

AGGLOMERATION FEINER PULVER – EIN NEUES VERFAHREN ZUR SOFTPELLET-PRODUKTION



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

**VORGELEGT VON
Thorsten Hartmann**

Kiel 2008

Referent: Prof. Dr. H. Steckel
Korreferent: Prof. Dr. Dr. h. c. B.W. Müller
Tag der Disputation: 09. 12. 2008
Zum Druck genehmigt: Kiel, den 09. 12. 2008

Prof. Dr. L. Kipp
(Dekan)

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1	Einleitung	1
	1.1.1 Pulmonale Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe	1
	1.1.2 Pulverinhalation	4
1.2	Zielsetzung	8
2	METHODEN	9
2.1	Aerodynamische Charakterisierung	9
	2.1.1 Einfaches Pulveraufgabesystem	14
	2.1.2 Twincer	15
	2.1.3 Turbohaler	17
2.2	Adsorptionsmethoden	20
	2.2.1 Dynamische Wasserdampfsorption	20
	2.2.2 Inverse Gaschromatographie	22
2.3	Bildgebende Verfahren	25
	2.3.1 Bildanalyse	25
	2.3.2 Rasterelektronenmikroskopie	28
2.4	Partikelgrößenbestimmung	29
	2.4.1 Laserdiffraktometrie	29
2.5	Partikelgrößenreduktion	32
	2.5.1 Luftstrahlmahlung	32
3	MATERIALIEN	35
3.1	Natriumcromoglicat (DSCG)	35
3.2	Budesonid	41
3.3	Lactose	44

4	PRODUKTION VON SOFTPELLETS – KLASSISCHES VERFAHREN	49
4.1	Einleitung	49
4.2	Nachvollziehen des klassischen Verfahrens im eigenen Ansatz	49
4.2.1	Beschreibung des Versuchsaufbaus	50
4.2.2	Durchführung	51
4.2.3	Ergebnis	53
4.3	Herstellung von Softpellets aus DSCG mittels klassischen Verfahrens	55
4.3.1	Durchführung	56
4.3.2	Ergebnis	59
4.3.2.1	Rundheit und Rauigkeit	61
4.3.2.2	Ausbeute	66
4.3.2.3	NGI-Analytik	66
4.3.3	Zusammenfassung – Einsatz von DSCG im klassischen Verfahren	72
5	PRODUKTION VON SOFTPELLETS – VIBRATIONSVERFAHREN	74
5.1	Vorversuch zur Softpelletherstellung mittels Vibration	74
5.1.1	Durchführung	78
5.1.2	Ergebnis	79
5.1.3	Zusammenfassung - Produktion von Softpellets mit Hilfe eines Frequenzgenerators	82
5.2	Konstruktion einer Vibrationseinheit mit mehreren Frequenzgeneratoren	83

5.3 Herstellung von Softpellets	
aus DSCG	87
5.3.1 Durchführung	87
5.3.2 Ergebnis - Vergleich mit identischen Chargen des klassischen Verfahrens	89
5.3.2.1 Rundheit, Rauigkeit und Breite	90
5.3.2.2 Morphologischer Vergleich zwischen Start-Pellets und Softpellets	93
5.3.2.3 Prozessbeobachtungen und Rückschlüsse auf die Morphologie	96
5.3.2.4 Aerodynamische Eigenschaften	97
5.3.3 Zusammenfassung - Einsatz von DSCG im Vibrationsverfahren	105
5.4 Herstellung von Softpellets	
aus einer DSCG-Lactose-Mischung	107
5.4.1 Durchführung	108
5.4.1.1 Herstellung unterschiedlicher DSCG-Lactose-Mischungen	110
5.4.1.2 Herstellung der Softpellets	112
5.4.2 Ergebnis	113
5.4.3 Zusammenfassung - Einsatz unterschiedlicher DSCG-Lactose-Mischungen	119
5.5 Herstellung von Softpellets	
aus einem DSCG-Lactose-Co-Mikronisat	121
5.5.1 Durchführung	122
5.5.1.1 Herstellung der Co-Mikronisate	122
5.5.1.2 Herstellung der Softpelletchargen	129
5.5.2 Ergebnis	129

5.5.2.1	Softpelletchargen aus reinem DSCG	131
5.5.2.2	Co-Mikronisation von groben DSCG und grober Lactose	134
5.5.2.3	Co-Mikronisation von feinem DSCG und grober Lactose	137
5.5.2.4	Co-Mikronisation von groben DSCG und feiner Lactose	139
5.5.2.5	Co-Mikronisation von feinem DSCG und feiner Lactose	141
5.5.3	Zusammenfassung - Einsatz von DSCG-Lactose-Co-Mikronisaten	144
5.6	Herstellung von Softpellets aus DSCG-Lactose-Mischung und -Co-Mikronisat im Vergleich	146
5.6.1	Durchführung	147
5.6.2	Ergebnis	147
5.6.3	Zusammenfassung - DSCG-Lactose-Mischung und -Co-Mikronisat im Vergleich	151
5.7	Reproduzierbarkeit des Vibrationsverfahrens	152
5.7.1	Durchführung	152
5.7.1	Ergebnis	152
5.7.3	Zusammenfassung - Rückschluss auf die Reproduzierbarkeit des Vibrationsverfahrens	154
5.8	Verhalten der Softpellets bei verlängerter Vibrationsstrecke	155
5.8.1	Durchführung	156
5.8.2	Ergebnis	157
5.8.3	Zusammenfassung - Einfluss der verlängerten Vibrationsstrecke	158

5.9 Verhalten der Softpellets bei unterschiedlicher Lagerungs-Luftfeuchte	160
5.9.1 Durchführung	160
5.9.2 Ergebnis	162
5.9.3 Zusammenfassung – Einfluss der Luftfeuchte auf DSCG-Softpellets	165
5.10 Herstellung von Softpellets aus Budesonid	166
5.10.1 Durchführung	166
5.10.2 Ergebnis	167
5.10.2.1 NGI-Analytik	169
5.10.2.2 Bildanalyse	172
5.10.3 Zusammenfassung – Budesonid-Softpellets im Vergleich mit Pulmicort-Softpellets	177
5.11 Herstellung von Softpellets aus einer Budesonid-Lactose-Mischung	178
5.11.1 Durchführung	178
5.11.2 Ergebnis	179
5.11.2.1 HELOS-Messungen	179
5.11.2.2 NGI-Analytik	181
5.11.3 Zusammenfassung - Einsatz einer Budesonid-Lactose-Mischung	183
6 ENTWICKLUNG EINES VERFAHRENS ZUR STABILITÄTSBESTIMMUNG VON SOFTPELLETS	184
6.1 Einleitung	184
6.2 Vorversuche	184
6.2.1 Texture Analyser	185

6.2.2 Granulattester	185
6.3 Niederdruckdispergierung	186
6.3.1 Versuchsaufbau und Durchführung unter Einsatz des QICPIC-Bildanalyse-Systems	186
6.3.2 Ergebnis	188
6.3.3 Zusammenfassung	193
6.4 Mechanische Stabilität bei Erschütterung	194
6.4.1 Versuchsaufbau und Durchführung unter Einsatz eines Frequenzgenerators	194
6.4.2 Ergebnis	195
6.4.3 Zusammenfassung	197
6.5 Mechanische Stabilität bei Gewichtsbelastung	198
6.5.1 Durchführung eines Vorversuches unter Einsatz von Deckglasfragmenten	198
6.5.2 Ergebnis des Vorversuchs	199
6.5.3 Versuchsaufbau und Durchführung unter Einsatz eines modifizierten Tensiometers	199
6.5.4 Ergebnis	201
6.5.5 Zusammenfassung	204
 7 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	 205
 8 ABSTRACT (ENGLISH VERSION)	 207
 9 ANHANG	 209
9.1 HPLC-Methoden	209
9.1.1 DSCG	209

9.1.2 Budesonid	209
9.2 Tensiometerprogramm	210
9.3 Verwendete Symbole und Abkürzungen	211
10 LITERATURVERZEICHNIS	213

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. In dieser Arbeit verwendete Produkte werden ohne Verwendung des Warenzeichens genannt.

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 Einleitung

Das Ausmaß an interpartikulären Wechselwirkungen entscheidet über die technische Handhabbarkeit eines pulverförmigen Feststoffes. Auswirkungen der Auto-Adhäsionskräfte zwischen Individualpartikeln zeigen sich vor allem bei der technischen Handhabung mikronisierter Substanzen in Form von Agglomeratbildung und der Adhäsion an Oberflächen, denn durch die Verringerung der Partikelgröße auf unterhalb von 5 µm, übersteigt die Summe an Adhäsionskräften deutlich die auf der Gravitation beruhende Separationskraft [Podczeck, 1998]. Aus pharmazeutischer Sicht spielt diese Eigenschaft mikronisierter Substanzen insbesondere bei der pulmonalen Applikation von Wirkstoffen sowohl zur lokalen als auch systemischen Therapie eine entscheidende Rolle.

1.1.1 Pulmonale Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe

Der anatomische Aufbau der Lunge als Respirationsorgan ist aus physiologischen Gründen darauf ausgelegt, den Eintritt und die Ablagerung von Partikeln zu verhindern. Im Rahmen der Wirkstoffapplikation stellt sich somit die Aufgabe, diesen Abwehrmechanismus zu umgehen. Sinngemäß muss die Applikation von Substanzen in Form von Aerosolen erfolgen. Wirkstoffpartikel oder Tröpfchen einer flüssigen Wirkstoffformulierung werden hierzu als disperses System aus fester bzw. flüssiger Phase und Gasphase in Form einer Aerosolwolke eingeatmet und unterliegen nach erfolgter Inhalation unterschiedlichen Abscheidemechanismen (Abbildung 1-1) innerhalb des Respirationstraktes [Heyder, 1982; Tsuda et al., 1994].

Die einzelnen Mechanismen werden im Folgenden beschrieben und zusätzlich in Abbildung 1-1 zusammengefasst.

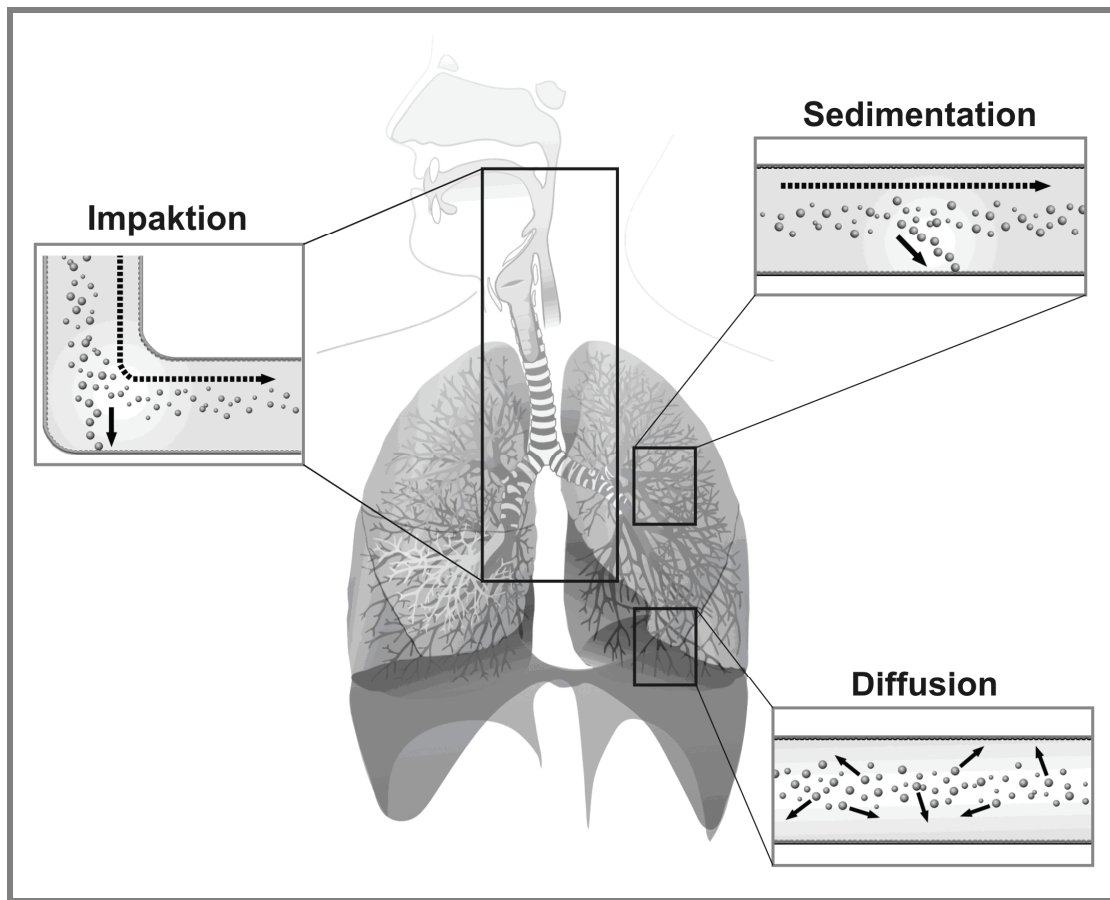


Abb. 1-1: Abscheidemechanismen von Aerosolpartikeln im Atemtrakt

Die Impaktion oder „Prallabscheidung“ tritt auf, wenn Aerosolpartikel aufgrund ihrer massebegründeten Trägheit einem Gastrom im Falle einer Richtungsänderung nicht mehr folgen können und stattdessen die ursprüngliche Richtung des Stromes beibehalten. Dadurch prallen sie auf die Oberfläche desjenigen Objektes, das als Hindernis die Richtungsänderung des Gasstromes verursacht hat, d.h. sie „impaktieren“. Auf diesem Mechanismus beruht auch das Prinzip der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Geräte zur aerodynamischen Beurteilung feiner Teilchen. Als Beispiel eines solchen „Impaktors“ findet sich eine Beschreibung des in dieser Arbeit verwendeten Gerätes unter Kapitel 2.1. Bei der Aerosolinhalation in vivo kommt dem

Abscheidemechanismus der Impaktion vor allem im Falle größerer Partikel während der Passage von Mund- und Rachenraum und in den Haupt-, Sekundär- und Tertiärbronchien eine wichtige Rolle zu.

Das in Abbildung 1-1 gezeigte Prinzip der Sedimentation nimmt bei der erfolgreichen pulmonalen Wirkstoffapplikation die bedeutendste Rolle ein, da kleinere Partikel in der Lage sind, einer beschriebenen Impaktion in den oberen Atemwegen zu entgehen und stattdessen vorwiegend in den kleinen Bronchien, Alveolargängen und Alveolen sedimentieren. Dem Stokes-Cunninghamschen Gesetz folgend verringert sich die Sedimentationsgeschwindigkeit mit abnehmender Partikelgröße [List und Müller, 1985]. Selbst Partikel $< 5 \mu\text{m}$ benötigen hiernach zur Sedimentation eine gewisse Zeit, die den Grund für die vom Patienten aufzubringende Atemhaltezeit nach erfolgter Inhalation darstellt [Darquenne et al., 2000].

Die Diffusion, d.h. die ungerichtete, von einem Gasstrom unabhängige Partikelbewegung beruht auf der Brownschen Molekularbewegung und tritt daher ausschließlich bei Partikeln $< 1 \mu\text{m}$ auf. Sie führt zu einem eher zufälligen Abscheiden während der Atemhaltezeit innerhalb von Alveolargängen und vor allem Alveolen. Daher wird ein Großteil dieser äußerst feinen Partikel anschließend wieder ausgeatmet, was sehr anschaulich am Beispiel von Zigarettenrauch beobachtet werden kann [Bernstein, 2004].

Ein vierter, in Abbildung 1-1 nicht wiedergegebener, Mechanismus der Partikelabscheidung ist die Interzeption. Sie stellt eine masseunabhängige Abscheidung von Partikeln dar, die ausschließlich in der Partikelmorphologie beispielsweise faserförmiger Partikel begründet ist und unter pharmazeutischen Gesichtspunkten keine Rolle spielt.

1.1.2 Pulverinhalation

Die dispersen Systeme zur pulmonalen Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe können aus technologischer Sicht auf drei unterschiedliche Weisen erzeugt werden. Auf die beiden ersten dieser drei Methoden, die Applikation mittels Druckgas-Inhalatoren („metered dose inhaler“, MDI) und Vernebler, soll hier nicht näher eingegangen werden, da Hauptaspekt dieser Arbeit die Pulverinhalation als dritte Variante darstellt.

Entscheidender Parameter bei der Inhalation ist die Größe der pulmonal zugeführten Partikel, genauer gesagt der aerodynamische Partikeldurchmesser („mass median aerodynamic diameter“, MMAD). Bei diesem wird die Dichte des Einzelpartikels, die entscheidend das aerodynamische Flugverhalten mitbestimmt, berücksichtigt, d.h. ein größeres Partikel geringer Dichte und ein kleineres hoher Dichte können durchaus den gleichen aerodynamischen Partikeldurchmesser aufweisen [Musante et al., 2002]. Bei Formulierungen mikronisierter Wirkstoffe ist ein MMAD der Individualpartikel zwischen 1 und 6 μm anzustreben [Stahlhofen et al., 1980], da aufgrund der in 1.1.1 beschriebenen Zusammenhänge größere Partikel die tieferen Bereiche der Lunge nicht erreichen, kleinere zwar bis in die Alveolen vordringen, dort aber nicht verbleiben, da sie zum Großteil wieder ausgeatmet werden. Mikronisierte Wirkstoffe weisen eine hohe Auto-Adhäsionsneigung ihrer Einzelpartikel auf [Podczeck et al., 1996], was sich einerseits negativ auf ihr Fließvermögen und damit auch auf das Abfassen der inhalierbaren Einzeldosen auswirkt, andererseits eine vollständige Re-Dispergierung im Moment der Inhalation erschwert bzw. verhindert.

Mit dem Ziel, diese Nachteile zu überwinden, hat sich ein Formulierungsprinzip durchgesetzt, das bereits bei der Vorstellung des

ersten Pulverinhalators [Bell et al., 1971] diskutiert wurde und bis heute die Grundlage einer Vielzahl erhältlicher Pulverinhalatoren darstellt. Ausgangspunkt dieses Prinzips ist der Zusatz grober Trägerpartikel zu dem mikronisierten Wirkstoff, was Abbildung 1-2 schematisch veranschaulicht.

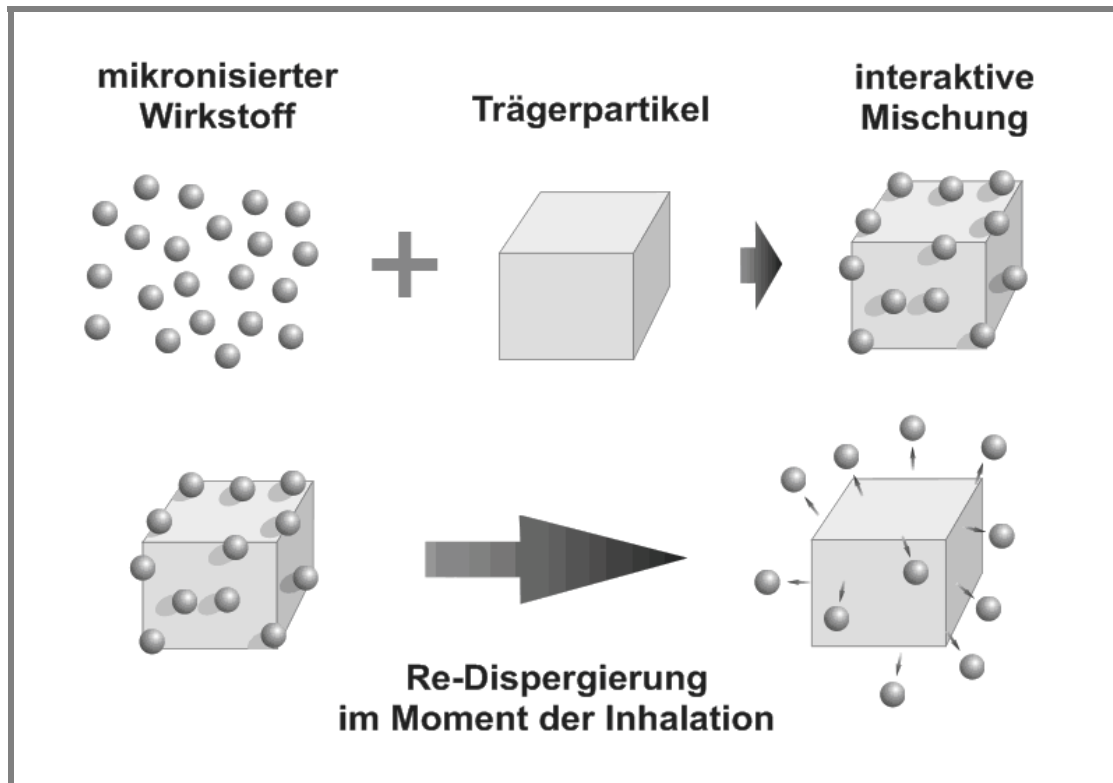


Abb. 1-2: Prinzip der interaktiven Pulvermischung
(Beschreibung siehe Text)

Die Herstellung sogenannter „binärer“ oder allgemeiner „interaktiver“ Pulvermischungen stellt somit die Antwort auf das schlechte Fließvermögen der mikronisierten Substanzen dar, weil durch Adhäsion des feinen Wirkstoffes an die Oberflächen der groben Trägerpartikel eine Auto-Adhäsion des Wirkstoffes größtenteils vermieden und letztlich eine Verbesserung der Fließeigenschaften und Dosierbarkeit erreicht werden kann. Im Moment der Inhalation (in Abbildung 1-2 als großer Pfeil dargestellt) sollen sich die einzelnen Wirkstoffpartikel wieder von der Trägeroberfläche lösen und vom Atemstrom in Richtung Lunge

weitergetragen werden, wohingegen der toxikologisch unbedenkliche Träger in Mund- und Rachenraum impaktiert, gelöst und verschluckt wird. Hier zeigt sich jedoch ein großer Nachteil dieses Prinzips, denn eine gewisse Menge an Wirksubstanz verbleibt aufgrund hoher Adhäsionskräfte an den Trägerpartikeln, kann dadurch nicht die Lunge erreichen und erlangt nach Verschlucken abhängig vom Wirkstoff ungewollte systemische Wirkung.

Diesem Nachteil wurde und wird wiederum mit diversen technologischen Maßnahmen entgegengewirkt [Chan, 2006]. Bei der Trägersubstanz handelt es sich in den meisten Fällen um Lactose (siehe 3.3), so dass einerseits die Suche nach alternativen Trägermaterialien einen Verbesserungsansatz darstellt. Durch Modifikationen der Lactose- bzw. Trägeroberfläche [Dickhoff et al., 2006] oder durch sogenannte „ternäre“ Mischungen unter Einbezug eines weiteren (mikronisierten) Hilfsstoffes [Louey und Stewart, 2002] soll ein Ablösen der Wirkstoffpartikel erleichtert werden. In dieser Hinsicht scheint auch der in der Mischung enthaltene Lactosefeinanteil eine Rolle zu spielen [Shur et al., 2008], so dass durch Vormischungen oder Co-Mikronisation (siehe 5.5) eine Absättigung von Bereichen hoher Energiedichte („hot spots“) auf der Lactoseoberfläche [Staniforth, 1996], eine Verringerung der elektrostatischen Aufladung [Bennett et al., 1999], und dadurch eine weniger starke Adhäsion des Wirkstoffes erreicht werden kann.

Ein gänzlich anderer Ansatz der Pulverinhalat-Formulierung wurde in Form der sogenannten „Softpellets“ verwirklicht. Hierbei werden die Auto-Adhäsionseigenschaften der mikronisierten Wirkstoffe gezielt genutzt, um kugelförmige Wirkstoff-Agglomerate herzustellen. Dieses Prinzip ist in Abbildung 1-3 wiedergegeben. Die patentierte Herstellungsmethode (siehe 4.2) beruht auf einer Ausrundung morphologisch unregelmäßiger Vor-Agglomerate, die durch Pressen der

Substanz durch die Maschen eines Siebes resultieren, in einem rotierenden Behälter [Trofast und Falk, 1996].

Ergebnis sind vergleichsweise lockere Agglomerate, die einerseits zwar ausreichende Stabilität im Hinblick auf die technische Handhabung, andererseits eine hohe Re-Dispergierfähigkeit im Moment der Inhalation aufweisen. Zudem zeigen sie aufgrund ihrer Sphärizität ein gutes Fließvermögen.

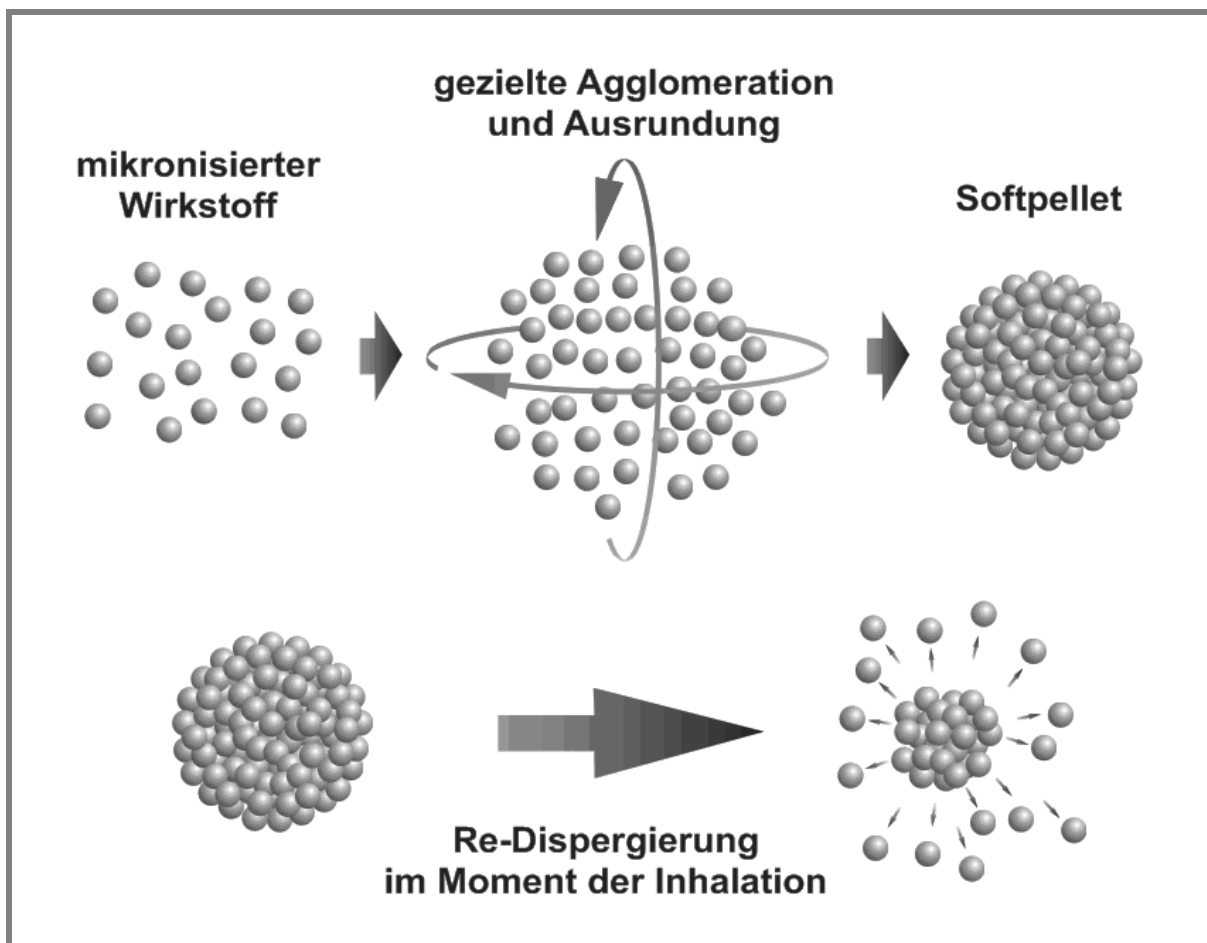


Abb. 1-3: Prinzip der Softpellet-Formulierung
(Beschreibung siehe Text)

Softpellets werden vorwiegend in dem von Kjell Wetterlin [Wetterlin, 1998] dafür konzipierten Turbohaler (siehe 2.1.3) eingesetzt, wobei eine Softpellet-Formulierung aus Mometason auch in dem Twisthaler des Handelsproduktes Asmanex Verwendung findet. Wie unter 4.2 erwähnt ist das Unternehmen Astra-Zeneca Patentinhaber des beschriebenen

Herstellungsverfahren und vertreibt eine Reihe von Turbohaler-Varianten. Neben den reinen Wirkstoffformulierungen in Pulmicort (Budesonid) und Aerodur (Terbutalinsulfat) werden auch „Kombinations-Softpellets“ eingesetzt. So enthalten die Softpellets in Oxis aufgrund der hohen Potenz des Wirkstoffes Formoterol mikronisierte Lactose als Füllstoff. Eine Mischung aus Budesonid, Formoterol und mikronisierter Lactose wird in Softpellet-Form im Produkt Symbicort verwendet.

1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auto-Adhäsionsneigung feiner, pulverförmiger Substanzen mit Blick auf die Herstellung von Softpellets aus mikronisierten Wirk- und Hilfsstoffen zu betrachten. Der Fokus liegt hierbei auf der Entwicklung eines neuen Verfahrens der Softpellet-Produktion, das in Praktikabilität und Ergebnis dem klassischen Verfahren zumindest gleichzusetzen, möglichst jedoch überlegen sein soll. Das klassische Verfahren soll hierzu im eigenen Ansatz nachvollzogen werden. Unter Anwendung beider Verfahren produzierte Softpellet-Chargen sollen einer vergleichenden morphologischen und aerodynamischen Charakterisierung unterzogen werden, wobei ein weiterer Aspekt die direkte Erfassung ihrer mechanischen Stabilität darstellt.

2 METHODEN

2.1 Aerodynamische Charakterisierung

Zur Bestimmung der aerodynamischen Eigenschaften einzelner Softpellet-Chargen wurde der Next Generation Impactor (NGI, MSP Corporation, Shoreview, MN, USA) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen siebenstufigen Kaskadenimpaktor, der als solcher inzwischen auch Einzug in den Methodenteil des aktuellen Europäischen Arzneibuches gehalten hat. Die hinter seiner Konstruktion stehenden Grundgedanken und Charakteristika zu Funktion und Gebrauch sind in ausführlicher Form weiterführender Literatur zu entnehmen [Marple et al., 2003 a und b], so dass an dieser Stelle nur kurz auf das Funktionsprinzip eingegangen werden soll. Der Mechanismus der Impaktion von Partikeln, der hierbei den Kern des Funktionsprinzips darstellt, wurde an anderer Stelle bereits beschrieben (siehe 1.1.1). Die folgende Abbildung 2-1 zeigt den NGI in seiner geschlossenen Form.

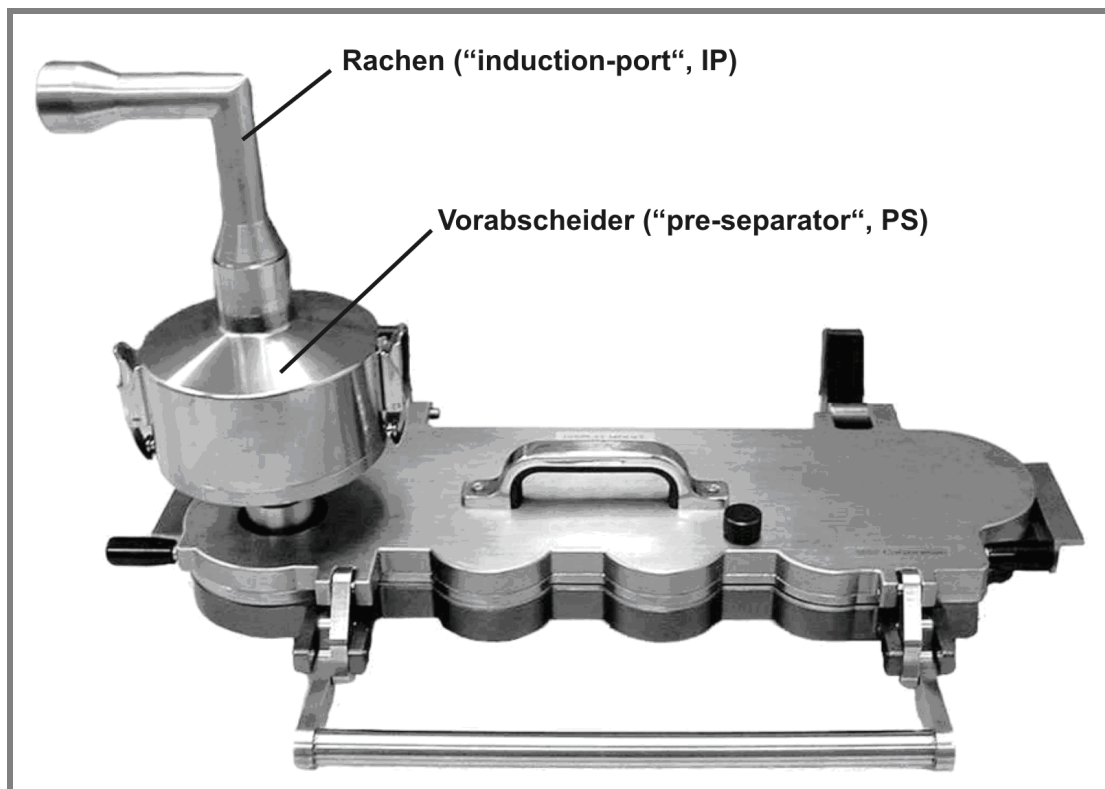


Abb. 2-1: Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI), geschlossen

Der sogenannte Rachen stellt als „Induktionsport“ den Teil des NGIs dar, an dem das entsprechende Applikationsgerät – hier in den meisten Fällen ein Pulverinhalator – mit Hilfe eines speziellen Verbindungsstückes aus Gummi angebracht wird. Der Winkel des Rachens (im Folgenden abgeleitet von „induction-port“ als „IP“ bezeichnet) von 90° kann bereits aufgrund der Richtungsänderung des Luftstromes zu einer Partikelabscheidung führen, so dass der IP damit als erste Trennstufe des vorliegenden NGI-Aufbaus fungiert. Der anschließende Vorabscheider (im Folgenden abgeleitet von „pre-separator“ als „PS“ bezeichnet) ist eigentlich zur Abscheidung groben Trägermaterials bei Analyse binärer Pulvermischungen gedacht und kann daher beispielsweise bei der Untersuchung von MDIs aus dem Aufbau entfernt werden. Bei den Softpellet-Analysen wurde er jedoch als weitere Trennstufe beibehalten, da undispergierte Softpellet-Fragmente durchaus im Größenbereich gängiger Trägerpartikel [Steckel et al., 2004] liegen, und somit nach Abscheidung im PS erfasst werden können.

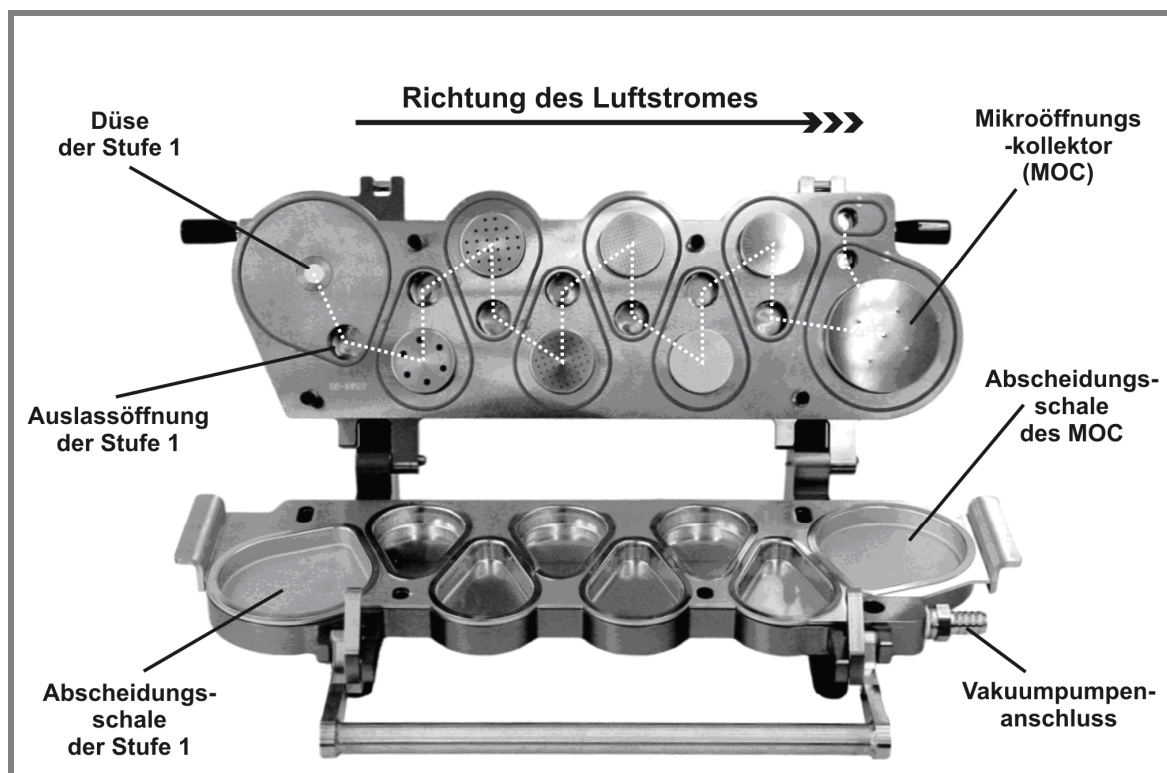


Abb. 2-2: Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI), geöffnet

Die Abbildung 2-2 stellt den NGI in aufgeklappter Form dar und zeigt so die eigentlichen Trennstufen des Impaktors in Form von acht Abscheideschalen. Die Luftführung innerhalb des Gerätes ist als gestrichelte, weiße Linie dargestellt. Am Beispiel von Trennstufe 1 soll nun kurz die Funktionsweise betrachtet werden.

Bei mittels Vakuumpumpe angelegtem Luftstrom tritt das Aerosol durch die Düse in den Bereich der entsprechenden Trennstufe ein, und es erfolgt eine Impaktion von Partikeln innerhalb der sich unter der Düse befindlichen Abscheidungsschale, falls diese Partikel aufgrund ihrer Massenträgheit nicht in der Lage sind, dem gerichteten Luftstrom in Richtung Auslassöffnung der Stufe zu folgen. Nach Passage der Auslassöffnung der Stufe 1 tritt der Luftstrom durch die Düse von Stufe 2 in den Bereich der nächsten Abscheidungsstufe ein. Dieses Prinzip wiederholt sich von Stufe zu Stufe, wobei die zunehmende Zahl an Öffnungen pro Düse zur Geschwindigkeitsänderung des Luftstromes und dadurch zur Abscheidung zunehmend feinerer Partikel führt. Anstelle des bei anderen Impaktoren verwendeten Filters als „letzte Instanz“ vor der Vakuumpumpe weist der NGI den sogenannten „micro-orifice-collector“, kurz MOC, auf, der einer Düse mit 4032 Öffnungen (\varnothing 70 μm) entspricht und daher eine Impaktion von Partikeln kleiner als 0,3 μm in der zugehörigen Abscheideschale bewirkt. Somit bietet der NGI im vorliegenden Aufbau insgesamt zehn Trennstufen, und damit eine Möglichkeit zur äußerst genauen Charakterisierung pharmazeutischer Aerosole. Die einzelnen Abscheideschalen der Trennstufen, die sogenannten „collector-cups“, wurden vor jeder Analyse mit einer Lösung aus Brij 35, Ethanol und Glycerol (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) beschichtet. Dieses entsprechend als „cup-coating“ beschriebene Verfahren [Wehle, 2002] dient der Fixierung abgeschiedener Partikel. Hierdurch soll verhindert werden, dass Partikel

bei Bodenkontakt mit der Schale abprallen statt zu impaktieren, vom Luftstrom mitgerissen und fälschlicherweise weitergetragen werden. Die Stärke des per Vakuumpumpe angelegten Luftstromes entscheidet über die mittleren Abscheidedurchmesser der einzelnen Trennstufen. Diese Grenzdurchmesser („effective cut-off diameter“, im Folgenden als ECD bezeichnet) entsprechen dem höchsten noch auf der jeweiligen Stufe abgeschiedenen Partikeldurchmesser. Abhängig von den im Folgenden beschriebenen, unterschiedlichen Applikationsmethoden wurde der Luftstrom in der Weise angepasst, dass Δp (als über das Gerät gemessene Differenz von Umgebungsdruck zum Druck auf der Stufe 1 des NGI) einen Wert von 4 kPa aufwies, da dieser Druckabfall auch durch die mittlere Inspirationsstärke eines erwachsenen Mannes während der Inhalation erzeugt wird. Ebenfalls mit physiologischem Bezug wurde die Zeitdauer des jeweils angelegten Volumenstromes festgelegt. Ausgehend von einem durchschnittlichen Atemvolumen von 4 Litern pro Atemzug [Matthys und Seeger, 2008] wurde bei unterschiedlichen Flussraten des Volumenstromes die Dauer entsprechend angepasst. Resultierende ECD, Flussraten und Zeitdauern der einzelnen, im Folgenden ausführlicher beschriebenen Applikationsmethoden sind in Tabelle 2-1 zusammengefasst.

Tab. 2-1: ECD- und Flussraten-Charakteristika der verwendeten Applikationmethoden

Gerät	$\Delta p = 4 \text{ kPa}$ bei Flussrate [l/min]	Zeit- dauer [s]	ECD [μm] der Stufe						
			2	3	4	5	6	7	MOC
„Rack“ (siehe 2.1.1)	80	3	6,9	3,8	2,4	1,5	0,8	0,5	0,3
Twincer	67	3,6	7,6	4,2	2,7	1,6	0,9	0,5	0,3
Turbohaler	60	4	8,1	4,5	2,8	1,7	0,9	0,6	0,3

Die in den Schalen abgeschiedenen Wirkstoffmengen wurden substanzabhängig mit Wasser oder einer Methanol-Wasser-Mischung gelöst, entnommen und der jeweilige Gehalt per HPLC bestimmt.

Zur Bestimmung der lungengängigen Fraktion wurden dem ECD gemäß die sich aus allen abgeschiedenen Partikeln kleiner als 5 µm ergebenden Wirkstoffmengen herangezogen und diese Menge als prozentualer Anteil der Gesamtmenge an abgeschiedenen Teilchen ausgedrückt. Den Berechnungen lag eine log-probit-Analyse (Excel 2003, Microsoft Corp., CA, USA) der relativen Summenhäufigkeit bezogen auf die Gesamtmenge bei einem „cut-off“ von 5 µm zugrunde. Bei der Gesamtmenge handelt es sich um diejenige Wirkstoffmenge, die das Mundstück des Applikationsgerätes verlassen hat. Diese als sogenannte „delivered dose“ bezeichnete Menge stellt wiederum einen Anteil der zuvor bzw. innerhalb des Gerätes abgefassten Menge, der „metered dose“ dar, da in der Regel konstruktionsabhängig ein gewisser Wirkstoffanteil im Applikationsgerät verbleibt. Auf die „delivered dose“ bezogen ergibt sich der lungengängige Anteil als prozentuale Feinpartikelfraktion, kurz FPF. Die Bestimmungen der FPF einzelner Softpellet-Chargen erfolgten in allen Fällen durch dreimalige NGI-Analyse, erkennbar anhand der wiedergegebenen Standardabweichungen innerhalb entsprechender grafischer Darstellungen.

Die Wahl des Applikationsgerätes entscheidet generell über Erfolg oder Misserfolg einer pulmonalen Applikation pharmazeutischer Zubereitungen, da konstruktionsabhängig unterschiedliche Inhalatoren bezüglich ihres Dispergiervermögens unterschiedlicher Zubereitungen stark variieren. Jede Zubereitung besitzt somit „ihre ideale Applikationsmethode“, wobei umgekehrt die Verwendung verschiedener Geräte für eine einzelne Zubereitung wiederum Rückschlüsse auf die

grundlegende Dispergierbarkeit dieser Zubereitung ermöglicht. In diesem Sinne fanden drei Applikationsmethoden Verwendung – ein einfaches Pulveraufgabesystem („Rack“), Twincer und Turbohaler.

2.1.1 Einfaches Pulveraufgabesystem

Diese auch als „Rack“ bezeichnete Konstruktion entstand durch Eigenkonstruktion im Rahmen einer Dissertation [Bolzen, 2001] und ist in folgender Abbildung 2-3 dargestellt.

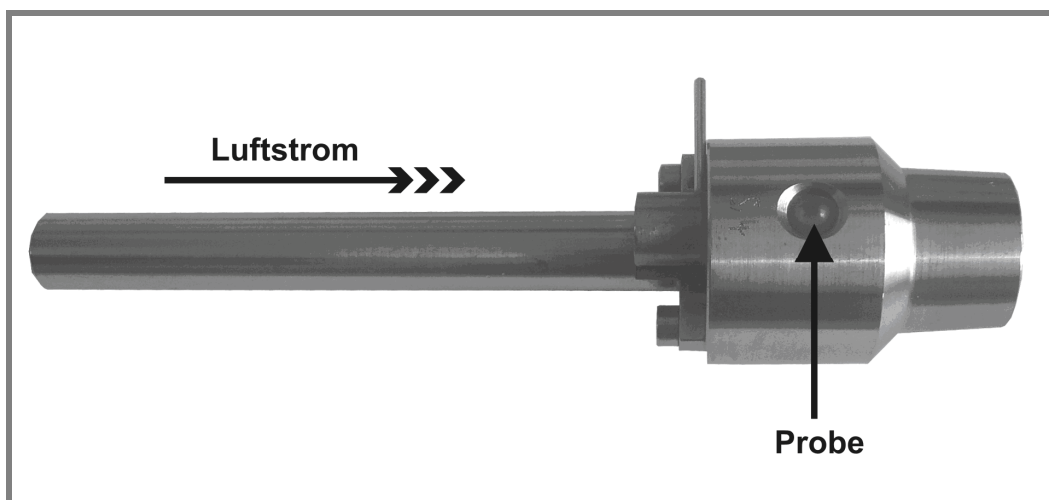


Abb. 2-3: einfaches Pulveraufgabesystem („Rack“)

Ermöglicht wird hierdurch die direkte Applikation einer Inhalationszubereitung in den Luftstrom des Impaktors, ohne zusätzlichen Einfluss eventueller Dispergierhilfen wie man sie gewöhnlich in allen Pulverinhalatoren vorfindet. Somit lassen sich bei der Verwendung zur Applikation von Softpellets unbeeinflusste Erkenntnisse bezüglich deren Dispergierverhaltens gewinnen, da ausschließlich der mittels Vakuumpumpe erzeugte Luftstrom auf die Pellets einwirkt. Die abgefasste Softpellet-Dosis wird hierzu in die in Abbildung 2-3 mit „Probe“ gekennzeichnete Vertiefung gefüllt, durch Umlegen des erkennbaren kleinen Hebels wird die Vertiefung in Richtung des Luftstromes entleert und so die Softpellets dem Strom zugeführt.

2.1.2 Twincer

Der von A.H. de Boer et al. entwickelte Twincer stellt einen Pulverinhalator dar, der prinzipiell für den Einmalgebrauch konstruiert wurde [de Boer et al., 2006].

Die abgefasste Dosis befindet sich innerhalb des Inhalators in einem verschlossenen Aluminiumblister. Die zum Teil aus dem Gerät herausragende Abdeckfolie des Blisters wird vor Gebrauch vom Anwender entfernt und der Twincer post inhalationem entsorgt. Die finanzielle Voraussetzung als Einweggerät eingesetzt zu werden wird durch eine ökonomische Konstruktionsweise erreicht, denn der Twincer besteht vom Blister abgesehen aus lediglich drei Kunststoffteilen.

Der Twincer dient zur Gabe hoch dosierter Einzeldosen. Ein Einsatzbereich stellt die pulmonale Applikation systemisch wirkender APIs dar. Die in Frage kommenden Proteine müssen hierzu in der Regel in Kombination mit Hilfsstoffen mittels Sprüh- oder Gefriertrocknung aufbereitet werden, was Menge und Volumen einer Einzeldosis weiter erhöht. Bewährt hat sich der Twincer bereits in Versuchen zur Applikation von hohen Colistindosen zur Behandlung cystischer Fibrose [Westerman et al., 2007].

Die Besonderheit, die letztlich auch die Verwendung zur Dispergierung von Softpellets im Rahmen dieser Arbeit geführt hat, ist, dass die zu applizierenden, mikronisierten Pulver ohne klassische Vormischung mit Trägersubstanzen verwendet werden. Dass die Pulver aufgrund ihrer Mikronisation innerhalb des Aluminiumblisters bei Transport und Lagerung des Twincers unregelmäßige Agglomerate bilden, wird in Kauf genommen, da das Konstruktionsprinzip des Twincers speziell hierauf ausgelegt ist.

Abbildung 2-4 zeigt den Twincer mit eingelegtem Blister, dessen Abdeckfolie bereits entfernt wurde.

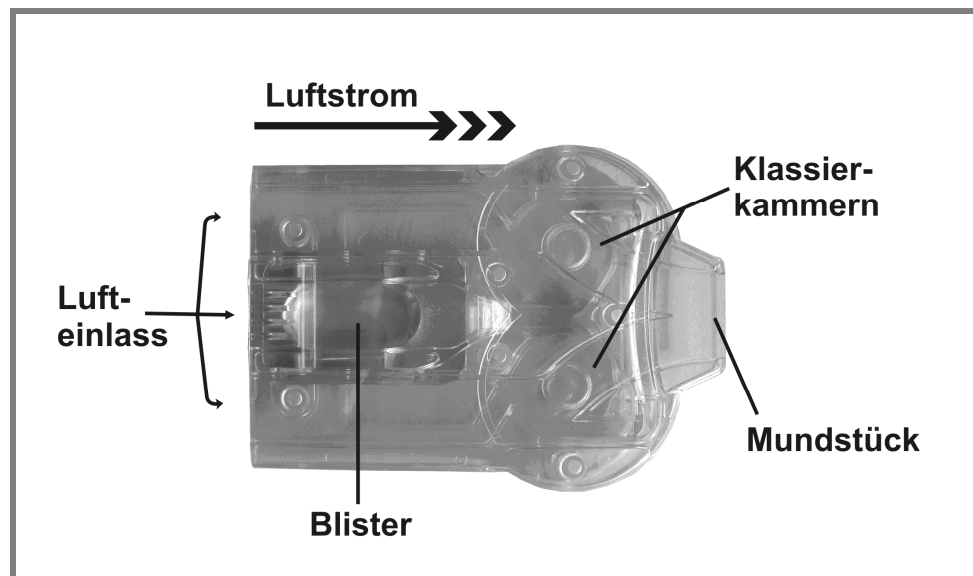


Abb. 2-4: Twincer

Anhand Abbildung 2-4 kann man die zwei parallel angeordneten Klassierkammern des Inhalators erkennen, auf die letztlich auch der Name „Twincer“ (englisch „twin“ = Zwilling) zurückzuführen ist. Der Twincer besitzt drei Lufteinlass-Öffnungen, eine größere im Bereich des Blisters und jeweils eine weitere, von der ersten abgetrennte rechts und links neben dem Blister.

Während der Inhalation strömt somit einerseits Luft über den Blister und reißt das Pulver mit sich in die beiden Klassierkammern. Gleichzeitig bildet sich ein davon unabhängiger Luftstrom, der sich mit dem ersten innerhalb der Klassierkammer vereinigt. Ein dritter Luftstrom wird an den Kammern vorbeigeführt und dient somit lediglich zur Reduktion des Druckabfalls und damit des Widerstandes des Gerätes, um den Inhalationsvorgang für den Anwender zu erleichtern. Die innerhalb der Klassierkammer kombinierten Luftströme bewirken eine schnelle zirkuläre Bewegung des Pulvermaterials, das durch diese Verwirbelung hohen Scher- und Prallkräften ausgesetzt und schließlich in seine Individualpartikel dispergiert wird. Daher sprach nichts dagegen, dass sich die hierdurch erreichte Zerstörung unregelmäßiger Agglomerate auch auf regelmäßige Agglomerate, d.h. Softpellets, übertragen lässt.

Allerdings zeigte sich hierbei eine Einschränkung. Der Twincer weist eine, aus der schnellen Bewegung innerhalb der Klassierkammern resultierende, hohe Tendenz der Pulverablagerung an den Wandungen dieser Kammern auf. Dieses Phänomen ist in der Regel substanzabhängig und trat im Weiteren auch bei Verwendung von DSCG-Softpellets auf.

Normalerweise kann durch den Zusatz sogenannter „sweeper-crystals“, d.h. grober, pharmakologisch inerte Partikel, die während und nach der Inhalation in den Klassierkammern verbleiben, der Pulverablagerung entgegengewirkt werden, indem diese Partikel abgeschiedene Wirkstoffanteile durch Prall und Scherung von der Wandung lösen.

Jedoch stellen sie beim Einsatz im Rahmen der Softpellet-Analysen einen ungewollten Faktor dar, da hierdurch konkrete Rückschlüsse auf das Dispergierverhalten der Pellets beeinträchtigt werden. Aspekte wie geeignete Größe, unterschiedliche Mengen, optimale Morphologie oder sonstige Eigenschaften der „sweeper-crystals“ hätten hierbei betrachtet werden müssen, was nicht Gegenstand dieser Arbeit sein sollte. Stattdessen wurde auf deren Einsatz verzichtet, um Erkenntnisse hinsichtlich des Dispergierverhaltens unterschiedlichster Softpellet-Chargen mit Hilfe des Twincers zu gewinnen.

2.1.3 Turbohaler

Astra-Zenecas Turbohaler ist für die Verwendung zur Applikation von Softpellet-Formulierungen (siehe 1.1.2) konzipiert und stellt einen Atemzug-induzierten Mehrdoseninhalator mit Reservoirsystem dar. Folgende Abbildung 2-5 gibt den schematischen Aufbau wieder.

Namensgebender Teil des Inhalators sind die zwei Verwirbelungsdüsen innerhalb des Mundstückes.

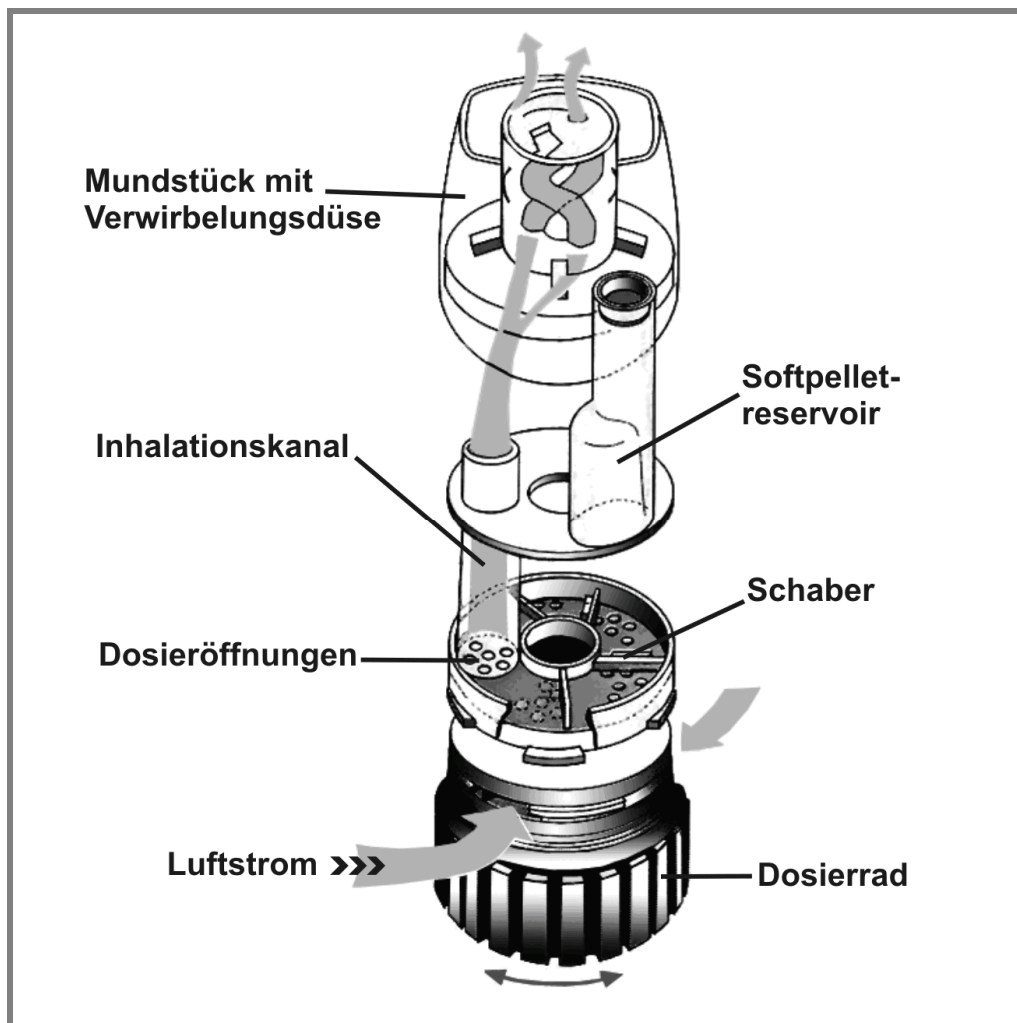


Abb. 2-5: Turbohaler (modifiziert nach [Wetterlin, 1988])

Diese Kanäle in Form zweier Helices bewirken eine mehrfache Richtungsänderung des Luftstromes und dadurch eine intensive Dispergierung dem Luftstrom folgender Pulveragglomerate. Bei diesen handelt es sich wie erwähnt um Softpellets, die sich innerhalb des Inhalators in einem Reservoir-Röhrchen befinden. Unterhalb dieses Röhrchens ist eine drehbare Dosierscheibe, ausgestattet mit Dosieröffnungen und Schabern, angebracht. Bei Drehung dieser Dosierscheibe, die mittels Drehen des abgebildeten Dosierrades erfolgt, presst ein Schaber Softpellets in die Dosieröffnungen, d.h. es erfolgt eine volumetrische Abfassung der Dosismenge. Gleichzeitig werden durch diese Drehung der Dosierscheibe bereits mit Substanz gefüllte Dosieröffnungen direkt unterhalb des Inhalationskanals platziert. Im

Moment der Inhalation strömt nun Luft durch Öffnungen im unteren Bereich des Turbohalers ein. Der Luftstrom passiert die Dosieröffnungen im Bereich des Inhalationskanals und reißt die in den Öffnungen abgefassten Softpellets mit sich in Richtung des Mundstückes. Auf diesem Weg kommt es durch den Luftstrom bereits zu einer gewissen Vor-Dispergierung der Softpellets, bis schließlich eine vollständige Dispergierung in Individualpartikel innerhalb der Düsen des Mundstückes folgt.

Für die Verwendung des Turbohalers mit eigenen Softpellet-Chargen, wurde zunächst das Mundstück abgenommen. Das Reservoir-Röhrchen ist mit einer kleinen Kappe verschlossen, die sich ebenfalls ohne großen Aufwand mit Hilfe einer Pinzette abnehmen lässt. Enthaltene Softpellets wurden somit entfernt, das Gerät mittels Druckluft gereinigt, anschließend eigene Softpellets eingefüllt, das Reservoir-Röhrchen mit der kleinen Kappe verschlossen und zuletzt das Mundstück wieder aufgesetzt.

2.2 Adsorptionsmethoden

2.2.1 Dynamische Wasserdampfsorption

Die dynamische Wasserdampfsorption („dynamic vapour sorption“, DVS) stellt ein Analyseverfahren dar, mit dem sich das Wasseraufnahme und -abgabeverhalten einer Probe vergleichsweise schnell, einfach und vor allem mit einer hohen Genauigkeit erfassen lässt. Bezüglich Lagerung und Verarbeitung einer Substanz sind Informationen über ihren Wassergehalt und ihre Tendenz zur Wasseraufnahme oftmals von entscheidendem Interesse, da Vorgänge wie (Re-) Kristallisation, chemische Reaktion bzw. Komplexierung oder gar Lösungsprozesse die technische Handhabbarkeit weitgehend beeinflussen [Price et al., 2002, Young et al., 2004, Zeng et al., 2007]. Fragestellungen hinsichtlich Empfindlichkeit gegenüber der Umgebungsluftfeuchte, auch und speziell unter extremen klimatischen Bedingungen, lassen sich somit in einem einzelnen Analyseschritt exakt bestimmen. Die folgende Abbildung 2-6 zeigt den Aufbau des Gerätes in Form einer schematischen Übersicht.

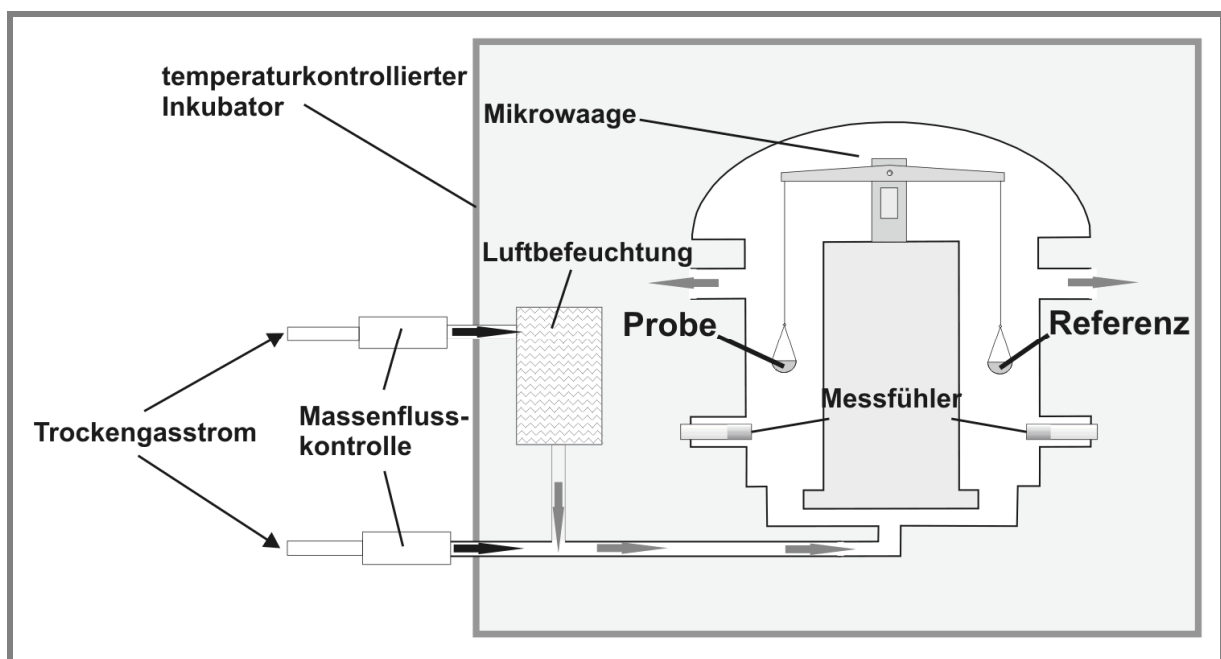


Abb. 2-6: dynamische Wasserdampfsorption (DVS), schematischer Aufbau

Das Messprinzip der verwendeten DVS 1 (Surface Measurement Systems SMS, London, Großbritannien) beruht auf einem gravimetrischen Vergleich des Verhaltens der Probe gegenüber einer Referenz. Eine Ultra-Mikrowaage in einem temperaturkontrollierten Inkubator ist mit zwei Wägeschälchen ausgestattet, von denen eines die zu vermessene Probe enthält und das andere, leere Schälchen als Referenz dient. Zudem befindet sich innerhalb des Inkubators ein mit zweifach destilliertem Wasser gefülltes Glasgefäß. Der zugeführte Strom an Trägergas, in diesem Fall Stickstoff 5.0 (Air Liquide GmbH, Düsseldorf, Deutschland), wird einerseits durch dieses Gefäß geleitet und dadurch mit Wasserdampf beladen, andererseits trocken der Messkammer zugeführt, wobei eine Massenflusskontrolleinheit aus feuchtem und trockenem Gasstrom ein Gemisch vorgegebener Feuchte erzeugt. Im Bereich von Proben- und Referenzschälchen sind hierzu Feuchtesensoren angebracht, die eine regulatorische Rückmeldung an die Kontrolleinheit geben. Der Gasstrom gewünschter Feuchte umströmt nun beide Schälchen, und die Ultra-Mikrowaage erfasst hierbei durch Wasserdampfsorption und -desorption bedingte Masseänderungen der Probe gegenüber der Referenz. Auch wenn es sich bei dem gemischten Gasstrom genau genommen um reinen Stickstoff handelt, wird im Folgenden der Ausdruck „relative Luftfeuchte“ benutzt. Gekoppelt mit einer leistungsfähigen Software des Herstellers (Version 2.16) zur Kontrolle und Ergebnisauswertung wurde das Gerät im Rahmen dieser Arbeit zur Charakterisierung der Ausgangsmaterialien eingesetzt, um eventuell notwendige Vorkehrungen im Probenumgang bzw. mögliche Rückschlüsse aus dem Probenverhalten zu erkennen. Hierzu wurde eine Probenmenge im Bereich von 20 bis 50 mg eingewogen, abhängig von der sich ergebenden Füllmenge im Probenschälchen aufgrund unterschiedlicher Substanzvolumina. In

Schritten von jeweils 10 % wurde die relative Luftfeuchte von 0 % auf 90 % erhöht und in einem Zyklus wieder auf 0 % erniedrigt. Die jeweilige Luftfeuchte einer Stufe wurde hierbei bis zur Massekonstanz (definiert als Masseänderung $dm/dt < 0,0005 \%$) bzw. maximal für 120 Minuten aufrecht erhalten. Um Informationen hinsichtlich Reversibilität der Sorption oder irreversible Veränderungen zu erfassen, wurde im direkten Anschluss an den ersten ein identischer zweiter Zyklus durchfahren. Zur Auswertung wurde zum einen die relative Masseänderung (Ausgangsgewicht der Probe = 100 %) in Abhängigkeit der angelegten Feuchte und zum andern die jeweiligen Isothermen (Inkubator Temperatur 25°C) herangezogen.

2.2.2 Inverse Gaschromatographie

Im Gegensatz zur verbreiteten Gaschromatographie, bei der eine gasförmige Probe über eine bekannte, stationäre Phase geleitet wird, um anhand charakteristischer Retentionszeiten Rückschlüsse auf die Eigenschaften der gasförmigen Probe zu ziehen, stellt bei der inversen Gaschromatographie die Probe selbst die stationäre Phase dar.

Durch das Einleiten eines in seiner Zusammensetzung bekannten Gasgemisches können abhängig von den verwendeten Gaskomponenten wiederum über deren Retentionszeiten Rückschlüsse hinsichtlich bestimmter Eigenschaften der stationären Phase (Probe) gezogen werden. Der Umfang an ermittelbaren Parametern ist hierbei zahlreich und reicht abhängig von der Versuchsgestaltung von Oberflächeneigenschaften der Probe wie beispielsweise Heterogenitäten bis hin zu Säure-Base-Kennzahlen und Phasenübergängen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die iGC (Surface Measurement Systems SMS, London, Großbritannien) lediglich zur Bestimmung der dispersiven Oberflächenenergie einiger Pulverproben

eingesetzt, daher soll dieses Verfahren auch nur in aller Kürze erwähnt und auf weiterführende Literatur verwiesen werden [Newell et al., 2001; Thielmann, 2004]. Den schematischen Aufbau eines inversen Gaschromatographen (iGC) zeigt Abbildung 2-7.

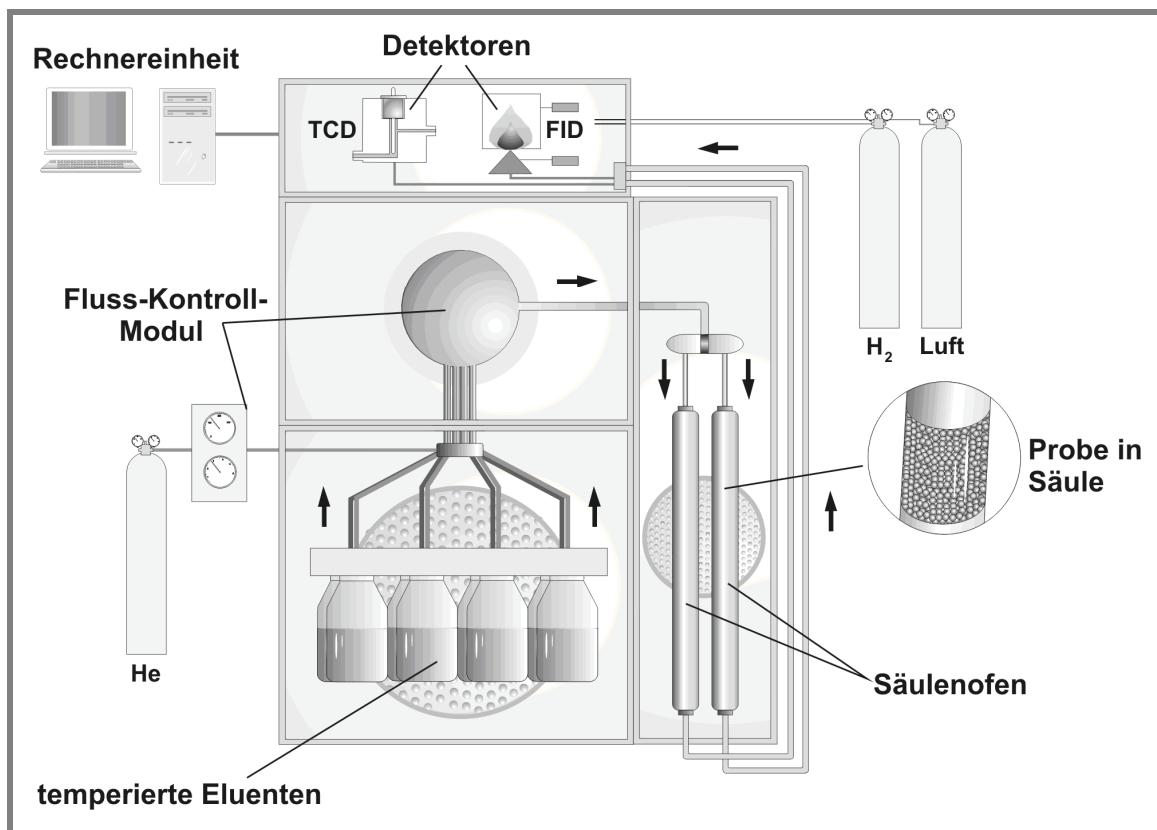


Abb. 2-7: inverse Gaschromatographie (iGC), schematischer Aufbau

Die Proben werden in iGC-Glassäulen gefüllt und, an beiden Enden mit silanisierter Glaswolle verschlossen, in den temperierten Säulenofen eingespannt. Durch Erwärmung der Eluenten erfolgt deren partielles Verdampfen, so dass sie im gasförmigen Zustand mit Hilfe des Helium-Trägergasstromes über die Probe geleitet werden können. Der Heliumstrom wird hierbei durch ein Fluss-Kontroll-Modul (siehe Abbildung 2-7) geregelt. Die Eluenten können nach Passieren der Probensäule mittels zweier Detektoren erfasst werden. Eine Kombination aus Wärmeleitfähigkeitsdetektor (TCD) und Flammenionisationsdetektor

(FID) bietet, je nach durchgeführter Analytik, die Möglichkeit, organische Eluenten und Wasserdampf unabhängig voneinander zu erfassen, wobei der FID mit einem Gasgemisch aus Wasserstoff und synthetischer bzw. gereinigter Luft gespeist wird.

Für die im Kapitel 5.4.2 beschriebenen Messungen wurden die Probensubstanzen unter Verwendung des Column Packers (Surface Measurement Systems SMS, London, Großbritannien) in iGC Säulen mit einem Durchmesser von 4 mm und einer Länge von 28 cm gefüllt. Die Temperatur des Säulenofens betrug 30°C während die Eluenten bei 35°C temperiert wurden. Als Eluenten dienten die n-Alkane Dekan, Oktan, Heptan, Hexan und Methan (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) und als Messergebnis sollte die dispersive Oberflächenenergie der Probensubstanzen bestimmt werden.

Die verschiedenen n-Alkane treten während der Messung mit dem Feststoff in der iGC-Säule über van-der-Waals-Kräfte in Wechselwirkung [Swaminathan et al., 2006]. Methan dient in allen Messungen als Referenzsubstanz, deren Retentionszeit als Referenzgröße verwendet wird. Unter Einbeziehung der Flussrate und eines Korrekturfaktors, der den auftretenden Druckabfall berücksichtigt, lassen sich mit Hilfe dieser Referenzretentionszeit des Methans die Retentionsvolumina der verschiedenen n-Alkane ermitteln [Newell et al., 2001]. Aufgrund der Relation zwischen freier Adsorptionsenergie einer Methylengruppe und Adhäsionsarbeit einerseits [Dorris und Gray, 1980] und unter Einbeziehung des Zusammenhanges zwischen Adhäsionsarbeit und dispersiver Oberflächenenergie [Fowkes, 1964] andererseits, kann schließlich die dispersive Oberflächenenergie des Feststoffes, d.h. der Probensubstanz, errechnet werden [Belgacem und Gandini, 1999].

Eine Auswertung von Retentionszeiten und -volumina der mittels Flammenionisationsdetektor (FID) erfassten Eluenten über die

zugehörige iGC-Software (iGC Analysis Suite) liefert die direkten Ergebnisse der dispersiven Oberflächenenergie in der Einheit mJ/m^2 . Um die Aussagekraft des Verfahrens zu erhöhen, wurden pro Probe drei Messungen durchgeführt, für die jeweils eine neue, gefüllte Säule herangezogen wurde und der Mittelwert aus den drei erhaltenen Ergebnissen berechnet.

2.3 Bildgebende Verfahren

2.3.1 Bildanalyse

Die Bildanalyse ermöglicht es, zusätzlich zur Bestimmung der bloßen Größenverteilung eines Partikelkollektivs, Informationen hinsichtlich der Morphologie einzelner Partikel zu erhalten, d.h. Formfaktoren wie Rundheit oder Rauigkeit der Partikel können erfasst werden. Hierbei unterscheidet man generell zwischen zwei Verfahren, der sogenannten statischen und der dynamischen Bildanalyse, die beide im Rahmen dieser Arbeit Anwendung fanden.

Zur statischen Bildanalyse (SBA) werden die zu betrachtenden Partikel zunächst auf eine Unterlage aufgebracht und sind somit im Moment der Analyse selber unbeweglich. Anschließend werden die Partikel mit einer Kamera erfasst, die abhängig von dem erwarteten Größenbereich der Messung direkt mit einem geeigneten Objektiv ausgerüstet oder mit einem Mikroskop gekoppelt ist. Bei der Unterlage handelt es sich entsprechend um einen gewöhnlichen Objektträger oder eine farblich auf maximalen Kontrast ausgelegte Fläche aus unterschiedlichsten Materialien. Zum Aufbringen der Partikel bieten sich verschiedene Verfahren an, die vom einfachen Aufstreuen bis zur Verwendung spezieller Dispergierhilfen reichen. Aufgrund der festen Tiefenschärfe

und speziell bei Verwendung einer entsprechenden Mikroskop-Optik, wird eine hohe Auflösung selbst bei sehr kleinen Partikeln zugänglich, d.h. letztlich stellt die untere Erfassungsgrenze der Lichtmikroskopie auch die Grenze dieser Analytik dar. Die Methode der SBA ist zwar mit ISO 13322-1:2004 (International Organization for Standardization, Genf, Schweiz) standardisiert, nur lässt sich abhängig von der Probe unter Umständen die geforderte Mindestpartikelzahl von 6000 bzw. 61000 nicht oder nur unter extremen Zeitaufwand erreichen. Hierbei spielt wiederum die Probenaufbereitung eine entscheidende Rolle. Können bezogen auf den betrachteten Bildausschnitt randständige, nicht vollständig erfasste Partikel noch relativ einfach eliminiert werden, kann die Überlagerung mehrerer Individualpartikel ebenfalls zu Messfehlern führen und muss somit manuell oder durch rechenintensive automatische Verfahren korrigiert werden. Dies führt auch zum größten Nachteil der SBA, der Gratwanderung zwischen ausreichender Probengröße und akzeptabler Analysendauer. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zur SBA eine LECO L2001 (Leco Instrumente GmbH, Kirchheim, Deutschland) mit zugehöriger Analysesoftware eingesetzt, wobei eine Unterlage aus schwarzem Karton ausreichenden Kontrast zur Betrachtung der aufgestreuten, weißen Softpellets mittels Leco-CCD-Kamera und Objektiv bot. Für detaillierte Angaben zu jeweiliger Probenmenge, Durchführung und Auswertung sei auf die entsprechenden Kapitel des praktischen Teiles verwiesen, in denen die Bildanalyse eingesetzt wurde.

ISO 13322-2:2006 (International Organization for Standardization, Genf, Schweiz) beschreibt die dynamische Bildanalyse (DBA). Im Gegensatz zur SBA wird hierbei ein Strom aus sich bewegenden Partikeln erfasst, wodurch eine weit größere Gesamtanzahl an Partikeln in kürzerer Zeit und mit verringertem Auftreten von Partikelüberlagerungen vermessen

werden kann. In dieser Arbeit wurde das QICPIC (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) eingesetzt. Im Vergleich zu verschiedensten auf dem Markt erhältlichen Systemen bietet es eine Reihe von Vorteilen. Dies beginnt bereits bei der Vielzahl an erhältlichen Dispergiersystemen, die sowohl die Flüssigdispergierung, als auch Freifall- und Druckdispergierung des Analysenmaterials ermöglichen. Die im Gerät verwendete CMOS-Hochgeschwindigkeitskamera, in Kombination mit einer im Sub-Nanosekundenbereich gepulsten 532nm-Lichtquelle, ist in der Lage bis zu 500 Bilder pro Sekunde zu erfassen. Abhängig von Dispergiermethode und Probenbeschaffenheit lassen sich somit beispielsweise bei zehn Partikeln pro Bild 25000 Partikel in nur fünf Sekunden vermessen. Das verwendete GRADIS-Freifall-Dispergiermodul ermöglichte aufgrund minimaler mechanischer Belastung der Softpellets vor und während der Messung deren unbeeinflusste Form- und Größenanalyse. Das ebenfalls eingesetzte RODOS-Modul bot andererseits die Möglichkeit durch Anlegen eines variablen Dispergierdruckes von 0,1 bis 3 bar, die druckabhängige Dispergierung der Softpellets in ihre Einzelpartikel zu betrachten. Das RODOS-Modul wird mittels Druckluft betrieben, wobei deren Expansion und Strom durch den Injektorspalt im Bereich des Probeneinlasses ein Vakuum erzeugt, das einen ausreichenden Unterdruck zum Ansaugen des Probenmaterials darstellt. Dieses folgt dem Druckluftstrom durch den Injektor, gelangt als trockenes Aerosol in den Messspalt und strömt schließlich hinter diesem in den Ansaugschlauch eines leistungsstarken Staubsaugers. Der hierbei erzeugte Partikelstrahl mit Partikelgeschwindigkeiten von bis zu 100 m/s [Leschonski et al., 1984] führt in Abhängigkeit des entstehenden Geschwindigkeitsgefälles zur Dispergierung durch Kombination aus Partikel-Partikel- bzw. Partikel-Wand-Kollisionen und Zentrifugalkräften. Erneut sei hinsichtlich

genauerer Angaben zu verwendeten Mess-Parametern auf die entsprechenden Kapitel im praktischen Teil dieser Arbeit verwiesen.

Mit Hilfe beider Bildanalysemethoden erfolgte neben einer Bestimmung der Größenverteilung die Ermittlung der dimensionslosen Formparameter Rauigkeit und Rundheit (auch als Sphärizität bezeichnet). Während die Rauigkeit eines Partikels das Verhältnis aus Partikelumfang und konvexem Partikelumfang darstellt, sind die der Rundheit zugrunde liegenden Berechnungen in folgender Gleichung 2-1 wiedergegeben.

$$\text{Rundheit} = (4\pi \cdot A) / (U)^2$$

Gleichung 2-1: Berechnung der Rundheit, A= Partikelfläche, U = Partikelumfang

Für den Idealfall eines perfekt runden Partikels mit vollständig glatter Oberfläche ergibt sich somit in beiden Fällen, d.h. Rauigkeit und Rundheit, ein Wert von 1,0. Bezüglich der Rundheit ist anzumerken, dass bei Verwendung der statischen LECO-Bildanalyse (s.o.) der Wert systembedingt mit dem Faktor 100 multipliziert wird, und sich daher auch ein entsprechender Idealwert von 100 ergibt.

Diese rechnerischen Idealwerte der Rundheit von 1,0 bzw. 100 können allerdings aufgrund der Pixelmatrix der erfassten Partikelbilder mit beiden Bildanalysesystemen nicht erreicht werden, so dass von einem maximalen Realwert von 0,99 bzw. 95 für ein Partikel perfekter Rundheit auszugehen ist.

2.3.2 Rasterelektronenmikroskopie

Speziell zur visuellen Unterstützung der erhaltenen bildanalytischen Ergebnisse wurden von ausgewählten Softpellet-Chargen und deren Ausgangsmaterialien REM-Aufnahmen angefertigt.

Nach Aufgabe der zu untersuchenden Proben auf zylindrische, plane Aluminium-Probenteller mittels leitfähiger, doppelseitiger Klebepunkte

(Leit-Tabs und Probenträger, Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland), erfolgte die notwendige Goldbeschichtung in einem Sputter Coater (SCD005, Bal-Tec AG, Balzers, Liechtenstein) unter Argon-Atmosphäre für 65 Sekunden bei 50 mA. Die derart vorbereiteten Proben wurden im Anschluss mittels REM (XL20, Philips, Eindhoven, Niederlande bzw. DSM 940, Carl Zeiss SMT AG, Oberkochen, Deutschland) bei unterschiedlichen Vergrößerungen betrachtet.

2.4 Partikelgrößenbestimmung

2.4.1 Laserdiffraktometrie

Ein seit geraumer Zeit bewährtes und daher weit verbreitetes Verfahren zur Partikelgrößenanalyse stellt die Laserdiffraktometrie dar. Ein Laserlichtstrahl wechselwirkt beim Auftreffen auf ein Partikel mit diesem derart, dass in Abhängigkeit der Partikelgröße eine Beugung (Diffraktion) des Strahles erfolgt. Hierbei bewirken größere Partikel eine kleine Beugung und analog kleinere Partikel eine große Beugung des Strahles. Während ein einzelnes sphärisches Partikel ein Beugungsmuster mit charakteristischer Ringstruktur aufweist, führt die gleichzeitige Beugung an mehreren Partikeln, insbesondere bei Unterschieden in Form und Größe, zu komplexeren Überlagerungen von Beugungsmustern. Diese resultierende Beugung lässt sich mathematisch mit der Fraunhofer- oder der Mie-Theorie beschreiben. Bezüglich detaillierter Ausführungen zu den Grundlagen hinter beiden Theorien sei auf weiterführende Literatur verwiesen [Röthele und Witt, 1999; Stübinger et al., 2008]. Jedoch soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass die Fraunhofer-Theorie zur Berechnung der Partikelgröße generell von sphärischen Partikeln ausgeht und streng genommen nur für den Größenbereich $> 4 \mu\text{m}$

exakte Ergebnisse liefert. Für kleinere Partikel unterschiedlicher Morphologie sollten somit Berechnungen beruhend auf der Mie-Theorie herangezogen werden, die zum einen das Licht-Absorptionsverhalten der Partikel und darüber hinaus die Brechungsindices der vermessenen Proben berücksichtigt. Allerdings stellt sich insbesondere bei der Messung von Partikeln in Suspensionen die Ermittlung exakter Absorptionskoeffizienten und Brechungsindices als alles andere als trivial dar, so dass eine Auswertung nach der Fraunhofer-Theorie als vereinfachtes Standardverfahren durchaus legitim erscheint.

Für Laserbeugungsmessungen im Rahmen dieser Arbeit wurde ein HELOS-Laserdiffraktometer (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet. Es weist einen ähnlich modularen Messaufbau auf wie bereits beim QICPIC desselben Herstellers im vorigen Kapitel beschrieben, d.h. unterschiedlichste Dispergiermodule können in das Grundgerät eingesetzt werden und ermöglichen ebenfalls sowohl eine Trocken- als auch Nassdispergierung des Probenmaterials. Eine Reihe einbaubarer Linsen unterschiedlicher Brennweiten und ein semizirkular aufgebauter Multielementphotodetektor gewährleisten einen theoretischen Messbereich von 0,1 bis 8750 μm .

Abhängig von der Beschaffenheit der Probe wurde zwischen dem RODOS- (Trockendispergierung) und dem CUVETTE-Modul (Nassdispergierung) gewechselt. Beispielsweise wurde gröberes Material wie Lactose im Größenbereich $> 50 \mu\text{m}$ trocken dispergiert, da aufgrund der starken Neigung zur Sedimentation im Suspensionsmedium eine Nassmessung offensichtlich erschwert bis unmöglich wäre. Andererseits kann in Fällen mikronisierten Probenmaterials durch die hohe Tendenz zur Auto-Adhäsion der Individualpartikel der maximale Trockendispergierdruck von 3 bar beim vorliegenden Messaufbau in Hinsicht auf vollständige Dispergierung

nicht ausreichend sein und nur eine ultraschallunterstützte Nassdispergierung das Vermessen von Agglomeraten statt einzelner Partikel ermöglichen. Das Funktionsprinzip des RODOS-Moduls wurde bereits im vorigen Kapitel beschrieben (siehe 2.3.1). Als Dispersionsmedium bei den CUVETTE-Messungen diene entweder zweifach destilliertes Wasser, Isopropanol oder Miglyol 812, abhängig davon, ob eine hydrophile oder lipophile Probensubstanz vermessen wurde. Die Dispergierung erfolgte hierbei in einem Ultraschallbad (Sonorex, Bandelin GmbH, Berlin, Deutschland), und vor der eigentlichen Messung wurde eine Referenzmessung mit reinem Dispersionsmedium durchgeführt. Im Fall der RODOS-Messungen diene hierzu eine Messung der reinen Druckluft. Da sich somit die Durchführung der HELOS-Messungen von Probe zu Probe unterscheidet, finden sich genauere Angaben direkt bei den einzelnen Messungen im praktischen Teil dieser Arbeit. Die Messdauer der Referenz- und Probenmessungen betrug bei allen Messungen fünf Sekunden, auf einer Messbasis von 500 Millisekunden, und es wurde der Mittelwert aus drei Messungen pro Probe verwendet. Zur Auswertung der HELOS-Ergebnisse wurden in allen Fällen die Verteilungssumme (Q_r) und -dichte (q_r) der Volumenverteilung herangezogen, grafisch dargestellt in Abhängigkeit der Partikelgröße (x). Die Verteilungssumme, mit einem Wert von null bei der kleinsten und einem Wert von 100 bei der größten erhaltenen Teilchengröße, konnte des Weiteren zur Ermittlung charakteristischer Quantile benutzt werden. So stellen die Dezentile x_{10} , x_{50} und x_{90} aussagekräftige Werte zur Beschreibung einer Partikelgrößenverteilung dar. Ein x_{90} -Wert von $10\ \mu\text{m}$ bedeutet hierbei, dass 90 % des Gesamtvolumens an vermessenen Partikeln eine Größe $< 10\ \mu\text{m}$ aufweisen.

