

OBERFLÄCHENMODIFIZIERUNG VON WIRKSTOFFEN ZUR INHALATION



DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES

DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

vorgelegt von

KATHARINA STANK

Kiel 2014

Erster Gutachter: Prof. Dr. Hartwig Steckel

Zweite Gutachterin: Prof. Dr. Nora Urbanetz

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2014

Zum Druck genehmigt: 26.03.2014

gez. Prof. Dr. Wolfgang Duschl, Dekan

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

Stank, K. und Steckel, H., 2013. A Design of Experiments Study applied to a Mechano-fusion Process for Surface Modification of Salbutamol Sulphate. *Drug Delivery to the Lungs 24*, Edinburgh.

Stank, K. und Steckel, H., 2013. Physico-chemical characterisation of surface modified particles for inhalation. *International Journal of Pharmaceutics*, 448, 9-18.

Stank, K. und Steckel, H., 2012. Evaluation of a co-milling process to control powder de-agglomeration and interparticulate forces. *Drug Delivery to the Lungs 23*, Edinburgh.

Stank, K. und Steckel, H., 2012. Particle surface modification for inhalation drugs by using a co-milling approach. *8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Istanbul.

Stank, K. und Steckel, H., 2011. Surface modification of particles by dry particle coating and characterisation in HFA propellants. *Drug Delivery to the Lungs 22*, Edinburgh.

Meinen Eltern gewidmet

Unser Wissen ist ein Tropfen, was wir nicht wissen, ist ein Ozean.

Isaac Newton

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

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Zielsetzung	4
2	Theoretischer Teil	6
2.1	Pulmonale Applikation	6
2.2	Pulmonale Darreichungsformen	9
2.2.1	Einleitung	9
2.2.2	Vernebler.....	10
2.2.3	Druckgas-Dosierinhalatoren	10
2.2.4	Pulverinhalatoren	15
2.3	Interpartikuläre Wechselwirkungen	17
2.3.1	Einleitung	17
2.3.2	van der Waals Kräfte	18
2.3.3	Elektrostatische Kräfte	20
2.3.4	Kapillarkräfte	20
2.3.5	Mechanische Verzahnung – Reibungskräfte	21
2.4	Einflüsse auf die interpartikulären Wechselwirkungen	22
2.4.1	Einleitung	22
2.4.2	Partikelgröße.....	22
2.4.3	Partikelmorphologie, Kristallinität und Polymorphismus	23
2.4.4	Oberflächenrauigkeit.....	25
2.4.5	Kontaktfläche	26
2.4.6	Luftfeuchtigkeit.....	27
2.4.7	Oberflächenenergie	28
2.4.8	Triboelektrischer Effekt	29

2.5	Oberflächenmodifizierung	31
2.5.1	Übersicht Oberflächenmodifizierung	31
2.5.2	Dry particle coating	32
2.5.3	Mechanofusionssysteme	34
2.5.4	Mühlen als Mechanoreaktoren.....	35
3	Material und Methoden	37
3.1	Materialien	37
3.1.1	Salbutamolsulfat.....	37
3.1.2	Magnesiumstearat	38
3.1.3	Glycerolmonostearat.....	40
3.1.4	Aerosil R 972.....	42
3.1.5	Hydrofluoralkane	43
3.1.6	Bestandteile der Dosieraerosole.....	45
3.2	Methoden	46
3.2.1	Methoden zur Herstellung der Proben	46
3.2.1.1	Mischprozess	46
3.2.1.2	Luftstrahlmühle	46
3.2.1.3	Mechanofusionssystem: picoline [®] -picobond [®]	48
3.2.2	Methoden zur Pulvercharakterisierung	50
3.2.2.1	Laserdiffraktometrie	50
3.2.2.2	Rasterelektronenmikroskopie.....	52
3.2.2.3	Röntgendiffraktometrie.....	54
3.2.2.4	Energiedispersive Röntgenspektroskopie	56
3.2.2.5	Dynamische Differenzkalorimetrie.....	59
3.2.2.6	Thermogravimetrische Analyse.....	60
3.2.2.7	Spezifische Oberfläche (BET-Methode).....	60
3.2.2.8	Wahre Dichte - Heliumpyknometer	64
3.2.2.9	Inverse Gaschromatographie.....	65
3.2.2.10	Pulverrheometer - Scherzelle	78

3.2.2.11	Homogenitäten	83
3.2.3	Abfüllung der Dosieraerosole.....	84
3.2.4	Methoden zur Charakterisierung der Dosieraerosole	85
3.2.4.1	Gleichmäßigkeit der abgegebenen Masse.....	85
3.2.4.2	Dose delivery performance	86
3.2.4.3	Sedimenthöhe – Turbiscan	87
3.2.4.4	Sedimentationsgeschwindigkeit.....	90
3.2.5	Methoden zur aerodynamischen Untersuchung von Pulvern und Dosieraerosolen.....	91
3.2.6	Statistische Methoden.....	98
 Praktischer Teil		 101
4	Charakterisierung des Ausgangsmaterials.....	101
4.1	Salbutamolsulfat	101
4.1.1	Partikelmorphologie	101
4.1.2	Partikelgrößenverteilung	101
4.1.3	Dynamische Differenzkalorimetrie	102
4.1.4	Röntgendiffraktometrie.....	103
4.2	Glycerolmonostearat	103
4.2.1	Partikelmorphologie	103
4.2.2	Partikelgrößenverteilung	104
4.2.3	Dynamische Differenzkalorimetrie	105
4.2.4	Röntgendiffraktometrie.....	106
4.3	Magnesiumstearat	106
4.3.1	Einleitung	106
4.3.2	Partikelmorphologie	108
4.3.3	Partikelgrößenverteilung	108
4.3.4	Dynamische Differenzkalorimetrie	109

4.3.5	Thermogravimetrische Analyse	111
4.3.6	Röntgendiffraktometrie.....	113
5	Charakterisierung der co-vermahlenden Proben im Vergleich zu den physikalischen Mischungen	120
5.1	Oberflächenmodifizierung mit Glycerolmonostearat.....	120
5.1.1	Einleitung	120
5.1.2	Partikelmorphologie	120
5.1.3	Partikelgrößenverteilung	122
5.1.4	Dynamische Differenzkalorimetrie	123
5.1.5	Spezifische Oberfläche	124
5.1.6	Scherzelle	127
5.1.7	Inverse Gaschromatographie.....	130
5.1.8	Aerodynamische Untersuchungen.....	136
5.2	Oberflächenmodifizierung mit Magnesiumstearat	140
5.2.1	Einleitung	140
5.2.2	Partikelmorphologie	140
5.2.3	Partikelgrößenverteilung	141
5.2.4	Dynamische Differenzkalorimetrie	142
5.2.5	Energiedispersive Röntgenspektroskopie.....	143
5.2.6	Spezifische Oberfläche	144
5.2.7	Scherzelle	146
5.2.8	Inverse Gaschromatographie.....	151
5.2.9	Aerodynamische Untersuchungen.....	157
5.3	Untersuchungen zum Einfluss des Mischprozesses	161
5.3.1	Einleitung	161
5.3.2	Aerodynamische Untersuchungen.....	163
5.4	Oberflächenmodifizierung mit Aerosil R 972	166
5.4.1	Einleitung	166

5.4.2	Partikelmorphologie	168
5.4.3	Partikelgrößenverteilung	171
5.4.4	Spezifische Oberfläche	171
5.4.5	Aerodynamische Untersuchungen.....	172
5.5	Zusammenfassung	179
6	Statistische Versuchsplanung zur Oberflächen- modifizierung mit einem Mechanofusionssystem.....	180
6.1	Einleitung.....	180
6.2	Statistische Versuchsplanung.....	181
6.3	Partikelmorphologie	184
6.4	Partikelgrößenverteilung.....	185
6.5	Statistische Auswertung der spezifischen Oberfläche	186
6.6	Statistische Auswertung der aerodynamischen Untersuchungen	187
6.7	Aerodynamische Untersuchung der Referenzprobe.....	189
6.8	Inverse Gaschromatographie	191
6.9	Zusammenfassung	193
7	Dosieraerosole.....	194
7.1	Charakterisierung zweier Marktprodukte	194
7.1.1	Einleitung	194
7.1.2	Dose delivery performance	194
7.1.3	Aerodynamische Untersuchungen.....	196
7.2	Charakterisierung der Dosieraerosolformulierungen: Glycerolmonostearat modifizierte Partikel.....	199
7.2.1	Einleitung	199
7.2.2	Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse	200
7.2.3	Einflussfaktoren auf die Sedimenthöhe	202

7.2.4	Sedimenthöhe	210
7.2.5	Sedimentationsgeschwindigkeiten	211
7.2.6	Dose delivery performance	212
7.2.7	Aerodynamische Untersuchungen	215
7.3	Charakterisierung der Dosieraerosolformulierungen:	
	Magnesiumstearat modifizierte Partikel	219
7.3.1	Einleitung	219
7.3.2	Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse	219
7.3.3	Sedimenthöhe	221
7.3.4	Sedimentationsgeschwindigkeiten	222
7.3.5	Dose delivery performance	222
7.3.6	Aerodynamische Untersuchungen	224
7.4	Zusammenfassung	228
8	Zusammenfassung der Arbeit	230
9	Abstract (english version)	233
10	Anhang	235
10.1	Verwendete Abkürzungen und Symbole	235
10.2	Verwendete Substanzen	241
10.3	HPLC-Methode	243
11	Literaturverzeichnis	246

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 EINLEITUNG

Erkrankungen der Atemwege werden bevorzugt durch die pulmonale Applikation von Wirkstoffen therapiert. Die Vorteile der pulmonalen Applikation liegen darin, dass lokal hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden und Nebenwirkungen durch die verringerte systemische Absorption, gegenüber der oralen oder intravenösen Therapie, minimiert werden können. Dabei kommen vor allem Pulverinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) und Dosieraerosole (pressurised metered dose inhaler, pMDI) zum Einsatz. Aus einem Dosieraerosol werden feine Tröpfchen einer Lösung oder Suspension des Wirkstoffes abgegeben, wohingegen Pulverinhalatoren Feststoffpartikel fein zerstäuben. Die Wirkstoffdeposition im Respirationstrakt und die Effizienz der inhalierten Aerosole werden vor allem durch den aerodynamischen Durchmesser der entstehenden Tröpfchen oder Partikel beeinflusst. Dieser sollte $< 5 \mu\text{m}$ sein, damit der Wirkstoff die Lunge erreichen kann.

Die am häufigsten vorkommenden Pulverformulierungen sind trägerbasierte, interaktive Pulvermischungen mit Laktose, die gute Fließeigenschaften aufweisen. Dabei ist der mikronisierte Wirkstoff auf dem groben Trägerstoff adhäriert und löst sich während des Inhalationsvorgangs von diesem ab. Allerdings haben diese Formulierungen einige Nachteile. Mögliche Inkompatibilitäten zwischen Wirkstoff und Laktose aufgrund der reduzierenden Eigenschaften des Disaccharids, schränken die Anwendbarkeit dieser Formulierungen ein. Hinzu kommt, dass einige Medikationen hoch dosierte Behandlungen erfordern und die Arzneistoffbeladung der Träger begrenzt ist. Insbesondere bei der Therapie mit Antibiotika sind hohe Wirkstoffdosen erforderlich, die bisher nur mittels Vernebler appliziert werden konnten

(Traini und Young, 2009). Aus dieser Notwendigkeit heraus, werden neue Formulierungsstrategien entwickelt, damit trägerfreie Formulierungen realisiert werden können. Es müssen Möglichkeiten gefunden werden, die stark kohäsiven Wirkstoffe ausreichend zu dispergieren, um diese der Lunge zugänglich zu machen. Dazu gibt es verschiedene Ansätze, u.a. die Idee, die Oberfläche der Wirkstoffe so zu verändern, dass sich die Pulver auch ohne Träger dispergieren lassen und ausreichend gute aerodynamische Eigenschaften aufweisen. Seit 2011 gibt es ein Produkt mit dem Antibiotikum Tobramycin (TOBI[®] Podhaler[®], Novartis Pharma) zur Behandlung der Mukoviszidose auf dem Markt, das ohne einen Trägerstoff auskommt. Auch im Bereich der Asthmatherapie bzw. der Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung gibt es reine Wirkstoffformulierungen, die sogenannte „Softpellets“ enthalten. Dazu gehören z.B. Pulmicort[®] Turbohaler[®] (AstraZeneca, London, UK) oder Aerodur[®] (AstraZeneca, London, UK).

Wirkstoffe weisen je nach Herstellungsmethode unterschiedliche Eigenschaften hinsichtlich Partikelmorphologie, Oberflächenrauigkeit, Oberflächenenergie etc. auf. Hinzu kommen Unterschiede in der Hydrophilie durch die chemische Zusammensetzung der Wirkstoffe. Diese Eigenschaften beeinflussen die interpartikulären Wechselwirkungen und damit die Deagglomeration der Pulver. Durch die Anwendung verschiedenster Methoden zur Oberflächenmodifizierung können diese Eigenschaften verändert werden (Chan und Chew, 2003, Chow et al., 2007).

Die Idee, das Verfahren des „dry particle coating“ für die zielgerichtete Herstellung bzw. Modifizierung von Partikeln für die Inhalation zu verwenden, wird erst seit einigen Jahren untersucht (Begat et al., 2009, Begat et al., 2005, Das et al., 2011, Kumon et al., 2008, Kumon et al., 2006, Zhou et al., 2010b, Zhou et al., 2011a, Zhou et al., 2011b). Bei

diesem Verfahren wird durch einen hohen Energieeintrag ein oberflächenmodifizierender Stoff mit der Wirkstoff- oder Trägeroberfläche verbunden. Dies kann durch eine Co-Vermahlung oder spezielle Mechanofusionssysteme erfolgen.

Bei den Dosieraerosolen bieten sich ebenfalls Anwendungsmöglichkeiten für das „dry particle coating“ (Williams et al., 1999). Die suspensionsbasierten Formulierungen neigen zu Sedimentation bzw. Aufrahmung. Dies kann die Gleichförmigkeit der Dosisabgabe negativ beeinflussen. Eine nicht ausreichende Homogenisierung durch den Patienten und eine verzögerte Auslösung des Sprühstoßes können zu unerwünschten Dosisschwankungen führen. Außerdem sind dadurch Abfüllungsprozesse erschwert, da die Suspension ständig in Bewegung gehalten werden muss, um Phasentrennung und Partikelablagerung zu verhindern. Eine Modifizierung der Oberflächeneigenschaften des Wirkstoffes kann die Wechselwirkungen mit dem Treibmittel verändern und dadurch stabilere Systeme erzeugen.

1.2 ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, den Prozess des „dry particle coating“ für die Oberflächenmodifizierung von mikronisierten Wirkstoffen zur Inhalation anzuwenden. Es sollen Möglichkeiten aufgezeigt werden, wie Pulverformulierungen ohne Trägerstoffe auskommen können. Die Idee hierbei ist, die interpartikulären Wechselwirkungen so zu verändern, dass die Formulierungen verbesserte aerodynamische Eigenschaften gegenüber dem reinen, kohäsiven Wirkstoff aufweisen. Zur Herstellung soll eine Luftstrahlmühle verwendet werden, die Wirk- und Hilfsstoff durch den mechanischen Energieeintrag miteinander verbinden soll. Außerdem soll ein Mechanofusionssystem verwendet werden und der Einfluss der Prozessparameter auf die Deagglomeration untersucht werden. Um den Einfluss des jeweiligen Prozesses auf die Oberflächenmodifizierung besser beurteilen zu können, soll ein Vergleich mit physikalischen Mischungen erfolgen. Da das klassische Modell des „dry particle coating“ von wesentlich kleineren Partikelgrößen des Hilfsstoffes gegenüber dem zu modifizierenden Stoff ausgeht, sollen auch Nanopartikel für die Oberflächenmodifizierung zur Anwendung kommen. Der Fokus soll auf der physiko-chemischen und aerodynamischen Charakterisierung der Pulver liegen. Ziel der Untersuchungen ist es, ein besseres Verständnis für die Möglichkeiten und Einflussfaktoren zu erhalten, durch die die Oberfläche von Wirkstoffen für die Inhalation verändert werden kann.

Neben der Untersuchung der Pulverformulierungen, soll außerdem der Einfluss der Oberflächenmodifizierung des Wirkstoffes auf die Formulierung von suspensionsbasierten Dosieraerosolen untersucht werden. Ziel ist es hierbei, die Suspension zu stabilisieren und damit die Nachteile dieser Formulierungen, wie eine schnelle Sedimentation der Partikel und die damit verbundenen Schwankungen in der Dosierung,

v.a. bei verzögerter Auslösung des Sprühstoßes, zu reduzieren. Hierbei soll ein Vergleich der eigenen Formulierungen mit zwei Marktprodukten durchgeführt werden. Bei allen Formulierungen sollen Veränderungen durch die Oberflächenmodifizierung auf das Sedimentationsverhalten und das aerodynamische Verhalten untersucht werden.

2 THEORETISCHER TEIL

2.1 PULMONALE APPLIKATION

Der menschliche Respirationstrakt dient in erster Linie dem Gasaustausch von Sauerstoff und Kohlendioxid. Dabei wird die Luft durch die Trachea (Luftröhre) geleitet, die sich in zwei Stammbronchien aufteilt. Diese verzweigen sich immer weiter über die Bronchien und Bronchiolen bis hin zu den Alveolen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,3 mm. Die große Anzahl an Alveolen (ca. 300 Millionen) und die daraus resultierende große Oberfläche von 80-90 m² bieten somit die Strukturen, die für einen effizienten Gasaustausch nötig sind (Thews et al., 1999).

Die Lunge als Applikationsort für Wirkstoffe spielt in der Therapie des Asthmas, der COPD (chronic obstructive pulmonary disease) und der zystischen Fibrose eine wichtige Rolle (Suarez und Hickey, 2000). Dabei kommen Sympathomimetika, Anticholinergika, Kortikosteroide und Antibiotika zum Einsatz. Neben der lokalen Wirkung kann die Lunge auch für die systemische Therapie verwendet werden (Agu et al., 2001). Dies kann für die Therapie mit Peptiden und Proteinen ausgenutzt werden (Byron und Patton, 1994) und wurde mit dem Insulinpräparat Exubera[®] (Pfizer Pharma GmbH) zur Therapie des Diabetes mellitus bis zur Marktzulassung gebracht. Bei einer Applikation über die Lunge wird der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen und ein Abbau durch die Proteasen im Gastrointestinaltrakt verhindert. Dieser Weg ist somit für Wirkstoffe mit einer geringen oralen Bioverfügbarkeit, wie die oben genannten Proteine und Peptide, interessant. Außerdem kann aufgrund der großen und permeablen Oberfläche eine schnelle Wirkung erzielt werden, was in der Schmerztherapie vorteilhaft sein kann (Mather et al., 1998, Thipphawong et al., 2003).

Damit ein Wirkstoff die pharmakologischen Zielstrukturen der Lunge erreichen kann, muss dieser bestimmte Anforderungen erfüllen. Dabei ist der aerodynamische Durchmesser (siehe 3.2.5) von entscheidender Bedeutung und sollte 1-5 μm betragen, um eine Deposition in den tieferen Abschnitten der Lunge zu gewährleisten. Die Abscheidung der sich im Luftstrom befindlichen Aerosolpartikel in der Lunge kann aufgrund fünf verschiedener Mechanismen erfolgen: Impaktion, Sedimentation, Diffusion, Interzeption und elektrostatische Abscheidung. Die beiden zuletzt genannten spielen hierbei nur eine untergeordnete Rolle, weswegen diese nicht genauer ausgeführt werden.

Die Impaktion (Abbildung 2.1) bezeichnet die Prallabscheidung von Partikeln, die aufgrund ihrer Massenträgheit nicht in der Lage sind dem Luftstrom weiter zu folgen. Die Stokes-Zahl beschreibt diesen Vorgang, der von der Dichte der Partikel, dem Partikeldurchmesser, der Viskosität der Luft, dem Radius der Atemwege und der Geschwindigkeit des Luftstroms abhängt (Zeng et al., 2001). Die Impaktion tritt vor allem in den oberen Atemwegen auf.

Die Sedimentation folgt dem Stokes-Cunninghamschen-Gesetz, das die Fallgeschwindigkeit kugelförmiger Teilchen in einem Gas beschreibt. Allerdings ist dieses Gesetz von der Reynolds-Zahl abhängig und somit von den vorliegenden Strömungsbedingungen (Finlay, 2001). Die Sedimentation ist ein zeitabhängiger Vorgang und findet vor allem in den kleineren Atemwegen statt, wo die Strömungsgeschwindigkeit gering ist. Hieraus resultiert auch der Patientenhinweis, die Luft nach dem Inhalationsvorgang kurz anzuhalten, um den Partikeln ausreichend Zeit für die Sedimentation zu geben und ein Exhalieren der Partikel zu vermeiden (Zeng et al., 2001).

Partikel mit einem Durchmesser $< 1 \mu\text{m}$ werden durch Diffusion abgeschieden, da diese Partikel der Brownschen Molekularbewegung

ausgesetzt sind. Dieser Vorgang ist ebenfalls zeitabhängig und nimmt mit abnehmender Partikelgröße zu (Finlay, 2001).

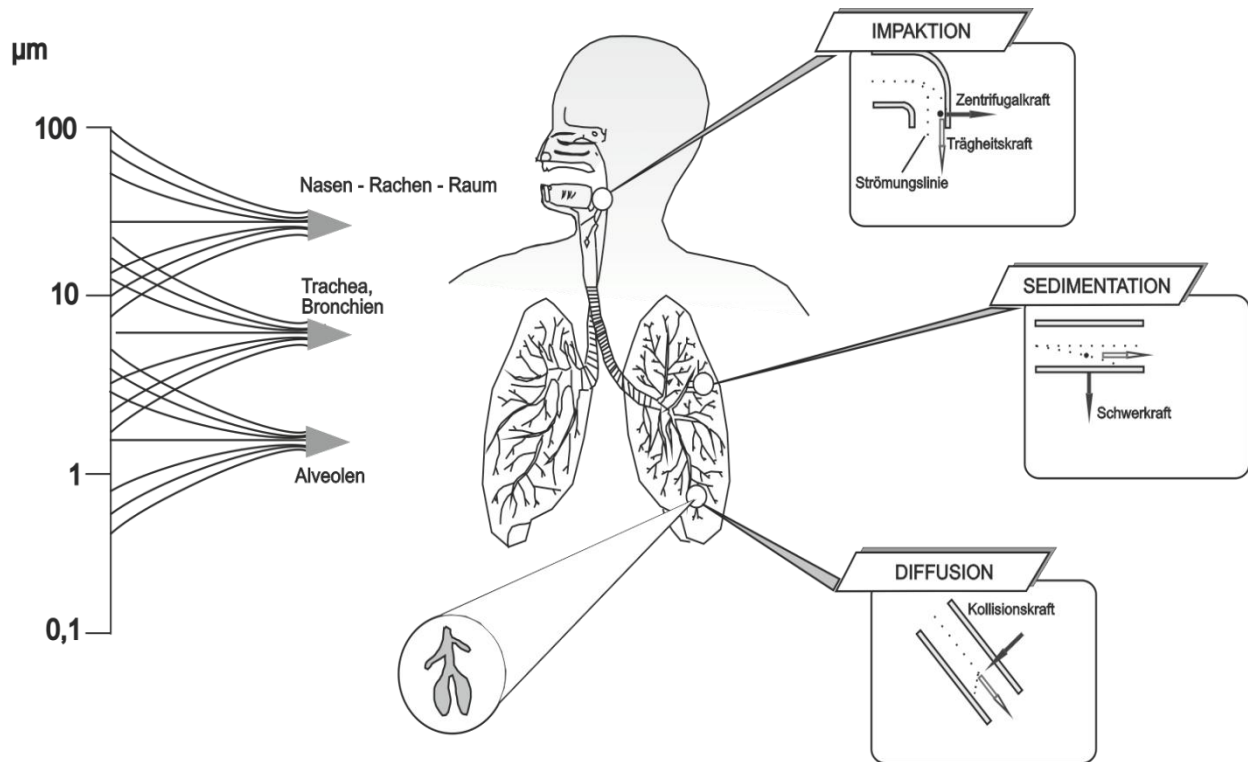


Abbildung 2.1: Depositionsmechanismen im Respirationstrakt in Abhängigkeit von der Partikelgröße und dem Depositionsort (modifiziert nach Meier et al., 1981)

Die aufgeführten Mechanismen sowie die mukoziliäre Clearance dienen dazu, Fremdkörper aus den Atemwegen zu eliminieren und schützen somit den Körper. Für die Verwendung als Zielorgan für Therapeutika sind diese Vorgänge hinderlich und müssen bei der Formulierungsentwicklung berücksichtigt werden.

2.2 PULMONALE DARREICHUNGSFORMEN

2.2.1 EINLEITUNG

Damit ein Wirkstoff die Lunge erreichen kann, muss dieser in ein Aerosol überführt werden. Ein Aerosol ist ein disperses System aus festen oder flüssigen Teilchen in einem Gas. Das Europäische Arzneibuch definiert Zubereitungen zur Inhalation als flüssige oder feste Darreichungsformen, die als Dampf oder Aerosol angewendet werden, um in der Lunge eine lokale oder systemische Wirkung zu erzielen. Außerdem werden verschiedene Gerätetypen definiert, mit denen Aerosole erzeugt und appliziert werden können: Vernebler, Druckgas-Dosierinhalatoren, Normaldruck-Dosierinhalatoren und Pulver-Inhalatoren. Dabei werden die Zubereitungen zur Inhalation in verschiedene Kategorien unterteilt: Zubereitungen, die in die Dampfform umgewandelt werden, flüssige Zubereitungen zur Verneblung, unter Druck gesetzte dosierbare Zubereitungen, nicht unter Druck gesetzte dosierbare Zubereitungen und Pulver zur Inhalation (Ph. Eur., 2011c).

Bei allen Darreichungsformen ist der Erfolg der inhalativen Gabe von der Formulierung in Kombination mit dem verwendeten Inhalator abhängig. Deswegen werden die meisten pulmonal zu applizierenden Arzneimittel zusammen mit dem jeweiligen Inhalator an den Patienten abgegeben. Jedes dieser Systeme muss die Abgabe einer reproduzierbaren Dosis sowie die physiko-chemische Stabilität des Wirkstoffs sicherstellen.

Im Folgenden soll nur kurz auf die Vernebler eingegangen werden, da diese für die vorliegende Arbeit von geringer Relevanz sind. Ausführlicher werden dann die Pulverinhalatoren und die Dosieraerosole dargestellt.

2.2.2 VERNEBLER

Vernebler sind Geräte, die Flüssigkeiten (Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen) in Aerosole überführen. Dabei lassen sich drei Funktionsprinzipien unterscheiden. Bei den Druckluftverneblern reißt die komprimierte Luft die Flüssigkeit nach Passieren der Düse mit und zerteilt die Flüssigkeit in feine Tröpfchen. Bei den Ultraschallverneblern erzeugt ein Piezokristall Schwingungen, die sich auf die Flüssigkeit übertragen, so dass sich an der Flüssigkeitsoberfläche Aerosoltröpfchen bilden. Bei den Membranverneblern wird eine Membran durch einen Piezokristall zu Schwingungen angeregt, die die Flüssigkeit in feine Tröpfchen zerteilt (Le Brun, 2000). Vorteile der Vernebler sind die Applizierbarkeit hoher Wirkstoffdosen, die einfache Anwendung und die kontinuierliche Aerosolerzeugung. Dies ist vor allem für Kinder und geriatrische Patienten von Vorteil, da diese häufig Probleme mit der notwendigen Koordination von Auslöse- und Inhalationsvorgang haben (Voshaar et al., 2001). Von Nachteil ist, dass die Geräte nicht portabel sind und somit nicht jederzeit eingesetzt werden können, sowie die zeitintensive Anwendung (Geller, 2005).

2.2.3 DRUCKGAS-DOSIERINHALATOREN

Die Druckgas-Dosierinhalatoren (Dosieraerosole) sind die ältesten und am häufigsten eingesetzten Applikationssysteme im Bereich der Inhalativa (Fradley, 2006). Die großen Vorteile dieser Systeme sind in der einfachen Handhabung, den geringen Produktionskosten und der Unabhängigkeit der Dosierung vom inspiratorischen Luftstrom des Patienten zu sehen (Voshaar et al., 2001). Außerdem sind die Systeme portabel, robust und benötigen kaum Vorbereitungen vor der Anwendung, was besonders für Notfallmedikationen von Bedeutung ist. Von Nachteil ist die nötige Koordination zwischen dem Inspirations- und Auslösevorgang, sowie die limitierte, aus dem Mundrohr abgegebene

Dosis von < 1 mg (Bell und Newman, 2007). Der Einsatz von Spacern und von atemzugausgelösten oder atemzugkoordinierten Inhalatoren verringert die genannten Koordinationsprobleme. Eine weitere Entwicklung zur Erhöhung der Patientensicherheit, ist der Einsatz von Dosiszählwerken (dose counter) (Bradshaw, 2006), der mittlerweile von regulatorischer Seite in den USA gefordert wird (FDA, 2003).

Abbildung 2.2 zeigt den Aufbau eines Dosieraerosols. Dieses besteht aus einem Aluminiumkanister, in dem die Formulierung enthalten ist und der mit einem Dosierventil verschlossen wird. Für die Auslösung eines Sprühstoßes wird ein aus Kunststoff gefertigtes Mundrohr (Aktuator) benötigt. Der Ventilschaft mündet in die Kavität der Zerstäuberdüse, die unterschiedliche Düsendurchmesser haben kann und die entstehende Tröpfchengröße beeinflusst (Brambilla et al., 1999). Die jeweilige Dosis wird volumetrisch durch die Dosierkammer des Ventils abgeteilt.

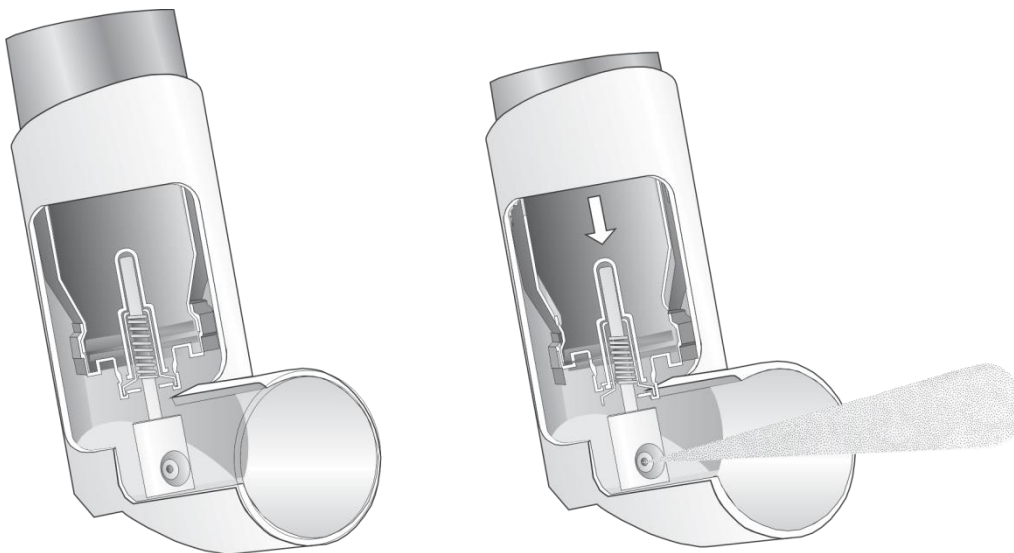


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung eines Dosieraerosols

Die Formulierung kann als Lösung oder Suspension vorliegen. Bei den Lösungen liegt ein Zweiphasensystem vor. Dabei liegen alle in der Rezeptur vorhandenen Komponenten in der flüssigen Treibmittelpphase gelöst vor. Die zweite Phase bildet das gasförmige Treibmittel. Bei einer

Suspensionsformulierung liegt der Wirkstoff im verflüssigten Treibmittel dispergiert vor und bildet die dritte Phase. Für weitere Informationen, welchen Einfluss die hier aufgeführten Bestandteile sowie die Formulierung selber auf die Eigenschaften des entstehenden Aerosols haben, sei auf Smyth (2003) und Purewal (1997) verwiesen.

Da in dieser Arbeit ausschließlich Dreiphasenaerosole untersucht wurden, sollen im Folgenden die Besonderheiten einer Suspensionsformulierung dargelegt werden.

SUSPENSIONSFORMULIERUNGEN

Bei der Entwicklung einer Suspensionsformulierung gibt es besondere Herausforderungen, die vor allem durch die geringe physikalische Stabilität einer Suspension begründet sind. Wichtige Voraussetzung für eine suspensionsbasierte Formulierung ist eine geringe Löslichkeit des Wirkstoffs im Treibmittel (< 0,005%), da es ansonsten zur Ostwaldreifung und damit zu Kristallwachstum kommen kann (Purewal, 1997).

Das Stokes-Gesetz beschreibt die Migration der dispergierten Partikel (Gleichung (2.1)).

$$v = \frac{2 \cdot r^2 \cdot (\rho_i - \rho_a) \cdot g}{9 \cdot \eta} \quad (2.1)$$

v	Geschwindigkeit, cm/s
r	Teilchenradius, cm
ρ_i	Dichte der inneren, dispergierten Phase, g/cm ³
ρ_a	Dichte der äußeren, kontinuierlichen Phase, g/cm ³
g	Erdbeschleunigung, 981 cm/s ²
η	Viskosität der kontinuierlichen Phase, g/(cm*s)

Demnach lässt sich die Partikelgeschwindigkeit durch einen Dichteangleich der beiden Phasen, sowie eine Viskositätserhöhung der Flüssigkeit (kontinuierliche Phase) verringern. Dies kann durch Mischung der beiden zur Verfügung stehenden Hydrofluoralkane (HFA 134a, HFA 227) (siehe 3.1.5) erreicht werden, wobei sich gleichzeitig der Dampfdruck verändert (Williams et al., 1998).

Bei Suspensionen kann es neben der Aufrahmung zu zwei unterschiedlichen Arten der Sedimentation kommen. Bei der aufstockenden, ungehinderten Sedimentation bewegen sich die Partikel unabhängig voneinander, so dass sie ihrer Größe nach sedimentieren und zum Caking neigen, da die kleineren Teilchen sich in die Partikelzwischenräume einlagern. Bei der absetzenden, gehinderten Sedimentation bilden die Partikel Kontaktstellen aus (Flockung). Es entsteht ein lockeres, kohärentes Gerüst, welches als Einheit sedimentiert. Hierbei entsteht ein klarer Überstand, da auch kleinere Partikel in den Flockungsvorgang integriert sind. Solche Formulierungen lassen sich sehr gut aufschütteln (Voigt, 2006).

Um eine ausreichende Stabilisierung der Suspension zu erhalten, gibt es mehrere Optionen. Der Zusatz von löslichen Additiven, eventuell unter Zusatz von Ethanol als Cosolvens, stellt eine Möglichkeit dar. Dadurch lässt sich die Benetzbarkeit der Wirkstoffpartikel durch Verringerung der Grenzflächenspannung erhöhen, sowie deren Wechselwirkungen reduzieren, so dass die Aggregationstendenz verringert wird. Bisher häufig eingesetzte Additive sind Ölsäure, Sorbitantrioleat und Lecithin (McDonald und Martin, 2000). Diese wurden vor allem in den Formulierungen mit Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) eingesetzt und müssen in den Hydrofluoralkanen unter Ethanolzusatz gelöst werden. Blondino und Byron (1998) haben die Löslichkeiten zahlreicher oberflächen- bzw. grenzflächenaktiver Substanzen (surfactants, surface

active agents) untersucht. Neuere Hilfsstoffe finden sich bei Stefely (2002). Ein weiterer Ansatz ist der eines sekundär partikulären Systems durch Heteroaggregation mit nicht löslichen Substanzen (Rogueda, 2005). Diese Systeme können auch in situ erzeugt werden (Steckel und Wehle, 2004). Des Weiteren können Oberflächenmodifizierungen der Wirkstoffe (Tarara et al., 2004) und die Verwendung von porösen Partikeln (Dellamary et al., 2000) zur Stabilisierung führen. Bei der sterischen Stabilisierung adsorbieren Surfactants und/oder Polymere auf der Partikeloberfläche und ragen mit bestimmten Molekülteilen in die Flüssigkeit. Dadurch wird ein enger Kontakt durch Ausbildung einer physikalischen Barriere zwischen den Partikeln verhindert und die Aggregationstendenz vermindert (Traini et al., 2006). Die elektrostatische Stabilisierung erfolgt durch Elektrolytzusatz und kann die elektrische Doppelschicht beeinflussen, so dass die Partikel eine Abstoßung erfahren (Cavecchi et al., 2012). Dies setzt allerdings die Existenz von Oberflächenladungen voraus und wird bei Wyatt und Vincent (1992) und Koelmans und Overbeek (1954) für nicht-wässrige Systeme diskutiert. In wässrigen Systemen wird die Stabilität von Suspensionen und deren Beeinflussung häufig mit dem Modell von Deryaguin, Landau, Verwey und Overbeek (DLVO-Theorie) erklärt (Leuenberger, 2002, Purewal, 1997, Voigt, 2006). Inwieweit dieses Modell auch auf apolare Medien anwendbar ist, ist noch immer in der Diskussion (Rogueda, 2005, Vervaet und Byron, 1999). Allerdings wird das Modell als Erklärungsansatz verwendet (Cavecchi et al., 2012, Purewal, 1997).

2.2.4 PULVERINHALATOREN

Pulver zur Inhalation sind im Europäischen Arzneibuch als Pulver in Einzeldosis- oder Mehrdosenbehältnissen definiert, wobei zur Erleichterung ihrer Anwendung die Wirkstoffe mit einem geeigneten Trägerstoff kombiniert werden können (Ph. Eur., 2011b). Die Pulverinhalatoren (DPI, dry powder inhaler) wurden als Alternative zu den Dosieraerosolen entwickelt und werden durch den Inspirationsluftstrom des Patienten ausgelöst, wodurch die Wirkstoffdeposition beeinflusst wird. Dabei ist die Dispergierung des Pulvers von besonderer Bedeutung, die von den interpartikulären Kräften abhängt. Wechselwirkungen, die zwischen Partikeln existieren können und deren Einflussfaktoren sind in Abschnitt 2.3 und 2.4 aufgeführt. Bei Pulverinhalatoren gibt es keine Koordinationsprobleme und keine Bedenken bezüglich umweltschädigender Wirkungen. Außerdem lassen sich höhere Dosierungen realisieren, wie dies z.B. für Antibiotika nötig ist (Frijlink und Boer, 2004). Das Fehlen jeglicher flüssiger Komponente reduziert die Wahrscheinlichkeit der chemischen Degradation des Wirkstoffs. Als Nachteil seien die Feuchteempfindlichkeit und die häufig geringe in-vitro Feinpartikelfraktion im Vergleich zu Dosieraerosolen genannt (Feddah et al., 2000).

Abbildung 2.3 zeigt das Prinzip eines Pulverinhalators. Mikronisierte Wirkstoffe neigen zur Agglomeration und werden deshalb als interaktive Pulvermischung formuliert. Dadurch verbessert sich die Fließfähigkeit und damit korreliert auch die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Pulverabfüllung in Blister oder Kapseln. Als Träger hat sich Laktose-Monohydrat etabliert, dessen Qualität und Herstellungsmethode die Wirkstoffablösung beeinflussen kann (Larhrib et al., 1999).

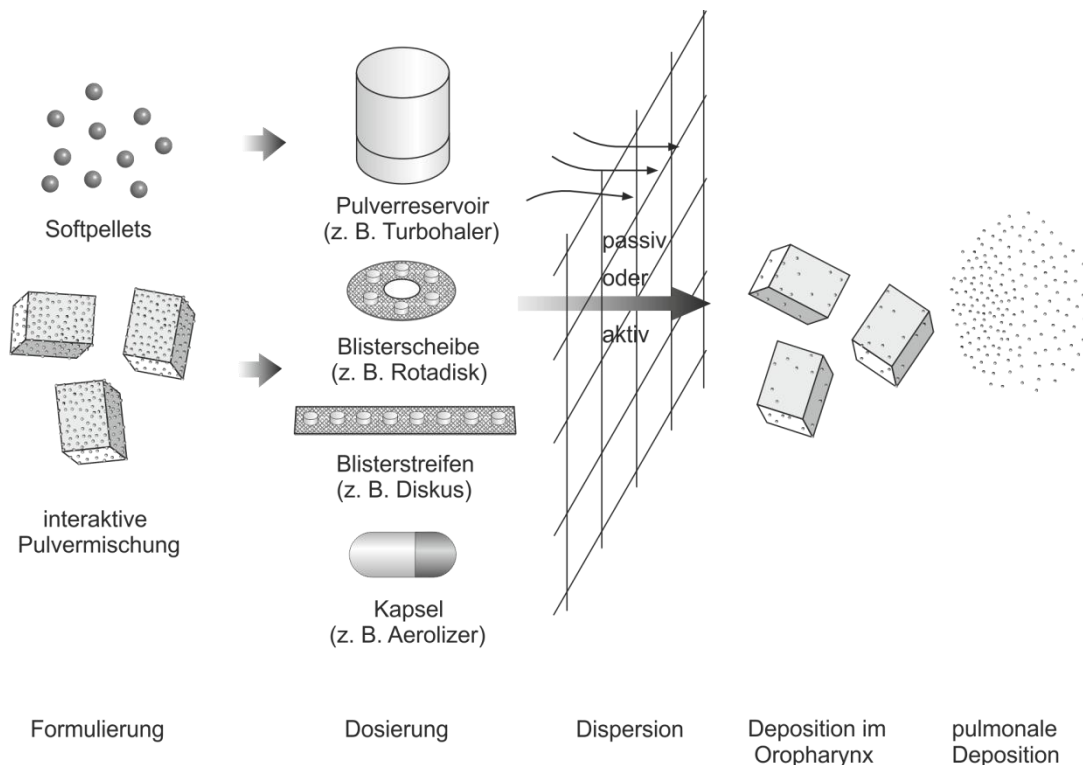


Abbildung 2.3: Prinzip eines Pulverinhalators (modifiziert nach Telko und Hickey, 2005)

Untersuchungen zu alternativen Trägermaterialien finden sich bei Steckel und Bolzen (2004) und Elbary et al. (2007). Der Wirkstoff muss sich während der Inhalation vom Träger ablösen, so dass die Adhäsionskräfte nicht zu groß sein dürfen. Höher energetische Bereiche („hot spots“) des Trägers können durch den Einsatz von mikronisierter Laktose belegt werden, so dass der Wirkstoff an Bereiche mit niedriger Energie bindet und somit leichter dispergiert werden kann (Borgström et al., 2002, Le et al., 2012a, Shur et al., 2008, Zeng et al., 1998) bzw. sich bevorzugt Agglomerate aus den feineren Partikeln und dem Wirkstoff bilden. Ein Vergleich der verschiedenen Theorien findet sich bei Jones und Price (2006). Dabei spielt auch die Wirkstoffkonzentration eine Rolle (Le et al., 2012b, Steckel und Müller, 1997). Der Zusatz einer dritten Komponente (ternäre Mischung), wie z.B. Leucin oder Magnesiumstearat, kann ebenfalls die Deagglomeration verbessern. Als weiterer Ansatz sei die Herstellung von „Softpellets“ genannt. Hierbei werden die

Agglomerationstendenzen des Wirkstoffs gezielt genutzt, um sphärische Agglomerate herzustellen. Diese sind gut fließfähig und dispergierbar (Hartmann, 2008).

Methoden zur gezielten Herstellung oder Modifikation des Trägers und/oder des Wirkstoffs („particle engineering“) werden ebenfalls erforscht. Ziel ist es dabei, den Träger so zu verändern, dass der Wirkstoff wieder gut abgelöst werden kann oder dass durch die Modifizierung des Wirkstoffs sogar auf einen Träger verzichtet werden kann. Dazu gehören die in Abschnitt 2.5 aufgeführten Methoden. Übersichten über alle bisher genannten Methoden finden sich bei Chan und Chew (2003), sowie bei Telko und Hickey (2005).

2.3 INTERPARTIKULÄRE WECHSELWIRKUNGEN

2.3.1 EINLEITUNG

Damit Wirkstoffe die Lunge erreichen können, müssen diese als Partikel bzw. Agglomerate $< 5 \mu\text{m}$ vorliegen. Dazu ist die Überwindung der Adhäsionskräfte entscheidend, die eine effektive Dispergierung erforderlich macht. Dabei ist eine Ausgewogenheit zwischen den Kohäsions- und Adhäsionskräften (cohesive adhesive balance, CAB) wichtig (Begat et al., 2004b, Begat et al., 2005). Auf der einen Seite muss sich der Wirkstoff während des Inhalationsvorgangs gut vom Träger ablösen können, auf der anderen Seite darf es aber zu keiner Separation während der Lagerung kommen. Ebenso wenig darf der Wirkstoff zu starke Agglomerate aufgrund seiner Kohäsionskräfte bilden. Unter Kohäsion sind Interaktionen zwischen Partikeln gleicher chemischer Struktur und ähnlicher Partikelgröße zu verstehen. Im Unterschied dazu, bezieht sich die Adhäsion auf die Wechselwirkung von Partikeln unterschiedlicher Materialien. Außerdem spricht man von Adhäsionskräften, wenn sich kleinere Partikel an größere anlagern.

Eine Übersicht der interpartikulären Wechselwirkungen in pulverförmigen, inhalativen Zubereitungen und deren Einflussfaktoren findet sich bei Lohrmann (2005) und Pfeifer-Lehmann (2010).

Quantitative Messungen dieser Kräfte und deren Einfluss auf Mischprozesse und Dispergierung sind komplexer Natur und Gegenstand von Studien, in denen die Rasterkraftmikroskopie sich immer weiter verbreitet (Begat et al., 2004b, Bunker et al., 2005, Hooton et al., 2003, Lohrmann, 2005).

Theoretische Berechnungen, um Adhäsionskräfte in Formulierungen mit Trägermaterialien vorherzusagen, sind unzureichend und ergeben häufig höhere Werte als die experimentellen Werte (Begat et al., 2004a, Finlay, 2001). Des Weiteren lassen sich auch Kohäsionskräfte untersuchen, die insbesondere bei trägerfreien Formulierungen relevant sind und die die Agglomeratstärke beeinflussen.

Um gezielt interpartikuläre Wechselwirkungen durch Oberflächenmodifizierungen der Partikel zu beeinflussen, ist ein Verständnis der vorhandenen Kräfte wichtig, die zumeist in Kombination auftreten. Für eine ausführliche Darstellung intermolekularer Kräfte sei auf Podczeck (1998), Finlay (2001) und Israelachvili (2011) verwiesen.

2.3.2 VAN DER WAALS KRÄFTE

Die van der Waals Kräfte beruhen auf weitreichenden Wechselwirkungen zwischen Molekülen, die aus drei verschiedenen Kräften zusammengesetzt sein können. Die Debye Kräfte existieren zwischen permanenten und induzierten Dipolen. Moleküle mit einem permanenten Dipol können einen elektrischen Dipol in apolaren, aber polarisierbaren Molekülen induzieren (Induktionskraft). Die Keesom Kräfte hingegen bestehen nur zwischen permanenten Dipolen, wodurch es zur Ausrichtung des negativen Pols des einen Moleküls zum positiven Pol

eines anderen Moleküls kommt (Orientierungskraft) (Podczeck, 1998). Die London Kräfte (Dispersionskräfte) existieren zwischen zwei induzierten Dipolen. Die veränderbare Position der Elektronen in Bezug auf die nuklearen Protonen kann zu zeitlich begrenzten Dipolen führen. Diese können wiederum in anderen Molekülen Dipolmomente induzieren. Dadurch kommt es schließlich zu Anziehungskräften zwischen den Molekülen. Die Dispersionskräfte überwiegen im Vergleich zu den Induktions- und Orientierungskräften und wurden erstmals von London (1930) beschrieben. Deshalb werden sie auch als London Dispersionskräfte bezeichnet. Nach seiner Theorie variieren die Kräfte umgekehrt proportional zur sechsten Potenz des Abstandes zwischen den Molekülen. Allerdings sind diese Berechnungen nicht für sehr geringe und sehr große Abstände zutreffend.

Im Vergleich zur kovalenten Bindung haben van der Waals Kräfte eine große Reichweite zwischen 0,2 nm bis 10 nm und können in abstoßenden oder anziehenden Kräften resultieren (Israelachvili, 2011). Um die Wechselwirkungen zwischen Partikeln zu beschreiben, gibt es zwei Theorien. Die mikroskopische Hamaker-Theorie besagt, dass die London van der Waals Kräfte sich additiv verhalten und dies wird in der Hamakerkonstante zusammengefasst. Da bei dieser Theorie der Einfluss anderer Moleküle oder Atome unberücksichtigt bleibt und dies nicht der Realität entspricht, hat Lifshitz eine andere Theorie entwickelt. Diese betrachtet die makroskopischen festen Körper als Ganzes mit bestimmten optischen Eigenschaften und berücksichtigt den Einfluss der Nachbaratome auf die interagierenden Moleküle. Die Theorie erklärt Anziehungskräfte im Bereich von 1-100 nm (Podczeck, 1998). In diesem Fall wird die Hamakerkonstante anders berechnet (Israelachvili, 2011).

2.3.3 ELEKTROSTATISCHE KRÄFTE

Elektrostatische Kräfte entstehen, wenn ungeladene Teilchen mit geladenen oder ungeladenen Teilchen in Kontakt kommen. Dabei kommt es zur Übertragung von Elektronen und Ionen. Das Ausmaß der elektrostatischen Kräfte kann nach dem Coulombgesetz berechnet werden. Dieses besagt, dass die zwischen zwei geladenen Teilchen herrschende Kraft dem Produkt der Ladungen direkt und dem Quadrat des Abstandes zwischen ihnen und der Dielektrizitätskonstante umgekehrt proportional ist (Leuenberger, 2002). Außerdem können Ladungen zwischen zwei ungeladenen Partikeln mit unterschiedlichen Elektronenbeweglichkeiten (Energieniveaus) entstehen. Zu beachten ist, dass elektrostatische Kräfte auch durch die chemische Struktur beeinflusst werden. So erhöht die Lewis-Säure-Base-Wechselwirkung (Donor-Akzeptor) den Beitrag der elektrostatischen Kraft zur Adhäsion (Zeng et al., 2001, Zimon, 1982).

Elektrostatische Kräfte können während der verschiedenen Schritte in der Handhabung der Pulver wie z.B. beim Mischen entstehen und sind ein schwer zu kontrollierender Faktor in der Pulvertechnologie (Lachiver et al., 2006).

2.3.4 KAPILLARKRÄFTE

Wasser bildet mit anderen polaren Substanzen Wasserstoffbrückenbindungen aus und hat deshalb die Tendenz an Materialien zu adsorbieren. Bei ansteigender Luftfeuchtigkeit erhöht sich die Schichtdicke des adsorbierten Wassers und kann zu einer Kondensation an den Kontaktpunkten der Partikel führen. Es kommt zur Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken. Die Wechselwirkungen aufgrund von Kapillarkräften werden durch die Oberflächenspannung des Wassers, den sich ausbildenden Kontaktwinkel zwischen Wasser und Partikel und

durch die Radien der interagierenden Partikel beeinflusst. Alle existierenden Modellrechnungen haben den Nachteil, dass diese von ideal glatten Partikeln ausgehen und sich somit die realen Gegebenheiten nur unzulänglich berechnen lassen. Dennoch lässt sich die Abhängigkeit der Kapillarkräfte von den Benetzungseigenschaften der Materialien, der Größe der Kapillarbrücke und von den Geometrien der Kontaktpartner festhalten. Anziehungskräfte aufgrund von Kapillarkräften sind im Vergleich zu den anderen Kräften sehr groß und entstehen bei sehr geringen Distanzen zwischen den Partikeln.

2.3.5 MECHANISCHE VERZÄHNUNG – REIBUNGSKRÄFTE

Die Oberflächen der Pulver, die für Inhalativa eingesetzt werden, sind selten von glatter Beschaffenheit. Die unregelmäßige Oberfläche mit sich abhebenden Strukturen kann zu Verzahnungen (Verhakungen) unter den Partikeln führen. Dieser Vorgang, auch als „mechanical interlocking“ bezeichnet, erschwert die Deagglomeration der Partikel. Außerdem ist eine sehr unebene Oberfläche oft mit erhöhten Reibungskräften verbunden und daraus resultiert häufig ein schlechtes Fließverhalten der Pulver. Reibungskräfte werden in Haftreibung (statisch) und Gleitreibung (dynamisch) unterschieden. Die Reibungskraft ist über den Reibungskoeffizienten der Normalkraft direkt proportional. Die genannten Reibungskräfte wirken, neben den Adhäsionskräften, der Zugkraft entgegen, die vom Luftstrom erzeugt werden muss, um die Partikel voneinander zu lösen. Allerdings bedeutet eine erhöhte Reibung zwischen den Partikeln nicht automatisch auch eine verringerte Dispergierung, da dies u.a. auch von der Kontaktfläche zwischen den Partikeln abhängt. Eine andere Art der Verzahnung tritt auf, wenn kleinere Partikel in die Unebenheiten größerer Partikel einsinken und dort festgehalten werden (siehe 2.4.4).

2.4 EINFLÜSSE AUF DIE INTERPARTIKULÄREN WECHSELWIRKUNGEN

2.4.1 EINLEITUNG

Die Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen Partikeln stellen ein sehr komplexes Phänomen dar, bei dem zahlreiche Faktoren in die Interaktionen involviert sind. Es ist nicht möglich, alle Einflussfaktoren zu erfassen, aber einige der wichtigsten Faktoren können dargestellt werden. Die Wechselwirkungen auf partikulärer Ebene wirken sich auch auf das Bulkverhalten des Pulvers aus, wie z.B. auf das Fließverhalten oder das aerodynamische Verhalten. Im Folgenden sollen die wichtigsten Einflussfaktoren auf die interpartikulären Wechselwirkungen erklärt werden, um die Möglichkeiten der Beeinflussung durch eine Oberflächenmodifizierung der Partikel zu verdeutlichen.

2.4.2 PARTIKELGRÖßE

Je größer die Partikel sind, umso stärker sind die interpartikulären Wechselwirkungen aufgrund der van der Waals Kräfte. Neben den van der Waals Kräften wirkt außerdem die Gravitationskraft auf die Partikel. Während die van der Waals Kraft direkt proportional zum Partikelradius ist, ist die Gravitationskraft mit der dritten Potenz vom Radius abhängig. Das bedeutet, dass die Gravitationskraft im Vergleich zu den van der Waals Interaktionen bei Verringerung der Partikelgröße schneller abnimmt. Ebenso bedeutet dies, dass die van der Waals Kräfte bei großen Partikeln eine geringere Rolle spielen. Bei Partikelgrößen $< 10 \mu\text{m}$ und Abständen zwischen den Partikeln von wenigen Nanometern sind vor allem van der Waals Kräfte für die Wechselwirkungen verantwortlich.

Zeng et al. (2001) führt ein Beispiel für Partikel mit einem Durchmesser von $5 \mu\text{m}$ an, bei denen die Anziehungskräfte hundertmal so groß sind wie die Gravitationskraft. Diese Pulver sind sehr kohäsiv, zeigen ein

schlechtes Fließverhalten und zumeist eine schlechte Dispergierung.

Sind die Partikel so klein, dass sie in die Unebenheiten anderer Partikel passen, erhöhen sich die Adhäsionskräfte aufgrund der größeren Kontaktfläche.

2.4.3 PARTIKELMORPHOLOGIE, KRISTALLINITÄT UND POLYMORPHISMUS

Die Partikelform (Habitus) gehört zu einem der am wenigsten zu kontrollierenden Faktoren in der Pulvertechnologie. Je nach verwendeter Herstellungsmethode unterscheiden sich die Partikelformen. Diese beeinflusst sowohl den Abstand als auch die Kontaktfläche zwischen den Partikeln und somit die interpartikulären Kräfte. Die Partikelform sagt nichts über den Aufbau des Kristallgitters aus, kann aber Hinweise dafür liefern. Eine Reihe von kristallinen Substanzen kann über einen unterschiedlichen Aufbau ihrer Elementarzelle verfügen. Solche Substanzen werden als polymorph bezeichnet und können in verschiedenen Modifikationen vorliegen. Die Modifikationen zeigen ein unterschiedliches physiko-chemisches Verhalten, wie z.B. im Schmelzverhalten und der Löslichkeit. Häufig werden Substanzen aus einem Lösungsmittel auskristallisiert und hierbei beeinflusst das verwendete Lösungsmittel den entstehenden Kristallhabitus. Polare Seiten des Kristalls werden z.B. von einem polaren Lösungsmittel besser stabilisiert, so dass die unpolaren Seiten stärker wachsen (Voigt, 2006). Dies führt auch dazu, dass die Substanzen unterschiedliche Kristallseiten aufweisen. Diese können sich in ihrer Fläche, ihrer Hydrophilie bzw. Hydrophobie, ihrer Oberflächenenergie und ihren mechanischen Eigenschaften unterscheiden (Zeng et al., 2001) und somit die interpartikulären Wechselwirkungen beeinflussen. Neben den kristallinen Substanzen gibt es amorphe Substanzen, die keine geordnete räumliche Anordnung der Moleküle im Feststoff besitzen. Die

Moleküle sind beweglicher als die in einem Kristallgitter und dadurch kann eine Ladungsverteilung schneller erfolgen. Amorphe Substanzen weisen eine höhere Löslichkeit auf, sind thermodynamisch instabil und entstehen bei Herstellungsprozessen mit schneller Trocknung oder Abkühlung, wenn keine Kristallisationskeime entstehen können. Außerdem können durch einen hohen Energieeintrag, wie z.B. bei einem Mahlvorgang, kristalline Substanzen amorphisiert werden. Es entstehen amorphe Bereiche, die bevorzugt Wasser adsorbieren und zur Rekristallisation neigen (Ahlneck und Zograf, 1990). Dabei kann es zu erhöhten Partikelwechselwirkungen durch Feststoffbrücken kommen. Amorphe Materialien sind meist weicher, neigen eher zu einer plastischen Deformation als kristalline Partikel und haben eine höhere Oberflächenenergie (Zeng et al., 2001). Insgesamt lässt sich festhalten, dass amorphe Zustände eher unerwünscht sind. Aufgrund ihrer thermodynamischen Instabilität neigen sie zu schwer kontrollierbaren Veränderungen, die gleichzeitig die Wechselwirkungen zwischen den Partikeln beeinflussen.

Alle Berechnungsmodelle für interpartikuläre Kräfte sind idealisiert und gehen von sphärischen Partikeln mit glatter Oberfläche aus, sodass es schwierig bis unmöglich ist, die realen Verhältnisse rechnerisch zu erfassen und somit vor allem nur qualitative Aussagen abgeleitet werden können (Zeng et al., 2001). Die Partikelform hat großen Einfluss auf die Kontaktfläche zu anderen Partikeln. Längliche Partikel bilden eine größere Kontaktfläche aus als dies für kugelförmige Partikel der Fall ist, wobei hierbei auch die Oberflächenrauigkeit (siehe 2.4.4) zu berücksichtigen ist. Außerdem müssen in die Überlegungen die Packungsdichte und die Ausrichtung (Orientierung) der Partikel mit einbezogen werden. Betrachtet man längliche, locker und zufällig gepackte Partikel so sind schwächere Partikelwechselwirkungen zu

erwarten als dies der Fall ist, wenn diese eng aneinander liegen und eine sehr große Kontaktfläche aufweisen. Im ersten Fall berühren sich die Partikel nur an einigen Stellen. Partikel mit einer unregelmäßigen Form weisen eine geringere Packungsdichte des Pulvers auf als sphärische Partikel, sowohl vor als auch nach der Verdichtung (Fukuoka und Kimura, 1992). Aber auch hier kann es zu Ausnahmen z.B. bei nadelförmigen Partikeln kommen. Nadelförmige Partikel können scharfe Kanten haben, die zu ausgeprägten Reibungskräften führen können (Zeng et al., 2001).

2.4.4 OBERFLÄCHENRAUIGKEIT

Zimon (1982) beschreibt die unterschiedlichen Adhäsionskräfte aufgrund der Oberflächenrauigkeit. Dabei spielt die Tiefe der Oberflächenunebenheiten eine Rolle (Abbildung 2.4). Die stärksten Adhäsionskräfte treten auf, wenn Partikel in den Vertiefungen eines anderen Stoffes versinken. Dann folgen Wechselwirkungen mit glatten Oberflächen und schließlich Materialien mit Unebenheiten im Nanometerbereich. In diesem Fall legen sich kleinere Partikel auf diese Strukturen, so dass sich nur eine geringe Kontaktfläche ausbilden kann. So wird auch der Abstand zwischen den größeren Partikeln erhöht und trägt damit auch zur Verringerung der Adhäsionskräfte bei. Je nach Partikelform können die Partikel leichter in die Unebenheiten der Oberfläche einsinken. So kann z.B. ein nadelförmiger Partikel bei entsprechender Orientierung tiefer einsinken und die Adhäsionskräfte steigen stärker an, als dies bei einem unregelmäßigen, eckigen Partikel der Fall ist.

Die Relevanz des Einflusses von Oberflächentopographien auf die Wirkstoffablösung von verschiedenen Trägerlaktosen wurde von Kawashima et al. (1998b) und Heng et al. (2000) gezeigt. Außerdem konnte für bovines Serumalbumin nachgewiesen werden, dass eine

Erhöhung der Oberflächenrauigkeit zur Reduzierung der Kohäsionskräfte führt und dadurch die aerodynamischen Eigenschaften verbessert werden können (Chew und Chan, 2001, Chew et al., 2005). Allerdings ist eine erhöhte Oberflächenrauigkeit auch häufig mit erhöhten Reibungskräften assoziiert. Dies kann zu einem schlechteren Fließverhalten der Pulver führen (Zeng et al., 2001).

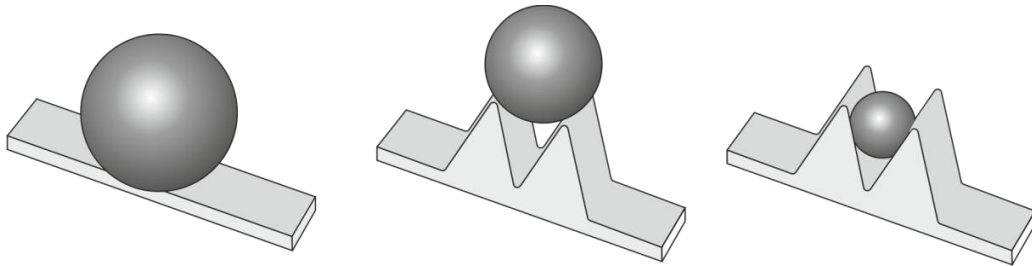


Abbildung 2.4: Interaktionen zwischen sphärischen Partikeln mit verschiedenen Oberflächentopographien (modifiziert nach Zeng et al., 2001)

2.4.5 KONTAKTFLÄCHE

Neben den bisher genannten Faktoren haben vor allem die mechanischen Eigenschaften der Materialien wie Härte und Elastizität einen Einfluss auf die Adhäsionskräfte und die sich ausbildende Kontaktfläche. Elastische Materialien sind in der Lage, wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurückzukehren, wenn die Krafteinwirkung aufgehoben wird. Harte Materialien lassen sich hingegen nicht oder nur sehr schwer verformen. Diese Materialeigenschaften beeinflussen den Kontakt zwischen den Oberflächen der Partikel. Eine Deformation vergrößert die Kontaktfläche und erhöht dadurch die van der Waals Kraft, wobei die Dauer der Krafteinwirkung mitberücksichtigt werden muss.

In diesem Zusammenhang sei der Begriff des „Ageing“ erwähnt. Darunter ist die Veränderung der Adhäsions- bzw. Kohäsionskräfte im Laufe der Zeit zu verstehen. Dies wird mit einer vergrößerten

Kontaktfläche zwischen den Partikeln erklärt. Durch die längere Kontaktzeit steigen die interpartikulären Kräfte an, wodurch die Dispergierung erschwert wird (Zeng et al., 2001).

2.4.6 LUFTFEUCHTIGKEIT

Die relative Luftfeuchtigkeit (rF) kann die interpartikulären Kräfte durch zwei gegensätzliche Mechanismen beeinflussen. Auf der einen Seite erhöhen sich die Kapillarkräfte, wenn eine entsprechende Menge Wasser auf der Partikeloberfläche kondensiert ist. Auf der anderen Seite werden elektrostatische Kräfte reduziert, da die Ableitung elektrostatischer Ladung beschleunigt wird.

Die Anlagerung von Wassermolekülen auf die Partikeloberfläche kann in zwei Stufen unterteilt werden. Zunächst adsorbiert das Wasser bei niedrigen Luftfeuchtigkeiten in Form von Wasserdampf. Bei Anstieg der Feuchtigkeit erhöht sich die Schichtdicke der adsorbierten Moleküle bis es zur Kondensation an den Kontaktpunkten der Partikel kommt und sich Flüssigkeitsbrücken ausbilden. Es gibt eine kritische relative Luftfeuchtigkeit oberhalb derer Flüssigkeitsbrücken entstehen. Erhöht man die Luftfeuchtigkeit ohne den kritischen Wert zu überschreiten, können die interpartikulären Kräfte reduziert werden, da elektrostatische Kräfte verringert werden. Üblicherweise tritt Kapillarkondensation erst bei höheren Luftfeuchtigkeiten (> 65% rF) auf. Oberhalb dieser Werte sind die Kapillarkräfte die vorherrschenden Kräfte (Zimon, 1982). Hydrophile Substanzen unterliegen aufgrund der unterschiedlichen Kontaktwinkel eher dem Einfluss der Feuchtigkeit als hydrophobe Materialien. Außerdem beeinflusst die Wasseradsorption auch die Oberflächenenergie der Partikel (siehe 2.4.7) (Zeng et al., 2001).

2.4.7 OBERFLÄCHENENERGIE

Die Oberflächenenergie steht in direktem Zusammenhang mit der Adhäsionsarbeit und beide können ineinander umgerechnet werden. Die Adhäsionsarbeit ist definiert als die Energie, die benötigt wird, um zwei miteinander in Kontakt stehende Oberflächen voneinander zu trennen. Die Oberflächenenergie eines Materials ist die Änderung der freien Energie während der Vergrößerung der Oberfläche um eine Einheit. Die Energie, die während des Kontakts der Partikel frei wird oder bei der Separation verbraucht wird, ist eine Funktion der freien Oberflächenenergie der in Kontakt stehenden Materialien (Podczeck, 1998).

Kohäsion und Adhäsion korrelieren mit den Oberflächenenergien der interagierenden Komponenten. Substanzen mit einer hohen Oberflächenenergie haben die Tendenz, andere Stoffe auf ihrer Oberfläche zu adsorbieren und gehen stärkere Wechselwirkungen ein als Substanzen mit einer geringen Oberflächenenergie (Zeng et al., 2001). Die Oberflächenenergie geht auch in die Berechnungen der Adhäsionskraft nach Johnson, Kendall und Roberts (JKR-Theorie) ein. Die Adhäsionskraft entspricht der Zugkraft, die aufgebracht werden muss, um zwei Partikel voneinander zu trennen. Dabei wirken die Oberflächenkräfte in dem Kontaktbereich zwischen zwei Partikeln und verursachen eine Deformation. Nach ihrer Theorie ist die Kraft proportional zur Oberflächenenergie und zur Partikelgröße. Eine alternative Theorie stellt die nach Derjaguin, Muller und Toporov (DMT-Theorie) dar. Diese betrachtet die Adhäsionskräfte nicht in der Kontaktzone, sondern außerhalb und über eine endliche Distanz. Auch hier sind die Zugkräfte proportional zur Oberflächenenergie und Partikelgröße (Pfeifer-Lehmann, 2010).

Feststoffe besitzen ähnlich wie Flüssigkeiten eine Unausgewogenheit der Oberflächenkräfte. In Flüssigkeiten können sich die Moleküle allerdings frei bewegen und als Konsequenz daraus existiert eine gleichmäßige Oberflächenenergie bzw. -spannung über die gesamte Oberfläche. Dies trifft allerdings nicht auf Feststoffe zu, da hier die Moleküle wesentlich stärker miteinander verbunden sind. Dadurch ist die Oberflächenenergie nicht gleichmäßig auf der Partikeloberfläche verteilt. Es können somit Bereiche höherer und niedriger Energie auf ein und demselben Partikel existieren. Zu den Bereichen höherer Energie gehören z.B. Fehlstellen im Kristallgitter oder amorphe Bereiche. Auch die Anwesenheit von Verunreinigungen auf der Partikeloberfläche verändert die Oberflächenenergie. Die höchste Oberflächenenergie wird für eine vollständig reine Oberfläche erhalten. Jede Kontamination durch Gase, Flüssigkeiten oder Feststoffe verringert die Oberflächenenergie und somit auch die Adhäsionskräfte. Dazu passt auch der Abfall der (dispersiven) Oberflächenenergie bei steigender Luftfeuchtigkeit (Newell et al., 2001). Eine Hydrophobisierung einer Partikeloberfläche führt ebenfalls zu einem Abfall der Adhäsionskräfte (Zimon, 1982).

Die Kenntnis der Oberflächenenergie kann genutzt werden, um die Wechselwirkung von Partikeln vorherzusagen (Ahfat et al., 1997). Für die weiteren theoretischen Hintergründe zur Oberflächenenergie sei auf Abschnitt 3.2.2.9 verwiesen.

2.4.8 TRIBOELEKTRISCHER EFFEKT

Die elektrostatischen Kräfte werden durch den triboelektrischen Effekt beeinflusst. Der Begriff des triboelektrischen Effekts stammt aus dem Lateinischen (tribere=reiben), da der Effekt ursprünglich entdeckt wurde als ein Katzenfell an Bernstein gerieben wurde. Er beschreibt die elektrische Aufladung zweier Materialien durch Reibungseffekte oder

Kollisionen miteinander. Die meisten pharmazeutischen Substanzen sind organische Materialien, die als Isolator wirken. Durch die Handhabung des Pulvers können elektrische Ladungen entstehen. Die hauptsächlichen Prozesse bei denen Triboelektrizität entstehen kann, sind Mischprozesse (Lachiver et al., 2006), Abfüllungsprozesse und die Mikronisierung (Zeng et al., 2001). Durch die Kollisionen der Partikel während der Zerkleinerung können Elektronen zwischen den Partikeln übertragen werden. Es entstehen geladene Teilchen, die erneut kollidieren können. Ebenso können Ladungen durch den Kontakt von Partikeln mit Behältnissen entstehen. So konnte für Salbutamolsulfat gezeigt werden, dass die Partikel bei Kontakt mit einem Plastikbehälter eine positive Ladung aufweisen (Staniforth und Rees, 1982). Carter et al. (1992) haben für Salbutamolsulfat eine negative Ladung nach Kontakt mit Edelstahl gemessen, wohingegen Messing eine positive Ladung induziert hat. Die Triboelektrizität ist der Hauptgrund für Pulveranhaftungen an Behältnisse. Generell nimmt die Bedeutung des triboelektrischen Effekts bei geringen Luftfeuchtigkeiten und bei kleineren Partikeln zu. Der triboelektrische Effekt ist ein unerwünschter Vorgang, da dieser nicht reproduzierbar ist und sich die Ladungen nicht gleichmäßig in einem Pulver verteilen. Dadurch kann es zu Problemen bei der Gleichförmigkeit der abzufüllenden Dosis kommen. Eine Möglichkeit den triboelektrischen Effekt zu reduzieren, ist die Erhöhung der Luftfeuchtigkeit, da so die Ableitung der Ladungen erhöht werden kann. Allerdings muss hierbei ein möglicher Einfluss durch Kapillarkräfte bedacht werden. Eine andere Möglichkeit stellen sogenannte Entladestäbe dar, die Ladungen reduzieren können (Homolka, 2005).

2.5 OBERFLÄCHENMODIFIZIERUNG

2.5.1 ÜBERSICHT OBERFLÄCHENMODIFIZIERUNG

Die Modifizierung der Oberfläche von Wirk- und Hilfsstoffpartikeln ermöglicht es, Wechselwirkungen zwischen den Teilchen bei Pulverformulierungen sowie Interaktionen mit dem Treibmittel bei Dosieraerosolen zu verändern. Welche Oberflächeneigenschaften beeinflusst werden können, wurde in Abschnitt 2.3 aufgeführt. Es gibt zahlreiche Methoden für die Oberflächenmodifizierung mit dem Ziel des „particle engineering“, also der maßgeschneiderten, zielgerichteten Herstellung oder Modifizierung von Partikeln. Ein Ansatz dabei ist, die Trägerstoffe bei den Pulvern zur Inhalation zu verändern oder die Herstellung der Wirkstoffpartikel so zu beeinflussen, dass diese eine verbesserte Dispergierbarkeit aufweisen. Eventuell kann dann sogar auf einen Träger verzichtet werden, wobei dies auch unter Zusatz von Hilfsstoffen erfolgen kann (Raula et al., 2010, Young et al., 2002). Allerdings ist die Dispergierbarkeit von Partikeln ein sehr komplexes Zusammenspiel vieler Faktoren, die selten getrennt voneinander beeinflusst werden können.

Zu den wichtigsten Herstellungstechniken für die mikronisierten Wirkstoffpartikel gehören die Mikronisierung durch Mahlung, die Sprühtrocknung, die Sprühgefriertrocknung und die Präzipitation. Darüber hinaus kommen emulsionsbasierte Verfahren und die Fällung aus überkritischen Gasen zum Einsatz (Chan und Chew, 2003, Chow et al., 2007, Malcolmson und Embleton, 1998, Rasenack und Müller, 2004, Shekunov et al., 2003).

Lösungsmittelbasierte Präzipitationen oder Co-Sprühtrocknungen haben den Nachteil, dass energieintensive Trocknungsschritte nötig sind und die Umwelt durch organische Lösungsmittel belastet wird. Aufgrund

dieser Nachteile wurde das „dry particle coating“ als Alternative für das Beschichten von Pulverpartikeln entwickelt. Hier entfallen lange Prozesszeiten und die Notwendigkeit eines teuren Trocknungsequipments (Bose und Bogner, 2007). Außerdem können feuchtigkeitsempfindliche Materialien verarbeitet werden (Gera et al., 2010).

2.5.2 DRY PARTICLE COATING

Das „dry particle coating“ entwickelte sich aus dem Konzept der Herstellung geordneter Pulvermischungen („ordered mixing“), das 1975 von Hersey eingeführt und den Zufallsmischungen gegenübergestellt wurde (Hersey, 1975). Später etablierte sich dafür der Begriff der „interaktiven Mischung“. Das Prinzip besteht in der Adhäsion kleinerer Partikel (guest) an die Oberfläche größerer Partikel (host). Dies ist möglich, da die Adhäsionskräfte zwischen den unterschiedlich großen Partikeln stärker sind als die Gewichtskraft der kleineren Partikel. Bei dem Prozess des „dry particle coating“ findet der gleiche Vorgang statt, allerdings werden dazu Geräte verwendet, bei denen ein großer mechanischer Energieeintrag erfolgt, um Agglomerate zu zerstören und die Oberflächenbelegung zu erreichen. Diese ist wesentlich stärker und länger anhaltend als dies bei einem reinen Mischprozess der Fall ist. Ursprünglich wurde die Methode in Japan entwickelt. Die ersten Untersuchungen wurden mit Mischern durchgeführt, die dann auf Geräte mit höherem Energieeintrag, wie das Angmill Mechanofusion System[®] (AMS) und Intensivmischer, ausgeweitet wurden (Alonso et al., 1989). Eine Übersicht über den Prozess der Herstellung interaktiver Pulvermischungen und über Anwendungen des „dry particle coating“ im pharmazeutischen Bereich finden sich bei Saharan et al. (2008). Dies sind vor allem Anwendungen im Bereich der Inhalation, der Geschmacksmaskierung, der veränderten Wirkstofffreisetzung und der Löslichkeitsverbesserung (Gera et al., 2010). Daneben gibt es z.B.

zahlreiche Anwendungen in den Bereichen Kosmetik, Lebensmittel, Keramik und bei der Tonerherstellung (Naito et al., 1993).

Das Prinzip des „dry particle coating“ ist in Abbildung 2.5 dargestellt (Ogles, 2008, Pfeffer et al., 2001).

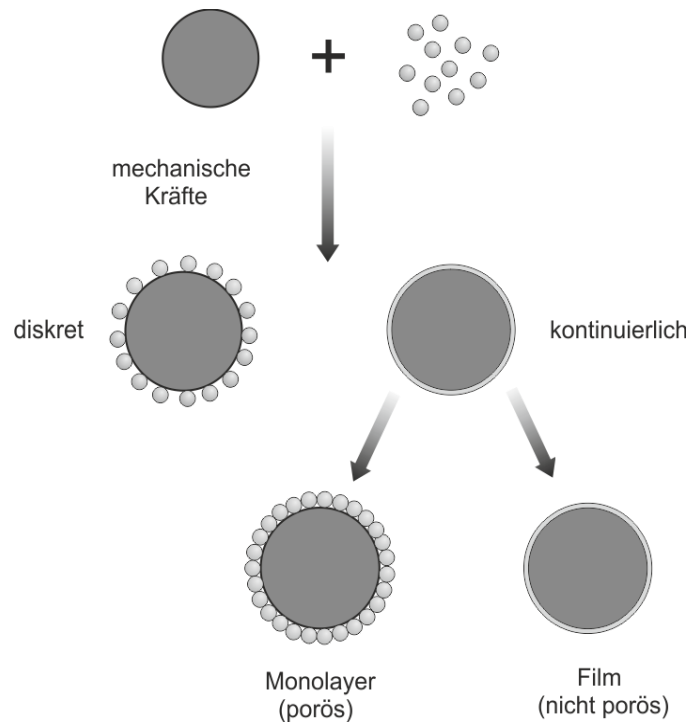


Abbildung 2.5: Prinzip des „dry particle coating“ (nach Pfeffer et al., 2001)

Durch die Zufuhr von mechanischer Energie verbinden sich die Partikel miteinander und es entstehen neu zusammengesetzte Partikel mit veränderten Eigenschaften. Es resultieren entweder diskrete oder kontinuierliche Oberflächenbelegungen. Bei der kontinuierlichen Belegung kann weiter zwischen einem porösen Monolayer, einem nicht-porösen Film und der Einbettung unterschieden werden. Normalerweise ist die oberflächenmodifizierende Substanz wesentlich kleiner als der zu verändernde Stoff. Allerdings ist es auch möglich, größere Partikel einzusetzen, wenn diese weicher und leichter verformbar sind als der Wirkstoff und sich gut auf der Oberfläche verteilen lassen (Morton et al., 2008).

2.5.3 MECHANOFUSIONSSYSTEME

Der Begriff Mechanofusion leitet sich vom mechanischen Energieeintrag und der daraus resultierenden Oberflächenfusion der Partikel ab. Kommt es zudem noch zu chemischen Reaktion an der Grenzfläche zwischen den Partikeln spricht man von Mechanochemie.

Das aus Japan stammende Angmill Mechanofusion[®] System (AMS) ist das erste Gerät, das speziell für das „dry particle coating“ entwickelt wurde (Yokoyama et al., 1987) und von Hosokawa Micron hergestellt wird (siehe auch 3.2.1.3). Der Hybridizer[®] (Nara Machinery, Japan) kann als Intensivmischer angesehen werden. Das Gerät besteht aus einem Rotor mit mehreren Schaufeln, einem Stator und einem Pulverrückführungssystem (Ouabbas et al., 2009a). Ein weiterer Intensivmischer ist der Cyclomix (Hosokawa Micron), der z.B. für die Oberflächenmodifizierung von Silica und Maisstärke eingesetzt wurde (Ouabbas et al., 2009b). Die konische Form des Behälters und die schnelle Rotation der Schaufeln bewegen das Gut von unten nach oben, wo es dann zurück in die Mitte des Gefäßes fällt. Bei der Aufwärtsbewegung werden die Partikel beschleunigt und durch Reibung an der Gefäßwand intensiv gemischt.

Bei einigen Materialien, die sehr empfindlich sind oder bei denen keine Zerkleinerung erfolgen soll, empfiehlt sich die Verwendung von Mechanofusionssystemen, die einen geringeren Energieeintrag erzeugen. Dazu gehört der Theta Composer[®] (Tokuju Corporation, Tokyo, Japan), der aus einem langsam rotierenden, elliptischen Behälter und einem schnelleren, elliptischen Rotor besteht (Kawashima et al., 1998a). Der magnetisch unterstützte Impaktionsprozess (MAIC, magnetically assisted impaction coater) gehört ebenfalls zu den schonenderen Verfahren. Hierbei wird eine definierte Menge an magnetischen Partikeln (Bariumferrit überzogen mit Polyurethan) dem

Prozess hinzugegeben und von außen ein oszillierendes Magnetfeld angelegt. Dadurch bewegen sich die magnetischen Partikel und übertragen die Energie auf die zu modifizierenden Partikel (Balachandran et al., 2012, Ramlakhan et al., 2000, Yang et al., 2005). Der rotierende Fließbettcoater (RFBC, rotating fluidized bed coater) wurde am New Jersey Institute of Technology entwickelt und basiert auf dem Prinzip der zentrifugalen Fluidisierung (Pfeffer et al., 2001). Durch die Öffnungen eines zylindrischen Behälters entsteht ein radialer Gasfluss, der ein Wirbelbett erzeugt. Durch die Rotation des Behälters werden starke Zentrifugal- und Scherkräfte erzeugt, die auf die Partikel einwirken (Watano et al., 2004). Ein weiteres System ist die Mechanomill (Okada Seiko Co., Ltd., Japan).

Bisher gibt es erst wenige Untersuchungen zur Anwendung der Oberflächenmodifizierung für Partikel zur Inhalation (Begat et al., 2009, Green et al., 2009, Kumon et al., 2008, Kumon et al., 2006, Zhou et al., 2010b, Zhou et al., 2011a). Hierbei wurden sowohl Modifizierungen der Wirkstoffe als auch der Trägermaterialien untersucht.

2.5.4 MÜHLEN ALS MECHANOREAKTOREN

Neben den Mechanofusionssystemen (siehe 2.5.3) können auch Mühlen als Mechanoreaktoren zur Oberflächenmodifizierung eingesetzt werden (Heegn, 2001). Dabei kann gleichzeitig die Möglichkeit zur Zerkleinerung ausgenutzt werden. Han et al. (2011) konnten durch eine simultane Mikronisierung und Oberflächenmodifizierung von Ibuprofen mit hydrophilem, hochdisperssem Siliciumdioxid oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eine Verbesserung der Fließfähigkeit, der Dispergierbarkeit und der Freisetzung erreichen. Mura et al. (2002) konnten ebenfalls durch eine Co-Vermahlung von Glisentide mit PVP in einer Schwingmühle eine verbesserte Freisetzung erzielen. Die Vermahlung von Triamcinolon-

acetonid (TAA) mit Pluronic F77[®] (Poloxamer 217) in einer Kugelmühle und anschließender Befüllung mit einer 1:1-Mischung aus HFA 134a und HFA 227 ergab eine verbesserte Formulierung hinsichtlich des Sedimentationsverhaltens und der inhalierbaren Fraktion (Williams et al., 1999). Morton et al. (2012) beschreiben die Verwendung einer Luftstrahlmühle zur Herstellung co-vermahlener Pulver zur Inhalation. Der Vorteil bei der Verwendung von Mühlen zur Oberflächenmodifizierung liegt in der weiteren und etablierteren Verbreitung dieser Geräte, als dies bei den Mechanofusionssystemen der Fall ist.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 MATERIALIEN

3.1.1 SALBUTAMOLSULFAT

Salbutamolsulfat gehört zu den kurzwirksamen β -Sympathomimetika (SABA) mit überwiegender Wirkung am β_2 -Rezeptor und wird in der Asthmatherapie und der Therapie der COPD (chronic obstructive pulmonary disease) als Bedarfstherapeutikum eingesetzt (Buhl et al., 2006). Nach Bindung an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor kommt es durch die Aktivierung einer Signalkaskade schließlich zur Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien. Der Wirkeintritt erfolgt innerhalb weniger Minuten und hält für etwa vier bis sechs Stunden an. Außerdem verringert Salbutamolsulfat die Freisetzung proinflammatorischer und bronchokonstriktiver Mediatoren, da sich die β -Rezeptoren auch auf Zellen befinden, die diese Mediatoren sezernieren. Zudem wird die mukoziliäre Clearance gesteigert (Forth et al., 2002, Kommentar zu Ph. Eur. 5.3, 2006). Die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 25% und die Substanz unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Salbutamol haben gezeigt, dass 64% bis 98% einer Dosis innerhalb von 72 Stunden über die Nieren ausgeschieden werden (Kommentar zu Ph. Eur. 5.3, 2006).

Auf dem deutschen Markt steht Salbutamolsulfat als Inhalationslösung für die Verneblung, als Dosieraerosol und Pulverinhalator zur Verfügung (Rote Liste, 2013). Die Handelspräparate enthalten den Wirkstoff als Racemat. Da Salbutamol als Salz vorliegt, müssen Massenangaben zwischen Salz und Base umgerechnet werden. Dabei enthält eine Dosis 120 μg Salbutamolsulfat, dies entspricht 100 μg Salbutamol. Igo et al. (2012) beschreiben zehn verschiedene Kristallformen des racemischen Salbutamolsulfats.

Die Strukturformel von Salbutamolsulfat mit der chemischen Bezeichnung Bis[(1RS)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl] ethanol]sulfat und der Summenformel $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$ ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Das Molekulargewicht beträgt 576,7 g/mol. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, praktisch unlöslich bis sehr schwer löslich in Dichlormethan und Ethanol 96% (V/V) (Ph. Eur., 2011b).

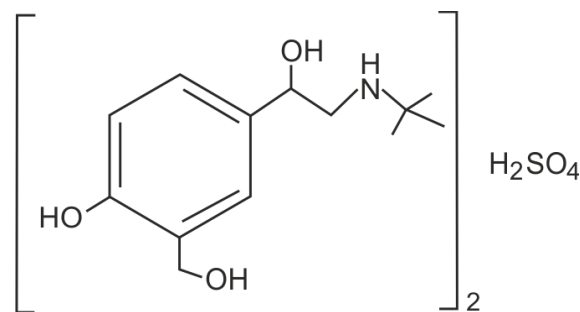


Abbildung 3.1: Strukturformel von Salbutamolsulfat

3.1.2 MAGNESIUMSTEARAT

Magnesiumstearat ist eine Verbindung aus Magnesium und einem Gemisch fester organischer Säuren, hauptsächlich Stearinsäure ($(C_{17}H_{35}COO)_2Mg$) und Palmitinsäure ($(C_{15}H_{31}COO)_2Mg$). Die im Europäischen Arzneibuch aufgeführte Qualität enthält mindestens 40% Stearinsäure und insgesamt mindestens 90% Stearin- und Palmitinsäure. Die Substanz soll mindestens 4% und höchstens 5% Magnesium enthalten, berechnet auf die getrocknete Substanz (Ph. Eur., 2011b). Abbildung 3.2 zeigt die Strukturformel von Magnesiumstearat.

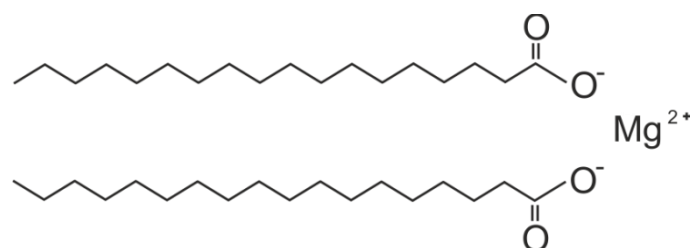


Abbildung 3.2: Strukturformel von Magnesiumstearat

Das in dieser Arbeit verwendete Magnesiumstearat (Batch 13104263, Magnesia 4263, Magnesia GmbH, Lüneburg, Deutschland) hat laut Analysenzertifikat einen Magnesiumgehalt von 4,6% und einen Stearinsäuregehalt von 49,8% bei einem Gesamtgehalt an Stearin- und Palmitinsäure von 91,9%. Der Trocknungsverlust, der durch Trocknung von 1 g Substanz im Trockenschrank bei 100°C bis 105°C bestimmt wird, beträgt für diese Charge 3,3%.

Magnesiumstearat ist unlöslich in Wasser und wasserfreiem Ethanol. Die Substanz liegt als weißes Pulver vor. Magnesiumstearat kommt als wasserfreie Form, Monohydrat, Dihydrat und als Trihydrat vor. Die wasserfreie Form ist amorph und hat Wasser nur adsorptiv gebunden (Schmidt und Lang, 2013). Daneben werden in der Literatur auch Anhydrate aufgeführt (Ertel und Carstensen, 1988, Sharpe et al., 1997, Swaminathan und Kildsig, 2001). Kommerzielle Produkte enthalten zumeist Mischungen aus Mono- und Dihydrat bzw. aus allen drei Hydraten (Schmidt und Lang, 2013). Am häufigsten wird Magnesiumstearat als Schmiermittel bei der Tablettenherstellung verwendet, wobei die wasserfreie Form praktisch keine Schmierwirkung zeigt (Wang et al., 2010). Die Unterschiede in der Schmierwirkung zwischen Mono- und Dihydrat sind nicht von großer praktischer Relevanz, da die meisten Produkte Mischungen aus Mono- und Dihydrat enthalten (Schmidt und Lang, 2013).

