

**UNTERSUCHUNGEN ZU PULVERSTRUKTUR UND
DEAGGLOMERATIONSVERHALTEN MIKRONISierter
PULVERFORMULIERUNGEN ZUR INHALATION**



DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES

DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

VORGELEGT VON

LARS WAGENSEIL

KIEL 2014

Erster Gutachter: Prof. Dr. Hartwig Steckel

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Thomas Kunze

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 2014

Zum Druck genehmigt: 1. Juli 2014

gez. Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl, Dekan

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht in:

ORIGINALBEITRÄGE

Steckel, H. und Wagenseil, L.

"Design verification of a novel reservoir dry powder inhaler to reduce inhaler misuse by patients"

Respiratory Drug Delivery (2012), 479-484

TAGUNGSBEITRÄGE

Wagenseil, L. und Steckel, H.

"Formulation optimization and performance of the Micronizer - a novel active dry powder inhaler"

DDL23, Edinburgh, Scotland (2012)

Wagenseil, L. und Steckel, H.

"De-agglomeration properties of micronized powders for inhalation"

8th World Meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul, Turkey (2012)

Wagenseil, L., Menge, A.-K., Solomon, I., Steckel, H.

"Optimization and performance of the resQhaler - a single-use disposable dry powder inhaler"

DDL22, Edinburgh, Scotland (2011)

Meiner Familie, meiner Freundin und meinem Opa Helmut gewidmet

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.....	5
2	THEORETISCHE EINFÜHRUNG	6
2.1	AUFBAU UND FUNKTION DES MENSCHLICHEN RESPIRATIONSTRAKTS	6
2.2	DIE PULMONALE APPLIKATION PHARMAZEUTISCHER AEROSOLE	7
2.2.1	Theoretische Grundlagen der pulmonalen Applikation	7
2.2.2	Applikationsmöglichkeiten	11
2.3	GRUNDLAGEN ZUR PULVERINHALATION	12
3	MATERIAL UND METHODEN	16
3.1	MATERIALIEN.....	16
3.1.1	α -Lactose Monohydrat	16
3.1.2	Salbutamolsulfat	17
3.1.3	Budesonid	18
3.2	METHODEN.....	21
3.2.1	Methoden zur Statistik.....	21
3.2.1.1	Statistische Versuchsplanung	21
3.2.1.2	Generelle statistische Betrachtung.....	22
3.2.2	Methoden zur Herstellung.....	22
3.2.2.1	Mahlung der Ausgangsmaterialien	22
3.2.2.1.1	Ovalrohrstrahlmühle.....	23
3.2.2.1.2	Spiralstrahlmühle.....	24

3.2.2.2	Amorphisierung der Ausgangsmaterialien	24
3.2.2.3	Mischen der Pulverbestandteile	25
3.2.2.3.1	Turbula-Mischer	25
3.2.2.3.2	Intensivmischer Picomix	26
3.2.2.3.3	Mischgütebestimmung	27
3.2.3	Methoden zur Analytik und Charakterisierung	28
3.2.3.1	Verwendete Pulverinhalatoren	28
3.2.3.2	Laserdiffraktometrie	30
3.2.3.2.1	Trockendispergierung mittels Helos Rodos	30
3.2.3.2.2	Inhalatordispergierung mittels Helos Inhaler	31
3.2.3.3	Kaskadenimpaktion	32
3.2.3.4	Bestimmung des spezifischen Gerätewiderstands	34
3.2.3.5	Dynamische Differenzkalorimetrie	35
3.2.3.6	Bestimmung der Restfeuchte	35
3.2.3.7	Dynamische Wasserdampfsorption	36
3.2.3.8	Röntgendiffraktometrie	37
3.2.3.9	Wahre Dichte	37
3.2.3.10	Rasterelektronenmikroskop	37
3.2.3.11	Faraday-Cup	38
3.2.3.12	Pulverrheologie	39
3.2.3.12.1	Bestimmung der Kompressibilität	39
3.2.3.12.2	Bestimmung des Fluidisierungsverhalten	40
3.2.3.13	Pulverkonditionierung	41
3.2.3.14	Klimakammer	42

4	ERGEBNISSE.....	43
4.1	AUSGANGSMATERIALIEN	43
4.1.1	Herstellung der Ausgangsmaterialien.....	43
4.1.1.1	Grundlagen und Vorüberlegungen	43
4.1.1.1.1	Mahlung von Lactose	46
4.1.1.1.1.1	Einfluss auf den X_{50}	49
4.1.1.1.1.2	Einfluss auf die Span.....	51
4.1.1.1.1.3	Optimierung zur Festlegung geeigneter Mahlparameter	52
4.1.1.1.2	Mahlung von Salbutamolsulfat	56
4.1.1.1.2.1	Einfluss auf den X_{50}	59
4.1.1.1.2.2	Einfluss auf die Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$	60
4.1.1.1.2.3	Optimierung zur Festlegung geeigneter Mahlparameter	61
4.1.1.2	Schlussfolgerung	63
4.1.2	Physiko-chemische Charakterisierung der Ausgangsmaterialien	64
4.1.2.1	Grundlagen und Vorüberlegungen	64
4.1.2.2	DVS.....	64
4.1.2.3	Röntgendiffraktometrie	66
4.1.2.4	DSC.....	68
4.1.2.5	Wahre Dichte	71
4.1.2.6	Konditionierung.....	72
4.1.2.7	Rasterelektronenmikroskopie.....	74
4.1.2.8	Schlussfolgerung	75
4.1.3	Aerodynamische und pulverrheologische Untersuchungen zum Einfluss der mittleren Partikelgröße der Ausgangsmaterialien.....	76

4.1.3.1	Grundlagen und Vorüberlegungen	76
4.1.3.2	Spezifischer Widerstand	78
4.1.3.3	Laserdiffraktometrie	78
4.1.3.4	Impaktoranalyse.....	82
4.1.3.4.1	„Rack“	82
4.1.3.4.2	Unihaler	85
4.1.3.5	Pulverrheologie	88
4.1.3.5.1	Kompressibilität.....	88
4.1.3.5.2	Fluidisierbarkeit	89
4.1.3.6	Schlussfolgerung	90
4.2	PULVERMISCHUNGEN.....	91
4.2.1	Einfluss der Mischzeit auf die Pulverhomogenität	91
4.2.1.1	Grundlagen und Vorüberlegungen	91
4.2.1.2	Ermittlung der optimalen Mischzeit	93
4.2.1.3	Schlussfolgerung	96
4.2.2	Einfluss von elektrostatischer Aufladung und Konditionierung auf die Pulveraerosolisierung	97
4.2.2.1	Grundlagen und Vorüberlegungen	97
4.2.2.2	Auswirkungen des Einflusses elektrostatischer Aufladung auf das aerodynamische Verhalten	99
4.2.2.2.1	Quantifizierung der elektrostatischen Aufladung.....	99
4.2.2.2.2	Impaktoranalyse.....	100
4.2.2.2.2.1	Unihaler 4 kPa	100
4.2.2.2.2.2	Unihaler 1,3 kPa.....	103
4.2.2.3	Schlussfolgerung	107

4.2.3 Aerodynamische Untersuchungen zum Einfluss der mittleren Partikelgröße in Pulvermischungen	108
4.2.3.1 Grundlagen und Vorüberlegungen	108
4.2.3.2 Einfluss der mittleren Partikelgröße auf die Mischgüte	108
4.2.3.3 Laserdiffraktometrie	112
4.2.3.3.1 Mischungen L1 mit SBS1	112
4.2.3.3.2 Mischungen L1 mit SBS3	116
4.2.3.3.3 Mischungen L3 mit SBS1	118
4.2.3.3.4 Mischungen L3 mit SBS3	122
4.2.3.4 Impaktoranalyse.....	125
4.2.3.4.1 „Rack“	125
4.2.3.4.1.1 Einfluss auf die Rachendeposition.....	126
4.2.3.4.1.2 Einfluss auf die Vorabscheiderdeposition.....	128
4.2.3.4.1.3 Einfluss auf die FPF_{ges}	130
4.2.3.4.2 Unihaler	132
4.2.3.4.2.1 Einfluss auf die abgegebene Dosis.....	132
4.2.3.4.2.2 Einfluss auf die relative Rachendeposition.....	135
4.2.3.4.2.3 Einfluss auf die relative Vorabscheiderdeposition.....	136
4.2.3.4.2.4 Einfluss auf die FPF_{ges}	138
4.2.3.5 Schlussfolgerung	140
4.3 UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS EINES INTENSIVMISCHERS AUF MISCUNGSHOMOGENITÄT UND DISPERGIERBARKEIT.....	146
4.3.1 Grundlagen und Vorüberlegungen	146
4.3.2 Findung geeigneter Mischparameter.....	148
4.3.3 Untersuchungen zur Herstellung und Dispergierbarkeit	151

4.3.3.1	Untersuchungen der Primär-Partikelgrößenverteilung per Laserdiffraktometrie.....	154
4.3.3.2	Untersuchungen zur Feuchtesorption mittels DVS.....	157
4.3.3.3	Untersuchungen der relativen Deagglomeration per Laserdiffraktometrie.....	159
4.3.3.4	Aerodynamische Untersuchungen per Impaktoranalyse.....	161
4.3.4	Schlussfolgerung.....	169
4.4	INHALATORKONZEPTE ZUR PULMONALEN APPLIKATION REIN MIKRONISIERTER PULVER.....	171
4.4.1	Grundlagen und Vorüberlegungen	171
4.4.2	Micronizer	171
4.4.3	resQhaler.....	174
4.4.4	Schlussfolgerung.....	180
5	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	181
6	ABSTRACT	185
7	ANHANG.....	188
7.1	VERWENDETE HPLC-METHODEN.....	188
7.2	VERWENDETE SYMBOLE UND ABKÜRZUNGEN	190
7.3	VERWENDETE SUBSTANZEN.....	193
7.4	VERWENDETE MATERIALIEN	194
7.5	ROHDATEN DER VERWENDETEN STATISTISCHEN VERSUCHSPLÄNE.....	195
7.5.1	Rohdaten aus Kapitel 4.1.1.1.1	195
7.5.2	Rohdaten aus Kapitel 4.1.1.1.2	196

7.5.3 Rohdaten aus Kapitel 4.3.2	197
7.5.4 Rohdaten aus Kapitel 4.2.3.4.1	198
7.5.5 Rohdaten aus Kapitel 4.2.3.4.2	199
8 LITERATURVERZEICHNIS	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
DANKSAGUNG	217
LEBENS LAUF	220
ERKLÄRUNG NACH § 8 DER PROMOTIONSORDNUNG	221

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 EINLEITUNG

Die aktuelle Marktsituation für inhalative Darreichungsformen in Deutschland ist mit allein 55 Präparaten gemäß der Präparatelite in der Hauptgruppe 28 (Broncholytika/Antiasthmatica) der Rote Liste Online (N.N., 2014a) gekennzeichnet. Bei nahezu der Hälfte dieser Produkte handelt es sich um Pulver zur Inhalation. Von diesen gehen vier auf anticholinerge Wirkstoffe, zwölf auf β 2-Sympathomimetika und zehn auf Glucocorticoide zurück. Zusätzlich befinden sich beispielsweise auch hochdosierte Antibiotika wie Tobramycin zur pulmonalen Applikation bei einer chronischen Lungenentzündung auf dem deutschen Markt.

Diese Aufstellung verdeutlicht die nach wie vor große Popularität von Pulvern zur Inhalation. Aufgrund der Vielfalt an Wirkstoffen, Formulierungsstrategien und Applikationssystemen besteht die Notwendigkeit eines genaueren, mechanistischen Verständnisses betreffend Pulverstruktur und Deagglomerationsverhalten der verschiedenen Formulierungen, um dieses zur Optimierung von Darreichungsform und Inhalator zu nutzen.

Pulver zur Inhalation lassen sich in trägerbasierte und trägerfreie Formulierungen einteilen. Bei den trägerbasierten Formulierungen liegt der Wirkstoff gebunden an einen groben Träger vor, bei trägerfreien dagegen wird der Wirkstoff meist als ausgerundete Wirkstoff-Wirkstoff- oder Wirkstoff-Hilfsstoff-Agglomerate („Softpellets“) formuliert. Während der Inspiration findet eine Ablösung des Wirkstoffs vom Träger bzw. eine Deagglomeration der ausgerundeten Aggregate statt, sodass eine Wirkung in der Lunge erzielt wird.

Einer der wichtigsten physiko-chemischen Parameter inhalierbarer Aerosole ist, neben der Partikelform, Partikelladung, Partikeldichte und Hygroskopizität, die Partikelgröße (Pilcer und Amighi, 2010). Aufgrund der pulmonalen Applikation muss der aerodynamische Partikeldurchmesser des Wirkstoffanteils im Aerosol im Bereich $< 5 \mu\text{m}$ liegen (Islam und Gladki, 2008), um in der Lunge abgeschieden zu werden und somit seine Wirkung entfalten zu können. Letztendlich bestimmen die Wechselwirkungen aus Effizienz der Pulverdeagglomeration, Wirkort in der Lunge, Auftreten und Ausmaß möglicher Nebenwirkungen (z.B. Candida-Befall der oberen Atemwege bei Glucocorticoid-Gabe) und das Inhalationsmanöver (Stärke des Einatemstroms, Zeitintervall des Luftanhaltens) die bevorzugte Partikelgröße bzw. Partikelgrößenverteilung (Frijlink und de Boer, 2004). Sowohl in-vivo mit monodispersen Salbutamol-Tropfen (Zanen et al., 1996), als auch in-vitro am Beispiel einer Pulverformulierung (Dickhoff et al., 2002) konnte ein direkter Einfluss der Partikelgröße auf das FEV_1 bzw. auf die Dispergierung des Wirkstoffs und damit auf das Depositionsverhalten von diesem gezeigt werden. Für ersteres Beispiel lässt sich der beobachtete Effekt durch die effektivste Lungendeposition einer bestimmten Partikelgröße ($2,8 \mu\text{m}$) am Wirkort erklären. Grund für letzteres Beispiel ist, dass im Größenbereich $< 10 \mu\text{m}$ die partikulären Wechselwirkungen durch Van-der-Waals-Kräfte (VdW-Kräfte) gegenüber den Separationskräften basierend auf der Gravitation dominieren (Zeng et al., 2001). In Folge dessen nehmen die VdW-Kräfte mit sinkender Partikelgröße zu. Daher haben kleinste Änderungen der Partikelgröße (in diesem Fall von $1,08 \mu\text{m}$ auf $1,56 \mu\text{m}$) einen Einfluss auf die Ablösung vom Träger und damit auf die Lungendeposition eines Pulvers zur Inhalation.

Hinsichtlich des Einflusses der Breite einer Partikelgrößenverteilung (Polydispersität, Span) sind in der Literatur unterschiedliche Erkenntnisse zu finden. Chew und Chan, 2002 konnten mit sprühgetrocknetem BSA (Span 1,5 und 1,8) und Mannitol (Span 1,1 und 1,7) einen positiven Effekt einer engen Verteilung in Bezug auf Rachendeposition und Feinpartikelfraktion zeigen. Tong et al., 2010 dagegen berichteten, dass der Einfluss der Polydispersität, untersucht anhand von Mannitolpulvern mit Polydispersitäten von 0,412 bis 1,168, auf sein Deagglomerationsverhalten kaum von Bedeutung ist. Zur Interpretation dieser Daten ist in jedem Fall der verwendete Inhalator zu beachten.

Bezogen auf einen pharmakologischen Effekt kann eine zu enge Verteilung des Wirkstoffs nachteilig sein aufgrund unzureichender Verteilung über den gesamten Wirkort (Finlay, 2001).

Insgesamt muss im Gegensatz dazu festgestellt werden, dass die Kontrolle von Partikelgröße, und damit einhergehend die Breite der Partikelgrößenverteilung durch das in der Herstellung von Wirk- und Hilfsstoffen zur Inhalation gängige Prinzip der Luftstrahlmahlung nur eingeschränkt möglich ist (Malcolmson und Embleton, 1998), (Pilcer et al., 2012).

Ein weiterer wesentlicher Aspekt von trägerbasierten Pulvern zur Inhalation ist die Zugabe einer ternären Komponente (neben Träger und Wirkstoff), der sogenannten „Fines“. Diese meist aus mikronisierter Lactose bestehende Fraktion bewirkt eine Verbesserung der Deagglomeration (Adi et al., 2006). Dabei sind hinsichtlich der Partikelgröße einer ternären Komponente innerhalb interaktiver Pulvermischungen in der Literatur verschiedene Ergebnisse dokumentiert (Zeng et al., 1999), (Adi et al., 2006). Anhand dieser Literaturdaten bewertet sollte die für eine effektive

Deagglomeration optimale mittlere Partikelgröße der ternären Komponente im Bereich von 3-8 μm liegen.

Maßgeblichen Einfluss auf die Aerosolisierung und damit auf die Gesamtleistungsfähigkeit eines solchen Pulvers haben innerhalb dieser ternären Pulvermischungen die durch die ternäre Komponente gebildeten Wirkstoff-Hilfsstoff-Agglomerate (Adi et al., 2006). Außerdem sind Erkenntnisse über deren Struktur und Dispergierverhalten anwendbar auf sog. Softpellets (Hartmann, 2008), welche eine eigenständige Formulierung darstellen.