2.5 Partikelgrößenreduktion

2.5.1 Luftstrahlmahlung

Wenn es gilt, Substanzen in erster Linie sehr fein, d.h. Mikrometerbereich, und zudem vergleichsweise schonend zu zerkleinern, bietet sich die Verwendung einer Luftstrahlmühle an. Die ebenfalls gebräuchliche Bezeichnung Jet-Mill deutet bereits darauf hin, dass es sich bei dem zugeführten Gasstrom nicht unbedingt um Luft handeln muss. Im Gegenteil, verwendet man reines Gas wie z.B. Stickstoff, verringert sich die Feuchtebelastung des Mahlgutes während der Mahlung. Das Verfahren kann insofern als schonend bezeichnet werden, als die Expansion des komprimierten Gases während der Mahlung einer Erwärmung des Gutes entgegenwirkt. Zu bedenken ist jedoch auch, dass dieses Verfahren einen hohen Energieeintrag in das Mahlgut bewirkt [Brodka-Pfeiffer, 2003], was Konsequenzen wie triboelektrische Aufladung und teilweise Amorphisierung [Ward und Schultz, 1995] mit sich bringen kann.

Abhängig von der jeweiligen Ansatzgröße wurden zwei unterschiedliche Luftstrahlmühlen verwendet. Zur Zerkleinerung größerer Mengen Pulver im Bereich mehrerer hundert Gramm diente eine eigens konstruierte Mühle (nach Bauanleitung der Nordmark GmbH & Co. KG, Uetersen, Deutschland), die mit einem Mahldruck von 6 bar betrieben wurde. Die Mahlung kleinerer Mengen erfolgte in einem Jet-O-Mizer 00 (Fluid Energy Aljet, Telford, PA, USA) mit einem Mahldruck von 10 bar. Der Förderdruck lag in allen Fällen 1 bar über dem Mahldruck, um ein Austreten des Mahlgutes im Bereich der Pulverzufuhr zu verhindern.

Das Prinzip dieser Mahlung beruht auf einer zirkulären Beschleunigung des Gutes, wobei Prall und Scherung bzw. Reibung an Wandung der Mahlkammer und einzelner Partikel untereinander zu einer deutlichen

Partikelzerkleinerung führt. Die zu mikronisierende Substanz wird hierzu mittels einer Düse mit angelegtem Förderdruck in die Mahlkammer eingeblasen und dort durch tangential angebrachte Düsen, die ihrerseits den Mahldruck erzeugen, in kreisförmige Bewegung versetzt. Die Zentrifugalbewegung der Partikel in der Kammer sorgt dadurch für eine Klassierung, dass ausschließlich entsprechend kleine Partikel die mittig angebrachte Öffnung der Mahlkammer in Richtung Produktaufangvorrichtung (Filterbeutel) verlassen können, größere hingegen weiter zerkleinert werden. Der Jet-O-Mizer und eine schematische Darstellung des beschriebenen Mahl-Prinzips sind in folgender Abbildung 2-8 dargestellt.

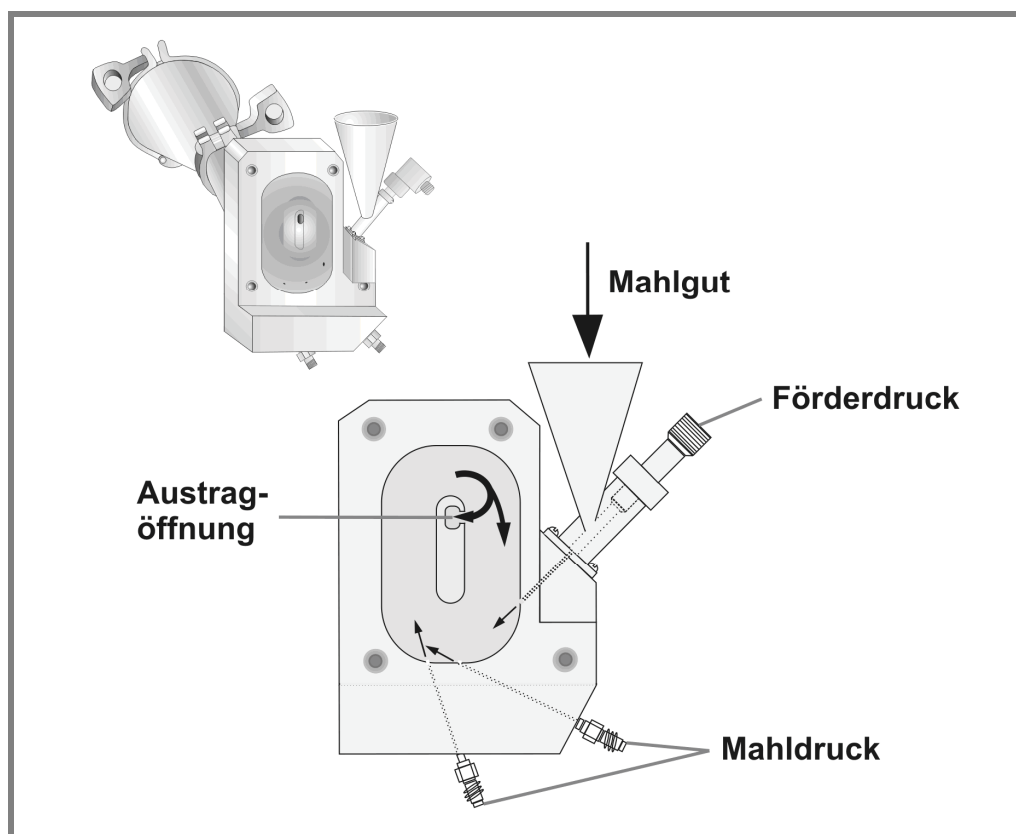


Abb. 2-8: Funktionsprinzip des Jet-O-Mizers

Mit Hilfe eines Laserdiffraktometers (siehe 2.4.1) wurde im Anschluss auf erfolgreiche Mahlung geprüft und gegebenenfalls, d.h. bei unzureichender Zerkleinerung, ein weiterer Mahlgang durchgeführt.

Elektrostatischer Aufladung und damit erschwerter technischer Handhabbarkeit der Produkte wurde in gegebenen Fällen durch Behandlung mit einem Ionisationsstab (Haug EI, Haug GmbH, Leinfelden-Echterdingen, Deutschland) entgegengewirkt. Die Sonde des Stabes wurde hierzu für mindestens 30 Sekunden in horizontaler, kreisender Bewegung im Abstand von 0,5 bis 1,0 cm über die Gesamtfläche des auf einer geerdeten Metallplatte in dünner Schicht aufgetragenen Pulvers geführt. Eine Überprüfung auf vollständige Entladung erfolgte mit Hilfe eines Elektrofeldmeters (Haug Static Meter I, Haug GmbH, Leinfelden-Echterdingen, Deutschland).

Eine spezielle Anwendung des Jet-O-Mizers stellte die Mischung mikronisierter Substanzen dar. Hierzu wurde bei stark verringertem Kammerdruck von maximal 2 bar gearbeitet (siehe 5.4.1).

3 MATERIALIEN

3.1 Natriumcromoglicat (DSCG)

Die Geschichte der Cromoglicinsäure beginnt bereits Mitte der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts. Dr. Roger Ernest Collingwood Altounyan (1922-1987), in Syrien geborener Arzt, litt selbst an starkem allergischen Asthma. Letztlich ist ihm die Entdeckung der Cromoglicinsäure als bedeutender Wirkstoff der Asthmatherapie zu verdanken [Meyer, 2002]. Altounyan war so fest davon überzeugt, dass ein Inhaltsstoff der Ammi-visnaga-Frucht antiallergene Wirkung besitzen musste, dass er im Laufe mehrerer Monate des Jahres 1965 aus entsprechenden Extrakten diverse Inhaltsstoffe isolierte und im Selbstversuch testete. Hierzu provozierte er eigene Asthmaanfälle mit Hilfe von Meerschweinchenhaaren, auf die er allergisch reagierte und überwachte eventuelle positive Effekte der isolierten Substanzen auf seine Lungenfunktion mit Hilfe eines Spirometers. Resultat dieser Antigen-induzierten Provokationstests im Selbstversuch war schließlich die Entdeckung der Cromoglicinsäure als Derivat des in den Früchten enthaltenen Khellins. Cromoglicinsäure wurde 1968 als Antiasthmatikum in der Inhalationstherapie eingeführt [Davies, 1968] und im Jahr 1969 unter dem Handelsnamen Intal von dem britischen Unternehmen Fisons Ltd. vertrieben. Hierbei handelte es sich bereits um ein Pulverinhalat, das mit Hilfe des Spinhalers appliziert wurde [Crompton, 1982]. Schnell stellte sich heraus, dass die Cromoglicinsäure in Bezug auf ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften eine Reihe von charakteristischen Besonderheiten aufweist, die sich einschlägig auf technische Handhabung und Anwendung auswirken. Die Abbildung 3-1 zeigt die Strukturformel der Cromoglicinsäure als Di-Natriumsalz in coplanarer Darstellungsweise.

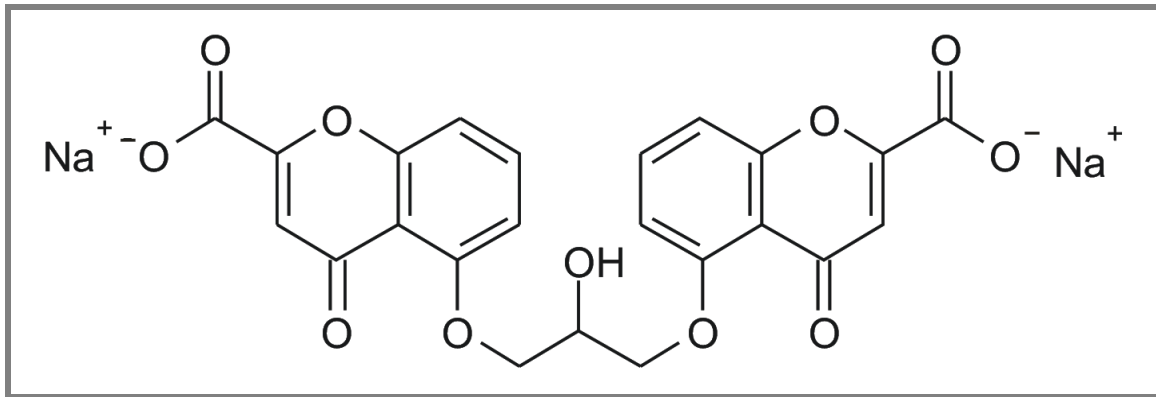


Abb. 3-1: Cromoglicinsäure; 5,5'-(2-Hydroxy-1,3-propandiyldioxy)bis(4-oxo-4H-cromen-2-carbonsäure) als Di-Natriumsalz

Wenngleich für diese Darstellungsweise des Natriumcromoglicates, im Folgenden auch als DSCG („di-sodium-cromoglycate“) bezeichnet, Röntgenstruktur-Untersuchungen sprechen [Cox et al., 1971], konnte andererseits ein Konformations-bestimmender Einfluss des Wassergehaltes ermittelt werden. Hiernach ist bis zu einem Gehalt von fünf Molekülen Wasser pro DSCG-Molekül auch eine „Sandwich“-Konformation denkbar, bei der durch ein „Zusammenklappen“ des DSCG-Moleküls beide Carboxylgruppen räumlich übereinander liegen [Paronen et al., 1993]. Zwischen diesen befindet sich hierbei eines der beiden Natrium-Ionen, während das andere mit den beiden Carbonylgruppen in Wechselwirkung tritt. An die zwei hierdurch entstehenden Ladungszentren kann sich jeweils innen und außen ein Wassermolekül anlagern, ein fünftes an die Hydroxylgruppe der Glycerolbrücke. Nimmt die Menge an angebotenenem Wasser zu, geht diese Konformation in die gewöhnlich zur Darstellung verwendete coplanare über. Zahlreiche Untersuchungen bestätigen die außerordentliche Hygroskopizität des DSCG [Bell et al., 1973; Chan und Pilpel., 1983; Vidgren et al., 1989]. Mit der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten DSCG-Rohware (Profarmaco S.r.l., Mailand, Italien) sollte dies anhand einer DVS-Messung nachvollzogen werden. Die prozentuale Masseänderung (Startgewicht der Probe = 100 %) ist in

Abbildung 3-2 gemeinsam mit den relativen Feuchtestufen bei 25°C gegen die Messzeit aufgetragen.

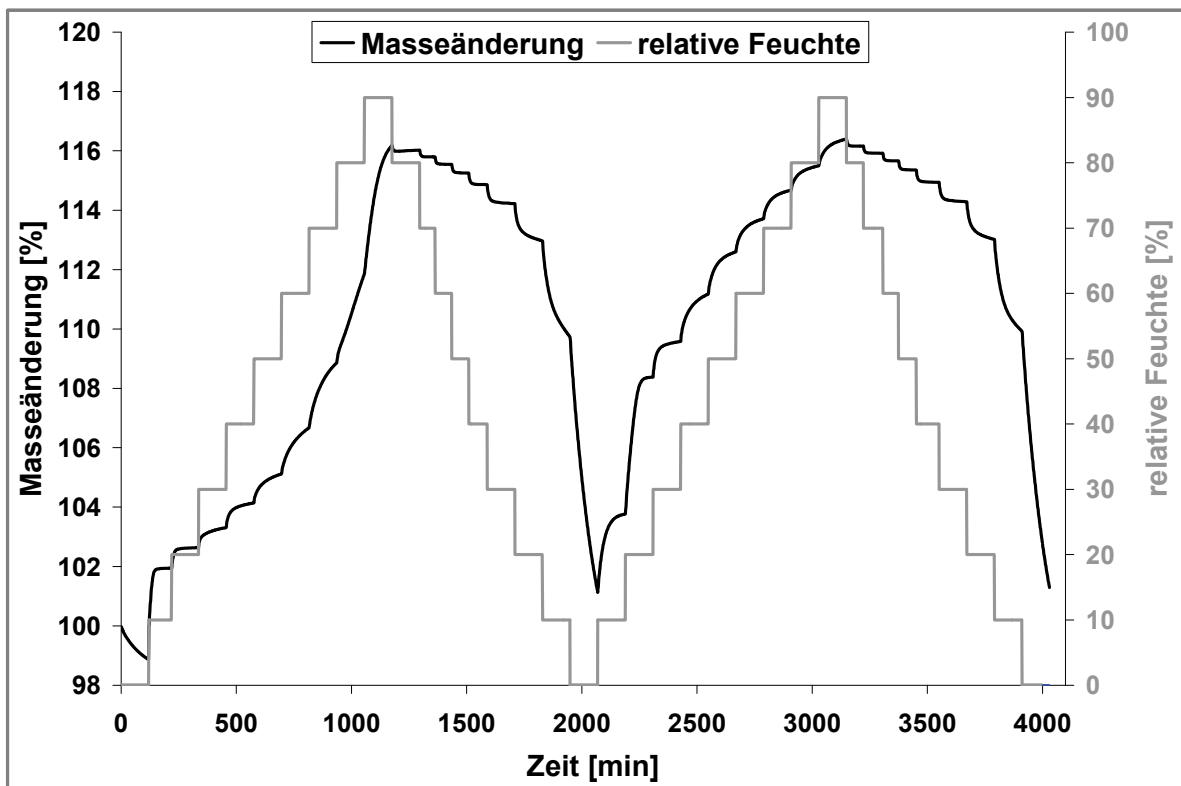


Abb. 3-2: DVS-Messung des DSCG, Masseänderung (Einwaage = 35 mg = 100 %)

Während der Trockenstufe zu Beginn der Messung zeigt sich ein Wasserverlust der DSCG-Rohware von etwa 1,5 %. Anschließend nimmt sie mit bis zu 16 % eine beachtliche Menge an Wasser auf. An dem steilen Anstieg der Masseänderungskurve ab einer relativen Feuchte von 50 % wird deutlich, dass selbst nach einer Stufendauer von 120 Minuten die Wasseradsorption noch nicht ihr Maximum erreicht hat. Bei einem Molekulargewicht des DSCG von 512 g/mol entspricht eine Massezunahme von 3,5 % der Aufnahme von einem Mol Wasser. Die Masseabnahme von 1,5 % aufgrund eines Wasserverlustes während der anfänglichen Trocknung einbezogen, entspräche die Massezunahme von 17,5 % insgesamt einer aufgenommenen Menge von 5 Mol Wasser am Ende des ersten Zyklus und damit dem Bereich, in dem eine „Sandwich“-Konformation des DSCG in eine coplanare Konformation

übergehen kann (s.o.). Folgende Abbildung 3-3 gibt direkt die Isothermen der zwei Zyklen wieder.

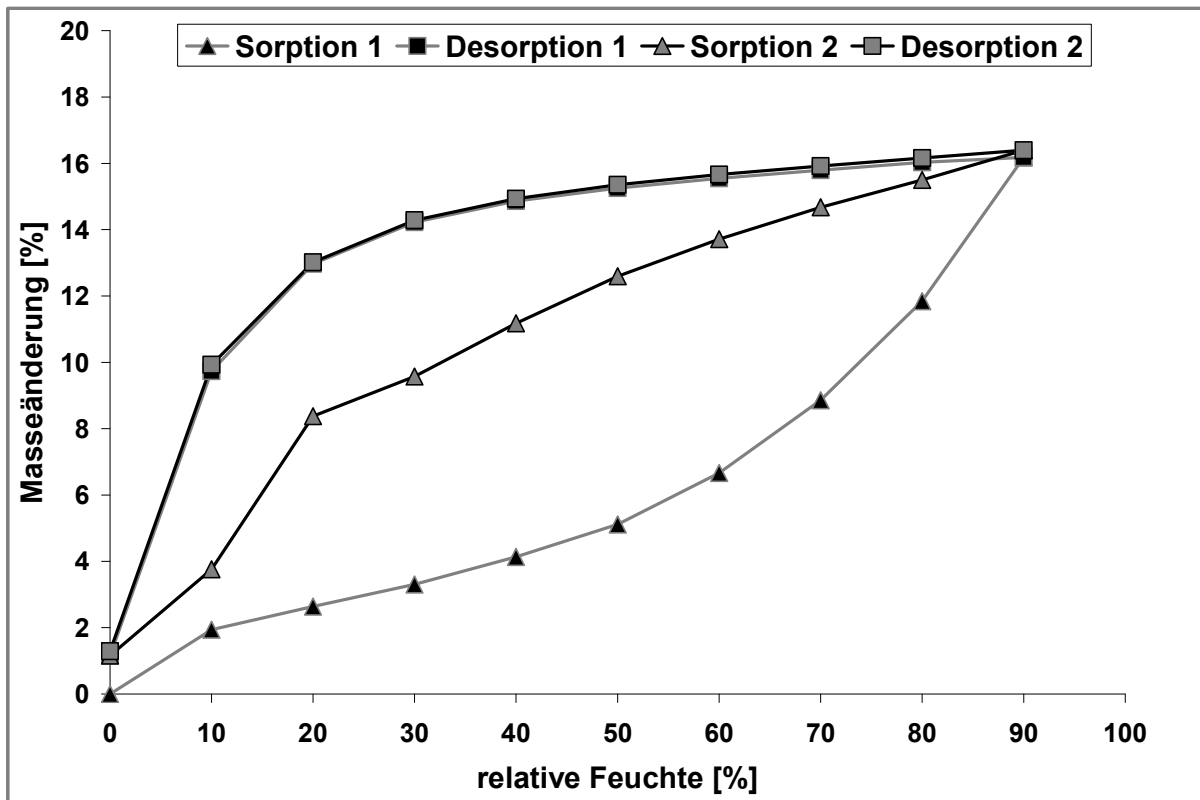


Abb. 3-3: DVS-Messung des DSCG, Isothermen der Masseänderung bei 25°C

Es wird ein Unterschied in der Kinetik der Wasseraufnahme zwischen dem ersten und zweiten Sorptionszyklus erkennbar. Gründe für diese Änderung können zum einen die erfolgte Konformationsänderung des DSCG, zum andern eine Morphologieänderung aufgrund von Lösungsvorgängen und damit einhergehender Abnahme von Oberfläche und Porosität der Probe darstellen. Eine solche Änderung der Morphologie zeigt sich in der Regel in einer Abnahme der maximalen Wasseraufnahme während des zweiten Zyklus gegenüber dem ersten, sofern die Masseänderung während der maximalen Feuchtestufe des ersten Zyklus ein Gleichgewicht (siehe Parameter der DVS-Messung unter 2.2.1) erreicht hat. Dies ist anhand von Abbildung 3-2 bei der DSCG-Probe nicht der Fall. Für den praktischen Teil dieser Arbeit soll als Schlussfolgerung des Resultates der DVS-Analytik ausreichen, dass

während Handhabung und Lagerung des DSCG die Umgebungsluftfeuchte genau beobachtet und insgesamt möglichst niedrig gehalten werden muss.

Die verwendete Rohware konnte mittels Luftstrahlmahlung bezüglich einer bei pulmonaler Applikation benötigten Partikelgrößenverteilung ideal aufbereitet werden. Abbildung 3-4 veranschaulicht dies anhand einer REM-Aufnahme des gemahlene DSCG.

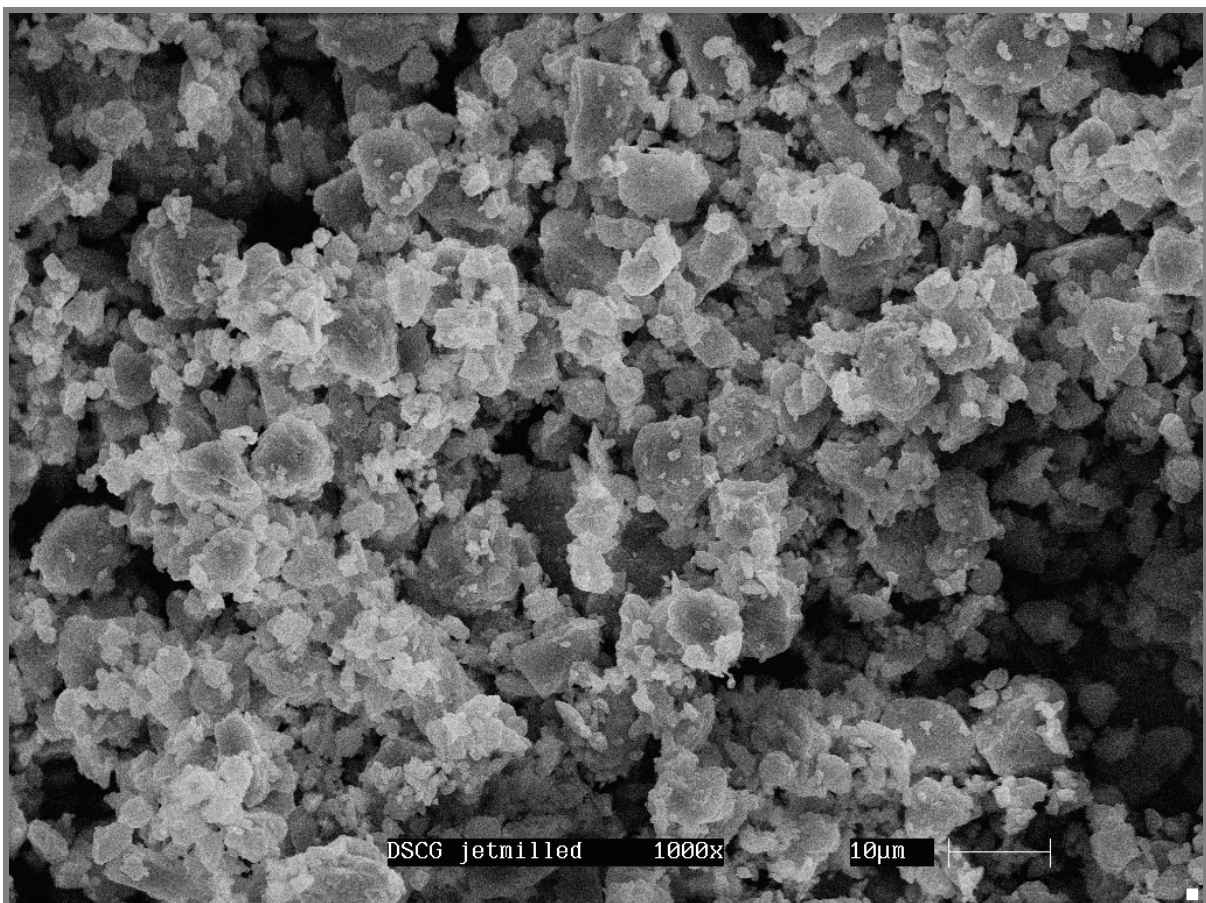


Abb. 3-4: REM-Aufnahme, DSCG nach Luftstrahlmahlung
(1000fache Vergrößerung)

Hinsichtlich des aerodynamischen Verhaltens von mikronisiertem DSCG konnte gezeigt werden, dass beispielsweise Intal als Handelsprodukt bei Applikation mit dem Spinaler im Rahmen von in-vitro-Depositionsversuchen eine mit knapp 15 % vergleichsweise geringe Feinpartikelfraktion aufweist [Steckel et al., 2003].

Mit DSCG war somit ein hydrophiler Modellarzneistoff gefunden, der sich aufgrund einer Reihe von Aspekten als besonders geeignet herausstellte. Zum einen konnte er vergleichsweise kostengünstig in den benötigten großen Mengen bezogen werden und zeigt eine besonders ausgeprägte Hydrophilie. Zum andern ist er seit fast 50 Jahren in der Asthmatherapie fest etabliert und besitzt auch gegenwärtig noch eine hohe praktische Relevanz. Die insgesamt 18 Zubereitungen zur Inhalation der Roten Liste [Rote Liste, Buchausgabe 2008] und zahlreiche aktuelle Studien unterstreichen dies. Denn aufgrund seiner geringen systemischen Nebenwirkungen – die wiederum in der schlechten Bioverfügbarkeit des DSCG begründet sind – eignen sich DSCG-Zubereitungen vor allem zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen oder bei schwangeren Patientinnen im Falle allergischen Asthmas [Forth et al., 2001].

Pharmakologisch stellen die „Cromone“, d.h. DSCG und das verwandte Nedocromil, sogenannte Mastzelldegranulationshemmer oder „Mastzellstabilisatoren“ dar. Sie interagieren mit Chloridkanälen der Mastzellmembran in der Form, dass sie diese Kanäle blockieren, damit die Calcium-abhängige Degranulation von Mastzellen verhindern und so schließlich die allergeninduzierte Freisetzung diverser Entzündungsmediatoren aus den Mastzellen unterbinden [Alton und Norris, 1996; Reinsprecht et al., 1992]. Bei den besagten Entzündungsmediatoren handelt es sich neben dem Histamin auch um Leukotriene und Prostaglandine [Mutschler et al., 2008]. Für Nedocromil hingegen konnte zusätzlich eine Hemmung der Zytokinfreisetzung aus Makrophagen und T-Zellen gezeigt werden, was einen indirekten inhibitorischen Effekt auf die Mastzellaktivierung auslöst [Borish et al., 1992; Farrar et al., 1995]. Während bei Nedocromil eine zweimalige, tägliche Gabe ausreicht, muss DSCG viermal pro Tag appliziert werden.

Dies ist wiederum Konsequenz der hohen Hydrophilie des DSCG, da es hierdurch einer relativ langen Zeit bedarf, bis sich ausreichende Mengen in den Zielmembranen anreichern und zu einem Wirkungseintritt führen können, was insgesamt den größten Nachteil dieses Wirkstoffes darstellt.

3.2 Budesonid

Hauptsächlich zwei Gründe sprachen für die Wahl des Budesonids als Modellwirkstoff. Als Gegenaspekt zur Verwendung eines hydrophilen Modellarzneistoffes, dient Budesonid in der vorliegenden Arbeit zum einen als Beispiel einer hydrophoben Substanz. Die Strukturformel dieses Glucocorticoids ist in folgender Abbildung 3-5 wiedergegeben.

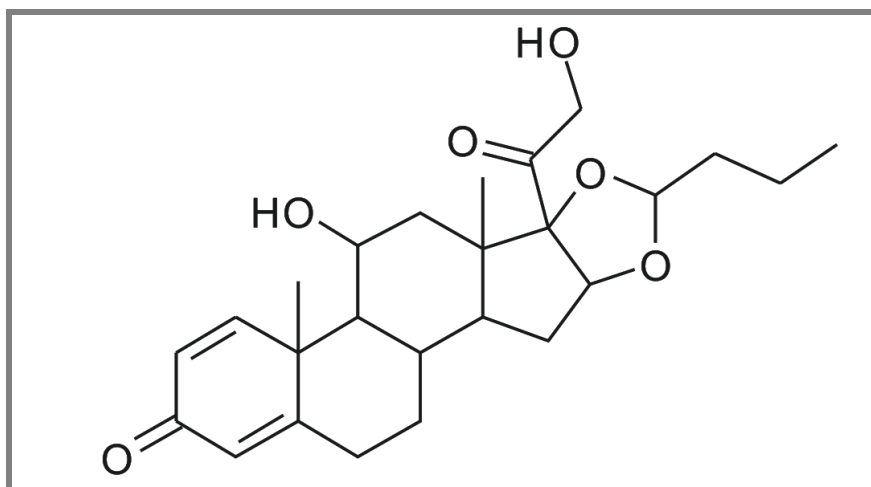


Abb. 3-5: Budesonid;

16 α ,17-[(*RS*)-Butan-1,1-diyldioxy]-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion

Zum andern ermöglichte das Budesonid den Vergleich eigener produzierter Softpellets mit denen eines Handelspräparates, denn wie bereits erwähnt, werden Budesonid-Softpellets im Pulmicort-Turbohaler eingesetzt. Eine alternative, hydrophobe Softpellet-Formulierung hätte in dieser Form nur das im Asmanex verwendete Mometason dargestellt. Da jedoch ähnlich wie beim DSCG zur Herstellung eigener Ansätze

ausreichende Mengen an Wirkstoff benötigt wurden, kam auch aus ökonomischen Gründen nur Budesonid als vergleichsweise kostengünstige Variante in Frage.

Die Hydrophobie dieses Wirkstoffes wird anhand der in Abbildung 3-6 und 3-7 gezeigten Ergebnisse einer DVS-Messung deutlich. Abbildung 3-6 zeigt hierbei die prozentuale Masseänderung in Abhängigkeit der relativen Feuchte und Abbildung 3-7 ergänzend die zugehörigen Isothermen bei 25°C.

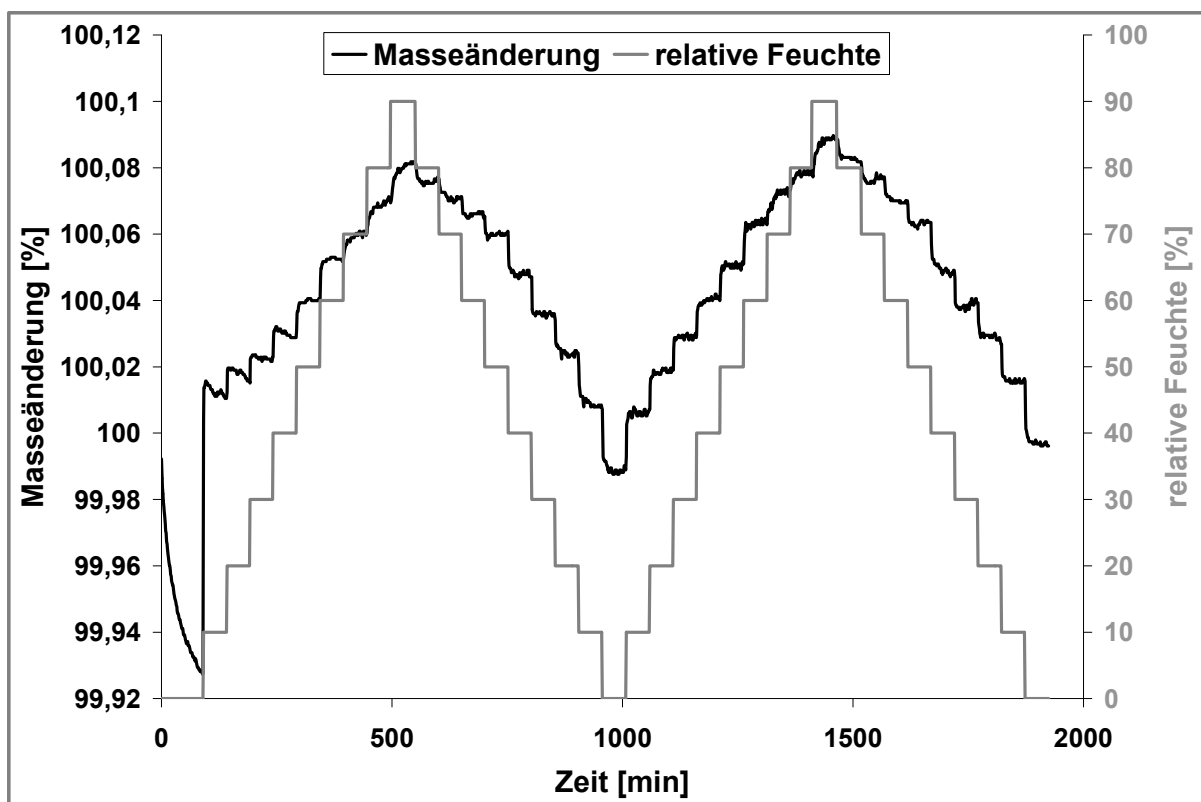


Abb. 3-6: DVS-Messung des Budesonids,
Masseänderung (Einwaage = 16 mg = 100 %)

Der unruhige Verlauf der Masseänderungskurve ist auf den ersten Blick erkennbar, auf den zweiten Blick allerdings auch sofort der Grund hierfür. Die gesamte prozentuale Änderung bewegt sich in einem Umfang von marginalen 0,2 % bezogen auf die Ausgangsmasse. Bei einer Einwaage von 16 mg, die aufgrund des hohen Volumens des mikronisiert vorliegenden Budesonids bereits das DVS-Glasschälchen

ausfüllte, nähern sich die erfassten Gewichtsschwankungen dem Grenzbereich der mittels Ultra-Mikrowaage bestimmbarer Werte.

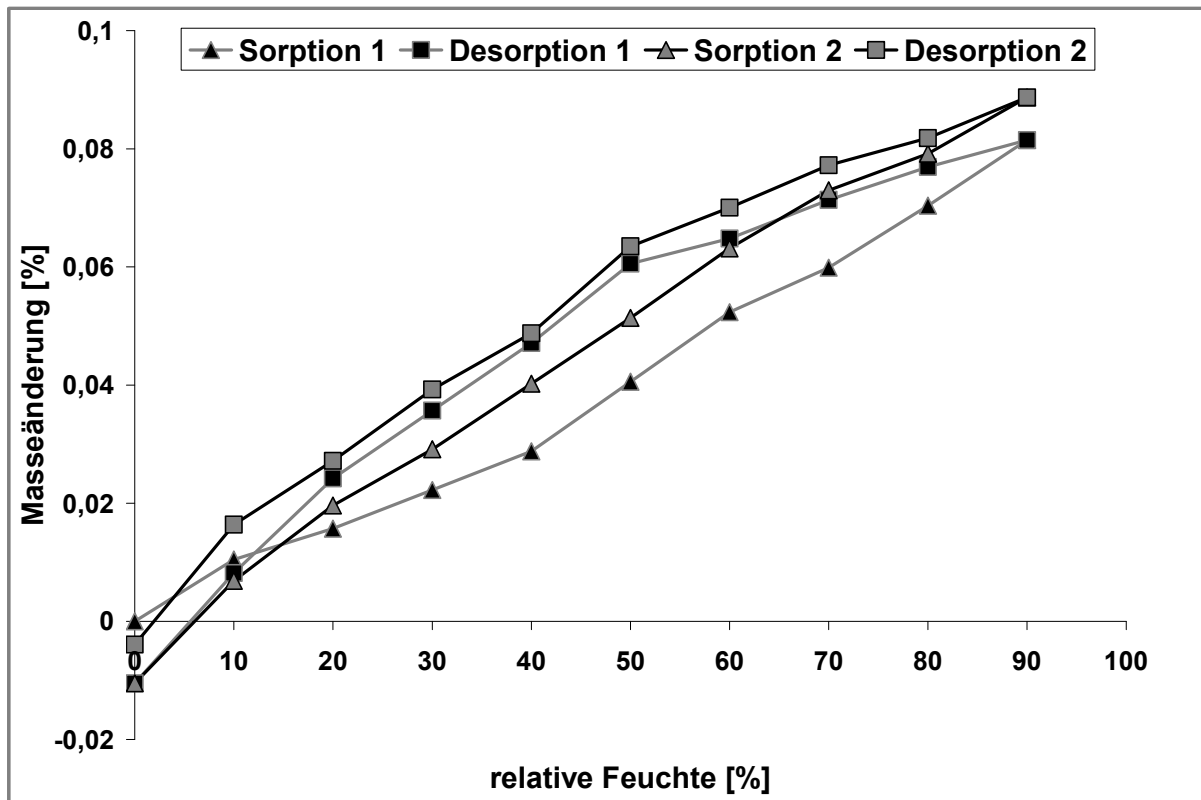


Abb. 3-7: DVS-Messung des Budesonids, Isothermen der Masseänderung bei 25°C

Durch Trocknung vor Beginn der ersten Feuchtestufe verliert das Budesonid etwa 0,07 % an Gewicht in Form von Wasser. Das Adsorptionsmaximum ist mit knapp 0,09 % erreicht.

Auf die pharmakologischen Eigenschaften des Budesonids soll an dieser Stelle nur kurz eingegangen werden, da es als etablierter Wirkstoff in dieser Hinsicht im Rahmen der pharmazeutischen Fachliteratur ausführlich diskutiert und beschrieben wird [Hatz, 2005; Herdegen, 2008; Höger, 2003]. Als Glucocorticoid besteht das Hauptprinzip einer Anwendung darin, durch Reduktion des Entzündungsprozesses im Bronchialsystem eine Optimierung der Lungenfunktion und dadurch eine klinische Stabilisierung zu erreichen. Die entzündungshemmende Wirkung der Glucocorticoide beruht allgemein auf einer Vielzahl pharmakologischer Effekte. Durch ein Interferieren mit T-Lymphozyten

und Makrophagen hemmen sie die Bildung diverser Zytokine wie u.a. Interleukin-1 und -2. Zudem induzieren sie eine Blockade der Enzyme Cyclooxygenase-2 und Phospholipase A₂ und unterbinden die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie beispielsweise Histamin.

3.3 Lactose

Das Disaccharid Lactose ist nach wie vor einer der wichtigsten Hilfsstoffe der pharmazeutischen Technologie und spielt auch bei Pulverinhalation generell eine entscheidende Rolle (siehe 1.1.2). Verwendung findet hier das Monohydrat der α -Lactose, deren Strukturformel in Abbildung 3-8 wiedergegeben ist.

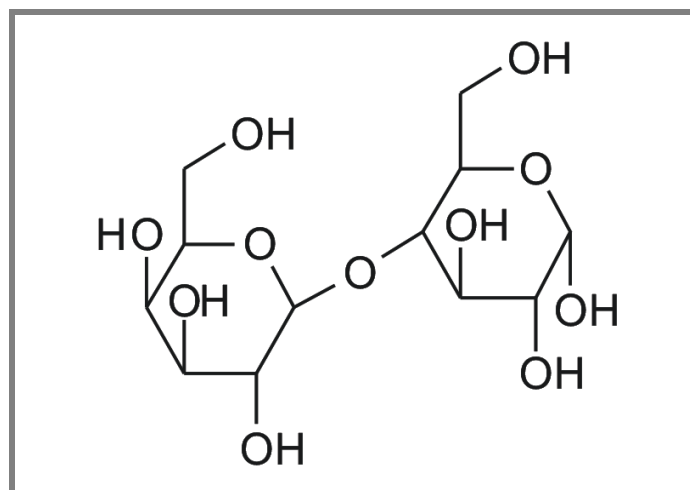


Abb. 3-8: α -Lactose;
O- β -D-Galactopyranosyl-(1-4)- α -D-glucopyranose

Trotz Suche nach Alternativsubstanzen [Hooton et al., 2006; Saint-Lorant et al., 2007; Steckel und Bolzen, 2004], konnte bisher keine den Vorrang der Lactose erreichen. Dies ist sicherlich darin begründet, dass zum einen die lange Erfahrung mit Lactose zur ausführlichen Kenntnis über Vorteile, Verhalten und Probleme beim Einsatz als Träger geführt hat, zum andern Lactose auch durch ihren verbreiteten Einsatz in der

Lebensmittelindustrie günstig und in zahlreichen Formen und Varianten verfügbar ist. Dass eine solche Suche allerdings stattfindet, weist darauf hin, dass der Lactose-Einsatz im Bereich der Pulverinhalation mit einigen Problemen einhergeht. Wichtigstes Negativmerkmal ist hierbei sicherlich, dass Lactose Pseudopolymorphie aufweist [Traini et al., 2008] und ein weiterer Aspekt, der einer Betrachtung bedarf, scheint das Ausmaß an Endotoxinbelastung zu sein [Steckel und Furkert, 2004]. Auf Seiten des Anwenders stellen sich Fragen hinsichtlich BSE-Problematik [Bradley, 1993] und Lactose-Intoleranz [Baldrick und Bamford, 1997], wobei aus pharmazeutischer Sicht wiederum deren Einfluss auf die Patienten-Compliance abzuwägen ist.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Lactosen unterschiedlichster Qualität als Hilfsstoff herangezogen. So wurde im eigenen Ansatz mikronisierte Capsulac S (Meggle GmbH, Wasserburg, Deutschland) als erste Testsubstanz zur Softpelletherstellung eingesetzt und im Weiteren (siehe 5.4) mikronisierte Respitose MC001 (DMV International bv, Veghel, Niederlande) verwendet.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen sollen im Folgenden einen Eindruck der Morphologie und Partikelgröße angewandter Lactose-Qualitäten vermitteln, wobei für eine genauere Darstellung der Partikelgrößenverteilung mittels laserdiffraktometrischer Messungen auf die entsprechenden Kapitel ihres Einsatzes verwiesen sei.

Abbildung 3-9 zeigt somit die mikronisierte Respitose MC001. Im Rahmen der Co-Mikronisations-Versuche wurden zwei Lactosen größerer Partikelgrößenverteilung eingesetzt. Hierbei handelte es sich im Einzelnen um Respitose ML006 und SV003 (Abbildung 3-10 und 3-11).

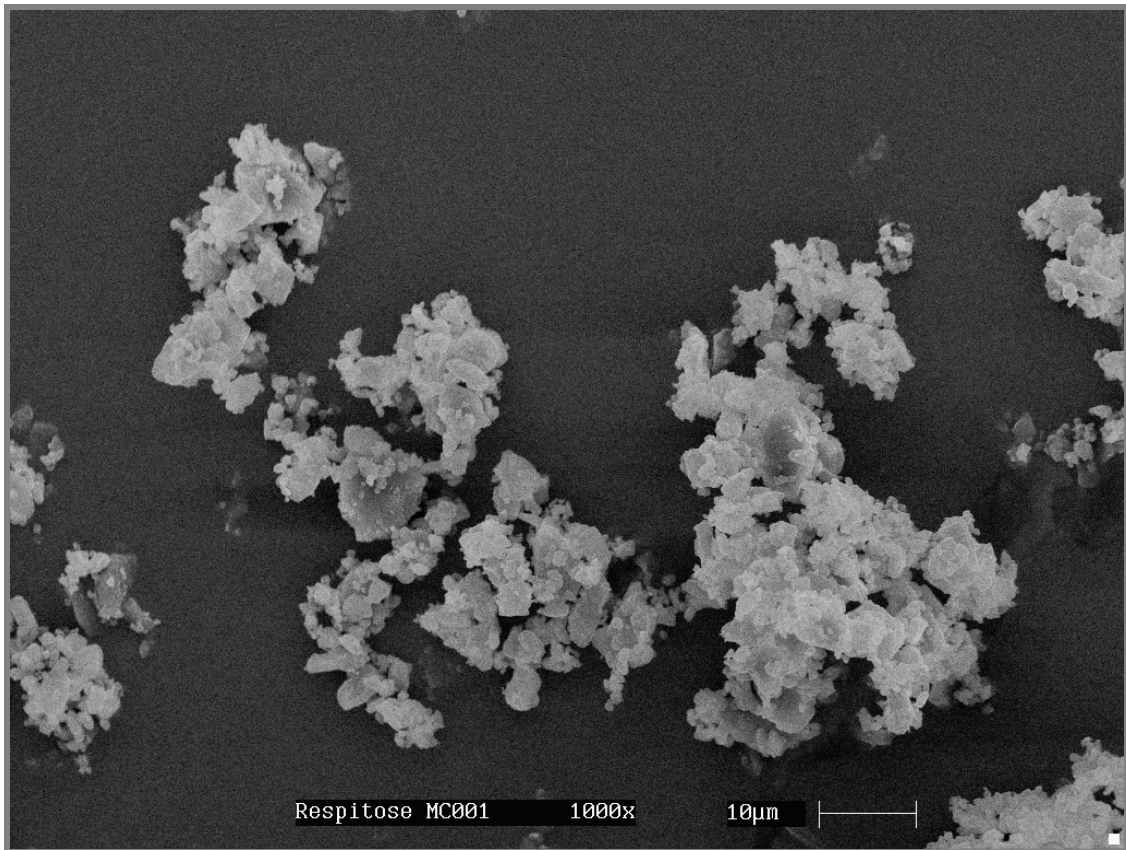


Abb. 3-9: REM-Aufnahme der Respitose MC001 (1000fache Vergrößerung)

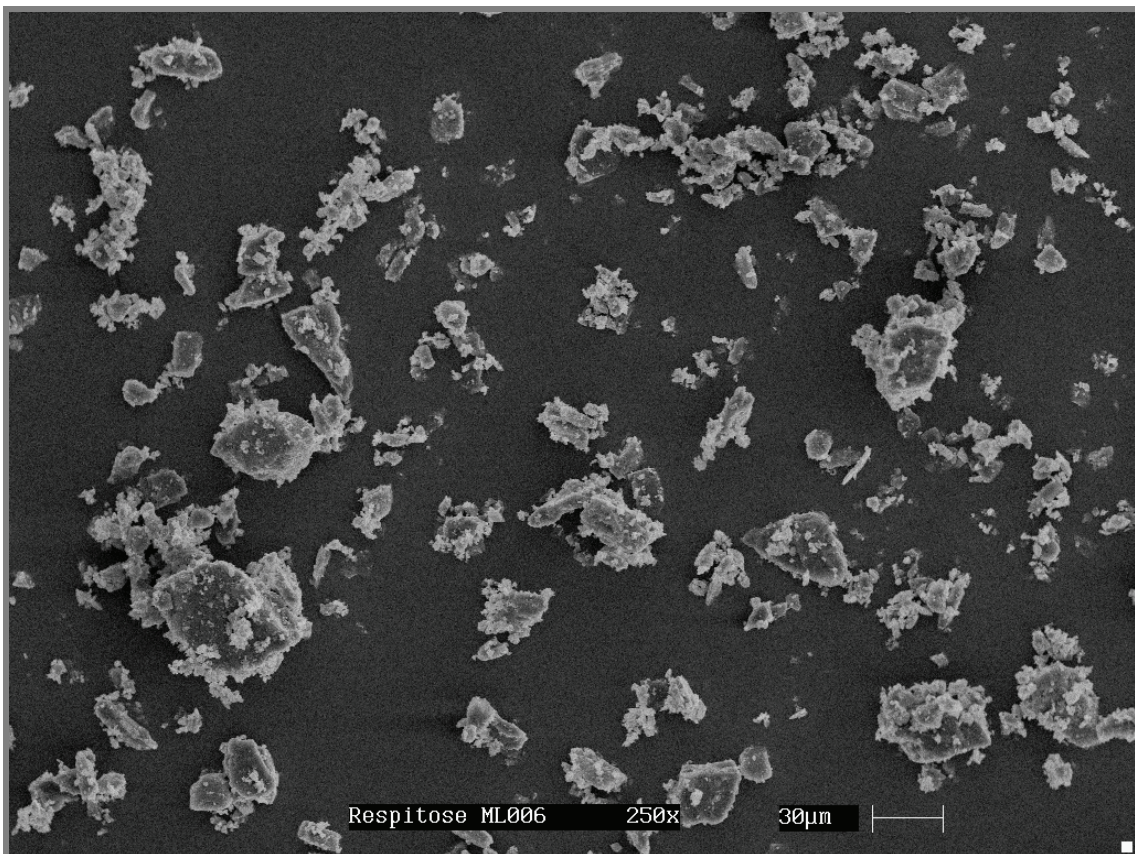


Abb. 3-10: REM-Aufnahme der Respitose ML006 (250fache Vergrößerung)

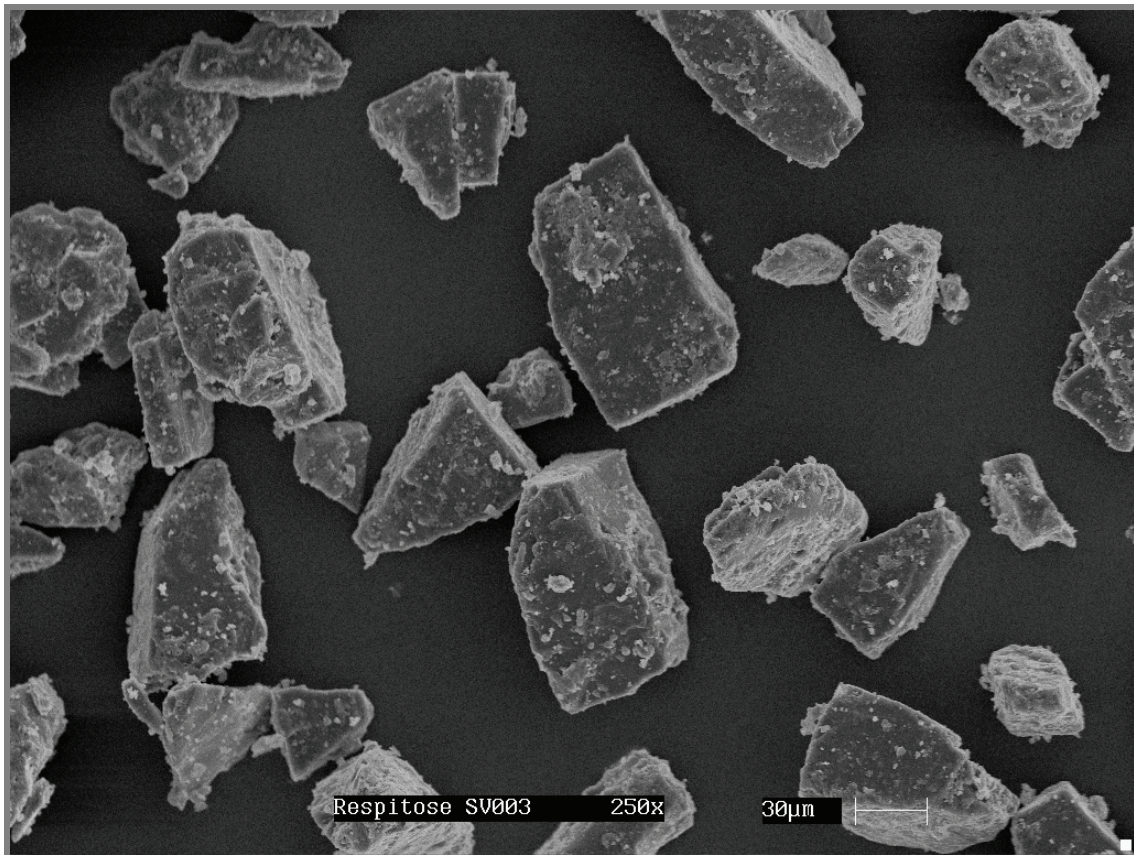


Abb. 3-11: REM-Aufnahme der Respitose SV003 (250fache Vergrößerung)

Das „ML“ in der Chargenbezeichnung ML006 steht in diesem Fall für „milled“, d.h. gemahlen. Demzufolge zeigt Abbildung 3-10 eine heterogene Verteilung von Lactosepartikeln im Größenbereich von 30 μm bis unterhalb von 5 μm.

Eine noch gröbere Lactose bietet DMV mit Respitose SV003 in gesiebter Qualität an („SV“ = „sieved“). Man erkennt in Abbildung 3-11 die im Vergleich zu ML006 engere Partikelgrößenverteilung intakter Lactosekristalle, die die charakteristische „Tomahawk“-Form [Clydesdale et al., 1997; Zengh et al., 2000] und nur einen marginalen Anteil an Feinmaterial aufweisen.

Durch eigene Luftstrahlmahlung konnte jedoch beispielsweise Respitose SV003 bezüglich der Partikelgrößenverteilung in eine der Qualität von Respitose MC001 entsprechende Form gebracht werden, wie Abbildung 3-12 veranschaulicht.

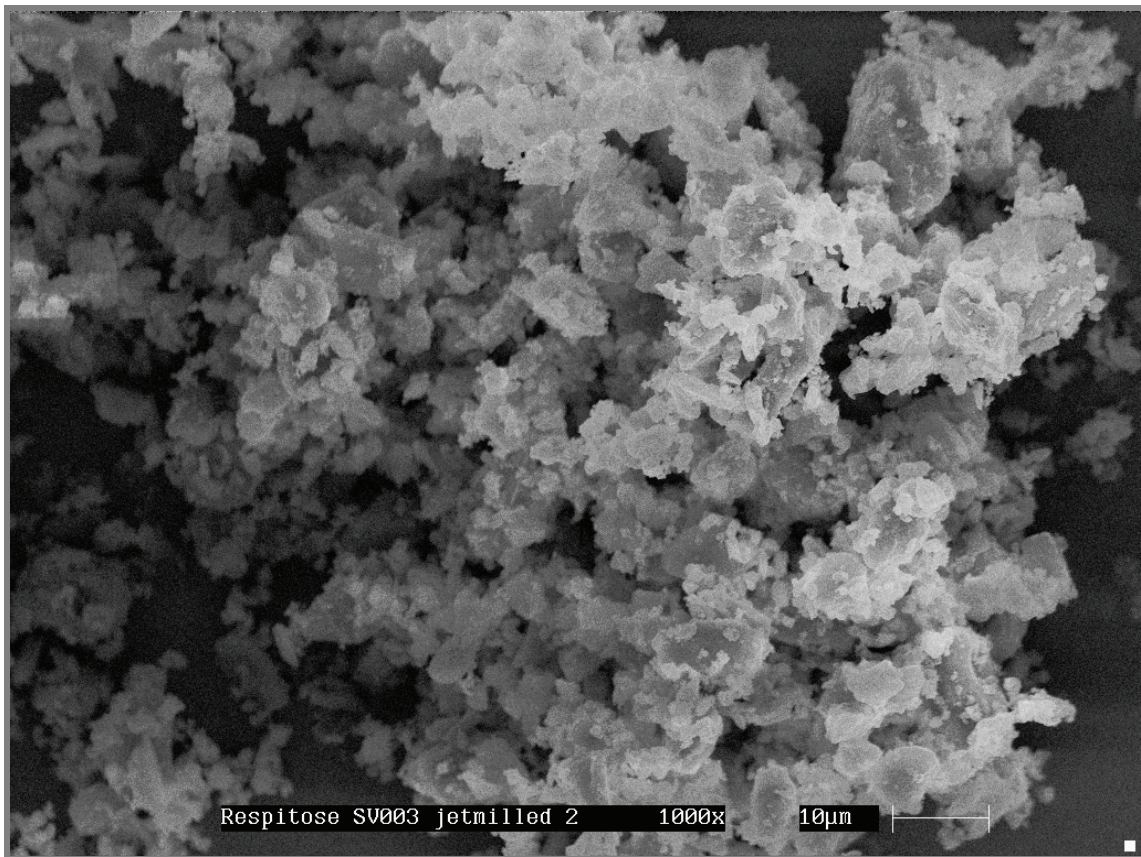


Abb. 3-12: REM-Aufnahme der Respitose SV003
nach erfolgter zweimaliger Luftstrahlmahlung (1000fache Vergrößerung)

4 PRODUKTION VON SOFTPELLETS – KLASSISCHES VERFAHREN

4.1 Einleitung

Der schwedische Teil, Astra AB, des seit 1999 fusionierten anglo-schwedischen Unternehmens Astra-Zeneca, stellte Anfang der Neunziger Jahre ein patentierbares Verfahren vor, um aus feinen Pulvern sphärische Agglomerate zu formen. In den veröffentlichten Patentschriften [Trofast und Falk, 1996] findet man somit eine detaillierte Beschreibung der dazu notwendigen Schritte, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Das gesamte Verfahren beruht grundlegend auf der Auto-Adhäsions-Neigung mikronisierter Pulver [Podczeck et al., 1997] und ist an sich in drei Schritte aufgeteilt. Einerseits werden die Bereitstellung und die Zufuhr des Pulvers beschrieben, des weiteren die darauf folgende Ausrundung des Pulvers zu sphärischen Softpellets. Mit Hilfe eines Schneckenförderers wird das Pulver hierzu einem in seiner vertikalen Achse geneigten und horizontal rotierenden Behältnis zugeführt. Durch die Verwendung des Schneckenförderers erfolgt eine Vor-Agglomeration des Pulvers, wobei das Rollieren dieser Agglomerate schließlich ihre Ausrundung zur Folge hat. Bei dem Behältnis kann es sich beispielsweise um eine Granulierschüssel handeln. Abschließend sollte eine Klassierung der entstandenen Softpellets erfolgen.

4.2 Nachvollziehen des klassischen Verfahrens im eigenen Ansatz

Dieser beschriebene Versuchsaufbau sollte nun möglichst unter Verwendung zur Verfügung stehender Mittel in einem eigenen Ansatz nachgebaut, und hierbei weitere, in der Patentschrift erwähnte Parameter berücksichtigt werden. Zunächst galt es also eine Vorrichtung mit einem geeigneten, rotierenden Behälter zu entwerfen.

4.2.1 Beschreibung des Versuchsaufbaus

Ein Edelstahltopf (\varnothing 24 cm, Randhöhe 12 cm) wurde mittels einer entsprechenden Konstruktion als Modul an einer Dragiervorrichtung (Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland) fixiert. Neben der glatten Oberfläche des Edelstahltopfes bestand ein weiterer Vorteil in der Möglichkeit die Rotationsgeschwindigkeit und Neigung des Topfes stufenlos regeln zu können. Entsprechend der Angaben der Patentschrift wurde innerhalb des Topfes ein Schaber angebracht, um ein Rollieren des Topfinhaltes zu forcieren, d.h. um ein durch Haftung bzw. Zentrifugalkräfte verursachtes, der Rotation folgendes „Mittragen“ von Start-Agglomeraten zu verhindern. Da die Rotation des Topfes im Uhrzeigersinn erfolgte, erwies sich ein Teflon-Schaber in „8-Uhr-Position“ in dieser Hinsicht als sehr effektiv. Der Aufbau ist in Abbildung 4-1 grafisch dargestellt.

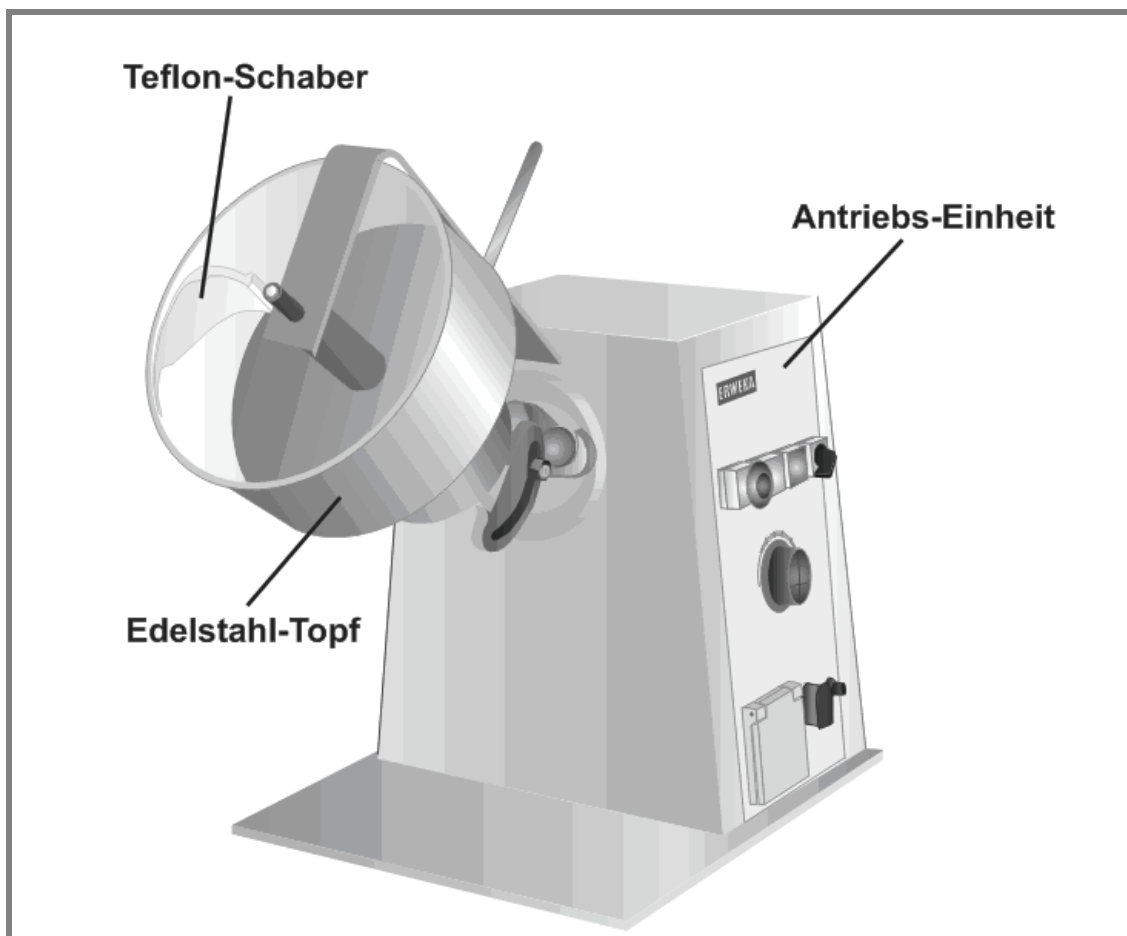


Abb. 4-1: Topf-Konstruktion zur Softpellet-Produktion

Die Zufuhr des Pulvers und damit die Herstellung der Start-Agglomerate erfolgte, indem das Pulver manuell durch die Maschen eines Siebes direkt in den Metalltopf gedrückt wurde.

4.2.2 Durchführung

Für den ersten Versuchsansatz des Verfahrens wurde Lactose als Testsubstanz verwendet. Neben ökonomischen Gründen für den Verzicht auf die Verwendung eines Wirkstoffes für erste Versuche, besitzt die Entscheidung für Lactose als Alternativsubstanz durchaus gewisse praktische Relevanz. Denn wie bereits beschrieben (siehe 1.1.2) weist beispielsweise Oxis als im Handel erhältliche Formulierung Softpellets auf, die ebenfalls zum Großteil aus mikronisierter Lactose bestehen. Im Falle des Oxis-12µg-Turbohalers bestehen die enthaltenen Softpellets beispielsweise zu 98 % aus Lactose. Somit wurden diese Oxis-Softpellets auch zum Vergleich mit den selbst hergestellten Softpellet-Chargen in Rahmen dieser Vorversuche herangezogen.

Um bereits einen Einfluss unterschiedlicher Partikelgrößenverteilung des Ausgangsmaterials auf die resultierenden Softpellets einschätzen zu können, wurde handelsübliche Capsulac S (Meggler GmbH, Wasserburg, Deutschland) mittels Luftstrahlmahlung in zwei Durchgängen mikronisiert und das jeweilige Produkt mittels Laserdiffraktometer vermessen. Bei einem verwendeten Mahldruck von 6 bar führt bereits der erste Mahlgang zu einer deutlichen Reduktion der Partikelgröße (siehe Abbildung 4-2).

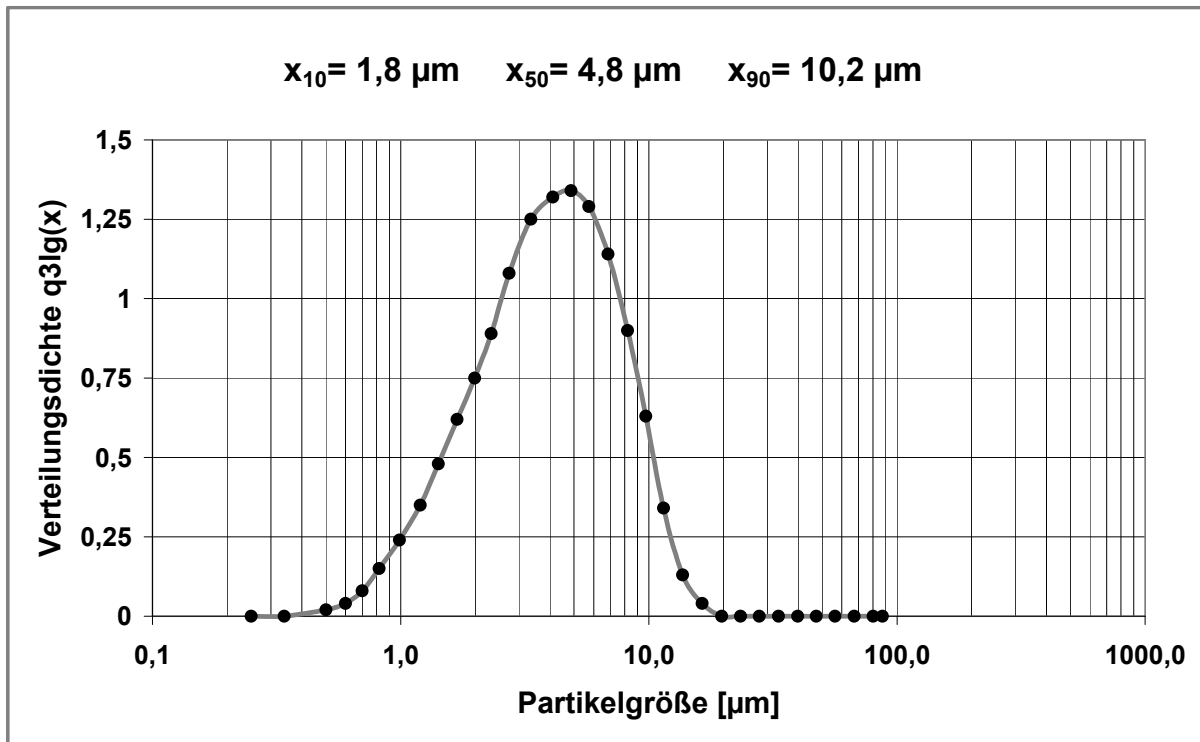


Abb. 4-2: Capsulac S, einfache Mahlung (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Ein Teil des erhaltenen Produktes wurde einem weiteren Mahlgang unter gleichen Bedingungen unterzogen (Abbildung 4-3).

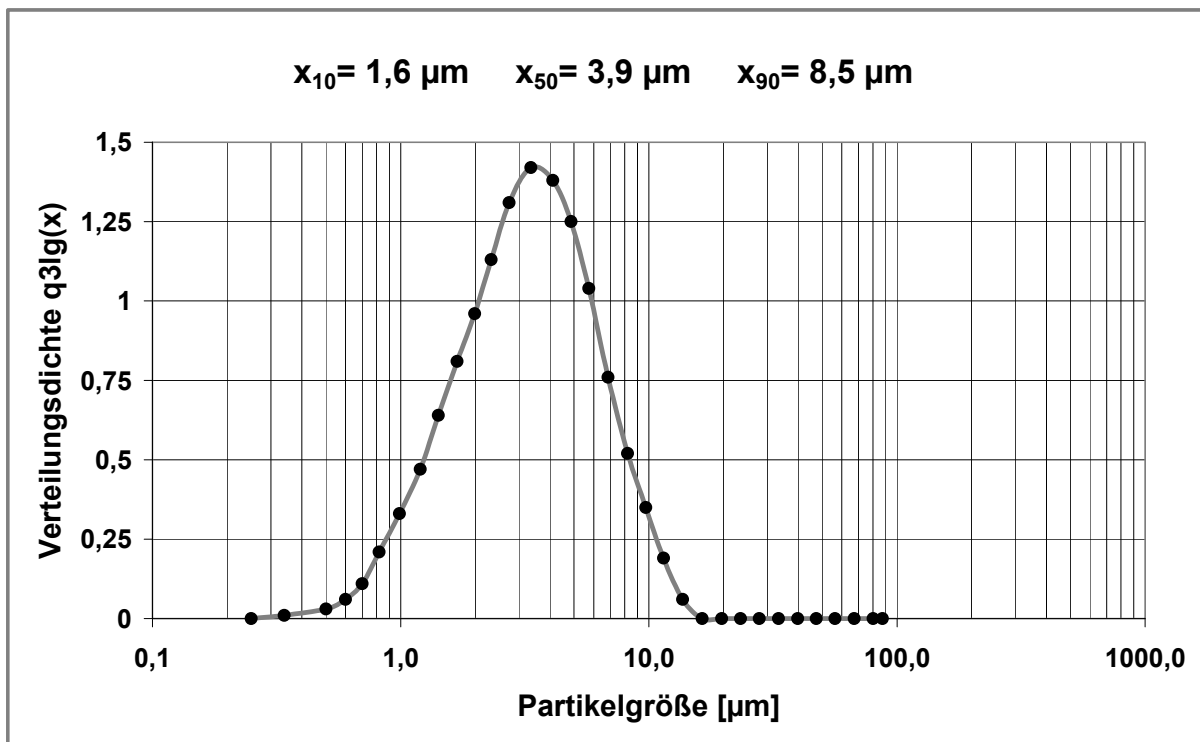


Abb. 4-3: Capsulac S, zweifache Mahlung (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Erwartungsgemäß konnte die Partikelgröße weiter reduziert werden, so dass nun zwei Chargen feiner Lactose unterschiedlicher Teilchengrößenverteilung zur Verfügung standen.

Die Untersuchung der Oxis-Softpellets mittels Bildanalyse zeigte eine durchschnittliche Pelletgröße von etwa 400 μm , während die kleinsten intakten Pellets ca. 100 μm aufwiesen. Daher wurde zur Erzeugung der Vor-Agglomerate ein 400 μm - und ein 90 μm -Sieb verwendet, wobei Rotationsgeschwindigkeiten von 30 und 60 U/min gewählt wurden. Die Rotationsdauer betrug 30 Minuten bei 30 U/min bzw. 15 Minuten bei 60 U/min. Eine Festlegung auf eine enge Größenfraktion der resultierenden Softpellets zur weiteren Analyse erschien als sinnvoll, da so die Genauigkeit des direkten Vergleiches der einzelnen Chargen untereinander erhöht werden konnte. Dementsprechend wurde die jeweilige Fraktion an Softpellets zwischen 250 und 315 μm für weitere Analysen vorsichtig manuell ausgesiebt.

4.2.3 Ergebnis

Da in diesem Vorversuch die Überprüfung des Versuchsaufbaus bezüglich Praktikabilität und Handhabung im Vordergrund stand und eine ausführlichere Betrachtung des Einflusses einzelner Herstellungsparameter im nächsten Ansatz (siehe Kapitel 4.3) erfolgte, soll das Resultat dieses Vorversuches lediglich anhand der REM-Aufnahmen zweier repräsentativer Chargen dargestellt werden. Entsprechende REM-Aufnahmen der Oxis-Softpellets als Vergleichscharge, die einen unmittelbaren Eindruck von Rundheit, Rauigkeit und Oberflächenbeschaffenheit vermitteln, sind in Abbildung 4-4 wiedergegeben.

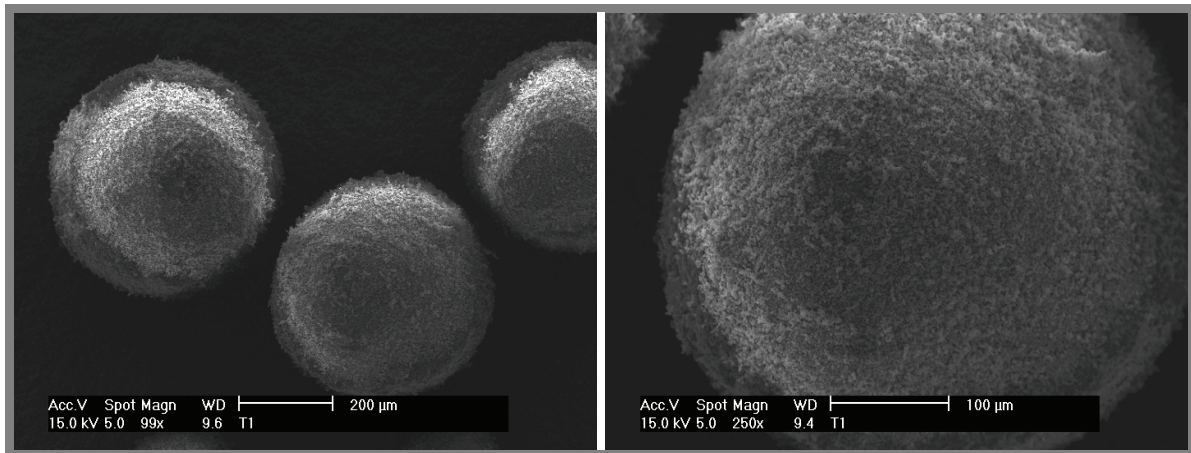


Abb. 4-4: Oxis-Softpellets, REM-Aufnahmen

Die Oxis-Softpellets zeigen eine nahezu perfekte Ausrundung und weisen eine relativ glatte Oberfläche auf. Mit den meisten Chargen des eigenen Ansatzes konnte diese Morphologie nicht erreicht werden. Als Negativ-Beispiel sind in folgender Abbildung 4-5 zwei REM-Aufnahmen der Charge T5 dargestellt. Diese Charge wurde aus der gröberen Lactose mit einer Herstellungsdauer von 15 Minuten bei einer Topfrotation von 60 U/min hergestellt. Von einer Ausrundung kann in diesem Fall keineswegs gesprochen werden. Vielmehr weisen die entstandenen Agglomerate eine ovale Zylinderform mit spitz zulaufenden Enden auf. Die Rauigkeit der Oberfläche ist ebenfalls vergleichsweise hoch und damit alles andere als zufriedenstellend, vor allem im direkten Vergleich mit den Oxis-Softpellets.

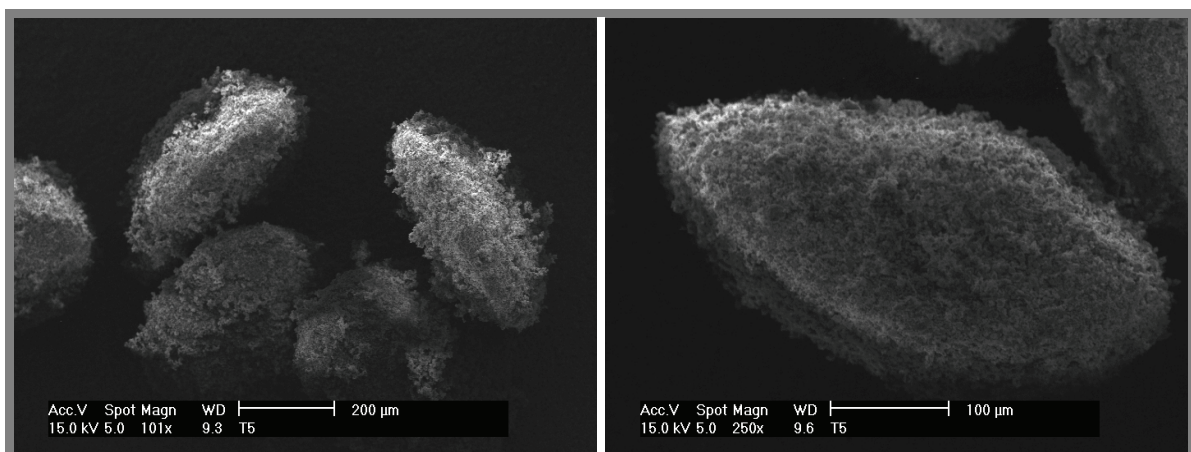


Abb. 4-5: Capsulac-Softpellet-Charge T5, REM-Aufnahmen

Im Gegensatz dazu erreicht die in Abbildung 4-6 gezeigte Charge T9 nahezu die morphologische Qualität der Oxis-Softpellets. Die Herstellungsparameter der Charge T9 stimmen hierbei mit denen von Charge T5 überein, mit dem einzigen Unterschied, dass im Fall von T9 die feinere Lactose-Charge als Ausgangssubstanz verwendet wurde.

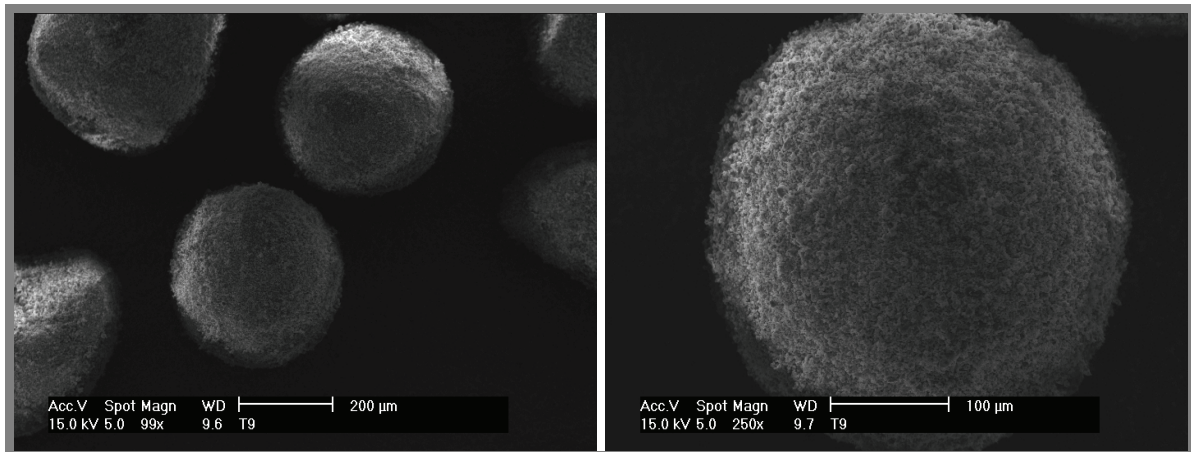


Abb. 4-6: Capsulac-Softpellet-Charge T9, REM-Aufnahmen

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass der vorliegende Versuchsaufbau bei Verwendung entsprechender Herstellungsparameter zur Softpellet-Produktion nach dem klassischen Verfahren geeignet ist.

4.3 Herstellung von Softpellets aus DSCG mittels klassischen Verfahrens

Für die nächste Versuchsreihe wurde DSCG als Modellwirkstoff verwendet. Als lang etablierte Substanz ist es in den benötigten größeren Mengen relativ kostengünstig erhältlich (siehe 3.1). Die Verwendung dieses Wirkstoffes anstatt reiner Lactose ermöglicht den Einsatz einer einfachen UV/VIS- und damit auch HPLC-Analytik – ein entscheidender Aspekt, da nur so auch eine zeiteffiziente aerodynamische Charakterisierung der hergestellten Softpellets mittels Impaktion ermöglicht wird. Denn abgesehen von geeigneten Formfaktoren und ausreichender mechanischer Stabilität, stellt

schließlich die möglichst quantitative aerodynamische Re-Dispergierung ein wichtiges Qualitätsmerkmal für Softpellets dar.

4.3.1 Durchführung

Das erhaltene DSCG wurde zu allererst mittels Laserdiffraktion analysiert, um Informationen über die Partikelgrößenverteilung der Rohware zu erhalten. Hierzu wurde eine geringe Menge DSCG in Miglyol 812 mit Ultraschallunterstützung dispergiert und mit dem CUVETTE-Modul des HELOS vermessen.

Mit Unterstützung der PC-Software Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) wurde ein Versuchsplan erstellt, da zunächst der Einfluss von Umdrehungsgeschwindigkeit, verwendeter Siebgröße und Rotationsdauer auf die morphologische Qualität der Softpellets betrachtet werden sollte. Die zur Herstellung der Lactose-Softpellets (siehe 4.2.2) verwendeten Siebgrößen 90 und 400 μm wurden durch die zusätzliche Verwendung eines 180 μm -Siebes ergänzt. Zudem sollten drei Umdrehungsgeschwindigkeiten (15, 30 und 60 U/min) bei drei unterschiedlichen Rotationszeiten (15, 30 und 60 Minuten) eingesetzt werden. Als Ansatzgröße wurden 10 g Substanz pro Charge gewählt.

Bei gewöhnlicher Herangehensweise hätte eine Kombination aller Faktoren zu insgesamt 27 Chargen und damit enormen Zeit- und Materialaufwand geführt, wie anhand des Schemas in Abbildung 4-7 dargestellt. Durch die gezielte Kombination mehrerer Faktoren in einem Ansatz mittels statistischer Versuchsplanung konnte die Gesamtzahl an Chargen schließlich auf neun reduziert werden. Die folgende Tabelle 4-1 veranschaulicht dies in Form einer Übersicht.

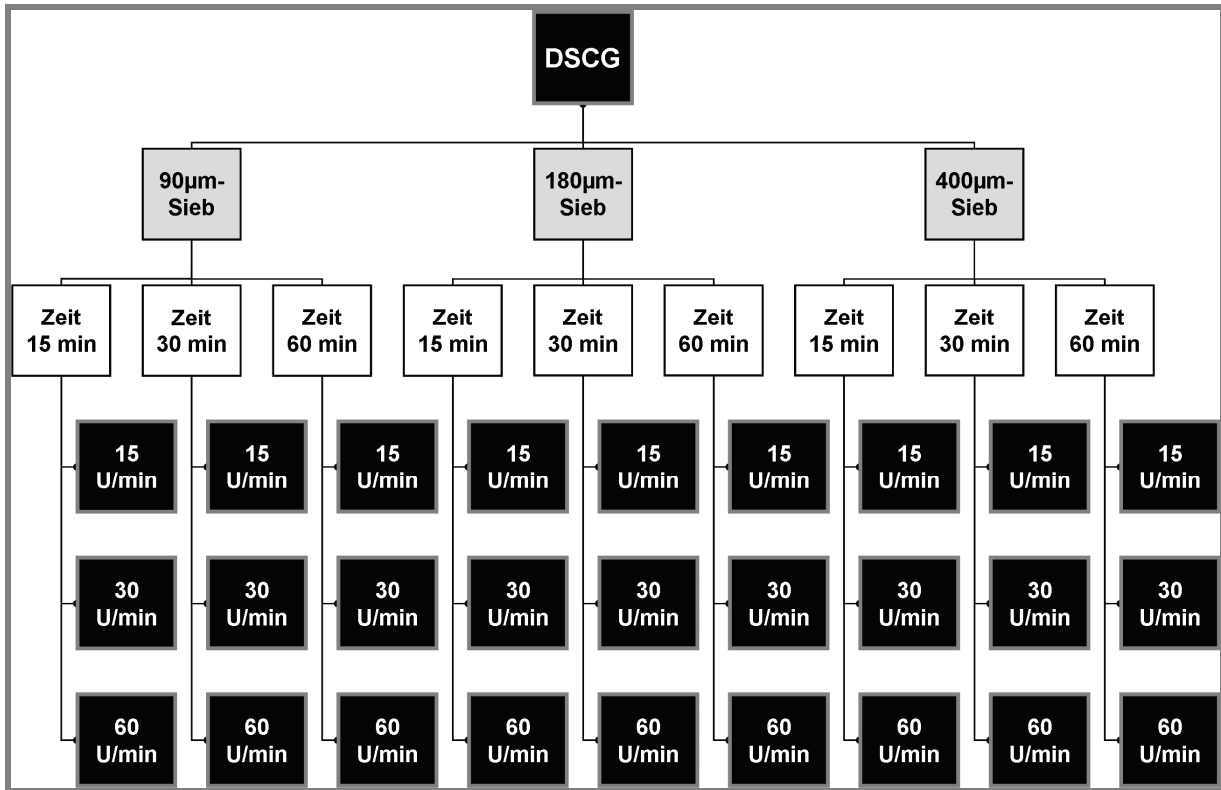


Abb. 4-7: aus Kombination von Herstellungsparametern resultierende Chargen

Tab. 4-1: Versuchsplan des DSCG-Herstellungsansatzes

Charge	Zeit [min]	Drehzahl [U/min]	Sieb [µm]
C1-1	15	15	90
C1-2	15	30	400
C1-3	15	60	180
C1-4	30	15	400
C1-5	30	30	180
C1-6	30	60	90
C1-7	60	15	180
C1-8	60	30	90
C1-9	60	60	400

Die Unter- und Obergrenze der zur weiteren Analyse verwendeten Fraktionen ergab sich durch eine Klassierung mittels 200µm- bzw. 355µm-Sieb, wobei diese Eingrenzung wiederum zu Gunsten der Vergleichbarkeit erfolgte. Zunächst wurde die erzielte Ausbeute in diesem Größenbereich bestimmt und alle Chargen einer Bildanalyse

unterzogen. Hierzu wurden pro Charge etwa 500 Softpellets vermessen und die Messung mit 500 weiteren Pellets wiederholt. Durch Ermittlung der Parameter Rundheit und Rauigkeit sollte die morphologische Qualität der Pellets bestimmt werden.

Zur Charakterisierung des aerodynamischen Verhaltens wurde die morphologisch beste Charge eingesetzt. Ziel sollte es sein, das Re-Dispergierverhalten unter möglichst vielen Aspekten zu beleuchten. Genauer sollten die Softpellets mittels verschiedenen Applikationsmethoden bei unterschiedlichen NGI-Flussraten analysiert werden. Diese Applikationsmethoden und Grundlagen zur NGI-Analytik sind ausführlich im Abschnitt 2.1 beschrieben.

Dem Vorgehen lag die Überlegung zugrunde, dass durch die unterschiedlichen Dispergierprinzipien der einzelnen Inhalatoren, und darüber hinaus durch die variierte Stärke der simulierten Inspirationsströme, eine fein abgestufte Charakterisierung der Re-Dispergierfähigkeit erhalten werden kann. Als NGI-Flussraten wurden 30, 50, 70 und 90 l/min gewählt und die Applikationsgeräte Rack, Twincer und Oxis-12µg-Turbohaler eingesetzt.

Rack und Twincer wurden mit jeweils 10 mg Softpellets für einen NGI-Durchgang gefüllt. Im Falle des Turbohalers erfolgte nach Füllung mit den DSCG-Softpellets zunächst ein forciertes Entleeren der abgefassten Dosis eines Auslösevorganges, d.h. durch Klopfen des umgedrehten Inhalators ohne Mundstück konnte die Dosis aufgefangen und anschließend ausgewogen werden. Eine im Gerät volumetrisch abgefasste Einzeldosis betrug hiernach etwa 300 µg, so dass der Turbohaler pro NGI-Durchgang zehnmal ausgelöst wurde, um im Hinblick auf eine praktikable HPLC-Analytik eine Gesamt-DSCG-Menge von in etwa 3 mg zu erreichen. Das gemittelte Ergebnis aus drei NGI-Durchgängen wurde schließlich als prozentuale Deposition auf den zehn

Stufen des NGIs dargestellt. Als Zusatzinformation ist in jeder Grafik im Rahmen der Legende bereits die erzielte Feinpartikelfraktion bei den unterschiedlichen Flussraten mit angegeben.

4.3.2 Ergebnis

Das Ergebnis der HELOS-Messungen ist als Verteilungsdichte in Abbildung 4-8 dargestellt.

