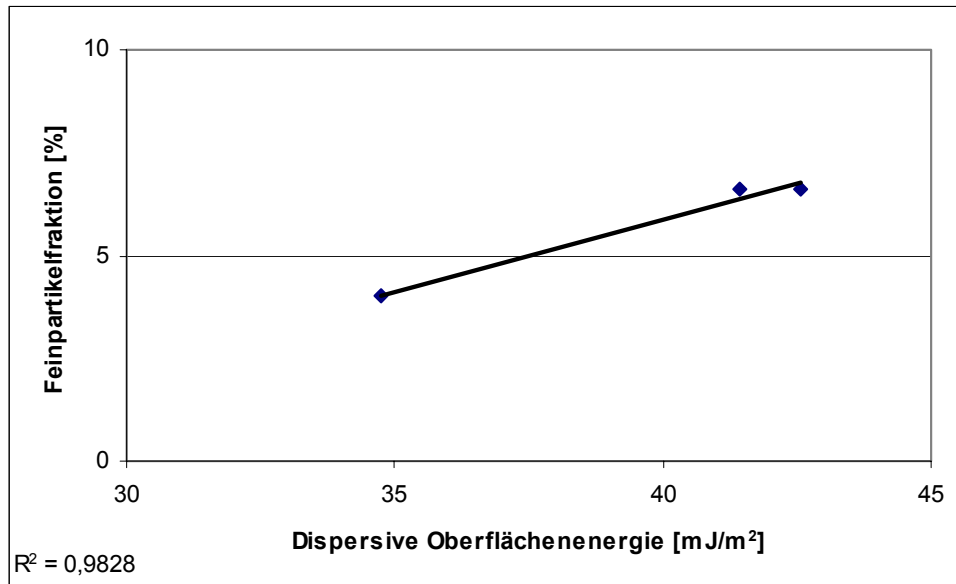


Abbildung 4-26: Korrelation der Budesonidmischungen in Woche 9: Feinpartikelfraktion gegen dispersive Oberflächenenergie

Die Charge B_C2 besitzt die deutlich niedrigste Oberflächenenergie und die geringste Feinpartikelfraktion, während die beiden anderen Chargen ähnliche Werte haben, so dass ein Korrelationskoeffizient von 0,9828 vorliegt. Zu den drei anderen Zeitpunkten der Messung liegt diese Korrelation nicht vor, es ist aber bei Korrelationskoeffizienten von 0,8399 und 0,7402 in Woche 1 bzw. Woche 25 eine vergleichbare Tendenz zu erkennen. In der Woche 17 beträgt der Korrelationskoeffizient nur 0,5874 und damit liegt zu dem Zeitpunkt kein Trend vor. Bei den Salbutamolsulfatmischungen geht die Zunahme der dispersiven Oberflächenenergie sowohl mit einer Abnahme (Woche 9) als auch mit einer Zunahme der FPF (Woche 1, 17, 25) einher und somit ist das mit Budesonid vorliegende Korrelationsmodell nicht auf die Salbutamolsulfatmischungen anwendbar.

Ein relativ gutes Korrelationsmodell der FPF der Salbutamolmischungen besteht zum Adsorptionspotentialpeakmaximum der Oktanmessung. Allerdings ist dieses Korrelationsmodell für Salbutamolsulfat nur auf die ersten drei Messungen anwendbar. Dort beträgt der Korrelationskoeffizient zwischen 0,6685 und 0,9818; die Korrelation der Woche 17 ist in Abbildung 4-27 dargestellt. In dieser Korrelation steigen die FPF-Werte mit steigendem Adsorptionspotentialpeakmaximum an, aber in der Korrelation mit den Werten aus Woche 25 sinken die Feinpartikelfraktionen mit steigendem Adsorptionspotentialpeakmaximum. Aus diesem Grund ist dieses Modell nur teilweise anwendbar.

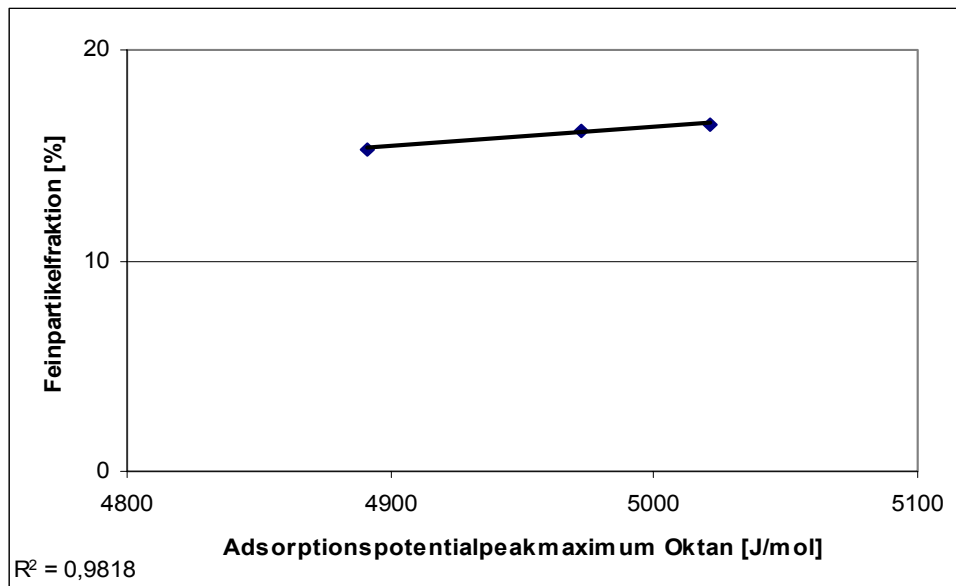


Abbildung 4-27: Korrelation der Salbutamolmischungen in Woche 17: Feinpartikelfraktion gegen Adsorptionspotentialpeakmaximum Oktan

Die Korrelation zu Dioxan ist ähnlich. Die ersten drei Messungen zeigen bei Korrelationskoeffizienten von 0,8289, 0,8185 und 0,9749 einen gleichzeitigen Anstieg des Adsorptionspotentialpeakmaximums und der Feinpartikelfraktion. Die Messungen aus Woche 25 zeigen ein anderes Verhalten, so dass auch

mit dem Eluenten Dioxan nur mit den ersten drei Messungen eine Korrelation zur FPF besteht.

Die Budesonidmischungen zeigen sowohl zum Adsorptionspotentialpeakmaximum als auch zur AUC eine Korrelation. Die Korrelation mit Oktan ist in Abbildung 4-28 dargestellt, die Messung in Woche 17 beschreibt dabei ein steigendes Adsorptionspotentialpeakmaximum bei abnehmender FPF mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9592. Bei der ersten bzw. zweiten Messung betragen diese Koeffizienten 0,9323 bzw. 0,9282. Nach einer Lagerdauer von 25 Wochen zeigt die Korrelation der beiden Parameter die gleiche Tendenz, aber der Korrelationskoeffizient beträgt nur 0,7846. Die Bestimmung der Oberflächenheterogenität der Budesonidmischung mit Oktan kann also eine Vorhersage der Feinpartikelfraktion dieser Mischung treffen.

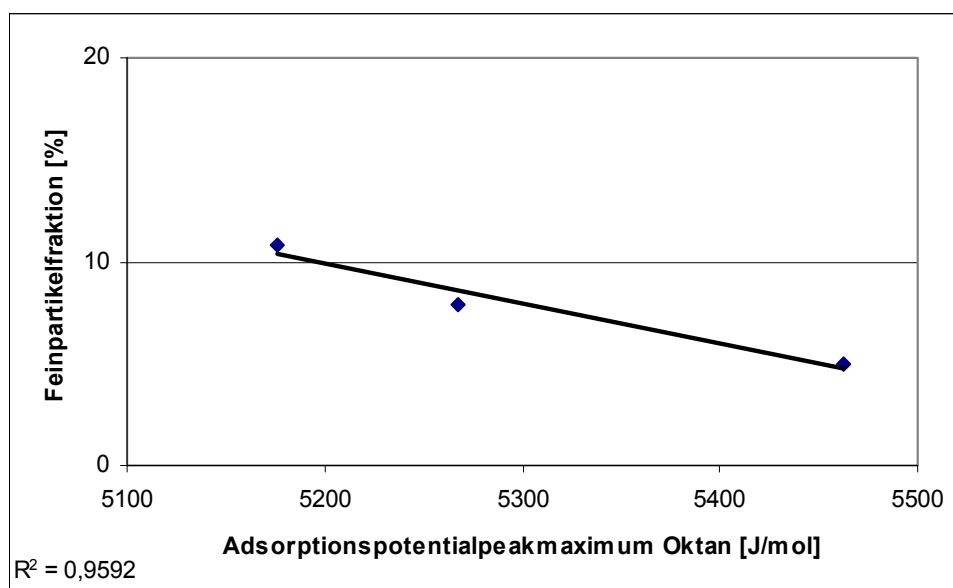


Abbildung 4-28: Korrelation der Budesonidmischungen in Woche 17: Feinpartikelfraktion gegen Adsorptionspotentialpeakmaximum Oktan

Die Steigung der Geraden ist bei den Budesonidmischungen im Gegensatz zu den Salbutamolsulfatmischungen negativ, weil der unpolare Eluent Oktan an ähnliche Areale der Laktoseoberfläche adsorbiert wie der unpolare Arzneistoff

Budesonid. Wenn das unpolare Oktan an hoch energetische Areale adsorbiert, so ist dies auch für Budesonid zu erwarten, so dass dessen Abtrennung vom Träger bei der Inhalation erschwert wird und die FPF abnimmt.

Die Feinpartikelfractionen der Budesonidmischungen zeigen zu allen AUC-Werten eine gute Korrelation, während diese Beziehung bei den Salbutamolsulfatmischungen nicht vorliegt. In Tabelle 4-20 sind die Korrelationskoeffizienten der Budesonidmischungen mit den jeweiligen Eluenten dargestellt.

Die niedrigen Werte der Koeffizienten in Woche 17 sind dabei auffällig. Bei den ersten Messungen besteht zu den AUC-Werten der Eluenten Hexan und Ethanol eine Korrelation, während der Korrelationskoeffizient bei den Eluenten Oktan und Dioxan nur eine Tendenz erkennen lässt. Die zweite und die vierte Messreihe zeigen deutliche Korrelationen zwischen der Feinpartikelfraktion und der Fläche unter der Kurve, wobei nur beim Eluenten Ethanol die FPF mit steigender AUC größer wird (Abbildung 4-29).

Tabelle 4-20: Korrelationskoeffizienten der Beziehung Feinpartikelfraktion und AUC der Budesonidmischungen

Eluent	Korrelationskoeffizient in Woche			
	1	9	17	25
Hexan	0,9348	0,9900	0,6607	0,9194
Oktan	0,7765	0,9899	0,6672	0,9836
Dioxan	0,6839	0,9469	0,5459	0,9991
Ethanol	0,9192	0,9296	0,8484	0,9998

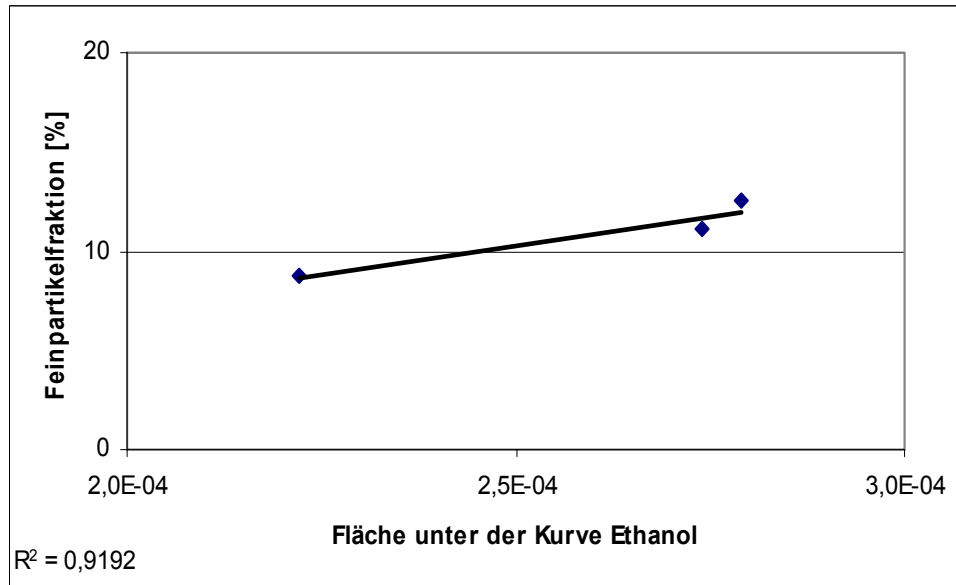


Abbildung 4-29: Korrelation der Budesonidmischungen in Woche 1: Feinpartikelfraktion gegen AUC Ethanol

Die Bindungskapazität der Laktoseoberfläche für den polaren Eluenten Ethanol wird mit steigender AUC größer, d.h. die Laktose kann mit einer größeren Menge einer polaren Substanz interagieren. Das unpolare Budesonid wird nicht so gut adsorbiert und kann sich beim Inhalationsvorgang besser von der Laktoseoberfläche trennen, so dass eine höhere FPF erreicht wird. Bei den weniger polaren Eluenten Hexan, Oktan und Dioxan sinkt die FPF bei steigenden AUC-Werten und damit bei größeren Bindungskapazitäten. Die größere Bindungskapazität zeigt wiederum eine stärkere Adsorption der unpolaren Substanz an die Laktoseoberfläche, so dass sich eine solche Substanz, z.B. Budesonid, bei der Inhalation schlechter vom Träger trennt und nur geringe Mengen in die unteren Lungenregionen gelangen.

4.3.3 Lagerung von Laktose bei unterschiedlichen Klimabedingungen

4.3.3.1 Einleitung

Die Laktosecharge C, welche aus den drei Subchargen C1, C2 und C3 besteht, wurde für sechs Monate im Klimaschrank eingelagert. Dabei wurden für einen Teil die Konditionen 25°C und 60% RH und für einen zweiten Teil 40°C und 75% RH gewählt. Nach Ablauf der sechs Monate wurden diese Subchargen mit Salbutamolsulfat bzw. Budesonid gemischt und auf Homogenität getestet. Die Tabelle 4-21 gibt die Homogenitäten anhand der relativen Standardabweichung RSD des Wirkstoffgehaltes an, welche bei allen Mischungen kleiner als 3% ist.

Tabelle 4-21: Homogenität der Budesonidmischungen

Charge	RSD des Wirkstoffgehaltes [%]
B_C1	2,70
B_C2	2,63
B_C3	2,04
B_C1_2560	2,57
B_C2_2560	1,76
B_C3_2560	1,61
B_C1_4075	1,77
B_C2_4075	2,74
B_C3_4075	2,80

Die Chargen B_C1, B_C2 und B_C3 sind Mischungen von Budesonid mit ungelagerter Laktose, während die anderen Chargen die Mischungen aus Budesonid mit im Klimaschrank gelagerter Laktose darstellen. Die Charge B_C1_2560 bezeichnet demnach die Mischung von Budesonid mit der bei 25°C und 60% RH gelagerten Laktosesubcharge C1. Die Lagerung der Laktose bei hohen Luftfeuchten beeinflusst dabei die homogene Verteilung des Wirkstoffes nicht negativ.

Die homogenen Mischungen wurden bis zur Untersuchung mit dem Aerolizer am NGI bei der entsprechenden Klimabedingung gelagert. Von der reinen Laktose wurden die physiko-chemischen Eigenschaften mittels DVS und iGC bestimmt.

4.3.3.2 Physiko-chemische Eigenschaften

Die drei verschiedenen Qualitäten der Subcharge C1, ungelagert und auf zwei Arten gelagert, wurden in der DVS auf ihr Sorptionsverhalten untersucht. Dabei wurden circa 27 mg der Subcharge C1 eingewogen und einem Feuchteprogramm ausgesetzt. Die relative Luftfeuchte wurde in neun Stufen von 0% RH auf 90% RH erhöht und dann wieder in neun Stufen auf den Ausgangswert gesenkt. Dieser Zyklus wurde einmal wiederholt (Abbildung 4-30). Die Grafik zeigt deutlich den stufenförmigen Verlauf der eingestellten Luftfeuchtigkeit und die jeweils resultierende Massenänderung der Laktose-subcharge C1. Die Masse der Laktose nach den jeweiligen Trocknungszyklen ist größer als zu Beginn der Messung und weist somit auf die Anlagerung von Wasser hin.

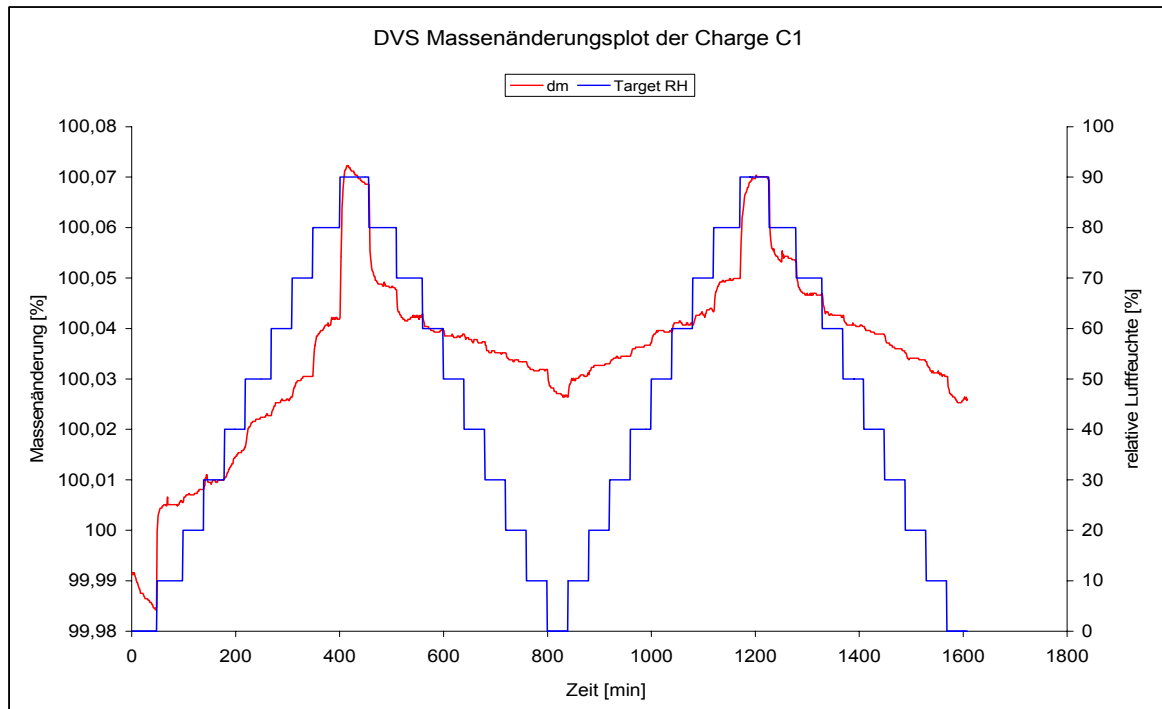


Abbildung 4-30: DVS Massenplot der Laktosesubcharge C1

Bei der Luftfeuchte von 90% des ersten Zyklus ist eine Massenabnahme der Laktose zu erkennen. Dies weist auf eine Rekristallisation der Laktose hin, welche hier einen Teil des aufgenommenen Wassers wieder abgibt. Dieser Vorgang ist beim zweiten Zyklus bei 90% RH nicht zu beobachten. In den Isothermenplots ist die Massenänderung gut zu erkennen (Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-33).

Im ersten Zyklus wird Wasser angelagert, was zu einer Massenzunahme führt. Anhand der Kurvensteigung ist zu erkennen, dass die Massenzunahme ab 30% RH stärker angeprägt ist als bei geringeren Luftfeuchten. Der erste Desorptionszyklus erreicht wegen der irreversiblen Wasseranlagerung nicht den ursprünglichen Wert der Laktosemasse. Im zweiten Sorptionszyklus wird eine leichte Erhöhung des Endpunktes der Massenzunahme erreicht und der zweite Desorptionszyklus führt zum Ausgangspunkt des zweiten Sorptionszyklus zurück.

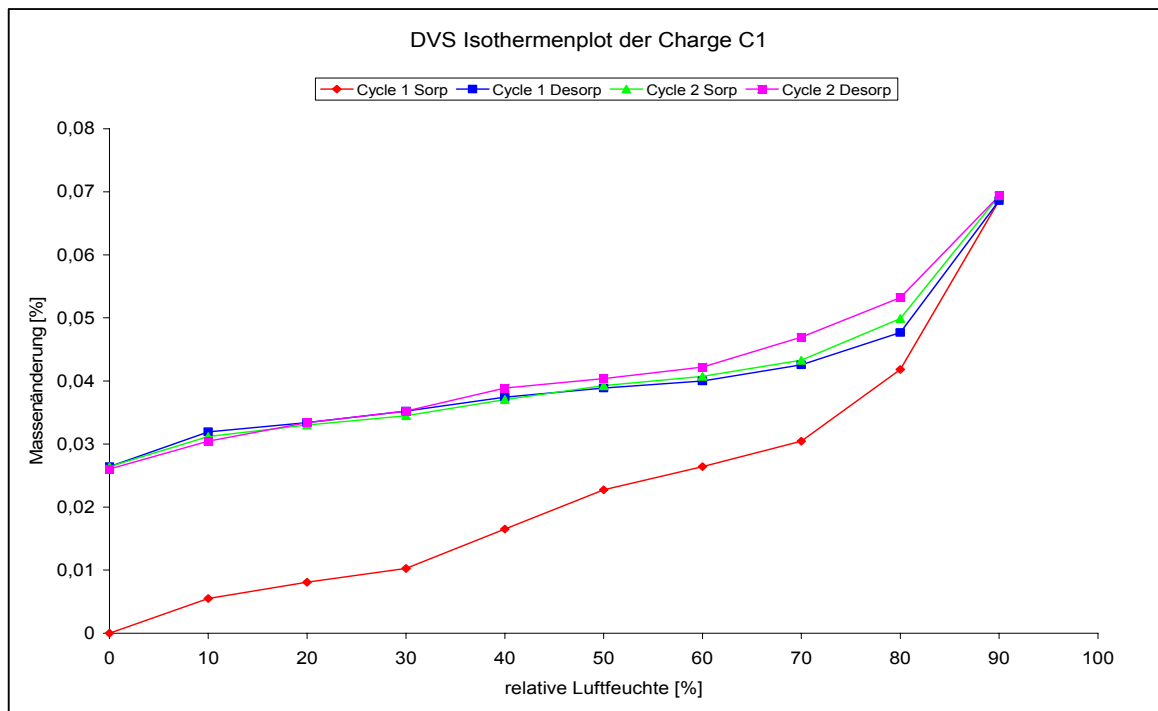


Abbildung 4-31: DVS Isothermenplot der Laktosesubcharge C1

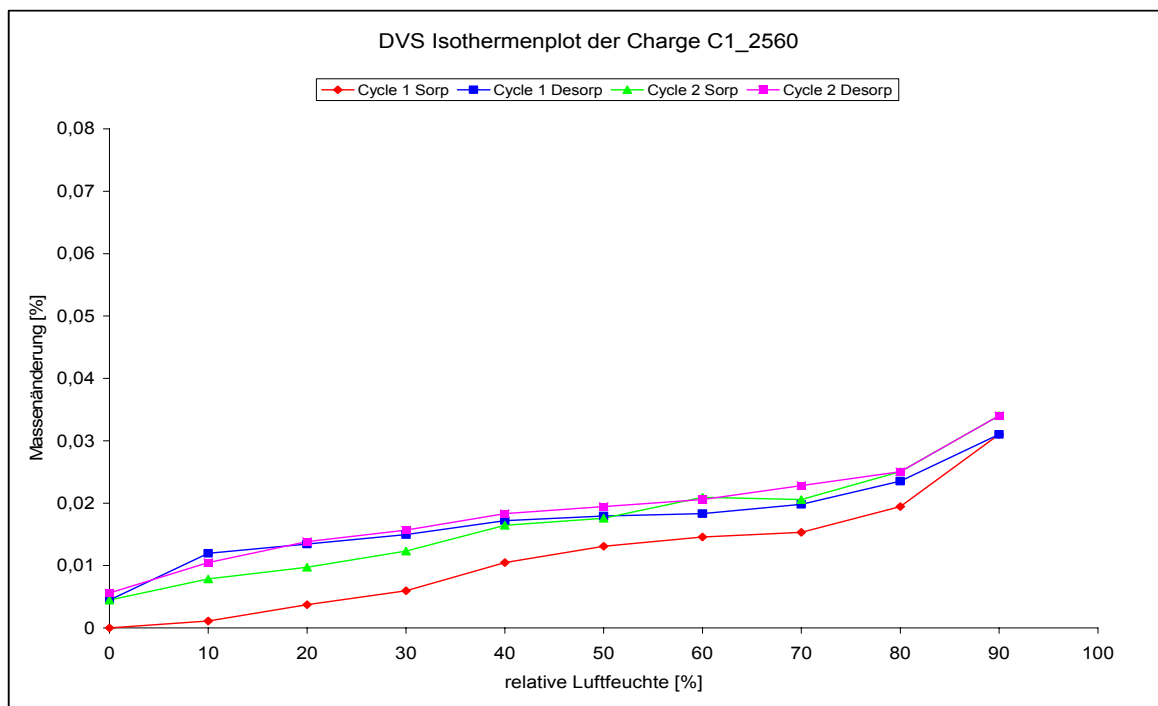


Abbildung 4-32: DVS Isothermenplot der Laktosesubcharge C1_2560

Der Vergleich der drei Subchargen zeigt, dass die Subcharge C1_2560 nur eine Massenänderung von 0,005% erfährt, während die Subcharge C1_4075 und C1 Massenänderungen von 0,02% bzw. 0,026% erfahren. Nach der Lagerdauer bei erhöhter Luftfeuchte ist es verständlich, dass die Subcharge C1_2560 weniger Wasser aufnimmt als die ungelagerte Laktose, da sie während der Lagerung schon Wasser adsorbieren konnte. Es ist aber ungewöhnlich, dass die Subcharge C1_4075 mehr Wasser aufnimmt als Subcharge C1_2560. Im Isothermenplot ist zu sehen, dass der Großteil der Massenzunahme der bei 75% RH gelagerten Laktose bei einer Luftfeuchte von weniger als 75% erfolgt, so dass dies schon während der Lagerung hätte geschehen müssen. Insgesamt betrachtet erreicht die Wasserdampfsorption aber nur geringe Massezunahmen, die weniger als 0,03% betragen.