Magnesiumstearat ist als Hilfsstoff für inhalative Darreichungsformen von der FDA anerkannt und ist z.B. in Foradil[®] Certihaler[®] (Novartis) enthalten (Medication Guide, 2010). Die Toxizitätsstudie zur Inhalation von Magnesiumstearat in der Formulierung mit Laktose und Formoterolfumarat findet sich bei Robison (2003). Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die Verwendung von Magnesiumstearat in der untersuchten Formulierung als sicher angesehen werden kann. Des

Weiteren wurde Magnesiumstearat in einer suspensionsbasierten Dosieraerosolformulierung mit Budesonid in Pulmicort® (AstraZeneca) eingesetzt. Allerdings wurde das Präparat 2011 wegen technischer Probleme vom Markt genommen (AstraZeneca, 2011). Eine Studie zur Löslichkeit von Magnesiumstearat in bronchialer Alveolarflüssigkeit bei Baritussio et al. (2006) ergab eine fünfmal höhere Löslichkeit als in Wasser.

Magnesiumstearat wurde aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften und seiner lamellaren Schichtstruktur, deren einzelne Schichten sich leicht gegeneinander verschieben lassen, im Rahmen dieser Arbeit als Hilfsstoff ausgewählt. Magnesiumstearat ist ein sehr weiches Material, welches sich gut auf Oberflächen anderer Substanzen verteilen lässt und dort einen molekularen Film ausbilden kann (Hussain et al., 1988). Bei Leuenberger und Rohera (1985) wird die Eindruckhärte von Magnesiumstearat mit 22 mPa angegeben. Dieser Wert spiegelt die große Verformbarkeit und Elastizität des Materials wieder. Alle genannten Eigenschaften sind für die durchzuführende Oberflächenmodifizierung von Vorteil.

3.1.3 GLYCEROLMONOSTEARAT

Glycerolmonostearate (2,3-Dihydroxypropyloctadecanoat) sind Gemische von Monofettsäureestern des Glycerols, hauptsächlich der Stearinsäure, mit wechselnden Mengen an Di- und Trifettsäureestern. Die einzelnen Typen von Glycerolmonostearat (GMS) unterscheiden sich hauptsächlich durch den Gehalt an Glycerolmonofettsäureestern (DAC, 2004) und dem verwendeten Stearinsäuretyp. Abbildung 3.3 zeigt die Strukturformel von Glycerolmonostearat.

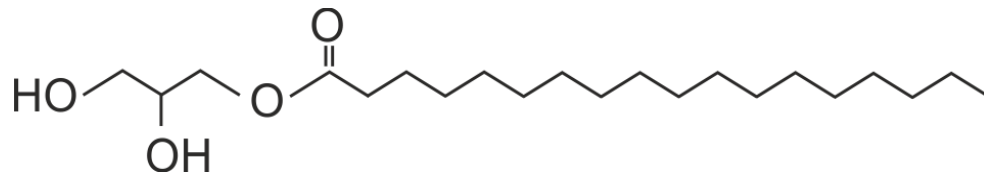


Abbildung 3.3: Strukturformel von Glycerolmonostearat

Im aktuellen Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur., 2011b) ist Glycerolmonostearat 40-55 monographiert. Die Substanz enthält 40-55% Monoacylglycerole. Das in dieser Arbeit verwendete Glycerolmonostearat (RYLO™ MG 18 FINE PHARMA, Danisco, Dänemark) besteht laut Produktbeschreibung zu mindestens 90% aus Monoglycerol mit einem maximalen Gehalt an freiem Glycerol von 1% und liegt als weißes bis leicht gelbliches Pulver mit sich fettig anfühlenden Plättchen vor. Die Substanz erfüllt die aktuellen Spezifikationen des USP-NF in der Monographie Glycerolmonostearat. In dieser ist Glycerolmonostearat mit einem Monoglyceridgehalt von 90% definiert, wobei hauptsächlich Glycerolmonostearat und Glycerolmonopalmitat vorkommen (USP, 2012). Außerdem entspricht die Substanz dem Glycerolmonostearat 90 aus dem DAC, nach dem mindestens 90% und höchstens 101% Glycerolmonofettsäureester, berechnet als Dihydroxypropyloctadecanoat, enthalten sein dürfen (DAC, 2004).

Glycerolmonostearat findet als Konsistenzgeber und W/O-Emulgator Anwendung in halbfesten und flüssigen Zubereitungen zur kutanen Anwendung oder zur Retardierung peroraler Zubereitungen (Schmidt und Lang, 2013). Glycerolmonostearat ist unlöslich in Wasser und löslich in Ethanol 96% (V/V) bei 60°C (Ph. Eur., 2011b).

In der Literatur sind unterschiedliche polymorphe Formen, sowie vier verschiedene Habitus beschrieben (Yajima et al., 2002). Der Hilfsstoff wurde aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften sowie der

wachsartigen Konsistenz ausgewählt, um eine Anhaftung an die Wirkstoffoberfläche zu ermöglichen.

3.1.4 AEROSIL R 972

Aerosil R 972 ist hydrophobes hochdisperses Siliciumdioxid, welches durch Flammenhydrolyse von Siliciumtetrachlorid (SiCl_4) hergestellt wird. Dabei entsteht ein amorphes Pulver mit einer Primärteilchengröße von 15 nm. Diese lagern sich zu kettenförmigen Agglomeraten zusammen, die wiederum kugelförmige Sekundäragglomerate ausbilden (Schmidt und Lang, 2013). Dieses hochdisperse Siliciumdioxid ist hydrophil und hat Silanol- ($-\text{Si}-\text{OH}$) sowie Siloxangruppen ($-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-$) auf der Oberfläche. Durch die sich anschließende Derivatisierung mit Dichlordimethylsilan kommt es zur Hydrophobisierung der Oberfläche.

Das in dieser Arbeit verwendete Aerosil R 972 (Evonik Industries AG, Darmstadt) hat eine Primärpartikelgröße von 16 nm, eine spezifische Oberfläche von $110 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\pm 20 \text{ m}^2/\text{g}$) und liegt als weißes, feines und sehr leichtes Pulver vor (Fiedler, 2013). Es ist unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln (Ph. Eur., 2011b).

Im pharmazeutischen Bereich wird hochdisperses Siliciumdioxid vor allem als Fließregulierungsmittel bei der Tablettenherstellung eingesetzt. Außerdem findet es Anwendung als Sedimentationsverzögerer bei der Suppositorienherstellung, als Viskositätserhöher (Gelbildner) bei halbfesten Zubereitungen und als Stabilisator für Suspensionen. Darüber hinaus gibt es Ansätze, Aerosil auch im inhalativen Bereich einzusetzen (Elbary et al., 2007, Kawashima et al., 1998a). Toxikologische Untersuchungen finden sich bei Lewinson et al. (1994), bei denen u.a. die Inhalationstoxizität untersucht wurde und keine akute oder chronische Toxizität von Aerosil R 972 in Ratten festgestellt werden konnte.

Obwohl die Substanz, vom physiologischen Gesichtspunkt aus betrachtet, nicht besonders geeignet für die pulmonale Applikation erscheint, weist sie von technologischer Seite einige wichtige Eigenschaften auf. Aerosil R 972 ist ein ideales Modell für hydrophobe Nanopartikel und kann als sterischer Stabilisator den Kontakt zwischen den Wirkstoffpartikeln reduzieren (Mykhaylova, 2009). Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Aerosil R 972 als oberflächenmodifizierender Stoff eingesetzt.

3.1.5 HYDROFLUORALKANE

Nachdem die ursprünglich für Dosieraerosole eingesetzten Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe (FCKW) aufgrund ihrer ozonschädigenden Wirkung im Montreal Protokoll verboten wurden (Montreal Protocol, 1987), begann die Suche nach Alternativen. 1989 und 1990 überprüften daraufhin zwei Konsortien der IPACT (International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicity Testing) zwei Hydrofluoralkane (HFA) auf ihre mögliche Verwendung als Treibgas für Dosieraerosole. Mittlerweile haben sich die beiden Hydrofluoralkane (HFA 134a und HFA 227) am Markt etabliert. Diese Substanzklasse hat keine ozonschädigende Wirkung, allerdings trägt sie aufgrund ihrer langen Stabilität in der Atmosphäre, 14 Jahre für HFA 134a bzw. 36 Jahre für HFA 227, zur globalen Erwärmung bei (Solvay Fluor und Derivate GmbH, Hannover). Bei den FCKW basierten Formulierungen war es aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften nicht möglich, nur das Treibgas auszutauschen, so dass eine komplette Neuformulierung der Dosieraerosole notwendig wurde. Dies liegt vor allem an den veränderten Löslichkeiten der oberflächenaktiven Substanzen in den Hydrofluoralkanen (Bell und Newman, 2007, Blondino und Byron, 1998, Ridder et al., 2005, Vervaet und Byron, 1999).

Bei HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan, Apafluran) und HFA 134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan, Norfluran) handelt es sich um farblose, nicht-brennbare und druckverflüssigbare Gase. Tabelle 3.1 gibt eine Übersicht über einige der physiko-chemischen Eigenschaften der beiden Treibgase (Solvay Fluor und Derivate GmbH, Hannover).

Tabelle 3.1: Physiko-chemische Parameter von HFA 227 und HFA 134a

	HFA 227	HFA 134a
Molare Masse (g/mol)	170,03	102,03
Siedepunkt bei 1,013 bar (°C)	-16,5	-26,3
Dampfdruck bei 20°C (bar)	3,90	5,72
Dichte der Flüssigkeit bei 20°C (kg/dm ³)	1,408	1,226
Viskosität der Flüssigkeit bei 20°C (mPa·s)	0,267	0,211
Oberflächenspannung der Flüssigkeit bei 20°C (mN/m)	6,96	8,69
Dielektrizitätskonstante der Flüssigkeit bei 20°C	4,1	9,8
Oktanol-Wasser-Koeffizient log P _{OW}	2,05	1,06
Dipolmoment, Debye	0,93	2,06
Wasserlöslichkeit bei 25°C (ppm)	610	2200

Beide Treibgase sind mit Ethanol mischbar. Ethanol wird häufig als Cosolvens eingesetzt, um die Löslichkeit des Wirkstoffes und/oder des grenzflächenaktiven Stoffes zu erhöhen (Hoye et al., 2008). Allerdings führt der Zusatz von Ethanol gleichzeitig zu einer Dampfdruckerniedrigung (Gupta et al., 2003) und beeinflusst somit auch die Aerosolisierbarkeit der Formulierung. Nach dem Gesetz von Dalton setzt sich der Gesamtdampfdruck der Zubereitung aus den Partialdampfdrücken der einzelnen Komponenten zusammen. Eine Dampfdruckreduktion wirkt sich auf die Austrittsgeschwindigkeit des Aerosols und somit auch auf die entstehende Partikelgröße aus. Eine

ausführliche Betrachtung des Einflusses des eingesetzten Treibmittels auf die entstehenden Partikel findet sich bei Wehle (2002). Die unterschiedlichen Dichten der beiden Treibmittel ermöglichen es, eine Dichteanpassung zur Stabilisierung einer Suspensionsformulierung zu erreichen. In dieser Arbeit wurde ausschließlich mit HFA 134a gearbeitet, da alle Marktpräparate von Salbutamolsulfat mit diesem Treibgas entwickelt und in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen wurden.

3.1.6 BESTANDTEILE DER DOSIERAEROSOLE

Die Formulierungen wurden in druckbeständige Glasvials (SGD Kipfenberg GmbH, Kipfenberg, Deutschland) gefüllt, um eine visuelle Beurteilung zu ermöglichen. Es wurden 50 µl Ventile vom Modell BK357 20 mm verwendet (Batch BK0414884, bespak Europe Ltd., Norfolk, Großbritannien). Das Dichtungsmaterial wurde aus EPDM (Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk) gefertigt. Des Weiteren wurde eine besonders starke Feder aus Edelstahl verwendet. Die Dosierkammer wurde aus Polyester und der Metallring aus eloxiertem Aluminium gefertigt. Für alle Untersuchungen wurde ein weiß eingefärbter 0,3 mm Aktuator (bespak Europe Ltd., Norfolk, Großbritannien) verwendet, um den Einfluss des Düsendurchmessers auf die Ergebnisse zu unterbinden (Brambilla et al., 1999, Steckel und Müller, 1998, Warren und Farr, 1995).

3.2 METHODEN

3.2.1 METHODEN ZUR HERSTELLUNG DER PROBEN

3.2.1.1 MISCHPROZESS

Die physikalischen Mischungen wurden in Kruken aus Polypropylen mit einem Volumen von 250 ml hergestellt. Dazu wurde zunächst etwa die Hälfte des Wirkstoffes vorgelegt und die entsprechende Menge an Hilfsstoff hinzugegeben. Die restliche Wirkstoffmenge wurde auf dieses Pulverbett gegeben, das Mischgefäß verschlossen und mit einem Turbula-Mischer (Typ T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) gemischt. Dieser gehört zu den Freifallmischern und ermöglicht durch die dreidimensionale Bewegung eine schonende und effektive Durchmischung der Pulverkomponenten. Der Mischprozess erfolgte bei 42 rpm für 30 min. Diese Bedingungen wurden auch bei der Herstellung der Proben (Vormischung) verwendet, die anschließend der Co-Vermahlung oder dem Mechanofusionsprozess zugeführt wurden. Alle Proben wurden in dicht verschlossenen Gefäßen im Kühlschrank gelagert. Die Chargengröße betrug bei den physikalischen Mischungen und den Proben für die Co-Vermahlung jeweils 8 g. Die Mischungen für die anschließende Prozessierung mit dem Mechanofusionssystem wurden in 10 g Ansätzen hergestellt. Wurden abweichende Parameter des Mischprozesses verwendet, so sind diese in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt.

3.2.1.2 LUFTSTRAHLMÜHLE

Die Oberflächenmodifizierung durch den Prozess der Co-Vermahlung wurde mit einer Ovalrohrstrahlmühle (Jet-O-Mizer, Fluid Energy Aljet, Plumsteadville, USA) durchgeführt (Abbildung 3.4). Eine solche Mühle wird häufig zur Fein- und Feinstzerkleinerung von Pulvern eingesetzt.

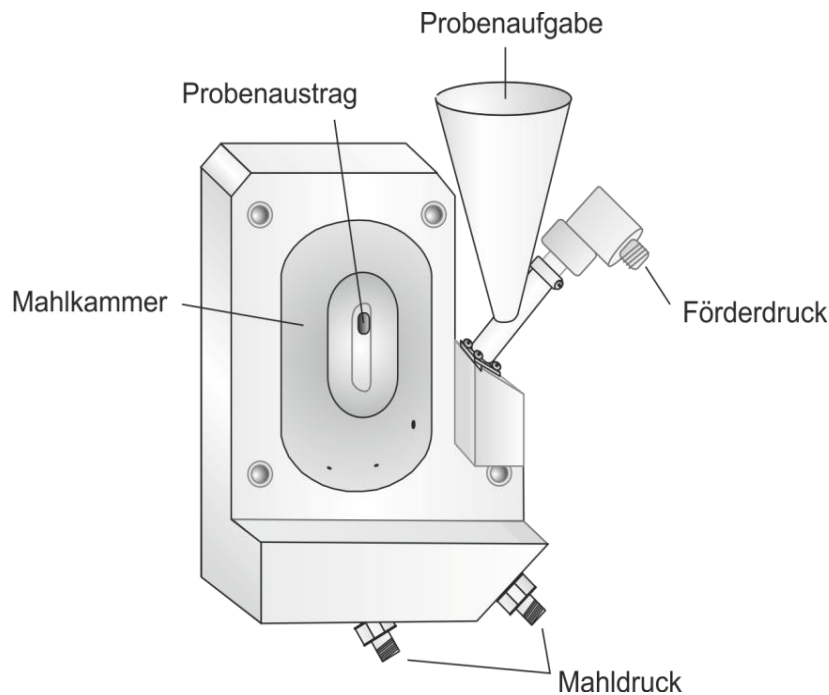


Abbildung 3.4: Luftstrahlmühle Jet-O-Mizer

Das Prinzip besteht darin, dass das Mahlgut in einen Druckgasstrom (Förderdruck) gegeben wird und in die Mahlkammer befördert wird. Die tangential angebrachten Mahldüsen erzeugen den Mahldruck und versetzen die Partikel in Bewegung. Durch Prall und Reibung kommt es zur Zerkleinerung der Partikel. Der Zusammenprall der Partikel untereinander und das Aufprallen auf die Wandung der Mahlkammer bewirken zusammen die Partikelgrößenreduktion. Die Teilchen bewegen sich je nach Größe auf spiralförmigen Bahnen und verlassen die Mahlkammer bei Unterschreiten einer bestimmten Partikelgröße durch den zentralen Austrag und gelangen in den Auffangbeutel. Die größeren Teilchen verbleiben in der Mühle und werden weiter zerkleinert. Aufgrund dieses klassierenden Effekts ist es möglich, sehr enge Partikelgrößenverteilungen zu erhalten (Muschelknautz et al., 1970, Voigt, 2006). Der hohe Energieeintrag während eines solchen Mahlprozesses wurde in dieser Arbeit genutzt, um Wirk- und Hilfsstoff in Kontakt miteinander zu bringen und eine dauerhafte Verteilung des oberflächenmodifizierenden Hilfsstoffes auf den Wirkstoffpartikeln zu

erzielen. Somit wurde hier eine Mühle als Mechanoreaktor eingesetzt (Heegn, 2001).

In dieser Arbeit wurde Stickstoff für die Mahlung verwendet. Dadurch lässt sich die Feuchtigkeitsbelastung während des Prozesses verringern und die unerwünschte Beeinflussung durch Luftsauerstoff kann vermieden werden. Durch den Gasstrom wird außerdem eine Kühlung der Probe ermöglicht, da die Expansion des Gases einer Erwärmung entgegenwirkt. Der Förderdruck lag mit 7 bar über dem des Mahldruckes von 6 bar, um ein Austreten des Gutes im Bereich der Probenzufuhr zu vermeiden. Nach Beendigung des Mahlvorgangs wurde der Auffangbeutel auf ein Blatt Papier entleert und die Probe mit einem Entladestab (Haug Static Line, Type EN SL LC, Leinfeld-Echterdingen, Deutschland) behandelt, um elektrostatische Aufladungen zu minimieren und die Handhabbarkeit des Pulvers zu verbessern.

3.2.1.3 MECHANOFUSIONSSYSTEM: PICOLINE[®]-PICOBOND[®]

Für das „dry particle coating“ fand neben einer Luftstrahlmühle auch ein Mechanofusionssystem Anwendung. Es wurde dafür das AMS-Modul der picobond[®] (picoline[®], Hosokawa Alpine, Augsburg, Deutschland) eingesetzt (Abbildung 3.5). Das Pulvergemisch wird zwischen Rotor und Stator gezwängt und dabei werden die Partikel durch Scherung und Druck beansprucht. Der Abstand zwischen Rotor und Stator ist flexibel einstellbar. Der hohe Energieeintrag und der enge Kontakt der Partikel zueinander führen zu Veränderungen der Oberflächeneigenschaften der Partikel. Der Abstreifer soll die sich ausbildende Pulverschicht an der Wandung entfernen und das Pulver wieder dem Prozess zuführen. Durch die seitlichen Öffnungen gelangt die Probe in den äußeren Bereich, wo zwei am Rotor angebrachte Schaufeln für den Rücktransport in den Innenraum sorgen sollen (Hosokawa Alpine, Handbuch). Eine

Kühlmanschette verhindert eine zu starke Erwärmung des Gutes. Die weiteren Einstellungsparameter des Prozesses, die im Rahmen eines statistischen Versuchsplans näher untersucht wurden, finden sich in Kapitel 6.

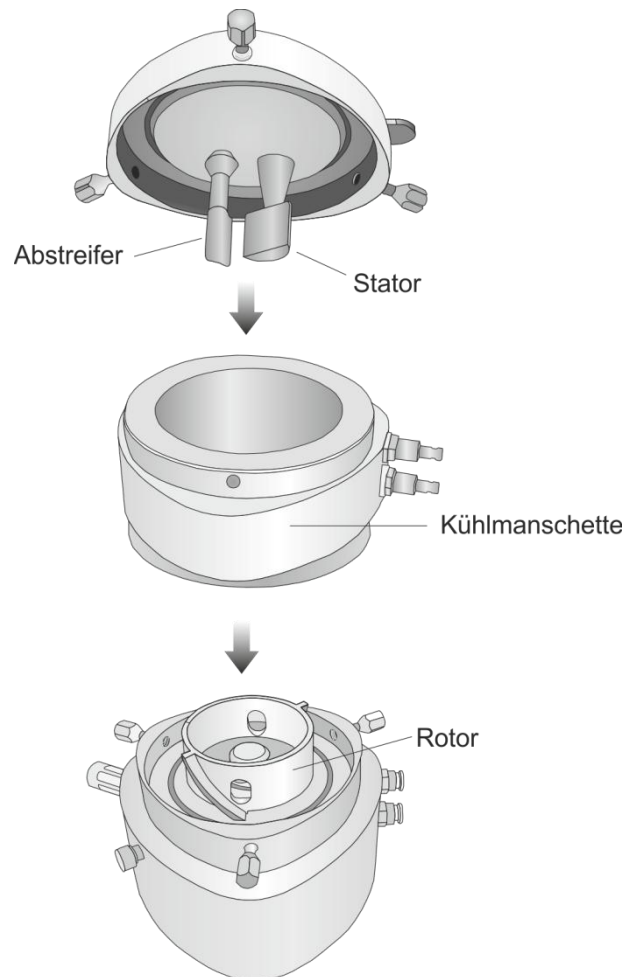


Abbildung 3.5: picoline®-picobond®

3.2.2 METHODEN ZUR PULVERCHARAKTERISIERUNG

3.2.2.1 LASERDIFFRAKTOMETRIE

Die Laserdiffraktometrie, häufig auch als Laserbeugung bezeichnet, ist eine gängige Methode für die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass Partikel die einen Laserstrahl passieren ein charakteristisches Beugungsmuster erzeugen. Das Funktionsprinzip ist in Abbildung 3.6 dargestellt.

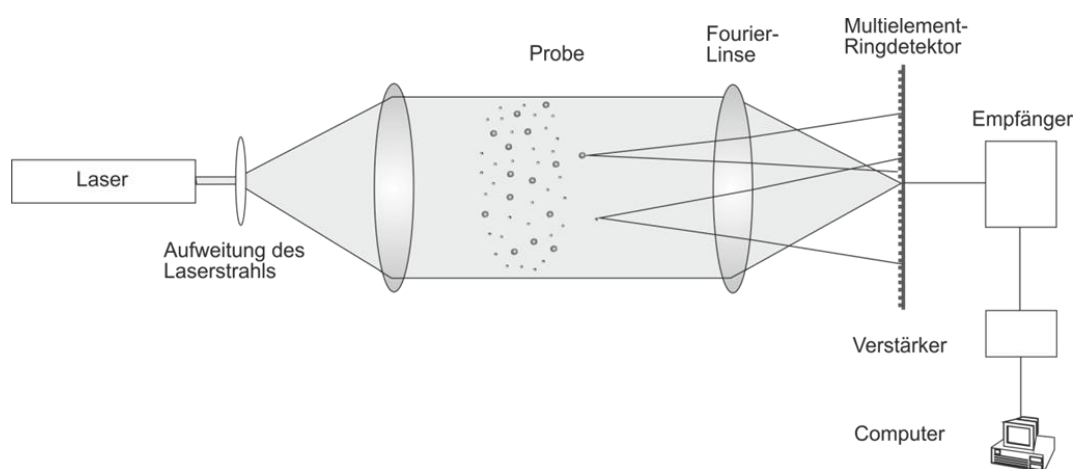


Abbildung 3.6: Funktionsprinzip Laserdiffraktometrie

Ein Laserstrahl wird zu einem parallelen Lichtstrahl aufgeweitet. In diesen Bereich wird die Probe eingebracht. Durch die Interaktion der Partikel mit der einfallenden Strahlung wird ein Beugungsmuster mit unterschiedlichen Lichtintensitäten bei verschiedenen Winkeln erzeugt. Eine Fourierlinse dient zur Abbildung dieses Musters auf den Detektor, welches innerhalb gewisser Grenzen nicht von der Lage der Partikel im Lichtstrahl abhängt. Die Ergebnisse können dann mit Hilfe eines geeigneten optischen Modells in eine Partikelgrößenverteilung umgerechnet werden. Dabei wird meistens die Fraunhofer- oder die Mie-Theorie eingesetzt. Die Mie-Theorie benötigt den komplexen Brechungsindex der Partikel. Die Fraunhofer-Theorie kommt ohne diesen aus und ist auch für die Auswertung von Stoffgemischen

geeignet. Bei beiden Theorien ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese streng genommen nur für sphärische Partikel gelten. Für detaillierte Informationen zu den beiden Methoden sei auf weiterführende Literatur verwiesen (Röthele und Witt, 1999).

DURCHFÜHRUNG

Die Partikelgrößenbestimmungen in dieser Arbeit wurden mit einem Helos-Laserdiffraktometer (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) durchgeführt. Dieses enthält einen Helium-Neon-Laser mit einer Wellenlänge von 623,8 nm. Es können Linsen mit verschiedenen Brennweiten eingebaut werden, so dass ein Messbereich von 0,1 μm bis 8750 μm abgedeckt werden kann. Des Weiteren gibt es verschiedene Aufgabesysteme für die Proben. In dieser Arbeit wurde ausschließlich das Rodos-Modul eingesetzt, welches eine Trockendispergierung ermöglicht. Dazu wurde das Pulver mit Druckluft von 3 bar dispergiert und in die Messzone befördert. Die Aufzeichnung der Messdaten wurde ab einer optischen Konzentration von $> 0,2\%$ ausgelöst. Die Messdauer für die Proben betrug 5 Sekunden, die der Referenzmessung mit reiner Druckluft, 10 Sekunden. Wenn nicht anders angegeben wurde Linse R1 (0,1 – 35 μm) verwendet. Es wurde jeweils der Mittelwert aus drei Messungen pro Probe verwendet. Die Datenauswertung erfolgte mit der Windox Software (Version 5.4.2.2, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) nach der Fraunhofer-Approximation. Die Darstellung der Daten erfolgte entweder durch die Summen- bzw. die Dichteverteilungskurve bzw. durch die Angabe charakteristischer Kenngrößen. Dazu wurden die x_{10} -, x_{50} - und x_{90} - Dezentile verwendet. Bei Auftragung der Partikelgröße auf der Abszisse und der relativen volumenbezogenen Häufigkeit Q_3 auf der Ordinate können die jeweiligen Werte ermittelt werden. $Q_3(x)$ bezeichnet den Anteil an Partikeln, die unterhalb der Partikelgröße x liegen. Ein x_{90} -Wert von 5 μm bedeutet,

dass 90% des Gesamtvolumens an vermessenen Partikeln eine Größe $< 5 \mu\text{m}$ aufweisen.

3.2.2.2 RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE

Zur Darstellung der Partikelform und -oberfläche wurden Aufnahmen mit einem Rasterelektronenmikroskop gemacht. Die Rasterelektronenmikroskopie bietet gegenüber der optischen Mikroskopie den Vorteil der höheren Auflösung und Tiefenschärfe. Die Methode basiert auf der Abrasterung der Probenoberfläche mit einem gebündelten Elektronenstrahl, welcher in Wechselwirkung mit der Probe tritt. Dabei werden verschiedene Signale von der Probe emittiert (Abbildung 3.7). Dazu gehören u.a. Rückstreu- und Sekundärelektronen, deren Signale mit entsprechenden Detektoren registriert werden können. Für die Erfassung der Oberflächentopographie sind vor allem die niedrigenergetischen Sekundärelektronen ($< 50 \text{ eV}$) wichtig, die aus dem oberflächennahen Bereich (1-10 nm) stammen. Diese werden auf dem Weg zum Detektor durch Coulomb-Interaktionen beschleunigt, da an dem Detektor ein positives Potential anliegt. Dort erzeugen die Elektronen Photonen aufgrund von Kathodenlumineszenz, welche in einem Photomultiplier vervielfältigt werden und weitere Sekundärelektronen auslösen. Diese geben dann einen Spannungsimpuls aus. Nach der Signalumwandlung in Bildpunkte erhält man eine topographische Abbildung der Probe (Goldstein et al., 2003, Nichols et al., 2011).

In dieser Arbeit wurde ein Ultra plus Rasterelektronenmikroskop der Firma Zeiss (Carl Zeiss GmbH, Oberkochen, Deutschland) verwendet. In der Probenkammer wird ein Vakuum von 10^{-6} mbar bis 10^{-7} mbar erzeugt und in regelmäßigen, geringen Abständen Stickstoff für eine

Ladungskompensation über die Probe geleitet, um Aufladungseffekte bei nichtleitenden Materialien zu vermeiden.

Für die Erzeugung des Elektronenstrahls wird die Technik der Feldemission verwendet. In dem verwendeten Modell wird die thermische Feldemission durch eine Schottky-Kathode eingesetzt. Diese Methode erzeugt eine höhere Strahlbrillanz und eine bessere Auflösung bei niedrigeren Beschleunigungsspannungen im Vergleich zu den Kathoden ohne Feldemission. Es wurden Beschleunigungsspannungen von 5 kV oder 10 kV angelegt.

Die Proben wurden auf runden Aluminiumprobenträgern (Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland), die mit einer beidseitig haftenden Kohlefolie beklebt wurden, fixiert. Anschließend wurden einige der Proben mit einem Sputter-Coater (SCD 005, Bal-Tec GmbH, Witten, Deutschland) nach mehrmaligem Evakuieren und Begasen mit Argon im Vakuum bei 50 mA für 130 Sekunden mit Gold überzogen.

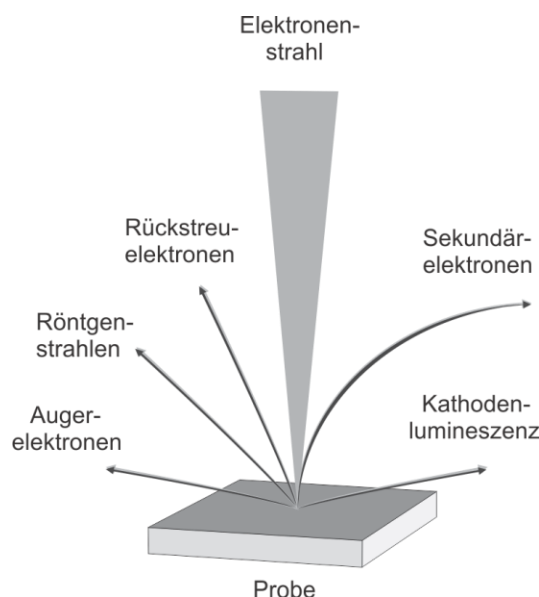


Abbildung 3.7: Emittierte Signale beim Auftreffen eines Elektronenstrahls auf eine Probe (modifiziert nach Nichols et al., 2011)

3.2.2.3 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Die Röntgendiffraktometrie findet im pharmazeutischen Bereich Anwendung bei der Strukturaufklärung und Identifizierung von Substanzen, sowie bei der Unterscheidung polymorpher Formen und bei Untersuchungen zum Kristallinitätsgrad bzw. zur Amorphie.

Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass Röntgenstrahlen an der Probe gebeugt werden. Röntgenstrahlen sind energiereiche, aus Photonen bestehende, elektromagnetische Strahlen. Diese werden in einer Röntgenröhre im Hochvakuum erzeugt, indem die an der Glühkathode erzeugten Elektronen unter Anlegen einer Hochspannung beschleunigt werden und auf die Anode prallen. Dort entsteht neben der Bremsstrahlung, die das kontinuierliche Röntgenspektrum liefert, auch die für das Anodenmaterial charakteristische Röntgenstrahlung. Diese wird durch den Übergang von Elektronen der L-Schale (oder darüber liegender Schalen) hervorgerufen, da durch die auftreffenden Elektronen in der K-Schale Lücken entstehen, die aufgefüllt werden müssen. Hierbei werden Photonen emittiert, die im Bereich der Röntgenstrahlung liegen. Für Untersuchungen mittels Röntgenbeugung muss diese Röntgenstrahlung monochromatisiert werden. Ein solcher Röntgenstrahl trifft auf die Probe und regt dort die Atome im Kristallgitter zu Schwingungen an (Abbildung 3.8). Dadurch wird Strahlung gleicher Wellenlänge emittiert (Sekundärstrahlung). Je nachdem wo diese entsteht und welche Geometrie das Kristallgitter aufweist, legen sie unterschiedlich lange Wege zurück (Gangunterschied), so dass parallele Strahlen durch Phasenverschiebung in ihrer Intensität verstärkt oder abgeschwächt werden können.

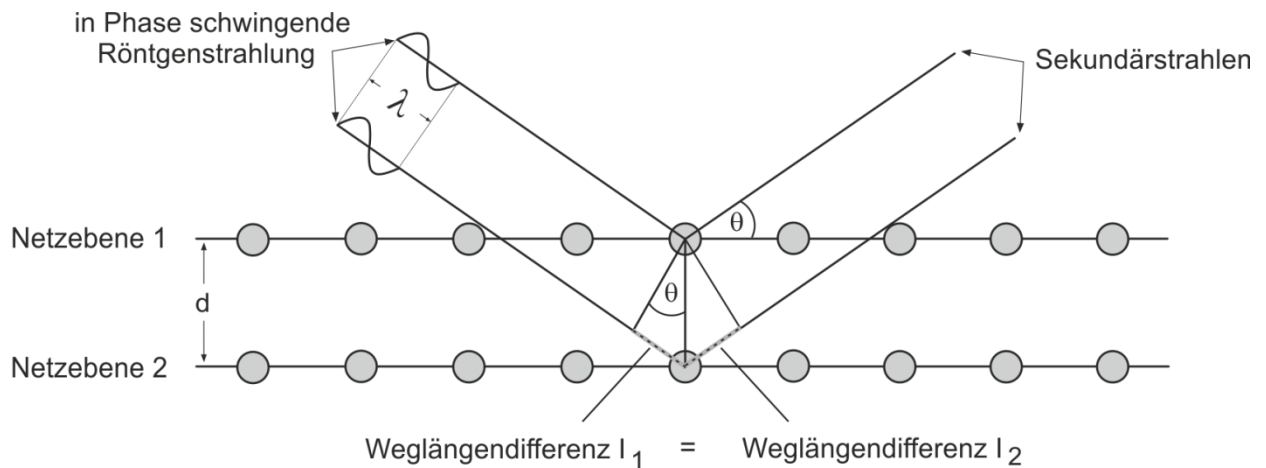


Abbildung 3.8: Modell zur Reflexionsbedingung nach Bragg (in Anlehnung an Schwabe, 2009)

Das Gesetz von Bragg formuliert die Bedingungen unter denen sich die Sekundärstrahlen maximal verstärken:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \theta \quad (3.1)$$

n ganze Zahl

λ Wellenlänge des monochromatischen Röntgenstrahls

d Netzebenenabstand

θ Winkel zur Netzebene, unter dem die Strahlung auftritt

Als Netzebenen werden die ebenen, parallelen Schichten aus Atomen oder Molekülen bezeichnet. Nach Gleichung (3.1) schwingen parallele Strahlen nur dann in Phase (Intensitätsmaximum), wenn $2 \cdot d \cdot \sin \theta$ einem ganzzahligen Vielfachen der Wellenlänge entspricht (konstruktive Interferenz) (Schwabe, 2009).

Für die Analyse von Pulvern, im Unterschied zur Einkristallanalyse, muss in Erweiterung zu den bisherigen Ausführungen, das Debye-Scherrer-Verfahren angewendet werden. Das Verfahren geht davon aus, dass in einem Pulver alle Kristallanordnungen gleich wahrscheinlich sind und

dadurch immer ein Teil der Kristalle die Braggschen Reflexionsbedingungen erfüllt (Debye und Scherrer, 1915).

Die in dieser Arbeit durchgeführten Transmissionsmessungen wurden mit einem Röntgendiffraktometer von Stoe (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland), welches $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung einer Stromstärke von 30 mA bei einer Beschleunigungsspannung von 40 kV emittiert, aufgenommen. Die Proben wurden zwischen zwei Folien auf einem Probenhalter fixiert und während der Messung in Rotation versetzt. Die gebeugte Röntgenstrahlung wird dann über einen ortsempfindlichen Proportionalzähler detektiert und in ein Röntgendiffraktogramm umgewandelt. Hierbei wird die absolute Beugungsintensität gegen den Beugungswinkel 2θ aufgetragen.

Eine Spezialprobenzelle (HTC, TTK 450, Anton Paar, Graz, Österreich) wurde verwendet, um Veränderungen der Probe hinsichtlich Kristallinität und Pseudopolymorphie unter Temperatureinfluss zu beobachten. Es wurde eine Heizrate von $10^\circ\text{C}/\text{min}$ verwendet und die Diffraktogramme bei sechs verschiedenen Temperaturen aufgenommen (40°C , 55°C , 65°C , 90°C , 120°C , 195°C).

3.2.2.4 ENERGIEDISPERSIVE RÖNTGENSPEKTROSKOPIE

Die energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDS) (energy dispersive x-ray spectroscopy, EDX) ist eine Methode mit der die chemische Zusammensetzung einer Probe qualitativ und quantitativ analysiert werden kann (Carlton, 1999). Grundlage der Methode ist, dass die Röntgenstrahlen, die durch die Einwirkung eines fokussierten Primärelektronenstrahls auf die Probe entstehen, charakteristisch für das jeweilige Element sind (siehe 3.2.2.2).

In dieser Arbeit wurde diese Methode eingesetzt, um die Verteilung des Magnesiumstearats auf der Oberfläche des Wirkstoffs anhand des Magnesiumsignals nachzuweisen. Dies war für Glycerolmonostearat nicht möglich, da in dem verwendeten Hilfsstoff kein Element vorhanden ist, das sich von denen des Salbutamolsulfats unterscheidet.

Abbildung 3.9 zeigt das Probenvolumen, das durch den primären Elektronenstrahl angeregt wird und einige μm^3 umfassen kann (Wilde und Fischer, Skript).

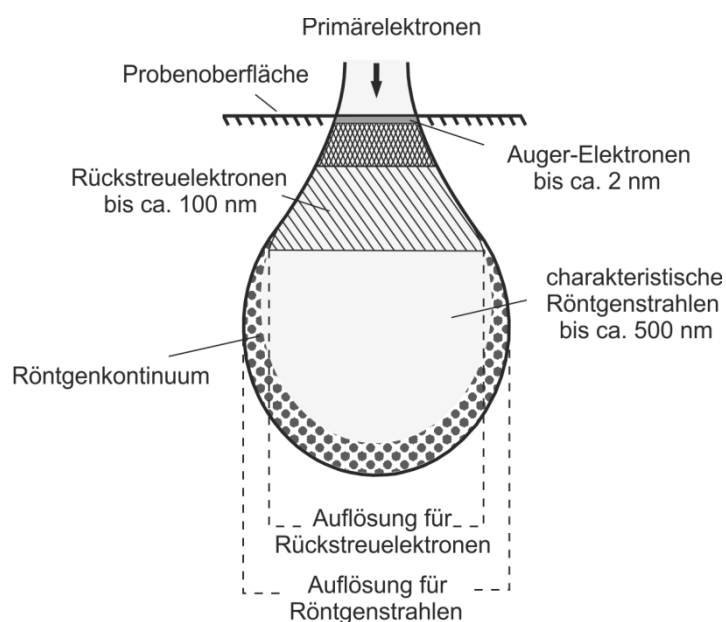


Abbildung 3.9: Anregungsbirne, erzeugt durch primären Elektronenstrahl (modifiziert nach Wilde und Fischer, Skript)

Die Energie des Primärelektronenstrahls beeinflusst die Eindringtiefe in die Probe und wurde u.a. deshalb bei allen Untersuchungen mit 10 kV konstant gelassen. Außerdem beeinflusst die Beschleunigungsspannung die Röntgenausbeute (Zählrate) und muss eine ausreichende Energie aufweisen, um das jeweilige Element anregen zu können. Die Messung wurde nach Anregung der Probe automatisch gestoppt, wenn eine definierte Menge an Röntgenstrahlung detektiert wurde. Dies erfolgte mit einem x-act Detektor (Oxford Instruments, UK), einem Siliziumdriftdetektor. Nach der Verstärkung des Detektorsignals

gelangen diese in den Vielkanalanalysator und werden dort je nach Energie in den unterschiedlichen Kanälen abgespeichert. Für weitere detailliertere Informationen zur Methode sei auf Goldstein et al. (2003) verwiesen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Aztec[®] EDX Analyse Software (Oxford Instruments, UK). Der prozentuale Anteil der vorhandenen Elemente wurde, unter Verwendung der in der Software hinterlegten Standards, berechnet. Als Kontrolle wurde gemahlenes Magnesiumstearat verwendet. Es wurden von jeder Probe, wenn nicht anders angegeben, 10 Partikel analysiert, die zuvor mittels Mikroskop ausgewählt wurden. Der Elektronenstrahl wurde dann jeweils auf einen Einzelpartikel gerichtet.

Abbildung 3.10 zeigt ein Beispiel für ein EDX-Spektrum. In einem solchen Spektrum wird die Signalintensität in Impulsen pro Sekunde (cps, counts per second) gegen die Energie der Röntgenquanten (keV) aufgetragen. Somit ergeben sich die elementspezifischen Peaks. Die Lage des Magnesiumsignals bei 1,25 keV stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten überein (Hussain et al., 1988, Swaminathan et al., 2006).

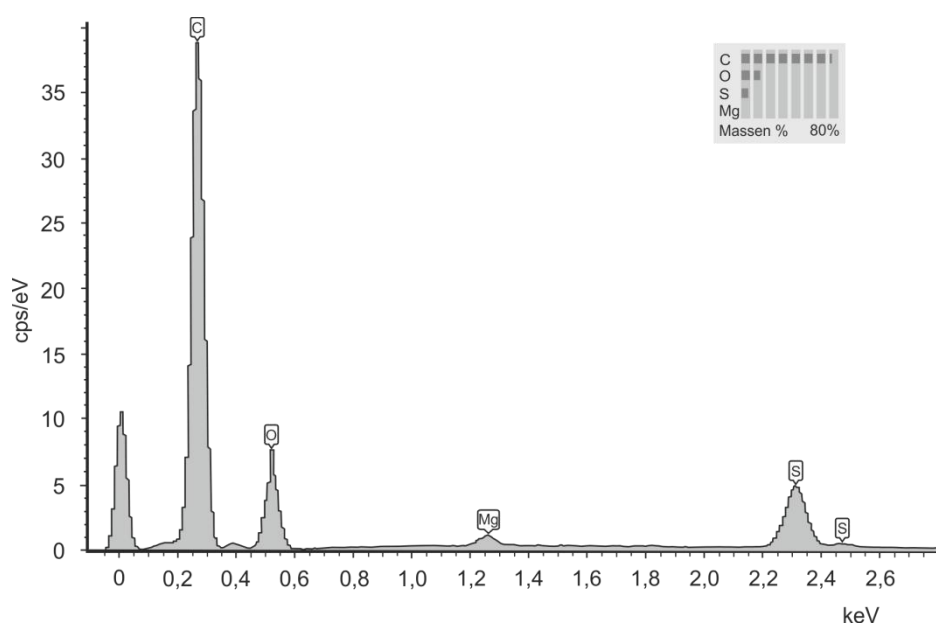


Abbildung 3.10: Beispiel für ein EDX-Spektrum

3.2.2.5 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Die dynamische Differenzkalorimetrie (differential scanning calorimetry, DSC) gehört zu den thermoanalytischen Verfahren mit denen es möglich ist, Veränderungen der Probe unter Temperatureinfluss zu erfassen, die mit der Aufnahme oder Abgabe von thermischer Energie verbunden sind. Dazu zählen z.B. Modifikationsänderungen, Schmelz- und Erstarrungsvorgänge, Glasübergänge, Trocknung, Dehydratation oder Zersetzung.

In dieser Arbeit wurde mit einem Differenzkalorimeter Diamond DSC (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA) gearbeitet. Dieses Gerät beruht auf dem Prinzip der Leistungskompensation. Das bedeutet, dass sich zwei Tiegel in getrennten Öfen befinden, die unabhängig voneinander temperiert werden können und das gleiche Temperaturprogramm durchlaufen. Erhöht sich nun z.B. die Temperatur im Proben Tiegel aufgrund einer wärmeliefernden Umwandlung, so wird entsprechend weniger Wärme durch das Heizelement von außen zugeführt. Die erforderliche elektrische Leistungsdifferenz dient zur Bestimmung der Wärmeflussdifferenz zwischen Probe und Referenz, da diese proportional zueinander sind. Man erhält ein Diagramm in dem die Wärmestromdifferenz in mW gegen die Temperatur in °C aufgetragen wird. Die Integration der Flächen unter dem jeweiligen Ereignis ist die Enthalpie ΔH (Rücker et al., 2013).

Die Proben wurden in 40 μl Aluminiumtiegel, je nach Beschaffenheit der Probe etwa 5 mg, eingewogen (MC5, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und an der Tiegelpresse mit einem Deckel verschlossen. Anschließend wurde der Deckel mit einer kleinen Öffnung („open pan“-Methode) versehen, um einen Druckausgleich zu ermöglichen, falls Gase während der Messung entstehen sollten. In allen Untersuchungen wurde mit einer Heizrate von 10°C/min gearbeitet. Der Temperaturbereich wurde dem

jeweiligen Material angepasst. Alle Messungen wurden unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff, 20 ml/min) durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte mit der Software des Gerätes (Pyris, Version 9.0.2.0193, 2008, Perkin Elmer, Massachusetts, USA). Endotherme Ereignisse werden als positives Signal dargestellt und exotherme Vorgänge als negatives Signal.

3.2.2.6 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

Die thermogravimetrische Analyse (TGA) ermöglicht es, temperaturbedingte Massenänderungen einer Substanz zu detektieren. Dazu wurde der Simultaneous Thermal Analyzer STA 6000 der Firma Perkin Elmer (Waltham, Massachusetts, USA) verwendet. Die Probe, etwa 5-15 mg, wurde in eine Mikrowaage eingewogen und mit einer Heizrate von 10°C/min, beginnend bei 25°C, erhitzt. Während der gesamten Messung wurde die Probe mit Stickstoff gespült. Die Auswertung erfolgte mit der Software Pyris (Version 9.0.2.0193, 2008, Perkin Elmer, Massachusetts, USA).

3.2.2.7 SPEZIFISCHE OBERFLÄCHE (BET-METHODE)

EINLEITUNG

Die spezifische Oberfläche eines Feststoffes kann mit Hilfe der Gasadsorption bestimmt werden. Hierbei erfolgt Physisorption, also die Bindung der Gasmoleküle (Adsorbat) durch ungerichtete, unspezifische van der Waals Kräfte an die Oberfläche des Feststoffes (Adsorbens). Dabei hängt das Ausmaß der Adsorption von der chemischen Natur des Adsorbens und des Adsorbats, der Oberfläche des Adsorbens, der Temperatur und dem Partialdruck des adsorbierten Gases ab (Leuenberger, 2002). Je nach Material können dabei unterschiedliche Adsorptionsisothermen erhalten werden. Die IUPAC teilt diese in sechs verschiedene Typen ein (Abbildung 3.11).

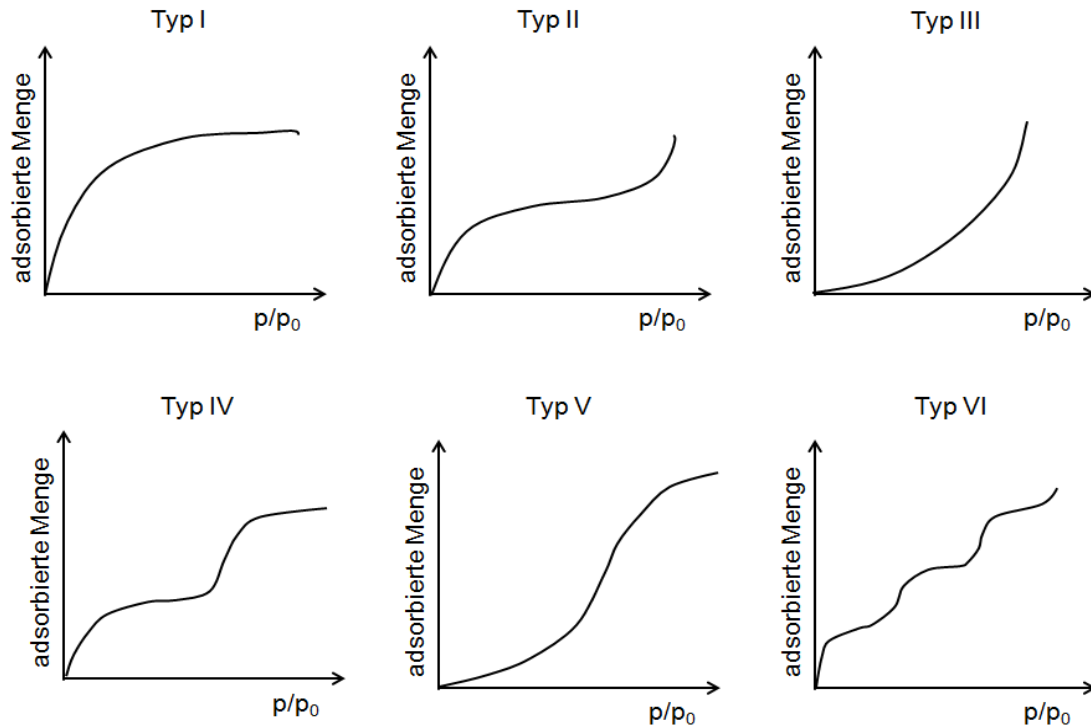


Abbildung 3.11: Verschiedene Typen von Adsorptionsisothermen

Besonders zu erwähnen ist hierbei der Typ II, der für die Adsorption von Gasen an nichtporöse bzw. makroporöse ($> 50 \text{ nm}$) Feststoffe zutrifft. Hierbei wird zunächst eine Monoschicht ausgebildet und später folgen Mehrschichten. Der erste Wendepunkt der Kurve stellt die Monoschicht dar. Diese dient zur Berechnung der Oberfläche. Die Theorie nach Brunauer, Emmett und Teller (BET-Methode, Brunauer et al., 1938) beschreibt die Adsorptionsisotherme Typ II mit Gleichung (3.2):

$$\frac{1}{V_a \cdot \left(\frac{p_0}{p} - 1\right)} = \frac{C - 1}{V_m \cdot C} \cdot \frac{p}{p_0} + \frac{1}{V_m \cdot C} \quad (3.2)$$

p Partialdruck des Prüfgases im Gleichgewicht mit der Oberfläche bei $77,4 \text{ K}$, Pa

p_0 Sättigungsdruck des Prüfgases, Pa

3 MATERIAL UND METHODEN

- V_a Volumen des adsorbierten Gases in ml bei 273,15 K und $1,013 \cdot 10^5$ Pa
- V_m Volumen des adsorbierten Gases in ml, das bei 273,15 K und $1,013 \cdot 10^5$ Pa eine monomolekulare Schicht bildet
- C Konstante ohne Dimension, in der die Enthalpie der Gasadsorption auf der Oberfläche der Pulverprobe enthalten ist

Die erhaltene Kurve $\left(\frac{1}{V_a \cdot \left(\frac{p_0}{p} - 1\right)}\right)$ gegen p/p_0 ist normalerweise in dem Bereich für p/p_0 von 0,05 bis 0,3 linear. Hieraus lässt sich der Wert für V_m berechnen. Mit dem erhaltenen Wert kann die spezifische Oberfläche (SSA, specific surface area) mittels Gleichung (3.3) berechnet werden:

$$SSA = \frac{V_m \cdot N_A \cdot a}{m \cdot 22400} \quad (3.3)$$

- N_A Avogadro-Zahl, $6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- a Querschnittsfläche des adsorbierten Prüfgasmoleküls, $0,162 \text{ nm}^2$ für Stickstoff
- m Masse des Pulvers, g
- 22400 Volumen in ml, welches 1 Mol des Prüfgases bei 273,15 K und $1,013 \cdot 10^5$ Pa einnimmt

Für diese Bestimmung sind mindestens drei Messpunkte notwendig. Diese Methode wird auch als Mehrpunktmethode bezeichnet. Das Vorgehen ist im Europäischen Arzneibuch unter 2.9.26 beschrieben (Ph. Eur., 2011b).

DURCHFÜHRUNG

Die Durchführung der Analyse der spezifischen Oberfläche erfolgte nach der Methode im Europäischen Arzneibuch. Die Vorbereitung der Proben hat einen entscheidenden Einfluss auf die Bestimmung der Oberfläche. Dazu müssen alle Gase und Dämpfe, die an der Oberfläche der Probe adsorbiert sein können, entfernt werden. Dieses Entgasen ist zwingend

erforderlich, damit reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden können. Die zu prüfende Probe wurde genau eingewogen, so dass die gesamte Oberfläche mindestens 1 m² betrug, wie im Europäischen Arzneibuch für die Verwendung von Stickstoff als Prüfgas vorgeschrieben. Die Probenvorbereitung erfolgte im Rahmen dieser Arbeit bei allen Proben unter Vakuum bei Raumtemperatur für mindestens 12 Stunden. Dazu wurde das VacPrep 61 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) verwendet. Anschließend wurden die Proben für wenige Minuten mit Stickstoff begast, damit während des Wägevorgangs keine anderen Gase an der Oberfläche adsorbieren können. Die Probenmasse wurde bestimmt. Danach erfolgte die Messung mit dem Gemini 2360 System (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) bei 77 K, dem Siedepunkt des flüssigen Stickstoffs. Als Messgas wurde Stickstoff der Qualität 5.0 verwendet. Neben dem mit Pulver gefüllten Probenröhrchen wurde ein identisches Referenzgefäß mit einem zur Probe vergleichbaren Volumen an Glaskugeln befüllt. Dies dient dazu, das freie Gasvolumen (Totvolumen) zu reduzieren und somit die Genauigkeit der Analyse zu erhöhen. Beide Röhrchen wurden zudem mit einem Glasstab bestückt, um das freie Volumen zu reduzieren. Die Messung des Totvolumens erfolgte mit Helium. Anschließend wurde Stickstoff zudosiert und die Menge des adsorbierten Messgases als Volumendifferenz zwischen Proben- und Referenzgefäß ermittelt (micromeritics, 1992). Es wurden 11 relative Drücke zwischen 0,05 und 0,3 p/p₀ gemessen und die spezifische Oberfläche mittels Mehrpunktmethode, wie oben beschrieben, berechnet. Ein Korrelationskoeffizient von $R > 0,999$ sicherte eine ausreichende Linearität in dem gemessenen Bereich. Es wurden, wenn nicht anders angegeben, Dreifachbestimmungen durchgeführt.

3.2.2.8 WAHRE DICHTE - HELIUMPYKNOMETER

Bei der Bestimmung der wahren Dichte werden im Unterschied zur Bulkdicke, Partikelzwischenräume und Poren, in die das Messgas eindringen kann, mit erfasst. Dieser Anteil wird nicht zum Partikel gerechnet, sondern zum Gasvolumen. Somit werden im Vergleich zur Bulkdicke kleinere Werte für die wahre Dichte erhalten. Für die Messungen wurde das Heliumpyknometer Pycnomatic ATC (Porotec GmbH, Hofheim/Taunus, Deutschland) verwendet. Das Pulver wurde in die Probenkammer gefüllt und anschließend Proben- und Referenzkammern mit Helium der Qualität 5.0 gespült, um diese von Luft oder anderen Gasen zu reinigen. Helium wird als inertes Gas kaum von der Probe adsorbiert und kann aufgrund seiner kleinen Molekülgröße in Poren bis zu etwa 0,1 nm eindringen. Während der Messung wird zunächst ein definierter Druck von etwa 2 bar in beiden Referenzkammern aufgebaut und der Druckwert gespeichert. Danach expandiert das Gas vom Referenzvolumen in das Probenvolumen. Nach der Gleichgewichtseinstellung wird der neue Druckwert gespeichert. Nach dem Boyle-Mariotteschen Gesetz gilt, dass das Produkt aus Gasvolumen und Gasdruck bei gleicher Temperatur immer konstant ist. Dadurch kann über den Druckabfall das von der Probe verdrängte Gasvolumen bestimmt und über die Probeneinwaage die wahre Dichte berechnet werden (Porotec GmbH, Bedienungsanleitung). Das Pyknometer führt für jede Einzelbestimmung maximal 20 Messungen durch und stellt das Ergebnis als Mittelwert von zehn Messungen dar. Jede Probe wurde dreifach bei 20°C vermessen.

3.2.2.9 INVERSE GASCHROMATOGRAPHIE

EINLEITUNG

Die inverse Gaschromatographie ermöglicht es, die Oberflächeneigenschaften von Partikeln zu charakterisieren. Die Methode basiert auf dem Adsorptionsverhalten von Gasen an festen Oberflächen. Dazu wird, im Gegensatz zur herkömmlichen Gaschromatographie, das zu untersuchende Material in eine Säule eingebracht und mittels Gasen bekannter Eigenschaften untersucht. Je nach Material kommt es zu unterschiedlichen Wechselwirkungen mit den über die Säule geleiteten Gasen und dadurch zu spezifischen Zeiten der Elution.

Am häufigsten wird mit der inversen Gaschromatographie die Oberflächenenergie eines Feststoffes gemessen. Diese ist mit der Oberflächenspannung einer Flüssigkeit vergleichbar und ist definiert als die Energie, die benötigt wird, um die Oberfläche um eine Einheit zu vergrößern. Häufig geht eine höhere Oberflächenenergie mit einer erhöhten Agglomerations- und Adhäsionstendenz einher. Somit bietet diese Methode u.a. die Möglichkeit, Pulver für den Inhalationsbereich zu untersuchen, um Hinweise auf das Deagglomerationsverhalten zu erhalten (Cline und Dalby, 2002, Wagner et al., 2005).

Die Oberflächenenergie kann in einen dispersiven und einen spezifischen Anteil unterteilt werden. Der dispersive Teil beruht auf van der Waals Wechselwirkungen, wohingegen der spezifische Teil durch Säure-Base und polare Interaktionen sowie Wasserstoffbrückenbindungen zustande kommt.

In den letzten Jahren hat die inverse Gaschromatographie im pharmazeutischen Bereich an Bedeutung zugenommen. Dies liegt vor allem an der vielseitigen Einsatzmöglichkeit dieser Analysemethode.

Im Folgenden sind einige Anwendungsmöglichkeiten aufgeführt:

Untersuchungen zu Unterschieden zwischen Materialchargen (Ticehurst et al., 1994) oder zu amorphen Anteilen in Laktose (Brum und Burnett, 2011, Newell und Buckton, 2004, Planinsek und Buckton, 2003), sowie des Einflusses von Mahlprozessen auf Oberflächenenergien (Gamble et al., 2012, Heng et al., 2006, Luner et al., 2012). Möglich sind auch Analysen von Oberflächenmodifizierungen (Kumon et al., 2006, Raula et al., 2010, Zhou et al., 2011a) und Kristalleigenschaften (Ho et al., 2010a) sowie von Mischprozessen (Saleem et al., 2008, Swaminathan et al., 2006).

THEORETISCHER HINTERGRUND

MESSUNGEN IM BEREICH DER UNENDLICHEN VERDÜNNUNG

Die Methode beruht auf der physikalischen oder van der Waals Adsorption, die reversibel ist. Um ausschließlich Wechselwirkungen der Gasmoleküle mit den Stellen höchster Energie des Feststoffes zu erfassen, muss im Bereich der unendlichen Verdünnung gemessen werden. Ansonsten kann es zu unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den Gasmolekülen kommen.

Abbildung 3.12 zeigt den Bereich der unendlichen Verdünnung bei einer Adsorptionsisotherme Typ II. In diesem Bereich ist die adsorbierte Menge an Gasmolekülen linear zur injizierten Konzentration. Die erhaltenen Chromatogramme sind üblicherweise symmetrisch und folgen einer Gaußverteilung. In diesen Fällen entspricht die maximale Peakhöhe dem Masseschwerpunkt.

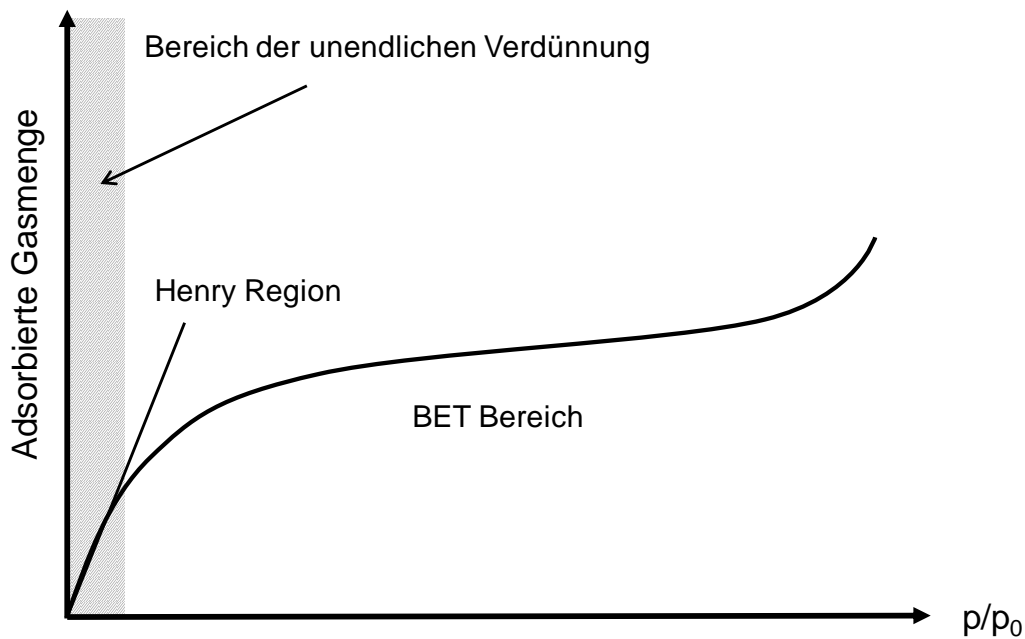


Abbildung 3.12: Bereich der unendlichen Verdünnung einer Adsorptionsisotherme Typ II

Aus den jeweiligen Retentionszeiten wird das Nettoretentionsvolumen (V_N) berechnet:

$$V_N = \frac{j}{m} \cdot F \cdot (t_R - t_0) \cdot \frac{T}{273,15 \text{ K}} \quad (3.4)$$

- j James-Martin-Korrekturfaktor
- m Masse der Probe, g
- F Flussrate des Trägergases, ml/min bei 273,15 K und 1 atm
- t_R Retentionszeit, min
- t_0 Totzeit, min; Zeit, die Methan für die Säulenpassage benötigt
- T Temperatur des Säulenofens, K

Der James-Martin-Korrekturfaktor berücksichtigt den Druckabfall über der Säule und somit die Kompressibilität des jeweiligen Gases:

$$j = \frac{3}{2} \left[\frac{\left(\frac{p_i}{p_o}\right)^2 - 1}{\left(\frac{p_i}{p_o}\right)^3 - 1} \right] \quad (3.5)$$

p_i Säuleneingangsdruck

p_o Säulenausgangsdruck

Die freie Enthalpie (ΔG^0) der Desorption (ΔG_D^0) bzw. der Adsorption ($-\Delta G_A^0$) und die korrespondierende Adhäsionsarbeit (W_A) werden durch Gleichung (3.6) in einen Zusammenhang gestellt:

$$\Delta G^0 = R \cdot T \cdot \ln V_N + K = N_A \cdot a \cdot W_A \quad (3.6)$$

Die Konstante K ist abhängig vom gewählten Bezug für den zweidimensionalen Spreitungsdruck (Kemball und Rideal oder De Boer) und entspricht (Schultz et al., 1987):

$$K = \frac{p_0}{SSA \cdot m \cdot \pi_0} \quad (3.7)$$

p_0 Partialdruck des Lösungsmittels, Pa

SSA spezifische Oberfläche, m^2/g

m Masse des zu untersuchenden Materials

π_0 zweidimensionaler Spreitungsdruck des Adsorbats, N/m

Die freie Enthalpie der Desorption oder Adsorption eines Mols des eingebrachten Moleküls wird aus dem zweidimensionalen Spreitungsdruck des Adsorbates gegenüber der Referenzgasphase des Adsorptivs bestimmt, welche sich aus dem Partialdruck des Lösungsmittels ergibt.

Nach Fowkes (1964) besteht zwischen der Adhäsionsarbeit und der dispersiven Oberflächenenergie einer festen Oberfläche der folgende Zusammenhang:

$$W_A = 2 \sqrt{\gamma_S^D \gamma_L^D} \quad (3.8)$$

γ_L^D dispersive Oberflächenenergie der flüssigen Phase des verwendeten Probenmoleküls, mJ/m²

γ_S^D dispersive Oberflächenenergie der festen Oberfläche, mJ/m²

Setzt man Gleichung (3.8) in Gleichung (3.6) ein, so ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$R \cdot T \cdot \ln V_N = 2 \cdot N_A \cdot a \cdot \sqrt{\gamma_S^D \gamma_L^D} + K \quad (3.9)$$

Schultz et al. (1987) beschreiben die Berechnung der dispersiven Komponente eines Feststoffes, indem $RT \ln V_N$ gegen $a \sqrt{\gamma_L^D}$ aufgetragen wird (Abbildung 3.13).

Dazu werden für eine Reihe von n-Alkanen die Retentionsvolumina bestimmt und daraus ergibt sich die n-Alkan-Referenzlinie. Die Steigung dieser Geraden entspricht $2 N_A \sqrt{\gamma_S^D}$. Hieraus ergibt sich die dispersive Oberflächenenergie des Materials.

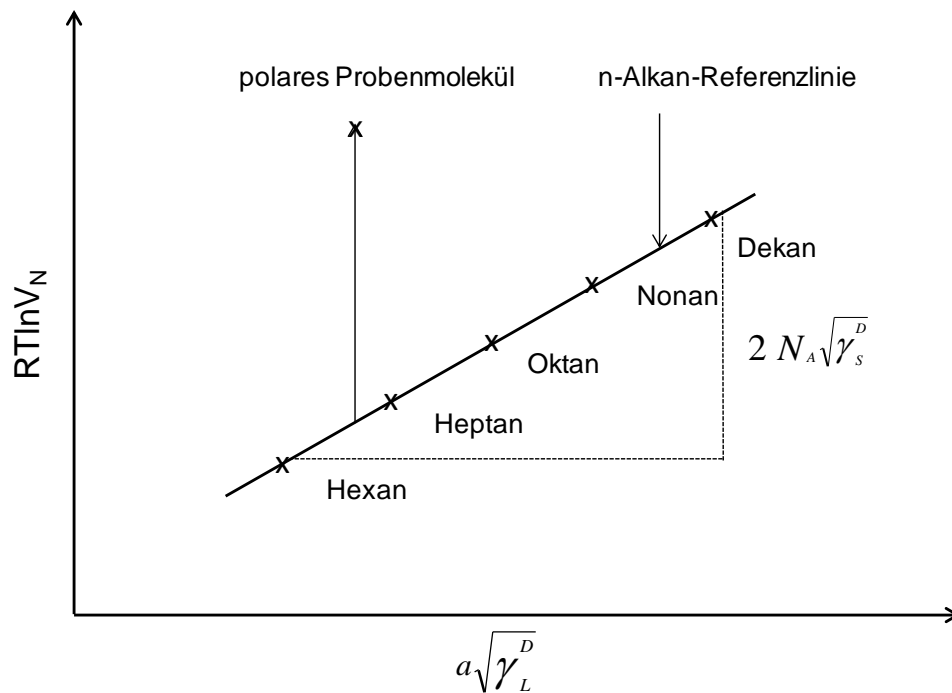


Abbildung 3.13: Darstellung zur Ermittlung der dispersiven Oberflächenenergie (γ_S^D)

Ein anderer Ansatz wurde von Dorris und Gray (1980) vorgeschlagen. Es wird der Anteil der Methylengruppe der Alkanreihe zur freien Energie der Adsorption berücksichtigt:

$$-\Delta G^{(\text{CH}_2)} = N_A \cdot a_{(\text{CH}_2)} \cdot W_A^{(\text{CH}_2)} \quad (3.10)$$

$RT \ln V_N$ wird gegen die Anzahl an Kohlenstoffatomen der Alkane aufgetragen und aus der Steigung lässt sich dann die disperse Oberflächenenergie berechnen. Ein Vergleich der beiden Methoden findet sich bei Shi et al. (2011).

Der spezifische Anteil der Oberflächenenergie (Säure-Base-Parameter) wird durch die Verwendung von polaren Eluenten ermittelt. Dazu werden polare Probenmoleküle (z.B. Ethanol, Aceton, Ethylacetat) über die Feststoffoberfläche geleitet. Die hierbei auftretenden Wechselwirkungen beruhen auf unterschiedlichen Donor- und Akzeptoreigenschaften. Nach der Bestimmung der spezifischen freien Energie ΔG_{SP} aus dem Abstand

zur Alkanreferenzlinie können mittels der Gutmann- (Gutmann, 1978) oder Good-van Oss-Theorie Säure-Base-Zahlen (van Oss et al., 1988) bestimmt werden und somit Veränderungen in der Anordnung von funktionellen Gruppen auf der Oberfläche ermittelt werden. Näheres zu dieser Methode findet sich bei Fekete et al. (2004).

BESTIMMUNG DER OBERFLÄCHENERGIEVERTEILUNG - OBERFLÄCHEN-HETEROGENITÄT

Messungen im Bereich der unendlichen Verdünnung haben den Nachteil, dass nur die höher energetischen Bereiche der Probe erfasst werden. Feststoffe weisen aber häufig eine sehr heterogene Partikeloberfläche auf, so dass ein einziger Wert für die Oberflächenenergie nicht repräsentativ für die gesamte Oberfläche ist. Aufgrund von verschiedenen funktionellen Gruppen, unterschiedlichen Oberflächenrauigkeiten, Oberflächenstrukturen oder Verunreinigungen können Feststoffe höher und niedriger energetische Bereiche aufweisen.

Eine Möglichkeit, auch weniger aktive Bereiche zu erfassen, ist die Ermittlung des Adsorptionspotentials. Dazu werden höhere Konzentrationen des jeweiligen Eluenten injiziert. Es treten dadurch auch weniger aktive Bereiche in Wechselwirkung mit den Gasmolekülen. Man erhält eine Adsorptionsisotherme für das jeweilige Alkan bzw. den polaren Eluenten. Das Adsorptionspotential berechnet sich nach Gleichung (3.11):

$$A = R \cdot T \cdot \ln \left(\frac{p_0}{p} \right) \quad (3.11)$$

p Partialdruck

p₀ Sättigungsdruck

T Säulentemperatur, K

R allgemeine Gaskonstante, J/(mol·K)

Der Verteilungsparameter \emptyset ist die erste Ableitung des adsorbierten Anteils n bei dem entsprechenden Adsorptionspotential (3.12).

$$\emptyset = - \frac{dn}{dA} \quad (3.12)$$

Auch wenn dieser Ansatz zusätzliche wertvolle Informationen ermöglicht, ist es ein großer Nachteil, dass die Ergebnisse eluentenspezifisch sind. Weitere Nachteile sind bei Ylä-Mäihäniemi et al. (2008) aufgeführt. Somit war die Notwendigkeit für eine neue Methode gegeben. Diese ermöglicht es, eine Verteilung der Oberflächenenergie zu messen. Allerdings ist es nicht möglich, die Messungen im Bereich der unendlichen Verdünnung auf den Bereich der endlichen Verdünnung auszuweiten, da die Adsorptionsisothermen hier eine nicht-lineare Form aufweisen. In diesem Bereich hängt das Retentionsvolumen von der Oberflächenbelegung ab. Somit muss das erhaltene Retentionsvolumen um die Oberflächenbelegung korrigiert werden. Dies kann erfolgen, wenn die Annahme gemacht wird, dass Alkane und schwach polare Gase einer Adsorptionsisotherme Typ II folgen. Diese Annahme ist gerechtfertigt, wenn die Wechselwirkungen zwischen den Gasmolekülen schwächer sind als zwischen den Gasmolekülen und dem Feststoff. In diesem Fall kann die zur Ausbildung einer Monoschicht benötigte adsorbierte Menge an Gasmolekülen (n_m) mit Hilfe der BET-Gleichung (siehe 3.2.2.7) berechnet werden (Thielmann et al., 2007a). Anschließend kann die Oberflächenbelegung (Θ) nach Langmuir wie folgt berechnet werden:

$$\Theta = \frac{n}{n_m} \quad (3.13)$$

Zunächst werden die verschiedenen Adsorptionsisothermen der Alkane bzw. der polaren Komponenten gemessen. Aus den einzelnen

Chromatogrammen der verschiedenen injizierten Konzentrationen wird die Adsorptionsisotherme berechnet (Abbildung 3.14). Dabei wird die adsorbierte Menge an Gasmolekülen gegen den Quotienten aus Partialdruck und Sättigungsdruck aufgetragen.

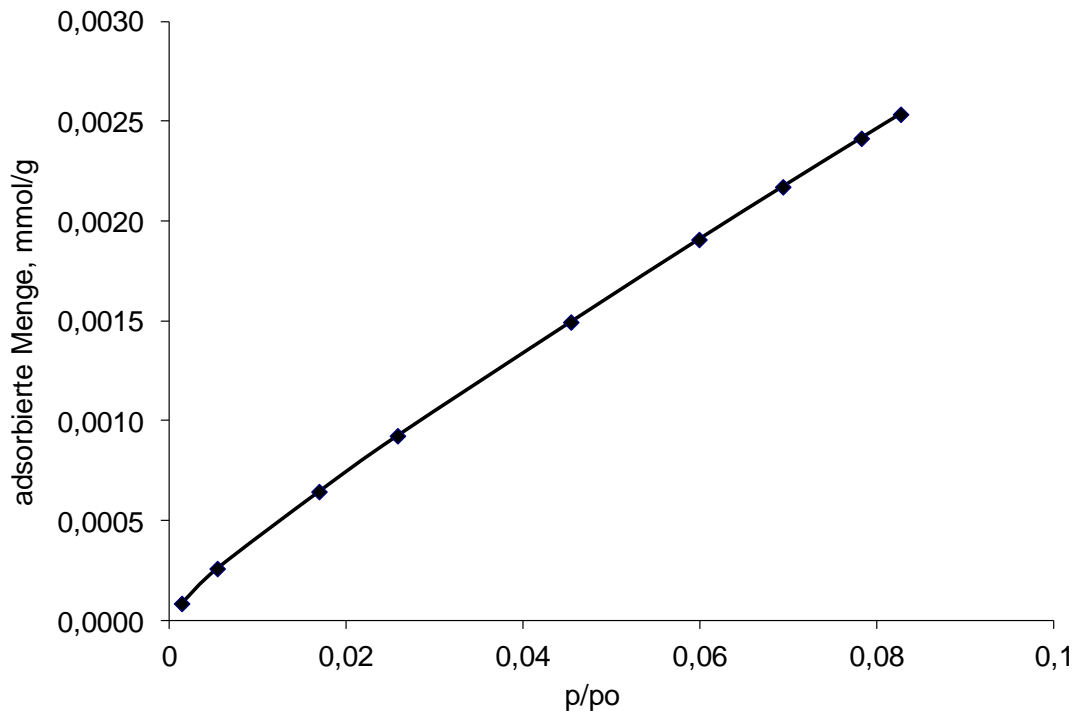


Abbildung 3.14: Beispiel für eine Adsorptionsisotherme

Für die weiteren Berechnungen wird die spezifische Oberfläche (SSA) des Feststoffes benötigt. Diese kann entweder durch separate Messungen z.B. mittels Stickstoffadsorption (BET-Methode) bestimmt werden oder durch Verwendung einer der Alkanisothermen. Mit Gleichung (3.14) kann das zur Belegung der Monoschicht erforderliche Gasvolumen für das jeweilige Alkan berechnet werden:

$$SSA = a_m \cdot N_A \cdot n_m \quad (3.14)$$

Ist das zur Ausbildung der Monoschicht erforderliche Gasvolumen für jedes Alkan berechnet worden, kann die Oberflächenbelegung gegen

das jeweilige Nettoretentionsvolumen, das aus den Adsorptionsisothermen berechnet wird, aufgetragen werden (Abbildung 3.15).

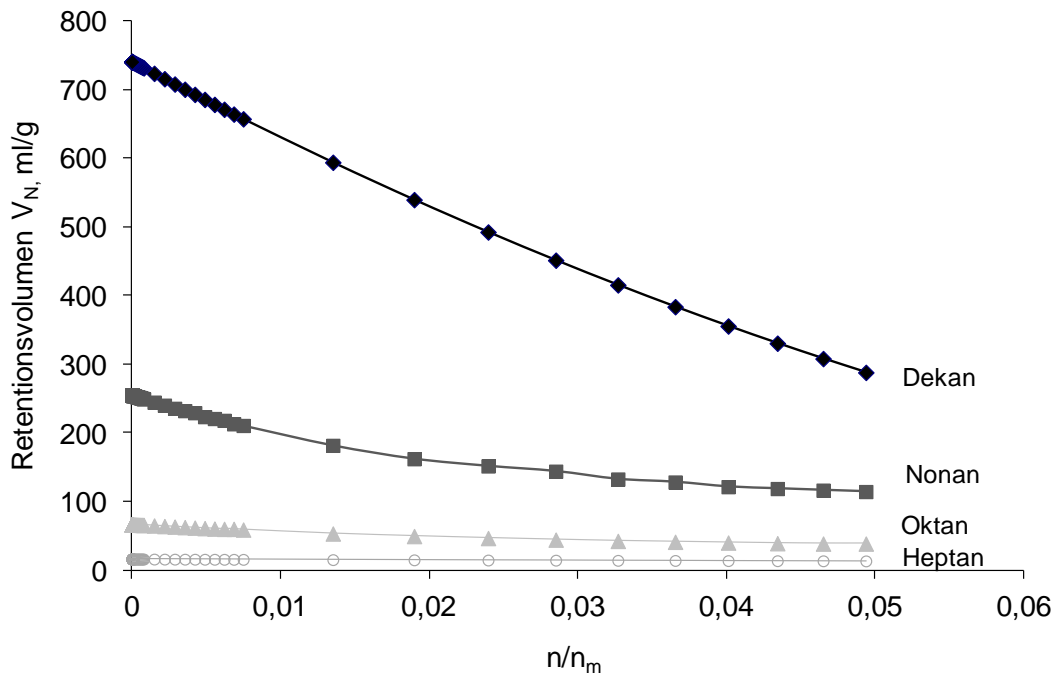


Abbildung 3.15: Beispiel für die Verteilung der Nettoretentionsvolumina einiger Alkane

Im letzten Schritt muss dann für jede Oberflächenbelegung genau ein Wert für die Oberflächenenergie berechnet werden. Dies erfolgt analog zu den Berechnungen im Bereich der unendlichen Verdünnung, z.B. mit Hilfe des Ansatzes nach Schultz oder Dorris-Gray. Mit dem entscheidenden Unterschied, dass hier der Wert genau einer Oberflächenbelegung zugeordnet werden kann. Somit ergibt sich schließlich die Verteilung der Oberflächenenergie wie in Abbildung 3.16 dargestellt (Ho et al., 2010b, Thielmann et al., 2007a, Ylä-Mäihäniemi et al., 2008).

Wird neben der Verteilung der dispersiven Oberflächenenergie auch die Verteilung der polaren Oberflächenenergie bestimmt, lässt sich hieraus die Verteilung der gesamten Oberflächenenergie berechnen (Das et al., 2011).

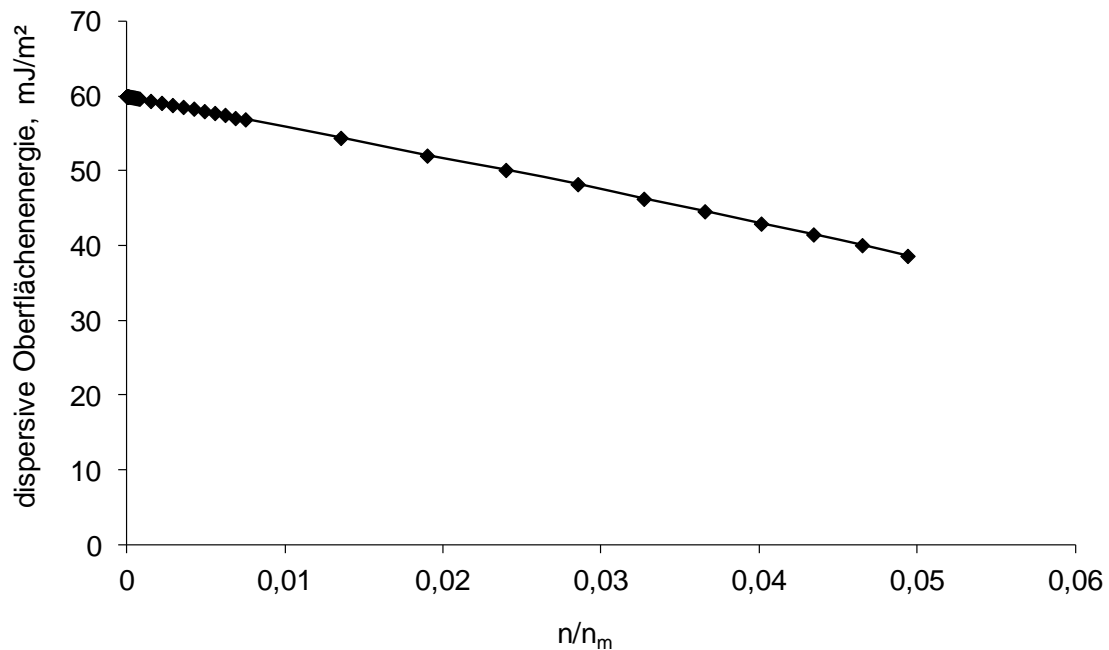


Abbildung 3.16: Beispiel für die Verteilung der dispersiven Oberflächenenergie

DURCHFÜHRUNG

Ein schematischer Aufbau des Gerätes findet sich in Abbildung 3.17 (Surface Measurement Systems Ltd. (SMS), London, UK). Es besteht aus zwei Öfen, dem Säulenofen und dem Eluentenofen, die separat voneinander zu temperieren sind. Die Massenflusskontrolleinheit steuert die Gasströme. Als Trägergas wird Helium 5.0 verwendet, das die Probenmoleküle bei einer Flussrate von 10 ml/min über die Säule leitet. Die Bestimmung der Probenmoleküle erfolgt mit einem Flammenionisationsdetektor bzw. einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor. In dieser Arbeit wurden alle Analysen mit dem Flammenionisationsdetektor ausgewertet, da dieser eine höhere Empfindlichkeit aufweist. Dieser wird mit gereinigter Druckluft und Wasserstoff 5.0. betrieben.

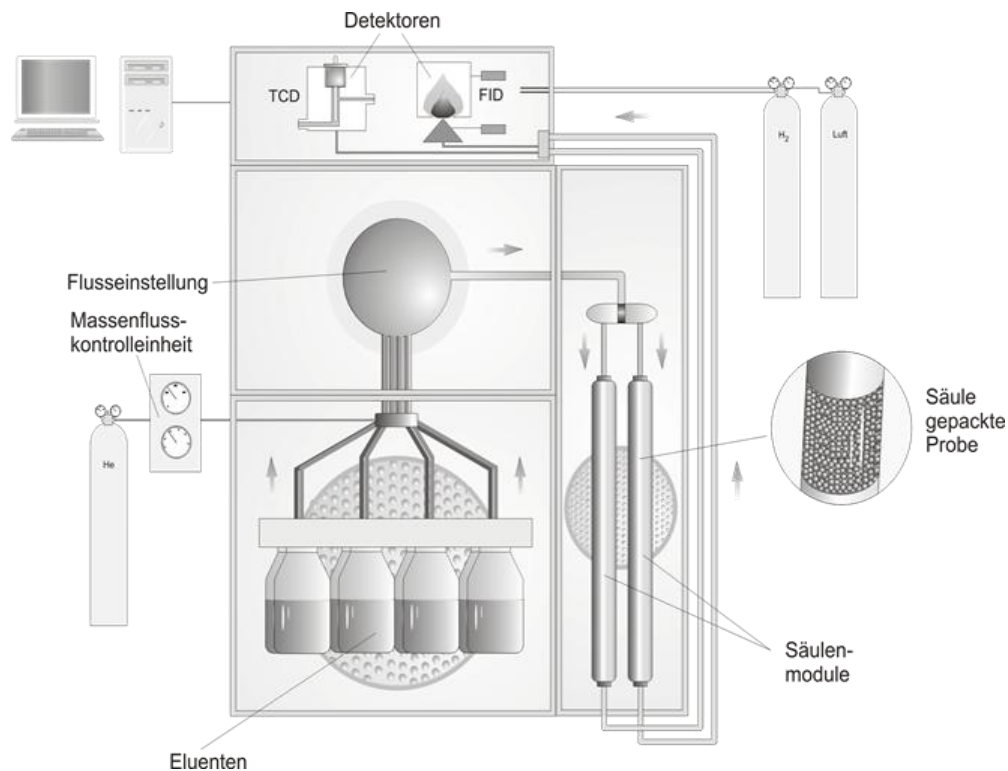


Abbildung 3.17: Schematische Darstellung eines inversen Gaschromatographen

Alle Einheiten werden über eine spezielle Hewlett Packard Agilent Software (GC Chemstation, Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, USA) und eine iGC Control Software (Version 1.6, Surface Measurement Systems) gesteuert.

Das zu untersuchende Material wurde in eine silanisierte Glassäule eingebracht, deren Oberfläche mit Dimethyldichlorsilan passiviert wurde und an beiden Enden mit silanierter Glaswolle (Supelco, Bellefonte, USA) verschlossen. Es sollte der geringste mögliche Innendurchmesser der Säule verwendet werden, da dies einen Einfluss auf die Peakbreite hat (Thielmann et al., Technical note). In dieser Arbeit wurden Säulen mit den folgenden Abmessungen verwendet: Länge: 30 cm, äußerer Durchmesser: 6 mm, innerer Durchmesser: 4 mm oder 3 mm. Anschließend wurde das Probenmaterial mit einem speziellen Stampfvolumeter (Column Packer, Surface Measurement Systems Ltd. (SMS), London, UK) verdichtet. Damit wird sichergestellt, dass sich das

Probenmaterial während der Messungen nicht verdichtet. Alle Proben wurden für 10 min auf Stufe 6 verdichtet. Anschließend wurde die Glaswolle mit Hilfe eines Drahtes wieder in Position gebracht. Vor der Messung wurden alle Proben für mindestens 2 h bei 30°C und 0% rF unter Heliumfluss konditioniert, um adsorbiertes Material von der Oberfläche der Partikel zu entfernen. Dies soll gewährleisten, dass nur Interaktionen mit der zu untersuchenden Substanz stattfinden.

Als Eluenten wurden Dekan, Nonan, Oktan, Heptan und Hexan (alle Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland) in Qualität für die Gaschromatographie eingesetzt. Für die Bestimmung der Retentionszeit eines inerten Eluenten wurde Methan 4.5 verwendet. Das Volumen der Injektionsschleife ist mit 0,25 ml nicht veränderbar. Für die Messungen im Bereich der unendlichen Verdünnung wurde das jeweilige Alkan in einer Konzentration von 0,03 p/p₀ injiziert und mit Hilfe des Trägergases transportiert. Methan wurde mit 0,10 p/p₀ injiziert. Für die Messungen der Isothermen wurden Konzentrationen von 0,03 bis 0,95 p/p₀ verwendet. Alle Säulen für die Messungen im Bereich der unendlichen Verdünnung wurden dreimal vermessen. Die Messungen der Oberflächenheterogenität wurden, nachdem die Reproduzierbarkeit der Messungen gezeigt werden konnte, aufgrund der sehr langen Laufzeiten der Isothermen, als Einfachbestimmung durchgeführt.

Die zu verwendende Menge an Säulenmaterial kann die Ergebnisse beeinflussen (Thielmann und Burnett, Technical note) und muss somit sorgfältig evaluiert werden. Wird zu viel Probenmaterial verwendet, kann die Eluierung zu lange dauern und zu breiten und flachen Peaks führen. Die ideale Probenmenge hängt von der chemischen Beschaffenheit der Oberfläche und der absoluten Oberfläche ab und muss somit für jedes Material adaptiert werden (Naderi und Acharya, 2008).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit den iGC Analysis Macros Version 1.4 Standard und den Isothermen Macros Version 1.4 Advanced Addition (SMS, London, UK). Die Adsorptionsisothermen wurden nach der Peak Maximum Methode ausgewertet. Für die Berechnung der erzielten Oberflächenbelegung wurden die spezifischen Oberflächen verwendet, die mittels Stickstoffadsorption (BET-Methode) (siehe 3.2.2.7) bestimmt wurden. Die Berechnung der dispersiven Oberflächenenergie erfolgte nach dem Ansatz von Schultz et al. (1987).

3.2.2.10 PULVERRHEOMETER - SCHERZELLE

Die Charakterisierung des Fließverhaltens von Pulvern ist ein wichtiges Qualitätskriterium bei der Handhabung von Pulvern. Dieses ist auch im pharmazeutischen Bereich sehr wichtig, da ein gutes Fließverhalten eine wichtige Voraussetzung für eine adäquate Dosierung bei der Abfüllung ist. Allerdings hängt die Fließfähigkeit von sehr vielen Faktoren ab. Dazu gehören u.a. die Partikelgröße und -form, sowie die Umgebungsbedingungen wie die relative Luftfeuchtigkeit, Temperatur und Lagerungsbedingungen. Außerdem hängt die Fließfähigkeit nicht zuletzt von der angewandten Bestimmungsmethode ab (Podczeck, 1999). Eine Übersicht über Testmethoden für Fließeigenschaften findet sich bei Schwedes (2003).