In Bezug auf die Pulver- bzw. Agglomeratstruktur innerhalb dieser ternären Mischungen ergibt die Literatur ein sehr heterogenes Bild hinsichtlich der dort verwendeten Formulierungsparameter wie applizierter Wirk- und Hilfsstoff, Partikelgröße, Wirkstoffmasse und verwendeter Inhalator einschließlich angelegter Flussrate. Daraus ergab sich für diese Arbeit die Problemstellung einer vom Träger isolierten, systematischen Evaluierung des flussratenabhängigen Einflusses der Partikelgröße von Wirk- und Hilfsstoff und des Mischungsverhältnisses. Dabei wurden als Formulierungsparameter für den Hilfsstoff und Wirkstoff jeweils 3 Qualitäten mit mittleren Partikelgrößen von 3 bis 8 μm bzw. 1 bis 3 μm festgelegt. Des Weiteren ergab sich ein Konzentrationsbereich von 5 bis 75% Wirkstoffanteil in den zu untersuchenden Mischungen.

1.2 ZIELSETZUNG

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss der mittleren Partikelgröße von Wirk- und Hilfsstoff (X_{50}) innerhalb von trägerfreien, mikronisierten Pulverformulierungen zur Inhalation auf das flussratenabhängige Deagglomerationsverhalten im Luftstrom untersucht. Hierbei wurde bewusst eine isolierte Betrachtung ohne Trägermaterial vorgenommen, um keinen möglichen zusätzlichen Einflussfaktor einzubringen. Im Folgenden sollten hieraus Erkenntnisse über die Agglomerat- und Pulverstruktur der Ausgangsstoffe und der aus diesen hergestellten Mischungen abgeleitet werden, die zur weiteren Optimierung von trägerhaltigen oder trägerfreien Pulvern zur Inhalation herangezogen werden können. Dabei war die Intention, zum einen aufgrund ihrer Bedeutung im Bereich der pharmazeutischen Entwicklung als Instrument des Quality by Design (QbD) Ansatzes (Yu, 2008) und zum anderen hinsichtlich einer reproduzierbaren und effizienten Versuchsdurchführung, Methoden der statistischen Versuchsplanung anzuwenden.

Zunächst galt es, den für die Herstellung der benötigten Pulverqualitäten verwendeten Prozess der Luftstrahlmahlung systematisch zu evaluieren. Nach vorhergehender physiko-chemischer Charakterisierung sollte im weiteren Verlauf der Arbeit die Deagglomeration der Pulver im Luftstrom mit zwei verschiedenen Inhalationssystemen charakterisiert werden. Damit konnten Rückschlüsse auf die Interaktion von Pulver, Luftstrom und inhalator-spezifischen Eigenheiten gezogen werden. Auf Grundlage dessen sollte der Einfluss eines Intensivmischers auf zwei ausgewählte Formulierungen untersucht werden. Zum Abschluss der Arbeit sollten zwei Konzepte zur Applikation trägerfreier Pulver näher charakterisiert und weiterentwickelt werden.

2 THEORETISCHE EINFÜHRUNG

2.1 AUFBAU UND FUNKTION DES MENSCHLICHEN RESPIRATIONSTRAKTS

Die Hauptaufgabe des menschlichen Respirationstrakts ist die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff im Gasaustausch mit Kohlendioxid neben der Regulation des Säure-Base-Haushalts (Tortora und Derrickson, 2006).

Das Respirationssystem kann dabei funktional in einen konduktiven (luftleitenden) Bereich, welcher die Atemwege beginnend bei Mund und Nase bis hin zu den terminalen Bronchiolen darstellt, sowie in den respiratorischen Bereich (respiratorische Bronchiolen bis Alveolen), der für den eigentlichen Gasaustausch verantwortlich ist, eingeteilt werden (Tortora und Derrickson, 2006). Abbildung 2-1 zeigt ein entsprechendes Schema zum Lungenaufbau.

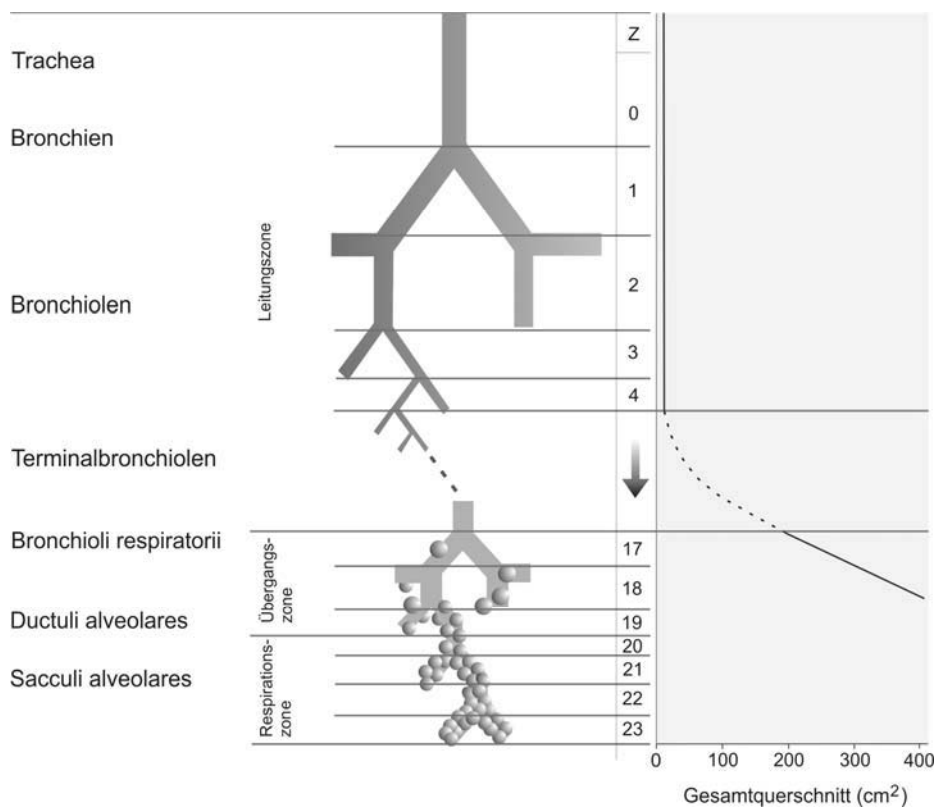


Abbildung 2-1: Schematischer Lungenaufbau mit Gesamtquerschnittsfläche (Thews et al., 1999)

Insgesamt umfasst der Aufbau 23 Verzweigungsstellen (Weibel, 1963) von der Trachea bis zu den Alveolen, die mit einer Gesamtfläche von 80-90 m² (Mutschler, 2008) ein äußerst effektives System zum Gasaustausch, aber auch ein potenzielles Ziel für eine systemische Resorption von Wirkstoffen darstellen.

2.2 DIE PULMONALE APPLIKATION PHARMAZEUTISCHER AEROSOLE

2.2.1 THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER PULMONALEN APPLIKATION

Für eine inhalative Applikation besteht die Notwendigkeit der Überführung eines Arzneistoffs in ein entsprechendes Aerosol, sodass dieser entweder als Flüssigkeit oder als Feststoff in der Gasphase dispergiert vorliegt. Die Deposition eines Aerosols in der Lunge unterliegt dabei generell verschiedenen Einflussfaktoren wie z. B der Partikelgrößenverteilung der dispersen Phase, dem verwendeten Inhalator, dem Inhalationsprofil (Flussrate, Volumen und Atemhaltezeit) und einer möglichen obstruktiven Lungenerkrankung (Dolovich und Dhand, 2010). Nach Inspiration eines Aerosols sind die Partikel in Abhängigkeit ihres aerodynamischen Durchmessers unterschiedlichen Abscheidemechanismen ausgesetzt. Dabei liegt der aerodynamische Partikeldurchmesser idealerweise im Bereich 2-5 µm für eine lokale Wirkung und < 2 µm für eine systemische Wirkung (Islam und Gladki, 2008), wobei hier auf die tatsächliche Deposition, wie erwähnt, zusätzlich die Flussrate Einfluss nimmt (Frijlink und de Boer, 2004). Partikel > 5 µm können außerdem ebenfalls eine systemische Wirkung durch Abscheidung im Rachen und anschließende Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt (GIT) hervorrufen (Hickey, 2004).

Der aerodynamische Durchmesser d_{ae} (Gleichung 2-1) stellt gegenüber dem geometrischen Durchmesser d_{geo} eines Partikels einen besseren Parameter zur Aerosolcharakterisierung dar, da dieser zusätzlich noch die wahre

Dichte ρ_p des Partikels sowie einen dynamischen Partikelformfaktor χ einbezieht und damit das tatsächliche aerodynamische Verhalten berücksichtigt. Er ist definiert als der Durchmesser einer volumenäquivalenten Kugel mit einer Dichte ρ_0 von 1 g/cm^3 , welche die gleichen aerodynamischen Eigenschaften aufweist wie der zu untersuchende Partikel (Pilcer und Amighi, 2010). Der dynamische Formfaktor χ berechnet sich aus dem Quotienten von Widerstandskraft des zu untersuchenden Partikels und einer volumenäquivalenten Kugel in einem Fluid (Kulkarni et al., 2011b). Daraus geht hervor, dass große, poröse Partikel mit entsprechend geringer Dichte das gleiche aerodynamische Verhalten zeigen wie kleinere kompakte Partikel mit einer entsprechend höheren Dichte. Daher kann über eine Erniedrigung der Partikeldichte, eine Erhöhung des Formfaktors und eine Erniedrigung des geometrischen Durchmessers eines Partikels Einfluss auf dessen aerodynamischen Durchmesser genommen werden (Chow et al., 2007).

$$d_{ae} = d_{geo} * \sqrt{\frac{\rho_p}{\rho_0 * \chi}} \quad \text{Gleichung 2-1}$$

Die drei wichtigsten Abscheidemechanismen sind die Impaktion, Sedimentation und Diffusion (Abbildung 2-2).

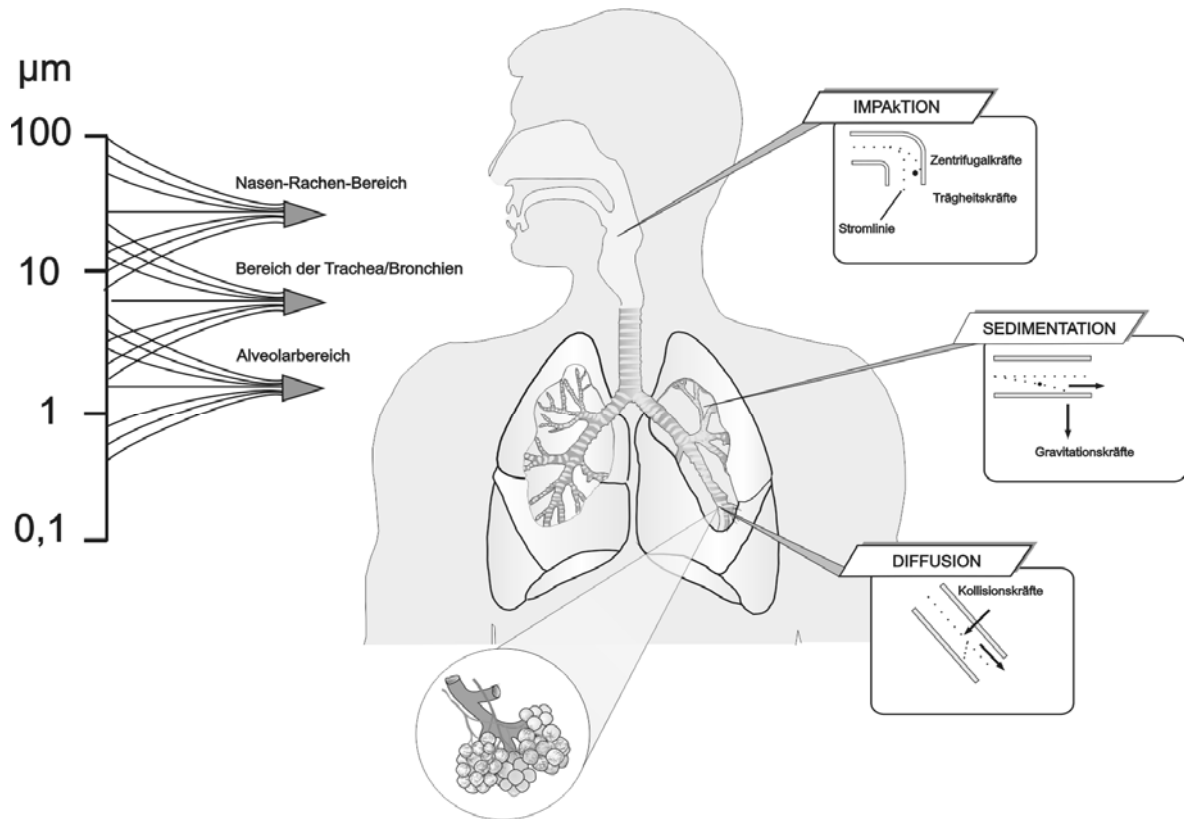


Abbildung 2-2: Mechanismen der pulmonalen Deposition (Bernhard, 2006)

Bei der Impaktion handelt sich es um die sogenannte Trägheitsabscheidung, wobei Partikel aufgrund ihrer größeren Trägheitskräfte den Stromlinien der Atemluft nicht mehr folgen können und somit bei Richtungsänderungen des Luftstroms z. B. an Gabelungen impaktieren. Das Phänomen der Impaktion kann mathematisch über die dimensionslose Stokes-Zahl Stk beschrieben werden (Gleichung 2-2). Je größer diese ist, desto wahrscheinlicher ist eine Trägheitsabscheidung (Carvalho et al., 2011).

$$Stk = \frac{\rho_p * d^2 * V}{18 * \eta * r} \quad \text{Gleichung 2-2}$$

Dabei ist ρ_p die Partikeldichte, d der Partikeldurchmesser, V die Luftgeschwindigkeit, η die Viskosität der Luft und r der Radius der

Luftwege. Anhand der Gleichung ist abzuleiten, dass große Partikel durch die Proportionalität zu d^2 eher zur Trägheitsabscheidung neigen als kleinere Partikel. Der Effekt der Impaktion ist relevant für die Deposition von größeren Partikeln im extrathorakalen Bereich (Kohlhäußl, 2007).

Der für die Arzneistoffdeposition wichtigste Abscheidungsmechanismus ist die Sedimentation. Hierbei handelt es sich um die Deposition von Partikeln aufgrund von Gravitationskräften. Mathematisch kann dieser Mechanismus näherungsweise über das Stokes-Gesetz (Gleichung 2-3) beschrieben werden (Carvalho et al., 2011).

$$V_{ts} = \frac{(\rho_p - \rho_a) * d^2 * g}{18 * \eta} \quad \text{Gleichung 2-3}$$

Hierbei ist V_{ts} die Sedimentationsgeschwindigkeit, ρ_p die Partikeldichte, ρ_a die Dichte der Luft, d der Partikeldurchmesser, g die Erdbeschleunigung und η die Viskosität der Luft. Sedimentation betrifft kleinere Partikel, die in die tieferen Atemwege gelangen und somit dort eine Wirkung erzielen können. Aufgrund der Zeitabhängigkeit der Sedimentation, kann durch ein entsprechendes Atemmanöver mit z.B. längerer Atemhaltezeit die Lungendeposition gesteigert werden (Zeng et al., 2001).

Partikel mit einem Durchmesser $< 1 \mu\text{m}$ können durch ungerichtete Diffusion basierend auf der Brownschen Molekularbewegung abgeschieden werden (Gleichung 2-4), wodurch dieser Mechanismus für die Deposition in tieferen Atemwegen von Bedeutung ist (Zeng et al., 2001).

$$D = \frac{K * T}{3 * \pi * \eta * d} \quad \text{Gleichung 2-4}$$

In obiger Gleichung handelt es sich bei D um den Diffusionskoeffizienten, K ist die Boltzmann-Konstante, T die absolute Temperatur, η die Viskosität der Luft und d ist der Partikeldurchmesser. Es ist ersichtlich, dass eine

umgekehrte Proportionalität zum Durchmesser des Partikels besteht, wodurch dieser Mechanismus bei der Deposition in tieferen Atemwegen, wohin nur sehr kleine Partikel gelangen können, einen Effekt haben kann (Zeng et al., 2001). Aufgrund ihrer jedoch höheren Verweilzeit in der Schwebeluft, kommt es nur bei wenigen Partikeln zur alveolaren Abscheidung (Heyder et al., 1986).

2.2.2 APPLIKATIONSMÖGLICHKEITEN

Die moderne pulmonale Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe begann in den 1950er Jahren mit der Einführung des ersten Albuterol-haltigen pMDIs (Medihaler®) (Thiel, 1996). Somit standen weitere, effektive Möglichkeiten zur lokalen Therapie von Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale zu Verfügung.

Auch die systemische Applikation von Wirkstoffen via der pulmonalen Route ist zunehmend in den Fokus gerückt, denn sie ermöglicht Vorteile, wie beispielweise die Umgehung des First-Pass-Effekts, einen schnellen Wirkeintritt und eine ausreichende Resorption oral schlecht bioverfügbarer Arzneistoffe wie z. B. von Proteinen (Patton und Byron, 2007), (Agu et al., 2001).