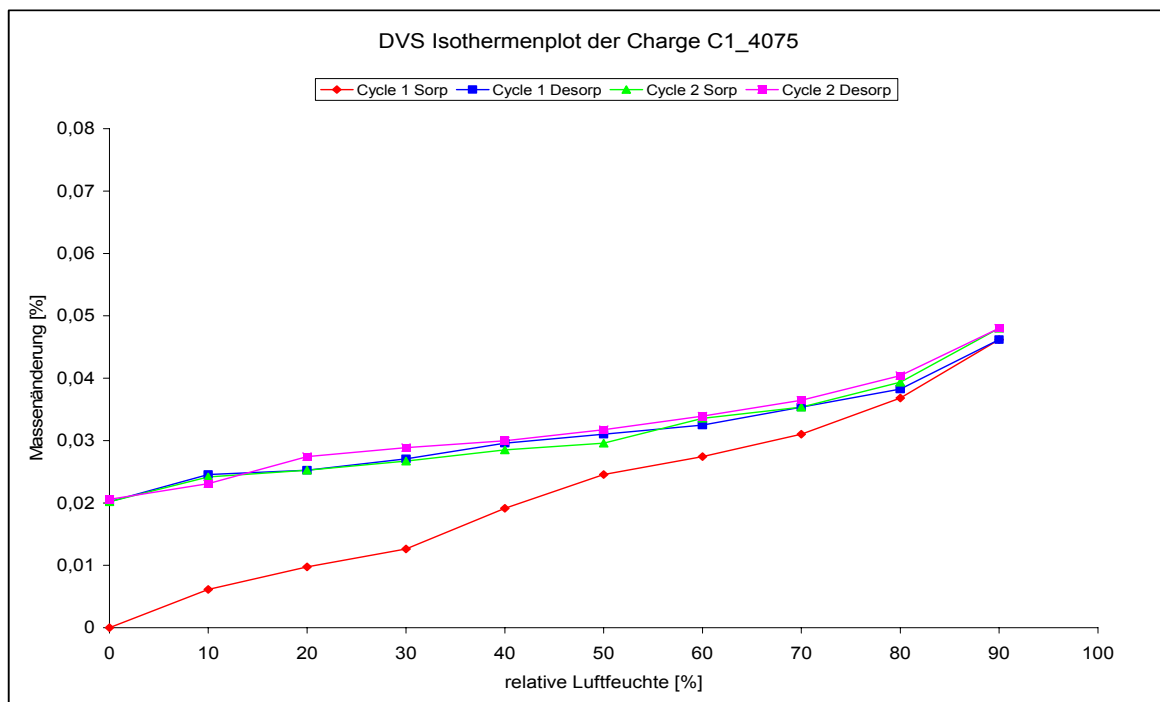


Abbildung 4-33: DVS Isothermenplot der Laktosesubcharge C1_4075

Die dispersive Oberflächenenergie ist von den gelagerten Laktosen der Subcharge C1 bestimmt worden. Der Wert der Subcharge C1 wurde zu

Beginn der Lagerung bestimmt und besitzt mit $38,3 \text{ mJ/m}^2$ den gleichen Wert wie die bei 25°C und $60\% \text{ RH}$ gelagerte Laktose. Die Subcharge C1_4075 besitzt einen Wert von $41,6 \text{ mJ/m}^2$ und damit die höchste Oberflächenenergie der drei Subchargen (Tabelle 4-22). Die dispersive Oberflächenenergie der Subcharge C1 beträgt nach der Lagerung über 25 Wochen $40,3 \text{ mJ/m}^2$ (Tabelle 4-15) und damit weniger als bei der Subcharge C1_4075.

Tabelle 4-22: Dispersive Oberflächenenergie der gelagerten Laktosen

Charge	Dispersive Oberflächenenergie [mJ/m^2]
C1	38,3
C1_2560	38,3
C1_4075	41,6

4.3.3.3 Aerodynamische Eigenschaften

In der Tabelle 4-23 sind die Daten des NGI-Versuches mit den Salbutamolmischungen aufgeführt und dabei sind die Parameter Wiederfindung, Feinpartikeldosis FPD und die Feinpartikelfraktion FPF angegeben. Die Standardabweichung SD und die relative Standardabweichung RSD beziehen sich auf die FPF.

Die Werte der Messungen mit den ungelagerten Laktosen sind hier aufgeführt, um die Veränderung während der Lagerdauer zu erkennen. Die Wiederfindung ist bei den ungelagerten Laktosen konstanter als bei den gelagerten Laktosen. Bei den bei 25°C und $60\% \text{ RH}$ gelagerten Laktosen befindet sich die Wiederfindung im Bereich von $70,4\%$ bis $81,0\%$ und dabei besitzt Charge S_C3_2560 die geringste Wiederfindung und die größte FPD mit $115,83 \mu\text{g}$. Dies führt zu der höchsten FPF von $17,1\%$ der bei diesen Bedingungen gelagerten Laktosen. Die beiden anderen Mischungen haben annähernd identische Wiederfindungen, FPD-Werte und Feinpartikelfraktionen. Sämtliche Werte liegen niedriger als bei den ungelagerten Laktosen, die FPF ist bei der

Subcharge C2 signifikant (**99,9%-Vertrauensbereich) von 19,5% auf 12,6% gesunken.

Tabelle 4-23: Aerodynamische Eigenschaften der Salbutamolsulfatmischungen

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
S_C1	87,1	138,17	17,2	0,86	5,02
S_C2	92,2	168,92	19,5	1,15	5,90
S_C3	90,8	158,08	19,0	0,58	3,06
S_C1_2560	79,6	91,31	12,5	0,69	5,50
S_C2_2560	81,0	97,03	12,6	1,77	14,04
S_C3_2560	70,4	115,83	17,1	0,92	5,42
S_C1_4075	110,1	135,19	12,6	4,47	35,55
S_C2_4075	95,6	85,01	10,1	1,74	17,26
S_C3_4075	79,9	47,70	6,1	1,11	18,06

Die FPF-Werte der bei 40°C und 75% RH gelagerten Laktose sind teilweise noch geringer als die Werte der bei 25°C und 60% RH gelagerten Laktose (Abbildung 4-34). Die Subcharge C1 erfährt hierbei keine Abnahme der FPF, aber bei den beiden anderen Subchargen nimmt die FPF weiter ab, bei der Subcharge C3 hochsignifikant von 17,1% auf 6,1%. Zudem besitzt die Charge S_C3_4075 auch die geringste FPD und Wiederfindung bei diesen Lagerkonditionen. Insgesamt führt die Lagerung der Laktosen bei höheren Temperaturen und Luftfeuchten zu einer Abnahme der Feinpartikelfraktionen.

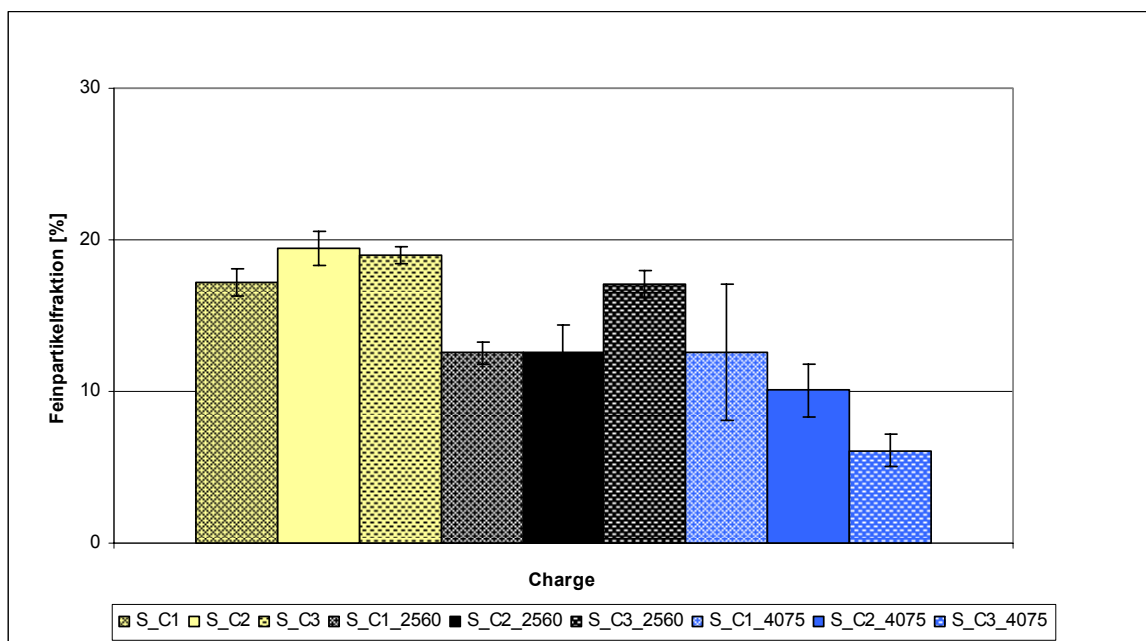


Abbildung 4-34: Feinpartikelfractionen der Salbutamolsulfatmischungen

Die Untersuchung der Budesonidmischungen am NGI zeigt keine so klare Veränderung des aerodynamischen Verhaltens wie die Untersuchung der Salbutamolsulfatmischungen. Die Wiederfindung des Wirkstoffes bei den Pulvermischungen mit den gelagerten Laktosechargen liegt im Bereich von 82,5% und 88,6% und damit etwas niedriger als die Wiederfindung des Wirkstoffes bei den Pulvermischungen der ungelagerten Laktosen (Tabelle 4-24). Die FPD- und FPF-Werte sind bei den bei 25°C und 60% RH gelagerten Laktosen etwas höher als bei den ungelagerten Laktosen.

Die Charge B_C2_4075 besitzt höhere FPD- und FPF-Werte als die Vergleichscharge B_C2, während die beiden anderen Chargen dieser Lagerbedingung eine Abnahme der FPD und der FPF zeigen. Im Vergleich der gelagerten Laktosen besitzen die bei 40°C und 75% RH gelagerten Laktosechargen bei allen drei Subchargen geringere FPF-Werte als die bei 25°C und 60% RH gelagerten Laktosen.

Tabelle 4-24: Aerodynamische Eigenschaften der Budesonidmischungen

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
B_C1	93,1	85,87	11,1	1,23	11,14
B_C2	95,8	76,30	8,7	1,58	18,20
B_C3	87,5	91,73	12,5	1,17	9,37
B_C1_2560	82,5	88,26	11,5	0,32	2,81
B_C2_2560	86,0	110,45	13,3	1,10	8,29
B_C3_2560	88,6	110,51	13,4	0,54	4,01
B_C1_4075	84,8	72,02	8,8	0,47	5,29
B_C2_4075	86,5	91,16	10,7	1,23	11,50
B_C3_4075	86,6	85,62	10,4	0,64	6,12

Die Abbildung 4-35 zeigt, dass die Lagerung der Laktose bei höheren Temperaturen und höheren relativen Luftfeuchten das aerodynamische Verhalten der daraus hergestellten budesonidhaltigen interaktiven Pulvermischung kaum beeinflusst.

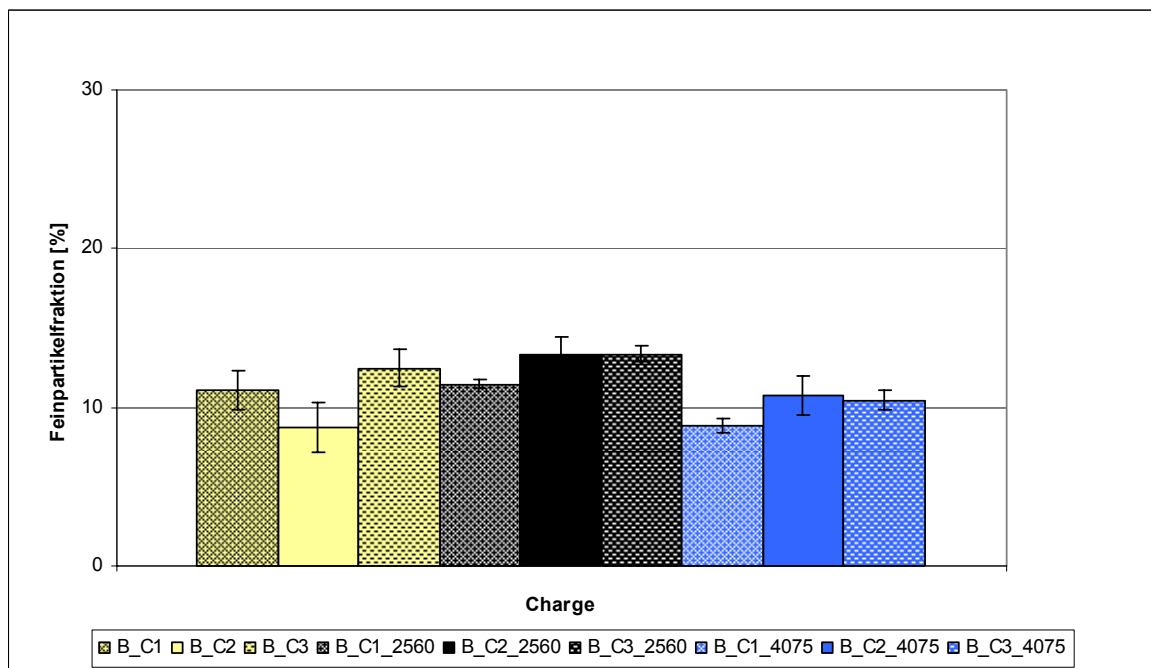


Abbildung 4-35: Feinpartikelfractionen der Budesonidmischungen

4.3.3.4 Korrelationsmodelle

Die salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen lassen keine Beziehung zwischen der Feinpartikelfraktion und der dispersiven Oberflächenenergie erkennen (Tabelle 4-25). Die beiden Chargen S_C1_2560 und S_C1_4075 besitzen mit 12,5% bzw. 12,6% fast identische FPF-Werte, dabei unterscheiden sich aber die Werte der dispersiven Oberflächenenergie um 3,3 mJ/m². Die Subcharge C1_2560 besitzt die gleiche Oberflächenenergie von 38,3 mJ/m² wie die Subcharge C1, dabei unterscheiden sich diese beiden Laktosesubchargen in der FPF, welche bei der ungelagerten Laktose höher ist. Somit kann mit Hilfe der dispersiven Oberflächenenergie keine Vorhersage der Feinpartikelfraktion getroffen werden, der Korrelationskoeffizient dieser Beziehung beträgt nur 0,2436.

Tabelle 4-25: Vergleich der FPF-Werte der Pulvermischungen mit der dispersiven Oberflächenenergie der Laktose (S = Salbutamolsulfat; B = Budesonid)

Charge	FPF [%]	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²]
S_C1	17,2	38,3
S_C1_2560	12,5	38,3
S_C1_4075	12,6	41,6
B_C1	11,1	38,3
B_C1_2560	11,5	38,3
B_C1_4075	8,8	41,6

Bei den Budesonidmischungen liegt hingegen eine Korrelation vor. Die Subchargen C1 und C1_2560 besitzen bei gleicher Oberflächenenergie mit Budesonid auch eine fast identische FPF von 11,1% bzw. 11,5% (Abbildung 4-36).

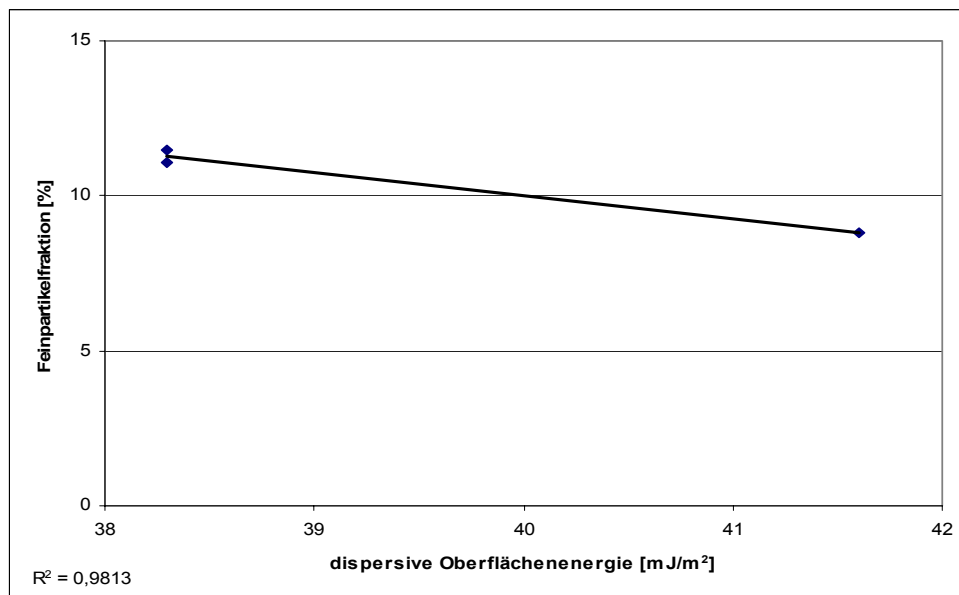


Abbildung 4-36: Korrelation der Budesonidmischungen: Feinpartikelfraktion gegen dispersive Oberflächenenergie

Die aus der Subcharge C1_4075 hergestellte budesonidhaltige Pulvermischung besitzt eine kleinere FPF von 8,8%, während die Oberflächenenergie der Laktose einen höheren Wert besitzt. Somit beträgt der Korrelationskoeffizient dieser drei Wertepaare 0,9813 und damit kann die dispersive Oberflächenenergie zur Vorhersage der Feinpartikelfraktion der Budesonidmischungen herangezogen werden.

4.3.4 Zusammenfassung

Die Lagerung der interaktiven Pulvermischung bei 25°C und 20% RH führt zu einer Abnahme der Feinpartikelfraktion über die Lagerzeit bei der in-vitro Untersuchung. Die Subcharge C3 zeigt dabei die größten Veränderungen; bei den Salbutamolsulfatmischungen nimmt die FPF von 19,0% auf 11,7% ab und bei den budesonidhaltigen Mischungen von 12,5% auf 5,6%.

Die FPF-Werte sind mit den iGC-Daten der Pulvermischungen in Beziehung gesetzt worden. Die Veränderung der Feinpartikelfraktion der salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen ist mittels der iGC-Daten nicht vorhersagbar, denn nur die Bestimmungen der Adsorptionspotentialpeakmaxima mit Oktan bzw. Dioxan können die FPF teilweise vorhersagen. Die Korrelation zwischen den Parametern besteht nur in den Wochen 1,9 und 17, dagegen für die Woche 25 nicht.

Die Korrelationen der Budesonidmischungen sind besser, denn dort gibt es einige iGC-Parameter, welche auf die FPF-Werte hinweisen. Die dispersive Oberflächenenergie weist tendenziell auf die Größe der FPF hin, dabei sind die Korrelationskoeffizienten niedrig. Die Abnahme des Adsorptionspotentialpeakmaximums mit Oktan weist mit guten Korrelationskoeffizienten auf einen Anstieg der FPF hin. Die AUC-Werte der eingesetzten Eluenten können ebenso eine Vorhersage auf die FPF geben, wobei die Korrelation zu Ethanol bei Koeffizienten zwischen 0,8484 und 0,9998 die beste ist.

Die Salbutamolmischungen mit der im Klimaschrank gelagerten Laktose besitzen eine geringere FPF als die Mischungen mit der ungelagerten Laktose, wobei die bei 40°C und 75% RH gelagerte Laktose zu den geringsten Feinpartikelfractionen führt. Bei der Lagerung bei hohen Luftfeuchtigkeiten steigen die interpartikulären Kräfte an (Heng und Staniforth, 1988; Berard et al., 2002) und damit wird mehr Energie für die Trennung der Partikel benötigt (Young et al., 2003). Aufgrund dieser schwierigeren Abtrennung der Wirkstoffpartikel von der Laktose wird eine geringere Feinpartikelfraktion erreicht (Jashnani und Byron, 1996). Die dispersive Oberflächenenergie, welche von den drei verschiedenen gelagerten Laktosesubchargen C1 bestimmt worden ist, kann keinen Hinweis auf die FPF geben.

Die adhäsiven Kräfte steigen bei einer Feuchtigkeitszunahme und Wirkstoffe können in der Empfindlichkeit auf diesen Effekt variieren (Ganderton, 1992). Bei den analysierten Pulvermischungen zeigt Budesonid eine andere Empfindlichkeit zu diesem Effekt als Salbutamolsulfat, denn mit Budesonid

besitzen die Pulvermischungen mit der bei 25°C und 60% RH gelagerten Laktose die größte FPF, während die Pulvermischungen mit der bei 40°C und 75% RH gelagerten Laktose kleinere FPF-Werte haben. Die sinkende dispersive Oberflächenenergie weist dabei mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9813 auf eine steigende FPF hin.

4.4 PULVERMISCHUNGEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM WIRKSTOFFGEHALT

4.4.1 Einleitung

Die Qualität von interaktiven Pulvermischungen aus dem Trägerstoff Laktose und mikronisiertem Wirkstoff wird durch Bereiche unterschiedlicher Energiedichten auf der Laktoseoberfläche beeinflusst (Abbildung 3-10). Kleine Partikel adsorbieren zuerst an die aktiven Bereiche der Trägerpartikel, welche eine hohe Energiedichte besitzen (Hersey, 1975). Das Vorhandensein dieser aktiven Bereiche hat einen Einfluss auf die Feinpartikelfraktion von Pulveraerosolen, da die Adhäsion von Wirkstoffpartikeln an hochenergetische Bereiche der Laktoseoberfläche die Trennung der Partikel während des Inhalationsvorganges erschwert. Der am Trägerstoff verbleibende Wirkstoff kann nicht in die tiefen Lungenbereiche eindringen (Staniforth, 1996) und somit wird der Therapieerfolg eingeschränkt. Wenn die aktiven Bereiche allerdings komplett mit Feinpartikeln besetzt sind, wird ein binäres System entstehen, in dem freie bzw. schwach gebundene Feinpartikel neben groben Trägerstoffpartikeln mit stark gebundenen Feinpartikeln vorliegen. Die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration kann ein solches System erzeugen und den lungengängigen Anteil erhöhen (Zeng et al., 1998).