In dieser Arbeit wurde mit dem 1 ml Scherzell-Modul des Pulverrheometers FT4 (Freeman Technology, Worcestershire, UK) gearbeitet, um Veränderungen der partikulären Wechselwirkungen durch die Oberflächenmodifizierung zu erfassen (Abbildung 3.18). Da der Ausgangszustand der Proben vor der eigentlichen Messung einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse hat, wurde eine Konditionierung durchgeführt, um eine reproduzierbare Verdichtung des Pulvers zu erhalten (Freeman et al., 2009, Freeman, 2007). Nachdem

das Pulver in die ringförmige Kavität gefüllt wurde, wird ein "Konditionierungsdraht" eingesetzt, der die Probe auflockern soll. Anschließend wirkt ein luftdurchlässiger Kolben in drei sich wiederholenden Schritten mit definierter Kraft auf das Pulver ein, so dass enthaltene Luft entweichen kann und die Probe gleichmäßig verdichtet wird. Danach wird überschüssiges Pulver entfernt und die eigentliche Scherzelle eingesetzt. Diese wird in die Probe abgesenkt und erzeugt eine Normalspannung (σ , kPa) bei Kontakt mit dem Pulver. Dieser Vorgang wird fortgesetzt bis die geforderte Normalspannung erreicht ist. Erst dann setzt die Rotationsbewegung ein und induziert die Schubspannung (Drehmoment, Scherspannung) (τ , kPa).

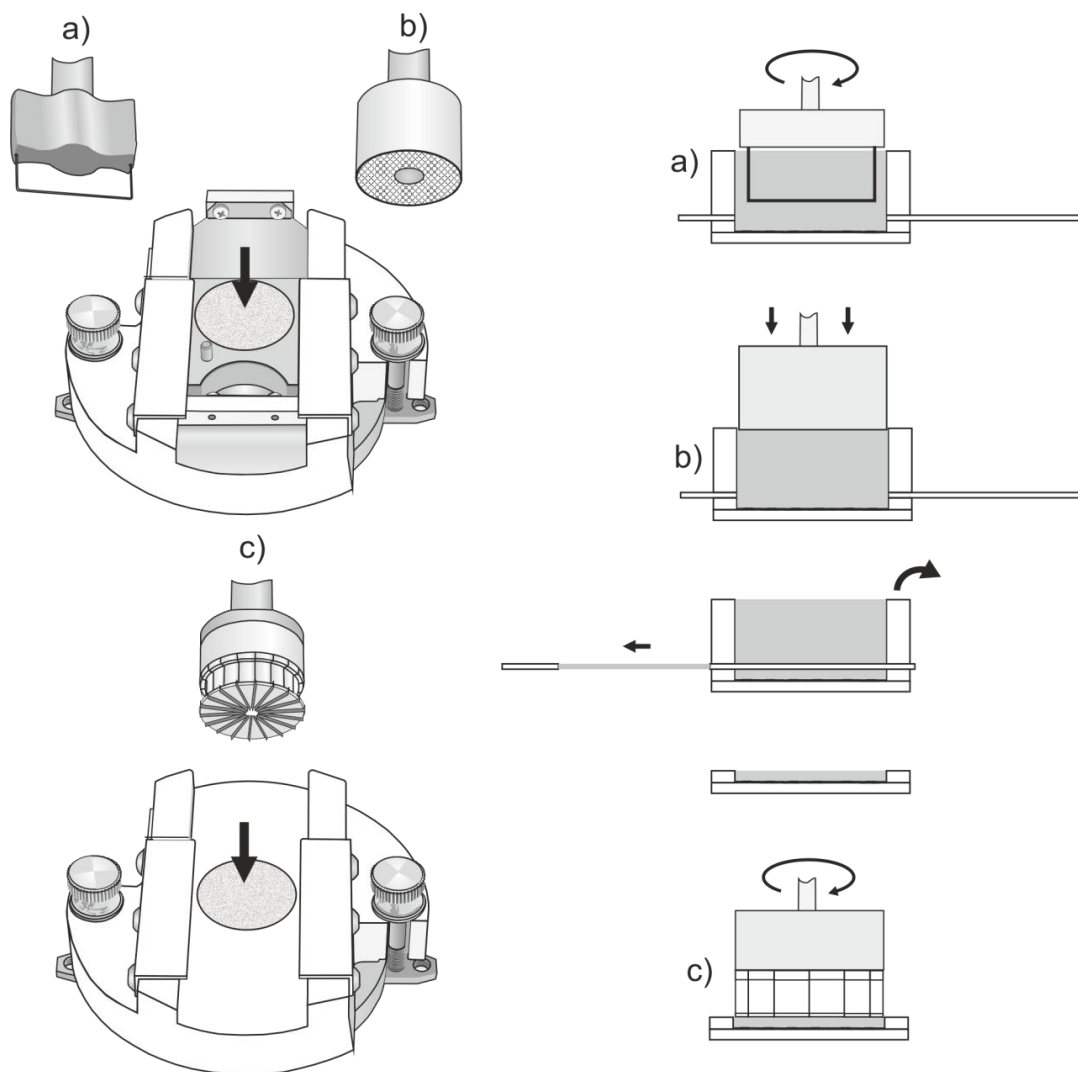


Abbildung 3.18: Pulverrheometer, Scherzelle a) Konditionierungsdraht
b) luftdurchlässiger Kolben c) Scherzelle

Die Normalspannung wird während der Scherung konstant gehalten, indem sich die Scherzelle in senkrechter Richtung bewegt, um eventuell auftretende Volumenveränderungen durch Ausdehnung oder Verdichtung der Probe auszugleichen. Damit reproduzierbare und präzise Fließgrenzen gemessen werden können, ist es notwendig, die Probe vorzubelasten (over-consolidation). Dazu wird die Probe bei einer maximalen Normalspannung vorgeschert, bei der sich die Schubspannung nicht mehr verändert (stationärer Zustand). Dafür darf das maximale Drehmoment für 20 Sekunden nicht überschritten werden. Ist dies erreicht, wird die Normalspannung auf den Wert reduziert, der für die eigentliche Messung verwendet werden soll.

Es wurden Normalspannungen von 7, 6, 5, 4 und 3 kPa angewendet und die maximale Schubspannung gemessen. Das Pulver setzt der angewandten Normalspannung (Abbildung 3.19) zunächst einen Widerstand entgegen, dadurch steigt die resultierende Schubspannung an bis es zum Pulverbruch kommt (Abbildung 3.20). An diesem Punkt kommt es zum Fließen des Pulvers (Fließgrenze).

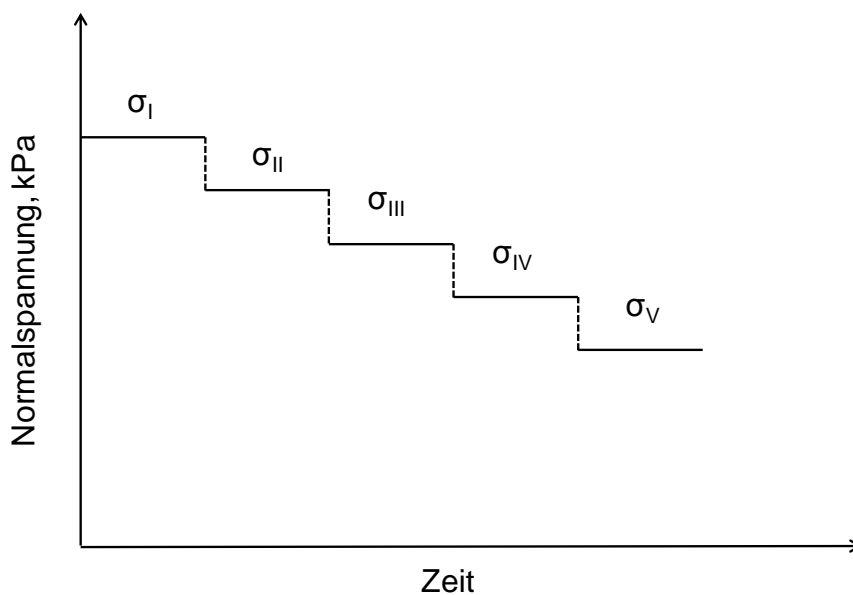


Abbildung 3.19: Darstellung der angewandten Normalspannung in Abhängigkeit von der Zeit

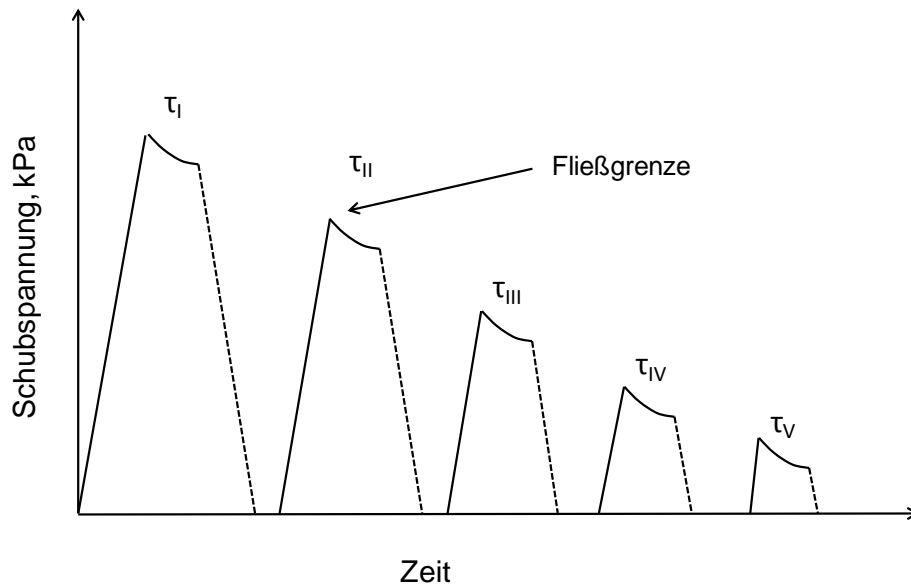


Abbildung 3.20: Darstellung der Schubspannung in Abhängigkeit der Zeit

Die an der Fließgrenze auftretende Schubspannung wird gegen die Normalspannung aufgetragen (Abbildung 3.21). Je größer die Schubspannungen sind, desto schwieriger ist es, ein Fließen der Probe zu erreichen. Außerdem zeigt eine steilere Fließkurve eine stärkere Abhängigkeit von der Verdichtung des Pulvers (Freeman Technology, 2010). Die Extrapolation der Geraden auf die Ordinate ergibt den Wert für die Kohäsion.

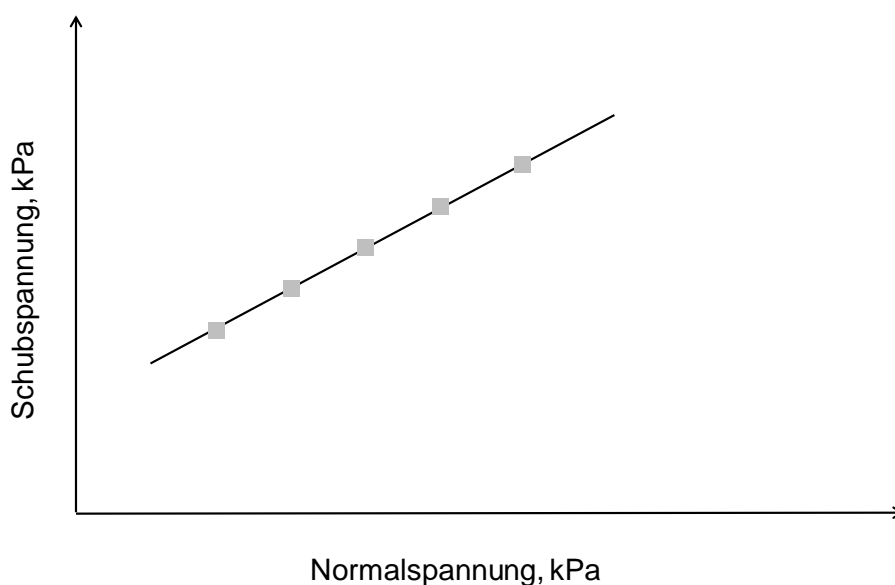


Abbildung 3.21: Auftragung Schubspannung gegen Normalspannung

Ein weiterer Parameter, der aus den Messungen mit der Scherzelle ermittelt werden kann, ist der Fließfaktor (ffc) der von Jenike (1964) eingeführt wurde:

$$\text{ffc} = \frac{\sigma_1}{\sigma_c} \quad (3.15)$$

σ_1 Verfestigungsspannung, kPa

σ_c Schüttgutfestigkeit, kPa

Abbildung 3.22 veranschaulicht, wie die dafür notwendigen Parameter aus den Messungen erhalten werden (Freeman Technology, 2011). Für das Vorgehen zur Festlegung des Mohrschen Rings sei auf Schulze (2008) verwiesen.

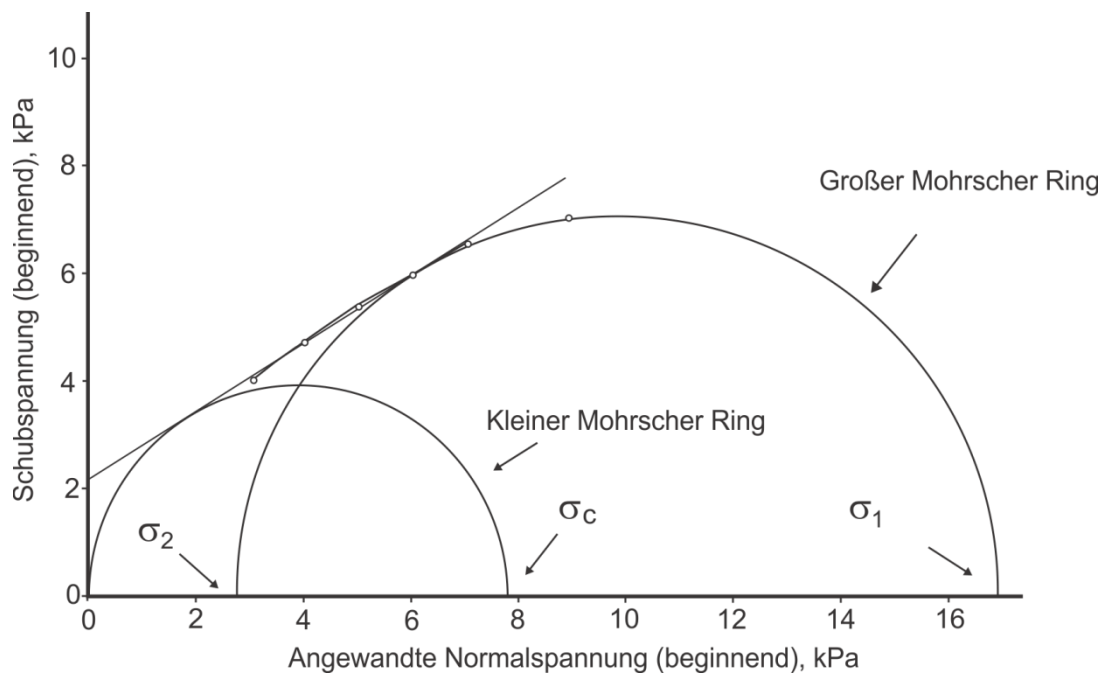


Abbildung 3.22: Graphische Auswertung der Ergebnisse der Messungen mit der Scherzelle

Anhand des ffc-Wertes können die Pulver hinsichtlich ihrer Fließfähigkeit, wie in Tabelle 3.2 gezeigt, eingeteilt werden:

Tabelle 3.2: Einteilung der Fließfähigkeit

ffc-Wert	Fließfähigkeit
< 1	nicht fließend
1-2	schwer fließend
2-4	kohäsiv
4-10	gut fließend
> 10	frei fließend

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Datenanalyse (Version 4.0.6, Freeman Technology, Worcestershire, UK).

3.2.2.11 HOMOGENITÄTEN

Zur Überprüfung der gleichmäßigen Verteilung von Wirk- und Hilfsstoff in den hergestellten Proben wurden mit einem Spatel zehn Stichproben von verschiedenen Positionen genommen und in Schnappdeckelgefäße an einer Mikrowaage (AT106 Comparator, Mettler Toledo GmbH, Gießen) eingewogen. Dafür wurde eine Einwaage von etwa 2,5 mg gewählt, da dies auch der Pulvermenge für die aerodynamischen Untersuchungen entspricht. Die Proben wurden in 20 ml Aqua bidest. gelöst und für wenige Minuten in ein Ultraschallbad (Sonorex, Super RK 514 BH, Bandelin electronic, Berlin, Deutschland) gestellt, um sicherzustellen, dass der gesamte Wirkstoff gelöst wurde. Anschließend wurden die Proben 1:1 verdünnt. Die enthaltene Arzneistoffmenge wurde per HPLC-Analytik quantifiziert und der prozentuale Gehalt berechnet. Dazu wurde die entsprechende Menge an Hilfsstoff von der Einwaage abgezogen und diese Masse als Sollgehalt verwendet. Eine relative Standardabweichung (RSD) der Einzelwerte von < 5% wurde als Akzeptanzkriterium für eine ausreichende Homogenität definiert. Ergaben sich deutliche Abweichungen der Einzelgehalte, wurde ein Ausreißertest nach Dixon durchgeführt (siehe 3.2.6) und der Wert bei einem positiven Ergebnis nicht mit in die Auswertung einbezogen.

3.2.3 ABFÜLLUNG DER DOSIERAEROSOLE

Prinzipiell stehen zwei Möglichkeiten für die Abfüllung von Dosieraerosolen zur Verfügung: die Kaltabfüllung und die Druckabfüllung, wobei die Kaltabfüllung die ältere Methode darstellt. Hierbei wird das Treibmittel bis unter seinen Siedepunkt abgekühlt. Der Wirkstoff oder die Wirkstofflösung werden mit dem flüssigen Treibmittel gemischt und anschließend die entsprechende Menge in die Behälter abgefüllt. Anschließend wird der Behälter mit einem Ventil verschlossen und langsam erwärmt.

Bei der Druckabfüllung wird zwischen dem einstufigen und dem zweistufigen Verfahren unterschieden.

Beim einstufigen Verfahren wird zunächst ein Konzentrat der Formulierungsbestandteile hergestellt und anschließend das verflüssigte Treibmittel unter Druck hinzugegeben. Dieser Ansatz wird dann durch das Dosierventil in die Behälter gefüllt. Der leere Behälter wurde zuvor mit dem Ventil verschlossen.

Beim zweistufigen Verfahren werden hingegen erst die Formulierungsbestandteile in den Behälter eingefüllt. Danach erfolgt das Verschließen durch das Ventil. Zum Schluss wird das druckverflüssigte Treibmittel zudosiert. Diese Methode wurde als erste nach der Kaltabfüllung entwickelt, nachdem Ventile vorhanden waren, die die Befüllung durch das Ventil ermöglichen (Sirand et al., 2003, Wilkinson, 1997).

In dieser Arbeit wurde nach dem zweistufigen Verfahren vorgegangen. An einer Mikrowaage (AT106 Comparator, Mettler Toledo GmbH, Gießen) wurde die Probe in druckstabile Glasgefäße eingewogen und anschließend direkt an der pneumatischen Crimpeinheit der Abfüllanlage (Typ 2005/10 und 2016, Willi Mäder AG, Pfäffikon, Schweiz) mit einem Ventil verschlossen. Danach wurden die Gefäße tariert und an der

Abfülleinheit durch das Ventil mit HFA 134a befüllt. Zum Schluss wurden die Behälter für 10 Minuten in ein Ultraschallbad (Sonorex, Super RK 514 BH, Bandelin electronic, Berlin, Deutschland) gestellt, um eine ausreichende Dispergierung der Partikel zu erhalten. Die Überprüfung auf Dichtigkeit der Ventile erfolgte durch Wägung. Eine auftretende Massenabnahme zeigt das Entweichen von Treibgas an.

3.2.4 METHODEN ZUR CHARAKTERISIERUNG DER DOSIERAEROSOLE

3.2.4.1 GLEICHMÄßIGKEIT DER ABGEBEBENEN MASSE

Die Evaluierung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse ist eine wichtige Voraussetzung für die Dosiergenauigkeit des Dosieraerosols. Diese hängt sowohl von der Formulierung selber, als auch von der Funktionsfähigkeit des verwendeten Ventils ab. Dieses stellt besonders bei Suspensionsformulierungen einen kritischen Parameter dar, da es durch die Partikel zu einer Blockade des Ventils kommen kann. Für die Überprüfung wurde das Dosieraerosol vor und nach der Sprühstoßabgabe gewogen. Dies erfolgte bis zur vollständigen Entleerung des Dosieraerosols. Für die Auswertung wurden die mittlere abgegebene Masse und die Grenzen von $\pm 5\%$ bzw. $\pm 10\%$ vom Mittelwert berechnet. Die FDA Guideline definiert andere Akzeptanzkriterien mit weiteren Grenzen. Es darf keine der Auslösungen um mehr als 15% vom Zielwert abweichen und der Mittelwert der Auslösungen darf nicht mehr als $\pm 10\%$ vom Zielwert abweichen (FDA, 1998).

3.2.4.2 DOSE DELIVERY PERFORMANCE

Zur Überprüfung der Gleichmäßigkeit der abgegebenen Dosis wurde die in Abbildung 3.23 dargestellte Apparatur verwendet. Mit dieser ist es möglich, die Dosis pro Sprühstoß ohne Verwendung eines Aktuators aufzufangen. Die Konstruktion (modifiziert nach Cavecchi et al., 2012) ermöglicht eine einfachere und schnellere Analyse der Formulierungen als dies mit der vom Europäischen Arzneibuch geforderten Apparatur (Ph. Eur., 2011c) möglich ist. Da es für den Vergleich der verschiedenen Formulierungen nicht nötig war, einen Luftstrom anzulegen, wurde mit dieser Apparatur gearbeitet.

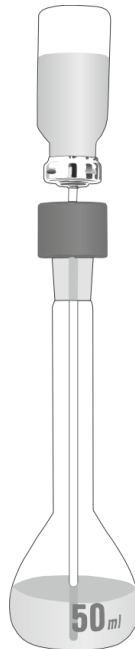


Abbildung 3.23: Apparatur zur Überprüfung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Dazu wurden 25 ml Aqua bidest. im Messkolben vorgelegt, so dass der Metallstab in die Flüssigkeit eintauchte. Danach wurde die Halterung mit dem Metallstab aufgesetzt. Vor der Verwendung des Dosieraerosols wurde dieses fünfmal mit einem Aktuator ausgelöst, um die Dosierkammer des Ventils zu füllen (priming). Anschließend wurde das Dosieraerosol für etwa 5 Sekunden geschüttelt, auf die Halterung gesetzt und der Sprühstoß sofort ausgelöst. Bei den Untersuchungen

zum Einfluss der Sedimentationsgeschwindigkeit auf die abgegebene Dosis, wurde nach dem Einsetzen in die Halterung genau 10 Sekunden gewartet bis der Sprühstoß abgegeben wurde. In diesem Fall wurde der erste Sprühstoß verworfen, da dieser nicht die Dosis nach 10 Sekunden Verzögerung enthielt. Die Begründung dafür liegt im Funktionsprinzip des Dosierventils. Die Füllung der Dosierkammer erfolgt direkt nachdem der Sprühstoß abgegeben wurde und der Ventilschaft sich zurück in die Ausgangsposition bewegt.

Nach dem Auslösevorgang wurden der Metallstab sowie der Ventilschaft mit Lösungsmittel durchspült und der Messkolben auf das Endvolumen von 50 ml aufgefüllt. Im Anschluss erfolgt die Wirkstoffquantifizierung mittels HPLC. Von jeder Formulierung wurden 10 Auslösungen direkt nach dem Schütteln und 10 Auslösungen mit 10 Sekunden Verzögerung untersucht. Bei der Auswertung wurden die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis verwendet. Dort ist angegeben, dass die Zubereitung der Prüfung entspricht, wenn, bezogen auf den Mittelwert, 9 der 10 Werte zwischen 75% und 125% und alle Werte zwischen 65% und 135% liegen (Ph. Eur., 2011c).

3.2.4.3 SEDIMENTHÖHE – TURBISCAN

Für die Bestimmung der Partikelausdehnung der Suspensionsformulierungen in HFA wurde das Gerät Turbiscan[®] (Formulaction, Frankreich) verwendet. Dieses Gerät ist in der Lage Streulichtmessungen (Nephelometrie) und Trübungsmessungen (Turbidimetrie) durchzuführen.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch die Analyse der Transmissionsmessungen. Deshalb soll im Folgenden die Theorie der Transmissionsmessungen dargelegt werden.

Wenn ein Lichtstrahl auf eine Dispersion einwirkt, kann es zu unterschiedlichen Rückstreuungssignalen kommen. Bei der Transmission hingegen werden die Photonen detektiert, die die Probe ungestreut passiert haben. Dabei wird die mittlere freie Photonenweglänge l als die Distanz bezeichnet, die die Photonen zurücklegen bevor es zu Streueffekten mit der dispergierten Phase kommt. Gleichung (3.16) stellt den Zusammenhang zwischen der Transmission und der mittleren freien Photonenweglänge l dar:

$$T(l, r_i) = T_0 e^{\left(\frac{-2r_i}{l}\right)} \text{ mit } l(d, \phi) = \frac{2d}{3\phi Q_s} \quad (3.16)$$

- r_i innerer Radius der Messzelle
- T_0 Transmission der kontinuierlichen Phase
- d mittlerer Partikeldurchmesser
- ϕ Volumenanteil der dispergierten Phase
- Q_s optischer Parameter der Mie-Theorie

Transmission ist nur bei $\phi < 0,1\%$ zu erwarten, wobei die Abhängigkeit von der Partikelgröße zu berücksichtigen ist. Oberhalb des kritischen Volumenverhältnisses (ϕ_c) kommt es verstärkt zu Streuung und Reflexion. Die Transmission nimmt bei zunehmendem Teilchendurchmesser ab, solange dieser unterhalb eines kritischen Durchmessers liegt, der von den optischen Eigenschaften beider Phasen abhängt. Wird d größer als der kritische Durchmesser so steigt die Transmission mit zunehmendem Partikeldurchmesser an. Für weitere Details sei auf die Bedienungsanleitung des Turbiscans (Formulaction, 2009) verwiesen.

Das Gerät ist mit einer Leuchtdiode, die monochromatisches Licht der Wellenlänge $\lambda = 880 \text{ nm}$ aussendet, ausgestattet. Zwei synchron arbeitende optische Sensoren detektieren jeweils das Transmissions- bzw. Rückstreulicht (backscattering) der Probe. Der Transmissionsdetektor ist im 180° -Winkel zur Lichtquelle angeordnet, wohingegen der Rückstreuungsdetektor sich in einem 45° -Winkel zum einfallenden Strahl befindet. Im Scan-Modus kann die gesamte Probenhöhe (max. 55 mm) abgescannt werden. Dabei werden alle $40 \mu\text{m}$ die Transmissions- und Rückstreuungssignale aufgezeichnet. Bei der Turbidimetrie wird die Intensität des Lichtes gemessen, welches die Probe in der 180° -Ebene durchstrahlt. Dadurch lassen sich Migrationsphänomene und Phasentrennungen beobachten. In dieser Arbeit wurde der Bereich betrachtet, in dem keine Transmission detektierbar war, um die Partikelausdehnung zahlenmäßig zu erfassen. Abbildung 3.24 zeigt ein Beispiel für eine solche Messung.

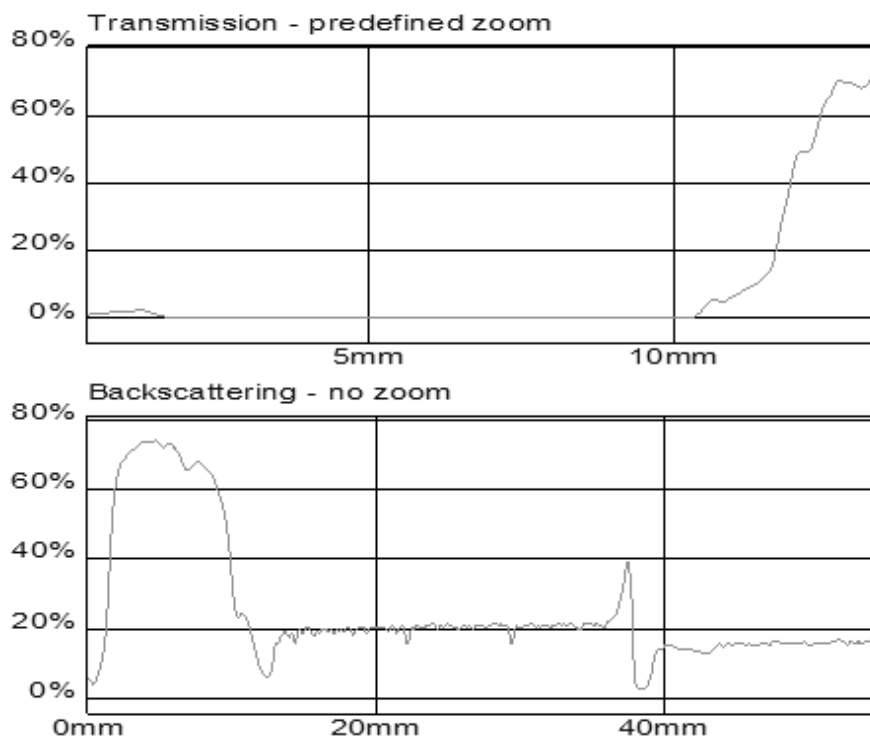


Abbildung 3.24: Beispiel für die Datenauswertung mittels Turbiscan[®]

Die Messkurven zeigen sowohl die Rückstreuung als auch die Transmission in Abhängigkeit der Probenhöhe (mm). Die Messwerte werden dabei als relative Größen (in %) zu einer Standardsuspension angegeben. Diese Standardsuspension besteht aus monodispersen Kugeln in Silikonöl. Im Bereich des Gefäßbodens kann es durch optische Effekte zu einem geringfügigen Anstieg der Transmission kommen. Für die Auswertung wurde die Strecke ab Beginn der Transmission von 0% bis zum ersten Anstieg der Transmission verwendet. Im angeführten Beispiel ergibt sich somit durch die Differenz von 10,3 mm und 1,7 mm eine Sedimenthöhe von 8,6 mm. Die Ergebnisse ermöglichen es, Veränderungen der Wechselwirkungen mit dem Treibmittel zu erfassen und indirekt zu quantifizieren.

Für die Untersuchungen wurden jeweils 55 mg der Probe in druckstabile „crimp cells“ aus Borosilikat-Glas (22,5 × 75,5 mm) eingewogen und mit einem Ventil verschlossen. Im Anschluss erfolgte die Befüllung mit 14 g druckverflüssigtem Treibmittel (HFA 134a). Nach zehnteiliger Behandlung im Ultraschallbad wurden die Proben aufgeschüttelt und für genau 24 Stunden erschütterungsfrei bei Raumtemperatur gelagert. Zur Messung wurden die Proben vorsichtig in den Turbiscan gestellt und ein Scan der Probe gemacht. Jede Probe wurde dreifach eingewogen und die Partikelausdehnung ermittelt. Die Messtemperatur betrug 25°C.

3.2.4.4 SEDIMENTATIONSGESCHWINDIGKEIT

Für die Untersuchungen des Einflusses der Oberflächenmodifizierung auf die Sedimentationsgeschwindigkeit der Dosieraerosolformulierungen wurde eine Videokamera (Sony Digital HD Video Camera Recorder, Handycam® HDR-CX11E, Sony Corporation, Tokyo, Japan) verwendet. Dazu wurden jeweils vier Formulierungen gleichzeitig vermessen (Abbildung 3.25). Mit Hilfe einer speziellen Halterung wurden die Proben aufgeschüttelt und die Videoaufnahme sofort gestartet.

Die Analysesoftware der Kamera (Version 3.2.00, Sony Corporation, Tokyo, Japan) ermöglicht es, sich zu definierten Zeitpunkten das jeweilige Bild zu extrahieren. Zur Auswertung wurde die Ausgangshöhe der Phasengrenze zwischen dem verflüssigten Treibmittel und der Gasphase gemessen. Anschließend wurde nach einer Minute die Sedimentationshöhe der Partikel abgelesen. Aus der Differenz dieser beiden Werte konnte dann die Sedimentationsgeschwindigkeit in mm/s berechnet werden. Es wurden Dreifachbestimmungen der Proben durchgeführt.

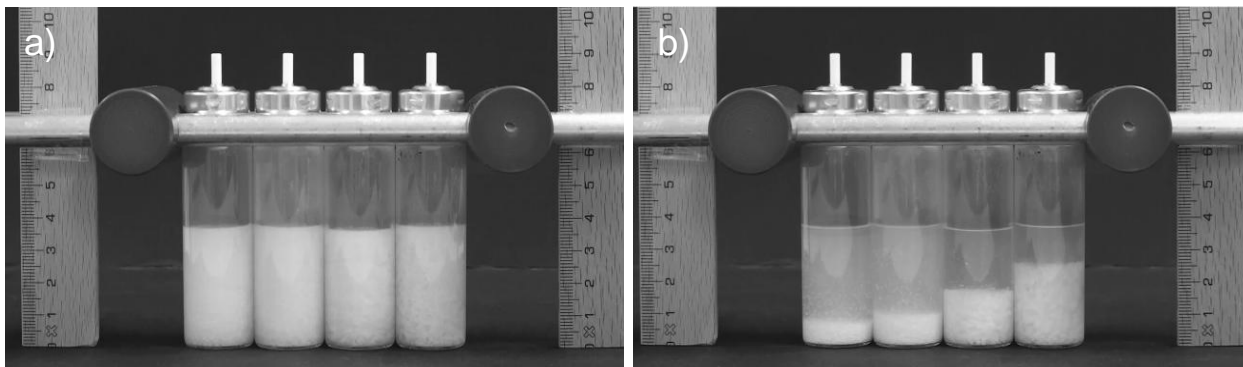


Abbildung 3.25: Beispiel für die Auswertung der Sedimentationsgeschwindigkeit a) Ausgangszustand b) nach 60 Sekunden

3.2.5 METHODEN ZUR AERODYNAMISCHEN UNTERSUCHUNG VON PULVERN UND DOSIERAEROSOLEN

Zur Charakterisierung des aerodynamischen Verhaltens von Aerosolen führt das Europäische Arzneibuch 7.0 in der Monographie 2.9.18 – „Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen“ verschiedene Impaktoren auf (Tabelle 3.3) (Ph. Eur., 2011a). Das Prinzip der Impaktionsanalyse besteht darin, dass Partikel beim Strömen entlang gekrümmter Bahnen aufgrund ihrer Trägheit abgeschieden werden. Können die Teilchen den Stromlinien des Gases durch ihre Massenträgheit nicht mehr folgen, impaktieren diese auf Abscheideflächen. Dadurch ist es möglich, eine Klassierung der Partikel nach ihrem aerodynamischen Partikeldurchmesser vorzunehmen. Der aerodynamische Partikeldurchmesser ist definiert als der Durchmesser

eines kugelförmigen Partikels mit der Dichte von 1 g/cm^3 , das dieselbe Sinkgeschwindigkeit in ruhender Luft hat wie der betrachtete Partikel (de Boer et al., 2002, Telko und Hickey, 2005).

Tabelle 3.3: Geräte zur aerodynamischen Beurteilung feiner Teilchen nach Ph. Eur. 7.0

Gerät	Bezeichnung nach Ph. Eur.	Flussrate	
		Druckgas-Inhalatoren	Pulver-Inhalatoren
A	Inhalationsprüfgerät aus Glas	60 l/min \pm 5 l/min	60 l/min \pm 5 l/min
C	Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor	30 l/min \pm 5%	C-E: Flussrate, die einem Druckabfall von 4 kPa innerhalb des Inhalators
D	Andersen-Kaskadenimpaktor	28,3 l/min \pm 5%	entspricht
E	Next Generation Pharmaceutical Impactor	30 l/min \pm 5%	

Der Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI, Gerät E) ist das neueste der aufgeführten Geräte und wurde speziell für die in-vitro Analyse pharmazeutischer Aerosole entwickelt (Marple et al., 2003a). Der NGI wurde in dieser Arbeit für die aerodynamischen Untersuchungen eingesetzt. Zunächst wurde der NGI für Flussraten von 30 bis 100 l/min kalibriert (Marple et al., 2003b) und später für den Bereich bis 15 l/min erweitert (Marple et al., 2004).

Der Impaktor besteht, wie in Abbildung 3.26 und Abbildung 3.27 dargestellt, aus einem Probeneinlass (Rachen), dem optionalen Vorabscheider (Preseparator), den sieben Abscheidestufen und dem

Mikroöffnungskollektor (MOC, micro orifice collector). Der Vorabscheider wird bei Pulverinhalatoren verwendet, um grobes Trägermaterial zu entfernen und damit eine Überladung der ersten Stufe zu verhindern.

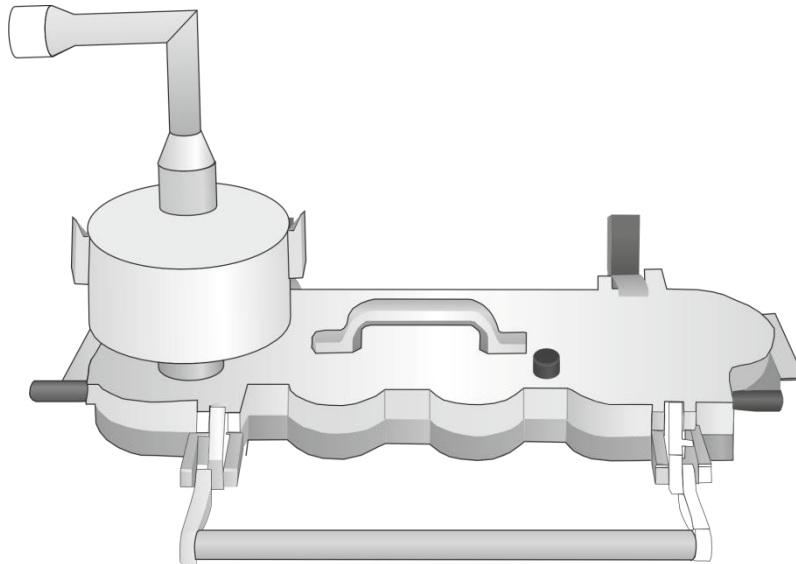


Abbildung 3.26: Gerät E (Next Generation Pharmaceutical Impactor, NGI) im geschlossenen Zustand

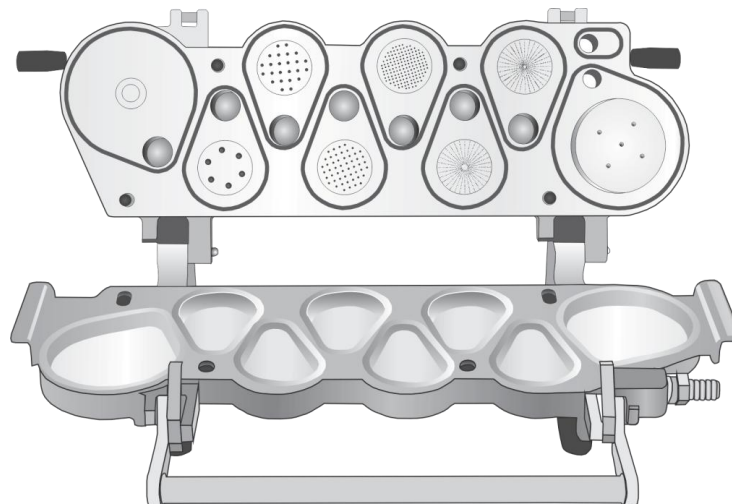


Abbildung 3.27: Gerät E (Next Generation Pharmaceutical Impactor, NGI) im geöffneten Zustand

DURCHFÜHRUNG BEI DOSIERAEROSOLEN

Die Durchführung erfolgte nach der Vorschrift des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur., 2011a). Da bei der Analyse von Dosieraerosolen größere Mengen an Wirkstoff den MOC erreichen können, wurde ein Filter (Glasfaser Mikrofilter GF/A, Whatman[®]) an den Luftauslass (siehe Abbildung 3.27) angebracht. Zunächst wurden alle Abscheideflächen mit einem Stage coating dünn beschichtet, das sich aus 15 Massenteilen Brij 35 und 85 Massenteilen einer Mischung aus Ethanol und Glycerol (6 + 4, m/m) zusammensetzt. Dies ist erforderlich, um ein wirksames Abscheiden ohne Abprallen der Partikel zu gewährleisten, da es sonst zur Verschiebung der Partikelgrößenverteilungen zu kleineren aerodynamischen Durchmessern kommen kann. Nachdem der Ethanol verdunstet war, wurde die geforderte Flussrate von 30 l/min ($\pm 5\%$) an der Vakuumpumpe bzw. an der Feinregulierung der Copley TPK-Box (Critical Flow Controller, Modell TPK, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Großbritannien) eingestellt. Die Flussrate wurde mit einem Flow Meter (Flow Meter DFM2, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Großbritannien) gemessen. Der grundlegende Aufbau ist in Abbildung 3.28 dargestellt. Mit Hilfe eines Adapters wurde das Mundrohr (Aktuator) mit dem Rachen verbunden. Anschließend wurde das Durchflusskontrollventil geöffnet. Der Inhalator wurde vor jeder Auslösung für 5 Sekunden geschüttelt, luftdicht mit dem Impaktor verbunden und sofort ein Sprühstoß ausgelöst. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt, bis 10 Dosen abgegeben wurden. Dies ist notwendig, um eine ausreichende Wirkstoffmenge für die Quantifizierung zur Verfügung zu haben. Nach dem letzten Sprühstoß wurde 5 Sekunden gewartet und dann die Pumpe ausgeschaltet. Der Wirkstoff der folgenden Fraktionen wurde in einem geeigneten Volumen Aqua bidest. aufgenommen: Mundrohr, Rachen mit Adapter, Stufen 1-7, MOC und Filter. Die Quantifizierung des Wirkstoffs

erfolgte mittels HPLC (siehe Anhang). Der Wirkstoffgehalt des Filters und des MOC wurden bei der Auswertung zu einer Fraktion zusammengefasst. Es wurde von jeder Formulierung eine Dreifachbestimmung durchgeführt.

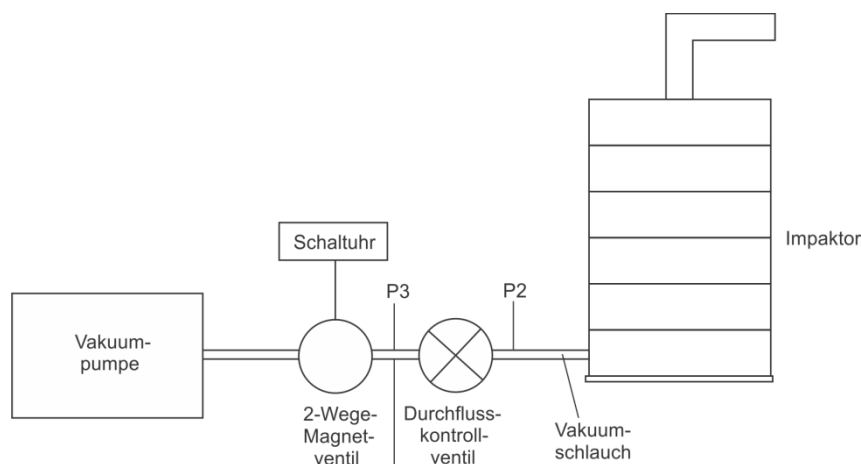


Abbildung 3.28: Versuchsanordnung zur Prüfung von Pulverinhalatoren (Ph. Eur., 2011a)

DURCHFÜHRUNG BEI PULVERINHALATOREN

Im Unterschied zu den Dosieraerosolen wurde bei den Pulveruntersuchungen der Vorabscheider verwendet, um größere Agglomerate abzuscheiden. Des Weiteren wurden alle Untersuchungen in einem klimatisierten Raum (Imtech Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland) bei 21°C und 45% rF durchgeführt, um definierte Umgebungsbedingungen zu gewährleisten, da die Luftfeuchtigkeit das Deagglomerationsverhalten beeinflussen kann (Jashnani und Byron, 1996, Jashnani et al., 1995). Etwa 2,5 mg der Pulverproben wurden in Aluminium-Mikro-Wägeschiffchen (VWR[®] International) an einer Mikrowaage (MC5, Sartorius, Göttingen, Deutschland) eingewogen und für mindestens 12 Stunden in einem Exsikkator über gesättigter K₂CO₃-Lösung bei Raumtemperatur konditioniert (43% rF). Die Abscheideschalen und der Vorabscheider wurden mit Stage coating beschichtet.

Für die Probenapplikation wurde das Rack (Abbildung 3.29) verwendet (Steckel und Bolzen, 2004). Dieses bietet die Möglichkeit, den Einfluss des Inhalators auf die Deagglomeration der Probe aus den Untersuchungen herauszunehmen. Außerdem werden elektrostatische Aufladungen reduziert, da das Rack aus Edelstahl gefertigt ist. Es wurde eine Flussrate von 80 l/min verwendet, um den geforderten Druckabfall von 4 kPa innerhalb des Racks einzustellen. Der kritische Durchfluss wird als der Quotient der absoluten Drücke P3 und P2 auf beiden Seiten des Kontrollventils definiert. Dieser soll $\leq 0,5$ sein, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Pumpe auszuschließen (de Boer et al., 1997). Die Probe wurde aus dem Wägeschiffchen in die Vertiefung des Racks überführt und das Ventil geöffnet. Nach 3 Sekunden wurde das Pulver für 3 Sekunden mit Hilfe des Hebels in den bestehenden Luftstrom gegeben. Dies entspricht dem geforderten absoluten Luftvolumen von 4 Litern. Dabei wird das Pulver vom Luftstrom mitgerissen und gelangt in den NGI. Anschließend wurden die folgenden Fraktionen hinsichtlich ihres Wirkstoffgehalts untersucht: Wägeschiffchen, Rack, Rachen mit Adapter, Vorabscheider, Stufen 1-8. Dazu wurde ein geeignetes Volumen Aqua bidest. hinzugegeben und per HPLC die Wirkstoffmenge quantifiziert. Soweit nicht anders angegeben, wurden von jeder Probe drei Analysen durchgeführt.

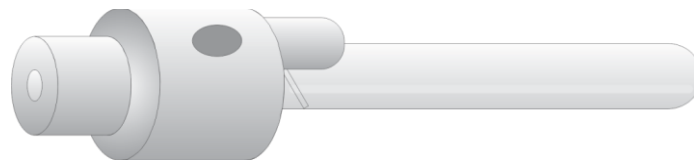


Abbildung 3.29: Applikationshilfe Rack

AUSWERTUNG

Die Ergebnisse der HPLC-Analyse wurden in die Auswertesoftware CITDAS (Version 3.1, Copley Scientific, Nottingham, Großbritannien) eingegeben. Je nach verwendeter Flussrate ergeben sich unterschiedliche Grenzdurchmesser („effective cut-off diameter“, ECD) für die jeweiligen Trennstufen (Ph. Eur., 2011a). Sie entsprechen dem höchsten noch auf dieser Stufe abgetrennten Partikeldurchmesser. Die mit der Kaskadenimpaktion gemessene Partikelgrößenverteilung folgt normalerweise einer logarithmischen Normalverteilung. Bei Auftragung der kumulativen Masse gegen den dekadischen Logarithmus des Grenzdurchmessers kann der massenbezogene mittlere aerodynamische Partikeldurchmesser (MMAD, mass median aerodynamic diameter) ermittelt werden. Die Software trägt die Klassenuntergrenze gegen die kumulative Summenhäufigkeit in Probits auf. Aus dieser Auftragung lässt sich bei dem Probitwert von 5 bzw. 50% der MMAD ablesen. Ein Bestimmtheitsmaß $R^2 > 0,95$ wurde als Akzeptanzkriterium für das Vorliegen einer logarithmischen Normalverteilung festgelegt. Ein weiterer Parameter ist die geometrische Standardabweichung (GSD), die ein Maß für die Breite der Verteilung ist (Wiggins, 1991). Die Feinpartikeldosis (FPD) in μg stellt die Masse des Partikelkollektivs dar, die kleiner $5 \mu\text{m}$ ist. Aus dieser kann die abgegebene Feinpartikelfraktion (FPF) abgeleitet werden, indem der prozentuale Anteil der FPD an einer definierten Wirkstoffmenge berechnet wird. Diese berücksichtigt nicht die im Inhalator (Rack) bzw. im Aktuator und im Wägeschiffchen verbliebene Menge an Wirkstoff.

3.2.6 STATISTISCHE METHODEN

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden verschiedene Methoden der beschreibenden Statistik verwendet. Die Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung mehrerer Messungen erfolgte nach Gleichung (3.17) und (3.18) unter der Annahme einer Normalverteilung. Bei der graphischen Darstellung wird, wenn nicht anders angegeben, der Mittelwert der Messungen mit der Standardabweichung als Fehlerbalken eingetragen. Bei Nennung der Werte wird diese als $\pm s$ angegeben.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (3.17)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (3.18)$$

Außerdem wurde die relative Standardabweichung nach Gleichung (3.19) verwendet.

$$\text{RSD} = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (3.19)$$

Darüber hinaus wurden in einigen Fällen die Minimal- bzw. Maximalwerte nach Gleichung (3.20) und (3.21) in die Graphiken eingezeichnet.

$$\text{maximale Abweichung} = \text{Maximalwert} - \bar{x} \quad (3.20)$$

$$\text{minimale Abweichung} = \bar{x} - \text{Minimalwert} \quad (3.21)$$

Um die Mittelwerte verschiedener Chargen miteinander vergleichen zu können, wurde zunächst die Prüfung auf gleiche Varianz (F-Test) durchgeführt. Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$

verwendet. Als Voraussetzung für die Durchführung des ungepaarten, zweiseitigen t-Tests nach Student dürfen sich die Varianzen nicht signifikant voneinander unterscheiden (homoskedastisch). War dies nicht der Fall, so wurde ein zweiseitiger t-Test für ungleiche Varianzen (heteroskedastisch) durchgeführt. Das berechnete Signifikanzniveau p wurde wie folgt bewertet:

$p \geq 0,05$ kein signifikanter Unterschied

$0,05 > p > 0,01$ mehr Daten für Aussage nötig

$0,01 > p > 0,001$ signifikanter Unterschied (Kennzeichnung: *)

$p \leq 0,001$ hoch signifikanter Unterschied (Kennzeichnung: **)

Die Prüfungen wurden mit Hilfe der Statistikfunktionen von Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) durchgeführt.

Bei den Homogenitätsuntersuchungen wurde bei Bedarf ein Ausreißertest nach Dixon durchgeführt. Den aufsteigend sortierten Einzelwerten wird, beginnend mit dem kleinsten Wert, ein Indexwert zugeordnet. Bei einem Stichprobenumfang von 10 Einheiten wird die folgende Gleichung für die Berechnung der Prüfgröße (Q) des größten Wertes verwendet:

$$Q = \frac{x_n - x_{n-1}}{x_n - x_2} \quad (3.22)$$

Die Prüfgröße für den kleinsten Wert wird mit Gleichung (3.23) berechnet.

$$Q = \frac{x_2 - x_1}{x_{n-1} - x_1} \quad (3.23)$$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ergibt sich als kritischer Wert 0,477. Ergab die Prüfgröße größere Werte als 0,477, so wurde der Wert als Ausreißer gewertet und für die weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt (Wätzig et al., 2009).

PRAKTISCHER TEIL

4 CHARAKTERISIERUNG DES AUSGANGSMATERIALS

4.1 SALBUTAMOLSULFAT

4.1.1 PARTIKELMORPHOLOGIE

Die Morphologie der Partikel hat einen großen Einfluss auf die interpartikulären Wechselwirkungen (siehe 2.4.3). Das verwendete Salbutamolsulfat hat nadel- bis prismenförmige Partikel, die zufällig angeordnet sind und eine unregelmäßige und raue Oberflächenstruktur aufweisen (Abbildung 4.1). Außerdem sind Feinanteile zu erkennen, die an der Oberfläche der größeren Partikel adhärirt sind.

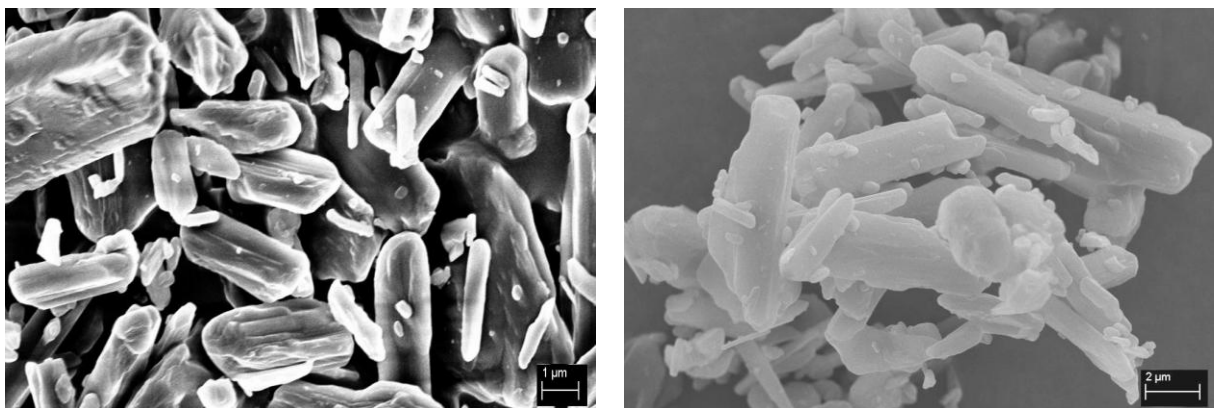


Abbildung 4.1: REM-Aufnahmen von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial), links nicht gesputtert, rechts gesputtert

4.1.2 PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG

Die Partikelgrößenverteilung der mikronisierten Ausgangsware (Abbildung 4.2) zeigt eine monomodale Verteilung mit den in Tabelle 4.1 angegebenen Kenngrößen.

Tabelle 4.1: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial)

$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$
0,6 ($\pm 0,1$)	2,4 ($\pm 0,1$)	6,1 ($\pm 0,2$)

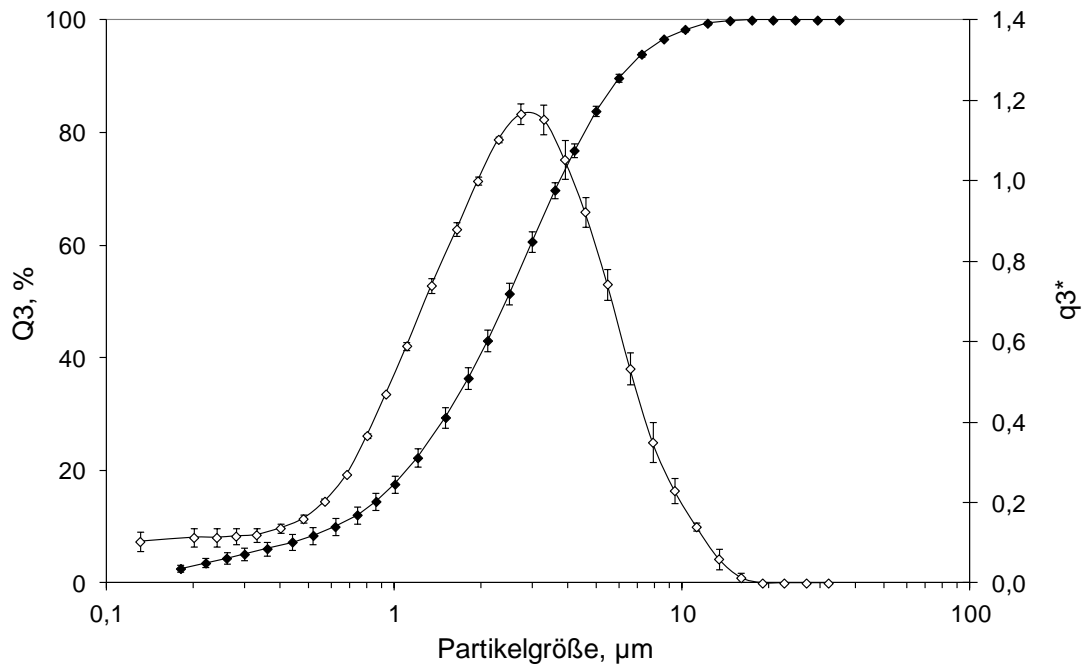


Abbildung 4.2: Partikelgrößenverteilung von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial)

4.1.3 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Die DSC-Kurve (Abbildung 4.3) von Salbutamolsulfat zeigt bei 200°C einen für kristallines Material typischen Schmelzpeak. Dieser stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten überein (Brodka-Pfeiffer et al., 2003, Igo et al., 2012, Mykhaylova, 2009, Ticehurst et al., 1994).

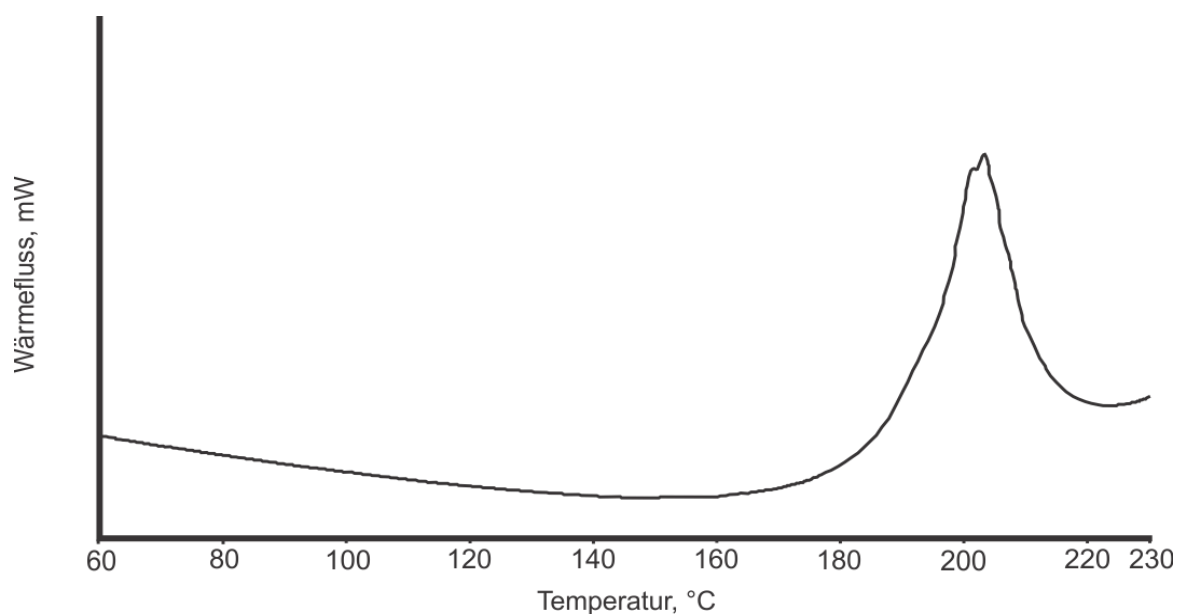


Abbildung 4.3: DSC-Kurve von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial)

4.1.4 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Abbildung 4.4 zeigt ein typisches Röntgendiffraktogramm von Salbutamolsulfat mit charakteristischen Röntgenreflexen bei $10,6\ 2\theta$, bei $18,6\ 2\theta$ und $23,2\ 2\theta$. Die Lage der Peaks stimmt mit Literaturdaten überein (Brodka-Pfeiffer, 2003, Mykhaylova, 2009, Ticehurst et al., 1994, Ward und Schultz, 1995). Die scharf definierten Peaks deuten auf eine vollständig kristalline Substanz hin.

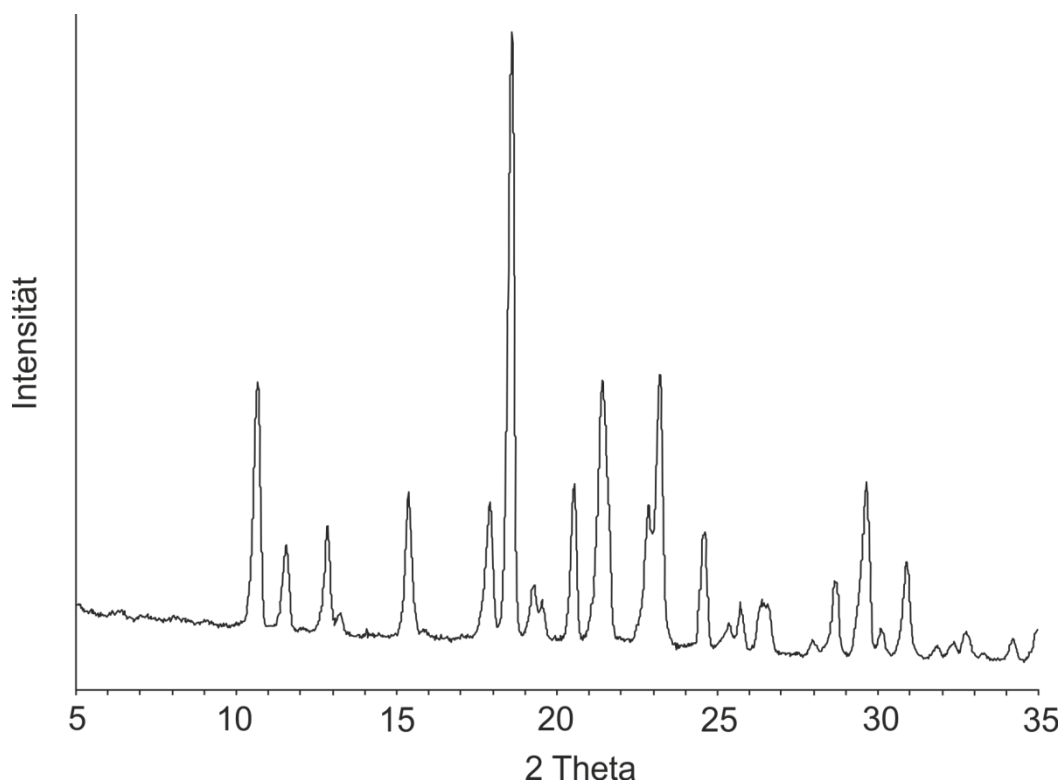


Abbildung 4.4: Röntgendiffraktogramm von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial)

4.2 GLYCEROLMONOSTEARAT

4.2.1 PARTIKELMORPHOLOGIE

Abbildung 4.5 zeigt die Partikelform von Glycerolmonostearat. Die kugelförmigen bis länglichen, abgerundeten Teilchen lassen deutlich die schuppen- bis plättchenartigen Schichten erkennen, die sich teilweise von der Partikeloberfläche abheben.

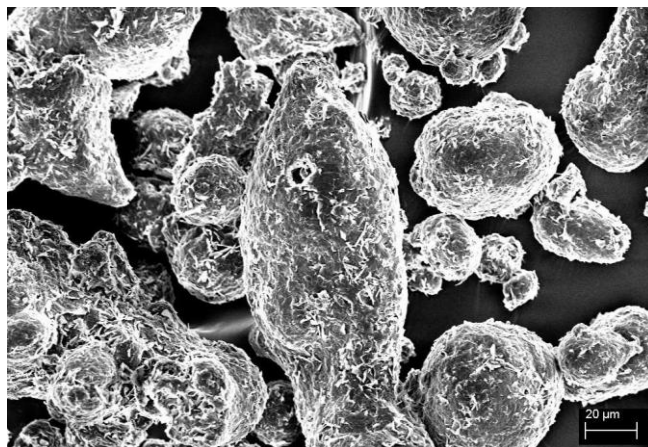


Abbildung 4.5: REM-Aufnahme von Glycerolmonostearat (Ausgangsmaterial)

4.2.2 PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG

Glycerolmonostearat weist die in Abbildung 4.6 dargestellte Partikelgrößenverteilung mit einer mittleren Partikelgröße von $24,1 \mu\text{m}$ ($\pm 0,8 \mu\text{m}$) (Tabelle 4.2) auf.

Tabelle 4.2: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung von Glycerolmonostearat (Ausgangsmaterial)

$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$
$10,2 (\pm 0,8)$	$24,1 (\pm 0,8)$	$36,5 (\pm 0,7)$

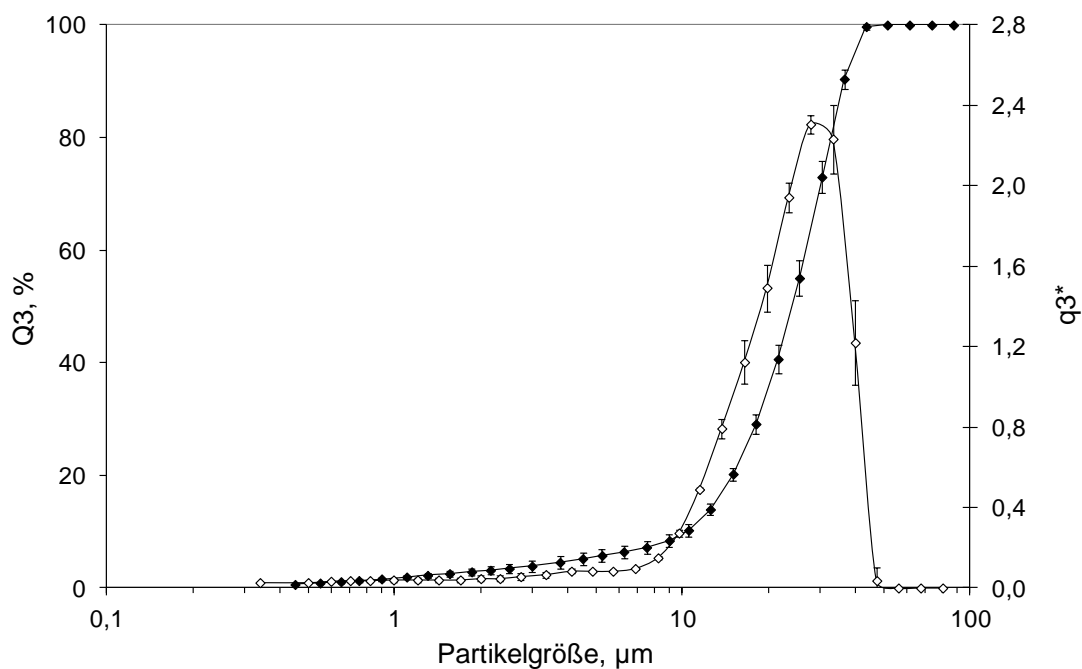


Abbildung 4.6: Partikelgrößenverteilung von Glycerolmonostearat (Ausgangsmaterial), R2-Linse

4.2.3 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Die DSC-Kurve (Abbildung 4.7) zeigt einen deutlichen und breiten Schmelzpeak bei 79°C, der der β -Form des Glycerolmonostearats zuzuordnen ist. Während der (schnellen) Abkühlung kommt es zur exothermen Rekristallisation der Substanz bei 67°C. Dabei entsteht die α -Form, die in der 2. Aufheizkurve einen Schmelzpeak bei 72°C zeigt. Bei langsamerer Abkühlung ist in der Literatur die Umwandlung der β -Form über die β' -Form in die höher energetische α -Form beschrieben (Yajima et al., 2002). Das andere endotherme Ereignis bei 38°C ist die sub- α -Form des Partialglycerids. Windbergs et al. (2009) konnten zeigen, dass sich die α -Form nach 36 Tagen Lagerung wieder in die thermodynamisch stabile β -Form umgewandelt hat und somit ein monotropes Verhalten zeigt.

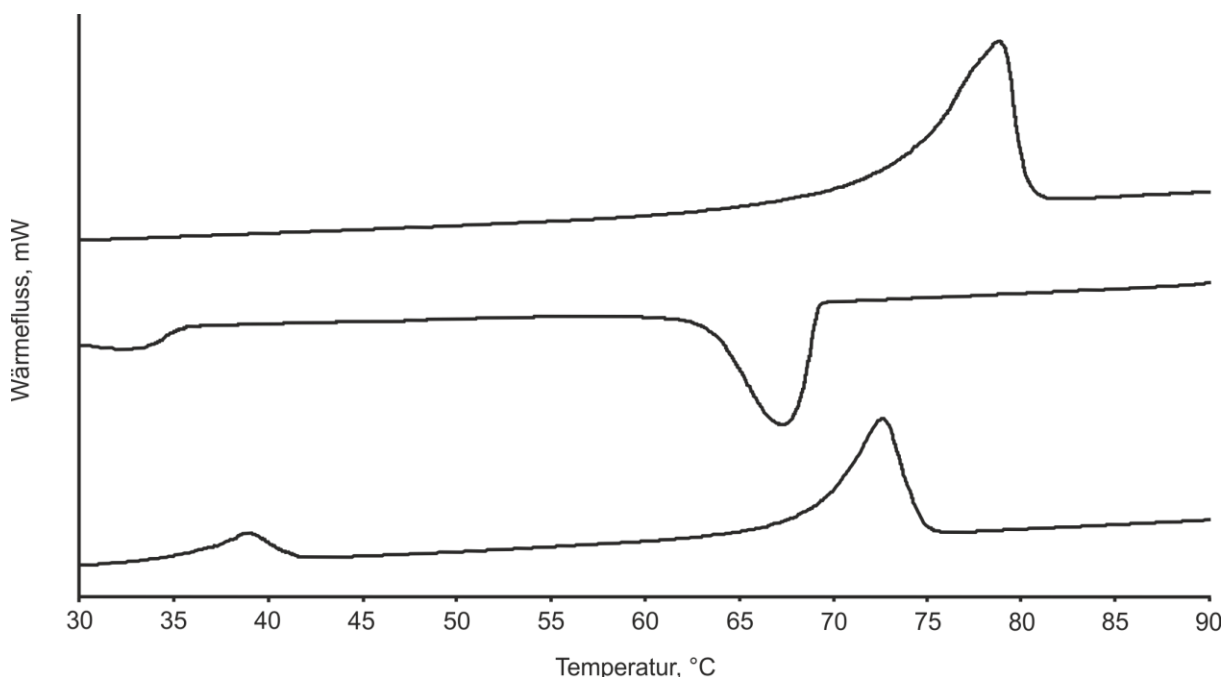


Abbildung 4.7: DSC-Kurve von Glycerolmonostearat (Ausgangsmaterial) (von oben nach unten: 1. Aufheizkurve, Abkühlkurve, 2. Aufheizkurve)

4.2.4 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Glycerolmonostearat weist eine kristalline Struktur auf, mit charakteristischen Röntgenreflexen bei $19,5\ 2\theta$ und bei $22,5$ bis $23,7\ 2\theta$ (Abbildung 4.8). Außerdem zeigt sich ein Peak bei $37\ 2\theta$. Das verwendete Glycerolmonostearat lässt sich somit auch anhand des Röntgendiffraktogramms der bei Windbergs et al. (2009) und Yajima et al. (2002) beschriebenen β -Form zuordnen.

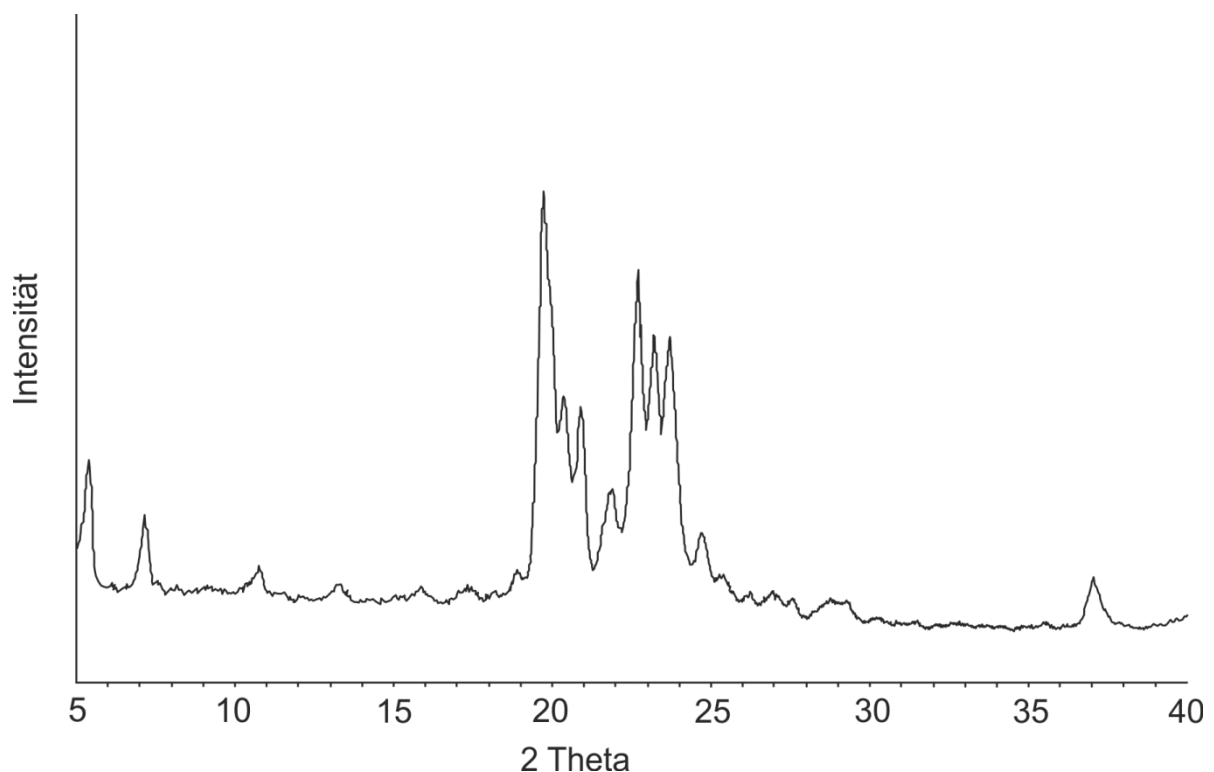


Abbildung 4.8: Röntgendiffraktogramm von Glycerolmonostearat (Ausgangsmaterial)

4.3 MAGNESIUMSTEARAT

4.3.1 EINLEITUNG

Magnesiumstearat stellt, wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, ein Stoffgemisch aus Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat dar, das, je nach Herstellungsmethode, mehrere Hydratformen ausbilden kann (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Dies erschwert die eindeutige Zuordnung bei kommerziellen Produkten. In den Hydratstrukturen ist das

Magnesiumion hexagonal von Sauerstoffatomen umgeben, wobei diese teilweise von Carboxylgruppen und teilweise von Wassermolekülen stammen. Die Stärke der Wasserbindung an die Carboxylgruppen ist nach Untersuchungen von Müller (1977) bei Mono- und Dihydrat etwa gleich groß, wobei die Übergänge vom Di- zum Monohydrat fließend sind. Koglin (1992) unterteilt in seiner Arbeit die untersuchten Magnesiumstearat-Handelsqualitäten aufgrund unterschiedlicher Zusammensetzungen der pseudopolymorphen Modifikationen in fünf verschiedene Gruppen. Die Gruppen unterteilen sich in kristallwasserarme Magnesiumstearate, überwiegend als Dihydrate vorliegende Magnesiumstearate, Trihydrate und Monohydrate, Gemische verschiedener Hydratformen und überwiegend als Monohydrate vorliegende Magnesiumstearate. Beyer (2003) hat die gleiche Einteilung vorgenommen und weitere Handelschargen den einzelnen Gruppen zuordnen können.

Zur Identifizierung der pseudopolymorphen Form im Fall des Magnesia 4263, wurde das Ausgangsmaterial bei 110°C für 22 Stunden bzw. bei 80°C für 48 Stunden im Trockenschrank aufbewahrt und anschließend über Phosphorpentoxid in einem Exsikkator gelagert. Teile des Ausgangsmaterials sowie des bei 110°C behandelten Materials, wurden bei 100% rF für mindestens 7 Tage in einem Exsikkator gelagert, bevor das Material weiter untersucht wurde. Es ist bei allen Überlegungen zu berücksichtigen, dass kein reines Magnesiumstearat vorliegt, sondern die verwendete Charge 49,8% Stearinsäure enthält. Die Untersuchungen sollten dazu dienen, die Stabilität der Substanz während des Einsatzes zur Oberflächenmodifizierung einschätzen zu können.

4.3.2 PARTIKELMORPHOLOGIE

Abbildung 4.9 zeigt die lamellare Schichtstruktur des Magnesiumstearats in Plättchenform mit vielen kleineren Partikeln, die teilweise auf den größeren Partikeln verteilt vorliegen. Die lamellare Plättchenstruktur deutet auf das Vorliegen des Mono- oder Dihydrates hin (Müller, 1977, Steffens, 1978), wobei die Untersuchungen an reinen Magnesiumstearaten bzw. -palmitaten durchgeführt wurden.

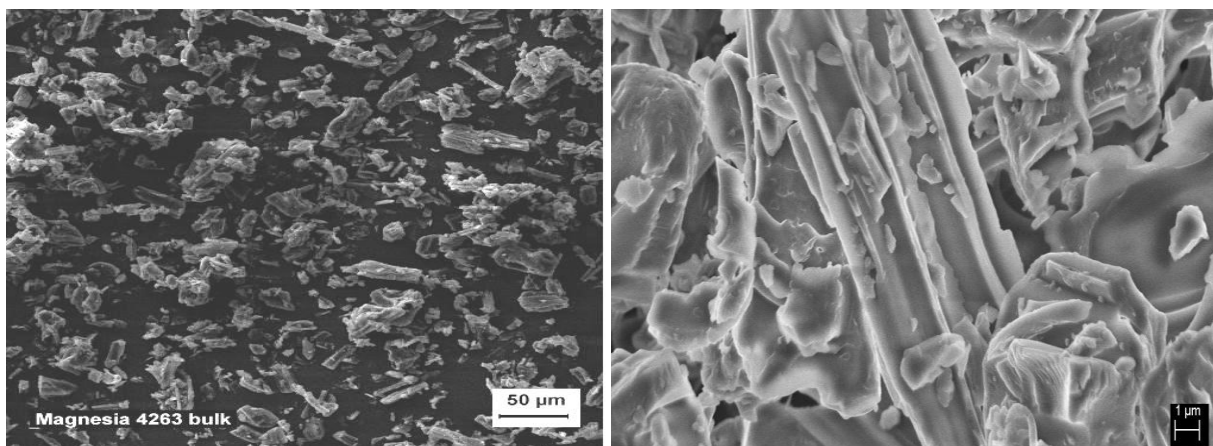


Abbildung 4.9: REM-Aufnahmen von Magnesiumstearat (Ausgangsmaterial), links gesputtert, rechts nicht gesputtert

4.3.3 PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG

Abbildung 4.10 zeigt die monomodale Partikelgrößenverteilung mit einer mittleren Partikelgröße von $7 \mu\text{m}$ ($\pm 0,3 \mu\text{m}$) (Tabelle 4.3). Die hohen Standardabweichungen bei den größeren Partikeln und der steile Abfall der Kurve deuten auf das Vorhandensein größerer Partikel hin, die mit dieser Linse nicht erfasst wurden. Damit ein Vergleich mit später aufgeführten Messungen gegeben ist, wurde hier ebenfalls mit der R1-Linse gemessen.

Tabelle 4.3: Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung von Magnesiumstearat (Ausgangsmaterial)

$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$
1,1 ($\pm 0,1$)	6,9 ($\pm 0,3$)	15,7 ($\pm 1,1$)

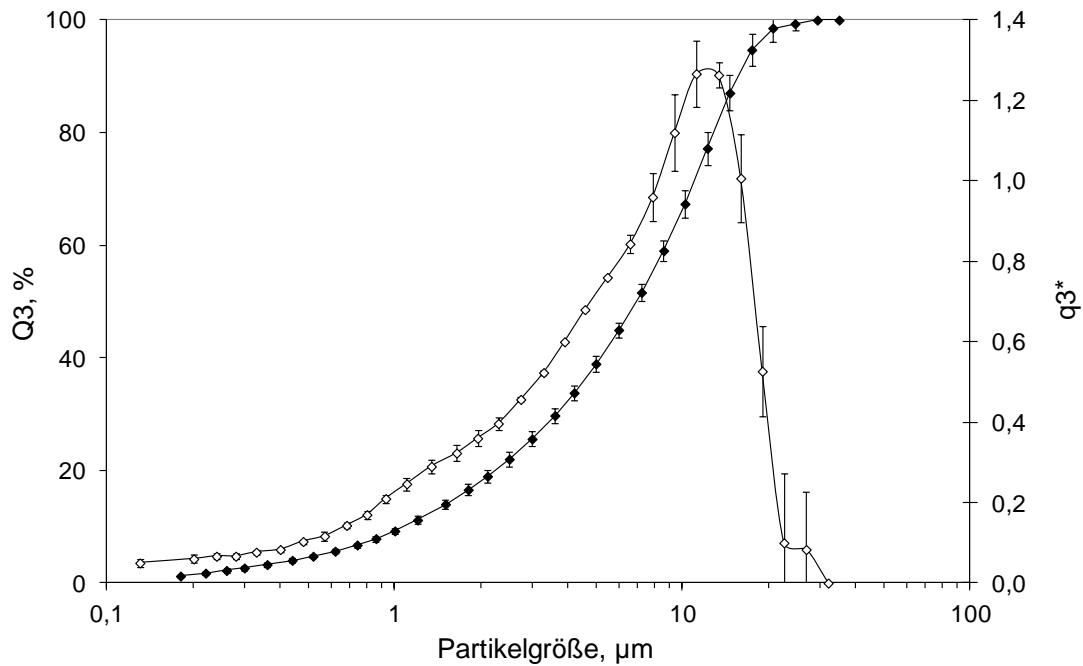


Abbildung 4.10: Partikelgrößenverteilung von Magnesiumstearat (Ausgangsmaterial)

4.3.4 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Die DSC-Kurve des Ausgangsmaterials zeigt zwei endotherme Ereignisse mit einem Peakmaximum bei 64°C und bei 105°C (Abbildung 4.11).

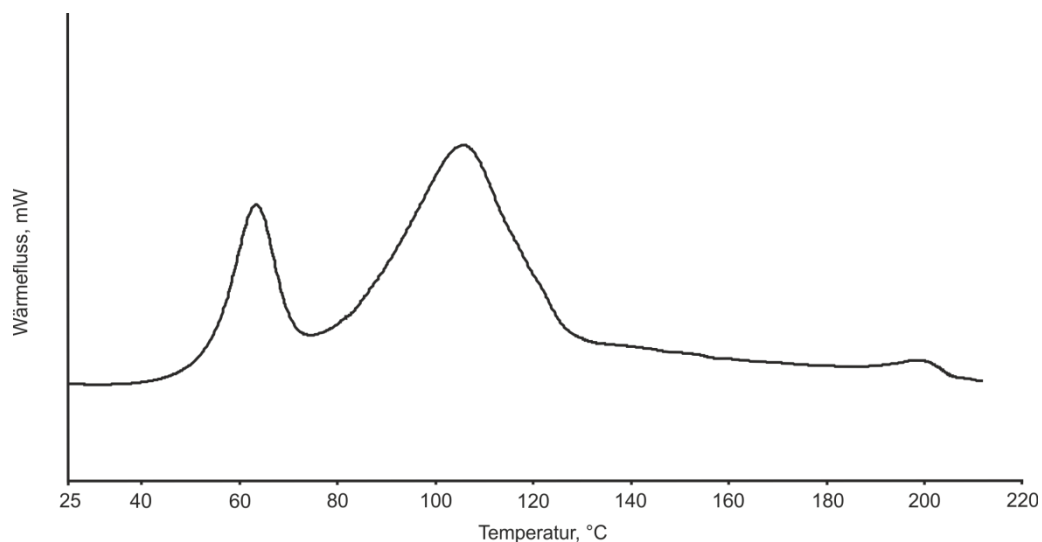


Abbildung 4.11: DSC-Kurve von Magnesiumstearat (Ausgangsmaterial)

In der Literatur wird der zweite Peak dem Schmelzen der Substanz zugeordnet (Miller und York, 1985, Okoye et al., 2012, Sharpe et al.,

1997). Das sehr breite Ereignis deutet darauf hin, dass es hier gleichzeitig zum Verlust von Hydratwasser kommt. Der energieverbrauchende Übergang bei 64°C stellt die Dehydratation dar. Der Peak bei 200°C ist vermutlich auf eine Verunreinigung zurückzuführen.

Nach der Trocknung bei 110°C konnte weder ein Glasübergang noch ein Schmelzpeak gemessen werden (ohne Abbildung). Das deutet darauf hin, dass das Magnesiumstearat im amorphen Zustand vorliegt. Unter den oben genannten Bedingungen kommt es teilweise zum Schmelzvorgang und somit zum Verschwinden der kristallinen Strukturen.

Nach Lagerung des Ausgangsmaterials und des bei 110°C getrockneten Materials bei 100% rF bildet sich das Trihydrat aus (Abbildung 4.12). Die dargestellte DSC-Kurve ähnelt sehr der von Koglin (1992) aufgenommenen Kurve eines Magnesiumstearats der Gruppe drei, die die vorwiegend aus Trihydraten bestehenden Magnesiumstearate enthält.

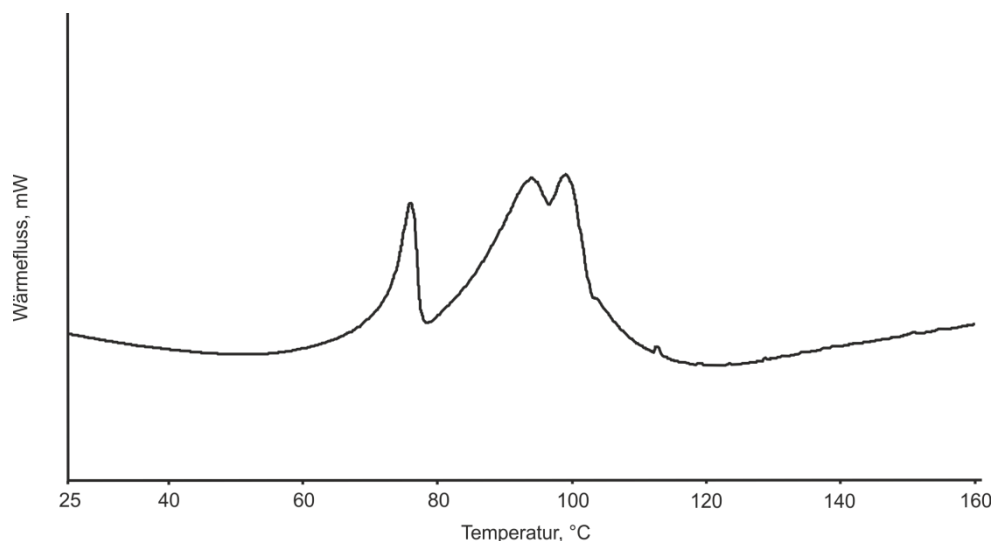


Abbildung 4.12: DSC-Kurve von Magnesiumstearat nach Trocknung bei 110°C für 22 h und anschließender Lagerung bei 100% rF

Nach Trocknung des Ausgangsmaterials bei 80°C für 48 Stunden, ergibt sich die in Abbildung 4.13 dargestellte DSC-Kurve. Es ist deutlich zu

erkennen, dass nur noch der Schmelzpeak bei etwa 115°C vorhanden ist, so dass hier das Anhydrat vorliegt. Da dieser Peak wesentlich schmaler als beim Ausgangsmaterial ist, ist davon auszugehen, dass der im Ausgangsmaterial gemessene endotherme Vorgang bei 90-120°C auch den Verlust von Hydratwasser beinhaltet.

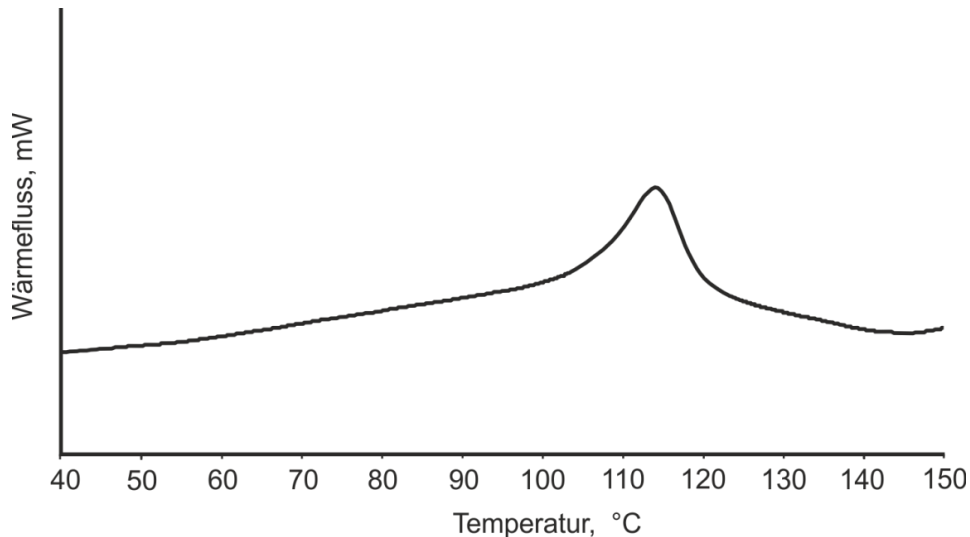


Abbildung 4.13: DSC-Kurve von Magnesiumstearat nach Trocknung bei 80°C für 48 h

4.3.5 THERMOGRAVIMETRISCHE ANALYSE

Die thermogravimetrische Analyse des Ausgangsmaterials ergibt die in Abbildung 4.14 dargestellte Massenabnahme unter Temperaturerhöhung. Die Kurve zeigt den für Kristallwasserverlust typischen, stufigen Verlauf. Die Substanz verliert 2,6% ihrer Masse. Das aus der Ausgangssubstanz gebildete Trihydrat (Abbildung 4.15) zeigt einen Masseverlust von 5,7% und bestätigt somit den Einbau weiterer Wassermoleküle in das Kristallgitter. Dahingegen zeigt das getrocknete Material nur auf der Oberfläche adsorbiertes Wasser (Abbildung 4.16). Berechnungen zum theoretischen Massenverlust bei Temperaturerhöhung durch die Abgabe von Hydratwasser gestalten sich bei Magnesiumstearat schwierig, da Mischungen der verschiedenen Hydrate vorkommen können (Bracconi et al., 2005). Die Dehydratation von

reinem Magnesiumstearat-Dihydrat bzw. Trihydrat kann in einem einzigen gravimetrischen Schritt erfolgen (Rajala und Laine, 1995, Sharpe et al., 1997), so dass durch den Verlauf der TGA-Kurven nicht eindeutig auf die vorliegende Hydratform geschlossen werden kann.