Dass diese Applikationsart jedoch auch Nachteile mit sich bringen kann, wie z.B. schwankende Bioverfügbarkeit bedingt durch das Inhalationsmanöver (Heinemann et al., 2008), zeigt letztendlich auch die Marktrücknahme von inhalierbarem Insulin (Exubera®), wobei hier sicherlich auch noch weitere Gründe eine Rolle spielten (Heinemann, 2008).

2.3 GRUNDLAGEN ZUR PULVERINHALATION

In dieser Arbeit stehen Pulver zur Inhalation im Mittelpunkt. Daher wird auf eine Ausführung zu Verneblern und Dosieraerosolen verzichtet.

Der erste Pulverinhalator (Spinhaler®) wurde im Jahr 1970 im Markt eingeführt, jedoch erst mit dem Montreal-Protokoll im Jahr 1987 hat das Interesse an der Entwicklung verschiedener Pulverinhalatoren als Alternative zu den FCKW-haltigen Dosieraerosolen zugenommen (Frijlink und de Boer, 2004). Dabei zeigt sich mittlerweile eine große Anzahl an Inhalatoren, deren Unterscheidungskriterien im Wesentlichen in den verschiedenen Deagglomerationsmechanismen, Formulierungen, Dosiermechanismen, und spezifischen Widerständen liegt.

Wie in Kapitel 1.1 erwähnt, dominieren im Größenbereich $< 10 \mu\text{m}$ die VdW-Kräfte gegenüber den Gravitationskräften (vgl. hierzu und im Folgenden Zeng et al., 2001). Dies liegt darin begründet, dass die auftretenden VdW-Kräfte proportional zum Partikeldurchmesser, die Gravitationskräfte jedoch proportional zur dritten Potenz von diesem sind, sodass die Gravitationskräfte mit kleinerer Partikelgröße schneller abnehmen als die VdW-Kräfte. Dies hat zur Folge, dass in diesem Größenbereich die Partikel eine hohe Kohäsion aufweisen. Daneben spielen noch elektrostatische Wechselwirkungen eine Rolle, was auf die isolierende Eigenschaft der Materialien zurückzuführen ist. Weiterhin haben bei erhöhter Luftfeuchte Kapillarkräfte einen Einfluss auf die interpartikulären Kräfte durch die Oberflächensorption von Feuchtigkeit und Ausbildung von Kapillarbrücken. Außerdem sind noch mechanische Verzahnungen zwischen Partikeln durch Oberflächenrauheit möglich, welche ebenfalls Einfluss auf die interpartikulären Wechselwirkungen nehmen.

Um dem Umstand der hohen Kohäsionskräfte solcher Partikel hinsichtlich einer akzeptablen Weiterverarbeitung und Dosierung Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Formulierungsstrategien entwickelt (Abbildung 2-3), die im Folgenden kurz erläutert werden.

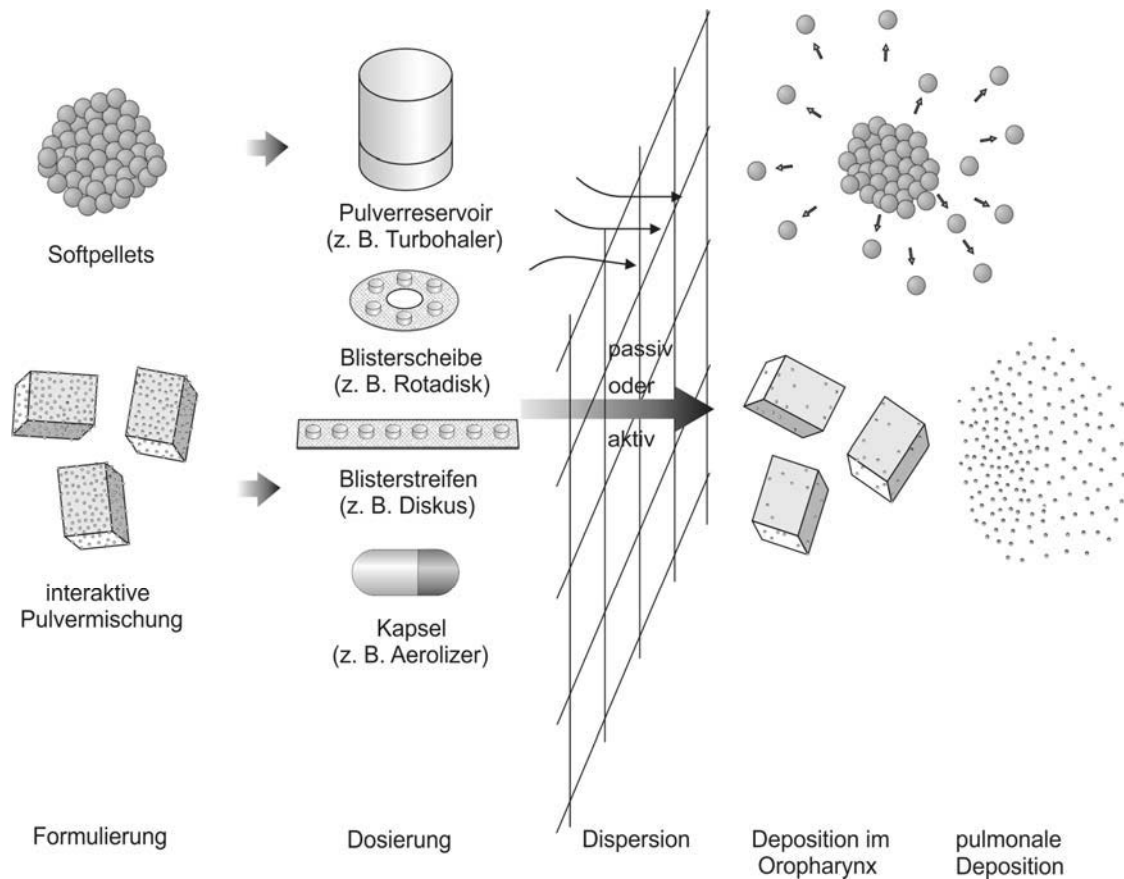


Abbildung 2-3: Formulierungsstrategien von Pulvern zur Inhalation, modifiziert nach Telko, 2005

Bei der üblichen Methode wird der mikronisierte Arzneistoff zusammen mit einem groben Träger, meist α -Lactose Monohydrat, zu sog. binären Mischungen zusammengeführt. Dabei interagiert der Wirkstoff auf der Trägeroberfläche durch Adhäsionskräfte mit dem Träger, weshalb diese Mischungen auch als interaktive Pulvermischungen bezeichnet werden (Hersey, 1975). Während der Inhalation wird nun der Wirkstoff vom Träger abgelöst und gelangt somit zu seinem Wirkort. Nachteilig bei dieser Formulierungsstrategie ist jedoch, dass ein Teil des Wirkstoffs aufgrund zu hoher Adhäsionskräfte auf dem Träger verbleibt und mit diesem durch

Impaktion im Mund-Rachen-Bereich abgeschieden wird, wo er nachfolgend ggf. durch dortige Aufnahme oder Resorption im GIT systemische Nebenwirkungen hervorrufen kann (Hickey, 2004). Neben weiteren Methoden wie Oberflächenmodifizierung (Tay et al., 2010) und alternative Trägersysteme (Steckel und Bolzen, 2004), konnte das Ziel einer verbesserten Wirkstoffablösung/Deagglomeration einerseits durch die trägerfreie Formulierung in Form von Softpellets verfolgt werden, welche durch ihre hohe Porosität leichter zu dispergieren sind (Frijlink und de Boer, 2004). Andererseits konnte eine verbesserte Deagglomeration durch die Zugabe einer dritten Komponente, meist mikronisierte α -Lactose Monohydrat, erzielt werden (Louey und Stewart, 2002). Zu diesen ternären Mischungen und der resultierenden, erhöhten Deagglomeration wurden verschiedene Theorien publiziert, die nachfolgend kurz beschrieben werden. Bei der Active-Site-Theorie wird über eine Absättigung energiereicher Stellen auf dem Träger durch die ternäre Komponente spekuliert, sodass der Wirkstoff tendenziell an energieärmere Bereiche bindet, von denen er während der Inhalation leichter wieder abgelöst werden kann (Zeng et al., 1998).

Eine weitere Theorie beschreibt die reduzierte Adhäsion des Wirkstoffs aufgrund des Abpufferns der sog. press-on forces während des Mischens durch die ternäre Komponente (Dickhoff et al., 2003). Eine Erweiterung dieser hinsichtlich der Funktion unterschiedlicher Partikelgrößen der ternären Komponente wurde kürzlich von (Grasmeijer et al., 2014) postuliert.

Für die dritte Theorie wird ein Einfluss der ternären Komponente auf das Fluidisierungsverhalten durch Erhöhung der minimalen Fluidisierungsenergie postuliert, wodurch folglich eine höhere, für die

Partikeldispergierung zu Verfügung stehende Energie bereit gestellt werden kann (Shur et al., 2008).

Die letzte Theorie, bekannt als sogenannte Agglomerat-Theorie, beschreibt dagegen die Bildung leicht dispergierbarer Wirkstoff-Hilfsstoff-Agglomerate, sog. Fine Particle Multiplets (Lucas und Staniforth, 1998), die hauptsächlich durch eine effektivere Ablösung vom Träger und eine verbesserte Freisetzung des Wirkstoffs aus diesen Agglomeraten eine höhere Feinpartikelfraktion (FPF) bewirken (Louey und Stewart, 2002), (Pilcer et al., 2012). Außerdem sollen diese ohne Desintegration zu einem Teil der Feinpartikelfraktion beitragen (Pilcer et al., 2012). Die Agglomerat-Theorie bildet die Grundlage für die nachfolgenden Untersuchungen.

Insgesamt ist festzustellen, dass die entwickelten Theorien isoliert betrachtet nur teilweise Erklärungen zu den beobachteten Phänomenen aufzeigen. Daher sind diese vier als eine Kombination zu betrachten, wobei eine andere Gewichtung je nach Formulierung und Inhalatorart notwendig sein kann (Grasmeijer et al., 2014).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 MATERIALIEN

3.1.1 α -LACTOSE MONOHYDRAT

Bei dem im europäischen Arzneibuch monographierten Stoff α -Lactose Monohydrat (Ph. Eur., 2011e), (Abbildung 3-1) handelt es sich um ein Disaccharid, bestehend aus den zwei Monosacchariden D-Glucose und D-Galactose, welche β -1-4-glykosidisch miteinander verknüpft sind.

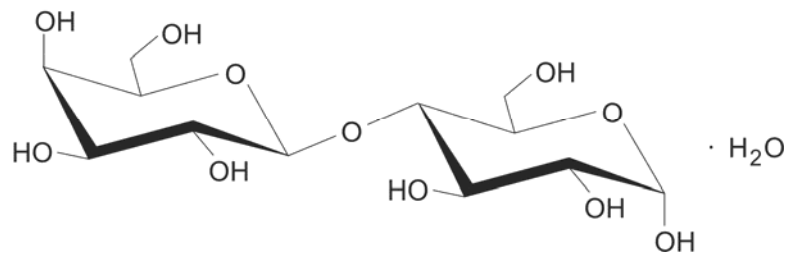


Abbildung 3-1: α -Lactose Monohydrat

α -Lactose Monohydrat wird aus der Molke der Kuhmilch über eine Aufkonzentrierung dieser im Vakuum und anschließender Kristallisation aus der übersättigten Lösung bei Temperaturen unter $93,5^\circ\text{C}$ (Pilcer et al., 2012) hergestellt.

Neben der Verwendung als Füllstoff im Bereich der festen Arzneiformen, findet der Hilfsstoff vor allem eine breite Anwendung im Bereich der Pulverinhalation als Trägermaterial und Füllstoff zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit (Steckel, 2007). Dies hat verschiedene Gründe, wie das gute Sicherheits- und Stabilitätsprofil basierend auf der jahrzehntelangen Anwendung (Baldrick und Bamford, 1997) und die geringen Herstellungskosten (Kaialy et al., 2012). Weiterhin hat α -Lactose Monohydrat den Vorteil einer nur geringen Hygroskopizität (Zeng et al., 2007), was gerade für Pulver zur Inhalation wichtig ist.

Als Ausgangsmaterial wurde in dieser Arbeit eine gesiebte Lactosequalität (Lactohale® LH100, DFE Pharma, Goch, Deutschland) verwendet, um ungewollte Einflüsse, beispielsweise durch herstellerseitige Mahlung und daraus hervorgehende Unterschiede im physiko-chemischen Verhalten, auszuschließen.

Aus dem Ausgangsmaterial wurden für diese Arbeit drei Chargen mit unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen durch Luftstrahlmahlung hergestellt. Diese werden mit steigender Partikelgröße nachfolgend als L1, L2 und L3 bezeichnet (vgl. Kap. 4.1.1.1.1).

3.1.2 SALBUTAMOLSULFAT

Als Modellarzneistoff wurde in dieser Arbeit das β 2-Sympathomimetikum Salbutamolsulfat (SBS) (Abbildung 3-2) verwendet, da es ein seit Jahrzehnten in der Therapie des Asthma bronchiale als Bronchospasmolytikum etablierter Wirkstoff ist. Salbutamol entfaltet seine Wirkung als Agonist lokal am β 2-Rezeptor der glatten Bronchialmuskulatur und sorgt somit für deren Relaxation.

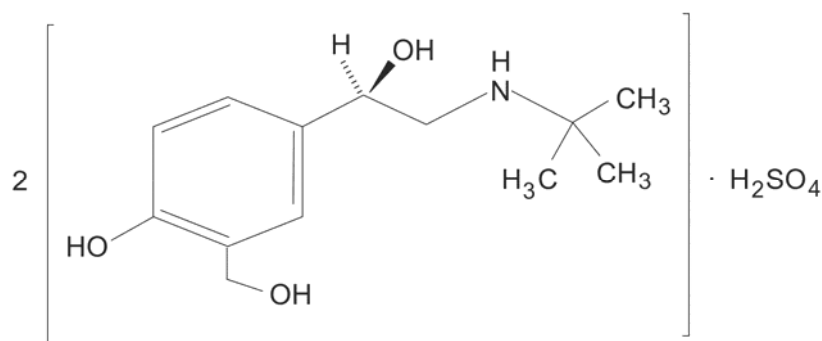


Abbildung 3-2: Salbutamolsulfat

In Deutschland befinden sich aktuell 15 verschiedene Präparate mit Salbutamol auf dem Markt, wovon neben Lösungen zur Einnahme größtenteils inhalative Präparate Anwendung finden (N.N., 2014b).

Salbutamol wird gemäß der Leitlinientherapie der deutschen Atemwegsliga e. V. als raschwirksames β 2-Sympathomimetikum zur Bedarfsmedikation ab Stufe I des Stufenplans bei Asthma bronchiale eingesetzt (Buhl et al., 2006).

Aufgrund seiner Hydrophilie ist eine gewisse Adsorption von Wasser unter bestimmten Lagerbedingungen möglich (Zeng et al., 2007).

Als Ausgangsmaterial wurde in dieser Arbeit zum einen eine unprozessierte Salbutamol-Qualität eingesetzt (Lusochimica S.p.A., Peschiera Borromeo, Italien), um ungewollte Einflüsse, beispielsweise durch herstellerseitige Mahlung, auszuschließen (vgl. Kap 3.1.1). Zum anderen wurde eine bereits vom Hersteller mikronisierte Qualität verwendet, da diese Charge hinsichtlich des Feinheitsgrads den eigens gemahlten Chargen überlegen war (vgl. Kap. 4.1.1.1.2). Hierbei ist zu beachten, dass die vom Hersteller zur Mikronisation verwendete Ausgangsqualität identisch zur der hier verwendeten Ausgangsqualität war.

Aus dem unprozessierten Ausgangsmaterial wurden für diese Arbeit zwei Chargen mit unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen durch Luftstrahlmahlung hergestellt. Die herstellerseitig mikronisierte Qualität wurde ohne weitere eigene Prozessierung direkt verwendet. Mit steigender Partikelgröße werden die SBS-Qualitäten nachfolgend als SBS1 (mikronisiert vom Hersteller), SBS2 und SBS3 (eigens mikronisiert) bezeichnet.

3.1.3 BUDESONID

Ein weiterer in dieser Arbeit verwendeter Arzneistoff ist das Glucocorticoid Budesonid (Abbildung 3-3). Dabei handelt es sich um einen sowohl in der Therapie des Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis, als auch in

der Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcersosa verwendeten Wirkstoff.