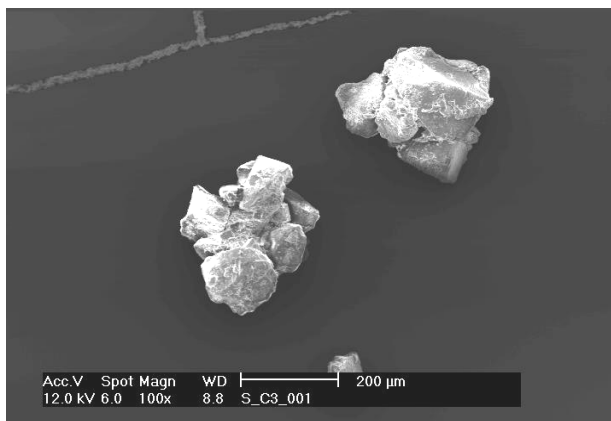
In diesem Kapitel wird der Einfluss der Wirkstoffkonzentration auf die dispersive Oberflächenenergie und das aerodynamische Verhalten interaktiver Pulvermischungen untersucht, um die Funktion der aktiven Bereiche der Laktoseoberfläche in DPI-Systemen zu ermitteln. In interaktiven Pulvermischungen liegt der Wirkstoff typischerweise in einer Konzentration von etwa 1,5% vor (Zeng et al., 1999). Young (Young et al., 2005) hat den Einfluss der Wirkstoffkonzentration auf das aerodynamische Verhalten in einem Bereich von 0,02% bis 0,9% untersucht. Deshalb werden die hier zu analysierenden

13 interaktiven Pulvermischungen aus Salbutamolsulfat und der Laktosesubcharge C3 mit Wirkstoffkonzentrationen im Bereich von 0,01% bis 5% hergestellt. Von den homogenen Mischungen werden die dispersive Oberflächenenergie mit der iGC und die aerodynamischen Eigenschaften mittels des Aerolizers am NGI bestimmt.

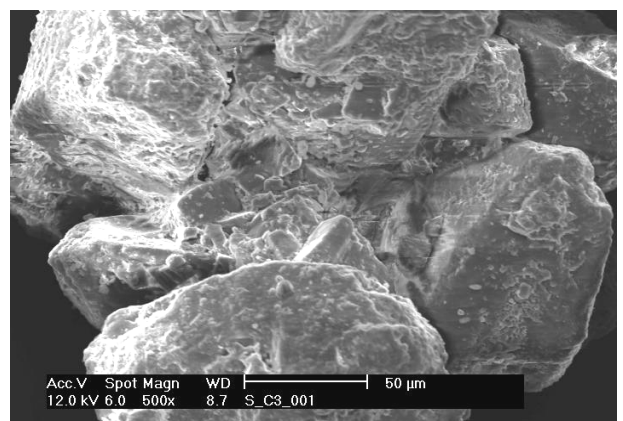
4.4.2 Bestimmung der physiko-chemischen Eigenschaften

Zu Beginn der Untersuchungen wurden REM-Bilder ausgewählter Chargen aufgenommen (Abbildung 4-37).

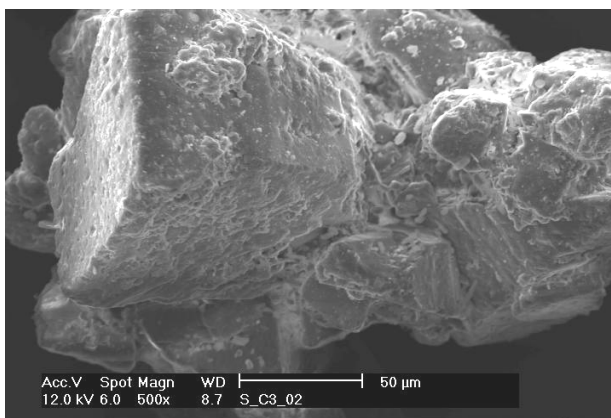
S_C3_001
(100fache Vergrößerung)



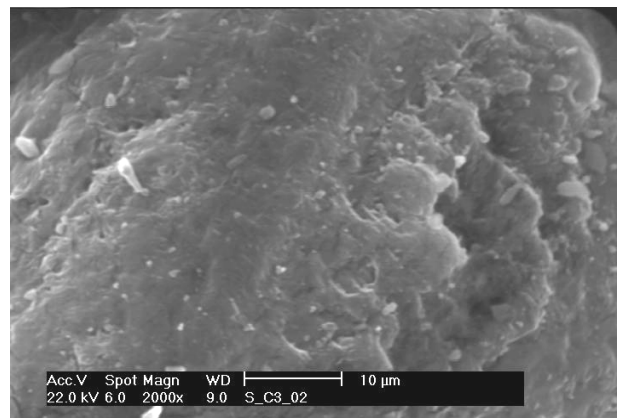
S_C3_001
(500fache Vergrößerung)



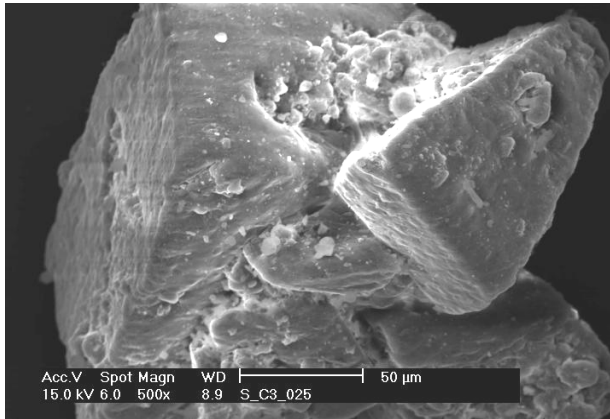
S_C3_02
(500fache Vergrößerung)



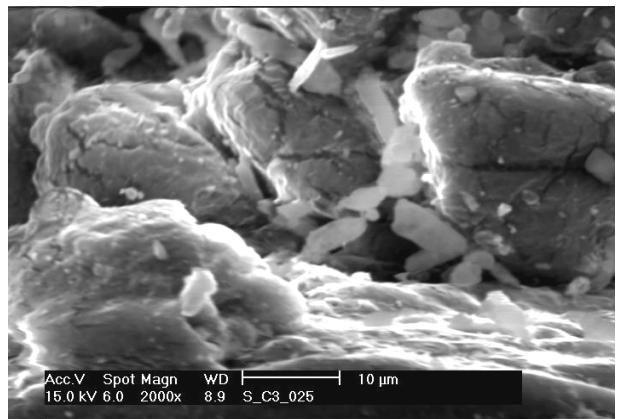
S_C3_02
(2000fache Vergrößerung)



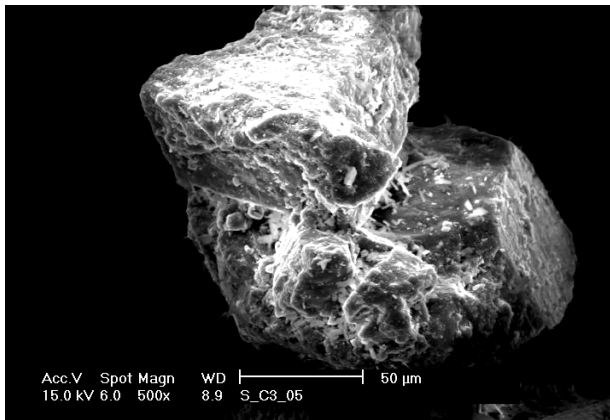
S_C3_025
(500fache Vergrößerung)



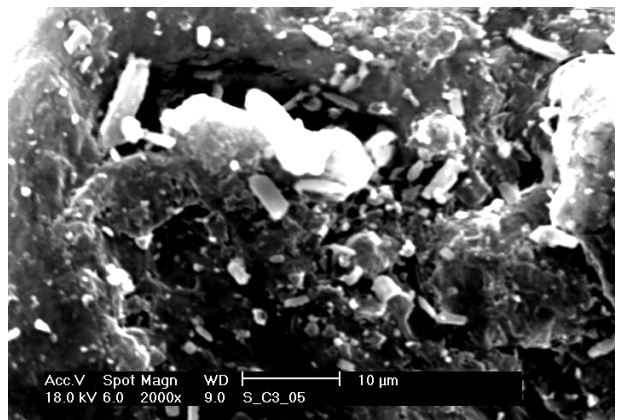
S_C3_025
(2000fache Vergrößerung)



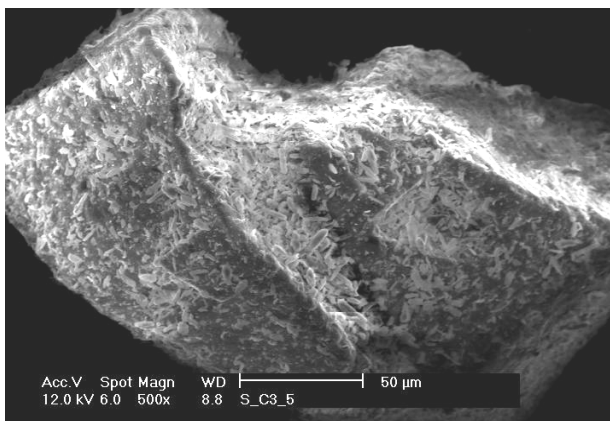
S_C3_05
(500fache Vergrößerung)



S_C3_05
(2000fache Vergrößerung)



S_C3_5
(500fache Vergrößerung)



S_C3_5
(2000fache Vergrößerung)

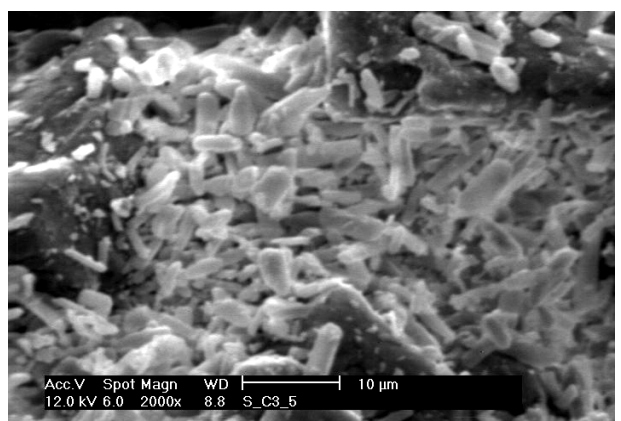


Abbildung 4-37: REM-Aufnahmen ausgewählter Chargen

Die Chargenbezeichnung gibt sowohl die Charge der eingesetzten Laktose als auch die Konzentration des Wirkstoffes an (C3_001 = 0,01% Wirkstoff).

Bei einem Wirkstoffanteil von 0,01% sind in allen Vergrößerungen nur die Laktosepartikel zu erkennen, welche in Agglomeraten vorliegen. Bei der Charge S_C3_02 sind auch nur wenige Wirkstoffpartikel zu sehen, welche als helle Stäbchen auf der Laktoseoberfläche haften. In der 2000fachen Vergrößerung der Charge S_C3_025 ist erkennbar, dass mehrere Salbutamolsulfatpartikel in einer Laktoseebene haften. Auf den Bildern der Mischungen mit der Wirkstoffkonzentration von 0,5% (S_C3_05) sind auch in der 500fachen Vergrößerung Salbutamolsulfatpartikel auf der Laktoseoberfläche erkennbar. Eine fünfprozentige Zugabe des Wirkstoffes bedeckt fast die gesamten Trägerpartikel und die Salbutamolsulfateilchen liegen in mehreren Schichten auf dem Trägerstoff vor. Anhand der REM-Aufnahmen ist die Zunahme der Wirkstoffkonzentration von 0,01% auf 5% deutlich erkennbar, wobei geringe Konzentrationsänderungen optisch kaum wahrzunehmen sind.

Die dispersive Oberflächenenergie wurde von den Ausgangssubstanzen und den 13 Pulvermischungen ermittelt; in Tabelle 4-26 sind die Ergebnisse für die eingesetzte Laktose (Ch.Bez.: C3), den eingesetzten Wirkstoff Salbutamolsulfat und die diversen Pulvermischungen angegeben. Die theoretische dispersive Oberflächenenergie wurde aus den iGC-Daten der Ausgangssubstanzen berechnet, wobei das Massenverhältnis der Substanzen als Berechnungsgrundlage diente. So wird für die Mischung aus 2% Salbutamolsulfat mit einer Oberflächenenergie von $60,7 \text{ mJ/m}^2$ und 98% Laktose mit der dispersiven Oberflächenenergie von $41,2 \text{ mJ/m}^2$ eine theoretische Oberflächenenergie von $41,6 \text{ mJ/m}^2$ errechnet.

Die mit der iGC ermittelten Oberflächenenergien zeigen bis zu einer Wirkstoffkonzentration von 0,25% kein konstantes Verhalten. Die Ausgangslaktose besitzt einen Wert von $41,2 \text{ mJ/m}^2$ und dieser Wert nimmt bis zu der Wirkstoffkonzentration von 0,05% ab, um dann bei einer

Wirkstoffkonzentration von 0,1% wieder anzusteigen. Danach nehmen die Oberflächenenergien wieder bis zur Mischung mit der Salbutamolsulfatkonzentration von 0,25% ab. Ab dieser Konzentration steigen die Werte der dispersiven Oberflächenenergie stetig an, wobei sie erst ab der Konzentration von 2% größer sind als der Wert der reinen Laktose. Die Wirkstoffkonzentration von 2% ist auch der Punkt, ab der die gemessenen Oberflächenenergien größer sind als die theoretisch ermittelten, welche nur einen geringen Anstieg der dispersiven Oberflächenenergie von $0,9 \text{ mJ/m}^2$ voraussagen. Der Vergleich der Oberflächenenergiwerte zeigt, dass kein additiver Zusammenhang zwischen diesen vorliegt.

Tabelle 4-26: Dispersive Oberflächenenergien verschiedener Chargen (SBS = Salbutamolsulfat)

Charge	Dispersive Oberflächenenergie [mJ/m^2]	
	iGC-Daten	theoretisch
C3	41,2	41,2
C3_001	40,8	41,2
C3_005	40,5	41,2
C3_01	43,1	41,2
C3_015	42,8	41,2
C3_02	40,3	41,2
C3_025	38,7	41,2
C3_05	38,8	41,3
C3_075	40,9	41,3
C3_1	41,3	41,4
C3_2	42,9	41,6
C3_3	45,4	41,8
C3_4	47,9	41,9
C3_5	48,1	42,1
SBS	60,7	60,7

Der Einfluss der Wirkstoffkonzentration auf die dispersive Oberflächenenergie ist in Abbildung 4-38 dargestellt. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,7797, wenn alle Chargen einbezogen werden. Dabei ist zu erkennen, dass die Mischungen mit einer Wirkstoffkonzentration kleiner 0,25% ein unregelmäßiges Verhalten zeigen. Bei der Korrelation wird ein Koeffizient von 0,9591

erhalten, wenn nur die Chargen mit einer Konzentration an Salbutamolsulfat von 0,25% bis 5% betrachtet werden.

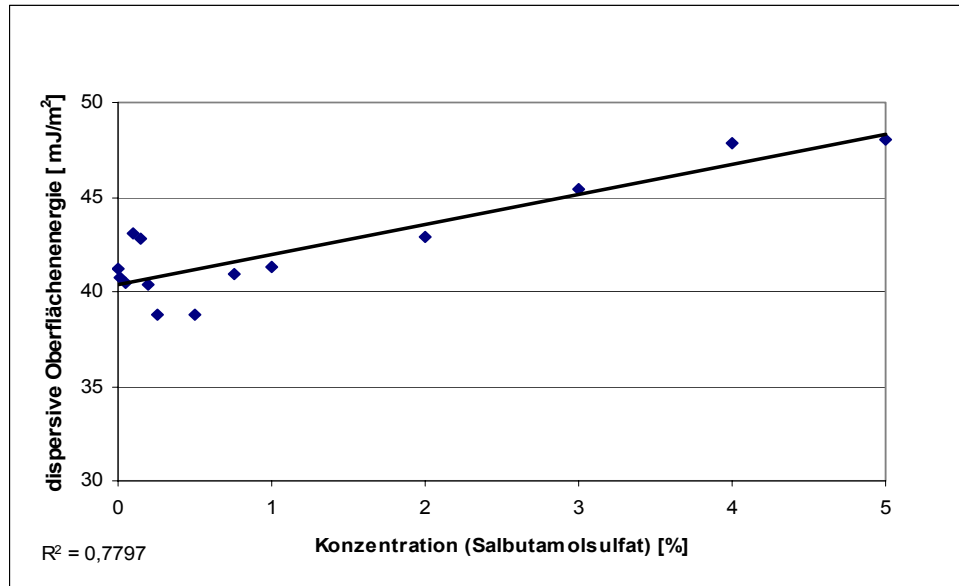


Abbildung 4-38: Korrelation der dispersiven Oberflächenenergie gegen Wirkstoffkonzentration

Die Änderung der dispersiven Oberflächenenergie wird durch zwei Faktoren bestimmt. Zum einen werden mit zunehmender Konzentration des Wirkstoffes mehr aktive Bereiche der Laktoseoberfläche belegt, so dass die eingesetzten Eluenten der iGC-Methode nicht an diese Flächen adsorbieren können. Dies würde eine kleinere Oberflächenenergie erzeugen. Zum anderen werden bei hohen Wirkstoffkonzentrationen die Salbutamolsulfatpartikel die Laktoseoberfläche bedecken, so dass die Eluenten vermehrt an diese Partikel adsorbieren und die dispersive Oberflächenenergie ansteigt. Bei den untersuchten Pulvermischungen liegt eine kritische Wirkstoffkonzentration von etwa 0,25% vor, ab der die aktiven Bereiche der Laktoseoberfläche so viel Wirkstoff adsorbieren haben, dass dieser bei höheren Konzentrationen die Oberflächenenergie maßgeblich beeinflusst.

4.4.3 Aerodynamische Untersuchung

Die Tabelle 4-27 gibt die Wiederfindung, die FPD und die FPF der in-vitro Untersuchung der Pulvermischungen mit dem Aerolizer wieder. Die Standardabweichungen SD und RSD beziehen sich auf die FPF.

Tabelle 4-27: Aerodynamische Eigenschaften der Pulvermischungen

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
C3_001	101,8	3,9	12,5	5,97	47,75
C3_005	78,6	8,6	5,7	2,73	47,56
C3_01	99,7	69,9	18,2	0,68	3,73
C3_015	97,0	74,0	12,9	1,15	8,87
C3_02	89,9	103,6	13,5	1,76	13,07
C3_025	90,8	158,1	19,0	0,58	3,06
C3_05	87,6	390,6	25,2	0,93	3,69
C3_075	88,5	697,2	28,6	2,04	7,14
C3_1	85,7	910,2	29,0	0,88	3,03
C3_2	85,0	2247,7	37,9	2,77	7,31
C3_3	83,8	3547,5	40,0	1,40	3,51
C3_4	81,5	4911,2	41,9	4,11	9,82
C3_5	80,3	6544,4	44,9	2,75	6,11

Die Wiederfindung befindet sich bei einer Wirkstoffkonzentration von weniger als 0,75% im Bereich von 78,6% bis 101,8% und unterliegt dabei keiner Gesetzmäßigkeit. Ab einer Wirkstoffkonzentration von 0,75% nimmt die Wiederfindung stetig von 88,5% bis 80,3% ab.

Die Feinpartikeldosis steigt mit zunehmender Wirkstoffkonzentration stetig an (Abbildung 4-39). Ein Grund für den Anstieg der FPD ist der zunehmende Massenanteil des Wirkstoffes, welcher in den NGI abgegeben wird. Der Anstieg der FPD verläuft bei niedrigen Konzentrationen sehr ungleichmäßig. Die Charge C3_005 besitzt die fünffache Wirkstoffmasse der Charge C3_001, aber nur die etwa zweifache FPD. Die Charge C3_01 besitzt dagegen die doppelte Wirkstoffmasse der Charge C3_005, aber eine etwa achtmal höhere

FPD. Hieran wird deutlich, dass die Wirkstoffmasse bei den geringen Konzentrationen an Salbutamolsulfat die FPD nicht linear beeinflusst.

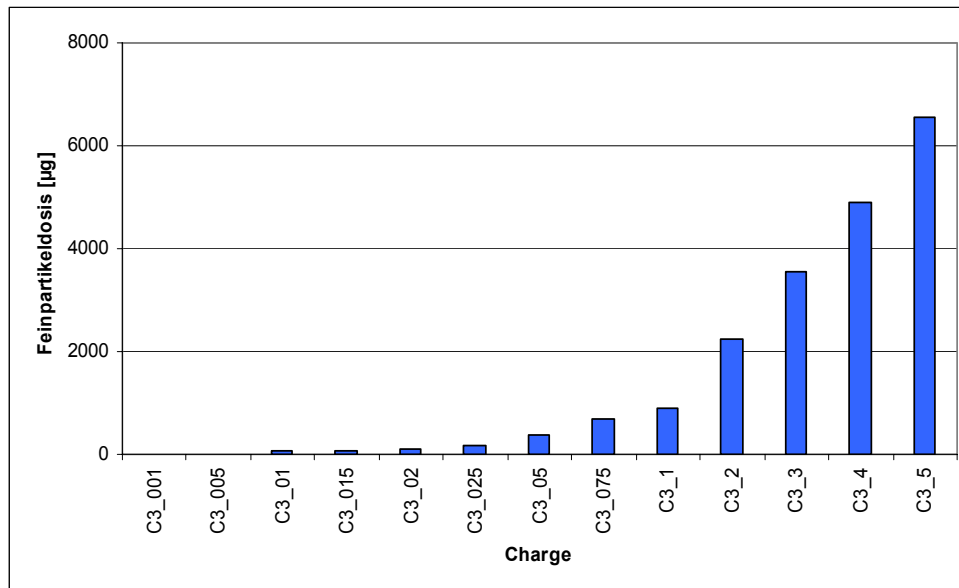


Abbildung 4-39: Feinpartikeldosis verschiedener Chargen

Die interaktiven Pulvermischungen mit einem Wirkstoffanteil von mehr als 0,25% zeigen große Anstiege der FPD, welche sich mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9972 darstellen lassen (Abbildung 4-40). Der Grund für diesen starken Anstieg der FPD liegt in den adhäsiven Wechselwirkungen des Salbutamolsulfats zur Laktose, welche im Verhältnis zu den kohäsiven Eigenschaften des Salbutamolsulfats groß sind (Begat et al., 2004b). Daher wird der Wirkstoff bei niedrigen Konzentrationen stark an den Träger adsorbiert und nur ein geringer Anteil der Wirkstoffmenge wird während des Inhalationsprozesses abgetrennt, so dass er in die Lunge gelangt. Beim Einsatz von größeren Wirkstoffanteilen in den Pulvermischungen erfolgt eine Sättigung der aktiven Bereiche der Laktoseoberfläche und die Wirkstoffpartikel sind weniger stark an den Trägerstoff gebunden. Je größer die Wirkstoffkonzentration ist, desto höher wird der schwächer gebundene Anteil, welcher leichter abzutrennen ist (Ganderton, 1992). Die Bildung von festen

Wirkstoffagglomeraten ist aufgrund der schwachen kohäsiven Eigenschaften des Salbutamolsulfats gering und somit steigt die FPD mit größeren Wirkstoffkonzentrationen überproportional an.