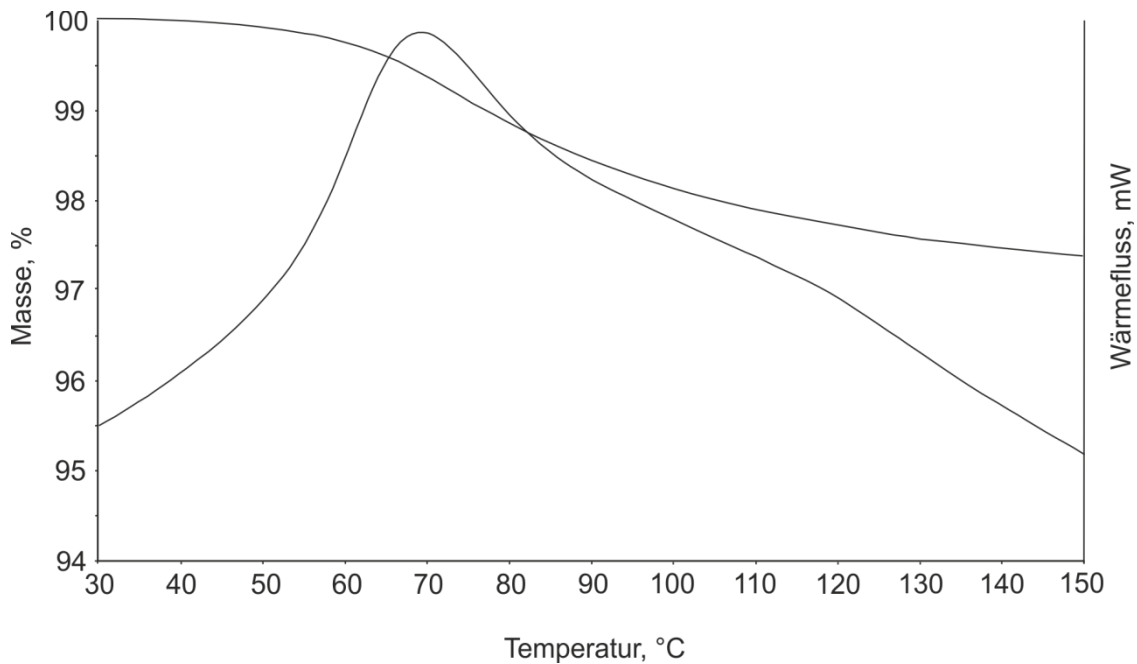


Abbildung 4.14: TGA-Kurve von Magnesiumstearat (Ausgangsmaterial)

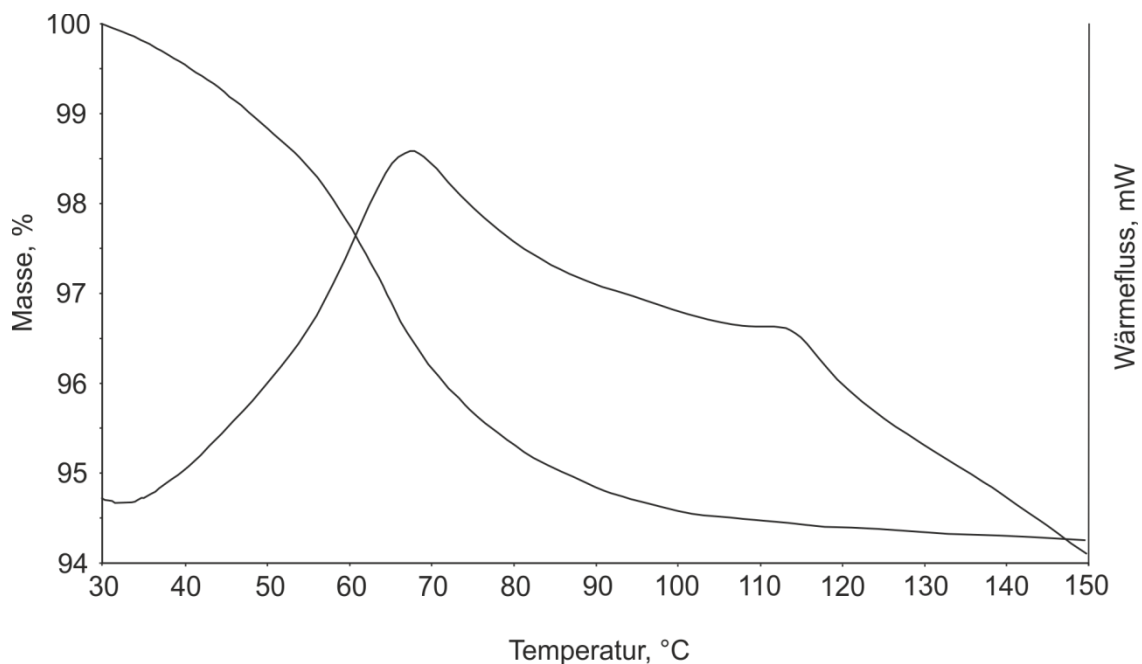


Abbildung 4.15: TGA-Kurve von Magnesiumstearat nach Lagerung des Ausgangsmaterials bei 100% rF

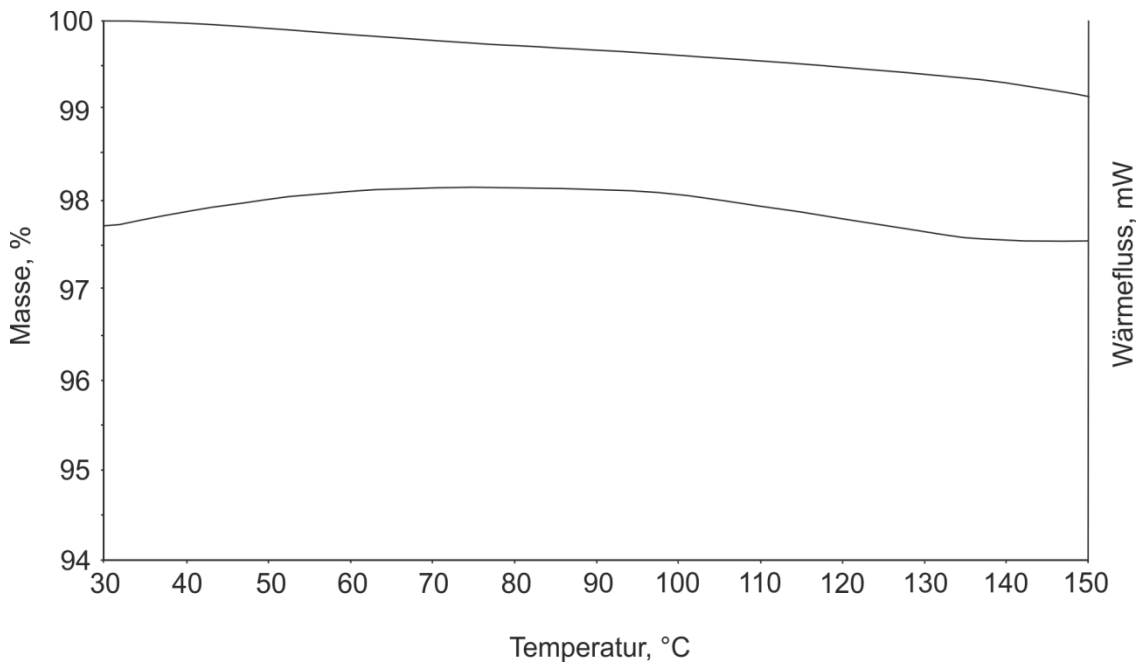


Abbildung 4.16: TGA-Kurve von Magnesiumstearat nach Trocknung bei 110°C für 22 Stunden

4.3.6 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Das Röntgendiffraktogramm des Ausgangsmaterials zeigt eine gering ausgeprägte Kristallinität (Abbildung 4.17). Dies ist erkennbar an dem breiten und diffusen Peak bei $21 2\theta$. Bei Swaminathan und Kildsig (2001) finden sich ähnliche Diffraktogramme, die bei der Untersuchung handelsüblicher Magnesiumstearate gemessen wurden. Diese Diffraktogramme werden entweder dem amorphen Material oder dem Anhydrat zugeordnet. Bei Sharpe et al. (1997) findet sich das Röntgendiffraktogramm eines reinen Magnesiumstearat-Dihydrats, welches dem des Anhydrats sehr ähnlich ist und dem hier abgebildeten Diffraktogramm ähnelt. In der Studie von Sharpe et al. (1997) erfolgte allerdings keinerlei Zuordnung zu einem amorphen Magnesiumstearat oder dessen Anhydrat.

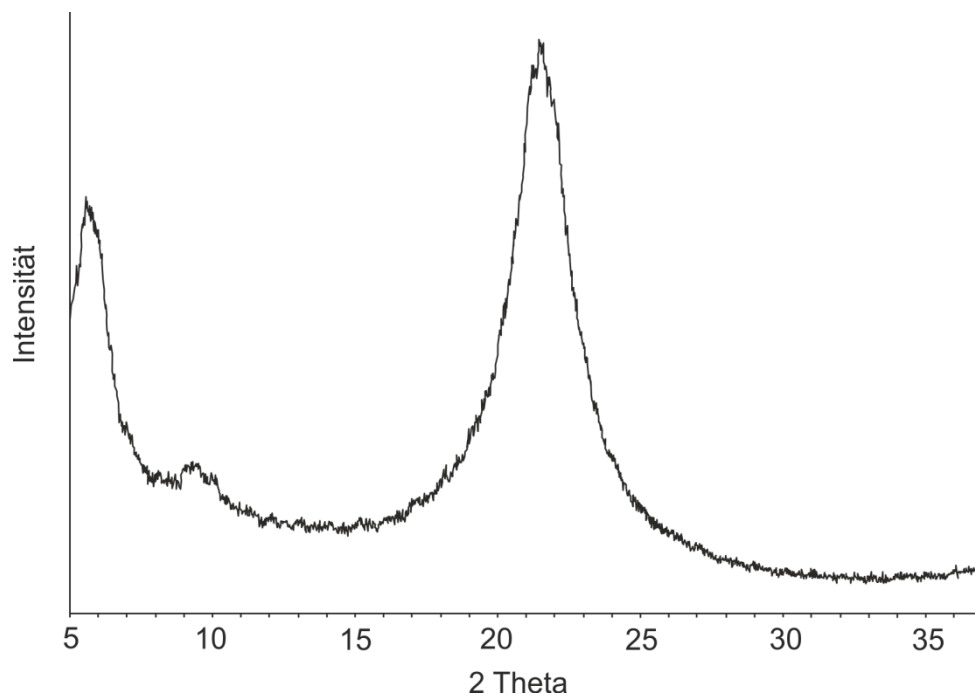


Abbildung 4.17: Röntgendiffraktogramm von Magnesiumstearat (Ausgangsmaterial)

Abbildung 4.18 zeigt die Substanz nach Behandlung bei 110°C für 22 Stunden. Es ist deutlich eine Abnahme der Kristallinität bis hin zur Amorphie zu erkennen, weshalb kein Schmelzpeak detektiert werden konnte (siehe 4.3.4).

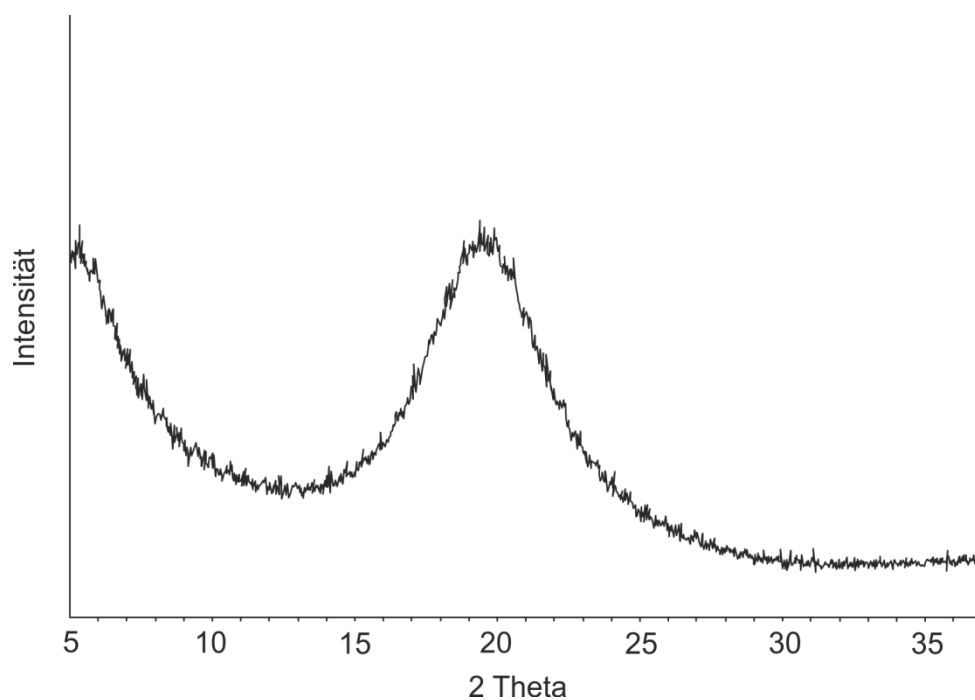


Abbildung 4.18: Röntgendiffraktogramm von Magnesiumstearat nach Trocknung bei 110°C für 22 Stunden

Nach Lagerung des Ausgangsmaterials bei 100% rF ist deutlich die Ausbildung des Trihydrats im Röntgendiffraktogramm zu erkennen, mit drei charakteristischen Peaks zwischen $19\ 2\theta$ und $24\ 2\theta$ (Abbildung 4.19). Das Diffraktogramm gleicht dem von Sharpe et al. (1997) synthetisierten reinen Magnesiumstearat-Trihydrats.

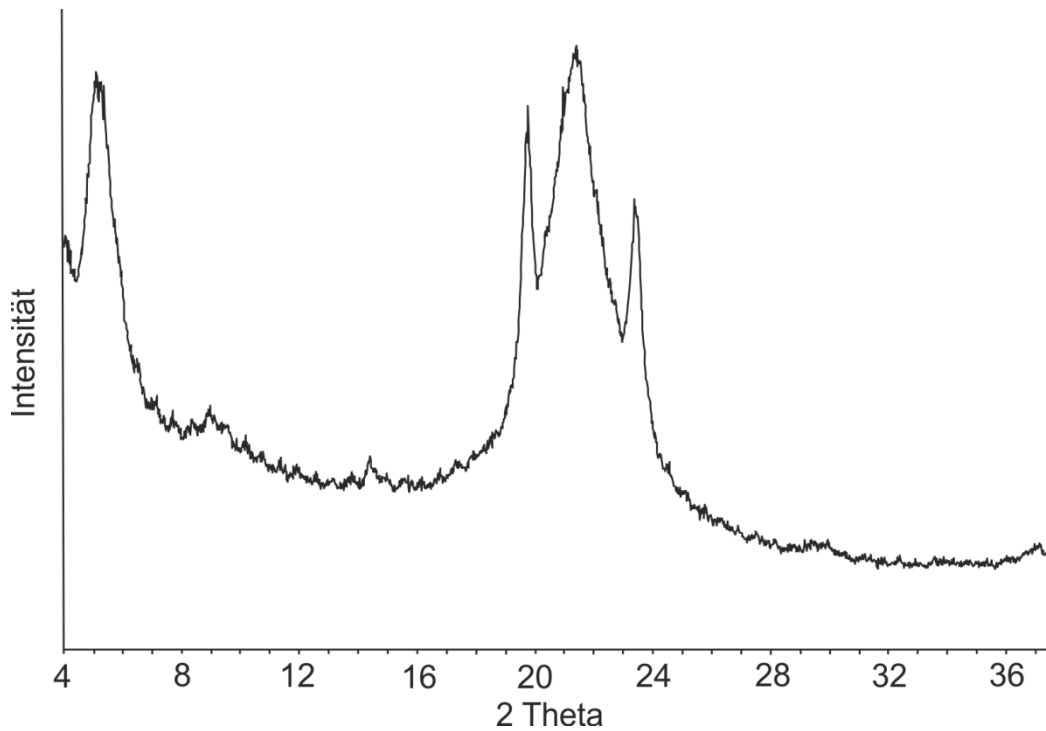


Abbildung 4.19: Röntgendiffraktogramm von Magnesiumstearat, Ausgangsmaterial gelagert bei 100% rF

Ausgehend vom amorphen Material kommt es ebenfalls zur Ausbildung des Trihydrats (Abbildung 4.20), allerdings mit anderer Ausprägung der einzelnen Signale im Vergleich zum Trihydrat in Abbildung 4.19. Die Kristallinität ist hier stärker ausgeprägt, da das amorphe Material die Wassermoleküle während der Rekristallisation besser in das Kristallgitter einbauen kann.

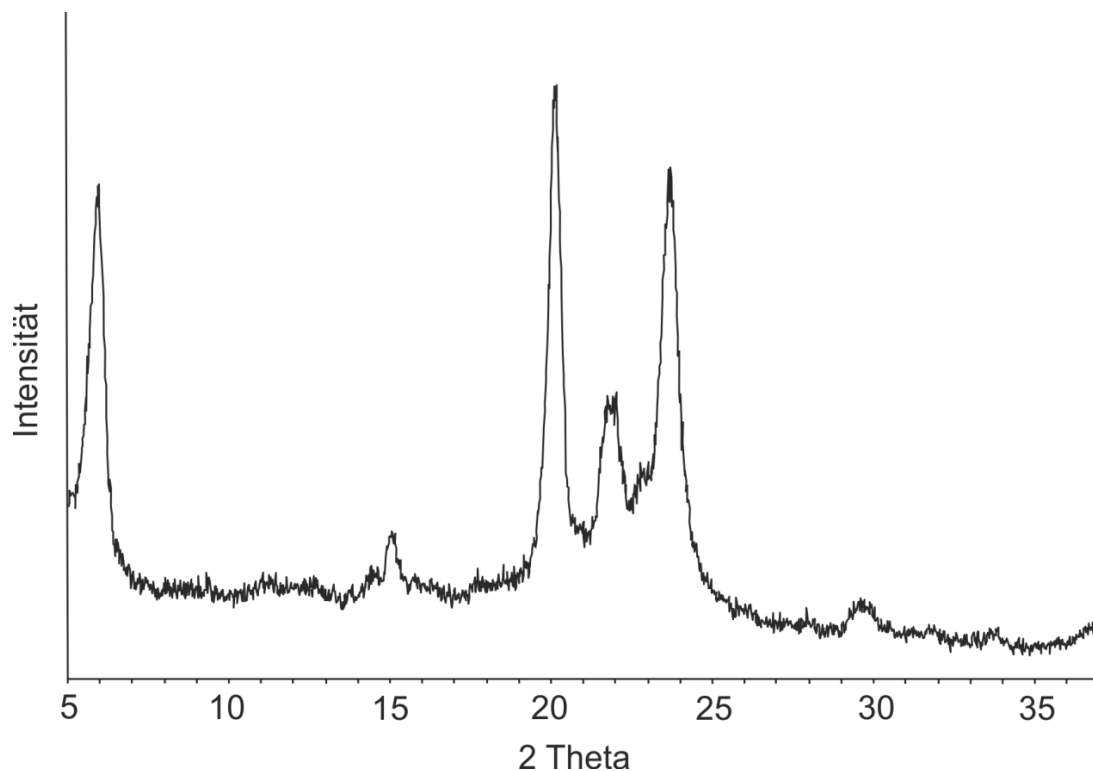


Abbildung 4.20: Röntgendiffraktogramm von Magnesiumstearat getrocknet, Lagerung bei 100% rF

Aufgrund der bisher durchgeführten Untersuchungen konnte keine eindeutige Zuordnung einer einzigen pseudopolymorphen Form vorgenommen werden. Deshalb wurde zusätzlich die Veränderung der Kristallinität unter Temperatureinfluss im Röntgendiffraktometer untersucht.

Die Röntgendiffraktogramme des Ausgangsmaterials unter Temperaturerhöhung lassen die Abnahme der Kristallinität bis hin zum typischen Halo für amorphe Substanzen erkennen (Abbildung 4.21). Spätestens bei 195°C ist der Schmelzvorgang abgeschlossen und das Material liegt in erweichter Form vor. Bei 90°C verbreitert sich das Signal. Dies stimmt mit den DSC-Messungen überein, bei denen bei etwa 70°C bis 80°C die Entfernung von Hydratwasser zu erkennen ist.

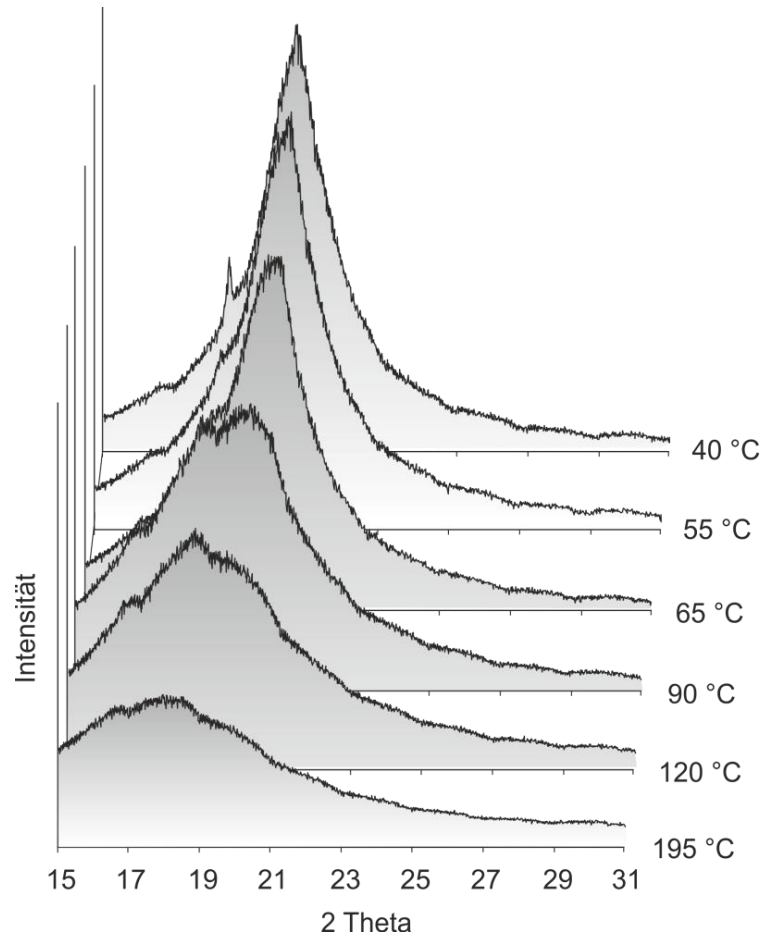


Abbildung 4.21: Röntgendiffraktogramme von Magnesiumstearat (Ausgangsmaterial) unter Temperaturerhöhung

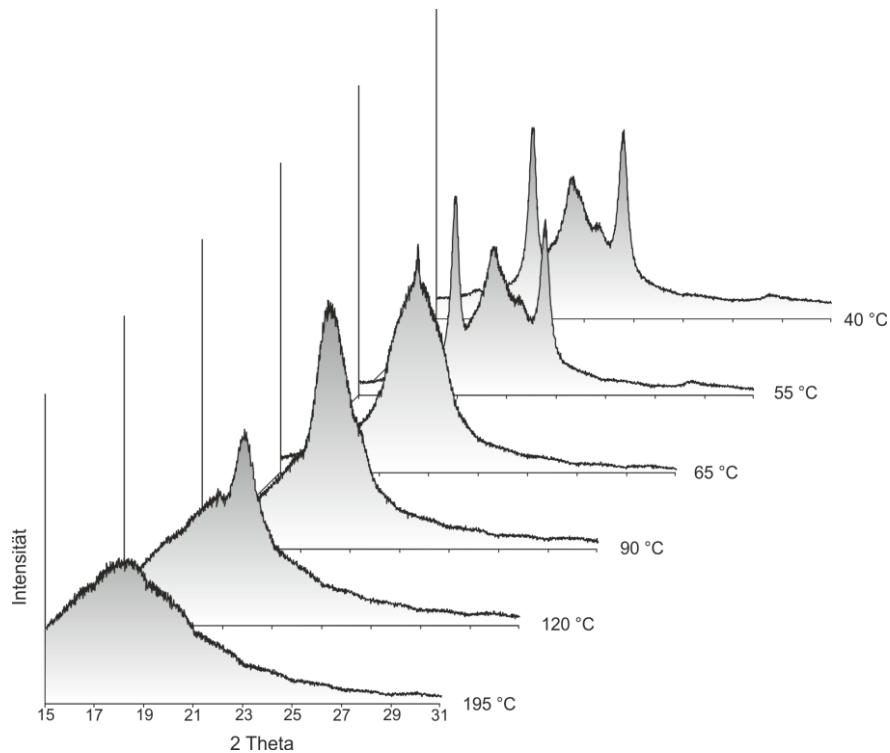


Abbildung 4.22: Röntgendiffraktogramme von Magnesiumstearat (nach Lagerung bei 100% rF) unter Temperaturerhöhung

Nach Ausbildung des Trihydrats aus dem Ausgangsmaterial verschwinden die charakteristischen Signale bei $20\ 2\theta$ und $24\ 2\theta$ unter Temperaturerhöhung auf 65°C (Abbildung 4.22).

Das Trihydrat, welches sich nach Trocknung und anschließender Lagerung bei 100% rF ausgebildet hat, ist stabiler als das aus dem Ausgangsmaterial gebildete Trihydrat (Abbildung 4.23).

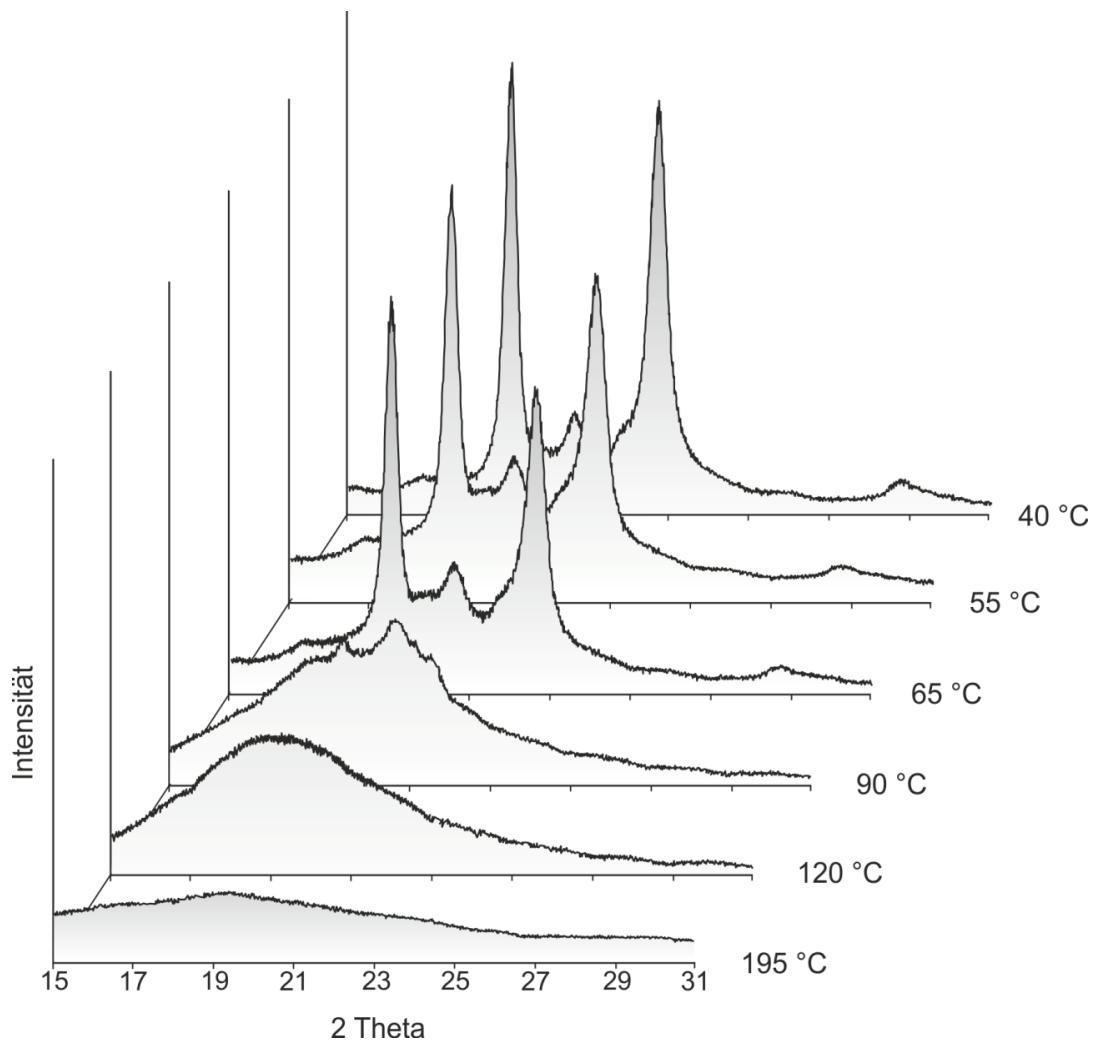


Abbildung 4.23: Röntgendiffraktogramme von Magnesiumstearat (nach Trocknung und anschließender Lagerung bei 100% rF) unter Temperaturerhöhung

Deshalb sind die Signale bei $20\ 2\theta$ und $24\ 2\theta$ erst bei 90°C nicht mehr zu detektieren. Das bei 90°C aufgenommene Diffraktogramm entspricht dem in Abbildung 4.21 bei gleicher Temperatur gemessenen Diffraktogramm. Dies ist dem Anhydrat zuzuordnen. Da dieses

Diffraktogramm erst nach Temperaturerhöhung aus dem Ausgangsmaterial gemessen wurde, bestätigt dies die Ergebnisse aus den thermoanalytischen Untersuchungen, dass das Ausgangsmaterial Hydratwasser enthält. Anhand der durchgeführten Analysen kann das Magnesiumstearat nicht dem Mono- oder dem Dihydrat zugeordnet werden.

Die Ergebnisse lassen somit den Schluss zu, dass es sich bei dem verwendeten Magnesiumstearat um eine Mischung aus Mono- und Dihydrat handelt, wie sie häufig bei Handelschargen vorkommt.

5 CHARAKTERISIERUNG DER CO-VERMAHLENEN PROBEN IM VERGLEICH ZU DEN PHYSIKALISCHEN MISCHUNGEN

5.1 OBERFLÄCHENMODIFIZIERUNG MIT GLYCEROLMONOSTEARAT

5.1.1 EINLEITUNG

Für die Untersuchungen zur Oberflächenmodifizierung von Salbutamolsulfat wurden 2%, 5% und 10% (m/m) Glycerolmonostearat, sowohl für die Turbulamischungen als auch für die Co-Vermahlung, eingesetzt. Außerdem wurden beide Substanzen einzeln unter den gleichen Bedingungen in der Luftstrahlmühle vermahlen und ebenfalls analysiert. Dadurch ist eine Aussage möglich, welchen Einfluss die Mahlung selber im Vergleich zur Co-Vermahlung auf die untersuchten Eigenschaften hat. Aus den einzeln gemahlenden Substanzen wurde zudem eine Turbulamischung mit 5% (m/m) Glycerolmonostearat hergestellt (2 g, Glasgefäß), um eine physikalische Mischung mit geringeren Partikelgrößen und somit größeren Oberflächen als Vergleich zu erhalten.

5.1.2 PARTIKELMORPHOLOGIE

Für die Untersuchungen zur Partikelmorphologie wurden die Proben mit 10% Glycerolmonostearat ausgewählt und im Rasterelektronenmikroskop betrachtet. Außerdem sind Aufnahmen der einzeln gemahlenden Substanzen in Abbildung 5.1 zu sehen. Die Einzelvermahlung von Salbutamolsulfat hat keinerlei Änderungen der Partikelmorphologie bewirkt (zum Vergleich siehe 4.1.1). Bei der REM-Aufnahme des gemahlenden Glycerolmonostearats sind deutlich die kleinen Plättchen zu erkennen, die durch die Mahlung aus den großen Partikeln hervorgegangen sind. In der physikalischen Mischung sind die länglichen Salbutamolsulfatpartikel gut zu identifizieren, neben denen zum Teil Glycerolmonostearatpartikel separat vorliegen (siehe Pfeile

Abbildung 5.1c). Weiterhin ist zu erkennen, dass die kleineren Salbutamolsulfatpartikel an den größeren Glycerolmonostearatpartikeln adhärirt sind (Abbildung 5.1d), die somit als Träger fungieren können. Bei den co-vermahlenden Proben ist es schwieriger, zwischen Wirk- bzw. Hilfsstoff zu unterscheiden. Möglicherweise haben sich einige der Plättchen des Glycerolmonostearats während der Co-Vermahlung abgelöst und auf der Wirkstoffoberfläche verteilt (siehe Pfeil Abbildung 5.1f).

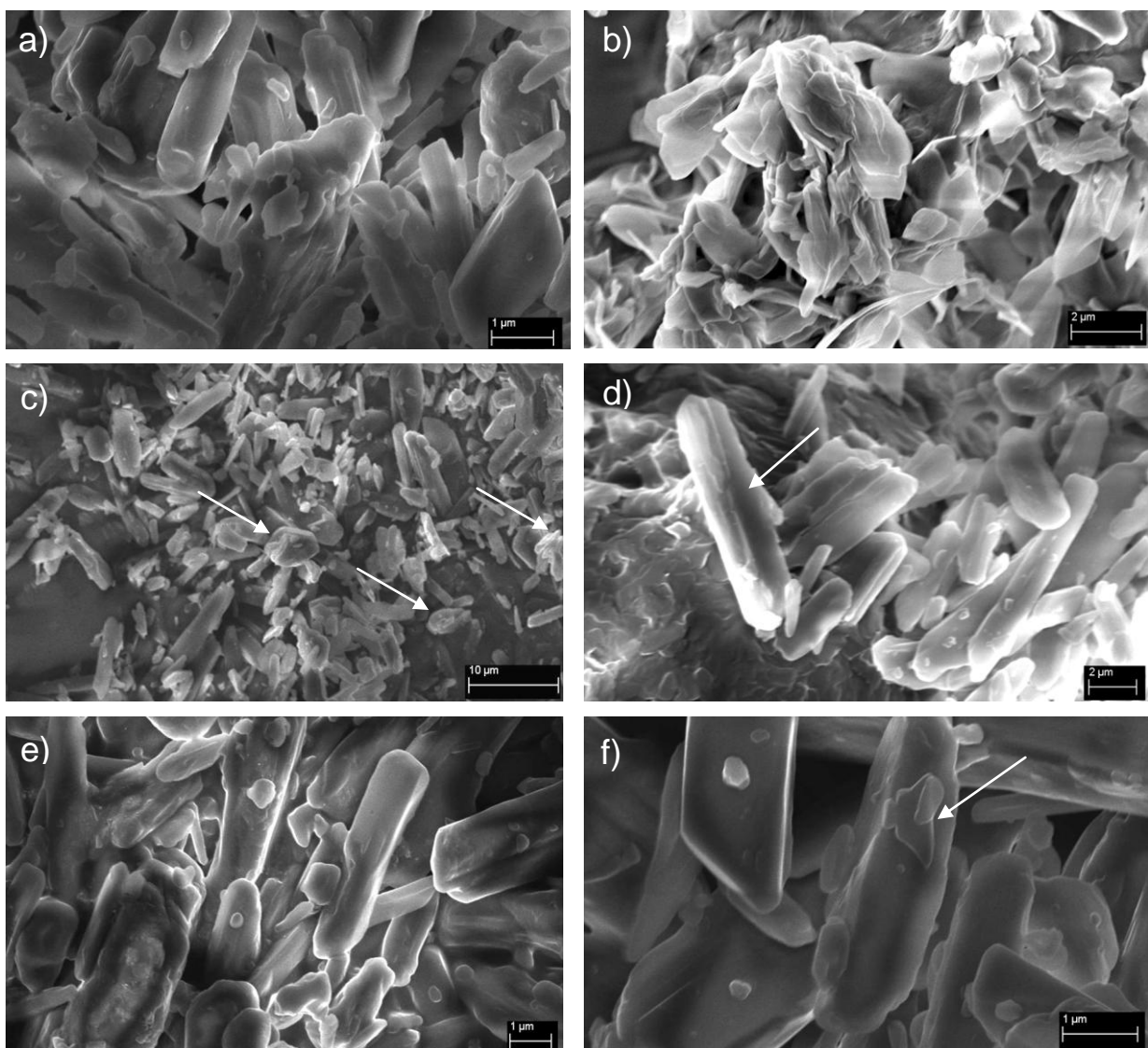


Abbildung 5.1: REM-Aufnahmen a) SBS gemahlen b) GMS gemahlen c), d) 10% GMS Turbula e), f) 10% GMS co-vermahlen (alle Proben nicht gesputtert)

5.1.3 PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG

Bei der Einzelmahlung von Salbutamolsulfat kommt es zu einer geringen Partikelgrößenreduktion von $x_{50} = 2,4 \mu\text{m}$ ($\pm 0,1 \mu\text{m}$) auf $1,9 \mu\text{m}$ ($\pm 0,01 \mu\text{m}$) (Abbildung 5.2). Glycerolmonostearat wird deutlich zerkleinert mit einem $x_{50} = 6,2 \mu\text{m}$ ($\pm 0,03 \mu\text{m}$). Es kommt auch während der Co-Vermahlung noch zu Zerkleinerungsvorgängen, da die co-vermahlenden Proben Partikelgrößen im Bereich des gemahlenden Salbutamolsulfats aufweisen. Somit hat sich das weichere und leichter verformbare Glycerolmonostearat auf der Oberfläche des härteren Wirkstoffs verteilt. Das einzeln gemahlene Glycerolmonostearat erreicht nicht denselben Zerkleinerungsgrad, da hier vermutlich die Prall- und Schlagkräfte nicht in gleicher Intensität entstehen, wie dies bei der Anwesenheit eines härteren Materials der Fall ist. Es sind keine größeren Partikel des Glycerolmonostearats nach der Co-Vermahlung vorhanden.

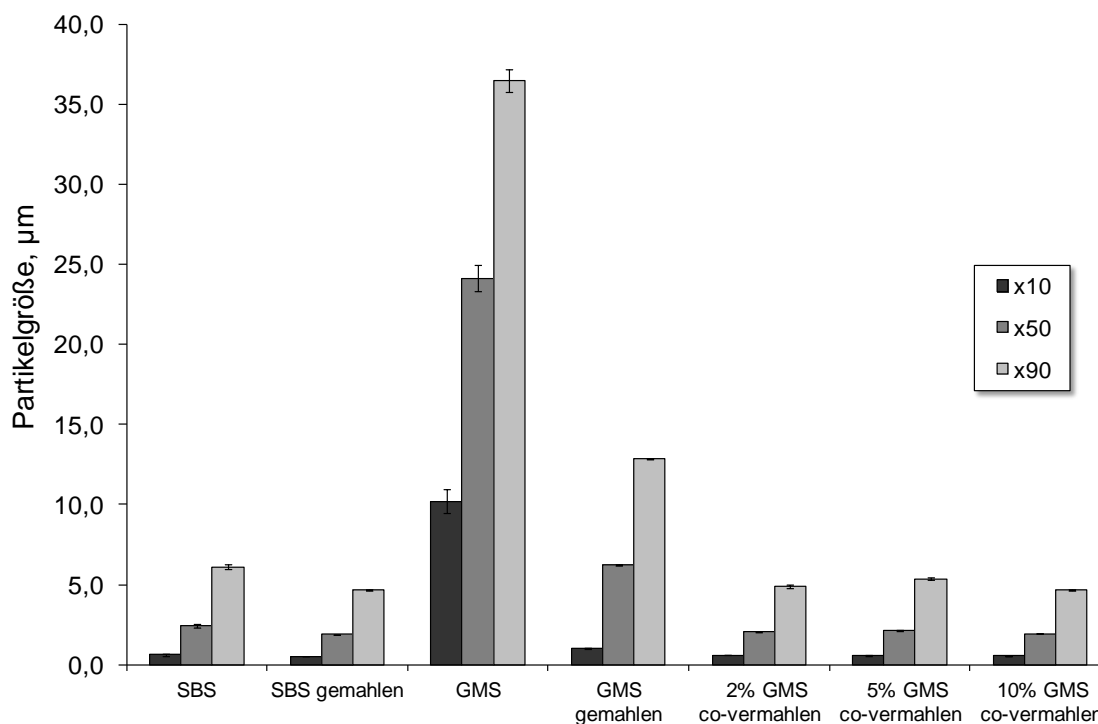


Abbildung 5.2: Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlenden Substanzen und der co-vermahlenden Proben

5.1.4 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Es wurden DSC-Kurven aufgenommen, um festzustellen, ob es durch die Mischung bzw. Vermahlung zu Verschiebungen der Schmelzpunkte gekommen ist. Eine Veränderung würde auf eine Interaktion zwischen Salbutamolsulfat und Glycerolmonostearat auf Kristallebene hinweisen. Die thermoanalytische Untersuchung der Turbulamischungen ergab die in Abbildung 5.3 dargestellten Kurven. Diese zeigen zwei endotherme Ereignisse bei 76°C und bei 200°C, die den jeweiligen Schmelzpunkten der beiden Substanzen entsprechen. Diese wurden auch bei den einzeln gemahlene Substanzen gemessen (Daten nicht gezeigt). Außerdem ist zu erkennen, dass die Schmelzenthalpien des Glycerolmonostearats mit steigender Konzentration linear zum Glycerolmonostearat-Massenanteil zunehmen und die des Salbutamolsulfats entsprechend abnehmen.

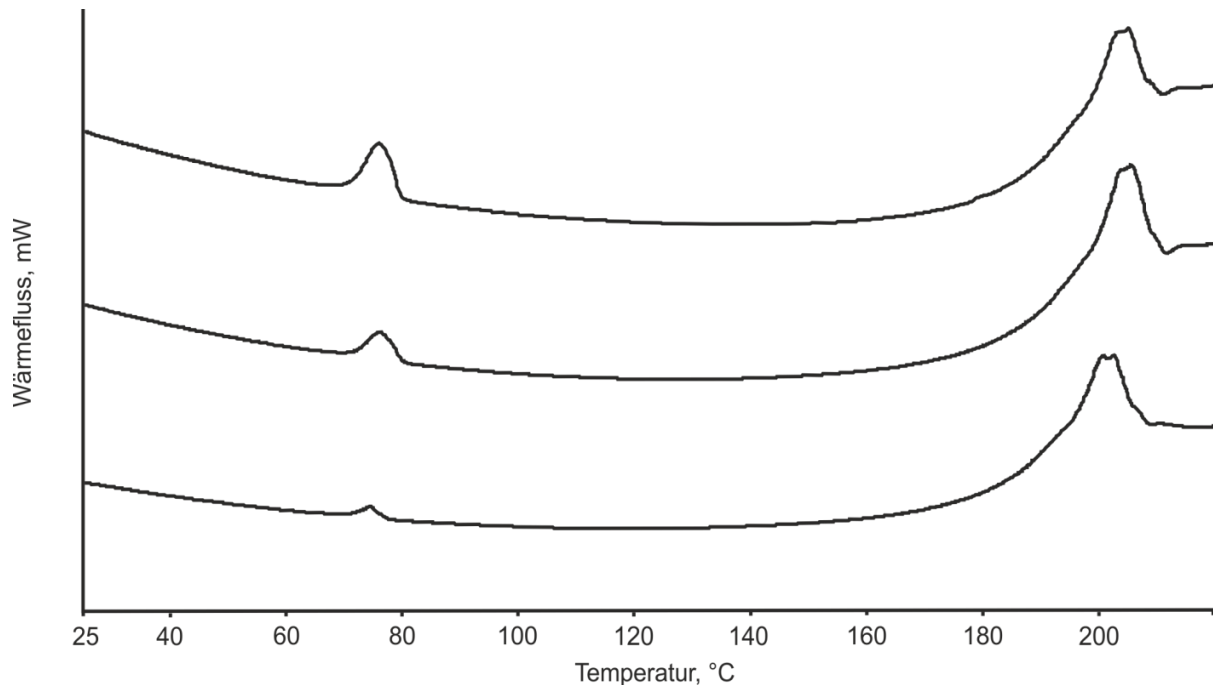


Abbildung 5.3: DSC-Kurven der Turbulamischungen von Salbutamolsulfat mit Glycerolmonostearat (von unten nach oben: 2%, 5% und 10% Glycerolmonostearat)

Das gleiche Ergebnis zeigt sich bei den co-vermahlenden Proben (Abbildung 5.4). Auch hier sind die einzelnen Schmelzpeaks erhalten geblieben. Somit ist es weder durch den Mischprozess noch durch die Co-Vermahlung zu einer Veränderung im Schmelzverhalten gekommen. Beide Substanzen gehen separat voneinander in die Schmelze über und beeinflussen sich hierbei nicht.

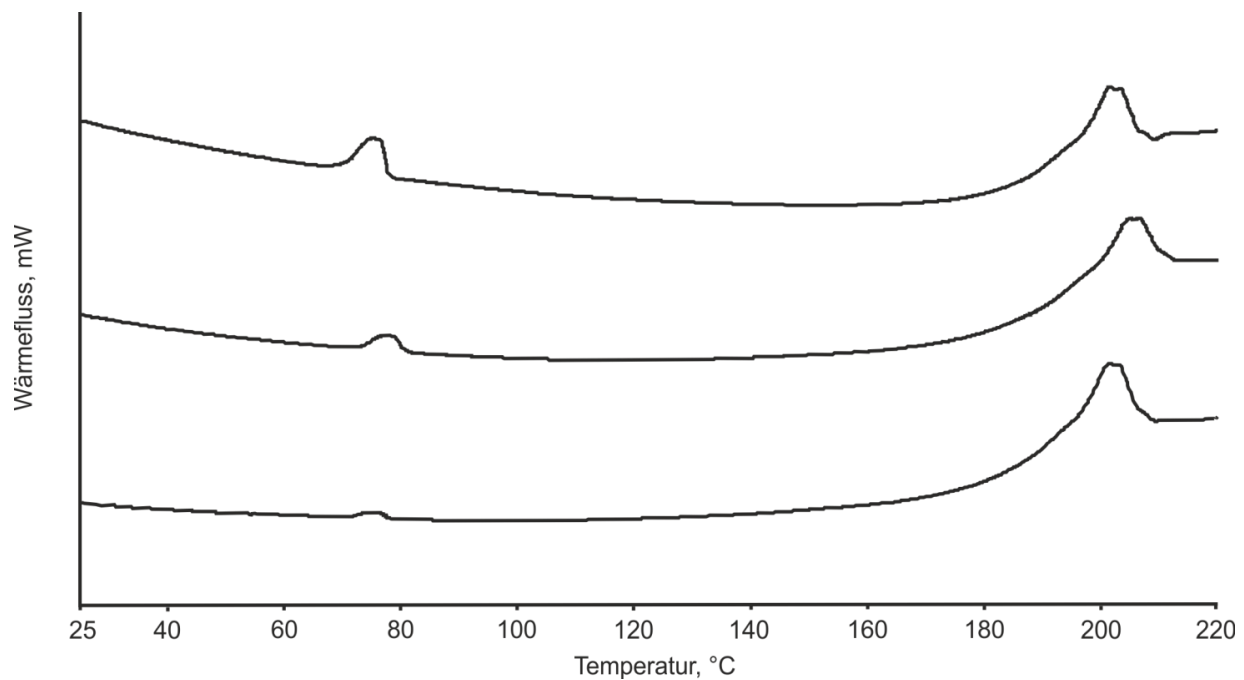


Abbildung 5.4: DSC-Kurven der co-vermahlenden Proben von Salbutamol-sulfat mit Glycerolmonostearat

5.1.5 SPEZIFISCHE OBERFLÄCHE

Die Messungen der spezifischen Oberfläche zeigen den erwarteten Anstieg nach der Mahlung, sowohl für Salbutamolsulfat als auch für Glycerolmonostearat (Abbildung 5.5). Bei den Turbulamischungen aus den Ausgangssubstanzen nimmt die spezifische Oberfläche bei Erhöhung der Hilfsstoffkonzentration ab. Die Berechnungen der theoretischen Oberflächen erfolgten unter der Annahme, dass die Partikel einzeln vorliegen und sich somit die Gesamtoberfläche additiv aus den jeweiligen Anteilen der Substanzen zusammensetzt. Dazu wurden bei den Turbulamischungen aus den Ausgangsmaterialien die

spezifischen Oberflächen der Ausgangsmaterialien zur Berechnung verwendet. Diese Werte entsprechen den gemessenen Werten. Daraus kann geschlossen werden, dass die Substanzen einzeln vorliegen und es kaum zur Ausbildung von Verbindungen (Kontakten) zwischen den Partikeln gekommen ist.

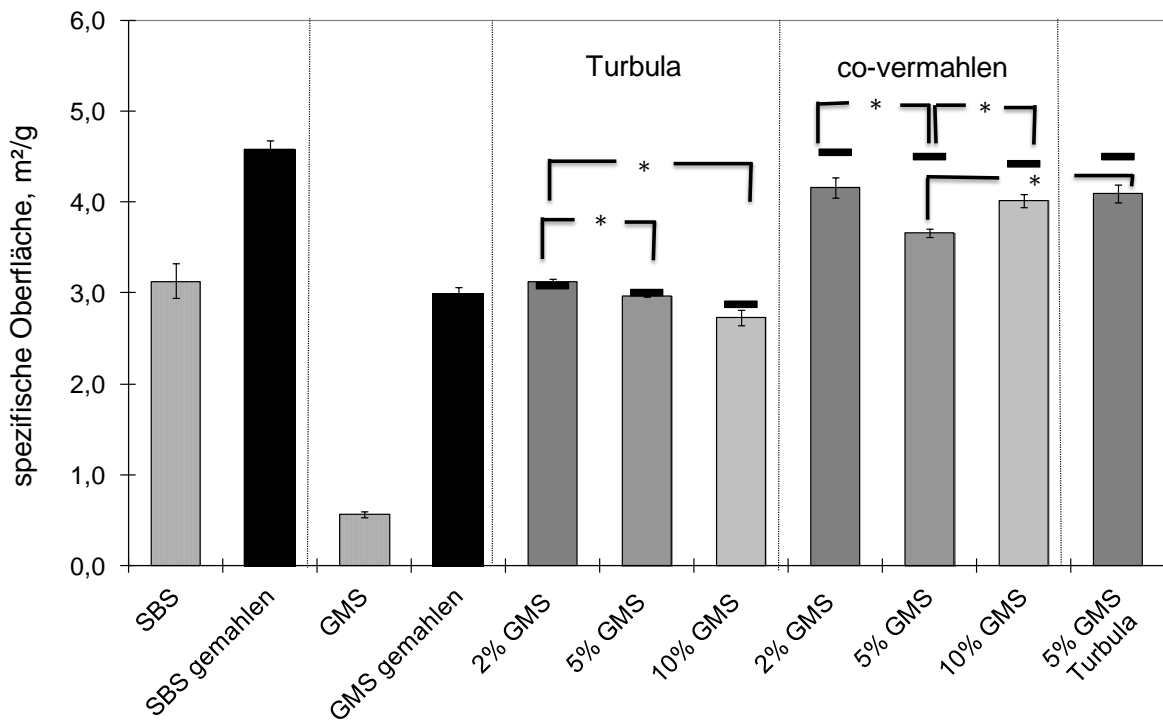


Abbildung 5.5: Spezifische Oberflächen der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlene Substanzen, der Turbulamischungen aus den Ausgangsmaterialien, der co-vermahlene Proben und der Turbulamischung aus den einzeln gemahlene Substanzen (schwarze Linien geben die theoretischen Oberflächen an)

Anders sieht dies bei den co-vermahlene Proben aus. Hier liegen alle gemessene Werte unterhalb der theoretischen Oberflächen. Diese wurden anhand der einzeln gemahlene Substanzen berechnet. Das bedeutet, dass die für die Stickstoffadsorption zur Verfügung stehende Oberfläche geringer ist, als dies der Fall wäre, wenn die Partikel einzeln vorliegen würden. Somit ist es zur Ausbildung von Verbindungen zwischen den Partikeln gekommen. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass es während der Co-Vermahlung im Unterschied

zur Einzelmahlung zu einer mehr oder weniger starken Zerkleinerung des Glycerolmonostearats gekommen sein kann und dadurch die Berechnungen zu hohe oder zu niedrige Werte für die theoretische Oberfläche ergeben können. Außerdem ist es denkbar, dass Faktoren, die die Werte für die Oberflächen beeinflussen, wie Oberflächenrauigkeit und Partikelform, sich bei Anwesenheit beider Substanzen anders verändern als dies bei einer Einzelmahlung der Fall ist.

Da sich die spezifische Oberfläche der co-vermahlenden Probe (5% GMS) mit $3,7 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\pm 0,05 \text{ m}^2/\text{g}$) signifikant ($p=0,002$) von der physikalischen Mischung aus den einzeln gemahlenden Substanzen mit $4,1 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\pm 0,1 \text{ m}^2/\text{g}$) unterscheidet, liegt die Vermutung nahe, dass es bei den co-vermahlenden Proben zu einer geringeren Zerkleinerung des Glycerolmonostearats gegenüber der einzeln gemahlenden Substanz gekommen ist. Die Partikelgrößenbestimmung (siehe 5.1.3) hat allerdings keine größeren Partikel des Hilfsstoffes erfasst. Somit ist es möglich, dass sich das Glycerolmonostearat auf dem Wirkstoff verteilt und die Oberfläche belegt hat. Es entsteht durch die Co-Vermahlung und dem damit verbundenen Energieeintrag eine stärkere Verbindung zwischen den beiden Substanzen. Ein solcher Vorgang reduziert den Wert für die spezifische Oberfläche um die Kontaktfläche zwischen den Partikeln.

Der Anstieg der spezifischen Oberfläche der co-vermahlenden Probe mit 10% Glycerolmonostearat, deutet auf einen Überschuss an Glycerolmonostearat hin, der nicht zur Belegung der Wirkstoffoberfläche beigetragen hat. Dieser Überschuss liegt als Einzelpartikel vor, so dass sich hier die gemessene Oberfläche wieder erhöht.

Die physikalische Mischung aus den einzeln gemahlenden Substanzen ergab ebenfalls einen niedrigeren Wert als die theoretisch berechnete Oberfläche. Die Plättchen des gemahlenden Glycerolmonostearats

können sich während des Mischvorgangs zwischen den Wirkstoffpartikeln verteilen. Die größere Oberfläche der Wirk- und Hilfsstoffe, im Vergleich zu den Turbularmischungen aus den Ausgangsmaterialien, erhöht die Möglichkeit des Kontaktes zwischen den Partikeln, so dass sich geringere Werte als theoretisch berechnet ergeben können.

5.1.6 SCHERZELLE

Die Ergebnisse der Scherzellmessungen sind in Abbildung 5.6 bis Abbildung 5.7 dargestellt. Das reine Glycerolmonostearat zeigt die niedrigsten Schubspannungen bei den jeweils angewandten Normalspannungen. Dies lässt sich über die Partikelstruktur und -form des Hilfsstoffs erklären. Wie in Abschnitt 4.2.1 gezeigt, weisen die Glycerolmonostearatpartikel eine kugelförmige Gestalt auf, wobei die Einzelpartikel aus plättchenförmigen Strukturen zusammengesetzt sind. Diese lassen sich leicht gegeneinander verschieben. Dadurch resultiert eine geringe Schubspannung. Anhand der geringen Steigung der Geraden ist zu erkennen, dass die gemessene Schubspannung des Glycerolmonostearatpulvers nur eine geringe Abhängigkeit von der ansteigenden Normalspannung zeigt. Durch die eher kugelförmigen Partikel liegen diese näher zusammen als dies bei den nadelförmigen Salbutamolsulfatpartikeln der Fall sein kann. Diese haben eine geringere Packungsdichte, die sich bei Kraftereinwirkung deutlich stärker erhöht. Außerdem ist die Oberfläche der Glycerolmonostearatpartikel wesentlich kleiner als die der Wirkstoffpartikel, so dass eine geringere Kontaktfläche existiert.

Die Turbularmischungen zeigen keine Veränderungen im Vergleich zum reinen Salbutamolsulfat. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Salbutamolsulfatpartikel auf den größeren Glycerolmonostearatpartikeln

verteilt vorliegen und die gemessenen Wechselwirkungen vor allem durch die Wirkstoffpartikel bedingt sind.

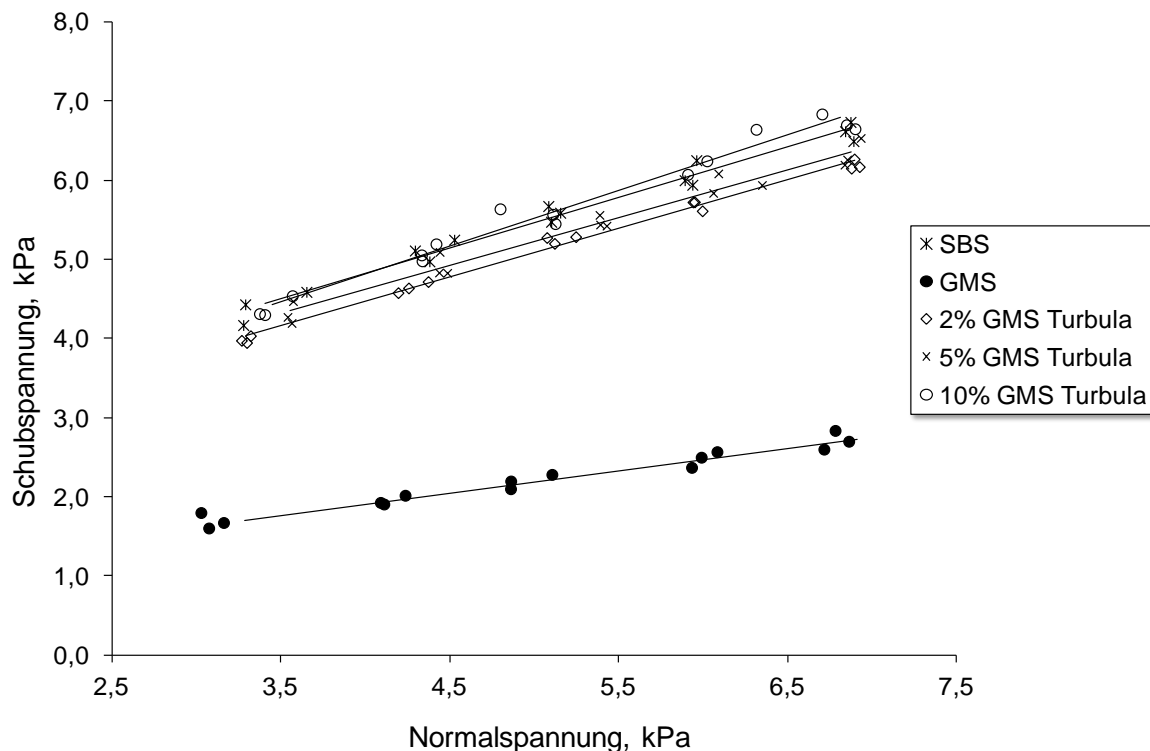


Abbildung 5.6: Scherzellmessungen der Turbulamischungen im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Scherzellmessungen der einzeln gemahlene Substanzen (Abbildung 5.7) ist ein Anstieg der Kohäsionskräfte anhand der Verschiebung der Geraden zu höheren Schubspannungswerten zu erkennen. Durch die Vergrößerung der spezifischen Oberfläche durch die Mahlung erhöht sich die Kontaktfläche zwischen den Partikeln. Dadurch setzen die Partikel den angewandten Normalspannungen einen größeren Widerstand (Drehmoment) entgegen. Dies ist sowohl bei Salbutamolsulfat als auch bei Glycerolmonostearat zu sehen. Die Ergebnisse der co-vermahlene Proben liegen leicht unterhalb derer des gemahlene Salbutamolsulfats. Dies ist dadurch erklärbar, dass sich Teile des Hilfsstoffes auf der Oberfläche des Wirkstoffes verteilt haben und so Unebenheiten reduzieren. Die 5%-Mischung aus den einzeln gemahlene Substanzen

liegt im Bereich des gemahlene Salbutamolsulfats und oberhalb der co-vermahlene Probe. Hier bestätigen sich die Ergebnisse aus den Messungen der spezifischen Oberfläche. Die geringere Oberfläche der co-vermahlene Probe führt aufgrund der geringeren Kontaktfläche zu geringeren Schubspannungen. Generell ist aber festzustellen, dass die Unterschiede zwischen den Proben sehr gering ausfallen.

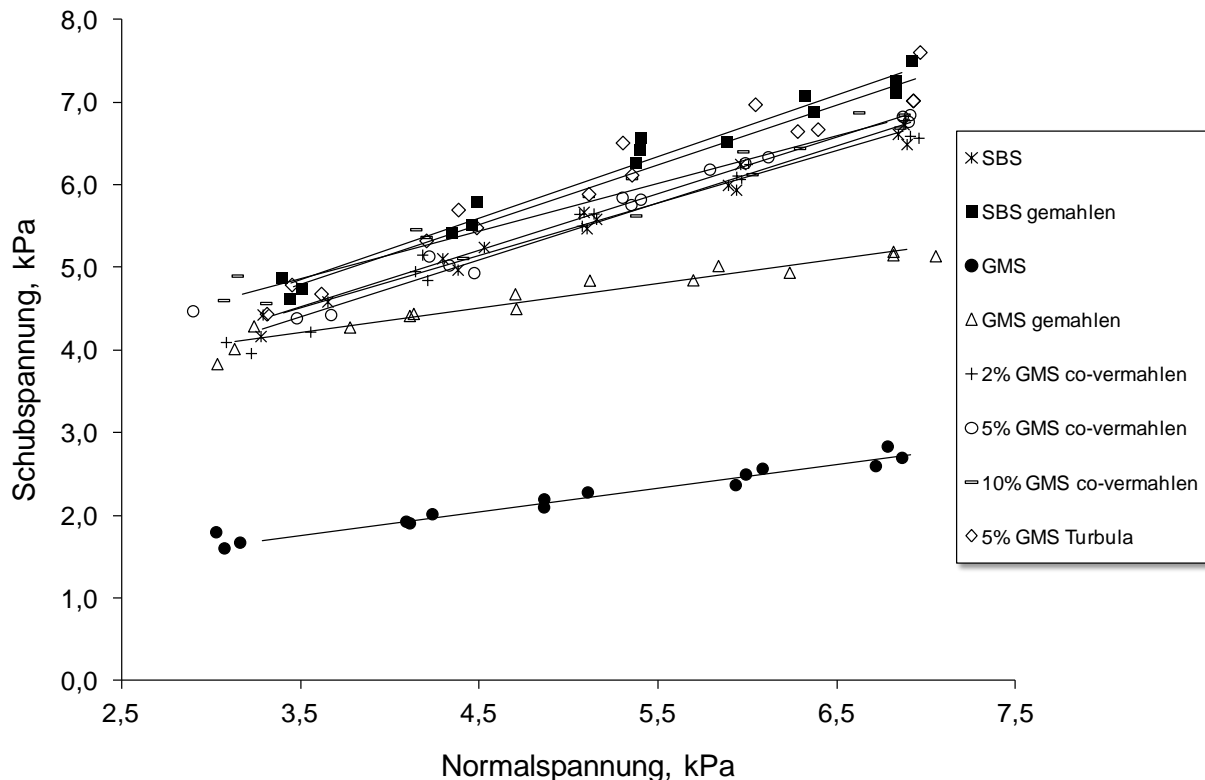


Abbildung 5.7: Scherzellmessungen der co-vermahlene Proben im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien und den einzeln gemahlene Substanzen sowie der Turbulamischung aus den einzeln gemahlene Substanzen

Dies ist auch bei Betrachtung der Fließfaktoren zu erkennen (Abbildung 5.8). Das beste Fließverhalten zeigt das reine Glycerolmonostearat, das den gut fließenden Pulvern zuzuordnen ist. Salbutamolsulfat gehört zu den kohäsiven Substanzen, wohingegen das gemahlene Glycerolmonostearat sogar zu den schwer fließenden Materialien zählt (siehe Einteilung in 3.2.2.10). Die Turbulamischung aus den einzeln gemahlene Substanzen zeigt das gleiche Niveau wie der reine

Wirkstoff. Auch die co-vermahlene Proben zeigen keine Verbesserung ihres Fließverhaltens, sondern bei 10%iger Hilfsstoffkonzentration sogar eine Verschlechterung. Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Co-Vermahlung mit Glycerolmonostearat zu keiner Reduzierung der interpartikulären Wechselwirkungen geführt hat. Dies ist aber vor allem in Hinblick auf eine bessere Deagglomeration während des Inhalationsvorgangs wünschenswert.

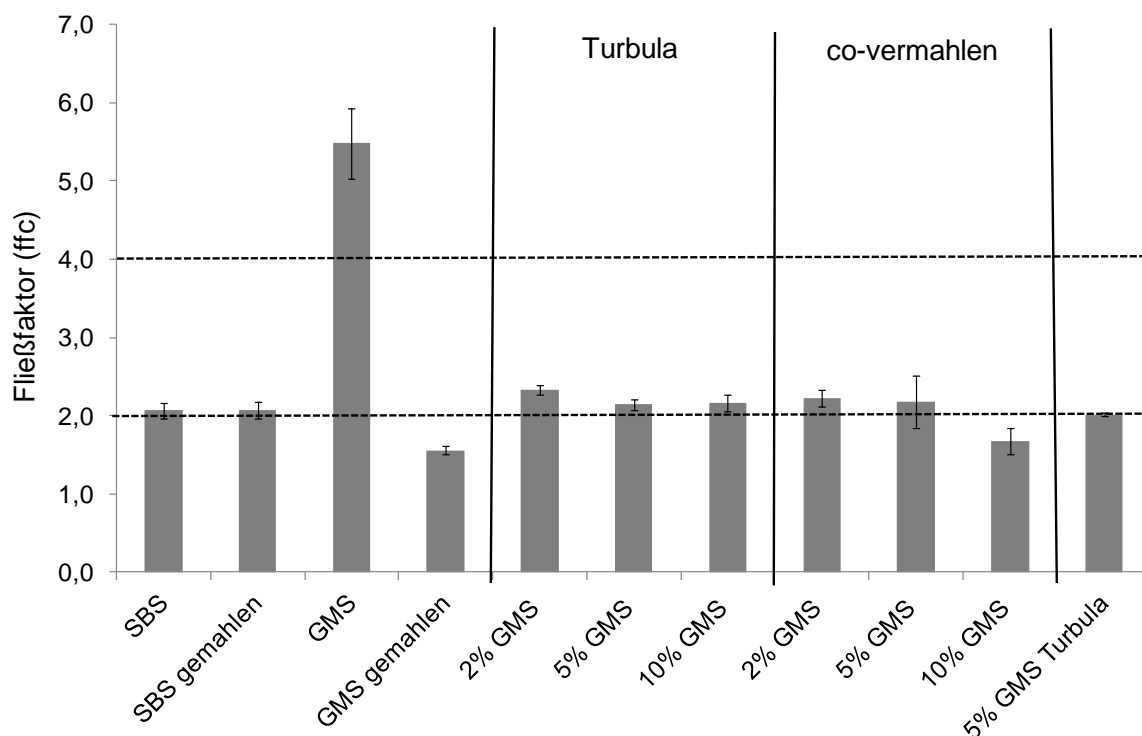


Abbildung 5.8: Fließfaktoren der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlene Substanzen, der Turbulamischungen, der co-vermahlene Proben und der Turbulamischung aus den einzeln gemahlene Substanzen

5.1.7 INVERSE GASCHROMATOGRAPHIE

Die inverse Gaschromatographie wurde verwendet, um Veränderungen der dispersiven Oberflächenenergie durch den Mischprozess bzw. die Co-Vermahlung zu erfassen. Die Analyse eines binären Systems mit der inversen Gaschromatographie ist komplex. Es ist bisher noch nicht eindeutig geklärt, inwiefern die Gasmoleküle bevorzugte Wechselwirkungen mit einem der beiden Materialien eingehen. Eine

Hypothese hierbei ist, dass keine bevorzugte Wechselwirkung mit einem der beiden Materialien vorliegt und beide Komponenten gleichwertig mit den Gasmolekülen interagieren. Dies setzt voraus, dass die Gasmoleküle den gleichen Zugang zur Oberfläche der beiden Substanzen haben. Eine andere Hypothese geht davon aus, dass die Wechselwirkungen vor allem mit dem Material stattfinden, das die höher energetischen Bereiche aufweist (Gamble et al., 2013). Newell und Buckton (2004) haben bei Mischungen aus kristalliner und amorpher Laktose allerdings gezeigt, dass nicht immer die höher energetischen Bereiche des amorphen Materials die Ergebnisse beeinflussen. Dies ist abhängig von der eingesetzten Menge an amorpher Laktose, so dass erst ab einer gewissen Menge die Werte der amorphen Laktose gemessen wurden.

Eine andere, häufige Interpretation der Daten in der Literatur geht bei einer Oberflächenbelegung im Rahmen einer Oberflächenmodifizierung davon aus, dass eine physikalische Barriere die Wechselwirkung mit den höher energetischen Bereichen des zu überziehenden Materials verhindert und somit nur die oberflächenmodifizierende Substanz die Ergebnisse beeinflusst (Gamble et al., 2013).

Bei der Oberflächenbelegung eines Wirkstoffes mit Aerosil 200 bzw. Aerosil R 972 konnten Gamble et al. (2013) zeigen, dass beide Komponenten die gemessene dispersive Oberflächenenergie beeinflussen. Allerdings ist das Ausmaß in Richtung einer der beiden Substanzen verzerrt. Dies war wiederum abhängig von der Hilfsstoffkonzentration, der Homogenität und der Oberflächenchemie. Außerdem wurde gezeigt, dass die Ergebnisse davon beeinflusst werden, ob die eine Substanz mit der anderen assoziiert ist oder ob diese separat vorliegt. Die genannten Beispiele zeigen die Komplexität dieser Analyseverfahren bei der Untersuchung binärer Systeme.

Die Ergebnisse zur dispersiven Oberflächenenergie sind in Abbildung 5.9 dargestellt. Salbutamolsulfat zeigt nach Mahlung einen Anstieg von $62,9 \text{ mJ/m}^2$ ($\pm 0,1 \text{ mJ/m}^2$) auf $66,5 \text{ mJ/m}^2$ ($\pm 0,9 \text{ mJ/m}^2$). Durch den Mahlprozess können kristalline Strukturen zerstört werden und ungeordnete, amorphe Bereiche entstehen, die sich vor allem auf der Partikeloberfläche manifestieren. Dieser Vorgang wird auch als „mechanische Aktivierung“ der Partikeloberfläche bezeichnet (Elamin et al., 1994, Hüttenrauch et al., 1985, Rasenack und Müller, 2004, Shah et al., 1994). Die dadurch entstandenen Bereiche sind metastabil, in einem energetisch höheren Zustand und neigen zur Rekristallisation. Allerdings sind die amorphen Anteile, die hierbei entstehen können, sehr gering und analytisch schwer zu erfassen (Rasenack und Müller, 2004, Ward und Schultz, 1995). Brodka-Pfeiffer et al. (2003) konnten bei Mahlung von Salbutamolsulfat in einer Spiralstrahlmühle einen Anstieg des amorphen Anteils bei Erhöhung des Mahldrucks feststellen. Der maximale amorphe Anteil von 6% wurde bei einem Mahldruck von 8 bar mittels Mikrokolorimetrie nachgewiesen. Außerdem konnte durch Klassierung des Mahlproduktes in zwei Fraktionen gezeigt werden, dass vor allem die feineren Partikel höhere amorphe Anteile aufweisen. Bei einem Mahldruck von 6 bar wurde ein amorpher Anteil von 5% ermittelt.

Die inverse Gaschromatographie hat sich bei der Bestimmung von Unterschieden vor und nach der Mikronisierung bewährt. Feeley et al. (1998) konnten die dispersive Oberflächenenergie mit der Fließfähigkeit zweier Salbutamolsulfatchargen vor und nach der Mikronisierung korrelieren. Dabei zeigten beide Chargen nach der Mahlung ein schlechteres Fließverhalten. Außerdem wurde ebenfalls ein Anstieg der dispersiven Oberflächenenergie nach Mikronisierung von Salbutamolsulfat festgestellt. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg der basischen Parameter, die mit Ethylacetat und Tetrahydrofuran

gemessen wurden. Somit wurde vermutet, dass sich nach Mahlung stärker basische funktionelle Gruppen auf der Oberfläche befinden. Dies kann an einer bevorzugten Gleit- bzw. Bruchebene innerhalb des Kristallgitters durch den Bruch der Partikel während der Zerkleinerung zustande kommen.

Alle genannten Mechanismen erklären den Anstieg der dispersiven Oberflächenenergie durch die Mahlung, sowohl bei Salbutamolsulfat als auch bei Glycerolmonostearat. Für Glycerolmonostearat finden sich in der Literatur keine Vergleichsdaten, wohingegen Feeley et al. (1998) für mikronisiertes Salbutamolsulfat einen vergleichbaren Wert für die dispersive Oberflächenenergie von 64,5 mJ/m² angeben.

Bei den Turbulamischungen nimmt die dispersive Oberflächenenergie mit zunehmender Hilfsstoffkonzentration ab. Das bedeutet, dass die unpolaren Wechselwirkungen vermehrt mit Glycerolmonostearat stattfinden, wenn sich dessen Konzentration in der Probe erhöht. Dies kann mehrere Gründe haben.

Einerseits liegt der Hilfsstoff nicht so stark mit der Oberfläche assoziiert vor, wie dies bei den co-vermahlenden Proben der Fall ist. Dadurch hat der Wirkstoff einen größeren Anteil an der dispersiven Oberflächenenergie, der sich konzentrationsabhängig verringert. Andererseits ist es möglich, dass sich Agglomerate ausbilden, in denen der Wirkstoff inkorporiert ist und Glycerolmonostearat diese Agglomerate nach außen abschließt.

Die co-vermahlenden Proben unterscheiden sich signifikant von den Turbulamischungen ($p=0,008$) und zeigen alle den Wert des Glycerolmonostearats (Ausgangsmaterial). Das deutet darauf hin, dass sich die Hilfsstoffpartikel auf der Wirkstoffoberfläche verteilt haben und die Wechselwirkungen mit den darüber geleiteten Gasmolekülen bewirken.

Die höher energetischen Stellen des Wirkstoffs werden durch den Hilfsstoff belegt und reduzieren die Werte für die dispersive Oberflächenenergie. Außerdem hat sich das Glycerolmonostearat nicht in der Art und Weise verändert, wie dies durch die Einzelmahlung der Fall ist, da nicht der Wert des einzeln gemahlene Glycerolmonostearats gemessen wurde. Hervorzuheben ist der deutliche Unterschied der durch die Co-Vermahlung hervorgerufen wurde.

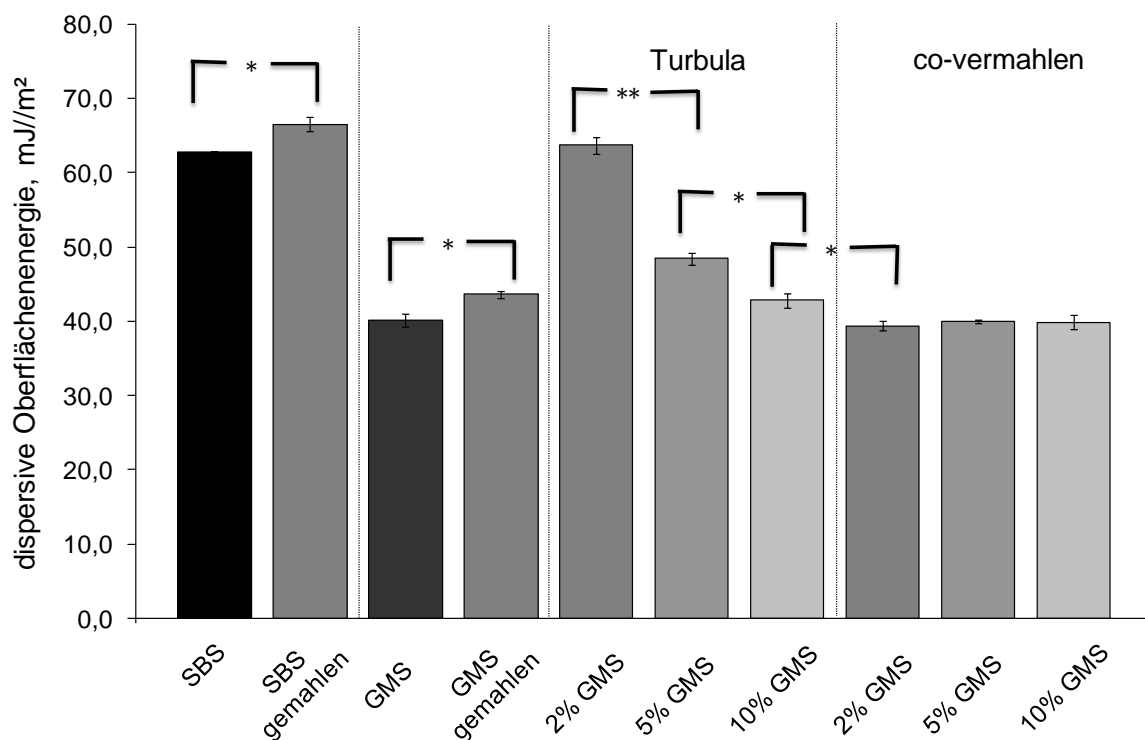


Abbildung 5.9: Dispersive Oberflächenenergien der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlene Substanzen, der Turbulamischungen und der co-vermahlene Proben

Die Messungen im Bereich der unendlichen Verdünnung finden bevorzugt mit den höher energetischen Bereichen der Partikel statt. Um auch Aussagen über die Verteilung der dispersiven Oberflächenenergie machen zu können, wurden Messungen bei verschiedenen Oberflächenbelegungen durchgeführt (Abbildung 5.10).

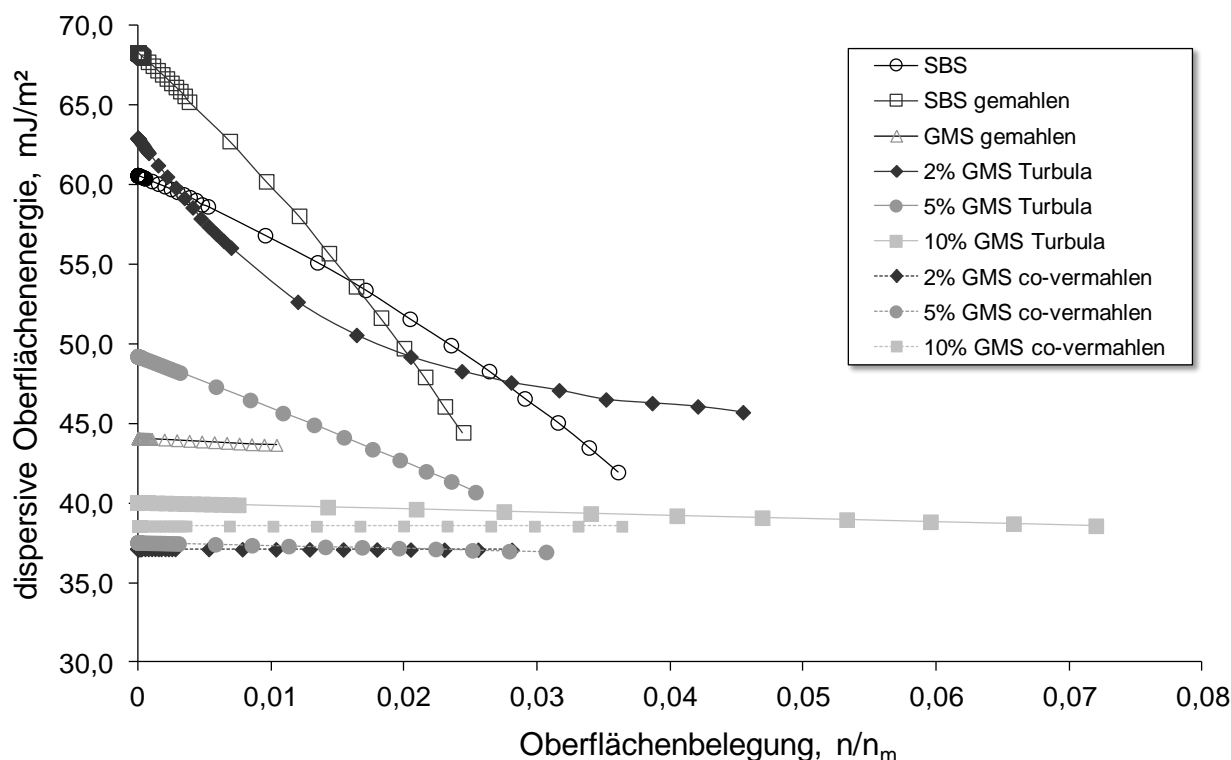


Abbildung 5.10: Dispersive Oberflächenenergieverteilung der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlene Substanzen, der Turbulamischungen und der co-vermahlene Proben

Das gemahlene Salbutamolsulfat zeigt einen sehr starken Abfall der dispersiven Oberflächenenergie. Das bedeutet, dass es wenige hoch energetische Bereiche gibt (Gamble et al., 2012). Bei ansteigender Oberflächenbelegung werden dann früh die weniger aktiven Bereiche erfasst und ergeben die geringeren Werte. Auch das Ausgangsmaterial zeigt eine sehr heterogene Verteilung der Oberflächenenergie. Allerdings ist die Steigung der Kurve geringer als bei der gemahlene Substanz. Das entspricht der Theorie, dass durch die Mahlung eine „Aktivierung“ der Oberfläche erfolgt und durch die Partikelkollisionen Bereiche sehr unterschiedlicher Reaktivität bzw. Energie entstehen. Die Oberflächenheterogenität nimmt bei den Turbulamischungen mit steigender Glycerolmonostearatkonzentration ab und erreicht bei 10%iger Konzentration einen Wert von 40 mJ/m². Somit finden bei dieser Konzentration vor allem Wechselwirkungen mit dem Hilfsstoff statt.

Es konnten nur für das gemahlene Glycerolmonostearat zuverlässige Daten erhoben werden und nicht für das Ausgangsmaterial. Allerdings kann aufgrund der übrigen Daten eine homogene Verteilung mit einem Wert von etwa 40 mJ/m² erwartet werden. Diese Annahme wird durch die Messungen der beiden Proben mit 10% Glycerolmonostearat unterstützt.

Alle co-vermahlenden Proben zeigen eine homogene Verteilung der dispersiven Oberflächenenergie im Bereich des reinen Glycerolmonostearats. Das zeigt, dass die Oberfläche der Wirkstoffpartikel mit Glycerolmonostearat gleichmäßig belegt wurde.

5.1.8 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen des aerodynamischen Verhaltens wurden durchgeführt, um Veränderungen durch die Oberflächenmodifizierung auf die Deagglomeration festzustellen.

Die Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen sind in Abbildung 5.11 bis Abbildung 5.13 dargestellt. Der reine Wirkstoff weist eine Feinpartikelfraktion von 21,2 % ($\pm 1,9$ %) auf. Obwohl der Unterschied in der Deagglomeration von Salbutamolsulfat und der gemahlenden Substanz nicht signifikant ist ($p > 0,05$), ist die Tendenz zur Abnahme der Feinpartikelfraktion zu erkennen. Dies entspricht den Angaben in der Literatur, nach denen ein Anstieg in der dispersiven Oberflächenenergie (siehe 5.1.7) nach der Luftstrahlmahlung als Indikator der Auto-Adhäsionsneigung betrachtet werden kann (Cline und Dalby, 2002, Lohrmann, 2005). Dadurch ist die Redispergierung erschwert und die Feinpartikelfraktion verringert. Außerdem führt die größere Oberfläche der Partikel zu einer größeren Kontaktfläche zwischen den Partikeln und somit zu mehr Wechselwirkungen. Dies führt zu einer schlechteren Deagglomeration. Auch die Ergebnisse der Scherzellmessungen zeigen

eine erhöhte Kohäsion, die durch die reduzierte Partikelgröße bedingt ist. Der Anstieg in der dispersiven Oberflächenenergie unterstützt diese Annahme.

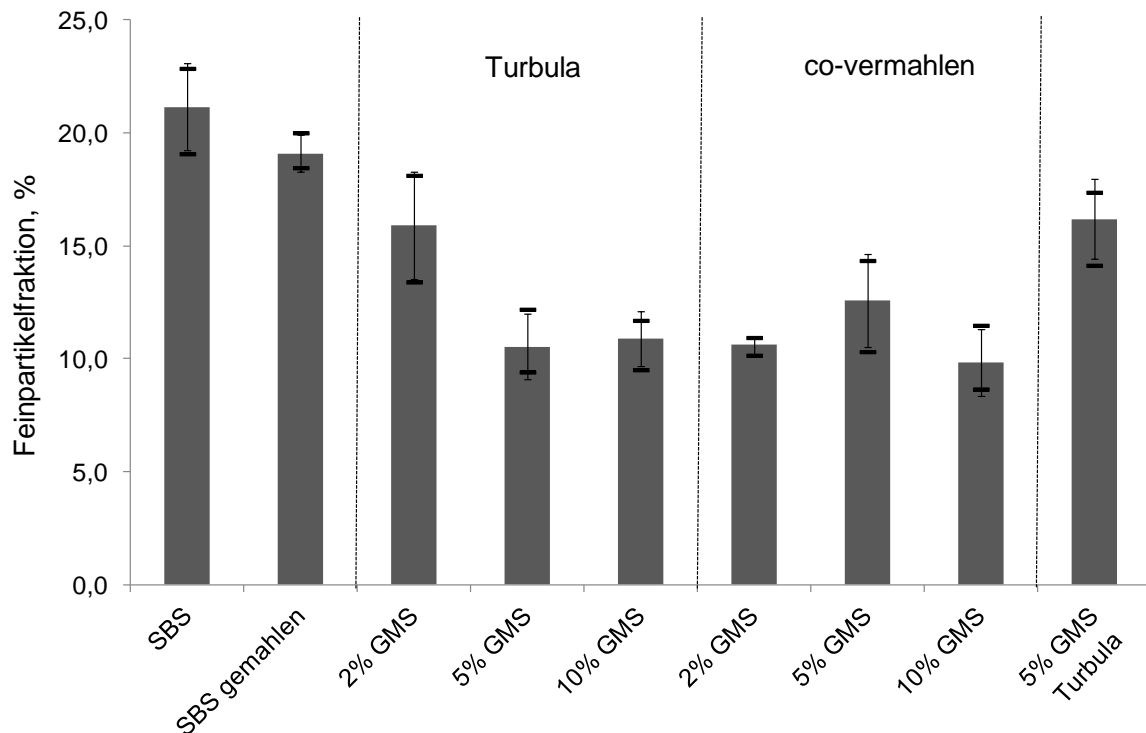


Abbildung 5.11: Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen, Feinpartikelfractionen des Ausgangsmaterials, des gemahlene Salbutamolsulfats, der Turbulamischungen, der co-vermahlene Proben und der Turbulamischung aus den einzeln gemahlene Substanzen (schwarze Linien geben Maximal- bzw. Minimalwert an)

Bei Betrachtung der Turbulamischungen fällt auf, dass die Feinpartikelfractionen der Proben mit 5% und 10% Glycerolmonostearat signifikant niedriger sind als die der Probe mit 2% ($p < 0,05$). Dies liegt vor allem an der erhöhten Abscheidung im Preseparator (Abbildung 5.12). Die Salbutamolsulfatpartikel können nicht ausreichend vom Hilfsstoff abgelöst werden und impaktieren gemeinsam im Vorabscheider. Je größer die Hilfsstoffkonzentration ist, umso höher ist auch die Wirkstoffdeposition im Preseparator. Somit konnte hier keine Verbesserung der aerodynamischen Eigenschaften erreicht werden.