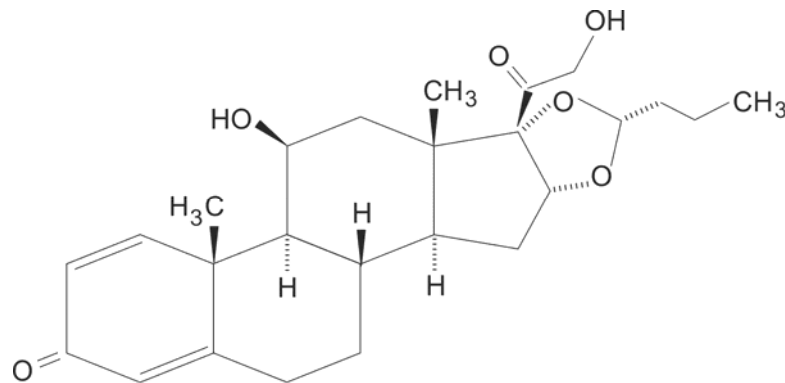


Abbildung 3-3: Budesonid

Budesonid interagiert mit dem intrazellulären Glucocorticoid-Rezeptor, wodurch die Synthese von verschiedenen Entzündungsmediatoren inhibiert wird (Mutschler, 2008). Auf diese Weise kann die chronische Entzündung der Bronchialschleimhaut bei Asthma bronchiale therapiert werden. Vorteilhaft dabei ist, dass Budesonid einen ausgeprägten First-Pass-Effekt zeigt, sodass nur geringe Mengen des geschluckten Anteils systemisch zu Verfügung (N.N., 2014b).

In Deutschland befinden sich aktuell 16 verschiedene Präparate mit Budesonid auf dem Markt, wovon neben oralen Arzneiformen größtenteils inhalative Präparate Anwendung finden (N.N., 2014a).

Budesonid wird gemäß der Leitlinientherapie der deutschen Atemwegsliga e. V. als inhalatives Glucocorticosteroid ab Stufe II des Stufenplans zur Dauermedikation bei Asthma bronchiale eingesetzt (Buhl et al., 2006).

Aufgrund seiner hohen Lipophilie und damit potentiell anderen Wechselwirkungen innerhalb von Pulvern zur Inhalation stellt Budesonid einen starken Kontrast zum hydrophilen Salbutamol dar.

Das in dieser Arbeit getestete Budesonid (Shanghai Hengtian Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai, China) wurde in mikronisierter Form

vom Hersteller bezogen und ohne weitere eigene Prozessierung verwendet.
Nachfolgend wird es mit der Abkürzung BUD bezeichnet.

3.2 METHODEN

3.2.1 METHODEN ZUR STATISTIK

3.2.1.1 STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG

Ziel der statistischen Versuchsplanung ist die effiziente Betrachtung von zu untersuchenden Prozessen und die systematische Evaluierung von Einflussfaktoren und deren Interaktionen zur Steigerung des Informationsgewinns. Anhand der Auswertung wird schließlich ein empirisches Modell entwickelt, in dem der Zusammenhang der getesteten Faktoren und der Zielgrößen quantitativ beschrieben wird (Kleppmann, 2011).

Für die Erstellung, Durchführung und Auswertung statistischer Versuchspläne wurde für diese Arbeit das Programm Design-Expert® 8 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, USA) angewandt. Dabei wurden sowohl vollfaktorielle Screening-Versuchspläne, als auch Optimierungsversuchspläne für nicht-lineare Zusammenhänge erstellt. Die Details zu den durchgeführten Versuchsplänen sind im entsprechenden Kapitel erläutert.

Alle im Rahmen eines statistischen Versuchsplans untersuchten Versuchspunkte wurden als Doppelbestimmung durchgeführt. Bei der Evaluation der Mahlprozesse von Lactose und SBS wurde aufgrund begrenzter Materialmengen mit Einfachbestimmungen gearbeitet. Für die weitere Auswertung wurde der jeweilige Mittelwert verwendet. Generell erlaubt die statistische Versuchsplanung aufgrund unabhängiger Wiederholungspunkte im Versuchsplan eine Einfachmessung aller Versuchspunkte. Dies setzt allerdings voraus, dass die rein von der Methode verursachte analytische Streuung über den gesamten Versuchsraum etwa gleich groß ist. Wenn folglich genug Wiederholungspunkte im Plan

vorhanden sind und deren Streuung nur gering ist, dann ist die Auflösung ausreichend, um den experimentellen Fehler vom eigentlichen Effekt zu trennen. Weitere Details zur Beschreibung der untersuchten Modelle werden im jeweiligen Kapitel erläutert.

3.2.1.2 GENERELLE STATISTISCHE BETRACHTUNG

Alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurden, sofern nicht im Rahmen eines statistischen Versuchsplans gemessen oder nicht explizit anders angegeben, als Dreifachbestimmung durchgeführt. Aus diesen drei Einzelmessungen wurden der Mittelwert sowie die Standardabweichung gebildet.

Die Statistische Signifikanz ($p\text{-value} \leq 0,05$) wurde mit dem Programm SigmaPlot (Version 11.2.0.5, Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) ermittelt.

3.2.2 METHODEN ZUR HERSTELLUNG

3.2.2.1 MAHLUNG DER AUSGANGSMATERIALIEN

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Mühlentypen eingesetzt. Unter den Kapiteln 3.2.2.1.1 und 3.2.2.1.2 ist anhand der schematischen Zeichnungen von Ovalrohr- und Spiralstrahlmühle der Aufbau und das Prinzip einer Luftstrahlmühle dargestellt. Durch Hochgeschwindigkeitskollisionen zwischen den Partikeln erfolgt eine Zerkleinerung des Mahlguts. Ab einem bestimmten Zerkleinerungsgrad verlässt das Material aufgrund sinkender Zentrifugalkräfte die Mahlkammer durch den Sieb (zentraler Auslass) und kann in einem Filter oder über einen Zyklon aufgefangen werden.

Um weitestgehend eine kontinuierliche Förderung des zu mahlenden Guts zu gewährleisten, wurde eine Dosierschnecke mit einer Förderschnecke verwendet.

Je nach Versuch variierten Mahldruck und Förderrate der Dosierschnecke. Der Förderdruck lag bei allen Mahlgängen 1,0 bis 1,5 bar über dem Mahldruck. Damit wurde verhindert, dass Pulver aus der Mahlkammer wieder austritt. Genauere Informationen zu den Herstellbedingungen wie Mahl- und Förderdruck sind im jeweiligen Kapitel angegeben.

Die Überprüfung und Ermittlung der kontinuierlichen Förderraten für Lactose und Salbutamolsulfat wurde gravimetrisch über einen Zeitraum von einer Minute bestimmt.

3.2.2.1.1 OVALROHRSTRAHLMÜHE

Zur Herstellung von Salbutamolsulfat-Qualitäten unterschiedlicher Partikelgröße (SBS2 und SBS3) wurde eine Ovalrohrstrahlmühle vom Typ Modell 00 Jet-O-Mizer (Fluid Energy Processing & Equipment Company, Telford, USA) verwendet. Als Antriebsgas kam reiner Stickstoff der Qualität 2.8 zum Einsatz.

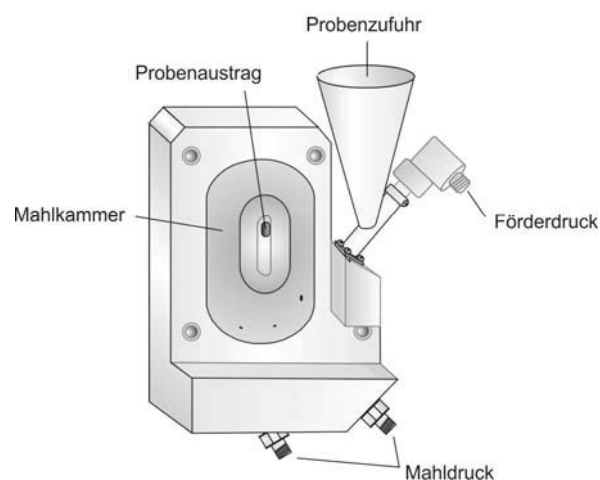


Abbildung 3-4: Schematischer Aufbau der verwendeten Ovalrohrstrahlmühle

3.2.2.1.2 SPIRALSTRAHLMÜHLE

Für die Mahlung von größeren Mengen Lactose wurde eine eigens, nach Bauanleitung der Nordmark Pharma GmbH & Co. KG, konstruierte Spiralstrahlmühle (Micro-Macinazione SA, Molinazzo di Monteggio, Schweiz) verwendet, welche mit Hausdruckluft betrieben wurde. Die prinzipielle Funktionsweise dieser gleicht der Ovalrohrstrahlmühle. Lediglich die äußere Form der Mahlkammer und die Anordnung der Eintrittsdüsen variiert.

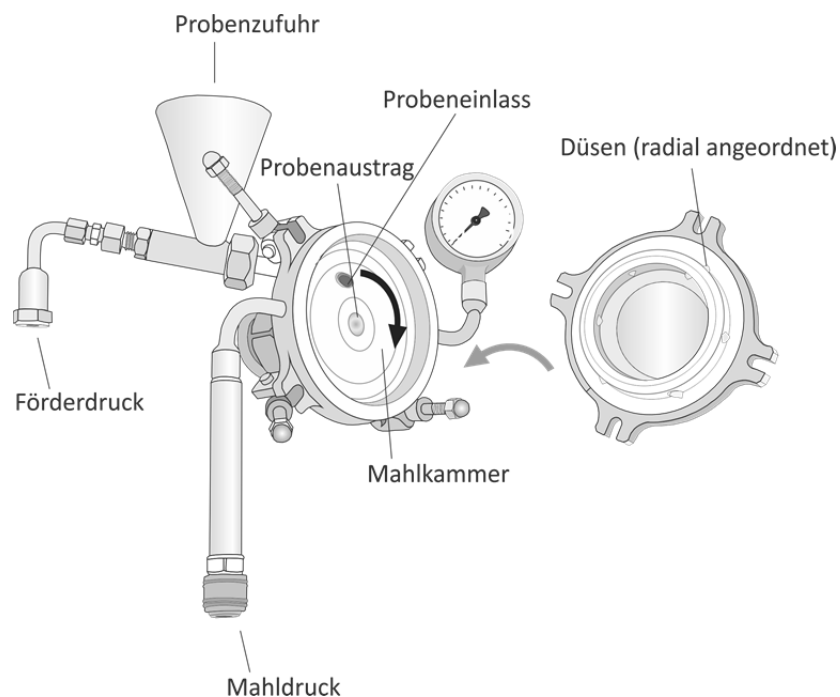


Abbildung 3-5: Schematischer Aufbau der verwendeten Spiralstrahlmühle

3.2.2.2 AMORPHISIERUNG DER AUSGANGSMATERIALIEN

Für die Herstellung amorpher Materials wurde eine Planeten-Kugelmühle PM 100 (Retsch GmbH, Haan, Deutschland) verwendet. Das Funktionsprinzip dieser basiert auf zwei gegensätzlichen Rotationen um die Z-Achse des Mahlbeckers (Planetenrad) und des sog. Sonnenrads. Dabei werden Zirkonoxid-Mahlkugeln mit einem Durchmesser von 30 mm in Bewegung versetzt, wodurch durch Reibungs- und Prallkräfte eine starke

mechanische Beanspruchung erfolgt, sodass das Kristallgitter der Substanzen aufgebrochen wird und es zur Amorphisierung kommt. Zur Mahlung von Lactose und Salbutamolsulfat wurden jeweils 4 Mahlkugeln aus Zirkonoxid, 400 UpM und 20 g Ausgangsmaterial verwendet. Die Mahldauer für Ersteres lag bei 24 h, für SBS bei 23 h. Das hergestellte amorphe Material diente anschließend zur Bestimmung des amorphen Gehalts der Ausgangsmaterialien nach Mahlung. Über eine Kalibrierung mit definierten amorphen Anteilen kann der entsprechende Gehalt in der untersuchten Probe bestimmt werden (vgl. Kap. 3.2.3.7).

3.2.2.3 MISCHEN DER PULVERBESTANDTEILE

3.2.2.3.1 TURBULA-MISCHER

Zur Herstellung der Pulvermischungen wurde ein sogenannter Turbula-Mischer (Modell T2C, Willy A. Bachofen AG, Muttenz, Schweiz) verwendet (Abbildung 3-6). Dabei handelt es sich um einen dreidimensionalen Schüttelmischer, bei dem die Durchmischung auf Rotation, Translation und Inversion basiert und nur geringe Scherkräfte auftreten (N.N., 2014c), (de Boer et al., 2012). Zum Mischen wurden aus Aluminium gefertigte Mischgefäße für Kleinstansätze verwendet, die eigens hergestellt wurden.

Zu Beginn der Arbeit wurden Untersuchungen zum Einfluss der Mischzeit auf die Homogenität von SBS- und BUD-Pulverformulierungen durchgeführt (vgl. Kap. 4.2.1). Erst daraus ergab sich das für alle weiteren Mischungen verwendete Mischschemata. Dieses bestand aus einer Siebung der Ausgangsmaterialien, dem Einwiegen im doppelten Sandwich-Verfahren zur Vorbeugung der initial möglichen Entstehung von Pulvernestern und zwei Mischschritten für jeweils 10 Minuten mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 42 UpM, wobei nach dem ersten Mischschritt und am Ende nochmals eine Siebung durchgeführt wurde. Für jeden

Siebschritt wurde ein 355 μm Sieb eingesetzt. Abschließend folgte die Bestimmung der Mischgüte (Kapitel 3.2.2.3.3). Die Herstellung der Mischungen mittels Turbula-Mischer wurde für alle untersuchten Pulvermischungen und für die Herstellung der Kalibrierungen zur Bestimmung amorpher Anteile mittels DVS als das Standard-Mischverfahren festgelegt.

Die Ansatzgrößen variierten zwischen 10 und 15 g, was einem Füllungsgrad von 50-70% entsprach.



Abbildung 3-6: Funktionsweise des Turbula-Mischer

3.2.2.3.2 INTENSIVMISCHER PICOMIX

Neben dem hauptsächlich verwendeten Turbula-Mischer wurde auch der Einfluss eines Intensivmischer (Picoline Picomix, Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland) untersucht (Abbildung 3-7). Das Prinzip basiert auf einem schnell rotierenden Mischelement, welches durch große Scherbeanspruchung des Pulvers zu einer effektiven Durchmischung führt.

Zunächst wurde der Einfluss der Rotationsgeschwindigkeit, Mischdauer und Mischzyklenanzahl untersucht (Kap. 4.3.2). Daraus ergaben sich die

Mischbedingungen für alle weiteren, mit diesem Mischer durchzuführenden Versuche. Das Mischverfahren bestand aus dem Sieben der Ausgangsstoffe und Einwiegen dieser im einfachen Sandwich-Verfahren in das Mischgefäß, gefolgt von zwei Mischschritten a je 3 min bei 5000 UpM, wobei hier nicht mehr dazwischen gesiebt wurde. Abschließend wurde die fertige Mischung final durch ein Sieb gegeben und auf eine homogene Wirkstoffverteilung getestet. Auch bei diesem Mischverfahren kamen nur Siebe mit einer Maschenweite von 355 μm zum Einsatz.

Als Ansatzgröße wurden 15 bzw. 20 g verwendet, was einem Füllungsgrad von ca. 50% entsprach.

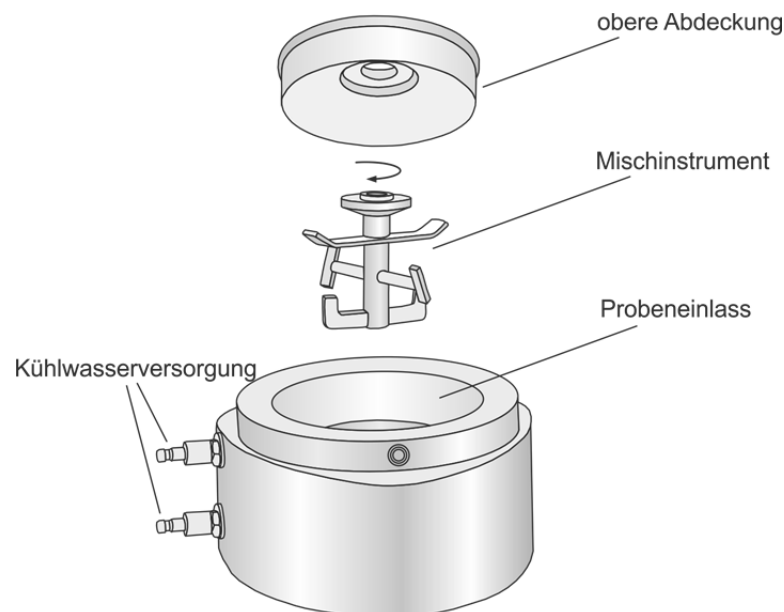


Abbildung 3-7: Aufbau des Intensivmischers Picomix

3.2.2.3.3 MISCHGÜTEBESTIMMUNG

Nach dem finalen Siebschritt wurde das Pulver linienförmig auf einem DinA4-Blatt ausgebreitet und 10 Proben von unterschiedlichen Stellen des Pulverbetts entnommen, um so möglichst umfassend die Homogenität der Pulver zu beurteilen. Die gezogene Probenmasse orientierte sich dabei an der im weiteren Verlauf verwendeten Einzeldosis im Inhalator gemäß dem „Scale of scrutiny“ (Harnby, 2000). Die Proben wurden anschließend in

Lösung gebracht, ggf. weiter verdünnt und zusammen mit einer externen Kalibrierung per HPLC analysiert (Kap. 7.1). Eine relative Standardabweichung von $\leq 5\%$ und ein Gehalt von 90% bis 110% bezogen auf den theoretischen Sollgehalt wurden als Akzeptanzkriterium gemäß N.N., 1999 definiert.