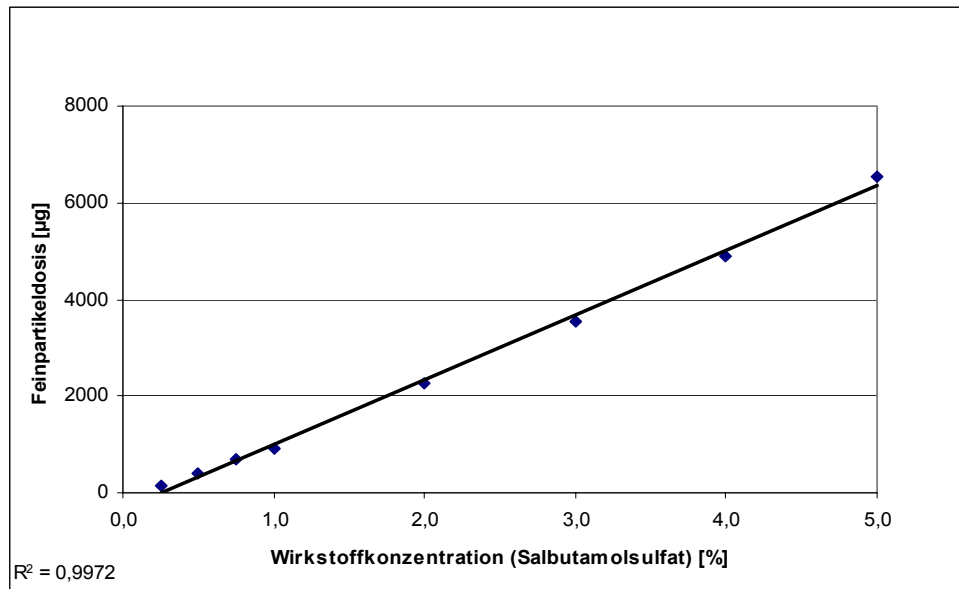


Abbildung 4-40: Korrelation der Feinpartikeldosis gegen die Wirkstoffkonzentration

Die Feinpartikelfractionen zeigen ebenfalls bei niedrigen Wirkstoffgehalten keine konstanten Veränderungen (Abbildung 4-41). Die Charge C3_001 besitzt eine FPF von 12,5% und bei der Erhöhung des Wirkstoffanteiles auf 0,05% sinkt die FPF auf 5,7%, um bei einer weiteren Erhöhung der Wirkstoffmenge (Charge: C3_01) auf 18,7% anzusteigen. Die FPF der Charge C3_02 beträgt 13,5% und ist damit unsignifikant höher als die FPF der Charge C3_001. Ab dem Wirkstoffgehalt von 0,2% steigt die FPF dann stetig bis auf 44,9% (Charge: C3_5) an, wobei die Änderungen nicht linear erfolgen. Bei der Verdopplung der Wirkstoffmenge von 0,5% auf 1% vergrößert sich die FPF nur um einen Wert von 3,8%, während sie bei der Zunahme der Wirkstoffmenge von 1% auf 2% um den Wert 8,9% ansteigt.

Die FPF nimmt bei größeren Wirkstoffanteilen zu, da die Salbutamolsulfatpartikel nicht nur an die aktiven, energiereichen Bereiche der Laktoseoberfläche adsorbieren, sondern auch an energiearme Bereiche. Diese Wirkstoffpartikel können bei dem Inhalationsprozess vom Träger getrennt werden, in die tiefen Lungenregionen gelangen und die FPF erhöhen.

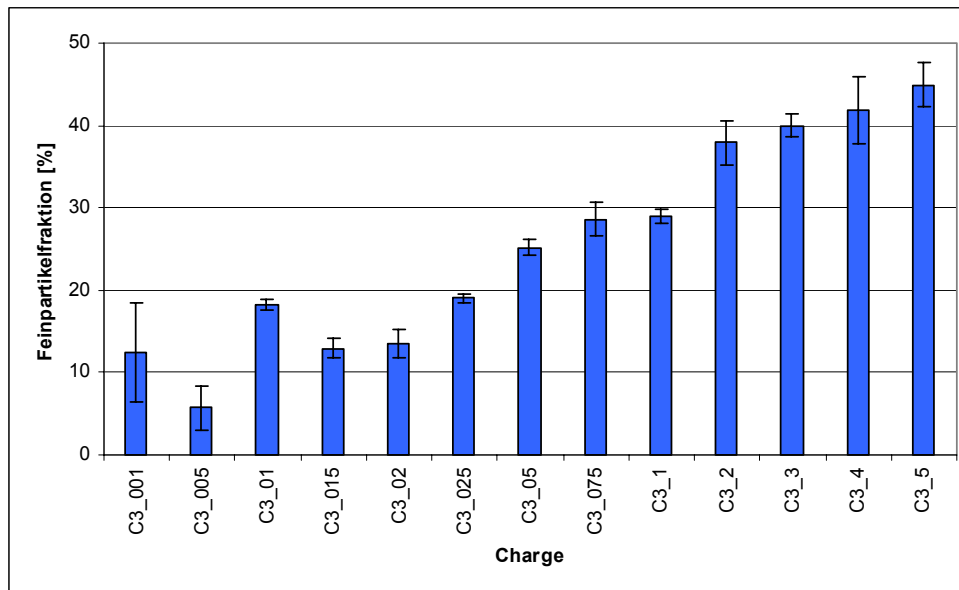


Abbildung 4-41: Feinpartikelfraktion verschiedener Chargen

Die Betrachtung der FPF gegen die Wirkstoffkonzentration zeigt eine Korrelation der beiden Parameter ($R^2 = 0,8017$). Dabei verhalten sich die Mischungen bis zu einer Konzentration von 0,25% noch uneinheitlich, deshalb sind in Abbildung 4-42 die Chargen ab einer Wirkstoffkonzentration von 0,25% aufgetragen. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient 0,8811 und bestätigt den Zusammenhang, dass höhere Wirkstoffanteile die FPF erhöhen.

Sowohl bei der Betrachtung der FPD als auch bei der Betrachtung der FPF liegt ein konstantes Verhalten zur Wirkstoffkonzentration ab einem Anteil des Salbutamolsulfats von 0,25% vor. Diese Konzentration beschreibt ein Maß für die Sättigung der aktiven Bereiche der Laktose und weist auf ein kritisches

Adhäsionslimit hin, welches Young bei einer Konzentration von 0,27% ermittelt hat (Young et al., 2005).

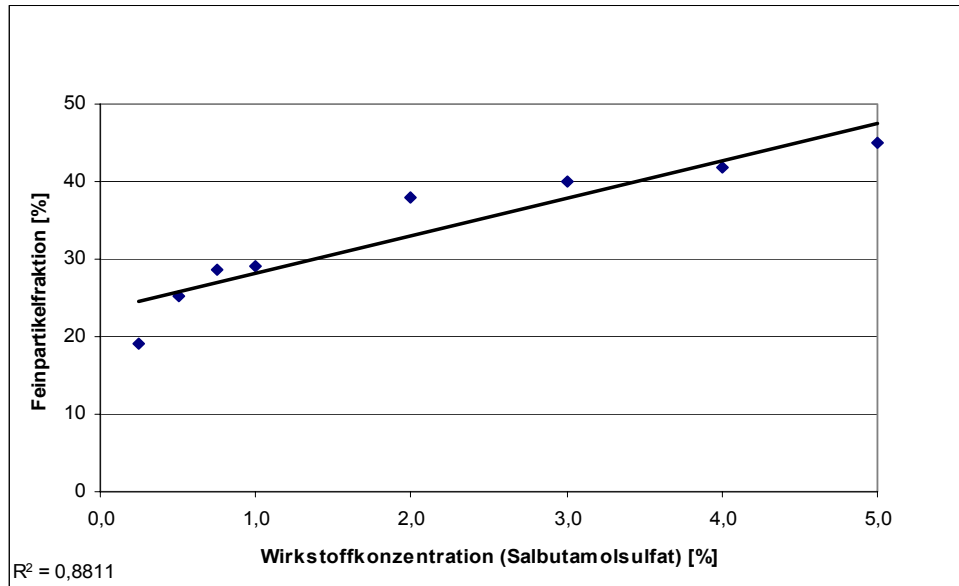


Abbildung 4-42: Korrelation der Feinpartikelfraktion gegen die Wirkstoffkonzentration

4.4.4 Zusammenfassung

Die Untersuchung verschiedener Anteile von Salbutamolsulfat in interaktiven Pulvermischungen zeigt, dass die Wirkstoffkonzentration die Eigenschaften der Mischungen beeinflusst. Die dispersive Oberflächenenergie, die Feinpartikeldosis und die Feinpartikelfraktion steigen mit zunehmender Wirkstoffkonzentration. Dabei liegt bei einer Konzentration von 0,25% ein kritisches Adhäsionslimit vor, ab welchem eine Korrelation der Wirkstoffkonzentration zu den untersuchten Parametern besteht. Bei einer Konzentration von 5% des Wirkstoffes in der Mischung ist die Feinpartikelfraktion am größten. Diese Wirkstoffkonzentration wird aber dennoch nicht üblicherweise in Pulverinhalatoren verwendet, da bei gleich bleibender Wirkstoffmasse pro Inhalation die Gesamtmasse der inhalierten Pulvermischung abnehmen

würde. Eine geringere zu applizierende Pulvermenge führt zu einer schlechteren Dosiergenauigkeit und daher besitzen die typischen Pulvermischungen ein Wirkstoff-Laktose Verhältnis von 1:67,5.

4.5 MODIFIKATION DER LAKTOSEOBERFLÄCHE

4.5.1 Einleitung

Die Eigenschaften der Laktoseoberfläche beeinflussen die Adhäsion des Wirkstoffes an die Laktose (Young et al., 2002; Iida et al., 2003b). Der Wirkstoff soll während des Inhalationsvorganges vom Träger getrennt werden, da der Trägerstoff zu groß ist, um in die Lunge zu gelangen. Die Abtrennung ist dabei von den Adhäsionskräften abhängig und somit beeinflusst die Laktoseoberfläche das aerodynamische Verhalten der interaktiven Pulvermischung. Daher ist die Modifikation der Laktoseoberfläche eine Möglichkeit, die Feinpartikelfraktion zu erhöhen.

Das Ziel der Modifikation ist eine Glättung der Partikeloberfläche, welche durch die Beseitigung von Feinpartikeln auf der Oberfläche erreicht werden kann. Die geglättete Oberfläche – die so genannte „smooth surface“ – kann zu einer besseren Dosiergenauigkeit des Wirkstoffes (Gericke et al., 2002) bzw. zu einer verbesserten FPF der salbutamolsulfathaltigen Pulvermischung (Ganderton, 1992; Zeng et al., 2000b) führen.

Gericke beschreibt die Entstehung einer „smooth surface“ durch die Behandlung der Laktose mit überkritischem Kohlendioxid (Gericke et al., 2003). Dabei werden die Feinanteile auf der Partikeloberfläche verringert und die spezifische Oberfläche wird reduziert.

Eine weitere Methode der Oberflächenbehandlung ist das Anfeuchten von α -Laktose Monohydrat mit einer Ethanol-Wasser-Lösung in einem Mischer. Durch dieses Verfahren wird eine glattere Laktoseoberfläche geschaffen, welche allerdings keine höhere FPF erzeugt (Cocconi et al., 2002).

Die Kristallisation der Laktose in einem Carbopolgel generiert Laktosepartikel mit einer glatten Oberfläche und die daraus hergestellte salbutamolsulfat-

haltige Pulvermischung besitzt eine höhere FPF als die Pulvermischung mit der unbehandelten Laktose (Larhib et al., 2003).

Weitere Methoden zur Glättung der Laktoseoberfläche sind von Colombo bzw. Iida beschrieben worden (Colombo et al., 2000; Iida et al., 2001)

In diesem Kapitel wird die Oberfläche von Laktosepartikeln durch drei verschiedene Methoden verändert und die modifizierte Laktose wird hinsichtlich ihrer physiko-chemischen und aerodynamischen Parameter charakterisiert.

4.5.2 Temperaturkontrolliertes Anlösen der Laktoseoberfläche

4.5.2.1 Versuchsdurchführung

Die Oberflächenrauigkeit von Laktose kann durch einen temperaturkontrollierten Prozess beeinflusst werden, so dass sich die adhäsiven Eigenschaften dieser Laktose ändern (El-Sabawi et al., 2004). Dazu wird eine gesättigte Lösung aus der Laktosecharge C1 (siehe 4.2.1) mit einer Temperatur von 25°C (T_1) unter kontinuierlichem Rühren hergestellt. Nach dem Abfiltrieren von 500 g der Lösung werden 250 g unbehandelte Laktose hinzugefügt und die Temperatur wird langsam erhöht (T_2). Die hergestellten Chargen 190106 und 200106 unterscheiden sich im Endpunkt des Temperaturanstieges und in der Versuchsdauer (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Parameter der Versuchsdurchführung

Charge	T_1 [°C]	T_2 [°C]	t (T_1) [min]	t (T_1 bis T_2) [min]	t (T_2) [min]
190106	25	30	5	10	5
200106	25	40	5	35	15

Die Laktose wird zur Herstellung der Charge 190106 5 min bei 25°C temperiert und dann wird die Temperatur mit einer Geschwindigkeit von

0,5 °C/min auf 30°C erhöht. Die Laktose verbleibt für weitere 5 min in der Lösung, ehe sie nach dem Filtrieren bei 80°C in der Wirbelschicht (Mini Glatt 4, Glatt GmbH, Binzen, Deutschland) bis zu einer Restfeuchte von 0,7% getrocknet wird. Die Charge 200106 wird ebenfalls 5 min bei 25°C temperiert und dann wird die Temperatur innerhalb von 35 min auf 40°C erhöht. Die Temperatur bleibt danach 15 min konstant bei 40°C, ehe die Laktose nach einem Filtrationsschritt in der Wirbelschicht getrocknet wird. Die Restfeuchte beträgt ebenfalls 0,7%.

Die Wasserlöslichkeit von Laktose ist bei 40°C wesentlich höher als bei 30°C (Tabelle 4-29) und deshalb wird ein stärkeres Anlösen der Laktose bei höherer Temperatur erwartet.

Tabelle 4-29: Wasserlöslichkeit von Laktose bei verschiedenen Temperaturen

Temperatur [°C]	Löslichkeit von Laktose in Wasser [g/100g Wasser]
25	21,8
30	24,8
40	32,8

4.5.2.2 Physiko-chemische Parameter

Die Partikelgrößenverteilungen der modifizierten Laktosechargen unterscheiden sich von der Partikelgrößenverteilung der Ausgangslaktose. Der x_{10} -Wert der Ausgangslaktose beträgt mit 121,5 μm das circa Dreifache der x_{10} -Werte der modifizierten Laktosen (Tabelle 4-30). Die weiteren Trenngrenzen der Ausgangslaktose sind ebenfalls größer als die der modifizierten Laktosechargen, weil die Agglomerate der Ausgangsware während des Herstellungsprozesses getrennt werden.

Tabelle 4-30: Partikelgrößenverteilung modifizierter Laktosechargen

Charge	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]
C1	121,5	225,4	314,9
190106	42,0	132,9	228,9
200106	32,5	124,1	259,9

Die Charge 200106, deren Partikelgrößenverteilung in Abbildung 4-43 dargestellt ist, besitzt kleinere x_{10} - und x_{50} -Werte als die Charge 190106, aber der x_{90} -Wert ist um etwa 30 μm größer. Somit schafft die unterschiedliche Temperatur während des Modifikationsprozesses keine konstante Veränderung der Partikelgröße.

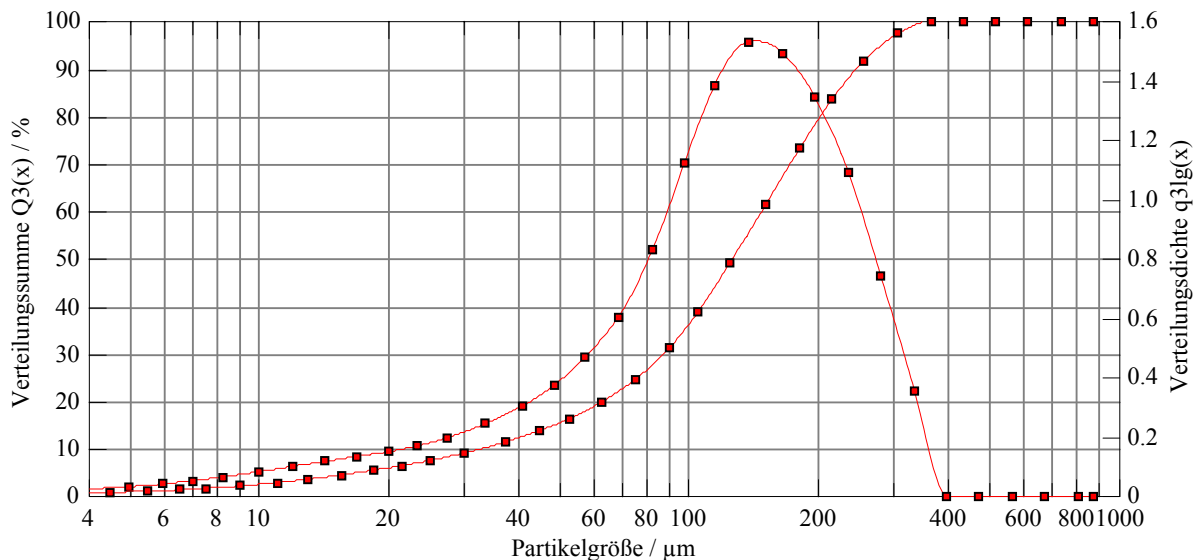


Abbildung 4-43: Partikelgrößenverteilung der Charge 200106

Die Veränderung der Laktosepartikel ist in den REM-Aufnahmen gut zu erkennen (Abbildung 4-44).

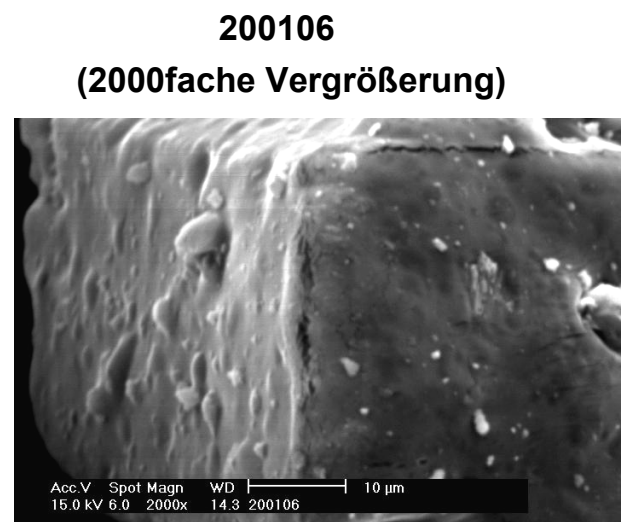
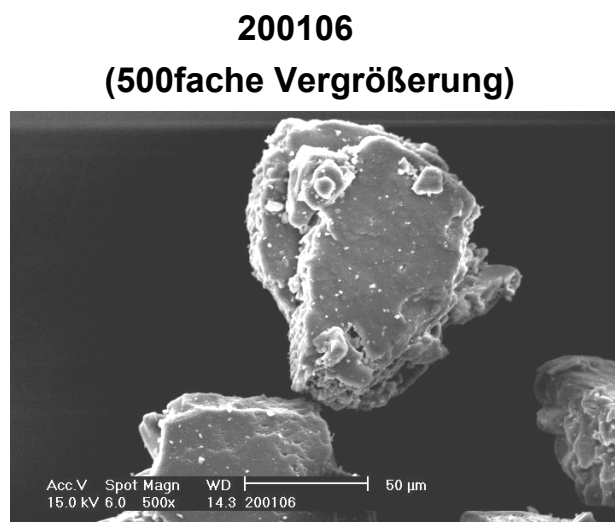
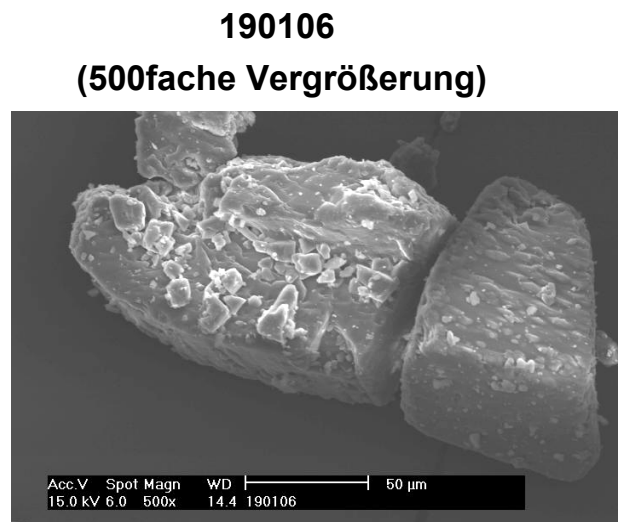
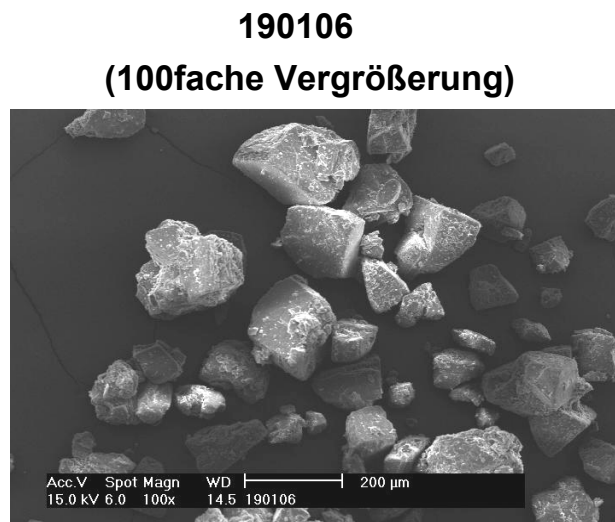
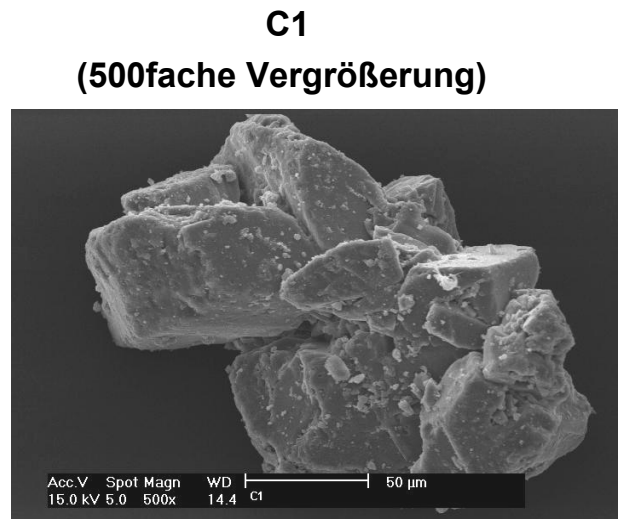
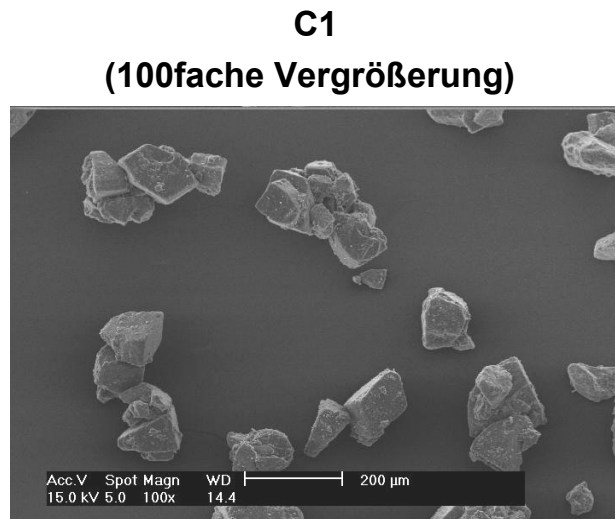


Abbildung 4-44: REM-Aufnahmen ausgewählter Laktosechargen

Bei der unbehandelten Charge C1 liegen die Laktosepartikel als Einzelpartikel und in Agglomeraten vor und auf der Oberfläche der Teilchen sind Feinanteile der Laktose zu sehen. In der 100fachen Vergrößerung der Charge 190106 sind im Vergleich zur Charge C1 mehr Einzelpartikel zu erkennen, welche während des Rührprozesses und der Wirbelschichttrocknung durch Deagglomeration entstanden sind. Auf der Oberfläche der Laktoseteilchen der Charge 190106 sind in der 500fachen Vergrößerung noch Feinanteile zu erkennen und die Oberfläche der Partikel zeigt eine rauhe, schuppige Struktur. Die Oberfläche der Charge 200106 ist dagegen wesentlich glatter und es liegt weniger Feinanteil auf dieser Oberfläche vor als auf der Partikeloberfläche der Chargen C1 bzw. 190106. Die 2000fache Vergrößerung der Charge 200106 zeigt eine glatte Oberfläche, an welcher wenig Feinanteil haftet. Die iGC-Daten weisen darauf hin, dass die Modifikation der Laktoseoberfläche die energetischen Eigenschaften der Partikeloberfläche verändert hat (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: iGC-Daten modifizierter Laktosechargen

Charge	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²]	Adsorptionspotential-peakmaximum Dioxan [J/mol]	Fläche unter der Kurve Dioxan
C1	38,3	4198,2	4,9E-04
190106	45,5	4718,8	5,0E-04
200106	44,8	5053,3	5,5E-04

Die Bestimmung der dispersiven Oberflächenenergie zeigt, dass die modifizierten Laktosechargen eine um mehr als 6 mJ/m² höhere Oberflächenenergie als die Ausgangslaktose besitzen. Die Oberflächenenergie steigt, da Feinanteile, welche hochenergetische Bereiche besetzt haben, abgetrennt worden sind. Diese freien hochenergetischen Bereiche sorgen für eine höhere dispersive Oberflächenenergie.