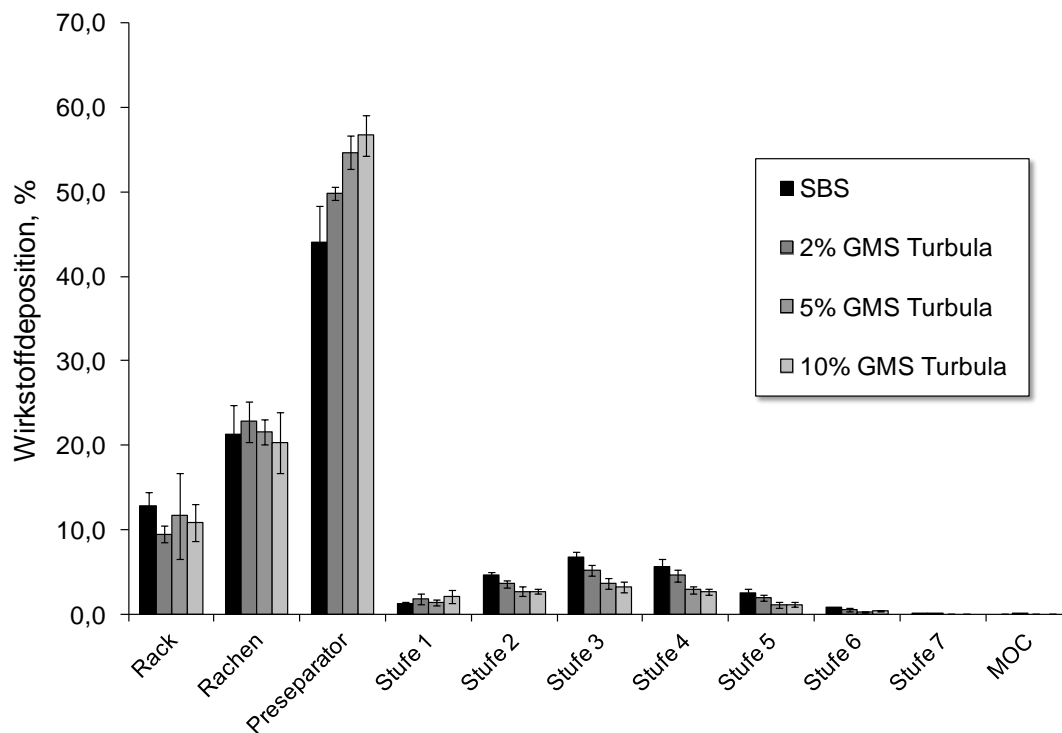


Abbildung 5.12: Wirkstoffdeposition der Turbulamischungen im Vergleich zu Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial)

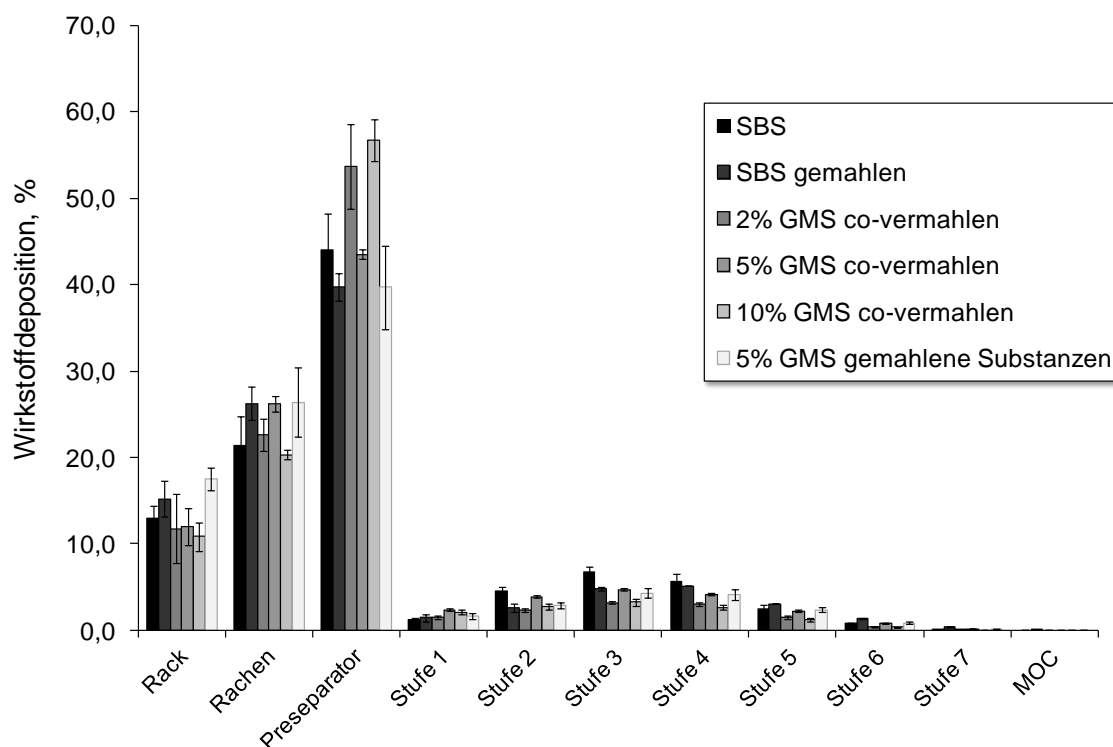


Abbildung 5.13: Wirkstoffdeposition der co-vermahlenden Proben im Vergleich zum Ausgangsmaterial, zum gemahlenden Salbutamolsulfat und zur Turbulamischung aus den einzeln gemahlenden Substanzen

Dies zeigt sich auch bei den co-vermahlenden Proben, die keine signifikanten Unterschiede untereinander aufweisen ($p > 0,05$). Hier ergibt sich kein konsistentes Bild bei den eingesetzten Konzentrationen. Die co-vermahlene Probe mit 5% Glycerolmonostearat zeigt eine hohe Variabilität der Feinpartikelfraktion. Dies lässt sich durch Unterschiede in der Agglomeratstärke erklären. Da das verwendete Rack keinen aktiven Dispergiermechanismus aufweist, wirken sich Unterschiede in der Agglomeratfestigkeit stärker aus. In einer Pulverprobe gibt es Bereiche die stärker agglomerierte Partikel enthalten und Bereiche in denen die Teilchen eher separat vorliegen. Dies kann die Schwankungen der Feinpartikelfraktion innerhalb einer Probe erklären.

Auch die physikalische Mischung der einzeln gemahlenden Substanzen ergab keine Verbesserung der Deagglomeration. Im Vergleich zur 5%igen Turbulamischung aus den Ausgangsmaterialien ist die Feinpartikelfraktion signifikant erhöht ($p=0,013$), da die kleineren Glycerolmonostearatpartikel eine bessere Aerodynamik zeigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle untersuchten Proben ein schlechteres aerodynamisches Verhalten aufweisen als der reine Wirkstoff. Somit eignet sich Glycerolmonostearat nicht als Hilfsstoff, um die interpartikulären Kräfte zu reduzieren und die Deagglomeration des Pulvers zu verbessern.

5.2 OBERFLÄCHENMODIFIZIERUNG MIT MAGNESIUMSTEARAT

5.2.1 EINLEITUNG

Die Oberflächenmodifizierung von Salbutamolsulfat wurde mit 1%, 2%, 5% und 10% (m/m) Magnesiumstearat durchgeführt. Die genannten Konzentrationen wurden sowohl bei der Herstellung der Turbulamischungen als auch bei der Co-Vermahlung eingesetzt. Außerdem wurde das Magnesiumstearat unter den gleichen Bedingungen einzeln vermahlen. Aus dem ebenfalls einzeln gemahlene Salbutamolsulfat und dem gemahlene Magnesiumstearat (5% (m/m)) wurde eine Turbulamischung hergestellt (2 g, Glasgefäß). Diese sollte einen besseren Vergleich der Co-Vermahlung zu der physikalischen Mischung ermöglichen, da geringere Partikelgrößen im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien gemischt wurden, wie sie annähernd auch bei der gemeinsamen Vermahlung entstehen.

5.2.2 PARTIKELMORPHOLOGIE

Die Salbutamolsulfatpartikel zeigen keine erkennbaren Veränderungen der Partikelform nach der Mahlung (Abbildung 5.14). Magnesiumstearat hingegen zeigt deutlich mehr kleinere Partikel (Bruchstücke) als vor der Mahlung. Bei der Turbulamischung und der co-vermahlene Probe ist es schwierig zwischen Wirk- und Hilfsstoff zu unterscheiden. Eine eventuell vorhandene dünne Schicht von Magnesiumstearat auf der Oberfläche, wie sie von Green et al. (2009) auf der Oberfläche von Laktose bzw. Wirkstoff postuliert wurde, lässt sich mit dem verwendeten bildgebenden Verfahren nicht erkennen. In Abbildung 5.14 f sind mehrere sehr kleine Partikel ($< 1 \mu\text{m}$) auf einem Salbutamolsulfatpartikel zu erkennen. Diese könnten vom Magnesiumstearat stammen, das sich während der Co-Vermahlung auf dem härteren Wirkstoff abgeschieden hat. Dies ist ein Hinweis auf das Vorliegen eines diskontinuierlichen Coatings. Inwiefern

noch größere Partikel des Magnesiumstearats vorliegen, lässt sich anhand dieser Aufnahmen nicht feststellen.

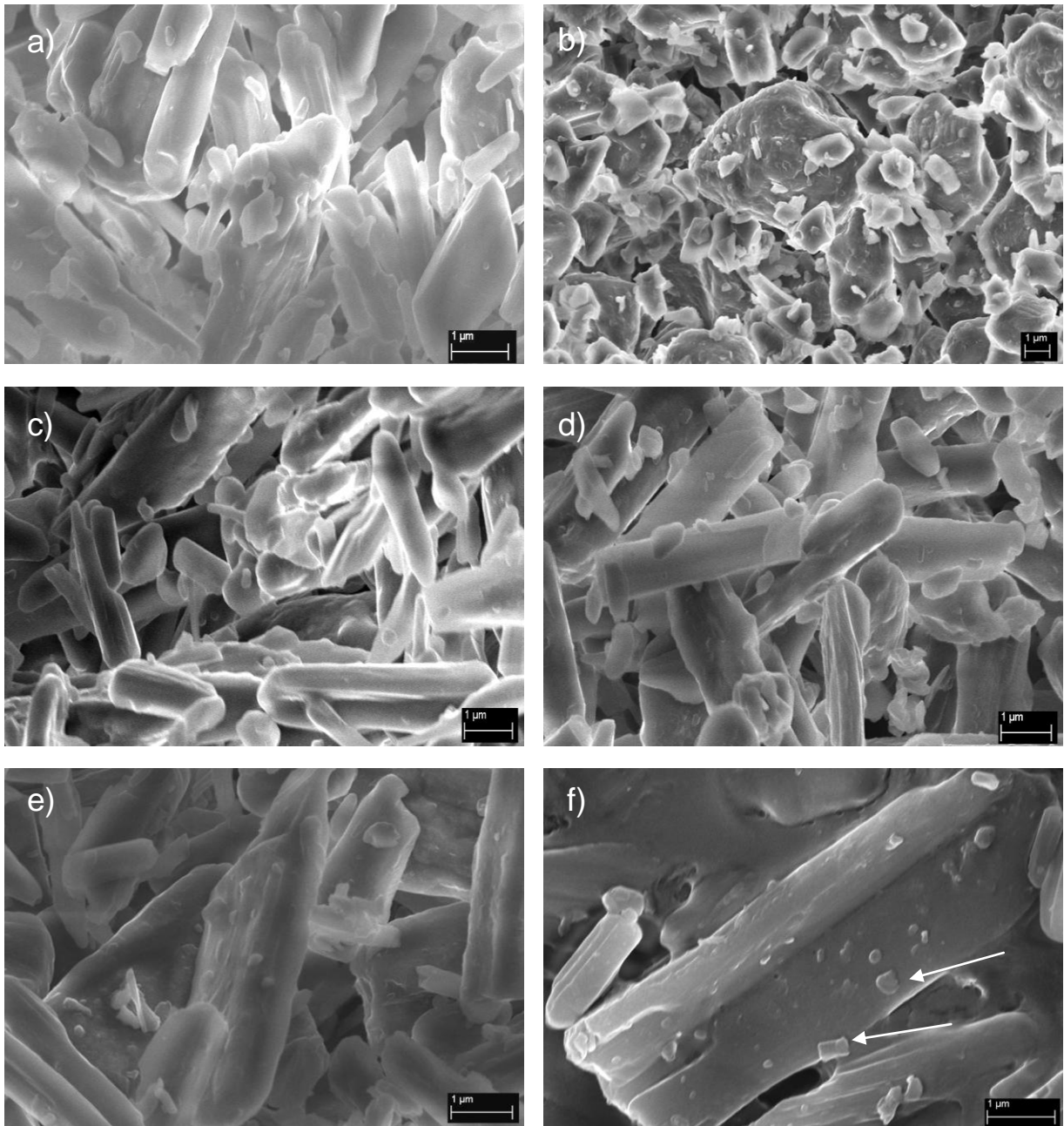


Abbildung 5.14: REM-Aufnahmen a) SBS gemahlen b) Mgst gemahlen c) 10% Mgst Turbula d), e), f) 10% Mgst co-vermahlen (alle Proben nicht gesputtert)

5.2.3 PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG

Abbildung 5.15 zeigt, dass das Magnesiumstearat während der Einzelmahlung deutlich zerkleinert wurde und einen ähnlichen x_{90} -Wert ($x_{90} = 5,1 \mu\text{m} (\pm 0,1 \mu\text{m})$) aufweist wie das gemahlene Salbutamolsulfat

($x_{90} = 4,7 \mu\text{m}$ ($\pm 0,04 \mu\text{m}$)). In diesem Bereich liegen auch die co-vermahlenden Proben, so dass es auch bei Anwesenheit beider Materialien noch zu Zerkleinerungseffekten gekommen ist. Dabei hat die Konzentration des Magnesiumstearats keinen Einfluss auf die Partikelgröße der Probe.

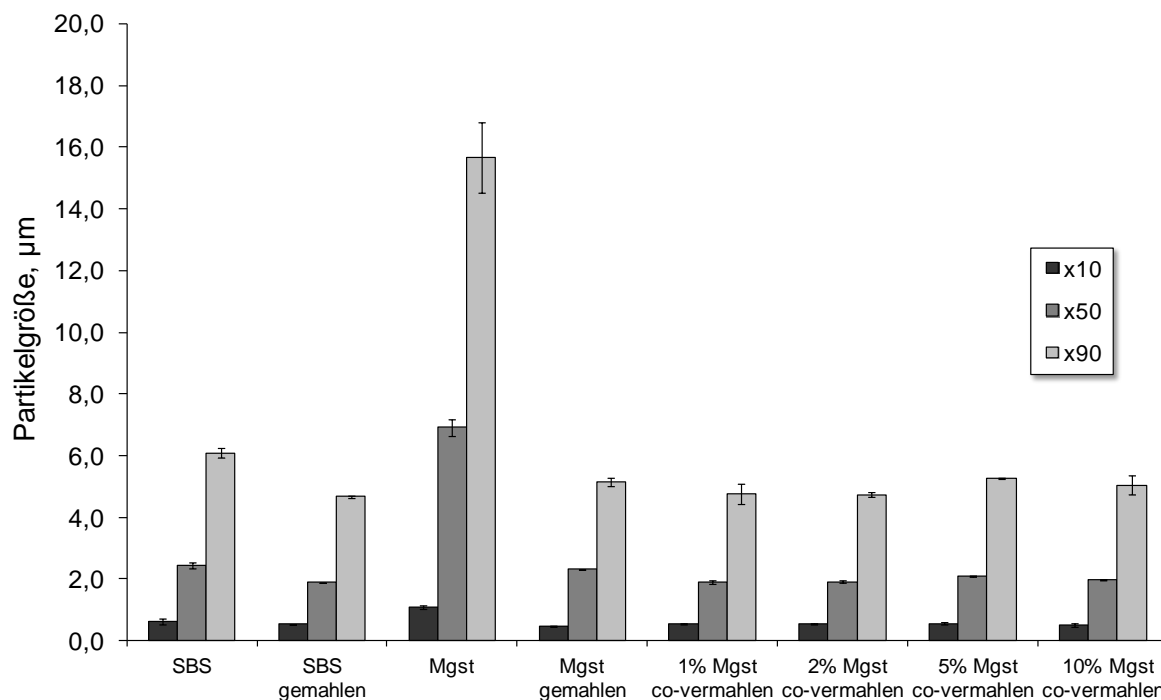


Abbildung 5.15: Partikelgrößenverteilung der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlenden Substanzen und der co-vermahlenden Proben

5.2.4 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Die Untersuchungen aller Proben mittels dynamischer Differenzkalorimetrie zeigen nur ein endothermes Ereignis aufgrund des Schmelzpeaks des Wirkstoffes. Das Magnesiumstearat konnte weder in den Turbulamischungen noch in den co-vermahlenden Proben detektiert werden. Dies liegt an der geringen Menge, die während der Messung vorliegt und der nicht ausreichenden Sensitivität, die Enthalpie thermoanalytisch zu erfassen. Allerdings konnte gezeigt werden, dass sich die Modifikation des Magnesiumstearats durch die Einzelmahlung

nicht verändert, da die DSC-Kurve der des Ausgangsmaterials entspricht (Abbildung 5.16) (zum Vergleich siehe 4.3.4).

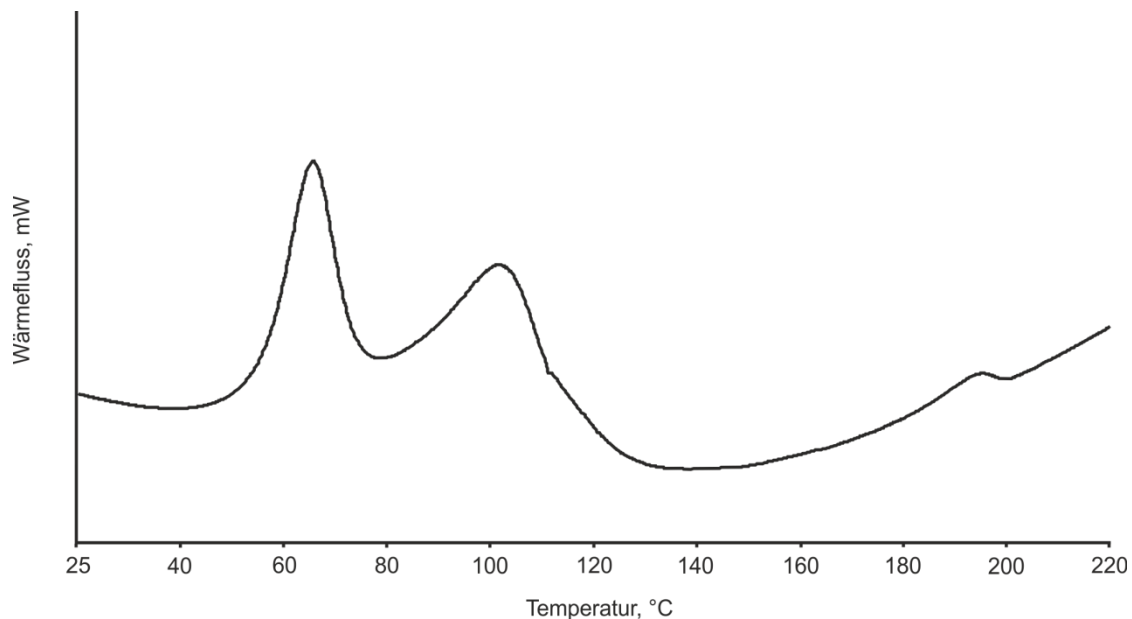


Abbildung 5.16: DSC-Kurve des gemahlene Magnesiumstearats

5.2.5 ENERGIEDISPERSIVE RÖNTGENSPEKTROSKOPIE

Die Untersuchungen mittels der energiedispersiven Röntgenspektroskopie zeigen, dass alle co-vermahlene Proben einen höheren Magnesiumanteil als die Turbulamischungen aufweisen (Tabelle 5.1). Bei diesen konnte bei einem Magnesiumstearat-Gehalt von 2% und 5% kein Magnesiumsignal erfasst werden. Bei den co-vermahlene Proben konnten hingegen Signale detektiert werden. Das deutet daraufhin, dass sich der Hilfsstoff durch die Co-Prozessierung auf der Wirkstoffoberfläche verteilt hat.

Es werden nicht die Werte des reinen Magnesiumstearats gemessen. Werden geringe Werte für den Magnesiumanteil gemessen, bedeutet das gleichzeitig, dass mehr Signale des Wirkstoffs erfasst wurden. Dies kann zum einen daran liegen, dass der Elektronenstrahl tiefer in die Partikel eindringt als nur in die aufgetragene Hilfsstoffschicht. Zum anderen können auch Bereiche neben dem Hilfsstoff angeregt werden,

die nur aus reinem Wirkstoff bestehen. Das Anregungsvolumen hat, je nach Material und Beschleunigungsspannung, ein Interaktionsvolumen von etwa $1 \mu\text{m}^3$. Die Messungen erlauben die Vermutung, dass das Magnesiumstearat eine dünne (Nano-)Schicht auf dem Wirkstoff ausgebildet hat und/oder sich partikulär auf diesem verteilt hat.

Der Vergleich mit den physikalischen Mischungen macht deutlich, dass der Energieeintrag durch die Luftstrahlmahlung notwendig ist, um das Magnesiumstearat auf der Wirkstoffoberfläche zu verteilen.

Tabelle 5.1: Ergebnisse der energiedispersiven Röntgenspektroskopie

	Turbulamischungen			co-vermahlene Proben			reines Mgst gemahlen
	Mgst-Gehalt (m/m)			Mgst-Gehalt (m/m)			
	2%	5%	10%	2%	5%	10%	
Magnesium (%)	- (n=10)	- (n=12)	0,04 (± 0,06) (n=9)	0,10 (± 0,21) (n=10)	0,08 (± 0,11) (n=13)	0,67 (± 1,18) (n=10)	4,70 (± 1,12) (n=4)

5.2.6 SPEZIFISCHE OBERFLÄCHE

Die Ergebnisse der Messungen der spezifischen Oberfläche sind in Abbildung 5.17 dargestellt. Magnesiumstearat erreicht nach der Mahlung einen ähnlichen Wert ($4,5 \text{ m}^2/\text{g} (\pm 0,2 \text{ m}^2/\text{g})$) für die spezifische Oberfläche wie das gemahlene Salbutamolsulfat ($4,6 \text{ m}^2/\text{g} (\pm 0,1 \text{ m}^2/\text{g})$). Die Turbulamischungen zeigen eine leichte Abnahme der Oberfläche, wobei sich die Werte nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p \geq 0,05$).

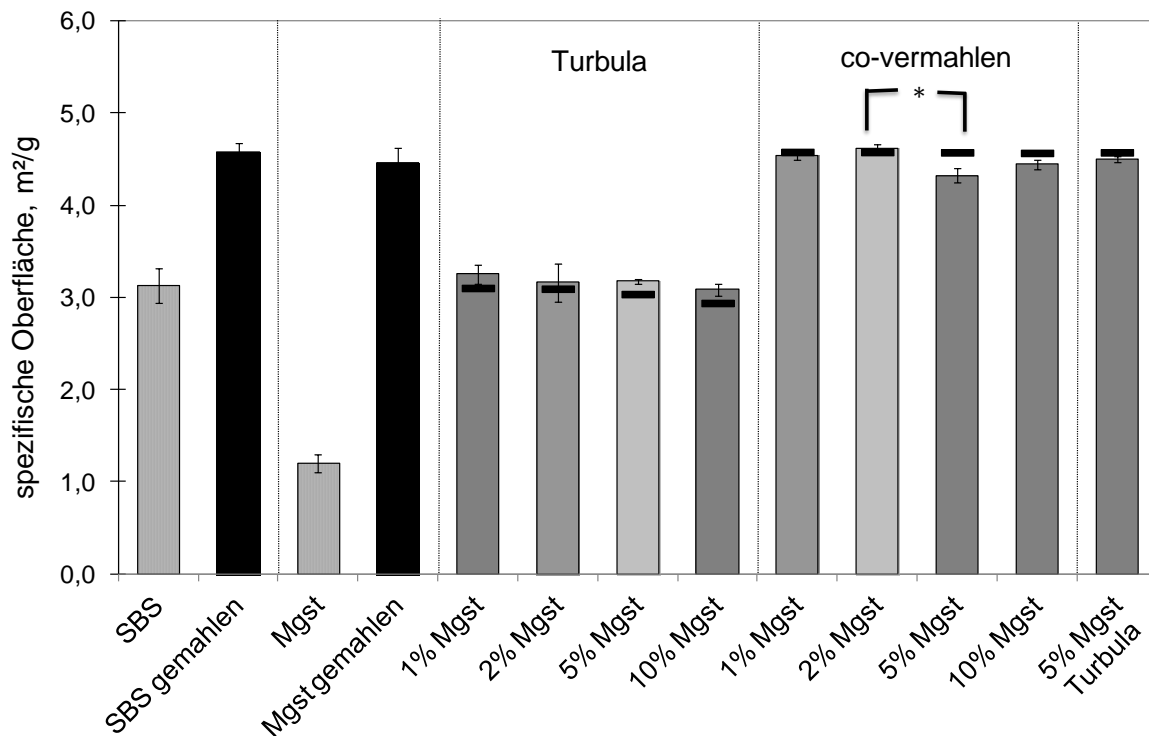


Abbildung 5.17: Spezifische Oberflächen der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlene Substanzen, der Turbulamischungen, der co-vermahlene Proben und der Turbulamischung aus den einzeln gemahlene Substanzen (schwarze Linien geben die theoretischen Oberflächen an)

Die Probe mit 5% Magnesiumstearat zeigt die geringste Oberfläche im Vergleich zu den anderen co-vermahlene Proben. Der Wert liegt unterhalb der theoretisch errechnete Oberfläche, die sich ergeben würde, wenn die Partikel einzeln vorliegen würden. Interessanterweise unterscheidet sich dieser Wert von der physikalischen Mischung der einzeln gemahlene Substanzen. Dieser Unterschied ist bei einer spezifischen Oberfläche der co-vermahlene Probe von $4,3 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\pm 0,08 \text{ m}^2/\text{g}$) im Vergleich zu $4,5 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\pm 0,03 \text{ m}^2/\text{g}$) nicht signifikant ($p=0,022$). Dennoch bestätigt dies die Annahme, dass der Hilfsstoff durch die Co-Vermahlung besser auf der Oberfläche verteilt wurde und daraus eine etwas geringere Oberfläche resultiert als bei der physikalischen Mischung. Allerdings ist der Vergleich nur unter der Annahme zulässig, dass die Substanzen im gleichen Ausmaß zerkleinert wurden, wie während der Einzelmahlung.

Der Anstieg der Oberfläche der co-vermahlenden Probe mit 10% Magnesiumstearat deutet auf einen Hilfsstoffüberschuss hin, der sich nicht auf der Oberfläche verteilt hat. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant im Vergleich zur 5%-Probe ($p=0,092$).

5.2.7 SCHERZELLE

Die Scherzellmessungen der Turbulamischungen im Vergleich zum Salbutamolsulfat und Magnesiumstearat zeigen eine konzentrationsabhängige Verringerung der Schubspannung, wobei die Unterschiede mit zunehmender Magnesiumstearatkonzentration geringer werden (Abbildung 5.18). Das bedeutet, dass die Wechselwirkungen zwischen den Partikeln zunehmend durch das Magnesiumstearat beeinflusst werden. Die durch die Scherzelle induzierte Schubspannung sinkt, da die Partikel leichter aneinander vorbeigleiten können.

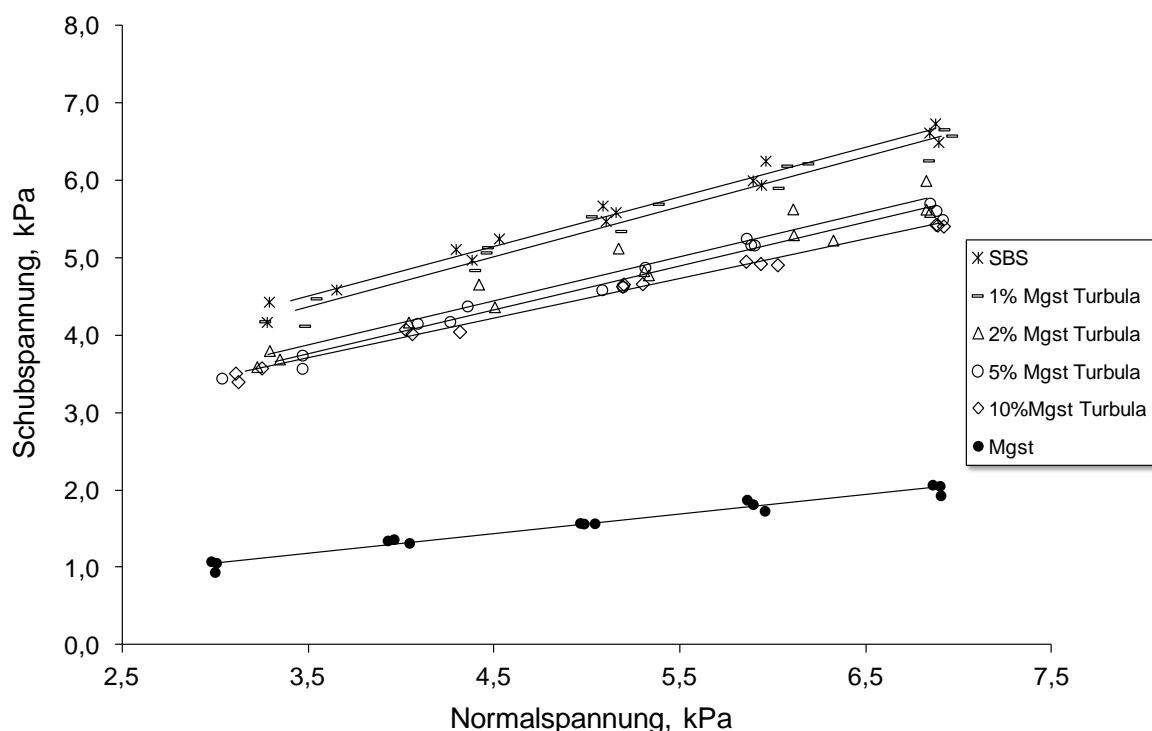


Abbildung 5.18: Scherzellmessungen der Turbulamischungen im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien

Abbildung 5.19 zeigt die Ergebnisse für die co-vermahlene Proben im Vergleich zu den einzeln gemahlene Substanzen. Es zeigt sich ein Anstieg der Schubspannungen nach der Mahlung, sowohl bei Salbutamolsulfat als auch bei Magnesiumstearat. Dies liegt an den größeren Partikeloberflächen, die zu stärkeren Anziehungskräften aufgrund der vergrößerten Kontaktfläche führen und dadurch der angewandten Normalspannung ein höherer Widerstand entgegengesetzt wird. Mit zunehmender Konzentration des Magnesiumstearats sinken die interpartikulären Kräfte und nähern sich den Werten des reinen Magnesiumstearats an.

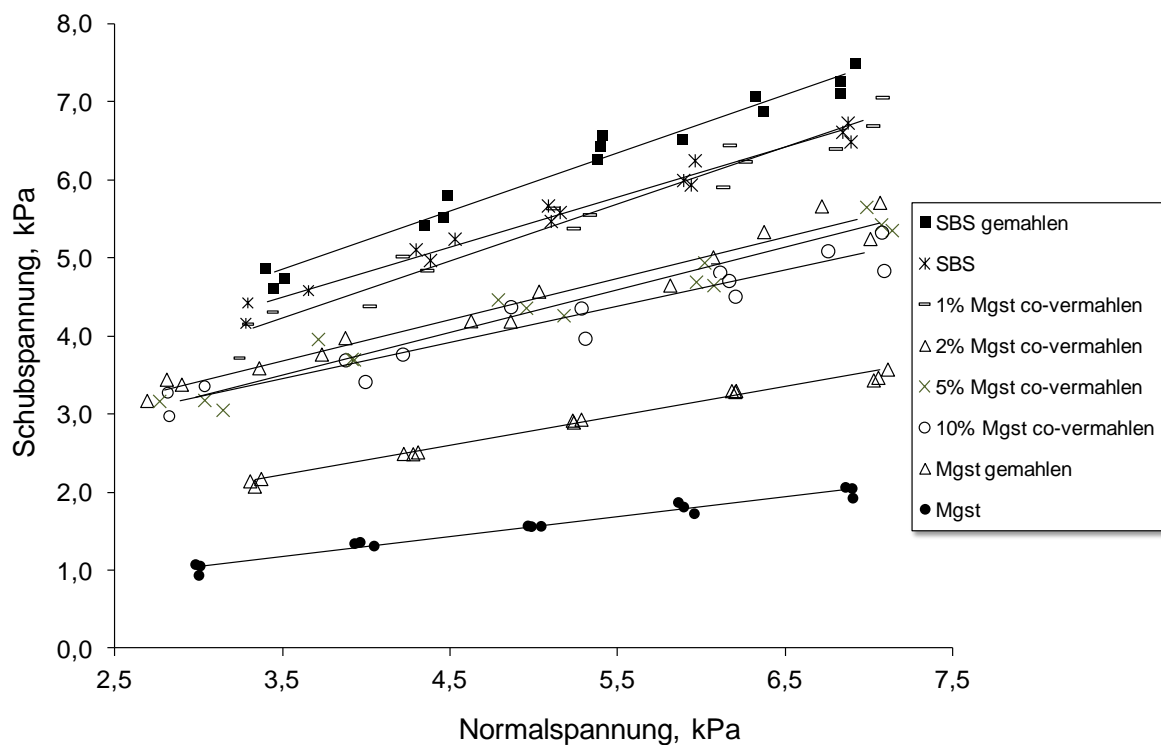


Abbildung 5.19: Scherzellmessungen der co-vermahlene Proben im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien und den einzeln gemahlene Substanzen

Bei Betrachtung der Turbulamischungen im direkten Vergleich mit den co-vermahlene Proben, weisen die co-prozessierte Proben die niedrigeren Schubspannungswerte auf (Abbildung 5.20 und Abbildung 5.21).

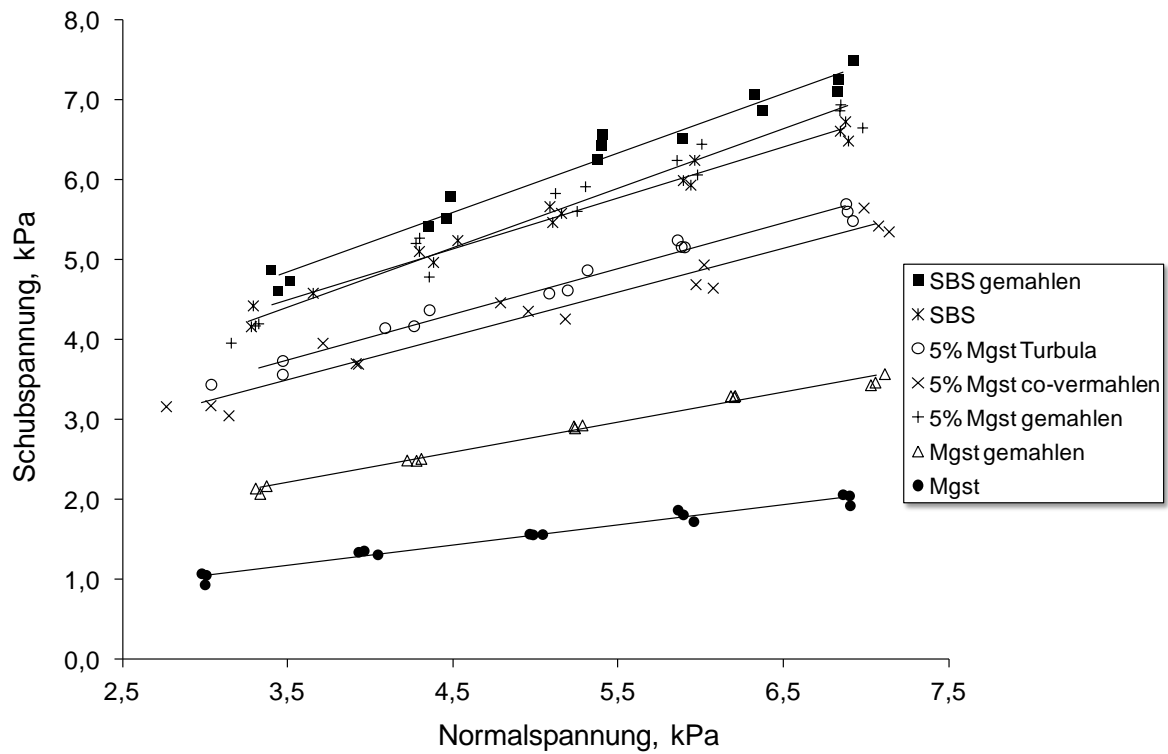


Abbildung 5.20: Vergleich der Scherzellmessungen mit 5% Magnesiumstearat

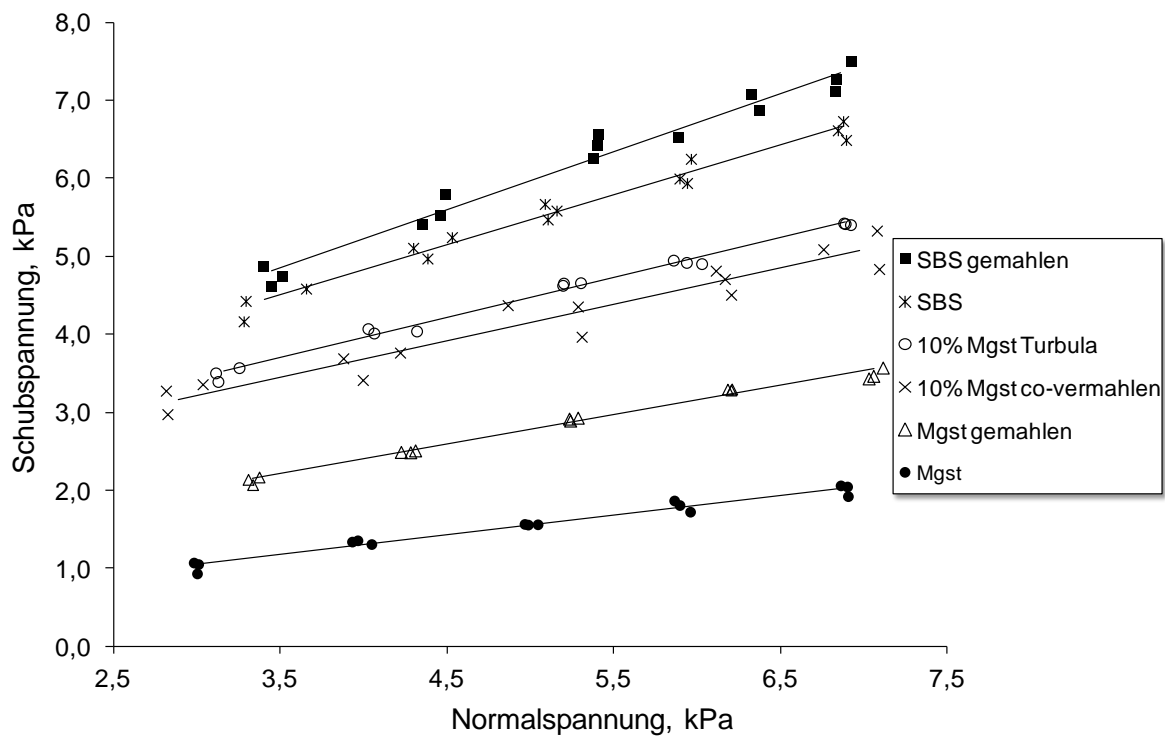


Abbildung 5.21: Vergleich der Scherzellmessungen mit 10% Magnesiumstearat

Obwohl sich durch die Mahlung die Oberfläche der Partikel vergrößert hat, liegen die Werte unterhalb der der Turbulamischungen. Die Mischung mit 5% Magnesiumstearat (gemahlen) und Salbutamolsulfat (gemahlen) liegt unterhalb des reinen, gemahlene Wirkstoffs und unterscheidet sich deutlich von der co-vermahlene Probe. Die spezifischen Oberflächen dieser beiden Proben unterscheiden sich, wie in Abschnitt 5.2.6 aufgeführt, nicht signifikant voneinander. Dennoch sind die Ergebnisse der Scherzellmessungen unterschiedlich. Dies macht deutlich, dass nicht nur die Oberfläche die Werte für die Schubspannung beeinflusst, sondern vor allem die Verteilung und Lokalisation des Hilfsstoffs diese in unterschiedlichem Ausmaß verändert.

Die Scherzellmessungen zeigen, dass die Partikel leichter aneinander vorbeigleiten können, wenn sich das Magnesiumstearat gleichmäßig auf der Oberfläche abgeschieden hat. Bedingt durch die Struktur des Hilfsstoffes können sich die Schichten des Magnesiumstearats bei Beanspruchung leicht gegeneinander verschieben, so dass sich geringere Werte für die Schubspannung ergeben. Ist der Hilfsstoff dagegen nur innerhalb der Probe verteilt, kann es zu stärkeren Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffpartikeln kommen. Wenn der Hilfsstoff allerdings die Oberfläche partikulär belegt hat, wird der direkte Kontakt zwischen den Salbutamolsulfatpartikeln verringert.

Abbildung 5.22 zeigt die gemessenen Fließfaktoren. Alle Proben, außer dem reinen Magnesiumstearat, gehören auch nach Hilfsstoffzusatz noch zu den kohäsiven Pulvern und zeigen gegenüber Salbutamolsulfat eine geringe Verbesserung der Fließfähigkeit. Die Turbulaproben zeigen ab einer Magnesiumstearatkonzentration von 2% eine signifikante Erhöhung des Fließfaktors gegenüber Salbutamolsulfat. Die co-vermahlene Proben zeigen ab einer Konzentration von 5% Magnesiumstearat ebenfalls eine signifikante Erhöhung. Somit konnte

hier eine Verbesserung der Fließfähigkeit, mit den damit verbundenen Vorteilen bei Abfüllungs- und Dosiervorgängen, erzielt werden.

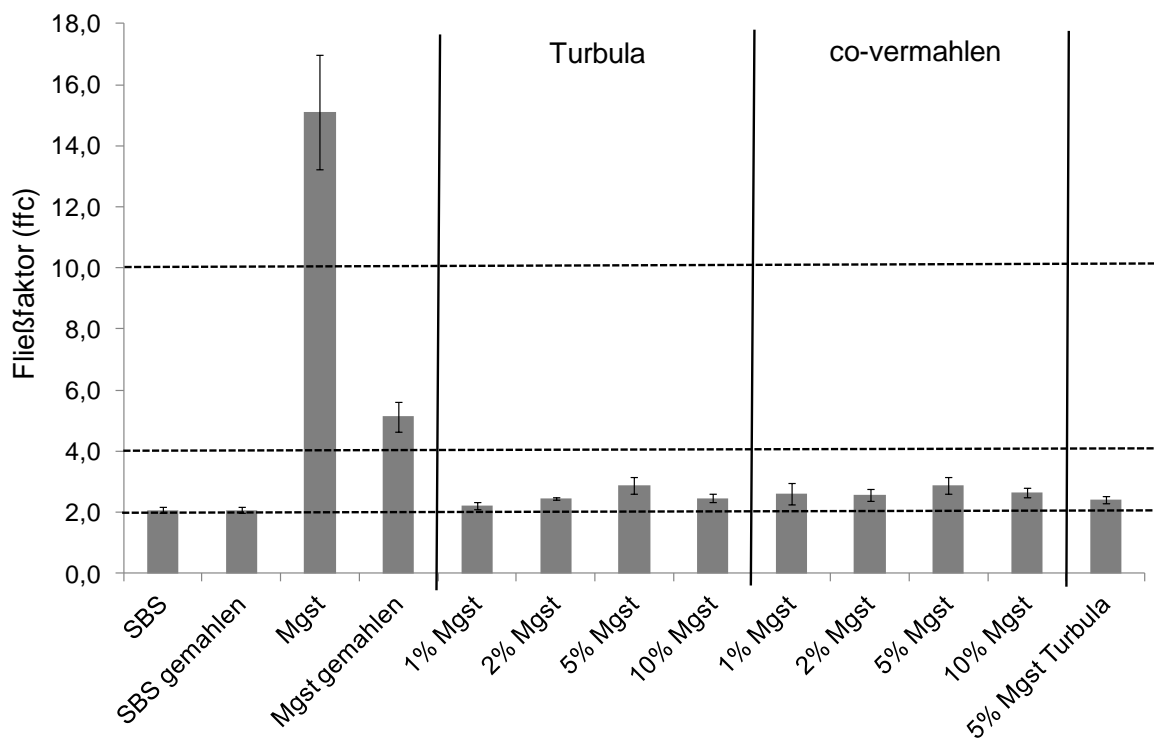


Abbildung 5.22: Fließfaktoren der Ausgangsmaterialien, der einzeln gemahlene Substanzen, der Turbulamischungen, der co-vermahlene Proben und der Turbulamischung aus den einzeln gemahlene Substanzen

Zhou et al. (2010b) haben nach der Oberflächenmodifizierung von mikronisiertem Salbutamolsulfat mit Magnesiumstearat (5% (m/m)) in einem Mechanofusionssystem ebenfalls eine Reduzierung der Kohäsionskräfte mittels Scherzellmessungen feststellen können. Außerdem konnte eine Zunahme der Schütt- und Stampfdichten gegenüber dem Ausgangsmaterial beobachtet werden. Als mögliche Ursachen für die niedrigen Stampfdichten des Ausgangsmaterials, werden interpartikuläre Lufteinschlüsse und ein unvollständiges Zusammenfallen der Agglomerate genannt. Die Agglomeratstärke verhindert eine enge Verdichtung der Partikel. Durch die Veränderung der Oberfläche werden die Kohäsionskräfte herabgesetzt und die Proben können stärker verdichtet werden (Podczeck, 1998, Zeng et al., 2001).

5.2.8 INVERSE GASCHROMATOGRAPHIE

Die inverse Gaschromatographie wurde verwendet, um Veränderungen der dispersiven Oberflächenenergie durch den Mischprozess bzw. die Co-Vermahlung zu erfassen.

Abbildung 5.23 zeigt die Ergebnisse der dispersiven Oberflächenenergie. Bei den Turbulamischungen zeigt sich ein konzentrationsabhängiger Abfall der dispersiven Oberflächenenergie auf das Niveau des Magnesiumstearats. Die in Abschnitt 5.1.7 diskutierten Aspekte, bei der Vermessung binärer System mittels inverser Gaschromatographie, sind hier ebenfalls zu berücksichtigen. Es sind zwei Erklärungen für den Abfall der dispersiven Oberflächenenergie möglich.

Auf der einen Seite ist es möglich, dass sich das Magnesiumstearat durch den Mischprozess auf der Oberfläche verteilt und dabei bevorzugt höher energetische Bereiche belegt. Es ist bekannt, dass sich Magnesiumstearat während eines Mischprozesses leicht auf der Oberfläche anderer Substanzen verteilt. Dies ist auch der Grund, weshalb das Schmiermittel bei der Tablettenherstellung nur kurz untergemischt wird, da es sonst zu einer „Überschmierung“ (over-lubrication) kommen kann und sich nachteilig auf die Tablettenhärte und den Zerfall auswirkt (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012, Kikuta und Kitamori, 1994, Shah und Mlodozieniec, 1977). Allerdings sind bei den meisten Untersuchungen vor allem größere Partikel vorhanden. Inwiefern sich das Magnesiumstearat auch auf wesentlich kleineren, mikronisierten Partikeln verteilt, ist nicht vollständig geklärt.

Auf der anderen Seite kann es sein, dass die Alkane bevorzugt mit Magnesiumstearat wechselwirken und dadurch mit steigender Konzentration Werte des Magnesiumstearats gemessen werden. Der gemessene Wert von $41,8 \text{ mJ/m}^2$ ($\pm 1,0 \text{ mJ/m}^2$) für Magnesiumstearat

stimmt mit dem von Swaminathan et al. (2006) von $41,1 \text{ mJ/m}^2$ ($\pm 0,2 \text{ mJ/m}^2$) überein. Auch der Abfall der dispersiven Oberflächenenergie mit steigender Magnesiumstearatkonzentration entspricht den Ergebnissen der Studie (Swaminathan et al., 2006), in der mikrokristalline Cellulose mit Magnesiumstearat gemischt wurde. Die höher energetischen Bereiche des Salbutamolsulfats werden bevorzugt mit Magnesiumstearat belegt und erniedrigen somit die Oberflächenenergie.

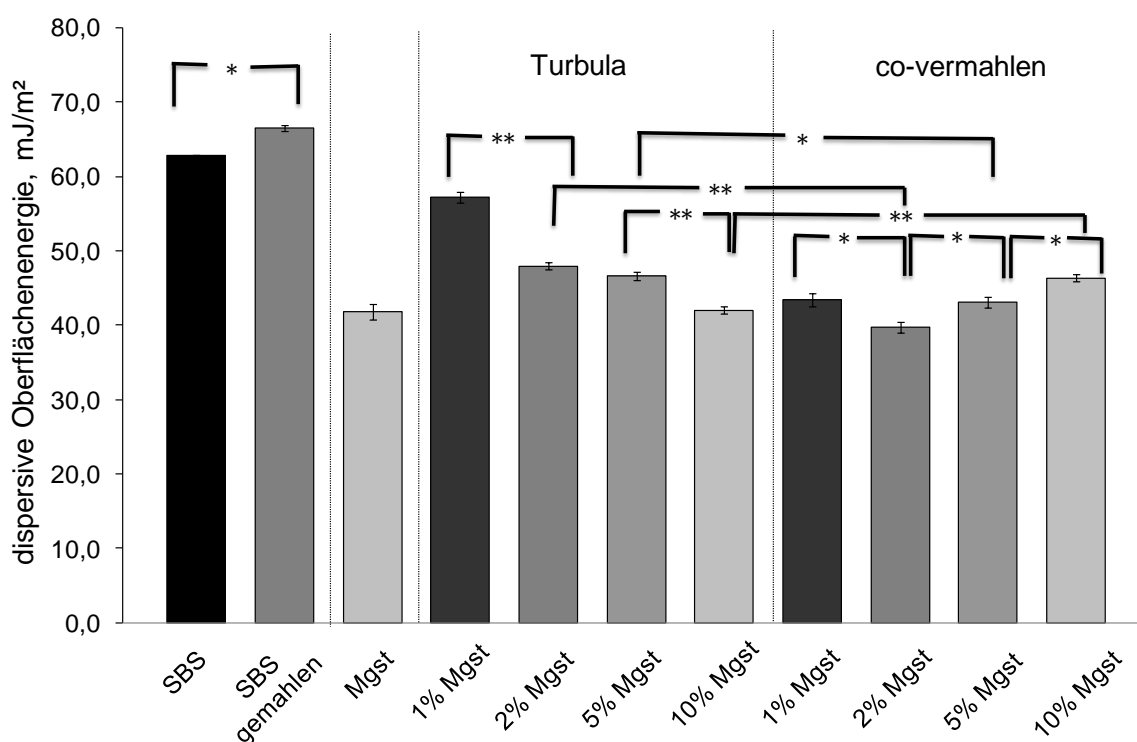


Abbildung 5.23: Dispersive Oberflächenenergien der Ausgangsmaterialien, des gemahlene Salbutamolsulfats, der Turbulamischungen und der co-vermahlene Proben

Ein anderes Bild zeigt sich bei den co-vermahlene Proben. Hier sinkt die dispersive Oberflächenenergie zunächst bis zu einer Konzentration von 2% Magnesiumstearat ab, um dann wieder anzusteigen. Leider war es nicht möglich, zuverlässige Werte aufgrund unzureichender Qualität der Chromatogramme für das einzeln gemahlene Magnesiumstearat zu erhalten. Dies ist allerdings ein Hinweis auf die Veränderung des

Materials durch die Vermahlung. Der Vergleich der Turbulaproben mit den co-vermahlenden Proben zeigt bei 1%, 2% und 10% hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Bei 5% zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$). Somit bestätigen auch die Messungen der dispersiven Oberflächenenergie Unterschiede, die durch die Co-Vermahlung hervorgerufen wurden. Allerdings ist der Anstieg der dispersiven Oberflächenenergien der co-vermahlenden Proben ab der Probe mit 5% Magnesiumstearat auffällig.

Das et al. (2011) haben bei der Oberflächenmodifizierung von Laktose mit Magnesiumstearat mittels eines Mechanofusionssystems (AMS Mini, Hosokawa Micron Corporation, Osaka, Japan) ebenfalls einen Anstieg der dispersiven, unpolaren Oberflächenenergie bis zu einer Magnesiumstearatkonzentration von 2% (m/m) messen können. Das et al. erklären diese Ergebnisse mit einer Veränderung der Struktur und Orientierung des Magnesiumstearats auf der Oberfläche der Laktosepartikel. Weiterhin führen sie eine Beschädigung der Laktoseoberfläche als Erklärung an, die ebenfalls zur Erhöhung der dispersiven Oberflächenenergie beigetragen haben könnte. Der Anstieg geht einher mit einem Abfall der polaren Oberflächenenergie. Die totale Oberflächenenergie (Summe aus unpolarer und polarer Oberflächenenergie) sinkt in der genannten Studie bis zu einer Magnesiumstearatkonzentration von 2% und bleibt dann nahezu konstant. Leider fehlt auch hier der Vergleich mit dem einzeln prozessierten Magnesiumstearat. Es ist ein moderater Anstieg der unpolaren Oberflächenenergie aufgrund einer mechanischen Aktivierung, wie dies bei Salbutamolsulfat in Abschnitt 5.1.7 diskutiert wurde, zu erwarten.

In Verbindung mit den Ergebnissen der Studie von Das et al. kann vermutet werden, dass es auch durch die Vermahlung in der

Luftstrahlmühle zu einer Veränderung der Säure-Base-Eigenschaften des Magnesiumstearats gekommen ist. Die veränderte chemische Oberflächenstruktur kann die erhöhten Werte für die dispersive, unpolare Oberflächenenergie verursachen. Die Anordnung der Magnesiumstearatmoleküle auf der Oberfläche hat sich während der Co-Vermahlung konzentrationsabhängig verändert.

Da ein einziger Wert für die dispersive Oberflächenenergie nicht unbedingt repräsentativ für die gesamte Oberfläche ist, wurden die Energieverteilungen für die Proben gemessen.

Bei der Verteilung der dispersiven Oberflächenenergie fällt auf, dass diese mit steigender Magnesiumstearatkonzentration immer gleichmäßiger wird (Abbildung 5.24).

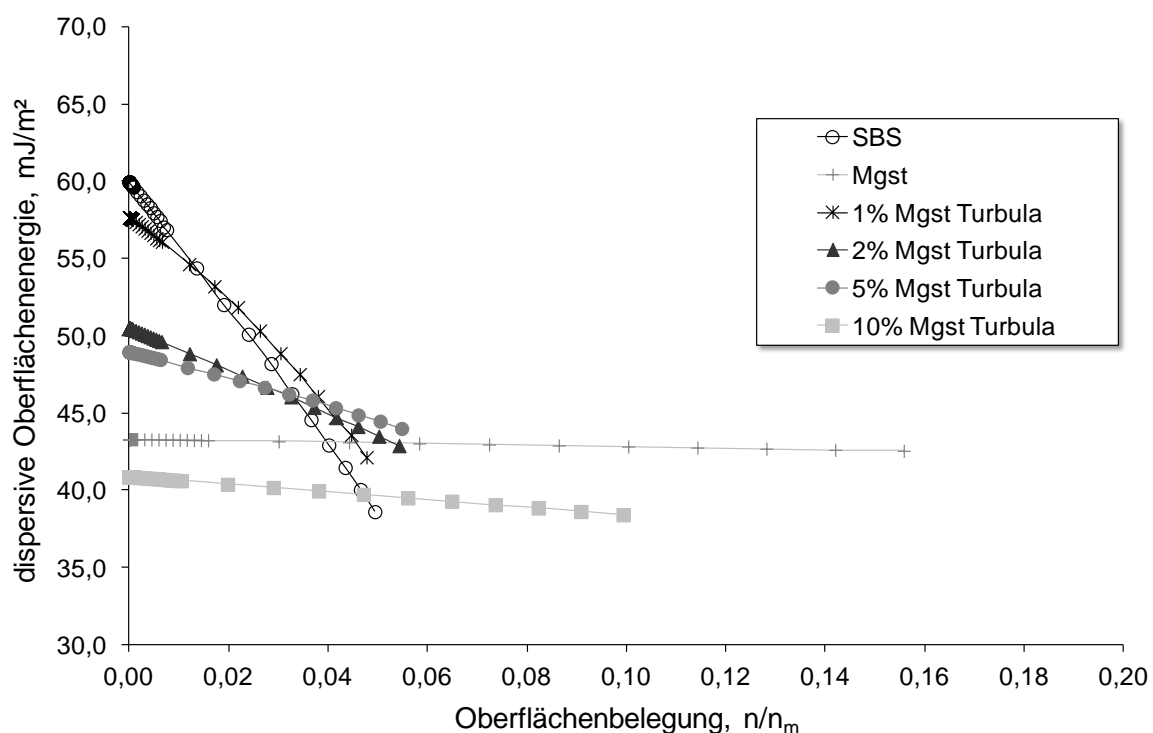


Abbildung 5.24: Dispersive Oberflächenenergieverteilung der Ausgangsmaterialien und der Turbulamischungen

Magnesiumstearat allein zeigt eine vollständig homogene Energieverteilung auf der Oberfläche. Hierbei ist anzumerken, dass sich

bei einer Oberflächenbelegung von 0% ein Wert von 43,3 mJ/m² ergibt. Dieser liegt etwas oberhalb des oben aufgeführten Wertes von 41,8 mJ/m². Die Genauigkeit der Methode und die Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Messungen im Bereich der unendlichen Verdünnungen, hängt u.a. von der Qualität der Isothermen und der Korrelation der Alkanreferenzlinie ab (Ylä-Mäihäniemi et al., 2008). Dadurch kann die Kurve der Turbulaprobe mit 10% Magnesiumstearat erklärt werden. Diese liegt mit einem Wert von 40,9 mJ/m² bei 0% Oberflächenbelegung unterhalb des Wertes von reinem Magnesiumstearat. Wahrscheinlich sind die Unterschiede durch Schwankungen der Methode begründet. Dadurch, dass das Magnesiumstearat etwas höhere Werte ergeben hat und die 10% Probe niedrigere Werte, kann es hier zu Fehlinterpretationen kommen. Es ist zu erkennen, dass die homogene Energieverteilung des Magnesiumstearats nicht erreicht wird. Die Kurve zeigt einen leichten Abfall der dispersiven Oberflächenenergie auf einen Wert von 38,4 mJ/m². Dieser Wert entspricht dem des Salbutamolsulfats bei einer Oberflächenbelegung von 5% (38,6 mJ/m²). Magnesiumstearat weist keine derart niedrigen Werte auf. Dies lässt den Schluss zu, dass bei größeren Oberflächenbelegungen die Wechselwirkungen mit den Salbutamolsulfatpartikeln stattfinden.

Die Verteilung der dispersiven Oberflächenenergie der co-vermahlenden Proben ist in Abbildung 5.25 dargestellt. Die Dateninterpretation ist hier schwieriger, da der Vergleich zum prozessierten Magnesiumstearat fehlt. Auffällig ist jedoch, dass alle Proben unabhängig von der Magnesiumstearatkonzentration einen ähnlichen Abfall der dispersiven Oberflächenenergie zeigen, erkennbar an der Steigung der Geraden. Außerdem konnten nur bei sehr geringen Oberflächenbelegungen zuverlässige Werte für die Oberflächenenergie gemessen werden.

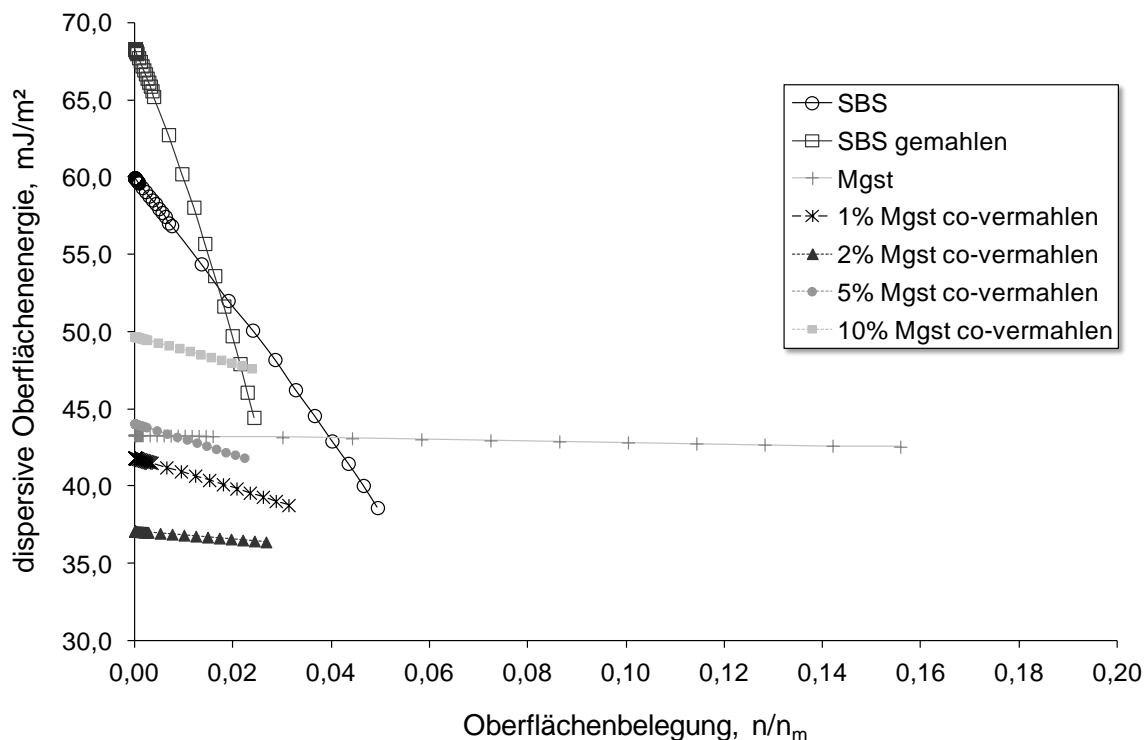


Abbildung 5.25: Dispersive Oberflächenenergieverteilung der Ausgangsmaterialien, des gemahlene Salbutamolsulfats und der co-vermahlene Proben

Kumon et al. (2008) haben in ihrer Studie Trägerlaktose in einem Mechanofusionssystem mit Magnesiumstearat modifiziert und einen Anstieg der dispersiven Oberflächenenergie festgestellt. Gleichzeitig verbesserte sich die Dispergierbarkeit des dazu gemischten Wirkstoffes. Außerdem wurden die Haftkräfte zwischen Wirkstoff und Laktose gemessen und dabei nach der Prozessierung einheitlichere Adhäsionskräfte ermittelt. Aus den Ergebnissen wurde eine Hypothese entwickelt, die die bessere Aerosolisierbarkeit erklären kann. Kumon et al. nehmen an, dass es durch den Mechanofusionsprozess zu einer gleichmäßigen Verteilung des Magnesiumstearats auf der Oberfläche gekommen ist und die höher energetischen Bereich der Laktose belegt wurden. Dadurch kommt es gleichzeitig zu einer Homogenisierung der Haftkräfte der Laktose. Dies führt dazu, dass der Wirkstoff gleichmäßig auf der Oberfläche der Laktose adhärirt und weniger Wirkstoffagglomerate bildet. Da keine Messungen der dispersiven

Oberflächenenergieverteilung durchgeführt wurden, kann nur vermutet werden, dass es auch zu einer Homogenisierung derselben gekommen ist. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass nicht der absolute Wert der dispersiven Oberflächenenergie entscheidend für die bessere Deagglomeration ist, sondern andere Faktoren ebenfalls mit in Betracht zu ziehen sind. Das Deagglomerationsverhalten wurde durch aerodynamische Untersuchungen mittels Impaktor untersucht.

5.2.9 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Abbildung 5.26 zeigt die Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen. Der geringe Abfall der Feinpartikelfraktion des gemahlene Salbutamolsulfats gegenüber dem Ausgangsmaterial wurde in Abschnitt 5.1.8 diskutiert. Alle Turbulamischungen zeigen keine signifikante Erhöhung der lungengängigen Fraktion ($p > 0,05$) gegenüber dem Ausgangsmaterial. Tay et al. (2010) haben jedoch in ihrer Studie eine Verbesserung der Dispergierbarkeit verschiedener Mischungen aus mikronisiertem Salbutamolsulfat und Magnesiumstearat gezeigt. Dieser Unterschied wird in Abschnitt 5.3, in dem der Mischprozess näher untersucht wurde, ausführlicher diskutiert.

Die Mischung aus den einzeln gemahlene Substanzen zeigt eine hoch signifikante Erhöhung der Feinpartikelfraktion (24,3% ($\pm 0,8\%$)) gegenüber der des gemahlene Salbutamolsulfats (19,1% ($\pm 0,8\%$)) ($p=0,001$). Dies macht deutlich, dass die Partikelgröße des verwendeten Magnesiumstearats einen Einfluss auf die Agglomeratstruktur und damit auch auf die Deagglomeration hat. Dennoch wird nicht das Niveau der co-vermahlene Probe mit 5% Magnesiumstearat erreicht, welche einen hoch signifikanten Unterschied ($p=0,001$) zeigt. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit des Energieeintrags während der Co-Vermahlung, um das Magnesiumstearat auf der Oberfläche des Salbutamolsulfats zu verteilen.

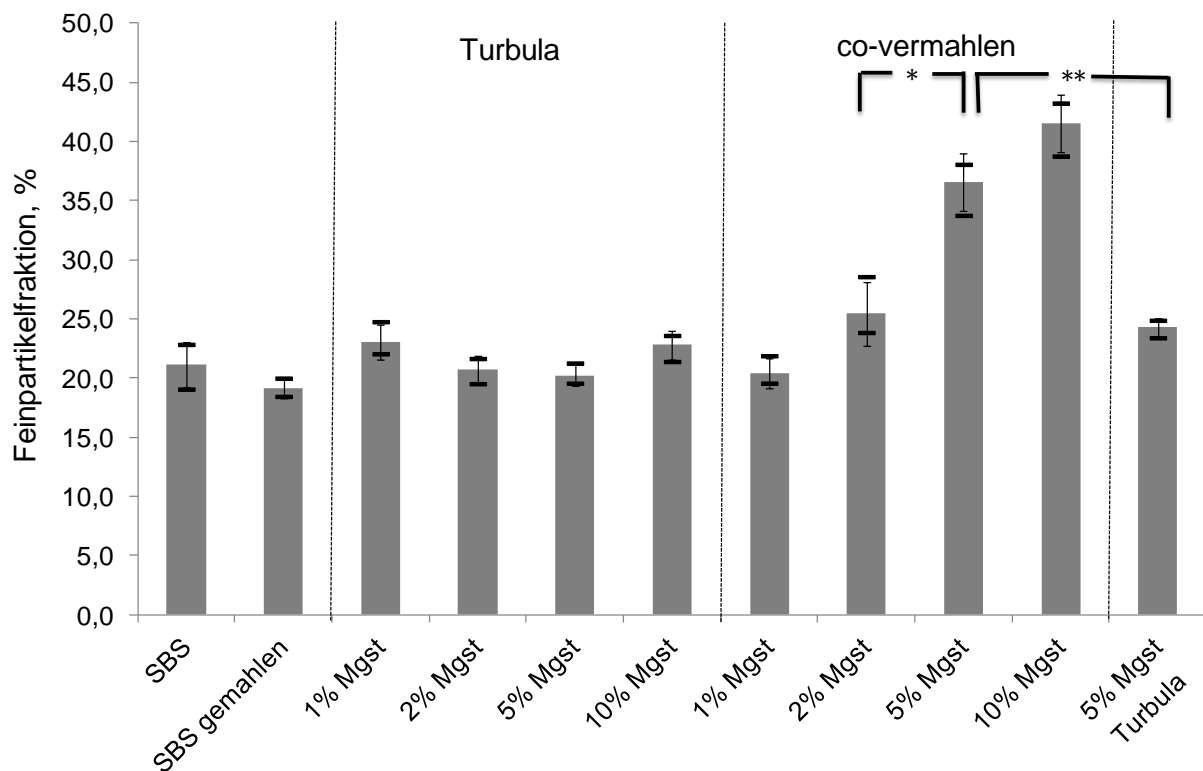


Abbildung 5.26: Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen, Feinpartikelfractionen des Ausgangsmaterials, des gemahlene Salbutamolsulfats, der Turbulamischungen, der co-vermahlene Proben und der Turbulamischung der einzeln gemahlene Substanzen (schwarze Linien geben Maximal- bzw. Minimalwert an)

Die Ergebnisse lassen sich nicht einer bestimmten Veränderung der untersuchten physiko-chemischen Eigenschaften zu ordnen, sondern verdeutlichen das Zusammenspiel vieler verschiedener Faktoren, die durch die Prozesse verändert wurden. Die größere spezifische Oberfläche der co-vermahlene Proben bedeutet gleichzeitig mehr Kontaktmöglichkeiten zwischen den Partikeln. Die Verteilung des Magnesiumstearats auf der Oberfläche führt zu einer Hydrophobisierung und verringert dadurch die Tendenz, Wasser zu adsorbieren. Außerdem ist das Magnesiumstearat als weiches und elastisches Material in der Lage, Oberflächenrauigkeiten auszukleiden und dadurch einer mechanischen Verzahnung der Wirkstoffpartikel entgegenzuwirken. Dieses als „particle smoothing“ (Glättung der Partikeloberfläche)

bezeichnete Phänomen wurde für Laktosepartikel durchgeführt (Young et al., 2002). Inwiefern dies auch auf die in dieser Arbeit untersuchten Proben zutrifft, lässt sich nicht endgültig beurteilen. Dazu wären weiterführende Untersuchungen der Oberflächenrauigkeiten (surface roughness) mittels Rasterkraftmikroskopie notwendig. Durch die EDX-Messungen ist aber bekannt, dass eine diskontinuierliche Belegung der Oberfläche und/oder ein Nanocoating vorliegen. Dadurch kommt es zur Verringerung des Abstandes zwischen den Wirkstoffpartikeln, da das Magnesiumstearat als „Abstandshalter“ wirkt. Außerdem ist die Verteilung der Oberflächenenergie gleichmäßiger geworden, vor allem weil sich das Magnesiumstearat bevorzugt auf den höher energetischen Bereichen des Wirkstoffes abgeschieden hat. Für eine deutliche Verbesserung der aerodynamischen Eigenschaften durch die Oberflächenmodifizierung ist eine bestimmte Konzentration an Magnesiumstearat, in diesem Fall 5%, notwendig.

Beim Vergleich der Wirkstoffdeposition der Turbulaprobe (Abbildung 5.27) zeigt sich ein ähnliches Depositionsverhalten. Die Probe mit 10% Magnesiumstearat zeigt die geringste Vorabscheiderfraktion. Dafür ist jedoch die Rachenfraktion erhöht.

Bei Betrachtung der Wirkstoffdeposition der co-vermahlenden Proben (Abbildung 5.28) fällt die starke Abnahme der Vorabscheiderfraktion auf. Im Vorabscheider werden vor allem die größeren Agglomerate abgeschieden. Eine Abnahme dieser Fraktion deutet auf eine geringere Agglomeratstärke hin. Die Wechselwirkungen zwischen den Partikeln sind verringert worden, wodurch sich diese leichter dispergieren lassen und kleinere Partikel entstehen, die dem Luftstrom weiter folgen können.

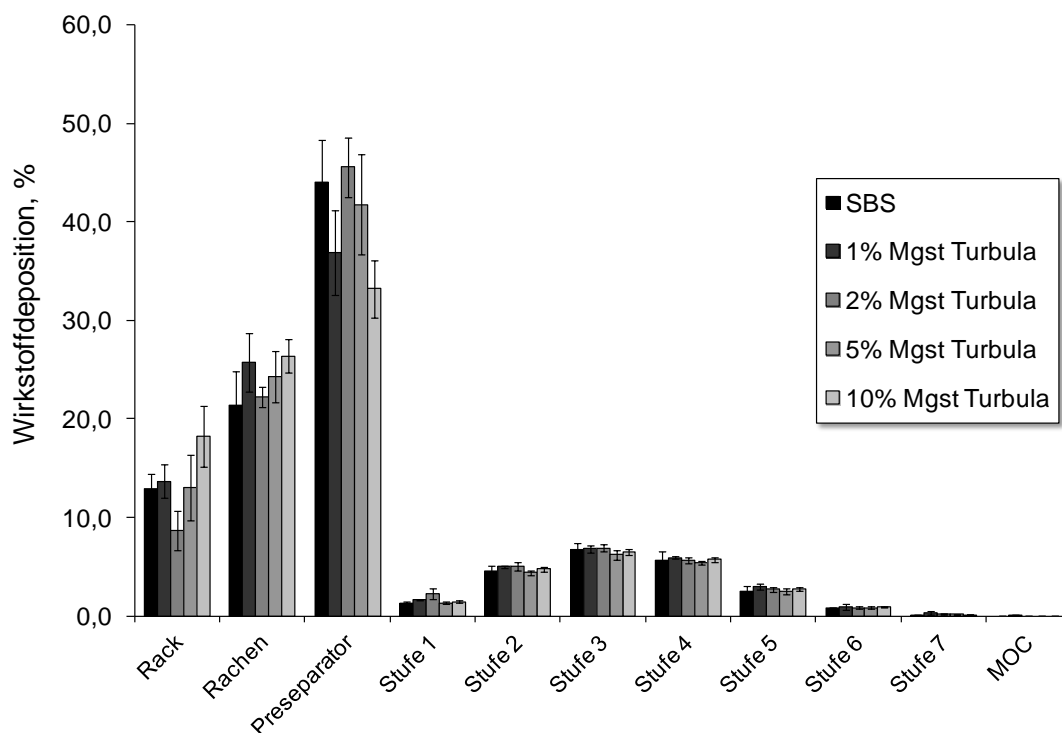


Abbildung 5.27: Wirkstoffdeposition der Turbulamischungen im Vergleich zu Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial)

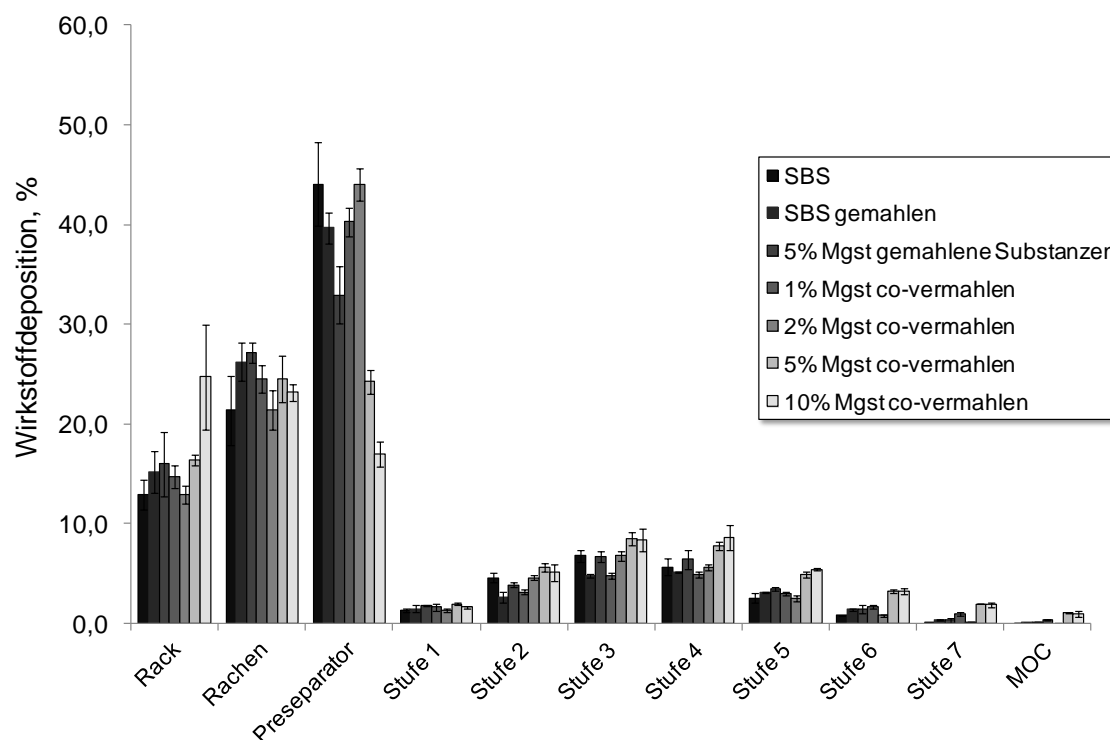


Abbildung 5.28: Wirkstoffdeposition der co-vermahlenden Proben im Vergleich zum Ausgangsmaterial und gemahlenem Salbutamolsulfat und der Turbulamischung der einzeln gemahlenden Substanzen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Co-Vermahlung mit Magnesiumstearat zu der gewünschten Verbesserung der Deagglomeration geführt hat. Durch die Verwendung eines aktiven Inhalators könnte die Deagglomeration noch weiter gesteigert werden.

5.3 UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DES MISCHPROZESSES

5.3.1 EINLEITUNG

Magnesiumstearat wird bei der Tablettenherstellung schon lange als Schmiermittel eingesetzt, um Reibungskräfte während des Pressvorganges zu reduzieren. Shah und Mlodozeniec (1977) führen zwei Mechanismen an, die für die Verteilung des Magnesiumstearats auf der Oberfläche verantwortlich sind. Nach einer initialen Oberflächenbelegung durch Adsorption, folgt die durch Scherkräfte induzierte Schichtentrennung (delamination) des Magnesiumstearats. Die Anwendung von Magnesiumstearat als „force control agent“ bei den Pulverinhalatoren wurde bisher vor allem für trägerbasierte Formulierungen untersucht, bei denen Magnesiumstearat zugemischt wurde oder in einem Mechanofusionssystem zusammen mit Laktose prozessiert wurde (Begat et al., 2005, Zeng et al., 1998, Zhou et al., 2010a, 2010a).

Eine Studie von Tay et al. (2010) zeigt den positiven Einfluss des Zusatzes von Magnesiumstearat in physikalischen Mischungen auf die Dispergierbarkeit von mikronisiertem Salbutamolsulfat. Es konnte in Abhängigkeit von der Partikelgröße des verwendeten Magnesiumstearats, der Mischdauer und der Konzentration ein Anstieg der Feinpartikelfraktion gezeigt werden. Dazu führen Tay et al. drei denkbare Mechanismen an. Möglicherweise kommt es zur Ausbildung von „micro-interactive units“, in denen das Magnesiumstearat adhäriertes Salbutamolsulfat enthält und die Ablösung des Wirkstoffes vom Hilfsstoff

bevorzugter stattfindet als die Deagglomeration reiner Wirkstoffagglomerate. Des Weiteren wird eine Belegung (Coating) der Wirkstoffpartikel mit Nanoschichten des Magnesiumstearats diskutiert sowie durch die Anwesenheit feinerer Hilfsstoffpartikel in Salbutamol-sulfatagglomeraten die Funktion des Magnesiumstearats als „agglomerate modifier“ bezeichnet. Tay et al. kommen zu dem Schluss, dass die Kombination dieser Mechanismen die Deagglomeration beeinflusst.

Allerdings konnte Westmeier (2008) durch den Zusatz von 0,5% Magnesiumstearat zu einem Copräzipitat aus Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat eine leicht negative Beeinflussung der Feinpartikelfraktion feststellen. Weitere Untersuchungen zum Einfluss des Mischprozesses von Wirkstoff und Magnesiumstearat auf die Wirkstoffdeagglomeration sind nicht bekannt.

Da in den bisherigen Untersuchungen der Turbulamischungen keine Verbesserung der Dispergierbarkeit festgestellt werden konnte, wurden die Einflussparameter durch den Mischprozess näher untersucht. Dazu wurden drei verschiedene Magnesiumstearatkonzentrationen ausgewählt: 0,5%, 2% und 5% (m/m). Außerdem wurden unterschiedliche Mischzeiten untersucht: 0,5 h, 1 h, 4 h und 8 h. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Turbulamischers und die Ansatzgröße wurden für eine Vergleichbarkeit mit den bisherigen Ergebnissen beibehalten (8 g, 42 rpm). Alle Proben wurden auf ihre Homogenität hin untersucht und ihre aerodynamischen Eigenschaften mittels Impaktor (NGI) analysiert. Die hier aufgeführten Proben mit einer Mischdauer von 0,5 h entsprechen den in Abschnitt 5.2.1 aufgeführten Proben.

5.3.2 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Abbildung 5.29 zeigt die Ergebnisse der Proben mit 0,5% Magnesiumstearat.

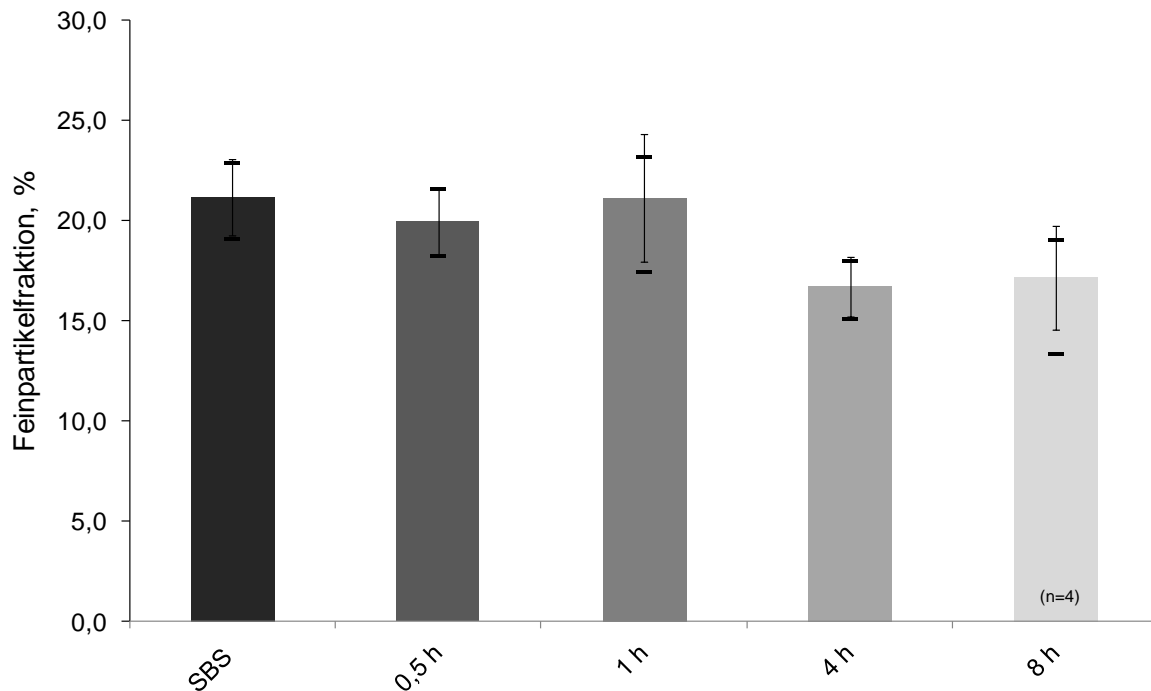


Abbildung 5.29: *Feinpartikelfractionen der Turbulamischungen mit 0,5% Magnesiumstearat (schwarze Linien geben Maximal- bzw. Minimalwert an)*

Nach einer Mischdauer von 0,5 h und 1 h zeigt sich keine Veränderung in der Feinpartikelfraktion. Nach 4 h sinkt die Feinpartikelfraktion auf 16,7% ($\pm 1,5\%$) im Vergleich zu reinem Salbutamolsulfat. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,034$), allerdings ist an den Minimalwerten deutlich eine Abnahme zu erkennen, die sich bei einer Mischdauer von 8 h fortsetzt. Die hohen Standardabweichungen bei einigen Proben zeigen, dass sich in jeder Probe unterschiedlich starke Agglomerate befinden, die zu den Variabilitäten in den aerodynamischen Eigenschaften führen können. Da das Rack keine Mechanismen zur aktiven Dispergierung besitzt, haben unterschiedliche Agglomeratstärken einen größeren Einfluss als dies bei aktiven

Inhalatoren der Fall ist. Während der längeren Mischzeiten kommen die Partikel häufiger in Kontakt miteinander und Andruckkräfte (press-on forces) können sich stärker auswirken.

Es ist denkbar, dass die kleineren Salbutamolsulfatpartikel an die größeren Magnesiumstearatpartikel adhären und diese Adhäsionskräfte gegenüber den Kohäsionskräften zwischen den Wirkstoffpartikeln überwiegen, wodurch die Dispergierung erschwert wird. Je länger die Masse der Partikel auf die Probe einwirken kann, umso mehr verringert sich der Abstand zwischen den Partikeln und der Einfluss der van der Waals Kräfte nimmt zu. Außerdem erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkstoffpartikel auf Magnesiumstearatpartikel treffen und an diesen haften bleiben. Bei den Proben mit 2% Magnesiumstearat zeigt sich keine Veränderung der Feinpartikelfraktion gegenüber dem reinen Wirkstoff (Abbildung 5.30).

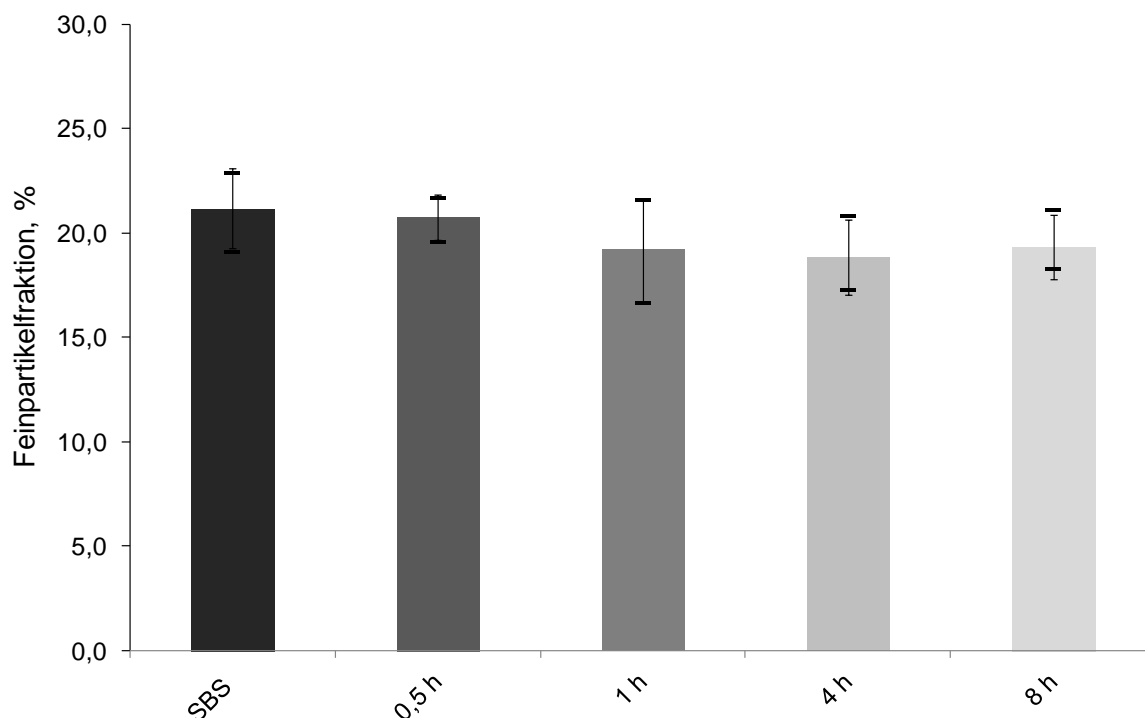


Abbildung 5.30: Feinpartikelfractionen der Turbulamischungen mit 2% Magnesiumstearat (schwarze Linien geben Maximal- bzw. Minimalwert an)

Bei den Proben mit 5% Magnesiumstearat zeigt sich, wie auch bei den Proben mit 0,5%, ein Abfall in der Feinpartikelfraktion mit steigender Mischdauer. Nach 8 h Mischen ergab sich eine Feinpartikelfraktion von 15,3% ($\pm 1,1\%$). Auch hier sind die Ergebnisse mit den oben aufgeführten Mechanismen erklärbar. Hinzu kommt der Einfluss der Magnesiumstearatkonzentration. Da bei diesen Proben mehr Magnesiumstearat vorhanden ist, können mehr Wirkstoffpartikel auf der Oberfläche adhären. Darüber hinaus können diese in Agglomerate inkorporiert werden, auf deren Außenseite vor allem das Magnesiumstearat lokalisiert ist.