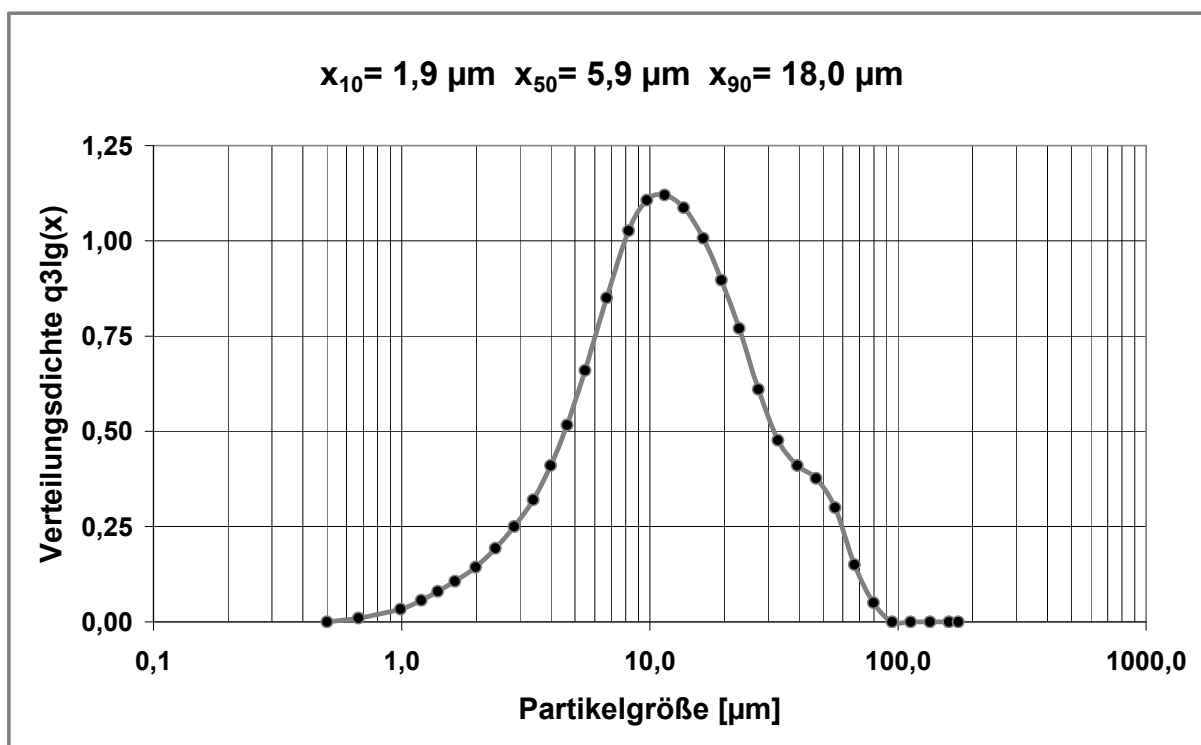


Abb. 4-8: DSCG Rohware (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Mit einem x_{50} von 6 μm kann die Substanz zwar als relativ fein, aufgrund eines x_{90} von 18 μm allerdings bei weitem nicht als perfekt mikronisiert bezeichnet werden. Trotzdem wurde auf eine zusätzliche Zerkleinerung zunächst verzichtet, da die erforderliche Luftstrahlmahlung ungewollte und unkontrollierbare tribo-elektrische Aufladung des Gutes zur Folge gehabt hätte [Elajnaf et al., 2006, Watanabe et al., 2007]. Diese wiederum hätte bei Softpelletherstellung und -dispergierung zu nicht erfassbaren Varianzen im Auto-Adhäsionsverhalten der Partikel führen

können. Betrachtet man die zugehörige Verteilungssumme in Abbildung 4-9, lässt sich erkennen, dass immerhin etwa 45 % der DSCG-Partikel eine Größe unterhalb von 5 μm aufweisen.

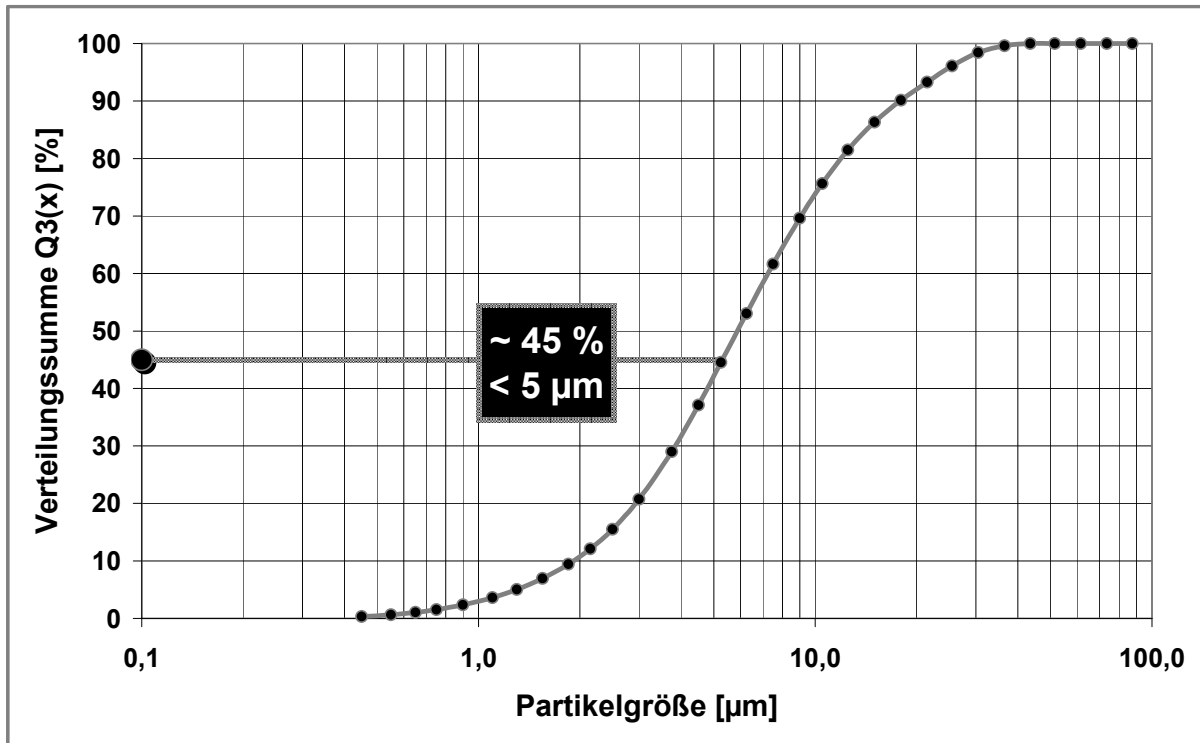


Abb. 4-9: DSCG Rohware (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Somit kann bei den folgenden Impaktor-Analysen davon ausgegangen werden, dass die maximal erreichbare FPF ebenfalls in dieser Größenordnung liegen sollte. Wobei bedacht werden muss, dass HELOS-Messungen nicht direkt mit NGI-Ergebnissen vergleichbar sind, da im Falle der Impaktion der aerodynamische Partikeldurchmesser erfasst wird (siehe 2.1) und zudem bei der Diffraktionsmessung eine Nassdispergierung erfolgte. Zumindest scheint die Schlussfolgerung legitim, dass die erzielten Feinpartikelfractionen unter diesen Bedingungen insgesamt positiver zu bewerten sind, als im Falle einer vollständigen Mikronisierung, da statt 100 % lediglich 45 % der zugehörigen Partikel laserdiffraktometrisch unterhalb von 5 μm liegen.

4.3.2.1 Rundheit und Rauigkeit

Die folgende Abbildung 4-10 veranschaulicht die bestimmte Rundheit aller neun Chargen. Die Unterschiede sind bereits auf den ersten Blick beachtlich, denn die Rundheit bewegt sich zwischen Werten von 72 bis 86. Geht man aufgrund der Pixelmatrix der Kamera (siehe 2.3.1) von einem erreichbaren Maximalwert von 95 bei diesem dimensionslosen Formfaktor aus, unterscheiden sich die beiden genannten Extremfälle (Charge C1-3 und C1-4) in diesem Wert um fast 15 % (95 = 100 %).

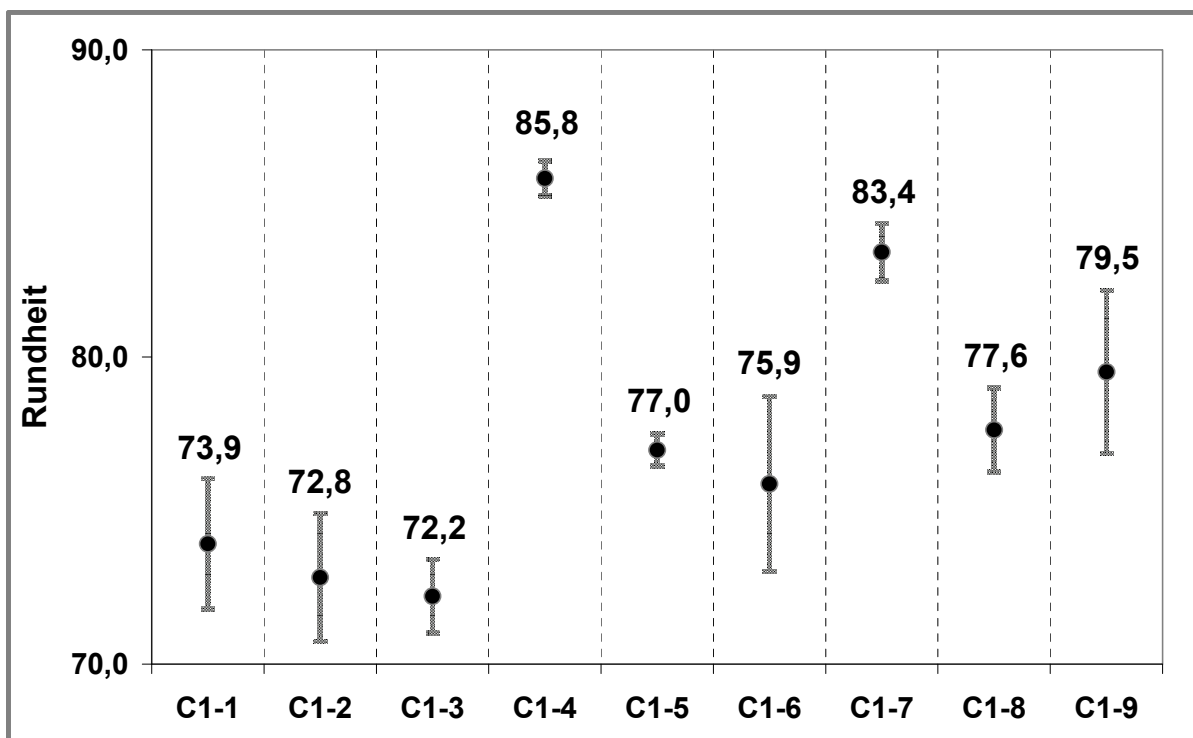


Abb. 4-10: Rundheit der DSCG-Chargen C1-1 bis C1-9

Bezüglich der in Abbildung 4-11 dargestellten Rauigkeit der vermessenen Pelletoberflächen, sind die Unterschiede geringer, aber ebenfalls sind Tendenzen erkennbar. Charge C1-2 fällt durch eine sehr hohe Standardabweichung auf und Charge C1-4 zeigt mit einem Rauigkeitswert von 1,023 das beste Ergebnis, d.h. die deutlichste Annäherung an einen Idealwert von 1,0 (siehe 2.3.1).

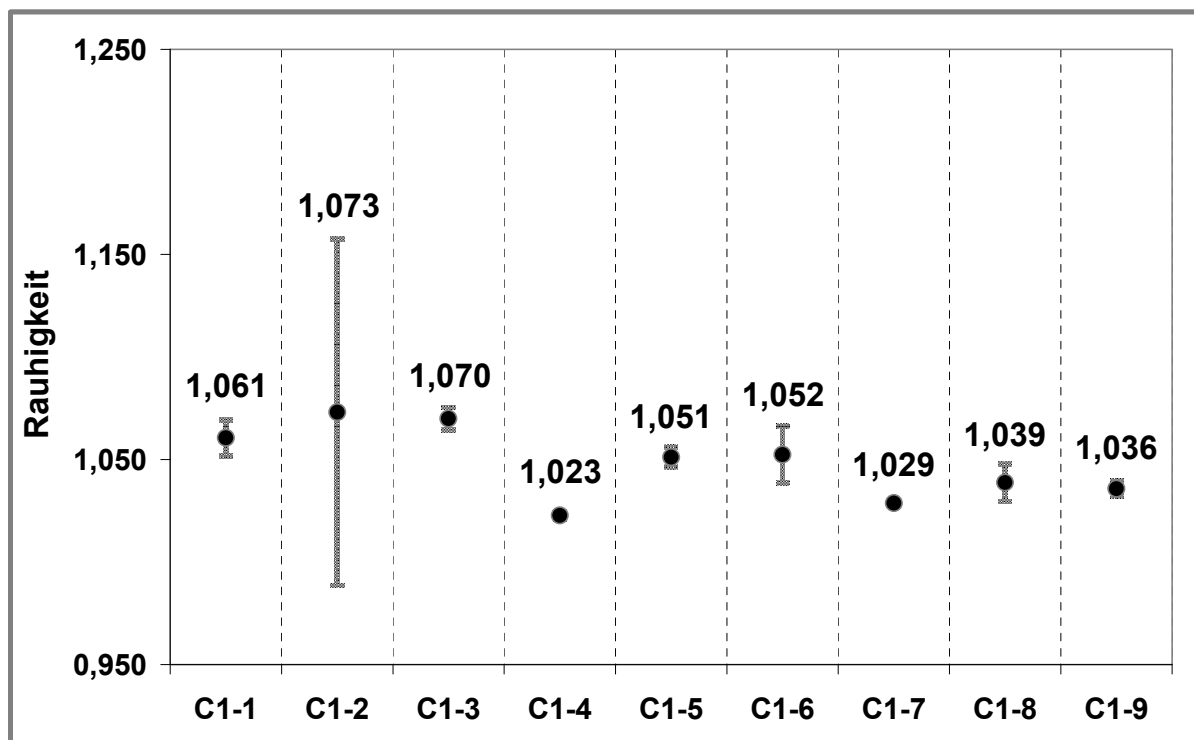


Abb. 4-11: Rauhigkeit der DSCG-Chargen C1-1 bis C1-9

Die im Hinblick auf Rundheit und Rauhigkeit morphologisch beste Charge 1-4 entstand durch grobe Siebung und langsamer Umdrehungsgeschwindigkeit bei mittlerer Rotationsdauer.

Die statistische Auswertung des Versuchsplanes zeigt einen signifikanten Einfluss von Rotationsdauer und Umdrehungsgeschwindigkeit auf Rundheit und Rauhigkeit. Es lässt sich jedoch keine allgemein gültige Aussage der Devise „je schneller die Rotation, desto runder die Pellets“ treffen. Vielmehr ergeben sich Bereiche, in denen Rotation und Dauer zu erhöhter Rundheit und verringerter Rauhigkeit führen, wie anhand der Flächenplots in Abbildungen 4-12 und 4-13 ersichtlich ist.

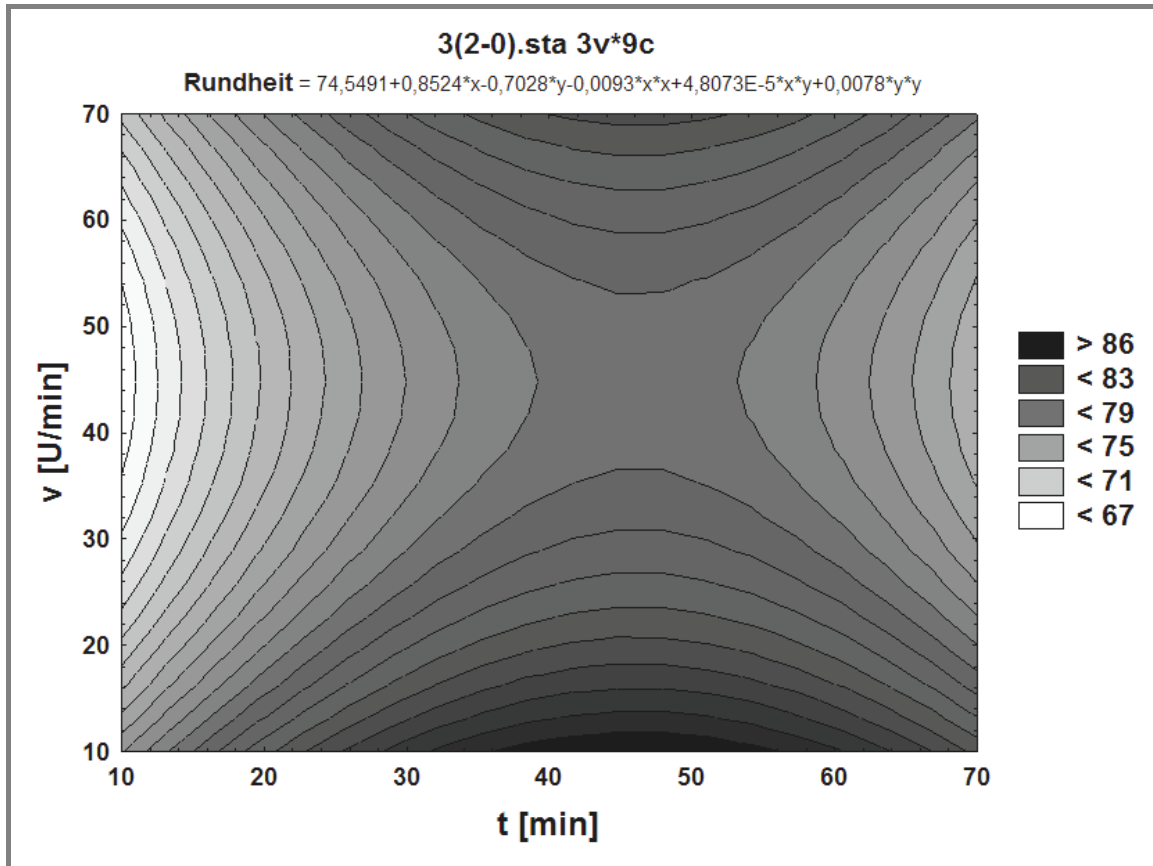


Abb. 4-12: DSCG-Softpellets, Flächenplot der Rundheit

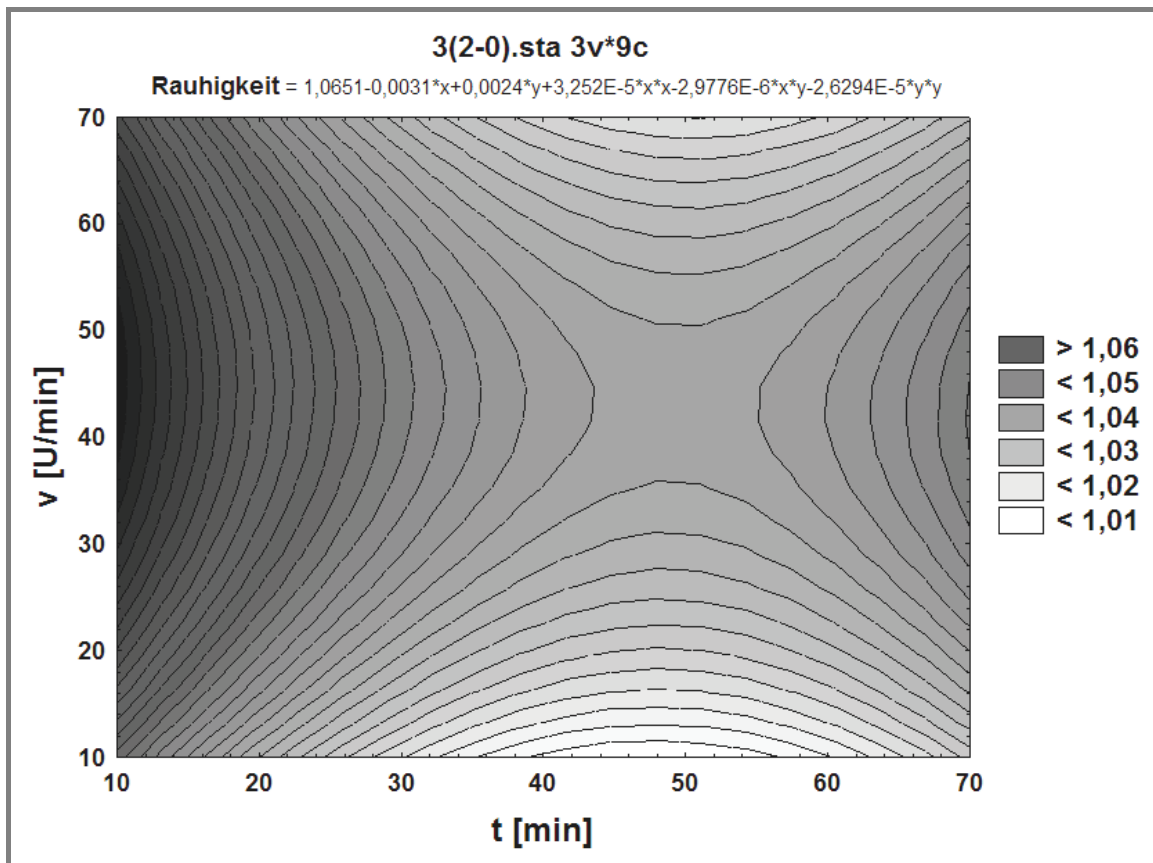


Abb. 4-13: DSCG-Softpellets, Flächenplot der Rauhigkeit

Die beste Rundheit und Rauigkeit der Pellets wurde im Rahmen dieses DSCG-Ansatzes somit durch mittlere Ausrundungszeiten bei entweder sehr schneller und vor allem sehr langsamer Umdrehungsgeschwindigkeit erreicht. Zieht man rückblickend auf den Lactose-Ansatz (siehe 4.2.3) einen Vergleich, so führte dort eine hohe Umdrehungszahl bei geringster Gesamtdauer zu den morphologisch besten Softpellets für den Fall, dass die feinere Ausgangsware verwendet wurde. Dies lässt den Schluss zu, dass wie erwähnt keine substanzunabhängigen, generell gültigen Aussagen zu optimalen Herstellungsparametern dieses Verfahrens getroffen werden können – zumindest nicht anhand dieser zwei Versuchsreihen.

Nun soll es auch keinesfalls Primärziel dieser Arbeit sein, die Softpelletherstellung nach dem klassischen Verfahren zu optimieren. Vielmehr konnten durch Kombination einiger Parameter morphologisch zufriedenstellende Pellets produziert werden, die im weiteren Vorgehen, d.h. bei der Entwicklung eines neuen Herstellungsverfahrens, als Vergleich herangezogen werden konnten.

Dieses Vorhaben ist mit Charge C1-4 gelungen, was anhand folgender REM-Aufnahmen (Abbildungen 4-14 und 4-15) unterstrichen werden kann.

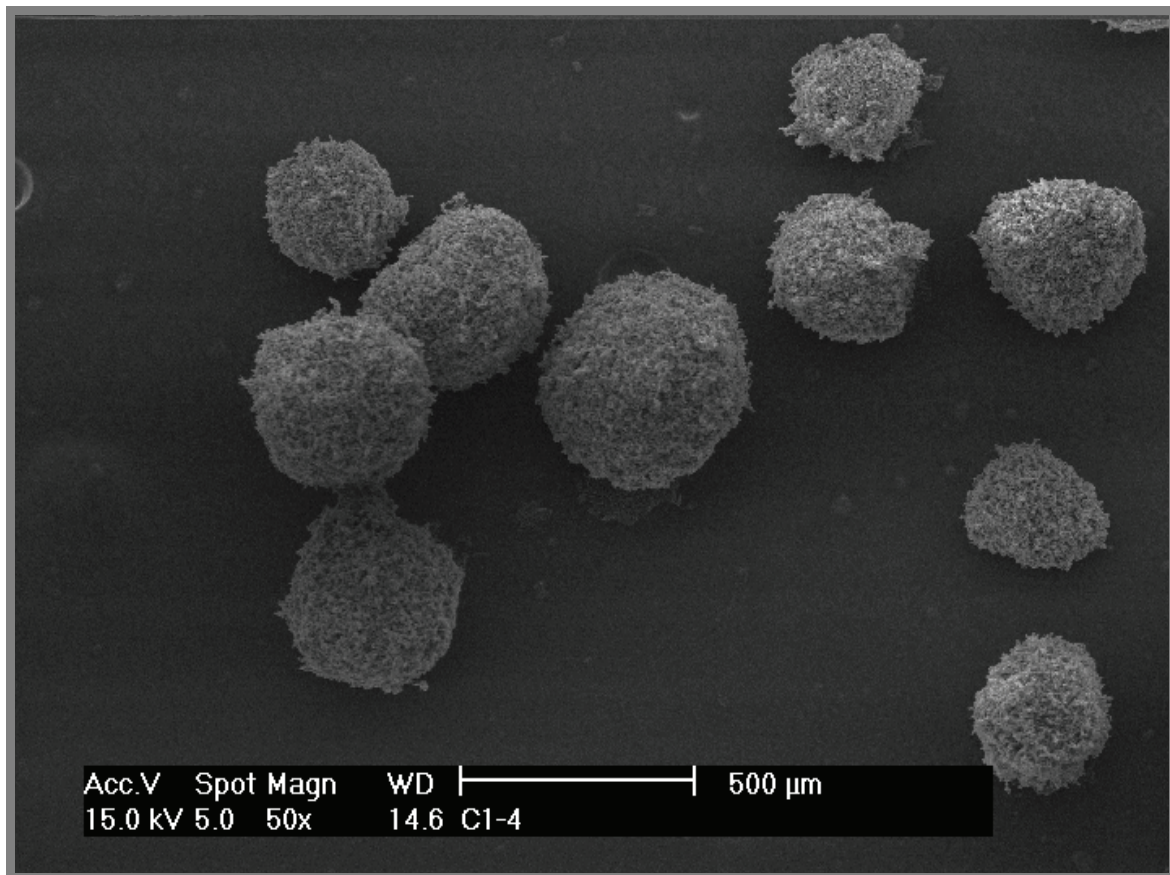


Abb. 4-14: DSCG-Charge C1-4, REM-Aufnahme, 50fache Vergrößerung

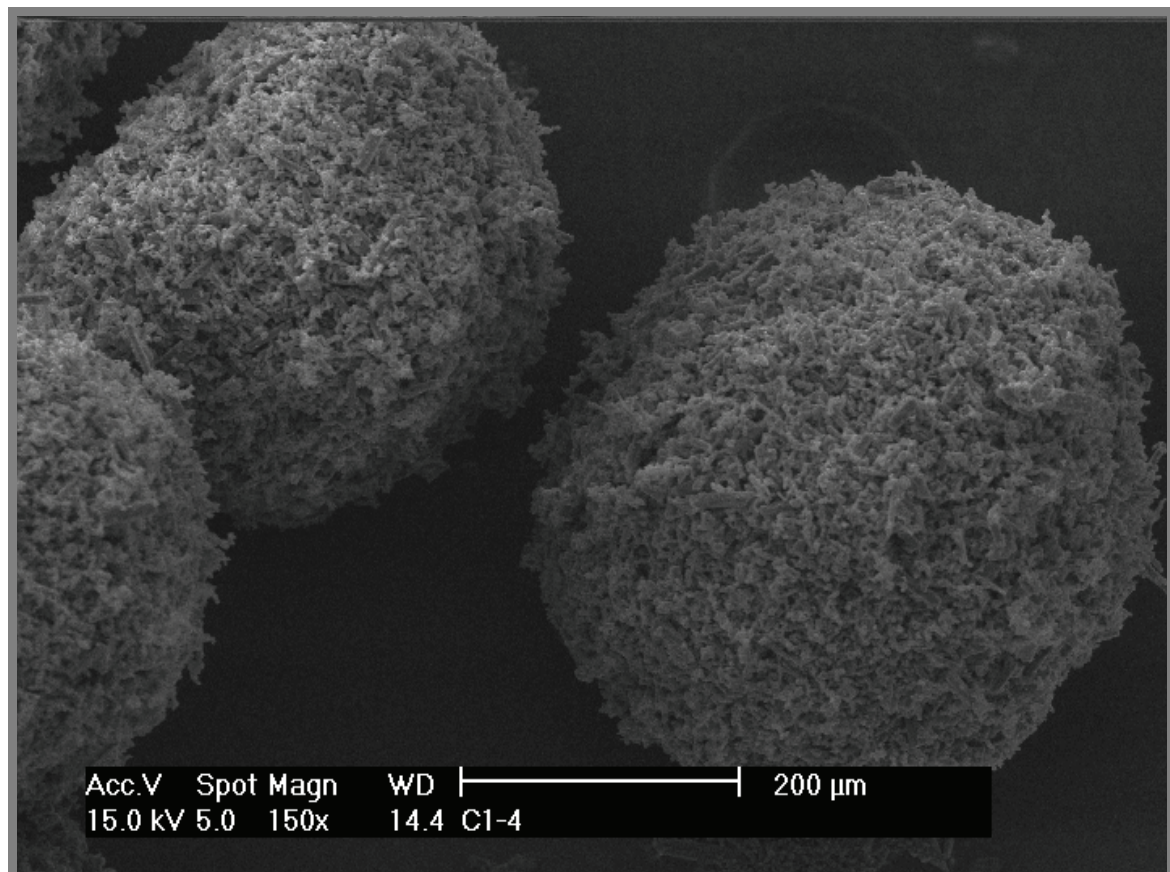


Abb. 4-15: DSCG-Charge C1-4, REM-Aufnahme, 150fache Vergrößerung

4.3.2.2 Ausbeute

Die folgende Abbildung 4-16 lässt erkennen, dass die Ausbeute im gewünschten Größenbereich von Charge zu Charge stark variiert.

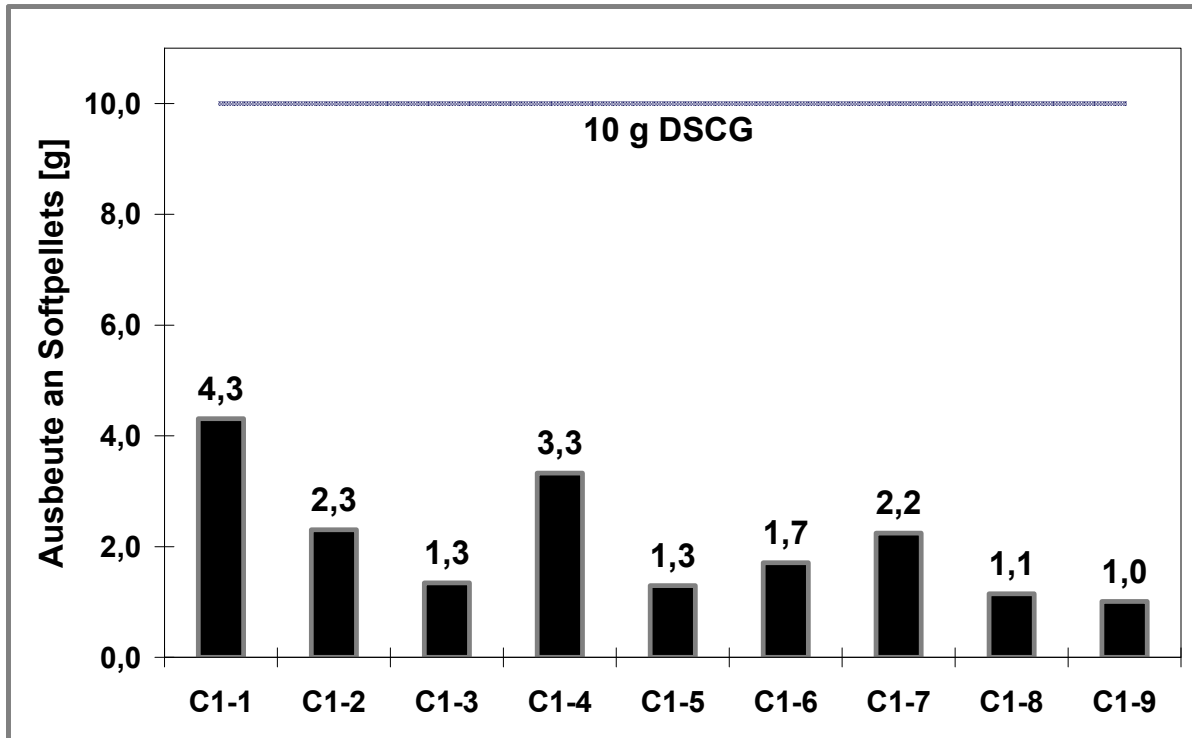


Abb. 4-16: Ausbeute der DSCG-Chargen C1-1 bis C1-9, bezogen auf 10 g DSCG

Von den eingesetzten 10 g DSCG lassen sich je nach Charge zwischen 1,0 bis maximal 4,3 g in Form von Pellets gewinnen. Bezieht man nun das Morphologieergebnis mit ein, wonach Charge C1-4 die qualitativ besten Softpellets ergibt, kann man mit diesem Verfahren in etwa ein Drittel der Ausgangssubstanz zu zufriedenstellenden Softpellets des Größenbereichs $200 \mu\text{m} < x < 355 \mu\text{m}$ verarbeiten.

4.3.2.3 NGI-Analytik

Zunächst soll das Ergebnis der „Inhalator-unabhängigen“ Applikation mittels Rack betrachtet werden. Die folgende Abbildung 4-17 gibt das ermittelte Ergebnis für die Applikation mit Hilfe dieses einfachen Pulveraufgabesystems („Rack“) wieder.

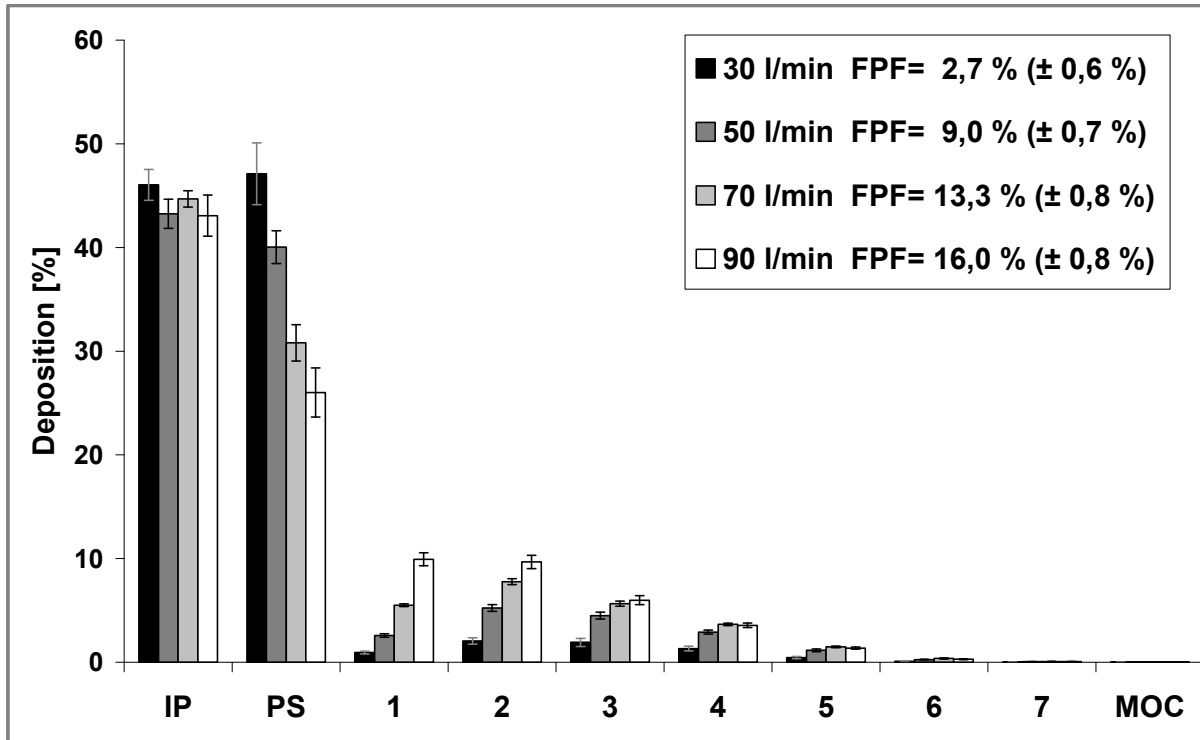


Abb. 4-17: DSCG-Charge C1-4, NGI-Applikation mittels Rack

Zu erwähnen ist, dass bereits während der praktischen Durchführung des Versuches bei einer Flussrate von 30 l/min deutlich intakte Softpellets und deren Fragmente, abgeschieden auf den Metalloberflächen von Rachen (IP) und Vorabscheider (PS), erkennbar waren. Diese Beobachtung lässt sich in Form einer Depositionsmenge von nahezu 93 % auf diesen beiden Stufen nach der Analytik wiedererkennen und resultiert in einer äußerst geringen FPF von lediglich knapp 3 %. Die stufenweise Erhöhung der Flussrate auf 90 l/min geht auch mit einer kontinuierlichen Erhöhung der FPF bis auf 16 % einher, wobei die im Rachen abgeschiedene Menge an DSCG über den gesamten Flussbereich konstant bei 40 bis 45 % liegt. Die Tatsache, dass der FPF-Zunahme eine bessere Dispergierung der DSCG-Softpellets mit zunehmender Flussrate zugrunde liegt, lässt sich anhand der kontinuierlichen Abnahme der PS-Deposition erkennen. Werden bei einer Flussrate von 30 l/min bis zu 47 % der Gesamtmenge an DSCG im PS vorgefunden, verringert sich dieser Anteil bei einer

Flussrate von 90 l/min um etwa 20 %. Insgesamt kann jedoch selbst bei dieser Flussrate von 90 l/min bezüglich der FPF von 16 % nicht von einem zufriedenstellenden Ergebnis gesprochen werden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein einfacher, laminarer Luftstrom wie er im Falle des Racks vorliegt, keineswegs zur vollständigen Re-Dispergierung der DSCG-Softpellets ausreicht, wenn diese ohne zusätzliche Dispergierunterstützung zugeführt werden.

Die Verwirbelungsdüsen im Mundstück des Turbohalers hingegen sind speziell für die Dispergierung von Softpellets konstruiert. Wie sich die DSCG-Softpellets bei Applikation mit diesem Inhalator verhielten, ist anhand ihrer NGI-Deposition in Abbildung 4-18 dargestellt.

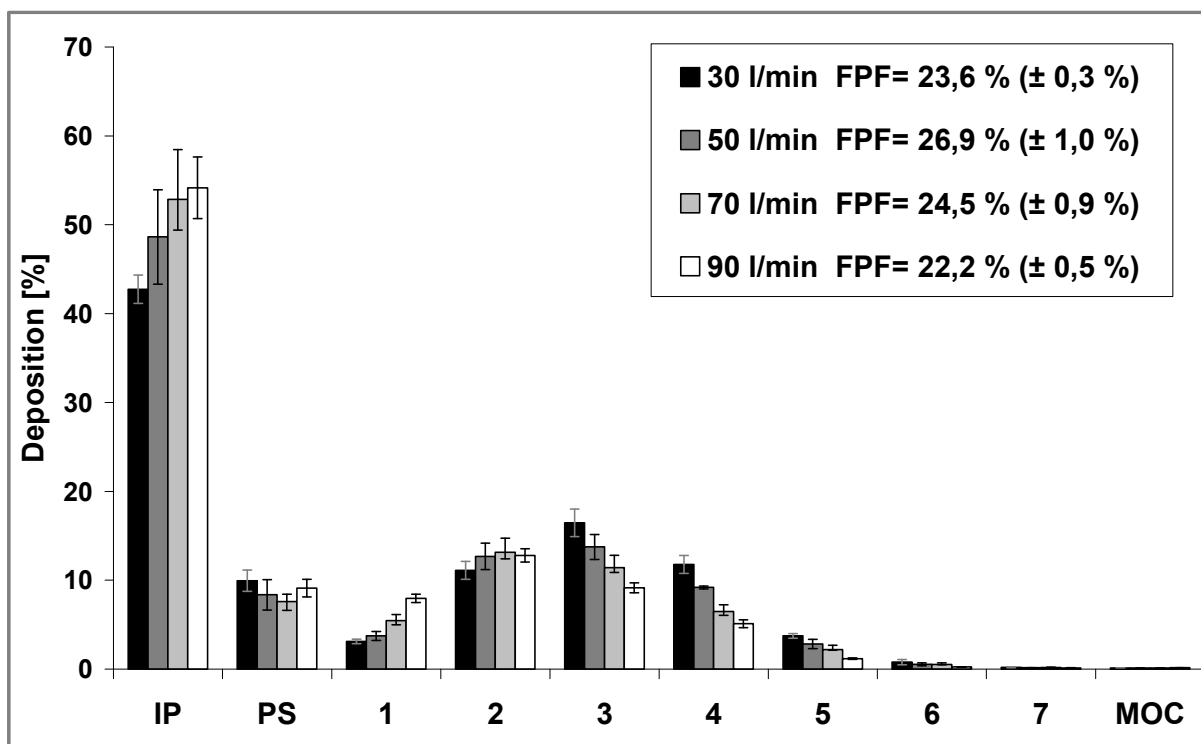


Abb. 4-18: DSCG-Charge C1-4, NGI-Applikation mittels Turbohaler

Generell wird eine Fluss-abhängige DSCG-Deagglomeration mit dem niedrigsten FPF-Wert von 22 % bei 90 l/min beobachtet. Die höchsten Feinpartikelfraktionen treten bei 50 und 70 l/min mit maximal 27 % auf. In diesem Flussraten-Bereich, genauer bei 60 l/min, weist der Turbohaler

einen Druckabfall von 4 kPa auf (siehe 2.1). Literaturangaben zeigen ebenfalls speziell in diesem Bereich ein FPF-Maximum [Ball et al., 2002; Borgström et al., 1994; Keating and Faulds, 2002; Martin et al., 2006]. Eine gesteigerte Wandungs-Impaktion aufgrund der hohen Geschwindigkeit des Luftstromes führt bei einem Fluss von 90 l/min zu einer Deposition von 54 % des DSCG im IP. Dafür spricht auch, dass bei der geringsten Flussrate von 30 l/min sich die Deposition hier auf 43 % verringert. Die erhöhte PS-Deposition lässt schlussfolgern, dass die Ursache auf unzureichende Dispergierung, begründet durch den langsamen Luftstrom, zurückzuführen ist.

Im Falle des Twincers wird in Abbildung 4-19 sofort ein sehr hohes Dispergiervermögen selbst bei niedrigen Flussraten deutlich.

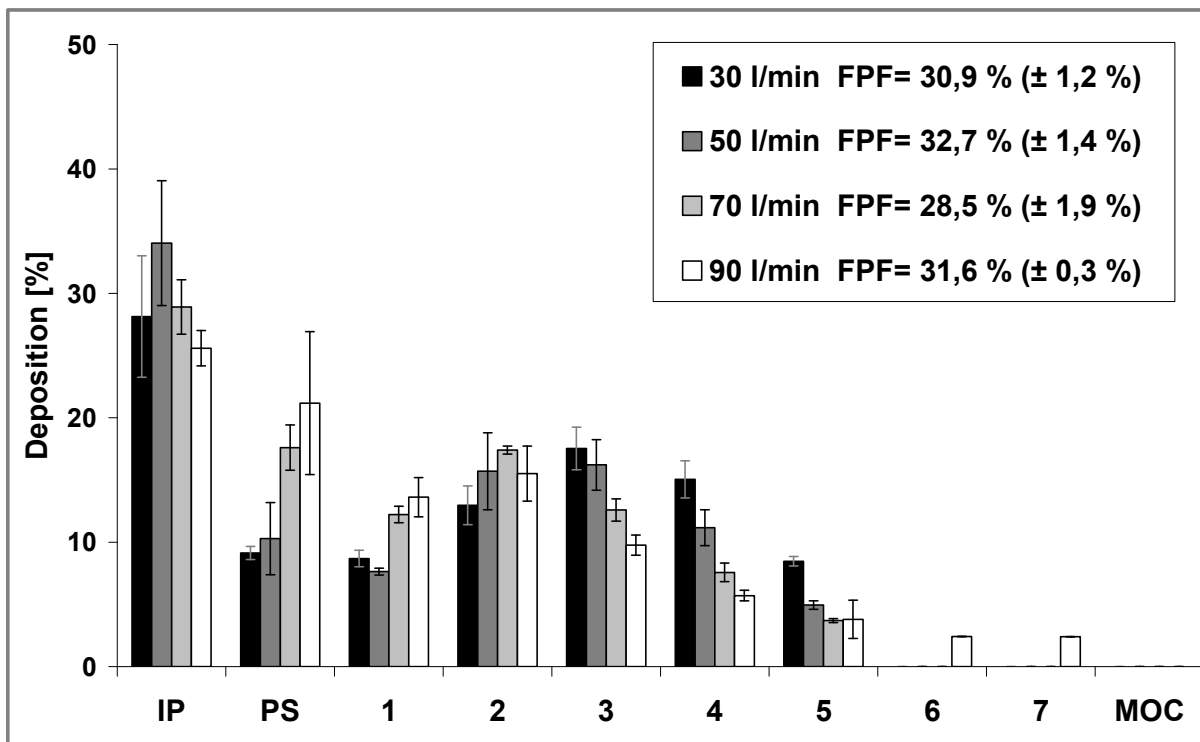


Abb. 4-19: DSCG-Charge C1-4, NGI-Applikation mittels Twincer

Erstaunlicherweise wird die FPF von 31,6 % bei 90 l/min, mit einem Wert von 30,9 % bereits annähernd bei 30 l/min erreicht. Eine Deposition im IP im Bereich von 25 bis maximal 34 % deutet darauf hin, dass eine

weitgehende Re-Dispergierung der Softpellets beim Verlassen des Twincer-Mundstückes erfolgt ist, da offensichtlich hierdurch die Individualpartikel klein und leicht genug sind, um dem Luftstrom im 90°-Winkel des IP zu folgen. Selbst bei dem stärksten Luftstrom von 90 l/min, der im Falle des Turbohalers zu einer erhöhten IP-Deposition führte, erhöht sich dieser Anteil nicht, sondern zeigt im Gegenteil hier sogar sein Minimum.

Die FPF steigt bis zu einem Wert von knapp 33 % bei 50 l/min und weist ihrerseits ein Minimum von 28,5 % bei einem Fluss von 70 l/min auf. Der Druckabfall von 4 kPa liegt bei einer Flussrate von 67 l/min und ist damit bei 70 l/min erreicht, so dass man eigentlich von einer auf diesen Bereich ausgelegten Konstruktion des Twincers ausgehen sollte. Im Gegensatz dazu zeigt der Twincer jedoch bei 70 l/min nicht nur die geringste FPF, sondern zudem auch die höchste FPF-Schwankung mit einer relativen Standardabweichung von $\pm 1,9$ %. Dazu muss allerdings erwähnt werden, dass auf den Einsatz der empfohlenen „sweeper-crystals“ bei der DSCG-Softpellet-Analyse verzichtet wurde (siehe 2.1.2). In Anbetracht der Zielsetzung, das Re-Dispergiervermögen der DSCG-Softpellets vor allem in Abhängigkeit von NGI-Flussrate bei unterschiedlichen Applikationsarten zu untersuchen, hätten beispielsweise zugesetzte grobe Lactosepartikel als zusätzliche Variable eher störend als hilfreich gewirkt.

Konsequenzen des „sweeper-crystal“-Verzichtes sollten sich auch bei der folgenden Betrachtung der „delivered dose“ (DD) zeigen. Tabelle 4-2 stellt diese Ergebnisse unter Angabe der applizierten Dosis (metered dose) vergleichend dar.

Tab. 4-2: Vergleich zwischen applizierter Dosis (metered dose) und delivered dose

		30 l/min	50 l/min	70 l/min	90 l/min
Rack Dosis [mg]	appliziert (= metered)	10,0	10,0	10,0	10,0
	delivered	10,6	10,0	9,9	9,4
Turbohaler Dosis [mg]	appliziert (= metered)	3,0	3,0	3,0	3,0
	delivered	2,4	2,6	3,0	3,0
Twincer Dosis [mg]	appliziert (= metered)	10,0	10,0	10,0	10,0
	delivered	2,3	4,6	6,5	6,8

Der simple Aufbau des Racks bietet Partikeln geringste Möglichkeiten sich innerhalb des „Gerätes“ abzuschneiden. Letztlich handelt es sich um ein Metallrohr, das die applizierte Pulvermenge ohne Richtungsänderung auf dem Weg hinter der Applikationsöffnung in Richtung IP des NGI passieren lässt. Dementsprechend erreicht die DD bei allen Flussraten nahezu die applizierte Dosis von 10 mg. Der Turbohaler wies bezüglich der ermittelten FPF eine Fluss-Abhängigkeit auf, die sich auch bei der DD erkennen lässt. Erst ab einem Fluss von 70 l/min, d.h. bei Annäherung an einen Druckabfall von 4 kPa, stimmt die gemessene delivered dose mit der zuvor applizierten Dosis (metered dose) von 3 mg überein. Der angesprochene Verzicht auf „sweeper-crystals“ bei Einsatz des Twincers zeigt sich deutlich beim Blick auf die Menge an DSCG, der es nicht gelingt, das Gerät im Zeitraum der Messung zu verlassen. Es ist nachvollziehbar, dass eine schnelle zirkuläre Pulverbewegung in zwei Dispergierkammern mit einer Deposition innerhalb dieser einhergeht,

zumal die groben (Lactose-) Partikel, die diesem Effekt durch verstärkte interpartikuläre Kollisionen entgegenwirken sollen, fehlten. Es konnte gezeigt werden, dass sich die verbleibende Menge im Gerät bei einer entsprechenden Colistin-Formulierung mit „sweeper-crystals“ auf bis zu 7,5 % bei 4 kPa verringern lässt [de Boer et al., 2006]. Mit zunehmender Flussrate zeigt sich bei Verwendung der DSCG-Softpellets zwar eine Annäherung der DD Richtung applizierter Dosis, die hier jedoch einen Maximalanteil von 70 % nicht überschreitet.

4.3.3 Zusammenfassung –

Einsatz von DSCG im klassischen Verfahren

Der Turbohaler, ausgelegt für die Dispergierung von Softpellets, zeigt auch bei der Eigen-Formulierung ein zufriedenstellendes Dispergiervermögen. Dies ist insbesondere bei der Annäherung an eine Flussrate von 60 l/min der Fall. Zu Beginn dieses Kapitels wurde erwähnt, dass sich mit dem verwendeten DSCG eine theoretische Maximal-FPF von in etwa 45 % erreichen lassen sollte. Unter dieser Annahme würde die erzielte FPF von 27 % bei Verwendung des Turbohalers mit einer FPF von 60 % bei kompletter Mikronisierung der Substanz, d.h. einer theoretischen Maximal-FPF von 100 %, gleichzusetzen sein.

Ein ähnlich positives Ergebnis konnte mit dem Twincer erreicht werden. Hier ist insbesondere das hohe Dispergiervermögen bei niedrigen Flussraten hervorhebend zu erwähnen. Das Flussraten-unabhängige Dispergiervermögen ist ebenso bemerkenswert. Jedoch resultiert ein Verzicht auf den Zusatz von Dispergier-Hilfspartikeln in verringerter maximaler FPF und DD.

Das Rack kommt im Hinblick auf eine effiziente Dispergierung der Softpellets nicht in Frage. So interessant die Geräte-unabhängige

Applikation auch sein mag, für die Re-Dispergierung von Softpellets bedarf es offensichtlich mehr als eines bloßen Luftstromes.

Über die zuvor angestellten morphologischen Untersuchungen hinaus kann jedoch zusammenfassend festgestellt werden, dass auch mit Blick auf die aerodynamischen Charakterisierungen mit Charge C1-4 eine Formulierung gelungen ist, die im Weiteren bei Vergleichen als repräsentativer Vertreter für das klassische Herstellungsverfahren verwendet werden kann.

5 PRODUKTION VON SOFTPELLETS – VIBRATIONSVERFAHREN

5.1 Vorversuch zur Softpelletherstellung mittels Vibration

Das patentierte, klassische Verfahren der Herstellung von Softpellets konnte erfolgreich in einem eigenen Ansatz nachvollzogen werden. Aus den im Folgenden beschriebenen Überlegungen resultierte schließlich ein neues, in vielerlei Hinsicht verbessertes Herstellungsverfahren mittels Vibration.

Es ist bekannt, dass entsprechend angelegte Vibrationen zur Agglomeratbildung von pulverförmigen Substanzen führen können [Boesch und Khanna, 1991]. Nur handelt es sich in der Regel hierbei um relativ ungerichtete Vorgänge, die demzufolge auch in unregelmäßigen Agglomeraten resultieren [Rocchio et al., 1997]. Da jedoch das Prinzip einer Beeinflussung der Pulveragglomeration mittels Vibration als durchaus vielversprechend erschien, galt es nun, genauere Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Vibration und Agglomeratverhalten zu erfahren.

Im Hinblick auf eine in Frequenz und Amplitude regulierbare Vibrationsquelle, bot sich der Einsatz von Lautsprechern an. Bei entsprechender Ansteuerung und Verwendung eines geeigneten Verstärkers lassen sich hiermit Schwingungen, d.h. Vibrationen, in einem sehr breiten Frequenzbereich mit ausreichend starken Amplituden erzeugen. Gerichtete Recherche lenkte den Blick auf sogenannte NXT-Folienlautsprecher. Dieses, allgemein auch unter dem Begriff „flat panel speaker“, bekannte Konstruktionsprinzip fand seinen Ursprung in den Akustik-Labors des Unternehmens New Transducers Ltd. (NXT, Cambridge, Großbritannien). Inzwischen produzieren eine große Reihe an Lautsprecherherstellern wie beispielsweise das Harman-Kardon-Tochterunternehmen JBL eigene NXT-Lautsprecher unter Lizenz. Hinter

der NXT-Technologie steht folgendes, vergleichsweise simples Prinzip. Gewöhnliche Lautsprecher sind mit einer fixierten Membran ausgestattet, die ihre Schwingungen auf die umgebende Luft überträgt. NXT-Folienlautsprecher verzichten auf diese fixierte Membran. Vielmehr wird konstruktionsbedingt jede entsprechend geeignete Fläche, auf die die Lautsprecher appliziert werden, selbst zur Membran. Hierbei kann es sich um eine einfache Kunststoffolie geeigneter Stabilität handeln. Die meisten im Handel erhältlichen NXT-Lautsprecher sind bereits mit einer solchen Folie ausgestattet und werden im Multimedia- und Automotivbereich aufgrund des günstigen (flachen) Formfaktors eingesetzt. Das Unternehmen Sonic Impact Technologies (SIT, San Diego, CA, USA) bietet unter der Bezeichnung „SoundPads“ NXT-Lautsprecher an, die den Anforderungen für die Anwendung im Rahmen dieser Arbeit am ehesten entsprechen. Der prinzipielle Aufbau dieser Lautsprecher ist in Abbildung 5-1 dargestellt.

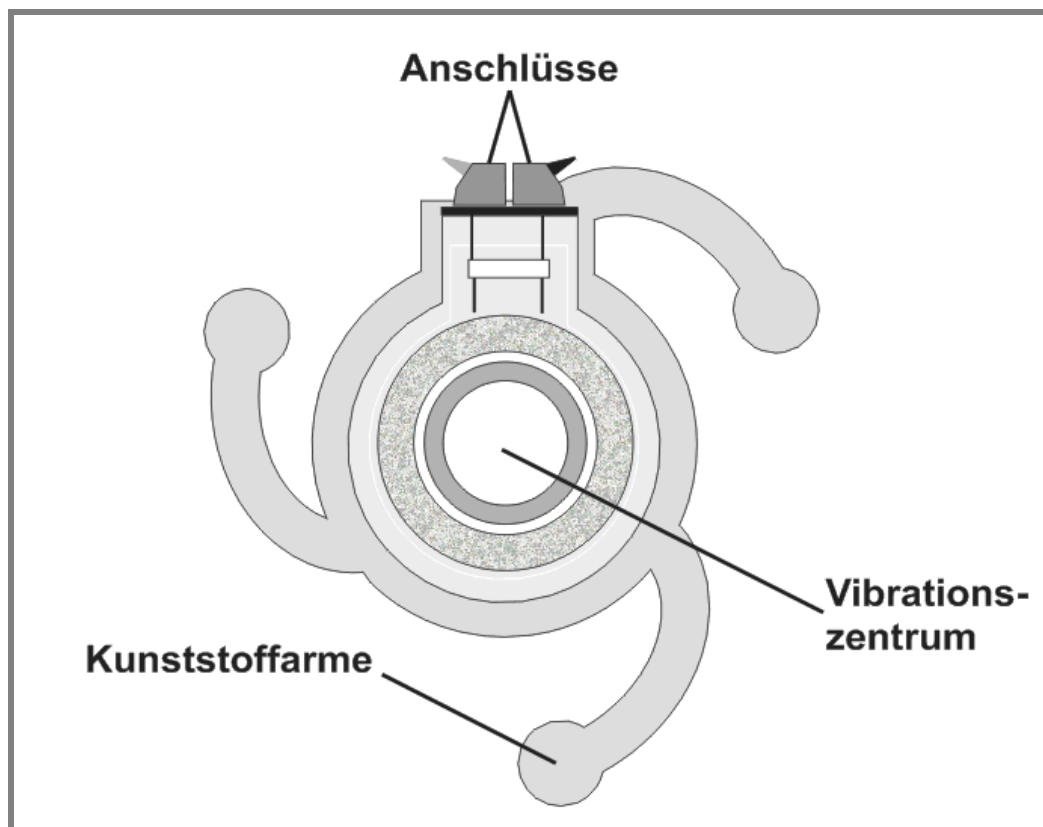


Abb. 5-1: SoundPad-Lautsprecher, Unterseite

Die SoundPads weisen einen Durchmesser von 10,5 cm auf und sind werkseitig statt auf einer festen Kunststoffolie an einer Pappscheibe, die beidseitig mit einer 3M-Klebefolie (3M, St. Paul, MN, USA) ausgestattet ist, angebracht. Die Idee hinter diesem Produkt ist, dass durch die rückseitige Applikation der vergleichsweise kleinen SoundPads an Leinwände, Tischflächen, Deckenplatten oder auch Buchdeckel eine versteckte akustische Einrichtung im Heimbereich möglich wird. Dabei stellen die geringe Größe und die Variabilität der Applikationsmöglichkeiten zwei Argumente dar, die für eine Eignung im Rahmen dieser Arbeit sprachen. Somit fiel die Wahl eines Frequenzgenerators als Vibrationsquelle für Agglomerationsversuche auf die SIT SoundPads.

Der weitere, für erste Versuche, verwendete Aufbau beinhaltete einen Verstärker (Fine Arts V3, Grundig GmbH, Nürnberg, Deutschland), angeschlossen an einen PC, auf dem eine Software zur Ton- und damit Vibrationsgenerierung installiert wurde. Für sämtliche Verbindungen wurden zugeschnittene 1,5mm²-H07-V-K-Kabel (Kabelwerk Eupen AG, Eupen, Belgien) eingesetzt.

Bei der Software handelte es sich um das Programm „Test Tone Generator V 4.0“ (Esser-Audio, Waldenbuch, Deutschland, www.esseraudio.com/ttg.htm), das neben vielfältigen Amplitudenmodulationen vor allem die Möglichkeit zur Frequenzvariation in 1Hz-Schritten über das gesamte Frequenzspektrum der angeschlossenen Frequenzgeneratoren bot. Abbildung 5-2 zeigt ein Bildschirmfoto, das einen Eindruck der Bedieneroberfläche vermittelt.

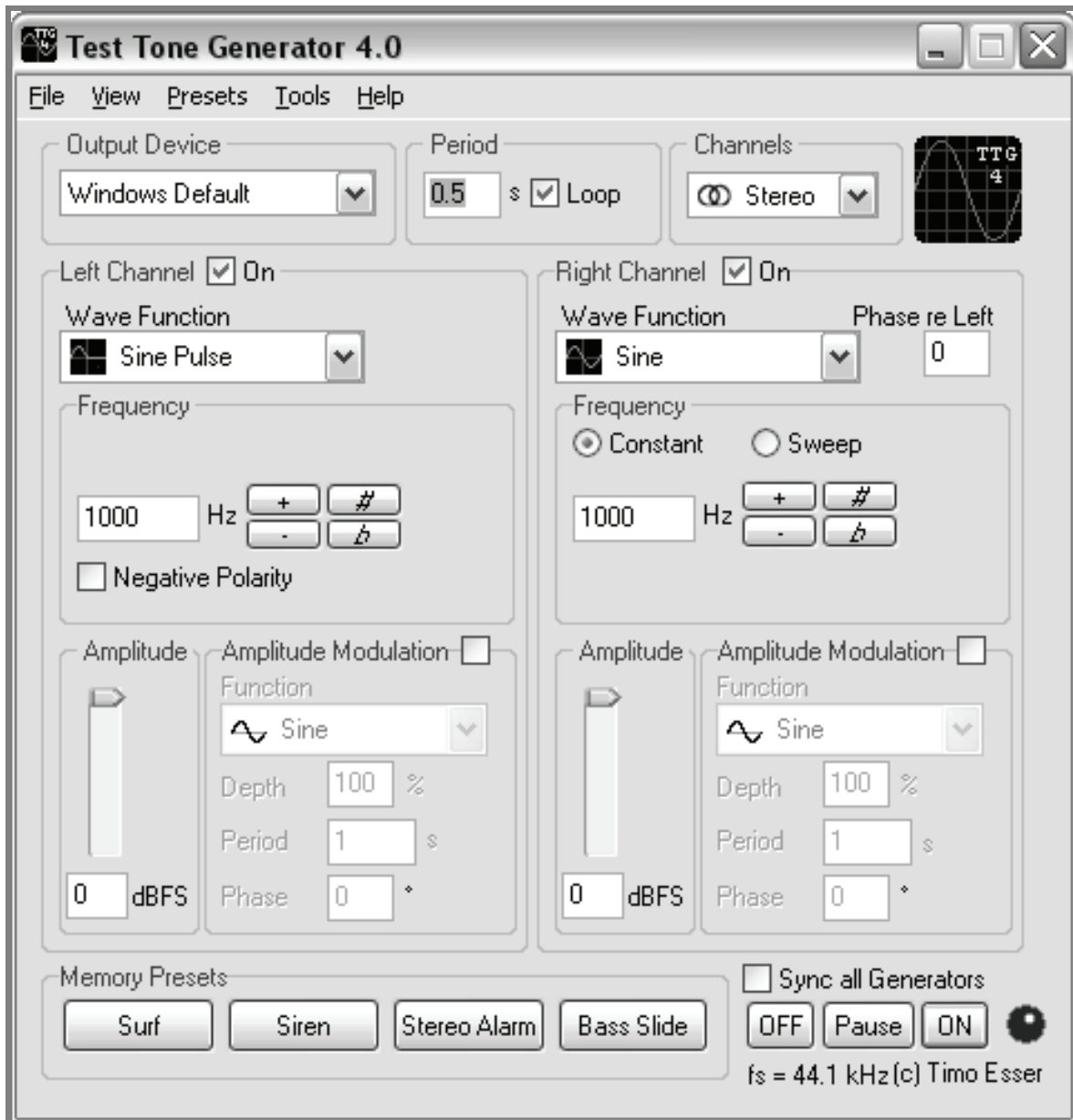


Abb. 5-2: Test Tone Generator, Software, Bildschirmfoto

Aufgrund der Rundheit der Frequenzgeneratoren bot sich als erster Versuchsaufbau eine Applikation an eine einfaches Glas-Petrischale gleicher Größe an. Das feine DSCG wurde in einer dünnen Schicht direkt in das Schälchen gefüllt und in diversen Vorversuchen die beginnende Agglomeration unter Anlegen verschiedener Vibrationsstärken und -frequenzen beobachtet. Es zeigte sich schnell, dass Agglomerate von eher uneinheitlicher Größe und Morphologie entstanden. Erst das Formen von Start-Agglomeraten – ähnlich wie bei der klassischen Produktion durch Pressen des DSCG durch Siebe

unterschiedlicher Größe erzeugt – führte zu einem besseren Ergebnis. Innerhalb kürzester Zeit erfolge eine Ausrundung der unregelmäßigen Start-Agglomerate. Abbildung 5-3 zeigt den Aufbau während eines Versuches. Da sich die resultierenden Sphären visuell nicht von den in eigenem Ansatz des klassischen Verfahrens hergestellten Softpellets unterscheiden, sollte durch vergleichende aerodynamische Charakterisierung das Re-Dispergierungsverhalten dieser Sphären dem der Softpellets gegenüber gestellt werden.

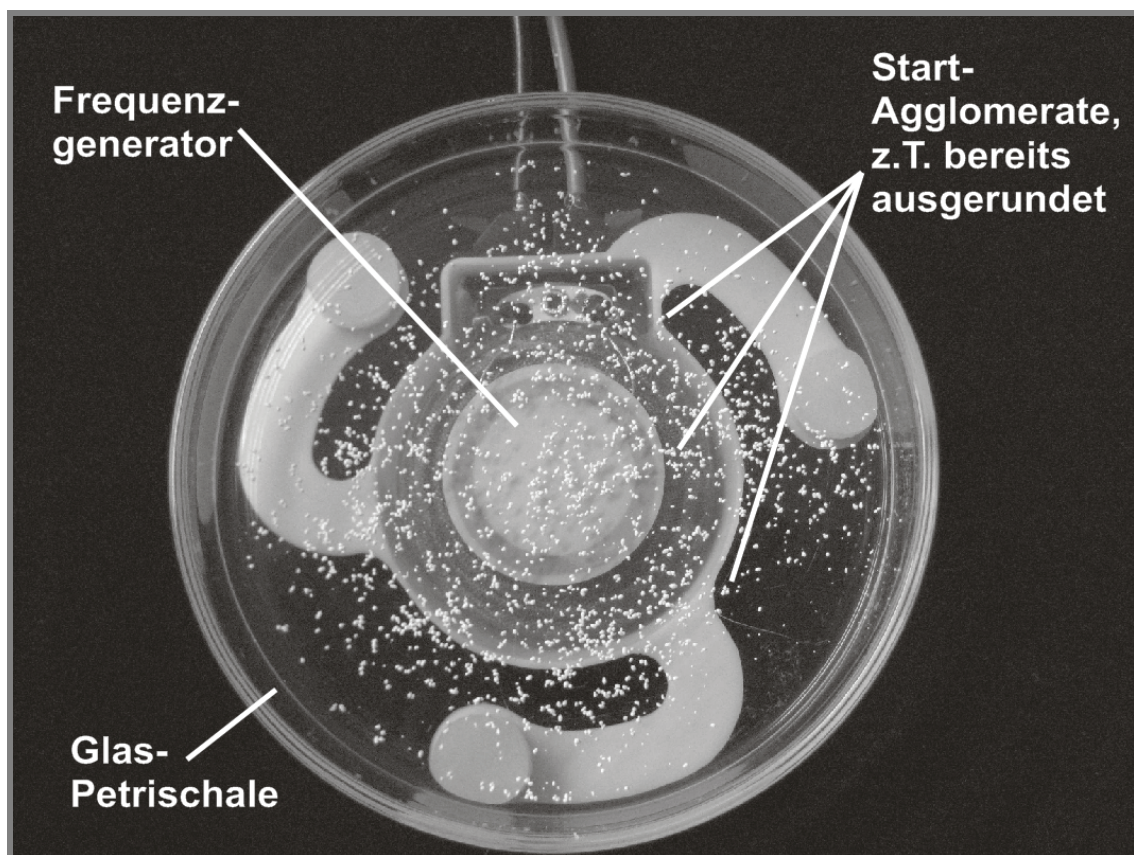


Abb. 5-3: Versuchsaufbau, Frequenzgenerator und Glas-Petrischale

5.1.1 Durchführung

Der an eine Glas-Petrischale applizierte Frequenzgenerator wurde mittels Verstärker und PC zu Schwingungen angeregt, die sich direkt auf die Schale übertragen. Für diesen ersten Ansatz wurde eine Frequenz von 50 Hz gewählt und das DSCG durch ein 355µm-Sieb vor-

agglomeriert. Da 355 µm die obere Fraktions-Grenze der im klassischen Verfahren hergestellten Softpellets darstellten, erschien diese Größe in Hinblick auf einen Vergleich als am besten geeignet, zumal von einer Ausrundung der Vor-Agglomerate unter, wenn überhaupt, nur geringem Größenverlust auszugehen war. Die Vibrationsdauer wurde auf 60 s festgelegt, da visuell nach dieser Zeit die Ausrundung der Vor-Agglomerate abgeschlossen war. Entsprechend der zuvor gewählten Fraktion wurden die erhaltenen Sphären ebenfalls nach der Herstellung mittels eines 200µm-Siebes klassiert, das somit wieder die Untergrenze der verwendeten Größenfraktion festlegte.

Diese Sphären mit der Chargenbezeichnung „S1-1“ sollten anschließend unter gleichen Bedingungen (siehe 4.3.1) mit den klassischen Softpellets verglichen werden.

5.1.2 Ergebnis

Die folgende Abbildung 5-4 gibt erneut das NGI-Ergebnis der klassischen Herstellung (C1-4) bei Einsatz des Turbohalers wieder, Abbildung 5-5 analog das der Vibrations-Sphären (S1-1).

Bereits auf den ersten Blick ist die große Ähnlichkeit im Dispergierverhalten beider Chargen erkennbar, d.h. beide zeigen ein bei allen eingesetzten Flussraten nahezu identisches Depositionsprofil. Die Gemeinsamkeiten reichen in diesem Fall von der erhöhten Deposition im IP bei steigenden Flussraten, über den gesteigerten PS-Anteil im Falle von 30 l/min, bis hin zu den resultierenden FPF.

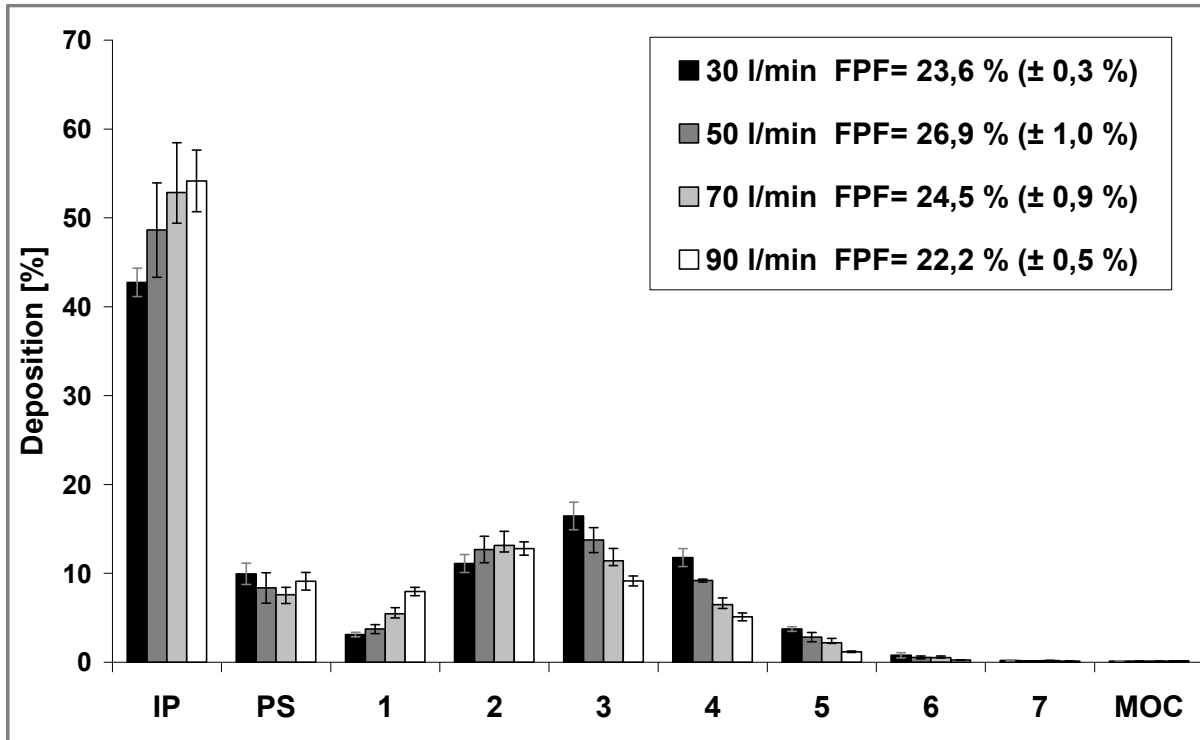


Abb. 5-4: DSCG-Charge C1-4, klassische Herstellung, Turbohaler

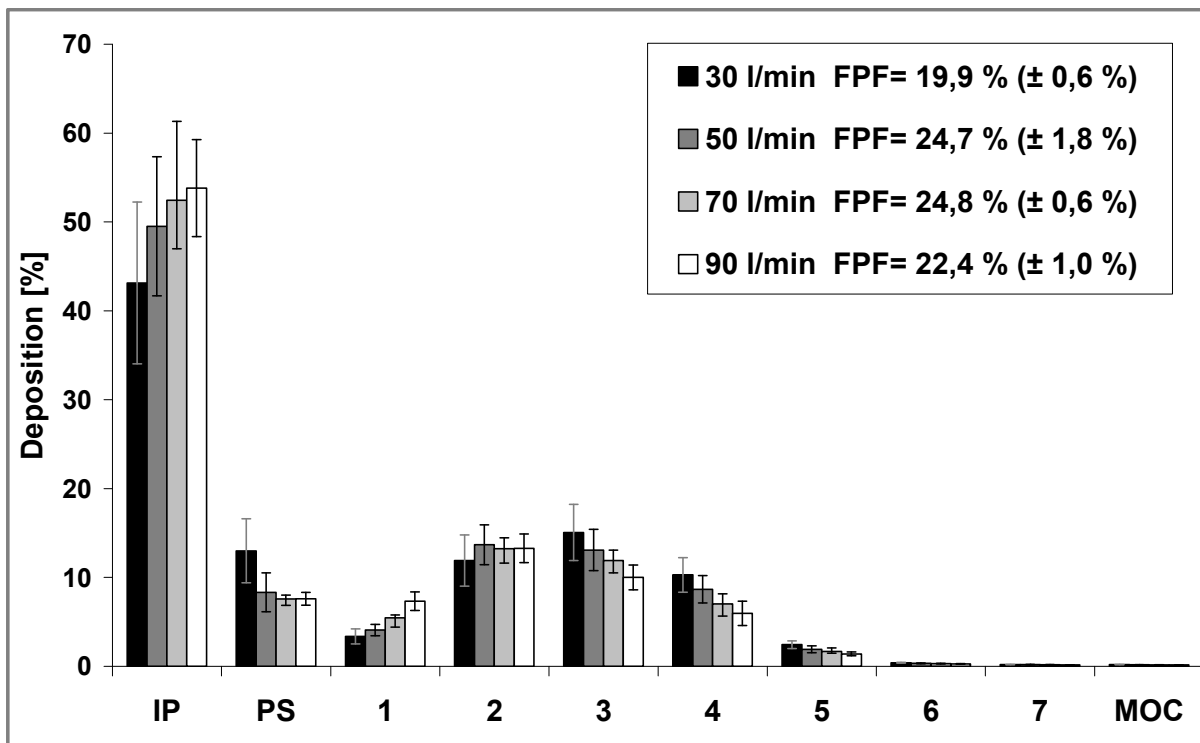


Abb. 5-5: DSCG-Charge S1-1, Vibrationsverfahren, Turbohaler

Die Verwendung des Twincers führte zu einem gleichartigen Ergebnis, das in den folgenden Abbildungen (5-6 und 5-7) dargestellt ist. Genauer betrachtet zeigt die Vibrations-Charge S1-1 ebenfalls die bereits bei

Charge C1-4 erwähnte Flussraten-Unabhängigkeit der Dispergierung bei Applikation mit dem Twincer. Mit einer FPF von 31 % bei einer Flussrate von 30 l/min und rund 32 % bei 90 l/min können die Chargen C1-4 und S1-1 hier als identisch bezeichnet werden.

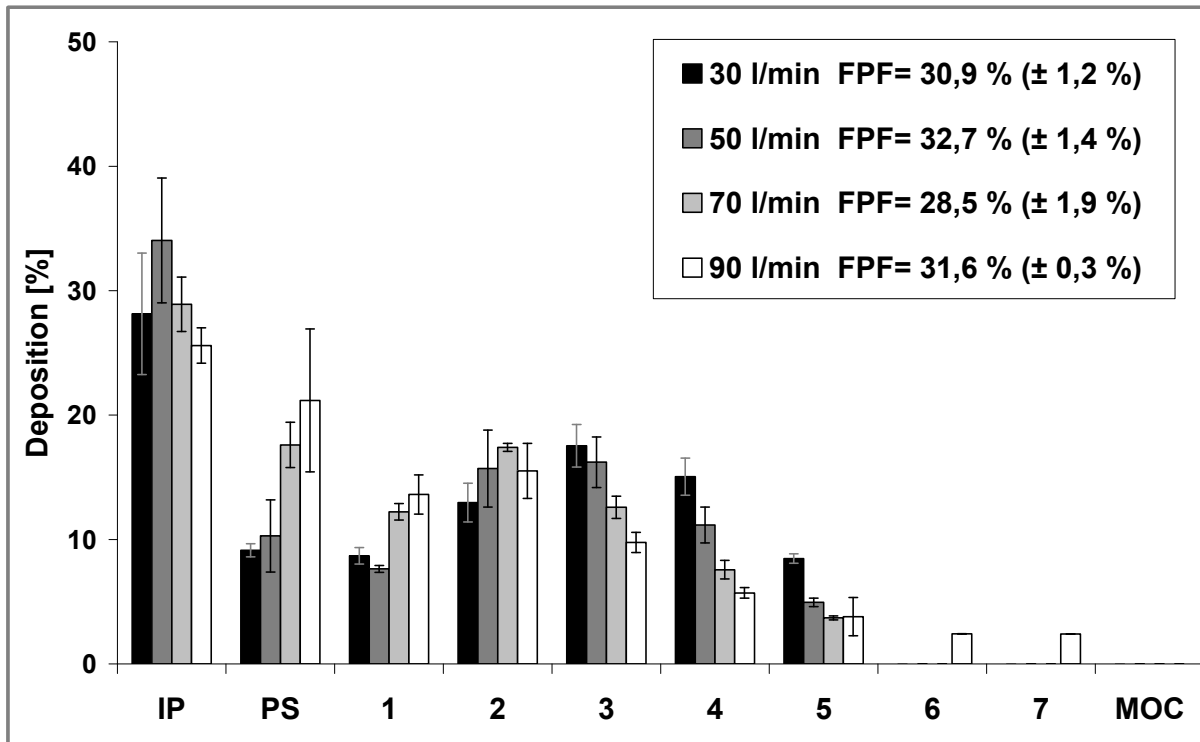


Abb. 5-6: DSCG-Charge C1-4, klassische Herstellung, Twincer

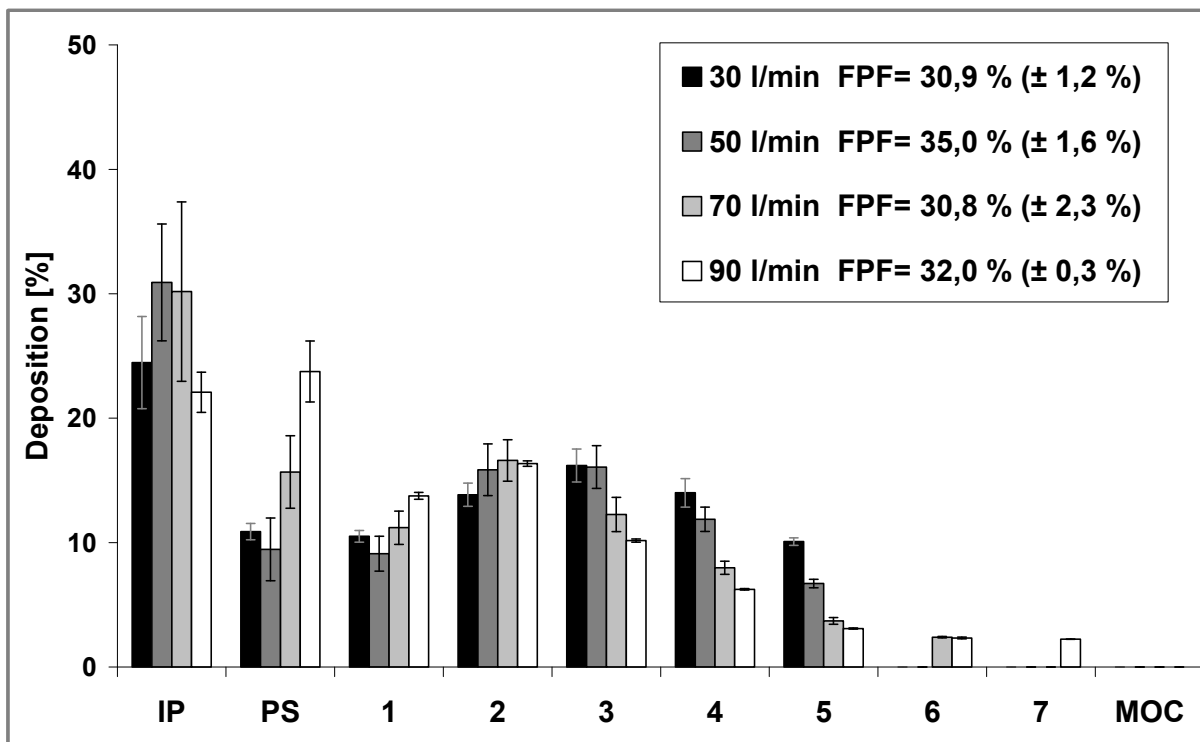


Abb. 5-7: DSCG-Charge S1-1, Vibrationsverfahren, Twincer

5.1.3 Zusammenfassung –

Produktion von Softpellets mit Hilfe eines Frequenzgenerators

Dem Ziel einer Verbesserung des klassischen Verfahrens durch einen alternativen Produktionsansatz konnte mit diesem relativ simplen Versuchsaufbau bereits ein Schritt näher gekommen werden. Es konnte mit Charge S1-1 gezeigt werden, dass Softpellets gleicher Qualität, visuelle Beurteilung gleicher Morphologie vorausgesetzt, sich durch einen Produktionsansatz erreichen lassen, der sich gänzlich von der klassischen Herstellung durch Ausrundung in einem rotierenden Behältnis unterscheidet. Einen grundlegenden Punkt im Hinblick auf eine Verfahrensverbesserung stellt hierbei der enorm reduzierte Zeitaufwand der Herstellung dar. Benötigte die Produktion von Charge C1-4 30 Minuten, ließen sich nun mit Charge S1-1 Pellets vergleichbarer Qualität in lediglich 60 Sekunden herstellen. Das klassische Verfahren weist abgesehen vom Zeitaufwand einen weiteren immensen Nachteil auf. Es bietet keinerlei Möglichkeit einer kontinuierlichen Softpellet-Produktion. Die Herstellung erfolgt in Sub-Chargen, die schließlich zu einer gemeinsamen Charge zusammengefügt werden. Grund hierfür ist, dass die maximale Füllmenge des Behältnisses für einen Ansatz begrenzt ist, da bei Überladung der Anlage sich Softpellets aufgrund ihres Eigengewichtes gegenseitig zerdrücken und als Konsequenz Pellets mit Durchmessern von einigen Millimetern aus den Fragmenten entstehen. Dieses Verhalten konnte im Rahmen der ersten eigenen Lactose-Ansätze beobachtet werden.

Bei dem neuen Verfahren der Ausrundung mittels Vibrationen ist jedoch ein Aufbau denkbar, bei dem Vor-Agglomerate kontinuierlich einer vibrierenden Membran zugeführt werden. Nach erfolgter Ausrundung können sie einem entsprechenden Aufbau genauso kontinuierlich entnommen werden.

5.2 Konstruktion einer

Vibrationseinheit mit mehreren Frequenzgeneratoren

Aus den gewonnenen Erkenntnissen sollte nun ein geeigneter Versuchsaufbau zur Herstellung von Softpellets mittels Vibration konstruiert werden. Der Gedanke, eine kontinuierliche Herstellung zu ermöglichen, sollte hierbei natürlich mit in Betracht gezogen werden.

Grundlegend musste der Aufbau eine fixierte Vibrationsfläche beinhalten, an die rückseitig mehrere Frequenzgeneratoren, d.h. SoundPad Lautsprecher, angebracht sind. Als zentrales Bauteil musste zunächst eine zweckentsprechende Folie bzw. Membran gefunden werden, die einerseits zur Vibration angeregt, andererseits im direkten Kontakt mit den pulverförmigen Substanzen stehen würde. Aus dem letztgenannten Grund kam beispielsweise Kunststoff als Material nicht in Frage, da die aus dem ausgiebigen Kontakt zwischen Folie und (mikronisierter) Substanz während der Herstellung resultierende elektrostatische Aufladung ungewünschte Konsequenzen mit sich bringen könnte. Abgesehen von der direkten Beeinflussung des Agglomerations- bzw. Ausrundungsvorganges, würden Ladungen unter Umständen auch einen regelmäßigen Materialfluss entlang der Folie behindern. Somit fiel die Wahl des Materials auf Metall. Das Unternehmen h+s (h+s Präzisionsfolien GmbH, Pirk, Deutschland) bietet eine breite Auswahl an Metallfolien unterschiedlicher Dicke und Qualität an. Vor allem Feder(band)stahl zeichnet sich durch eine beachtliche Festigkeit aus, die hier aufgrund eines hohen Elastizitätsmoduls mit einer entsprechend hohen Steifigkeit einhergeht [h+s GmbH, 2007]. Unter dieser Voraussetzung könnte eine angelegte Vibration besonders verlustfrei, d.h. ohne Dämpfung, die beispielsweise bei plastischeren Materialien erfolge würde, übertragen werden.

Eine derartige Folie mit einer Dicke von 0,1 mm erwies sich hierbei als guter Kompromiss zwischen Stabilität und Flexibilität. Abbildung 5-8 zeigt den weiteren Aufbau der Vibrationseinheit.

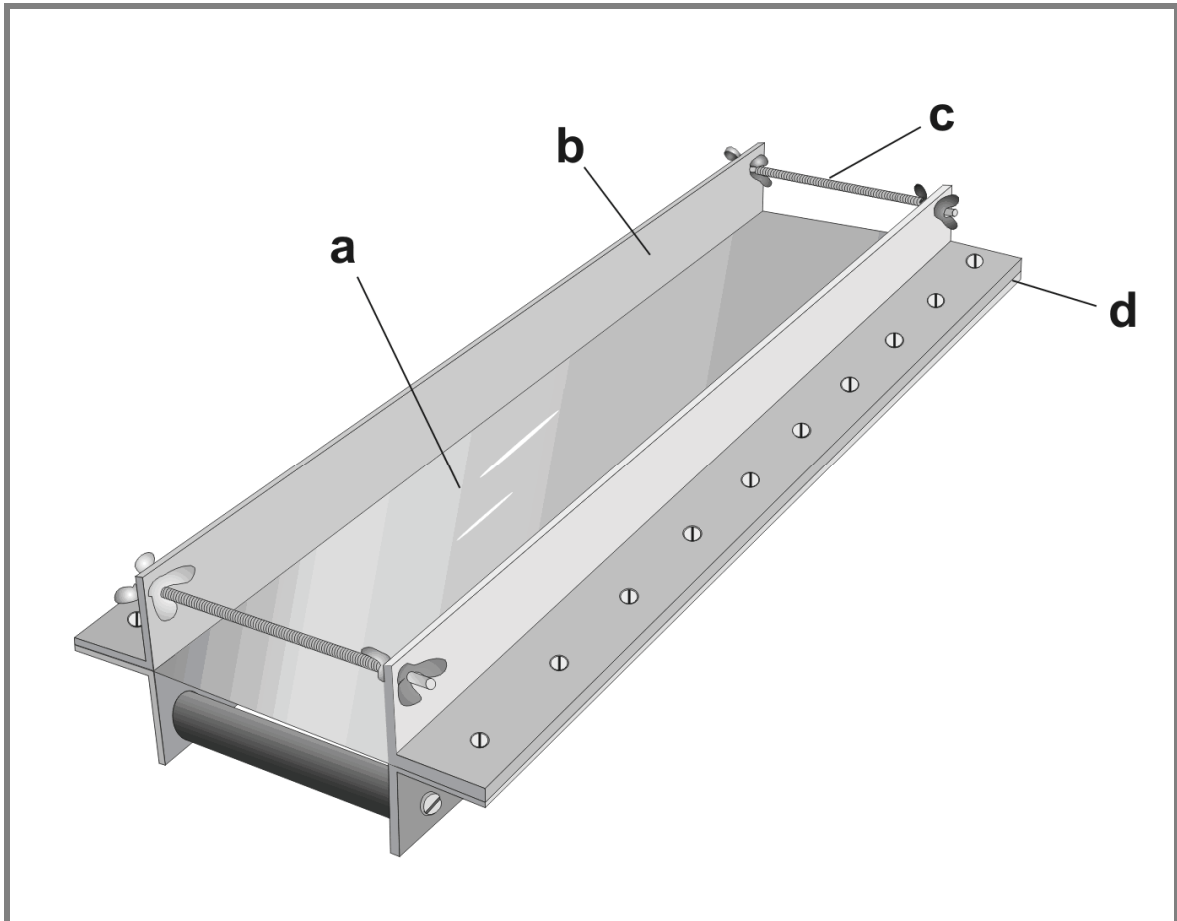


Abb. 5-8: Vibrationseinheit, Oberseite (Beschreibung siehe Text)

Die Metallfolie (**a**) der Maße 15 cm x 50 cm x 0,1 mm wird an beiden Seiten mit Hilfe von jeweils zehn Schrauben zwischen zwei Aluminiumwinkel (**b**) gespannt. Zwei Metallstangen mit Flügelmutter (**c**) bieten die Möglichkeit einer Regulation der Spannung der Metallfolie. Im Bereich der Kontaktstellen zu den Aluminiumwinkeln befindet sich ober- und unterhalb der Metallfolie eine Silikonschicht (**d**), im vorliegenden Aufbau 1 mm dick, die eine sichere Fixierung und zusätzliche Dämpfung des Rahmens gegenüber der Folie gewährleistet.