3.2.3 METHODEN ZUR ANALYTIK UND CHARAKTERISIERUNG

3.2.3.1 VERWENDETE PULVERINHALATOREN

In dieser Arbeit kamen sowohl das Pulver-Aufgabesystem „Rack“ (Abbildung 3-8) als auch der „Unihaler“ (Abbildung 3-9) zum Einsatz.

Bei Ersterem handelt es sich um ein schlichtes Metallrohr, welches im Rahmen einer Dissertation (Bolzen, 2001) entwickelt wurde. Es erlaubt die direkte Applikation und Dispergierung einer Pulverprobe im Luftstrom ohne Einflussnahme verschiedener Dispergierhilfen wie beispielsweise Siebe, Turbulenzerzeuger oder Zyklonabscheider. Dies hat einerseits den Vorteil einer unbeeinflussten Beurteilung des aerodynamischen Verhaltens, da lediglich die Luftströmung durch das „Rack“ auf das Pulver einwirkt. Andererseits kann dies aber auch nachteilig sein aufgrund zu geringer Dispergierkräfte durch den Luftstrom und der dadurch mangelnden Diskriminierungsmöglichkeit zwischen einzelnen Pulvern. Dies sollte im Einzelfall beurteilt werden.

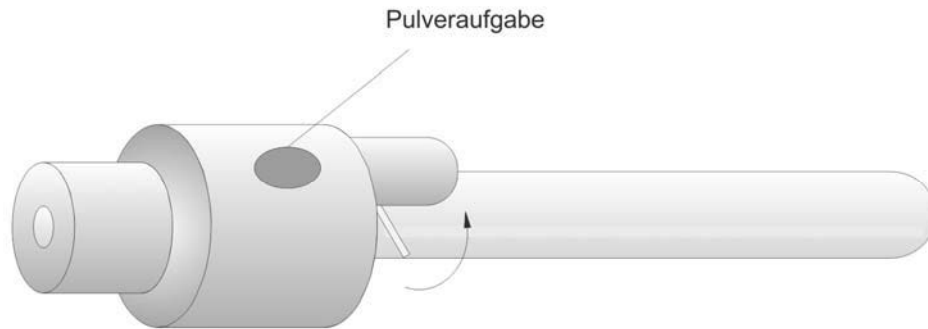


Abbildung 3-8: Pulveraufgabesystem Rack

Beim „Unihaler“ handelt es sich um einen kapselbasierten Einzeldosen-Inhalator, der ebenfalls im Rahmen einer Dissertation (Friebel, 2010) entwickelt wurde. Nachdem die Kapsel durch Hinabdrücken des oberen Druckknopfes angeschnitten wird, wird beim Anlegen eines Luftstroms die Kapsel leicht angehoben und in Rotation um ihre Z-Achse versetzt, wodurch die Freisetzung des Pulvers erfolgt. Eine effektive Dispergierung wird bei diesem Inhalator sowohl durch ein Sieb über der Kapselkammer, als auch durch Impaktion an Wandungen, Turbulenzen und Richtungsänderungen des Luftstroms erreicht.

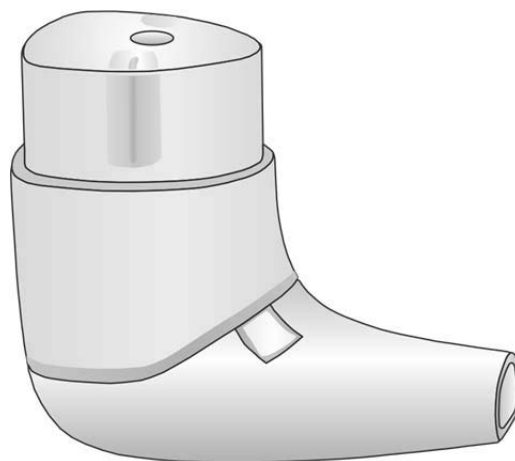


Abbildung 3-9: Unihaler

3.2.3.2 LASERDIFFRAKTOMETRIE

Das Prinzip der Laserdiffraktometrie ermöglicht durch Auswertung eines für die Probe charakteristischen Beugungsmusters die Bestimmung der Partikelgröße/Partikelgrößenverteilung. Die Auswertung der Beugungsmuster wurde in dieser Arbeit nach der Fraunhofer-Approximation durchgeführt. Die Ausgabe der Ergebnisse erfolgte sowohl als kumulative Summenhäufigkeit als auch als Dichteverteilung (erste Ableitung der kumulativen Summenhäufigkeit) mit Mengentyp Q3.

Für alle Messungen kam ein Laserdiffraktometer vom Typ Helos (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) zum Einsatz, welches mit zusätzlichen Aufgabemodulen kombiniert wurde. Dabei wurden je nach Versuch und zu erwartender Partikelgröße drei Linsen verwendet:

- Linse R2: Brennweite 50mm, Messbereich 0,25 μm bis 87,5 μm
- Linse R4: Brennweite 200 mm, Messbereich 0,5 μm bis 350 μm
- Linse R5: Brennweite 500 mm, Messbereich 0,5 μm bis 875 μm

Die Auswertung wurde mit der Software Windox (Version 5.8.0.0, ebenfalls Sympatec GmbH) durchgeführt.

3.2.3.2.1 TROCKENDISPERGIERUNG MITTELS HELOS RODOS

Zur Bestimmung der Primär-Partikelgrößenverteilung wurde in Verbindung mit dem Grundgerät das Trockendispergiermodul Rodos verwendet. Alle Pulver wurden bei einem Dispergierdruck von 3 bar getestet, um zum einen eine möglichst vollständige Dispergierung zu ermöglichen, zum anderen aber auch um eine weitere Zerkleinerung der Probe durch Bruch bei höheren Drücken zu verhindern.

Vor jeder Messung wurde eine Referenzmessung für die Dauer von 10 s durchgeführt. Als optische Mindestkonzentration zum Auslösen der

Messung wurde 1% gewählt. Als charakteristische Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung wird der X_{10} , X_{50} und X_{90} sowie die über Gleichung 3-1 berechnete, dimensionslose Spanne (Span) angegeben, welche ein Maß für die Breite einer Verteilung darstellt.

$$\text{Span} = \frac{X_{90} - X_{10}}{X_{50}} \quad \text{Gleichung 3-1}$$

3.2.3.2.2 INHALATORDISPERGIERUNG MITTELS HELOS INHALER

Um die flussratenabhängige Deagglomeration von Pulvern aus einem Inhalator zu untersuchen, wurde das Inhalermodul verwendet. Dieses ermöglicht die schnelle Dispergierung im Luftstrom bei kontrollierten aerodynamischen Bedingungen. Bei Verwendung dieser Methodik muss der zeitliche Verlauf der Aerosolfreisetzung aus dem Inhalator mit berücksichtigt werden, da in Abhängigkeit dieser auch unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen gemessen werden. Daher muss in einer Voruntersuchung zunächst die sogenannte stabile Phase ermittelt werden, in der es zu keiner signifikanten Änderung der Partikelgrößenverteilung kommt. Der zeitliche Verlauf dieser hängt weiterhin von der eingesetzten Arzneistoffmenge ab, sodass hier definierte Einwaagen von 5 mg verwendet wurden. Als Inhalator fand nur das „Rack“ Verwendung.

Bevor die eigentliche Messung startete, wurde eine Referenzmessung mit leerem „Rack“ durchgeführt. Die optische Mindestkonzentration betrug auch hier 1%. Sofern die optische Konzentration nach Beendigung der Messung höher als 2,5% war oder Messartefakte auftraten, wurde der Strahlengang gereinigt.

Als Auswertungsparameter wird die relative Deagglomeration gewählt. Diese Herangehensweise ermöglicht die Ermittlung eines prozentualen Wertes, der die Trockendispergierung mit der Dispergierung aus dem

Inhalator im Luftstrom direkt vergleicht. Zur Auswertung wird die Fraktion $\leq 5,20 \mu\text{m}$ der Trocken- (F_T) und Inhalatordispersierung (F_I) herangezogen. Die genaue Berechnung wird in Gleichung 3-2 gezeigt.

$$\text{Rel. Deagglomeration} = \frac{100\% * F_I}{F_T} \quad \text{Gleichung 3-2}$$

Die in Kap. 4.2.3.3 dargestellten theoretischen Deagglomerationskurven errechnen sich aus der relativen Deagglomeration von Hilfsstoff und Wirkstoff und dem jeweiligen Mischungsverhältnis.

Nachteilig bei dieser Methode ist die Nicht-Berücksichtigung der absoluten Partikelgröße. Das bedeutet, dass die rel. Deagglomeration lediglich das Ausmaß der Deagglomeration beschreibt, nicht jedoch die Menge absolut vorhandener Partikel < 5 bzw. $5,20 \mu\text{m}$ berücksichtigt. Insgesamt stellt daher eine Untersuchung im Impaktor eine sinnvolle und notwendige Ergänzung dar.

3.2.3.3 KASKADENIMPAKTION

Der im EuAB (Ph. Eur., 2011c) beschriebene Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) (MSP Corporation, Shoreview, USA) wurde zur Bewertung des Depositionsverhaltens des Aerosols, sowie zur Bestimmung der für die Aerosolcharakterisierung wichtigen Parameter, wie die Feinpartikeldosis (FPD) (Gesamtmasse an Partikeln mit einem aerodynamischen Durchmesser $< 5 \mu\text{m}$), der mittlere massenbezogene aerodynamische Durchmesser (MMAD) (der Median der aerodynamischen Verteilung) und die geometrische Standardabweichung (GSD) (Maß für die Breite der aerodynamischen Verteilung), verwendet. Das Messprinzip basiert auf der Trägheitsabscheidung der Aerosolpartikel.

Um ein durch Prall verursachtes Weiterwandern von Partikeln über ihre tatsächliche Trennstufe hinaus zu verhindern, wird vor der Messung auf

den Vorabscheider und allen acht Stufen des Impaktors ein Gemisch aus Brij35 (15%), Glycerol wasserfrei (34%) und Ethanol 99% (51%) aufgetragen.

Zur Standardisierung der Messmethodik fordert das Arzneibuch für Impaktoruntersuchungen als Messbedingung einen Druckabfall von 4 kPa, welcher über den Apparat zur Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis bestimmt wird (vgl. Kap. 3.2.3.4). Ergänzend dazu verlangt das EuAB die Einhaltung eines durch den Inhalator strömenden Luftvolumens von 4 l pro Auslösung. Daraus folgt für die Messung eine Anpassung der Messdauer anhand des mit dem Druckabfall von 4 kPa korrespondierenden Volumenstroms. Im Gegensatz zur Forderung des EuAB wurde in dieser Arbeit jedoch in Abhängigkeit der Flussrate bzw. des Druckabfalls gemessen, d.h. der jeweilige Inhalator wurde mit variierenden Flussraten betrieben. Entsprechend wurde dafür die Messdauer angepasst.

Nach der Versuchsdurchführung wird die auf den einzelnen Stufen abgeschiedene Arzneistoffmenge mit einem entsprechenden Lösungsmittel (Kap. 7.1) aufgenommen und der HPLC-Analyse zur Quantifizierung zugeführt.

Anhand der quantifizierten Massen auf den einzelnen Stufen können nun die oben erwähnten Aerosolparameter durch die Ermittlung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung und anschließender Linearisierung durch die Software CITDAS (Version 3.0, Copley Scientific Ltd., Nottingham, UK) bestimmt werden. Die untersuchten Parameter und deren Kalkulationen sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Die FPF_{ges} bezieht hierbei die FPD auf die gesamte, wiedergefundene Masse an Arzneistoff inkl. der Masse in Inhalator und ggf. Kapsel (m_{ges}). Die FPF_{rel} dagegen bezieht sich nur auf die wiedergefundene Arzneistoffmasse im Impaktor inkl. Rachen und Vorabscheider (m_{rel}). Weitere Größen zur

Charakterisierung der Deposition und deren Berechnung können Tabelle 3-1 entnommen werden, welche aus (Friebel, 2010) stammen.

Tabelle 3-1: Kalkulation der Parameter zur Impaktoranalyse

$$FPF_{ges}\% = \frac{FPD}{m_{ges}} * 100$$

$$FPF_{rel}\% = \frac{FPD}{m_{rel}} * 100$$

$$Kapselretention\% = \frac{m_{Kap}}{m_{ges}} * 100$$

$$Inhalatorretention\% = \frac{m_{Inh}}{m_{ges}} * 100$$

$$rel. Inhalatorretention\% = \frac{m_{Inh}}{m_{ges} - m_{Kap}} * 100$$

$$Rachendeposition\% = \frac{m_{Rachen}}{m_{ges}} * 100$$

$$rel. Rachendeposition\% = \frac{m_{Rachen}}{m_{rel}} * 100$$

$$abgegebener Anteil\% = \frac{m_{rel}}{m_{ges}} * 100$$

$$Vorabscheiderdeposition\% = \frac{m_{Vorabscheider}}{m_{ges}} * 100$$

$$rel. Vorabscheiderdeposition\% = \frac{m_{Vorabscheider}}{m_{rel} - m_{Rachen}} * 100$$

3.2.3.4 BESTIMMUNG DES SPEZIFISCHEN GERÄTEWIDERSTANDS

Der spezifische Gerätwiderstand von „Rack“ und Unihaler wurde entsprechend des im EuAB zur Bestimmung der Gleichförmigkeit der Dosis aufgeführten Apparats (Ph. Eur., 2011c) bestimmt. Dabei wurden am Inhalator unterschiedliche Druckabfälle über einen gewissen Bereich eingeregelt und die damit jeweils korrespondierende Flussrate gemessen.

Trägt man nun die Wurzel des Druckabfalls gegen die entsprechende Flussrate auf, so erhält man durch den linearen Zusammenhang eine Gerade, deren Steigung den spezifischen Widerstand mit der Einheit $\text{kPa}^{0,5}\text{min/l}$ repräsentiert (de Boer et al., 1996). Der Widerstand eines Inhalators ist folglich höher, je größer die Steigung der Geraden ist. Über die ermittelte Geradengleichung kann dann die gewünschte Flussrate beim jeweiligen Druckabfall berechnet werden.

Im Falle des kapselbasierten Unihalers wurde eine leere Kapsel vor dem Test eingelegt.

3.2.3.5 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE

Zur Charakterisierung des thermischen Verhaltens der verwendeten Materialien wurde eine DSC 7 (Perkin Elmer, Waltham, USA) verwendet. Die Messungen wurden unter inerter Stickstoff-Atmosphäre mit einer einfachen Aufheizkurve und einer Heizrate von $10^\circ\text{C}/\text{min}$ von 35°C bis 260°C (Lactose) und 35°C bis 320°C (Salbutamolsulfat) durchgeführt. Die anschließende Kalkulation von Peak- (T_p), Onsettemperatur (T_{on}) und Enthalpie eines thermischen Events erfolgte durch die Software Pyris (Version 3.8, ebenfalls Perkin Elmer).

3.2.3.6 BESTIMMUNG DER RESTFEUCHTE

Die Ermittlung der Restfeuchte der amorphen und kristallinen Materialien, welche für die Kalibrierung mit definierten amorphen Anteilen verwendet wurden (Kap. 4.1.2.6), erfolgte mittels Infrarotwaage (Modell MA45, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland). Anhand der Einwaagen vor und nach Trocknung konnte durch Gleichung 3-3 der Restfeuchte-Gehalt bestimmt werden und wurde entsprechend bei der Herstellung der Kalibrierungen berücksichtigt.

$$\text{Restfeuchte (\%)} = \frac{(\text{Masse}_{\text{feucht}} - \text{Masse}_{\text{trocken}})}{\text{Masse}_{\text{trocken}}} * 100\% \quad \text{Gleichung 3-3}$$

3.2.3.7 DYNAMISCHE WASSERDAMPFSORPTION

Zur Bestimmung der Wasserdampfsorption der Materialien wurden zwei Geräte (Modelle DVS1 und DVS-HT, beide Surface Measurement Systems Ltd., London, UK) verwendet. Das Messprinzip dieser Methode basiert auf der gravimetrischen Erfassung von Adsorptions- und Desorptionsvorgängen von Lösungsmitteln (hier Wasser) bei definierten relativen Feuchten unter isothermen Bedingungen (25°C). In dieser Arbeit wurde zum einen eine Methode verwendet, bei der die Massenzunahme der Proben im Bereich von 0 bis 40% rF nach vorangehender Trocknungsphase von 20h betrachtet wird. Diese Methode umfasst sich anschließende Stufen von 0%, 3%, 5%, 7,5%, 10%, 15%, 20%, 30% und 40% rF mit einer Haltezeit pro Stufe bis zur Massenkonstanz ($dm/dt \leq 0,0005\%$) bzw. für eine maximale Dauer von 27h. Zum anderen wurden Messungen mit einer Methode bestehend aus zwei sich direkt anschließenden Zyklen mit jeweils einem Sorptionsvorgang von 0 bis 90% und einem Desorptionsvorgang von 90 bis 0% angewandt. Diese Methode umfasste 10%-Stufen mit einer Massenkonstanz von $dm/dt \leq 0,0005\%$ bzw. maximalen Haltezeit von 2h pro Stufe.