Die Werte der dispersiven Oberflächenenergie der beiden modifizierten Chargen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Die Oberflächenheterogenität wurde mit dem Eluenten Dioxan bestimmt, da dieser Eluent die besten Zusammenhänge zur FPF herstellt (Abschnitt 4.2.4).

Die Dioxan-Adsorptionspotentialpeakmaxima der beiden modifizierten Laktosen liegen bei höheren Werten als das Peakmaximum der Charge C1.

Die Charge 200106 besitzt mit 5053,3 J/mol das höchste Adsorptionspotentialpeakmaximum und dies weist darauf hin, dass der Eluent Dioxan bei der Charge 200106 mit höher energetischen Bereichen interagiert als bei der Charge 190106. Die Kurvenverläufe in Abbildung 4-45 zeigen, dass die Charge 200106 die größte AUC der drei Chargen besitzt und damit hat diese Charge die höchste Bindungskapazität für Dioxan.

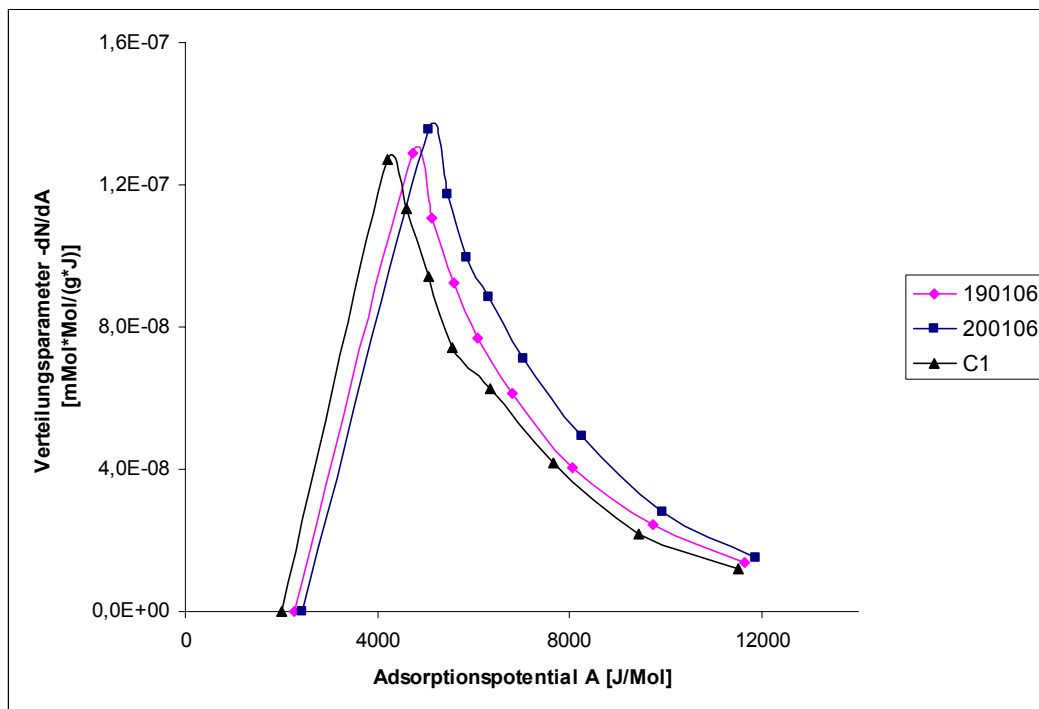


Abbildung 4-45: Heterogenitätsplots der modifizierten Laktosechargen

4.5.2.3 Aerodynamische Untersuchung

Die aerodynamische Untersuchung der interaktiven Pulvermischung ist mit Hilfe des Aerolizers am NGI durchgeführt worden. Dabei wurde die Charge 200106 mit Salbutamolsulfat untersucht, weil die Temperaturänderung um 15°C bei El-Sabawi die größte FPD-Veränderung einer salbutamol-sulfathaltigen Mischung erzeugte (El-Sabawi et al., 2004).

Die Tabelle 4-32 zeigt, dass die Wiederfindung der Charge S_200106 im Vergleich zur Wiederfindung der Charge S_C1 etwas besser ist. Die FPD ist um 34,6 µg angestiegen, aber dieser Anstieg von etwa 25% ist geringer als der von El-Sabawi beschriebene Anstieg der FPD von mehr als 100%. Die FPF ist um etwa 3% angestiegen, aber wegen der hohen relativen Standardabweichung RSD liegt keine signifikante Verbesserung dieses Parameters vor.

Tabelle 4-32: NGI-Daten modifizierter Laktosechargen

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [µg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
S_C1	87,1	138,2	17,2	0,86	5,02
S_200106	92,1	172,8	20,5	5,92	28,86

4.5.2.4 Beurteilung und Diskussion

Die Partikeloberfläche der Charge C1 wurde durch ein temperaturkontrolliertes Anlösen der Laktoseoberfläche geglättet, wobei die Glättung bei einer Temperaturerhöhung um 15°C (Charge: 200106) stärker ausgeprägt ist als bei einer Temperaturerhöhung um 5°C. Die Charge 200106 besitzt eine größere dispersive Oberflächenenergie als die unbehandelte Laktose und der Heterogenitätsplot ist zu höheren Energiebereichen verschoben. Die Bestimmung der aerodynamischen Eigenschaften zeigt aber nur eine geringe

Erhöhung der FPF der modifizierten Laktose im Vergleich zur FPF der Ausgangslaktose.

Obwohl die Methode des temperaturkontrollierten Anlösen die physikochemischen Parameter der Laktose verändert, zeigt das aerodynamische Verhalten der aus dieser Laktose hergestellten Pulvermischung keine signifikante Veränderung.

4.5.3 Modifikation der Laktose durch Anlösen in Ethanol

4.5.3.1 Versuchsdurchführung

In diesem Abschnitt wird die geringe Löslichkeit von α -Laktose Monohydrat in Ethanollösungen genutzt (Ph.Eur., 2005), um die Partikeloberfläche zu modifizieren. Islam et al. beschreiben eine Methode, bei welcher der Feinanteil auf den groben Laktosepartikeln in einer gesättigten Lösung absoluten Ethanols abgetrennt wird, wodurch eine Glättung der Oberfläche erreicht wird (Islam et al., 2004). Diese Methode wurde abgewandelt, um die Versuchsbedingungen bezüglich des Zeitaufwandes und des Materialverbrauches zu optimieren. Die Parameter der Versuchsdurchführung sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Die Chargenbezeichnung besteht aus dem Buchstaben E für Ethanol (entspricht Ethanol 96%), die ersten Ziffern geben den Anteil des Ethanols in der Lösung an und die letzten beiden Ziffern beschreiben die Temperatur der Lösung, die zum Anlösen der Laktose genutzt wird. Es werden 100 g des jeweiligen Lösungsmittels temperiert und diese Lösung wird zu 100 g der Laktosesubcharge C1 gegeben. Die Suspension wird 10 min kontinuierlich auf einer Heizplatte gerührt und danach filtriert. Zum Schluss trocknet die Laktose 48 h bei Raumtemperatur auf Filterpapier und wird danach durch ein 710 μm Sieb gegeben. Diese Maschenweite wurde gewählt, um die Laktoseoberfläche möglichst wenig durch den Siebvorgang zu

beeinflussen. Die Restfeuchten der verschiedenen Chargen liegen im Bereich von 0,4% bis 0,7%.

Tabelle 4-33: Parameter der Versuchsdurchführung mit Ethanol

Charge	Lösungsmittel A	Lösungsmittel B	Anteile A/B	T [°C]
E030	Ethanol	Wasser	0/100	30
E2530	Ethanol	Wasser	25/75	30
E5030	Ethanol	Wasser	50/50	30
E7530	Ethanol	Wasser	75/25	30
E10030	Ethanol	Wasser	100/0	30

4.5.3.2 Physiko-chemische Parameter

Die Partikel der modifizierten Laktose sind kleiner als die Partikel der unbehandelten Laktosecharge C1, weil sich die Agglomerate der Ausgangsware getrennt haben. Untereinander zeigen die modifizierten Laktosechargen kaum Unterschiede (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Partikelgrößenverteilung der mit Ethanol modifizierten Laktosechargen

Charge	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]
C1	121,5	225,4	314,9
E030	67,1	142,1	260,6
E2530	62,6	144,1	248,9
E5030	59,1	147,7	249,0
E7530	65,9	165,1	275,9
E10030	52,5	179,0	512,8

Die x_{10} -Werte der modifizierten Laktosen liegen im Bereich von 52,5 μm bis 67,1 μm und unterscheiden sich kaum voneinander. Die Spanne der x_{50} -Werte reicht von 142,1 μm bis 179,0 μm und auch die x_{90} -Werte unterscheiden sich mit der Ausnahme der Charge E10030 wenig. Der x_{90} -Wert der Charge E10030 ist die einzige Kennzahl der Partikelgrößenverteilung der modifizierten

Laktosechargen, welche größer ist als die entsprechende Kennzahl der unbehandelten Laktose. Dabei liegt dieser Wert um das circa Zweifache höher als die x_{90} -Werte der anderen modifizierten Laktosen. Der Grund dafür ist die bimodale Verteilung, in welcher ein Anteil grober Partikel, welche größer als $500 \mu\text{m}$ sind, vorliegt. Allerdings besitzt das Hauptkontingent der Partikel eine Größe, welche der Größe der anderen modifizierten Laktosechargen ähnlich ist (Abbildung 4-46).

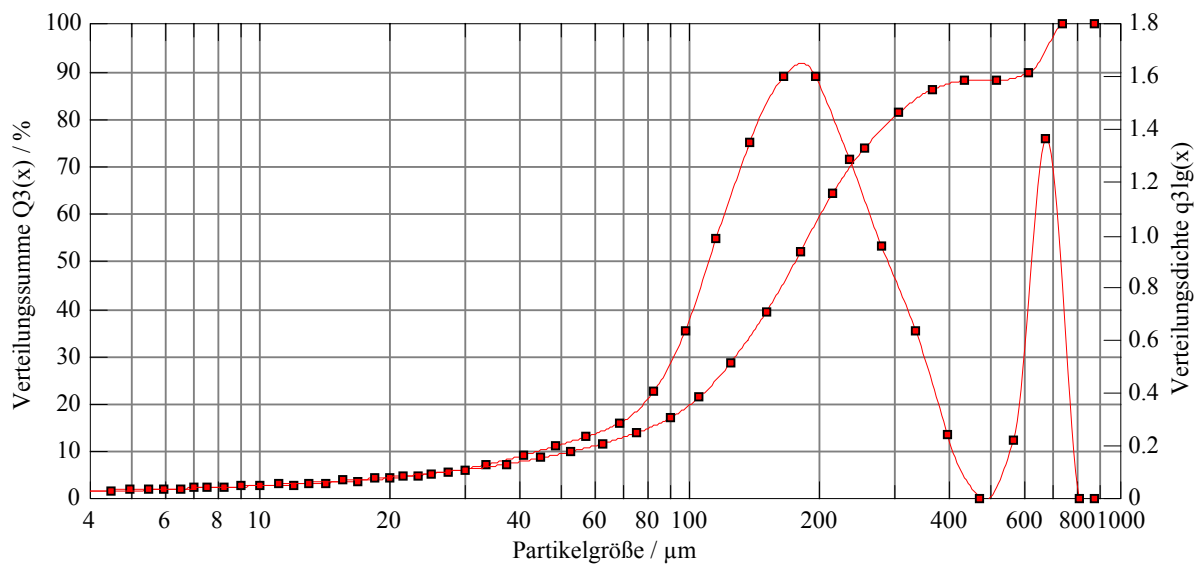
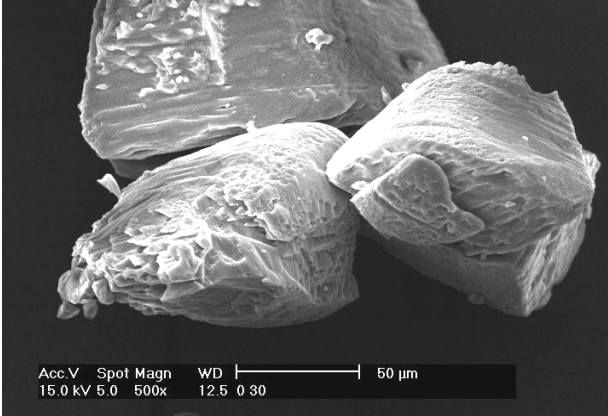


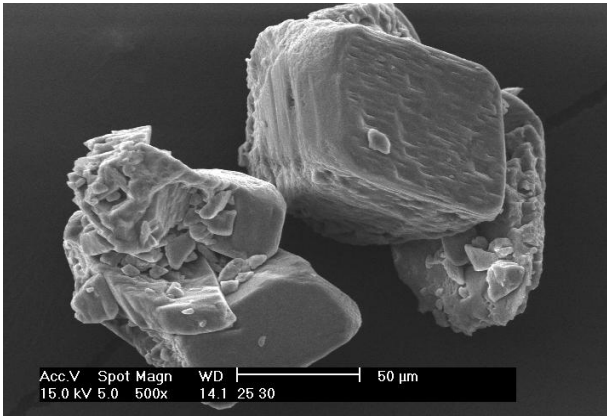
Abbildung 4-46: Partikelgrößenverteilung der Charge E10030

Die REM-Aufnahmen der Laktosepartikel zeigen, dass die Oberflächen durch die Behandlung im Ethanol-Wasser-Gemisch geglättet wurden (Abbildung 4-47). Das Anlösen der Laktose in ethanolhaltigen Lösungen verändert die Partikeloberfläche deutlich im Vergleich zu der unbehandelten Laktosecharge C1. Die modifizierten Oberflächen sind kaum von Feinanteilen belegt und weisen teilweise äußerst glatte Strukturen auf (E2530). Auch die Behandlung mit reinem Wasser erzeugt Partikeloberflächen, auf denen kaum Feinanteile zu erkennen sind (E030).

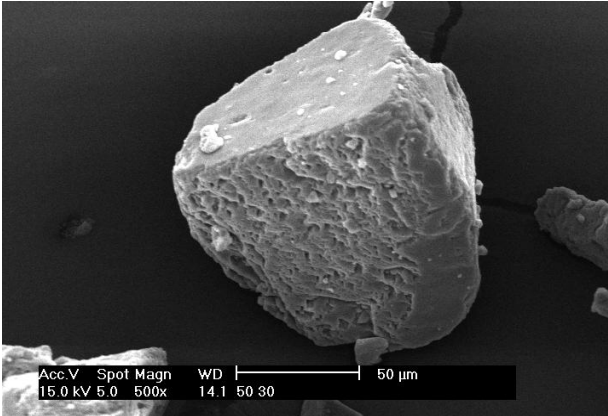
E030



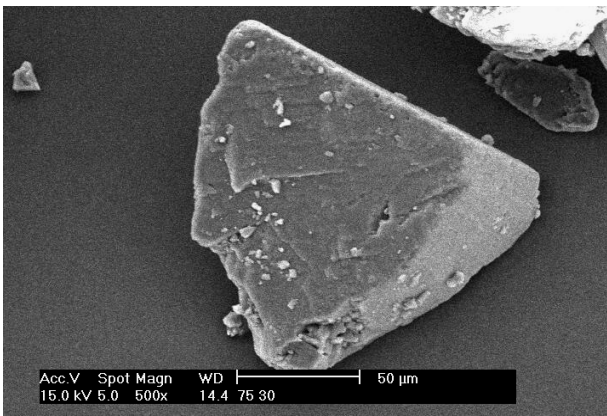
E2530



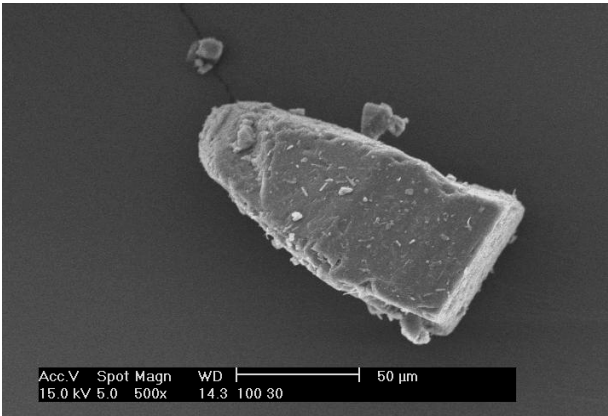
E5030



E7530



E10030



C1

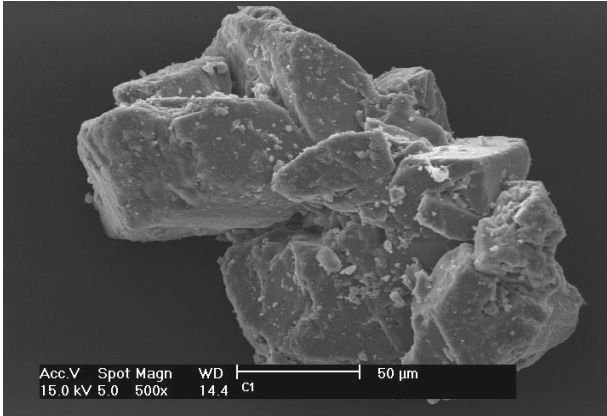


Abbildung 4-47: REM-Aufnahmen der mit Ethanol modifizierten Laktosechargen (500fache Vergrößerung)

Die iGC-Daten der mit einem Ethanol-Wasser-Gemisch modifizierten Laktose sind in Tabelle 4-35 angegeben.

Tabelle 4-35: iGC-Daten der mit Ethanol modifizierten Laktosechargen

Charge	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²]	Adsorptionspotentialpeakmaximum Dioxan [J/mol]	Fläche unter der Kurve Dioxan
C1	38,3	4198,2	4,9E-04
E030	40,8	3781,3	4,8E-04
E2530	43,4	4111,9	4,5E-04
E5030	44,6	4100,8	4,6E-04
E7530	43,1	4725,8	5,3E-04
E10030	44,4	7053,7	7,1E-04

Mit Ausnahme der Charge E030 besitzen die modifizierten Laktosechargen ähnliche dispersive Oberflächenenergien. Die Werte der modifizierten Laktosechargen sind dabei höher als die der unbehandelten Charge C1, weil der abgetrennte Feinanteil energiereiche Bereiche der Oberfläche bedeckt hat. Diese Bereiche liegen nun frei und sorgen für eine Erhöhung der Oberflächenenergie. Des Weiteren beeinflussen die Lösungsmittel die energetischen Parameter, da weder Wasser noch Ethanol durch den Trocknungsprozess vollständig entfernt werden.

Die Charge E030 weist ein besonderes Adsorptionspotentialpeakmaximum auf, denn dies liegt deutlich niedriger als das der unbehandelten Charge C1. Die Chargen E2530 und E5030 besitzen ein ähnliches Maximum wie die Ausgangsware. Ein weiterer Anstieg der Ethanolkonzentration beim Herstellungsprozess erzeugt einen starken Anstieg des Adsorptionspotentialpeakmaximums, welches sich bei der Charge E10030 deutlich von den anderen Maxima abhebt (Abbildung 4-48). Die AUC dieser Charge ist auch wesentlich größer als die der anderen Chargen, so dass die Behandlung mit reinem Ethanol die mit dem Eluenten Dioxan bestimmte Oberflächenheterogenität maßgeblich verändert hat.

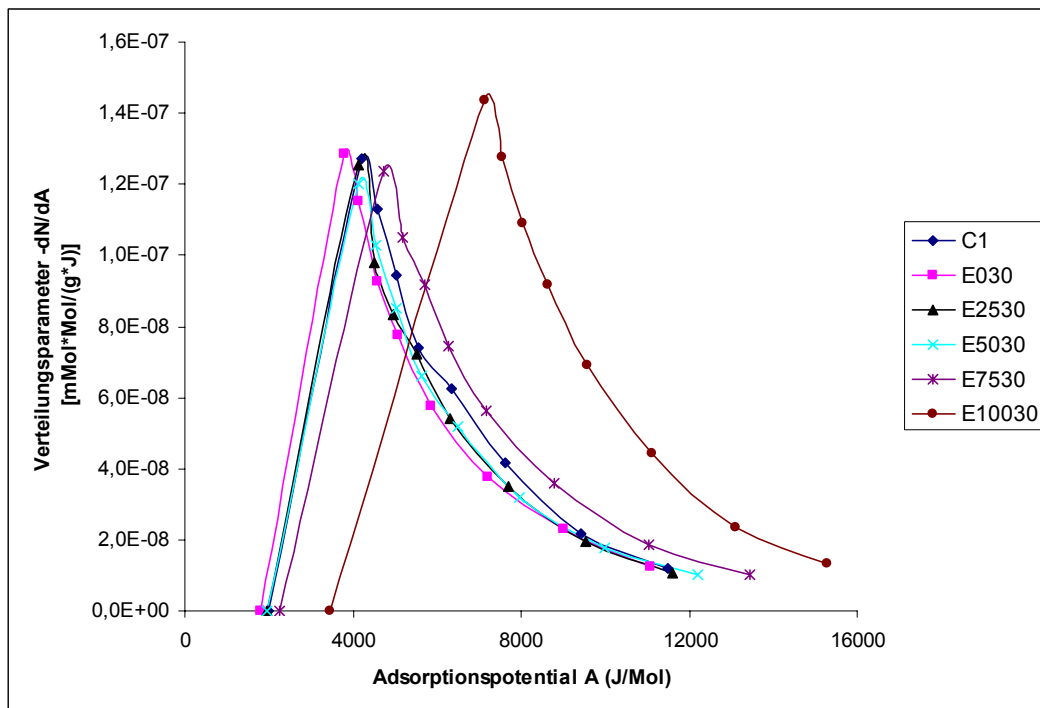


Abbildung 4-48: Heterogenitätsplots der mit Ethanol modifizierten Laktosechargen

4.5.3.3 Aerodynamische Untersuchung

Die Daten der Untersuchung der salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen, welche aus den mit Ethanol modifizierten Laktosechargen hergestellt wurden, sind in Tabelle 4-36 wiedergegeben. Sämtliche Versuche wurden mit dem Aerolizer am NGI durchgeführt. Die Wiederfindung des Wirkstoffes reicht von 69,5% bis 94,4% und zeigt keine Korrelation zum Anteil des Ethanols im Lösungsmittel. Die Charge S_E030 besitzt die gleiche FPD wie die Vergleichscharge S_C1, während die Chargen S_C2530 und S_C5030 geringere FPD-Werte besitzen. Bei den Chargen S_E7530 und S_E10030 steigt die FPD auf 177,5 µg bzw. 254,5 µg an. Der Anstieg der FPD ist auch in den FPF-Werten dieser beiden Chargen zu finden, welche sich signifikant (S_E7530 = *99%-, S_E10030 = **99,9%-Vertrauensbereich) von der FPF der Pulvermischung mit

der unbehandelten Laktose unterscheiden. Die Laktosechargen, welche mit einem Ethanolanteil zwischen 0% und 50% behandelt worden sind, zeigen keine Verbesserung der FPF.