Die Unterseite der Einheit ist in Abbildung 5-9 dargestellt. Aufgrund des Durchmessers der Frequenzgeneratoren und der Gesamtlänge der Folie ist der Aufbau für die Applikation von bis zu fünf Frequenzgeneratoren (**e**) ausgelegt.

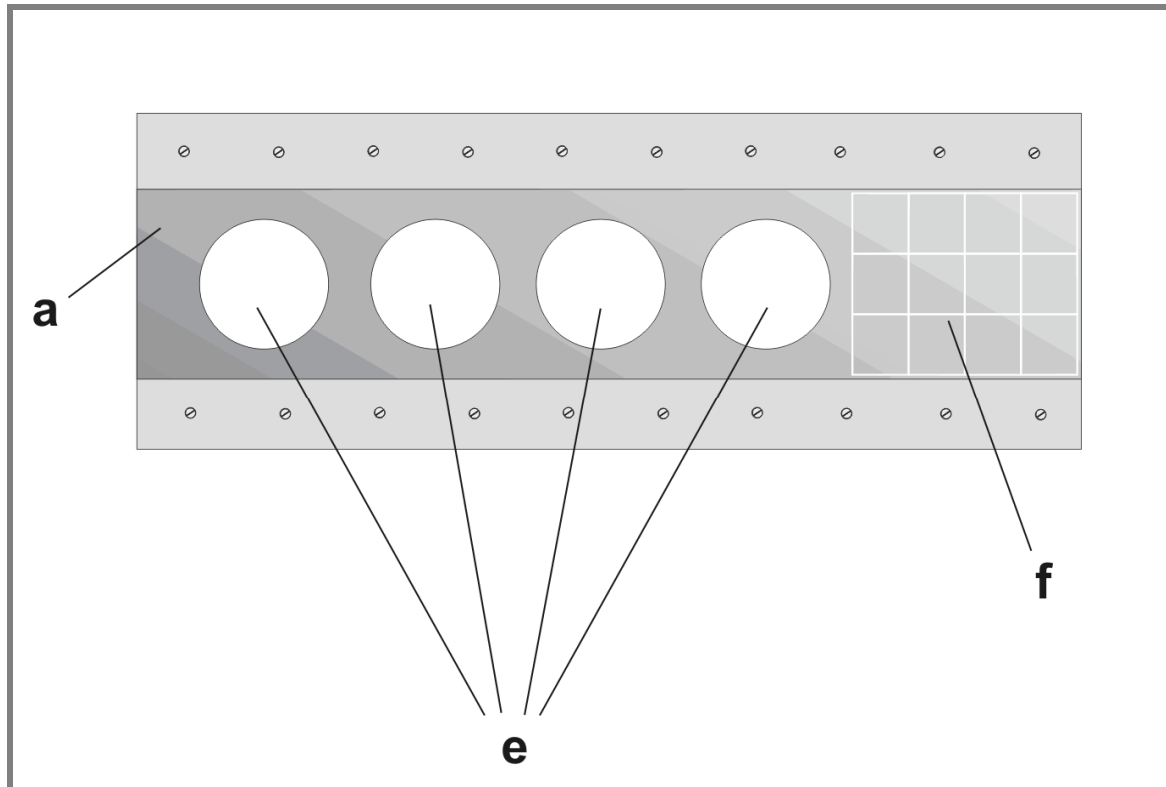


Abb. 5-9: Vibrationseinheit, Unterseite (Beschreibung siehe Text)

Die Generatoren wurden mit runden, ausgestanzten Stücken doppelseitigen Klebebandes (tesa AG, Hamburg, Deutschland) an der Unterseite der Metallfolie fixiert. In Vorversuchen sollte sich zeigen, dass es von Vorteil ist, den Bereich, auf den die Vor-Agglomerate aufgegeben werden (**f**), nicht direkt mit einem Frequenzgenerator zu versehen. Beim Auftreffen der Vor-Agglomerate auf die Folie kann es bei starken Vibrationen in diesem Bereich dazu kommen, dass etwas Substanz an der Folie haften bleibt. Durch die Aussparung ist somit die Stärke der Vibration in diesem Bereich geringer, d.h. ein Verzicht auf einen Generator an dieser Stelle unterbindet die Pulverablagerung vollständig.

Den Ablauf einer Produktion von Softpellets veranschaulicht Abbildung 5-10 anhand des schematischen Gesamtaufbaus.

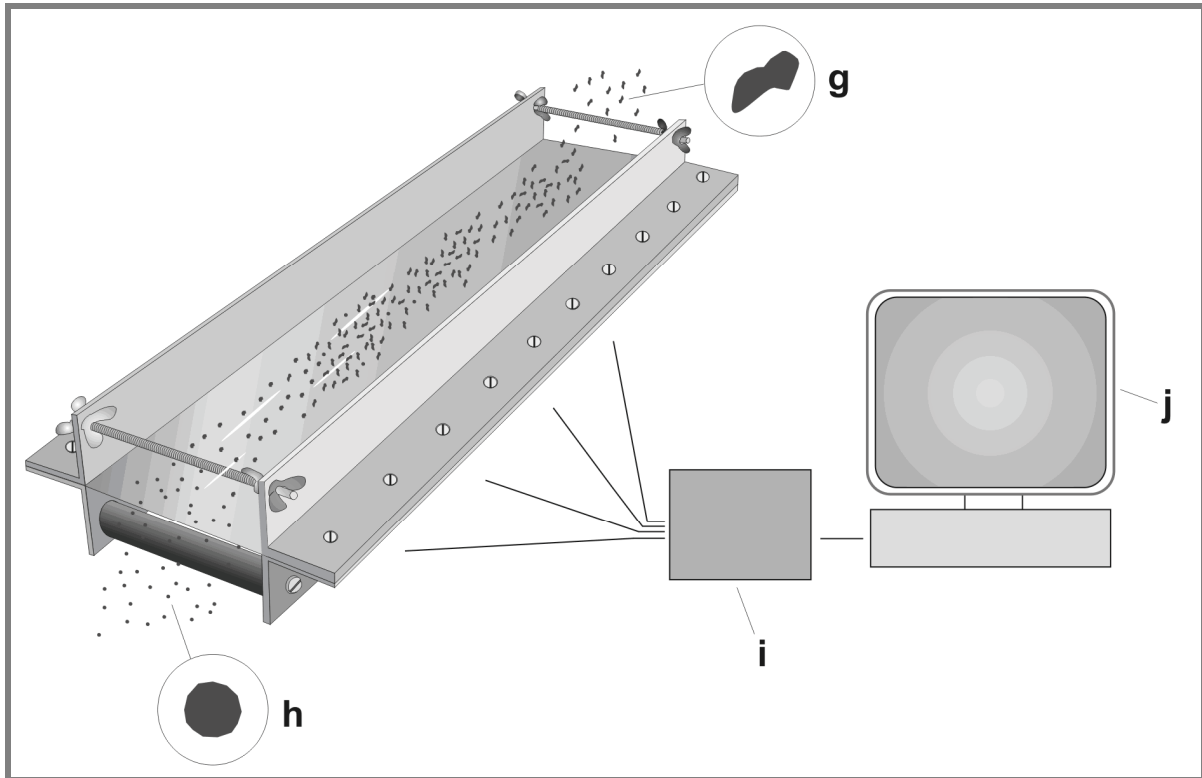


Abb. 5-10: Darstellung des Produktionsablaufs (Beschreibung siehe Text)

Die Ausgangsagglomerate (**g**) werden auf die dargestellte Vorrichtung aufgebracht, indem die Substanz direkt auf die Metallfolie aufgesiebt wird. Hierbei vibriert die Folie rechnergesteuert (**j**) unter Einsatz eines Verstärkers (**i**) mit der jeweils angelegten Frequenz. Die Neigung des Gesamtaufbaus zur Unterlage beträgt in etwa 7° . Am distalen Ende der Vorrichtung können die entsprechend abgerundeten Agglomerate (**h**) entnommen und einer eventuellen anschließenden Klassierung zugeführt werden.

5.3 Herstellung von Softpellets aus DSCG

In einem ersten größeren Ansatz sollte sich nun der unter 5.2 beschriebene Versuchsaufbau bewähren. Als Testsubstanz wurde weiterhin DSCG derselben Charge verwendet, um auch hier einen Vergleich mit den Softpellets der Charge C1-4 zu ermöglichen.

Bei der Herstellung von Charge S1-1 wurde eine Frequenz von 50 Hz verwendet, so dass als ein Aspekt dieses neuen Ansatzes unterschiedliche Frequenzen untersucht werden sollten. Zudem wurde der Einfluss der auf der Vibrationsfolie zurückgelegten Wegstrecke betrachtet.

5.3.1 Durchführung

Analog zu der Herstellung von Charge S1-1 wurde zur Gewinnung der Start-Agglomerate, im Folgenden auch als „Start-Pellets“ bezeichnet, ein 355 μ m-Sieb verwendet und die resultierenden Softpellets anschließend mittels 200 μ m-Sieb klassiert. Die Vibrationseinheit wurde mit vier Frequenzgeneratoren versehen, wie in Abbildung 5-9 dargestellt, und die Start-Pellets durch direktes Sieben auf den ausgesparten Bereich der Folie aufgebracht. Hierbei wurden drei unterschiedliche Vibrationsfrequenzen (50, 100 und 150 Hz) mit Hilfe der Steuer-Software angelegt, wodurch sich drei Chargen ergaben. Diese erhielten entsprechend ihrer Frequenz die Chargenbezeichnungen V1-50, V1-100 und V1-150. Die Auslenkung der Metallfolie (Amplitude) betrug bei den angelegten Frequenzen in etwa 1 mm. Eine einfache, auf der Vibrationsfolie zurückgelegte Strecke betrug bei einer Folienlänge von 50 cm aufgrund des ausgesparten Bereiches etwa 30 bis 35 cm. Um auch den Einfluss der zurückgelegten Strecke zu betrachten, wurde jeweils die Hälfte der nach einer Wegstrecke resultierenden Pellets zwei weitere Male auf die Vibrationsfolie aufgegeben. Im Anschluss an die

Herstellung erfolgte ein Klassierungs-Schritt mittels 200µm-Sieb. Hierdurch ergaben sich somit pro verwendeter Frequenz zwei Chargen, die entsprechend ihrer Wegstrecke in der Chargenbezeichnung mit „_1“ bzw. „_3“ versehen wurden. Die folgende Abbildung 5-11 zeigt das Herstellungsschema als Übersicht zusammengefasst.

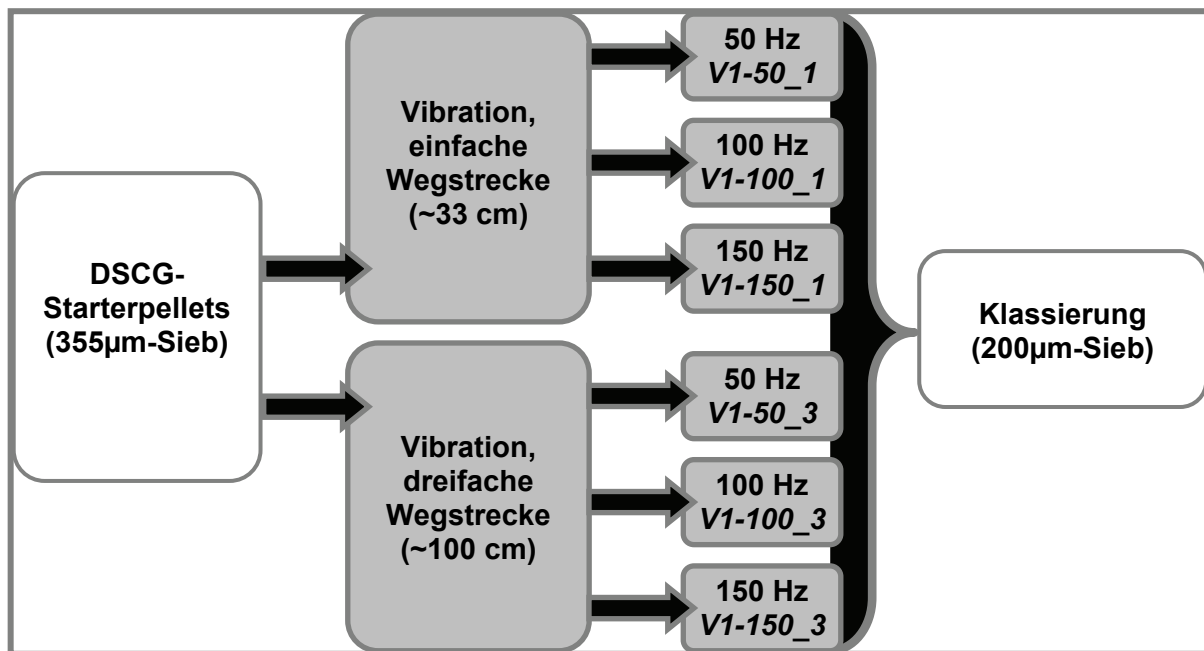


Abb. 5-11: DSCG-Ansatz V1, Herstellungsschema

Die erhaltenen sechs Softpellet-Chargen wurden zunächst mittels Bildanalyse einem Vergleich mit Charge C1-4 und Oxis-Softpellets unterzogen und anschließend aerodynamisch charakterisiert. Bezüglich der Bildanalyse-Ergebnisse wurden Rundheit und Rauigkeit durch Betrachtung der Breite, d.h. des kürzesten Feret-Durchmessers, ergänzt. Hierzu erfolgte wiederum die Vermessung von zweimal 500 Pellets. Zur aerodynamischen Untersuchung wurden 10 mg Pellets pro Charge in den Aluminiumblister des Twincers gefüllt und in jeweils drei NGI-Durchgängen bei einer Flussrate von 30 und 90 l/min analysiert. Als zusätzlicher Vergleich diente reines, unbehandeltes DSCG, das mit der Chargenbezeichnung B1 unter gleichen Bedingungen mitvermessen wurde. Ebenso wurde ein Oxis-12µg-Turbohaler bei einer Flussrate von

60 l/min verwendet, d.h. analog zu den vorigen Betrachtungen zehn Auslösungen pro NGI-Durchgang bei drei Durchgängen insgesamt. Auch in diesem Fall erfolgten eine vergleichende Betrachtung der Ergebnisse mit denen von Charge C1-4 und eine Anfertigung von REM-Aufnahmen der morphologisch besten Charge.

5.3.2 Ergebnis –

Vergleich mit identischen Chargen des klassischen Verfahrens

Allem voran soll eine Betrachtung der Start-Pellets anhand von angefertigten REM-Aufnahmen stehen. Abbildung 5-12 zeigt ein Start-Pellet, das durch Pressen des DSCG durch ein 355µm-Sieb hergestellt wurde, bei 100-facher Vergrößerung.

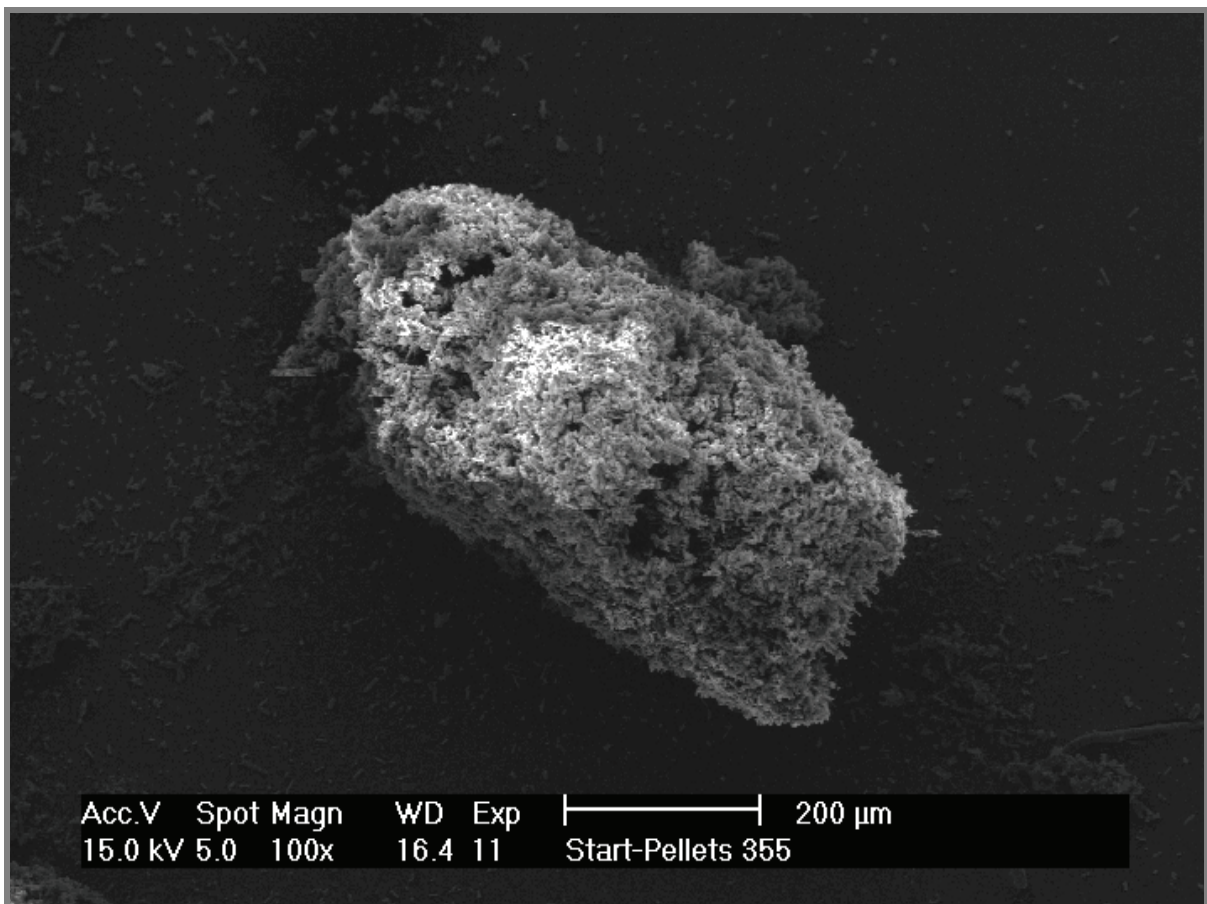


Abb. 5-12: REM-Aufnahme eines DSCG-Start-Pellets, 355µm-Sieb,
100fache Vergrößerung

Deutlich wird die unregelmäßige Morphologie sichtbar, einhergehend mit einer unterschiedlich dichten „Packung“ des DSCG, d.h. es gibt vereinzelt Bereiche, in denen das DSCG eher locker zusammenhält und Lücken im Aufbau erkennbar werden.

5.3.2.1 Rundheit, Rauigkeit und Breite

Die in Abbildung 5-13 und 5-14 dargestellten Formparameter Rundheit und Rauigkeit zeigen insgesamt ein zufriedenstellendes Ergebnis, d.h. zum einen liegen die Werte aller sechs Chargen in mit Charge C1-4 vergleichbaren Bereichen, zum andern erreichen die bei 100 Hz produzierten Chargen die Rundheit der ebenfalls vermessenen Oxis-Softpellets von 88,3.

Genauer betrachtet lassen sich jedoch einige Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen ausmachen. So führt eine Verdreifachung der Wegstrecke bei allen sechs Chargen insgesamt zu einer Erhöhung der Rundheit. Zumindest verringern sich die Schwankungen der Rundheitswerte innerhalb der einzelnen Chargen, was an einer Abnahme der Standardabweichung insbesondere bei Charge V1-50_1 und V1-50_3 deutlich wird. Die Schwankung des Rundheitswertes ist im Falle der bei einer Vibration von 50 Hz hergestellten Charge V1-50 bei einfacher Wegstrecke am deutlichsten zu erkennen. Die beste Rundheit zeigt insgesamt Charge V1-100, sowohl bei einfacher als auch dreifacher Wegstrecke, mit einem Maximalwert von 88,6.

Auch bezüglich der in Abbildung 5-14 wiedergegebenen Rauigkeitswerte fällt Charge V1-50_1 durch eine besonders hohe Standardabweichung auf.

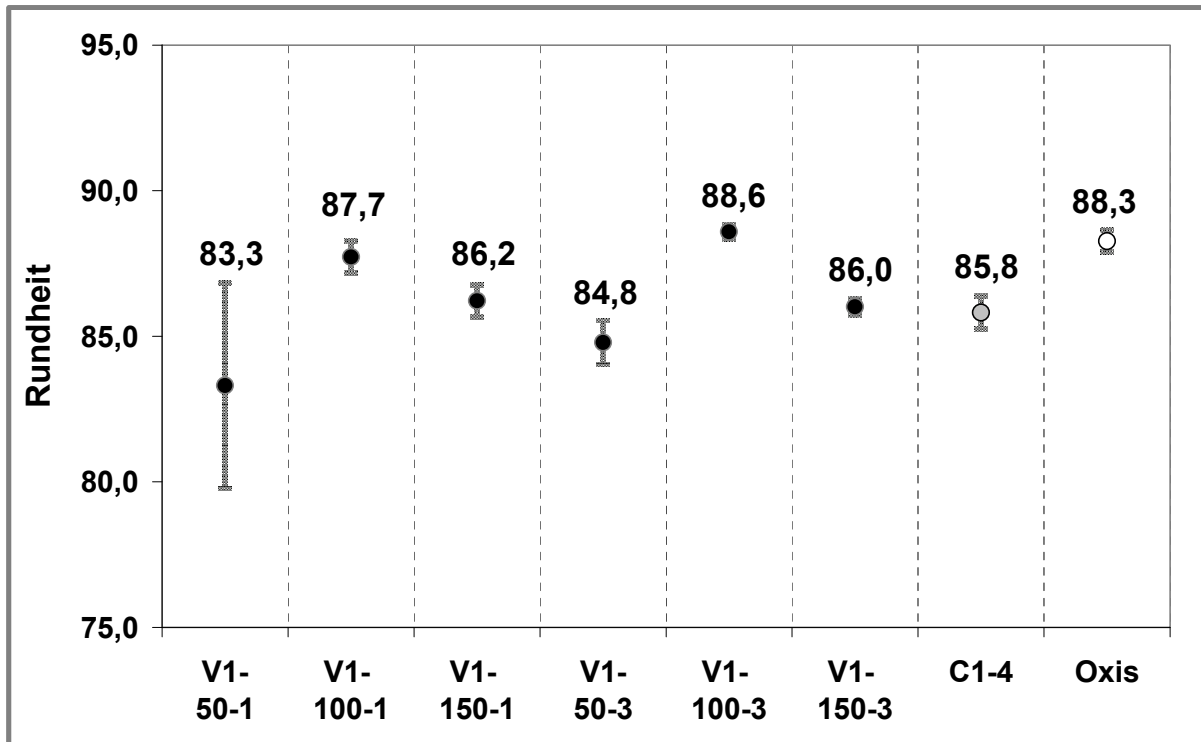


Abb. 5-13: DSCG-V1-Chargen im Vergleich mit C1-4 und Oxis, Rundheit

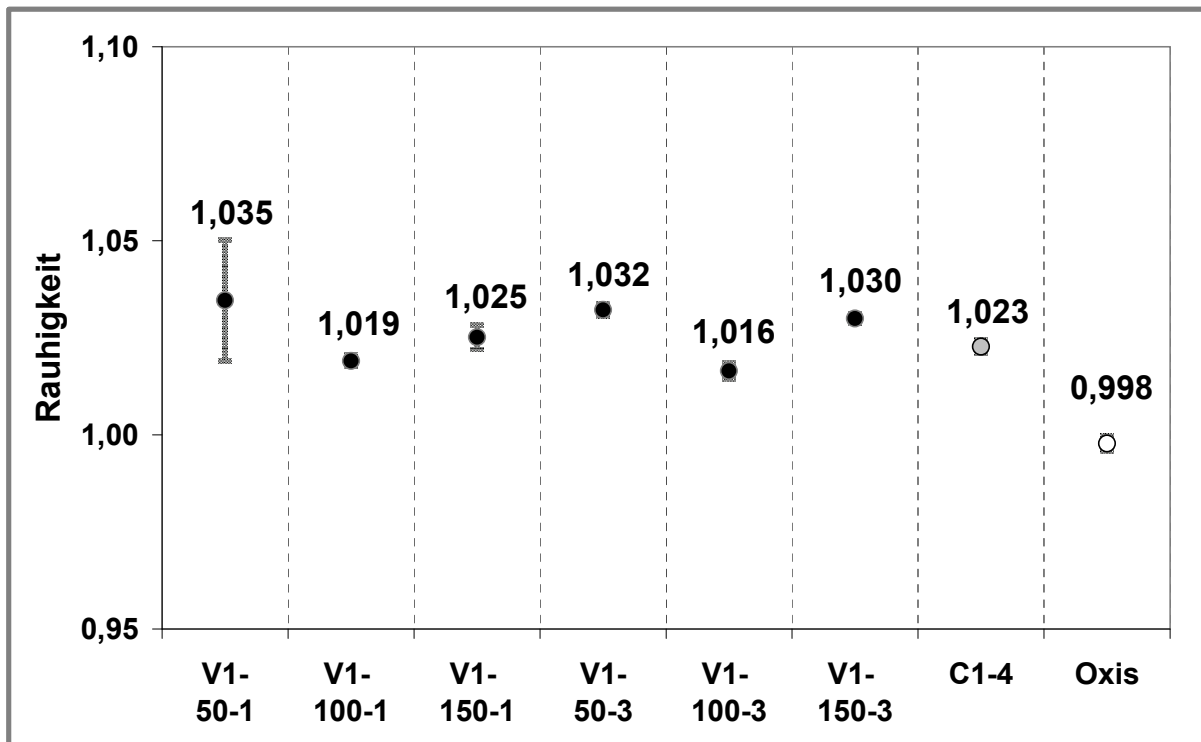


Abb. 5-14: DSCG-V1-Chargen im Vergleich mit C1-4 und Oxis, Rauhigkeit

Die sechs Chargen liegen hinsichtlich der Rauhigkeitswerte allesamt erneut auf dem Niveau von Charge C1-4 und wieder zeigt die bei 100 Hz produzierte Charge das beste Ergebnis. Die Oxis-Softpellets weisen

hierbei annähernd einen idealen Rauigkeitswert von 1,0 auf. Wobei berücksichtigt werden muss, dass diese auch aus insgesamt deutlich feineren Individualpartikeln bestehen und eine weniger vollständige Mikronisierung im Fall des bei den eigenen Chargen verwendeten DSCG zwangsläufig in einer unregelmäßigeren Oberfläche resultiert. Das insgesamt schlechteste Resultat von Charge V1-50 hinsichtlich beider Formparameter ließ sich auch bei elektronenmikroskopischer Betrachtung erkennen. Hier fiel die bei 50 Hz produzierte Charge durch einen erhöhten, locker anhaftenden Feinanteil auf. Bei der vorangehenden Klassierung mittels 200µm-Sieb zeigte sich jedoch bei allen Chargen ein lediglich marginaler Verlust an Feinanteil, der im Größenbereich zwischen in etwa 5 und 10 % lag, mit maximal 10 % bei eben dieser genannten 50Hz-Charge. Eine Herstellung bei 150 Hz führte zu vereinzelter „Nasenbildung“, d.h. die Bildung von Ausstülpungen auf der Pelletoberfläche und einem vermehrten Anteil an „Doppelpellets“. Die mittlere Breite der eigenen Softpellet-Chargen zeigt Abbildung 5-15.

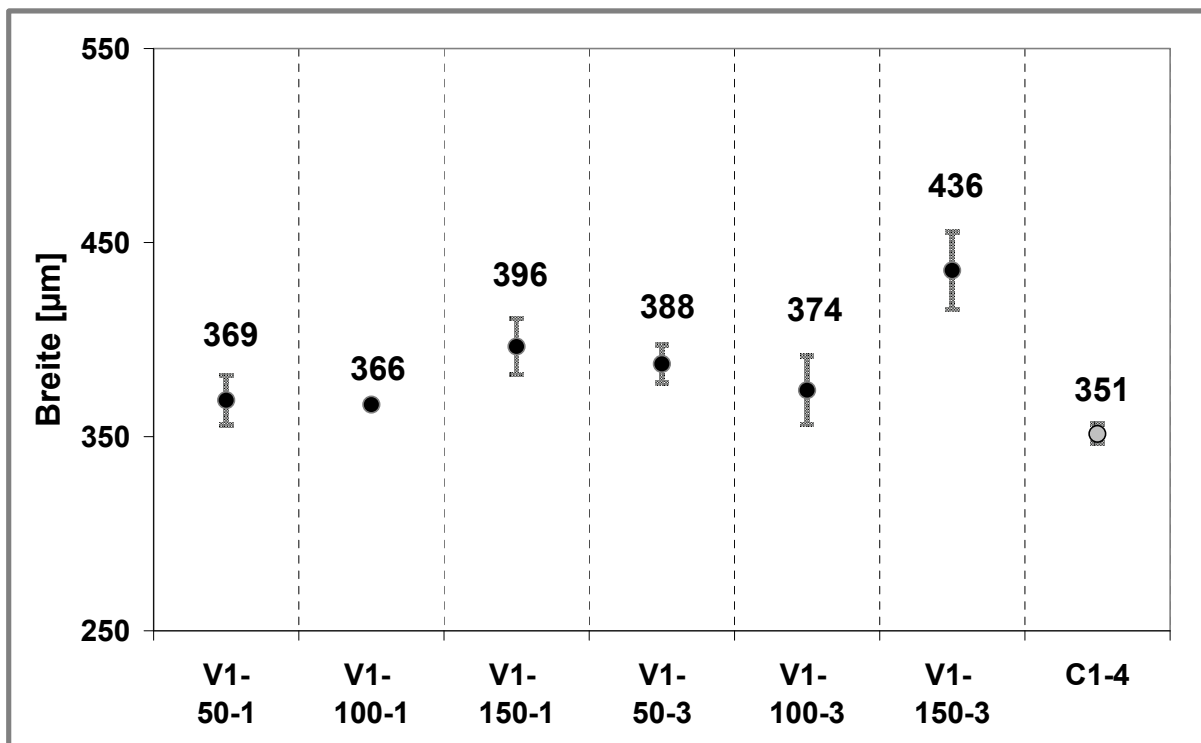


Abb. 5-15: DSCG-V1-Chargen im Vergleich mit C1-4, Breite

Auf eine grafische Darstellung der mittleren Breite der Oxis-Softpellets ($354 \mu\text{m} \pm 168 \mu\text{m}$) wurde aufgrund der hohen Standardabweichung verzichtet. Das Auftreten von Softpellets mit einer Breite von bis zu $751 \mu\text{m}$ hat unter Berücksichtigung des folgenden Aspektes die Festlegung einer sinnvollen Klassierungs-Obergrenze für Oxis-Softpellets erschwert und so eine direkte Vergleichbarkeit beeinträchtigt. Alle sechs Vibrationschargen sind das Ergebnis einer Ausrundung von Agglomeraten, die mit Hilfe eines $355\mu\text{m}$ -Siebes entstanden. Die Breite als kleinster Feret-Durchmesser stellt bei einer Siebung den Bereich des Grenzkorns dar. Somit kann im Fall der Start-Pellets nur aufgrund einer aus dem Pressdruck resultierenden, dichteren Packung der Partikel bei Passage der Maschen mit anschließender „Entspannung“, d.h. Auflockerung dieser Packung, eine Breite oberhalb von $355 \mu\text{m}$ erreicht werden. Dementsprechend sollte die Breite der resultierenden Softpellets auch nur geringfügig oberhalb der verwendeten Siebgröße liegen, wenn man von einer Ausrundung der Start-Pellets ausgeht. Dies ist anhand von Abbildung 5-15 auch der Fall. Die erwähnte Bildung von Ausstülpungen und „Doppelpellets“ bei den 150Hz-Chargen spiegelt sich hier auch in Form einer erhöhten gemessenen Breite wieder.

5.3.2.2 Morphologischer Vergleich zwischen Start-Pellets und Softpellets

Unter morphologischer Betrachtung der Start-Pellets sprechen die Ergebnisse der Ausrundung für eine hohe Praktikabilität des Verfahrens unter Verwendung des konstruierten Aufbaus.

REM-Aufnahmen der Charge V1-100_1 bei 100- und 150-facher Vergrößerung (Abbildung 5-18 und 5-19) sollen im Folgenden direkt den entsprechenden Aufnahmen eines Start-Pellets in den Abbildung 5-16 und 5-17 zur Veranschaulichung gegenübergestellt werden.

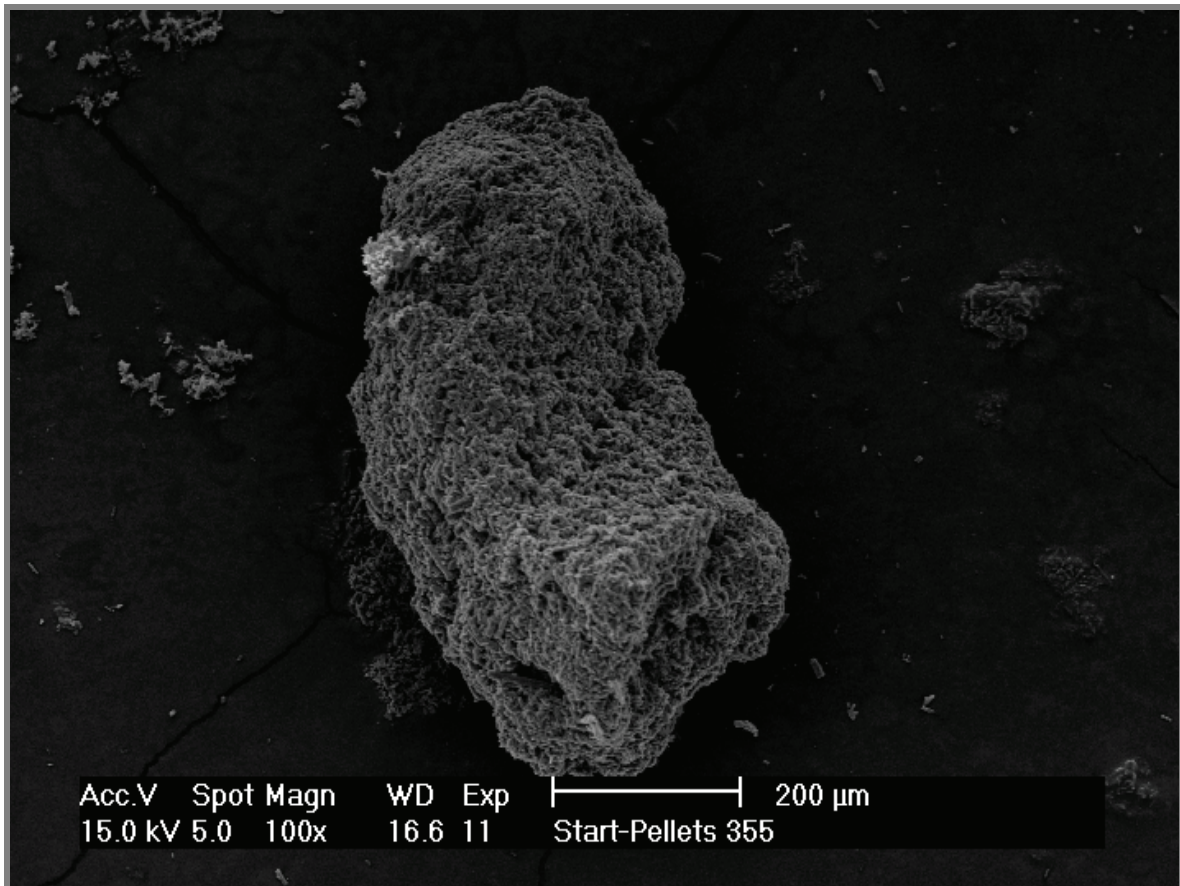


Abb. 5-16: Start-Pellet, 355µm-Sieb, REM-Aufnahme, 100fache Vergrößerung

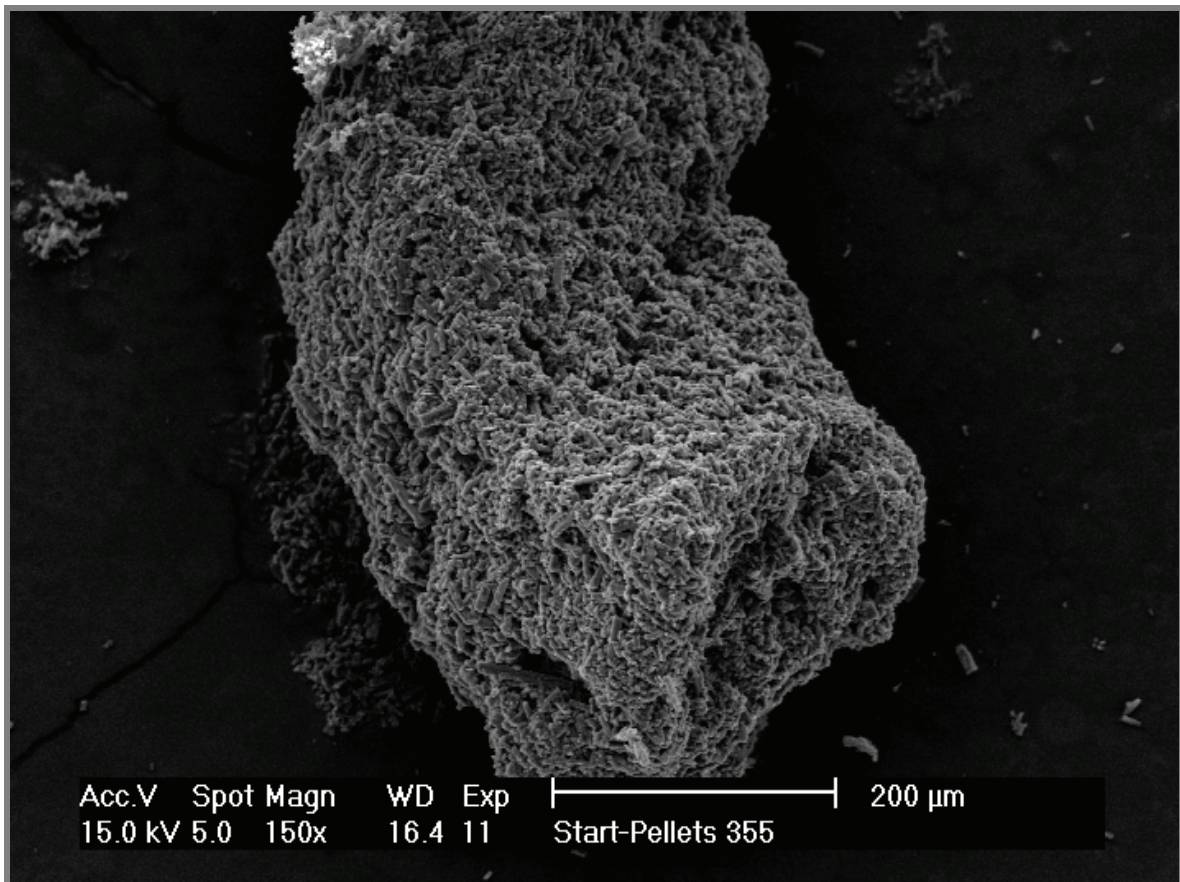


Abb. 5-17: Start-Pellet, 355µm-Sieb, REM-Aufnahme, 150fache Vergrößerung

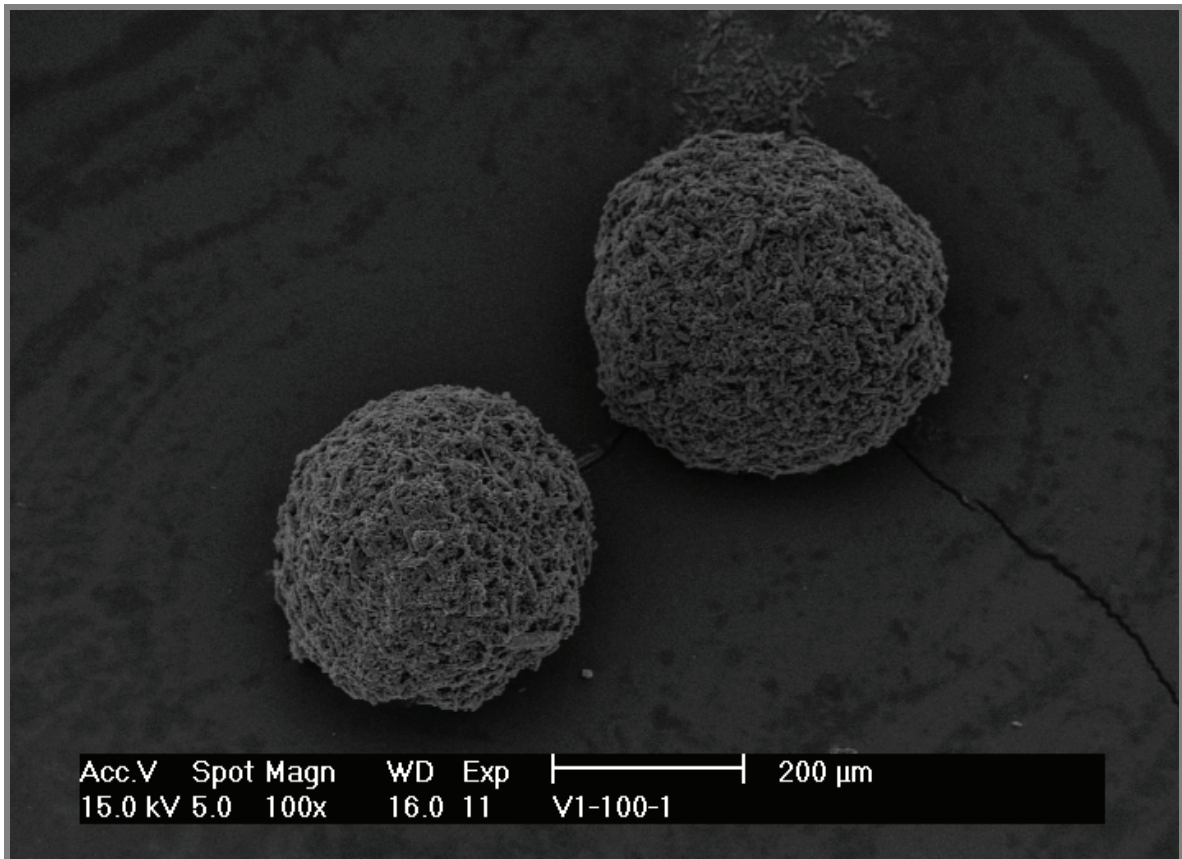


Abb. 5-18: V1-100-Pellet, 355µm-Sieb, REM-Aufnahme, 100fache Vergrößerung

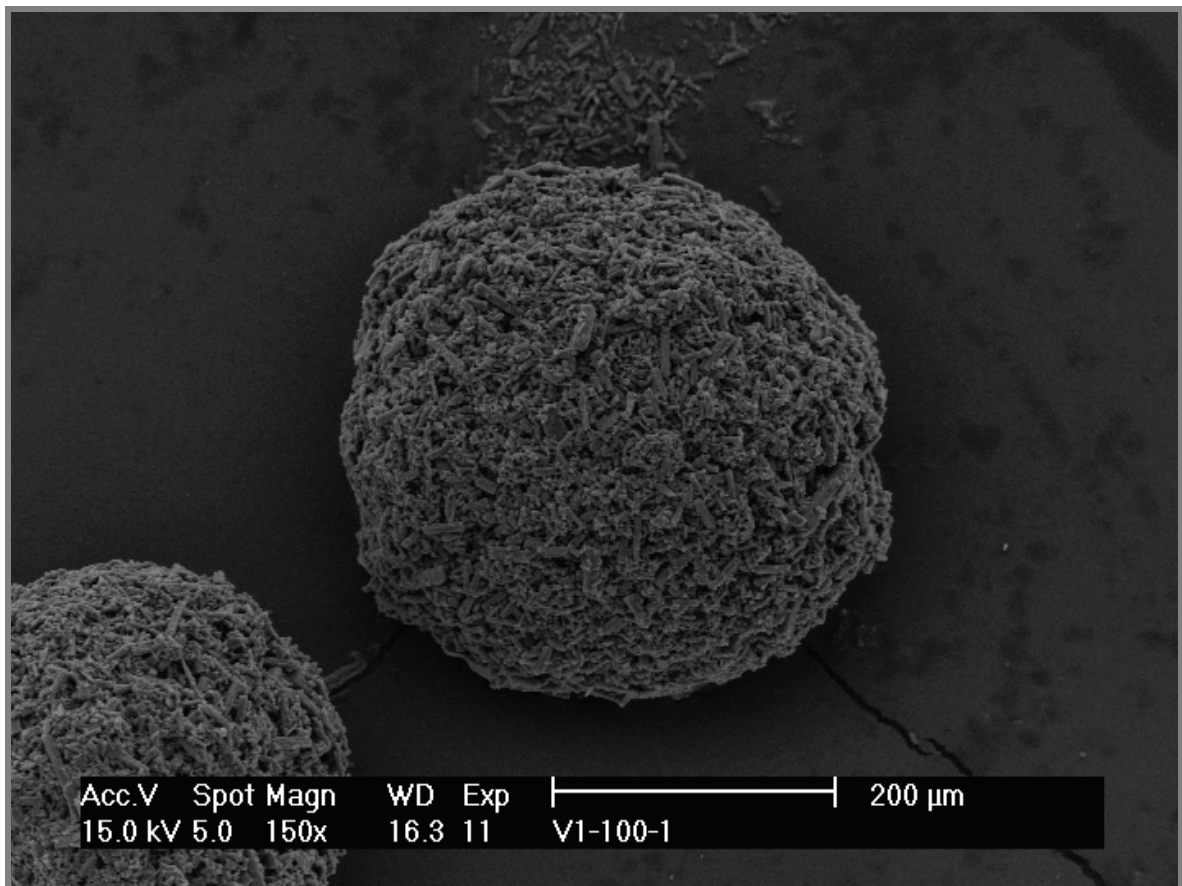


Abb. 5-19: V1-100-Pellet, 355µm-Sieb, REM-Aufnahme, 150fache Vergrößerung

5.3.2.3 Prozessbeobachtungen und Rückschlüsse auf die Morphologie

Eine Vibration von 100 Hz zeigte den subjektiv regelmäßigsten Pelletfluss über die Metallfolie. Auf den ersten Blick mag hierbei die Bewegung als Rollen aufgrund der leichten Neigung des Aufbaus gedeutet werden. Wenn man jedoch während einer laufenden Herstellung die Frequenzgeneratoren ausschaltet, bleiben die sich zu vor in Bewegung befindlichen Sphären schlagartig an Ort und Stelle auf der Folie liegen. Diese Vibrations-gestützte Bewegung schien im Falle von 150 Hz auch während angelegter Vibration unregelmäßig in eine Art „schnelleres Rollen“ der Sphären entlang der Folie überzugehen, was einen Grund für eine „Nasenbildung“ darstellt, weil in den Momenten des Rollens eine nur einseitige Ausrundung erfolgte. Der höhere Anteil an locker anhaftendem DSCG im Fall der 50Hz-Charge legt wiederum folgenden Erklärungsansatz nah. Die Vibrationen der Metallfolie können vereinfacht als „kleine Schläge“ auf die Oberfläche der Pellets betrachtet werden, die aufgrund der Bewegung entlang der Fläche und einer ständigen Rotation der Sphären um ihren Mittelpunkt während dieses Vorganges allseitig auf Pellets einwirken und so zur Ausrundung führen. Bei einer Frequenz von 50 Hz im Vergleich zu 100 Hz treffen somit weniger „Schläge“ pro Zeiteinheit auf die Pelletoberfläche, was in einer unvollständigeren Ausrundung in Form von locker anhaftendem Feinanteil resultiert.

In Anbetracht beider Beobachtungen und den Ergebnissen der Bildanalyse, scheint eine Vibration von 100 Hz für eine Softpellet-Produktion mit Hilfe des Versuchsaufbaus insgesamt am zweckmäßigsten.

5.3.2.4 Aerodynamische Eigenschaften

Nachdem die Bildanalyse insgesamt deutliche Qualitätsunterschiede der Softpellets in Abhängigkeit von Vibrationsfrequenz und Wegstrecke gezeigt hat, soll nun ein eventueller Einfluss auf das Dispergierverhalten untersucht werden. Wie bei bereits präsentierten NGI-Resultaten sind diese als prozentuale Deposition auf den Stufen des NGIs inklusive Induktionsport (IP) und Vorabscheider (PS) dargestellt. Zusätzlich enthalten die einzelnen Grafiken die prozentuale Feinpartikelfraktion und deren Standardabweichung bei drei NGI-Durchgängen. Um einen Vergleich mit dem klassischen Herstellungsverfahren zu ermöglichen, sind auch Werte für Charge C1-4 dargestellt. Bei den NGI-Analysen, die unter Verwendung des Twincers durchgeführt wurden, wurde zusätzlich das Ergebnis von reinem DSCG als Charge B1 in die Grafik eingefügt. Zunächst soll das Resultat der Twincer-Analyse bei einer Flussrate von 30 l/min betrachtet werden, dargestellt in Abbildung 5-20 und 5-21.

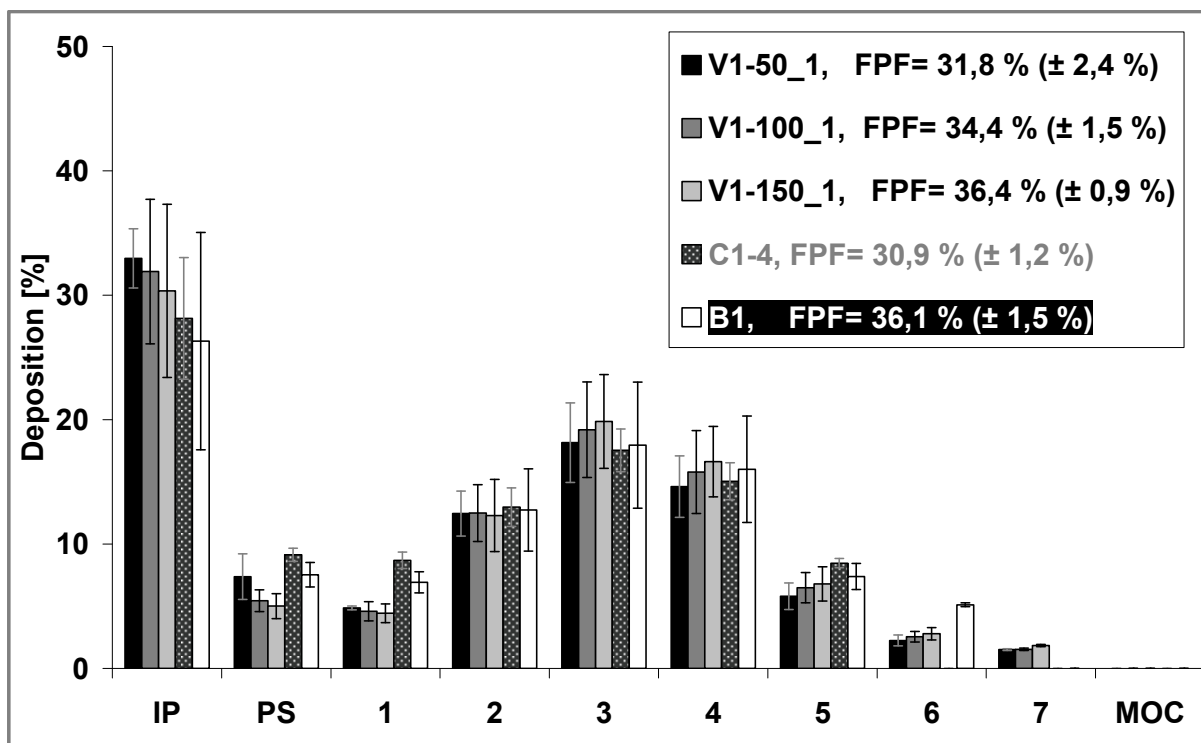


Abb. 5-20: V1 im Vergleich mit C1-4 und B1, Twincer, 30 l/min, einfache Wegstrecke

Die FPF liegt bei allen Vibrations-Chargen einfacher Wegstrecke (Abbildung 5-20) oberhalb der von Charge C1-4 mit 31 %. Die Deposition im IP bewegt sich bei allen Chargen im Bereich von 30 %, so dass die verringerte Deposition in PS und Stufe 1 des NGI im Falle der Vibrations-Chargen für die erhöhte FPF sorgt. Dementsprechend zeigen die Vibrationschargen eine bessere Dispergierfähigkeit, da ein geringerer Anteil an Pellet-Fragmenten im PS zurückbleibt. Die HELOS-Messungen des verwendeten DSCG ließen auf eine Ideal-FPF im Bereich von 45 % bei kompletter Dispergierung schließen. Die aus der NGI-Analyse ermittelte Feinpartikelfraktion dieser Substanz bei Dispergierung mit dem Twincer erreicht bei 30 l/min 36 %. Zum einen zeigt sich hierdurch, dass wie bereits erwähnt Ergebnisse der HELOS- und NGI-Messungen nicht gleichzusetzen sind. Zum andern findet dieses Resultat aber auch seinen Grund darin, dass das DSCG als annähernd mikronisierte Substanz im Lagergefäß unregelmäßig agglomeriert vorliegt. Abbildung 5-21 zeigt die Ergebnisse der dreifachen Wegstrecke.

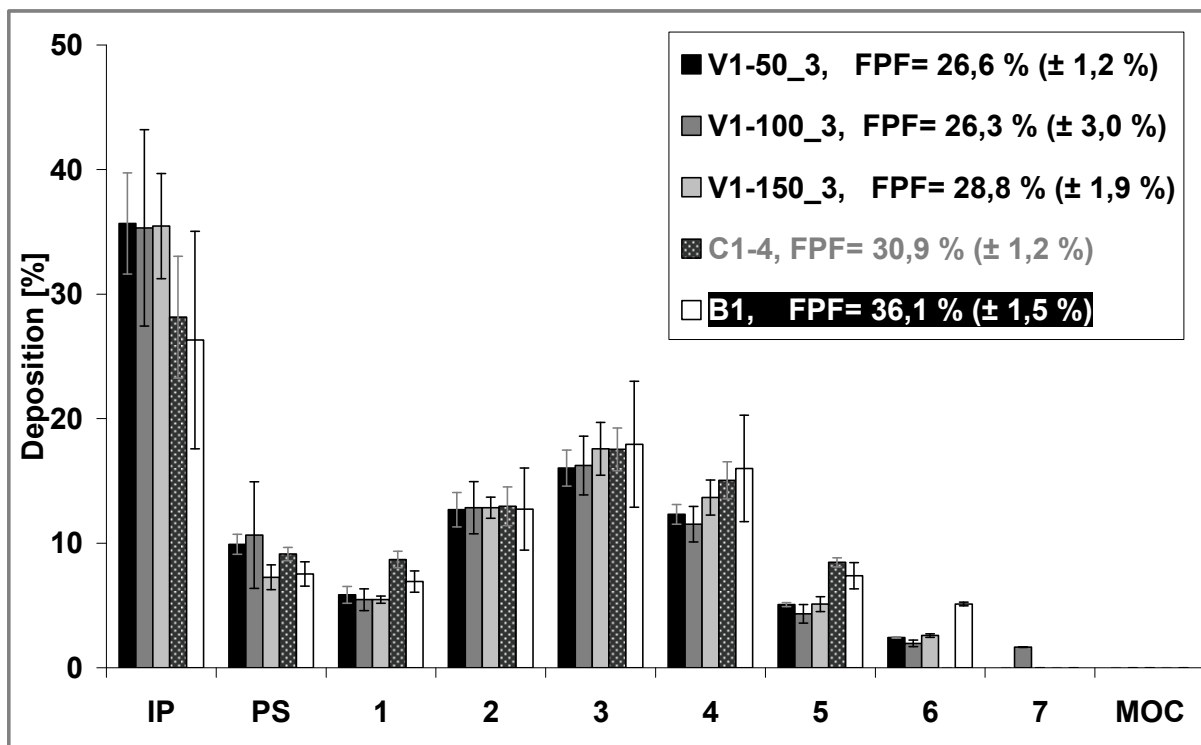


Abb. 5-21: V1 im Vergleich mit C1-4 und B1, Twincer, 30 l/min, dreifache Wegstrecke

Die FPF der Vibrationschargen verringert sich bei Verlängerung der Wegstrecke. Diese Abnahme bewegt sich abhängig der einzelnen Chargen im Bereich von 5 bis 8 % FPF, so dass nun alle im FPF-Vergleich tendenziell unterhalb von Charge C1-4 liegen. Alle V1-Chargen zeigen hier eine leichte Erhöhung des in IP und PS abgetrennten Anteiles gegenüber der einfachen Wegstrecke. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die verlängerte Einwirkung von Vibrationen scheinbar zu dichterem Packung innerhalb der Pellets und damit höherer Stabilität geführt hat, die der Dispergierung entgegenwirkt. Es entstehen vermehrt Fragmente, die sich bei Impaktion auf die Wandung des IP oder im PS abscheiden.

Beim Blick auf das Ergebnis der Pellets einfacher Wegstrecke bei Erhöhung der Flussrate auf 90 l/min (Abbildung 5-22) zeigt sich eine im Vergleich zu 30 l/min verringerte FPF.

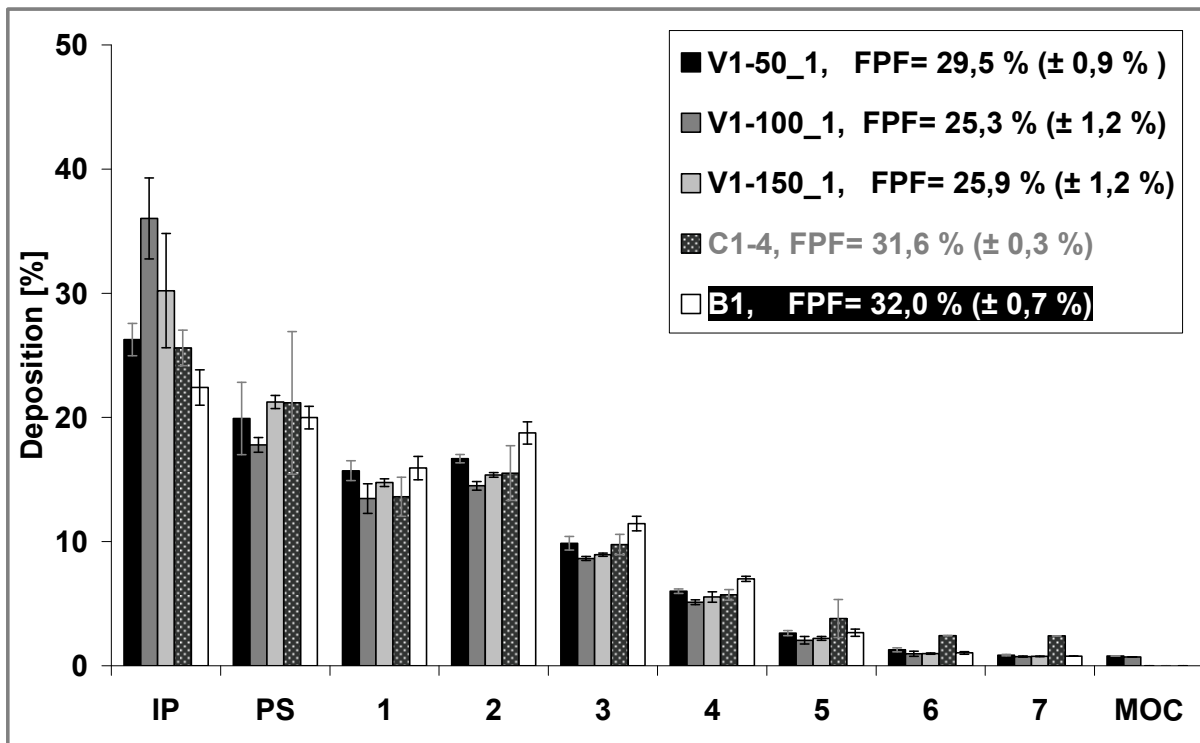


Abb. 5-22: V1 im Vergleich mit C1-4 und B1, Twincer, 90 l/min, einfache Wegstrecke

Beachtlich ist hierbei der Anstieg der im PS abgeschiedenen DSCG-Menge. Lag diese bei 30 l/min deutlich unterhalb von 10 %, steigt sie bei 90 l/min auf bis zu 20 %. Bezieht man das Ergebnis der Pellets dreifacher Wegstrecke bei einem Fluss von 90 l/min mit ein (Abbildung 5-23), wird deutlich, dass die FPF der Vibrationschargen nicht weiter abnimmt wie im Falle des Flusses von 30 l/min, sondern vielmehr bereits ihr Minimum erreicht zu haben scheint.

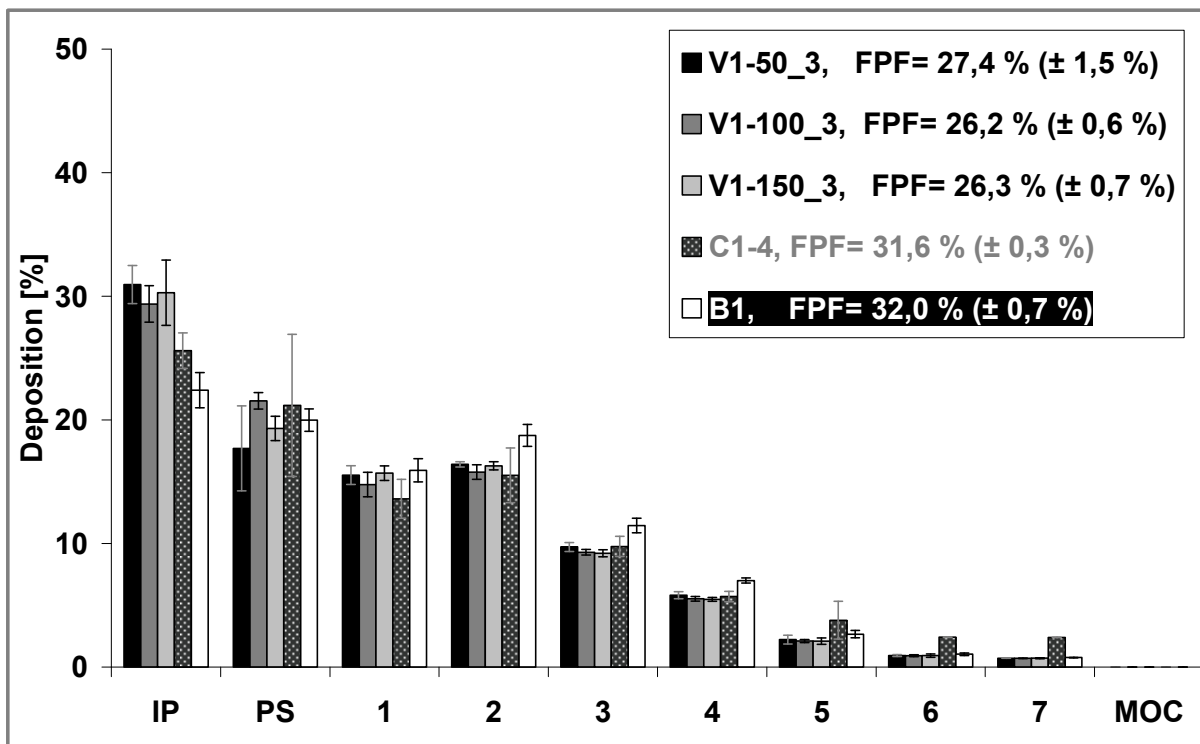


Abb. 5-23: V1 im Vergleich mit C1-4 und B1, Twincer, 90 l/min, dreifache Wegstrecke

Dies sind die generellen Aussagen, die sich anhand der einzelnen Darstellungen treffen lassen. Geht man genauer ins Detail und vergleicht zudem alle vier Darstellungen untereinander, lassen sich einige zusätzliche Zusammenhänge festmachen. Zum einen wird deutlich, dass die Standardabweichungen und damit die Schwankungen der Depositionen innerhalb der drei Durchgänge pro Charge bei einer Flussrate von 90 l/min um einiges geringer sind als im Falle von 30 l/min. Dies lässt schließen, dass sie offensichtlich zumindest nicht

ausschließlich in der Durchführung der Versuche begründet sind, sondern vielmehr in Schwankungen der Dispergierqualität der Softpelletchargen bei niedriger Flussrate. Dazu ist zu sagen, dass eine Flussrate von 30 l/min beim Twincer zwar zu einer zufriedenstellenden Dispergierung führen kann, jedoch erst bei erhöhtem Fluss eine wirklich gleichmäßige, reproduzierbare Dispergierung erhalten wird. Schließlich zeigt der Twincer den physiologischen Druckabfall von 4 kPa auch erst bei einer Flussrate von in etwa 67 l/min. Zudem fällt auf, dass die Erhöhung der Flussrate auf 90 l/min im vorliegenden Fall nicht mit einer Erhöhung der FPF einhergeht. Im Gegenteil, sie nimmt aufgrund vermehrten Auftretens intakter Fragmente ab. In diesem Zusammenhang kommt sicherlich wieder der Verzicht auf den Einsatz von „sweeper-crystals“ zum Tragen. Man kann davon ausgehen, dass bei Anwendung der Dispergierhilfspartikel eine ausgiebigere Zerteilung dieser Fragmente innerhalb der Dispergierkammern des Gerätes resultiert.

Hervorzuheben ist des Weiteren das Verhalten von V1-50_1. Zeigt diese Charge bei einem Fluss von 30 l/min mit knapp 32 % tendenziell das schlechteste FPF-Ergebnis aller V1-Chargen (Abbildung 5-20), liegt bei einer Erhöhung des Flusses auf 90 l/min (Abbildung 5-22) ihre FPF andererseits mit 29,5 % oberhalb aller anderen, mittels Vibration hergestellten Chargen. Schließlich weist sie hier die geringste IP-Deposition auf. Eine Begründung liegt allerdings auf der Hand, wenn man sich rückblickend die Morphologie dieser Charge vor Augen führt. Charge V1-50_1 zeigte eine lockere Oberfläche mit anhaftendem Feinanteil. Dieser ist natürlich in der Lage, im Moment des Anlegens einer Flussrate von 90 l/min unmittelbar dem Luftstrom entlang der rechtwinkligen Biegung des IP zu folgen. Vollständige ausgerundete Chargen wie beispielsweise V1-100_1 bedürfen einer höheren Dispergierkraft als relativ lockere Agglomerate. Dementsprechend

wiesen sie beim Verlassen des Twincers noch stabile Fragmente auf, die der Richtungsänderung des Luftstromes im IP nicht folgen können, an seiner Wandung impaktieren und dort zumindest teilweise haften blieben. Ein Zusammenhang, der anhand der hohen IP-Deposition von Charge V1-100_1 bei einer Flussrate von 90 l/min in Abbildung 5-22 deutlich erkennbar wird.

Das in Tabelle 5-1 zusammengefasste Verhältnis zwischen applizierter Dosis (metered dose) und delivered dose (DD) entspricht dem bereits bei Charge C1-4 beobachteten Verhalten.

Tab. 5-1: Vergleich zwischen applizierter Dosis (metered dose) und DD, Twincer

		V1-50_1	V1-100_1	V1-150_1	V1-50_3	V1-100_3	V1-150_3	B1
Twincer 30 l/min	appliziert (= metered)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Dosis [mg] delivered	4,5	4,5	3,7	3,2	4,2	2,9	1,4
Twincer 90 l/min	appliziert (=metered)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Dosis [mg] delivered	9,5	10,2	9,8	9,6	9,7	9,7	8,7

Weniger als die Hälfte der 10 mg verlassen bei einem Fluss von 30 l/min das Mundstück des Twincers. Andererseits wird diese Menge bei einer erhöhten Flussrate von 90 l/min nahezu auf die applizierte Dosis von 10 mg gesteigert. Negativ fällt hierbei die bei 150 Hz produzierte Charge auf, mit einer delivered dose von nur 37 bzw. 29 % der Ausgangsdosis bei einer Flussrate von 30 l/min. Betrachtet man das Verhalten des unbehandelten DSCG mit lediglich 1,4 mg bei 30 l/min bzw. 8,7 mg bei 90 l/min, zeigt sich, dass bei Verwendung einer mikronisierten Reinsubstanz ohne Vorbehandlung oder Zusatz von Hilfsstoffen (z.B.

Trägerpartikel) die Neigung zur Ablagerung innerhalb des Gerätes eine suffiziente Dispergierung und Abgabe der Dosis deutlich erschwert. Hier zeigt die gezielte Vor-Agglomeration des Wirkstoffes zu Softpellets somit sogar einen positiven Einfluss.

Die Ergebnisse bei Verwendung des Turbohalers bei einer Flussrate von 60 l/min zeigen ein gänzlich anderes Bild (Abbildung 5-24 und 5-25). Bis zu 50 % des Wirkstoffes verbleiben im IP, was in etwa in dieser Größenordnung jedoch nicht ungewöhnlich für den Turbohaler ist [Zhang et al., 2007]. Sowohl im Falle der einfachen als auch bei der dreifachen Wegstrecke liegt die FPF aller Vibrationschargen oberhalb der mit Charge C1-4 erzielten. Eine Wegstreckenverlängerung zeigt bei Verwendung des Turbohalers einen wesentlich geringeren Einfluss als bei Verwendung des Twincers. Die Abnahme der FPF liegt bei Turbohaler-Dispergierung insgesamt im Größenbereich der jeweiligen Standardabweichungen.

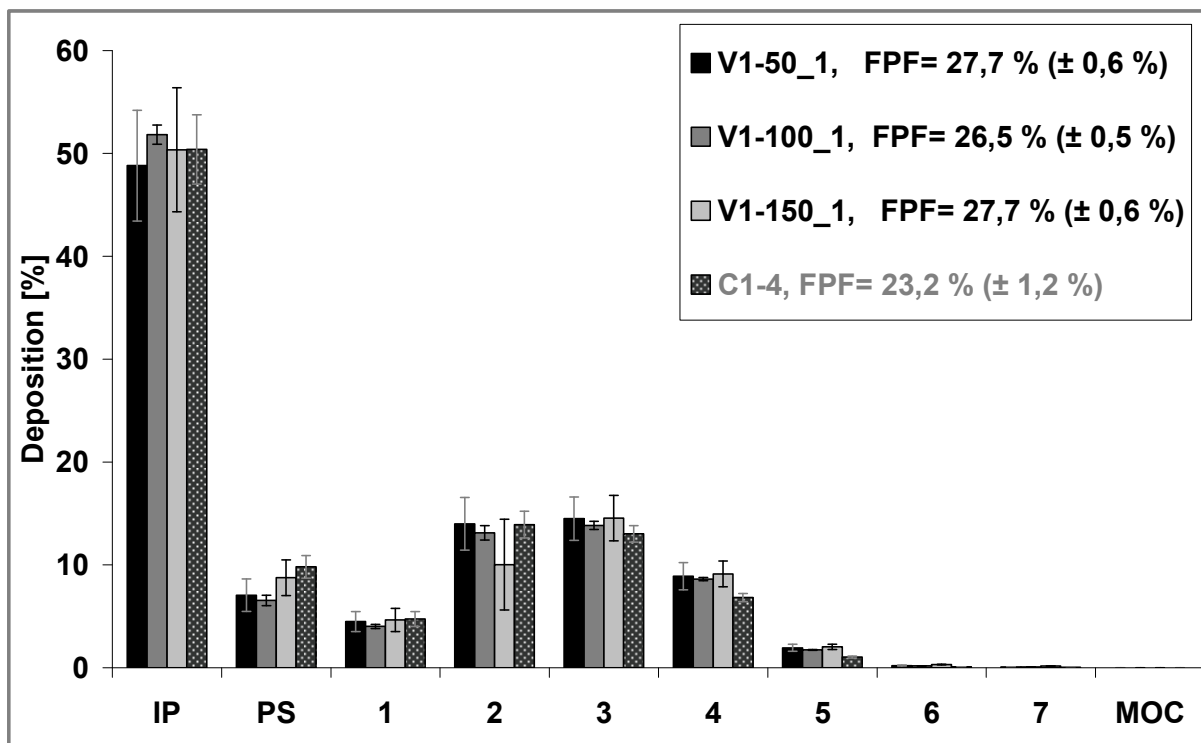


Abb. 5-24: V1 im Vergleich mit C1-4, Turbohaler, 60 l/min, einfache Wegstrecke

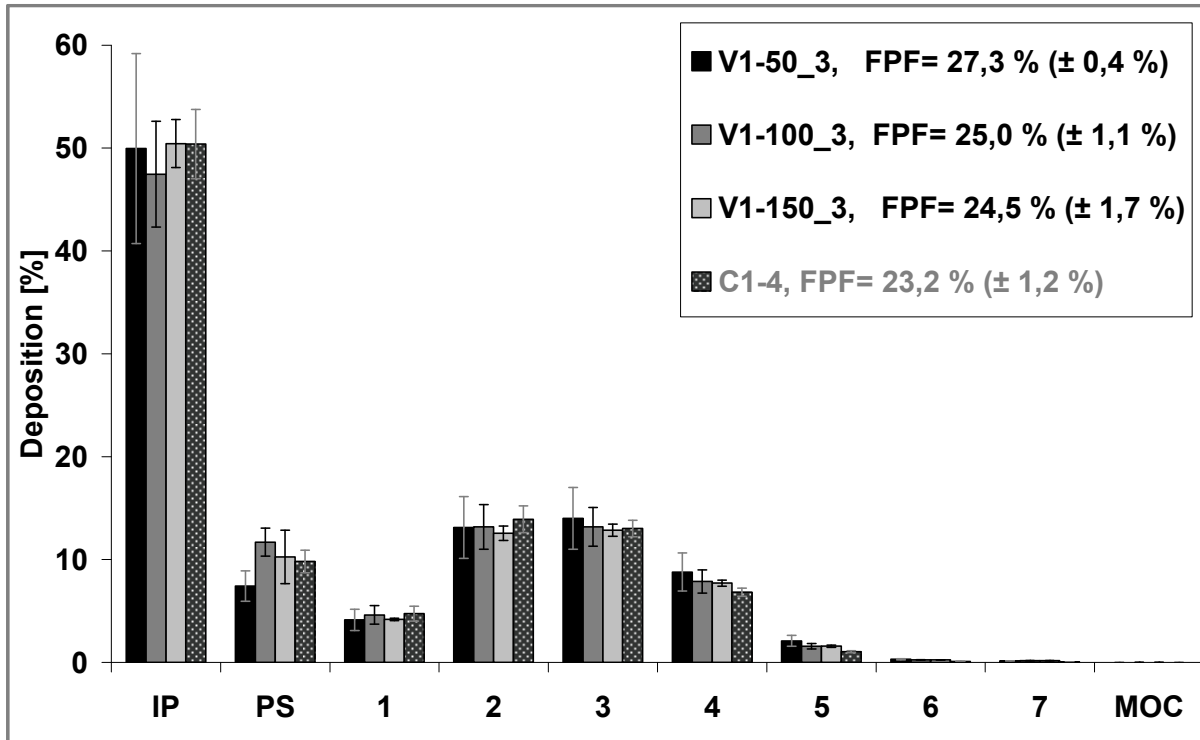


Abb. 5-25: V1 im Vergleich mit C1-4, Turbohaler, 60 l/min, dreifache Wegstrecke

Tabelle 5-2 verdeutlicht, dass unabhängig von der Wegstrecke die delivered dose bei den Vibrationschargen in keinem Fall mengenmäßig die abgefasste Dosis (metered dose) erreicht, wenn der Turbohaler eingesetzt wird.

Tab. 5-2: Vergleich zwischen applizierter Dosis (metered dose) und DD, Turbohaler

		V1-50_1	V1-100_1	V1-150_1	V1-50_3	V1-100_3	V1-150_3
Turbohaler 60 l/min Dosis [mg]	appliziert (= metered)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	delivered	2,8	2,4	2,4	2,8	2,5	2,4

Positiv zu erwähnen ist hierbei, dass bei der jeweiligen Charge einfacher und dreifacher Wegstrecke die jeweils gleiche Menge an DSCG das Mundstück des Turbohalers verlässt. Somit kann, eine Konstanz der emittierten Dosis - wie beim vorliegenden Fall - vorausgesetzt, diese

Tatsache bei der Formulierung und Festlegung der gewünschten Dosis berücksichtigt werden und muss daher eher als konstruktionsbedingt und nicht als grundlegend negativ beurteilt werden. So beträgt beispielsweise die abgefasste Dosis beim 200µg-Pulmicort-Turbohaler sinngemäß 200 µg. Diese Dosis würde man somit auch bei Bestimmung durch forciertes Leeren und anschließender Wägung ermitteln. Im Falle der Inhalation bei einer Flussrate von 60 l/min, entsprechend einem Druckabfall von 4 kPa (siehe Kapitel 2.1), wird allerdings ebenfalls von einer verringerten Menge an abgegebenen Budesonid, genauer einer DD von ungefähr 160 µg, ausgegangen [FDA Official Information Data, 2006].

5.3.3 Zusammenfassung –

Einsatz von DSCG im Vibrationsverfahren

Der konstruierte Versuchsaufbau hat sich eindeutig bewährt. Die produzierten Vibrationschargen zeigten allesamt mit der besten im klassischen Verfahren hergestellten Charge C1-4 vergleichbare, teilweise sogar überlegene Eigenschaften. Dies gilt sowohl für die Ergebnisse der morphologischen als auch für die aerodynamischen Analysen. Es konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Frequenzen in unterschiedlichen Softpellet-Qualitäten resultieren. Hierbei stellte sich hinsichtlich Pellet-Morphologie und Produktionsverlauf eine Frequenz von 100 Hz als besonders geeignet heraus. Die bei den anderen untersuchten Frequenzen hergestellten Chargen wiesen hingegen leichte morphologische Defizite auf. Die des Weiteren betrachtete Verdreifachung der auf der Vibrationsfolie zurückgelegten Wegstrecke führte zu einer tendenziell verbesserten Ausrundung der Pellets, im folgenden allerdings auch zu einer leicht reduzierten Re-Dispergierung bei aerodynamischer Charakterisierung der Vibrationschargen. Die

vergleichenden NGI-Analysen unter Einsatz des Twincers verdeutlichten, dass bei diesem der Einsatz der empfohlenen „Sweeper-Kristalle“ für eine effiziente Dispergierung vielmehr unverzichtbar erscheint. Generell war der Twincer hinsichtlich der erreichten Feinpartikelfractionen selbst bei niedriger Flussrate im Dispergierverhalten positiv zu beurteilen, die deutlich erhöhte PS-Deposition bei erhöhter Flussrate machte jedoch den zuvor genannten Umstand deutlich. Die durch forciertes Entleeren bestimmte DSCG-Dosis für eine Aktuation des Turbohalers konnte durchweg im Falle der abgegebenen Dosis konstruktionsbedingt nicht erreicht werden. Allerdings zeigte sich eine Konstanz der abgegebenen Dosis unabhängig von der zurückgelegten Wegstrecke der Pellets. Die FPF der Vibrationschargen lag beim Turbohaler generell oberhalb der für Charge C1-4 ermittelten FPF.

Der Zeitaufwand zur Produktion der Vibrationschargen war mit maximal zwei Minuten marginal. Dies wurde bereits als Vorteil gegenüber der klassischen Produktion festgestellt. Zudem erwies sich das neue Verfahren in zwei weiteren Punkten dem klassischen überlegen. Einerseits spricht anhand der Ergebnisse dieser Versuchsreihe nichts gegen die Verwirklichung einer kontinuierlichen Softpellet-Produktion. Andererseits ließen sich Ausbeuten im gewählten Größenbereich von über 90 % erzielen. Im Vergleich zu den erreichten 33 % für die klassische Charge C1-4 ist dies als überaus beachtlich festzuhalten. Eine weitere Schlussfolgerung resultierte aus den Ergebnissen dieser Versuchsreihe. So wurde aus oben genannten Gründen der Turbohaler im folgenden Verlauf dieser Arbeit Gerät der Wahl zur Applikation weiterer Chargen. Er besitzt im Bereich Softpellets die größte praktische Relevanz und wie bereits erwähnt, sollten auch kommende Softpellet-Chargen möglichst unbeeinflusst in ihrem Dispergierverhalten analysiert

werden, so dass ein Zusatz von „sweeper-crystals“ und damit ein sinnvoller, praxisnaher Einsatz des Twincers wegfiel.

5.4 Herstellung von Softpellets aus einer DSCG-Lactose-Mischung

DSCG als reiner Wirkstoff konnte mit dem neuen Herstellungsverfahren erfolgreich zu Softpellets verarbeitet werden. In einer neuen Versuchsreihe sollte das Augenmerk auf einer Wirkstoff-Hilfsstoff-Mischung liegen.

Wie einleitend erwähnt, bietet das Prinzip der Softpellets einerseits den Vorteil auf einen Hilfsstoff wie beispielsweise Lactose zu verzichten und damit einhergehender Nachteile vermeiden zu können (siehe 2.1.3). Zum andern wird jedoch in einer Reihe von handelsüblichen Softpellet-Formulierungen auf Lactose als Hilfsstoff zurückgegriffen. In der Regel wird sie in mikronisierter Form als Füllstoff bei hochpotenten Wirkstoffsoftpellets eingesetzt – das Beispiel Oxis (Formoterol) kam bereits zur Sprache. Somit sollte geprüft werden, wie sich eine Kombination, d.h. Mischung aus DSCG und mikronisierter Lactose, bei Anwendung des Vibrationsverfahrens verhält und ob sich auch aus einer solchen Mischung Softpellets entsprechender Qualität produzieren lassen. Aufgrund der guten morphologischen Eigenschaften der zuvor bei einer Frequenz von 100 Hz hergestellten Softpellets wurde diese beibehalten. Der Blick soll in diesem Ansatz auf eine eventuelle Verbesserung des Dispergierverhaltens durch Zusatz von mikronisierter Lactose in unterschiedlichen Anteilen gerichtet sein.

5.4.1 Durchführung

Für den folgenden Ansatz wurde eine neue DSCG-Charge verwendet. Während bei den vorigen Versuchen auf eine ausführlichere Zerkleinerung des DSCG mittels Luftstrahlmahlung verzichtet wurde, sollte diese mit der neuen Charge erfolgen. Die aufgrund der Mahlung resultierende elektrostatische Aufladung sollte nämlich in dieser Versuchsreihe durch den Einsatz des Haug Ionisationsstabes als Einflussfaktor in der Softpelletherstellung weitestgehend eliminiert werden. Vor und nach der Mahlung wurde die jeweilige Partikelgrößenverteilung des DSCG, dispergiert in Miglyol 812, per HELOS-CUVETTE-Modul bestimmt. Die Partikelgrößenverteilung der neuen Charge in unbehandelter Form und nach erfolgter Luftstrahlmahlung ist in der folgenden Abbildung 5-26 als Verteilungsdichte wiedergegeben.

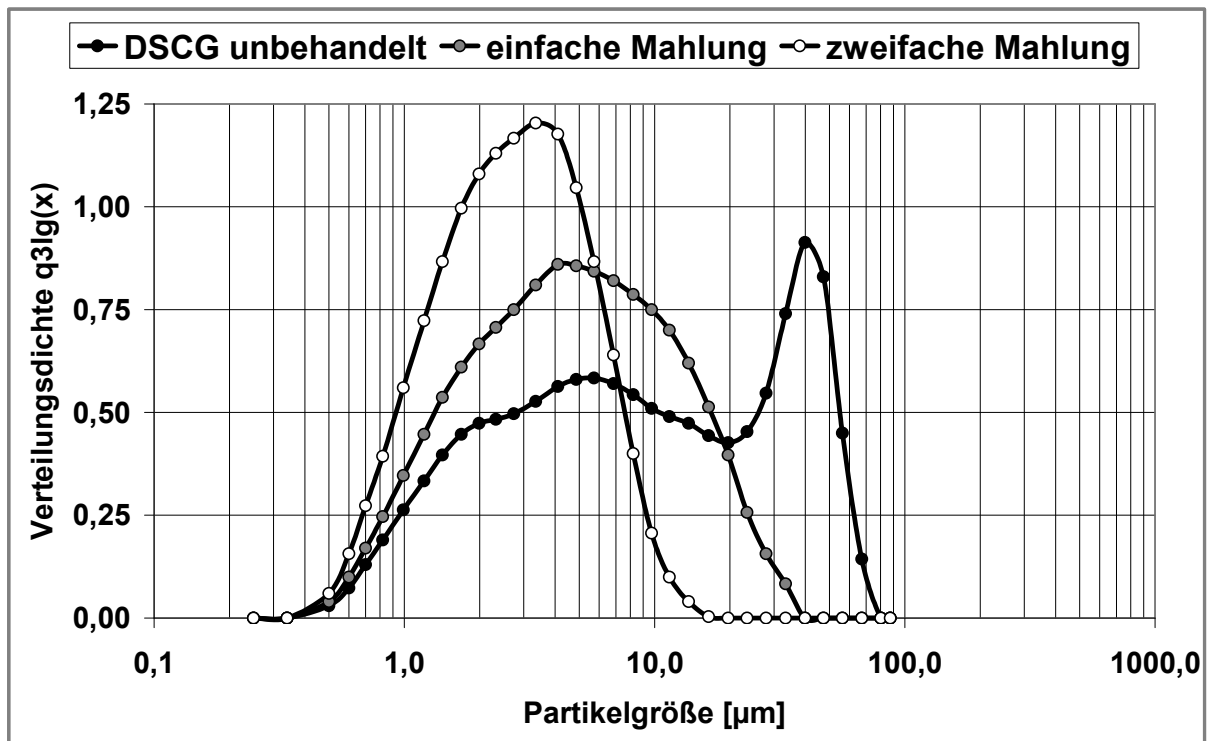


Abb. 5-26: neue DSCG-Charge vor und nach Luftstrahlmahlung
(HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Die Verwendung der Luftstrahlmühle bei einem Mahldruck von 6 bar führte bereits nach einem Mahldurchgang zu einer beachtlichen Größenreduktion der DSCG-Partikel. Um den Anteil an Partikeln kleiner als 5 µm mit Blick auf eine möglichst hohe erreichbare FPF weiter zu erhöhen, wurde ein zweiter Mahlgang unter denselben Bedingungen durchgeführt. Die charakteristischen Quantile der Partikelgrößenverteilung der unbehandelten Ausgangsware, der einfach gemahlten (bezeichnet als „DSCG_jm1“) und der zweifach gemahlten Substanz (bezeichnet als „DSCG_jm2“) sind zusammen mit den Werten der im Folgenden zur Mischung verwendeten, mikronisierten Respitose MC001 in Tabelle 5-3 dargestellt.

Tab. 5-3: Zusammenfassung der Partikelgrößenparameter verwendeter Substanzen

Charge	Quantile der Partikelgrößenverteilung [µm]		
	x ₁₀	x ₅₀	x ₉₀
DSCG unbehandelt	1,5	8,6	44,4
einfache Mahlung (DSCG_jm1)	1,3	4,6	15,7
zweifache Mahlung (DSCG_jm2)	1,0	2,7	6,4
Respitose MC001	1,8	4,2	8,5

Mit einem x₅₀ von knapp 3 µm und einem x₉₀ von etwa 6 µm kann man nach der zweiten Mahlung von einer erfolgreichen Mikronisierung der Ausgangssubstanz sprechen. Wie anhand der zugehörigen Summenverteilung in Abbildung 5-27 erkennbar, resultiert die einfache Mahlung in einer theoretischen Maximal-FPF von 53 %. Nach dem zweiten Mahlgang nimmt die theoretische Maximal-FPF einen Wert von 80 % an. Dieses, zwei Mahlgängen unterzogene DSCG (DSCG_jm2)

wurde für die folgenden Mischungsversuche mit Respirose MC001 verwendet.