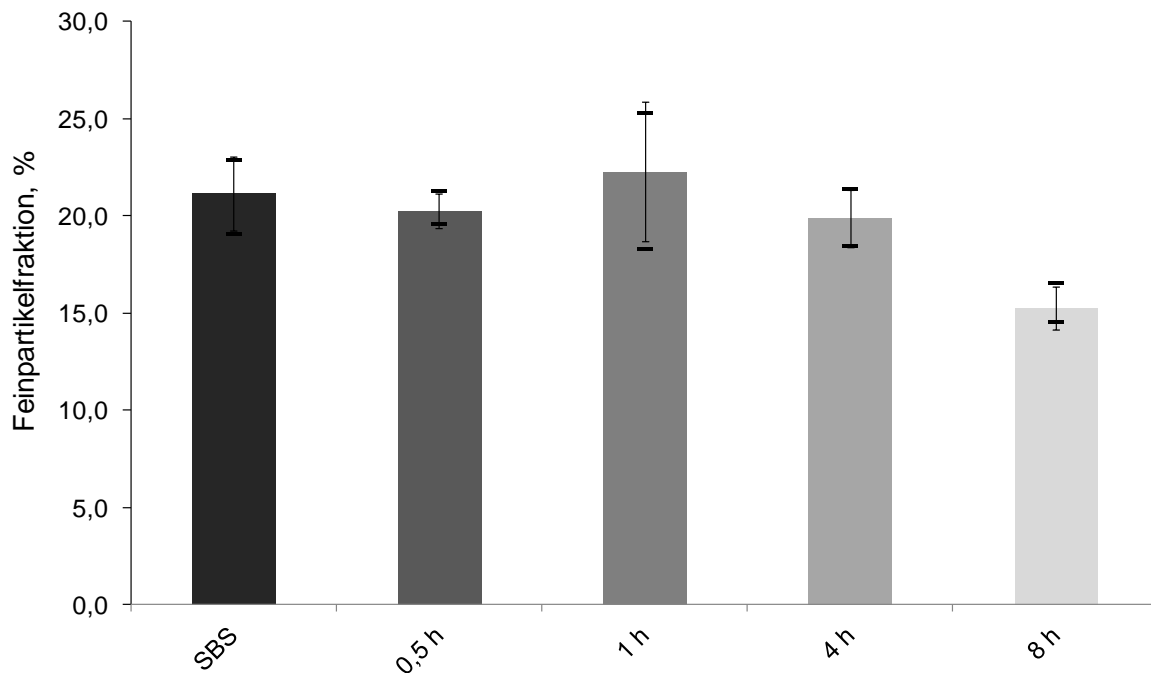


Abbildung 5.31: Feinpartikelfractionen der Turbulamischungen mit 5% Magnesiumstearat (schwarze Linien geben Maximal- bzw. Minimalwert an)

Da es bei keiner der untersuchten Mischungen zu einer Verbesserung in der Deagglomeration gekommen ist, ist davon auszugehen, dass es hier nicht zu einer Verteilung des Magnesiumstearats in Form einer Nanoschicht auf der Wirkstoffoberfläche gekommen ist. Eine Erhöhung

der Magnesiumstearatkonzentration ergab, im Unterschied zur Studie von Tay et al., keine Verbesserung. Mögliche Gründe für diese Unterschiede sind in dem verwendeten Magnesiumstearat zu suchen, das sich vom Habitus her deutlich unterscheidet. Hinzu kommen Unterschiede im Mischprozess und der Ansatzgröße. Somit lässt sich festhalten, dass der Mischprozess mit den gewählten Parametern zu keiner Verbesserung der aerodynamischen Eigenschaften geführt hat.

5.4 OBERFLÄCHENMODIFIZIERUNG MIT AEROSIL R 972

5.4.1 EINLEITUNG

Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil) wird in der pharmazeutischen Technologie vor allem als Fließregulierungsmittel eingesetzt. Es finden sich aber auch Ansätze, Aerosil zur Oberflächenmodifizierung von Wirkstoffen einzusetzen und dadurch eine Verbesserung der Freisetzung zu erreichen. Dieser Ansatz wurde von Han et al. (2011) verfolgt, indem eine Mikronisierung simultan mit der Oberflächenmodifizierung von Ibuprofen in einer Luftstrahlmühle durchgeführt wurde. Auch Mullarney et al. (2011) haben eine Co-Vermahlung mit hydrophilen und hydrophoben Aerosil durchgeführt und dadurch die Fließeigenschaften von Laktose, Mannitol und von verschiedenen Wirkstoffen verbessern können. Meyer (2003) konnte Unterschiede in der Beschichtungseffizienz von hydrophilen und hydrophoben Aerosil nachweisen. Die Beschichtung von Maisstärke wurde mit Hilfe eines Turbula-Mischers durchgeführt. Meyer führt die schnellere und damit auch effizientere Beschichtung darauf zurück, dass die hydrophoben Agglomerate wegen fehlender Wasserstoffbrückenbindungen schneller und feiner dispergiert werden können. Außerdem reduzierten die hydrophoben Nanopartikel die Zugspannungen als Maß für die interpartikulären Haftkräfte stärker als mit hydrophilen Aerosilarten. Rasterkraftelektronische Messungen

von van der Vegte und Hadziioannou (1997) unterstützen diese Ergebnisse. Nach ihren Messungen sind die mittleren Haftkräfte zwischen Hydroxylgruppen größer als die zwischen Hydroxyl- und Alkylgruppen.

Erste Studien des Einsatzes von hochdisperssem Siliciumdioxid zur Oberflächenmodifizierung von Maisstärke in einem Mechanofusionssystem finden sich bei Yang et al. (2005). Auch in dieser Studie konnte eine bessere Effektivität des hydrophoben Aerosils hinsichtlich der Fließverbesserung gezeigt werden. Jallo et al. (2012) haben ebenfalls hydrophiles und hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid zur Oberflächenmodifizierung verschiedener Wirkstoffe in einem Mechanofusionssystem (MAIC, siehe 2.5.3) verwendet und die Fließeigenschaften der Pulver verbessern können.

Im Bereich der Inhalation gibt es bisher wenige Anwendungen mit hochdisperssem Siliciumdioxid als oberflächenmodifizierende Substanz (Elbary et al., 2007, Kawashima et al., 1998a). Mykhaylova (2009) vergleicht in ihrer Arbeit zwei unterschiedliche Methoden zur Oberflächenmodifizierung von Laktose, Salbutamolsulfat bzw. der Base mit hydrophilen und hydrophoben Aerosil. Ein Herstellprozess ist hierbei das einfache Mischen mittels Turbulamischer. Der andere Prozess stellt einen elektrostatisch unterstützten Mischvorgang in flüssigem Stickstoff und Homogenisierung mit Hilfe eines Ultra-Turrax dar. Hier wurde der Ansatz verfolgt, Nanopartikel als sterischen Abstandshalter (Spacer) zwischen den Wirk- bzw. Hilfsstoffpartikeln einzusetzen und dadurch die interpartikulären Wechselwirkungen zu reduzieren und die lungengängige Fraktion zu erhöhen.

In dieser Arbeit wird das Aerosil R 972 ebenfalls als hydrophobes Nanopartikel-Modell eingesetzt. Das hydrophobe Aerosil wurde aufgrund seiner geringen Tendenz Wasser zu adsorbieren ausgewählt. Dadurch

kann der Einfluss von Feuchtigkeit auf die interpartikulären Kräfte reduziert werden. Ein weiterer Grund ist die bei van der Vegte und Hadziioannou (1997) beschriebene geringere Bindung von Alkylgruppen an Hydroxylgruppen. Da Hydroxylgruppen im Salbutamolsulfat vorkommen, wird in dieser Arbeit angenommen, dass sich das Aerosil R 972 gleichmäßiger auf der Oberfläche verteilen lässt und dadurch eine bessere Dispergierung erreicht wird, als dies mit einem hydrophilen Aerosil der Fall wäre.

Dabei sollten physikalische Mischungen mit co-vermahlenden Proben verglichen werden und der Einfluss der Aerosilkonzentration untersucht werden. Dazu wurden Turbulamischungen mit 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 5% und 10% (m/m) Aerosil R 972 hergestellt (30 min, 42 rpm, Ansatzgröße 16 g, Braunglasflasche). 8 g dieser Mischungen wurden in die Luftstrahlmühle gegeben (7 bar Förderdruck, 6 bar Mahldruck).

5.4.2 PARTIKELMORPHOLOGIE

Bei Herstellung der Turbulaproben mit 5% Aerosil R 972 kam es zur Ausbildung der in Abbildung 5.32 dargestellten kugelförmigen Wirkstoff-Agglomerate (Pellets). Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen sind in Abbildung 5.33 e) und f) zu sehen. Auch bei der 10%igen Konzentration entstanden einige Pellets. Allerdings deutlich ungleichmäßiger und in geringerer Anzahl. Durch die Anwesenheit der Nanopartikel kann die zunächst vorliegende stärkere Haftreibung der irregulär geformten Wirkstoffpartikel während des Mischvorgangs immer mehr in Rollreibung übergehen und dadurch eine Ausrundung erleichtern. Dabei ist die gleichmäßige, dreidimensionale Bewegung des Turbulamischers gut geeignet, um die kugelförmigen Agglomerate aus Salbutamolsulfat und dem hydrophoben Aerosil auszubilden. Dieser Vorgang ähnelt der Herstellung von Softpellets in einem rotierenden

Behälter (Hartmann, 2008, Trofast und Falk, 1996). Dabei wird ausgenutzt, dass mikronisierte Stoffe zu Auto-Adhäsion neigen (Podczeck et al., 1997). Die Softpelletherstellung ist, wie der oben aufgeführte Vorgang, von der Umdrehungsgeschwindigkeit, der Prozessdauer und der verwendeten Partikelgröße abhängig (Hartmann, 2008). Der oben beschriebene Vorgang ist zudem von der Aerosilkonzentration abhängig. Mykhaylova (2009) beschreibt dieses Phänomen nicht. In ihrer Arbeit kamen Konzentrationen von 0,5%, 2,5% und 12,5% des hydrophoben Aerosils zum Einsatz. Weitere Unterschiede sind die unterschiedlichen Mischzeiten (90 min), Umdrehungsgeschwindigkeiten (65 rpm) und Ansatzgrößen (2 g) sowie das verwendete Mischgefäß.

Die Pellets zeigen eine ausreichende mechanische Stabilität, um diese zerstörungsfrei abfüllen und handhaben zu können. Durch ihre Sphärizität zeigen sie zudem ein gutes Fließvermögen.

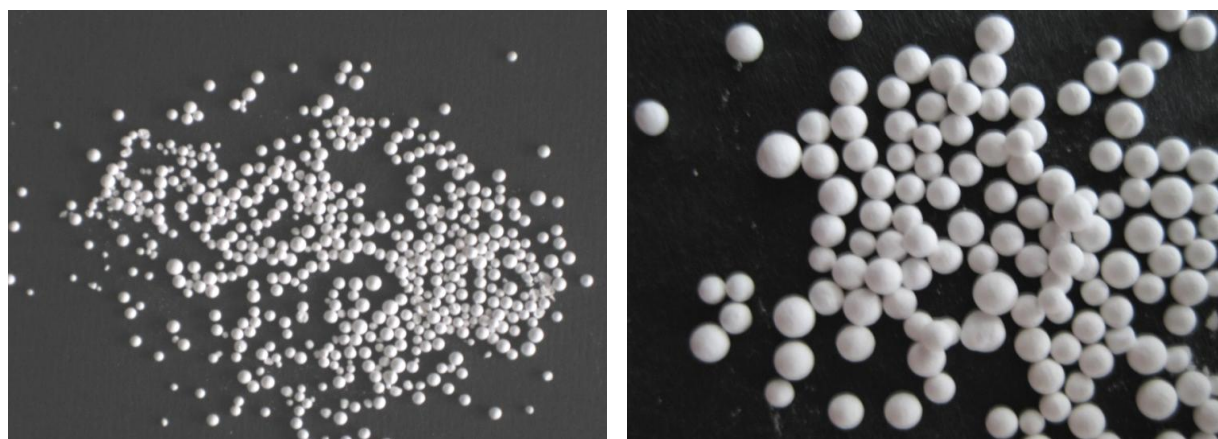


Abbildung 5.32: Fotos der Turbulamischungen mit 5% Aerosil R 972

Bei Betrachtung der rasterelektronischen Aufnahmen, sind sowohl bei den Turbulaprobe als auch den co-vermahlenden Proben die Aerosilpartikel auf der Wirkstoffoberfläche deutlich zu erkennen (Abbildung 5.33). Die Probe mit 1% Aerosil zeigt nur eine geringe Belegung der Oberfläche mit Agglomeraten. Bei der Probe mit 10% ist der größte Teil der Oberfläche gleichmäßig mit Nanopartikeln belegt, die

agglomeriert vorliegen. Weiterhin ist zu erkennen, dass sich die Nanopartikel auf den Oberflächenunebenheiten befinden und in diese eingebettet wurden. Es ist bei den verwendeten Konzentrationen nicht zu einer vollständigen Belegung der Oberfläche gekommen.

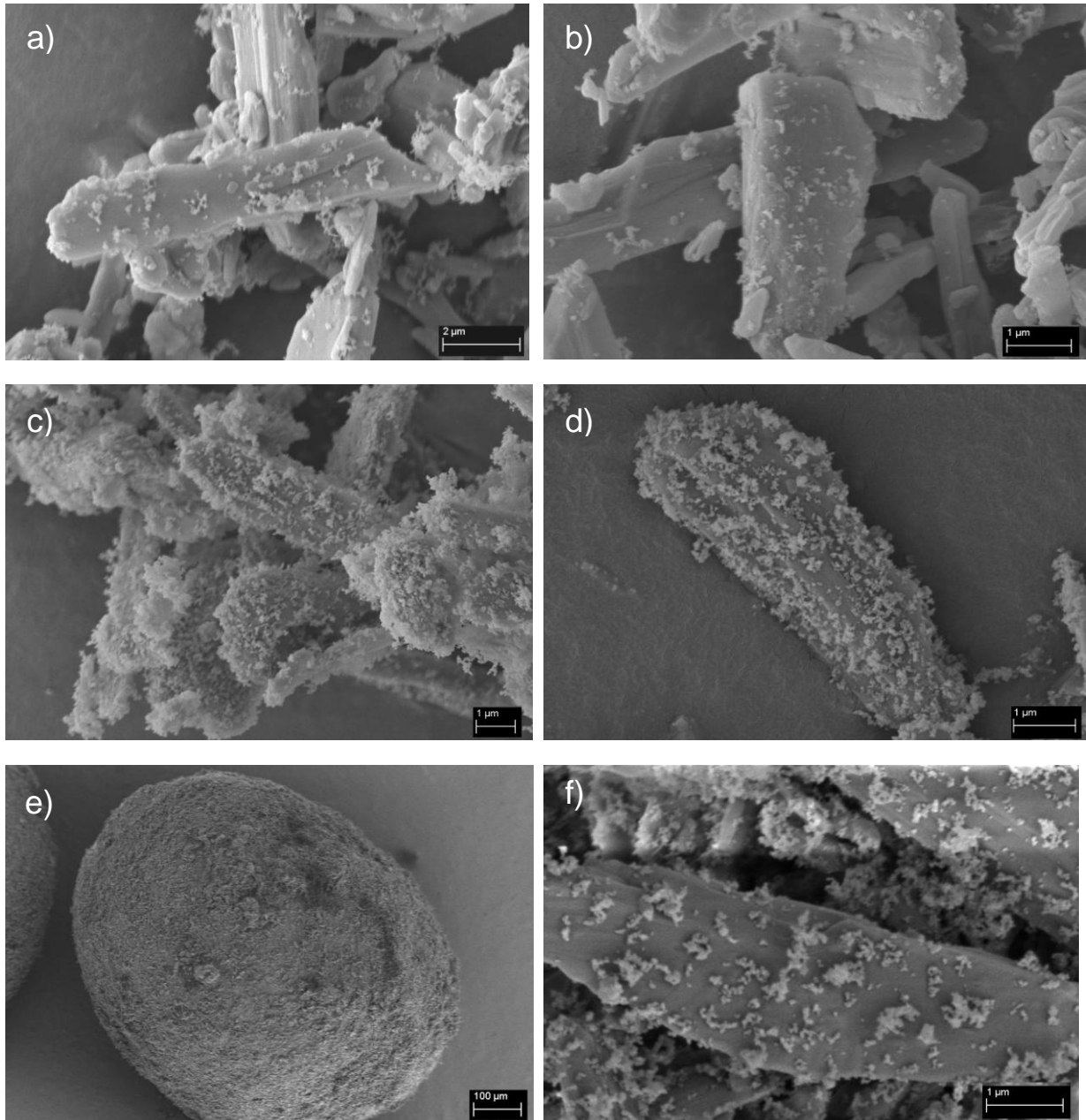


Abbildung 5.33: REM-Aufnahmen a) 1% Aerosil Turbula b) 1% Aerosil co-vermahlen c), d) 10% Aerosil co-vermahlen e), f) 5% Aerosil Turbula (alle Proben gesputtert)

5.4.3 PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG

Abbildung 5.34 zeigt die Partikelgrößenverteilungen der Proben. Es ist zu erkennen, dass es auch bei Anwesenheit des Hilfsstoffes während der Vermahlung zu einer Partikelgrößenreduktion gekommen ist. Die Schwankungen in den x_{90} -Werten sind auf unterschiedlich starke Deagglomerationen der Proben zurückzuführen. Die Pellets ließen sich bei dem verwendeten Dispergierdruck von 3 bar in Einzelpartikel überführen, so dass ähnliche Werte wie für das reine Salbutamolsulfat erhalten wurden.

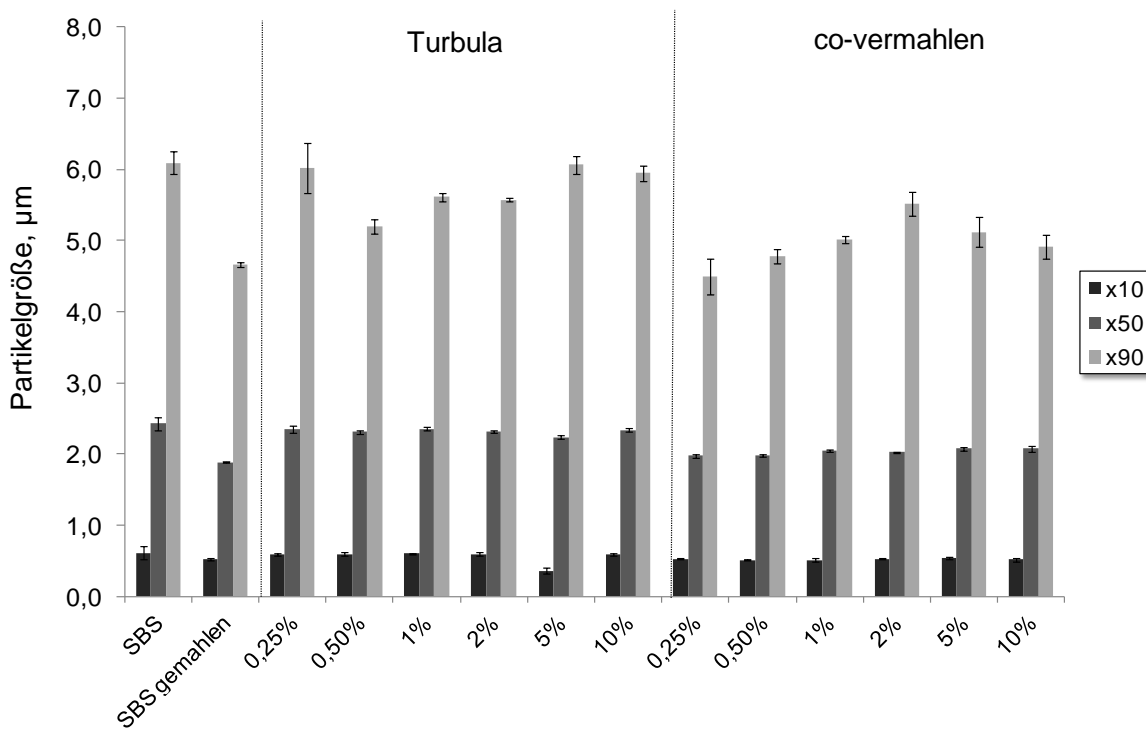


Abbildung 5.34: Partikelgrößenverteilung des Ausgangsmaterials, des gemahlene Salbutamolsulfats, der Turbulaprobe und der co-vermahlene Proben

5.4.4 SPEZIFISCHE OBERFLÄCHE

Die spezifische Oberfläche zeigt einen linearen Anstieg bei den Turbulamischungen ($R^2=0,997$) (Abbildung 5.35). Dieser ist bei den co-vermahlene Proben weniger stark ausgeprägt ($R^2=0,977$). Für das reine Aerosil R 972 wurde eine spezifische Oberfläche von 94,9 m²/g

($\pm 5,1 \text{ m}^2/\text{g}$) gemessen. Die hohe Standardabweichung der Messung kann durch geringe Unterschiede in der Masse, die während der Messungen vorhanden ist, zustande kommen. Dadurch kann der Wert für die spezifische Oberfläche stärker beeinflusst werden als dies bei geringeren Oberflächen der Fall ist. Die Belegung der Oberfläche durch das Aerosil führt dazu, dass die Werte für die spezifische Oberfläche immer mehr durch die Nanopartikel beeinflusst werden.

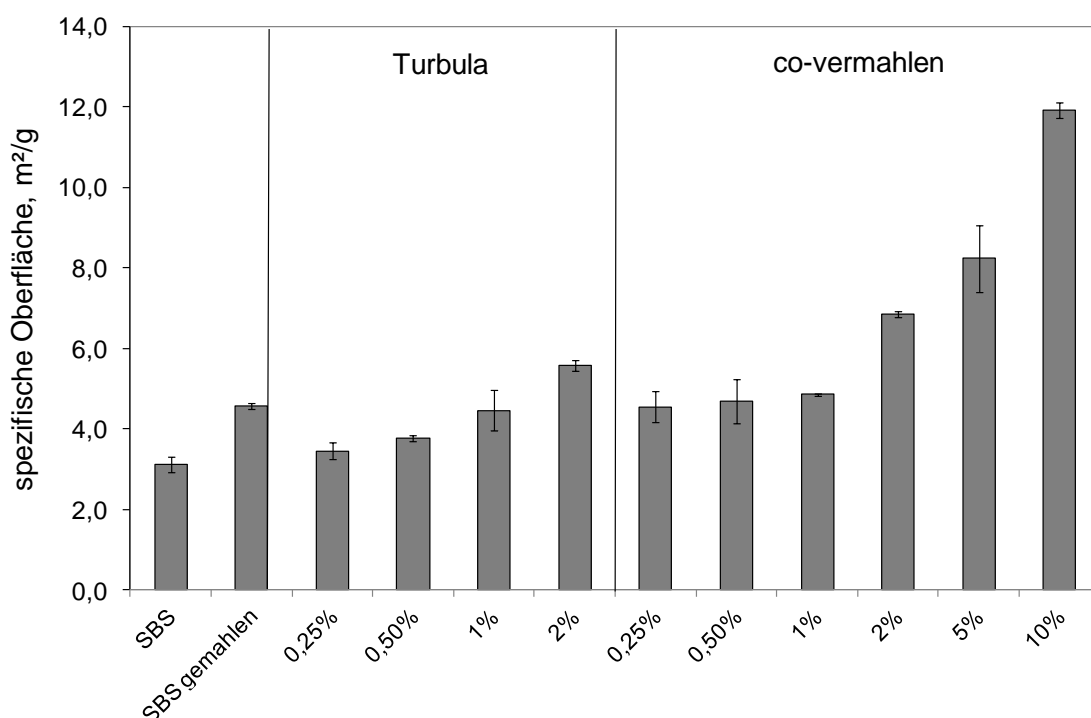


Abbildung 5.35: Spezifische Oberflächen von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial), gemahlenem Salbutamolsulfat, Turbulamischungen und den co-vermahlenden Proben

5.4.5 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die aerodynamischen Untersuchungen bestätigen die Annahme einer besseren Dispergierbarkeit durch das Aerosil R 972 auf der Wirkstoffoberfläche (Abbildung 5.36). In Abhängigkeit von der verwendeten Aerosilkonzentration zeigt sich, sowohl bei den Turbulaprobe als auch den co-vermahlenden Proben, ein Anstieg der Feinpartikelfraktion.

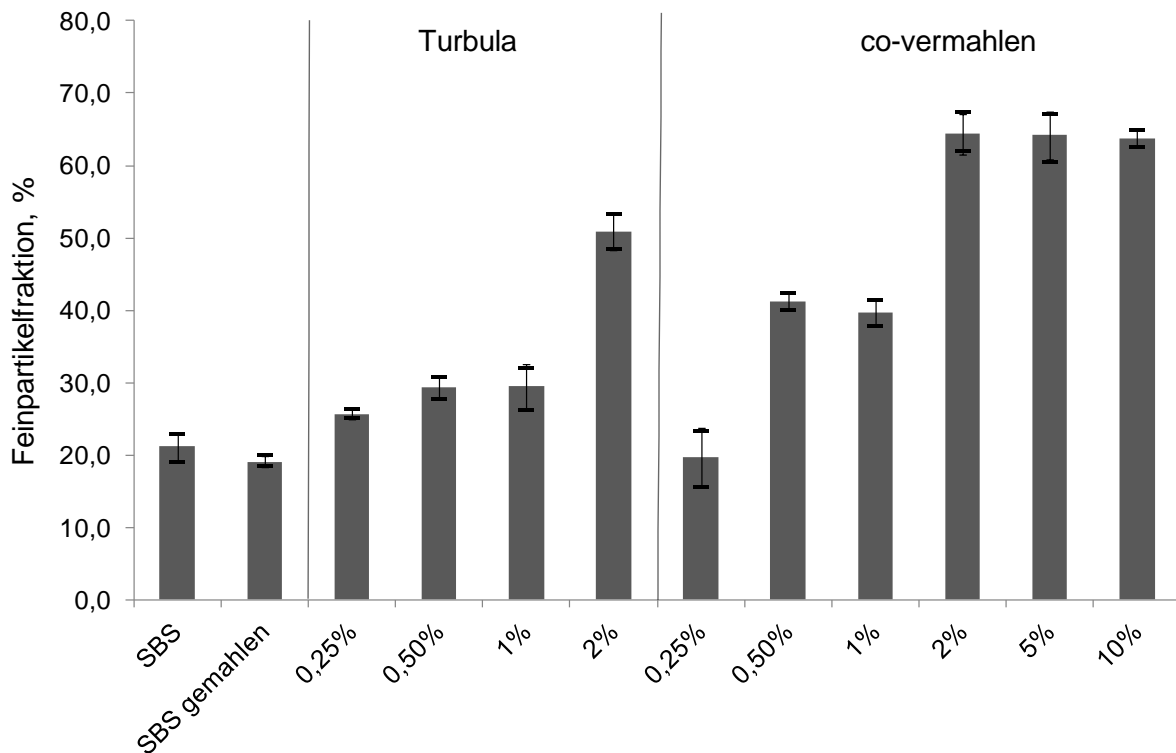


Abbildung 5.36: Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen, Feinpartikelfractionen des Ausgangsmaterials, des gemahlene Salbutamolsulfats, der Turbulamischungen und der co-vermahlene Proben (schwarze Linien geben Maximal- bzw. Minimalwert an)

Die Turbulamischung mit 0,25% Aerosil zeigt bereits eine Erhöhung der Feinpartikelfraktion gegenüber dem reinen Wirkstoff, die allerdings statistisch nicht signifikant ist ($p=0,019$). Dieser Anstieg setzt sich bei Erhöhung der Konzentration fort. Durch die höheren Konzentrationen kann sich mehr Aerosil auf der Oberfläche verteilen und dadurch den Abstand zwischen den Wirkstoffpartikeln erhöhen. So kommt es zu weniger Kontakten zwischen den kohäsiven Wirkstoffpartikeln.

Die bei 5% und 10% entstandenen Pellets konnten nicht im Rack dispergiert werden, weshalb die aerodynamischen Daten dieser beiden Proben fehlen. Allerdings konnten die Pellets mit einem kapselbasierten Inhalator mit aktivem Dispergiermechanismus, dem Cyclohaler, in ein Aerosol überführt werden (Daten nicht gezeigt). Da es nicht Ziel dieser Arbeit war, den Prozess der zufällig entdeckten Ausrundung zu

untersuchen, wurden zur Dispergierung der Pellets keine weiteren Daten erhoben. Ebenso wurden die Mechanismen und Einflussparameter, die zur Ausrundung führen, nicht weiter untersucht.

Bei den co-vermahlten Proben bleibt die Probe mit 0,25% Aerosil auf dem Niveau des einzeln gemahlten Salbutamolsulfats. Möglicherweise wurde das wenige Aerosil nicht gleichmäßig auf der Oberfläche verteilt und kann die Wechselwirkungen zwischen den Partikeln nicht ausreichend verringern. Bei Erhöhung der Konzentration auf 0,5% zeigt sich allerdings ein deutlicher Anstieg im Vergleich zu dem gemahlten Salbutamolsulfat ($p=0,00001$) und der Turbulaprobe ($p=0,0004$). Durch die Vorgänge während der Mahlung können größere Agglomerate zerkleinert werden und das Aerosil besser verteilt werden. Die Zerkleinerung von Agglomeraten kann auch während des Mischvorgangs erfolgen, indem die größeren und härteren Wirkstoffpartikel, wie Mahlkugeln in einer Kugelmühle, die Agglomerate verkleinern (Meyer, 2003). Allerdings ist dies durch den höheren Energieeintrag bei der Luftstrahlmahlung wesentlich effektiver. Daraus resultieren die gemessenen größeren Feinpartikelfraktionen. Diese Beobachtungen haben auch Yang et al. (2005) beim Vergleich zweier Mechanofusionsgeräte mit einem V-Mischer machen können.

Die Probe mit 1% Aerosil zeigt keine weitere Verbesserung gegenüber der 0,5%igen Probe. Die Proben mit 2%-10% Aerosil weisen alle ähnliche Feinpartikelfraktionen von 63% auf. Das lässt darauf schließen, dass bei diesen Konzentrationen vergleichbare Adhäsionskräfte vorhanden sind. Hier wurden die Kohäsionskräfte zwischen den Wirkstoffpartikeln deutlich verringert, indem ein bestimmter Belegungsgrad erreicht wurde.

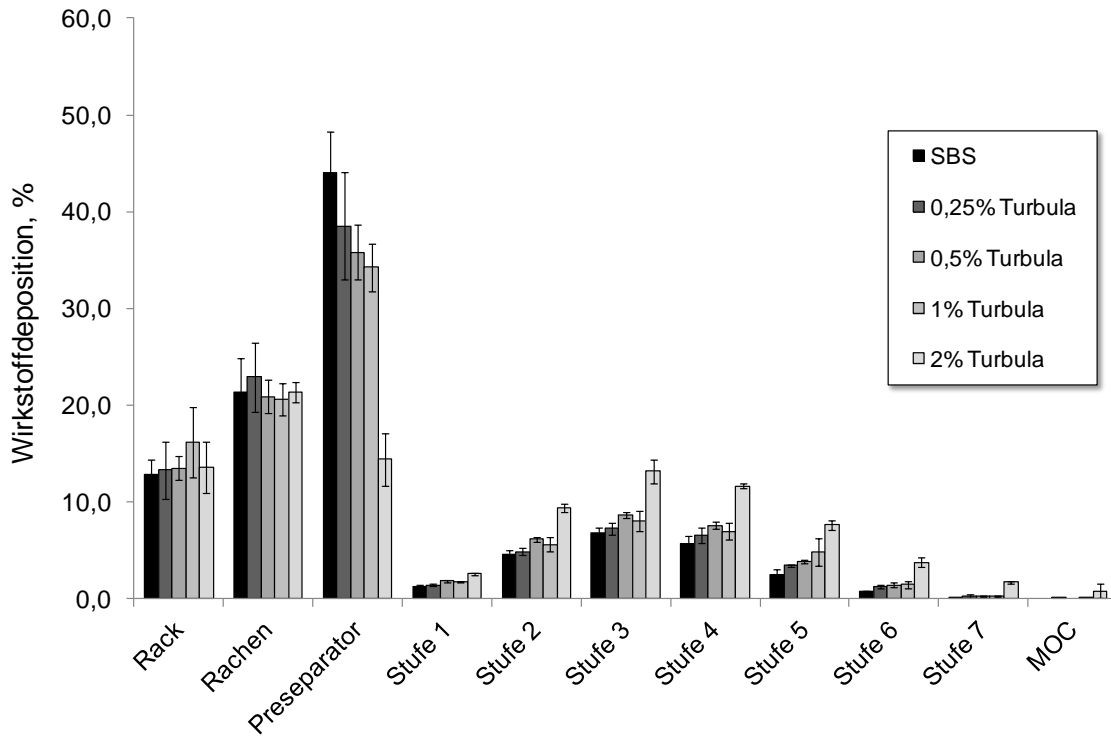


Abbildung 5.37: Wirkstoffdeposition der Turbulamischungen mit Aerosil R 972 im Vergleich zu Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial)

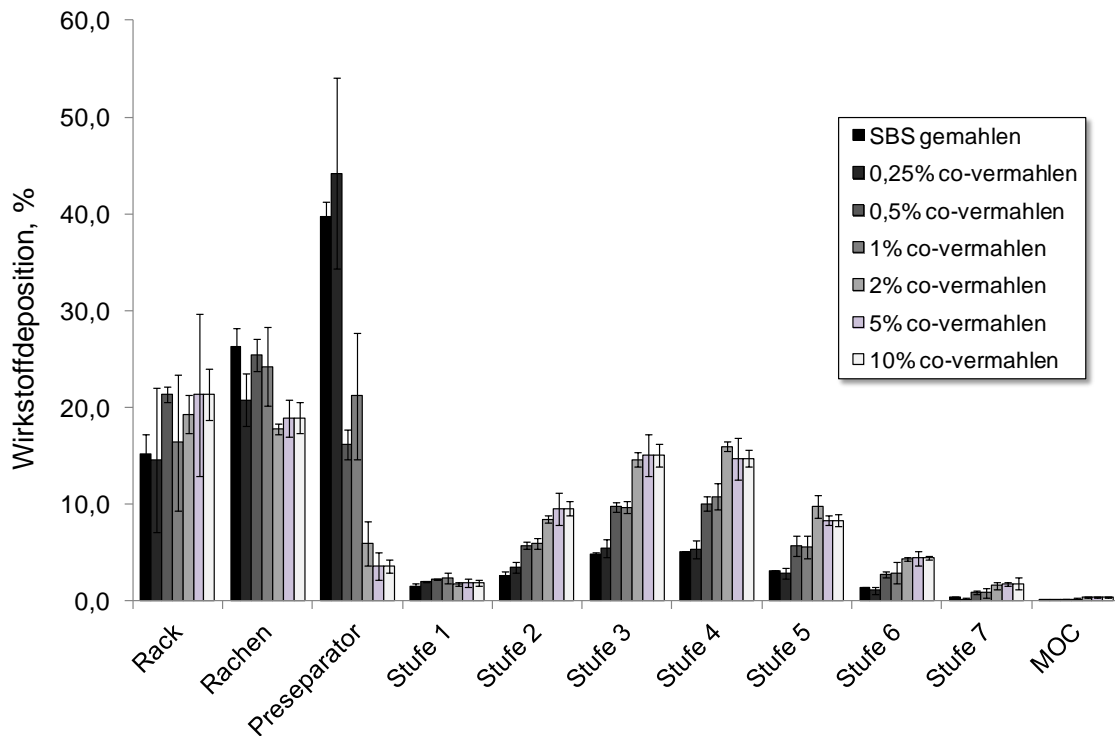


Abbildung 5.38: Wirkstoffdeposition der co-vermahlenden Proben mit Aerosil R 972 im Vergleich zum gemahlenden Salbutamolsulfat

In Abbildung 5.37 und Abbildung 5.38 sind die Wirkstoffdepositionen der Impaktoranalysen dargestellt. Die hohen Standardabweichungen der Fraktion im Vorabscheider der Proben mit 0,25% zeigen die Variabilität dieser analysierten Probe. Dies ist ein Hinweis auf eine nicht ausreichende, gleichmäßige Verteilung und Menge des sterischen Stabilisators. Dadurch sind die interpartikulären Kräfte der Probe sehr unterschiedlich und verursachen die beobachteten Schwankungen. Auffällig ist die sehr geringe Wirkstoffmenge im Vorabscheider von 3% bis 6% für die Konzentrationen mit 2% Aerosil R 972.

Meyer (2003) konnte für hydrophiles Aerosil zeigen, dass die Oberflächenbelegung von Maisstärke in Abhängigkeit von der Mischzeit einer Isotherme nach Freundlich folgt und die Belegung in vier Phasen eingeteilt werden kann (Abbildung 5.39).

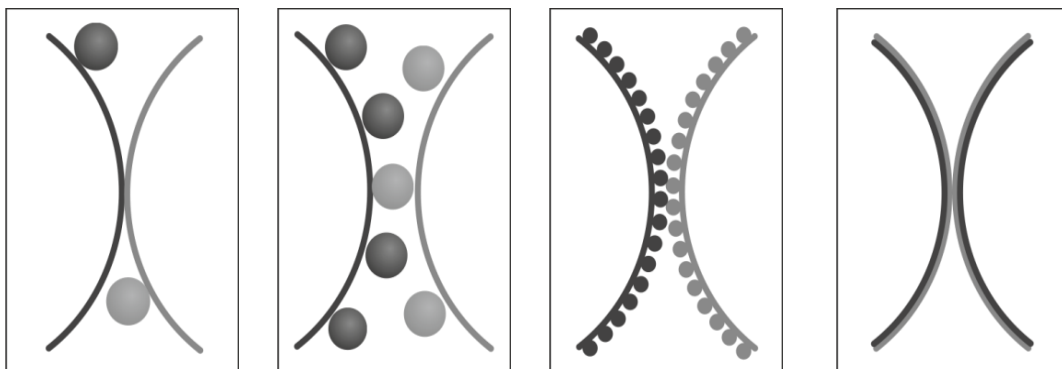


Abbildung 5.39: Vier Phasen der Oberflächenbelegung während eines Mischprozesses von links nach rechts: Phase 1: Träger-Träger-Kontakte, Phase 2: Träger-Agglomerat-Träger-Kontakte, Phase 3: Agglomerat-Agglomerat-Kontakte, Phase 4: Überzug-Überzug-Kontakte (nach Meyer, 2003)

Phase III wird dabei als die Phase für die optimale Haftkraftverringerng beschrieben. In dieser Phase kommt es nur zu Agglomerat-Agglomerat-Kontakten durch das Aerosil. Wird allerdings eine gewisse Belegungsdichte durch das Aerosil überschritten, so erhöht sich die Kontaktfläche und die interpartikulären Kräfte steigen wieder an. Dies ist

insbesondere dann der Fall, wenn eine vollständige Belegung der Oberfläche („Filmbildung“) vorliegt (Phase IV). Es ergeben sich dadurch ansteigende Werte für die gemessenen Zugspannungen. Dieser Fall ist bei den eigenen Proben nicht eingetreten (siehe REM-Aufnahmen Abschnitt 5.4.2).

Die Effektivität einer Oberflächenmodifizierung ist davon abhängig, wie gut das Aerosil verteilt werden kann und in welchem Ausmaß sich Aerosilagglomerate bilden. Bei verstärkter Agglomeratbildung kann das Aerosil schlechter auf der Oberfläche verteilt werden. Dadurch kann es, neben den Kontakten zwischen Träger und Agglomeraten, zu erhöhten Wechselwirkungen zwischen den Aerosilagglomeraten untereinander kommen und die van der Waals Kräfte sind erhöht. Meyer (2003) hat gezeigt, dass sich bei Erhöhung der Aerosilkonzentration auch die Anzahl an Agglomeraten erhöht, die, je nach Agglomeratgröße, nicht mehr ausreichend Adsorptionsplätze auf dem Trägermaterial (Maisstärke) zur Verfügung haben. Außerdem hat Meyer (2003) in Zugspannungsmessungen in Abhängigkeit der Mischzeit ein Plateau messen können. Das bedeutet, dass es Mischungen gibt, bei denen die Haftkräfte über eine bestimmte Mischdauer konstant bleiben. Ebenso beeinflusst die verwendete Konzentration die Zugspannungen. Zunächst verringert sich der Wert für die Zugspannung bei Erhöhung der Aerosilkonzentration (1% Aerosil 200) auf ein Minimum. Anschließend erhöhen sich die Werte für die Zugspannung wieder.

Bei Übertragung dieser Beobachtungen auf die Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen, die indirekt die Wechselwirkungen darstellen, befinden sich die co-vermahlenden Proben mit 2-10% Aerosil im Bereich eines Plateaus. Durch die größere Oberfläche des Salbutamolsulfats im Vergleich zur Maisstärke (0,422 m²/g), sind größere Mengen an Aerosil notwendig, um die Oberflächenbelegung der

Phase III zu erzielen. Die rasterelektronischen Aufnahmen zeigen sogar bei einer 10%igen Konzentration noch zahlreiche Lücken auf der Oberfläche des Wirkstoffes (siehe 5.4.2). Messungen der dispersiven Oberflächenenergie bestätigen die diskontinuierliche Belegung der Wirkstoffoberfläche. Die dispersive Oberflächenenergie ausgewählter Proben (Turbula und co-vermahlen) ergab Werte des reinen Salbutamolsulfats (Daten nicht gezeigt). Das bedeutet, dass die Alkane bevorzugt mit dem Wirkstoff interagieren und nicht mit dem oberflächenmodifizierenden Hilfsstoff. Weitere Aspekte zur Analyse von binären Systemen mittels inverser Gaschromatographie (Gamble et al., 2013) wurden bereits in Abschnitt 5.1.7 diskutiert und spiegeln sich auch in diesen Ergebnissen wieder. Somit können die Proben einer Mischung aus Phase II und III zugeordnet werden.

Mykhaylova (2009) hat, im Unterschied zu den hier aufgeführten Daten, nach einem Anstieg in der Feinpartikelfraktion, einen Abfall beobachten können. Dieser trat ab einer Konzentration von 2,5% Aerosil R 972 auf. Der Vergleich der Ergebnisse ist allerdings schwierig, da Mykhaylova die Proben mit einem aktiven Inhalator, dem Novolizer[®], analysiert hat. Außerdem wurden in der Studie wesentliche höhere Dosen (40 mg) und andere Herstellungsparameter verwendet. Vermutlich kam es ab dieser Konzentration zu einer verstärkten Agglomeratbildung zwischen den Aerosilpartikeln.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Ansatz, Nanopartikel als sterischen Abstandhalter zu verwenden, erfolgreich war und sich die Luftstrahlmahlung für eine Verteilung des Hilfsstoffes besser eignet als die Mischung in einem Turbulamischer. Für weitere Untersuchungen für die Verwendung von Nanopartikeln zur Oberflächenmodifizierung sollten zukünftig physiologische Substanzen, wie z.B. Leucin, untersucht werden.

5.5 ZUSAMMENFASSUNG

Die physiko-chemische Charakterisierung der Oberflächenmodifizierung von Salbutamolsulfat mit Glycerolmonostearat durch eine Co-Vermahlung zeigt deutliche Unterschiede zu den physikalischen Mischungen. Allerdings konnte keine Verbesserung der Pulver-Deagglomeration gezeigt werden. Im Unterschied dazu zeigt die Oberflächenmodifizierung mit Magnesiumstearat ein verbessertes aerodynamisches Verhalten gegenüber dem reinen Wirkstoff und den physikalischen Mischungen. Hierbei konnten Feinpartikelfractionen von bis zu 42% erzielt werden. Dies entspricht mehr als einer Verdopplung gegenüber dem reinen Wirkstoff. Die Unterschiede zwischen den Proben korrelieren mit den Ergebnissen der Scherzellmessungen. Die co-vermahlene Probe mit 10% Magnesiumstearat ergab die geringsten Schubspannungswerte und die höchste Feinpartikelfraktion. Die Untersuchungen zum Einfluss der Mischdauer bei der Herstellung der physikalischen Mischungen mit Magnesiumstearat zeigen die Tendenz zur Abnahme der Feinpartikelfraktion aufgrund stärkerer Agglomeratstrukturen bei längerer Mischdauer. Die Verwendung von hydrophoben Nanopartikeln (Aerosil R 972) für die Oberflächenmodifizierung erwies sich ebenfalls als erfolgreich und bestätigt die Möglichkeit der Nutzung von Nanopartikeln als sterischen Abstandhalter für eine verbesserte Dispergierbarkeit. Auch hier zeigt sich, dass die Co-Vermahlung dem einfachen Mischprozess überlegen ist. Es konnten bei 2-10% Aerosil R 972 Feinpartikelfractionen von 63% erzielt werden. Dies verdeutlicht das große Potential, das in der Verwendung von Nanopartikeln als oberflächenmodifizierende Substanz steckt.

6 STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG ZUR OBERFLÄCHENMODIFIZIERUNG MIT EINEM MECHANOFUSIONSSYSTEM

6.1 EINLEITUNG

Nachdem zunächst die Möglichkeit der Nutzung einer Luftstrahlmühle zur Oberflächenmodifizierung von Salbutamolsulfat gezeigt werden konnte, soll im Folgenden ein Mechanofusionssystem, wie in Abschnitt 3.2.1.3 beschrieben, näher untersucht werden.

In der Literatur finden sich zwei Studien zur Anwendung eines Mechanofusionsgerätes zur Oberflächenmodifizierung von Wirkstoffen zur Inhalation. In beiden Studien wurden 5% (m/m) Magnesiumstearat u.a. zur Modifizierung von Salbutamolsulfat verwendet (Begat et al., 2009, Zhou et al., 2010b). In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der Magnesiumstearatkonzentration untersucht (Morton et al., 2010). Hier wurde eine 2%ige Konzentration als optimal für die Modifizierung von Salbutamolsulfat erachtet.

Allerdings fehlen bisher systematische Daten dazu, welchen Einfluss die einzelnen Prozessparameter auf die Aerosolisierbarkeit der modifizierten Wirkstoffpartikel haben. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Da sich der positive Effekt von Magnesiumstearat bestätigt hat, wurde dieses auch für die Untersuchungen mit dem AMS-Modul der picobond[®] verwendet.

Um einen möglichst großen Informationsgewinn aus den Versuchen zu erhalten, wurde ein statistischer Versuchsplan aufgestellt. Durch eine gezielte Kombination der verschiedenen Faktoren und Stufen können Versuche eingespart und gleichzeitig die Aussagekraft erhöht werden. Außerdem können mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung Wechselwirkungen zwischen den Faktoren erkannt werden. Dadurch ist

es möglich, die Effizienz der Versuche zu steigern. Weitere Vorteile und Details der statistischen Versuchsplanung sind bei Kleppmann (2009) aufgeführt.

6.2 STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG

Zur Untersuchung des Einflusses der Formulierung und des Mechanofusionsprozesses auf die Aerosolisierbarkeit wurde mit Hilfe der Software Design Expert[®] (Version 8.0.5, Stat-Ease Inc., Minneapolis, MN, USA) ein zentral zusammengesetzter Versuchsplan (CCD, central composite design) erstellt (Abbildung 6.1).

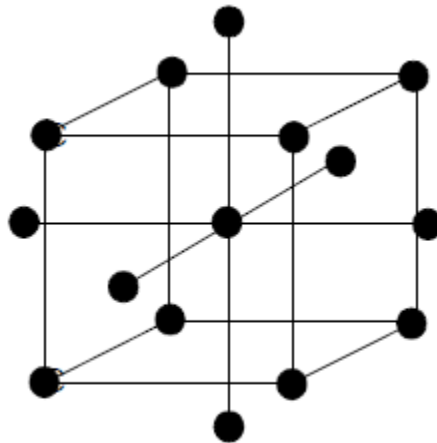


Abbildung 6.1: Zentral zusammengesetzter Versuchsplan (CCD, central composite design)

Diese Art von Versuchsplänen wird auch als Optimierungs- bzw. als Response-Surface-Versuchsplan (RSM, response surface method) bezeichnet, wobei mit „response“ die jeweilige Zielgröße gemeint ist. Basierend auf mindestens drei Faktoren können hiermit auch nichtlineare mathematische Modelle zur Beschreibung der experimentellen Daten berechnet werden. Es können sich somit auch gekrümmte Responseflächen ergeben. Solche Versuchspläne eignen sich besonders, wenn die Maxima oder Minima der Zielgröße ermittelt

werden sollen. Außerdem ermöglichen sie es, Interaktionen zu identifizieren. Das CCD besteht aus 2^n faktoriellen Versuchen mit $2n$ axialen Versuchen und sechs Zentralpunkten (CP, center points). Hierbei ist n die Anzahl an Faktoren, die untersucht werden soll.

Es sollten in diesem Versuchsplan der Einfluss der Magnesiumstearatkonzentration, der Umdrehungsgeschwindigkeit und der Prozesszeit untersucht werden. Daraus ergeben sich insgesamt 20 Versuche ($2^3 + 2 \cdot 3 + 6$). Die Zentralpunkte dienen dazu, den interexperimentellen Fehler der Daten zu bestimmen und werden deshalb mehrfach durchgeführt. Die Axialpunkte befinden sich außerhalb des Versuchsraums (design space) mit $\alpha=1,682$. Der Wert von α bestimmt die Lokalisation der axialen Punkte und die Drehbarkeit des Modells. Die Drehbarkeit eines Modells stellt die gleichmäßige Genauigkeit der Prognosen an Punkten im gleichen Abstand zum Zentralpunkt in alle Richtungen sicher und sollte idealerweise ausgewählt werden. Alle Variablen wurden im Intervall $(-1, 1)$ kodiert. Die Versuchsreihenfolge wurde randomisiert, um eine gleichmäßige Streuung systematischer Fehler über alle Versuche zu ermöglichen. Dies ist wichtig, um systematische Fehler nicht fälschlicherweise als Effekt eines Faktors zu interpretieren. Außerdem sollten die einzelnen Versuchspunkte möglichst symmetrisch im Versuchsraum angeordnet sein (Orthogonalität), um die Auswertung zu erleichtern und um zu verhindern, dass einzelne Versuche über- oder unterbewertet werden. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha < 0,05$ bzw. $p < 0,05$ definiert. Der Versuchsraum wurde wie folgt festgelegt: Magnesiumstearatkonzentration 3-10% (m/m), Umdrehungsgeschwindigkeit 2000-5500 rpm und Prozesszeit 5-15 min. Die Versuchsplanübersicht ist in Tabelle 6.1 zu finden.

Tabelle 6.1: Versuchsplanübersicht (* center points)

Run	Zeit (min)	Umdrehungs- geschwindigkeit (rpm)	Mgst- Konzentration (%)
1*	10	3750	6,5
2	5	5500	3,0
3	15	2000	3,0
4*	10	3750	6,5
5	15	5500	10,0
6	18,4	3750	6,5
7	15	5500	3,0
8*	10	3750	6,5
9	15	2000	10,
10*	10	3750	6,5
11	10	6693	6,5
12	10	3750	0,61
13	5	5500	10,0
14	10	3750	12,4
15	10	807	6,5
16	5	2000	3,0
17	5	2000	10,0
18*	10	3750	6,5
19*	10	3750	6,5
20	1,6	3750	6,5

Als Zielgröße wurden die Feinpartikelfraktion und die spezifische Oberfläche ausgewählt. Die Chargengröße wurde mit 10 g bei allen Versuchen konstant gelassen. Der Abstand zwischen Rotor bzw. Abstreifer und Stator wurde ebenfalls nicht verändert. Alle Proben wurden vorher mit dem Standardmischprozess gemischt und anschließend direkt in das Mechanofusionssystem überführt. Durch Vorversuche wurde sichergestellt, dass die Position der Probenentnahme keinen Einfluss auf die Homogenität der Probe hat bzw. es durch den Prozess zu keiner Entmischung der Vormischungen kommt. Die aerodynamischen Versuche wurden mit dem NGI durchgeführt. Dazu wurden die Proben vor der Messung, wie in

Abschnitt 3.2.5 beschrieben, für mindestens 12 h konditioniert. Jede Probe wurde zweifach analysiert. Die Herstellung der Referenzproben aus reinem Salbutamolsulfat erfolgte mit den Prozessparametern des Zentralpunktes. Dies sollte den Einfluss des Prozesses ohne oberflächenmodifizierende Substanz untersuchen. Dazu wurden zwei Chargen der Referenzprobe hergestellt.

6.3 PARTIKELMORPHOLOGIE

Die rasterelektronischenmikroskopischen Aufnahmen der Referenzprobe und einer exemplarischen Probe sind in Abbildung 6.2 zu sehen. Es ist kein deutlicher Unterschied zum Ausgangsmaterial (siehe Abschnitt 4.1.1) zu erkennen. Bei der Probe mit Magnesiumstearat ist keine Zuordnung zu Wirk- oder Hilfsstoff möglich.

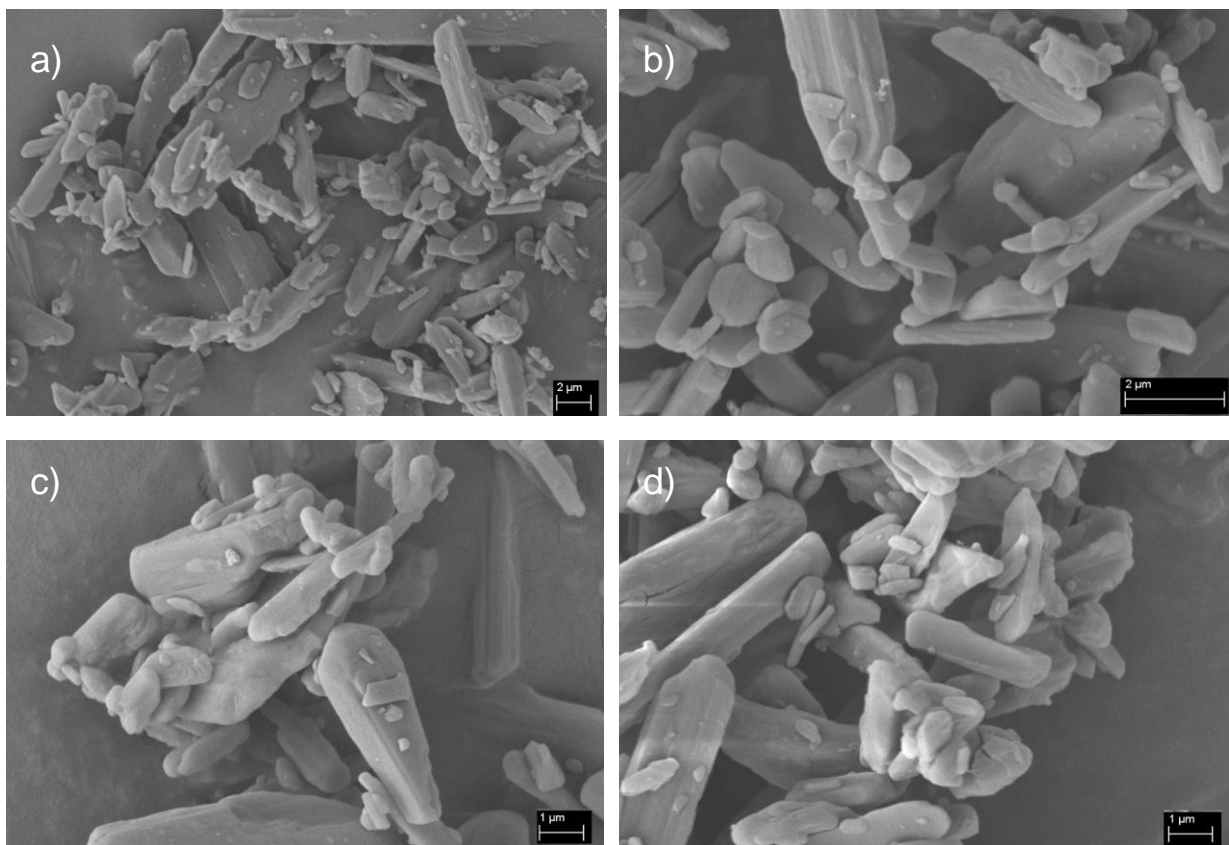


Abbildung 6.2: REM-Aufnahmen a), b) Referenzprobe Salbutamolsulfat c), d) Run 5 (10% Magnesiumstearat, 5500 rpm, 15 min), gesputtert

6.4 PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG

Die Messungen der Partikelgrößenverteilung zeigen keine Unterschiede in den x_{50} -Werten (Abbildung 6.3). Bei den x_{90} -Werten sind Schwankungen zu erkennen, die vermutlich auf eine unterschiedlich starke Dispergierung zurückzuführen sind. Bei Betrachtung der Probe des reinen Salbutamolsulfats nach der Prozessierung im Vergleich zum Ausgangsmaterial zeigt sich eine minimale Zerkleinerung, die allerdings statistisch nicht signifikant ist. Die während des Prozesses auftretenden Reibungs- und Scherkräfte können zu der Zerkleinerung geführt haben.

Auch Zhou et al. (2010b) konnten für Salbutamolsulfat nach der Prozessierung in einem Nobilta- und Nanocularmodul eine geringe Zerkleinerung der Partikel messen.

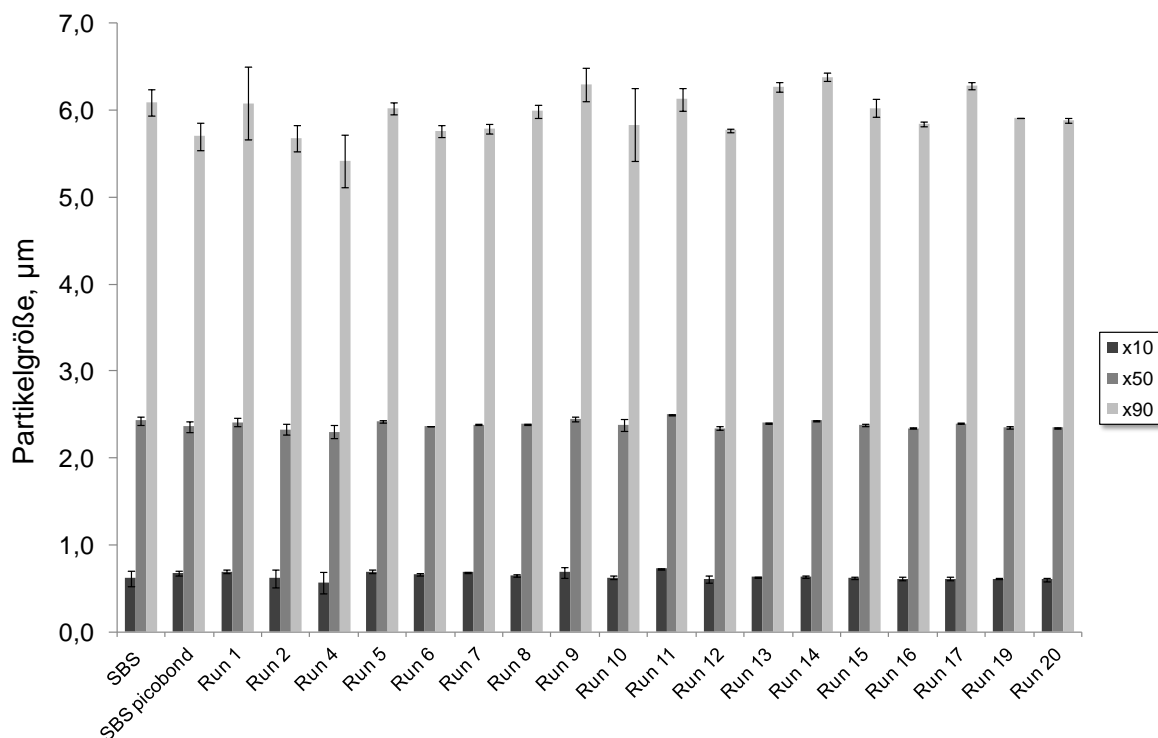


Abbildung 6.3: Partikelgrößenverteilung der Proben des statistischen Versuchsplans

6.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG DER SPEZIFISCHEN OBERFLÄCHE

Bei der statistischen Auswertung der spezifischen Oberfläche kann ein signifikantes Modell ($p=0,006$) ohne Datentransformation berechnet werden. Versuchsnummer 3 und 18 wurden als Ausreißer in der Auswertung nicht mit berücksichtigt, da ihnen keine erkennbare Ursache zugeordnet werden konnte. Der „lack of fit“ ist mit 0,462 nicht signifikant. Der „lack of fit“ gibt an, wie gut das gebildete Modell auf die erhobenen Daten passt. Ist das Modell nicht geeignet, so ergibt sich ein signifikantes Testergebnis. Weiteres Akzeptanzkriterium zur Prüfung der Güte des Modells ist die „adequate precision“, die das Signal-Rausch-Verhältnis berechnet und > 4 sein sollte. In diesem Fall beträgt der Wert 7,919. Der „adjusted R-squared“ sollte so groß wie möglich sein und gibt das Ausmaß der Streuung der tatsächlichen Werte um die vorhergesagten Werte an. Der „predicted R-squared“ gibt an, wie gut das Modell zukünftige Versuche vorhersagt und sollte ebenfalls möglichst große Werte aufweisen. Außerdem sollte die Differenz zwischen dem „adjusted“ und dem „predicted“ R-squared nicht größer als 0,2 betragen, da ansonsten die Daten oder das Modell fragwürdig sind. Bei dem berechneten Modell beträgt die Differenz 0,1348 und entspricht somit den Anforderungen. Der Wert für den „predicted R-squared“ liegt bei 0,3532 und der Wert für den „adjusted R-squared“ bei 0,4880.

Die Magnesiumstearatkonzentration zeigt einen signifikanten Einfluss ($p=0,002$) auf die spezifische Oberfläche (Abbildung 6.4). Mit abnehmender Hilfsstoffkonzentration erhöht sich die spezifische Oberfläche. Da das Magnesiumstearat eine geringere Oberfläche aufweist als das Salbutamolsulfat, entspricht dieser Zusammenhang den Erwartungen. Die Umdrehungsgeschwindigkeit und die Prozesszeit haben keinen signifikanten Einfluss auf die spezifische Oberfläche.

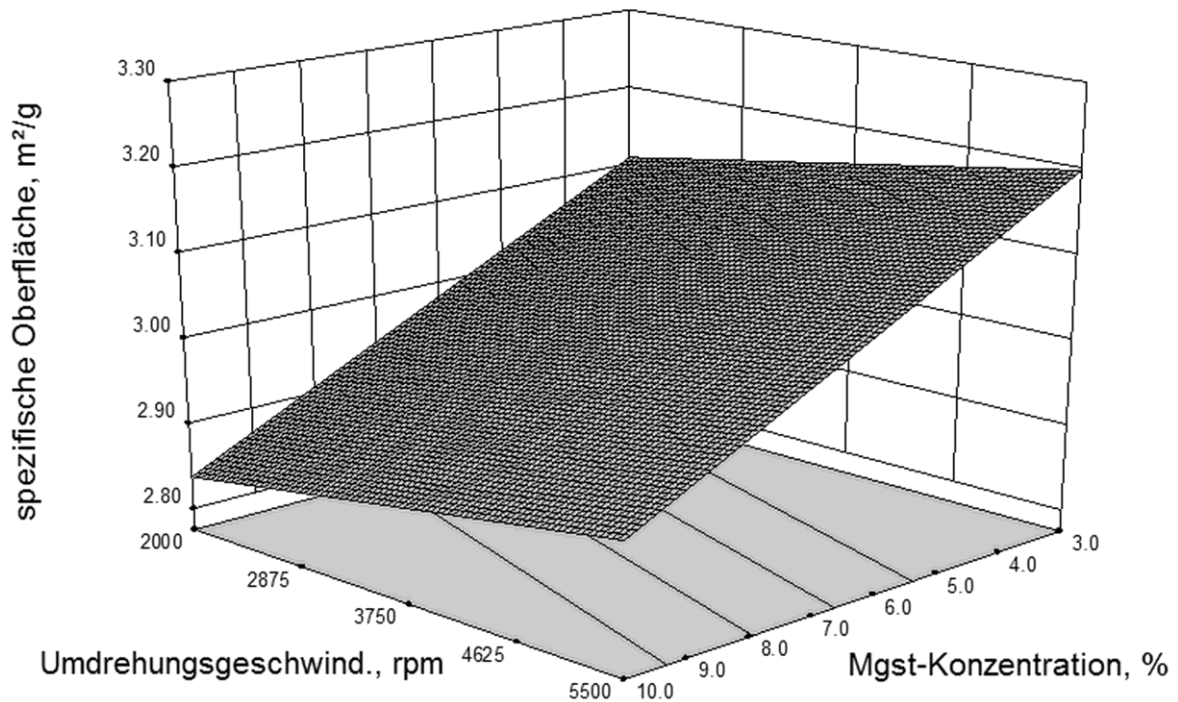


Abbildung 6.4: Einfluss der Magnesiumstearatkonzentration und der Umdrehungsgeschwindigkeit auf die Feinpartikelfraktion bei einer Prozesszeit von 10 min

6.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG DER AERODYNAMISCHEN UNTERSUCHUNGEN

Für die Zielgröße Feinpartikelfraktion kann ebenfalls ohne Datentransformation ein signifikantes Modell berechnet werden ($p=0,001$). Der „lack of fit“ ist mit $p=0,100$ nicht signifikant. Die „adequate precision“ beträgt 11,4. Bei dem berechneten Modell beträgt die Differenz zwischen dem „adjusted“ und dem „predicted“ R-squared 0,1837 und entspricht somit den Anforderungen. Der Wert für den „predicted R-squared“ liegt bei 0,4727 und der Wert für den „adjusted R-squared“ bei 0,6564.

Die statistische Auswertung zeigt einen hoch signifikanten Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit auf die Feinpartikelfraktion ($p=0,0003$) (Abbildung 6.5). Die Zeit und die Magnesiumstearatkonzentration zeigen eine signifikante Wechselwirkung mit einem p-Wert von 0,022,

wohingegen die einzelnen Faktoren keinen signifikanten Einfluss zeigen ($p > 0,05$).

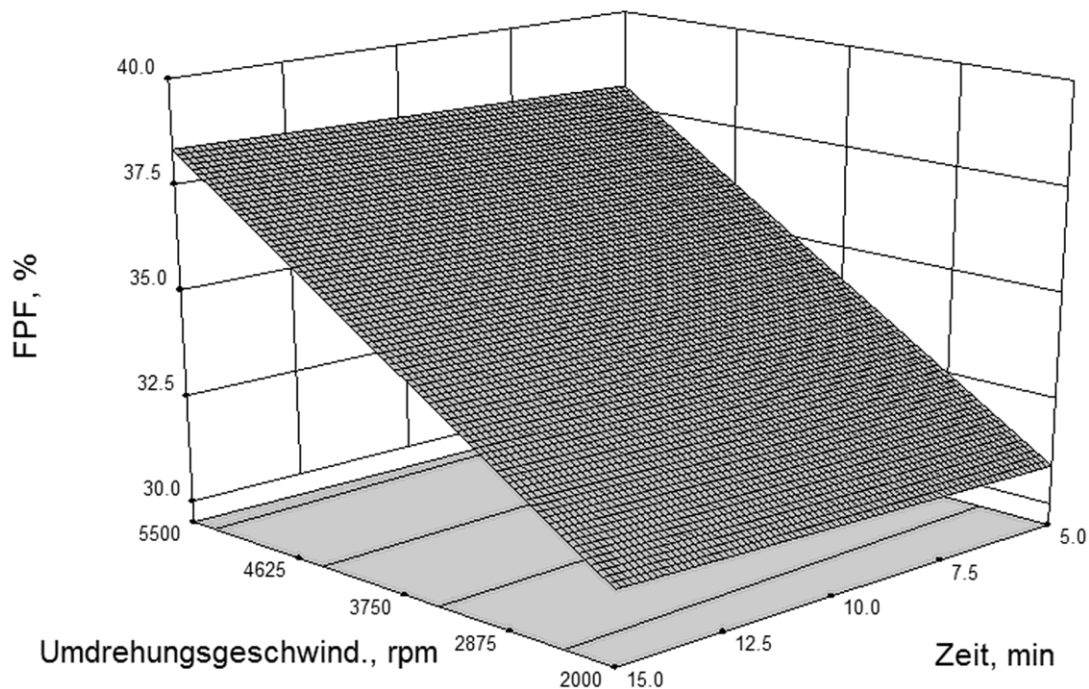


Abbildung 6.5: Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit und der Prozesszeit auf die Feinpartikelfraktion bei 6,5% Magnesiumstearat

Die Prozesszeit selber hat bei einer definierten Magnesiumstearatkonzentration keinen Einfluss auf die Feinpartikelfraktion, wohingegen eine Erhöhung der Umdrehungsgeschwindigkeit die Deagglomeration verbessert. Eine Erklärung dafür, dass die Zeit allein keinen Einfluss auf die Zielgröße hat, könnte der Pulvertransport während des Prozesses sein. Die mikronisierten Partikel werden nur kurzzeitig in Bewegung versetzt und bleiben anschließend an der Wandung haften, ohne Rücktransport in den Innenbereich des Rotors. Dadurch werden die Partikel dem Prozess entzogen und die für die Oberflächenmodifizierung nötigen Kräfte können nicht mehr wirken. Allerdings gibt es eine Wechselwirkung zwischen der Konzentration und der Zeit, wie in Abbildung 6.6 zu erkennen. Bei Erhöhung der Magnesiumstearatkonzentration wirkt sich eine längere Prozesszeit positiv auf die

Feinpartikelfraktion aus. Eventuell werden die größeren Magnesiumstearatpartikel bei längerer Prozessdauer besser verteilt. Bei geringen Hilfsstoffkonzentrationen sind kürzere Zeiten ausreichend. Bei längerer Prozesszeit kann es verstärkt zur Ausbildung von Wirkstoffagglomeraten kommen, die sich negativ auf die Deagglomeration auswirken.

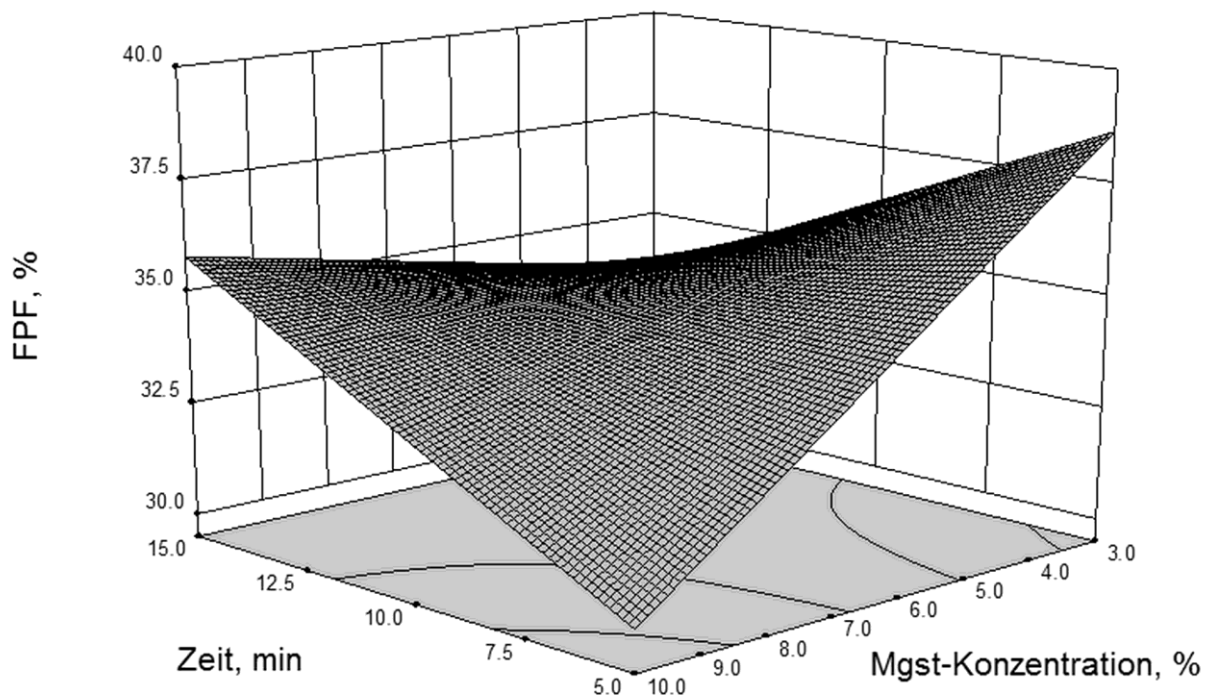


Abbildung 6.6: Einfluss der Prozesszeit und der Magnesiumstearatkonzentration auf die Feinpartikelfraktion bei 3750 rpm

6.7 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNG DER REFERENZPROBE

In Abbildung 6.7 ist der Vergleich der Feinpartikelfractionen der Referenzproben zum Mittelwert aus den Zentralpunkten (6,5% Magnesiumstearat, 3750 rpm, 10 min) dargestellt. Interessanterweise kommt es zu einem Anstieg der Feinpartikelfraktion des reinen Salbutamolsulfats durch Prozessierung im Mechanofusionsgerät von 21,2% ($\pm 1,9\%$) auf 37,0% ($\pm 3,6\%$). Dadurch wird ein ähnliches Deagglomerationsverhalten erreicht wie bei den Proben des Zentralpunktes.

In der Literatur fehlt bei den entsprechenden Studien (Begat et al., 2009, Morton et al., 2010, Zhou et al., 2010b) die Untersuchung des Deagglomerationsverhaltens des reinen Wirkstoffs nach der Prozessierung. In den Studien wird nur der Vergleich mit den unbehandelten Ausgangsmaterialien angeführt, so dass offen bleibt, inwiefern der Prozess selber, auch ohne Zusatz eines Hilfsstoffes, schon zu einer Modifizierung führt.

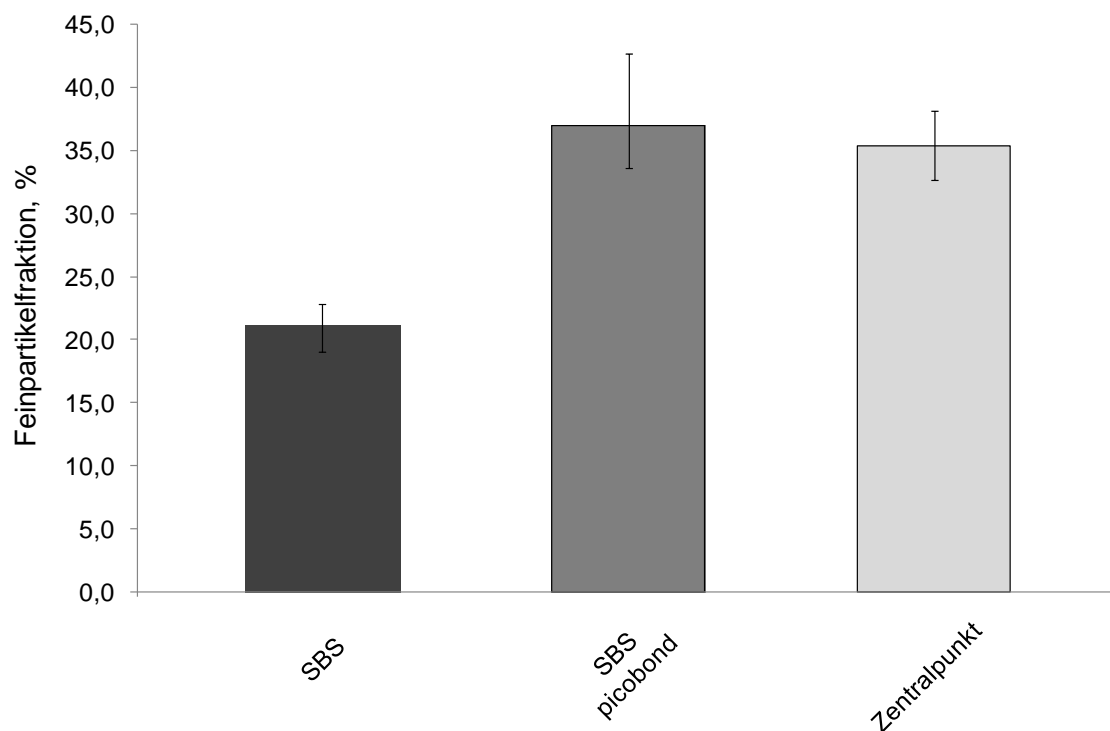


Abbildung 6.7: Feinpartikelfractionen von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial), Salbutamolsulfat (picobond, Mittelwert aus zwei Chargen) und des Zentralpunktes (Mittelwert aus fünf Chargen) (Fehlerbalken geben Maximal- bzw. Minimalwert an)

6.8 INVERSE GASCHROMATOGRAPHIE

Die Auswertung ausgewählter Proben des statistischen Versuchsplans ergab keine Unterschiede in der dispersiven Oberflächenenergie sowie deren Verteilung. Die Werte lagen im Bereich des Magnesiumstearats. Allerdings konnte bei der Referenzprobe ein Abfall gemessen werden (Abbildung 6.8). Das Ausgangsmaterial liegt mit $62,9 \text{ mJ/m}^2$ ($\pm 0,1 \text{ mJ/m}^2$) deutlich oberhalb des Wertes des prozessierten Salbutamolsulfats mit $57,4 \text{ mJ/m}^2$ ($\pm 1,3 \text{ mJ/m}^2$), bei einem p-Wert von 0,019. Somit hat sich die Orientierung der funktionellen Gruppen auf der Oberfläche geändert und bewirkt die veränderten Wechselwirkungen mit den Alkanen.

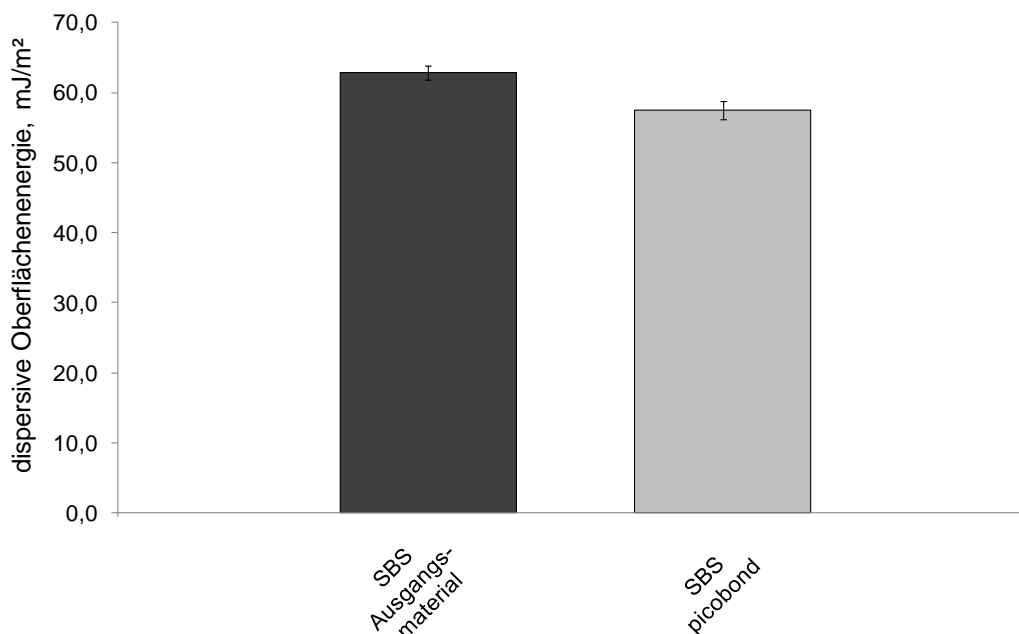


Abbildung 6.8: Vergleich der dispersiven Oberflächeenergien von Salbutamolsulfat (Ausgangsmaterial) und Salbutamolsulfat (picobond)

Das wird auch durch die Messung zur Verteilung der dispersiven Oberflächenenergie bestätigt (Abbildung 6.9). Dies ist auch eine Erklärung für das bessere aerodynamische Verhalten im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Eine Verringerung der dispersiven Oberflächen-

energie kann zu verringerten Adhäsions- bzw. Kohäsionskräften führen, da nach der JKR-Theorie (siehe 2.4.7), die Adhäsion von Partikeln mit der Oberflächenenergie korreliert (Jones et al., 2012, Podczeck, 1998). Die, im Vergleich zu einer Mahlung, andere Beanspruchung des Materials resultiert somit auch in einer unterschiedlichen Modifizierung der Wirkstoffoberfläche. Es konnten keine Unterschiede in der Partikelform und der Oberflächenrauigkeit erkannt werden. Da ebenfalls keine Unterschiede in der spezifischen Oberfläche festgestellt werden konnten, $3,1 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\pm 0,2 \text{ m}^2/\text{g}$) für das Ausgangsmaterial und $3,1 \text{ m}^2/\text{g}$ ($\pm 0,02 \text{ m}^2/\text{g}$) nach Prozessierung, sind die Unterschiede im Deagglomerationsverhalten auf die dispersive Oberflächenenergie zurückzuführen.

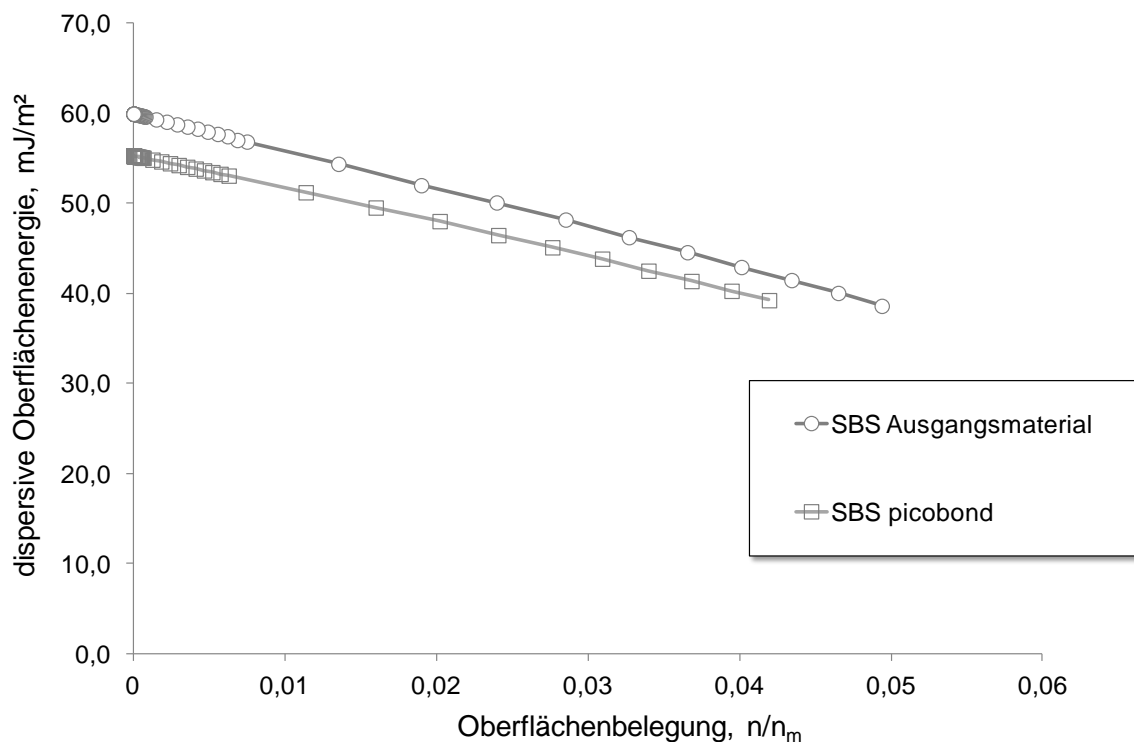


Abbildung 6.9: Dispersive Oberflächenenergieverteilung von Salbutamol-sulfat (Ausgangsmaterial) und Salbutamolsulfat (picobond)

6.9 ZUSAMMENFASSUNG

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines Mechanofusionsgerätes zur Oberflächenmodifizierung von Salbutamol-sulfat mit Magnesiumstearat geeignet ist. Mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung konnte nachgewiesen werden, dass die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rotors einen signifikanten Einfluss auf die Feinpartikelfraktion hat. Die Wechselwirkung aus Magnesiumstearat-konzentration und Prozessdauer zeigt ebenfalls eine Beeinflussung der Feinpartikelfraktion. Bei höheren Magnesiumstearatkonzentrationen wirkt sich eine längere Prozesszeit positiv auf die Deagglomeration aus. Außerdem konnte ein signifikantes Modell für den Zusammenhang zwischen der Magnesiumstearatkonzentration und der spezifischen Oberfläche gefunden werden. Bei geringeren Konzentrationen vergrößert sich der Wert für die spezifische Oberfläche. Es ist zu beachten, dass das ohne Magnesiumstearat prozessierte Salbutamolsulfat ebenfalls zu einer Verbesserung der aerodynamischen Eigenschaften führt. Diese Beobachtung kann auf Unterschiede in der dispersiven Oberflächenenergie zurückgeführt werden.

7 DOSIERAEROSOLE

7.1 CHARAKTERISIERUNG ZWEIER MARKTPRODUKTE

7.1.1 EINLEITUNG

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll der Einfluss der Oberflächenmodifizierung auf suspensionsbasierte Dosieraerosolformulierungen untersucht werden. Dazu werden zunächst zwei Marktprodukte untersucht, um Vergleichsdaten für die eigenen Formulierungen zu erhalten. Dazu wurden Sultanol[®] (GlaxoSmithKline, London, UK) und Salbutamol N ratiopharm (ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) ausgewählt. Beide enthalten als Wirkstoff Salbutamolsulfat, der in HFA 134a suspendiert vorliegt. Die Formulierung von ratiopharm enthält zusätzlich noch Ethanol. Beide Formulierungen enthalten pro Sprühstoß 120 µg Salbutamolsulfat, entsprechend 100 µg Salbutamol. Die vom Mundrohr abgegebene Dosis Salbutamol wird bei beiden Präparaten mit 90 µg angegeben. Der mit einem digitalen Mikroskop (Keyence VHX-500K, Keyence Deutschland GmbH, Neu-Isenburg) ausgemessene Düsendurchmesser beträgt bei Sultanol[®] 0,5 mm und bei Salbutamol N ratiopharm 0,22 mm.

Für beide Präparate wurden die Gleichmäßigkeit der Sprühstoßabgabe und das aerodynamische Verhalten untersucht.

7.1.2 DOSE DELIVERY PERFORMANCE

Das Ergebnis der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis des Dosieraerosols von ratiopharm ist in Abbildung 7.1 dargestellt. Direkt nach dem Schütteln ausgelöste Sprühstöße zeigen deutlich geringere Schwankungen in den Wirkstoffmengen als bei verzögerter Sprühstoßabgabe. Alle abgegebenen Dosen liegen innerhalb der vom Europäischen Arzneibuch geforderten Grenzen. Der Anstieg in der

abgegebenen Wirkstoffdosis liegt an der schnellen Sedimentation der Partikel während der 10 Sekunden. Dadurch befinden sich mehr Partikel in der Nähe der Dosierkammer und können bei der Auslösung in die Dosierkammer gelangen und die Wirkstoffdosis erhöhen. Dieser Vorgang variiert, so dass die Werte von 144 μg bis 224 μg streuen.

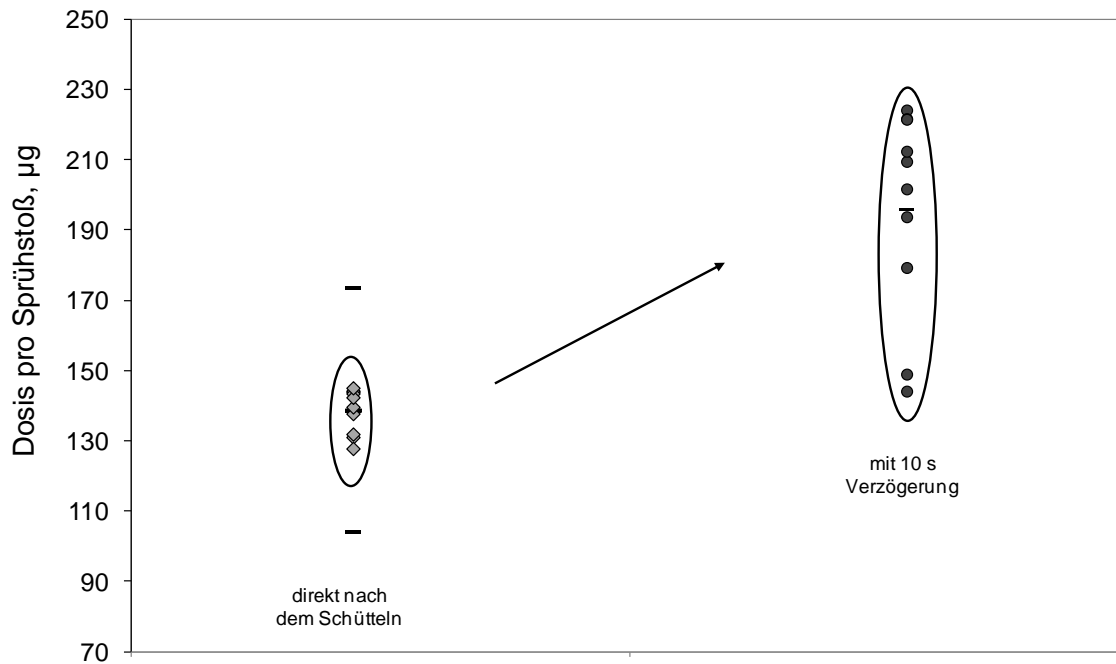


Abbildung 7.1: Ergebnisse der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis direkt nach dem Schütteln und mit 10 s Verzögerung von Salbutamolsulfat N ratiopharm® (Linien geben den jeweiligen Mittelwert bzw. die Grenzen $\pm 25\%$ vom Mittelwert an)

Sultanol® erfüllt bei sofortiger Auslösung ebenfalls die Grenzen des Europäischen Arzneibuchs (Abbildung 7.2). Die Dosis pro Sprühstoß schwankt bei Sultanol® bei verzögerter Auslösung im Bereich von 122 μg bis 182 μg und somit fällt die Schwankung geringer aus als bei dem Produkt von ratiopharm. Die Präparate unterscheiden sich in der Größe des Aluminiumbehälters. Die Formulierung von Sultanol® befindet sich in einem größeren Behälter. Möglicherweise führt die längere Sedimentationsstrecke beim Sultanol® zu einer langsameren Aufkonzentrierung in der Nähe der Dosierkammer und somit zu einem

geringeren Anstieg der Dosis als bei Salbutamol N ratiopharm. Weitere mögliche Gründe für das unterschiedliche Sedimentationsverhalten sind das Dosiervolumen, das Füllvolumen und die Agglomerationstendenz der Partikel. Dadurch lassen sich die geringeren Schwankungen bei verzögerter Auslösung des Sultanols® anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend erklären.