Tabelle 4-36: NGI-Daten der mit Ethanol modifizierten Laktosechargen

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μ g]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
S_C1	87,1	138,2	17,2	0,86	5,02
S_E030	89,9	138,8	16,2	2,97	18,42
S_E2530	78,6	79,9	11,4	2,07	18,18
S_E5030	69,5	80,6	13,5	1,81	13,37
S_E7530	82,3	177,5	23,4	2,91	12,45
S_E10030	94,4	254,5	28,6	2,21	7,70

4.5.3.4 Korrelationsmodelle

Die Chargen S_E7530 und S_E10030 besitzen nicht nur hohe FPF-Werte, sondern auch hohe Adsorptionspotentialpeakmaxima und AUC-Werte mit dem Eluenten Dioxan. Die Korrelation der FPF gegen die Adsorptionspotentialpeakmaxima erzeugt einen Koeffizienten von 0,7508 (nicht dargestellt). Die Auftragung der FPF gegen die AUC zeigt, dass bei einer Erhöhung der AUC die FPF zunimmt und dabei beträgt der Korrelationskoeffizient 0,8616 (Abbildung 4-49).

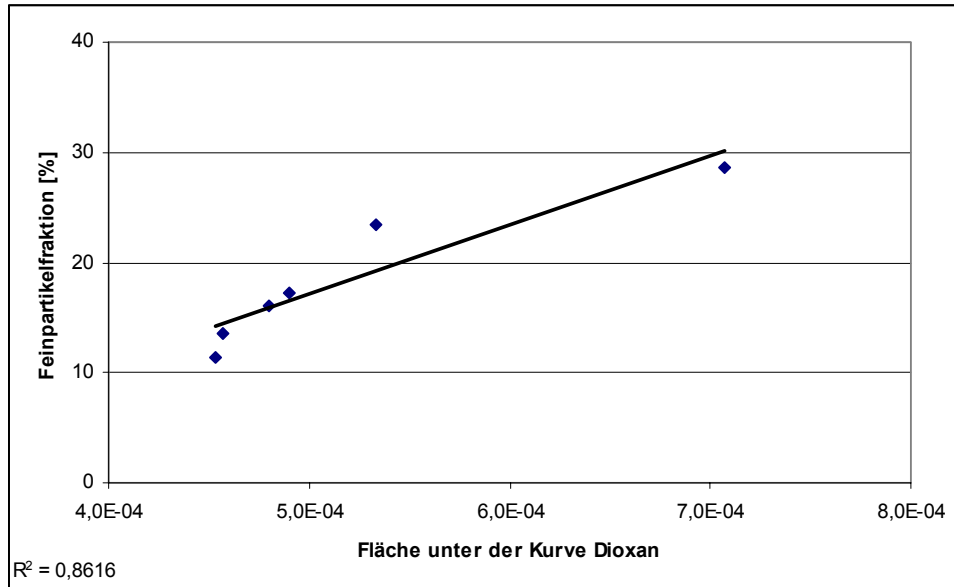


Abbildung 4-49: Korrelation der Feinpartikelfraktion gegen die AUC (Dioxan)

4.5.3.5 Beurteilung und Diskussion

Die Behandlung mit Ethanol-Wasser-Gemischen verändert die Oberfläche der Laktose. Die Glättung der Partikeloberfläche ist dabei von der Ethanolkonzentration abhängig und hat unterschiedliche Auswirkungen auf die Feinpartikelfraktion.

Die stärkste Modifikation, welche anhand der REM-Aufnahmen zu erkennen ist, zeigt die Charge E2530. Die FPF dieser Charge ist die geringste aller modifizierten Chargen und geringer als die FPF der unbehandelten Laktose, weil die Kontaktfläche zwischen dem Wirkstoff und dem Träger sehr groß ist und somit die van der Waals Kräfte ansteigen (Visser, 1989). Dadurch wird die Adhäsion der Partikel verstärkt und weniger Wirkstoffpartikel trennen sich während des Inhalationsprozesses vom Träger, so dass die FPF sinkt.

Die Chargen E7530 und E10030 haben eine etwas rauhere Oberfläche als die Oberflächen der modifizierten Laktosen, welche mit einer geringen Ethanolkonzentration behandelt worden sind. Die Wirkstoffpartikel sind größer als die

Unebenheiten auf der Laktoseoberfläche und somit verringert sich die Kontaktfläche (Abbildung 4-50). Diese Art der Anlagerung des Wirkstoffpartikels an die Laktose, welche die Adhäsionskraft zwischen den Partikeln verringert, ist von Kawashima beschrieben worden (Kawashima et al., 1998). Aufgrund der geringeren Adhäsionskraft steigt der Anteil des Wirkstoffes, welcher während der Inhalation vom Träger abgetrennt wird (Jiang et al., 2005) so dass die Feinpartikelfractionen der Pulvermischung, welche aus diesen Chargen hergestellt werden, ansteigt.

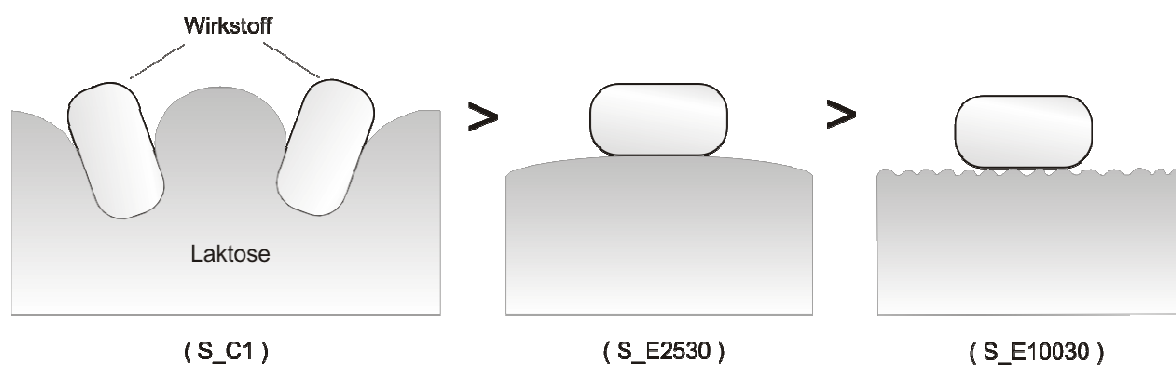


Abbildung 4-50: Rangfolge der Adhäsionskraft von Trägerstoff und Wirkstoff in Abhängigkeit von der Oberflächenrauigkeit (nach Kawashima, 1998)

Die Oberflächenrauigkeit kann zu einer Zunahme oder einer Abnahme der Adhäsion eines Partikels an eine Oberfläche führen. Dieses Verhalten ist abhängig vom Ausmaß der Rauigkeit und der Größe der Partikel (Beach et al., 2002). Aufgrund dessen ist die hohe Rauigkeit der unbehandelten Laktoseoberfläche für eine mittlere FPF von 17,2% verantwortlich. Einige Wirkstoffpartikel sind größer als die Unebenheiten an der Laktoseoberfläche und werden bei der Inhalation abgetrennt, während andere Wirkstoffpartikel in den größeren Vertiefungen eingeschlossen werden und während der Inhalation nicht abgetrennt werden können (Iida et al., 2005).

4.5.4 Modifikation der Laktose durch Anlösen in Methanol

4.5.4.1 Versuchsdurchführung

Die Modifikation von Laktose mit Methanol soll die Fliesseigenschaften und die Stabilität der Laktose bei der Tablettierung erhöhen (Lerk et al., 1983). Deshalb wird in diesem Abschnitt die Behandlung mit Ethanol durch eine Methanolbehandlung ersetzt, um herauszufinden, ob auch die adhäsiven Eigenschaften der Laktose durch diese Behandlung verbessert werden können. Bei diesen Versuchen wird nur reines Methanol verwendet, weil bei der Verwendung von ethanolhaltigen Lösungen die Modifikation mit reinem Ethanol die besten Ergebnisse am NGI erzeugt. Die Tabelle 4-37 gibt die Parameter der Versuchsdurchführung an. Dabei bezeichnet der Buchstabe M der Charge das Lösungsmittel Methanol, welches bei Temperaturen von 40°C, 50°C und 60°C verwendet wird. Die Durchführung des Versuches erfolgte analog den Angaben in 4.5.3.1. Die Restfeuchten der Chargen reichen von 0,4% bis 0,6%.

Tabelle 4-37: Parameter der Versuchsdurchführung mit Methanol

Charge	Lösungsmittel	T [°C]
M10040	Methanol	40
M10050	Methanol	50
M10060	Methanol	60

4.5.4.2 Physiko-chemische Parameter

Bei der Modifikation der Laktoseoberfläche mit reinem Methanol verringert sich wie bei den anderen Modifikationsmethoden die Partikelgröße (Tabelle 4-38). Der x_{10} -Wert ist wesentlich geringer als bei der Ausgangslaktose und nimmt mit steigender Temperatur des Lösungsmittels ab. Die Charge M10040 besitzt

die kleinsten x_{50} - und x_{90} -Werte der Laktosechargen und unterscheidet sich in diesen Kennzahlen von den anderen modifizierten Chargen, welche größere Partikel besitzen.

Tabelle 4-38: Partikelgrößenverteilung der mit Methanol modifizierten Laktosechargen

Charge	x_{10} [μm]	x_{50} [μm]	x_{90} [μm]
C1	121,5	225,4	314,9
M10040	37,5	183,3	304,0
M10050	26,3	228,7	365,7
M10060	11,0	217,9	376,3

Die x_{50} - und x_{90} -Werte der Chargen M10050 und M10060 sind sehr ähnlich und teilweise größer als die Werte der Ausgangslaktose. Die Abbildung 4-51 stellt die schwach bimodale Partikelgrößenverteilung der Charge M10060 dar.

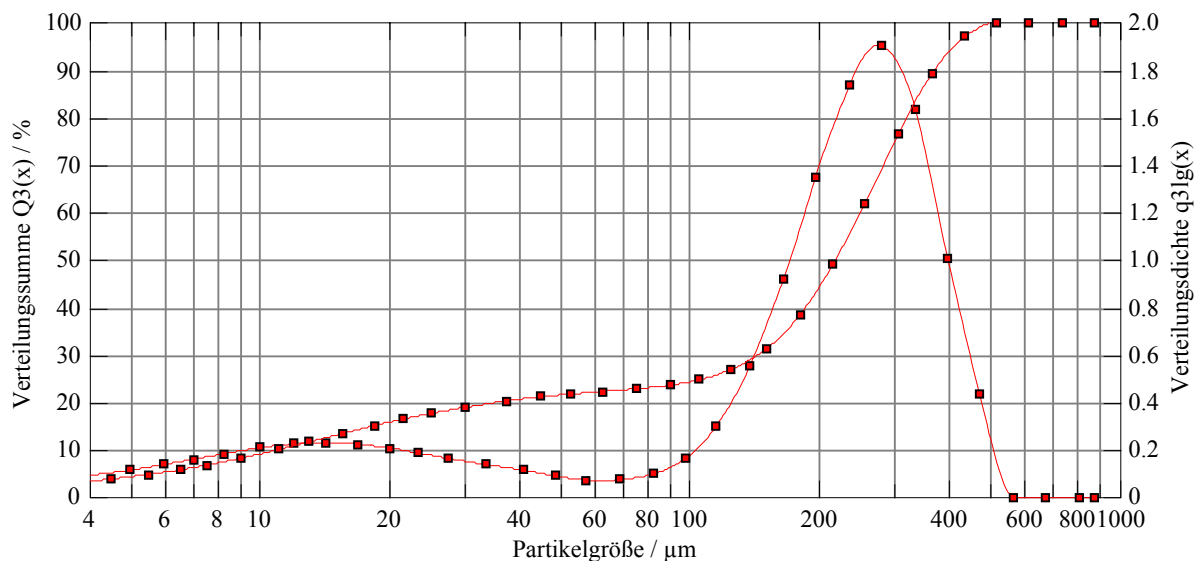


Abbildung 4-51: Partikelgrößenverteilung der Charge M10060

In den REM-Aufnahmen ist zu sehen, dass die Partikeloberfläche bei der Behandlung mit Methanol nicht geglättet wird, sondern dass eine Oberfläche mit einer sehr ungleichmäßigen Struktur entsteht (Abbildung 4-52).

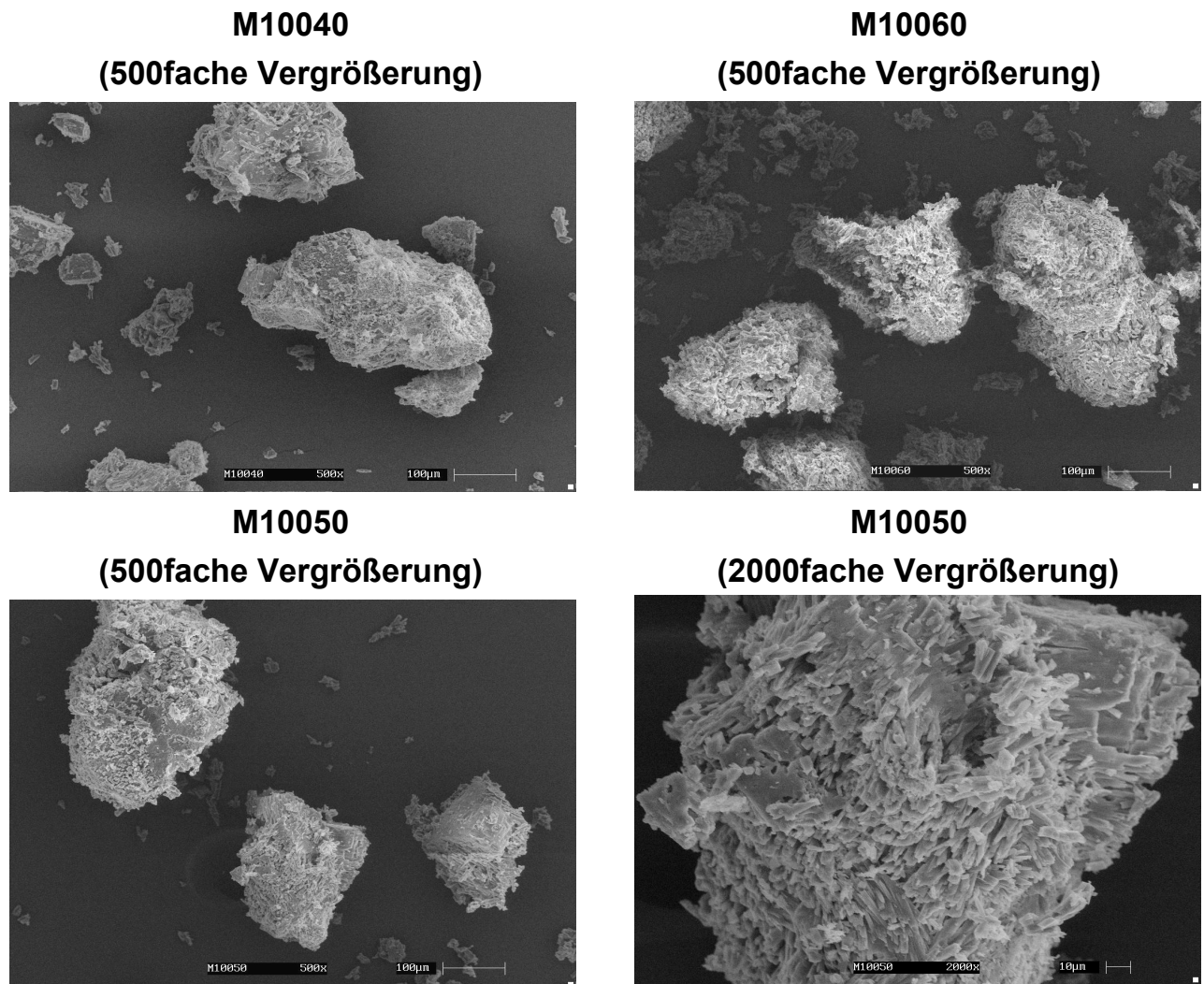


Abbildung 4-52: REM-Aufnahmen der mit Methanol modifizierten Laktosechargen

Schon bei der Herstellung dieser Chargen wurde ein Unterschied zu den mit Ethanol modifizierten Chargen festgestellt, denn die Laktose hat sich während des zehnminütigen Anlösevorganges in eine breiige Masse verwandelt. Dabei musste die Rührgeschwindigkeit erhöht werden, da die Viskosität der Suspension zunahm. Dieses Verhalten ist bei der Behandlung mit einem Ethanol-Wasser-Gemisch nicht beobachtet worden. Ein Grund für dieses differierende Verhalten liegt in der höheren Löslichkeit von Laktose in Methanol im Vergleich zu Ethanol.

In der 2000fachen Vergrößerung der Charge M10050 sind viele Kristalle zu sehen, welche auf der Laktoseoberfläche haften. Diese Teile der Laktose wurden während der Herstellung gelöst und sind dann während des Trocknungsprozesses auskristallisiert. Dadurch erlangen die mit Methanol modifizierten Laktosepartikel eine sehr raue Oberflächenstruktur, welche in der 500fachen Vergrößerung aller drei Chargen zu beobachten ist.

Die dispersive Oberflächenenergie der modifizierten Laktosechargen ist höher als die Oberflächenenergie der Ausgangslaktose und die Energiewerte werden größer mit steigender Temperatur des Methanols, so dass die Charge M10060 mit $42,2 \text{ mJ/m}^2$ die höchste dispersive Oberflächenenergie besitzt (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: iGC-Daten der mit Methanol modifizierten Laktosechargen

Charge	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²]	Adsorptionspotential-peakmaximum Dioxan [J/mol]	Fläche unter der Kurve Dioxan
C1	38,3	4198,2	4,9E-04
M10040	39,4	6603,7	7,2E-04
M10050	40,6	6924,0	8,1E-04
M10060	42,2	7832,4	9,7E-04

Die Bestimmung der Heterogenität mit Dioxan zeigt, dass die Adsorptionspotentialpeakmaxima der modifizierten Laktosen größer sind als die der unbehandelten Laktose. Die Maxima steigen mit zunehmender Temperatur des Lösungsmittels an, wobei diese Gesetzmäßigkeit bei der AUC ebenfalls vorliegt (Abbildung 4-53).

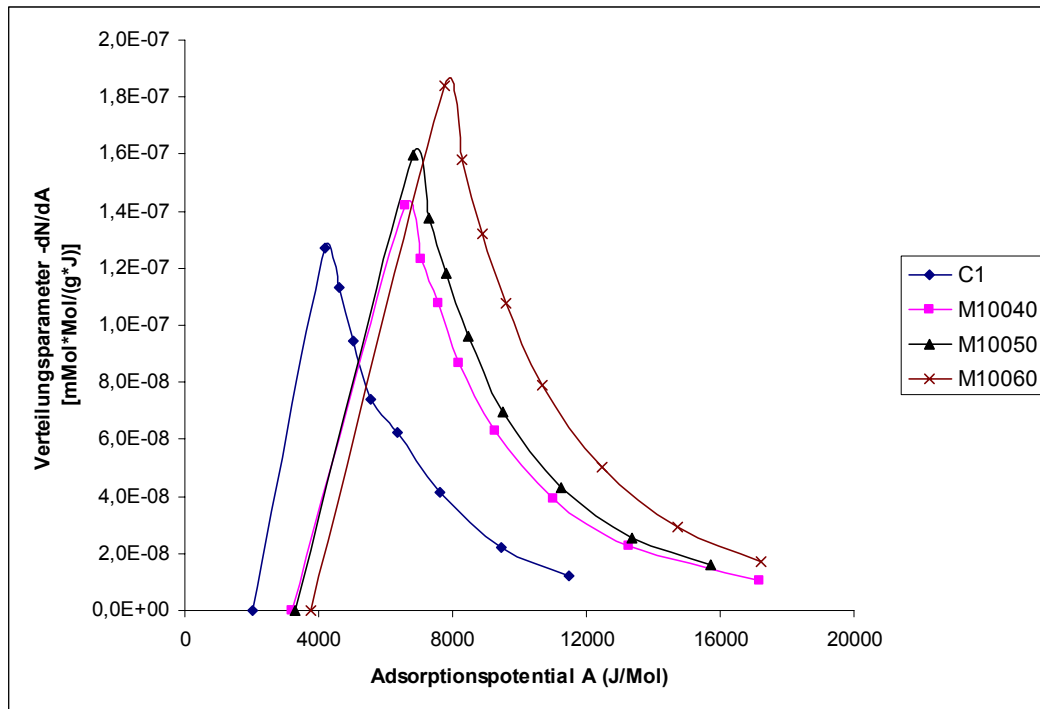


Abbildung 4-53: Heterogenitätsplots der mit Methanol modifizierten Laktosechargen

Die Flächen unter der Kurve sind bei den modifizierten Laktosen wesentlich größer als bei der unbehandelten Laktose und dies zeigt eine höhere Bindungskapazität dieser Laktosen für Dioxan.

4.5.4.3 Aerodynamische Untersuchung

Aus den mit Methanol modifizierten Laktosechargen wurden mit dem Wirkstoff Salbutamolsulfat homogene Pulvermischungen hergestellt und diese wurden mit dem Aerolizer am NGI charakterisiert.

Die Wiederfindungen des Salbutamolsulfats aus den Pulvermischungen der modifizierten Laktosen befinden sich in einem Bereich von 83,7% bis 88,6% (Tabelle 4-40). Die FPD-Werte reichen von 234,2 µg bis 242,4 µg und sind wesentlich größer als die FPD der Pulvermischung der unbehandelten Laktose.

Tabelle 4-40: NGI-Daten der mit Methanol modifizierten Laktosechargen

Charge	Wiederfindung [%]	FPD [μg]	FPF [%]	SD [%]	RSD [%]
S_C1	87,1	138,2	17,2	0,86	5,02
S_M10040	83,7	242,4	30,3	0,91	3,00
S_M10050	84,2	234,2	28,7	2,22	7,74
S_M10060	88,6	242,4	28,4	0,21	0,74

Die Feinpartikelfractionen der modifizierten Laktosen liegen im Bereich von 28,4% bis 30,3% und sind damit signifikant (**99,9%-Vertrauensbereich) höher als die FPF der Charge S_C1, welche nur 17,2% beträgt. Der Unterschied der FPF-Werte der modifizierten Laktosen untereinander ist nicht signifikant.

4.5.4.4 Korrelationsmodelle

Die mit Methanol modifizierten Laktosen besitzen sowohl höhere FPF-Werte als auch größere Oberflächenenergien, Adsorptionspotentialpeakmaxima und AUC-Werte als die unbehandelte Laktose. Im Gegensatz zur Modifikation mit Ethanol liegt hier allerdings keine Korrelation der Parameter vor. Die Charge M10060 weist die höchsten Werte der iGC-Parameter auf, aber die aus dieser Charge hergestellte Pulvermischung besitzt die zweitniedrigste FPF. Somit kann bei der Verringerung dieser iGC-Parameter die FPF sowohl geringer werden (S_C1), als auch ansteigen (S_M10040) und daher ist anhand der mit der iGC ermittelten Parameter keine Vorhersage der FPF möglich.

4.5.4.5 Beurteilung und Diskussion

Die Behandlung der Laktose mit Methanol erzeugt eine Oberfläche, welche sich stark von der Oberfläche der Ausgangslaktose und von den Oberflächen

der anderen modifizierten Laktosen unterscheidet. Das Ergebnis der Modifikation mit Methanol ist keinesfalls eine „smooth surface“, sondern eine äußerst rauhe und zerklüftete Oberfläche.

Die Temperatur des Methanols betrug bei den Versuchen 40°C, 50°C bzw. 60°C und beeinflusst die mit der iGC bestimmten energetischen Eigenschaften der Laktose. Allerdings hat die eingestellte Temperatur keinen Einfluss auf die FPF der aus diesen Chargen hergestellten Pulvermischung. Diese liegt höher als bei der unbehandelten Laktose, aber zwischen den modifizierten Laktosen ist kein Unterschied vorhanden. Die Erhöhung der Feinpartikelfraktion kann durch eine geringere Adhäsionskraft zwischen den Partikeln aufgrund einer kleineren Kontaktfläche erklärt werden (Abbildung 4-50). Ein weiterer Faktor kann die Stabilität der Laktosepartikel sein. Bei der Inhalation können die rekristallisierten Laktosepartikel vom groben Träger abgetrennt werden. Ein Hinweis auf die Ablösung der feinen Teile während der Inhalation gibt die Partikelgrößenverteilung. Bei den mit Methanol modifizierten Laktosepartikeln ist der x_{10} -Wert kleiner als bei den meisten anderen modifizierten Laktosen, was auf das Vorhandensein kleiner Partikel hinweist. Durch die Abtrennung der rekristallisierten Laktosepartikel vom groben Träger wird die Partikelgrößenverteilung des Trägermaterials erniedrigt. Dadurch kann die FPF erhöht werden, weil die kleineren Partikel zu einer intensiven Störung des Luftstroms führen, was zu einer verbesserten Abtrennung der Wirkstoffpartikel von der Laktose führt (Ganderton, 1992).