Erstere Methode diente zur Erstellung von Adsorptionsisothermen (vgl. Kap. 4.3.3.2), sowie zur Bestimmung des amorphen Anteils der gemahlene Proben. Dafür wurde zunächst die Differenz der Masse einer Probe bei 0% und 40% rF. Anschließend wurde durch eine Kalibrierung mit bekannten amorphen Anteilen, welche analog dazu ausgewertet wurde, über die Massenzunahme der amorphe Anteil in der Probe bestimmt.

Die Methode mit untersuchten relativen Feuchten im Bereich von 0 bis 90% diente zur generellen Charakterisierung der Materialien durch Untersuchung des Sorptions –und Desorptionsverhaltens.

3.2.3.8 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Für die Untersuchung der Kristallinität der Proben wurde ein Pulverröntgendiffraktometer Stadi P (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland) mit $\text{Cu}_{K\alpha}$ Strahlung bei 30 kV und 40 mA verwendet. Die Messung wurde über einen Bereich von 5 bis $50^\circ 2\theta$ mit einer Schrittweite von $2,5^\circ 2\theta$ und einer Messzeit von 120 s/Schritt durchgeführt.

3.2.3.9 WAHRE DICHTE

Zur Bestimmung der wahren Dichte wurde ein Heliumpyknometer Pycnomatic ATC (Porotec GmbH, Hofheim/Taunus, Deutschland) verwendet. Dabei wird über das Gasvolumen des von der zu untersuchenden Probe verdrängten inerten Gases (Helium 5.0) die Dichte der Probe bestimmt, da das Volumen der Probe äquivalent zum Volumen des verdrängten Gases ist (Ph. Eur., 2011c). Somit berücksichtigt die wahre Dichte das tatsächliche Volumen des Feststoffes inklusive offener Poren. Das von den geschlossenen Poren eingenommene Volumen wird jedoch nicht bestimmt.

3.2.3.10 RASTERELEKTRONENMIKROSKOP

Für rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen wurde in dieser Arbeit ein Smart SEMTM Supra 55VP Rasterelektronenmikroskop (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) verwendet. Zunächst wird die Probe mittels Unterdruck auf einem mit einer leitfähigen Folienscheibe präpariertem Aluminiumträger fixiert. Hiernach folgt eine Goldbedampfung unter

Argonatmosphäre in einem Sputter-Coater (SCD 005, Bal-Tec AG, Vaduz, Liechtenstein) bei 50 mA und 100s zur Erhöhung der Leitfähigkeit.

Für die Bildgebung wird eine Beschleunigung des Elektronenstrahls mit einer Spannung von 2 bis 5kV angewendet. Die Bildbearbeitung wird mit der Software Smart V.05.04.05.00 durchgeführt wird.

3.2.3.11 FARADAY-CUP

Zur Messung der elektrostatischen Aufladung von Pulvern wurde ein Faraday-Cup verwendet (Abbildung 3-10).

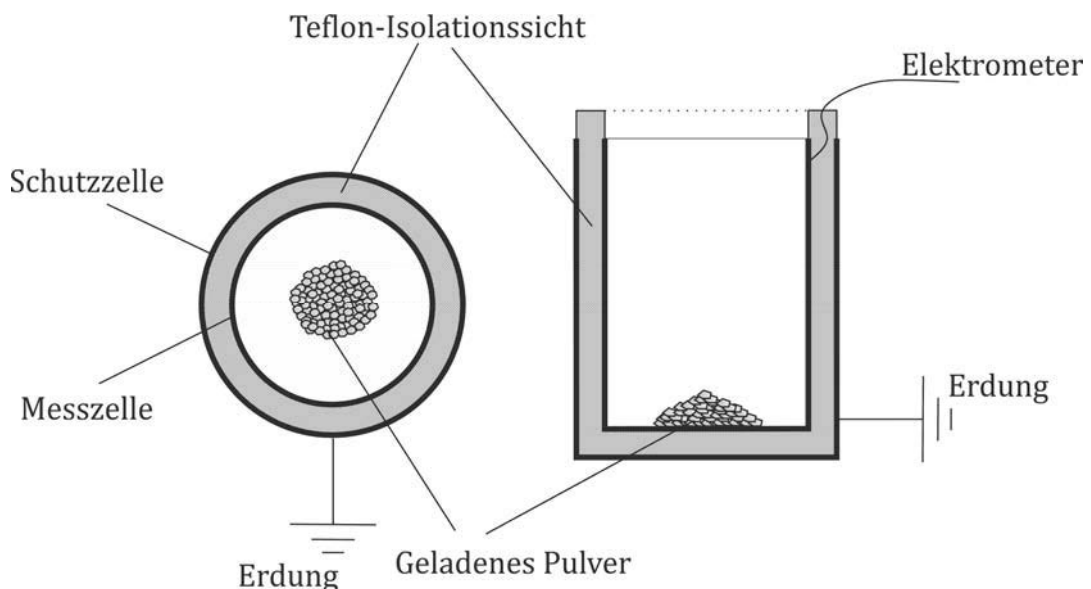


Abbildung 3-10: Schematischer Aufbau des Faraday-Cup

Dabei handelt es sich um zwei durch eine Teflonwand getrennte Becher aus rostfreiem Stahl, wobei der äußere Becher geerdet ist und der innere mit einem Hochwiderstands-Elektrometer (Keithley 6517 B, Keithley Instruments Inc, Cleveland, USA) verbunden ist. Wird nun elektrostatisch aufgeladenes Pulver in den inneren Becher gegeben, so wird durch dessen Ladung wiederum die gleiche Ladungsmenge mit entgegengesetztem Vorzeichen im inneren Becher induziert. Folglich kann über die Spannungsdifferenz zwischen dem inneren Becher und der Erdung die

Aufladung berechnet werden (Karner und Urbanetz, 2012). Das Ergebnis wird als „Netcharge“ ausgegeben, welche die Gesamtladung der gemessenen Probe darstellt. Diese wird mit der eingewogenen Pulvermasse verrechnet, sodass man die Ladung pro Masse erhält. Diese Messungen wurden extern durch die TU Graz, Österreich durchgeführt.

3.2.3.12 PULVERRHEOLOGIE

Zur Untersuchung der Kompressibilität und des Fluidisierungsverhaltens ausgewählter Pulverformulierungen wurde das Pulverrheometer FT4 (Freemann Technology, Gloucestershire, UK) verwendet.

3.2.3.12.1 BESTIMMUNG DER KOMPRESSIBILITÄT

Die Bestimmung der Kompressibilität, definiert als die Änderung in % des Volumens nach Anlegen eines bestimmten Drucks, ist eine für die Charakterisierung interpartikulärer Kräfte innerhalb eines Pulvers geeignete Methode, ähnlich wie z.B. die Bestimmung des Carr-Index (Louey et al., 2004a). Indirekt kann darüber beispielsweise auf das Fließverhalten geschlossen werden. In der Regel steigt die Kompressibilität mit sinkender Partikelgröße aufgrund einer weniger geordneten Packungsdichte mit größeren Lufteinschlüssen, verursacht durch höhere interpartikuläre Kräfte.

Der Testaufbau umfasste ein 25 mm * 10 ml Gefäß, welches teilbar war, sodass eine volumetrisch definierte Pulvermenge eingesetzt werden konnte (Abbildung 3-11). Das Testprogramm wurde so gewählt, dass die angelegten Drücke von 1 bis 15 kPa variierten.

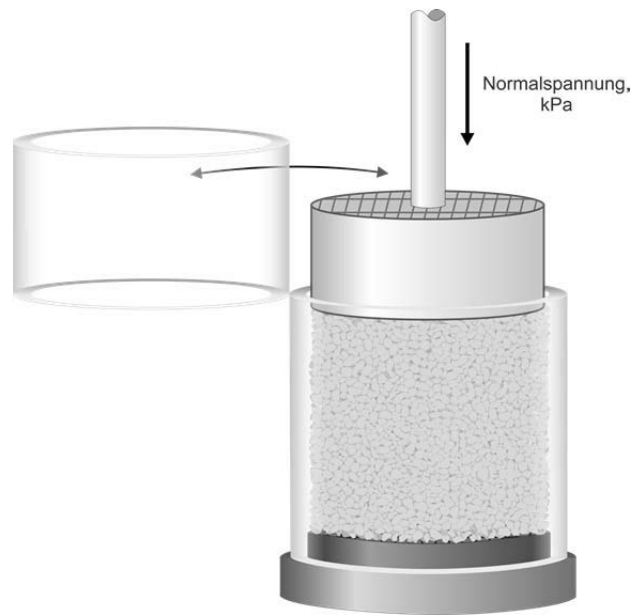


Abbildung 3-11: Aufbau und Prinzip zur Bestimmung der Kompressibilität, modifiziert nach Cordts und Steckel, 2012

3.2.3.12.2 BESTIMMUNG DES FLUIDISIERUNGSVERHALTEN

Mit Hilfe von Luftdurchsatz kann das Fluidisierungsverhalten von Pulvern näher charakterisiert werden, welches direkt mit den interpartikulären Kräften im Pulver zusammenhängt (Freeman Technology, 2006).

Der Testaufbau umfasste ein 25 mm * 35 ml Gefäß, in das eine entsprechende Pulvermenge eingefüllt wurde, welche sich an der Bulkdicke des jeweiligen Pulvers orientierte, sodass jeweils die gleiche Masse für den Test verwendet wurde. Das Gefäß wurde mit der sogenannten „Aeration Control Unit“ verbunden, welche es erlaubt, Luft mit definierten Geschwindigkeiten durch das Pulver zu leiten. Unter dem Luftdurchsatz wird dann über das Drehmoment die Energie gemessen, die ein Rührer mit einer definierten Drehgeschwindigkeit benötigt, um das Pulver bei der jeweiligen Luftgeschwindigkeit zu verdrängen. Je höher der Luftdurchsatz ist, desto weniger Energie wird benötigt bis schließlich das Pulver vollständig fluidisiert ist.

Die Erkenntnisse aus diesem Versuch können beispielsweise Hinweise geben auf das Fluidisierungsverhalten von Pulvern in einem Inhalator oder das generelle Deagglomerationsverhalten geben.

Für weitere Informationen sei auf Cordts und Steckel, 2012 verwiesen.



Abbildung 3-12: Aufbau und Prinzip zur Bestimmung des Fluidisierungsverhaltens, Cordts und Steckel, 2012

3.2.3.13 PULVERKONDITIONIERUNG

Alle hergestellten Mahlprodukte wurden gemäß den Erkenntnissen von Kap. 4.1.2.6 für 7 Tage offen bei 25°C/60% rF im Klimaschrank entsprechend Klimazone II (Grimm, 1993) gelagert. Alle Pulvermischungen wurden entsprechend den Erkenntnissen aus Kap. 4.2.2 nach ihrer Herstellung für 24h ebenfalls offen bei obigen Bedingungen gelagert. Vor den eigentlichen aerodynamischen Untersuchungen erfolgte eine Konditionierung für mindestens 24h bei Raumtemperatur und 23% rF.

3.2.3.14 KLIMAKAMMER

Sämtliche in dieser Arbeit durchgeführten aerodynamischen Untersuchungen am Impaktor wurden zur Standardisierung unter kontrollierten klimatischen Bedingungen bei 21°C/45% rF entsprechend Klimazone I (Grimm, 1993) in einer abgeschlossenen Kammer (Imtech Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Außerdem wurden bei 21°C/20% rF die Standards für die Quantifizierung des amorphen Gehalts hergestellt.

4 ERGEBNISSE

4.1 AUSGANGSMATERIALIEN

4.1.1 HERSTELLUNG DER AUSGANGSMATERIALIEN

4.1.1.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

Die Zerkleinerung von Wirk- und Hilfsstoffen als pharmazeutische Grundoperation ist von enormer Wichtigkeit für deren weitere Prozessierbarkeit und Wirksamkeit. Hierbei sind zum einen biopharmazeutische Aspekte wie Freisetzung und Absorption zu erwähnen, zum anderen technologische Aspekte wie Dosierbarkeit und Tablettierbarkeit (Bauer et al., 2006), (Voigt und Fahr, 2000). Insbesondere für pharmazeutische Aerosole stellt die Partikelgröße einen der wichtigsten Formulierungsparameter dar (Pilcer und Amighi, 2010).

Als effiziente und etablierte Methode wurde hier zur Partikelzerkleinerung in den Feinstbereich ($< 20 \mu\text{m}$) das Prinzip der Luftstrahlmahlung angewendet. Dabei führen Prall und Reibung hauptsächlich zwischen den Partikeln durch Stoß zu einer äußerst effektiven Partikelgrößenreduktion (Rumpf, 1959). Der hohe Energieeintrag, der zum Bruch des Materials bei diesem Verfahren benötigt wird, kann auch zu unerwünschten Nebeneffekten wie triboelektrostatischer Aufladung (Watanabe et al., 2007) und Teilamorphisierung des Produkts führen (Pilcer und Amighi, 2010).

Um den Einfluss verschiedener Partikelgrößen mikronisierter Qualitäten auf die Dispergiereigenschaften dieser Pulver zu untersuchen, galt es zunächst, die gewünschten Qualitäten reproduzierbar herzustellen. Zur systematischen Evaluierung wurde daher die statistische Versuchsplanung eingesetzt. Die möglichen Einflussfaktoren auf die resultierende

Partikelgröße bei der Zerkleinerung mittels Luftstrahlmühle sind die folgenden:

- Mahldruck
- Förderdruck (Injektordruck)
- Geschwindigkeit der Pulverzufuhr
- Materialeigenschaften wie die Härte und die Partikelgröße
- Anzahl an Mahlzyklen

Mit steigendem Mahldruck und damit höherer kinetischer Energie der zu zerkleinernden Partikel steht entsprechend mehr Energie zum Brechen des Materials zu Verfügung, weshalb dieser Faktor mit der wichtigste ist (Kurten und Rumpf, 1966).

Der Injektordruck hat nur sehr geringen Einfluss auf die Partikelgröße (Nykamp et al., 2002), (Vatsaraj et al., 2003).

Durch die Geschwindigkeit der Pulverzufuhr wird der Füllgrad einer Luftstrahlmühle pro Zeiteinheit festgelegt. Der Grund für dessen Einfluss liegt in der mittleren freien Weglänge, die die durchschnittlich zurückgelegte Weglänge eines Teilchens ohne jegliche Wechselwirkung mit anderen beschreibt. Diese hängt u.a. von der Anzahl an Partikeln in der Mahlkammer ab. Sind ausreichend Partikel vorhanden, so gibt es eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Stoß zwischen Partikeln kommt, da die mittlere freie Weglänge der Partikel kleiner ist als ihr Flugweg bzw. Bremsweg (Rumpf, 1959). Andererseits kann mit einer zu hohen Gutkonzentration in der Mahlkammer zwar die mittlere freie Weglänge reduziert werden, jedoch nimmt aufgrund einer gesteigerten Anzahl an Partikelkollisionen ebenfalls die übertragbare kinetische Energie pro Stoß ab, sodass der Bruch ausbleibt. Des Weiteren kann es ab einer Grenzkonzentration zur einer Unschärfe des Sichters kommen, sodass auch

vermeintlich unerwünschte, grobe Partikel ins Mahlgut gelangen können (Rumpf, 1960).

Das Ausgangsmaterial nimmt zum einen über seine Härte, zum anderen ebenfalls über seine Partikelgröße Einfluss auf das Mahlergebnis. Mit kleiner werdender Partikelgröße nimmt die zur weiteren Zerkleinerung benötigte Energie zu, da immer weniger, aber umso stabilere Bruchstellen des Materials zu Verfügung stehen (Parrott, 1974). Neben dieser begrenzenden Materialeigenheit sind einer Zerkleinerung auch physikalische Grenzen gesetzt. Im Bereich von 0,1 bis 1 μm wird der Flugweg kleiner als die mittlere freie Weglänge, sodass die Partikel nicht mehr kollidieren können (Rumpf, 1960). Aus diesen Gründen nimmt entsprechend der Zerkleinerungsgrad mit jedem Mahlzyklus ab.

Letztendlich müssen die verschiedenen Einflussfaktoren als Gesamtheit betrachtet werden, um durch Interaktionen zwischen ihnen eine optimale Prozessierung zu gewährleisten. Für weitergehende Informationen zur Zerkleinerung in Strahlmühlen sei auf die Literatur verwiesen (Rumpf, 1959), (Rumpf, 1960), (Kurten und Rumpf, 1966).

Die abgeleiteten Einflussfaktoren sollten im Folgenden auf die Mahlung von Lactose und SBS angewendet werden.