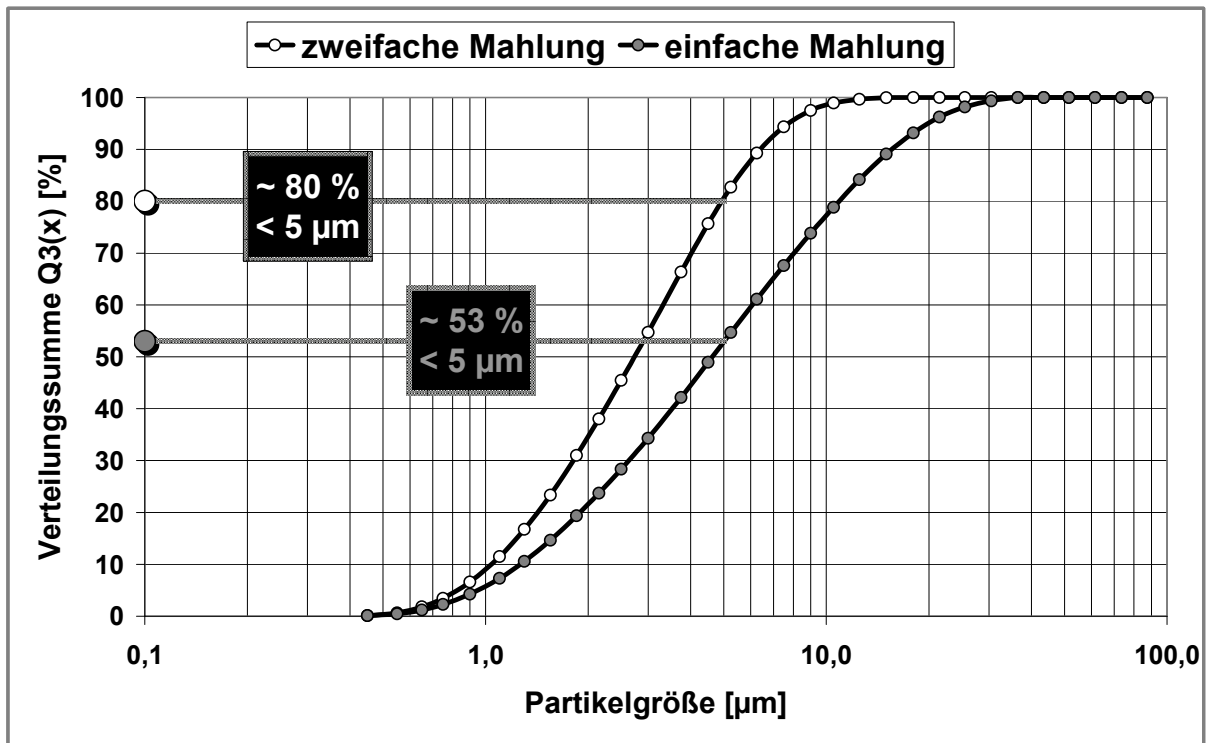


Abb. 5-27: DSCG, ein- und zweifache Mahlung (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

5.4.1.1 Herstellung unterschiedlicher DSCG-Lactose-Mischungen

Folgendes Schema (Abbildung 5-28) zeigt eine Übersicht des erstellten Herstellungsplanes. Kombinationen in drei unterschiedlichen Verhältnissen zwischen DSCG_{jm2} und Respirose MC001 sollten somit produziert und anschließend zu Softpellets verarbeitet werden. Daher galt es zunächst, möglichst homogene Mischungen aus zwei mikronisierten Substanzen herzustellen, was bekanntlich kein einfaches Vorhaben darstellt, da hierzu starke Auto-Adhäsionskräfte überwunden werden müssen.

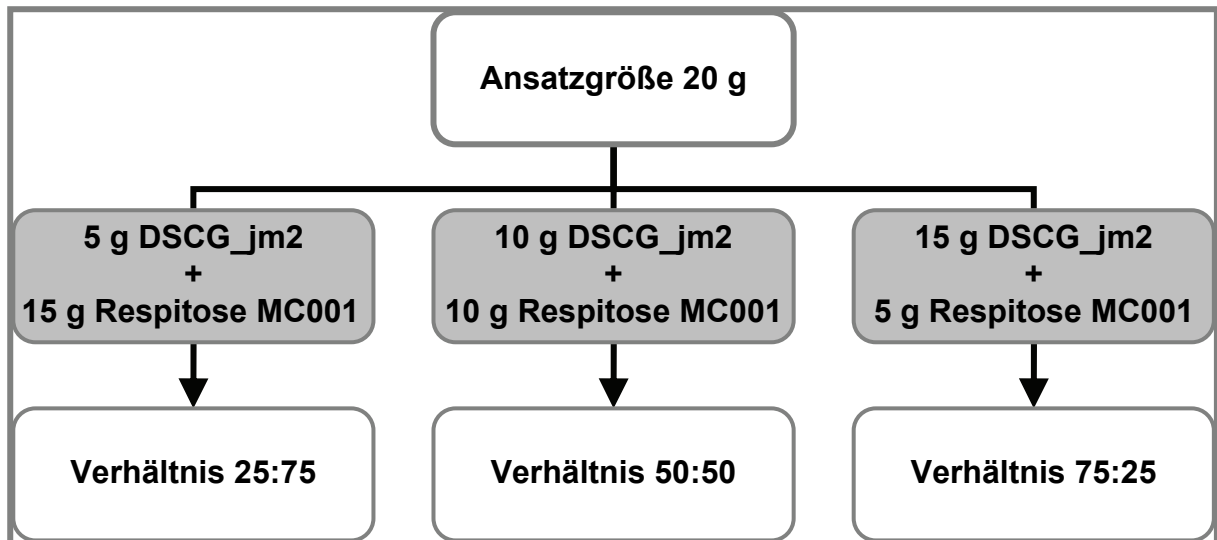


Abb. 5-28: Ansatz V2, schematischer Herstellungsplan

Die beiden Substanzen wurden genau abgewogen und anteilsweise abwechselnd in ein Edelmischgefäß geschichtet. Dieses Aufschichten von Substanzen im Wechsel wird als „Sandwich-Einwaage“ bezeichnet und verringert bereits zu Anfang der Mischung die Tendenz zur Ausbildung von „Nestern“ aus Reinsubstanz. Das Gefäß wurde in einen Turbula-Mischer (WA. Bachofen AG, Muttenz, Schweiz) eingespannt und die Substanzen so für 15 Minuten gemischt. Danach erfolgte eine vorsichtige Siebung mittels 355µm-Sieb, eine erneute 15-minütige Mischung und abschließend eine weitere Siebung. Kann man beispielsweise im Falle einer Mischung aus grober Trägerlactose und Wirkstoff nach dieser Prozedur bereits von einer ausreichenden Homogenität ausgehen [Mende, 2004], bedarf die vorliegende Mischung einer weiteren Behandlung. So wurde zur Verbesserung und Erzielung optimaler Mischungsgüte die Luftstrahlmühle (Jet-O-Mizer) verwendet. Die Dispergierung und der ständige Ortswechsel der eingebrachten Einzelpartikel durch den Strom des expandierenden Gases sorgen nämlich für eine intensiviertere Durchmischung insbesondere sehr feiner Pulver. Zur Mischung wird allerdings ein weit geringerer Druck als zur gewöhnlichen Mahlung angelegt. Im vorliegenden Fall betrug er lediglich

2 bar, bei einem Förderdruck von 3 bar, so dass man von einer Mischung ohne bedeutsame zusätzliche Partikelzerkleinerung ausgehen konnte. Um das gesamte Pulverbett auf Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehaltes zu prüfen, wurden 10 Proben je Ansatz nach einem festen Schema entnommen, d.h. drei Proben aus dem oberen Bereich, vier aus der Mitte und wiederum drei aus dem unteren Bereich des Pulverbettes. Dem Prinzip „scale of scrutiny“ gemäß [Harnby, 2000] sollte die Menge der zur Homogenitätsbestimmung entnommenen Probe möglichst einer Einzeldosis entsprechen. Eine mit dem Turbohaler abgefasste Dosis entspricht einer Softpelletmenge von in etwa 300 µg (siehe 4.3.1), was sich bei 10 Auslösungen des Turbohalers bei einem NGI-Durchgang zu einer Gesamtmenge von 3 mg ergab. Da für sämtliche NGI-Analysen pro NGI-Durchgang 10 Aktuationen und damit 10 Einzeldosen als Gesamtmenge betrachtet wurden, sollten in diesem Fall auch die resultierenden 3 mg als Menge für eine Homogenitätsprobe herangezogen werden. Die einzelnen Proben wurden in jeweils 20 ml Wasser gelöst und per HPLC vermessen.

5.4.1.2 Herstellung der Softpellets

Die auf Homogenität des Gehaltes geprüften Mischungen sollten nun mittels Vibrationsverfahren zu Softpellets verarbeitet werden. Hierzu wurden die drei Ansätze zunächst auf eine geerdete Metallplatte gegeben und mit Hilfe des Haug Ionisationsstabes entladen, d.h. die Sonde wurde für ca. 30 Sekunden in geringem Abstand über das dünn ausgebreitete Pulver bewegt. Anschließend diente ein Haug StaticMeter zur Prüfung auf vollständige Entladung der Substanzen. Ebenso wurden alle pulverberührenden Teile des Vibrationsaufbaus, d.h. verwendete Siebe, Vibrationsfolie und Halterung, entladen und geprüft.

Sämtliche Herstellungsparameter des Ansatzes V1 wurden übernommen und somit die Startpellets mittels 355µm-Sieb geformt und bei einer Frequenz von 100 Hz ausgerundet. Analog zu Versuchsreihe V1 wurde auch ein Vergleich zwischen einfacher und dreifacher zurückgelegter Vibrationsstrecke angestellt. Die Chargenbezeichnungen V2-100-2575, V2-100-5050 und V2-100-7525 wurden daher entsprechend den in Abbildung 5-28 angegebenen Mischungsverhältnissen gewählt und der Länge der Vibrationsstrecke gemäß mit den Indices „_1“ und „_3“ versehen. Um einen Vergleich zwischen Lactosemischung und reinem Wirkstoff zu ermöglichen, wurde auch DSCG_{jm2} ohne Lactosezusatz unter den gleichen Bedingungen zu Pellet-Charge V2-100_1 und V2-100_3 verarbeitet. Alle Chargen wurden jeweils in das Reservoir eines Oxis-12µg-Turbohalers gefüllt und analog zu den vorangehenden Versuchen bei einer Flussrate von 60 l/min mittels NGI in jeweils drei Durchgängen aerodynamisch charakterisiert.

5.4.2 Ergebnis

Abbildung 5-29 stellt das Ergebnis der Homogenitätsbestimmung der DSCG-Respitose-Mischung im Verhältnis 25:75 dar, aus der sich ein Sollgehalt von 750 µg pro vermessener Probe ergab.

Der Mittelwert des Gehaltes aller 10 Proben liegt mit 773 µg um 3 % oberhalb des errechneten Sollgehaltes. Berücksichtigt man den insgesamt geringen DSCG-Gesamtgehalt der Einzelproben, Einwaage, Substanzhaftung an der Wandung des Mischgefäßes und schließlich die HPLC-Analytik selbst als mögliche Fehlerquellen, kann man von einer sehr guten Homogenität der Mischung mit einem DSCG-Gehalt von 773 µg ($\pm 7 \mu\text{g}$) pro 3mg-Probe sprechen. Die Ergebnisse der DSCG-Respitose-Mischungen im Verhältnis 50:50 und 75:25 zeigen die Abbildungen 5-30 und 5-31.

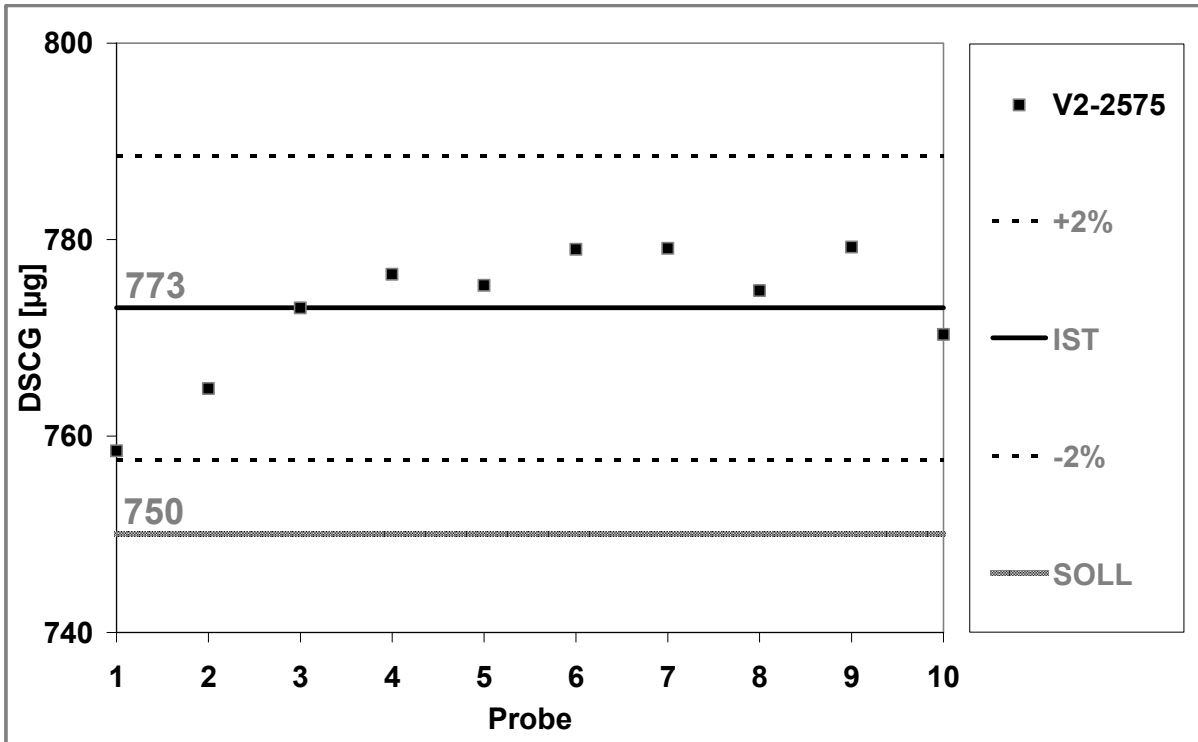


Abb. 5-29: DSCG-Respitose-Mischung (Lactose-Gehalt 75 %), Homogenität

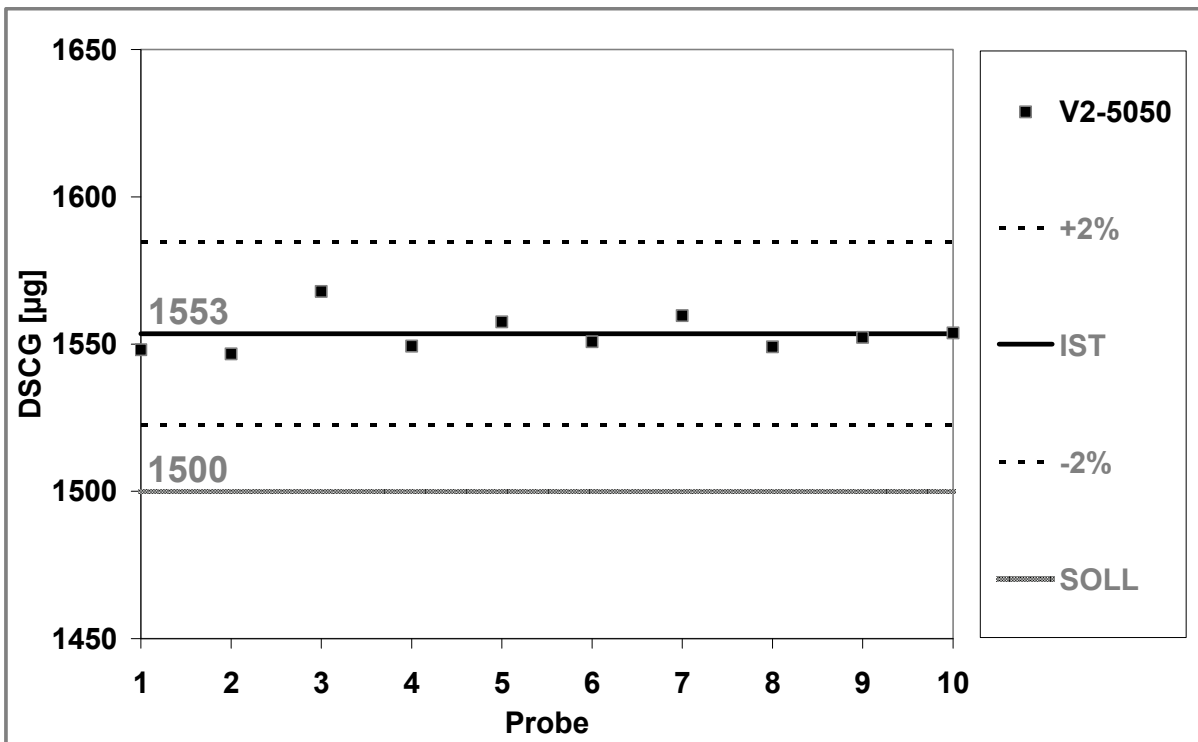


Abb. 5-30: DSCG-Respitose-Mischung (Lactose-Gehalt 50 %), Homogenität

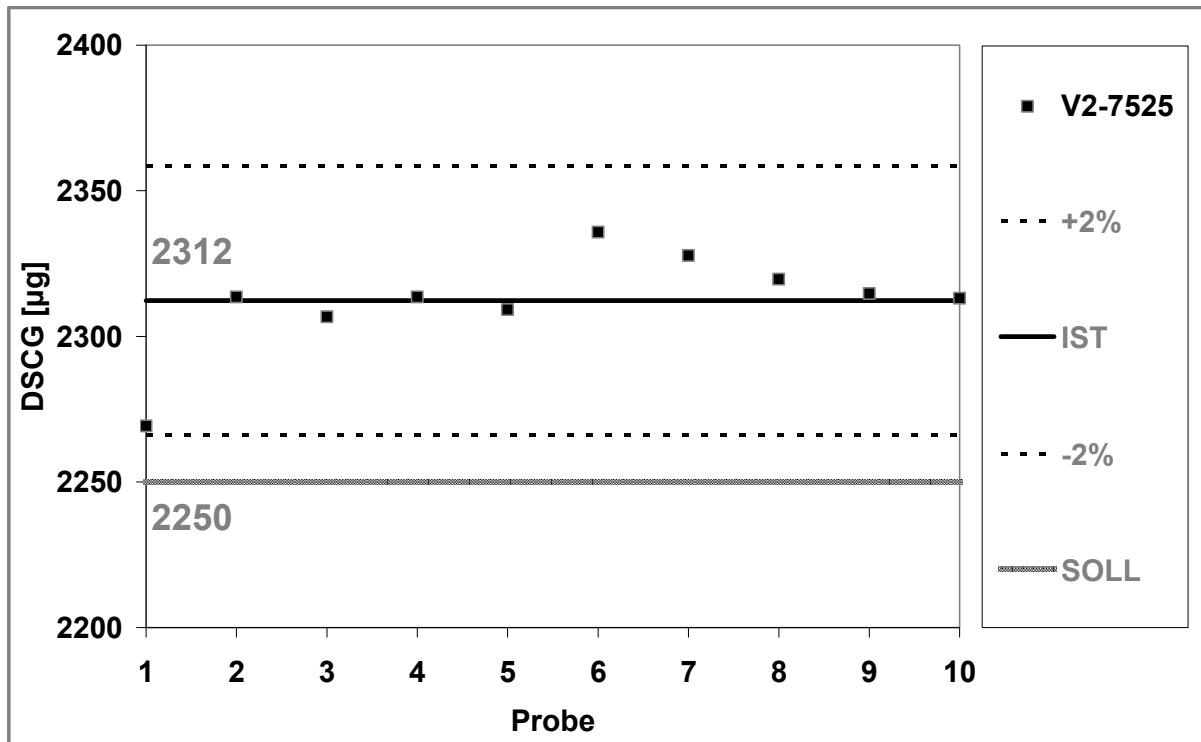


Abb. 5-31: DSCG-Respitose-Mischung (Lactose-Gehalt 25 %), Homogenität

In beiden Fällen zeichnet sich das bereits bei 5-29 erhaltene Bild ab. Der mittlere Gehalt der 10 Proben liegt bei beiden Mischungen oberhalb des errechneten Sollgehaltes, bei der 50:50-Mischung um 3,5 % und bei der 75:25-Mischung um 2,8 %, wobei die jeweiligen Standardabweichungen des Gehaltes einer Einzelprobe vom Mittelwert des Ist-Gehaltes wiederum deutlich geringer ausfällt ($1553 \mu\text{g} \pm 6 \mu\text{g}$ bzw. $2212 \pm 17 \mu\text{g}$). Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass mit dem angewandten Mischverfahren eine sehr zufrieden stellende Homogenität des DSCG-Gehaltes im Falle aller drei Ansätze erzielen ließ. In allen drei Fällen konnte eine leichte Erhöhung des DSCG-Gehaltes mit Blick auf die ursprüngliche Einwaage beobachtet werden. Da ebenso bei allen drei Ansätzen eine Ablagerung von Pulver an der Wandung des Mischgefäßes zu erkennen war und selbst das Bemühen um quantitative Rückgewinnung nach den zwei Mischschritten eine gewisse Substanzverschleppung nicht verhindern konnte, lässt sich die leichte Erhöhung des DSCG-Gehaltes anhand eines Respitose-Verlustes

erklären. Die Annahme, dass eine Mischung aus Wirkstoff und Lactose bei 2 bar mit Hilfe des Jet-O-Mizers lediglich zu marginaler zusätzlicher Partikelgrößenreduktion führt, konnte unter Verwendung von Budesonid und Respirose MC001 unter 5.11.2.1 bestätigt werden.

Folgende Abbildung 5-32 stellt die prozentuale Verteilung des Wirkstoffes der einzelnen Chargen bei aerodynamischer Charakterisierung auf den Stufen des NGIs dar. Hier ist zunächst das Resultat der einfachen Vibrationsstrecke im Vergleich mit der reinen DSCG-Charge wiedergegeben. Anfänglich ist festzuhalten, dass im Falle des reinen DSCG_{jm2}, d.h. bei V2-100_1, eine FPF von 34 % erreicht werden kann, bei einer theoretischen Maximal-FPF (Abbildung 5-27) von 80 %. Dieses Ergebnis führt die starke, sich der Dispergierung widersetzen- de Auto-Adhäsionsneigung dieses mikronisierten Wirkstoffes vor Augen. Hieraus resultiert eine relativ hohe Deposition in IP und PS des NGI mit 37 bzw. 16 %.

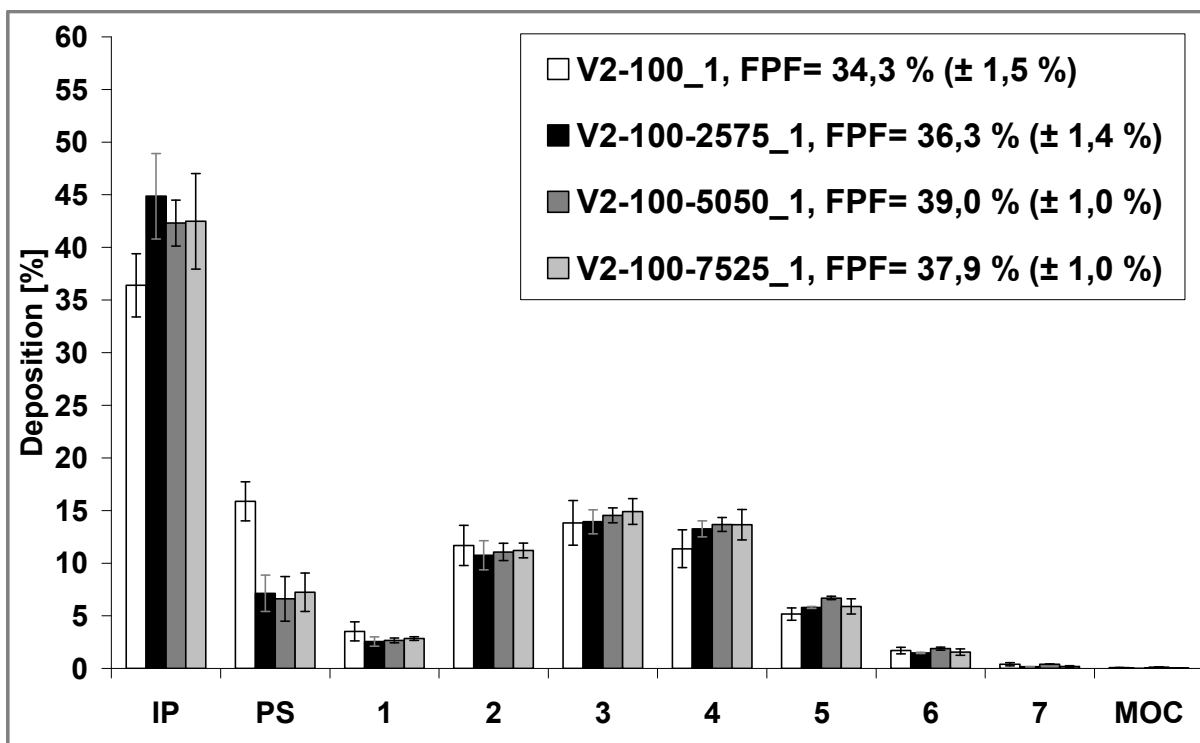


Abb. 5-32: DSCG-Lactose-Chargen, einfache Wegstrecke, Turbohaler, 60 l/min

Ein Lactosezusatz führt einerseits zwar zu einer generellen Erhöhung der im IP impaktierten DSCG-Menge, jedoch reduziert sich andererseits der Wirkstoffanteil auf den ersten Stufen des NGI und hier vor allem im Fall des PS. Diese Verringerung um bis zu 10 % im PS deutet auf eine Abnahme undispergierter Fragmente hin. Führt ein Zusatz von 75 % Lactose zu 25 % Wirkstoff zu einer FPF von 36 %, so zeigt ein Verhältnis von 50:50 mit 39 % FPF tendenziell ein Optimum. Eine Verminderung des Lactoseanteils auf 25 % zeigt eine Abnahme der FPF bei Charge V2-100-7525_1 auf einen Wert von 38 %, die allerdings im Bereich der Standardabweichungen liegt.

Eine Betrachtung der Chargen dreifacher Vibrationsstrecke erfolgt anhand Abbildung 5-33.

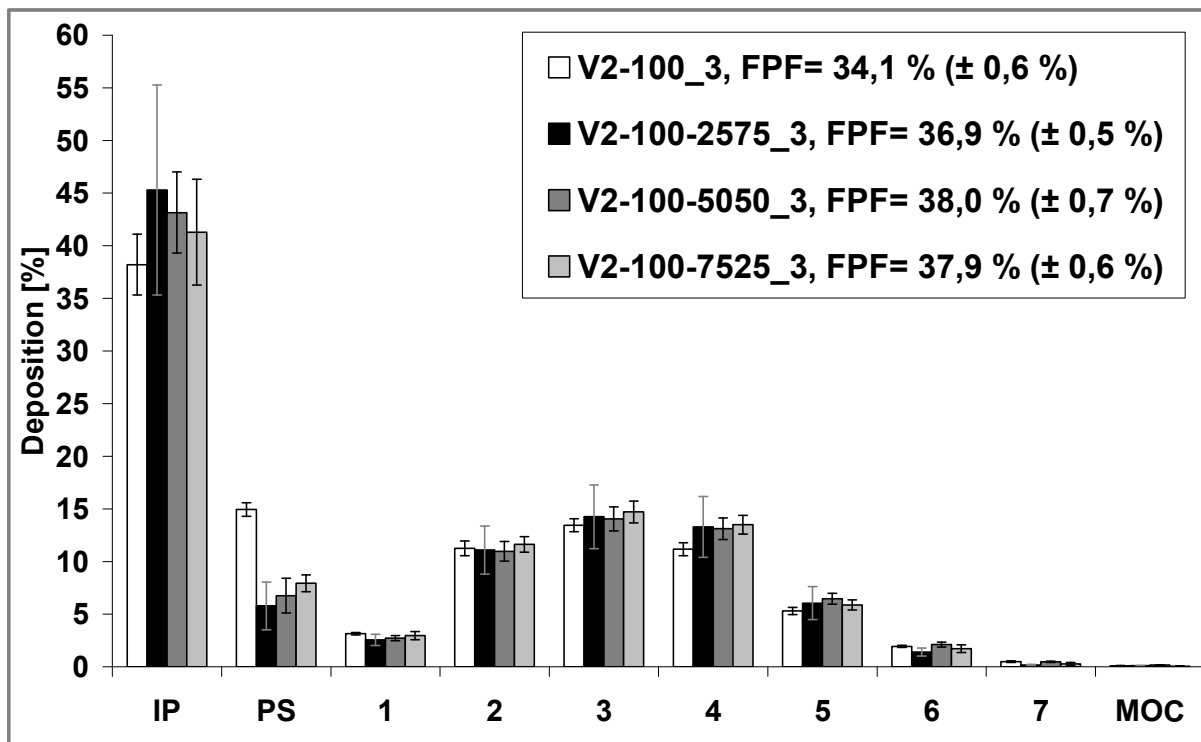


Abb. 5-33: DSCG-Lactose-Chargen, dreifache Wegstrecke, Turbohaler, 60 l/min

Eine Wegstreckenverlängerung zeigt unter Lactosezusatz keine deutlichen (negativen) Auswirkungen auf die erzielbare FPF.

Insgesamt soll noch einmal der FPF-Anstieg von Charge V2-100-5050 gegenüber V2-100 näher betrachtet werden. Die Tatsache, dass alle Chargen mit Lactosezusatz die FPF erhöhten, lässt sich anhand folgender Annahme deuten. Hinderungsgrund einer vollständigeren Dispergierung des DSCG stellen die hohen Auto-Adhäsionskräfte zwischen den DSCG-Partikeln dar. Ein intensiviertes Zumischen von Lactosepartikeln, die in etwa dieselbe Größe wie die DSCG-Partikel aufweisen, findet in diesem Ansatz im Moment des Passierens der Luftstrahlmühle statt. Während der Passage liegt das DSCG nahezu vollständig dispergiert vor, so dass sich Lactosepartikel zwischen DSCG-Partikeln platzieren und an diese anhaften können. Hierdurch verhindern bzw. vermindern sie zumindest den direkten Kontakt zwischen DSCG-Individualpartikeln. Die Kontaktstellen und damit die Möglichkeit zur vollständigen Ausbildung der Auto-Adhäsionskräfte werden reduziert, was zu einer besseren Re-Dispergierbarkeit führt. Diese Annahme führt zu der Schlussfolgerung, dass ein Lactose-DSCG-Verhältnis von 50:50 diesen Effekt am ehesten unterstützen sollte. Bei diesem Mischverhältnis zeigt sich bei den vorliegenden Ergebnissen auch ein tendenzielles FPF-Maximum, bei dem geringsten Zusatz von 25 % entsprechend ein tendenzielles Minimum.

Ein weiterer Punkt zur Stützung dieser Annahme sind die Ergebnisse durchgeführter iGC-Messungen der Einzelsubstanzen. Die ermittelten Werte der dispersiven Oberflächenenergie aus drei voneinander unabhängigen Messungen sind in folgender Tabelle 5-4 zusammengefasst.

Tab. 5-4: dispersive Oberflächenenergien der verwendeten Ausgangssubstanzen

Charge	dispersive Oberflächenenergie [mJ/m ²]			
	1. Messung	2. Messung	3. Messung	Mittelwert
DSCG	68,2	68,5	69,0	68,6
DSCG_jm2	73,6	77,2	77,3	76,0
Respitose MC001	44,4	43,8	43,6	43,9

Die dispersive Oberflächenenergie des unbehandelten DSCG liegt bei etwa 69 mJ/m² und nimmt nach zweimaliger Luftstrahlmahlung auf 76 mJ/m² zu. Dieser vergleichsweise hohe Wert kann als Indikator der Adhäsionsneigung einer Substanz betrachtet werden [Cline und Dalby, 2002; Lohrmann, 2005]. Somit veranschaulicht dieses Ergebnis auch die starken Auto-Adhäsionseigenschaften des DSCG. Der entsprechende Wert der mikronisierten Respitose liegt bei 44 mJ/m² und damit deutlich niedriger. Relativ gesehen zeigt daher die Lactose eine geringere Tendenz zur Adhäsion bzw. hierbei geringere auftretende Adhäsionskräfte. Schließlich scheinen die Individualpartikel innerhalb einer Kombination aus Lactose und DSCG weniger stark aneinander zu haften als die reinen DSCG-Partikel, was eine Re-Dispergierung der Mischung und damit die zuvor genannten Beobachtungen unterstützt.

5.4.3 Zusammenfassung –

Einsatz unterschiedlicher DSCG-Lactose-Mischungen

Insgesamt kann von einer Verbesserung der Re-Dispergierqualität der DSCG-Softpellets durch einen Zusatz von Lactose ausgegangen werden. Ein FPF-Anstieg von 34,3 % ($\pm 1,5$ %) auf maximal 39,0 ($\pm 1,0$ %) macht dies deutlich, wobei diese Maximal-FPF im Vergleich mit dem Handelsprodukt Intal (FPF = 15 %, siehe 3.1) eine bemerkenswerte Steigerung darstellt. Zudem konnte mit dieser

Versuchsreihe gezeigt werden, dass auch Kombinationen aus Wirkstoff und Hilfsstoff in unterschiedlichen Anteilen mit dem neu entwickeltem Vibrationsverfahren problemlos zu verarbeiten sind.

Die Möglichkeiten einer Kombination von DSCG und Lactose soll im Folgenden genauer analysiert werden. Konkret soll als Erweiterung der einfachen Mischung beider Substanzen eine Co-Mikronisation unter verschiedenen Bedingungen eingesetzt und deren Resultate analysiert werden.

5.5 Herstellung von Softpellets aus einem DSCG-Lactose-Co-Mikronisat

In Anbetracht der langjährigen Erfahrung auf dem Gebiet der Pulverinhalation, stellt das Prinzip einer Co-Mikronisation zur Herstellung einer pulmonal applizierbaren Pulvermischung eine relativ neue Herangehensweise dar [Giry et al., 2006].

In Abhängigkeit der Oberflächenbeschaffenheit von Trägerpartikeln kommt es vor allem bei Lactose zu einer Ausbildung sogenannter „Hot Spots“ auf der Partikeloberfläche. Diese stellen Bereiche hoher Energiedichte und folglich hoher Adhäsivität dar, wodurch sich an diesen Stellen anhaftende Wirkstoffpartikel im Vergleich zu Bereichen niedriger Energiedichte nur äußerst schwer wieder ablösen [Staniforth, 1996]. Die Absättigung dieser Bereiche mit feinem Trägermaterial kann somit in einer geringeren anschließenden Adhäsion an diesen Stellen angelagerter Wirkstoffpartikel resultieren und damit deren Re-Dispergierung im Moment der Inhalation deutlich verbessern [Louey und Stewart, 2002]. Insbesondere ternäre Pulvermischungen, bei denen eine Zugabe von mikronisiertem Trägermaterial vor oder während der Mischung von Träger und Wirkstoff bzw. eine Vormischung der Trägerpartikel mit mikronisiertem Trägermaterial angestrebt wird [Hartmann, 2004], bieten somit die Möglichkeit einer Zusammenführung der einzelnen Herstellungsschritte mittels Co-Mikronisation.

Im vorangehenden Ansatz erfolgte eine Mischung des DSCG mit Lactose. Beide Materialien unterlagen einem vorangehenden Mikronisierungsschritt, der im Falle der Respirose MC001 bereits werkseitig erfolgt, im Falle des DSCG eigenhändig durchgeführt worden war. Die Mischung beider mikronisierter Substanzen musste aufgrund ihrer Adhäsivität im Hinblick auf optimale Homogenität mit Hilfe einer Luftstrahlmühle bei niedrigem Kammerdruck durchgeführt werden. Somit

lag die Überlegung nah, auch hier die einzelnen Herstellungsschritte zu kombinieren, d.h. eine Co-Mikronisation von unmikronisiertem DSCG und Lactose durchzuführen. Im Folgenden sollen DSCG und Lactose unterschiedlicher Ausgangsgröße einem ein- bzw. zweifachen Co-Mikronisationsschritt unterzogen und dessen Auswirkungen auf Re-Dispergierbarkeit der aus den Mischungen hergestellten Softpellets betrachtet werden.

5.5.1 Durchführung

Im Kapitel 3.3 dieser Arbeit wurden die hierzu verwendeten Lactosen, Respitose SV003 und ML006, bereits erwähnt. Die Überlegung war, eine grobe (SV003) und eine feine (ML006) Lactose jeweils mit grobem und feinem DSCG zu kombinieren.

Jeder Ansatz sollte sowohl einmal als auch zweimal die Luftstrahlmühle durchlaufen und die entstehenden Co-Mikronisate mittels einfacher bzw. dreifacher Wegstrecke auf der Vibrationseinheit zu Softpellets geformt werden.

5.5.1.1 Herstellung der Co-Mikronisate

In allen Fällen wurde ein DSCG-Lactose-Verhältnis von 50:50 gewählt, da es zuvor bei den V2-Chargen das beste FPF-Ergebnis zeigte. Die Ansatzgröße betrug jeweils 10 g.

Die folgende Abbildung 5-34 gibt schematisch die acht aus der genannten Überlegung resultierenden Chargen (weiße Kästen) bei Verwendung von groben DSCG wieder.

Analog hierzu resultieren bei der Durchführung mit feinem DSCG acht weitere Chargen, die in Abbildung 5-35 zusammenfasst sind.

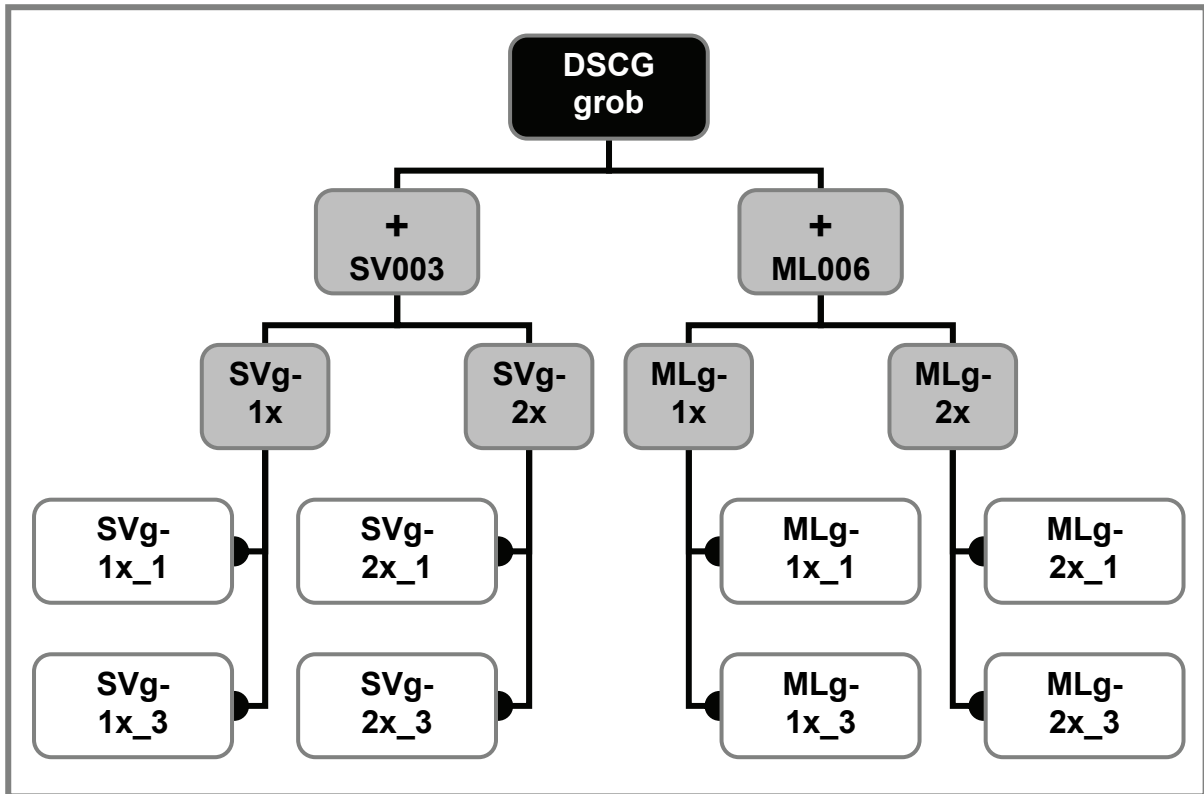


Abb. 5-34: grobes DSCG, Herstellungsplan, (SV003 = grobe Lactose, ML006 = feine Lactose, *graue Kästen* = einfache (1x) und zweifache (2x) Co-Mikronisation, *weiße Kästen* = einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke)

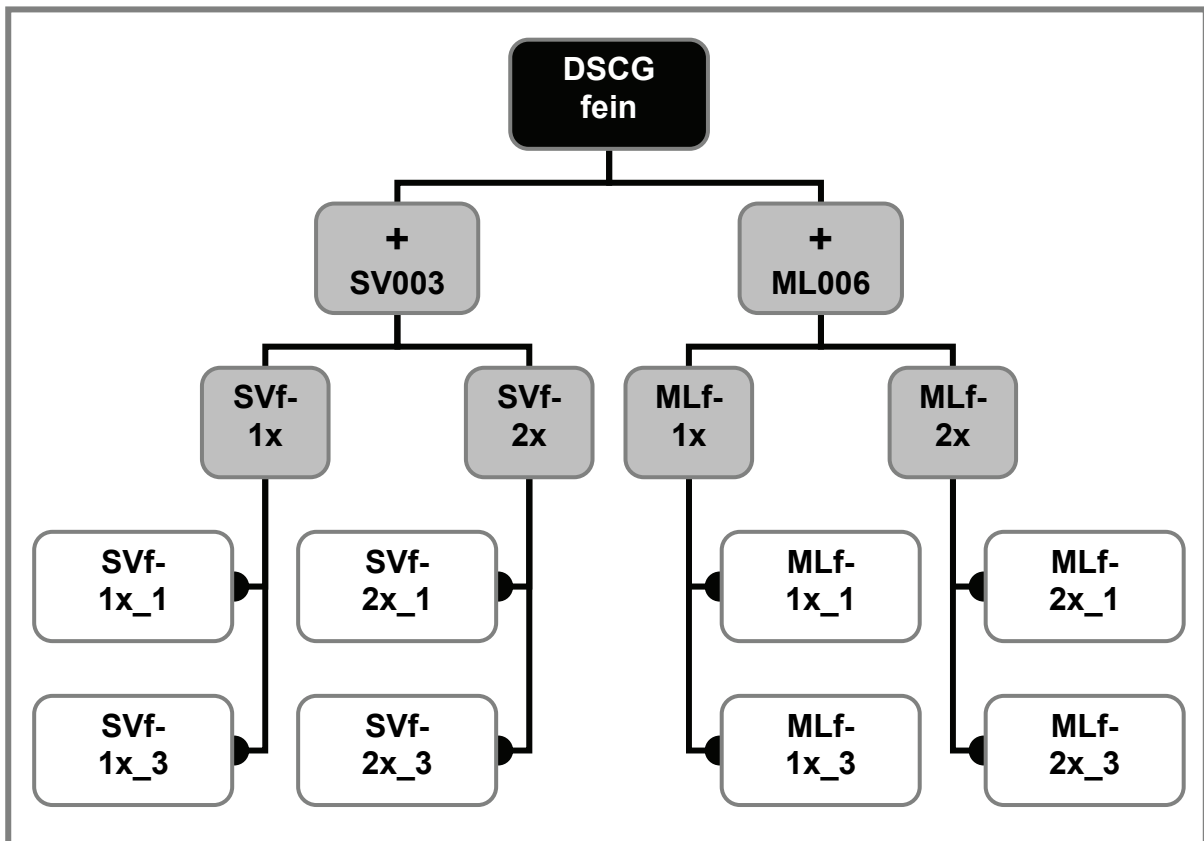


Abb. 5-35: feines DSCG, Herstellungsplan (Erläuterungen siehe Abb. 5-34)

Alle zur Co-Mikronisation verwendeten Vormischungen wurden nach derselben Vorgehensweise wie unter 5.4.1 beschrieben im Turbulenzer hergestellt und anschließend in der Luftstrahlmühle (Jet-O-Mizer) bei einem Kammerdruck von 10 bar und einem Förderdruck von 11 bar zugeführt. Die Hälfte des erhaltenen Co-Mikronisates wurde unter gleichen Drücken ein weiteres Mal in den Jet-O-Mizer gegeben. Um Informationen bezüglich der während der Co-Mikronisation ablaufenden Partikelgrößenverkleinerungen zu erhalten, wurden die reinen Wirk- und Hilfsstoffe unter den gleichen Bedingungen behandelt, d.h. ein- bzw. zweimal per Jet-O-Mizer gemahlen. Die folgenden Abbildungen zeigen die Reduktion der Partikelgröße des groben DSCG nach einmaligem (Abbildung 5-36) und zweimaligem (Abbildung 5-37) Durchlaufen des Jet-O-Mizers im Vergleich zur Ausgangsware.

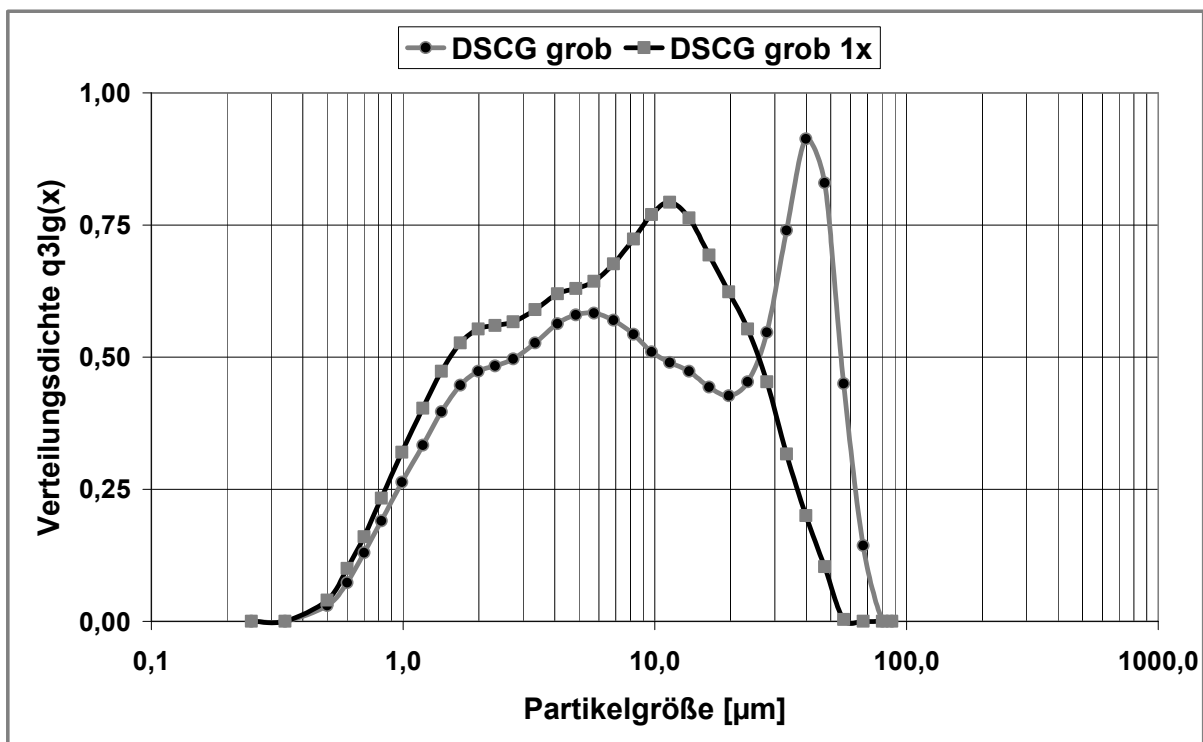


Abb. 5-36: DSCG grob, einfache Mahlung (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

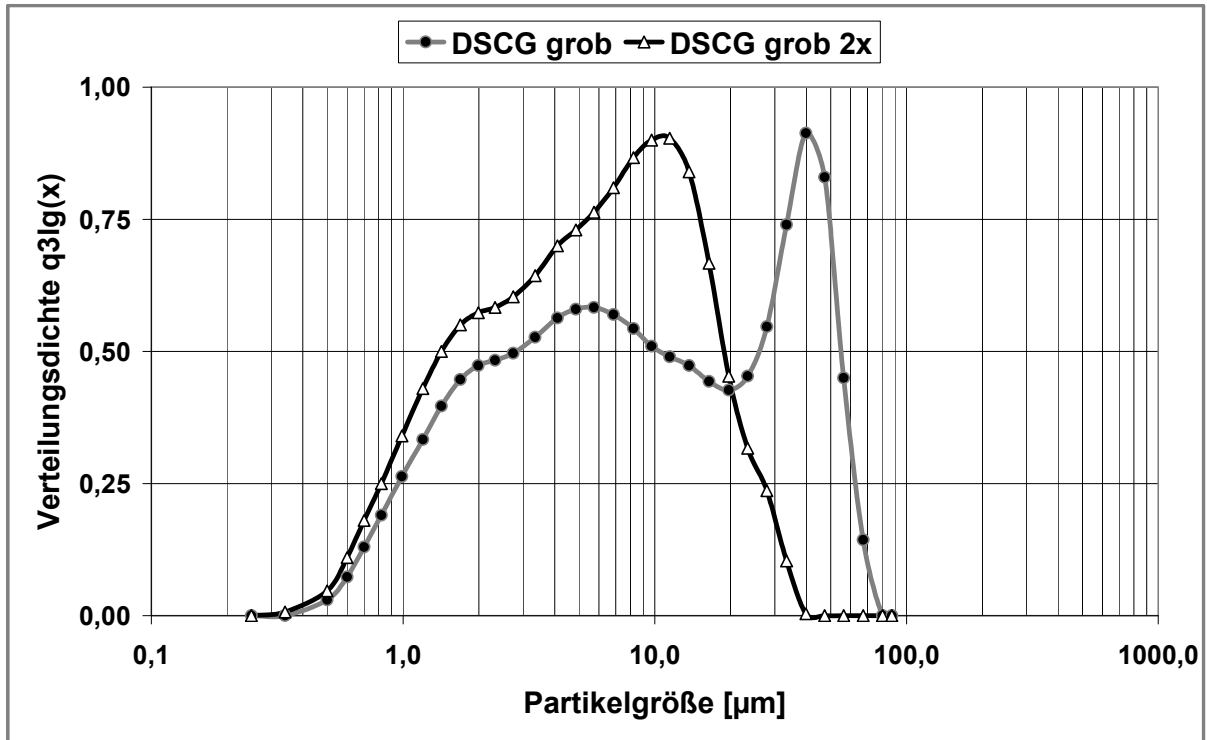


Abb. 5-37: DSCG grob, zweifache Mahlung (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Der Anteil an Partikeln kleiner als 5 µm beträgt nach einem Mahldurchgang in Abbildung 5-38 etwa 43 % und erhöht sich auf 46,5 % nach zweifacher Mahlung.

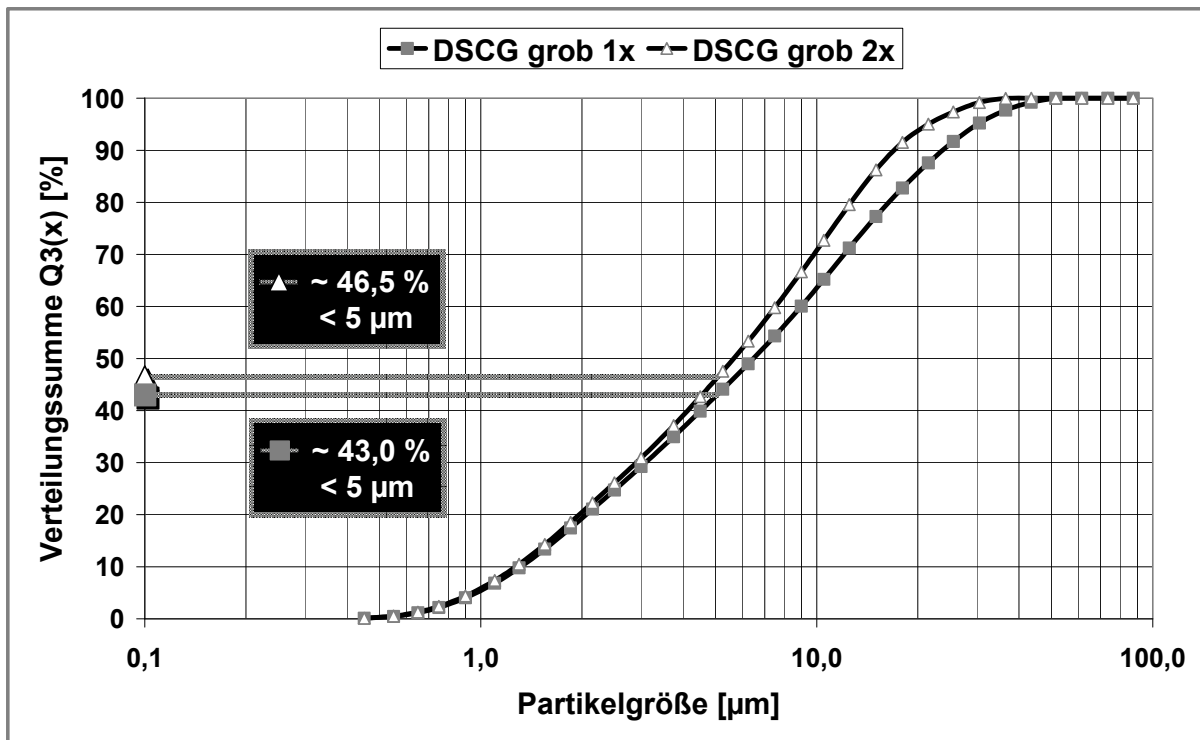


Abb. 5-38: DSCG grob, ein- u. zweifache Mahlung, (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Ebenso wurde mit dem verwendeten, feinen DSCG verfahren. Ursprung des feinen DSCG ist eine einmalige Luftstrahlmahlung der erstmals unter 5.4.1 verwendeten, neuen DSCG-Charge. Abbildungen 5-39 und 5-40 stellen analog die Veränderung der Partikelgrößenverteilung nach einmaligem und zweimaligem Durchlaufen des Jet-O-Mizers dar. Es wird hier deutlich, dass der x_{50} der Ausgangsware bereits bei etwa 5 μm liegt, dieses feine DSCG jedoch noch nicht als mikronisiert bezeichnet werden kann, da es einen offensichtlichen Anteil größerer Partikel aufweist. So liegt der x_{90} der Substanz bei 16 μm . Die zwei Mahlgänge reduzieren jedoch sichtlich diesen Grobanteil. Erneut erlaubt dieser Vorversuch eine Abschätzung der während den folgenden Co-Mikronisationen stattfindenden Reduktion der Partikelgrößen.

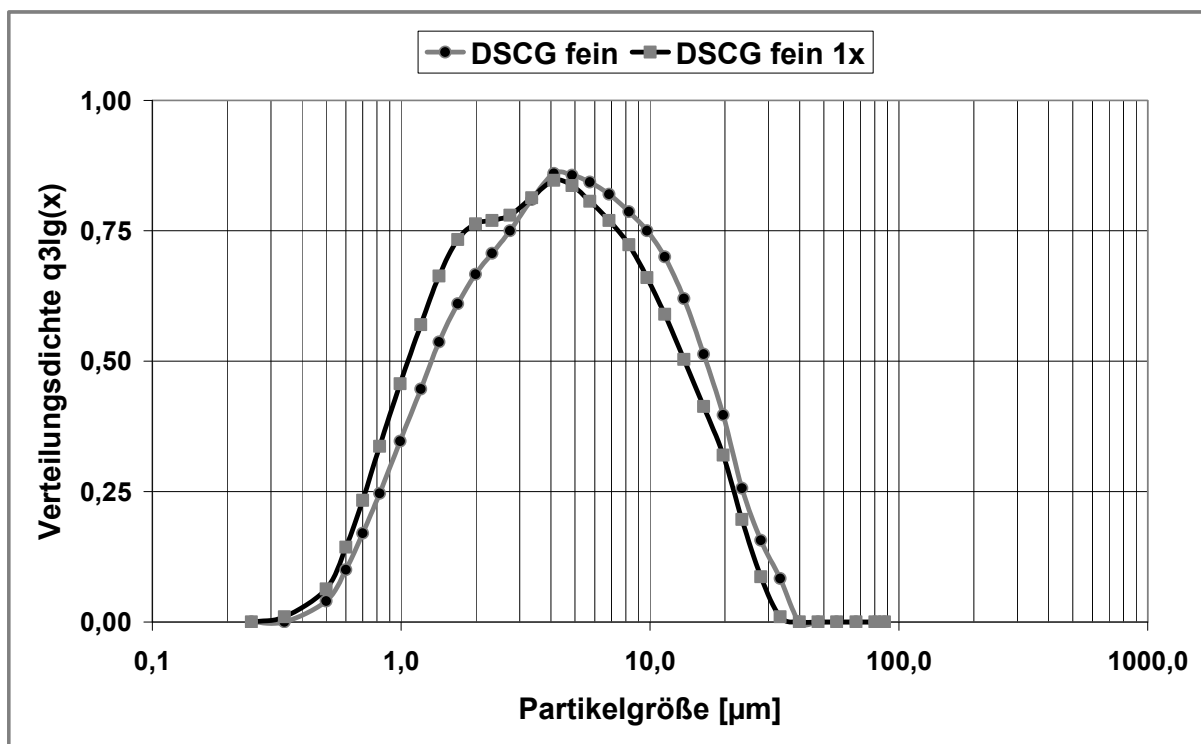


Abb. 5-39: DSCG fein, einfache Mahlung (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

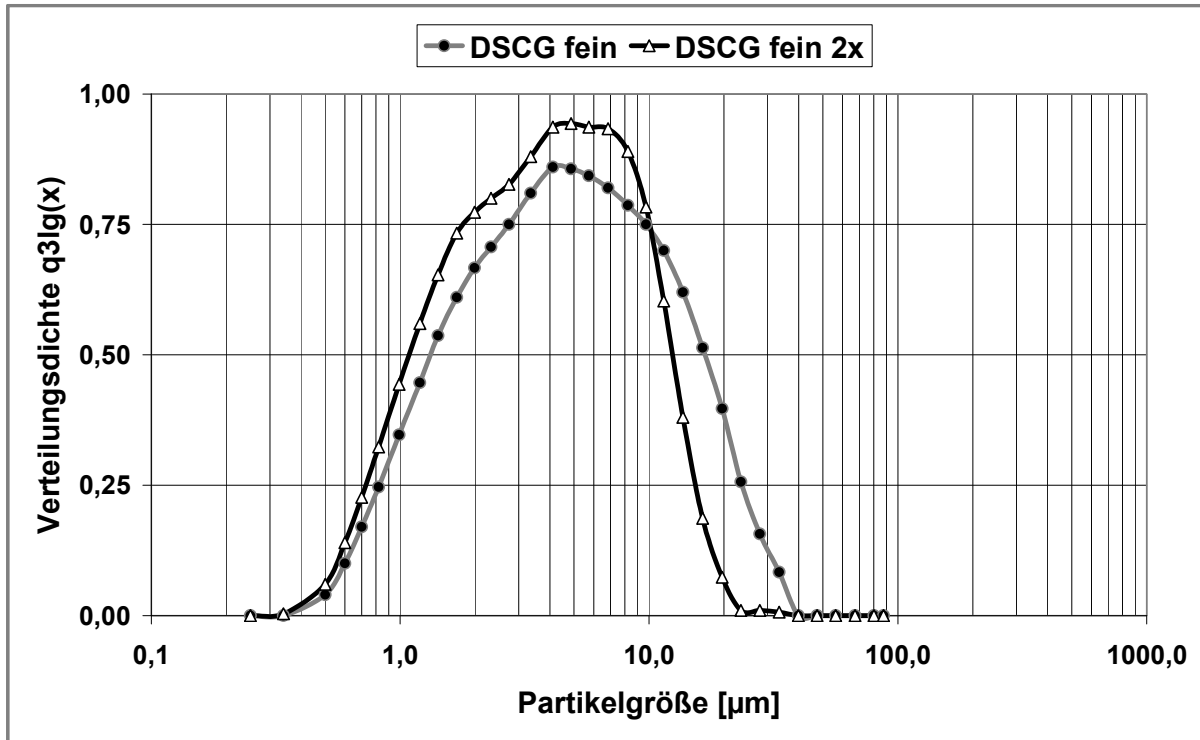


Abb. 5-40: DSCG fein, zweifache Mahlung (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Das zweimalige Passieren des Jet-O-Mizers führt im Falle des feinen DSCG laut Abbildung 5-41 zu einem Anteil von 61 % an Partikeln kleiner als 5 µm, wobei 60 % bereits nach einem Mahlgang erreicht werden.

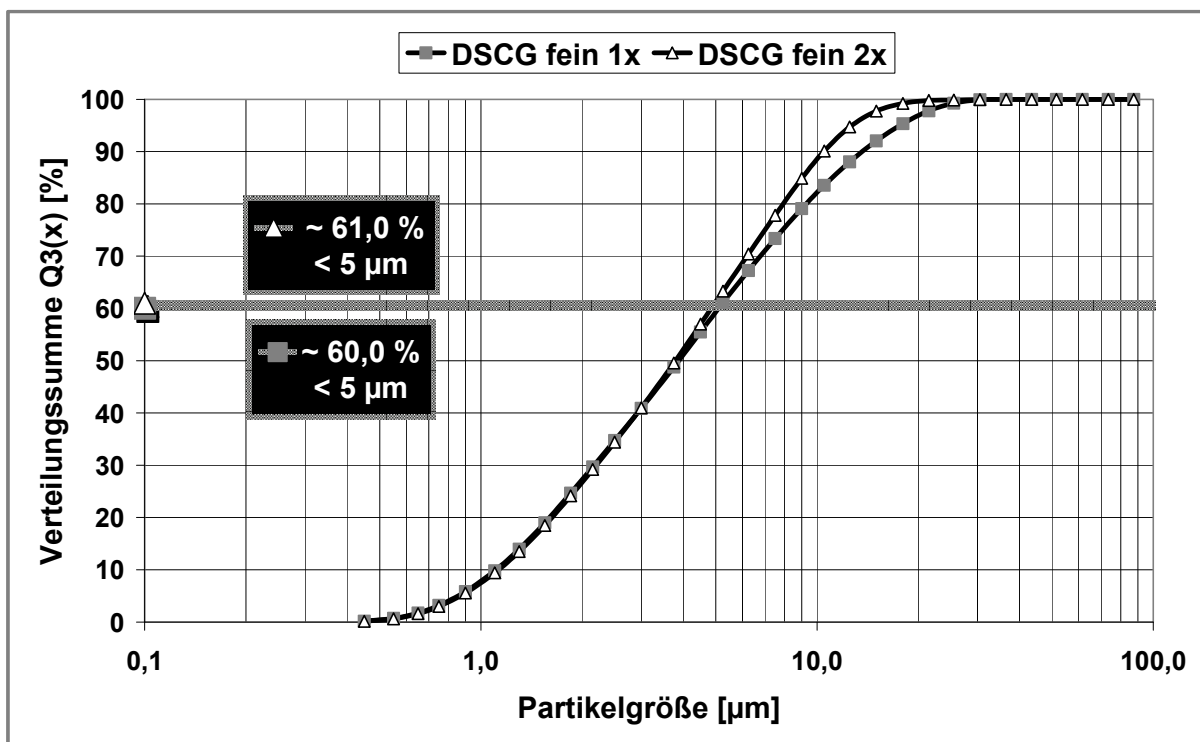


Abb. 5-41: DSCG fein, ein- u. zweifache Mahlung, (HELOS CUVETTE, Miglyol 812)

Die charakteristische Parameter der Partikelgrößenverteilung der Lactosen und die der beiden DSCG-Chargen zeigt Tabelle 5-5.

Tab. 5-5: Quantile der Partikelgrößenverteilungen verwendeter Substanzen, (1x = einfache Mahlung, 2x = zweifache Mahlung)

Charge	X ₁₀ [µm]	X ₅₀ [µm]	X ₉₀ [µm]
SV003	32,3	57,2	82,4
SV003 1x	1,9	7,0	22,0
SV003 2x	2,0	5,8	14,7
ML006	1,6	12,3	33,5
ML006 1x	2,0	6,4	18,5
ML006 2x	1,9	5,5	14,5
DSCG grob	1,5	8,6	44,4
DSCG grob 1x	1,3	6,5	23,9
DSCG grob 2x	1,3	5,7	17,1
DSCG fein	1,3	4,6	15,7
DSCG fein 1x	1,1	3,9	13,7
DSCG fein 2x	1,1	3,8	10,5

Somit wurde der Einfluss der Luftstrahlmahlungen im Einzelnen erfasst und dadurch auch das tendenzielle Verhalten der einzelnen Substanzen bezüglich Partikelgrößenreduktion während der Co-Mikronisation unter gleichen Bedingungen. Die zusammengefasste Darstellung dient somit als Orientierung und Anhaltspunkt zur Deutung eventueller Unterschiede einzelner Chargen im Folgenden. Zur eigentlichen Co-Mikronisation wurden alle Ansätze nach dem bekannten Schema im Turbula-Mischer vorgemischt und schließlich ein- bzw. zweimal dem Jet-O-Mizer zugeführt. Danach wurde analog zu 5.4.1.1 die Mischungs-Homogenität der Co-Mikronisate bestimmt.

5.5.1.2 Herstellung der Softpelletchargen

Hierzu wurden erneut alle Co-Mikronisate, die Ansätze aus reinem DSCG und alle pulverberührenden Teile der Anlage entladen (Haug Ionisationsstab) und auf eine vollständige Entladung geprüft (Haug StaticMeter). Beibehalten wurde die Vibrationsfrequenz von 100 Hz und die Formung von Start-Pellets mittels 355µm-Sieb. Die Indices „_1“ und „_3“ bei den Chargenbezeichnungen geben erneut an, ob die Charge die einfache oder dreifache Vibrationsdistanz zurückgelegt hat. Die NGI-Analysen erfolgten mittels Oxis-12µg-Turbohaler bei einer Flussrate von 60 l/min in jeweils drei Durchgängen.

5.5.2 Ergebnis

Die Homogenitäts-Ergebnisse der Ansätze mit groben DSCG sind in folgender Abbildung 5-42 wiedergegeben. Aufgrund des Verhältnisses von 50:50 beträgt der Sollgehalt an DSCG 1,5 mg pro 3 mg Probe.

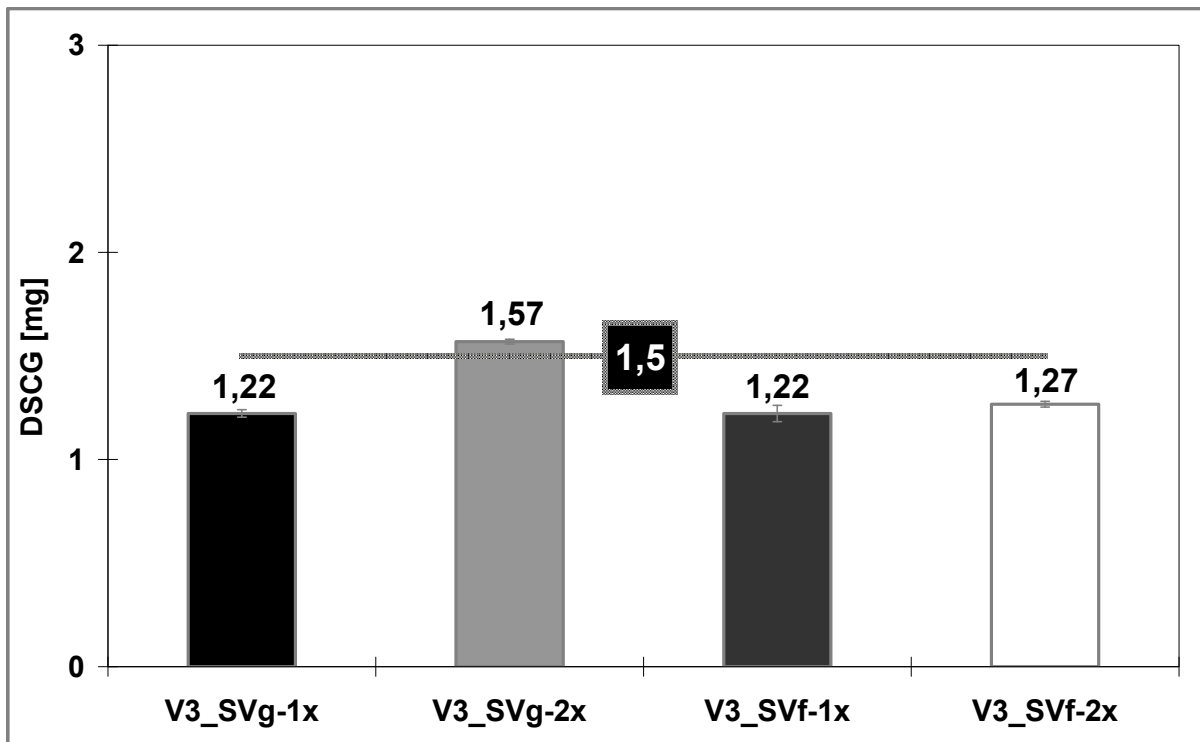


Abb. 5-42: SV003 + DSCG grob (g) bzw. fein (f), einfache (1x) und zweifache (2x) Co-Mikronisation, Homogenitäten, Sollgehalt 1,5 mg

Offensichtlich führt die Kombination von grobem DSCG und grober Lactose bei einmaliger Co-Mikronisation (V3_SVg-1x) mit durchschnittlich 1,2 mg zu einem Mindergehalt an DSCG, der allerdings bei erneuter und damit zweifacher Co-Mikronisation (V3_SVg-1x) den Sollwert erreicht. Wenngleich die jeweilige Standardabweichung innerhalb der 10 Proben in beiden Fällen gering ist, wird doch deutlich, dass sie von einfacher zu zweifacher Co-Mikronisation abnimmt. Der Mindergehalt lässt sich daran festmachen, dass bei Charge V3_SVg-1x noch ein hoher Grobanteil an reiner Lactose vorhanden ist, die schließlich mit weit größeren Partikeln ($x_{90} = 82 \mu\text{m}$) in den Prozess geht, d.h. damit auch die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, bei der Probennahme ein Partikelkollektiv mit höherem Lactose- als DSCG-Anteil abzufassen. Bei Charge V3_SVg-2x nähern sich die Partikelgrößenverteilungen von Lactose und DSCG eher einander an, was in einer gleichmäßigeren Verteilung, niedrigerer Standardabweichung der Einzelproben untereinander und daher Erreichen des Sollgehaltes resultiert. Zudem erfolgt aufgrund des höheren Feinanteiles des DSCG ein erhöhter Austritt durch die Maschen des Jet-O-Mizer-Auffangbeutels.

Bei der Co-Mikronisation von grober Lactose und feinem DSCG (V3_SVf-1x) erhält man nach einfachem Durchgang ein vergleichbares Ergebnis, welches sich ähnlich deuten lässt.

Dass selbst bei erneuter Co-Mikronisation (V3_SVf-2x) der Sollgehalt nicht erreicht wird, liegt vermutlich auch darin begründet, dass zu diesem Zeitpunkt das DSCG bereits eine feinere Partikelgrößenverteilung erreicht und die Lactosefraktion des Co-Mikronisates hier ebenfalls die größeren Partikel enthält.

Ein gänzlich anderes Bild zeigt sich bei Verwendung der feineren Lactose ML006, wie die folgende Abbildung 5-43 vor Augen führt.

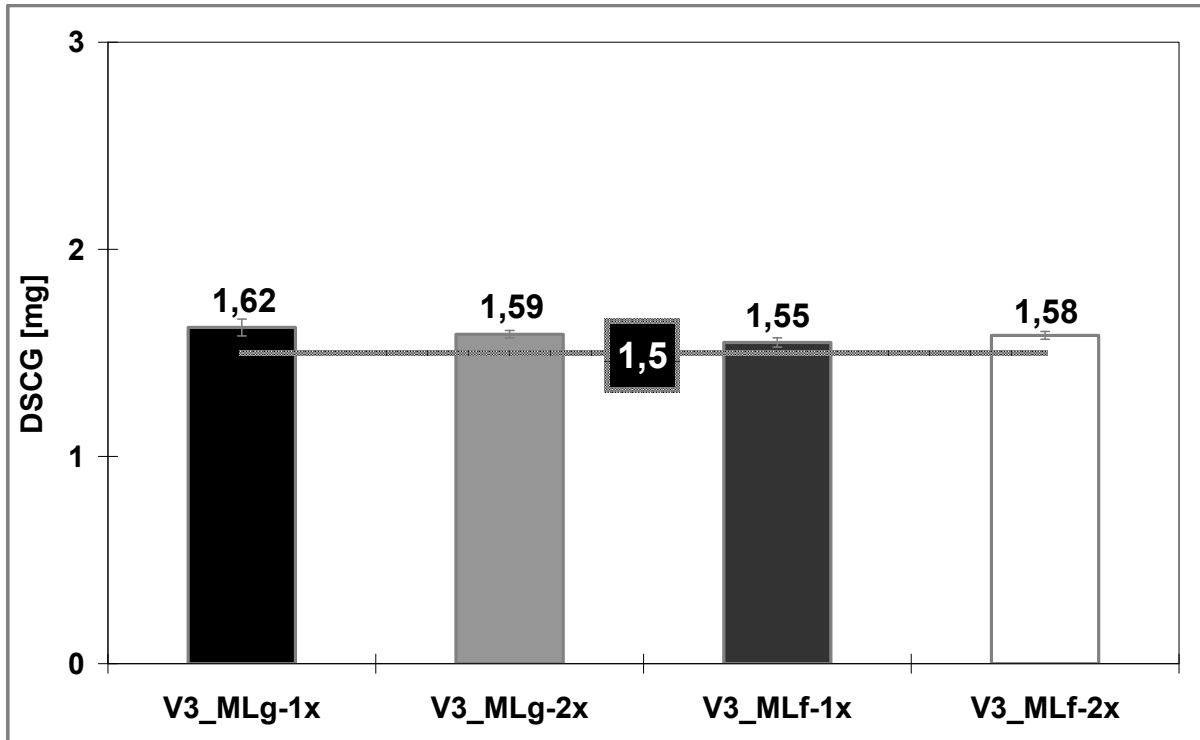


Abb. 5-43: ML006 + DSCG grob (g) bzw. fein (f), einfache (1x) und zweifache (2x) Co-Mikronisation, Homogenitäten, Sollgehalt 1,5 mg

Eine Gemeinsamkeit zu den vorigen vier Chargen ist die Reduktion der Standardabweichungen durch zweimalige Jet-O-Mizer-Passage. Ansonsten zeigt sich mit 1,6 mg ein erhöhter DSCG-Gehalt bei der Co-Mikronisation von feiner Lactose und grobem und feinem DSCG, der sich in umgekehrter Weise analog zur oben genannten Annahme erklären lässt. Bei den weiteren Chargen nähert sich der bestimmte DSCG-Gehalt dem Sollgehalt.

5.5.2.1 Softpelletchargen aus reinem DSCG

Zunächst sollen die Pellets aus reinem, grobem DSCG nach ein- und zweifacher Mahlung hinsichtlich ihres Depositionsprofils betrachtet werden (Abbildung 5-44).

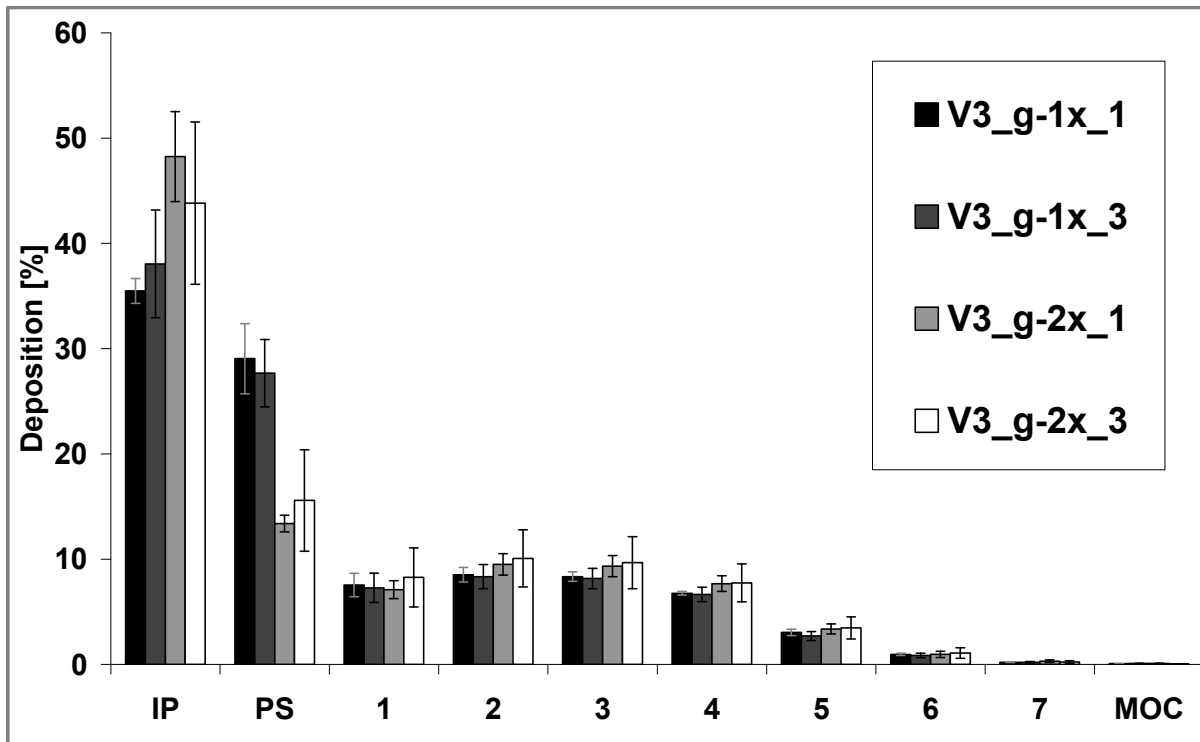


Abb. 5-44: DSCG grob (g), einfache (1x) und zweifache (2x) Mahlung, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke, Turbohaler, 60 l/min

Bei den Chargen V3_g-1x verbleibt ein Großteil des DSCG, nahezu 30 %, im PS. Betrachtet man die Partikelgröße mit einem x_{90} von 24 μm , wird der Grund hierfür deutlich. Dies ist schließlich der Partikelgrößenbereich, der zu einer Deposition im PS neigt und unter der Annahme, dass weiterer Feinanteil an den abgeschiedenen Partikeln haftet, wird das Ausmaß der Abscheidung erklärbar. Dass dieses Phänomen auch bei den V3_g-2x-Chargen zum Tragen kommt, ist an der hohen Standardabweichung der IP- und PS-Deposition erkennbar, wengleich insgesamt hier der Großteil eher im Rachen verbleibt und sich der PS-Anteil verringert.

Anders hingegen verhält sich das feine DSCG, wie in Abbildung 5-45 dargestellt.

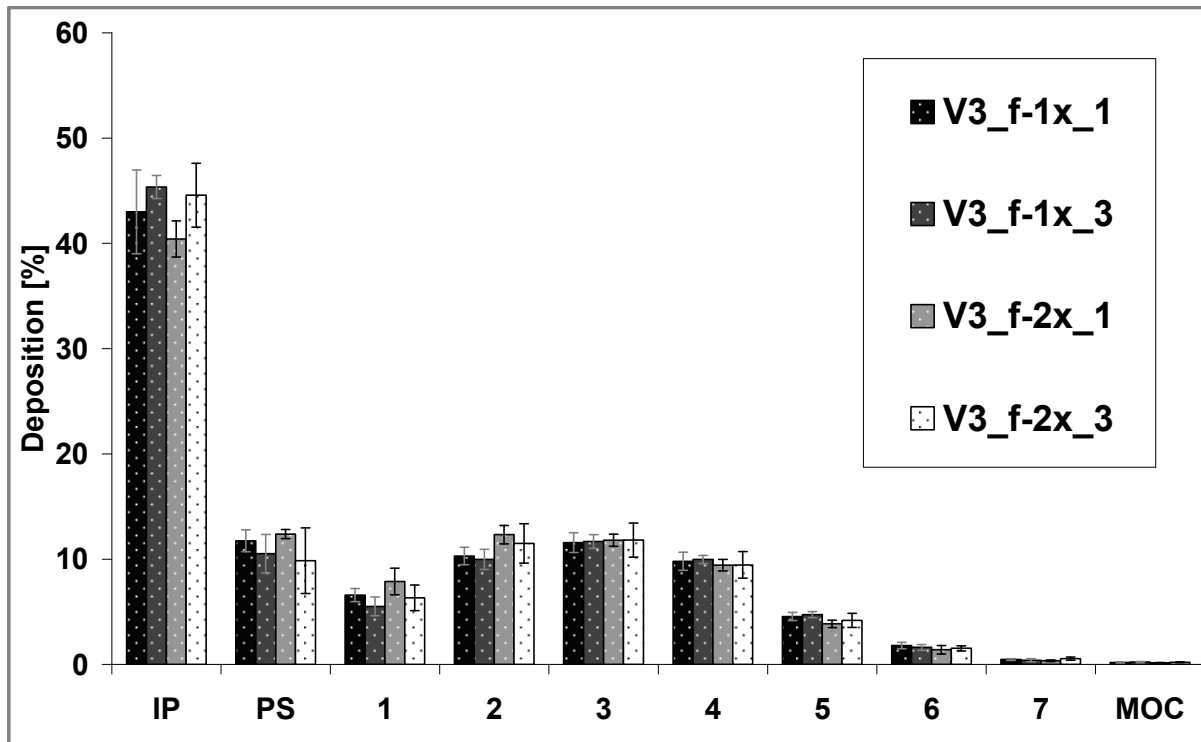


Abb. 5-45: DSCG fein (f), einfache (1x) und zweifache (2x) Mahlung, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke, Turbohaler, 60 l/min

Die PS-Deposition wird in allen Fällen auf in etwa 10 % verringert. Die DSCG-Partikel besitzen bereits eine gewisse Feinheit, so dass der 90°-Winkel des IP für sie die größte Hürde darstellt und sich deshalb bis zu 45 % dort abscheiden. Das Depositionsverhalten der V3_f-Chargen resultiert allerdings insgesamt in einer höheren FPF.

Ein Vergleich der Feinpartikelfractionen der Chargen V3_g und V3_f ist in Abbildung 5-46 zusammengefasst. Hier zeichnet sich das zuvor anhand der Depositionsprofile erläuterte Verhalten der Chargen direkt ab. Die FPF der V3_g-Chargen erreicht in etwa die Hälfte der mittels HELOS-Messung bestimmten theoretischen Maximal-FPF von 43 bzw. 46 %. Die bei Chargen V3_g-1x beschriebenen hohen PS-Depositionen finden sich in einer FPF von gerade einmal 20 % wieder. Durch zweifache Mahlung steigt die FPF auf rund 23 %. Zwischen ein- bzw. zweifach gemahlenem, bereits zuvor feinem DSCG ist mit einer FPF von in etwa 30 % in beiden Fällen kein Unterschied erkennbar. Zudem

scheint die Verdreifachung der Vibrationsstrecke insgesamt keinen nennenswerten Einfluss auf die Re-Dispergierbarkeit der DSCG-Chargen zu besitzen.

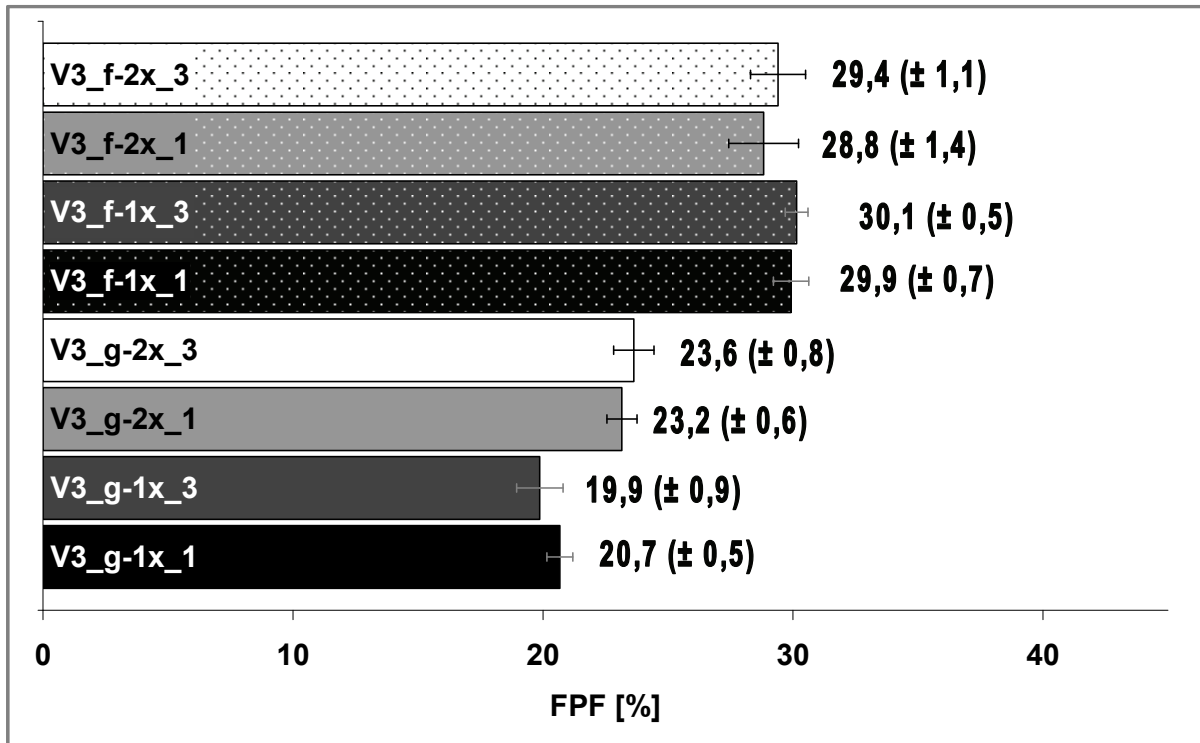


Abb. 5-46: DSCG grob (g) bzw. DSCG fein (f), einfache (1x) und zweifache (2x) Mahlung, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke, FPF-Vergleich

5.5.2.2 Co-Mikronisation von groben DSCG und grober Lactose

Nachdem das Re-Dispergierverhalten der reinen DSCG-Chargen als Bezugsgröße ermittelt wurde, soll nun das Ergebnis des ersten Co-Mikronisates analysiert werden. Es handelt sich hierbei um die ein- bzw. zweifache Co-Mikronisation des groben DSCG mit der ebenfalls groben SV003-Lactose. Die Darstellung der Depositionen beider Ansätze folgt auf der nächsten Seite in Abbildung 5-47 und 5-48, wobei das Ergebnis des reinen, groben DSCG in die Darstellungen integriert ist, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen.