5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Das Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung eines physiko-chemischen Parameters, welcher den reproduzierbaren Einsatz einer Laktosequalität vorhersagen kann. Um dieses Ziel zu erreichen wurden sowohl physiko-chemische als auch aerodynamische Kenngrößen verschiedener Laktosechargen bestimmt. Weiterhin sollten einerseits verschiedene Methoden zur Herstellung der Laktose untersucht werden und andererseits industriell gefertigte Laktosechargen modifiziert werden, um den lungengängigen Anteil des Wirkstoffes zu erhöhen.

Die Beeinflussung des lungengängigen Anteils des Wirkstoffes wurde zum einen untersucht, indem drei Laktosechargen charakterisiert wurden, welche aus verschiedenen Molkequalitäten hergestellt worden sind. Die Auswahl der Molkequalität beeinflusst dabei die aerodynamischen Eigenschaften der aus der Laktose hergestellten interaktiven Pulvermischungen. Die Mischungen mit der Laktose, welche im Sommer aus Süßmolke hergestellt wird, besitzen sowohl mit Salbutamolsulfat als auch mit Budesonid höhere Feinpartikelfractionen als mit der Laktose, die im Winter aus Süßmolke hergestellt wird. Die Laktosecharge, welche aus einer Sauermolkequalität hergestellt wurde, zeigt geringere und höhere Feinpartikelfractionen als die beiden Süßmolkequalitäten. Im Vergleich der Pulvermischungen von Laktosen, welche aus einer Süßmolke oder einer Sauermolke hergestellt worden sind, zu den Mischungen mit Laktosechargen, welche aus einem nicht spezifizierten Verhältnis der Molkearten hergestellt worden sind, zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Feinpartikelfraktion. Die Untersuchung der Laktosechargen aus verschiedenen Molkequalitäten zeigt also, dass der Zeitpunkt der Laktoseproduktion einen größeren Einfluss auf die Feinpartikelfraktion der Pulvermischung besitzt als die Art der verwendeten Molke.

Die Untersuchung verschiedener Chargen einer Laktosequalität wurde mit neun Subchargen durchgeführt. Diese Subchargen entsprechen einer Spezifikation und sollen daher einen identischen lungengängigen Anteil des Wirkstoffes erzeugen. Die Untersuchungen der aus diesen Laktosechargen hergestellten Pulvermischungen führen allerdings zu dem Ergebnis, dass der lungengängige Anteil der eingesetzten Modellarzneistoffe Budesonid und Salbutamolsulfat differiert. Die Unterschiede treten sowohl zwischen den einzelnen Chargen als auch bei der Verwendung der verschiedenen Inhalatoren Novolizer und Aerolizer auf. Der Einfluss des Inhalators beim Inhalationsvorgang wird hierbei aufgrund der höheren Feinpartikelfractionen bei der Nutzung des Novolizers im Vergleich zum Aerolizer deutlich. Die Betrachtung der Feinpartikelfractionen, welche mit einem Inhalator erzielt worden sind, zeigt teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Chargen, obwohl die physiko-chemischen Parameter der Laktosechargen überwiegend ähnlich sind. Die Methode der inversen Gaschromatographie weist im Vergleich zu den anderen analytischen Methoden am besten auf Unterschiede der physiko-chemischen Eigenschaften hin. Mit Hilfe dieser Methode wurden die dispersive Oberflächenenergie und die Oberflächenheterogenität der Laktose bestimmt. Die Korrelationsversuche dieser iGC-Daten mit den aerodynamischen Eigenschaften zeigen aber nur bei ausgewählten Chargen eine Gesetzmäßigkeit. Bei der Betrachtung sämtlicher Subchargen können die iGC-Daten die Feinpartikelfractionen der aus der Laktose hergestellten Pulvermischung nicht vorhersagen.

Diese Vorhersage ist bei der Untersuchung der unterschiedlichen Molkequalitäten als Zwischenprodukt der Laktoseherstellung möglich. Bei der Verwendung des Wirkstoffes Budesonid in der Pulvermischung weist die Zunahme der dispersiven Oberflächenenergie auf eine erhöhte Feinpartikelfraktion hin. Die dispersive Oberflächenenergie korreliert allerdings nicht mit den NGI-Daten der salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen. Für die Vorhersage der Feinpartikelfractionen dieser Mischungen ist das

Adsorptionpotentialpeakmaximum der Oktan-Heterogenitätsplots der geeignete Parameter.

Die Oberflächenheterogenität kann auch die adhäsiven Eigenschaften der Laktosechargen vorhersagen, welche unterschiedlichen Lagerbedingungen ausgesetzt worden sind. Die Lagerung der interaktiven Mischungen über 24 Wochen bei 25°C und 20% RH führt zu geringeren Feinpartikelfractionen. Die Verringerung der Feinpartikelfraktion der budesonidhaltigen Pulvermischungen korreliert mit der Zunahme des Adsorptionpotentialpeakmaximums des Oktan-Heterogenitätsplots. Hier liegt die gleiche Gesetzmäßigkeit vor, welche bei der Untersuchung der Laktosen aus unterschiedlichen Molkequalitäten herausgefunden wurde. Eine weitere Möglichkeit der Vorhersage der aerodynamischen Eigenschaften der Budesonidmischungen wird durch die Bestimmung der AUC der Heterogenitätsplots geschaffen. Dabei weist eine höhere, mit dem Eluenten Ethanol bestimmte, AUC auf die Zunahme der Feinpartikelfraktion hin. Die AUC-Werte können allerdings keinen Hinweis auf die sinkende Feinpartikelfraktion der Salbutamolmischungen geben.

Die Lagerung der Laktose führt mit zunehmender Lagertemperatur und Zunahme der relativen Luftfeuchtigkeit bei den salbutamolsulfathaltigen Pulvermischungen zu einer Verringerung der Feinpartikelfraktion. Die dispersive Oberflächenenergie zeigt keinen Zusammenhang zu diesem aerodynamischen Parameter. Im Gegensatz zu den salbutamolsulfathaltigen Mischungen zeigen die Pulvermischungen, welche aus der bei 25°C und 60% RH gelagerten Laktose mit Budesonid hergestellt wurden, eine Zunahme der Feinpartikelfraktion im Vergleich zur ungelagerten Laktose. Die Lagerung der Laktose bei 40°C und 75% RH führt dagegen zu einer Verringerung der Feinpartikelfraktion. Die Werte der dispersiven Oberflächenenergie korrelieren bei diesen Budesonidmischungen mit den Werten der Feinpartikelfraktion, wobei eine hohe Feinpartikelfraktion durch einen geringen Wert der Oberflächenenergie vorhergesagt wird.

Das Ziel, eine Kenngröße zu charakterisieren, welche das adhäsive Verhalten der Laktose vorhersagen kann, wird teilweise erreicht. Die Bestimmung der Oberflächenheterogenität der Laktose generiert Parameter, welche mit der Feinpartikelfraktion der aus dieser Laktose hergestellten Pulvermischung korrelieren. Diese Korrelation ist allerdings nicht unbeschränkt auf sämtliche Laktosechargen übertragbar und hängt auch vom verwendeten Arzneistoff ab. Die Untersuchung von Pulvermischungen mit Wirkstoffkonzentrationen im Bereich von 0,01% bis 5% zeigt eine Beeinflussung sowohl der physikochemischen als auch der aerodynamischen Eigenschaften. In den REM-Aufnahmen ist zu erkennen, dass bei einer Wirkstoffkonzentration von 5% fast die gesamte Laktoseoberfläche mit Salbutamolsulfatpartikeln bedeckt ist. Dabei zeigt sich ab einer Wirkstoffkonzentration von 0,25% ein stetiger Anstieg der dispersiven Oberflächeenergie, welche mit der Wirkstoffkonzentration korreliert. Die Feinpartikelfraktion besitzt bei einer Konzentration des Salbutamolsulfats von 5% die größten Werte.

Die Modifikation der Laktose wurde mit verschiedenen Verfahren durchgeführt, welche in der durchgeführten Art und Weise nicht in der Literatur beschrieben sind, wobei die Prozesse zu optisch erkennbaren Veränderungen der Laktoseoberfläche führen. Dabei entstehen einerseits sehr glatte Oberflächen, während die Behandlung der Laktose mit Methanol zu einer sehr unregelmäßigen Oberflächenstruktur führt. Die Charakterisierung der modifizierten Laktosechargen mit der iGC zeigt teilweise deutliche Änderungen der Oberflächenenergie und Oberflächenheterogenität. Eine signifikante Verbesserung der adhäsiven Eigenschaften der Laktose wird dabei durch die Modifikation mit reinem Ethanol bzw. Methanol erreicht. Aus diesem Grund kann die Modifikation der Laktoseoberfläche als Erfolg bezeichnet werden.

6 ABSTRACT

The aim of this study was to research a physico-chemical parameter which can be related to the reproducible use of lactose. To achieve this, physico-chemical and also aerodynamic characteristics were analyzed in different lactose batches. In addition, different methods for the production of lactose were examined and industrially produced lactose batches were modified to increase the amount of respirable drugs.

The manipulation of the amount of drug which was able to reach the lungs was examined by characterization of three lactose batches which were produced from different qualities of whey. The choice of whey influences the aerodynamic properties of the interactive powder mixtures produced with an active drug substance and the respective lactose quality. The mixtures with lactose which was produced from sweet whey gained in summer, both with salbutamol and budesonide, possess higher fine particle fractions than lactose which is made in winter with sweet whey. The lactose batch which was made from sour whey showed less and higher fine particle fractions than both the sweet whey. There was no significant difference in the fine particle fraction when comparing the powder mixtures of lactose which were produced from sweet whey or sour whey to the mixtures with lactose batches which did not have any specified proportion of the whey types. The examination of the lactose batches from different whey qualities therefore shows that the time when the lactose is produced has a greater influence on the fine particle fraction of the powder mixtures than the type of lactose which is used.

The examination of different batches of lactose was carried out with nine sub-batches. These sub-batches all complied with the current product specification and should therefore produce an identical amount of drug which can reach the lungs. However, the investigations of the powder mixtures which were produced from these lactose batches resulted in different amounts of the

model drugs budesonide and salbutamol which were capable of reaching the lungs. The differences occurred both between the individual batches and also with the use of the different inhalers Novolizer and Aerolizer. The influence of the inhaler during the inhaling process is clear due to the higher fine particle fractions when using the Novolizer as compared to the Aerolizer. The observation of the fine particle fractions which were obtained with one inhaler showed in part significant differences between the batches, although the physico-chemical parameters of the lactose batches were mostly similar. The inverse gas chromatographic method (iGC) showed most clearly the differences in physico-chemical properties compared to the other analytical methods. With the aid of this method the dispersive surface energy and the surface heterogeneity of the lactose were determined. However, a correlation of the iGC data with the aerodynamic properties was only possible with part of the analytical batches. When looking at all the sub-batches the iGC data cannot be used to predict the fine particle fraction of the powder mixtures produced from lactose.

This prediction is possible for the examination of the different whey qualities as an intermediate product of the lactose production. When budesonide is used in the powder mixture the increase in the dispersive surface energy indicates a higher fine particle fraction. However, the dispersive surface energy does not correlate with the NGI data of the powder mixtures which contain salbutamol. For the prediction of the fine particle fraction of those mixtures the adsorption potential peak maximum of the octane heterogeneity plot is a suitable parameter.

The surface heterogeneity can also predict the adhesive properties of the lactose batches which were exposed to different storage conditions. Storage of the ordered mixtures over 24 weeks at 25°C and 20% RH led to lower fine particle fractions. The reduction in the fine particle fraction of the powder mixtures with budesonide correlates to the increase in the adsorption potential peak maximum of the octane heterogeneity plot. Here the same rule applies

as was seen with the examination of the lactose types from different wheys. A further possibility for predicting the aerodynamic behavior of the budesonide mixtures is created by the determination of the AUC of the heterogeneity plot. Here a higher AUC which was determined by the eluent ethanol indicates the increase in the fine particle fraction. However, the AUC values do not provide any evidence to the decreasing fine particle fraction of the salbutamol mixtures.

Storage of lactose resulted in a decrease of fine particle fraction in the powder mixtures with salbutamol with increasing storage temperature and increasing relative air humidity. The dispersive surface energy does not show any link to this aerodynamic parameter. Complementary to the mixtures with salbutamol, the lactose powder mixtures which were produced with budesonide and stored at 25°C and 60% RH showed an increase in the fine particle fraction as compared to the lactose which was not stored. In contrast to this, storage of lactose at 40°C and 75% RH led to a decrease in the fine particle fraction. The values of the dispersive surface energy correlate in these budesonide mixtures to the values of the fine particle fraction, and here a high fine particle fraction is predicted by a lower value of the surface energy.

The objective of determining a characteristic size which can predict the reproducible application of lactose was partially met. The examination of the surface properties of the lactose generates parameters which correlate to the fine particle fraction of the powder mixture made from this lactose. However, this correlation is not unrestrictedly transferable to all the lactose batches and depends also on the drug used.

The examination of powder mixtures with drug concentrations in the range of 0.01% to 5% shows an influence on physico-chemical and aerodynamic parameters. In the REM photographs it can be seen that nearly the whole lactose surface is covered at a drug concentration of 5%. There is a constant increase in the dispersive surface energy with drug concentrations higher than

0.25%. The fine particle fraction has the highest value at a concentration of the salbutamol sulfate of 5%.

The modification of lactose was carried out with different processes which have not been disclosed in the literature. These processes led to optical changes in the lactose surface. Thereby very smooth surfaces are formed, then again the treatment of lactose with methanol led to a very irregular surface structure. The characterization of the modified lactose batches by iGC shows partly clear changes in the surface energy and surface heterogeneity. A significant improvement of the adhesive properties of the lactose is reached here by the modification with pure ethanol or methanol. For this reason the modification of the lactose surface can be considered as a potential process to influence the adhesive/cohesive properties of lactose crystals.

7 ANHANG

7.1 HPLC-ANALYTIK

7.1.1 Apparativer Aufbau

Für die chromatographischen Untersuchungen kam eine HPLC-Anlage zum Einsatz, welche sich aus den folgenden Bestandteilen zusammensetzt: eine Kontron HPLC Pumpe Typ 525, ein Kontron Detektor Typ 535, ein Kontron Autosampler Typ 560 (alle Kontron Instruments, Italien) und ein Säulenofen Jetstream 2-Plus (Thermotechnic Products GmbH, Österreich). Die Auswertung erfolgte mit der Software Geminyx und die Konzentrationen der jeweiligen Proben wurden mittels Kalibriergeraden über die Peakflächen unter Verwendung eines externen Standards berechnet. Die verwendeten Fließmittel, welche vor dem Gebrauch 20 min im Ultraschallbad entgast wurden, sind aus Materialien von HPLC-Qualität und doppelt destilliertem Wasser aus der hauseigenen Anlage Finn-Aqua 75-E-4 (FinnAqua, Finnland) hergestellt worden. Alle Untersuchungen wurden bei isokratischen Bedingungen durchgeführt.

7.1.2 Salbutamolsulfat

Stationäre Phase:	Merck Kartuschensystem												
Säule:	LiChroChart 125-4 gefüllt mit LiChrosorb RP 18 (5 µm)												
Vorsäule:	LiChroChart 4-4 gefüllt mit LiChrospher 100 RP 18 (5 µm)												
Mobile Phase:	<table> <tr> <td>Puffersystem</td> <td>61,5 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(0,1 M Phosphorsäure + 0,2 M Natriumdihydrogenphosphat)</td> </tr> <tr> <td>Aqua bidest.</td> <td>538,5 ml</td> </tr> <tr> <td>Heptansulfonsäure-Natrium</td> <td>1,1 g</td> </tr> <tr> <td>Methanol</td> <td>400 ml</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Der pH-Wert wird auf den Wert 3,0 eingestellt</td> </tr> </table>	Puffersystem	61,5 ml	(0,1 M Phosphorsäure + 0,2 M Natriumdihydrogenphosphat)		Aqua bidest.	538,5 ml	Heptansulfonsäure-Natrium	1,1 g	Methanol	400 ml	Der pH-Wert wird auf den Wert 3,0 eingestellt	
Puffersystem	61,5 ml												
(0,1 M Phosphorsäure + 0,2 M Natriumdihydrogenphosphat)													
Aqua bidest.	538,5 ml												
Heptansulfonsäure-Natrium	1,1 g												
Methanol	400 ml												
Der pH-Wert wird auf den Wert 3,0 eingestellt													
Flussrate:	1,2 ml/min												
Retentionszeit:	3,4 min												
Wellenlänge:	238 nm												

7.1.3 Budesonid

Stationäre Phase:	Merck Kartuschensystem	
Säule:	LiChroChart 125-4 gefüllt mit LiChrosorb RP 18 (5 µm)	
Vorsäule:	LiChroChart 4-4 gefüllt mit LiChrospher 100 RP 18 (5 µm)	
Mobile Phase:	Acetonitril	450 ml
	Aqua bidest.	550 ml
Flussrate:	1,2 ml/min	
Retentionszeit:	4,1 min	
Wellenlänge:	254 nm	

7.2 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
Aqua bidest.	Zweifach destilliertes Wasser
AUC	Area Under The Curve
BET	Brunauer, Emmet, Teller
Bud	Budesonid
bzw.	beziehungsweise
Ch. Bez.	Chargenbezeichnung
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DPI	Dry Powder Inhaler
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DVS	Dynamic Vapour Sorption
ECD	Effective Cut-Off Diameter
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
FEV1	Forced-Expiratory-Volume
FPD	Feinpartikeldosis
FPF	Feinpartikelfraktion
g	Gramm
h	Stunde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
iGC	inverse Gaschromatographie
j	Joule
kPa	Kilopascal
kV	Kilovolt
kW	Kilowatt
l	Liter
m ²	Quadratmeter
mA	Milliampere

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

mg	Milligramm
min	Minute
mJ	Millijoule
ml	Milliliter
NGI	Next Generation Impactor
PEF	Peak-Expiratory-Flow
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
REM	Rasterelektronenmikroskop
RH	Relative Humidity
RSD	Relative Standard Deviation
SBS	Salbutamolsulfat
SD	Standard Deviation
SE	Surface Energy
T	Temperatur
t	Zeit
USP	United States Pharmacopeia
X ₁₀	Partikeldurchmesser für 10% des Kontingents
X ₅₀	Partikeldurchmesser für 50% des Kontingents
X ₉₀	Partikeldurchmesser für 90% des Kontingents
z.B.	zum Beispiel

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Adam, A. C., Rubio-Teixeira, M. und Polaina, J.: Lactose: the milk sugar from a biotechnological perspective. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 44 (2004): 553-557.
- Angberg, M., Nystroem, C. und Castensson, S.: Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. III. Crystallographic changes due to water vapor uptake in anhydrous lactose powder. *International Journal of Pharmaceutics* 73 (1991): 209-220.
- Bansal, B. K., Hamann, J., Grabowski, N. T. und Singh, K. B.: Variation in the composition of selected milk fraction samples from healthy and mastitic quarters, and its significance for mastitis diagnosis. *Journal of Dairy Research* 72 (2005): 144-152.
- Beach, E. R., Tormoen, G. W., Drelich, J. und Han, R.: Pull-off force measurements between rough surfaces by atomic force microscopy. *Journal of Colloid and Interface Science* 247 (2002): 84-99.
- Begat, P., Morton, D. A., Staniforth, J. N. und Price, R.: The cohesive-adhesive balances in dry powder inhaler formulations I: Direct quantification by atomic force microscopy. *Pharmaceutical Research* 21 (2004a): 1591-1597.
- Begat, P., Morton, D. A., Staniforth, J. N. und Price, R.: The cohesive-adhesive balances in dry powder inhaler formulations II: influence on fine particle delivery characteristics. *Pharmaceutical Research* 21 (2004b): 1826-1833.
- Belgacem, M. N. und Gandini, A.: Inverse gas chromatography as a tool to characterize dispersive and acid-base properties of the surface of fibers and powders. *Surfactant Science Series* 80 (1999): 41-124.
- Bell, J. H., Hartley, P. S. und Cox, J. S.: Dry powder aerosols. I. A new powder inhalation device. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 60 (1971): 1559-1564.
- Berard, V., Lesniewska, E., Andres, C., Pertuy, D., Laroche, C. und Pourcelot, Y.: Dry powder inhaler: influence of humidity on topology and adhesion studied by AFM. *International Journal of Pharmaceutics* 232 (2002): 213-224.

- Bolzen, N.: Pulver zur Inhalation: Physikochemische Charakterisierung, Herstellung und Optimierung. Dissertation. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Kiel, Christian-Albrechts-Universität. (2001)
- Bruchhausen, F. v. und Hager, H. H. J.: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Berlin [u.a.], Springer (1990)
- Brunauer, S., Emmett, P. H. und Teller, E.: Adsorption of gases in multimolecular layers. *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938): 309-319.
- Buckton, G.: Surface characterization: understanding sources of variability in the production and use of pharmaceuticals. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 47 (1995): 265-275.
- Buckton, G., Chidavaenzi Owen, C. und Koosha, F.: The effect of spray-drying feed temperature and subsequent crystallization conditions on the physical form of lactose. *AAPS PharmSciTech* 3 (2002): 37.
- Buhl, R., Berdel, D., Criege, C.-P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D. und Pfeiffer-Kascha, D. (2006). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie*. Stuttgart, Thieme Verlag KG. 60: 139-183.
- Byrn, S., Pfeiffer, R., Ganey, M., Hoiberg, C. und Poochikian, G.: Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations. *Pharmaceutical Research* 12 (1995): 945-954.
- Byron, P. R.: Prediction of drug residence times in regions of the human respiratory tract following aerosol inhalation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 75 (1986): 433-438.
- Chidavaenzi, O. C. B., G.; Koosha, F.; Pathak, R.: The use of thermal techniques to assess the impact of feed concentration on the amorphous content and polymorphic forms present in spray dried lactose. *International Journal of Pharmaceutics* 159 (1997): 67-74.
- Cline, D. und Dalby, R.: Predicting the quality of powders for inhalation from surface energy and area. *Pharmaceutical Research* 19 (2002): 1274-1277.