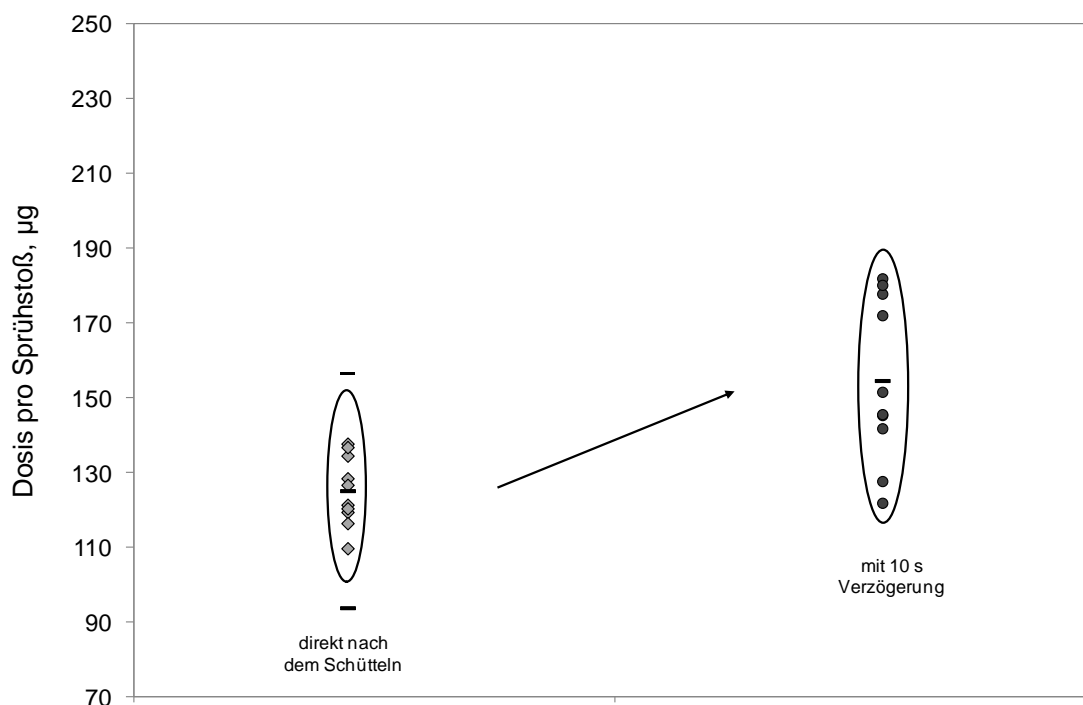


Abbildung 7.2: Ergebnisse der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis direkt nach dem Schütteln und mit 10 s Verzögerung von Sultanol® (Linien geben den jeweiligen Mittelwert bzw. die Grenzen $\pm 25\%$ vom Mittelwert an)

7.1.3 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die aerodynamischen Untersuchungen ergaben die geringste Feinpartikelfraktion für das Originalpräparat Sultanol® (Abbildung 7.3). Bei Verwendung eines geringeren Düsendurchmessers (0,3 mm) des Mundrohrs ergibt sich eine höhere Feinpartikelfraktion. Diese Untersuchung wurde durchgeführt, um später eine bessere Vergleichbarkeit mit den eigenen Formulierungen zu haben, die alle mit einem Düsendurchmesser von 0,3 mm untersucht wurden. Der

Zusammenhang zwischen einer erhöhten Feinpartikelfraktion bei geringeren Düsendurchmessern ist in der Literatur beschrieben (Brambilla et al., 1999, Ganderton et al., 2003, Newman, 2005, Warren und Farr, 1995, Wehle, 2002). Die entstehenden Aerosoltröpfchen werden während der Düsenpassage bei geringeren Düsendurchmessern stärker zerteilt. Daraus entstehen kleinere Partikel, die dem Luftstrom weiter folgen können und die Rachendeposition signifikant verringern (Abbildung 7.4). Daneben haben die Größe der Expansionskammer und die Strecke zwischen Ventil und Düsenöffnung einen Einfluss auf die entstehende Sprühwolke (Smyth et al., 2006).

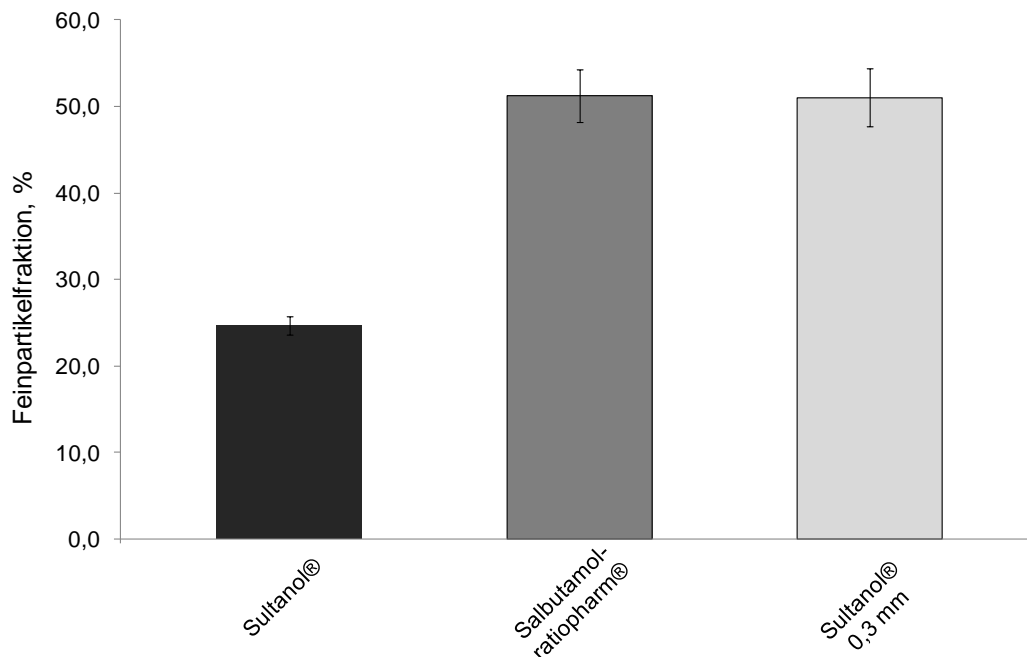


Abbildung 7.3: Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen, Feinpartikelfractionen der Originalpräparate und von Sultanol® mit Mundrohr (Düsendurchmesser 0,3 mm)

Das Produkt von ratiopharm verwendet den geringsten Düsendurchmesser. Dennoch ist die Feinpartikelfraktion mit der des Sultanol® 0,3 mm vergleichbar. Der Ethanolzusatz führt zu einer Dampfdruckerniedrigung und somit zu größeren Aerosoltröpfchen, da der Ethanol zu einer langsameren Trocknung der Partikel führt (Stein

und Myrdal, 2004). Dies wird durch den geringeren Düsendurchmesser ausgeglichen, so dass eine ähnliche Feinpartikelfraktion erreicht wird.

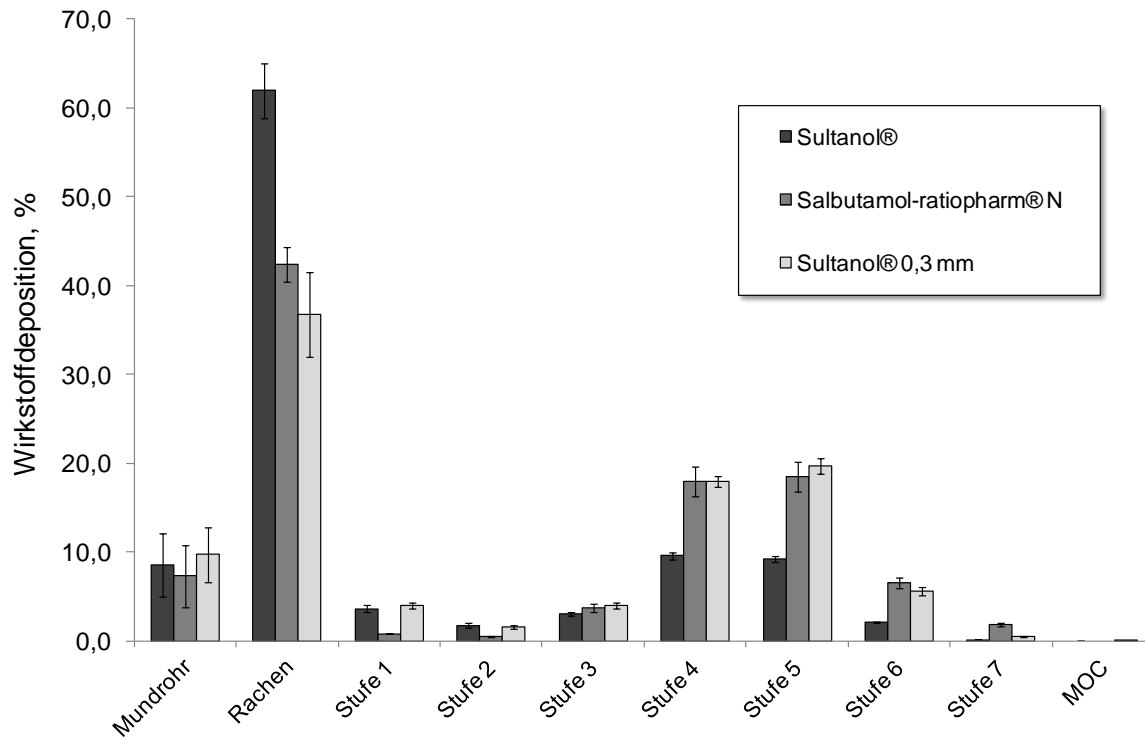


Abbildung 7.4: Wirkstoffdeposition der Originalpräparate und von Sultanol® mit Mundrohr (Düsendurchmesser 0,3 mm)

7.2 CHARAKTERISIERUNG DER DOSIERAEROSOLFORMULIERUNGEN: GLYCEROLMONOSTEARAT MODIFIZIERTE PARTIKEL

7.2.1 EINLEITUNG

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden die physiko-chemischen Veränderungen durch eine Co-Vermahlung nachgewiesen. Die erzielten Modifizierungen der Oberflächeneigenschaften sollten genutzt werden, um die Wechselwirkungen mit dem Treibmittel zu verändern. Ziel war es hierbei, die Nachteile einer Suspensionsformulierung zu verbessern. Dazu gehört in erster Linie die physikalische Stabilität bzw. die Sedimentationsgeschwindigkeit, die die Dosiergenauigkeit beeinflussen kann.

Für die Probeneinwaagen wurde der Hilfsstoff berücksichtigt und die Einwaage entsprechend erhöht, um eine gleichbleibende Wirkstoffdosis zu gewährleisten. Die Übersicht der verwendeten Einwaagen findet sich in Tabelle 7.1. Es wurden jeweils etwa 14 g HFA 134a hinzugegeben.

Tabelle 7.1: Einwaagen für die Dosieraerosolformulierungen, die die mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben enthalten

Probe mit Glycerolmonostearat (m/m)	Masse, mg
0%	30,0
2%	30,6
5%	31,6
10%	33,3

Für die Analyse der Sedimenthöhe wurden von jeder Probe 55 mg in 14 g HFA 134a dispergiert. Als Referenz wurden die einzeln gemahlene Substanzen in entsprechender Konzentration eingewogen und durch Ultraschall in der flüssigen Phase verteilt.

7.2.2 GLEICHFÖRMIGKEIT DER ABGEBEBENEN MASSE

Es wurden die Formulierungen für die Untersuchungen zur Gleichförmigkeit der Masse ausgewählt, die nur gemahlenes Salbutamolsulfat enthalten sowie die Formulierungen, die die mit 5% bzw. 10% Glycerolmonostearat modifizierten Partikel enthalten. Abbildung 7.5 zeigt die Ergebnisse für den in HFA 134a dispergierten Wirkstoff. Die Masse des ersten Sprühstoßes liegt noch außerhalb der Grenzen, da die Dosierkammer erst gefüllt werden muss. Es fällt auf, dass ein Wert außerhalb der 10%-Grenze liegt. Dies kann an einer falsch durchgeführten Auslösung liegen oder an einer ungleichmäßigen Wirkstoffverteilung. Die mittlere Masse pro Sprühstoß beträgt 61,2 mg ($\pm 2,5$ mg) bei einer RSD von 4,1%.

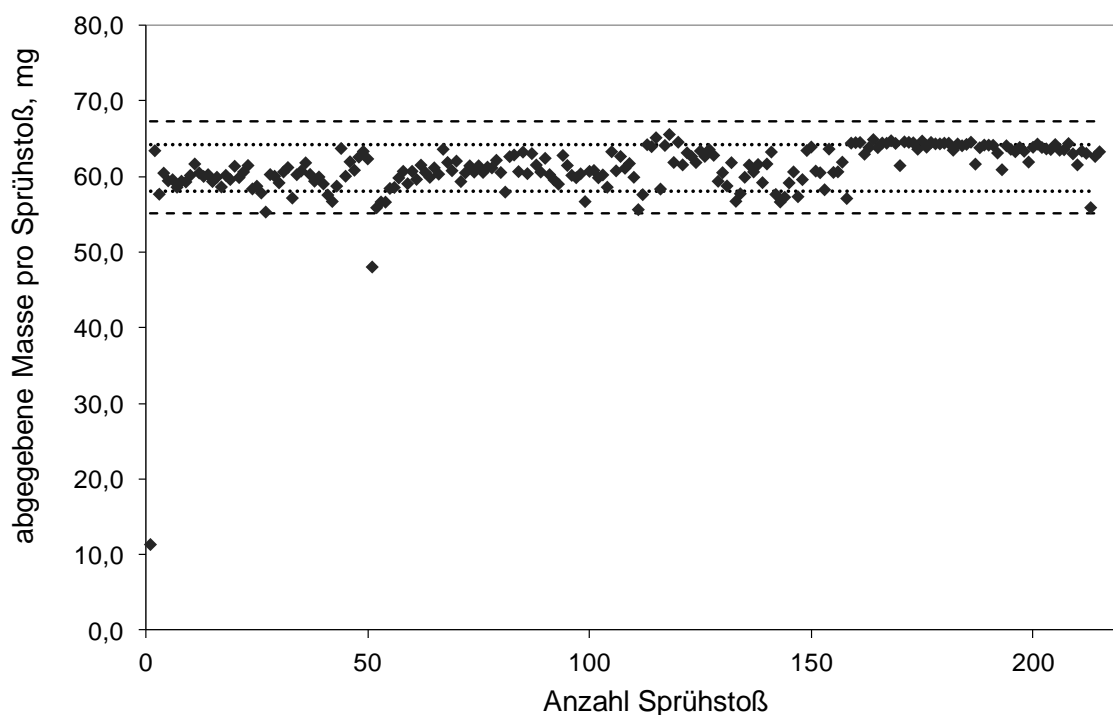


Abbildung 7.5: Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse der Probe nur mit Salbutamolsulfat (gemahlen) in HFA 134a (gestrichelte Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 10\%$ vom Mittelwert, gepunktete Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 5\%$ vom Mittelwert)

Die Probe mit 5% Glycerolmonostearat befindet sich nach zwei Sprühstößen innerhalb der definierten Grenzen (Abbildung 7.6). Der

Mittelwert der abgegebenen Massen hat sich gegenüber der reinen Wirkstoffformulierung leicht erhöht und beträgt 63,8 mg ($\pm 1,7$ mg). Bei dieser Probe befinden sich alle Werte innerhalb der 10%-Grenze. Die RSD beträgt 2,6%.

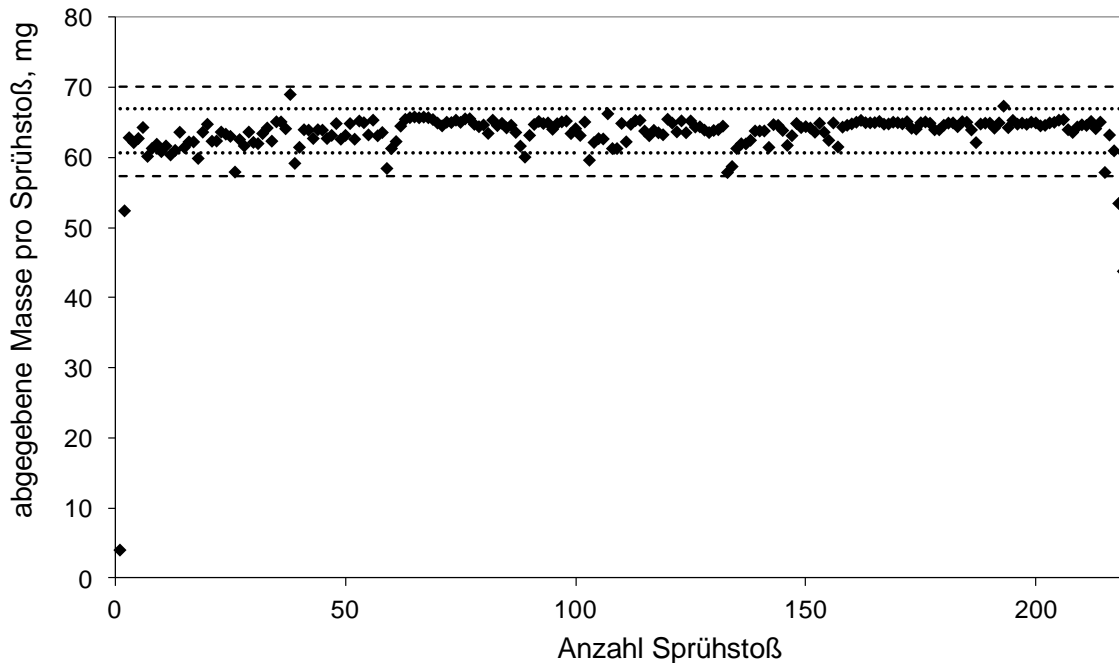


Abbildung 7.6: Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse der Probe mit 5% Glycerolmonostearat in HFA 134a (gestrichelte Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 10\%$ vom Mittelwert, gepunktete Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 5\%$ vom Mittelwert)

Die Probe mit 10% Glycerolmonostearat zeigt noch geringere Schwankungen in den abgegebenen Masse, bei einer mittleren Masse von 64,4 mg ($\pm 1,1$ mg) und einer RSD von 1,7% (Abbildung 7.7). Die geringeren Standardabweichungen der co-vermahlenden Proben zeigen, dass höhere Konzentrationen an Glycerolmonostearat zu einer gleichmäßigeren Sprühstoßabgabe führen als dies bei der Formulierung mit reinem Salbutamolsulfat der Fall ist. Die höheren Einwaagen bei steigender Hilfsstoffkonzentration führen zum Anstieg der mittleren Masse. Die mit Glycerolmonostearat modifizierten Wirkstoffpartikel zeigen in HFA 134a das Phänomen der Flockung. Dadurch lässt sich die Formulierung leichter aufschütteln und sedimentiert langsamer

(siehe 7.2.5). Dies reduziert Schwankungen in der abgegebenen Masse, möglicherweise auch durch eine Schmierwirkung des Glycerolmonostearats, wie sie häufig für grenzflächenaktive Substanzen angeführt wird (Vervaeet und Byron, 1999).

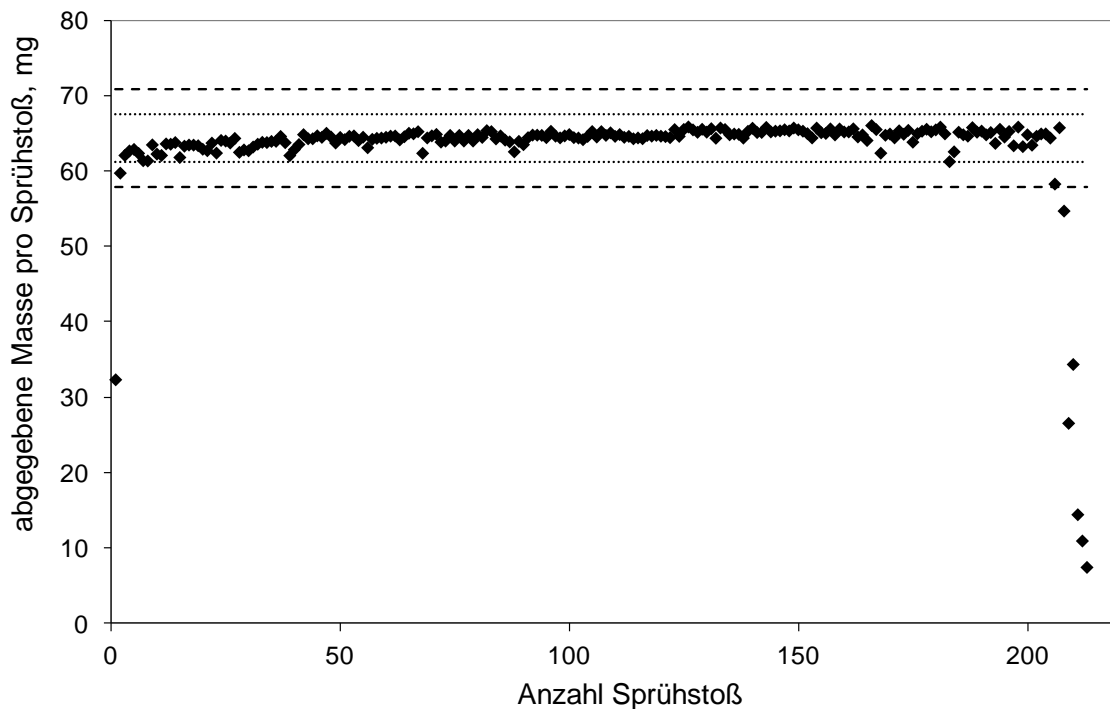


Abbildung 7.7: Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse der Probe mit 10% Glycerolmonostearat in HFA 134a (gestrichelte Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 10\%$ vom Mittelwert, gepunktete Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 5\%$ vom Mittelwert)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Anwesenheit von Glycerolmonostearat positiv auf die Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse auswirkt.

7.2.3 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE SEDIMENTHÖHE

Aufgrund des Dichteunterschieds zwischen den Partikeln und dem Treibmittel zeigen alle Formulierungen Sedimentation. Allerdings bilden sich unterschiedliche Sedimentvolumina aus. Dies ist auf veränderte Wechselwirkungen der Partikel untereinander, sowie mit dem Treibmittel, zurückzuführen. Für die Charakterisierung der Formulierungen wurde die

sich ausbildende Sedimenthöhe vermessen. Dazu wurden Transmissionsmessungen 24 Stunden nach dem Aufschütteln mit dem Turbiscan durchgeführt (siehe 3.2.4.3).

Zunächst wurde der Einfluss der spezifischen Oberfläche auf das Sedimentvolumen untersucht. Dazu wurde Salbutamolsulfat (Lusochimica S.p.A., Italien) in drei unterschiedlichen Partikelgrößen verwendet (Tabelle 7.2) und mit dem bisher verwendeten Salbutamolsulfat (Astra, Ausgangsmaterial und gemahlen) verglichen.

Tabelle 7.2: Partikelgrößenverteilung von Salbutamolsulfat (Lusochimica)

Probenbezeichnung	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$
SS1	0,5 ($\pm 0,1$)	2,1 ($\pm 0,0$)	6,0 ($\pm 0,4$)
SS2	0,6 ($\pm 0,1$)	3,0 ($\pm 0,0$)	8,6 ($\pm 0,3$)
SS3	0,8 ($\pm 0,0$)	4,5 ($\pm 0,1$)	12,4 ($\pm 0,5$)

Um sicherzustellen, dass die Sedimentation nach 24 Stunden abgeschlossen ist, wurde über diesen Zeitraum die Transmission gemessen (Abbildung 7.8).

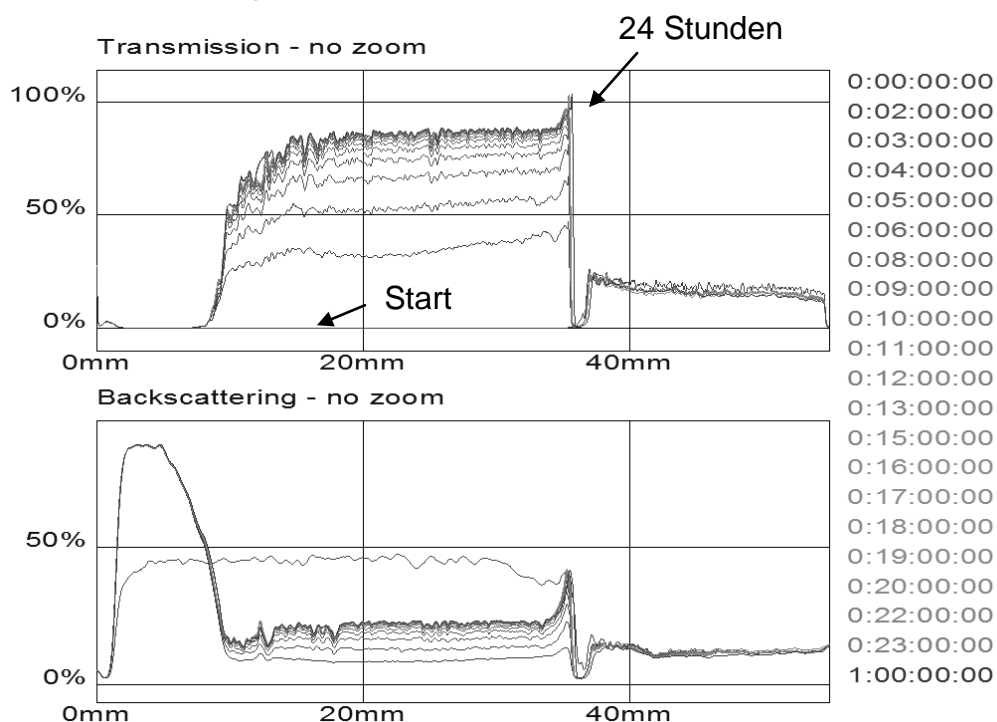


Abbildung 7.8: Turbiscan Messung über 24 Stunden (Probe SS1)

Es ist zu erkennen, dass nach 10 Stunden keine Veränderung mehr in der Transmission stattfindet. Somit ist davon auszugehen, dass nach 24 Stunden ein stabiler Zustand erreicht ist und somit die Proben miteinander verglichen werden können.

Der Einfluss der spezifischen Oberfläche auf die Sedimenthöhe in HFA 134a ist in Abbildung 7.9 gezeigt. Bei Betrachtung der reinen Salbutamolsulfatproben (Lusochimica) ist ein Anstieg der Sedimenthöhe in Abhängigkeit der spezifischen Oberfläche zu erkennen. Unter der Annahme, dass der Abstand zwischen den Partikeln bei den Proben gleich ist, nehmen die kleineren Partikel bei gleicher Masse (55 mg) mehr Platz ein, da mehr Partikel vorhanden sind. Dies korreliert mit den Ergebnissen zur wahren Dichte (Abbildung 7.10), da eine geringere wahre Dichte bei gleicher Masse zu einem größeren Volumen führt. Die unterschiedlichen wahren Dichten können dadurch erklärt werden, dass während der Mahlung Hohlporen (geschlossene Poren) aufgebrochen werden. Es ist zu erkennen, dass die Proben mit der geringeren wahren Dichte eine größere Ausdehnung der Partikel in HFA 134a aufweisen. Durch die verringerte wahre Dichte kommt es zum Dichteangleich mit dem Treibmittel, das bei 20°C eine Dichte von 1,226 g/cm³ aufweist. Dadurch haben die Partikel nach dem Sedimentationsgesetz von Stoke eine verringerte Sedimentationsneigung. Dazu trägt auch die kleinere Partikelgröße bei.

Die Probe mit 5% Glycerolmonostearat bildet ein größeres Sedimentvolumen aus als die mit Magnesiumstearat modifizierte Probe. Alle Proben mit Glycerolmonostearat zeigen Flockung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die 5%-Proben dargestellt. Nähere Informationen zu den Dosieraerosolformulierungen, die die mit Magnesiumstearat modifizierten Partikel enthalten, finden sich in Abschnitt 7.3.

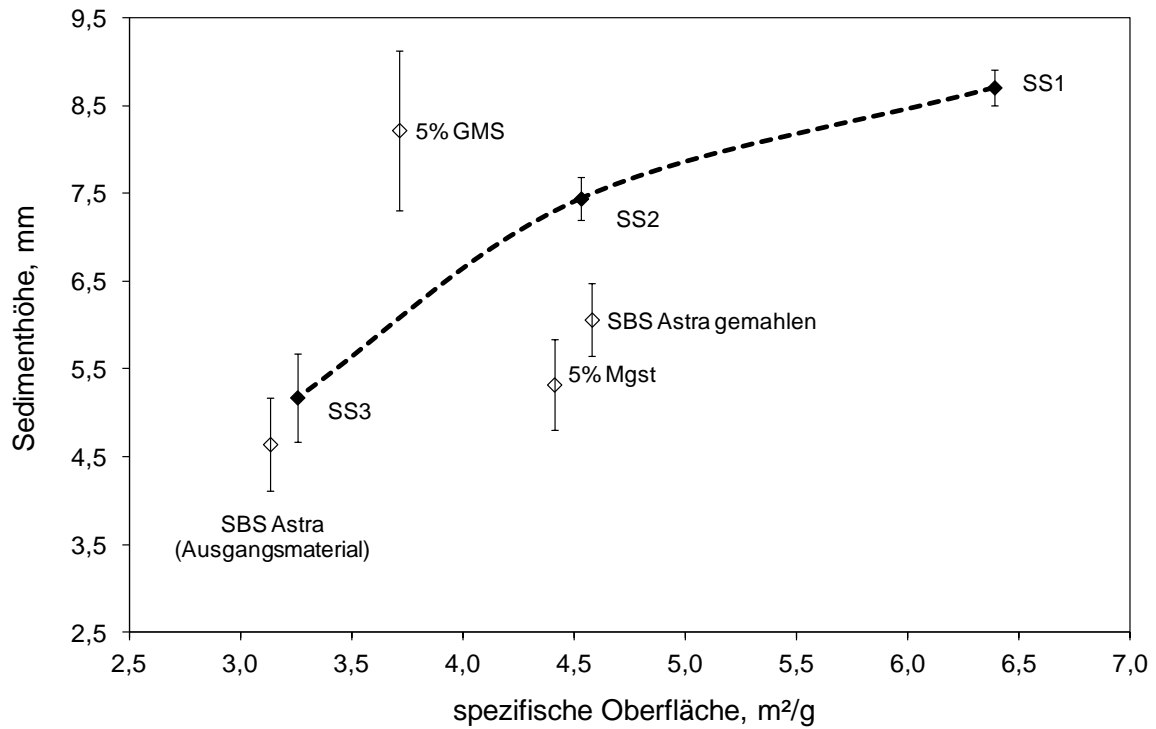


Abbildung 7.9: Einfluss der spezifischen Oberfläche auf die Sedimenthöhe in HFA 134a (gestrichelte Linie verbindet die Salbutamolsulfatproben (Lusochimica))

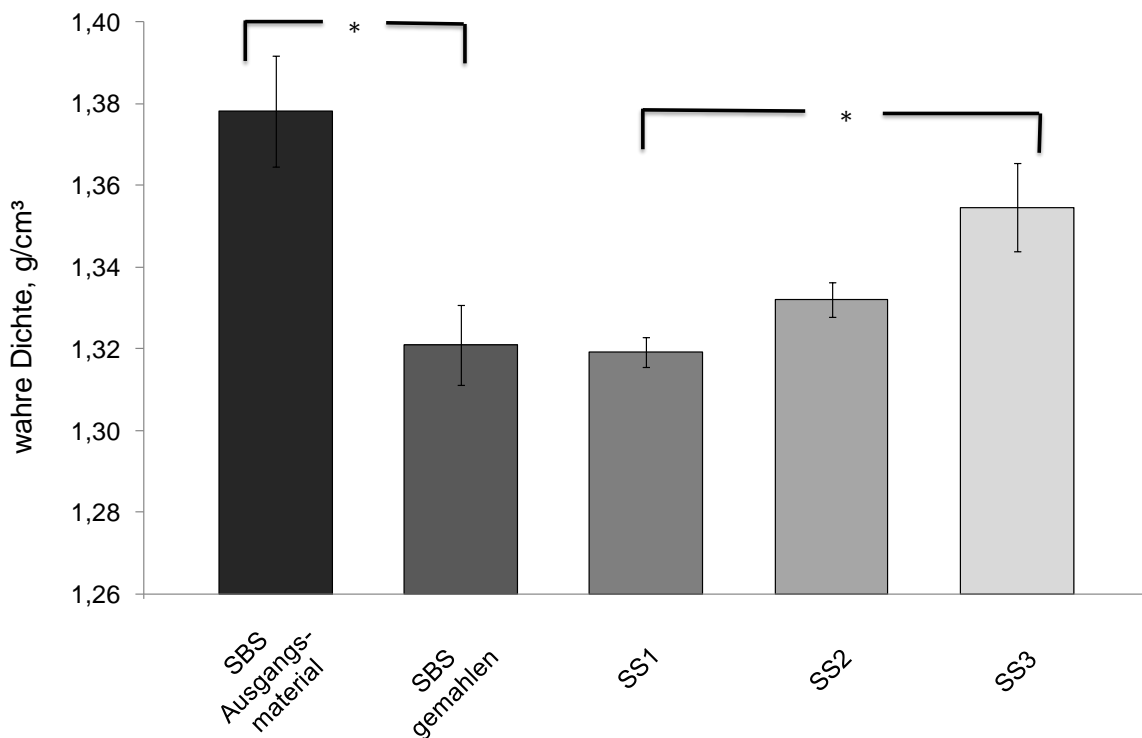


Abbildung 7.10: Wahre Dichten der verschiedenen Salbutamolsulfatproben (Astra bzw. Lusochimica)

Die wahren Dichten der Proben, die mit 5% Hilfsstoff modifiziert wurden, unterscheiden sich nicht signifikant (Abbildung 7.11). Ebenso gibt es keinen signifikanten Unterschied zur wahren Dichte des gemahlene Salbutamolsulfats. Außerdem wurden keine Unterschiede in der Partikelgrößenverteilung gemessen (siehe 5.1.3 und 5.2.3). Dennoch kommt es zur Ausbildung unterschiedlicher Sedimenthöhen. Dies zeigt den Einfluss der chemischen Beschaffenheit der Hilfsstoffe.

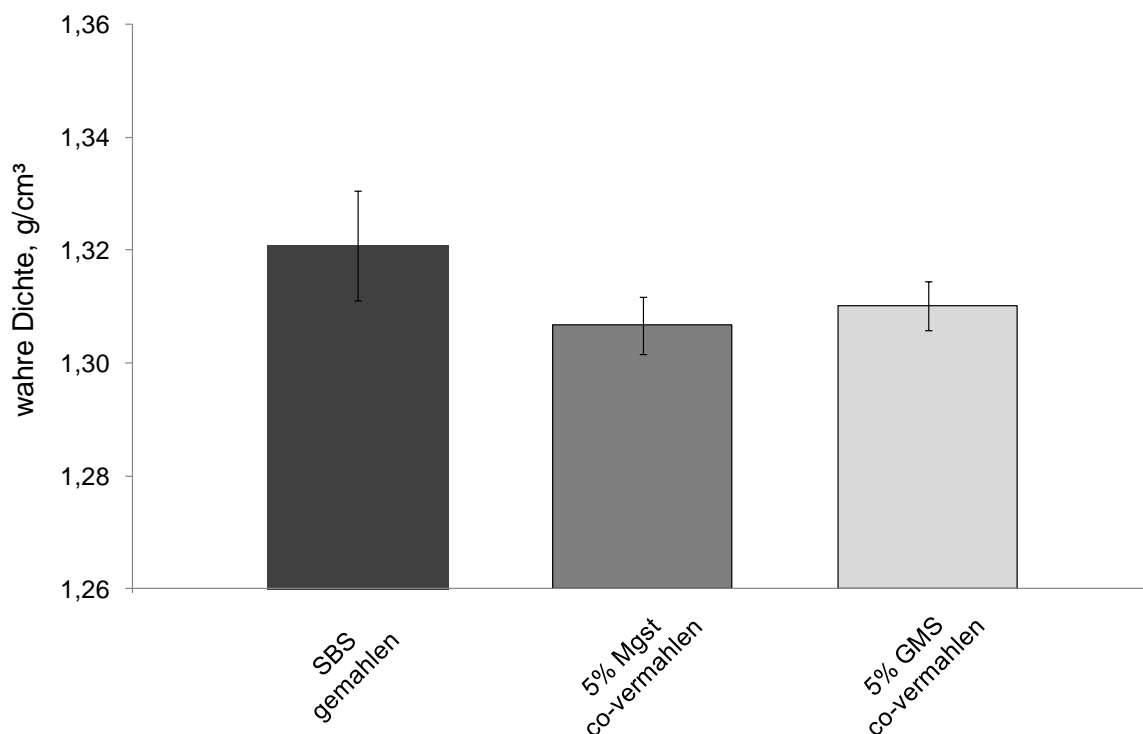


Abbildung 7.11: Wahre Dichten der mit 5% Magnesiumstearat bzw. 5% Glycerolmonostearat modifizierten Salbutamolsulfatproben im Vergleich zu Salbutamolsulfat (Astra, gemahlen)

Traini et al. (2007) diskutieren die unterschiedlichen interpartikulären Kräfte von Wirkstoffen in HFA 134a. Bei der Untersuchung von Salbutamolsulfat, Budesonid und Formoterolfumarat, zeigte Salbutamolsulfat das geringste Sedimentvolumen. Dies korreliert mit rasterkraftmikroskopischen Aufnahmen, bei denen Salbutamolsulfat stark kohäsive Eigenschaften gezeigt hat (Traini et al., 2005). Allerdings weisen die wahren Dichten ebenfalls Unterschiede auf, mit $1,306 \text{ g/cm}^3$

($\pm 0,001 \text{ g/cm}^3$) für Salbutamolsulfat bzw. $1,240 \text{ g/cm}^3$ ($\pm 0,007 \text{ g/cm}^3$) für Budesonid. Außerdem sind die Salbutamolsulfatpartikel etwas größer als die Budesonidpartikel. Die Autoren führen die Unterschiede im Sedimentvolumen nur auf die unterschiedlichen Kohäsions- bzw. Adhäsionsneigungen zurück.

Michael et al. (2001) diskutieren Unterschiede in den sich ausbildenden Flocken in HFA 134a von Salmeterolxinafoat und Fluticasonpropionat. Dabei führen sie die unterschiedlichen wahren Dichten von $1,2 \text{ g/cm}^3$ bzw. $1,3 \text{ g/cm}^3$ als mögliche Ursache an, sowie einen Anstieg der van der Waals Kräfte zwischen den Wirkstoffpartikeln aufgrund eines induzierten, temporären Dipols durch das Treibmittel. Auch in dieser Studie bildet Fluticasonpropionat mit der größeren wahren Dichte im Vergleich zu Salmeterolxinafoat die geringere Flokkulation aus.

In der Literatur werden in diesem Zusammenhang nicht-kovalente Bindungen, ähnlich zu Wasserstoffbrückenbindungen, in HFA diskutiert. Die starke Elektronegativität der Fluoratome in HFA bewirkt, dass die Wasserstoffatome als Elektronenakzeptor agieren können (Blondino und Byron, 1998) und z.B. mit Sauerstoffatomen interagieren können. Diese Art der Bindung wird auch als „Halogenbindung“ bezeichnet (Metrangolo et al., 2003, Rogueda, 2005) und erklärt die gute Löslichkeit von sauerstoffreichen, grenzflächenaktiven Substanzen. Dabei spielt die Lokalisation bzw. die Ausrichtung der Sauerstoffatome ebenfalls eine Rolle (Peguin und da Rocha, 2008, Peguin et al., 2007, Rogueda, 2005).

Das beobachtete Phänomen der Flockung bei den Proben mit Glycerolmonostearat lässt sich mit der DLVO-Theorie erklären. Nach dieser Theorie setzt sich die Gesamtenergie der Interaktion zwischen zwei Partikeln aus der Abstoßungs- und der Anziehungsenergie zusammen. Dabei können die Wechselwirkungen in drei Kategorien

eingeteilt werden: anziehende, elektrostatische und sterische (Johnson, 1996).

Die Gesamtenergie ist abhängig vom Abstand der Partikel zueinander, wobei die Anziehungskräfte immer negativ sind. Eine gegenseitige Annäherung der Partikel wird zunächst erleichtert. Die Potentialkurve durchläuft ein schwach ausgeprägtes Minimum. Ist dieses ausreichend tief, so kann es zu einer Flockung des Systems kommen. Bei weiterer Verringerung des Abstandes müssen Abstoßungskräfte überwunden werden. Ist diese Energiebarriere überwunden, so wird das primäre Energieminimum erreicht. Dieses ist oft recht ausgeprägt, so dass es zur Aggregatbildung kommen kann (Rosen, 1978, Voigt, 2006).

Die Anziehungskräfte sind vor allem London van der Waals Kräfte, die proportional zur Hamakerkonstante und zum Partikelradius sind und mit größerem Abstand geringer werden. Damit eine Aggregation der Partikel verhindert werden kann, muss ein Abstoßungspotential vorhanden sein, um die Anziehungskräfte zu überwinden (Johnson, 1996). Die Adsorption von grenzflächenaktiven Substanzen auf der Partikeloberfläche kann einer Aggregation entgegenwirken.

Die elektrostatischen Kräfte kommen durch geladene Oberflächen zustande. Partikel in apolaren Medien (Dielektrizitätskonstante < 10) können eine Oberflächenladung aufweisen (Michael et al., 2001, Pugh et al., 1983, Wyatt und Vincent, 1992), so dass es zur Ausbildung einer elektrischen Doppelschicht kommen kann. Die Überlappung der elektrischen Doppelschichten der suspendierten Partikel führt zu Abstoßungskräften. Wyatt und Vincent (1992) führen verschiedene Mechanismen an, die zu einer Oberflächenladung führen können, wie z.B. den Transfer von Elektronen und Ionen. Außerdem nennen sie Wasser als den vermutlich wichtigsten Faktor, der Ladungen in apolaren Dispersionen induziert. Wasser kommt in geringen, variablen Mengen

auch in HFA 134a vor. Der Einfluss von Wasser auf die Eigenschaften der Formulierung sollte deshalb so gering wie möglich gehalten werden (Johnson, 1996, Thielmann et al., 2007b). Cavecchi et al. (2012) konnten zeigen, dass eine elektrostatische Stabilisierung in HFA 134a für zwei nichtionische Wirkstoffe, Budesonid und Fluticasonpropionat, durch Elektrolytzusatz möglich ist.

Die sterische Stabilisierung erfolgt durch Adsorption von Polymeren oder grenzflächenaktiven Substanzen an die Oberfläche der Partikel. Dabei ragen Molekülteile in das Dispersionsmittel und verhindern, dass ein enger Kontakt zwischen den Partikeln entsteht.

Im Fall der mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben kann eine sterische Stabilisierung vorliegen, die zum größeren Sedimentvolumen führt. Dabei führt die Aktivität von Glycerolmonostearat in der Grenzfläche zur Ausbildung eines sekundären Minimums nach der DLVO-Theorie. Außerdem kann eine erhöhte Wechselwirkung aufgrund der oben aufgeführten „Halogenbindung“ zu einer verbesserten Solvation durch das Treibmittel führen. Je stärker die Solvathülle ist, umso stärker erfolgt eine mechanische Abstoßung (Johnson, 1996, Voigt, 2006).

Es fällt auf, dass die Proben mit Glycerolmonostearat, als nichtionische Substanz, ein größeres Sedimentvolumen bewirken als das ionisch vorliegende Magnesiumstearat. Dies stimmt mit der Beobachtung von Traini et al. (2007) überein, bei der Salbutamolsulfat eine geringere Ausdehnung zeigt als das nichtionische Budesonid. Auch Ranucci et al. (1990) konnten bei Untersuchungen zur kontrollierten Flockung von Tiacrilast in Dosieraerosolen mit FCKW zeigen, dass die nichtionische Ölsäure konzentrationsabhängig einen größeren Einfluss auf das Sedimentvolumen hat als das gleichzeitig vorliegende, ionische Lecithin.

Thielmann et al. (2007b) haben die inverse Gaschromatographie verwendet, um die spezifischen freien Energien von HFA 227 und HFA 134a bei Wechselwirkung mit Budesonid, Salbutamolsulfat und Salmeterolxinafoat zu berechnen. Dabei zeigt Salbutamolsulfat die geringere spezifische freie Energie als Budesonid. Dadurch werden die oben aufgeführten Überlegungen bestätigt, dass eine geringere Wechselwirkung mit dem Treibmittel zu geringeren Sedimentvolumina führt.

Außerdem kann dies den chargenabhängigen Unterschied der Sedimenthöhe bei Salbutamolsulfat erklären (Abbildung 7.9). Da sich die dispersiven und spezifischen Wechselwirkungen verschiedener Salbutamolsulfatchargen unterscheiden können (Feeley et al., 1998), kann dies auch zu unterschiedlichen Interaktionen mit HFA 134a führen.

7.2.4 SEDIMENTHÖHE

In Abbildung 7.12 sind die Sedimenthöhen der mit Glycerolmonostearat modifizierten Partikel gezeigt, sowie die Referenzproben. Es ist zu erkennen, dass die Sedimenthöhe mit steigender Glycerolmonostearatkonzentration zunimmt. Hierbei unterscheidet sich die 5%-Probe signifikant von der Referenzprobe. Dies verdeutlicht, dass eine reine Verteilung des Glycerolmonostearat im Treibmittel nicht zu den gleichen Wechselwirkungen führt wie dies nach der Co-Vermahlung der Fall ist. Die Probe mit 10% Glycerolmonostearat unterscheidet sich nicht signifikant von der Referenzprobe, da die co-vermahlene Probe große Schwankungen in der gemessenen Sedimenthöhe aufweist.

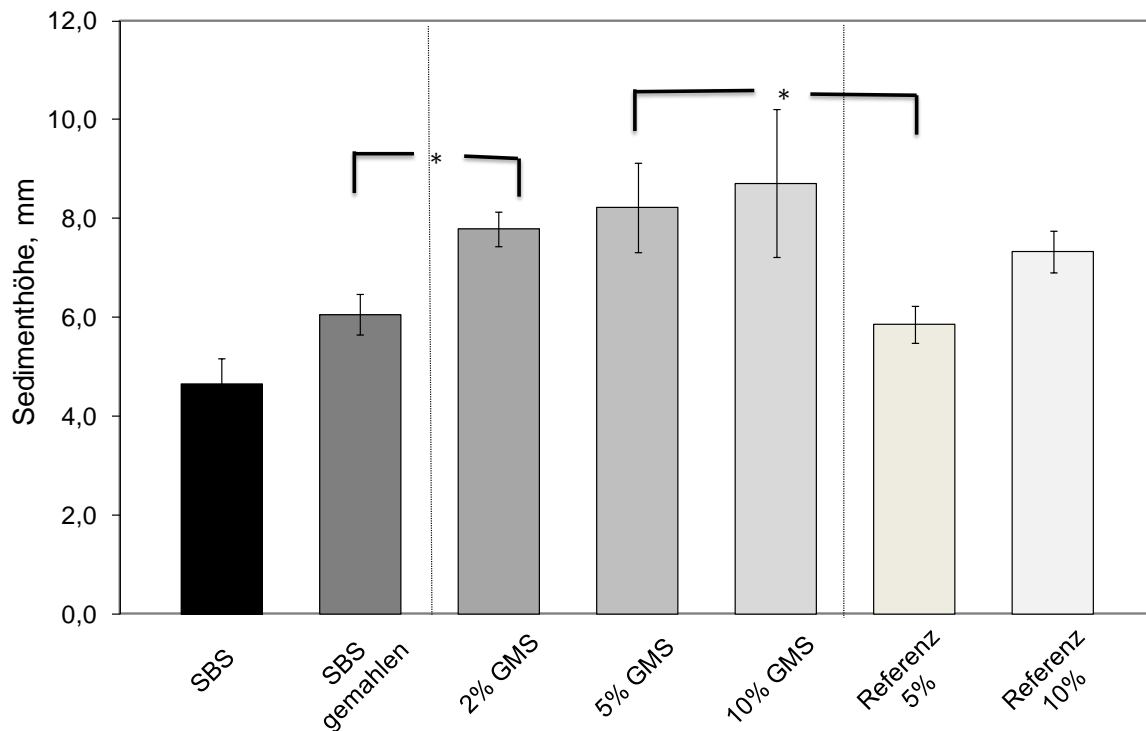


Abbildung 7.12: Sedimenthöhe der mit Glycerolmonostearat modifizierten Partikel in HFA 134a, sowie des reinen Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlen) und der einzeln eingewogenen Referenzproben aus einzeln gemahlenem Salbutamolsulfat und Glycerolmonostearat

7.2.5 SEDIMENTATIONSGESCHWINDIGKEITEN

Die Sedimentationsgeschwindigkeit nimmt mit zunehmender Glycerolmonostearatkonzentration ab (Abbildung 7.13). Alle drei Konzentrationen zeigen hoch signifikante Unterschiede im Vergleich zu dem reinen Wirkstoff und den Referenzproben. Hier bestätigt sich die bei den Sedimenthöhen gemachte Beobachtung, dass die Co-Vermahlung zu einer deutlichen Flockung führt, im Unterschied zu einer physikalischen Mischung der beiden Substanzen. Da es bei den Patienten zu einer zeitlichen Verzögerung zwischen dem Aufschütteln der Formulierung und dem Auslösen des Sprühstoßes kommen kann, ist eine verringerte Sedimentationsgeschwindigkeit von Vorteil.

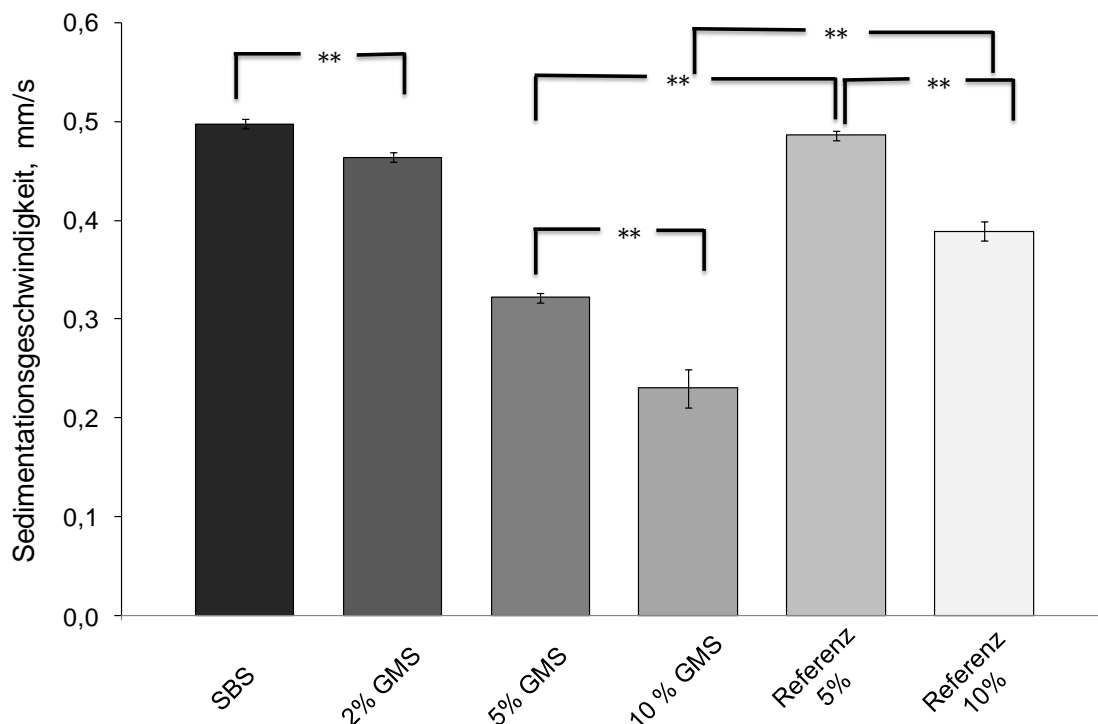


Abbildung 7.13: Sedimentationsgeschwindigkeiten der mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben in HFA 134a, sowie des gemahlene Salbutamolsulfats und der Referenzproben mit den einzeln gemahlene Substanzen

7.2.6 DOSE DELIVERY PERFORMANCE

Um den Einfluss der verringerten Sedimentationsgeschwindigkeit auf die Gleichmäßigkeit der Dosisabgabe zu untersuchen, wurden die Formulierungen direkt nach dem Schütteln ausgelöst, sowie nach 10 Sekunden Verzögerung. Dazu wurden die niedrigste und die höchste Konzentration an Glycerolmonostearat ausgewählt und mit dem gemahlene Salbutamolsulfat verglichen (Abbildung 7.14 bis Abbildung 7.16). Direkt nach dem Schütteln zeigt das reine Salbutamolsulfat die geringsten Schwankungen bei der Dosisabgabe. Mit zunehmender Hilfsstoffkonzentration variiert die Wirkstoffmenge pro Sprühstoß stärker, sowohl bei direkter Auslösung als auch bei verzögerter Auslösung. Da die Untersuchungen zur Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse die geringsten Schwankungen für die Probe mit 10% Glycerolmonostearat ergaben, ist davon auszugehen, dass die Flockenstruktur eine

inhomogene Wirkstoffverteilung aufweist und dadurch die Variabilität der Wirkstoffmenge pro Sprühstoß bei direkter Auslösung verursacht wird. Obwohl sich die Strukturen bei visueller Betrachtung leicht wieder aufschütteln lassen, können zusammenhängende Strukturen bestehen bleiben.

Die Schwankungen bei verzögerter Auslösung können ebenfalls durch die Flockenbildung erklärt werden. Nach dem Aufschütteln bilden sich die Flocken schnell wieder aus, da dies energetisch günstiger ist. Dadurch können die Flocken je nach Lokalisation in unterschiedlichem Ausmaß in die Dosierkammer gelangen und zu einer unregelmäßigen Befüllung der Dosierkammer führen.

Dies ist bei starker Flokkulation ausgeprägter, so dass es bei der 10%igen Hilfsstoffkonzentration zu Schwankungen in der Dosis von 155 µg kommt. Somit konnte durch eine Verringerung der Sedimentationsgeschwindigkeit keine Verbesserung der Gleichförmigkeit der Dosisabgabe erzielt werden. Eine Flokkulation kann zwar vorteilhaft für die Sedimentationsgeschwindigkeit sein, allerdings sind Flocken nachteilig für eine gleichmäßige Dosisabgabe, da diese nicht vollständig zerteilt werden können. Damit eine bessere Zerteilung der Flockenstruktur während der Auslösung erfolgen kann, ist die Verwendung eines Mundrohrs wichtig.

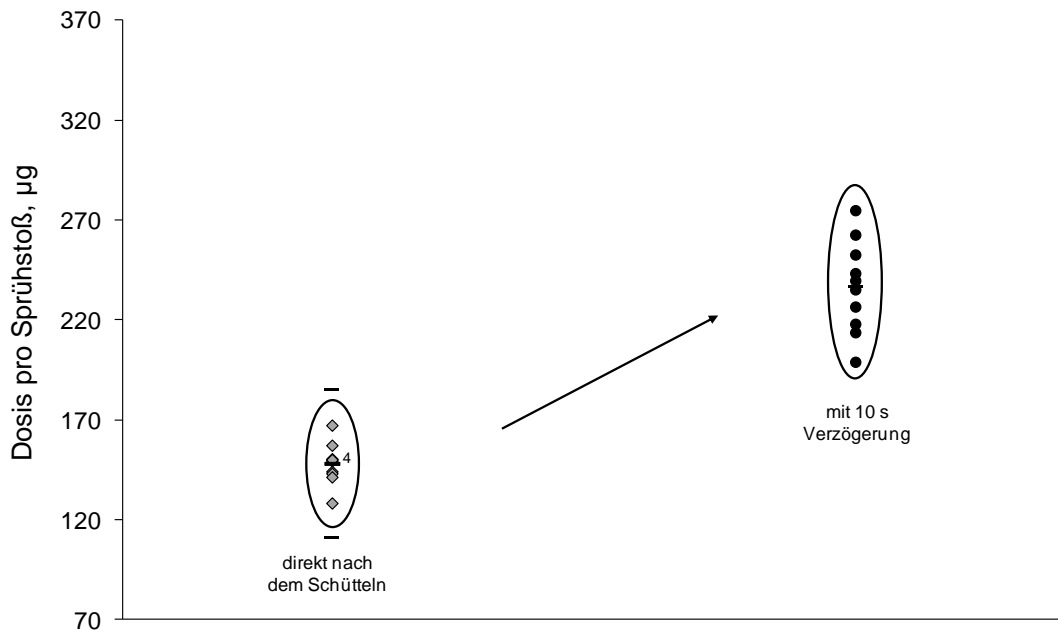


Abbildung 7.14: Ergebnisse der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis direkt nach dem Schütteln und mit 10 s Verzögerung des gemahlenden Salbutamolsulfats in HFA 134a (Linien geben den jeweiligen Mittelwert bzw. die Grenzen $\pm 25\%$ vom Mittelwert an)

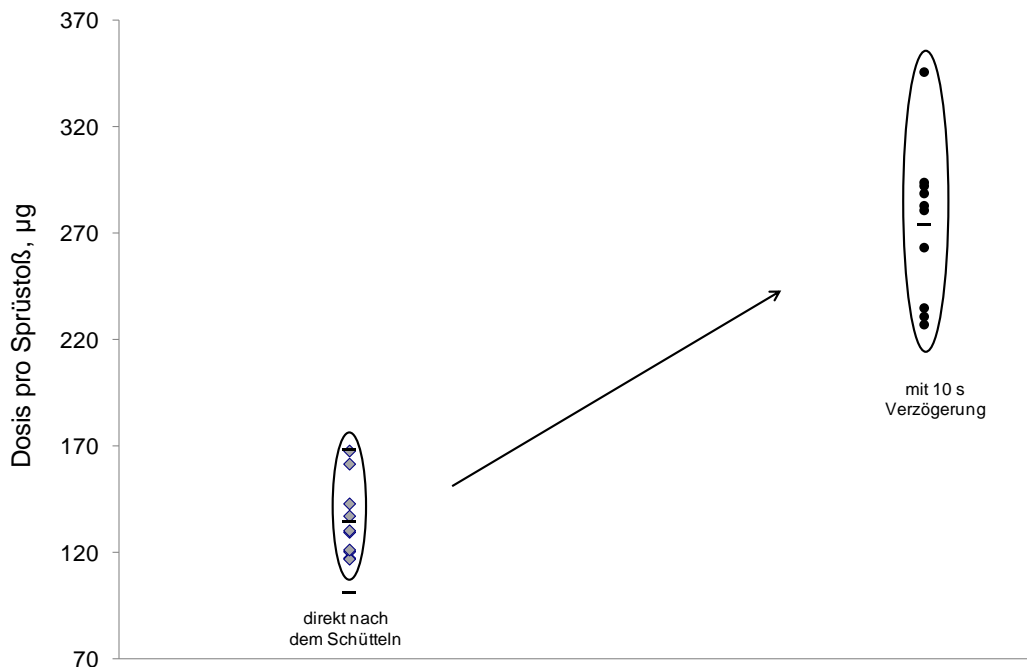


Abbildung 7.15: Ergebnisse der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis direkt nach dem Schütteln und mit 10 s Verzögerung der Probe mit 2% Glycerolmonostearat in HFA 134a (Linien geben den jeweiligen Mittelwert bzw. die Grenzen $\pm 25\%$ vom Mittelwert an)

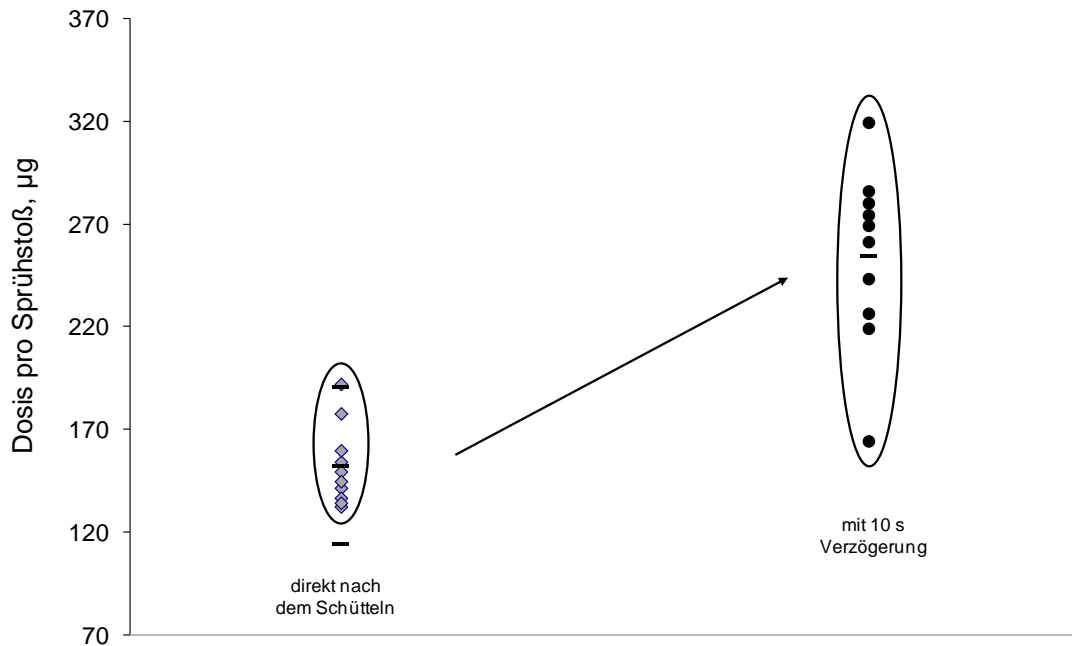


Abbildung 7.16: Ergebnisse der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis direkt nach dem Schütteln und mit 10 s Verzögerung der Probe mit 10% Glycerolmonostearat in HFA 134a (Linien geben den jeweiligen Mittelwert bzw. die Grenzen $\pm 25\%$ vom Mittelwert an)

7.2.7 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die aerodynamischen Untersuchungen zeigen den zu erwartenden Anstieg der Feinpartikelfraktion des gemahlenden Salbutamolsulfats im Vergleich zum Ausgangsmaterial (Abbildung 7.17), da der aerodynamische Durchmesser u.a. proportional zum geometrischen Durchmesser der Partikel ist (Hassan und Lau, 2009).

Bei den modifizierten Proben führt eine Erhöhung der Hilfsstoffkonzentration zu einer Verringerung der Feinpartikelfraktion. Die Feststoffkonzentration beträgt bei der Probe mit 10% Glycerolmonostearat 2,4 mg/g im Vergleich zu 2,1 mg/g bei reinem Salbutamolsulfat. Dieser geringe Unterschied kann den Abfall der Feinpartikelfraktion nicht erklären. Es ist bekannt, dass eine erhöhte Wirkstoffkonzentration pro Sprühstoß den MMAD erhöhen kann (Polli et al., 1969). Doch kann dies nicht einen Unterschied von etwa 14% bei der

Feinpartikelfraktion verursachen. Wahrscheinlicher ist, dass die Formulierung die Vorgänge nach der Auslösung eines Sprühstoßes beeinflusst. Diese sollen deswegen näher betrachtet werden.

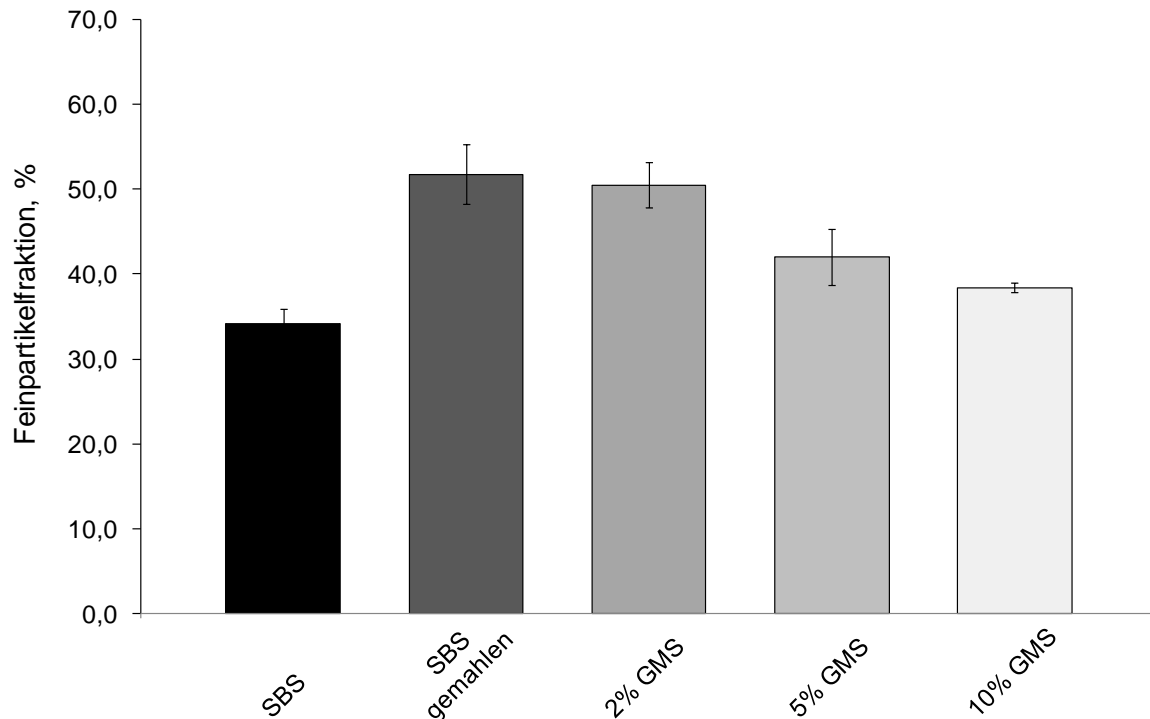


Abbildung 7.17: Feinpartikelfraktionen der mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben in HFA 134a sowie des Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlene)

Die Vorgänge, die bei Auslösung eines Sprühstoßes stattfinden, können in zwei Phasen eingeteilt werden (Dunbar, 1997, Stein und Myrdal, 2006). In der ersten Phase bilden sich nach der Düsenpassage aus der Bulkflüssigkeit zunächst Flüssigkeitsstränge, die in Primärtröpfchen übergehen. Die Größenverteilung der initialen Tröpfchen ist vom Dampfdruck und der Oberflächenspannung der Formulierung (Dalby und Byron, 1988), sowie vom Volumen der Dosierkammer und dem Düsendurchmesser abhängig (Stein und Myrdal, 2004). Bei Suspensionsformulierungen ist die Partikelgröße des Wirkstoffes der wichtigste Einflussfaktor auf die entstehenden Aerosolpartikel (Gonda, 1985). An diesen Vorgang schließt sich die zweite Phase an, die auch als „Reifungsphase“ bezeichnet wird (Stein und Myrdal, 2006). Während

dieser Phase kommt es zur Evaporation der flüchtigen Substanzen und die Tröpfchen verlieren an Geschwindigkeit. Je mehr das Treibmittel evaporiert, umso kleiner werden die Tröpfchen bis schließlich trockene Partikel, die Sekundärpartikel, vorliegen. Diese können aggregieren, so dass andere Partikelgrößenverteilungen resultieren als ursprünglich eingesetzt wurden.

Die untersuchten Formulierungen zeigen alle das Phänomen der Flockung. Dabei bilden sich zwischen den Partikeln Kontaktstellen aus, wobei Zwischenräume erhalten bleiben. Ist der Dispergiervorgang durch die plötzliche Expansion des Treibmittels nicht ausreichend, bleiben Aggregate (Cluster) erhalten (Gonda, 1985).

Außerdem kann eine erhöhte Wechselwirkung zwischen Glycerolmonostearat und HFA 134a zu einer verlangsamten Evaporation führen. Für gelöste grenzflächenaktive Substanzen ist bekannt, dass diese die Evaporationsrate verringern und es dadurch zu einem Anstieg des MMAD bei FCKW-haltigen Formulierungen kommt (Polli et al., 1969). Steckel und Müller (1998) konnten hingegen für ein Lösungsdosieraerosol mit HFA 134a nur einen geringen Einfluss durch die verwendete Ölsäure zeigen.

Zudem können die getrockneten Partikel durch das Glycerolmonostearat kohäsiver sein als die reinen Wirkstoffpartikel und deshalb durch den Luftstrom nicht ausreichend dispergiert werden. Die aufgeführten Mechanismen werden durch die MMAD Werte (Abbildung 7.18) und das Depositionsprofil belegt (Abbildung 7.19). Die Wirkstoffdeposition im Rachen zeigt ähnliche Werte für die Formulierungen, die modifizierte Partikel oder gemahlene Salbutamolsulfat enthalten, wohingegen die Wirkstoffmenge im Mundrohr ansteigt. Dies unterstützt die Annahme, dass die gebildeten Flocken nicht vollständig zerteilt werden und teilweise im Mundrohr verbleiben.

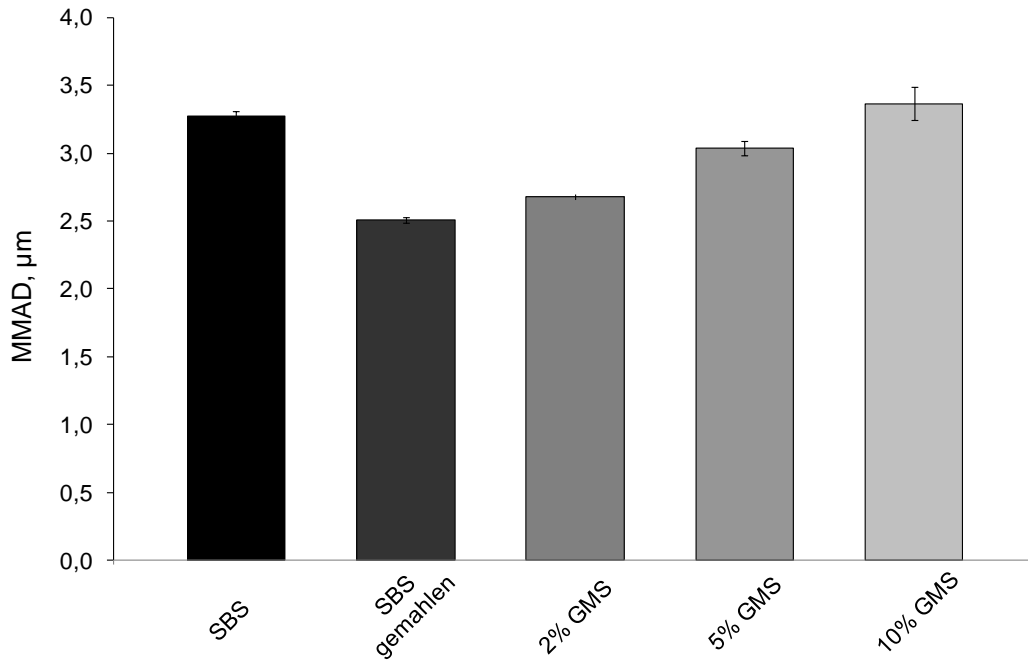


Abbildung 7.18: MMAD Werte der mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben in HFA 134a sowie des Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlen)

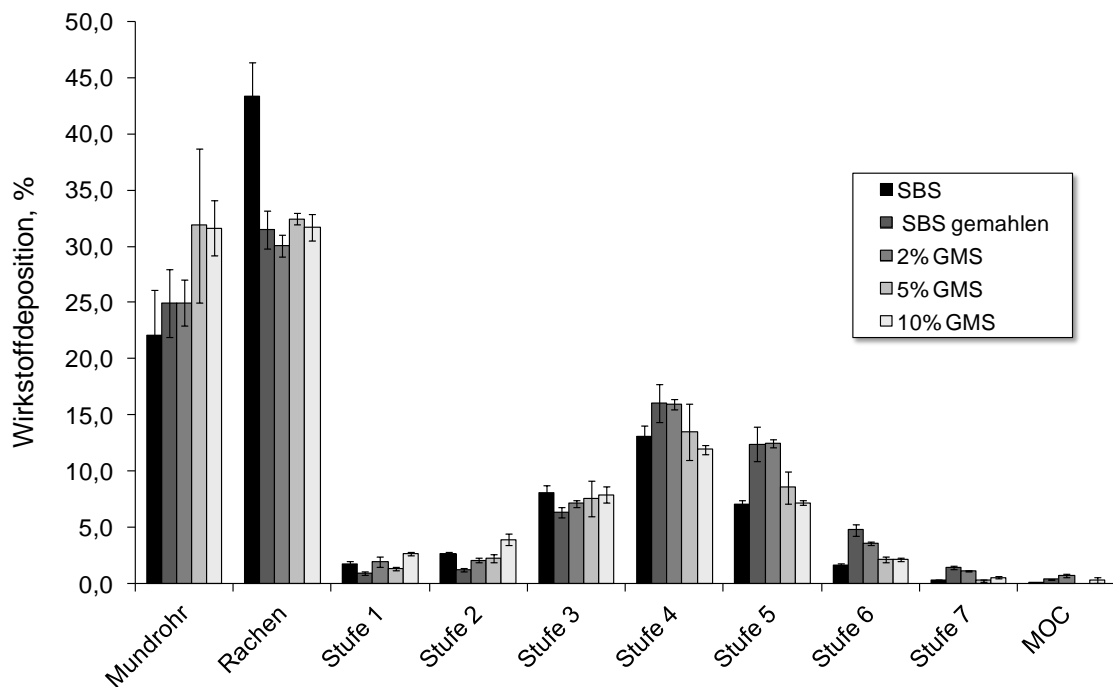


Abbildung 7.19: Wirkstoffdeposition der mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben in HFA 134a sowie des Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlen)

7.3 CHARAKTERISIERUNG DER DOSIERAEROSOLFORMULIERUNGEN: MAGNESIUMSTEARAT MODIFIZIERTE PARTIKEL

7.3.1 EINLEITUNG

Die mit Magnesiumstearat modifizierten, co-vermahlenden Salbutamolsulfatproben wurden ebenfalls als Dosieraerosole abgefüllt, um den Einfluss der Oberflächenmodifizierung auf die Formulierung zu untersuchen. Dabei wurden die in Tabelle 7.3 aufgeführten Einwaagen verwendet und in 14 g HFA 134a dispergiert.

Tabelle 7.3: Einwaagen für die Dosieraerosolformulierungen, die die mit Magnesiumstearat modifizierten Proben enthalten

Probe mit Magnesiumstearat (m/m)	Masse, mg
0%	30,0
2%	30,6
5%	31,6
10%	33,3

Für die Analyse der Sedimenthöhe wurden von jeder Probe 55 mg in 14 g HFA 134a dispergiert. Als Referenz wurden die einzeln gemahlene Substanzen in entsprechender Konzentration eingewogen und durch Ultraschall in der flüssigen Phase verteilt.

7.3.2 GLEICHFÖRMIGKEIT DER ABGEBEBENEN MASSE

Es wurden die Proben mit 5% und 10% Magnesiumstearat für die Überprüfung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse ausgewählt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.20 und Abbildung 7.21 dargestellt.

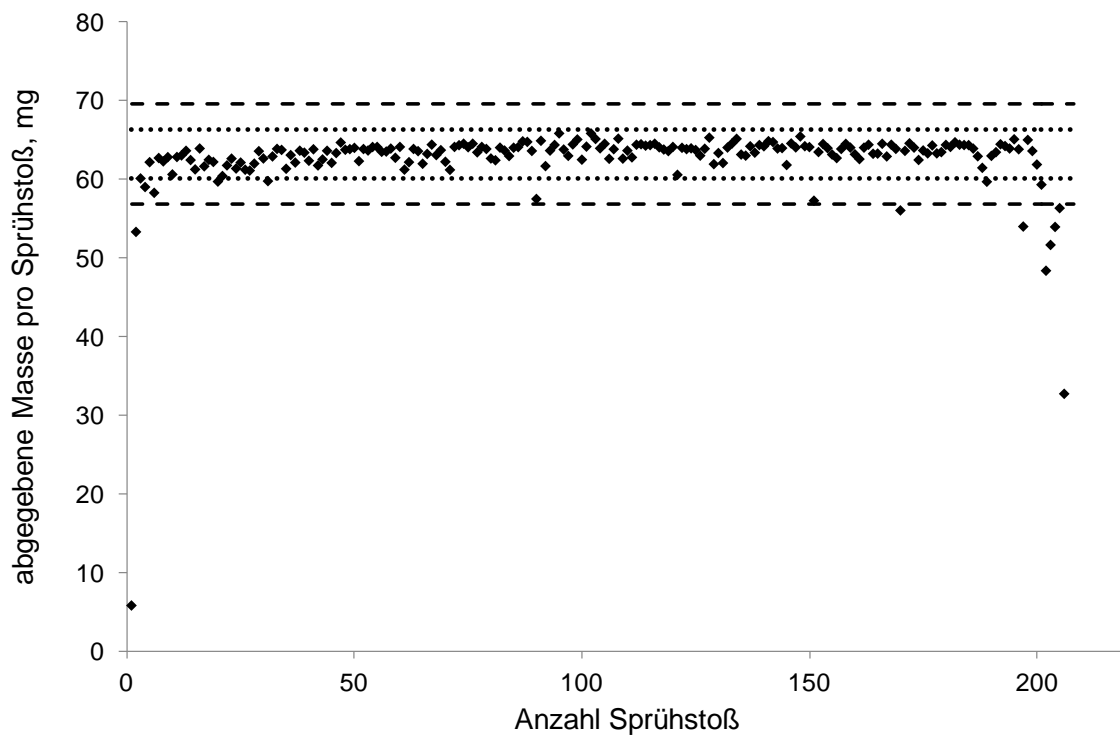


Abbildung 7.20: Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse der Probe mit 5% Magnesiumstearat in HFA 134a (gestrichelte Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 10\%$ vom Mittelwert, gepunktete Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 5\%$ vom Mittelwert)

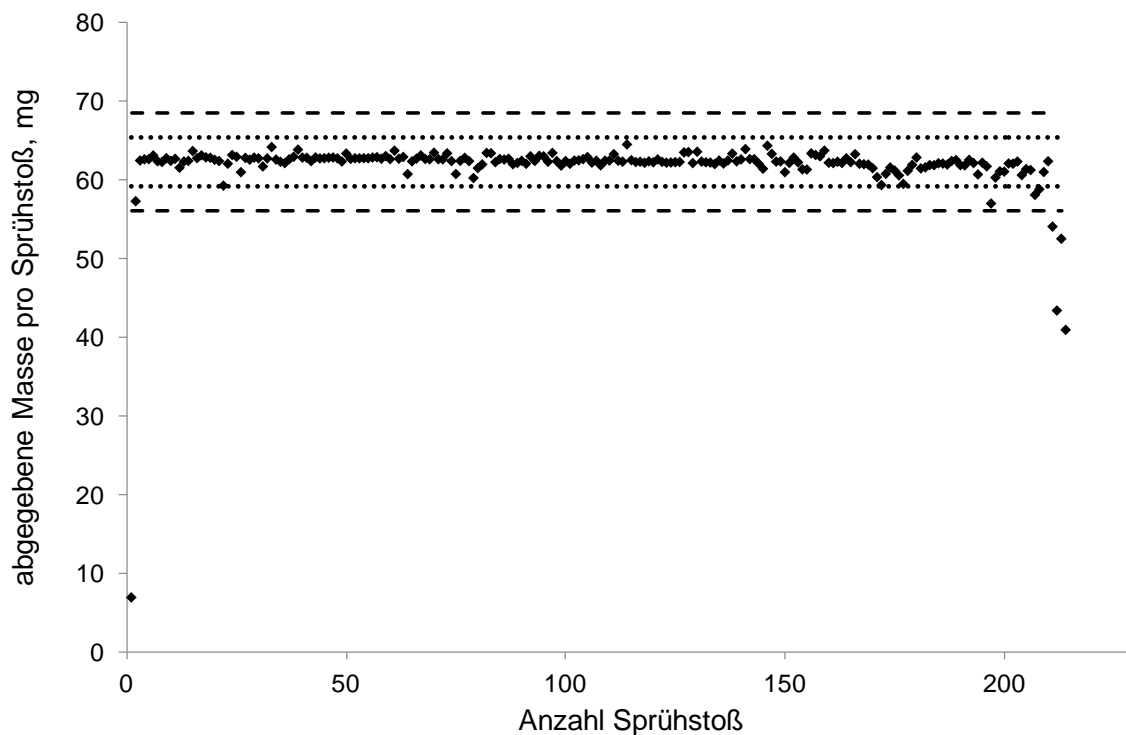


Abbildung 7.21: Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse der Probe mit 10% Magnesiumstearat in HFA 134a (gestrichelte Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 10\%$ vom Mittelwert, gepunktete Linien kennzeichnen die Grenzen $\pm 5\%$ vom Mittelwert)

Die Probe mit 5% Magnesiumstearat befindet sich ab dem dritten Sprühstoß innerhalb der festgelegten Grenzen und ergibt eine mittlere Masse von 63,2 mg ($\pm 1,6$ mg) bei einer RSD von 2,6%. Die Probe mit 10% Hilfsstoff zeigt bei einer mittleren Masse von 62,3 mg ($\pm 1,0$ mg) geringere Schwankungen. Dies zeigt auch die RSD mit 1,5%. Der Zusatz von Magnesiumstearat verbessert die Gleichmäßigkeit der Sprühstoßabgabe, vor allem im Vergleich zur Formulierung mit reinem Salbutamolsulfat (siehe 7.2.2).

7.3.3 SEDIMENTHÖHE

Die Analyse der Sedimenthöhe ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Proben, weder beim Vergleich der co-vermahlenden Proben untereinander, noch im Vergleich zu den Referenzproben.

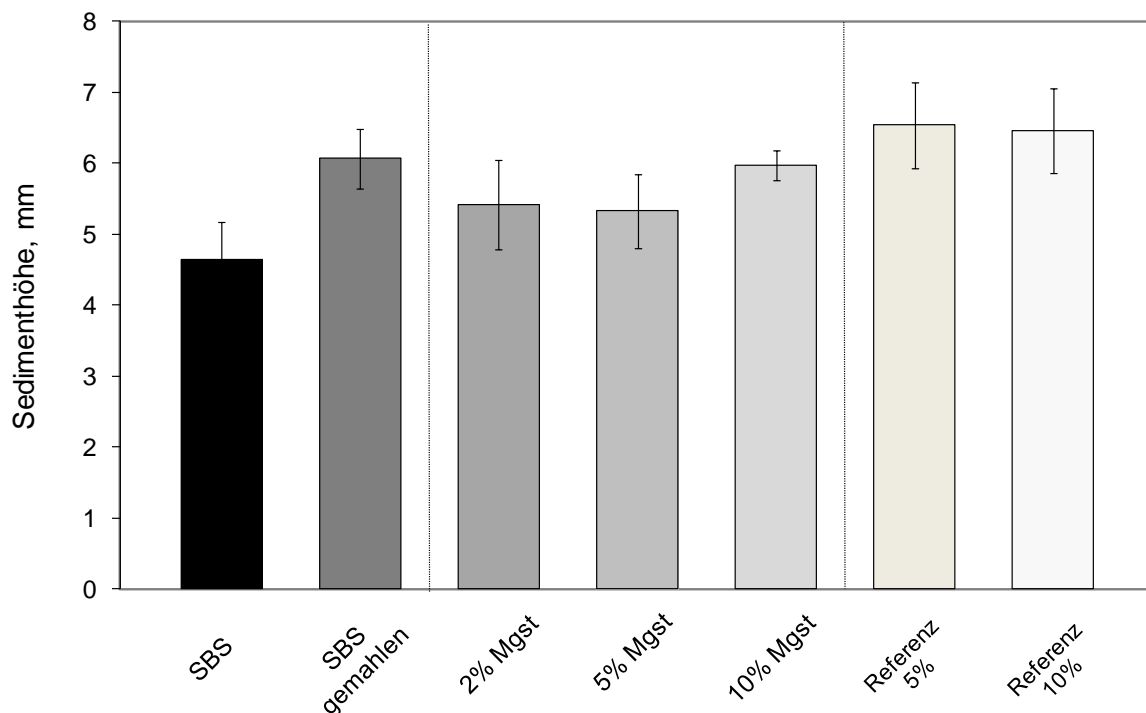


Abbildung 7.22: Sedimenthöhe der mit Magnesiumstearat modifizierten Partikel in HFA 134a, sowie des reinen Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlen) und der einzeln eingewogenen Referenzproben aus einzeln gemahlenem Salbutamolsulfat und Magnesiumstearat

7.3.4 SEDIMENTATIONSGESCHWINDIGKEITEN

Die Ergebnisse zur Bestimmung der Sedimentationsgeschwindigkeit sind in Abbildung 7.23 zu sehen. Obwohl sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Proben ergeben, sind die absoluten Veränderungen im Bereich von 0,1 mm/s sehr gering und sind auf Ableseungenauigkeiten bei Festlegung der Phasengrenze zurückzuführen.

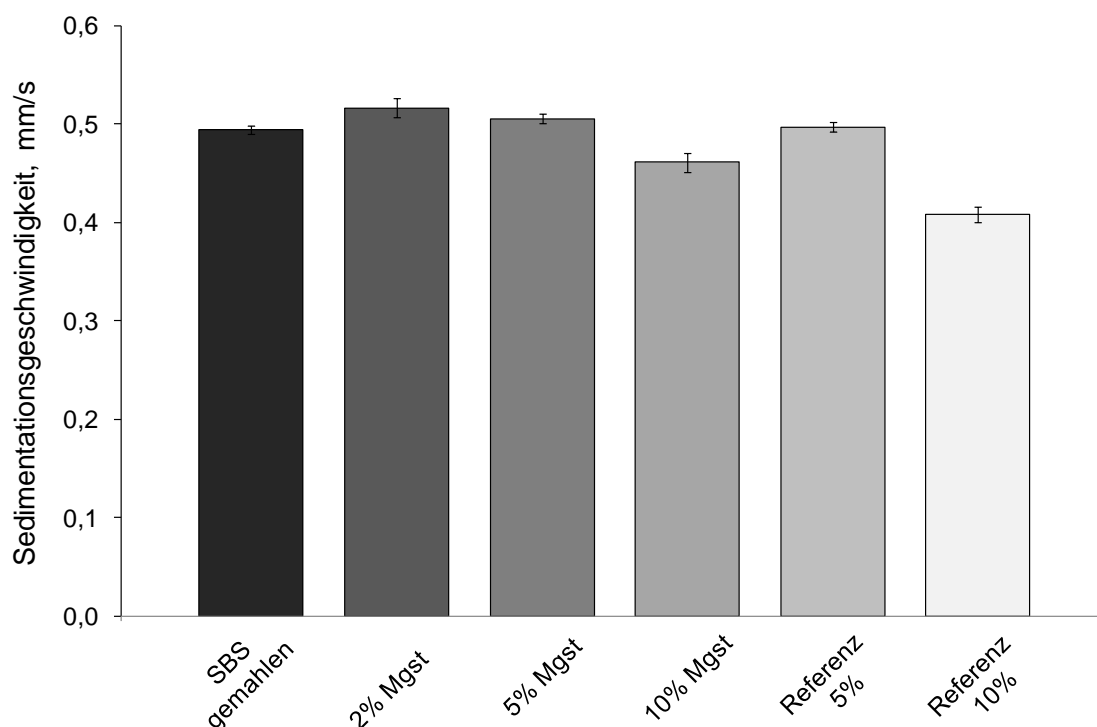


Abbildung 7.23: Sedimentationsgeschwindigkeiten der mit Magnesiumstearat modifizierten Proben in HFA 134a, sowie des gemahlene Salbutamolsulfats und der Referenzproben mit den einzeln gemahlene Substanzen

7.3.5 DOSE DELIVERY PERFORMANCE

Die Proben zeigen mit ansteigender Hilfsstoffkonzentration eine größere Schwankung der Dosis bei sofortiger Auslösung und nach dem Schütteln des Dosieraerosols (Abbildung 7.24 und Abbildung 7.25). Ein Wert liegt bei der Probe mit 10% Magnesiumstearat mit 174,9 μg knapp außerhalb der 25%-Grenze. Somit führt die Anwesenheit von Magnesiumstearat in der Formulierung dazu, dass während der Auslösung des Sprühstoßes

unterschiedliche Wirkstoffmengen in die Dosierkammer gelangen. Da die Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse allerdings gegeben ist (siehe 7.3.2), sind die Schwankungen auf eine ungleichmäßige Wirkstoffverteilung zurückzuführen.

Beide Formulierungen zeigen deutlich größere Schwankungen bei verzögerter Auslösung im Vergleich zum reinen Salbutamolsulfat (siehe Abbildung 7.14). Somit lässt sich festhalten, dass Magnesiumstearat zu keiner Verbesserung in der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis geführt hat.