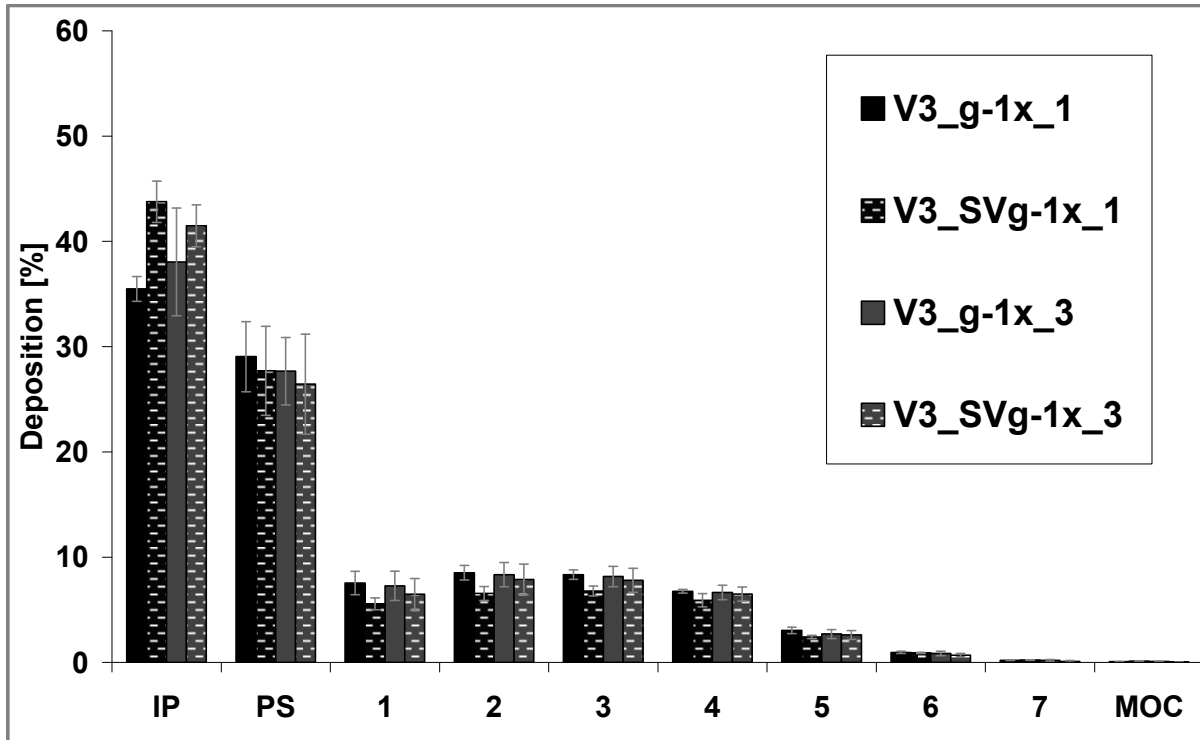


Abb. 5-47: DSCG grob (g) und DSCG grob+SV003 (SVg), einfache (1x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

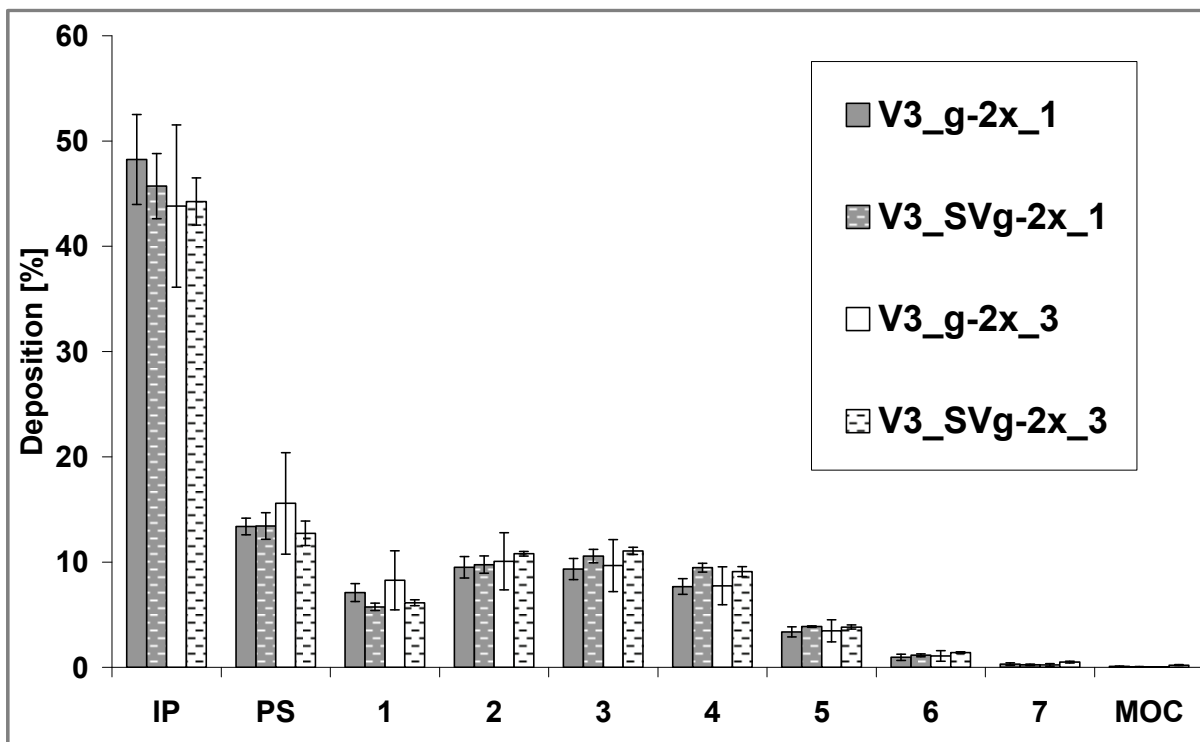


Abb. 5-48: DSCG grob (g) und DSCG grob+SV003 (SVg), zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

Die oben genannten Effekte des Grobanteiles des DSCG und der Lactose scheinen sich aufzuaddieren und, in Abbildung 5-49 erkennbar, die FPF sogar tendenziell weiter zu reduzieren, von knapp 21 % bzw. 20 % ohne Lactosezusatz auf 17 % bzw. 19 % nach Co-Mikronisation mit SV003 als Resultat verstärkter PS- und IP-Deposition.

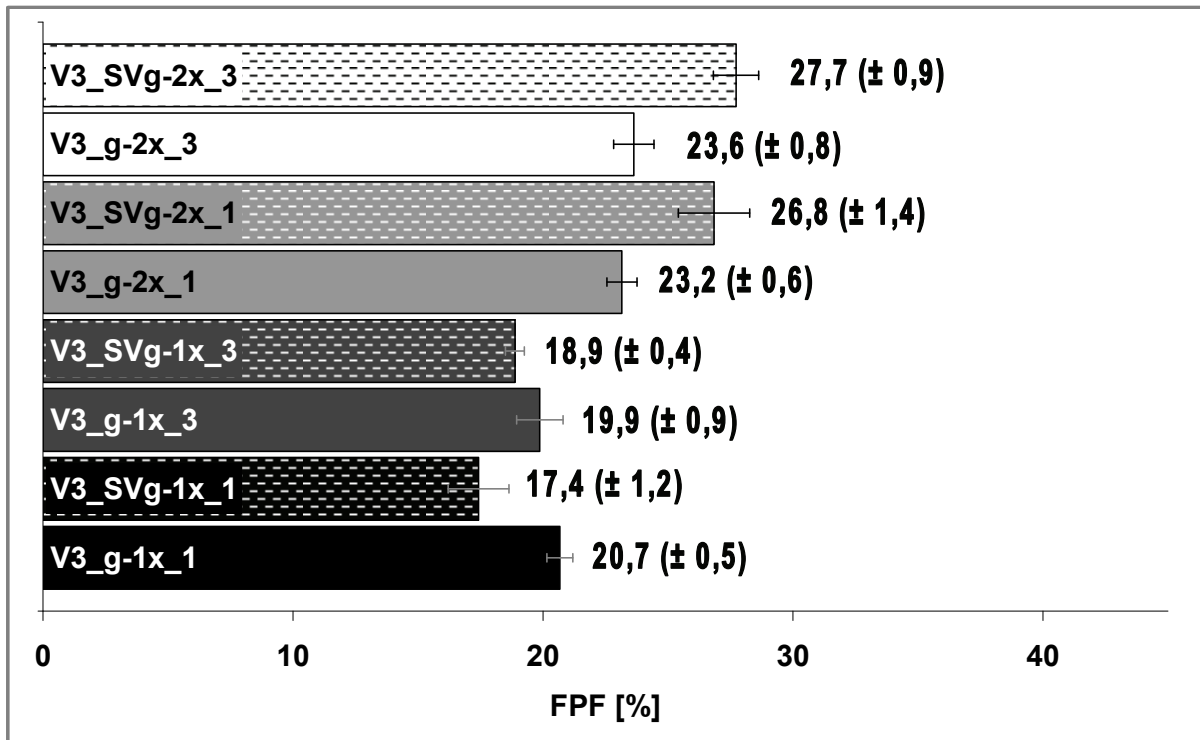


Abb. 5-49: DSCG grob (g) und DSCG grob+SV003 (SVg), einfache (1x) und zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

Nach einer erneuten Co-Mikronisation bei V3_SVg-2x, wird ein tendenzieller FPF-Anstieg um in etwa 4 % erkennbar. Dieser scheint in der Tatsache begründet, dass zwar dieselbe Situation wie zuvor bei V3_SVg-1x vorliegt, d.h. DSCG-Feinanteil haftet an den vorhandenen größeren Partikeln und scheidet sich daher gemeinsam mit diesen ab. Jedoch zerstört die zweite Jet-Mill-Passage offensichtlich einen Teil dieser groben Partikel, so dass anhaftender DSCG-Feinanteil freigesetzt, im NGI weiter getragen wird und letztlich zum Anstieg der FPF durch deutlich verringerte PS-Deposition gegenüber V3_g-1x und V3-SVg-1x

führt. Erneut scheint kein klarer Einfluss der zurückgelegten Vibrationsstrecke erkennbar.

5.5.2.3 Co-Mikronisation von feinem DSCG und grober Lactose

Das Ergebnis von grober SV003-Lactose und dem feinen DSCG, im Vergleich mit V3-f-1x und V3-f-2x ist in den folgenden Abbildungen 5-50 und 5-51 dargestellt.

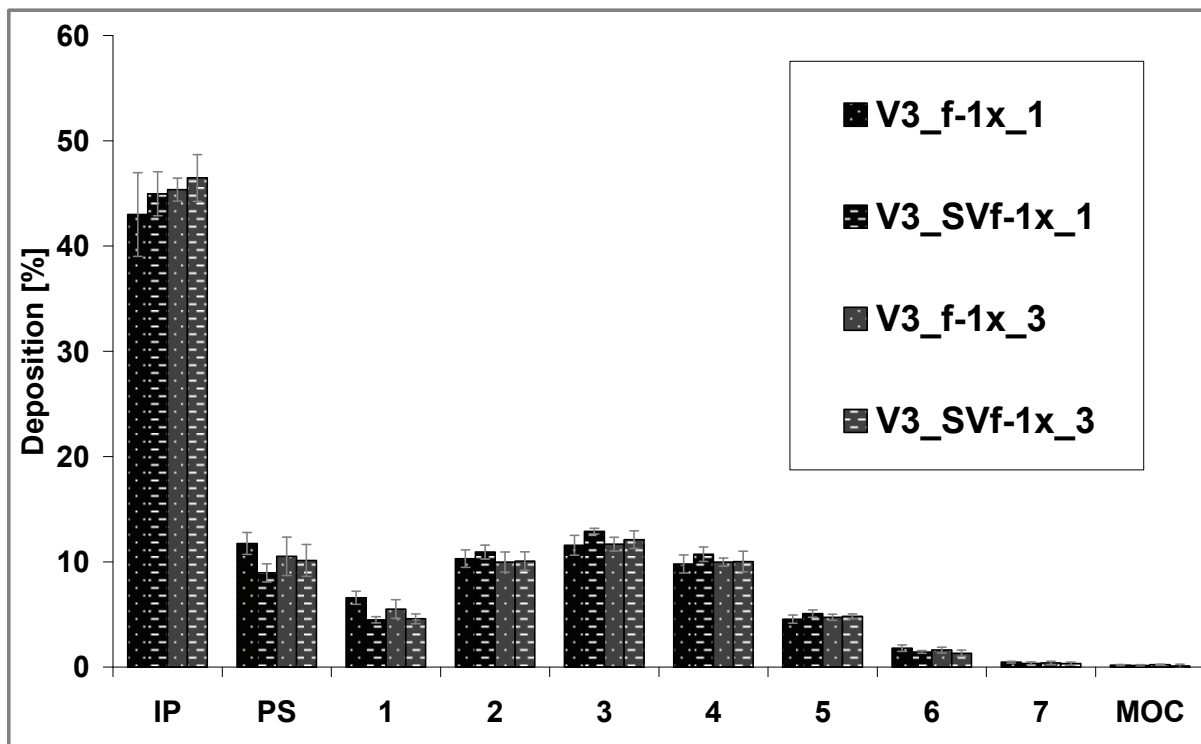


Abb. 5-50: DSCG fein (f) und DSCG fein+SV003 (SVf), einfache (1x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

Eine einfache Co-Mikronisation führt bei Charge V3-SVf-1x zu einer leichten Verminderung des in PS und auf der ersten Stufe des NGIs abgeschiedenen DSCG. Da es sich bereits vor der Co-Mikronisation um vergleichsweise feineres DSCG handelt, fehlt der Additionseffekt durch Lactose- und DSCG- Grobanteil, der zuvor zu einer erhöhten PS-Deposition geführt hat.

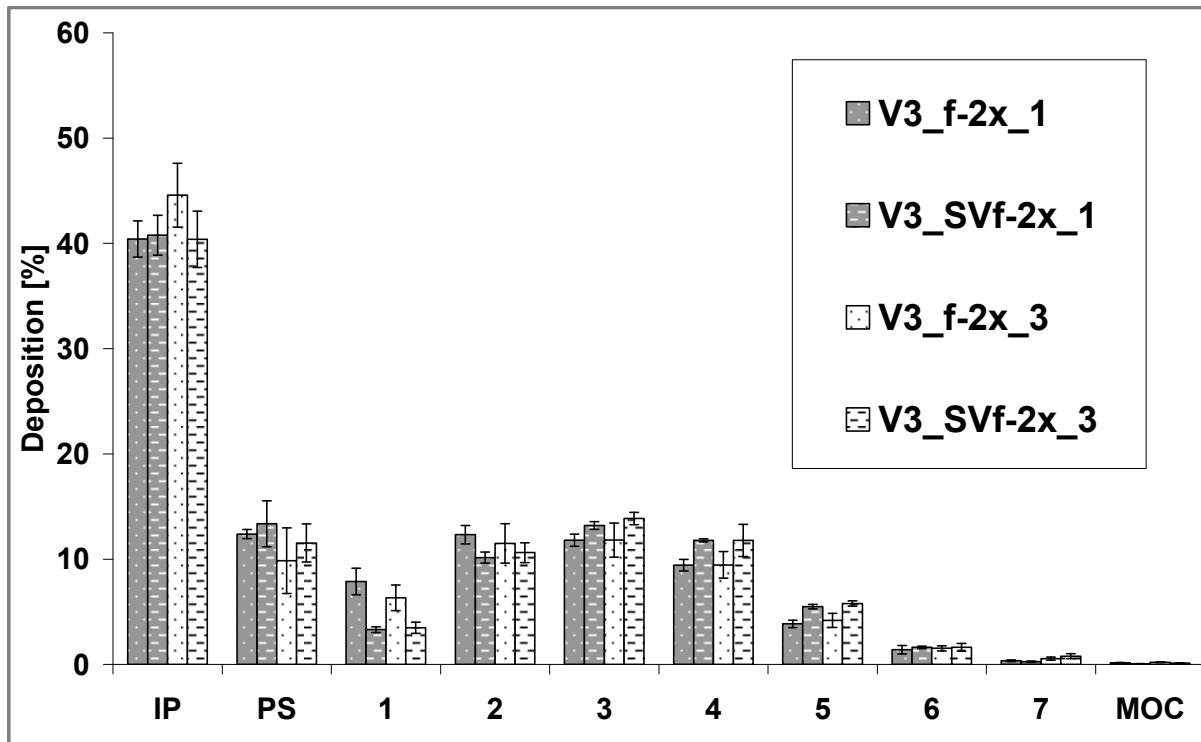


Abb. 5-51: DSCG fein (f) und DSCG fein+SV003 (SVf), zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

Wiederum führt die Zerstörung grober Lactosepartikel durch wiederholtes Co-Mikronisieren zur Freisetzung von anhaftendem DSCG-Feinanteil, so dass im Fall von V3_SVf-2x die FPF um ca. 5 % erhöht wird, wie der Vergleich in Abbildung 5-52 veranschaulicht.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse der Co-Mikronisation beider DSCG-Qualitäten mit grober SV003-Lactose festhalten, dass nur ein zweifacher Durchgang das Re-Dispergier- und damit Depositionsverhalten der Softpellets verbessern konnte. Die Zunahme der FPF betrug hier zwischen 4 und 5 % gegenüber den entsprechenden reinen DSCG-Chargen. Grobe Lactose-Anteile erwiesen sich als kontraproduktiv, eine weitergehende Zerkleinerung dieser jedoch als Verbesserung.

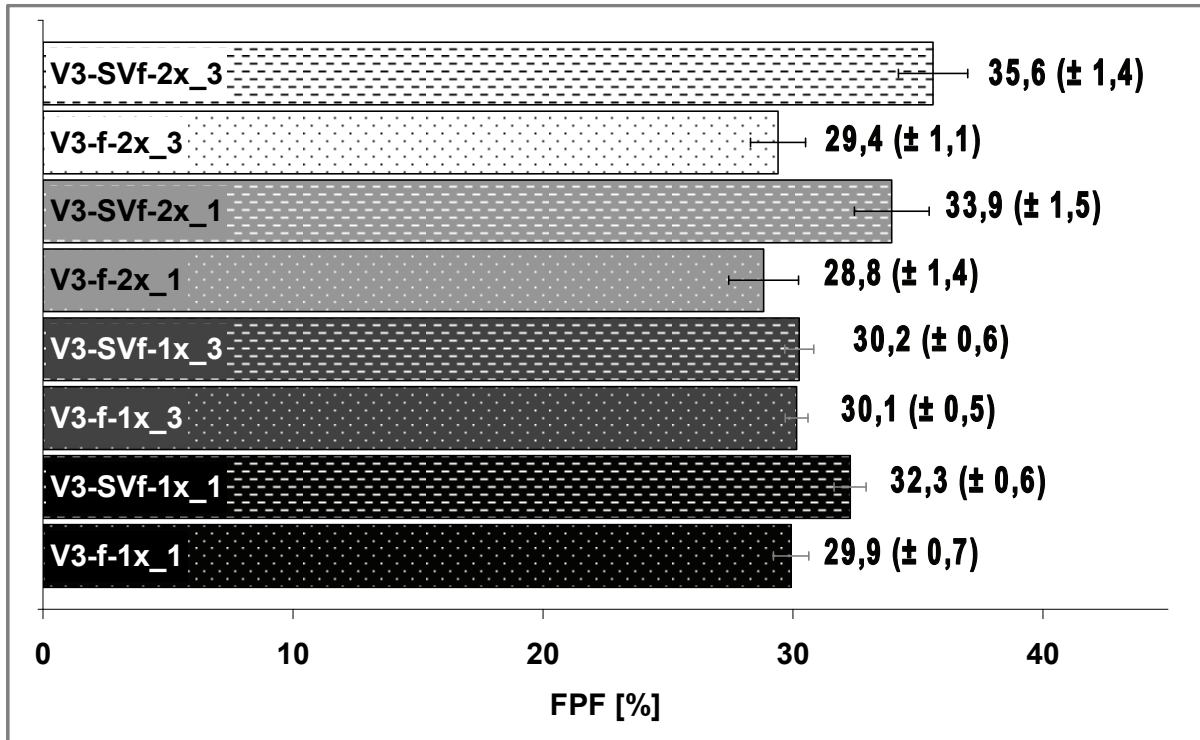


Abb. 5-52: DSCG fein (f) und DSCG fein+SV003 (SVf), einfache (1x) und zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

5.5.2.4 Co-Mikronisation von groben DSCG und feiner Lactose

Bei den folgenden Chargen wurde durch Verwendung der ML006-Lactose die Co-Mikronisation bereits mit feinerer Lactose gestartet. Die gezeigte Depositions-Abbildung 5-53 veranschaulicht einen deutlichen Effekt der gemeinsamen Mikronisation von feiner Lactose und groben DSCG. Einerseits nimmt die Deposition im PS um fast 10 % ab. Vermutlich konkurriert in diesem Co-Mikronisat feiner Lactose-Anteil mit dem Anteil an feinem DSCG, wenn es darum geht sich an grobe DSCG-Partikel zu haften. Dieser Vorgang hatte in den vorigen Chargen mit grober Lactose – und damit weniger Lactose-Feinanteil – zu erhöhter PS-Deposition geführt. Andererseits wird die IP-Deposition auf Werte erhöht, die sich bei dem groben DSCG erst nach zweifacher Mahlung zeigten. Agglomerierte Anteile aus feinen Lactose- und vorhandenen feinen DSCG-Partikeln prallen im Bereich des 90°-Winkels auf die Wandung des IP und verbleiben zum Großteil dort.

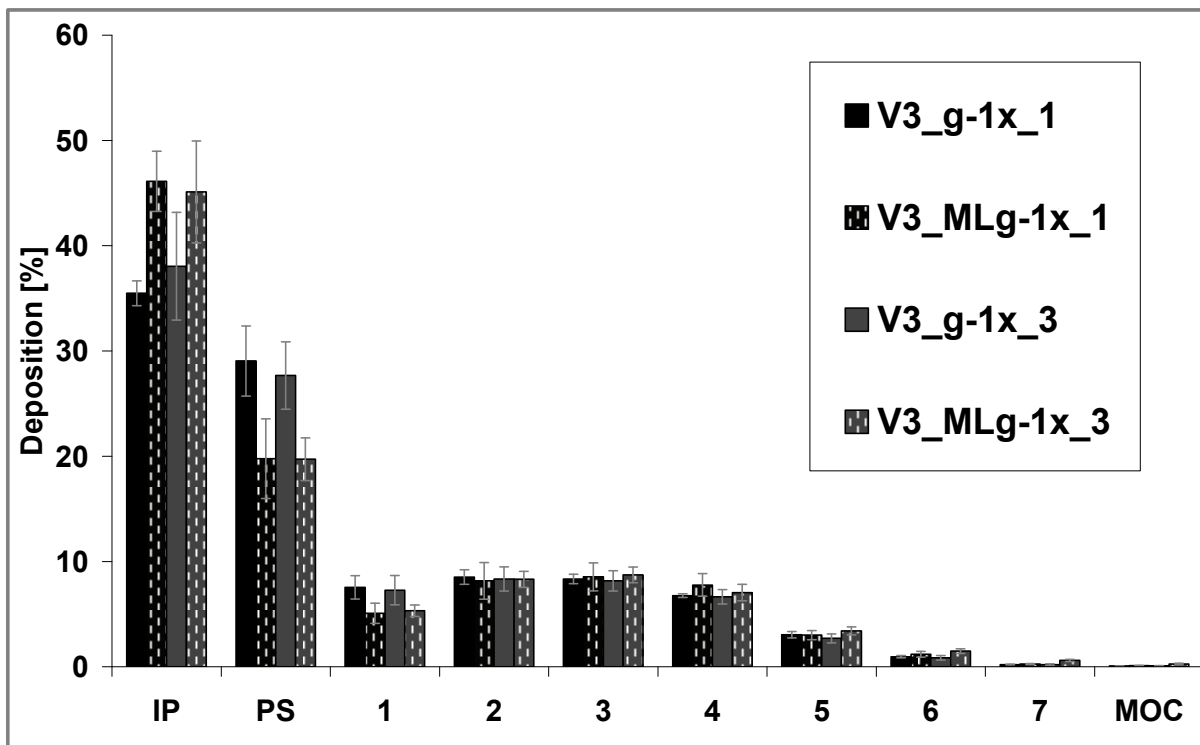


Abb. 5-53: DSCG grob (g) und DSCG grob+ML006 (MLg), einfache (1x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

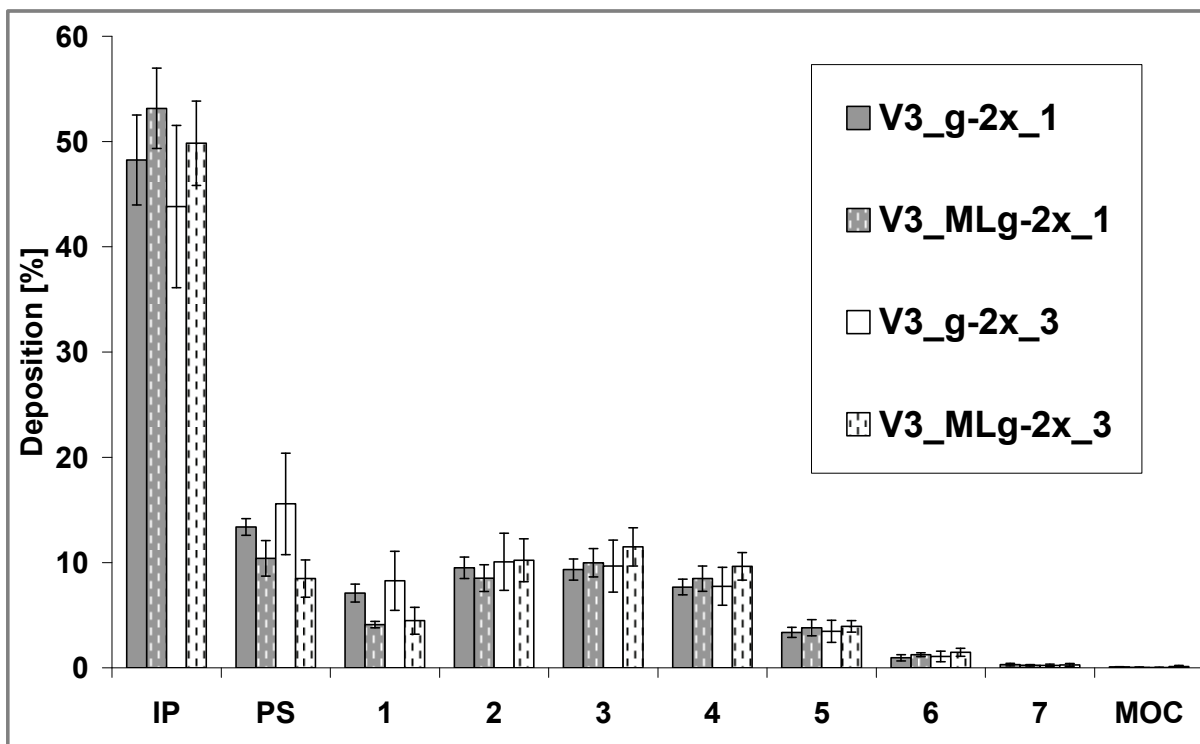


Abb. 5-54: DSCG grob (g) und DSCG grob+ML006 (MLg), zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

In Abbildung 5-54 ist das Depositionsprofil dieses Ansatzes nach zweifacher Co-Mikronisation wiedergegeben, und die Zusammenfassung der FPF-Ergebnisse dieses Ansatzes zeigt Abbildung 5-55. Es wird hierbei deutlich, dass die IP-Deposition bei V3_MLg-2x weiter zunimmt. Ebenso steigt tendenziell in beiden Fällen, d.h. V3_MLg-1x und -2x, die FPF gegenüber V3_g-1x bzw. -2x. Die Tatsache, dass das Ausmaß der Vibrationsstrecke erneut nicht klar in einer FPF-Reduktion resultiert, zeigt die Notwendigkeit einer genaueren Abklärung dieses Einflusses in einem separaten Ansatz.

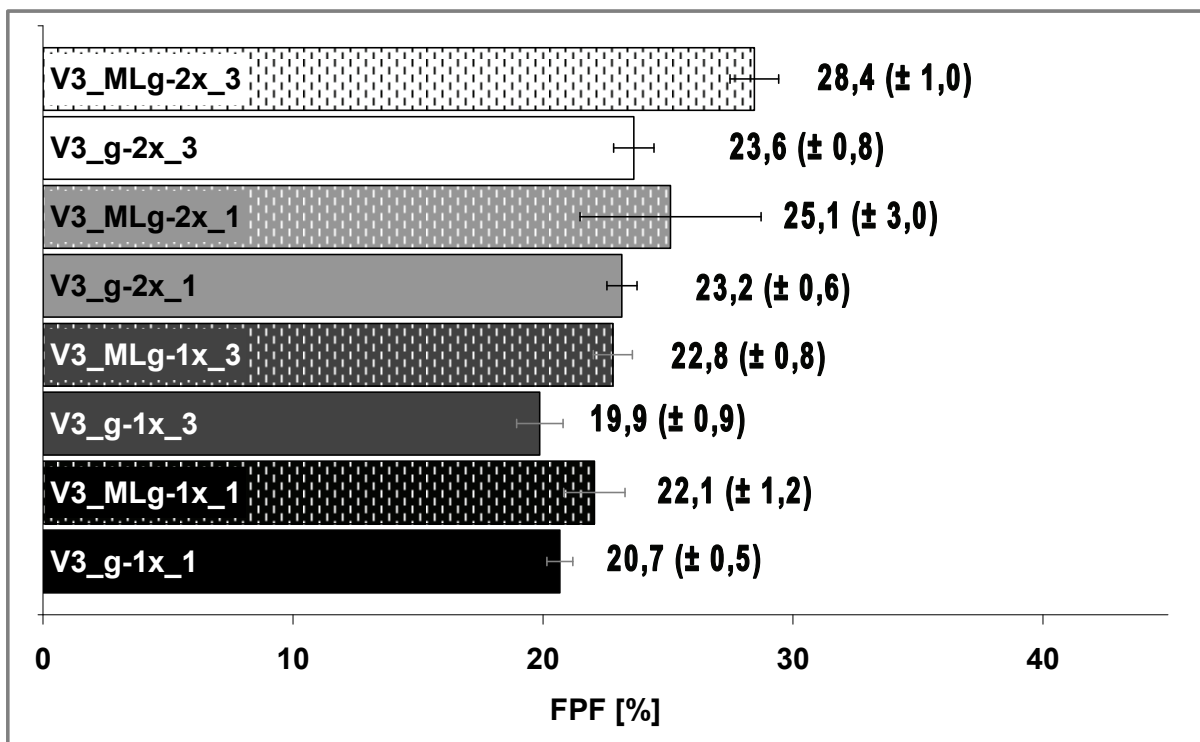


Abb. 5-55: DSCG grob (g) und DSCG grob+ML006 (MLg), einfache (1x) und zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

5.5.2.5 Co-Mikronisation von feinem DSCG und feiner Lactose

Bisher konnten zwei Schlussfolgerungen aus den NGI-Ergebnissen der Softpellets mit Lactosezusatz gezogen werden. Zum einen fungieren grobe Lactose- und grobe DSCG-Partikel scheinbar selbst als eine Art „Trägerpartikel“, die ihrerseits anhaftende, feine DSCG-Partikel vor allem

im PS und auf der ersten Stufe des NGI zurückhalten und sich daher negativ auf die resultierende FPF auswirken. Zum andern ist ein erhöhter Lactose-Feinanteil in der Lage, durch Kombination mit feinem DSCG dessen Tendenz zur Auto-Adhäsion zu verringern und damit die Re-Dispergierbarkeit der Softpellets zu erhöhen. Zusammengefasst sollte somit eine Kombination aus feiner Lactose mit feinem DSCG, wie im Folgenden durchgeführt, zu der deutlichsten Verbesserung in Form der höchsten FPF-Erhöhung dieser Ansatzreihe führen. Abbildung 5-56 zeigt direkt den FPF-Vergleich des Ansatzes V3_MLf.

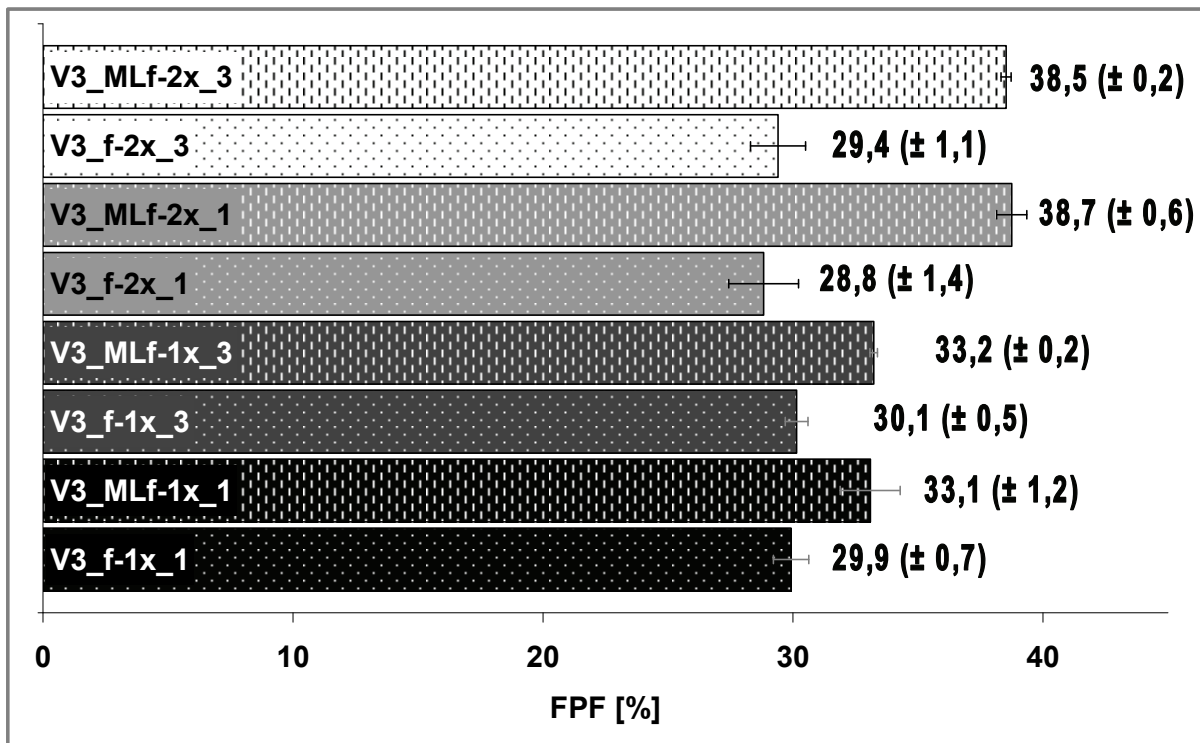


Abb. 5-56: DSCG fein (f) und DSCG fein+ML006 (MLf), einfache (1x) und zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

Der maximale FPF-Anstieg von bis zu 10 % im Fall der zweifachen Co-Mikronisation bei den Chargen V3_MLf-2x gegenüber V3_f2x scheint die Vorüberlegungen zu bestätigen. Auch bereits ein einfacher Durchgang führt zu einer Zunahme von 3 % FPF gegenüber den reinen DSCG-Chargen. Die folgenden Abbildungen zeigen die zugehörigen

Depositionprofile. Insgesamt nimmt bei V3_MLf der Anteil in PS und auf der ersten Stufe des NGI zugunsten der FPF ab.

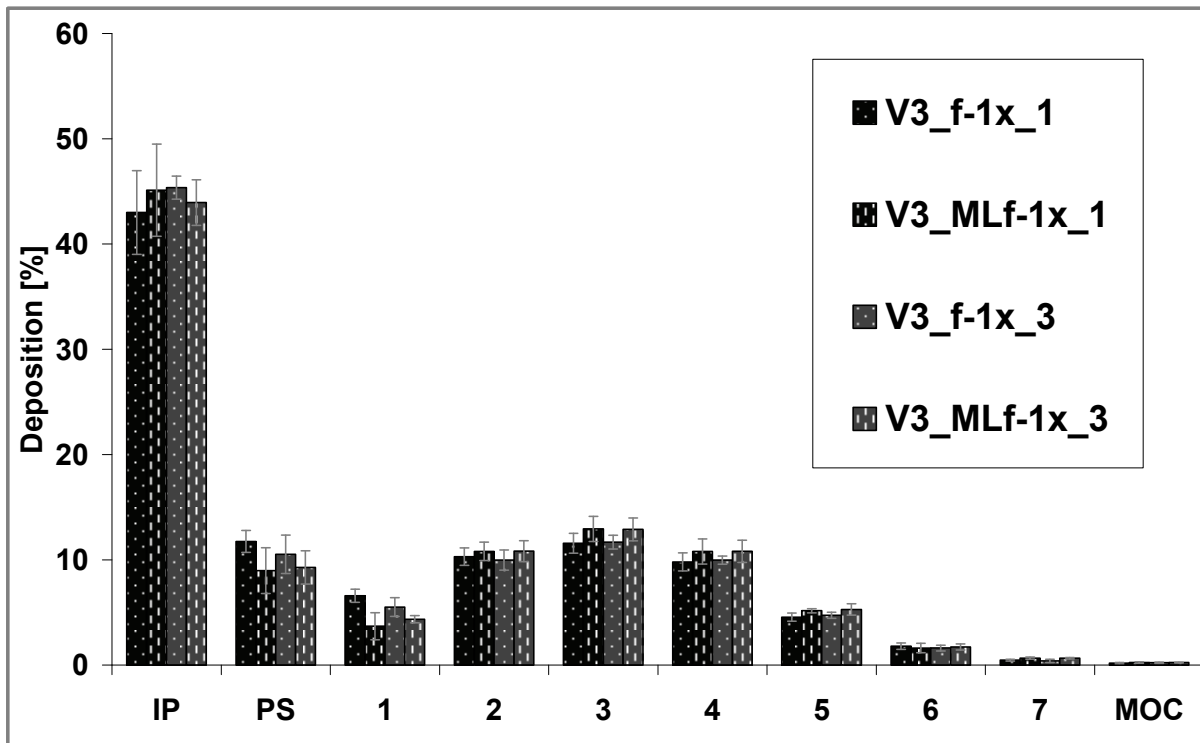


Abb. 5-57: DSCG fein (f) und DSCG fein+ML006 (MLf), einfache (1x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

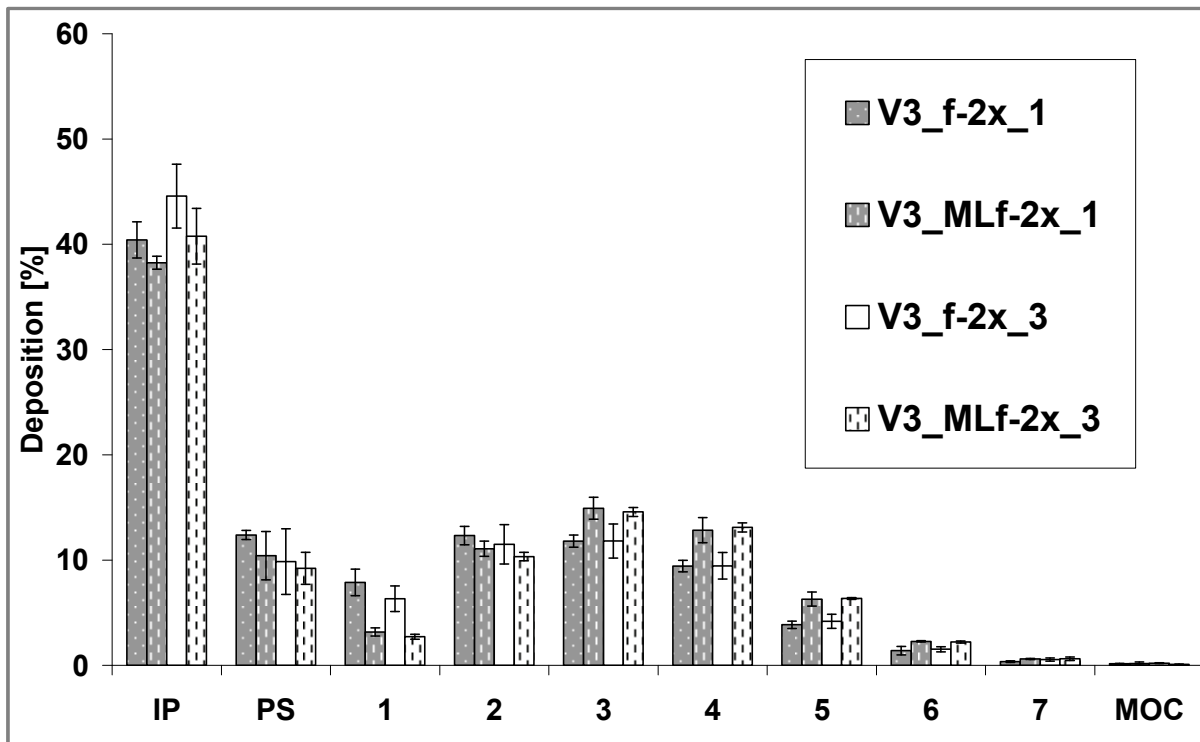


Abb. 5-58: DSCG fein (f) und DSCG fein+ML006 (MLf), zweifache (2x) Co-Mikronisation, einfache (_1) und dreifache (_3) Wegstrecke

5.5.3 Zusammenfassung –

Einsatz von DSCG-Lactose-Co-Mikronisaten

Eine zusammenhängende Betrachtung aller Ergebnisse zeigt, dass der Erfolg eines Versuchsansatzes mittels Co-Mikronisation deutlich von der Ausganggröße der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe abhängt. Bei grober Ausgangsware fungieren deren große Partikel, egal ob Wirk- oder Hilfsstoff, als eine Art Trägermaterial für den feinen Wirkstoffanteil. Somit haften feine Wirkstoffpartikel an diesen größeren Partikeln an. Da die großen Partikel bzw. deren Fragmente keinesfalls lungengängig sind und sich der anhaftende Wirkstoff nur schwer von ihnen trennt und sich stattdessen gemeinsam mit den groben Partikeln in Vorabscheider und auf den ersten Stufen des NGI abscheidet, resultiert insgesamt eine verringerte FPF. Andererseits kann bei Einsatz feiner Lactose und bereits feinem DSCG als Ausgangssubstanzen einer Co-Mikronisation eine deutliche Verbesserung der Re-Dispergierbarkeit der Softpellets erzielt werden, was wiederum an einem absoluten FPF-Anstieg von bis zu 10 % deutlich wird.

Des Weiteren konnte kein klarer Einfluss der zurückgelegten Vibrationsstrecke ausgemacht werden. So reduzierte die Verdreifachung der Strecke zwar tendenziell erneut die Re-Dispergierbarkeit der Softpellets, jedoch fehlte dieser Einfluss bei einigen Chargen völlig bzw. wurde eine gegenteilige Tendenz erkennbar. Die Co-Mikronisation verläuft mit Blick auf das NGI-Ergebnis am erfolgreichsten, wenn bereits von feiner Lactose und feinem DSCG ausgegangen wird. Nur ist ein solcher Ansatz im Prinzip mit einer gewöhnlichen Mischung mikronisierter Lactose und mikronisiertem DSCG vergleichbar. Und dieser Ansatz wurde auch bereits in Form der Chargen V2 in Kapitel 5.4 durchgeführt. In beiden Fällen führt die Kombination mit Lactose zu einer erhöhten Re-Dispergierbarkeit der Pellets, erkennbar am Anstieg der

FPF. Daher stellt sich die Frage, welches Verfahren – Mischung oder Co-Mikronisation – unter idealen, gleichen Bedingungen zum besseren Ergebnis führt. In Abbildung 5-59 sind noch einmal die Feinpartikelfractionen der besten Charge des Mischungsansatzes V2 und der besten Charge der Co-Mikronisation V3 im Vergleich mit ihren jeweiligen Bezugschargen ohne Lactosezusatz zusammengefasst dargestellt.

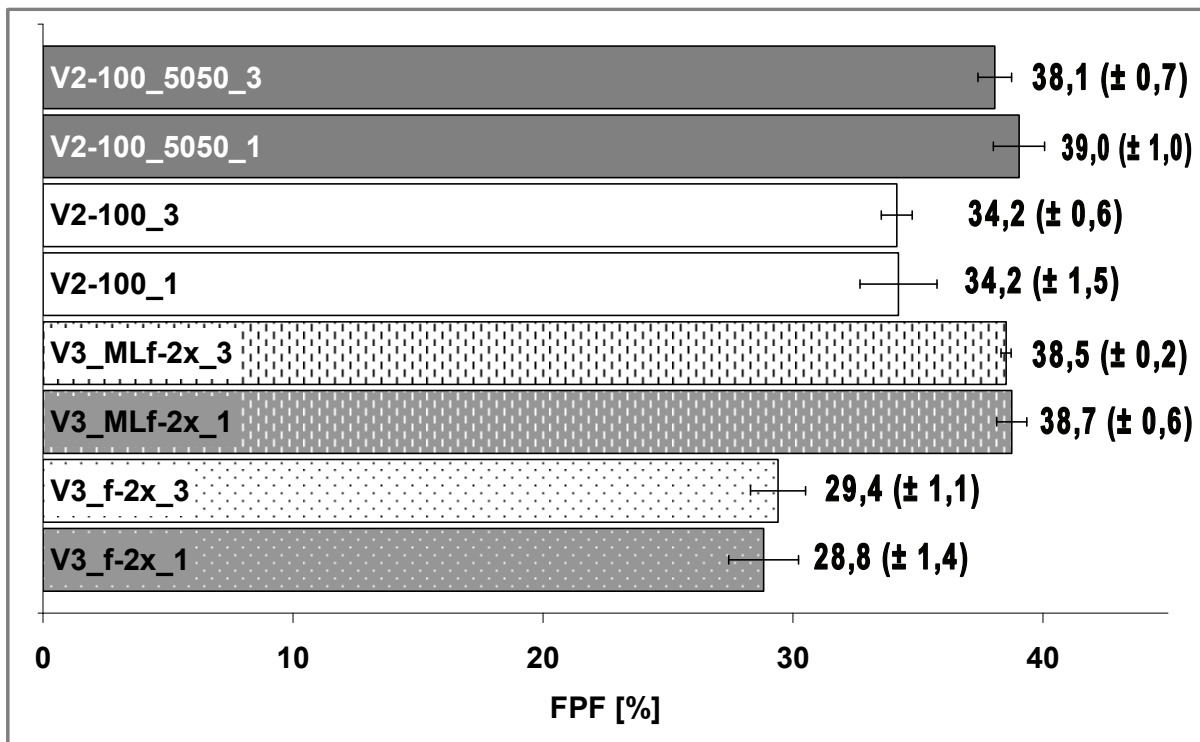


Abb. 5-59: Mischung (V2) und Co-Mikronisation (V3), beste resultierende Chargen im Vergleich zu den ihnen entsprechenden reinen DSCG-Chargen

Eine normale Mischung mit mikronisierter Lactose im Verhältnis 50:50 zeigte im Falle von Charge V2-100_5050 einen FPF-Anstieg von in etwa 5 % gegenüber ihrer analogen, reinen DSCG-Charge V2-100. Die Co-Mikronisation erhöhte bei Charge V3_MLf2x (DSCG fein + ML006, zweifache Co-Mikronisation) die FPF um bis zu 10 % gegenüber der reinen DSCG-Vergleichscharge V3_f-2x. Da zwangsläufig in beiden Fällen jeweils von einer anderen DSCG-Charge ausgegangen werden musste, einerseits DSCG_jm2 bei V2 (siehe 5.4.1) und andererseits

DSCG_fein bei V3 (siehe 5.5.1) ist eine direkte Vergleichbarkeit beider Verfahren nicht gegeben. Somit soll als nächstes dieser Vergleich ermöglicht werden, indem beide Chargen, V2-100_5050 und V3_MLf-2x mittels des jeweils anderen Verfahren produziert werden.

5.6 Herstellung von Softpellets

aus DSCG-Lactose-Mischung und -Co-Mikronisat im Vergleich

Um zu klären, ob eine Co-Mikronisation der gewöhnlichen Mischung im vorliegenden Fall bezüglich erreichbarer FPF überlegen ist, soll in diesem Ansatz die beste Co-Mikronisations-Charge V3_MLf-2x mittels normaler Mischung hergestellt und die zuvor beste Mischungs-Charge V2-100_5050 co-mikronisiert werden. Da sich bei der Co-Mikronisation ein Einfluss der Vibrationswegstrecke als unwesentlich erwiesen hat, wird in diesem Ansatz ausschließlich die einfache Wegstrecke zur Herstellung der Softpellets verwendet. Die folgende Abbildung 5-60 fasst die Erhöhung der FPF um 5 bzw. 10 % durch Lactose-Zusatz gegenüber den reinen DSCG-Chargen bei einfacher Wegstrecke zusammen.

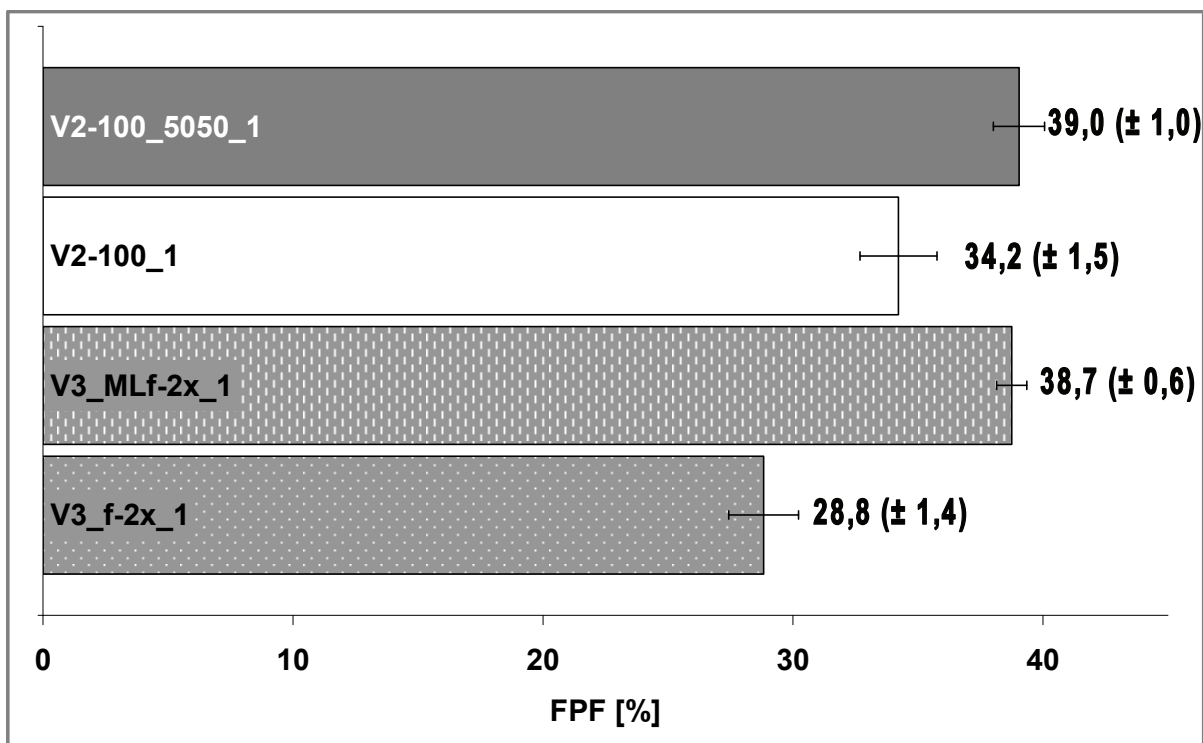


Abb. 5-60: Mischung (V2) und Co-Mikronisation (V3), Vergleich mit reinem DSCG

5.6.1 Durchführung

Aus der Co-Mikronisations-Charge V3_MLf-2x resultierte durch einfache Mischung (siehe 5.4.1) die Charge V4-Mix-MLf-2x. Natürlich wurden vor dem Mischen beide Ausgangsmaterialien zweimal bei entsprechendem Mahldruck von 10 bar durch den Jet-O-Mizer gegeben, um identische Bedingungen bezüglich beider Substanzen im Vergleich zur Charge zweifacher Co-Mikronisation zu erzeugen. Analog dazu ergab die Co-Mikronisation (siehe 5.5.1) der Mischungscharge V2-100_5050 eine Charge der Bezeichnung V4-100_5050-CoM-2x_1. Der einfache Mischungsvorgang umfasste zuvor bei den Chargen V2 unter anderem ein Durchlaufen des Jet-O-Mizers bei einem für die Mischung reduzierten Kammerdruck von 2 bar. Dementsprechend wurden die Ausgangsmaterialien vor der Herstellung von V4-100_5050-CoM-2x der Vergleichbarkeit halber ebenfalls entsprechend vorbehandelt. Die sich bei beiden Chargen ergebenden Mischungshomogenitäten wurden nach dem unter 5.4.1 beschriebenen Verfahren ermittelt.

Die Softpellet-Herstellung erfolgte bei 100 Hz und einfacher Vibrations-Wegstrecke. Zur aerodynamischen Charakterisierung diente erneut der Oxis-12µg-Turbohaler bei einer NGI-Flussrate von 60 l/min und drei Durchgängen pro Charge.

5.6.2 Ergebnis

Die Mischungscharge V4-Mix zeigt den bereits bei den Mischungen von V2 beschriebenen, gegenüber dem Sollgehalt von 1,5 mg leicht erhöhten Gehalt an DSCG mit 1,64 mg ($\pm 0,06$ mg). Die co-mikronisierte Mischung aus mikronisierter Lactose und mikronisiertem DSCG hingegen weist mit 1,49 mg ($\pm 0,04$ mg) den exakten Sollgehalt auf.

Zunächst soll betrachtet werden, was passiert, wenn man die beste Co-Mikronisations-Charge gewöhnlich mischt. Abbildung 5-61 gibt das FPF-Ergebnis beider Ansätze im Vergleich mit der reinen DSCG-Charge wieder.

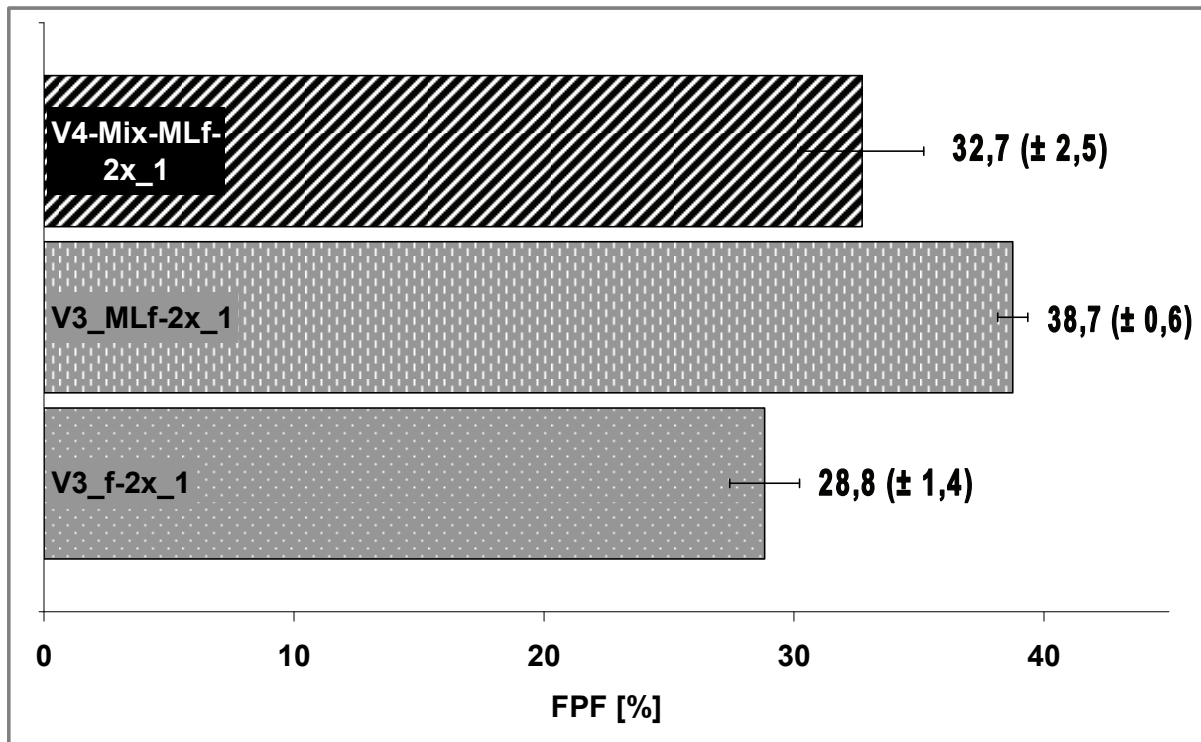


Abb. 5-61: beste V3-Co-Mikronisations-Charge, reine V3-DSCG-Charge und V4-Mischungscharge im FPF-Vergleich

Man sieht deutlich, dass der FPF-Anstieg von in etwa 10 % durch Co-Mikronisation gegenüber der reinen DSCG-Charge V3_f-2x_1 durch eine einfache Mischung nicht erreicht werden kann. Ein Einfluss unterschiedlicher Partikelgrößenverteilung zwischen den einzelnen Chargen als Grund für die FPF-Unterschiede kann hierbei ausgeschlossen werden, da auch V3_f-2x und V4-Mix-MLf-2x eine zweifache Jet-O-Mizer-Passage bei einem Mahldruck von 10 bar erfahren haben. V4-Mix-MLf-2x wurde zudem ein weiteres Mal bei 2 bar im Jet-O-Mizer gemischt. Somit ist der Grund für die Überlegenheit der Co-Mikronisation gegenüber einfacher Mischung in diesem Fall ein anderer.

Beide Ausgangsmaterialien, Respitose ML006 und das verwendete DSCG, können als „fein“, jedoch nicht als vollständig mikronisiert bezeichnet werden, da beide noch einen gewissen Anteil an größeren Partikeln aufweisen (siehe Tabelle 5-5). Die homogene Kombination aus Lactose und DSCG hat sich bezüglich Re-Dispergierung dieser Mischung in Form von Softpellets als einfacher erwiesen als die Re-Dispergierung reiner DSCG-Softpellets. Der vermutliche Grund hierfür, eine Absenkung der interpartikulären DSCG-Auto-Adhäsionskräfte durch zwischengelagerte Lactosepartikel, wurde bereits diskutiert.

Aufgrund der unvollständigen Mikronisierung beider Partikelarten in V3_MLf-2x bzw. V4-Mix-MLf-2x ist das Zustandekommen einer homogenen 1:1-Kombination aus Lactose- und DSCG-Partikeln erschwert, vor allem wenn beide Substanzen mittels einfacher Mischung zusammengeführt werden. Dies wird auch an der vergleichsweise hohen Standardabweichung von Charge V4-Mix-MLf-2x in Abbildung 5-61 deutlich. Im Falle einer Co-Mikronisation wird hingegen durch intensivierten Partikelkontakt dieser Vorgang einer homogenen Kombination erleichtert.

Zumindest stellt dies einen möglichen Erklärungsansatz dar, zumal sich im Folgenden bei Charge V4-100_5050-CoM-2x ein anderes Bild zeigt, wie Abbildung 5-62 verdeutlicht. Die einfache Mischung aus mikronisierter Lactose und mikronisiertem DSCG in Form von Charge V2-100_5050 erreicht insgesamt eine FPF von 39 %. Durch Co-Mikronisation beider mikronisierter Substanzen lässt sich anhand von Charge V4-100_5050_CoM-2x zwar eine gleich hohe FPF erreichen, jedoch keinerlei Steigerung gegenüber der gewöhnlichen Mischung. Dieses Ergebnis unterstützt somit den oben genannten Erklärungsversuch.

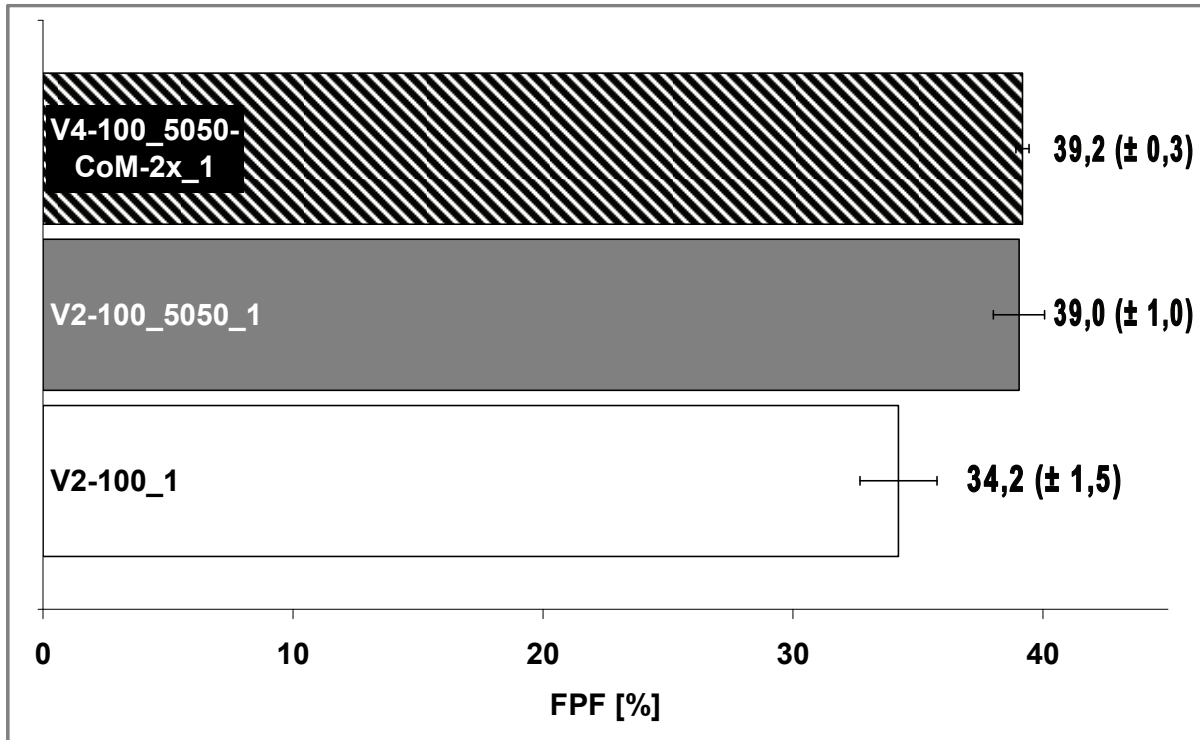


Abb. 5-62: beste V2-Mischungs-Charge, reine V2-DSCG-Charge und V4-Co-Mikronisations-Charge im FPF-Vergleich

Da eine vollständige Mikronisierung sowohl der Lactose als auch des DSCG, wie in Charge V2-100_5050 der Fall, eine homogene 1:1-Kombination von Lactose- und DSCG-Partikeln ermöglicht bzw. vereinfacht, reicht eine einfache Mischung der Substanzen zur vollständigen Erzielung dieser Kombination aus. Natürlich führt auch die Co-Mikronisation von Charge V4-100_5050-CoM-2x zu dieser vollständigen Kombination. Allerdings ist keine Steigerung eines Zustandes homogener 1:1-Kombination möglich, damit auch keine zusätzliche Erleichterung der Re-Dispergierung und folglich auch keine weitere Erhöhung der FPF. Eine zudem interessante Beobachtung, die diese Erklärung stärkt, ist, dass in allen Fällen eine maximale FPF von 39 % erreicht und nicht überschritten wird, unabhängig davon, ob die per HELOS ermittelte theoretische Maximal-FPF wie im Fall von Charge V3-MLf-2x bei 61 % (siehe Abbildung 5-41 unter 5.5.1) oder bei 80 % im Fall von Charge V2-100_5050 und V4-100_5050-CoM-2x liegt (siehe

Abbildung 5-27 unter 5.4.1). Egal ob Co-Mikronisation oder Mischung mikronisierter Substanzen – eine pelletierte, homogene Lactose-DSCG-Kombination erreicht mit 39 % FPF ihr Maximum.

5.6.3 Zusammenfassung –

DSCG-Lactose-Mischung und -Co-Mikronisat im Vergleich

Es konnte gezeigt werden, dass im Falle vollständig mikronisierter Substanzen eine einfache Mischung bei einem Kammerdruck von 2 bar ebenso gute FPF-Ergebnisse bei Re-Dispergierung daraus hergestellter Softpellets liefert wie dieselbe, mittels Co-Mikronisation bei einem Kammerdruck von 10 bar produzierte Charge.

Weisen die zu kombinierenden Substanzen jedoch noch einen gewissen Anteil größerer Partikel auf, lässt sich durch einfache Mischung keine vollständig homogene Kombination aus Individualpartikeln beider Substanzen erreichen. Eine Co-Mikronisation kann hingegen diese Kombination verbessern und dadurch zu vereinfachter Re-Dispergierung aus der Mischung produzierter Softpellets führen. Als Schlussfolgerung mit Praxisrelevanz lässt sich somit folgende Überlegung anstellen. Für den Fall einer effektiven Kombination aus Wirk- und Hilfsstoff zur pulmonalen Applikation in Form von Softpellets bedarf es entweder vollständiger Mikronisation der Einzelsubstanzen mittels Luftstrahlmahlung und anschließender Luftstrahlmischung oder man verzichtet bei gewisser Feinheit der Ausgangsmaterialien auf einen zusätzlichen Produktionsschritt zur vollständigeren Mikronisation und kombiniert Zerkleinerung und Mischung in einem effizienten Schritt der Co-Mikronisation. Diese Möglichkeit muss selbstverständlich im Einzelnen abhängig von der vorliegenden Situation abgewogen werden, stellt allerdings bei gegebenen Umständen eine interessante, effizientere Alternative dar.

5.7 Reproduzierbarkeit des Vibrationsverfahrens

Als nächster Aspekt soll ein kleiner Versuchsansatz die Reproduzierbarkeit des Vibrationsverfahrens zur Herstellung von Softpellets deutlich machen.

5.7.1 Durchführung

Im Rahmen des Ansatzes V2 wurde aus reinem DSCG_{jm2} bei 100 Hz und einfacher Wegstrecke auf der Vibrationseinheit eine Charge mit der Bezeichnung V2-100_1 hergestellt und aerodynamisch charakterisiert. Nun wurde eine analoge Charge aus dem gleichen Material und unter gleichen Bedingungen im Zuge von Ansatz V4 produziert, die die Bezeichnung V4-100_1 trägt. Zwischen der Herstellung von V2-100_1 und V4-100_1 lag insgesamt ein Zeitraum von sechs Monaten mit mehrfachen kompletten Auseinander- und Wiederaufbau der Vibrationseinheit zu Reinigungszwecken nach der Produktion diverser Chargen. Somit kann die Produktion der gleichen Charge nach Verstreichen eines halben Jahres durchaus als Indiz für die Reproduzierbarkeit des Verfahrens an sich herangezogen werden. Die Dispergierung zur aerodynamischen Charakterisierung der Chargen erfolgte in beiden Fällen mittels Oxis-12 μ g-Turbohaler und einer NGI-Flussrate von 60 l/min.

5.7.1 Ergebnis

Das in Abbildung 5-63 gezeigte Depositionsprofil beider Chargen deutet auf eine hohe Ähnlichkeit in ihrem Dispergier-Verhalten hin.

Bei genauerer Betrachtung fällt lediglich in Bezug auf IP- und PS-Deposition ein Unterschied auf. Nun ist jedoch erneut darauf hinzuweisen, dass das Abscheiden von Partikeln in IP und PS oftmals in gewisser Weise einhergeht. Im Bereich des 90°-Winkels des IP scheiden

sich im Falle der Softpelletanalyse undispergierte Agglomerate durch Impaktion, d.h. Prall auf die Wandung, ab. Entweder verbleiben diese im weiteren zeitlichen Verlauf des angelegten Flusses zum Großteil dort oder lösen sich und landen – falls keine weitere Dispergierung erfolgt – im PS. Ob eine weitere Dispergierung erfolgt ist, erkennt man schließlich an der Deposition auf den weiteren Stufen des NGI und letztlich an der resultierenden FPF, die für die beiden Chargen in Abbildung 5-63 dargestellt ist und in beiden Fällen 34 % beträgt. Die Standardabweichung ist im Fall von Charge V2 etwas erhöht, aber eine Vergleichbarkeit beider Chargen in Bezug auf das Depositionsverhalten ist gegeben. Daher lässt dieses Ergebnis auf eine deutliche Reproduzierbarkeit des angewandten Vibrationsverfahrens schließen.

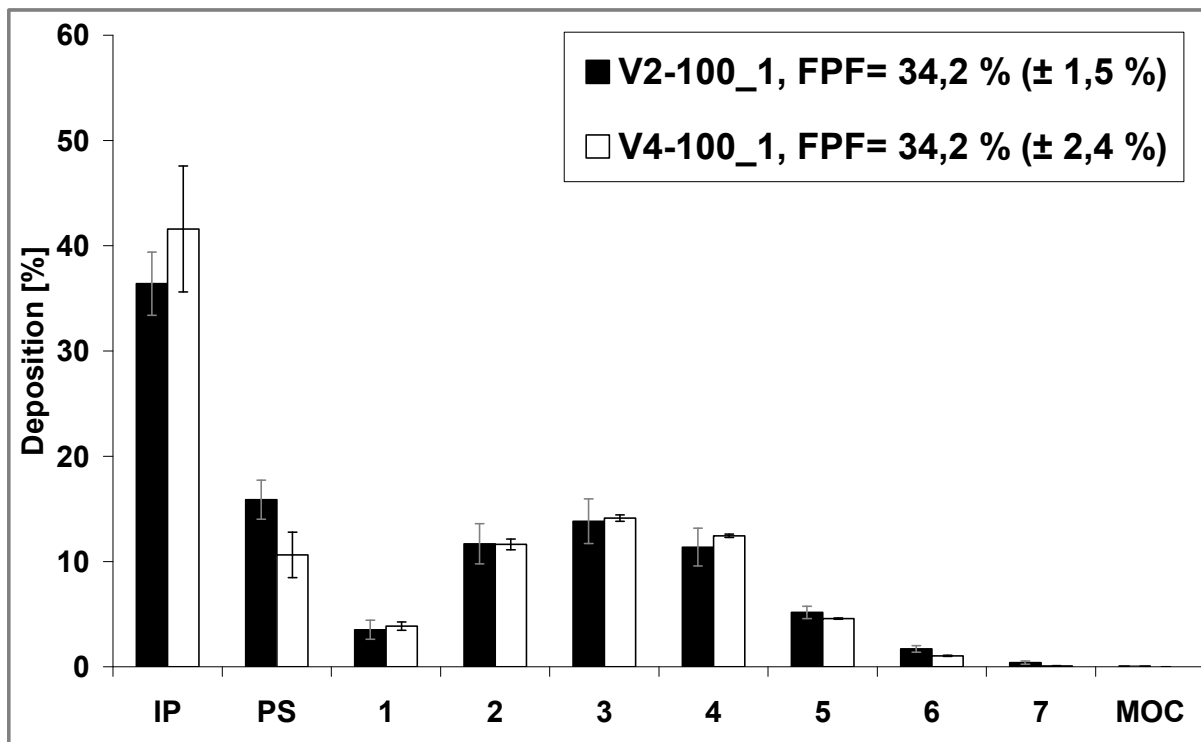


Abb. 5-63: analoge DSCG-Chargen, Zeitabstand der Herstellung sechs Monate

5.7.3 Zusammenfassung –

Rückschluss auf die Reproduzierbarkeit des Vibrationsverfahrens

Die Chargen V2-100_1 und V4-100_1 zeigen ein nahezu identisches Depositionsverhalten und eine vergleichbare FPF. Diese Beobachtung spricht für die Reproduzierbarkeit des Vibrationsverfahrens, zumal die verglichenen Chargen nicht etwa unmittelbar hintereinander sondern mit großem zeitlichem Abstand zueinander produziert wurden. Darüber hinaus erfolgte innerhalb dieses Zeitraumes eine 10- bis 15-malige De- und Re-Konstruktion des kompletten Versuchsaufbaus, d.h. die Metallfolie wurde hierbei aus ihrer Fixierung zwischen den Aluminiumwinkeln mit 10 Schrauben pro Seite zur Reinigung entfernt (siehe 5.2), die vier doppelseitigen Klebepunkte ebenso oft erneuert und auch die Frequenzgeneratoren an- und abgebaut.

5.8 Verhalten der Softpellets bei verlängerter Vibrationsstrecke

Nachdem sich im Rahmen der Versuchsreihe V3 eher widersprüchliche Resultate hinsichtlich eines Einflusses der auf der Vibrationseinheit zurückgelegten Wegstrecke auf die bei Re-Dispergierung hergestellter Softpellets erzielte FPF zeigten, soll dieser Parameter nun näher betrachtet werden.

Wie bei der anfänglichen Beschreibung des Vibrationsverfahrens gezeigt, benötigen die Start-Pellets etwa 30 Sekunden, um eine einfache Wegstrecke von ca. 33 cm auf der Vibrationsfolie zurückzulegen. Eine Erhöhung der Wegstrecke kann allerdings unter Umständen gewünscht sein und zur besseren Ausrundung der hergestellten Softpellets führen.

Da im Folgenden diese Wegstrecke auf das bis zu 50-fache erhöht werden soll, wird an dieser Stelle ein weiterer Aspekt wichtig. Während der gesamten Dauer des Herstellungsprozesses steht das verwendete DSCG im direkten Kontakt mit der Raumluft. Diese konnte durch entsprechende Vorkehrungen zur Vermeidung von Feuchtigkeitsquellen innerhalb des Raumes über die gesamte Zeitdauer dieser Arbeit relativ konstant zwischen 35 und 44 % rF gehalten werden. Speziell wurde hierbei darauf geachtet, dass eine relative Feuchte von 44 % nicht überschritten und auch möglichst nicht erreicht wurde, da bekanntlich ab diesem Wert Kapillarkräfte zunehmend das Adhäsionsverhalten von pulverförmigen Substanzen bestimmen können [Podczeck, 1998]. Zudem wurden die Zeiten, in denen Wirk- und Hilfsstoffe ungeschützt der Umgebungsfeuchte ausgesetzt waren, möglichst kurz gehalten. Die geringen Herstellungszeiten bei Verwendung des neuen Verfahrens ließen dies zu. Wenn man sich das charakteristische Verhalten des DSCG hinsichtlich Adsorption von Wasserdampf vor Augen führt (siehe 3.1) wird deutlich, dass bei einer Erhöhung der Zeitdauer der Herstellung, wie in diesem Fall mit Vor- und Nachbereitung der einzelnen

Passagen auf annähernd 30 Minuten bei 50-facher Wegstrecke, die Änderung im Verhalten des DSCG durch Feuchteaufnahme aus der Umgebungsluft nicht unberücksichtigt bleiben sollte.

5.8.1 Durchführung

DSCG_{jm2} wurde bei einfacher Wegstrecke und beibehaltener Herstellung der Start-Pellets mittels 355µm-Sieb und einer Vibration von 100 Hz zu Softpellets ausgerundet. Die entstehende Charge entspricht der im vorigen Kapitel verwendeten Charge V4-100_1. Nun wurde ein Teil der Softpellets aus V4-100_1 neun weitere Male über die Vibrationsfolie gegeben, was einer 10-fachen Gesamtwegstrecke entspricht. Hierdurch ergab sich Charge V4-100_10. Es folgte ein erneutes 40-faches Zurücklegen der Wegstrecke einer von Charge V4-100_10 abgefassten Softpelletmenge, so dass sich hieraus die Charge V4-100_50 ergab, die schließlich insgesamt die 50-fache Wegstrecke auf der Vibrationsfolie zurückgelegt hat. Während dieser Herstellung wurde ein Teil der Softpellets aus Charge V4-100_1 einschichtig in einem Glas-Petrischälchen offen im Raum stehen gelassen. Die ermittelte relative Feuchte der Umgebungsluft betrug hierbei 42 % bei einer Raumtemperatur von 23,5°C. Diese Charge erhielt die Bezeichnung V4-100_1_RF. Um einen Vergleich des Verhaltens der reinen DSCG-Chargen mit Chargen, denen Lactose zugesetzt wurde, zu ermöglichen wurde zudem die Co-Mikronisationscharge V3-MLf-2x_1 (siehe 5.6) einer 10- und 50-fachen Wegstrecke unterzogen.

Im Anschluss wurden alle hergestellten Softpellet-Chargen mittels Oxis-12µg-Turbohaler und NGI bei einer Flussrate von 60 l/min in drei Durchgängen pro Charge aerodynamisch charakterisiert.

5.8.2 Ergebnis

Abbildung 5-64 zeigt den direkten FPF-Vergleich der vier reinen DSCG-Chargen.

Selbst bei einer 50fachen Erhöhung der Wegstrecke liegt die Abnahme der erzielten FPF im Bereich der Standardabweichungen.

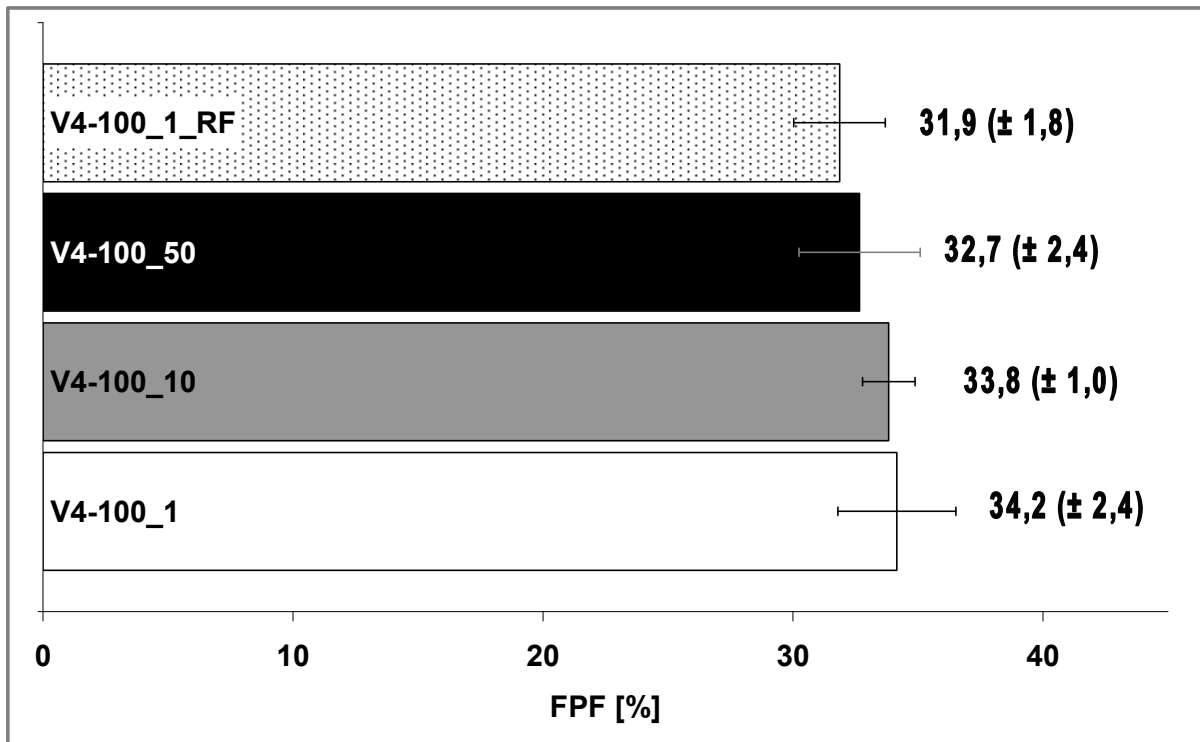


Abb. 5-64: V4-DSCG-Charge, Wegstrecke und Luftfeuchte, FPF-Vergleich

Auch im Fall der Luftfeuchte-Charge V4-100_RF kann man, wenn überhaupt, nur von einer tendenziellen Abnahme der FPF sprechen. Abbildung 5-65 zeigt das Ergebnis der mittels Lactosezusatz produzierten Chargen. Auch hier zeigt sich ein ähnliches Ergebnis. Erwähnenswert ist zumindest, dass mit zunehmender Wegstrecke die Standardabweichung der ermittelten FPF-Werte zunimmt. Es stellt sich jedoch die Frage, ob der Grund hierfür tatsächlich in der erhöhten Wegstrecke oder vielmehr in der Versuchsdurchführung liegt.

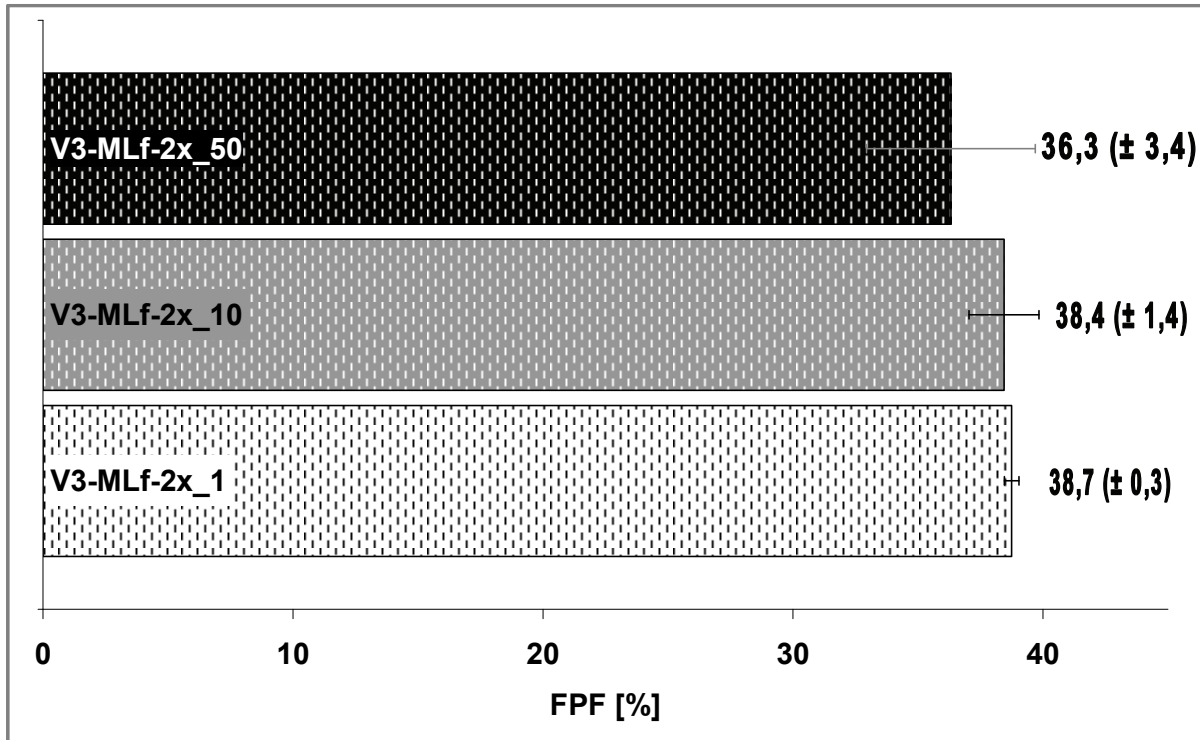


Abb. 5-65: V4-DSCG-Lactose-Chargen, unterschiedliche Wegstrecke

5.8.3 Zusammenfassung –

Einfluss der verlängerten Vibrationsstrecke

Eine Erhöhung der auf der Vibrationseinheit zurückgelegten Wegstrecke führt zu keiner eindeutigen Abnahme der Re-Dispergierbarkeit untersuchter Softpellet-Chargen. Dies konnte bisher in vorigen Versuchen nicht eindeutig gezeigt werden, und auch bei einer extremen Wegstreckenerhöhung liegen erkennbare Schwankungen im Bereich der Standardabweichungen.

Zudem scheint die Umgebungsluftfeuchte während der Herstellung, trotz der hohen Hydrophilie des DSCG, keine entscheidende Rolle zu spielen, wenn sie bewusst niedrig gehalten wird. Bei den bisherigen Versuchen konnte aufgrund des geringen Zeitbedarfes zur Softpelletherstellung mit Hilfe des Vibrationsverfahrens und durch entsprechende Vorkehrungen im Produktionsraum ein Einfluss der Umgebungsluftfeuchte verhindert werden. Im Hinblick auf eine Anwendung des Verfahrens im größeren Maßstab mit verschiedensten Wirk- und Hilfsstoffen sollte auf diese

Tatsache jedoch ein erhöhtes Augenmerk gerichtet werden. Die Herstellung in einem Raum direkt kontrollier- und einstellbarer Feuchte konnte im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht erfolgen. Der alternative Einsatz einer sogenannten „Glove-Box“, d.h. eines Containers, der den Versuchsaufbau von der Umgebungsatmosphäre des Raumes abschirmt und ebenfalls eine Regulierung der Luftfeuchte ermöglicht [Enclosure, 2008], schien als nicht praktikabel.

5.9 Verhalten der Softpellets

bei unterschiedlicher Lagerungs-Luftfeuchte

Der Einfluss der Luftfeuchte auf DSCG ist bekanntermaßen nicht zu unterschätzen (siehe 3.1). Neben der Umgebungsluftfeuchte während der Herstellung, spielt diese in großem Maße auch über den Zeitraum der Lagerung eine wichtige Rolle. In der folgenden Versuchsreihe soll betrachtet werden, wie sich die 24-stündige Lagerung einer mittels Vibrationsverfahren produzierten DSCG-Softpelletcharge bei sechs unterschiedlichen relativen Feuchten von 0 % bis 75 % auf das Re-Dispergierverhalten bei anschließender aerodynamischer Charakterisierung auswirkt und wie sich hierbei ebenso behandelte Kombinationspellets aus DSCG und Lactose verhalten.

5.9.1 Durchführung

Zur Einlagerung der Softpellets bei verschiedenen Luftfeuchten wurden sogenannte Hygrostatenbäder verwendet. Hierbei handelt es sich um gesättigte Lösungen von Salzen, über denen sich in einem geschlossenen Raum (z.B. Glas-Exsikkator) bei konstanter Temperatur eine bestimmte relative Feuchte einstellt [DIN 50008, 1981]. Die fünf verwendeten Salzlösungen und die daraus resultierenden relativen Feuchten fasst Tabelle 5-6 zusammen. Für die zusätzliche Trocknung bei 0 % rF wurde zudem der Boden eines sechsten Exsikkators mit Diphosphorpentoxid (Phosphor(V)-oxid, P_4O_{10}) gefüllt.

Bei der Charakterisierung des DSCG zeigte sich anhand einer DVS-Messung das enorme Wasseraufnahmevermögen. Um somit sicherzustellen, dass die Wasseraufnahme bei den einzelnen Feuchtestufen innerhalb der Exsikkatoren abgeschlossen und ein entsprechendes Gleichgewicht erreicht ist, wurde als Einlagerungsdauer ein Zeitraum von 24 Stunden gewählt.

Tab. 5-6: relative Luftfeuchte rF [%] über wässrigen, gesättigten Salzlösungen bei einer konstanten Temperatur von 20°C (nach DIN 50008)

gesättigte Salzlösung		Löslichkeit [g/100g H ₂ O]	relative Luftfeuchte rF [%] (± 2%)
Name	chemische Bezeichnung		
Natriumchlorid	NaCl	36	75
Natriumnitrit	NaNO ₂	82	66
Magnesiumnitrat	Mg(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	71	54
Kaliumcarbonat	K ₂ CO ₃ ·2H ₂ O	112	44
Kaliumacetat	CH ₃ COOK	228	23

Unmittelbar nach der jeweiligen Entnahme wurden die Softpellets in einen Oxis-12µg-Turbohaler gefüllt und sofort am NGI bei 60 l/min vermessen.

Bei den eingelagerten Softpellets handelte es sich in allen Fällen um Charge V4-100_1, so dass im Folgenden beispielsweise ein Index von „_54 %“, die bei einer relativen Feuchte von 54 % eingelagerte Probe bezeichnet. Zum Vergleich wurden – analog zu den Ansätzen V2-100_5050 – entsprechende 50:50-Mischungen aus dem in den V4-Chargen verwendeten DSCG_jm2 und mikronisierter Respitose MC001 nach dem unter 5.4.1 beschriebenen Verfahren hergestellt. Beide Ansätze wurden bei 100 Hz und einfacher Vibrationsstrecke produziert, schließlich zur Einlagerung portioniert und in Glas-Petrischalen abgefasst in die jeweiligen Exsikkatoren gestellt.