4.1.1.1.1 MAHLUNG VON LACTOSE

Auf der Basis verschiedener Untersuchungen (Zeng et al., 1999), (Adi et al., 2006), (Jones und Price, 2006) konnte ein Bereich an mittleren Partikelgrößen ermittelt werden, der eine effektive Dispergierbarkeit aufweist. Diese Spanne lag zwischen 3 und 8 μm für den mittleren Partikeldurchmesser X_{50} , sodass drei verschiedene Qualitäten in diesem Bereich hergestellt werden sollten. Die Schwierigkeit dabei lag zum einen darin, signifikante Unterschiede der drei Qualitäten in dieser sehr engen Spanne zu erzeugen, zum anderen gleichzeitig eine möglichst enge TGV zu erzielen, was insbesondere bei X_{50} -Werten im oberen Bereich dieser Spanne herausfordernd sein sollte. Aufgrund der Erkenntnisse von Vorversuchen wurde sich wegen des erhöhten Materialbedarfs und des geringen Effekts der gewählten Ausgangsgröße auf das Mahlergebnis für eine Standardqualität (Abbildung 4-1) ohne vorangehendes Sieben dieser entschieden. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass mit der verwendeten Qualität zwei Mahlzyklen, Mahldrücke > 3 bar und eine Pulverzufuhr rate zwischen 0,2 und 1 bar für ein akzeptables Mahlergebnis notwendig waren.

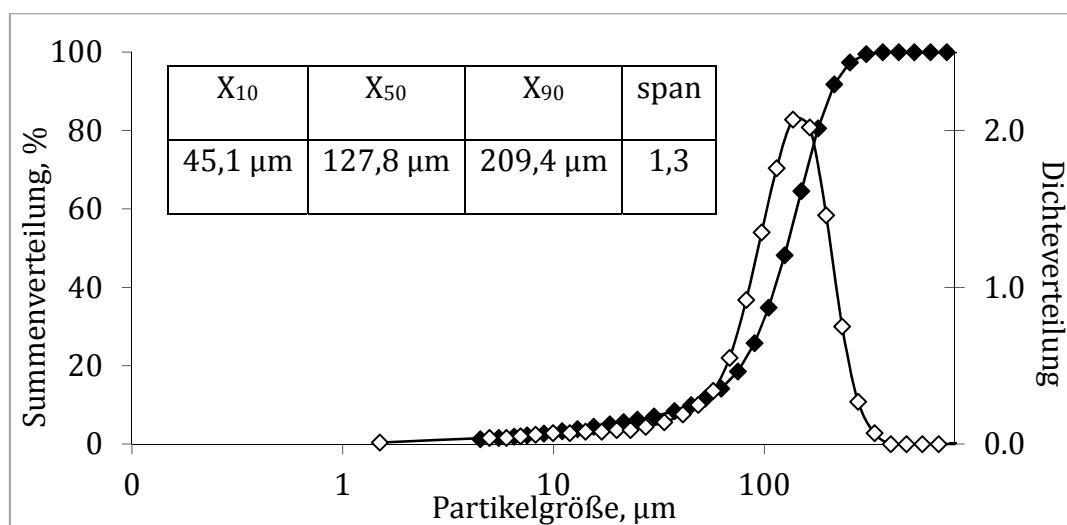


Abbildung 4-1: TGV des Ausgangsmaterials LH100, Batch 624472

Zur systematischen Evaluierung des Mahlprozesses wurde als Optimierungsversuchsplan ein sogenannter zentral zusammengesetzter Versuchsplan (CCD) mit dem Programm erstellt. Aus den Erkenntnissen der Vorversuche wurde der Mahldruck (Faktor A) im Bereich 3 bis 5 bar und der Förderdruck (Faktor B) im Bereich 0,3 bis 0,9 bar untersucht (Tabelle 4-1). Der Mahldruck konnte nicht höher als 5 bar eingestellt werden, weil dieser durch die zu Verfügung stehende Druckluft nach oben begrenzt war. Neben dem Minimal- (-1) und Maximalwert (+1) benötigt dieser Versuchsplan noch Zentralpunkte (0), deren Werte immer genau zwischen dem Minimal- und Maximalwert liegen. Außerdem kommen noch sogenannte Sternpunkte ($-\alpha$, $+\alpha$) hinzu, die durch das Programm errechnet werden. Folglich wird jeder Faktor auf 5 Faktorstufen variiert. Es handelt sich also um einen erweiterten vollfaktoriellen Versuchsplan, der die Schätzung quadratischer Effekte erlaubt.

Tabelle 4-1: Verwendete Faktoren und Faktorstufen des Lactose-Versuchsplans

Faktor	Art	$-\alpha$	-1	0	+1	$+\alpha$
Mahldruck, bar	numerisch	2,6	3	4	5	5,4
Förderdruck	numerisch	0,2	0,3	0,6	0,9	1,0

Der an der Mühle zu justierende Förderdruck wurde für eine bessere Vergleichbarkeit in g/min umgerechnet (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Pulverzufuhr Lactose

Förderdruck, bar	0,2	0,3	0,6	0,9	1,0
Pulverzufuhr, g/min	1,62	2,44	6,19	8,88	9,69

Jeder Versuchspunkt wurde zweifach bei gleichen Bedingungen gemahlen, da nur mit zwei Mahlzyklen der gewünschte Größenbereich erreicht werden konnte. Im Anschluss an die Mahlung erfolgte eine Konditionierung

der Proben im Klimaschrank bei 25°C/60% rF, um ggf. entstandene amorphe Bereiche zu rekristallisieren. Erst danach wurden die Partikelgrößenverteilungen gemessen. Insgesamt ergab der Versuchsplan 13 Einzelversuche (4 Eckpunkte, 4 Sternpunkte und 5 Zentralpunkte). Als Zielgrößen wurde der X_{10} , X_{50} , X_{90} und die Span analysiert. Die Auswertung der Messergebnisse ergab die in Tabelle 4-3 dargestellten Modellparameter für die untersuchten Zielgrößen.

Tabelle 4-3: Kenndaten des ermittelten Modells zur Mahlung von Lactose

Zielgröße	Daten- transfor- mation	p-value		R-squared (R^2)		Ausreißer
		Model	lack of fit	predicted	adjusted	
X_{10}	-	< 0,0001	0,4694	0,8439	0,9261	-
X_{50}	-	< 0,0001	0,5355	0,9164	0,9547	-
X_{90}	Power	< 0,0001	0,0821	0,8353	0,9502	-
Span	-	< 0,0001	0,3476	0,9099	0,9650	Run 10

Für alle Zielgrößen konnten hoch signifikante Modelle ermittelt werden (Model p-value < 0,0001). Daraus ist abzuleiten, dass die untersuchten Faktoren im Modell signifikante Effekte haben. Weiterhin ist darauf zu achten, dass das Modell einen nicht signifikanten lack of fit (lack of fit \geq 0,05) aufweist. Dieser Wert vergleicht die Streuung von gemessenen und vom Modell berechneten Werten im Versuchsraum mit jener von reinen Messwiederholungen. Ist folglich in einem Modell der lack of fit signifikant, bedeutet dies, dass die Streuung von gemessenen Werten in Bezug auf die vom Modell errechneten Werte größer ist, als die der alleinigen Messwiederholungen. Damit würde das Modell die ermittelten Daten nicht

ausreichend gut beschreiben (Friebel, 2010). Um einen Versuchsplan zur Ermittlung der genauen Faktoreinstellungen und damit zur Optimierung zu nutzen, sollten weiterhin die R^2 -Werte zum einen $> 0,6$ sein, zum anderen sollte die Differenz zwischen adjusted und predicted $R^2 \leq 0,2$ sein (Anderson und Whitcomb, 2007). Der adjusted R^2 gibt dabei Informationen über die Streuung von experimentell ermittelten und vom Modell berechneten Werten. Dagegen sagt der predicted R^2 wie gut zukünftige Werte durch das Modell vorhergesagt werden können. In allen Fällen ergaben sich hohe R^2 -Werte mit Differenzen $\leq 0,2$. Daraus lässt sich eine gute Vorhersagbarkeit der Modelle auf zukünftige Messungen ableiten.

Außerdem war im Falle des X_{90} eine Datentransformation notwendig, um ein besseres Modell zu generieren.

Im Folgenden soll nur auf die Zielgrößen X_{50} und Span eingegangen werden, da diese als wichtigste Parameter definiert wurden.

4.1.1.1.1 Einfluss auf den X_{50}

Der X_{50} besagt, dass 50% einer Partikelgrößenverteilung kleiner oder gleich einer bestimmten Partikelgröße sind. Es handelt sich folglich um den Median der TGV (Teilchengrößenverteilung). Dieser mittlere Partikelgrößendurchmesser wurde als bei der aerodynamischen Charakterisierung zu untersuchende Einflussgröße zu Beginn definiert.

Die detektierten Werte schwanken von $6,31 \mu\text{m}$ bis $2,89 \mu\text{m}$, sind also im Bereich der zu Beginn festgelegten, zu erreichenden Partikelgrößen (3 bis $8 \mu\text{m}$).

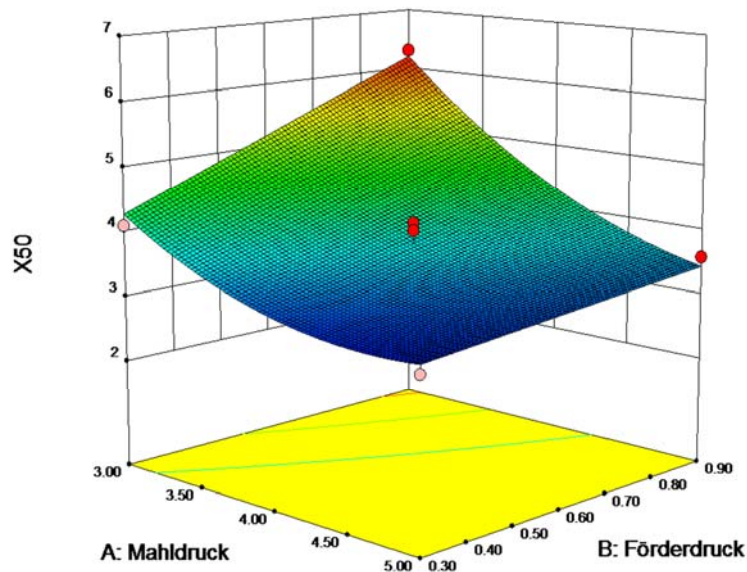


Abbildung 4-2: Einfluss des Mahldrucks und des Förderdrucks auf den X_{50} der Partikelgrößenverteilung

Es konnten signifikante Effekte im Modell gefunden werden (Abbildung 4-2). Die Punkte im Flächenplot kennzeichnen dabei die gemessenen Werte.

Mit einem p-value von $< 0,0001$ für den Mahldruck und den Förderdruck konnten zwei hoch signifikante Effekte detektiert werden. Weiterhin konnten mit Werten von $0,0010$ für A^2 und $0,0086$ für die Wechselwirkung von A und B zwei weitere signifikante Effekte ermittelt werden.

Entsprechend der Erwartung nimmt der X_{50} mit steigendem Mahldruck und Förderdruck ab. Dabei ist die Wechselwirkung von Faktor A und B zu beachten, welche in Abbildung 4-2 beim Vergleich der Seitenkanten der Mahldrücke 3 und 5 bar anhand der unterschiedlichen Steilheit zu erkennen ist. Die Wechselwirkung zeigt, dass bei 5 bar Mahldruck der Effekt des Förderdrucks kaum einen Einfluss auf das Endergebnis hat, jedoch bei einem Mahldruck von 3 bar es einen deutlichen Unterschied in der resultierenden Partikelgröße von 0,9 zu 0,3 bar Förderdruck gibt, der anhand der konkreten Zahlen für den Minimal- ($4,10 \mu\text{m}$) und Maximalwert ($6,31 \mu\text{m}$) des Förderdrucks deutlich wird. In Bezug auf die Partikelgröße

nivelliert folglich ein Mahldruck von 5 bar die höhere Beladung der Mahlkammer aufgrund des hohen Energieeintrags deutlich effektiver als ein Mahldruck von 3 bar.

Der quadratische Effekt von A zeigt deutlich, dass sich eine Annäherung an einen Grenzwert ergibt, sodass für dieses Material und dieses Modell die Grenze im Bereich von $2,89 \mu\text{m}$ für den X_{50} liegt. Dies bestätigt die Erkenntnisse, dass sich die maximale Partikelzerkleinerung einem bestimmten Wert aufgrund der mit sinkender Partikelgröße immer kleiner werdenden mittleren freien Weglänge annähert.

4.1.1.1.2 Einfluss auf die Span

Die Span ist ein Maß für die Breite einer Verteilung (vgl. Kap. 3.2.3.2). Bei den hier untersuchten Versuchspunkten nahm sie Werte von 2,61 bis 1,8 an. Auch hier konnten signifikante Effekte im Modell ermittelt werden (Abbildung 4-3).

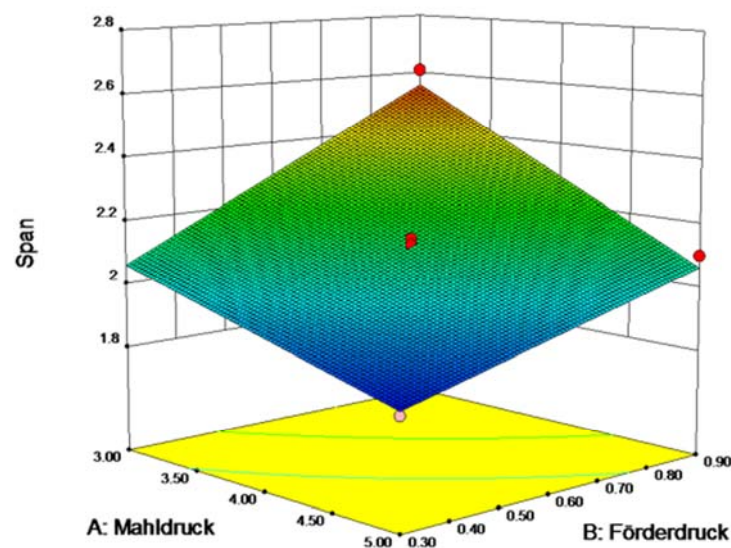


Abbildung 4-3: Einfluss des Mahldrucks und des Förderdrucks auf die Span die Partikelgrößenverteilung

Für diese Größe ist lediglich ein lineares Modell mit den hoch signifikanten Faktoren A und B ($p\text{-value} < 0,0001$) und der schwach signifikanten

Wechselwirkung AB (p-value = 0,0484) zu ermitteln. Folglich nimmt die Span erwartungsgemäß mit steigendem Mahldruck und sinkendem Förderdruck ab. Es ist zu erkennen, dass keine isolierte Beeinflussung der Span möglich ist. Dies war so aufgrund des Mahlprinzips mit anschließender Sichtung und der sich daraus ergebenden statistischen Verteilung zu erwarten.

4.1.1.1.1.3 Optimierung zur Festlegung geeigneter Mahlparameter

Im Anschluss an diese Versuche erfolgte nun eine ebenfalls Softwarebasierte Optimierung zur Findung geeigneter Mahlparameter für die jeweiligen Lactose-Qualitäten. Wie bereits erwähnt, sollten drei Qualitäten mit einem X_{50} im Bereich 3 bis 8 μm hergestellt werden. Anhand des durchgeführten Versuchsplans konnte jedoch bereits abgeleitet werden, dass bei einem X_{50} von 8 μm der X_{90} zu groß werden würde, sodass die groben Partikel in dieser Qualität als sekundäre Träger hätten agieren (Adi et al., 2006) und damit die eigentlichen Ergebnisse hätten beeinflussen können. Aus diesem Grund wurden die drei Zielgrößen für den X_{50} auf Werte zwischen 3 bis 3,5, 4 bis 5 und 5 bis 6 μm festgelegt. Weiterhin konnte bereits bei den geringen, vermahlenden Mengen festgestellt werden, dass insbesondere bei hohen Drücken (5 bar) einerseits die kontinuierliche Versorgung mit Druckluft nicht möglich, andererseits der Filter innerhalb der Mühle zu schnell mit feinem Pulver belegt war, was zu einer Eliminierung von Pulver aus der Mahlkammer führte. Daher wurde die Obergrenze für den Mahldruck auf 4,5 bar festgelegt. Ergänzend dazu wurde der minimale Förderdruck auf 0,35 bar erhöht, da der Antrieb bei 0,3 bar bereits teilweise stockte.

Im Anschluss an diese Überlegungen wurden nun die optimalen Mahlbedingungen für die drei Qualitäten ermittelt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Berechnete Mahlparameter und X_{50} -Werte für L1, L2 und L3

Qualität	Mahldruck,bar	Förderdruck,bar	X_{50} , μm
L1	4,50	0,35	3,09
L2	3,05	0,50	4,84
L3	3,05	0,80	5,79

Als Problem stellte sich bei diesen Untersuchungen die Zuverlässigkeit der Förderschnecke heraus, da diese sich zeitweise festsetzte, sodass der Hohlraum der Schnecke erweitert werden musste. Dies führte erwartungsgemäß zu Änderungen der Förderrate. Die mittels Modell ermittelten Mahlbedingungen liegen niedriger als die tatsächlich verwendeten, da durch die Erweiterung der Schnecke ein höherer Förderdruck für eine äquivalente Pulverzufuhr notwendig war (vgl. Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Ein weiterer Nachteil der verwendeten Spiralstrahlmühle war die Verteilung von Grob- und Feingut nach der Mahlung. Sehr feines Pulver wandert mit dem Luftstrom und schlägt sich im Filter nieder, wohingegen gröbere Partikel den Luftstrom verlassen und sich im Auffanggefäß abscheiden. Dass die beiden Pulverfraktionen sich in ihrer physiko-chemischen Stabilität unterscheiden, konnte bereits gezeigt werden (Brodka-Pfeiffer, 2003). Um diesen Einfluss zu minimieren, wurden beide Fraktionen vereint und für 5 Minuten mit einem Löffel durchmischt.