- Cocconi, D., Penotti, C., Bettini, R., Young, P., Price, R., Colombo, P. und Marriott, C.: Inhalation mixtures of antiasmatic drugs with smoothed lactose. *Respiratory Drug Delivery VIII* (2002) 739-741.
- Colombo, P., Catellani, P. L., Massimo, G., Santi, P., Bettini, R., Cocconi, D., Cagnani, S. und Ventura, P.: Surface smoothing of lactose particles for dry powder inhalers. *Respiratory Drug Delivery VII* (2000) 629-631.
- Concessio, N. M., VanOort, M. M., Knowles, M. R. und Hickey, A. J.: Pharmaceutical dry powder aerosols: correlation of powder properties with dose delivery and implications for pharmacodynamic effect. *Pharmaceutical Research* 16 (1999): 828-834.
- de Boer, A. H., Gjaltema, D. und Hagedoorn, P.: Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers Part 2: Effect of peak flow rate (PIFR) and inspiration time on the in vitro drug release from three different types of commercial dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics* 138 (1996): 45-56.
- de Boer, A. H., Gjaltema, D., Hagedoorn, P. und Frijlink, H. W.: Comparative in vitro performance evaluation of the Novopulmon 200 Novolizer and Budesonid-ratiopharm Jethaler: two novel budesonide dry powder inhalers. *Pharmazie* 59 (2004): 692-699.
- Dickhoff, B. H., de Boer, A. H., Lambregts, D. und Frijlink, H. W.: The interaction between carrier rugosity and carrier payload, and its effect on drug particle redispersion from adhesive mixtures during inhalation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59 (2005): 197-205.
- Dorris, G. M. und Gray, D. G.: Adsorption of n-alkanes at zero surface coverage on cellulose paper and wood fibers. *Journal of Colloid and Interface Science* 77 (1980): 353-362.
- Egermann, H. und Orr, N. A.: Ordered mixtures - interactive mixtures. *Powder Technology* 36 (1983): 117-118.
- El-Sabawi, D., Young, P. M., Edge, S. und Price, R.: Modification of Lactose Carriers for Dry Powder Inhalers Using Novel Temperature Controlled Surface Etching. *Respiratory Drug Delivery IX*, Palm Springs, California. Vol. 3 (2004) 733-736.
- Feeley, J. C.: Powder Characterization Tests: Can They Make a Difference in Product Development. *Respiratory Drug Delivery VIII*, Tucson, Arizona, USA, Interpharm Press (2002)

- Feeley, J. C., York, P., Sumbly, B. S. und Dicks, H.: Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulfate, before and after micronization. *International Journal of Pharmaceutics* 172 (1998): 89-96.
- Fowkes, F. M.: Attractive forces at interfaces. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry (Washington, D. C.)* 56 (1964): 40-52.
- Frieß, S. und Kutz, G.: Pulverinhalatoren. *Deutsche Apotheker Zeitung* 133 (1993): 1242-1245.
- Ganderton, D.: The Generation of Respirable Clouds Form Coarse Powder Aggregates. *Journal of Biopharmaceutical Sciences* 3 (1992): 101-105.
- Gericke, S., Wolf, M., Kroeber, H., Teipel, U. und Steffens, K.-J.: Contact angle and specific surface of α -lactose monohydrate after treatment with supercritical carbon dioxide. *Pharmazeutische Industrie* 65 (2003): 619-623.
- Gericke, S., Wolf, M. und Steffens, K.-J.: Influence of the treatment with supercritical carbon dioxide on particle wettability. *Pharmazeutische Industrie* 64 (2002): 1293-1296.
- Grimsey, I. M., Feeley, J. C. und York, P.: Analysis of the surface energy of pharmaceutical powders by inverse gas chromatography. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 91 (2002): 571-583.
- Groneberg, D. A., Witt, C., Wagner, U., Chung, K. F. und Fischer, A.: Fundamentals of pulmonary drug delivery. *Respiratory Medicine* 97 (2003): 382-387.
- Heng, P. W. und Staniforth, J. N.: The effect of moisture on the cohesive properties of microcrystalline celluloses. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 40 (1988): 360-362.
- Hersey, J. A.: Ordered mixing: a new concept in powder mixing practice. *Powder Technology* 11 (1975): 41-44.
- Hickey, A. J.: Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols. *Pharmaceutical Technology* 18 (1994): 58-64.
- Hickey, A. J., Martonen, T. B. und Yang, Y.: Theoretical relationship of lung deposition to the fine particle fraction of inhalation aerosols. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 71 (1996): 185-90.

- Hooton, J. C., Jones, M. D. und Price, R.: Predicting the behavior of novel sugar carriers for dry powder inhaler formulations via the use of a cohesive-adhesive force balance approach. *Journal of pharmaceutical sciences* 95 (2006): 1288-1297.
- Hudson, C. S. und Brown, F. C.: The Heats of Solution of the Three Forms of Milk Sugar. *Journal of the American Chemical Society* 30 (1908): 960-971.
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K. und Leuenberger, H.: Evaluation of flow properties of dry powder inhalation of salbutamol sulfate with lactose carrier. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* 49 (2001): 1326-1330.
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K. und Leuenberger, H.: Effect of surface covering of lactose carrier particles on dry powder inhalation properties of salbutamol sulfate. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* 51 (2003a): 1455-1457.
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K. und Leuenberger, H.: Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* 51 (2003b): 1-5.
- Iida, K., Todo, H., Okamoto, H., Danjo, K. und Leuenberger, H.: Preparation of dry powder inhalation with lactose carrier particles surface-coated using a Wurster fluidized bed. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* 53 (2005): 431-434.
- Ilias, S. und Douglas, P. L.: Inertial impaction of aerosol particles on cylinders at intermediate and high Reynolds numbers. *Chemical Engineering Science* 44 (1989): 81-99.
- Islam, N., Stewart, P., Larson, I. und Hartley, P.: Lactose surface modification by decantation: are drug-fine lactose ratios the key to better dispersion of salmeterol xinafoate from lactose-interactive mixtures? *Pharmaceutical Research* 21 (2004): 492-499.
- Jashnani, R. N. und Byron, P. R.: Dry powder aerosol generation in different environments: performance comparisons of albuterol, albuterol sulfate, albuterol adipate and albuterol stearate. *International Journal of Pharmaceutics* 130 (1996): 13-24.

- Jiang, R. G., Pan, W. S., Wang, C. L. und Liu, H.: Use of recrystallized lactose as carrier for inhalation powder of interferon $\alpha 2b$. *Pharmazie* 60 (2005): 632-633.
- Karhu, M., Kuikka, J., Kauppinen, T., Bergstrom, K. und Vidgren, M.: Pulmonary deposition of lactose carriers used in inhalation powders. *International Journal of Pharmaceutics* 196 (2000): 95-103.
- Kassem, N. M., Ganderton, D.: The influence of carrier surface on the characteristics of inspirable powder aerosols. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 42 (1990): 11P.
- Kassem, N. M., Ho, K.K.L., Ganderton, D.: The effect of air flow and carrier size on the characteristics of an inspirable cloud. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 41 (1989): 14P.
- Kawashima, Y., Serigano, T., Hino, T., Yamamoto, H. und Takeuchi, H.: Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate. *International Journal of Pharmaceutics* 172 (1998): 179-188.
- Kerr, R. A.: Can the Kyoto climate treaty be saved from itself? *Science* (Washington, D. C.) 290 (2000): 920-921.
- Kleppmann, W.: Taschenbuch Versuchsplanung - Produkte und Prozesse optimieren. München [u.a.], Hanser (2001)
- Köhler, D. Wirksamkeit und Akzeptanz von Pulverinhalatoren. *PZ Prisma*. 3.Jahrgang, Nr.1: 27-29.
- Lambregts, D., Gruben, K. und de Boer, A. H.: Importance of the choice of lactose in combination with dry powder inhalers. *Drug delivery to the lungs* 15, London, UK (2005) 157-160.
- Larhrib, H., Martin, G. P., Marriott, C. und Prime, D.: The influence of carrier and drug morphology on drug delivery from dry powder formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 257 (2003): 283-296.
- Larhrib, H., Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C. und Pritchard, J.: The use of different grades of lactose as a carrier for aerosolised salbutamol sulphate. *International Journal of Pharmaceutics* 191 (1999): 1-14.
- Lerk, C. F., Andrae, A. C., de Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Zuurman, K., de Hoog, P., Kussendrager, K. und van Leverink, J.: Increased binding

- capacity and flowability of alpha-lactose monohydrate after dehydration. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35 (1983): 747-748.
- Lerk, C. F., Andrae, A. C., de Boer, A. H., de Hoog, P., Kussindrager, K. und van Leverink, J.: Alterations of alpha-lactose during differential scanning calorimetry. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 73 (1984): 856-857.
- Lucas, P., Anderson, K. und Staniforth, J. N.: Protein deposition from dry powder inhalers: fine particle multiplets as performance modifiers. *Pharmaceutical Research* 15 (1998): 562-569.
- Markefka, P.: Oberflächeneigenschaften von Laktose als Hilfsstoff in der pulmonalen Applikation. Dissertation. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Kiel, Christian-Albrechts-Universität. (2004)
- Marple Virgil, A., Olson Bernard, A., Santhanakrishnan, K., Mitchell Jolyon, P., Murray Sharon, C. und Hudson-Curtis Buffy, L.: Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part II: Archival calibration. *Journal of aerosol medicine : official journal of the International Society for Aerosols in Medicine I* 16 (2003a): 301-324.
- Marple Virgil, A., Roberts Daryl, L., Romay Francisco, J., Miller Nicholas, C., Truman Keith, G., Van Oort, M., Olsson, B., Holroyd Michael, J., Mitchell Jolyon, P. und Hochrainer, D.: Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design. *Journal of aerosol medicine : official journal of the International Society for Aerosols in Medicine II* 16 (2003b): 283-299.
- Martonen, T. B. und Katz, I. M.: Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effects of ventilatory parameters. *Pharmaceutical Research* 10 (1993): 871-878.
- Milchindustrie-Verband: Verfahrensbeschreibung für Pharmalactose. *Pharmazeutische Industrie* 56 (1994): 835.
- Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH (1997)
- Newell, H. E. und Buckton, G.: Inverse gas chromatography: investigating whether the technique preferentially probes high energy sites for mixtures of crystalline and amorphous lactose. *Pharmaceutical Research* 21 (2004): 1440-1444.

- Newell, H. E., Buckton, G., Butler, D. A., Thielmann, F. und Williams, D. R.: The use of inverse phase gas chromatography to measure the surface energy of crystalline, amorphous, and recently milled lactose. *Pharmaceutical Research* 18 (2001a): 662-666.
- Newell, H. E., Buckton, G., Butler, D. A., Thielmann, F. und Williams, D. R.: The use of inverse phase gas chromatography to study the change of surface energy of amorphous lactose as a function of relative humidity and the processes of collapse and crystallisation. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS* 217 (2001b): 45-56.
- Newman, S. P.: Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 88 (1985): 152S-160S.
- Newman, S. P. und Clarke, S. W.: Therapeutic aerosols 1--physical and practical considerations. *Thorax* 38 (1983): 881-886.
- Ph.Eur.: 5.Ausgabe, Grundwerk 2005, Monographiengruppen. Stuttgart [u.a.], Deutscher Apotheker-Verlag [u.a.] (2005)
- Pison, U., Herold, R. und Schuerch, S.: The pulmonary surfactant system: biological functions, components, physicochemical properties and alterations during lung disease. *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects* 114 (1996): 165-184.
- Pitcairn, G. R., Hooper, G., Luria, X., Rivero, X. und Newman, S. P.: A scintigraphic study to evaluate the deposition patterns of a novel anti-asthma drug inhaled from the Cyclohaler dry powder inhaler. *Advanced Drug Delivery Reviews* 26 (1997): 59-67.
- Podczeck, F.: The relationship between physical properties of lactose monohydrate and the aerodynamic behavior of adhered drug particles. *International Journal of Pharmaceutics* 160 (1998): 119-130.
- Praphulla, H. B. und Anantakrishnan, C. P.: Composition of milk. I. Influence of breed, season, and time of milking on copper, iron, sodium, potassium, chlorine, and lactose content. *Indian Journal of Dairy Science* 11 (1958): 48-58.
- Price, R., Young, P. M., Edge, S. und Staniforth, J. N.: The influence of relative humidity on particulate interactions in carrier-based dry powder inhaler formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 246 (2002): 47-59.

- Prime, D., Atkins, P. J., Slater, A. und Sumbly, B.: Review of dry powder inhalers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 26 (1997): 51-58.
- Ramakrishnan, B., Shah, P. S. und Qasba, P. K.: alpha-Lactalbumin (LA) stimulates milk beta-1,4-galactosyltransferase I (beta 4Gal-T1) to transfer glucose from UDP-glucose to N-acetylglucosamine. Crystal structure of beta 4Gal-T1 x LA complex with UDP-Glc. *Journal of biological chemistry* 276 (2001): 37665-37671.
- Sander, S.: Experimentelle Bestimmung von Adsorptionsgleichgewichten und Evaluation von Adsorptionsgleichgewichtsmodellen. Dissertation. Fachbereich Chemie. Universität Oldenburg. (2000)
- Schmidt, P. C. und Weyhing, K.: Pulverinhalate aus der Nähe betrachtet. *Deutsche Apotheker Zeitung* 145 (2005): 68-75.
- Sommier, N., Porion, P., Evesque, P., Leclerc, B., Tchoreloff, P. und Couarraze, G.: Magnetic resonance imaging investigation of the mixing-segregation process in a pharmaceutical blender. *International Journal of Pharmaceutics* 222 (2001): 243-258.
- Srichana, T., Martin, G. P. und Marriott, C.: Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 7 (1998): 73-80.
- Staniforth, J. N.: Performance-modifying influences in dry powder inhalation systems. *Aerosol Science and Technology* 22 (1995): 346-353.
- Staniforth, J. N.: Pre-formulation aspects of dry powder aerosols. *Respiratory Drug Delivery V, Program and Proceedings, [International Symposium], 5th, Phoenix, Apr. 28-May 2, 1996(1996): 65-73.*
- Steckel, H.: Entwicklung und Charakterisierung FCKW freier Darreichungsformen zur pulmonalen Applikation. Dissertation. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Kiel, Christian-Albrechts-Universität. (1997)
- Steckel, H.: Inhalations powders - a simple dosage form for pulmonary delivery? *Swiss Pharma* Nr. 9a(2002): 15 - 28.
- Steckel, H.: Inhalationspulver - Neuere Entwicklungen bei Pulverinhalatoren. *PZ Prisma* 10 (2003): 145-157.

- Steckel, H. und Bolzen, N.: Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations. *International Journal of Pharmaceutics* 270 (2004): 297-306.
- Steckel, H., Markefka, P., teWierik, H. und Kammelar, R.: Functionality testing of inhalation grade lactose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57 (2004): 495-505.
- Steckel, H. und Müller, B. W.: In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices. *International Journal of Pharmaceutics* 154 (1997a): 19-29.
- Steckel, H. und Müller, B. W.: In vitro evaluation of dry powder inhalers II: influence of carrier particle size and concentration on in vitro deposition. *International Journal of Pharmaceutics* 154 (1997b): 31-37.
- Swaminathan, V., Cobb, J. und Saracovan, I.: Measurement of the surface energy of lubricated pharmaceutical powders by inverse gas chromatography. *International Journal of Pharmaceutics* 312 (2006): 158-165.
- Tee, S. K., Marriott, C., Zeng, X. M. und Martin, G. P.: The use of different sugars as fine and coarse carriers for aerosolised salbutamol sulphate. *International Journal of Pharmaceutics* 208 (2000): 111-123.
- Thielmann, F. und Butler, D.: Determination of the dispersive surface energy of Paracetamol by pulse inverse gas chromatography at infinite dilution. *SMS Application Note* 202 (2001): 1-5.
- Thielmann, F. und Florian, I.: The Measurement of Isotherms by Pulse Inverse Gas Chromatography. *SMS Application Note* 208 (2001): 1-8.
- Thielmann, F. und Levoguer, C.: IGC - A new instrument technique for characterising the physico-chemical properties of pharmaceutical materials. *SMS Application Note* 301 (2002): 1-9.
- Thielmann, F. und Pearse, D.: The Determination of Surface Heterogeneity Profiles on Graphite by Inverse Gas Chromatography. *SMS Application Note* 222 (2002).
- Ticehurst, M. D., Rowe, R. C. und York, P.: Determination of the surface properties of two batches of salbutamol sulfate by inverse gas chromatography. *International Journal of Pharmaceutics* 111 (1994): 241-249.

- Ticehurst, M. D., York, P., Rowe, R. C. und Dwivedi, S. K.: Characterization of the surface properties of α -lactose monohydrate with inverse gas chromatography, used to detect batch variation. *International Journal of Pharmaceutics* 141 (1996): 93-99.
- Timsina, M. P., Martin, G. P., Marriott, C., Ganderton, D. und Yianneskis, M.: Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics* 101 (1994): 1-13.
- Traini, D., Young, P. M., Jones, M., Edge, S. und Price, R.: Comparative study of erythritol and lactose monohydrate as carriers for inhalation: atomic force microscopy and in vitro correlation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 27 (2006): 243-251.
- Visser, J.: Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. *Powder Technology* 58 (1989): 1-10.
- Weda, M., Zanen, P., de Boer, A. H., Gjaltema, D., Ajaoud, A., Barends, D. M. und Frijlink, H. W.: Equivalence testing of salbutamol dry powder inhalers: in vitro impaction results versus in vivo efficacy. *International Journal of Pharmaceutics* 249 (2002): 247-255.
- Wedel, M. und Fyrnys, B.: Simulated In-use Performance of Sofotec's Dry Powder Inhaler, the Novolizer. *Respiratory Drug Delivery IX*, Palm Springs, California. Vol. 3 (2004) 689-692.
- Wehle, S.: Einsatz von Cyclodextrin-Derivaten zur Suspensionsstabilisierung in Dosieraerosolen. Dissertation. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Kiel, Christian-Albrechts-Universität. (2002)
- Wetterlin, K.: Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharmaceutical Research* 5 (1988): 506-508.
- Wong, D. Y. T., Wright, P. und Aulton, M. E.: The deformation of α -lactose monohydrate and anhydrous α -lactose monocystals. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 14 (1988): 2109-2126.
- Worth, H., Buhl, R., Cegla, U., Criege, C.-P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Meister, R., Nowak, D., Petro, W., Rabe, K. F., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T. und Wettengel, R. (2002). Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*. Stuttgart, Thieme Verlag KG. 56: 704-738.

- Young, P. M., Cocconi, D., Colombo, P., Bettini, R., Price, R., Steele, D. F. und Tobyn, M. J.: Characterization of a surface modified dry powder inhalation carrier prepared by "particle smoothing". *Journal of Pharmaceutical Pharmacology* 54 (2002): 1339-1344.
- Young, P. M., Edge, S., Traini, D., Jones, M. D., Price, R., El-Sabawi, D., Urry, C. und Smith, C.: The influence of dose on the performance of dry powder inhalation systems. *International Journal of Pharmaceutics* 296 (2005): 26-33.
- Young, P. M., Price, R., Tobyn, M. J., Buttrum, M. und Dey, F.: Investigation into the effect of humidity on drug-drug interactions using the atomic force microscope. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92 (2003): 815-822.
- Zanen, P., Van Spiegel, P. I., Van der Kolk, H., Tushuizen, E. und Enthoven, R.: The effect of the inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation system. *International Journal of Pharmaceutics* 81 (1992): 199-203.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C. und Pritchard, J.: The effects of carrier size and morphology on the dispersion of salbutamol sulphate after aerosolization at different flow rates. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 52 (2000a): 1211-1221.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C. und Pritchard, J.: The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics* 200 (2000b): 93-106.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Tee, S. K., Ghoush, A. A. und Marriott, C.: Effects of particle size and adding sequence of fine lactose on the deposition of salbutamol sulphate from a dry powder formulation. *International Journal of Pharmaceutics* 182 (1999): 133-144.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Tee, S.-K. und Marriott, C.: The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulfate in an air stream in vitro. *International Journal of Pharmaceutics* 176 (1998): 99-110.
- Zeng, X. M., Pandhal, K. H. und Martin, G. P.: The influence of lactose carrier on the content homogeneity and dispersibility of beclomethasone dipropionate from dry powder aerosols. *International Journal of Pharmaceutics* 197 (2000c): 41-52.

Danksagung

Mein Dank gilt als erstes Herrn PD Dr. Hartwig Steckel (Hardy) für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und für die Bereitstellung des interessanten und aktuellen Promotionsthemas. Du hast Dir trotz Deiner vielen anderen Baustellen immer die Zeit genommen, Fragen zu beantworten und Ergebnisse zu diskutieren.

Mein weiterer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Dr. B.W. Müller für seinen Einsatz für die Kieler Technologie, so dass es für mich möglich war, in diesem sehr gut ausgestatteten Institut zu arbeiten.

Ein großer Dank gilt der Firma Meggle, die mich bei meiner Arbeit finanziell unterstützt hat und immer unkompliziert Laktose für die Versuche zur Verfügung gestellt hat. Hierbei möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Schwarz für die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei allen Kollegen der letzten Jahre. Viele Momente unserer gemeinsamen Feiern, Kongresse und Exkursionen werden für mich unvergessen bleiben.

Zu Beginn meiner Promotionszeit wurde ich von den jetzigen Doktores herzlich aufgenommen. Peter führte mich in die bunte Welt der Laktose ein, Dennis war Co-Pilot auf dem Weg in die Bergstrasse und Fadi begrüßte mich mit einem unverwechselbaren B-B-B-Bernhard. Danke auch an Astrid, Heike, Imke, Günni und Kai für Eure Hilfe in meiner Anfangszeit.

Im ersten Jahr saß ich im Extruderlabor und hatte Katrin und Holger als Mitbewohner. Vielen Dank für die gemeinsame Zeit in der durch die Spülmaschine erzeugten Sauna und besonders Holger für die Hilfe bei Computerproblemen.

Für die REM-Aufnahmen waren zuerst Günni und Pichi und sind nun Regina und Thorsten verantwortlich. Ich weiß aus eigener Erfahrung, wie anstrengend die Stunden am REM sind und danke Euch sehr für Euren Einsatz.

Dann ist da noch mein Lieblingslaborgerät. Der Next Generation Impactor: als Freund des Star Trek Universums möchte ich hier auch dem Namensgeber dieses Gerätes danken. Die Arbeit am NGI war immer mit einem hohen Geräuschpegel verbunden. Deshalb danke ich Inga-Lis, Malte, Sandra, Susanne, Maren und Magdalena für die Toleranz, welche Ihr meiner Arbeit in Labor 208 entgegengebracht habt. Danke auch für die Gespräche während

dieser Stunden, die nicht nur die Pharmazie zum Thema hatten, sondern auch GOTT und die Welt. Claudia, Regina, Susanne und Thorsten danke ich für die freundschaftlichen Gespräche und für das Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit. Alexandra, Henrike, Kiko, Julia und Marieke danke ich für die Unterhaltungen zwischendurch.

Nicht vergessen kann ich die schokoladenvertilgende Oldenburgerin Christina. Deine Tür stand immer für mich offen und wir hatten zusammen viel Spaß auch abseits der Uni.

Der größte Dank innerhalb des Arbeitskreises gehört dem Steve. Unser Semester auf der Tablettenstation war unvergesslich und diese Zeit legte auch den Grundstein für unser gemeinsames Interesse für die großen Literaten Tucholsky, Böll und Voltaire. Vielen Dank für viele lustige Momente und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Bedanken will ich mich auch bei unseren fleißigen Helfern: Regina und Nora für die Hilfe an der HPLC und die Abfüllung hunderter Kapseln; Dirk und Kalle für die technische Unterstützung, Rüdi für die Grafiken und die äußerst interessanten Gespräche am Rande; Frau Schütt für die Hilfe bei Übersetzungen; Arne und Detlef für den Einsatz für unser Netzwerk.

Meinem Freundeskreis gebührt Dank für die Zeit außerhalb des Institutes. Ein besonderes Dankeschön geht an Tobias und seinen beiden Ischen und an den Studiusstammtisch.

Der spezielle Dank gilt meinen Eltern. Ohne Eure Hilfe hätte ich nie die Voraussetzung für diese Promotion schaffen können und deshalb danke ich Euch von ganzem Herzen für Eure Unterstützung! Meinen Großeltern, Schwiegereltern und meiner Schwester danke ich für den Rückhalt während der vergangenen Jahre.

Meiner Frau CORnelia danke ich für alles! Du warst immer für mich da und hast mir stets einen Weg in den schwierigeren Zeiten gezeigt. Danke für Dein großes Herz und Deine Liebe.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Familienname: Frank Bernhard
Geburtsdatum: 16. Juni 1975
Geburtsort: Bad Lauterberg
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1981 - 1985 Grundschule Gerblingerode
1985 - 1987 Orientierungsstufe St. Ursula Schule Duderstadt
1987 - 1994 Eichsfeld-Gymnasium-Duderstadt
Juni 1994 Allgemeine Hochschulreife

Studium und Ausbildung

1994-1997 Ausbildung zum Pharmakanten bei der allphamed
Pharbil Arzneimittel GmbH, Göttingen
Juni 1997 Abschlussprüfung der Ausbildung
1997 - 2000 Studium der Pharmazie an der Ernst-Moritz-Arndt-
Universität zu Greifswald
August 1999 1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
2000 - 2002 Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-
Universität zu Kiel
Mai 2002 2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Juli 2002 – Dezember 2002 1. Hälfte des Praktischen Jahres bei der Queisser
Pharma GmbH & Co. KG, Flensburg
Januar 2003 – Juni 2003 2. Hälfte des Praktischen Jahres in der Bären-
Apotheke, Tübingen
August 2003 3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und
Approbation als Apotheker

Berufliche Tätigkeit

Seit Oktober 2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmazeu-
tischen Institut der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel und Anfertigung der Dissertation unter
Leitung von PD. Dr. H. Steckel

Erklärung zu § 10 Abs. 2 Nr. 2 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 10 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Universität zur Begutachtung vorgelegt.

(Frank Bernhard)