5.9.2 Ergebnis

Erwartungsgemäß zeigen insbesondere höhere relative Einlagerungsluftfeuchten einen deutlich negativen Einfluss auf das Re-Dispergierverhalten der Softpellets.

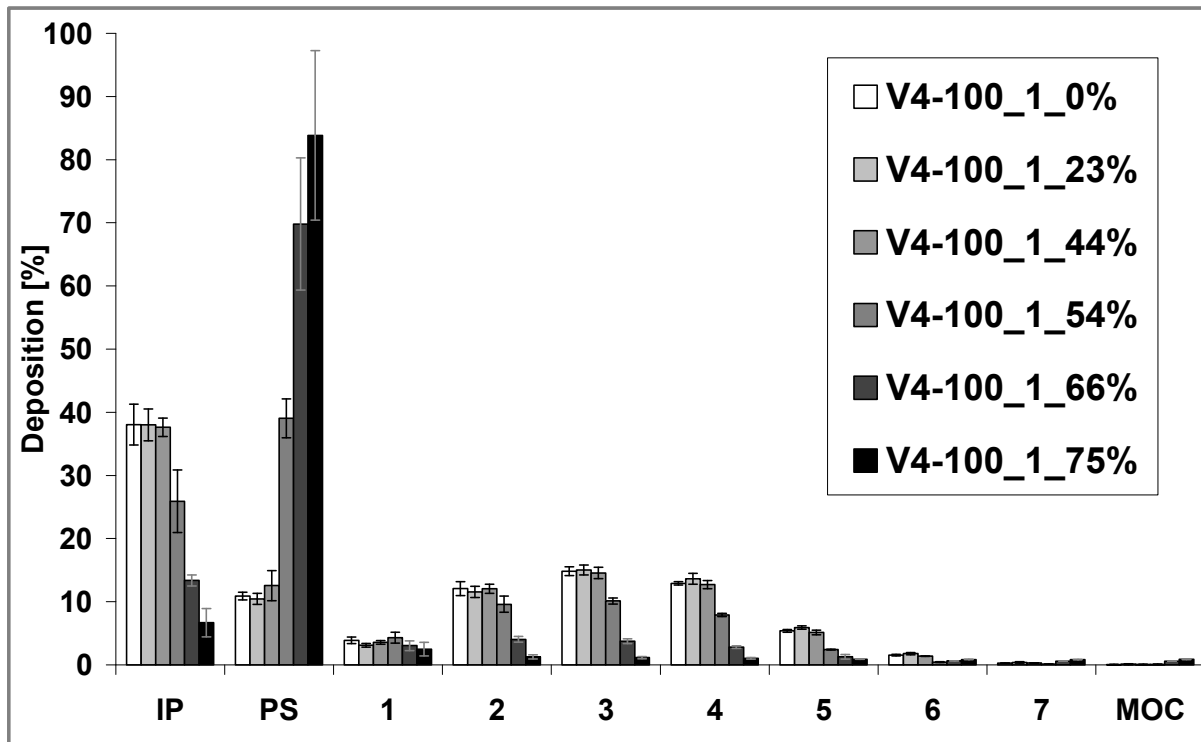


Abb. 5-66: V4-DSCG-Chargen, 24 h eingelagert bei unterschiedlichen Luftfeuchten

Die Abbildung 5-66 zeigt immense Unterschiede des Depositionsverhaltens der eingelagerten Chargen. Man kann festmachen, dass jenseits einer relativen Luftfeuchte von 44 %, d.h. mit Charge V4-100_1_54%, ein enormer Anstieg des im PS abgeschiedenen Anteiles in Form von groben Softpellet-Fragmenten beginnt. Diese Fragmente scheinen derart stabil, dass selbst ein aufgrund ihrer Größe unvermeidlicher Kontakt mit der Wandung des IP dort von Charge V4-100_1_54% zu V4-100_1_75% einen kontinuierlich abnehmender Anteil an impaktierten DSCG hinterlässt. Die Deposition auf den Stufen 3 bis 7 des NGI nimmt mehr und mehr ab, bis dass bei Charge V4-100_1_75% ein Anteil von über 90 % in IP und PS verbleibt.

Dementsprechend kann man von einer deutlichen Reduktion der FPF mit zunehmender Lagerungsfeuchte ausgehen. Abbildung 5-67 verdeutlicht die FPF-Reduktion gemeinsam mit der per DVS ermittelten relativen Menge an adsorbiertem Wasser in Abhängigkeit der unterschiedlichen Luftfeuchten.

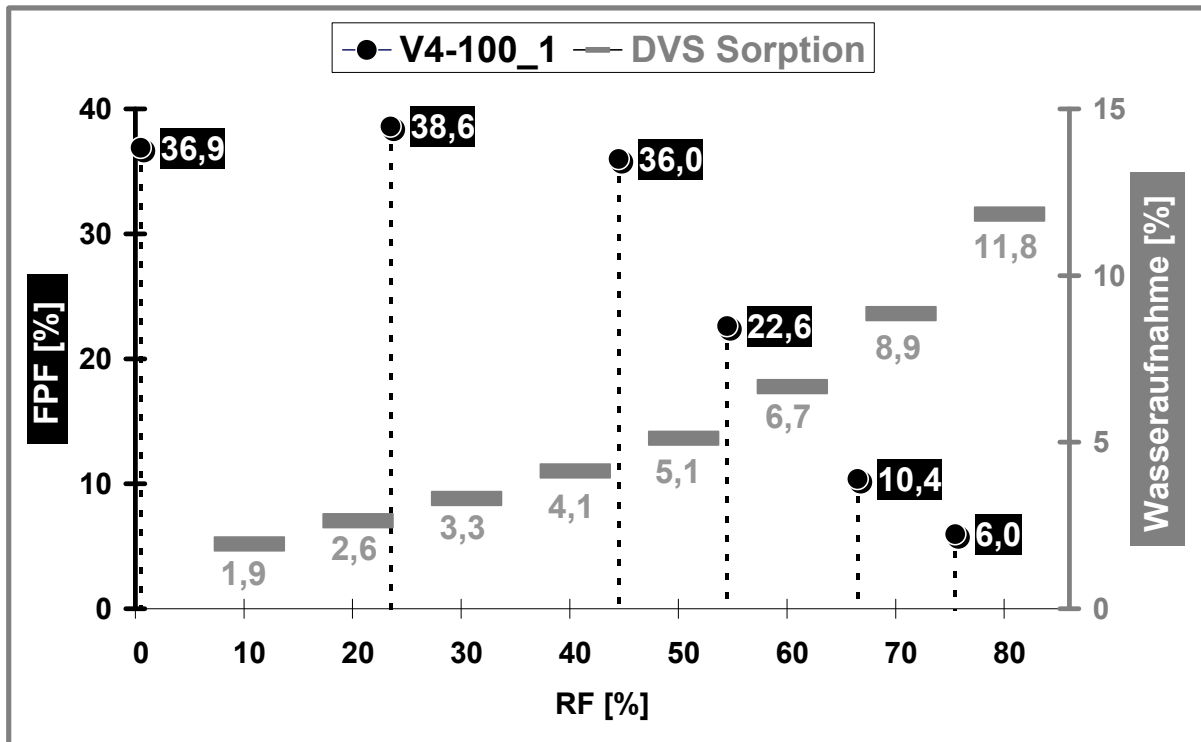


Abb. 5-67: kombinierte Darstellung aus FPF-Ergebnis der eingelagerten Chargen und Wasseraufnahme des DSCG laut DVS-Analytik

Auf der sekundären Ordinate der Abbildung findet man somit die auf die DSCG-Ausgangsmasse der DVS-Messung bezogene relative Wasseraufnahme, die hier bei 80 % rF ihr Maximum mit 11,8 % erreicht. Eine verstärkte Wasseraufnahme des DSCG beginnt bei einer Feuchte zwischen 60 und 70 %. In diesem Bereich kommt es auch mit Charge V4-100_1_66% bezogen auf die FPF zu einem massiven Einbruch. Sie halbiert sich, ausgehend von zuvor 22,6 % bei Charge V4-100_1_54%. Diese FPF von V4-100_1_54% mit 22,6 % ist bereits das Resultat einer

vorigen, extremen FPF-Reduktion, denn bei Charge V4-100_1_44% betrug die FPF noch 36 %.

Somit lassen sich insgesamt zwei Bereiche ausmachen, in denen die Abnahme der FPF besonders deutlich wird. Zum einen ist dies der Bereich zwischen 40 und 50 % rF, vermutlich weil hier interpartikuläre Kapillarkräfte in den Vordergrund treten, zum andern der Bereich jenseits 60 % rF, da hier die Wasseraufnahme des DSCG bis auf insgesamt über 10 % sprunghaft zunimmt. Die folgende Abbildung 5-78 gibt das Depositionsprofil der DSCG-Lactose-Chargen wieder. Es lässt sich hier bereits auf den ersten Blick feststellen, dass ein Lactosezusatz zu keinerlei Unterschieden führt.

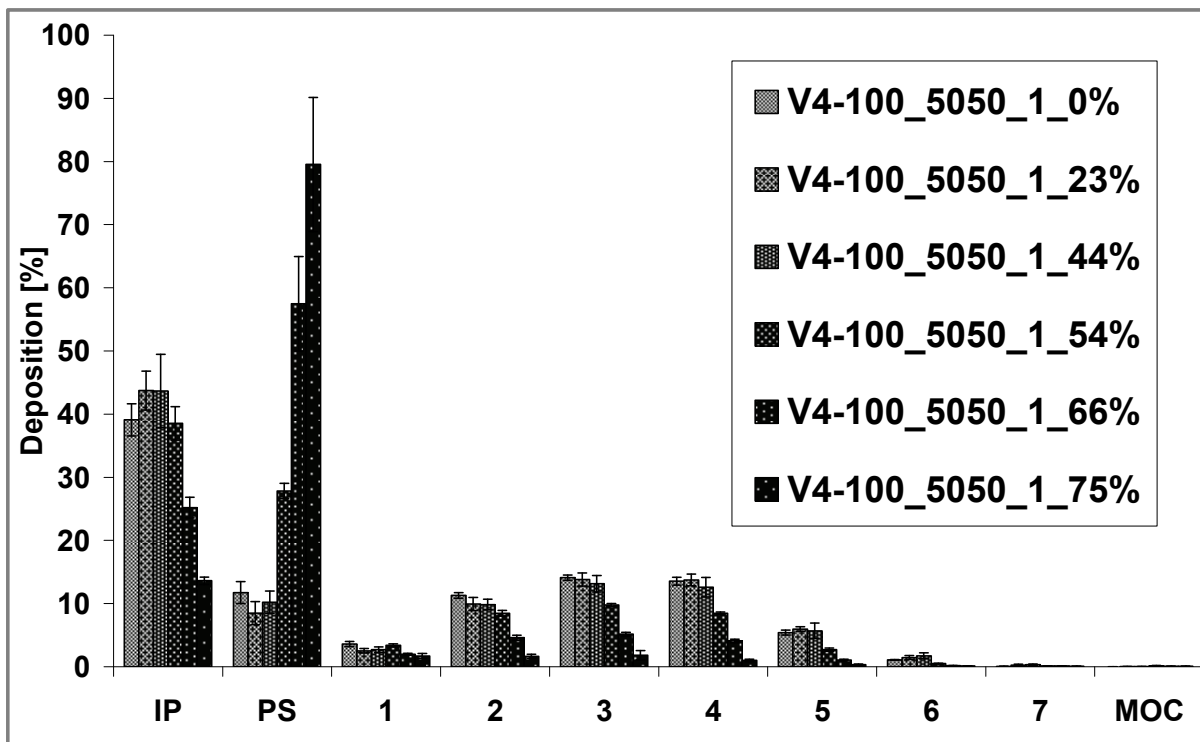


Abb. 5-68: V4-DSCG-Lactose-Chargen,
24 h eingelagert bei unterschiedlichen Luftfeuchten

Auf eine zusätzliche Darstellung der Feinpartikelfractionen der Mischungspellets wurde an dieser Stelle verzichtet, da die Werte ab einer Feuchte von 44 % mit denen der in Abbildung 5-67 gezeigten DSCG-Chargen identisch sind.

5.9.3 Zusammenfassung –

Einfluss der Luftfeuchte auf DSCG-Softpellets

Die Erwartungen eines eindeutigen Einflusses der Lagerungsluftfeuchte konnten bestätigt werden. Deutlich zeigten sich oberhalb einer relativen Luftfeuchte von 44 % unmittelbare Effekte einsetzender Kapillarkondensation und deren additiver Beitrag zur interpartikulären (Auto-)Adhäsion in einer Abnahme des Re-Dispergiervermögens der Softpellets – unabhängig davon, ob diese mit oder ohne Lactosezusatz hergestellt wurden. Die FPF nahm im Falle einer Lagerung bei oberhalb 60 % rF auf in etwa ein Viertel des Ausgangswertes ab und erreichte schließlich mit 6 % bei Charge V4-100_1_75% ihr Minimum. Bei der Konstruktion des Turbohalers wurde dieser bekannte negative Zusammenhang zwischen Lagerungsluftfeuchte und Re-Dispergierverhalten der Softpellets in Form eines Trockenmittelreservoirs berücksichtigt [Wetterlin, 1988].

Insgesamt zeigt sich somit die relative Umgebungsluftfeuchte bei Herstellung und Lagerung als ernstzunehmender Faktor – auch im Falle der Produktion entsprechender Softpellets mittels neuen Vibrationsverfahrens.

5.10 Herstellung von Softpellets aus Budesonid

Im Rahmen der folgenden Versuchsansätze sollen mit Hilfe des Vibrationsverfahrens produzierte Budesonid-Softpellets mit den Budesonid-Softpellets aus dem Pulmicort-Turbohaler verglichen werden. Im Gegensatz zu den vorigen DSCG-Chargen ermöglicht dies ein direktes Abschätzen der Vergleichbarkeit mit einem im Handel befindlichen Produkt. Zudem handelt es sich um einen lipophilen Modell-Wirkstoff mit komplett anderen Eigenschaften (siehe 3.2).

5.10.1 Durchführung

Zunächst erfolgte eine laserdiffraktometrische Analyse des zur Herstellung der Pulmicort-Softpellets verwendeten Budesonids. Hierzu wurden aus dem Pulmicort-Turbohaler entnommene Softpellets in wässriger Dispersion mittels CUVETTE-Modul des HELOS vermessen. Die ermittelte Partikelgrößenverteilung wurde mit der des für die eigenen Ansätze verwendeten, mikronisiertem Budesonid verglichen. Im Anschluss sollte das Depositionsprofil der Pulmicort-Softpellets ermittelt und die mit ihnen erreichbare FPF bestimmt werden. Ein Pulmicort-400µg-Turbohaler wurde hierzu einer NGI-Analytik bei einer Flussrate von 60 l/min unterzogen. Zum Vergleich wurden unter Einsatz des Vibrationsverfahrens drei eigene Softpellet-Chargen aus dem mikronisierten Budesonid hergestellt. Die Produktionsparameter, d.h. eine Frequenz von 100 Hz bei dreifacher Wegstrecke, die Neigung der Einheit um etwa 7° zur Unterlage und anschließende Klassierung mittels 200µm-Sieb, wurden direkt von den vorigen DSCG-Chargen übernommen. Da das verwendete Budesonid eine hohe Neigung zur elektrostatischen Aufladung zeigte, wurde die Substanz selbst und alle pulverberührenden Teile vor Beginn des Herstellungsprozesses mit dem Haug Ionisationsstab behandelt. Bereits bei visueller Betrachtung der

Pulmicort-Softpellets fiel ihre relativ breite Größenverteilung auf. Da bei den DSCG-Ansätzen gezeigt werden konnte, dass die Größe der ausgerundeten Pellets annähernd der Breite der Start-Pellets und damit der verwendeten Siebgröße zur Herstellung der Start-Pellets entsprach, sollten in diesem Budesonid-Ansatz mit Blick auf die Größenverteilung der Pulmicort-Pellets unterschiedliche Siebgrößen eingesetzt werden. Zur Formung der Start-Pellets dienten daher Siebe der Größen 355, 425 und 500 μm . Insgesamt entstanden die Chargen VB2-100_355_3, VB2-100_425_3 und VB2-100_500_3. Die Zahl „100“ und der Index „_3“ der Bezeichnung kennzeichnen 100 Hz bzw. dreifache Wegstrecke. Diese drei Chargen wurden in einen entleerten Pulmicort-400 μg -Turbohaler gefüllt und analog mittels NGI analysiert. Des Weiteren wurden jeweils 100 mg aller drei VB2-Chargen und der Pulmicort-Vergleichcharge mittels QICPIC-Bildanalyse per GRADIS-Modul in drei Durchgängen vermessen, die Parameter Größe als EQPC („equivalent projection (area of a) circle“, Durchmesser des flächengleichen Kreises) und Sphärizität (siehe 2.3.1) ausgewertet und REM-Aufnahmen angefertigt. Anhand der Resultate sollte abschließend anhand von einer ausgewählten Charge betrachtet werden, ob eine Verlängerung der auf der Vibrationseinheit zurückgelegten Wegstrecken von drei auf zehn den Grad der Ausrundung der Softpellets erhöhen kann.

5.10.2 Ergebnis

Abbildungen 5-69 und 5-70 geben die bei der HELOS-Messung bestimmte Verteilungsdichte und Verteilungssumme des mikronisierten Budesonids und des Pulmicort-Budesonids wieder. Hierbei wird deutlich, dass das Handelsprodukt vollständig mikronisiertes Budesonid mit einem x_{50} von 2,0 μm enthält. Der x_{90} -Wert von 4,5 μm lässt bereits erkennen, was die Verteilungssumme in Abbildung 5-70 bestätigt. Mehr als 90 %

der Budesonidpartikel, genauer 94 %, liegen unterhalb einer Partikelgröße von 5 µm, was wiederum als Richtwert einer erreichbaren Maximal-FPF bei vollständiger Dispergierung dienen soll.

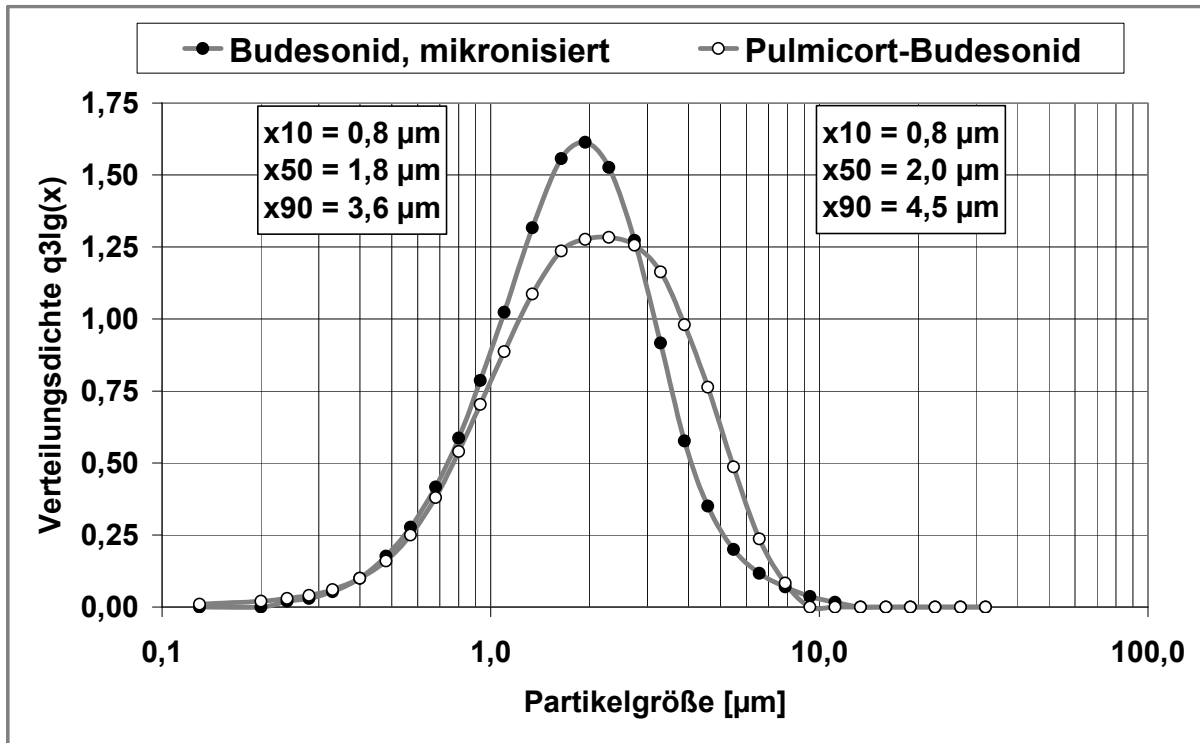


Abb. 5-69: Budesonid (HELOS CUVETTE, H₂O)

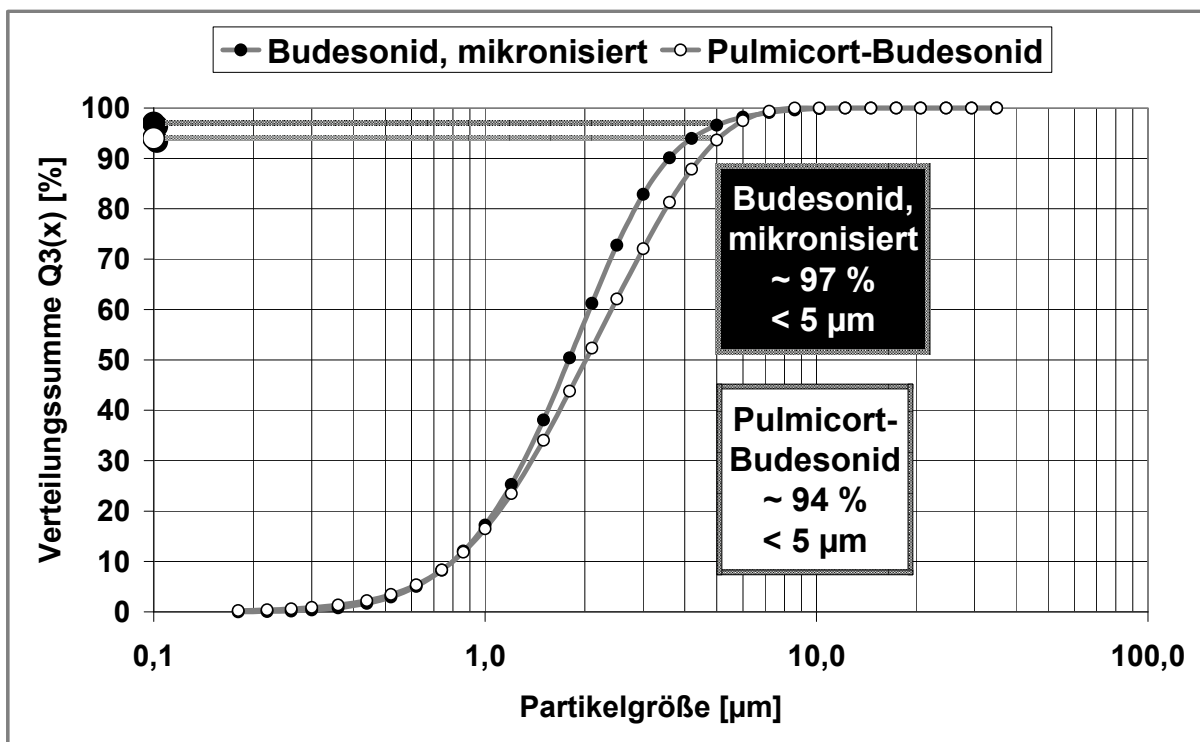


Abb. 5-70: Budesonid (HELOS CUVETTE, H₂O)

Auch im Fall des in den eigenen Ansätzen verwendeten Budesonids kann von einer vollständig mikronisierten Ware ausgegangen werden. Der Partikelanteil unterhalb einer Größe von 5 µm liegt mit etwa 97 % der Gesamtpartikel leicht oberhalb der 94 % des Pulmicort-Budesonids.

5.10.2.1 NGI-Analytik

Eine NGI-Analyse des Pulmicort-Turbohalers resultierte in dem in folgender Abbildung 5-71 gezeigten Depositionsprofil. Deutlich wird eine hohe Deposition im IP mit etwa 35 %. Diese Beobachtung und die ermittelte FPF von 47 % stimmen jedoch weitestgehend mit veröffentlichten Literaturwerten überein.

So ermittelt Borgström et al. eine Feinpartikelfraktion im Bereich von 44 bis 46 % im Falle des Pulmicort-Turbohalers [Borgström et al., 2005]. Wang et al. setzen zur Analyse des Pulmicort zwar den „Mark II Andersen Kaskaden Impaktor“ [Wang et al., 2006] ein, jedoch weist dieser wie der NGI denselben, standardisierten IP auf. Für diesen IP ist auch die Bezeichnung „USP-Throat“ gebräuchlich, angelehnt an die Festlegung auf charakteristische IP-Abmessungen im Rahmen des US-Arzneibuches [Roberts und Romay, 2005]. Eine von Wang et al. bestimmte IP-Deposition von $27,5 \pm 5,4$ % bei einer Flussrate von 60 l/min stimmt annähernd mit den in Abbildung 5-71 dargestellten 35 % überein.

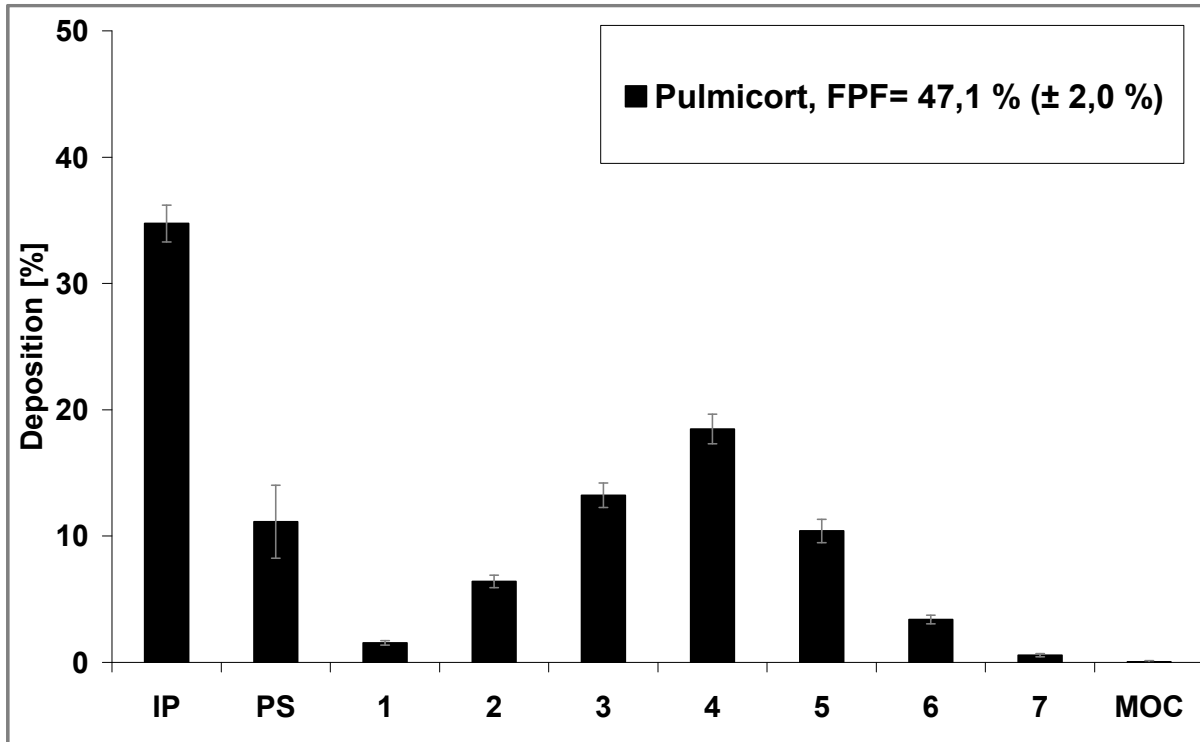


Abb. 5-71: Pulmicort, Turbohaler 60 l/min

Wie sich die IP-Deposition bei Analyse der eigenen drei Softpellet-Chargen verhält, kann ihren Depositionsprofilen in Abbildung 5-72 entnommen werden.

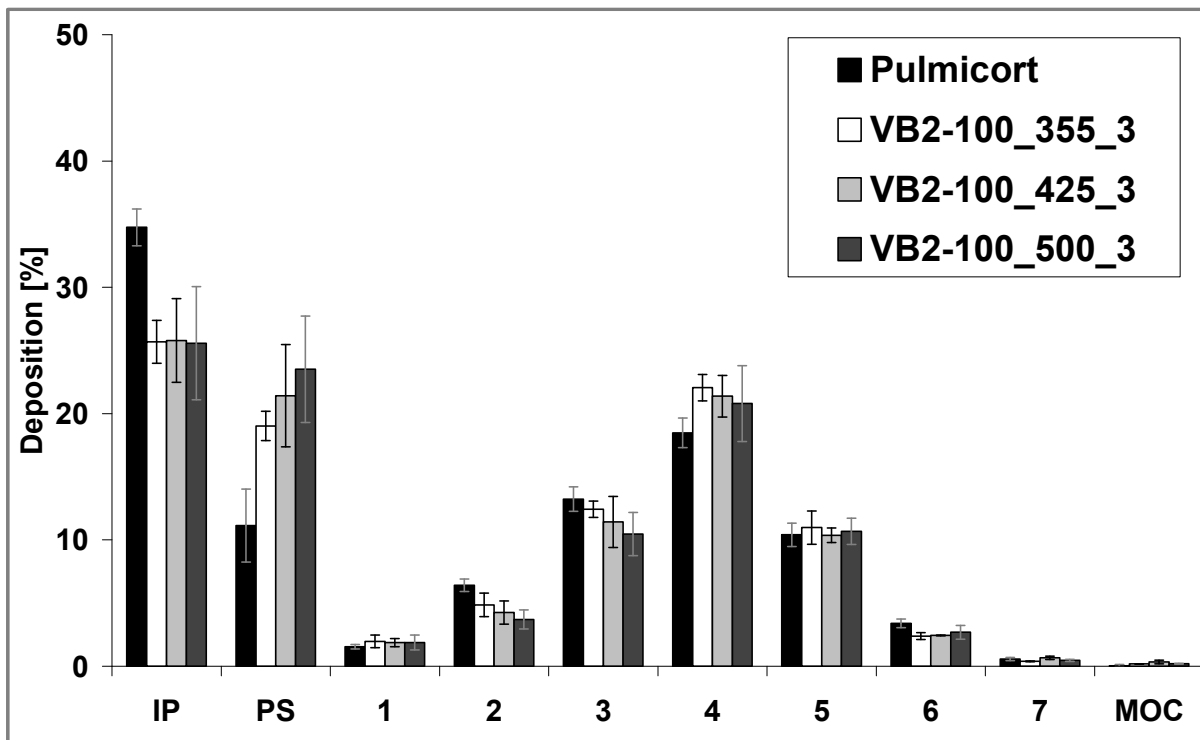


Abb. 5-72: Pulmicort im Vergleich zu den VB2-Chargen, Turbohaler 60 l/min

Die IP-Deposition verringert sich auf unter 30 %, wohingegen die PS-Deposition bei allen drei Chargen im Vergleich zu den Pulmicort-Ergebnissen ansteigt. Insgesamt lassen sich jedoch bei Verwendung der eigenen drei Softpellet-Chargen Feinpartikelfraktionen ermitteln, die allesamt im Bereich der 47 % des Pulmicort liegen (Abbildung 5-73).

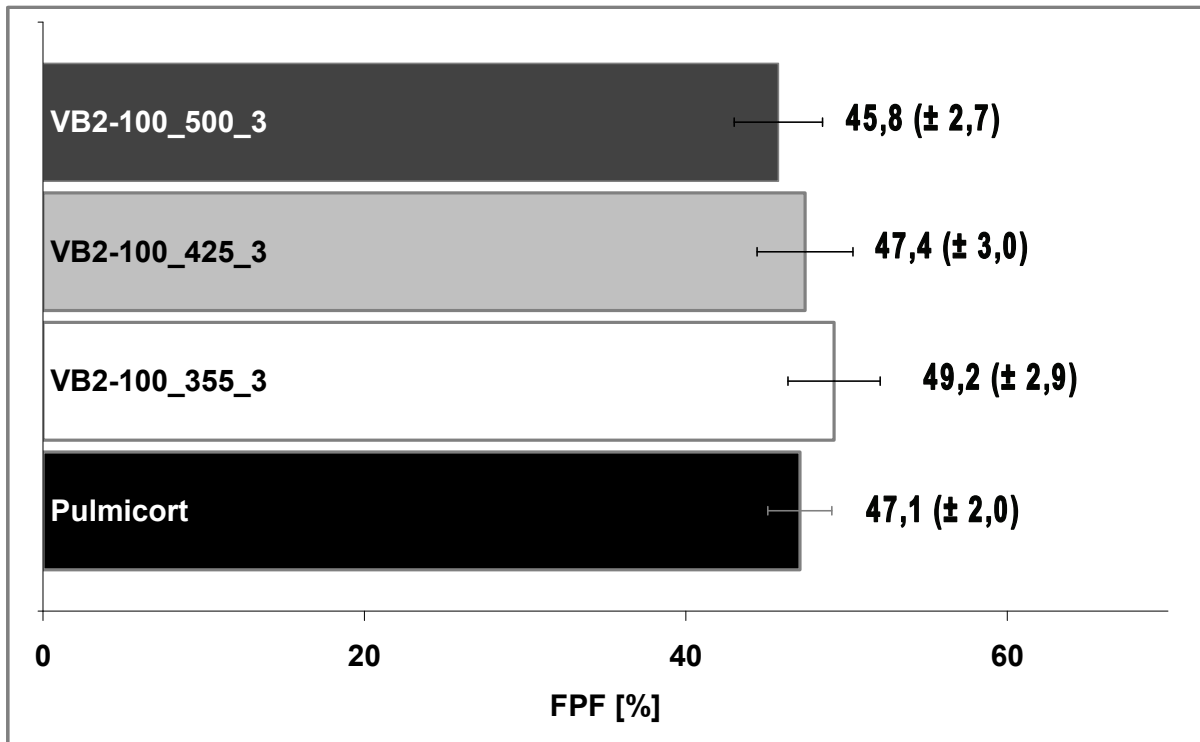


Abb. 5-73: FPF-Vergleich, Pulmicort und VB2-Chargen, Turbohaler 60 l/min

Die DD des Pulmicort-400µg-Turbohalers beträgt 320 µg Budesonid bei einer MD von 400 µg [FDA, 2006]. Die in den eigenen NGI-Analysen bestimmte DD für 10 Aktuationen des Pulmicort ist in Abbildung 5-74 im Vergleich zu der DD der eigenen VB2-Chargen dargestellt. Mit einer auf eine Aktuation umgerechneten Menge von 286 ± 15 µg konnte anhand einer NGI-Analyse die Angabe von 320 µg nur annähernd bestätigt werden. Die eigenen Softpellet-Chargen weisen, wie schon bei der FPF, ein mit den Pulmicort-Softpellets vergleichbares Verhalten auf. Schwankungen in der DD zwischen den einzelnen VB2-Chargen liegen im Bereich der jeweiligen Standardabweichungen.

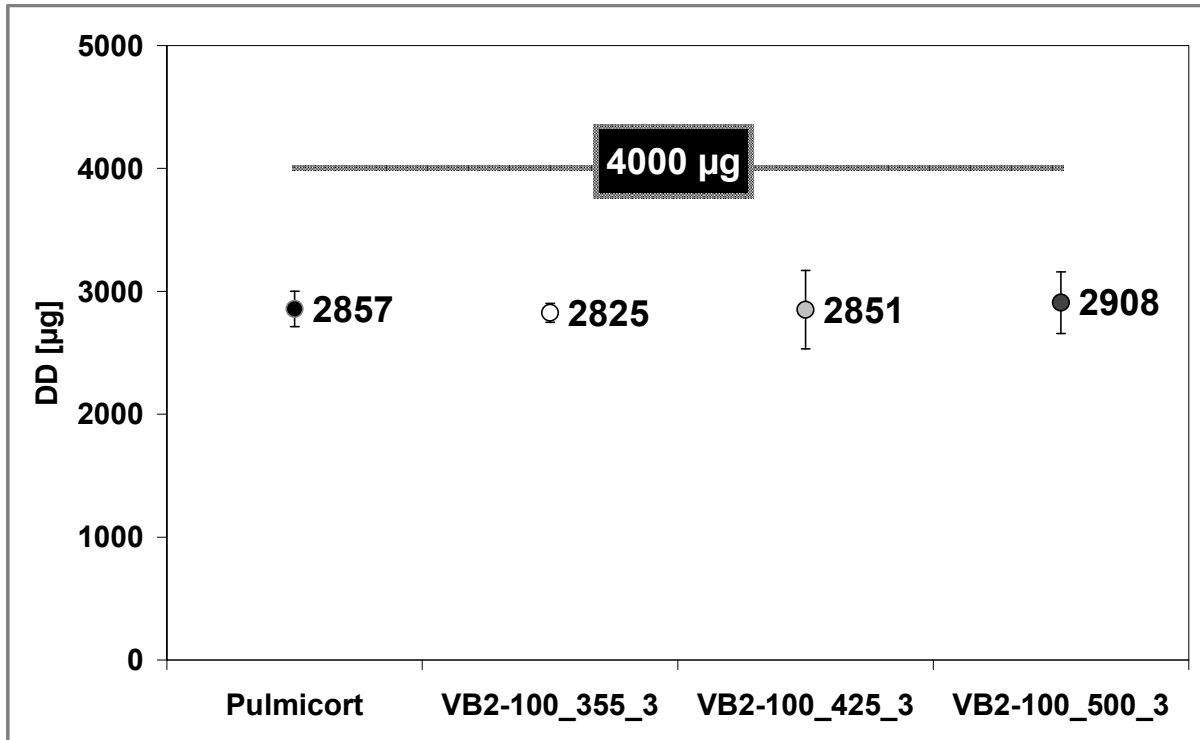


Abb. 5-74: delivered dose der Pulmicort- und VB2-Softpellets für 10 Aktuationen
(metered dose = 400 µg pro Aktuation)

5.10.2.2 Bildanalyse

In Abbildung 5-75 ist die mittels Bildanalyse bestimmte EQPC-Größenverteilung der Softpelletchargen als Verteilungsdichte der Volumenverteilung wiedergegeben. Systembedingt werden die Pulmicort-Softpellets in den grafischen Darstellungen der Ergebnisse als „VB1-Pulmicort“ bezeichnet. Die dargestellten Kurven entsprechen dem Mittelwert aus drei Einzelmessungen von jeweils 100 mg Softpellets. Die Entscheidung für diese Menge an Softpellets resultiert aus dem Füllgewicht eines Pulmicort-200µg-Turbohalers (104 mg, [FDA, 2006]). Deutlich erkennbar wird die Breite der Größenverteilung der Pulmicort-Charge. Das Ergebnis der in die Darstellung eingefügten x_{50} -Werte der einzelnen Chargen spiegelt sich in Verlauf und Lage der Kurven wieder. Hiernach zeigen die VB2-Chargen eine auffallend engere Verteilung mit einem jeweiligen Maximum im ungefähren Bereich der zu ihrer Herstellung verwendeten Siebgröße. Schlussfolgernd lassen sich somit

durch das Vibrationsverfahren Softpellets gezielter Größenverteilungen herstellen, beeinflussbar durch die zur Herstellung der Start-Pellets verwendete Siebgröße.

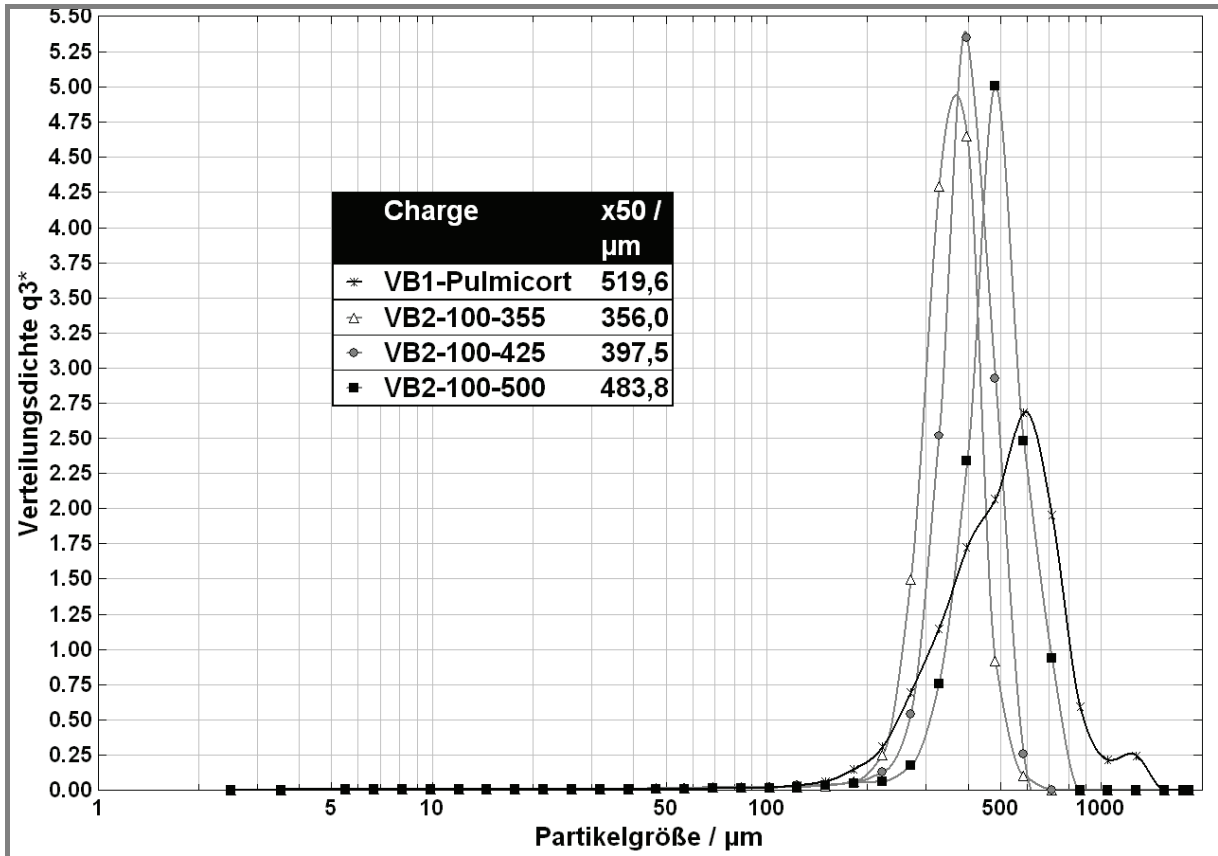


Abb. 5-75: EQPC-Größenverteilung, Verteilungsdichte der Verteilungssumme

Bezieht man die in Abbildung 5-76 dargestellte Sphärizität als Verteilungsdichte der Anzahlverteilung mit ein, wird eine mit Pulmicort vergleichbare Sphärizität der VB2-Chargen erkennbar, wobei die Pulmicort-Charge einen größeren Anteil an Softpellets mit einem Sphärizitäts-Wert von über 0,91 besitzt. Der Hauptanteil an Softpellets aller vier Chargen weist hierbei einen Wert zwischen 0,88 und 0,90 auf. Alle vier Chargen zeigen variierende Softpelletanteile mit einer Sphärizität unterhalb eines Wertes von 0,87.

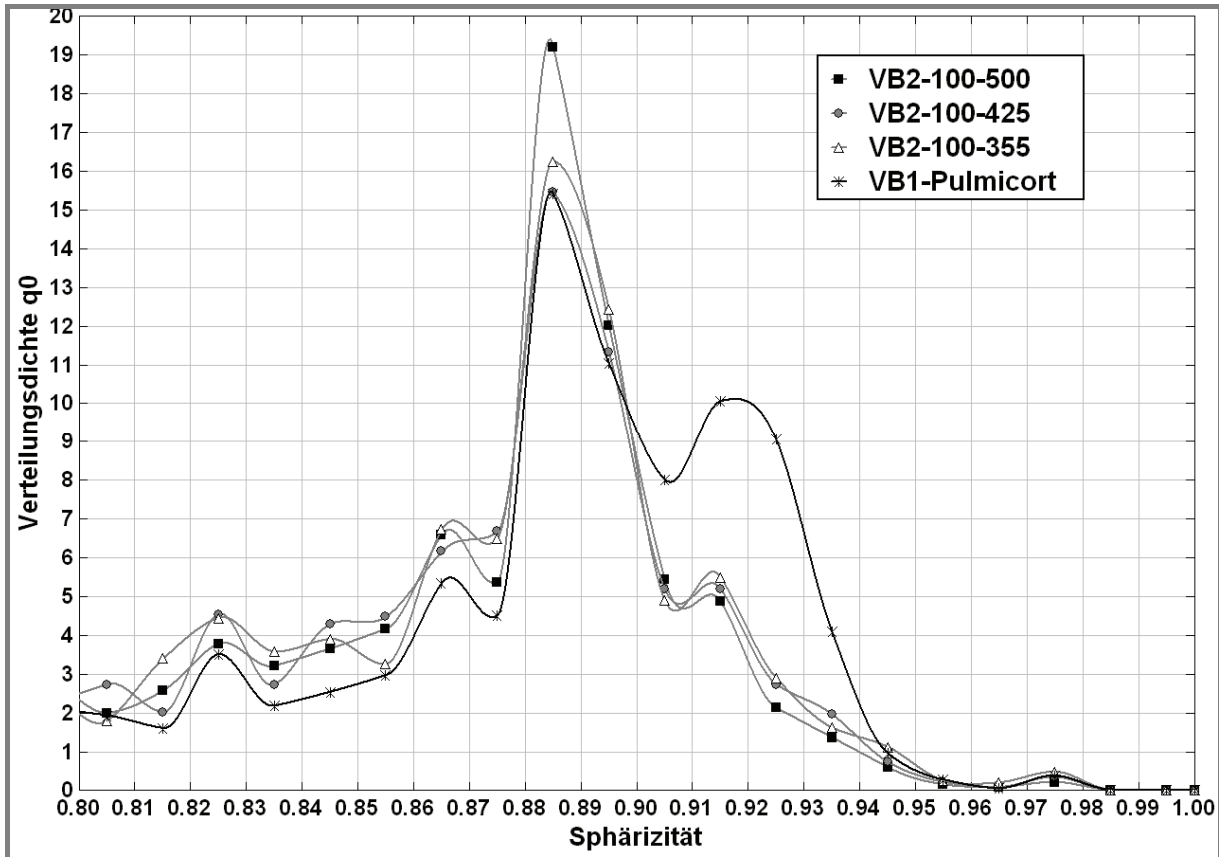


Abb. 5-76: Sphärizität, Verteilungsdichte der Anzahlverteilung

Ein Wert von 0,80 stellt in der Betrachtung intakter Softpellets die Untergrenze dar, da lediglich Softpellet-Fragmente und Feinanteil eine niedrigere Sphärizität aufweisen und deren Anteil aufgrund einer nach Herstellung erfolgten Klassierung marginal ist (siehe Abbildung 5-75). Um eine Abschätzung der Unterschiede zwischen den dimensionslosen Werten der Sphärizität zu ermöglichen, werden in Abbildung 5-77 drei Softpellets mit einer Sphärizität von 0,89 bis 0,93 im Vergleich dargestellt.

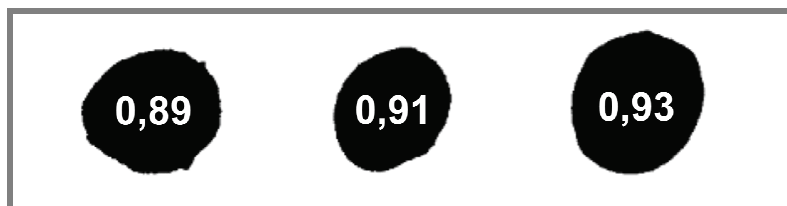


Abb. 5-77: Vergleich dreier Sphärizitäts-Werte

Die drei in Abbildung 5-77 abgebildeten Softpellets stammen aus den Messungen der Charge V1-Pulmicort und stellen jeweils das von der Kamera des QICPIC erfasste schwarz-weiß Bild dar. Sie sollen deutlich machen, wie fein die Unterschiede zwischen einem Sphärizitäts-Wert von beispielsweise 0,89 und 0,91 sind. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes kann von einer zufriedenstellenden, mit Pulmicort vergleichbaren Ausrundung der VB2-Chargen ausgegangen werden. REM-Aufnahmen der Charge VB2-100_500_3 im Vergleich zu Pulmicort unterstreichen dieses Ergebnis, wie Abbildungen 5-78 und 5-79 zeigt.

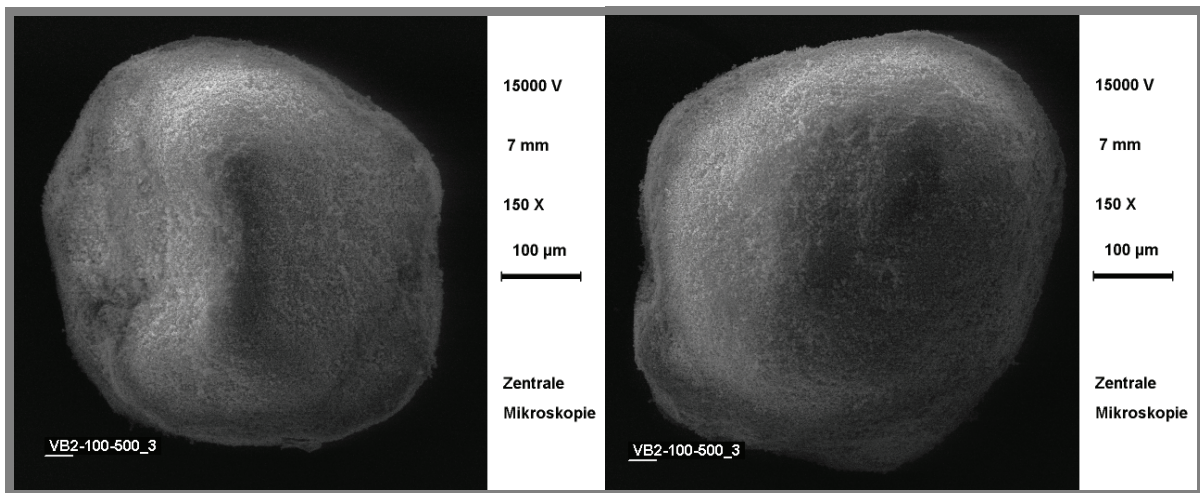


Abb. 5-78: REM-Aufnahmen der Charge VB2-100-500 (150fache Vergrößerung)

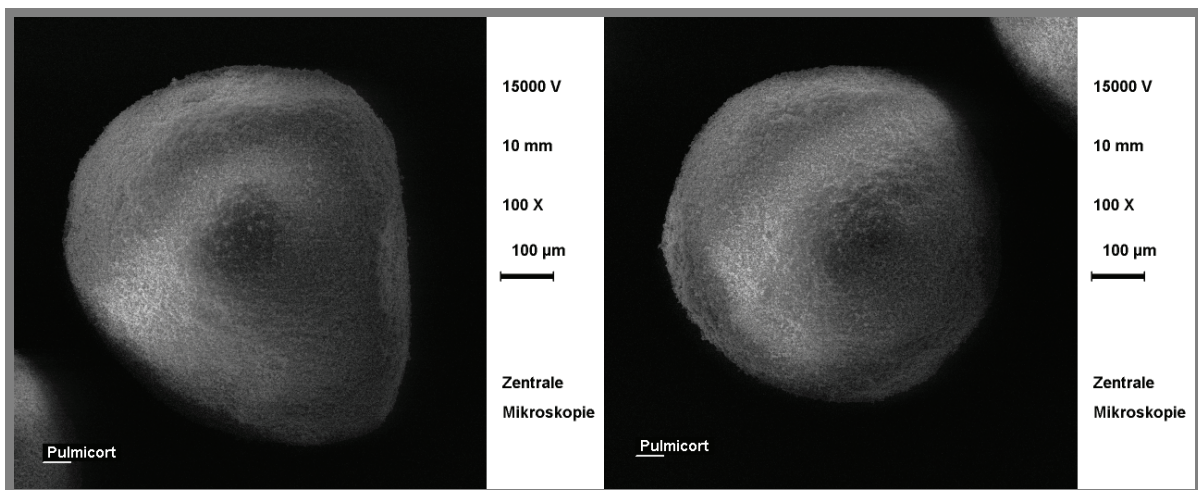


Abb. 5-79: REM-Aufnahmen der Pulmicort-Charge (100fache Vergrößerung)

Ob eine längere auf der Vibrationseinheit zurückgelegte Wegstrecke den Anteil an Softpellets mit Sphärizitäts-Werten größer als 0,91 erhöhen kann, sollte am Beispiel von Charge VB2-100_425_3 ermittelt werden. Die resultierende Charge VB2-100_425_3_10 ist dazu im Vergleich in Abbildung 5-80 zu sehen. Die Menge an Softpellets $> 0,91$ konnte offensichtlich nicht erhöht werden, wohl aber der Anteil von 0,88 bis 0,91. Da eine Verringerung des Softpellet-Anteils mit Sphärizitäts-Werten von 0,83 bis 0,88 den Grund hierfür darzustellen scheint, kann insgesamt auf eine bessere Ausrundung geschlossen werden.

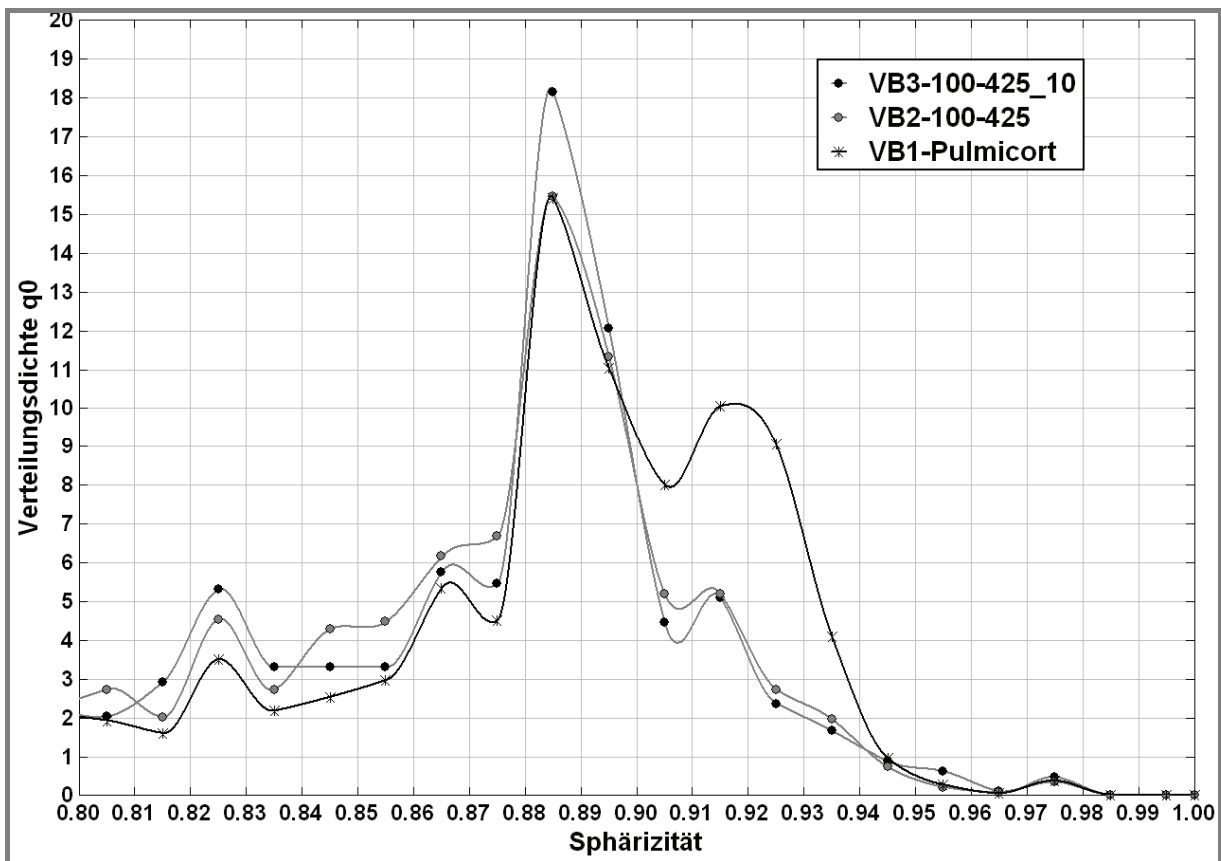


Abb. 5-80: Sphärizitäts-Vergleich,
 VB2-100-425_3 nach dreifacher und zehnfacher Wegstrecke

5.10.3 Zusammenfassung –

Budesonid-Softpellets im Vergleich mit Pulmicort-Softpellets

Mit Hilfe des Vibrationsverfahrens lassen sich auch bei der Verwendung von Budesonid aus Ausgangssubstanz mittels Sieb geformte Start-Pellets zu sphärischen Softpellets ausrunden. Die resultierenden Chargen zeigen eine mit dem Handelsprodukt Pulmicort vergleichbare Qualität bezüglich Morphologie und Verhalten bei aerodynamischer Charakterisierung. Wie anhand der Bildanalyse-Ergebnisse zu erkennen ist, bietet das Vibrationsverfahren zudem die Möglichkeit, gezielt Softpellets eines gewünschten Größenbereichs zu produzieren. Die Sphärizität der Vibrations-Softpellets stimmt weitestgehend mit der der Pulmicort-Softpellets überein, wobei jedoch die Pulmicort-Softpellets einen erhöhten Anteil an stärker ausgerundeten Pellets aufweisen. Hierbei muss jedoch erneut ein großer Vorteil des neuen Verfahrens im Hinblick auf die praktische Durchführung berücksichtigt werden. So lassen sich aus Budesonid mit einem deutlich verringerten Zeitaufwand von lediglich ein bis zwei Minuten Softpellets in einer mit dem Handelspräparat vergleichbaren Qualität produzieren.

5.11 Herstellung von Softpellets aus einer Budesonid-Lactose-Mischung

Da ein Zusatz von Lactose bei den DSCG-Softpellets in einer erhöhten FPF durch verbesserte Re-Dispergierbarkeit resultierte, soll geprüft werden, welchen Einfluss eine solche Mischung im Falle des hydrophoben Budesonids aufweist.

5.11.1 Durchführung

Die Budesonid-Softpellet-Charge VB2-100_355_3 diene hierbei als Vergleichscharge. Nach dem unter 5.4.1 beschriebenen Verfahren wurde analog eine Softpellet-Charge mit Zusatz von Respirose MC001 im Verhältnis 50:50 hergestellt und zuvor die Mischungs-Homogenität bestimmt. Hierbei wurde die Probenmenge ausgehend von einer metered dose von 400 µg des im Folgenden zur Applikation verwendeten Pulmicort-400µg-Turbohalers auf 4 mg (Menge für 10 Aktuationen, siehe 5.4.1.1) erhöht.

Die Annahme, dass der Einsatz des Jet-O-Mizers bei einem Kammerdruck von 2 bar zur Mischung lediglich mit einer marginalen Partikelgrößenreduktion einhergeht, sollte an der hergestellten Budesonid-Lactose-Mischung überprüft werden. Bei dem DSCG-Lactose-Ansatz war eine getrennte HELOS-Analytik der resultierenden Partikelgrößen von Lactose und DSCG mittels CUVETTE-Modul nach erfolgter Mischung nicht möglich, da beide Substanzen Hydrophilie aufweisen. Eine Messung der Mischung in hydrophoben Miglyol 812 hätte zu einem Ergebnis geringer Aussagekraft geführt, da bereits vor der Mischung DSCG und Respirose MC001 unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen besaßen. Im Fall der Budesonid-Lactose-Mischung liegt hingegen ein hydrophober Wirkstoff neben einem hydrophilen Hilfsstoff vor. Somit konnte durch CUVETTE-Messung in

wässriger Dispersion einerseits der Budesonid-Anteil der Mischung erfasst werden, andererseits, in Isopropanol dispergiert, der Respirose-Anteil, weil sich der jeweils andere Anteil, Respirose bzw. Budesonid, bei der Dispergierung mittels Ultraschallbad löste. Im Anschluss erfolgte die Herstellung der entsprechenden Softpellet-Charge VB3-100-5050_355_3 mittels Vibrationseinheit. Die Softpellets wurden in einen Pulmicort-400µg-Turbohaler gefüllt, und einer NGI-Analytik bei einer Flussrate von 60 l/min und jeweils drei NGI-Durchgängen pro Charge unterzogen.

5.11.2 Ergebnis

Die HPLC-Bestimmung der 10 Homogenitätsproben zeigt einen durchschnittlichen Budesonidgehalt von 1779 µg pro 4mg-Probe bei einem rechnerischen Sollgehalt der 50:50-Mischung von 2000 µg. Die geringen Schwankungen von ± 56 µg des Gehaltes der Einzelproben bezogen auf den mittleren Gehalt ließen trotz des leichten Mindergehaltes an Budesonid auf eine äußerst homogene Mischung schließen. Aufgrund der geringen Partikelgröße des Budesonids erklärt sich der Verlust wiederum durch einen im Vergleich zur „gröberen“ Respirose MC001 erhöhten Austritt durch die Maschen des Jet-O-Mizer-Auffangbeutels.

5.11.2.1 HELOS-Messungen

Inwieweit sich die Jet-O-Mizer-Passage bei dem geringen Mischdruck von 2 bar auf die Partikelgröße der Respirose und Budesonid ausgewirkt hat, zeigen Abbildungen 5-81 und 5-82.

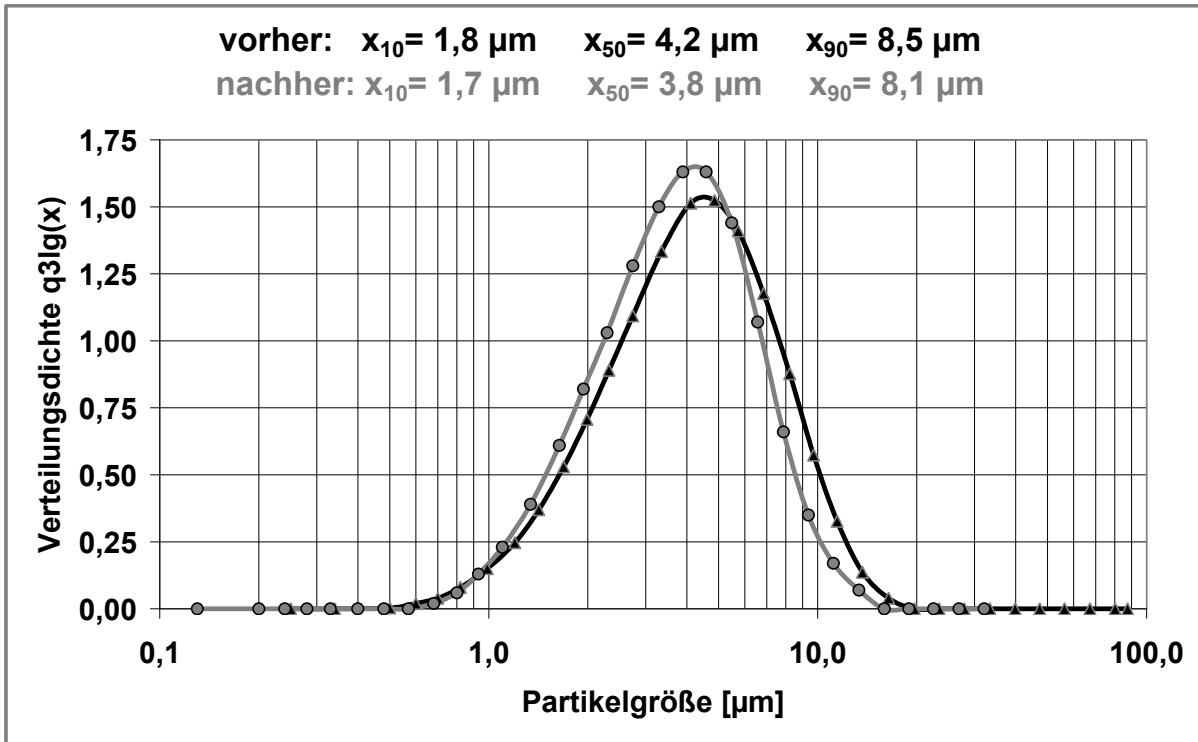


Abb. 5-81: Vergleich Respirose MC001 (vorher) und Respirose MC001 in der Respirose-Budesonid-Mischung (nachher), (HELOS CUVETTE Isopropanol)

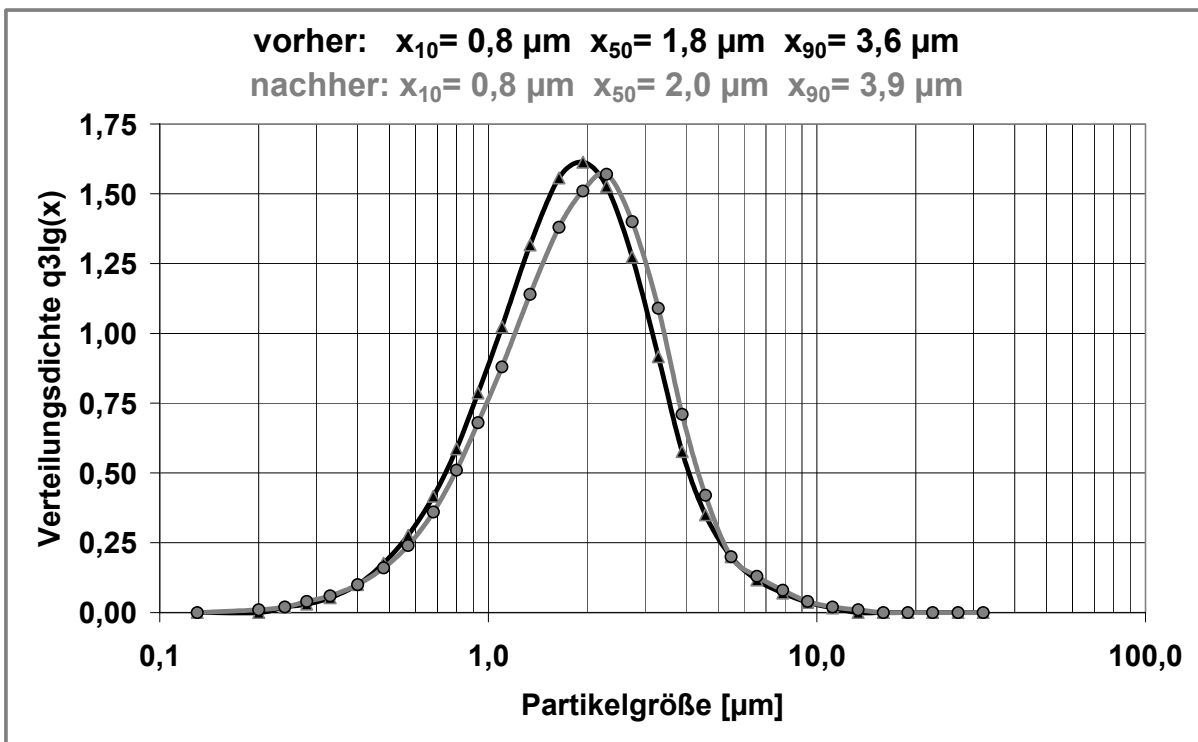


Abb. 5-82: Vergleich Budesonid (vorher) und Budesonid in der Respirose-Budesonid-Mischung (nachher), (HELOS CUVETTE H₂O)

Die Annahme, dass nur eine geringe Partikelgrößenreduktion während der Mischung erfolgt, lässt sich insgesamt anhand der in unterschiedlichen Dispergiermedien erfolgten CUVETTE-Messungen bestätigen. Die Partikelgröße der Respitose nimmt durch die Jet-O-Mizer-Passage insgesamt leicht ab, d.h. sowohl x_{50} - als auch x_{90} -Wert werden um $0,4 \mu\text{m}$ verringert, wobei das Ergebnis der Messung des Budesonids in Abbildung 5-82 sogar eine Zunahme der Partikelgröße aufweist. Diese bewegt sich allerdings in Größenbereichen von $0,2$ bzw. $0,3 \mu\text{m}$ bezogen auf x_{50} bzw. x_{90} und lässt sich aufgrund unterschiedlicher Qualität der Dispergierung bei den einzelnen Messungen erklären.

5.11.2.2 NGI-Analytik

Das Ergebnis der Charge VB3-100-5050_355_3 ist im Vergleich mit VB2-100_355_3, d.h. der entsprechenden Charge ohne Lactosezusatz, und Pulmicort in Abbildung 5-83 und 5-84 dargestellt.

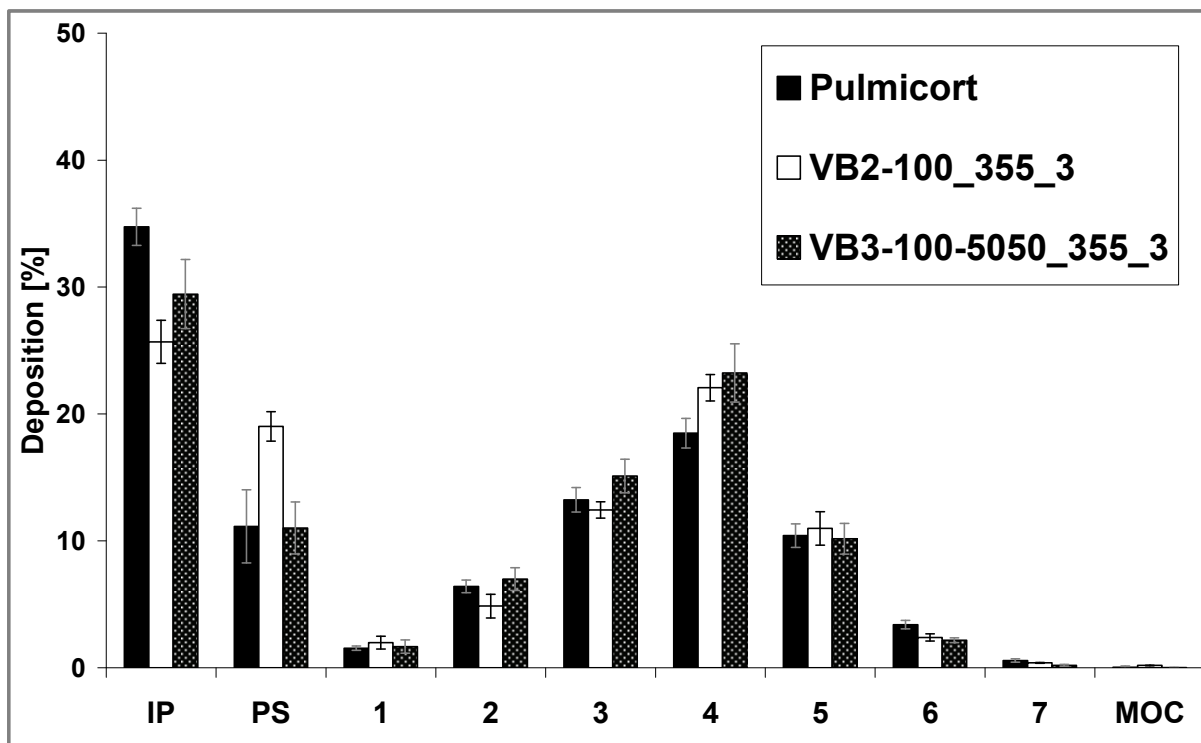


Abb. 5-83: Pulmicort-, VB2- und VB3-Chargen im Vergleich, Turbohaler 60 l/min

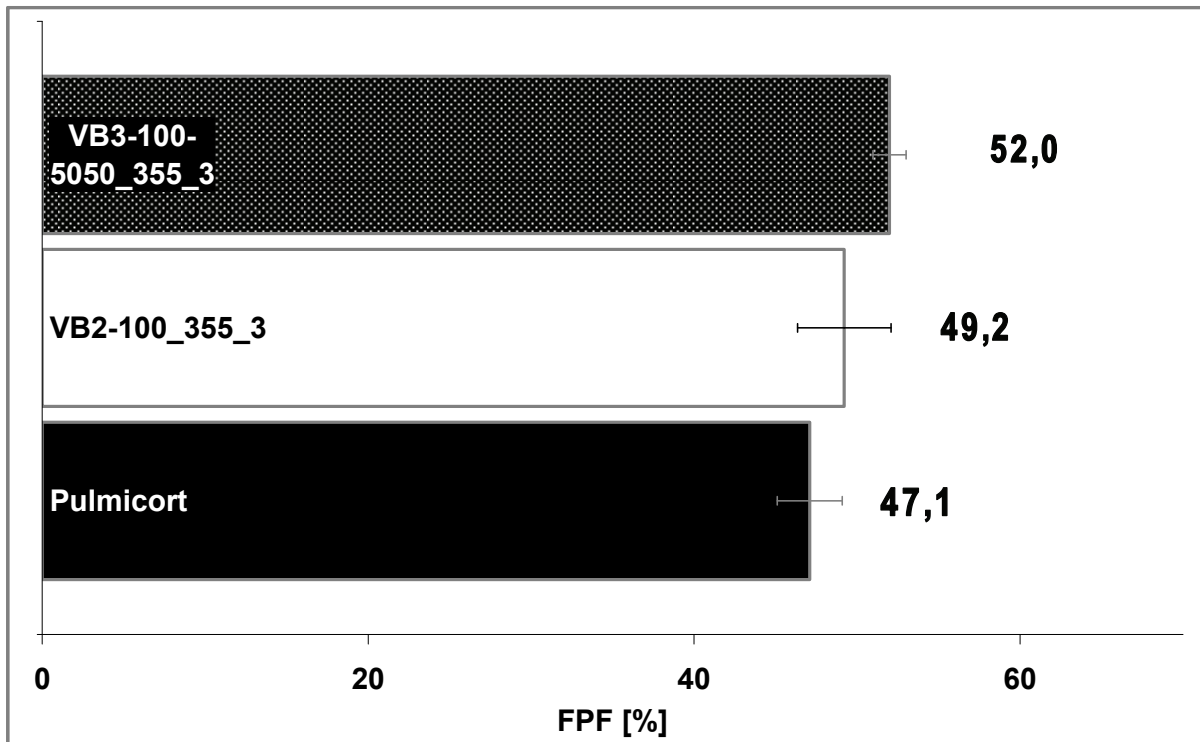


Abb. 5-84: FPF-Vergleich der Pulmicort-, VB2- und VB3-Chargen,
Turbohaler 60 l/min

Alle VB2-Chargen zeigten mit etwa 25 %, gegenüber 35 % bei Pulmicort, zwar eine verringerte IP-Deposition, jedoch wird der im PS abgeschiedene Wirkstoffanteil von etwa 10 auf knapp 20 % erhöht. Dies ist anhand von Charge VB2-100_355_3 in Abbildung 5-83 erneut erkennbar.

Durch eine Kombination mit Lactose in VB3 bleibt die Zunahme des PS-Anteiles aus und liegt stattdessen auf dem Pulmicort-Niveau von 10 %. Dies lässt wie bereits bei dem analogen DSCG-Versuchsansatz auf eine bessere Re-Dispergierbarkeit der Softpellets schließen, zumal der PS die Stufe der Abscheidung grober Softpellet-Fragmente darstellt. Insgesamt ist die Deposition auf den folgenden Stufen des NGI hierdurch erhöht, was letztlich in einer erhöhten FPF resultiert. Diese kann somit von 47 % im Fall von Pulmicort auf 52 % erhöht werden.

Die in Abbildung 5-85 dargestellte DD erreicht, eine Halbierung des Gehaltes durch Lactosezusatz berücksichtigt, mit 160 µg pro Aktuation exakt die Literaturangabe. [FDA, 2006].

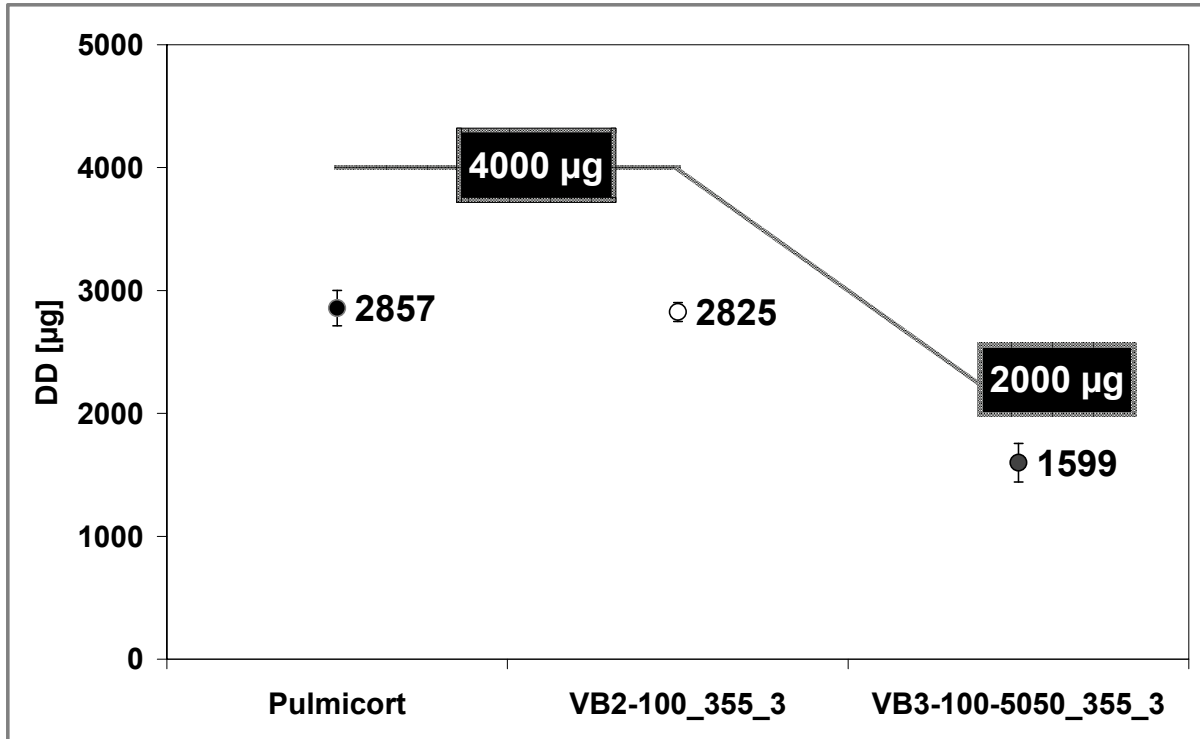


Abb. 5-85: DD-Vergleich der Pulmicort-, VB2- und VB3-Chargen, Turbohaler 60 l/min (metered dose = 400µg bzw. 200 µg pro Aktuation)

5.11.3 Zusammenfassung –

Einsatz einer Budesonid-Lactose-Mischung

Die Mischung mikronisierter Substanzen mit Hilfe des Jet-O-Mizers bei verringertem Druck von 2 bar führt lediglich zu einer geringen zusätzlichen Zerkleinerung der Ausgangspartikel.

Setzt man dieses Verfahren zur Herstellung einer Kombination aus mikronisiertem Wirkstoff und mikronisierter Lactose zur anschließenden Produktion von Softpellets mittels Vibrationsverfahren ein, zeigt sich im Fall von DSCG und Budesonid ein verbessertes Re-Dispergierverhalten der Softpellets. Diese Verbesserung führt zu einer Erhöhung der Feinpartikelfraktion bei aerodynamischer Charakterisierung gegenüber aus entsprechenden Reinsubstanzen hergestellter Softpellets.

6 ENTWICKLUNG EINES VERFAHRENS ZUR STABILITÄTSBESTIMMUNG VON SOFTPELLETS

6.1 Einleitung

In den dargestellten Ergebnissen der vorangehenden Ansätze wurde die Stabilität hergestellter Softpelletchargen ausschließlich indirekt anhand der Re-Dispergierbarkeit bei aerodynamischer Charakterisierung bestimmt. Im Hinblick auf die technische Handhabung, d.h. Prozesse wie Abfüllung, Lagerung und Transport, die allesamt mit einer Beanspruchung der Softpellets einhergehen können, erlangt auch die direkte mechanische Stabilität der einzelnen Sphären Bedeutung.

Der Entwicklung eines entsprechenden Verfahrens, das es ermöglicht hierüber genauere Erkenntnisse zu erlangen, soll in diesem Kapitel der Arbeit beschrieben werden. Parallel zur Herstellung und anschließenden aerodynamischen und morphologischen Charakterisierung der in den vorigen Kapiteln hergestellten Softpellet-Chargen wurde eine Reihe von Verfahren zur Stabilitätsbestimmung getestet. Anstatt in den jeweiligen Kapiteln der Softpellet-Ansätze hierauf gesondert einzugehen, sollen die Verfahren nun zusammengefasst in diesem Kapitel präsentiert und bewertet werden.

6.2 Vorversuche

Eine Reihe von Verfahren schienen auf den ersten Blick zwar geeignet, erwiesen sich aber allesamt aus dem folgenden Grund für ungeeignet. Die Schwierigkeit einer Stabilitätsanalyse von Softpellets lässt sich bereits aus ihrer Bezeichnung ableiten, denn „soft“ beschreibt die lediglich lockere Agglomeration, allein auf Auto-Adhäsionskräften der Individualpartikel beruhend, die den Zusammenhalt der Sphären gewährleistet, d.h. die zu einer mechanischen Zerstörung der Pellets

aufzubringenden Kräfte reproduzierbar zu messen, erreicht die Grenzen vieler Messverfahren. In der Patentschrift der klassischen Herstellung wird bezüglich der Härte der Softpellets eine Untergrenze von 0,5 mN angegeben [Trofast und Falk, 1996].

6.2.1 Texture Analyser

Das Textureanalyser-System TA.XTplus (Winopal Forschungsbedarf GmbH, Celle Deutschland) stellt eine vielseitige Materialprüfmaschine zur Messung der auf eine Probe durch Druck bzw. Zug ausgeübten Kraft dar. Diese Kraft wird hierbei durch eine am Arm des Gerätes angebrachte Kraftmesszelle in Abhängigkeit des zurückgelegten Weges oder der Messzeit erfasst. Die Applikation diverser Probenaufsätze an den Arm ermöglicht unterschiedlichste Testaufbauten. Zu Softpellet-Analysen wurde ein zylindrischen Messkörper gewählt, der auch zur Analyse gewöhnlicher Pellets mit einer Größe von weniger als 500 μm eingesetzt wird. Bei einer solchen Untersuchung kann normalerweise in einem Arbeitsgang der Durchmesser sowie die Kraft bestimmt werden, die bis zum Bruch einzelner Pellets aufgewendet werden muss. Es stellte sich schnell heraus, dass selbst bei Einsatz der empfindlichsten Kraftmesszelle, die eine Maximalkraft von 10 N bei einer Auflösung von 0,001 N aufbringen kann, die zur Deformation bzw. Bruch der einzelnen Softpellets aufzuwendende Kraft nicht erfasst werden konnte.

6.2.2 Granulattester

In Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Keramische Technologien und Systeme (IKTS, Dresden, Deutschland) wurde eine Softpelletcharge (V1-100_1) mit Hilfe eines GranulaTest GT100 (M-Tech, Klagenfurt, Österreich) vermessen. Die Softpellets wurden zwar während der Messung sichtbar bis hin zum Bruch verformt, der Bruch vom

Messsystem allerdings nicht als solcher erkannt. Somit lag die aufzuwendende Kraft unterhalb des Messbereiches des GT 100.

6.3 Niederdruckdispergierung

Ein weiterer Ansatz, die Stabilitätsverhältnisse einzelner Softpelletchargen zu erfassen, bestand in der Niederdruckdispergierung. Hierunter ist die Zufuhr von Softpellets unter steigenden Drücken anfänglich geringer Stärke zu einem Messsystem zu verstehen, das in der Lage ist, Softpelletbruch neben intakten Softpellets zu erfassen. Es stellt wie die bereits durchgeführten aerodynamischen Charakterisierungen insgesamt ein indirektes Verfahren der Stabilitätsbestimmung dar. Jedoch kann, im Unterschied zu der Impaktoranalyse, Softpelletbruch und die Bildung von Feinanteil mittels Abstufung der Druckbelastung und Kopplung mit einem optischen Analysesystem direkt erfasst werden.

6.3.1 Versuchsaufbau und Durchführung unter Einsatz des QICPIC-Bildanalysesystems

Ein zunächst angedachter Versuchsaufbau stellte eine Kombination aus dem unter 2.1.1 beschriebenen Pulveraufgabesystems und dem HELOS-Laserdiffraktometer dar. Hierbei sollte die Zufuhr der Softpellets mit Hilfe einer am distalen Ende des Pulveraufgabesystems (bezogen auf die Applikation in Richtung HELOS-Messspalt) angeschlossenen Stickstoffgasflasche erfolgen, die mittels Reduzierventil einen Gasstrom mit Drücken von 0,2 bis 1,0 bar erzeugen konnte. Die Versuchsdurchführung erwies sich jedoch als nicht praktikabel und fand somit, abgesehen von Vorversuchen, keinerlei Anwendung. Stattdessen wurde als optisches Analysesystem das unter 2.3.1 beschriebene QICPIC mit unterschiedlichen Dispergiermodulen eingesetzt.

Als Testcharge dienten für diese Untersuchungen produzierte RespitoseMC001-Softpellets, die bei einer Frequenz von 100 Hz und Einsatz eines 500µm-Siebes zur Formung der Start-Pellets mittels Vibrationsverfahren hergestellt wurden. Hierbei wurde eine dreifache Vibrationsstrecke gewählt und die Softpellets erhielten folglich die Chargenbezeichnung „VL-100_3_500“. REM-Aufnahmen der Charge sind in Abbildung 6-1 wiedergegeben.

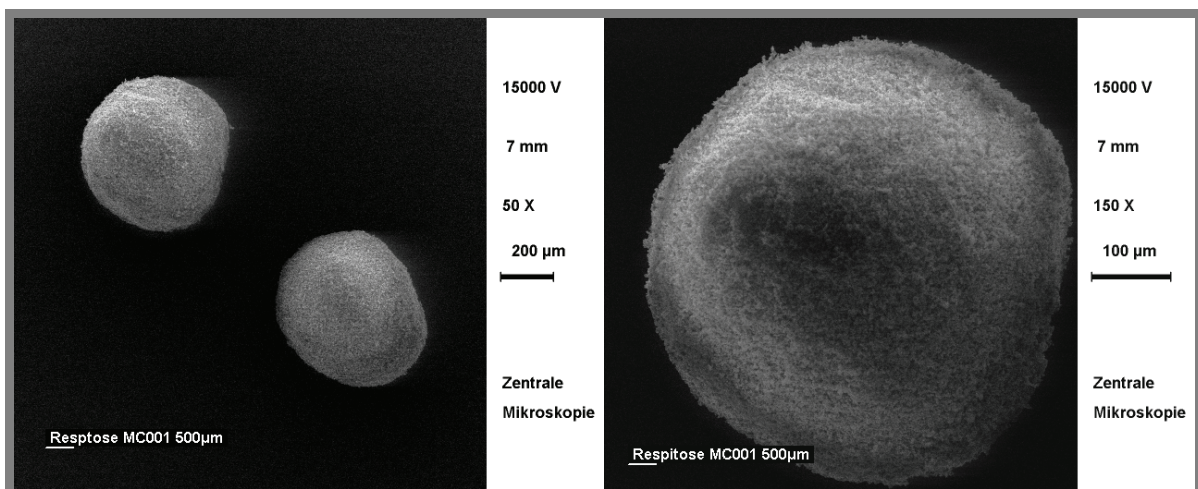


Abb. 6-1: REM-Aufnahmen der Charge VL-100_3_500
(50- und 150fache Vergrößerung)

Zunächst wurde die Charge dem QICPIC mit Hilfe des GRADIS-Moduls zugeführt, um durch Freifall-Dispergierung die unbeeinflusste Größenverteilung der Softpellets zu erfassen. Das Ergebnis stellt den Mittelwert aus drei Messungen dar, für die jeweils 100 mg Softpellets eingesetzt wurden. Im Anschluss erfolgten Messungen derselbe Charge mittels RODOS-Modul und Dispergierdrücken von 0,5, 1,0 und 3,0 bar, um hierdurch ein entsprechendes Dispergierprofil aufnehmen zu können. Zum Vergleich wurden unter gleichen Bedingungen zwei weitere RespitoseMC001-Chargen produziert, bei denen ein 355µm- bzw. 425µm-Sieb zur Formung der Start-Pellets diente. Anhand dieser Chargen VL-100_3_355 und VL-100_3_425 sollte ermittelt werden, ob

mit Hilfe des Verfahrens eventuelle, aus unterschiedlichen Siebungen resultierende Stabilitätsunterschiede der Softpellets erfasst werden können. Unter Niederdruckdispergierung wurden des Weiteren die in 5.10.1 beschriebenen Budesonid-Chargen VB2-100_500 und VB2-100_355 mit den Pulmicort-Softpellets verglichen.