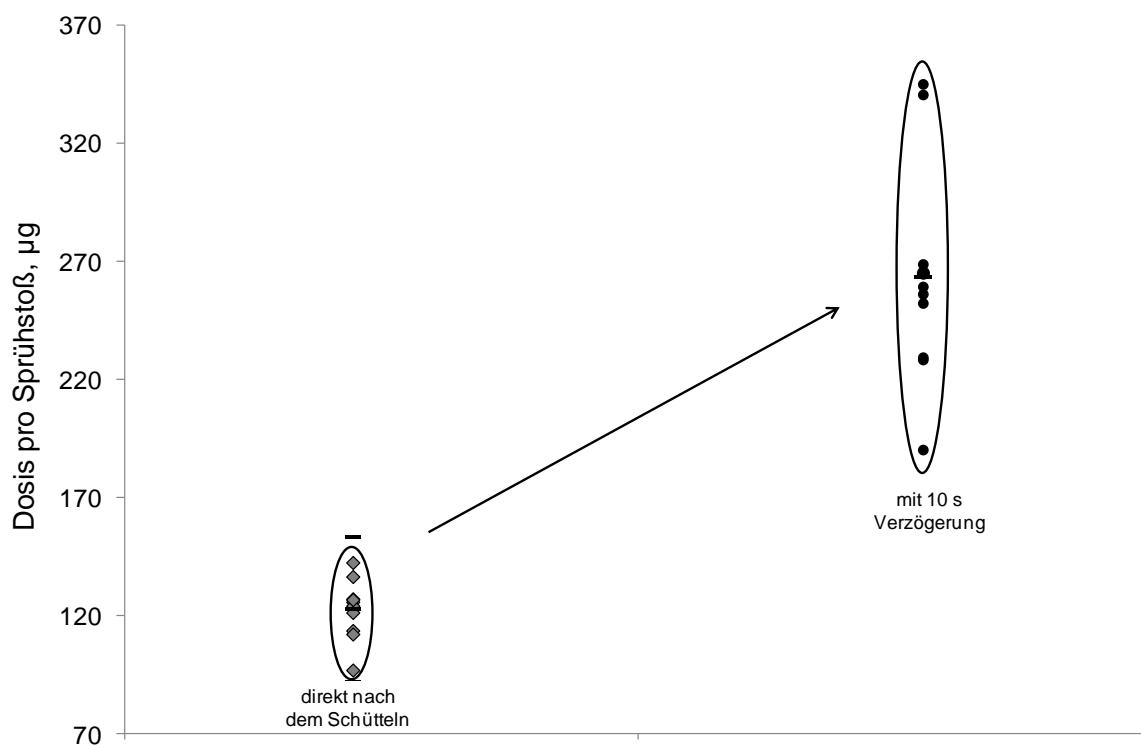


Abbildung 7.24: Ergebnisse der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis direkt nach dem Schütteln und mit 10 s Verzögerung der Probe mit 2% Magnesiumstearat in HFA 134a (Linien geben den jeweiligen Mittelwert bzw. die Grenzen $\pm 25\%$ vom Mittelwert an)

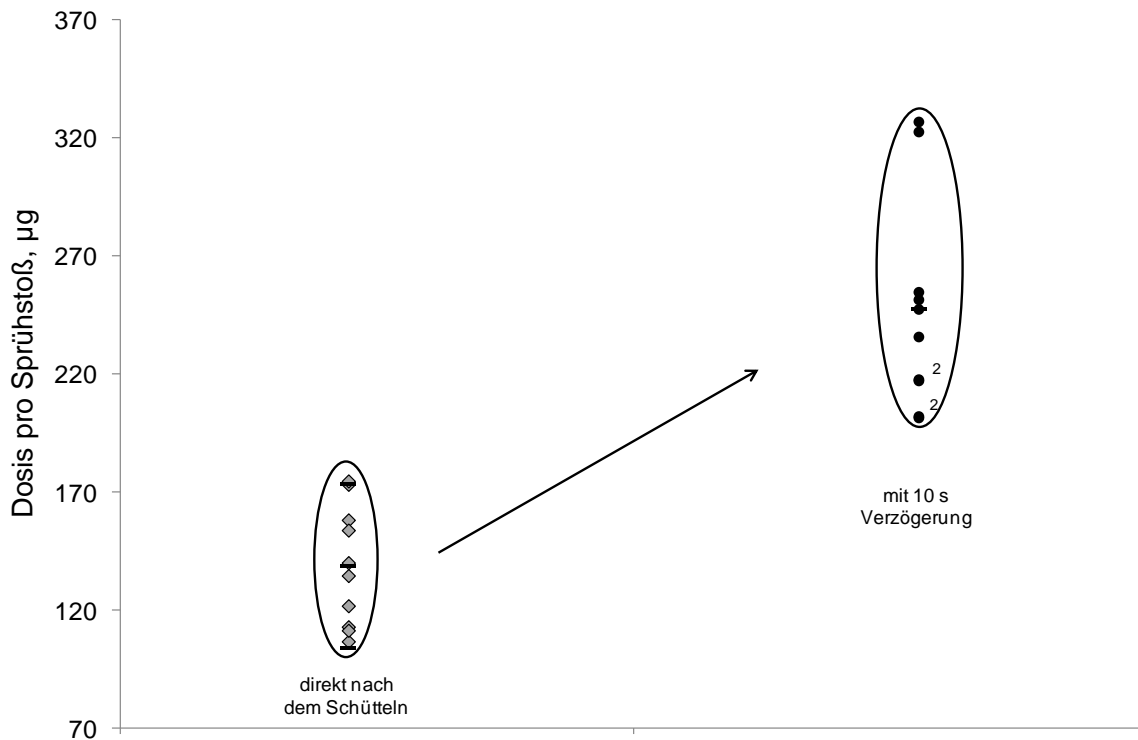


Abbildung 7.25: Ergebnisse der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis direkt nach dem Schütteln und mit 10 s Verzögerung der Probe mit 10% Magnesiumstearat in HFA 134a (Linien geben den jeweiligen Mittelwert bzw. die Grenzen $\pm 25\%$ vom Mittelwert an)

7.3.6 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Modifizierung der Wirkstoffpartikel führt zu einem Anstieg der Feinpartikelfraktion in Abhängigkeit von der Magnesiumstearatkonzentration, von 51,8% ($\pm 3,5\%$) für das gemahlene Salbutamolsulfat auf 58,1% ($\pm 2,8\%$) für die Probe mit 10% Magnesiumstearat (Abbildung 7.26). Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,074 nicht signifikant.

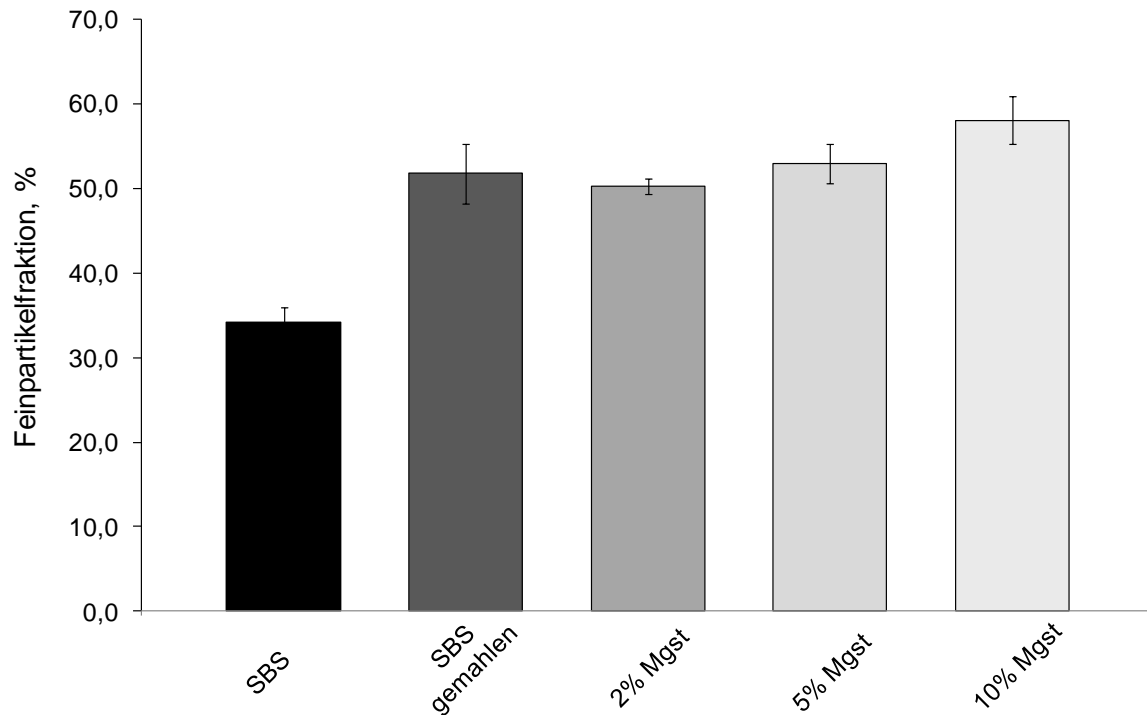


Abbildung 7.26: Feinpartikelfractionen der mit Magnesiumstearat modifizierten Proben in HFA 134a, sowie des Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlen)

Die Werte für den MMAD zeigen keine Unterschiede zwischen den Formulierungen (Abbildung 7.27). Die Berechnung des MMAD erfolgt nur unter Berücksichtigung der Abscheidestufen eins bis acht, ohne Verwendung der Rachendeposition. Die prozentuale Darstellung der Wirkstoffdeposition (Abbildung 7.28) zeigt eine Verringerung der Rachendeposition bei Erhöhung der Magnesiumstearatkonzentration. Gleichzeitig nimmt der prozentuale Anteil der Abscheidestufen drei bis fünf zu. Allerdings sind die absoluten Wirkstoffmengen bzw. die prozentualen Anteile der Abscheidestufen eins bis acht für Salbutamolsulfat (gemahlen) und für die mit Magnesiumstearat modifizierten Proben gleich (Abbildung 7.29). Dies ist auch der Grund, weshalb sich die Werte für den MMAD nicht unterscheiden.

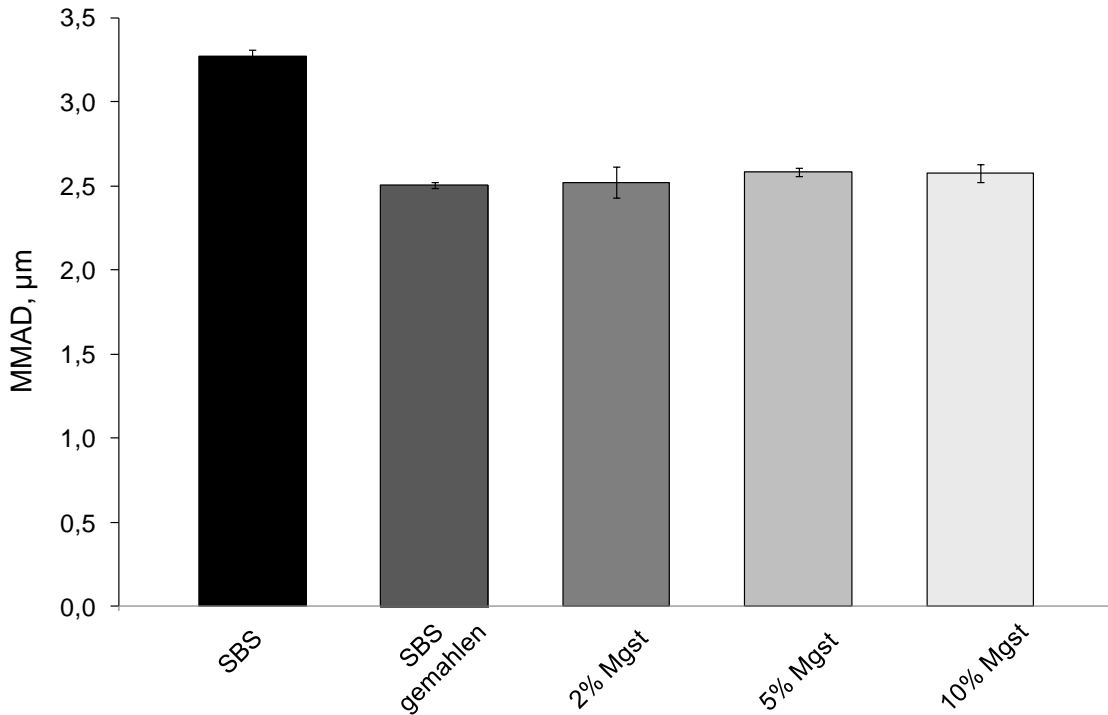


Abbildung 7.27: MMAD Werte der mit Magnesiumstearat modifizierten Proben in HFA 134a sowie des Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlen)

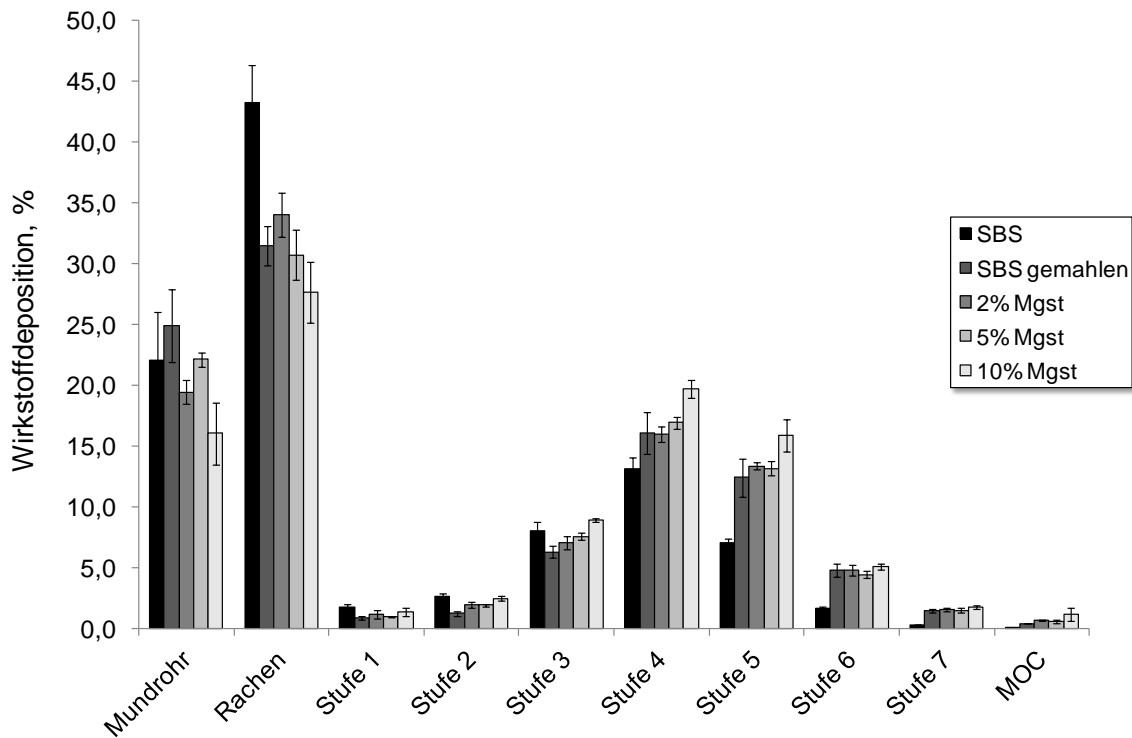


Abbildung 7.28: Wirkstoffdeposition der mit Magnesiumstearat modifizierten Proben in HFA 134a sowie des Salbutamolsulfats (Ausgangsmaterial und gemahlen)

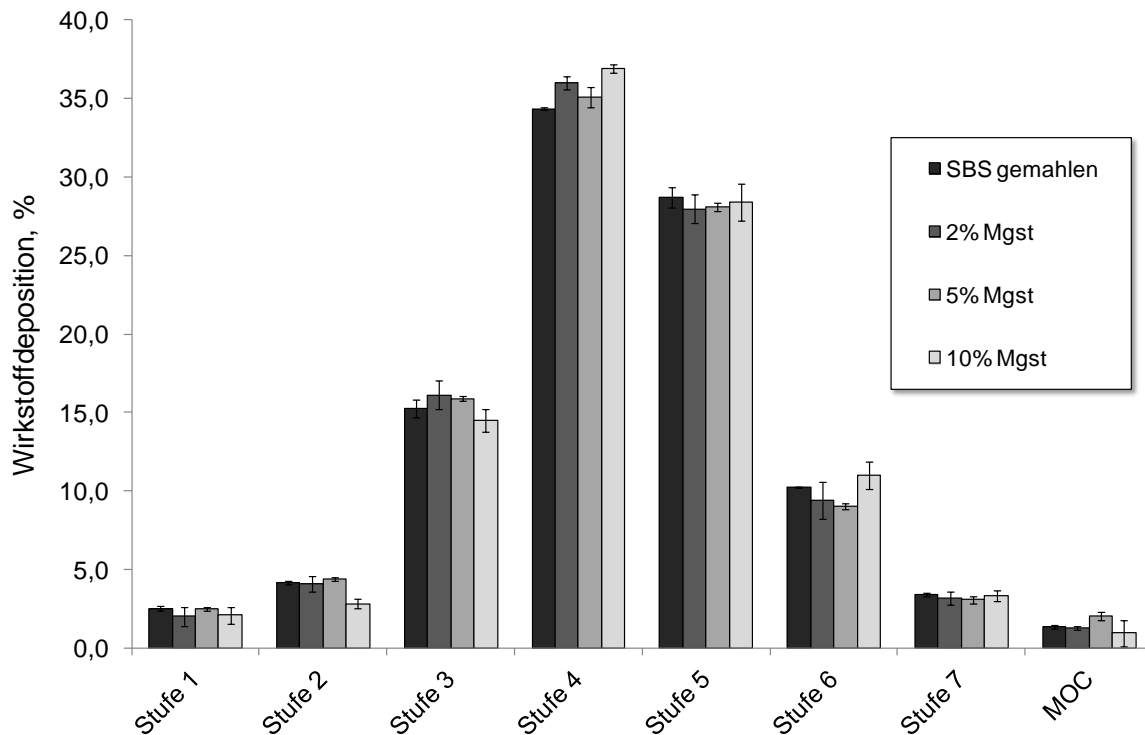


Abbildung 7.29: Wirkstoffdeposition der mit Magnesiumstearat modifizierten Proben in HFA 134 sowie von Salbutamolsulfat (gemahlen), prozentuale Auftragung für die Abscheidestufen eins bis acht

Die geringe Verbesserung der aerodynamischen Eigenschaften kann durch die verringerten Adhäsionskräfte der getrockneten Aerosolpartikel erklärt werden. Wie im ersten Teil dieser Arbeit gezeigt werden konnte, verringert Magnesiumstearat die interpartikulären Kräfte und führt dadurch zu einer verbesserten Deagglomeration. Dies kann auch bei Dosieraerosolformulierungen ausgenutzt werden. Außerdem zeigen die Proben keine Flockung, wie an den Werten für die Sedimenthöhe zu erkennen ist. Dies unterstützt die Annahme einer geringen Wechselwirkung mit dem Treibmittel, die zu einer besseren Dispergierung während der Auslösung des Sprühstoßes führt. Dadurch wird die Wirkstoffdeposition im Rachen reduziert und die Partikel impaktieren vor allem auf den Stufen drei bis fünf.

7.4 ZUSAMMENFASSUNG

Die Analyse zweier Marktprodukte, Sultanol[®] und Salbutamol N ratiopharm, zeigt geringere Dosisschwankungen bei verzögerter Auslösung des Sprühstoßes bei Sultanol[®]. Die Feinpartikelfraktion ist bei Sultanol[®] geringer als bei dem Produkt von ratiopharm. Dies liegt an dem größeren Düsendurchmesser des Mundrohrs. Durch die Verwendung eines geringeren Düsendurchmessers konnten die gleichen Werte wie für Salbutamol N ratiopharm gemessen werden.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Oberflächenmodifizierung mit Glycerolmonostearat die Wechselwirkungen mit dem Treibmittel verändert hat und es dadurch zur Flokkulation der Partikel kommt. Dies hat zur Folge, dass sich die Sedimentationsgeschwindigkeit verringert und die Schwankungen in der Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse im Vergleich zum reinen Wirkstoff reduziert werden. Dies wirkt sich jedoch nicht positiv auf die Gleichmäßigkeit der Sprühstoßabgabe aus. Die aerodynamischen Untersuchungen zeigen einen Abfall in der Feinpartikelfraktion mit höheren Hilfsstoffkonzentrationen. Dies ist mit veränderten Vorgängen nach der Auslösung des Sprühstoßes zu erklären. Stärkere Wechselwirkungen mit dem Treibmittel führen zu einer langsameren Evaporation der Aerosoltröpfchen, so dass z.T. Aggregate erhalten bleiben und nicht vollständig dispergiert werden können.

Die mit Magnesiumstearat modifizierten Partikel zeigen ebenfalls eine Verbesserung in der Gleichförmigkeit der abgegebenen Masse. Es tritt keine Flockung auf und die Sedimentationsgeschwindigkeit konnte nicht reduziert werden. Es konnte keine Verbesserung bei der Gleichmäßigkeit der Sprühstoßabgabe bei verzögerter Auslösung gezeigt werden. Die aerodynamischen Untersuchungen zeigen allerdings eine geringe Erhöhung der Feinpartikelfraktion mit

ansteigender Magnesiumstearatkonzentration gegenüber dem reinen Wirkstoff. Vermutlich wirkt sich die bei den Pulverformulierungen gezeigte Reduzierung der Kohäsions- bzw. Adhäsionskräfte auch hier positiv auf die Dispergierbarkeit der Aerosolpartikel aus.

Die Marktformulierungen zeigen, wie die eigenen Formulierungen, einen Anstieg in der abgegebenen Dosis bei verzögerter Auslösung des Sprühstoßes. Die Feinpartikelfraktion der Formulierung die reines, gemahlene Salbutamolsulfat enthält, ist mit der Formulierung von ratiopharm vergleichbar. Sultanol[®] erreicht ebenfalls ähnliche Werte, wenn ein geringerer Düsendurchmesser als beim Originalpräparat verwendet wird.

8 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

In der vorliegenden Arbeit wird die Anwendung des „dry particle coating“ für die Oberflächenmodifizierung von mikronisiertem Salbutamolsulfat zur Inhalation beschrieben. Bei diesem Verfahren wird der Wirkstoff durch einen mechanischen Energieeintrag mit einem Hilfsstoff verbunden, um dadurch Veränderungen der Oberflächeneigenschaften zu erzielen. Der Einfluss der Oberflächenmodifizierung wurde sowohl für trägerfreie Pulverformulierungen als auch für suspensionsbasierte Dosieraerosole untersucht.

Dazu wurden Co-Vermahlungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Glycerolmonostearat bzw. Magnesiumstearat in einer Luftstrahlmühle durchgeführt. Als Vergleich wurden physikalische Mischungen mittels Turbulamischer hergestellt. Die Proben wurden physiko-chemisch charakterisiert und das aerodynamische Verhalten der Pulver untersucht. Für die mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben konnte kein verbessertes Dispergiervermögen festgestellt werden. Dahingegen konnte gezeigt werden, dass es durch die Co-Vermahlung mit Magnesiumstearat möglich ist, die Kohäsivität des Wirkstoffes zu reduzieren und dadurch das Dispergiervermögen zu verbessern. Die lungengängige Fraktion konnte infolgedessen, im Vergleich zum reinen Wirkstoff, mehr als verdoppelt werden. Untersuchungen zum Einfluss des Mischprozesses auf die Oberflächenmodifizierung mit Magnesiumstearat zeigten eine Verringerung der Feinpartikelfraktion bei längerer Mischdauer. Im Rahmen der physiko-chemischen Charakterisierung konnte für die co-vermahlenden Proben mit Magnesiumstearat eine diskontinuierliche Belegung der Wirkstoffoberfläche bzw. ein Nanocoating nachgewiesen werden.

Außerdem wurde in dieser Arbeit die Verwendung von Nanopartikeln als sterische Abstandhalter zwischen den Wirkstoffpartikeln untersucht.

Dazu wurde hydrophobes, hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil R 972) in unterschiedlichen Konzentrationen verwendet. Erneut erfolgte der Vergleich zwischen physikalischen Mischungen und den co-vermahlenden Proben. Es konnte für beide Herstellungsarten eine Verbesserung der aerodynamischen Eigenschaften, in Abhängigkeit von der verwendeten Aerosilkonzentration, gezeigt werden. Bereits bei einer Co-Vermahlung mit 2% (m/m) Aerosil R 972 übersteigen die Werte für die Feinpartikelfraktion mit 63% die der Turbulamischungen deutlich.

Des Weiteren wurde ein Mechanofusionsgerät für die Oberflächenmodifizierung von Salbutamolsulfat mit Magnesiumstearat untersucht. Die Auswertung des statistischen Versuchsplans konnte einen signifikanten Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit auf die Feinpartikelfraktion zeigen, sowie eine Wechselwirkung zwischen der Magnesiumstearatkonzentration und der Prozesszeit. Allerdings zeigte auch das reine Salbutamolsulfat nach der Prozessierung eine verbesserte Dispergierbarkeit.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die co-vermahlenden Proben für die Herstellung suspensionsbasierter Dosieraerosole mit HFA 134a verwendet. Ziel war es hierbei, die veränderten Oberflächeneigenschaften zu nutzen, um eine Stabilisierung der Suspension zu erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass die mit Glycerolmonostearat modifizierten Proben zu einer Verringerung der Sedimentationsgeschwindigkeit führen und das Phänomen der Flockung aufweisen. Allerdings wirkt sich dies nicht positiv auf die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis und die aerodynamischen Eigenschaften aus. Die Proben mit Magnesiumstearat zeigen hingegen eine geringe Erhöhung der Feinpartikelfraktion gegenüber dem reinen Wirkstoff und keine Unterschiede in der sich ausbildenden Sedimenthöhe. Der Anstieg der Feinpartikelfraktion wird auf veränderte Wechselwirkungen zwischen

dem Treibmittel und den Partikeloberflächen durch die Prozessierung zurückgeführt.

In dieser Arbeit konnte die Anwendung des „dry particle coating“ für pulmonale Darreichungsformen gezeigt werden. Da dieses Verfahren zahlreiche Vorteile gegenüber den bisherigen Methoden zur Oberflächenmodifizierung bietet, stellt es eine interessante und vielversprechende Alternative dar.

9 ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

A dry particle coating process for the surface modification of micronised salbutamol sulphate for inhalation was analysed. During this process high mechanical energy is applied to fuse drug and excipient together to achieve an alteration of surface properties. The influence of surface modification was investigated for carrier free powder formulations as well as for suspension-based pressurised metered dose inhalers. Therefore, co-milling with different concentrations of glycerol monostearate and magnesium stearate in an air jet mill was conducted. For comparison, physical mixtures were prepared with a Turbula blender. All samples were physico-chemically characterised and also the aerodynamic behaviour of the powder was analysed. The samples modified with glycerol monostearate did not show any improvement in powder de-agglomeration. However, co-milling with magnesium stearate reduces the cohesiveness of the drug and leads to an improvement in powder dispersibility. Consequently, the respirable fraction was more than doubled in comparison to pure drug substance. The influence of the mixing process on surface modification with magnesium stearate showed a reduction in fine particle fraction with longer mixing time. The physico-chemical characterisation of the samples co-milled with magnesium stearate showed a discontinuous surface coverage of the drug or a nanocoating.

Furthermore, the application of nanoparticles as steric spacer between drug particles was investigated. For this, hydrophobic silicon dioxide (Aerosil R 972) was used in different concentrations. The co-milled samples were again compared with physical mixtures. An improvement of the aerodynamic behaviour for both processes depending on the Aerosil concentration could be shown. A concentration of only 2% (w/w)

Aerosil R 972 for co-milling leads to a fine particle fraction of 63%. This exceeds by far the fine particle fraction measured for the blended samples.

In addition, a mechanofusion system was used for surface modification with magnesium stearate. The analysis of a design of experiments' study showed a significant influence of the rotational speed on the fine particle fraction as well as an interaction between magnesium stearate concentration and process time. However, also the pure drug substance showed an improved de-agglomeration after processing.

In the second part of this study, the surface modified particles were used to prepare suspension-based pressurised metered dose inhaler in HFA 134a. The aim was to use the modified surface properties to stabilise the disperse system. It could be shown that the salbutamol sulphate particles modified with glycerol monostearate result in a reduction of sedimentation velocity and show flocculation. However, this has no positive influence on uniformity of delivered dose and the aerodynamic behaviour. The samples modified with magnesium stearate show a slight increase in fine particle fraction in comparison to pure drug substance and no differences in formed sediment height. The increase in fine particle fraction is assumed to be caused by different interactions between propellant and the particle surface after processing.

In this study the application of dry particle coating for pulmonary dosage forms was shown. This process has several advantages compared to previous methods for surface modification and is, therefore, an interesting and promising alternative approach.

10 ANHANG

10.1 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

γ_L^D	dispersive Oberflächenenergie der flüssigen Phase
γ_S^D	dispersive Oberflächenenergie der festen Oberfläche
θ	Winkel zur Netzebene bzw. Oberflächenbelegung
σ	Normalspannung
σ_1	Verfestigungsspannung
σ_c	Schüttgutfestigkeit
τ	Schubspannung
ρ_i	Dichte der inneren Phase
ρ_a	Dichte der äußeren Phase
ϕ	Volumenanteil der dispergierten Phase
\emptyset	Verteilungsparameter
ΔG^0	freie Enthalpie
ΔH	Enthalpie
η	Viskosität
π_0	zweidimensionaler Spreitungsdruck
λ	Wellenlänge
μl	Mikroliter (10^{-6} Liter)
μm	Mikrometer (10^{-6} Meter)
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
a	Querschnittsfläche
A	Adsorptionspotential
AFM	atomic force microscopy, Rasterkraftmikroskopie

AMS	Angmill mechanofusion system
Aqua bidest.	Aqua bidestillata
atm	physikalische Atmosphäre
BET	Brunauer, Emmett, Teller
bzw.	beziehungsweise
C	Konstante
ca.	circa
CAB	cohesive adhesive balance
CCD	central composite design, zentral zusammengesetzter Versuchsplan
cm	Zentimeter (10^{-2} Meter)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstructive Atemwegserkrankung
CP	center point, Zentralpunkt
cps	counts per second
d	Durchmesser oder Netzebenenabstand
DAC	Deutscher Arzneimittel Codex
DLVO	Deryaguin, Landau, Verwey, Overbeek
dm	Dezimeter (10^{-1} Meter)
DMT	Derjaguin, Muller, Toporov
DPI	dry powder inhaler, Pulverinhalator
DSC	differential scanning calorimetry
ECD	effective cut-off diameter, Grenzdurchmesser
EDS	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
EDX	energy dispersive x-ray, energiedispersive Röntgenspektroskopie
EPDM	Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk

ESEM	Environmental scanning electron microscope
et al.	et alii, et aliae
etc.	et cetera
eV	Elektronenvolt
FCKW	Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe
FDA	Food and Drug Administration
ffc	Fließfaktor
FID	Flamenionisationsdetektor
FPD	Feinpartikeldosis
FPF	Feinpartikelfraktion
g	Gramm bzw. Erdbeschleunigung
GMS	Glycerolmonostearat
GSD	geometric standard deviation, geometrische Standardabweichung
h	Stunde
HFA	Hydrofluoralkan(e)
HPLC	high performance liquid chromatography
iGC	inverse Gaschromatographie
IPACT	International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicity Testing
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
j	James-Martin-Korrekturfaktor
J	Joule
JKR	Johnson, Kendall, Roberts
K	Kelvin oder Konstante
kV	Kilovolt
l	Liter bzw. Photonenweglänge

$\log P_{OW}$	Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten
m	Masse
m ²	Quadratmeter
m/m	Masse pro Masse, Massenprozent
mA	Milliampere (10 ⁻³ Ampere)
MAIC	magnetically assisted impaction coater
max	maximal
mbar	Millibar (10 ⁻³ bar)
mg	Milligramm (10 ⁻³ Gramm)
Mgst	Magnesiumstearat
min	Minute oder minimal
ml	Milliliter (10 ⁻³ Liter)
mm	Millimeter (10 ⁻³ Meter)
MMAD	mass median aerodynamic diameter, massebezogener mittlerer aerodynamischer Teilchendurchmesser
mmol	Millimol (10 ⁻³ Mol)
mN	Millinewton (10 ⁻³ Newton)
MOC	micro orifice collector
mPa	Millipascal (10 ⁻³ Pascal)
mW	Milliwatt (10 ⁻³ Watt)
n	Anzahl der Versuche oder Stichprobenumfang oder adsorbierte Menge an Gasmolekülen, mol
N _A	Avogadro-Zahl
NGI	Next Generation Pharmaceutical Impactor
nm	Nanometer (10 ⁻⁹ Meter)
n _m	adsorbierte Menge an Gasmolekülen (Monoschicht), mol

Pa	Pascal
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea, Europäisches Arzneibuch
p	Partialdruck bzw. Signifikanzlevel
p_0	Sättigungsdruck
p_i	Säuleneingangsdruck
p_o	Säulenausgangsdruck
pMDI	pressurised metered dose inhaler, Dosieraerosol
ppm	parts per million, Teile von einer Million (10^{-6})
PVP	Polyvinylpyrrolidon
Q	Prüfgröße
Q_s	optischer Parameter der Mie-Theorie
r	Radius
R	allgemeine Gaskonstante
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rF	relative Luftfeuchtigkeit
RFBC	rotating fluidized bed coater
rpm	rounds per minute, Umdrehungen pro Minute
RSD	relative Standardabweichung
Run	Versuchsnummer
s	Sekunde oder Standardabweichung
SABA	short acting β_2 -adrenergic agonist
SBS	Salbutamolsulfat
SSA	specific surface area, spezifische Oberfläche
T	absolute Temperatur
TGA	Thermogravimetrische Analyse

T_0	Transmission der kontinuierlichen Phase
t_0	Totzeit
t_R	Retentionszeit
TAA	Triamcinolonacetonid
TCD	thermal conductivity detector, Leitfähigkeitsdetektor
u.a.	unter anderem
UK	United Kingdom
USA	United States of America
USP-NF	United States Pharmacopeia - National Formulary
v	Geschwindigkeit
V	Volumen
V/V	Volumen pro Volumen
v.a.	vor allem
V_a	Volumen des adsorbierten Gases
V_m	Volumen des adsorbierten Gases, monomolekulare Schicht
V_N	Nettoretentionsvolumen
W_a	Adhäsionsarbeit
x_{10}	10% Quantil der Partikelgrößenverteilung
x_{50}	50% Quantil der Partikelgrößenverteilung
x_{90}	90% Quantil der Partikelgrößenverteilung
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

10.2 VERWENDETE SUBSTANZEN

Substanz	Hersteller
Aerosil R 972	Evonik Industries AG, Darmstadt
Aqua bidest.	Hauseigene Anlage FinnAqua 75-E-4, FinnAqua, San Asalo Sohlberg Corp., Helsinki, Finnland
Brij [®] 35	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Dekan, GC Qualität	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Ethanol 96%	Merck KGaA, Darmstadt
Glycerol	Caelo, Hilden
Glycerolmonostearat,	Danisco, Dänemark
RYLO™ MG 18 FINE PHARMA	
Helium 5.0	Air Liquide, Paris, Frankreich
Heptan, GC Qualität	Merck KGaA, Darmstadt
Hexan, GC Qualität	AppliChem GmbH, Darmstadt
HFA 134a	Solvay Fluor GmbH, Hannover
Magnesiumstearat,	Magnesia GmbH, Lüneburg
Magnesia 4263, Batch 13104263	
Methan	Air Liquide, Paris, Frankreich
Methanol, HPLC Qualität	Merck KGaA, Darmstadt
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat	Merck KGaA, Darmstadt
Natriumheptansulfonat	Sigma-Aldrich Chemie, St. Louis, USA

Nonan, GC Qualität	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Oktan, GC Qualität	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Salbutamolsulfat, Charge 19970210-265	AstraZeneca, London, UK
Salbutamolsulfat	Lusochimica S.p.A., Italien
Stickstoff 5.0	Air Liquide, Paris, Frankreich
Triethylaminlösung	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Wasserstoff 5.0	Air Liquide, Paris, Frankreich

10.3 HPLC-METHODE

Für die Quantifizierung des Gehaltes der wirkstoffhaltigen Lösungen wurden HPLC-Anlagen eingesetzt. Dazu kamen eine Agilent 1100 HPLC-Anlage (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, USA) und eine HPLC-Anlage von Waters (Waters Corp., Milford, USA) zum Einsatz. Die Auswertung der detektierten Peakflächen erfolgte jeweils über die Integration mit der systemeigenen Software, Chemstation LC 3D (Rev. A.10.02 [1757], Agilent Technologies Inc.) bzw. Empower 2 (Waters Corp., Milford, USA). Die Konzentration der Proben wurde über Kalibriergeraden (0,5-100 µg/ml) mit externen Standards bestimmt. Alle Analysen erfolgten isokratisch. Die verwendeten Fließmittel waren aus Lösungsmitteln von HPLC Qualität und doppelt destilliertem Wasser aus der hauseigenen Anlage Finn Aqua 75-E-a (FinnAqua, Finnland) zusammengesetzt und wurden vor der Verwendung im Ultraschallbad entgast.

Salbutamolsulfat: Agilent-Anlage

Stationäre Phase:

Säule: LiChroCART® 125-4 gefüllt mit LiChrospher® RP-18
(5 µm)

Vorsäule: LiChroCART® 4-4 gefüllt mit LiChrospher® 100 RP-18
(5 µm)

Mobile Phase:

85% Puffer:

3,45 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat

0,5 ml Triethylaminlösung

1000 ml Aqua bidest.

15% Methanol

Der pH-Wert von 3,0 wurde mit 10%iger Phosphorsäure eingestellt.

Flussrate: 1,0 ml/min

Retentionszeit: 3,5 min

Wellenlänge: 224 nm

Säulentemperatur: 20°C

Injektionsvolumen: 50 µl

Lösungsmittel für die

Proben: Aqua bidest.

Salbutamolsulfat: Waters-Anlage**Stationäre Phase:**

Säule: LiChroCART[®] 125-4 gefüllt mit LiChrospher[®] RP-18
(5 µm)

Vorsäule: LiChroCART[®] 4-4 gefüllt mit LiChrospher[®] 100 RP-18
(5 µm)

Mobile Phase: 53,85% Aqua bidest.

6,15% Puffersystem: 0,2 mmol Natriumdihydrogen-
phosphat-Monohydrat

1,1 g/L Natriumheptansulfonat

40% Methanol

Der pH-Wert von 3,0 wurde mit 10%iger Phosphorsäure eingestellt.

Flussrate: 1,2 ml/min

Retentionszeit: 3,5 min

Wellenlänge: 280 nm

Säulentemperatur: 20°C

Injektionsvolumen: 100 µl

Lösungsmittel für die
Proben: Aqua bidest.

11 LITERATURVERZEICHNIS

- Agu, R. U., Ugwoke, M. I., Armand, M., Kinget, R., Verbeke, N., 2001. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. *Respiratory Research*, 2 (4), 198-209.
- Ahfat, N. M., Buckton, G., Burrows, R., Ticehurst, M. D., 1997. Predicting mixing performance using surface energy measurements. *International Journal of Pharmaceutics*, 156 (1), 89-95.
- Ahlneck, C., Zografi, G., 1990. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *International Journal of Pharmaceutics*, (62), 87-95.
- Alonso, M., Satoh, M., Miyanami, K., 1989. Mechanism of the combined coating-mechanofusion processing of powders. *Powder Technology*, 59 (1), 45-52.
- AstraZeneca (07.03.2011). Pressemitteilung. AstraZeneca to discontinue production of PULMICORT® pMDI, other respiratory medicines not affected.
- Balachandran, D. K., Jallo, L. J., Davé, R. N., Beaudoin, S. P., 2012. Adhesion of dry nano-coated microparticles to stainless steel: A physical interpretation. *Powder Technology*, 226, 1-9.
- Baritussio, A., Peveri, T., Acerbi, D., 2006. Magnesium Stearate dissolution in Broncho-Alveolar Lavage Fluid. *Drug Delivery to the Lungs* 17, 83-85.
- Bauer-Brandl, A., Ritschel, W. A., 2012. Die Tablette. Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung. 3. Auflage. Aulendorf, Editio Cantor Verlag.
- Begat, P., Morton, D. A., Shur, J., Kippax, P., Staniforth, J. N., Price, R., 2009. The role of force control agents in high-dose dry powder inhaler formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (8), 2770-2783.
- Begat, P., Morton, D. A., Staniforth, J. N., Price, R., 2004a. The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulations I: Direct Quantification by Atomic Force Microscopy. *Pharmaceutical Research*, 21, 1591-1597.
- Begat, P., Morton, D. V., Staniforth, J., Price, R., 2004b. The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulations II: Influence

- on Fine Particle Delivery Characteristics. *Pharmaceutical Research*, 21 (10), 1826-1833.
- Begat, P., Price, R., Harris H., M. D. S. J., 2005. The Influence of Force Control Agents on the Cohesive-Adhesive Balance in Dry Powder Formulations. *Kona* (23), 109-119.
- Bell, J., Newman, S., 2007. The rejuvenated pressurised metered dose inhaler. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4 (3), 215-234.
- Beyer, J., 2003. Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen an pharmazeutischen Hilfsstoffen und festen Arzneiformen. Universität Bonn. Dissertation.
- Blondino, F. E., Byron, P. R., 1998. Surfactant Dissolution and Water Solubilization in Chlorine-Free Liquified Gas Propellants. Drug Development and Industrial Pharmacy. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24 (10), 935-945.
- Borgström, L., Bisgaard, H., O'Callaghan, C., Pedersen, S., 2002. Dry-Powder Inhalers. *in: Bisgaard, H., O'Callaghan, C. und Smaldone, G. C. (Hg.). Drug Delivery to the Lung. New York, Basel, Marcel Dekker*, 421-448.
- Bose, S., Bogner, R. H., 2007. Solventless Pharmaceutical Coating Processes: A Review. *Pharmaceutical Development and Technology*, 12 (2), 115-131.
- Bracconi, P., Andrès, C., N'Diaye, A., Pourcelot, Y., 2005. Thermal analyses of commercial magnesium stearate pseudopolymorphs. *Thermochimica Acta*, 429 (1), 43-51.
- Bradshaw, D. R., 2006. Developing Dose Counters: An Appraisal Based on Regulator, Pharma and User Needs. *Respiratory Drug Delivery Europe*, 121-131.
- Brambilla, G., Ganderton, D., Garzia, R., Lewis, D., Meakin, B., Ventura, P., 1999. Modulation of aerosol clouds produced by pressurised inhalation aerosols. *International Journal of Pharmaceutics*, 186 (1), 53-61.
- Brodka-Pfeiffer, K., 2003. Einfluss von Mikronisierungsprozessen auf die physikochemische Stabilität von Pulvern für Inhalationszwecke. Kriterien für die Auswahl von Konditionierungsverfahren. Johannes Gutenberg Universität, Mainz. Dissertation.

- Brodka-Pfeiffer, K., Langguth, P., Graß, P., Häusler, H., 2003. Influence of mechanical activation on the physical stability of salbutamol sulphate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56 (3), 393-400.
- Brum, J., Burnett, D., 2011. Quantification of Surface Amorphous Content Using Dispersive Surface Energy: the Concept of Effective Amorphous Surface Area. *AAPS PharmSciTech*, 12 (3), 887-892.
- Brunauer, S., Emmett, P. H., Teller, E., 1938. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. *Journal of the American Chemical Society*, 60 (2), 309-319.
- Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.-P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C. et al., 2006. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie*, 139-183.
- Bunker, M., Davies, M., Roberts, C., 2005. Towards screening of inhalation formulations: measuring interactions with atomic force microscopy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2 (4), 613-624.
- Byron, P. R., Patton, J. S., 1994. Drug Delivery via the Respiratory Tract. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 7 (1), 49-75.
- Carlton, R. A., 1999. Energy Dispersive X-ray Spectrometry in the Environmental Scanning Electron Microscope. *Microscope*, 47 (1), 5-11.
- Carter, P. A., Rowley, G., Fletcher, E. J., Hill, E. A., 1992. An experimental investigation of triboelectrification in cohesive and non-cohesive pharmaceutical powders. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18 (14), 1505-1526.
- Cavecchi, A., Singh, D., Cuoghi, E., 2012. The Key to Successful Electrostatic stabilization of HFA pMDI Suspensions. *Drug Delivery to the Lungs* 23, 126-129.
- Chan, H.-K., Chew, N. Y., 2003. Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55 (7), 793-805.
- Chew, N. Y., Chan, H.-K., 2001. Use of Solid Corrugated Particles to Enhance Powder Aerosol Performance. *Pharmaceutical Research*, 18 (11), 1570-1577.

- Chew, N. Y., Tang, P., Chan, H.-K., Raper, J. A., 2005. How Much Particle Surface Corrugation Is Sufficient to Improve Aerosol Performance of Powders? *Pharmaceutical Research*, 22 (1), 148-152.
- Chow, A., Tong, H., Chattopadhyay, P., Shekunov, B., 2007. Particle Engineering for Pulmonary Drug Delivery. *Pharmaceutical Research*, 24 (3), 411-437.
- Cline, D., Dalby, R., 2002. Predicting the Quality of Powders for Inhalation from Surface Energy and Area. *Pharmaceutical Research*, 19, 1274-1277.
- DAC, 2004. Glycerolmonostearate - Monographie.
- Dalby, R. N., Byron, P. R., 1988. Comparison of Output Particle Size Distributions from Pressurized Aerosols Formulated as Solutions or Suspensions. *Pharmaceutical Research*, 5 (1), 36-39.
- Das, S. C., Zhou, Q., Morton, D. A. V., Larson, I., Stewart, P. J., 2011. Use of surface energy distributions by inverse gas chromatography to understand mechanofusion processing and functionality of lactose coated with magnesium stearate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43 (4), 325-333.
- de Boer, A. H., Gjaltema, D., Hagedoorn, P., Frijlink, H. W., 2002. Characterization of inhalation aerosols: a critical evaluation of cascade impactor analysis and laser diffraction technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 249 (1-2), 219-231.
- de Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Gjaltema, D., Hagedoorn, P., 1997. Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers Part 3: the effect of flow increase rate (FIR) on the in vitro drug release from the Pulmicort 200 Turbuhaler. *International Journal of Pharmaceutics*, 153 (1), 67-77.
- Debye, P., Scherrer, P., 1915. Interferenzen an regellos orientierten Teilchen im Röntgenlicht. *Nachrichten der Gesellschaft der Wissenschaft Göttingen*, 1-15.
- Dellamary, L. A., Tarara, T. E., Smith, D. J., Woelk, C. H., Adractas, A., Costello, M. L. et al., 2000. Hollow Porous Particles in Metered Dose Inhalers. *Pharmaceutical Research*, 17 (2), 168-174.

- Dunbar, C. A., 1997. Atomization mechanism of the pressurized metered dose inhaler. *Particulate Science and Technology*, 15 (3-4), 253-271.
- Elamin, A. A., Ahlneck, C., Alderborn, G., Nyström, C., 1994. Increased metastable solubility of milled griseofulvin, depending on the formation of a disordered surface structure. *International Journal of Pharmaceutics*, 111 (2), 159-170
- Elbary, A., El-Laithy, H., Tadros, M., 2007. Promising ternary dry powder inhaler formulations of cromolyn sodium: Formulation and In vitro-In vivo evaluation. *Archives of Pharmacal Research*, 30 (6), 785-792.
- Ertel, K. D., Carstensen, J. T., 1988. Chemical, Physical, and Lubricant Properties of Magnesium stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77 (7), 625-629.
- FDA, 1998. Guidance for Industry. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products. Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation.
- FDA, 2003. Guidance for Industry. Integration of Dose-Counting Mechanism into MDI.
- Feddah, M. R., Brown, K. F., Gipps, E. M., Davies, N. M., 2000. In-Vitro Characterisation Of Metered Dose Inhaler Versus Dry Powder Inhaler Glucocorticoid Products: Influence Of Inspiratory Flow Rates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (3), 317-324.
- Feeley, J. C., York, P., Sumbly, B. S., Dicks, H., 1998. Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 172 (1-2), 89-96.
- Fekete, E., Móczó, J., Pukánszky, B., 2004. Determination of the surface characteristics of particulate fillers by inverse gas chromatography at infinite dilution: a critical approach. *Journal of Colloid and Interface Science*, 269 (1), 143-152.
- Fiedler, 2013. Encyclopedia of Excipients, Editio Cantor Verlag. Online verfügbar unter <http://www.ecv.de/ecv/catalog/fiedler.php>.
- Finlay, W. H., 2001. The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols. An Introduction. San Diego, London, Academic Press.
- Formulation, 2009. Turbiscan Bedienungsanleitung. Deutsche Übersetzung. Odelzhausen.

- Forth, W., Henschler, D., Rummel (Hg.), 2002. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Urban & Fischer.
- Fowkes, F. M., 1964. Attractive Forces at Interfaces. *Industrial and Engineering Chemistry*, 56 (12), 40-52.
- Fradley, G., 2006. Living in Harmony - pMDIs & DPIs in the 21st Century. *Drug Delivery Technology*, 6 (7), 32-35.
- Freeman, R., 2007. Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders — A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell. *Powder Technology*, 174 (1–2), 25-33.
- Freeman, R., Cooke, J. R., Schneider, L. C., 2009. Measuring shear properties and normal stresses generated within a rotational shear cell for consolidated and non-consolidated powders. *Powder Technology*, 190 (1–2), 65-69.
- Freeman Technology, 2010. Shear cell (W7018). Technical note.
- Freeman Technology, 2011. Additional Parameters Derived from Shear Cell Data. Release note (W7108).
- Frijlink, H. W., de Boer, A. H., 2004. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 1 (1), 67-86.
- Fukuoka, E., Kimura, S., 1992. Cohesion of Particulates Solids. VIII. Influence of Particle Shape on Compression by Tapping. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (10), 2805-2809.
- Gamble, J. F., Davé, R. N., Kiang, S., Leane, M. M., Tobyn, M., Wang, S. S., 2013. Investigating the applicability of inverse gas chromatography to binary powdered systems: An application of surface heterogeneity profiles to understanding preferential probe-surface interactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 445 (1–2), 39-46.
- Gamble, J. F., Leane, M., Olusanmi, D., Tobyn, M., Šupuk, E., Khoo, J., Naderi, M., 2012. Surface energy analysis as a tool to probe the surface energy characteristics of micronized materials-A comparison with inverse gas chromatography. *International Journal of Pharmaceutics*, 422 (1–2), 238-244.
- Ganderton, D., Lewis, D., Davies, R., Meakin, B., Church, T., 2003. The formulation and evaluation of a CFC-free budesonide pressurised

- metered dose inhaler. *Respiratory Medicine*, 97 (Supplement 4), 4-9.
- Geller, D. E., 2005. Comparing Clinical Features of the Nebulizer, Metered-Dose Inhaler, and Dry Powder Inhaler. *Respiratory Care*, 50 (10), 1313-1322.
- Gera, M., Saharan, V. A., Kataria, M., Kukkar, V., 2010. Mechanical Methods for Dry Particle Coating Processes and Their Applications in Drug Delivery and Development. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* (4), 58-81.
- Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Joy, D. C., Lyman, C. E., Echlin, P., Lifshin, P. et al. (Hg.), 2003. Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis. 3. Auflage. New York, Springer Sciences and Business Media.
- Gonda, I., 1985. Development of a systematic theory of suspension inhalation aerosols. I. A framework to study the effects of aggregation on the aerodynamic behaviour of drug particles. *International Journal of Pharmaceutics*, 27 (1), 99-116.
- Green, M. M., Vale, K., Perkins, M., Whiteside, P., 2009. Surface coating of lactose and API particles with magnesium stearate. *Respiratory Drug Delivery Europe*, 445-448.
- Gupta, A., Stein, S. W., Myrdal, P., 2003. Balancing Ethanol Cosolvent Concentration with Product Performance in 134a-Based Pressurized Metered Dose Inhalers. *Journal of Aerosol Medicine*, 16 (2), 167-174.
- Gutmann, V., 1978. The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions. London und New York, Plenum Press.
- Han, X., Ghoroi, C., To, D., Chen, Y., Davé, R., 2011. Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles. *International Journal of Pharmaceutics*, 415 (1-2), 185-195.
- Hartmann, T., 2008. Agglomeration feiner Pulver - ein neues Verfahren zur Softpellet-Produktion. Christian-Albrechts-Universität, Kiel. Dissertation.
- Hassan, M., Lau, R., 2009. Effect of Particle Shape on Dry Particle Inhalation: Study of Flowability, Aerosolization, and Deposition Properties. *AAPS PharmSciTech*, 10 (4), 1252-1262.

- Heegn, H.-P., 2001. Mühlen als Mechanoreaktoren. *Chemie Ingenieur Technik*, 73 (12), 1529-1539.
- Heng, J., Thielmann, F., Williams, D., 2006. The Effects of Milling on the Surface Properties of Form I Paracetamol Crystals. *Pharmaceutical Research*, 23 (8), 1918-1927.
- Heng, P. W., Chan, L. W., Lim, L. T., 2000. Quantification of the Surface Morphologies of Lactose Carriers and Their Effect on the in Vitro Deposition of Salbutamol Sulphate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48 (3), 393-398.
- Hersey, 1975. Ordered mixing, a new concept in powder mixing practice. *Powder Technology* (11), 41-44.
- Ho, R., Hinder, S. J., Watts, J. F., Dilworth, S. E., Williams, D. R., Heng, J. Y., 2010a. Determination of surface heterogeneity of D-mannitol by sessile drop contact angle and finite concentration inverse gas chromatography. *International Journal of Pharmaceutics*, 387 (1-2), 79-86.
- Ho, R., Muresan, A. S., Hebbink, G. A., Heng, J. Y. Y., 2010b. Influence of fines on the surface energy heterogeneity of lactose for pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 388 (1-2), 88-94.
- Homolka, S. U., 2005. Funktionsweise aktiver Ionisatoren.
- Hooton, J. C., German, C. S., Allen, S., Davies, M. C., Roberts, C. J., Tendler, S. J. B., Williams, P. M., 2003. Characterization of Particle-Interactions by Atomic Force Microscopy: Effect of Contact Area. *Pharmaceutical Research*, 20, 508-514.
- Hosokawa Alpine. picobond[®] Handbuch.
- Hoye, J. A., Gupta, A., Myrdal, P. B., 2008. Solubility of solid solutes in HFA-134a with a correlation to physico-chemical properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97 (1), 198-208.
- Hussain, H., York, P., Timmins, P., 1988. A study of the formation of magnesium stearate film on sodium chloride using energy-dispersive X-ray analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 42 (1-3), 89-95.
- Hüttenrauch, R., Fricke, S., Zielke, P., 1985. Mechanical Activation of Pharmaceutical Systems. *Pharmaceutical Research*, 2 (6), 302-306.

- Igo, D. H., Bis, J. A., Carino, S. A., Chen, P., Katrincic, L. A., Kinder, D. S., Boyle, P. D., 2012. Albuterol Sulfate: Discovery and attributes of new crystalline forms. *Respiratory Drug Delivery Europe*, 437-439.
- Israelachvili, J. N., 2011. Intermolecular and Surface Forces. 3. Auflage, Academic Press.
- Jallo, L. J., Ghoroi, C., Gurumurthy, L., Patel, U., Davé, R. N., 2012. Improvement of flow and bulk density of pharmaceutical powders using surface modification. *International Journal of Pharmaceutics*, 423 (2), 213-225.
- Jashnani, R. N., Byron, P. R., 1996. Dry powder aerosol generation in different environments: Performance comparisons of albuterol, albuterol sulfate, albuterol adipate and albuterol stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, 130 (1), 13-24.
- Jashnani, R. N., Byron, P. R., Dalby, R. N., 1995. Testing of dry powder aerosol formulations in different environmental conditions. *International Journal of Pharmaceutics*, 113 (1), 123-130.
- Jenike, A. W., 1964. Storage and flow of solids, Bulletin of the University of Utah (123).
- Johnson, K. A., 1996. Interfacial Phenomena and Phase Behavior in Metered Dose Inhaler Formulations. *in*: Hickey, A. J. (Hg.). Inhalation aerosols. Physical and biological basis for therapy. New York, Marcel Dekker, 385-415.
- Jones, M., Price, R., 2006. The Influence of Fine Excipient Particles on the Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulations. *Pharmaceutical Research*, 23 (8), 1665-1674.
- Jones, M. D., Young, P., Traini, D., 2012. The use of inverse gas chromatography for the study of lactose and pharmaceutical materials used in dry powder inhalers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 (3), 285-293.
- Kawashima, Y., Serigano, T., Hino, T., Yamamoto, H., Takeuchi, H., 1998a. Design of inhalation dry powder of pranlukast hydrate to improve dispersibility by the surface modification with light anhydrous silicic acid (Aerosil 200). *International Journal of Pharmaceutics*, 173 (1-2), 243-251.
- Kawashima, Y., Serigano, T., Hino, T., Yamamoto, H., Takeuchi, H., 1998b. Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder

- inhalation property of pranlukast hydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 172 (1–2), 179-188.
- Kikuta, J.-I., Kitamori, N., 1994. Effect of Mixing Time on the Lubricating Properties of Magnesium Stearate and the Final Characteristics of the Compressed Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (3), 343-355.
- Kleppmann, W., 2009. Taschenbuch Versuchsplanung - Produkte und Prozesse optimieren. München, Wien, Carl Hanser Verlag.
- Koelmans, H., Overbeek, J. T. G., 1954. Stability and electrophoretic deposition of suspensions in non-aqueous media. *Discussion Faraday Society*, 18, 52-63.
- Koglin, J., 1992. Untersuchungen zur pharmazeutisch-technologischen Qualität von Magnesiumstearat. Philipps-Universität, Marburg. Inaugural-Dissertation.
- Kommentar zu Ph. Eur. 5.3, 2006. Monographie Salbutamol.
- Kumon, M., Machida, S., Suzuki, M., Kusai, A., Yonemochi, E., Terada, K., 2008. Application and Mechanism of Inhalation Profile Improvement of DPI Formulations by Mechanofusion with Magnesium Stearate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56 (5), 617-625.
- Kumon, M., Suzuki, M., Kusai, A., Yonemochi, E., Terada, K., 2006. Novel Approach to DPI Carrier Lactose with Mechanofusion Process with Additives and Evaluation by IGC. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54 (11), 1508-1514.
- Lachiver, D. E., Abatzoglou, N., Cartilier, L., Simard, J.-S., 2006. Insights into the Role of Electrostatic Forces on the Behavior of Dry Pharmaceutical Particulate Systems. *Pharmaceutical Research*, 23 (5), 997-1007.
- Larhrib, H., Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C., Pritchard, J., 1999. The use of different grades of lactose as a carrier for aerosolised salbutamol sulphate. *International Journal of Pharmaceutics*, 191 (1), 1-14.
- Le, V. N. P., Bierend, H., Robins, E., Steckel, H., Flament, M. P., 2012a. Influence of the lactose grade within dry powder formulations of fluticasone propionate and terbutaline sulphate. *International Journal of Pharmaceutics*, 422 (1–2), 75-82.

- Le, V. N. P., Hoang Thi, T. H., Robins, E., Flament, M. P., 2012b. In vitro evaluation of powders for inhalation: The effect of drug concentration on particle detachment. *International Journal of Pharmaceutics*, 424 (1–2), 44-49.
- Le Brun, P. P. H., de Boer, A. H., Frijlink, H. W., Heijerman, H. G. M., 2000. A review of the technical aspects of drug nebulization. *Pharmacy World and Science*, 22 (3), 75-81.
- Leuenberger, H., 2002. Physikalische Pharmazie. Pharmazeutische angewandte physikalisch-chemische Grundlagen. Unter Mitarbeit von O. Eichhorst und M. Lanz. 4. Auflage. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Leuenberger, H., Rohera, B. D., 1985. Compaction equations for binary powder mixtures. *Pharmaceutica acta Helvetiae*, 60, 279-286.
- Lewinson, J., Mayr, W., Wagner, H., 1994. Characterization and Toxicological Behavior of Synthetic Amorphous Hydrophobic Silica. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 20 (1), 37-57.
- Lohrmann, M., 2005. Adhäsionskräfte in interaktiven Mischungen für Pulverinhalatoren, Düsseldorf. Inaugural-Dissertation.
- Luner, P. E., Zhang, Y., Abramov, Y. A., Carvajal, M. T., 2012. Evaluation of Milling Method on the Surface Energetics of Molecular Crystals Using Inverse Gas Chromatography. *Crystal Growth & Design*, 12 (11), 5271-5282.
- Malcolmson, R. J., Embleton, J. K., 1998. Dry powder formulations for pulmonary delivery. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1 (9), 394-398.
- Marple, V. A., Roberts, D. L., Romay, F. J., Miller, N. C., Truman, K. G., van Oort, M. et al., 2003a. Next Generation Pharmaceutical Impactor (A New Impactor for Pharmaceutical Inhaler Testing). Part I: Design. *Journal of Aerosol Medicine*, 16 (3), 283-299.
- Marple, V. A., Olson, B. A., Santhanakrishnan, K., Mitchell, J. P., Murray, S. C., Hudson-Curtis, B. L., 2003b. Next Generation Pharmaceutical Impactor (A New Impactor for Pharmaceutical Inhaler Testing). Part II: Archival Calibration. *Journal of Aerosol Medicine*, 16 (3), 301-324.
- Marple, V. A., Olson, B. A., Santhanakrishnan, K., Roberts, D. L., Mitchell, J. P., Hudson-Curtis, B. L., 2004. Next Generation

- Pharmaceutical Impactor: A New Impactor for Pharmaceutical Inhaler Testing. Part III. Extension of Archival Calibration to 15 L/min. *Journal of Aerosol Medicine*, 17 (4), 335-343.
- Mather, L. E., Woodhouse, A., Ward, M. Elizabeth, Farr, S. J., Rubsamen, R. A., Eltherington, L. G., 1998. Pulmonary administration of aerosolised fentanyl: pharmacokinetic analysis of systemic delivery. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46 (1), 37-43.
- McDonald, K. J., Martin, G. P., 2000. Transition to CFC-free metered dose inhalers — into the new millennium. *International Journal of Pharmaceutics*, 201 (1), 89-107.
- Medication Guide, 2010. Foradil®, Certihaler®. Novartis Pharmaceuticals Corporation.
- Meier, J., Rettig, H., Hess, H., 1981. Biopharmazie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Metrangolo, P., Pilati, T., Resnati, G., Stevenazzi, A., 2003. Halogen bonding driven self-assembly of fluorocarbons and hydrocarbons. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 8 (3), 215-222.
- Meyer, K., 2003. Nanomaterialien als Fließregulierungsmittel. Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg. Dissertation.
- Michael, Y., Snowden, M. J., Chowdhry, B. Z., Ashurst, I. C., Davies-Cutting, C. J., Riley, T., 2001. Characterisation of the aggregation behaviour in a salmeterol and fluticasone propionate inhalation aerosol system. *International Journal of Pharmaceutics*, 221 (1-2), 165-174.
- micromeritics, 1992. Gemini 2360 Surface Area Analyzer. Operator's Manual V. 1.03.
- Miller, T. A., York, P., 1985. Physical and chemical characteristics of some high purity magnesium stearate and palmitate powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 23 (1), 55-67.
- Montreal Protocol, 1987. Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer.
- Morton, D. A., Price, R., Begat, P., 2008. Pharmaceutical Formulations. Veröffentlichungsnr.: US2008/0220078.
- Morton, D. A., Qu, L., Gengenbach, T., Stewart, P., Zhou, Q., 2010. Investigating the effect of nano-scale surface coating on the

- aerosolization of micronized drug powders. *Drug Delivery to the Lungs* 21, 229-232.
- Morton et al., 2012. Dry powder composition comprising co-jet milled particles for pulmonary inhalation. Anmeldenr.: US 2012/0138056 A1.
- Mullarney, M. P., Beach, L. E., Davé, R. N., Langdon, B. A., Polizzi, M., Blackwood, D. O., 2011. Applying dry powder coatings to pharmaceutical powders using a comil for improving powder flow and bulk density. *Powder Technology*, 212 (3), 397-402.
- Müller, B. W., 1977. Die Pseudo-Polymorphie von Magnesiumsalzen höherer Fettsäuren. *Archiv der Pharmazie*, 310 (9), 693-704.
- Mura, P., Cirri, M., Faucci, M. T., Ginã's-Dorado, J. M., Bettinetti, G. P., 2002. Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30 (2), 227-237.
- Muschelknautz, E., Giersiepen, G., Rink, N., 1970. Strömungsvorgänge bei der Zerkleinerung in Strahlmühlen. *Chemie Ingenieur Technik*, 42 (1), 6-15.
- Mykhaylova, V., 2009. Development of microparticle - nanoparticle powder mixtures for the use in dry powder inhalers. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf. Inaugural-Dissertation.
- Naderi, M., Acharya, M., 2008. IGC Experimental set-up and data interpretation training guide. Surface measurement systems.
- Naito, M., Kondo, A., Yokoyama, T., 1993. Applications of Comminution Techniques for the Surface Modification of Powder Materials. *The Iron and Steel Institute of Japan*, 33 (9), 915-924.
- Newell, H. E., Buckton, G., 2004. Inverse Gas Chromatography: Investigating Whether the Technique Preferentially Probes High Energy Sites for Mixtures of Crystalline and Amorphous Lactose. *Pharmaceutical Research*, 21 (8), 1440-1444.
- Newell, H. E., Buckton, G., Butler, D. A., Thielmann, F., Williams, D. R., 2001. The use of inverse phase gas chromatography to study the change of surface energy of amorphous lactose as a function of relative humidity and the processes of collapse and crystallisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 217 (1-2), 45-56.

- Newman, S. P., 2005. Principles of Metered-Dose Inhaler Design. *Respiratory Care*, 50 (9), 1177-1190.
- Nichols, G., Luk, S., Roberts, C., 2011. Microscopy. *in*: Storey, R. und Ymén, I. (Hg.). *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*. 1. Auflage. Chichester, West Sussex, United Kingdom, Wiley, 287-355.
- Okoye, P., Wu, S. H., Dave, R. H., 2012. To evaluate the effect of various magnesium stearate polymorphs using powder rheology and thermal analysis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38 (12), 1470-1478.
- Otles, M. S., 2008. Modification of surface properties of biopowders by dry particle coating. Université de Toulouse, Toulouse.
- Ouabbas, Y., Chamayou, A., Galet, L., Baron, M., Thomas, G., Grosseau, P., Guilhot, B., 2009a. Surface modification of silica particles by dry coating: Characterization and powder ageing. *Powder Technology*, 190 (1–2), 200-209.
- Ouabbas, Y., Dodds, J., Galet, L., Chamayou, A., Baron, M., 2009b. Particle-particle coating in a cyclomix impact mixer. *Powder Technology*, 189 (2), 245-252.
- Peguín, R. P., da Rocha, S. R., 2008. Solvent-Solute Interactions in Hydrofluoroalkane Propellants. *The Journal of Physical Chemistry B*, 112 (27), 8084-8094.
- Peguín, R. P., Wu, L., da Rocha, S. R., 2007. The Ester Group: How Hydrofluoroalkane-philic Is It? *Langmuir*, 23 (16), 8291-8294.
- Pfeffer, R., Dave, R. N., Wei, D., Ramlakhan, M., 2001. Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating. *Powder Technology*, 117 (1-2), 40-67.
- Pfeifer-Lehmann, O., 2010. Untersuchung der Adhäsionskräfte in interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation und deren Veränderung in Abhängigkeit von der Dichtigkeit der Verpackung. Johannes Gutenberg Universität, Mainz. Dissertation.
- Ph. Eur., 2011a. Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen. (2.9.18). *Europäisches Arzneibuch 7.0, amtliche deutsche Ausgabe*, 384-399.
- Ph. Eur., 2011b. Monographien. *Europäisches Arzneibuch 7.4, amtliche deutsche Ausgabe*.

- Ph. Eur., 2011c. Zubereitungen zur Inhalation. *Europäisches Arzneibuch 7.3, amtliche deutsche Ausgabe*.
- Planinsek, O., Buckton, G., 2003. Inverse gas chromatography: Considerations about appropriate use for amorphous and crystalline powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92 (6), 1286-1294.
- Podczeck, F., 1998. Particle-particle adhesion in pharmaceutical powder handling. London, Imperial College Press.
- Podczeck, F., 1999. Rheological Studies of the Physical Properties of Powders Used in Capsule Filling. *Pharmaceutical Technology Europe*, 11 (10), 34-42.
- Podczeck, F., Newton, J. M., James, M. B., 1997. Variations in the adhesion force between a drug and carrier particles as a result of changes in the relative humidity of the air. *International Journal of Pharmaceutics*, 149 (2), 151-160.
- Polli, G. P., Grim, W. M., Bacher, F. A., Yunker, M. H., 1969. Influence of formulation on aerosol particle size. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58 (4), 484-486.
- Porotec GmbH. Pycnomatic ATC, Heliumpyknometer. Bedienungsanleitung.
- Pugh, R. J., Matsunaga, T., Fowkes, F. M., 1983. The dispersibility and stability of carbon black in media of low dielectric constant. 1. Electrostatic and steric contributions to colloidal stability. *Colloids and Surfaces*, 7 (3), 183-207.
- Purewal, T. S., 1997. Formulation of Metered Dose Inhalers. *in: Purewal, T. S. und Grant, D. J. (Hg.). Metered Dose Inhaler Technology. Buffalo Grove, CRC PR INC, 9-68.*
- Rajala, R., Laine, E., 1995. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. *Thermochimica Acta*, 248 (0), 177-188.
- Ramlakhan, M., Wu, C. Y., Watano, S., Dave, R. N., Pfeffer, R., 2000. Dry particle coating using magnetically assisted impaction coating: modification of surface properties and optimization of system and operating parameters. *Powder Technology*, 112 (1-2), 137-148.
- Ranucci, J. A., Dixit, S., Bray, R. N., Goldman, D., 1990. Controlled Flocculation in Metered-Dose Aerosol Suspensions. *Pharmaceutical Technology Europe*, 68-74.

- Rasenack, N., Müller, B. W., 2004. Micron-Size Drug Particles: Common and Novel Micronization Techniques. *Pharmaceutical Development and Technology*, 9 (1), 1-13.
- Raula, J., Thielmann, F., Naderi, M., Lehto, V. P., Kauppinen, E. I., 2010. Investigations on particle surface characteristics vs. dispersion behaviour of L-leucine coated carrier-free inhalable powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 385 (1–2), 79-85.
- Ridder, K. B., Davies-Cutting, C. J., Kellaway, I. W., 2005. Surfactant solubility and aggregate orientation in hydrofluoroalkanes. *International Journal of Pharmaceutics*, 295 (1-2), 57-65.
- Robison, T. W., 2003. Pharmacology review. Application number: 21-592. Center for drug evaluation and research.
- Rogueda, P., 2005. Novel hydrofluoroalkane suspension formulations for respiratory drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2 (4), 325-638.
- Rosen, M. J., 1978. Surfactants and Interfacial Phenomena. New York, John Wiley & Sons, Inc.
- Rote Liste, 2013. Rote Liste online. Online verfügbar unter www.roteliste.de.
- Röthele, S., Witt, W., 1999. Laser Diffraction: Millenium-Link for Particle Size Analysis. *Powder Handling & Process*, 11.
- Rücker, G., Neugebauer, M., Willems, G. G., 2013. Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten. Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysenmethoden. 5. Auflage. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Saharan, V. A., Kukkar, V., Kharb, V., Choudhury, P. K., 2008. Ordered mixing: mechanism, process and applications in pharmaceutical formulations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (6), 240-259.
- Saleem, I., Smyth, H., Telko, M., 2008. Prediction of Dry Powder Inhaler Formulation Performance From Surface Energetics and Blending Dynamics. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34 (9), 1002-1010.

- Schmidt, P. C., Lang, S., 2013. Pharmazeutische Hilfsstoffe. Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte. Eschborn, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH.
- Schultz, J., Lavielle, L., Martin, C., 1987. The Role of the Interface in Carbon Fibre-Epoxy Composites. *The Journal of Adhesion*, 23 (1), 45-60.
- Schulze, D., 2008. Powders and Bulk Solids. Behavior, Characterization, Storage and Flow. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.
- Schwabe, L., 2009. Röntgendiffraktometrie. *in*: Müller, R. H. und Keck, C. M. (Hg.). Moderne Pharmazeutische Technologie. Lehrbuch für Studierende & Nachschlagewerk für Apotheker in Offizin und Forschung. Unter Mitarbeit von L. Schwabe, Internetlehrbuch. Online verfügbar unter www.pharmazie-lehrbuch.de
- Schwedes, J., 2003. Review on testers for measuring flow properties of bulk solids. *Granular Matter*, 5 (1), 1-43.
- Shah, A. C., Mlodozieniec, A. R., 1977. Mechanism of surface lubrication: Influence of duration of lubricant-exciipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66 (10), 1377-1382.
- Shah, N. H., Phuapradit, W., Bachynsky, M., Infeld, M. H., Iqbal, K., Malick, A. W., 1994. High Energy Ordered Mixture for Improving the Dissolution Rate of Sparingly Soluble Compounds. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (5), 873-888.
- Sharpe, S., Celik, M., Newman, A., Brittain, H., 1997. Physical characterization of the polymorphic variations of magnesium stearate and magnesium palmitate hydrate species. *Structural Chemistry*, 8 (1), 73-84.
- Shekunov, B. Y., Feeley, J. C., Chow, A. H., Tong, H. H., York, P., 2003. Aerosolisation behaviour of micronised and supercritically-processed powders. *Journal of Aerosol Science*, 34 (5), 553-568.
- Shi, B., Wang, Y., Jia, L., 2011. Comparison of Dorris-Gray and Schultz methods for the calculation of surface dispersive free energy by inverse gas chromatography. *Journal of Chromatography A* (1218), 860-862.
- Shur, J., Harris, H., Jones, M., Kaerger, J., Price, R., 2008. The Role of Fines in the Modification of the Fluidization and Dispersion

- Mechanism Within Dry Powder Inhaler Formulations. *Pharmaceutical Research*, 25 (7), 1631-1640.
- Sirand, C., Varlet, J.-P., Hickey, A. J., 2003. Aerosol-Filling Equipment for the Preparation of Pressurized-Pack Pharmaceutical Formulations. *in: Hickey, A. J. (Hg.). Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology, Second Edition, Taylor & Francis, 311-343.*
- Smyth, H., Brace, G., Barbour, T., Gallion, J., Grove, J., Hickey, A., 2006. Spray Pattern Analysis for Metered Dose Inhalers: Effect of Actuator Design. *Pharmaceutical Research*, 23 (7), 1591-1596.
- Smyth, H. D. C., 2003. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55 (7), 807-828.
- Solvay Fluor und Derivate GmbH, Hannover. Solkane 227 pharma and Solkane 134a pharma. HFA Propellants for Medical Use.
- Staniforth, J. N., Rees, J. E., 1982. Effect of vibration time, frequency and acceleration on drug content uniformity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 34, 700-706.
- Steckel, H., Bolzen, N., 2004. Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations. *International Journal of Pharmaceutics*, 270 (1-2), 297-306.
- Steckel, H., Markefka, P., teWierik, H., Kammelar, R., 2004. Functionality testing of inhalation grade lactose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57 (3), 495-505.
- Steckel, H., Müller, B. W., 1997. In vitro evaluation of dry powder inhalers II: influence of carrier particle size and concentration on in vitro deposition. *International Journal of Pharmaceutics*, 154 (1), 31-37.
- Steckel, H., Müller, B. W., 1998. Metered-dose inhaler formulations with beclomethasone-17,21-dipropionate using the ozone friendly propellant R 134a. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 46 (1), 77-83.
- Steckel, H., Wehle, S., 2004. A novel formulation technique for metered dose inhaler (MDI) suspensions. *International Journal of Pharmaceutics*, 284 (1-2), 75-82.

- Stefely, J. S., 2002. Novel excipients for inhalation drug delivery: expanding the capability of the MDI. *Drug Delivery Technology*, 2 (6).
- Steffens, K.-J., 1978. Die physikalischen Eigenschaften von Magnesiumstearat und ihr Einfluss auf das tribologische Verhalten bei der Tablettierung. Philipps-Universität, Marburg. Inaugural-Dissertation.
- Stein, S. W., Myrdal, P. B., 2004. A theoretical and experimental analysis of formulation and device parameters affecting solution MDI size distributions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93 (8), 2158-2175.
- Stein, S. W., Myrdal, P. B., 2006. The Relative Influence of Atomization and Evaporation on Metered Dose Inhaler Drug Delivery Efficiency. *Aerosol Science and Technology*, 40 (5), 335-347.
- Suarez, S., Hickey, A., 2000. Drug Properties Affecting Aerosol Behavior. *Respiratory Care*, 45 (6), 652-666.
- Swaminathan, V., Cobb, J., Saracovan, I., 2006. Measurement of the surface energy of lubricated pharmaceutical powders by inverse gas chromatography. *International Journal of Pharmaceutics*, 312 (1-2), 158-165.
- Swaminathan, V., Kildsig, D., 2001. An examination of the moisture sorption characteristics of commercial magnesium stearate. *AAPS PharmSciTech*, 2, 73-79.
- Tarara, T. E., Hartman, M. S., Gill, H., Kennedy, A. A., Weers, J. G., 2004. Characterization of Suspension-Based Metered Dose Inhaler Formulations Composed of Spray-Dried Budesonide Microcrystals Dispersed in HFA-134a. *Pharmaceutical Research*, 21 (9), 1607-1614.
- Tay, T., Das, S., Stewart, P., 2010. Magnesium stearate increases salbutamol sulphate dispersion: What is the mechanism? *International Journal of Pharmaceutics*, 383 (1-2), 62-69.
- Telko, M. J., Hickey, A. J., 2005. Dry Powder Inhaler Formulation. *Respiratory Care*, 50 (9), 1209-1227.
- Thews, G., Mutschler, E., Vaupel, P., 1999. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 5. Auflage. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Thielmann, F., Burnett, D. The influence of packing density and column diameter on the results obtained by inverse gas chromatography. Technical note 805. Surface measurement systems.
- Thielmann, F., Burnett, D. J., Heng, J. Y. Y., 2007a. Determination of the Surface Energy Distributions of Different Processed Lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33 (11), 1240-1253.
- Thielmann, F., Naderi, M., Jannick, P., 2007b. Impact of Humidity on Drug-Propellant Interactions in Metered Dose Inhaler Systems. *Respiratory Drug Delivery Europe*, 329-332.
- Thielmann, F., Naderi, M., Reutenauer, S. B. Influence of sample mass on the results obtained by inverse gas chromatography. Technical Note 804. Surface measurement systems.
- Thippawong, J. B., Babul, N., Morishige, R. J., Findlay, H. K., Reber, K. R., Millward, G. J., Otulana, B. A., 2003. Analgesic Efficacy of Inhaled Morphine in Patients after Bunionectomy Surgery. *Anesthesiology*, 99 (3).
- Ticehurst, M. D., Rowe, R. C., York, P., 1994. Determination of the surface properties of two batches of salbutamol sulphate by inverse gas chromatography. *International Journal of Pharmaceutics*, 111 (3), 241-249.
- Traini, D., Rogueda, P., Young, P., Price, R., 2005. Surface Energy and Interparticle Force Correlation in Model pMDI Formulations. *Pharmaceutical Research*, 22 (5), 816-825.
- Traini, D., Young, P., 2009. Delivery of antibiotics to the respiratory tract: an update. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6 (9), 897-905.
- Traini, D., Young, P., Rogueda, P., Price, R., 2007. In Vitro Investigation of Drug Particulates Interactions and Aerosol Performance of Pressurised Metered Dose Inhalers. *Pharmaceutical Research*, 24 (1), 125-135.
- Traini, D., Young, P. M., Rogueda, P., Price, R., 2006. Investigation into the influence of polymeric stabilizing excipients on inter-particulate forces in pressurised metered dose inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 320 (1-2), 58-63.
- Trofast, E., Falk, E. J., 1996. Agglomeration of finely divided powders. US Patent 5551489.

- USP, United States Pharmacopeia, 2012. Glyceryl Monostearate, USP 35 NF 30. 1815-1816.
- USP 36, United States Pharmacopeia, 2013
- van der Vegte, E. W., Hadziioannou, G., 1997. Scanning Force Microscopy with Chemical Specificity: An Extensive Study of Chemically Specific Tip-Surface Interactions and the Chemical Imaging of Surface Functional Groups. *Langmuir*, 13 (16), 4357-4368.
- van Oss, C. J., Chaudhury, M. K., Good, R. J., 1988. Interfacial Lifshitz-van der Waals and polar interactions in macroscopic systems. *Chemical Reviews*, 88 (6), 927-941.
- Vervaet, C., Byron, P. R., 1999. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 186 (1), 13-30.
- Voigt, R., 2006. Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf. 10. Auflage. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag.
- Voshaar, T., App, E. M., Berdel, D., Buhl, R., Fischer, J., 2001. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie*, 55, 579-586.
- Wagner, K. G., Dowe, U., Zadnik, J., 2005. Highly loaded interactive mixtures for dry powder inhalers: Prediction of the adhesion capacity using surface energy and solubility parameters. *Pharmazie*, 60 (5), 339-344.
- Wang, J., Wen, H., Desai, D., 2010. Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75 (1), 1-15.
- Ward, G., Schultz, R., 1995. Process-Induced Crystallinity Changes in Albuterol Sulfate and Its Effect on Powder Physical Stability. *Pharmaceutical Research*, 12 (5), 773-779.
- Warren, S. J., Farr, S. J., 1995. Formulation of solution metered dose inhalers and comparison with aerosols emitted from conventional suspension systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 124 (2), 195-203.
- Watano, S., Nakamura, H., Hamada, K., Wakamatsu, Y., Tanabe, Y., Dave, R. N., Pfeffer, R., 2004. Fine particle coating by a novel

- rotating fluidized bed coater. *Pharmaceutical Particle Formation*, 141 (3), 172-176.
- Wätzig, H., Mehnert, W., Bühler, W., 2009. Mathematik und Statistik kompakt. Grundlagen und Anwendungen in Pharmazie und Medizin. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Wehle, S., 2002. Einsatz von Cyclodextrin-Derivaten zur Suspensionsstabilisierung in Dosieraerosolen. Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Westmeier, R., 2008. Inhalative Kombinationspräparate durch Co-Präzipitation. Christian-Albrechts-Universität, Kiel. Dissertation.
- Wiggins, N. A., 1991. The development of a mathematical approximation technique to determine the mass median aerodynamic diameter (MMAD) and geometric standard deviation (GSD) of drug particles in an inhalation aerosol spray. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17 (14), 1971-1986.
- Wilde, J., Fischer, S. Vorlesungsskriptum zu "Materialprüfung und Analyse". Institut für Mikrosystemtechnik. Albert-Ludwigs-Universität. Freiburg.
- Wilkinson, A., 1997. The Manufacture of Metered Dose Inhalers. *in: Purewal, T. S. und Grant, D. J. (Hg.). Metered Dose Inhaler Technology*. Buffalo Grove, CRC PR INC, 69-116.
- Williams, R. O., Repka, M., Liu, J., 1998. Influence of Propellant Composition on Drug Delivery from a Pressurized Metered-Dose Inhaler. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24 (8), 763-770.
- Williams, R. O., Repka, M. A., Barron, M. K., 1999. Application of co-grinding to formulate a model pMDI suspension. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48 (2), 131-140.
- Windbergs, M., Strachan, C., Kleinebudde, P., 2009. Investigating the Principles of Recrystallization from Glyceride Melts. *AAPS PharmSciTech*, 10 (4), 1224-1233.
- Wyatt, D. A., Vincent, B., 1992. Electrical effects in non-aqueous systems. *Journal of Biopharmaceutical Sciences*, 3 (1/2), 27-31.
- Yajima, T., Itai, S., Takeuchi, H., Kawashima, Y., 2002. Determination of Optimum Processing Temperature for Transformation of Glycerol

- Monostearate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50 (11), 1430-1433.
- Yang, J., Sliva, A., Banerjee, A., Dave, R. N., Pfeffer, R., 2005. Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders. *Powder Technology*, 158 (1–3), 21-33.
- Ylä-Mäihäniemi, P. P., Heng, J. Y. Y., Thielmann, F., Williams, D. R., 2008. Inverse Gas Chromatographic Method for Measuring the Dispersive Surface Energy Distribution for Particulates. *Langmuir*, 24 (17), 9551-9557.
- Yokoyama, T., Urayama, K., Naito, M., Kato, M., 1987. The Angmill Mechanofusion System and its Applications. *Kona* (5), 59-68.
- Young, P. M., Cocconi, D., Colombo, P., Bettini, R., Price, R., Steele, D. F., Tobyn, M. J., 2002. Characterization of a surface modified dry powder inhalation carrier prepared by “particle smoothing”. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54 (10), 1339-1344.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C., 2001. Particulate Interactions in Dry Powder Formulations for Inhalation. London und New York, Taylor & Francis.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Tee, S.-K., Marriott, C., 1998. The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulphate in an air stream in vitro. *International Journal of Pharmaceutics*, 176 (1), 99-110.
- Zhou, Q., Armstrong, B., Larson, I., 2010a. Effect of host particle size on the modification of powder flow behaviours for lactose monohydrate following dry coating. *Dairy Science & Technology* (90), 237-251.
- Zhou, Q., Denman, J. A., Gengenbach, T., Das, S., Qu, L., Zhang, H. et al., 2011a. Characterization of the surface properties of a model pharmaceutical fine powder modified with a pharmaceutical lubricant to improve flow via a mechanical dry coating approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (8), 3421-3430.
- Zhou, Q., Qu, L., Gengenbach, T., Denman, J. A., Larson, I., Stewart, P. J., Morton, D. A., 2011b. Investigation of the extent of surface coating via mechanofusion with varying additive levels and the influences on bulk powder flow properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 413 (1-2), 36-43.

- Zhou, Q. T., Qu, L., Larson, I., Stewart, P. J., Morton, D. A., 2010b. Improving aerosolization of drug powders by reducing powder intrinsic cohesion via a mechanical dry coating approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 394 (1-2), 50-59.
- Zimon, A., 1982. Adhesion of Dust and Powder. 2. Auflage. New York, Consultants Bureau.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hartwig Steckel für seine Unterstützung bei der Bearbeitung des aktuellen und interessanten Themas sowie die stetige Gesprächsbereitschaft bei Fragen und Problemen bedanken.

Zudem danke ich Frau Prof. Dr. Urbanetz für die Übernahme des zweiten Gutachtens. Herrn Dr. Sebastian Wille danke ich für zahlreiche REM-Aufnahmen und die EDX-Messungen.

Maren, Sabrina und meinen Eltern danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die investierte Zeit und Mühe.

Ich habe am Institut viele tolle Menschen kennengelernt, die dazu beigetragen haben, dass ich mich in Kiel immer wohlfühlt habe. Vor allem bei Sabrina, Ronja und Kirsten möchte ich mich für die vielen schönen Stunden und die aufmunternden Gespräche bedanken.

Sabrina, Ronja, Kirsten, Eike und Gereon möchte ich für die gemeinsam verbrachte Zeit vor allem auch außerhalb des Instituts danken. Die Skiurlaube, Städtetouren und die gemeinsamen Abende habe ich sehr genossen und werde mich immer gerne daran erinnern.

Außerdem danke ich Ann-Kathrin, die vor allem während meiner letzten Zeit am Institut immer ein offenes Ohr für mich hatte. Auch die Gespräche mit Janine mit ihrer ruhigen Art haben mir sehr geholfen.

Die vielen interessanten und konstruktiven Diskussionen mit Maren haben so einige meiner Bedenken beseitigt und mir oft die notwendige Sicherheit für meine Arbeit gegeben. Danke dafür.

Meinem langjährigen Laborkollegen Sven S. danke ich für die Hilfe bei Fragen zu Dosieraerosolen und die angenehme Zeit in Raum 208.

Dem TA-Team danke ich für die Hilfe bei HPLC-Arbeiten und Bestellungen. Dirk danke ich für die Anfertigung von speziellen Konstruktionen und der Hilfe bei anfallenden Reparaturen. Außerdem möchte ich mich bei Kalle für zahlreiche unkomplizierte und schnelle Hilfestellungen bedanken.

Ein herzlicher Dank geht auch an Rüdi. Durch seine Bereitschaft eine Zeichnung „mal eben“ zu erstellen oder zu ändern konnte diese Arbeit durch detailgetreue Graphiken bereichert werden. Danke auch für die zeitintensive Aufbereitung von DSC-Kurven und Röntgendiffraktogrammen.

Außerdem möchte ich mich bei allen Kollegen für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die gute Zusammenarbeit bei der Betreuung der Studentenpraktika bedanken.

Ein besonders großer Dank geht an meine Eltern, die mich immer unterstützt haben und ohne die ich niemals so weit gekommen wäre. Ihr habt wirklich sehr viel für mich getan.

Danke.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Katharina Stank
Geburtsdatum	21. Dezember 1983
Geburtsort	Braunschweig
Staatsangehörigkeit	deutsch

SCHULBILDUNG

1990-1994	Grundschule Groß Schwülper
1994-1996	Orientierungsstufe Groß Schwülper
1996-2003	Gymnasium Martino-Katharineum, Braunschweig
2003	Allgemeine Hochschulreife

HOCHSCHULSTUDIUM

10/2003-04/2008	Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
08/2005	1. Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung
04/2008	2. Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung

PRAKTISCHE AUSBILDUNG

05/2008-10/2008	Merck KGaA, Darmstadt
11/2008-04/2009	Fortunatus Apotheke, Berlin
06/2009	3. Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung und Approbation als Apothekerin

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

07/2009-12/2009	Novartis Pharma AG, Basel
01/2010-03/2014	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Erklärung

Hiermit erkläre ich gemäß § 8 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel verwendet 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 bisher bei keiner anderen Universität zur Begutachtung eingereicht.

Katharina Stank