6.3.2 Ergebnis

Die Ergebnisse der Größenverteilung einer Dispergierung der Charge VL-100_3_500 mittels GRADIS und RODOS sind in Abbildung 6-2 als Verteilungsdichte der ermittelten Volumenverteilung wiedergegeben.

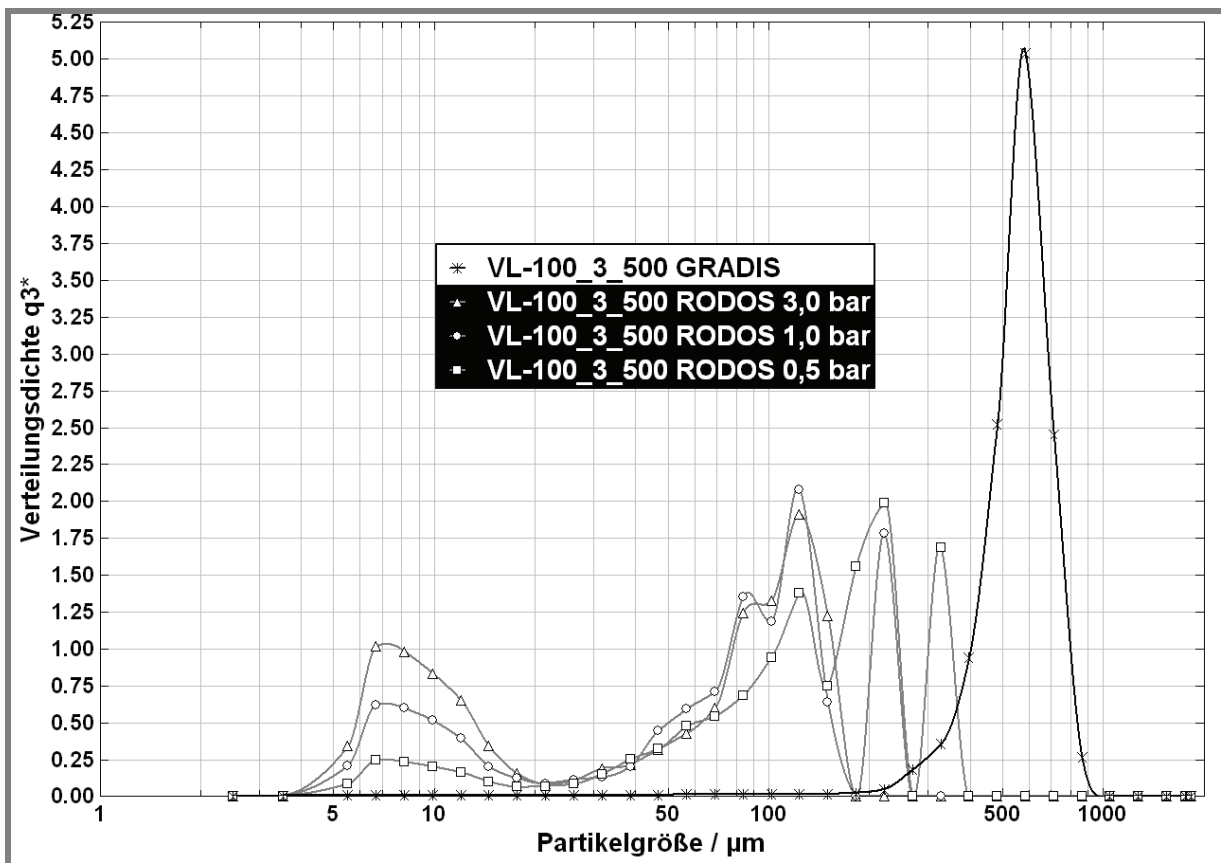


Abb. 6-2: Vergleich GRADIS- und RODOS-Messung

Die GRADIS-Dispergierung zeigt eine vergleichbar enge Größenverteilung, wie sie bereits bei Verwendung eines 500 μm -Siebes im Fall von Charge VB2-100_500 (siehe Abbildung 5-75) beobachtet

werden konnte. Die RODOS-Dispergierungen hingegen lassen keine intakten Softpellets entsprechender Größe mehr erkennen. Stattdessen wird im Größenbereich von 400 bis 20 μm durch die Druckdispergierung ein variierender Anteil an Softpellet-Fragmenten erfasst. Die Variation der Fragmente ist in unregelmäßigem Softpelletbruch begründet, wobei bereits ein Druck von 0,5 bar in einer nahezu vollständigen Zerstörung der intakten Pellets resultiert. Eine Regelmäßigkeit in Abhängigkeit des angelegten Druckes lässt sich allerdings anhand des Feinanteiles unterhalb einer Größe von 20 μm ausmachen. Die folgende Abbildung 6-3 stellt diesen Messbereich vergrößert dar.

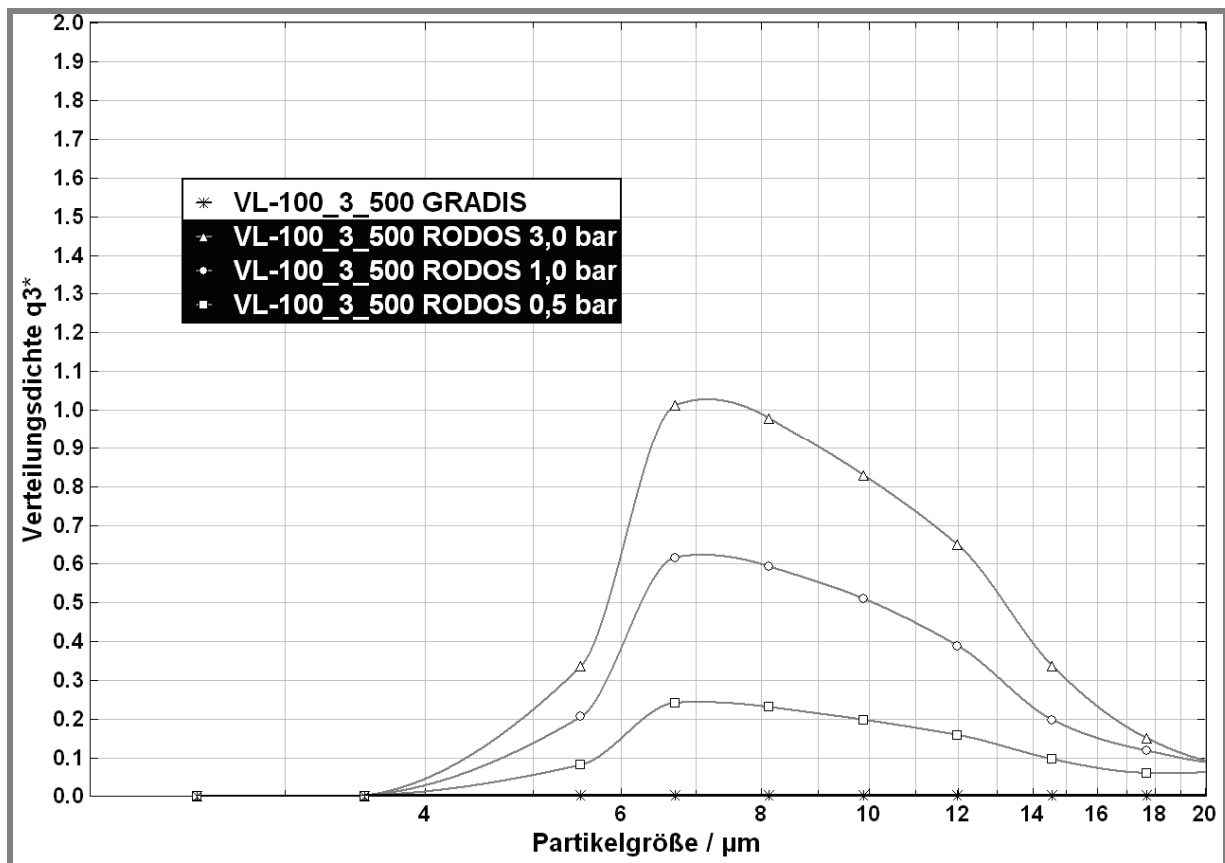


Abb. 6-3: Vergleich GRADIS- und RODOS-Messung, Messbereich < 20 μm

Hier wird eine direkte Abhängigkeit des Feinanteiles vom angelegten Druck erkennbar. Es handelt sich bei dem Feinanteil offensichtlich nicht ausschließlich um komplett dispergierte Einzelpartikel, da die Respitose

MC001 einen x_{90} von 8,5 μm bei einem x_{50} von 4,2 μm aufweist (siehe Tabelle 5-3), sondern um eine Mischung aus feinen Agglomeraten und Einzelpartikeln. Die deutliche Abstufung dieses Anteiles in Abhängigkeit des Druckes lässt allerdings einen direkten Vergleich unterschiedlicher Chargen zu.

Abbildung 6-4 gibt einen solchen Vergleich der Messungen von Charge VL-100_3_500 und VL-100_3_425 wieder.

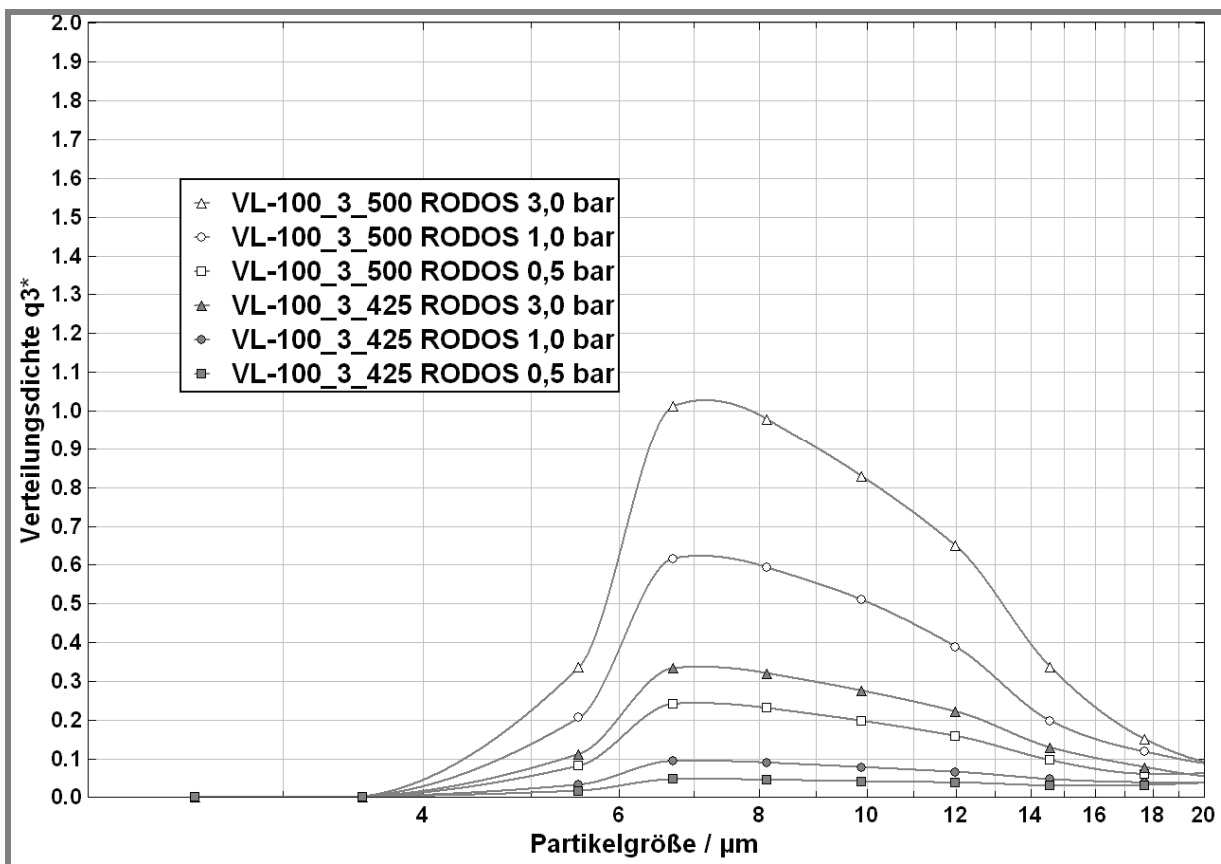


Abb. 6-4: Vergleich der Chargen VL-100_3_500 und VL-100_3_425, RODOS-Dispergierung, Messbereich < 20 μm

Erneut wurde hier der Größenbereich unterhalb von 20 μm zur näheren Betrachtung herangezogen, da die unregelmäßigen Fragmente zwischen 20 und 400 μm keinerlei vergleichende Aussagekraft besaßen. Bei einer Betrachtung des Bereiches in Abbildung 6-4 wird ein Unterschied zwischen beiden Chargen erkennbar. Im Fall aller angelegten Drücke zeigt die 425 μm -Charge einen gegenüber der 500 μm -Charge

verringerten Feinanteil. Dies lässt auf eine erhöhte Stabilität der Charge VL-100_3_425 im Vergleich zu VL-100_3_500 schließen. Ob sich die unterschiedliche Siebgröße in dieser Form auswirkt, soll ein weiterer Vergleich zwischen VL-100_3_425 und VL-100_3_355 zeigen, der in Abbildung 6-5 dargestellt ist.

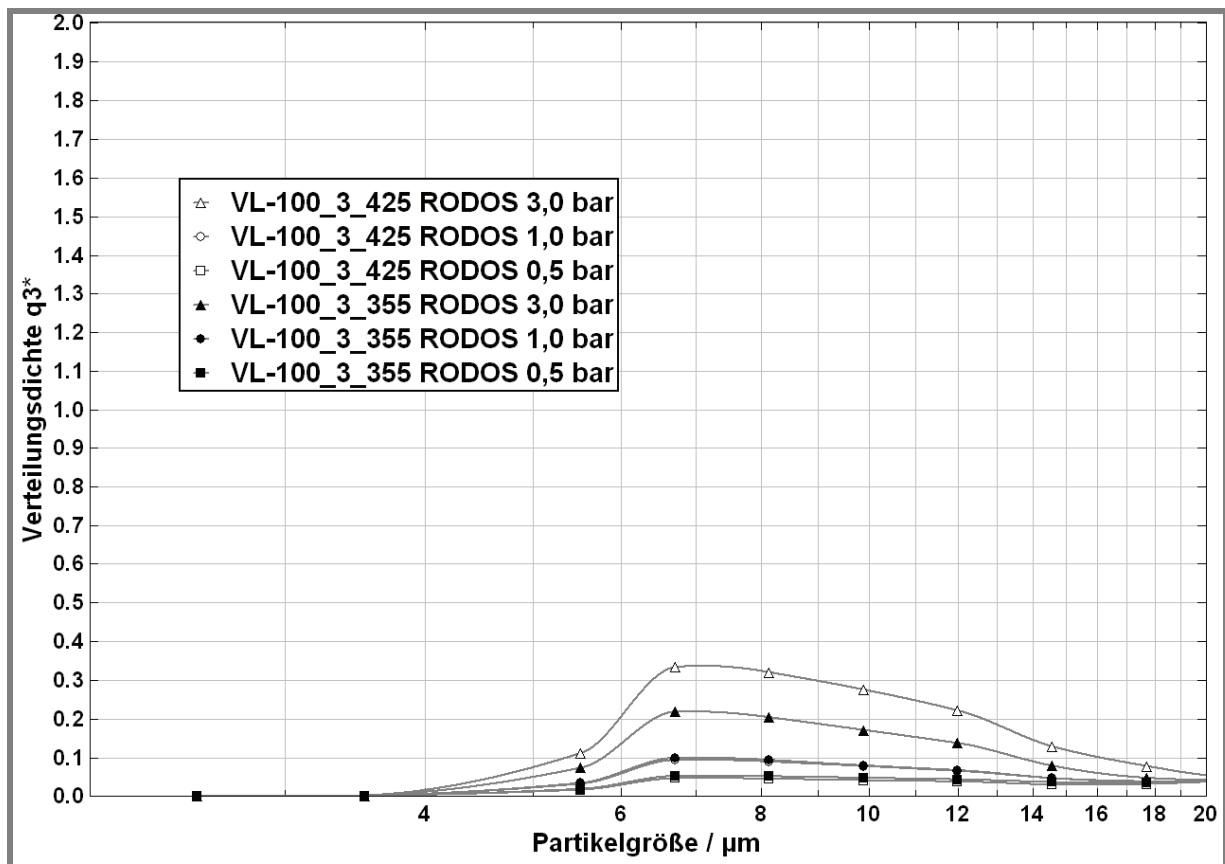


Abb.6-5: Vergleich der Chargen VL-100_3_425 und VL-100_3_355, RODOS-Dispergierung, Messbereich < 20 µm

Charge VL-100_3_355 weist in der Tat einen verringerten Feinanteil bei einem Dispergierdruck von 3,0 bar auf. Bei Drücken von 0,5 bzw. 1 bar ist hingegen kein Unterschied zwischen beiden Chargen mehr erkennbar. Zudem wird deutlich, dass in diesem Fall sich das Verfahren dem Bereich seiner Messgrenze nähert. Zwar lässt sich mittels QICPIC-Software der betrachtete Bereich innerhalb der Darstellung vergrößern, welche Aussagekraft ein Vergleich von Verteilungsdichten unterhalb von 0,1 besitzt ist fraglich. Insgesamt kann anhand dieser Ergebnisse die

Schlussfolgerung gezogen werden, dass auf RespiroseMC001-Softpellets bezogen eine kleinere zur Herstellung der Start-Pellets verwendete Siebgröße in stabileren Softpellets resultiert.

Diese Erkenntnis sollte in einer Messung der Chargen VB2-100_500 und VB2-100_355 im Vergleich zu Pulmicort überprüft werden. Das Ergebnis der Übertragung des Verfahrens auf Budesonid-Softpellets ist in Abbildung 6-6 bei einem Dispergierdruck von 1,0 bar dargestellt.

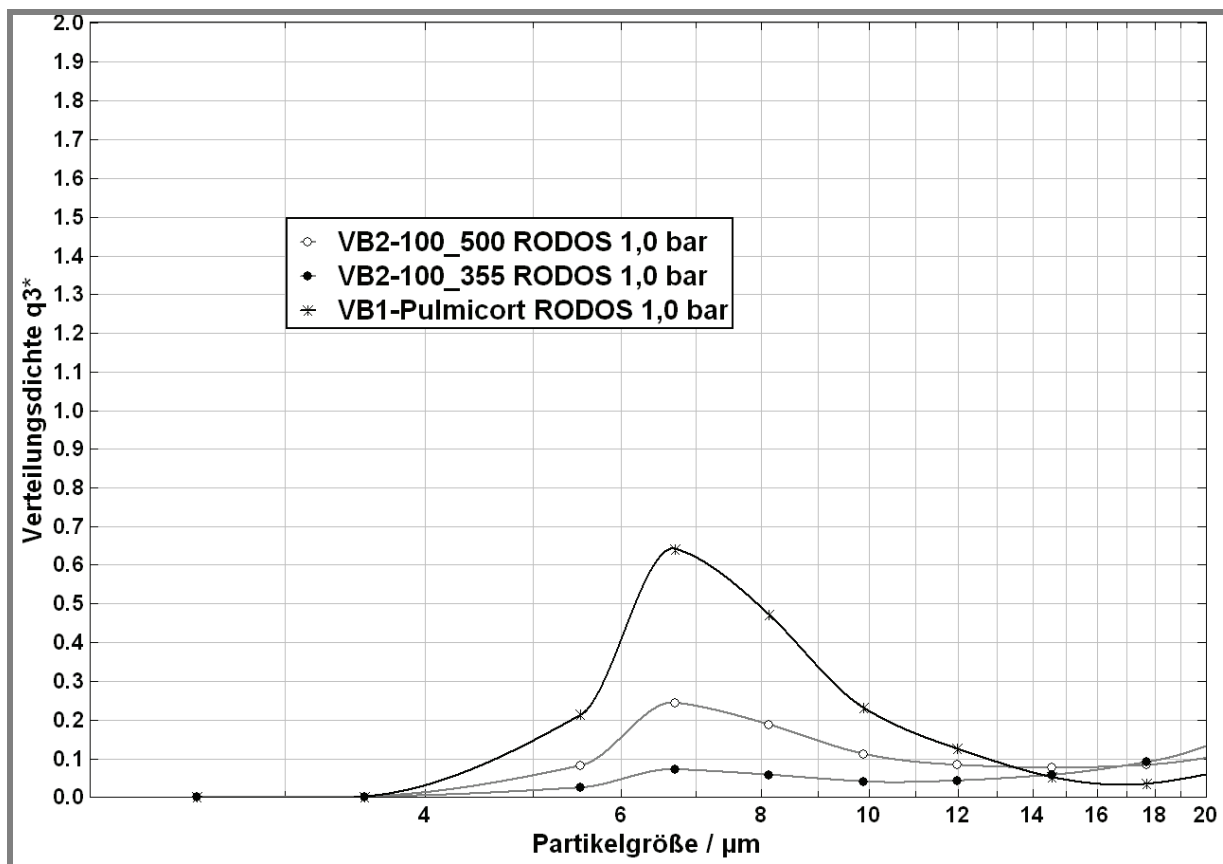


Abb. 6-6: Vergleich der Chargen VB2-100_500_3, VB2-100_355_3 und Pulmicort, RODOS-Dispergierung, Messbereich < 20 μm

Die entsprechenden Messungen bei 3 bar und 0,5 bar wurden aus ökonomischen Gründen nicht vollständig durchgeführt, da bereits die Vermessung von zwei Chargen bei den jeweiligen Drücken keinerlei Unterschiede aufwies. Bei einem Druck von 0,5 bar lagen die erhaltenen Verteilungsdichten unterhalb von 0,1, bei einem Druck von 3 bar zeigte sich ein identisches Dispergierverhalten. Zudem erfolgte eine

Beschränkung auf VB2-100_500_3 und VB2-100_355_3, da es sich bei diesen Chargen um jeweils die größte bzw. kleinste verwendete Siebgröße handelt. Anhand der dargestellten Verhältnisse bei einem Dispergierdruck von 1,0 bar lässt sich das zuvor beobachtete Verhalten der RespitoseMC001-Softpellets wiedererkennen. Die in Abbildung 5-75 gezeigte breite Größenverteilung der Pulmicort-Charge mit einem x_{50} von 519 μm macht deutlich, dass diese Charge im Vergleich zu VB2-100_500_3 einen hohen Anteil größerer Softpellets aufweist. Sie zeigt auch in Abbildung 6-6 einen höheren Feinanteil. Dieser liegt bei VB2-100_355 deutlich unterhalb des Feinanteiles der beiden Chargen größerer Softpellets. Als Schlussfolgerung aus Abbildung 6-6 resultiert, dass die im eigenen Verfahren hergestellten Budesonid-Softpellets bei gleicher erzielbarer FPF (siehe 5.10.2.1) eine insgesamt höhere Stabilität aufweisen.

6.3.3 Zusammenfassung

Als Resultat der dargestellten Versuche lässt sich einerseits festhalten, dass das angewandte Verfahren durchaus in der Lage ist, feine Unterschiede im Dispergierverhalten einzelner Chargen sichtbar zu machen. Der erzeugte Feinanteil unterhalb einer Größe von 20 μm stellt sich hierbei als eine Art „Fingerprint-Bereich“ der Softpelletchargen heraus. Das ermittelte Dispergierverhalten lässt andererseits indirekt auf die Stabilitäten der vermessenen Softpellets schließen. Insgesamt wurde ein Zusammenhang zwischen Softpelletgröße und resultierender Stabilität insofern erkennbar, als kleinere Softpellets gegenüber größeren eine höhere Stabilität aufweisen.

6.4 Mechanische Stabilität bei Erschütterung

Ein weiterer Versuchsansatz, um Informationen bezüglich Stabilität der Softpellets zu erhalten, bestand in der Kombination aus mechanischer Belastung und Charakterisierung der Softpellets mittels Bildanalyse. Der Grundgedanke hierbei war, dass das Ausmaß durch Beanspruchung entstandener Softpellet-Fragmente neben einer Änderung der Sphärizitäts-Werte einen direkten Aufschluss über die Stabilität der Softpellets geben könnte. Anhand von Vergleichsmessungen vor und nach der mechanischen Belastung sollte dieses bestimmt werden.

6.4.1 Versuchsaufbau und Durchführung unter Einsatz eines Frequenzgenerators

Um unter möglichst praxisnahen Bedingungen zu testen, wurde der in folgender Abbildung 6-7 dargestellte Aufbau konstruiert.

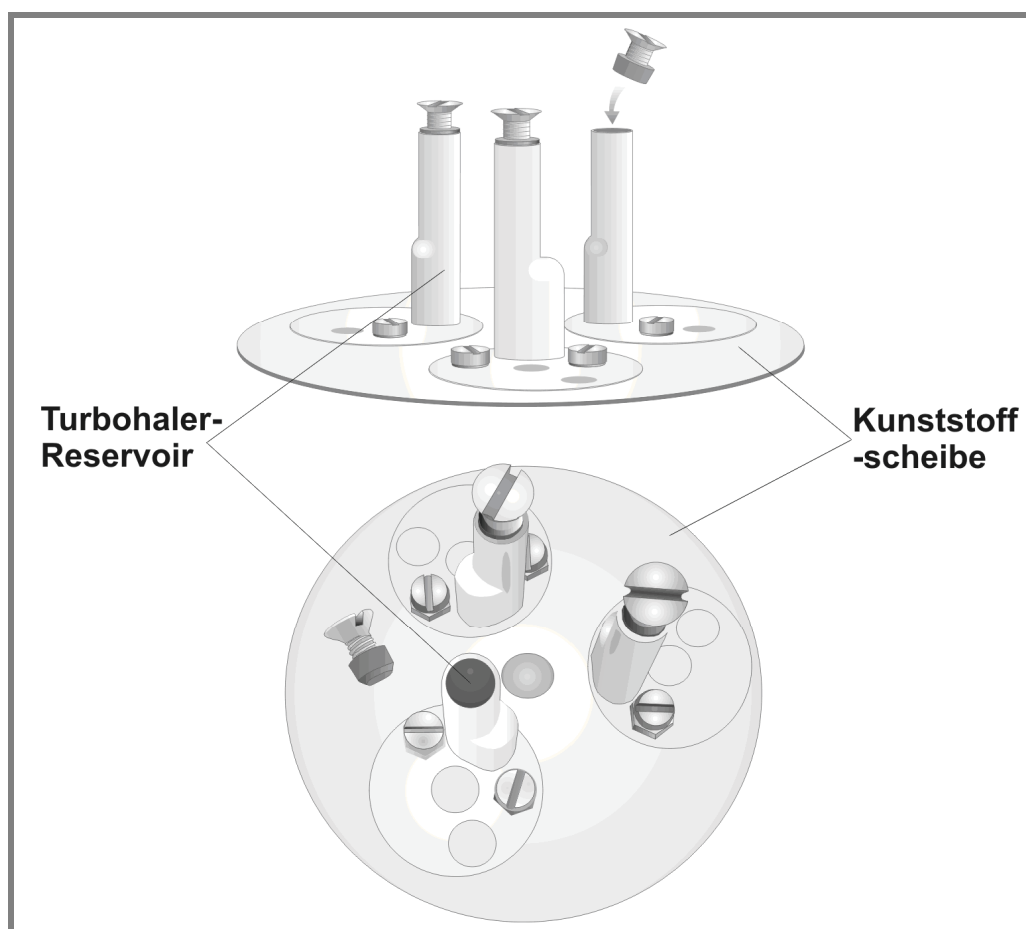


Abb. 6-7: Versuchsaufbau zur mechanischen Belastung durch Erschütterung

Die Softpellet-Reservoirs aus drei Pulmicort-200 μ g-Turbohalern wurden entnommen und mittels kleiner Schrauben konzentrisch auf eine Kunststoffplatte angebracht. Der Versuchsablauf bestand in der Fixierung des in Abbildung 6-7 dargestellten Aufbaus auf einem Frequenzgenerator (SoundPad Lautsprecher, siehe 5.1) mit Hilfe doppelseitigem Klebebandes (tesa AG, Hamburg, Deutschland). Die der Amplitude des Frequenzgebers entsprechende Auslenkung des Aufbaus wurde mit Hilfe eines Höhenreißers auf 2 mm festgelegt, da dies dem in der Leistung des Frequenzgebers begründeten Maximalwert entsprach. Die Reservoirs wurden mit jeweils 100 mg der Charge VL-100_3_500 gefüllt und Frequenzen von 20, 30 und 40 Hz für 60 Sekunden bis zu 30 Minuten angelegt. Die im Anschluss entnommenen Softpellets wurden durch Zuführung mit Hilfe des GRADIS-Dispergiermoduls in der QICPIC-Bildanalyse bezüglich Größe und Sphärizität vermessen. Eine Frequenz von 40 Hz stellte die Obergrenze dar, weil hiermit ebenfalls die maximale Leistungsfähigkeit erreicht war. Bei höheren Amplituden bzw. Frequenzen schalteten sich die Frequenzgeber aufgrund eines eingebauten Schutzmechanismus aus, um eine Beschädigung durch Überlastung zu verhindern. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit zuvor durchgeführten Messungen der Ausgangs-Softpellets verglichen, indem jeweils der Mittelwert aus drei Messungen von 100 mg Softpellets betrachtet wurde.

6.4.2 Ergebnis

Abbildung 6-8 zeigt die gemessenen Werte der Größenverteilung nach einer mechanischen Belastung mittels Vibration bei 30 Hz für eine, drei und 30 Minuten. Selbst nach der maximalen Vibrationsdauer von 30 Minuten zeigen sich keinerlei deutlich erkennbare Unterschiede, d.h. die

Softpellets haben ihre intakte Form behalten und ein Bruch, der zu messbaren Fragmenten geführt hätte, ist nicht erfolgt.

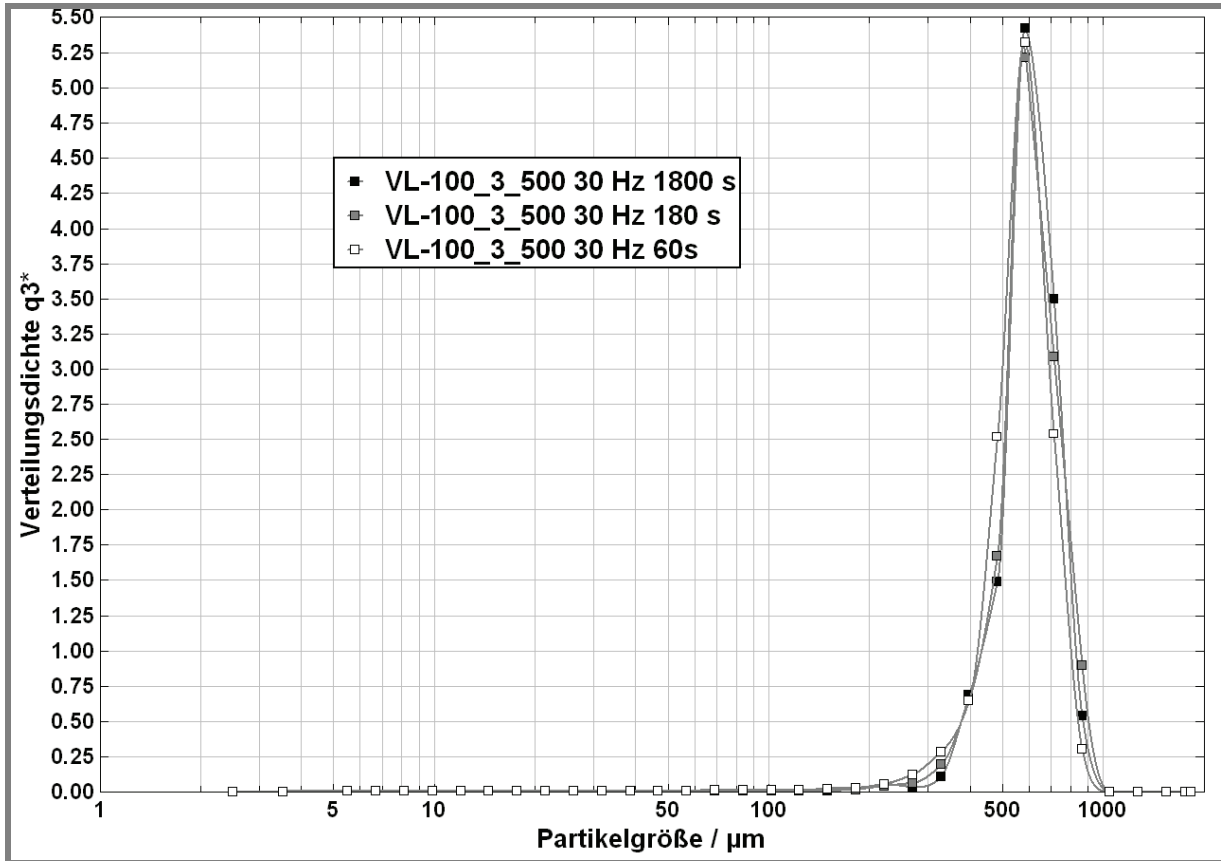


Abb. 6-8: EQPC-Größenverteilung vor und nach mechanischer Belastung

Ein ähnliches Bild bietet die Betrachtung der entsprechenden Sphärizitäts-Werte, dargestellt in Abbildung 6-9. Wider Erwarten bleibt die sphärische Form der Pellets selbst nach einer halbstündigen Beanspruchung innerhalb der Reservoirbehälter erhalten. Die hier nicht gezeigten Ergebnisse der Vibrationen von 20 Hz zeigten ein identisches Resultat. Da mit 40 Hz der Maximalbereich der Frequenzgeber erreicht wurde, zeigen die 40Hz-Ergebnisse eine mangelhafte Reproduzierbarkeit.

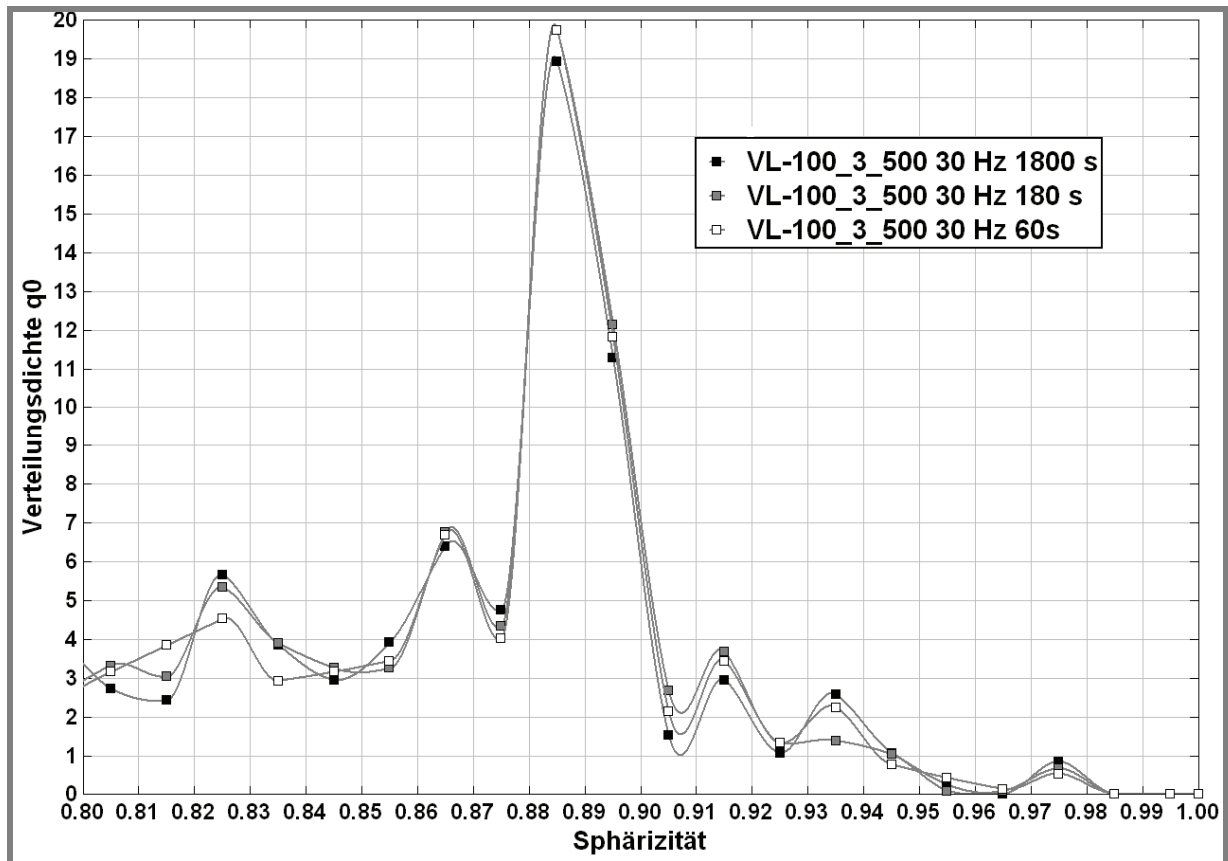


Abb. 6-9: Sphärizitäts-Vergleich vor und nach mechanischer Belastung

6.4.3 Zusammenfassung

Die Resultate der Versuche können unter zwei Gesichtspunkten betrachtet werden. Zum einen zeigt sich das eingesetzte Verfahren bezüglich einer Quantifizierung von Stabilitätsunterschieden als ungeeignet.

Zum andern weisen die untersuchten Softpellets bei einer mechanischen Beanspruchung innerhalb des Turbohaler-Reservoirs eine bemerkenswerte Stabilität auf, was im Hinblick auf technische Handhabung positiv zu sehen ist. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass ein Vorversuch in der Fixierung des in Abbildung 6-7 dargestellten Aufbaus auf einem handelsüblichen Stampfvolumeter (J. Engelsmann AG, Ludwigshafen, Deutschland) bestand. Bereits nach wenigen Stampfungen waren die Pellets komplett zerstört und zur bildanalytischen Betrachtung nicht mehr (quantitativ) aus den

Reservoiren entnehmbar. Daher wurde der unter 6.4.1 beschriebene Versuchsaufbau verwendet. Insgesamt erscheint jedoch die Belastung durch Vibrationen von höherer praktischer Relevanz als die Stampfvolumeter-Versuche, da vereinzelt, leichtere Stöße mit Handhabung und Transport einhergehen und Belastungen, die denen mit dem Stampfvolumeter erzeugten entsprechen, in der Praxis lediglich z.B. bei mehrfachen Fallenlassen des Inhalators aus entsprechender Höhe auf eine harte Oberfläche auftreten.

6.5 Mechanische Stabilität bei Gewichtsbelastung

Eine Messung der Softpellet-Bruchkraft war mit Hilfe der unter 6.2 beschriebenen Verfahren (Textureanalyser und Granulattester) nicht möglich. Jedoch konnte eine eigene Methode entwickelt werden, die die benötigte Kraft zur Deformation der Softpellets messtechnisch erfassbar macht. Hierzu wurde ein Tensiometer eingesetzt, das mit verändertem Probenaufbau und entsprechend programmiertem Messablauf zur Softpelletmessung umfunktioniert werden konnte.

6.5.1 Durchführung eines Vorversuches unter Einsatz von Deckglasfragmenten

In einem Vorversuch wurde das Verhalten der Softpellets bei Druckbelastung mit geringen Gewichten untersucht. Als Gewichte dienten in diesem Fall Deckgläser aus Borosilikatglas der Maße 15x15 mm mit einer Dicke von 130 bis 170 μm (Hirschmann Laborgeräte GmbH, Eberstadt, Deutschland). Diese Deckgläser wurden in möglichst regelmäßige Fragmente zerbrochen und 10 auf einem intakten Deckglas platzierte Softpellets durch Auflegen der Fragmente nach und nach gleichmäßig belastet, bis eine visuell erkennbarere Deformation der Pellets eintrat. Eine Bestimmung des Gewichtes der Deckglas-

Fragmente erfolgte zuvor mit Hilfe einer Mikrowaage (Sartorius GmbH, Göttingen, Deutschland) und das zur Deformation benötigte Gesamtgewicht wurde über die aus der Erdbeschleunigung (für den Standort Kiel, $g = 9,8145 \text{ m/s}^2$ [Schwere-Informationssystem SIS, 2008]) resultierende Gewichtskraft als entsprechende Gesamtkraft in Millinewton ausgedrückt.

Als Testchargen dienten Oxis-Softpellets und Lactose-Softpellets der Charge T9 (siehe 4.2.3). Anhand jeder der beiden Chargen wurden drei Bestimmungen mit jeweils 10 Softpellets nach dem beschriebenen Verfahren durchgeführt.

6.5.2 Ergebnis des Vorversuchs

Der mittlere Wert der gemessenen Kraft beträgt für die Oxis-Softpellets 1,22 mN ($\pm 0,04 \text{ mN}$) und 1,71 mN ($\pm 0,07 \text{ mN}$) bei Vermessung der Charge T9. Die für die Deformation der Softpellets aufzubringende Kraft ist somit relativ gering und die Lactose-Pellets weisen eine höhere Stabilität auf als die aus einer Lactose-Formoterol-Mischung bestehenden Oxis-Softpellets.

6.5.3 Versuchsaufbau und Durchführung unter Einsatz eines modifizierten Tensiometers

Zur Automatisierung des in 6.5.1 beschriebenen Verfahrens wurde eine Modifizierung des Messaufbaus eines Tensiometers (K12, Krüss GmbH, Hamburg) vorgenommen. Anhand der im Vorversuch ermittelten Werte von 1 bis 2 mN konnte auf einen zur Softpelletmessung entscheidenden Gewichtsbereich von 100 bis 200 mg geschlossen werden. Das Tensiometer ist auf zuverlässige Messungen von Oberflächenspannungen ausgelegt, bei denen vergleichbare, teils geringere Kräfte erfasst werden müssen. Die im K12 integrierte Waage besitzt eine

Auflösung von 0,1 mg und bietet die Möglichkeit sowohl Zug als auch Druck zu registrieren. Abbildung 6-10 stellt den modifizierten Messaufbau anhand einer Zeichnung dar.

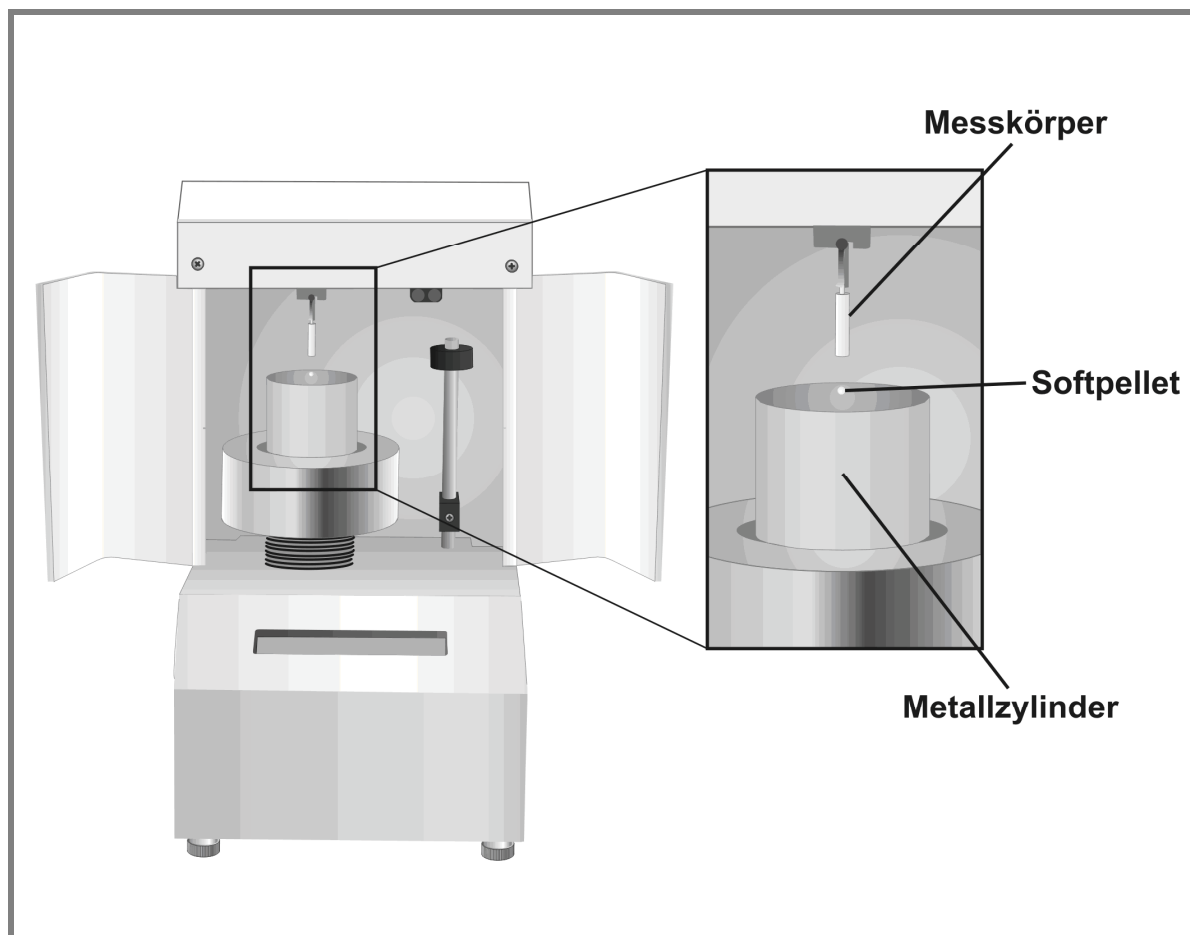


Abb. 6-10: Modifikation des Tensiometers

Anstatt des Du-Noüy-Ring- bzw. Wilhelmy-Platten-Einsatzes wurde ein zylinderförmiger Messkörper mit einem Durchmesser von 0,5 cm und einer Länge von 2 cm in das Tensiometer eingespannt. An die Stelle des Messgefäßes, das bei Messungen der Oberflächenspannung die Probenflüssigkeit enthält, wurde ein Metallzylinder mit einer planen Oberfläche platziert. Zur Messung wurde ein einzelnes Softpellet auf den Metallzylinder aufgebracht und dieser derart positioniert, dass das Softpellet zentriert unterhalb des Messkörpers lag. Durch manuelles Hochfahren des Proben­tisches wurde der Abstand zwischen dem höchsten Punkt des Softpellets und der Unterseite des Messkörpers auf

etwa 1 mm verringert. Beim Start der Messung bewegte sich der Proben Tisch mit einer Geschwindigkeit von 12 mm pro Minute („Suchgeschwindigkeit“) nach oben und damit auch das Softpellet in Richtung des Messkörpers. Sobald die Waage einen Kontakt zwischen Softpellet und Messkörper registrierte, wurde die Geschwindigkeit auf 3 mm pro Minute reduziert („Messgeschwindigkeit“) und die Aufzeichnung der Messwerte begann. Eine Änderung des registrierten Gewichtes um 0,1 mg diente hierbei als Auslöser für die Waage die Messwertaufzeichnung zu beginnen. Pro Softpellet wurden 15 Gewichtswerte im Abstand von 0,25 Sekunden aufgezeichnet. Aus diesen konnte wiederum über die Erdbeschleunigung die resultierende Kraft berechnet werden. Nach erfolgter Aufzeichnung der Messwerte bewegte sich der Proben Tisch wieder mit Suchgeschwindigkeit in die Ausgangsposition. Nach einer Reinigung von Messkörper und Metallzylinder konnte das nächste Softpellet aufgebracht und vermessen werden. Mit diesem Verfahren wurden die Softpellet-Chargen VB2-100_500, VB2-100_355 und Pulmicort analysiert. Pro Charge wurden 30 einzelne Softpellets vermessen. Genauere Angaben zu den zur Auswertung herangezogenen Messwerten folgen in 6.5.4. Das selbst konzipierte Steuerprogramm ist im Anhang aufgeführt (siehe Kapitel 9.2).

6.5.4 Ergebnis

Im Laufe der Messung konnte beobachtet werden, dass es zu keinem Bruch im eigentlichen Sinne mit einhergehender Zerstörung der Softpellets kommt, sondern vielmehr eine Deformation stattfindet. Hierbei bilden sich nur in Ausnahmefällen sichtbare Kerben auf der Oberfläche der Pellets. Abbildung 6-11 zeigt die in resultierende Kraft umgerechneten 15 Messwerte zweier analysierter Softpellets aus der Pulmicort-Charge.

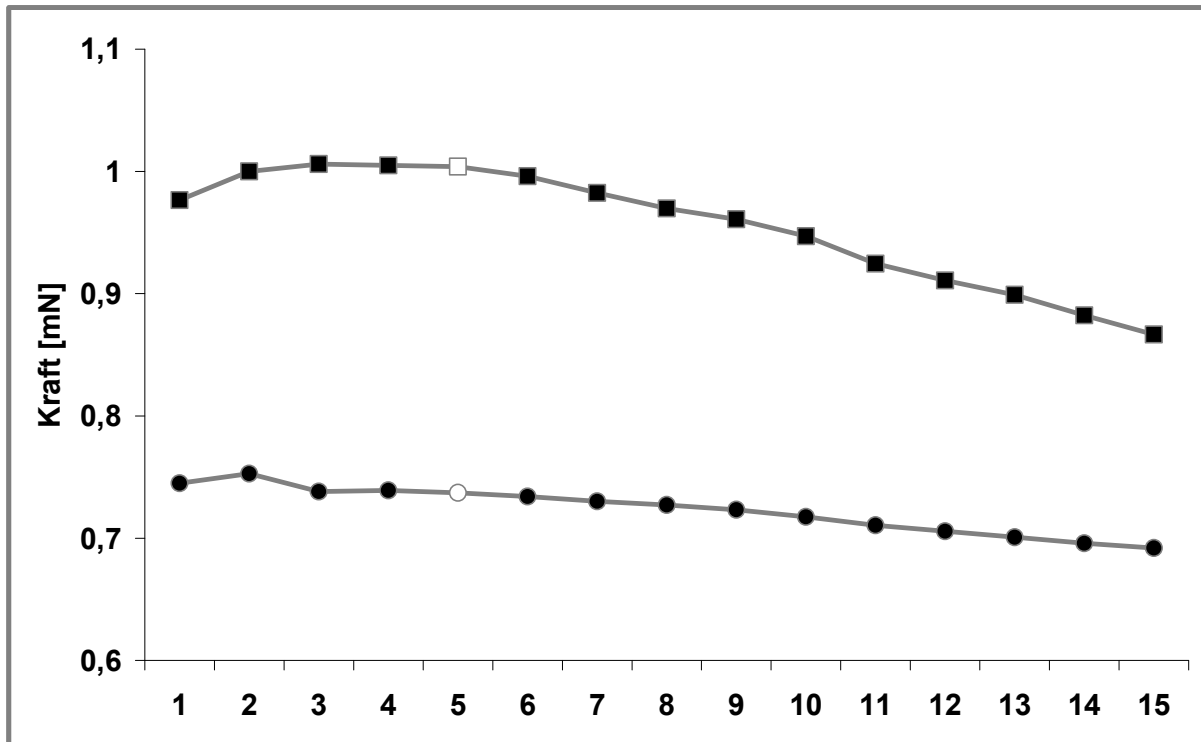


Abb. 6-11: Kraftwerte zweier analysierter Pulmicort-Softpellets (siehe Text)

Abgesehen von der unterschiedlichen Lage beider Kurven bezogen auf die Ordinate wird deutlich, dass der Wert bei erstem Kontakt zwischen Softpellet und Messkörper einen niedrigeren Wert aufweist als der in direkter Folge bestimmte Wert Nr. 2. Dies ist darin begründet, dass ein Auftreffen des Messkörpers auf die Probe zwar bei Wert Nr. 1 bereits registriert wird, die eigentliche Deformation aber erst im Anschluss beginnt. Im weiteren Verlauf der Kurven nehmen die Kraftwerte kontinuierlich ab, d.h. sind einmal die zur Deformation nötigen Trennungen zwischen Partikeloberflächen innerhalb des Softpellets durch die einwirkende Kraft erfolgt, fällt eine Steigerung des Ausmaßes an Deformation leichter. Zur Auswertung wurde somit bei den einzelnen Messungen jeweils der Kraftwert Nr. 5 (in Abbildung 6-11 weiß markiert) herangezogen. Bei diesem Wert ist ein erster Kontakt abgeschlossen und die zur Deformation benötigte Kraft liegt innerhalb ihres Maximalbereiches. Für den folgenden Vergleich der drei Budesonid-Chargen wurden 30 Pellets pro Charge vermessen und jeweils der fünfte

der 15 aufgezeichneten Werte zur Auswertung verwendet. Abbildung 6-12 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung der 30 resultierenden Kraftwerte pro Charge.

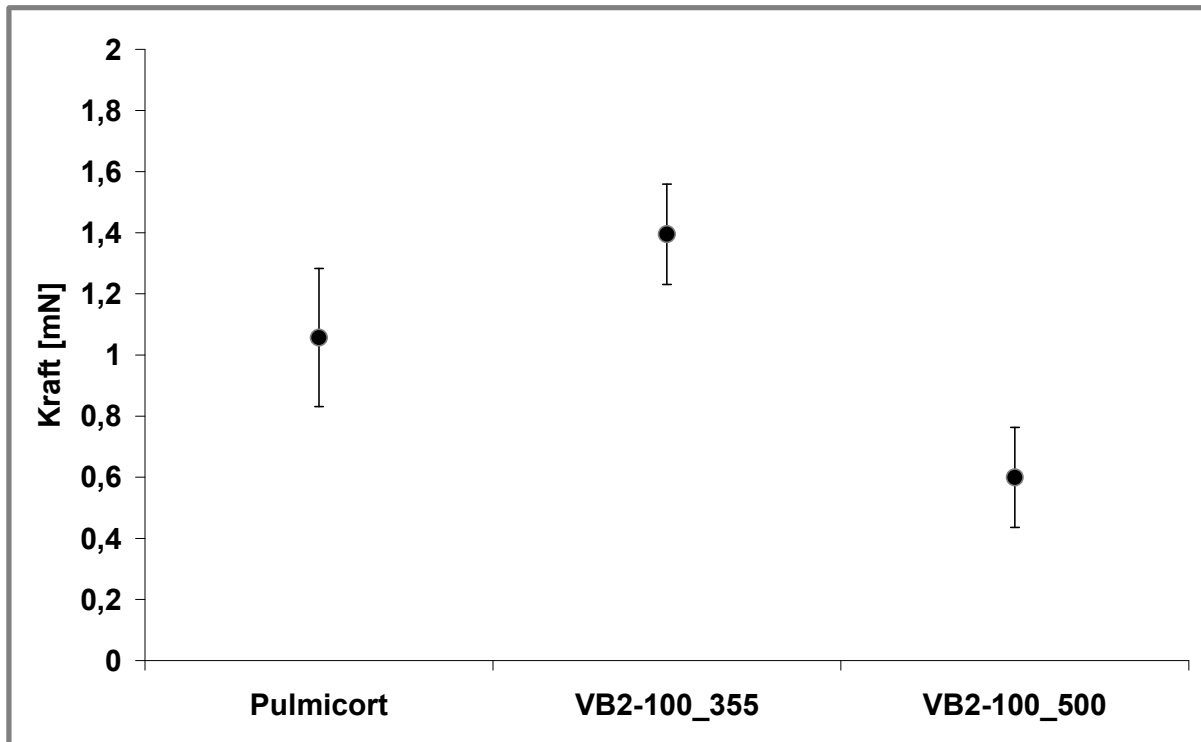


Abb.6-12: Kraftwerte der Chargen Pulmicort und VB2

Die Softpellets der einzelnen Chargen zeigen Unterschiede bezüglich der zu ihrer Deformation benötigten Kraft. Trotz hoher Standardabweichungen, die hier eher in den Stabilitätsschwankungen der Softpellets als im Verfahren selbst begründet sind, wird ein großer Unterschied zwischen Charge VB2-100_355 und VB2-100_500 sichtbar. Mit einem Kraftwert von 1,4 mN ($\pm 0,16$ mN) liegt die Stabilität der Charge VB2-100_355 deutlich oberhalb der von Charge VB2-100_500 mit 0,6 mN ($\pm 0,16$ mN). Dies unterstreicht die aus den Ergebnissen der Niederdruckdispergierung (siehe 6.3.2) gezogene Schlussfolgerung, dass größere Softpellets eine geringere Stabilität besitzen als kleinere. Die Pulmicort-Charge weist eine breitere Größenverteilung auf, d.h. sie stellt eine Mischung aus größeren und kleineren Softpellets dar. Entsprechend liegt die zur Deformation benötigte Kraft für die aus 30

Softpellets bestehende Probe mit 1,1 mN zwischen den genannten Werten der kleineren (VB2-100_355_3) und größeren (VB2-100_500_3) Softpellets und weist mit $\pm 0,23$ mN auch die höchste Standardabweichung auf. Das Verfahren erlaubt durch den hohen Grad an manuellen Schritten eine direkte Zuordnung der ermittelten Werte zu vermessen Softpellets. Während der praktischen Durchführung konnten direkte Unterschiede in den Kraftwerten bei Vermessung eines eher kleinen im Vergleich zu einem größeren Pulmicort-Softpellet beobachtet werden. Dieses galt auch für die eigenen VB2-Chargen. Die in Abbildung 6-11 gezeigten Kurven repräsentieren letztlich auch die Werte der Messung eines kleinen (obere Kurve) und eines größeren Softpellets (untere Kurve).

6.5.3 Zusammenfassung

Mit dem vorgestellten Verfahren der Modifizierung eines Tensiometers wurde eine direkte Bestimmung der Stabilität von Softpellets ermöglicht. Die Annahme, dass größere Softpellets hinsichtlich ihrer mechanischen Stabilität insgesamt labiler sind als kleinere, konnte bestätigt werden. Die Nachteile des Tensiometer-Verfahrens bestehen in dem vergleichsweise hohen Zeitaufwand einer Messung und der Vielzahl an benötigten manuellen Schritten. Zudem ist die mögliche Probenmenge hierdurch stark begrenzt. In Bezug auf das Vibrationsverfahren zur Softpellet-Herstellung stellt sich allerdings durch die erhaltenen Ergebnisse ein weiterer Vorteil mit Praxisbezug dar. Für den Fall, dass die Pelletierung einer Substanz in Softpellets unzureichender Stabilität resultiert, kann dieser durch gezielte Verringerung der Softpelletgröße unter Umständen entgegengewirkt werden. Dass eine solche gezielte „Steuerung“ der Größe durch die Wahl der zur Produktion der Start-Pellets verwendeten Siebgröße möglich ist, konnte gezeigt werden.

7 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neues, innovatives Verfahren der Softpellet-Produktion entwickelt. Softpellets stellen hierbei sphärische Agglomerate aus mikronisierten Wirkstoffen dar, die auf dem Gebiet der Pulverinhalation als Alternative zu interaktiven Mischungen aus mikronisiertem Wirkstoff und Trägerpartikeln eingesetzt werden. Während das Prinzip des klassischen Herstellungsverfahrens ein Ausrunden mittels Siebung erzeugter Start-Agglomerate in einem rotierenden Behältnis darstellt, erfolgt diese Ausrundung bei dem neuen Verfahren mit Hilfe von Vibrationen. Die Produktionseinheit des Vibrationsverfahrens besteht aus vier Frequenzgeneratoren, durch deren Applikation an eine fixierte Metallfolie eine geneigte Ebene mit einer vibrierenden Oberfläche konstruiert wurde. Ein Aufbringen von morphologisch unregelmäßigen Start-Agglomeraten auf das proximale Ende führt während der Passage dieser Ebene zu einer Ausrundung der Agglomerate, so dass am distalen Ende der Ebene sphärische Agglomerate, d.h. Softpellets, resultieren.

Zunächst wurde das klassische Verfahren in einem eigenen Ansatz nachvollzogen, wobei hiermit produzierte Softpellets im weiteren Verlauf als Vergleichscharge bei morphologischer und aerodynamischer Charakterisierung mittels Vibrationsverfahren produzierter Softpellet-Chargen dienten. Unter Verwendung von DSCG als Modellwirkstoff konnte anhand der Resultate der Charakterisierungen gezeigt werden, dass die Softpellets des Vibrationsverfahrens denen des klassischen Verfahrens entsprachen, teilweise sowohl morphologisch als auch aerodynamisch überlegen waren. Zudem konnten die Softpellets mit Hilfe des neuen Verfahrens gegenüber dem klassischen kontinuierlich, unter signifikant verringertem Zeitaufwand (2 statt 30 Minuten) und mit einer deutlich erhöhten Ausbeute (90 % statt 33 %) produziert werden.

Die Herstellung von DSCG-Softpellets mittels Vibrationsverfahren wurde unter Betrachtung verschiedener Aspekte genauer charakterisiert. Hierbei resultierte ein Zusatz mikronisierter Lactose vor der Herstellung in Form einer Mischung im Verhältnis 1:1 durch Reduktion interpartikulärer Adhäsionskräfte in einer Erhöhung der Feinpartikelfraktion bei aerodynamischer Charakterisierung der Softpellets. Eine Verbesserung der Re-Dispergierbarkeit zeigte sich ebenfalls nach einer Co-Mikronisation von DSCG und Lactose, wobei im Weiteren die Erhöhung der auf der Vibrationseinheit zurückgelegten Wegstrecke zu einer verbesserten Softpellet-Morphologie bei vergleichbarer Re-Dispergierbarkeit führte. Bezüglich der erzielbaren Feinpartikelfraktion konnte ein negativer Einfluss einer erhöhten Luftfeuchte bei Lagerung von DSCG-Softpellets mit und ohne Lactose-Zusatz gezeigt werden. Ein identisches Verhalten zweier im zeitlichen Abstand von sechs Monaten produzierter DSCG-Softpellet-Chargen bei aerodynamischer Charakterisierung sprach für die Reproduzierbarkeit des Vibrationsverfahrens.

Unter Einsatz von Budesonid als Modellwirkstoff resultierten, im Vergleich mit dem Handelspräparat Pulmicort, Softpellets gleicher Qualität bezüglich morphologischer und aerodynamischer Eigenschaften, wobei auch in diesem Fall ein Zusatz mikronisierter Lactose ein verbessertes Dispergierverhalten zeigte.

Bei mechanischer Beanspruchung mit Hilfe von Vibrationen in einem eigens dafür konstruierten Versuchsaufbau wiesen die Softpellets des Vibrationsverfahrens eine hohe Stabilität auf. Durch den Umbau eines Ring-Tensiometers konnte ein Verfahren zur direkten Bestimmung der mechanischen Stabilität einzelner Softpellets entwickelt werden. Ergebnisse einer Niederdruckdispergierung von Softpellets mit bildanalytischer Erfassung des entstehenden Feinanteiles, wonach

kleinere Softpellets gegenüber größeren eine erhöhte Stabilität aufweisen, konnten anhand von Ergebnissen des Tensiometer-Verfahrens bestätigt werden.

8 ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

Aim of this study was the development of a new and innovative method of softpellet production. Regarding powder inhalation technology, softpellets, i.e. spherical agglomerates of micronised drug particles, represent an alternative to interactive mixtures consisting of micronised drug and carrier particles.

In contrast to the established method of softpellet production, compromising the formation of start-pellets by forcing micronized drug through the meshes of a sieve and subsequent spheronisation of the start-pellets in a tilted vessel, the spheronisation step in this new method of production is based on vibration. The innovative production unit consists of four frequency generators applied to a clamped metal foil. This unit is placed on top of a solid surface in a tilted position, i.e. the proximal end of the unit is slightly elevated. The application of morphologically irregular start-pellets onto this proximal end leads to continuous spheronisation of the start-pellets during their passage downwards to the distal end of the vibrating metal foil, and therefore results in a yield of spheronised softpellets.

Initially, the established method of production was reconstructed by own means. Softpellets produced with this established method were furthermore used as a comparison in morphological and aerodynamic characterisation of the softpellets produced with the novel method. Using DSCG as a model drug, the results of softpellets produced by the novel method revealed identical to superior characteristics when compared to softpellets produced by the established method. In addition, the novel

production can be carried out in a significantly lower amount of time (only 2 minutes vs. 30 minutes for the common method), and a vast increase in soft pellet yield can be achieved (90 % vs. 33 %).

The novel method of production was furthermore characterised regarding several different aspects. Adding micronised lactose to the DSCG previous to softpellet production by blending (ratio 1:1) led to an increase in fine particle fraction of the resulting softpellets due to reduction of interparticular adhesion, while co-micronisation approach of DSCG and lactose also improved re-dispersion. Increasing the vibration-distance resulted in improved morphology with unaffected aerodynamic characteristics of the resulting softpellets. An increase of relative humidity during storage of the DSCG-softpellets revealed a negative effect on achievable fine particle fraction, regardless of lactose-addition. The identical aerodynamic behavior of two DSCG-softpellet batches produced with a temporal hiatus of six months indicated reproducibility of the novel method.

Using budesonide as a model drug softpellets produced with the novel method showed direct comparability to Pulmicort softpellets in morphology and achieved fine particle fraction, while the addition of lactose again improved re-dispersibility.

After applying mechanical stress by vibration onto softpellets in a specifically constructed setup, softpellet batches produced by the novel method remained unaffected and therefore revealed high stability. The modification of a tensiometer enabled a direct measurement of the stability of individual softpellets. The results of a dispersion series using different pressures and an image analysis system to capture emerging fines, i.e. smaller softpellets possess higher stability compared to larger ones, could be confirmed by measurements with this modified tensiometer.

9 ANHANG

9.1 HPLC-Methoden

9.1.1 DSCG

Kalibrierung:	5-Punkt-Kalibrierung (1 – 20 µg/ml)
Stationäre Phase:	LiChrospher 100 RP-18,5 µm
Mobile Phase:	60 Teile Phosphatpuffer (pro Liter: 8,95 g Na ₂ HPO ₄ und 3,40 g KH ₂ PO ₄) 40 Teile Methanol pH 3,3, mit H ₃ PO ₄ eingestellt
Wellenlänge:	326 nm
Flussrate:	1 ml/min
Retentionszeit:	2,1 min
Druck:	~ 110 bar

9.1.2 Budesonid

Kalibrierung:	5-Punkt-Kalibrierung (1 - 20 µg/ml)
Stationäre Phase:	LiChrospher 100 RP-18,5 µm
Mobile Phase:	45 Teile Acetonitril 55 Teile Aqua bidest.
Wellenlänge:	254 nm
Flussrate:	1,2 ml/min
Retentionszeit:	4,1 min
Druck:	~ 87 bar

9.2 Tensiometerprogramm

#NAME#

SoftpelletTest

#ADDINFO#

Version 1.0 (C) Thorsten Hartmann

#DIAGRAM#

X_Way,Y_Force

#SAMPLE#

#No	TEXT (max. 11)	TYP	MIN.	MAX.	DEF.	UNIT (max.4)
1	Titel_____	STRING				Testmessung
2						
3	Batch_____	STRING				0
4						
5	Testkörper_	CHOOSE				Spitze,Fläche

#FLOW#

#No	TEXT (max. 15)	TYP		MIN.	MAX.	DEF.	UNIT	ZUSATZ
1	Messwerte_____	INTEGER	1	1000	020			
2								
3	v-Suchen_____	NUMERIC	0.00	100.00		100.000 %		SPEED
4	v-Messen_____	NUMERIC	0.00	100.00		025.000 %		SPEED
5								
6	Empfindlichkeit	NUMERIC	0.00	10.00		0.00010 g		
7								
8	Messintervall__	NUMERIC	0.00	1000.00		000.250 sec		

#MACRO#

```

1 : ALERT Zum_Start_der_Messung\ENTER_drücken_!
2 : WAIT 3
3 : ZERO_BALANCE
4 : BEEP
5 : UP %3
6 : GET_POS_AND_WEIGHT
7 : IF WEIGHT<%6 GOTO 6
8 : ZERO_POSITION
9 : UP %4
10 : CYCLE %1
11 : WAIT %8
12 : COLLECT_POS_AND_WEIGHT
13 : SET_MARKER
13 : IF WEIGHT>=2.000 GOTO 15
14 : CYCLE_END
15 : DOWN %3
16 : WAIT 10
17 : END

```


9.3 Verwendete Symbole und Abkürzungen

Δp	Druckdifferenz
\varnothing	Durchmesser
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
API	active pharmaceutical ingredient
bidest.	zweifach destilliert
bzw.	beziehungsweise
DBA	dynamische Bildanalyse
DD	delivered dose
DSCG	di-sodiumcromoglycate
DVS	dynamic vapour sorption
d.h.	das heißt
ECD	effective cut-off diameter
EQPC	equivalent projection (area of a) circle
et al.	et alii, et aliae
FDA	Food and Drug Administration
FID	Flammenionisationsdetektor
FPF	Feinpartikelfraktion
g	Gramm; Erdbeschleunigung (nach Kontext)
HELOS	Helium-Neon-Laser optisches System
HPLC	high performance liquid chromatography
Hz	Hertz
iGC	inverse Gaschromatographie
IP	induction port
kPa	Kilopascal
m^2	Quadratmeter

MD	metered dose
MDI	metered dose inhaler
mA	Milliampere
mg	Milligramm
min	Minute
mJ	Millijoule
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMAD	mass median aerodynamic diameter
mN	Millinewton
MOC	multi orifice collector
NGI	Next Generation Pharmaceutical Impactor
nm	Nanometer
pH	potentia hydrogenii
PS	pre-separator
q_r	Verteilungsdichte
Q_r	Verteilungssumme
REM	Rasterelektronenmikroskop
rF	relative Feuchte
rH	relative humidity
RP	reversed phase
SBA	statische Bildanalyse
USA	United States of America
USP	United States Pharmacopeia
v	Geschwindigkeit
x_{10}	10%-Quantil einer Partikelgrößenverteilung
x_{50}	50%-Quantil einer Partikelgrößenverteilung
x_{90}	90%-Quantil einer Partikelgrößenverteilung
z.B.	zum Beispiel

10 LITERATURVERZEICHNIS

Alton, EW., Norris, AA., Chloride transport and the actions of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma, *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 98(5), 102-105, (1996)

Baldrick, P., Bamford, DG., A toxicological review of lactose to support clinical administration by inhalation, *Food Chem. Toxicol.*, 35(7), 719-733, (1997)

Ball, DJ., Hirst, PH., Newman, SP., Sonet, B., Streeb, B., Vanderbist, F., Deposition and pharmacokinetics of budesonide from the Miat Monodose inhaler, a simple dry powder device, *Int. J. Pharm.*, 245(1-2), 123-132 (2002)

Belgacem, MN., 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*, 41-124, (1999)

Bell, JH., Hartley, PS., Cox, JS., Dry powder aerosols. I. A new powder inhalation device, *J. Pharm. Sci.*, 60(10), 1559-1564 (1971)

Bell, JH., Stevenson, NA., Taylor, JE., A moisture transfer effect in hard gelatine capsules of sodium cromoglycate, *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 96-103, (1973)

Bennett, FS., Carter, PA., Rowley, G., Dandiker, Y., Modification of electrostatic charge on inhaled carrier lactose particles by addition of fine particles, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 25(1), 99-103 (1999)

Bernstein, D., A review of the influence of particle size, puff volume, and inhalation pattern on the deposition of cigarette smoke particles in the respiratory tract, *Inhal. Toxicol.*, 16(10), 675-89, (2004)

Boesch, B., Khanna, S., Method and apparatus for metering a fine-grained powder, Ciba Geigy AG, CH Patent 19900000266, (1991)

Bolzen, N., Pulver zur Inhalation: Physikochemische Charakterisierung, Herstellung und Optimierung, Dissertation, CAU Kiel (2001)

Borgström, L., Bondesson, E., Morén, F., Trofast, E., Newman, SP., Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler, *Eur. Respir. J.*, 7, 69-73, (1994)

Borgström, L., Asking, L., Thorsson, L., Idealhalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler, *Int. J. Clin. Pract.*, 59(12), 1488-1495, (2005)

Borish, L., Williams, J., Johnson, S., Mascali, JJ., Miller, R., Rosenwasser, LJ., Anti-inflammatory effects of nedocromil sodium: inhibition of alveolar macrophage function, *Clin. Exp. Allergy.*, 22, 984-990, (1992)

Bradley, R., The research programme on transmissible spongiform encephalopathies in Britain with special reference to bovine spongiform encephalopathy, *Dev. Biol. Stand.*, 80, 157-170, (1993)

Brodka-Pfeiffer, K., Häusler, H., Grass, P., Langguth, P., Conditioning following powder micronization: influence on particle growth of salbutamol sulphate, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 29(10), 1077-1084, (2003)

Chan, SY., Pilpel, N., Absorption of moisture by sodium cromoglycate and mixtures of sodium cromoglycate and lactose, *J. Pharm. Pharmacol.*, 35, 477-481, (1983)

Chan, HK., Dry powder aerosol delivery systems: current and future research directions, *J. Aerosol. Med.*, 19(1), 21-27, (2006)

Cline, D., Dalby, R., Predicting the Quality of Powders for Inhalation from Surface Energy and Area, *Pharm. Res.*, 19(9), 1274-1277, (2002)

Clydesdale, G., Roberts, KJ., Telfer, GB., Grant, DJ., Modeling the crystal morphology of alpha-lactose monohydrate, *J. Pharm. Sci.*, 86(1), 135-41, (1997)

Cox, JSG., Woodard, GD., McCrone, WC., Solid state chemistry of cromolyn sodium, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1458-1465, (1971)

Crompton, GK., Clinical use of dry powder systems, *Eur. J. Resp. Dis.*, 63 (122), 96-99, (1982)

Darquenne, C., Paiva, M., Prisk, GK., Effect of gravity on aerosol dispersion and deposition in the human lung after periods of breath holding, *J. Appl. Physiol.*, 89(5), 1787-1792 (2000)

Davies, SE., Effect of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma, *Br. Med. J.*, 3, 593-594, (1968)

de Boer, AH., Hagedoorn, P., Westerman, EM., Le Brun, PP., Heijerman, HG., Frijlink, HW., Design and in vitro performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer) for high powder doses, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 28(3), 171-178, (2006)

Dickhoff, BH., de Boer, AH., Lambregts, D., Frijlink, HW., The effect of carrier surface treatment on drug particle detachment from crystalline carriers in adhesive mixtures for inhalation, *Int. J. Pharm.*, 327(1-2), 17-25 (2006)

DIN 50 008 Teil 1, DIN Deutsches Institut für Normung e. V., Berlin, (1981)

Dorris, GM., Gray, DG., Adsorption of n-Alkanes at Zero Surface Coverage on Cellulose Paper and Wood Fibers, *J. Colloid. Sci.*, 77, 353 (1980)

Elajnaf A., Carter, P., Rowley, G., Electrostatic characterisation of inhaled powders: Effect of contact surface and relative humidity, *Eur. J. Pharm. Sci.* 29, 375–384, (2006)

Enclosure, American Glove Box Society, Santa Rosa, CA, USA, (2008)

Farrar, JR., Rainey, DK., Norris, AA., Pharmacologic modulation of Th1 and Th2 cell subsets by nedocromil sodium, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 107 (1-3) 414-415, (1995)

FDA Official Information Data Sheet, Astra Zeneca Pulmicort 200 und Symbicort, Reference to Pulmicort 400, U.S. Food and Drug Administration, (2006)

Forth, W., Heschler, D., Rummel, W., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Urban und Fischer Verlag, (2001)

Fowkes, FM., Attractive forces at interfaces, *J. Indust. Engin. Chem.*, 56, 40-52 (1964)

Giry, K., Péan, JM., Giraud, L., Marsas, S., Rolland, H., Wüthrich, P., Drug/lactose co-micronization by jet milling to improve aerosolization properties of a powder for inhalation, *Int. J. Pharm.*, 321(1-2), 162-166, (2006)

h+s Präzisionsfolien GmbH, Pirk, Deutschland, Produktinformationen,(2007)

Harnby, N., An engineering view of pharmaceutical powder mixing, Pharm. Sci. Technol. Today., 3(9), 303-309, (2000)

Hartmann, T., Pulverinhalation – Einfluss des Mischverfahrens auf die Feinpartikelfraktion, Diplomarbeit, CAU Kiel, (2004)

Hatz, HJ., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, (2005)

Herdegen, T, Kurzlehrbuch Pharmakologie, Thieme Verlag Stuttgart, (2008)

Heyder, J., Particle transport onto human airway surfaces, Eur. J. Respir. Dis. Suppl., 119, 29-50 (1982)

Höger, P., Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Glucocorticoide, Pharmazie in unserer Zeit, 4/2003, DPhG Frankfurt (2003)

Hooton, JC., Jones, MD., Price, R., Predicting the behavior of novel sugar carriers for dry powder inhaler formulations via the use of a cohesive-adhesive force balance approach, J. Pharm. Sci., 95(6), 1288-1297 (2006)

Keating, GM., Faulds, D., Airmax - A Multi-Dose Dry Powder Inhaler, Drugs, 62(13), 1887-1895, (2002)

Leschonski, K., Röthele, S., Menzel, U., A Special Feeder for Diffraction Pattern Analysis of Dry Powders, Part. Charact.,1, 161-166, (1984)

List, PH., Müller, BW., Arzneiformenlehre, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, (1985)

Lohrmann, M., Adhäsionskräfte in interaktiven Mischungen für Pulverinhalatoren, Dissertation, HHU Düsseldorf, (2005)

Louey, MD., Stewart, PJ., Particle interactions involved in aerosol dispersion of ternary interactive mixtures, Pharm. Res., 19(10), 1524-31, (2002)

Marple, V.A., Roberts, DL., Romay, FJ., Miller, NC., Truman, K.G., Van Oort, M., Olsson, BA., Holroyd, MJ., Mitchell, JP., Hochrainer, D., Next Generation Pharmaceutical Impactor (A New Impactor for Pharmaceutical Inhaler Testing) – Part I: Design, *Journal of Aerosol Medicine*, 16(3), 283-299, (2003a)

Marple, V.A., Olson, BA., Santhanakrishnan, K., Mitchell, JP., Next Generation Pharmaceutical Impactor (A New Impactor for Pharmaceutical Inhaler Testing) – Part II: Archival Calibration, *Journal of Aerosol Medicine*, 16(3), 301-324, (2003b)

Martin, P., MacRitchie, HB., Marriott, C., Zeng, XM., Characterisation of a Carrier-Free Dry Powder Aerosol Formulation Using Inertial Impaction and Laser Diffraction, *Pharm. Research*, 23(9), 2210-2219, (2006)

Matthys, H., Seeger, W., *Klinische Pneumologie*, 4. Aufl., Springer Verlag Berlin (2008)

Mende, S., Untersuchungen zur Mischzeit und Mischgüte an einem diskontinuierlich betriebenen Mischer, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik, TU Braunschweig, (2004)

Meyer, U., From khellin to sodium cromoglycate--a tribute to the work of Dr. R. E. C. Altounyan, *Pharmazie*, 57(1), 62-69, (2002)

Musante, CJ., Schroeter, JD., Rosati, JA., Crowder, TM., Hickey, AJ., Martonen, TB., Factors affecting the deposition of inhaled porous drug particles, *J. Pharm. Sci.*, 91(7), 1590-1600, (2002)

Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, HK., Ruth, P., Schäfer-Korting, M., *Arzneimittelwirkungen*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, (2008)

Newell, HE., Buckton, G., Butler, DA., Thielmann, F., Williams, DR., The use of inverse phase gas chromatography to measure the surface energy of crystalline, amorphous, and recently milled lactose, *Pharm. Res.* 18(5), 662-666, (2001)

Paronen, P., Poso, A., Vidgren, M., Gynther, J., Yorck, P., Physical structure and dehydration of disodium cromoglycate, *Pharm. Res.*, 10(10), 162, (1993)

Podzeck, F., Assesment of the mode of adherence and the deformation characteristics of micronized particles adhering to various surfaces, *Int. J. Pharm*, 145, 65-76, (1996)

Podczeck F., Newton, JM., James, MB., Influence of Relative Humidity of Storage Air on the Adhesion and Autoadhesion of Micronized Particles to Particulate and Compacted Powder Surfaces, *J. Colloid. Interface Sci.*, 187(2), 484-491, (1997)

Podczeck, F., Particle-particle Adhesion in Pharmaceutical Powder Handling, Imperial College Press, London, (1998)

Price, R., Young, PM., Edge, S., Staniforth, JN., The influence of relative humidity on particulate interactions in carrier-based dry powder inhaler formulations, *Int. J. Pharm.* 246(1-2), 47-59, (2002)

Reinsprecht, M., Pecht, I., Schindler, H., Romanin, C., Potent block of Cl⁻ channels by antiallergic drugs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 88, 957-963, (1992)

Roberts, DL., Romay, FJ., Relationship of stage mensuration data to the performance of new and used cascade impactors, *J. Aerosol. Med.*, 18(4), 396-413, (2005)

Rocchio, MJ., Parks, D., Smith, AE., Wightman, DE., Naydo, K., Powder filling systems, apparatus and methods, *Inhale Therapeutic Systems*, US Patent 19960638515, (1997)

Röthele, S. und Witt, W., Laser Diffraction: millenium-link to particle size analysis, *Powder Handling & Process.*, 11 (1999)

Rote Liste Buchausgabe, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt a. M., Deutschland (2008)

Schwere-Informationssystem (SIS), Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig, (2008)

Saint-Lorant, G., Leterme, P., Gayot, A., Flament, MP., Influence of carrier on the performance of dry powder inhalers, *Int. J. Pharm.*, 334(1-2), 85-91, (2007)

Shur, J., Harris, H., Jones, MD., Kaerger, JS., Price, R., The role of fines in the modification of the fluidization and dispersion mechanism within dry powder inhaler formulations, *Pharm. Res.*, 25(7), 1631-1640 (2008)

Stahlhofen, W., Gebhart, J., Heyder, J., Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 41(6), 385-398a (1980)

Staniforth, JN., Pre-formulation aspects of dry powder aerosols, *Resp. Drug Del.*, 5, 65-73, (1996)

Steckel, H., Rasenack, N., Müller, BW., In-situ-micronization of disodium cromoglycate for pulmonary delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 55(2), 173-180, (2003)

Steckel, H., Furkert, FH., Endotoxin testing in inhalation grade lactose-a useful quality parameter?, *Int. J. Pharm.* 275(1-2), 211-215, (2004)

Steckel, H., Bolzen, N., Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations, *Int. J. Pharm.* 270(1-2), 297-306, (2004)

Steckel, H., Markefka, P., TeWierik, H., Kammelar, R., Functionality testing of inhalation grade lactose., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 57(3), 495-505, (2004)

Stübinger, T., Köhler, U., Witt, W., 100 Years of Mie Scattering Theory: Expanded Size Range by Extreme Precision Calculations, *PSA 2008*, Stratford-upon-Avon, September (2008)

Swaminathan, V., Cobb, J., Saracovan, I., Measurement of the surface energy of lubricated pharmaceutical powders by inverse gas chromatography, *Int. J. Pharm.* 312(1-2), 158-165, (2006)

Thielmann, F., Introduction into the characterisation of porous materials by inverse gas chromatography, *J. Chromatogr. A.* 1037(1-2), 115-23, (2004)

Traini, D., Young, PM., Thielmann, F., Acharya, M., The influence of lactose pseudopolymorphic form on salbutamol sulfate-lactose interactions in DPI formulations, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 34(9), 992-1001, (2008)

Trofast, E., Falk, J., Agglomeration of finely divided powders, US Patent 5551489 (1996)

Tsuda, A., Butler, JP., Fredberg, JJ., Effects of alveolated duct structure on aerosol kinetics I+II, *J. Appl. Physiol.*, 76(6), 2497-2516 (1994)

Vidgren, P., Vidgren, M., Paronen, P., Physical stability and inhalation behaviour of mechanically micronized and spray dried disodium cromoglycate in different humidities, *Acta Pharm. Fenn.* 98, 71-78, (1989)

Wang, ZL., Grgic, B., Finlay, WH., A dry powder inhaler with reduced mouth-throat deposition, *J. Aerosol. Med.*, 19(2), 168-174, (2006)

Ward, GH., Schultz, RK., Process-induced crystallinity changes in albuterol sulfate and its effect on powder physical stability, *Pharm. Res.* 12(5), 773-9, (1995)

Watanabe, H., Ghadiri, M., Matsuyama, T., Ding, YL., Pitt, KG., Maruyama, H., Matsusaka, S., Masuda, H., Triboelectrification of pharmaceutical powders by particle impact, *Int. J. Pharm.*, 334(1-2), 149-155, (2007)

Wehle, S., Einsatz von Cyclodextrin-Derivaten zur Suspensionsstabilisierung in Dosieraerosolen, Dissertation, CAU Kiel (2002)

Westerman, EM., de Boer, AH., Le Brun, PP., Touw, DJ., Frijlink, HW., Heijerman, HG., Dry powder inhalation of colistin sulphomethate in healthy volunteers: A pilot study, *Int. J. Pharm.*, 335(1-2), 41-45, (2007)

Wetterlin, K., Turbuhaler: A new powder inhaler for administration of drugs to the airways, *Pharm. Res.*, 5 (8), 506-508 (1988)

Young, PM., Price, R., Tobyn, MJ., Buttrum, M., Dey, F., The influence of relative humidity on the cohesion properties of micronized drugs used in inhalation therapy, *J. Pharm. Sci.* 93(3), 753-761, (2004)

Zeng, XM., Martin, GP., Marriott, C., Pritchard, J., The influence of crystallization conditions on the morphology of lactose intended for use as a carrier for dry powder aerosols, *J. Pharm. Pharmacol.*, 52(6), 633-643, (2000)

Zeng, XM., MacRitchie, HB., Marriott, C., Martin, GP., Humidity-induced changes of the aerodynamic properties of dry powder aerosol formulations containing different carriers, *Int. J. Pharm.* 333(1-2), 45-55, (2007)

Zhang, Y., Gilbertson, K., Finlay, WH., In vivo-in vitro comparison of deposition in three mouth-throat models with Qvar and Turbuhaler inhalers, *J. Aerosol. Med.*, 20(3), 227-235, (2007)

LEBENS LAUF

Name:	Thorsten Hartmann
Geburtsdatum:	08.01.1978
Geburtsort:	Hildesheim
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schulbildung	
1984 - 1987	Grundschule, Almstedt
1988 - 1989	Friedrich-Busse-Schule, Sibbesse
1989 - 1990	Orientierungsstufe-Ost, Hildesheim
1990 - 1997	Scharnhorst-Gymnasium, Hildesheim
05/1997	Abitur
Zivildienst	
1997 -1998	ASB e.V., Hildesheim
Studium	
1998 - 2002	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2000	1. Staatsexamen
11/2002	2. Staatsexamen
Praktische Ausbildung	
01/2003 –12/2003	Stern Apotheke, Kiel
01/2004	3. Staatsexamen und Approbation als Apotheker
Diplom	
03/2004 –09/2004	Studium der Diplom-Pharmazie am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
10/2004	Diplom-Pharmazeut, Titel der Diplom-Arbeit „Pulverinhalation - Einfluss des Mischverfahrens auf die Feinpartikelfraktion“
Promotion	
seit 11/2004	am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

ERKLÄRUNG NACH § 10, PROMOTIONSORDNUNG

Hiermit erkläre ich gemäß § 10 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit - abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer - selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe.

Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden und wurde bei keiner anderen Universität zur Begutachtung eingereicht.

Thorsten Hartmann