In Abbildung 4-4 ist exemplarisch der Mittelwert von 6 Messungen inkl. Standardabweichung der Lactose-Qualität L1 dargestellt. Dafür wurden Proben von unterschiedlichen Stellen des Pulverbetts gezogen. Die niedrige Standardabweichung verdeutlicht die akzeptable Präzision des Prozesses.

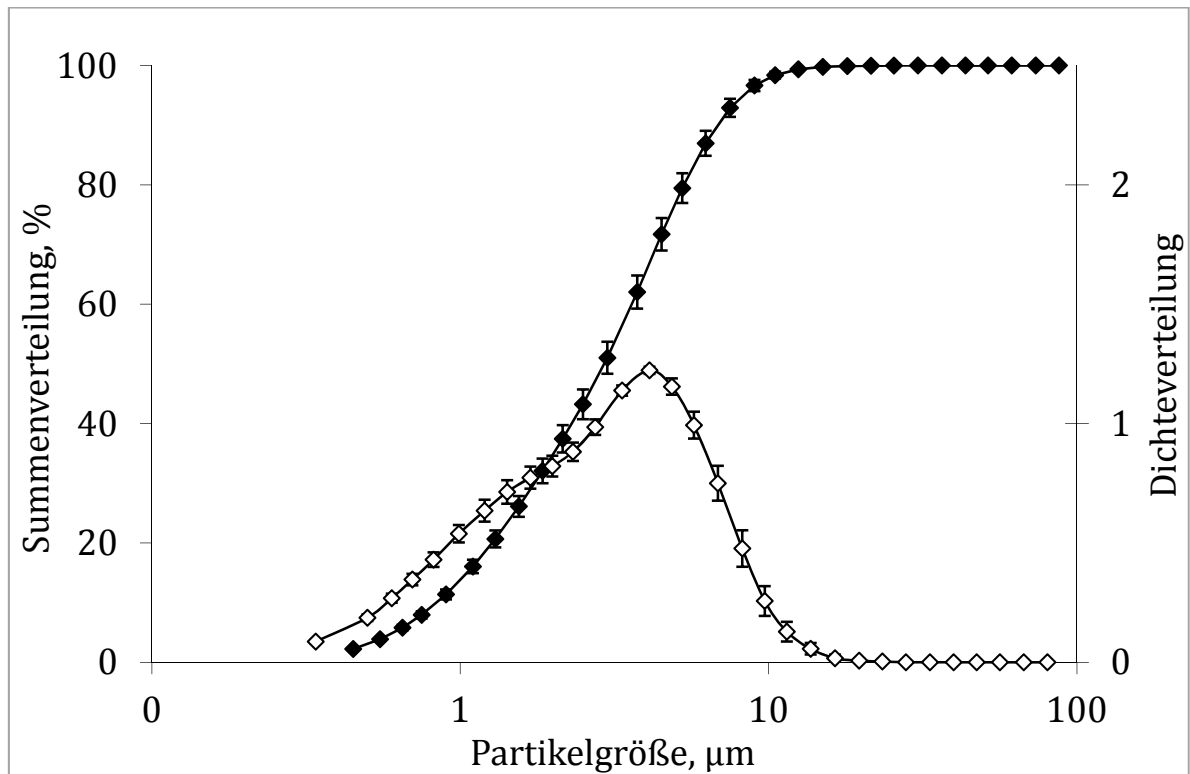


Abbildung 4-4: Partikelgrößenverteilung von L1 nach Konditionierung; n=6

Die Tabelle 4-5 sind die für die Herstellung von L1, L2, und L3 verwendeten Mahlparameter und die Kenndaten der TGV zu entnehmen.

Tabelle 4-5: Mahlparameter und Partikelgrößenverteilungen der Lactose-Qualitäten

Qualität	Mahldruck, bar	Förderdruck, bar	X ₁₀ , µm	X ₅₀ , µm	X ₉₀ , µm	Span
L1	4,5	0,35	0,86	2,97	6,86	2,02
L2	3,05	0,8	0,95	4,33	13,24	2,84
L3	3,05	0,9	1,01	5,19	15,63	2,82

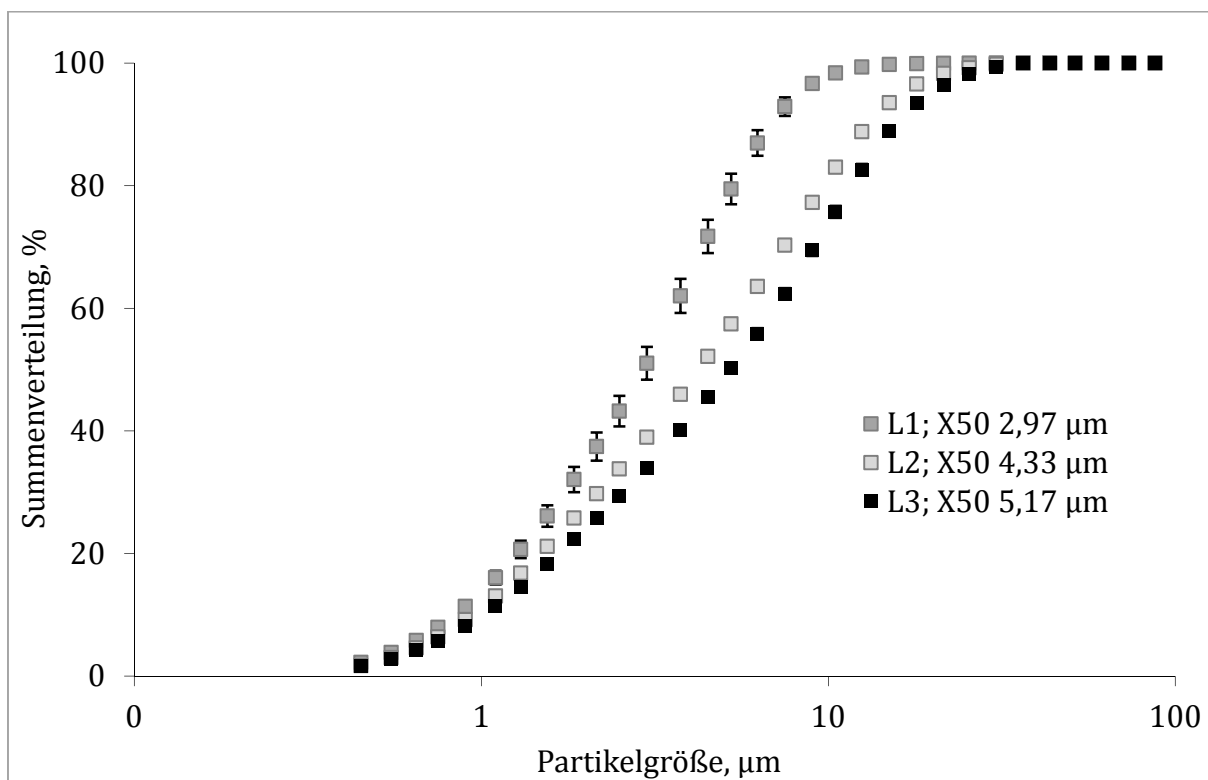


Abbildung 4-5: Summenverteilung der Lactose-Qualitäten

Die Abbildung 4-5 zeigt die Summenverteilung der drei Lactose-Qualitäten inkl. Standardabweichung.

4.1.1.1.2 MAHLUNG VON SALBUTAMOLSULFAT

Generell sollte die Partikelgröße eines Arzneistoffs zur pulmonalen Applikation im Bereich $< 5 \mu\text{m}$ sein (Islam und Gladki, 2008).

Die in der Literatur verwendeten Partikelgrößen liegen für den X_{50} im Größenbereich von $1,1$ bis $7,3 \mu\text{m}$ (Dickhoff et al., 2002), (Chew et al., 2000), (Chew und Chan, 1999). Daher wurde die gewünschte Zielgröße für den X_{50} auf Werte im Bereich 1 bis $3 \mu\text{m}$ festgelegt. Gleichzeitig sollte der Anteil an Partikeln $\leq 5,25 \mu\text{m}$ (vgl. Kap. 3.2.3.2) größer als 70% sein, um eine ausreichende Partikelanzahl im respirablen Bereich zu gewährleisten.

Als Ausgangsmaterial diente eine unprozessierte Qualität mit der in Abbildung 4-6 angegebenen Partikelgrößenverteilung. Dieses Material weist bereits eine sehr geringe Partikelgröße auf. Als Einflussfaktoren wurden ebenfalls Mahldruck, Förderdruck und Zyklenanzahl untersucht werden. Dabei wurden für den Mahldruck Werte im Bereich 2 bis 8 bar und für den Förderdruck $0,4$ bis $1,0$ bar als mögliche Faktorstufen gefunden. Die Anzahl der Mahlzyklen wurde auf einen oder zwei festgelegt.

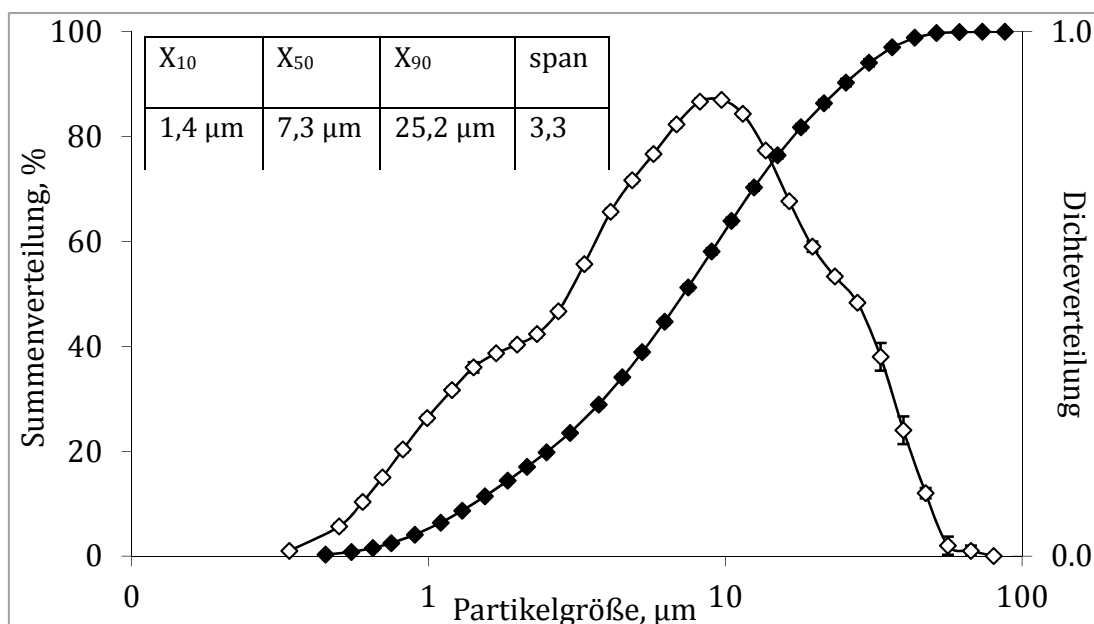


Abbildung 4-6: TGV des Ausgangsmaterials Salbutamolsulfat, Batch SAL109

Auch hier wurde ein zentral zusammengesetzter Versuchsplan mit oben genannten Faktoren und Faktorstufen erstellt. Die Zusammenfassung hierzu ist Tabelle 4-6 zu entnehmen.

Tabelle 4-6: Verwendete Faktoren und Faktorstufen des SBS-Versuchsplans

Faktor	Art	-α	-1	0	+1	+α
Mahldruck, bar	numerisch	0,8	2,0	5,0	8,0	9,2
Förderdruck	numerisch	0,3	0,4	0,7	1,0	1,1
Zyklenanzahl	kategorisch		1		2	

Theoretisch wären mit der verwendeten Mühle Mahldrücke von 10-11 bar möglich. Allerdings ist dabei der Verbrauch an Stickstoff stark erhöht. Darüber hinaus entsteht ein hoher Feinanteil, der sich im Filter abscheidet, wodurch der Pulveraustrag stark behindert wird. Daher wurde die Obergrenze des Mahldrucks für den Versuchsraum auf 8 bar festgelegt.

Der an der Mühle zu justierende Förderdruck wurde für eine bessere Vergleichbarkeit in g/min umgerechnet (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Pulverzufuhr Salbutamolsulfat

Förderdruck, bar	0,3	0,4	0,7	1,0	1,1
Pulverzufuhr, g/min	0,68	1,15	2,04	2,72	2,99

Im Anschluss an die Mahlung erfolgte eine Konditionierung der Proben im Klimaschrank bei 25°C/60% rF, um ggf. entstandene amorphe Bereiche zu rekristallisieren. Erst danach wurden die Partikelgrößenverteilungen gemessen. Insgesamt ergab der Versuchsplan 26 Einzelversuche (8 Eckpunkte, 8 Axialpunkte und 10 Zentralpunkte). Als Zielgrößen wurde der X_{10} , X_{50} , X_{90} , die Span und die Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$ analysiert. Die Auswertung der Messergebnisse ergab die in Tabelle 4-8 dargestellten Modellparameter für die untersuchten Zielgrößen.

Tabelle 4-8: Kenndaten des ermittelten Modells zur Mahlung von Salbutamolsulfat

Zielgröße	Daten- transfor- mation	p-value		R-squared (R ²)		Aus- reißer
		Model	Lack of fit	predicted	adjusted	
X ₁₀	-	< 0,0001	< 0,0001	0,6862	0,8732	-
X ₅₀	Inverse	< 0,0001	0,2269	0,8799	0,9393	-
X ₉₀	Inverse	< 0,0001	0,1272	0,9096	0,9562	-
Span	-	< 0,0001	0,0244	0,8841	0,9468	-
Fraktion <5µm	-	< 0,0001	0,1063	0,9066	0,9558	-

Für alle Zielgrößen wurden hoch signifikante Modelle gefunden (Model p-value < 0,0001). Auffällig ist die Signifikanz des lack of fit-Werts für die Zielgröße X₁₀ und die Span. Im Fall des X₁₀ und der Span ist die Streuung von gemessenen Werten in Bezug auf die vom Modell errechneten Werte größer, als die der alleinigen Messwiederholungen. In Anbetracht der Tatsache, dass der X₁₀ nur geringe Abweichungen vom Minimal- (0,72 µm) zum Maximalwert (1,09 µm) zeigt und er damit empfindlicher auf abweichende Werte reagiert, die Versuchspunkte als Einfachmessung durchgeführt wurden und während der Tests ein neues Gefäß des Ausgangsmaterials angebrochen wurde, ist sicherlich eine höhere Streuung bestimmter Versuchspunkte an den Grenzen des Versuchsraums möglich. Bei der Span ist zu beachten, dass diese durch den X₁₀ beeinflusst wird bzw. der X₁₀ zur Kalkulation der Span von Nöten ist (vgl. Kap. 3.2.3.2.1), worin der signifikante lack of fit-Wert der Span möglicherweise seinen Ursprung hat. Daneben ist zu beachten, dass entgegen der von der Software vorgeschriebenen randomisierten Anordnung der Versuche, zuerst alle

Versuche mit einem Mahlzyklus abgearbeitet wurden. Erst im Anschluss daran erfolgte der zweite Mahlzyklus für die entsprechenden Versuchspunkte. Diese Vorgehensweise war aus Gründen der Praktikabilität unbedingt notwendig.

Bis auf den X_{10} ergaben sich in allen Fällen hohe R^2 -Werte mit Differenzen $\leq 0,2$. Insofern sind die gemessenen Daten als nicht fragwürdig einzustufen (Pfeffer, 2011).

Für die Zielgröße X_{50} und X_{90} war eine Datentransformation notwendig.

Im Folgenden soll nun auf die Zielgrößen X_{50} und Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$ eingegangen werden. Die im Versuchsplan zur Mahlung von Lactose untersuchte Span soll hier nicht weiter im Detail betrachtet werden, da diese nicht unabhängig von den anderen Zielgrößen beeinflussbar war.

4.1.1.1.2.1 Einfluss auf den X_{50}

Die für den X_{50} gemessenen Werte schwanken von 1,81 bis 5,12 μm , sind also zum größten Teil im Bereich der zu Beginn festgelegten Partikelgrößen.

Für das Modell des X_{50} konnte mit dem Mahldruck (Faktor A) erwartungsgemäß ein hoch signifikanter Einflussfaktor ($p\text{-value} < 0,0001$) gefunden werden (Abbildung 4-7). Ebenfalls hoch signifikant gehen die Zyklenanzahl (Faktor C) und A^2 in das Modell ein. Entgegen der Erwartung hat in diesem Fall die Förderrate keinen signifikanten Einfluss ($p\text{-value} = 0,1192$). Dies lässt sich gut auf die, im Vergleich zur Lactose-Mahlung, deutlich geringeren Unterschiede zwischen der minimalen und maximalen Fördergeschwindigkeit zurückführen. Die Mühle kann konstruktionsbedingt und/oder stoffbedingt bei allen verwendeten Mahldrücken diese geringen Differenzen in der Pulverzufuhr ausgleichen.

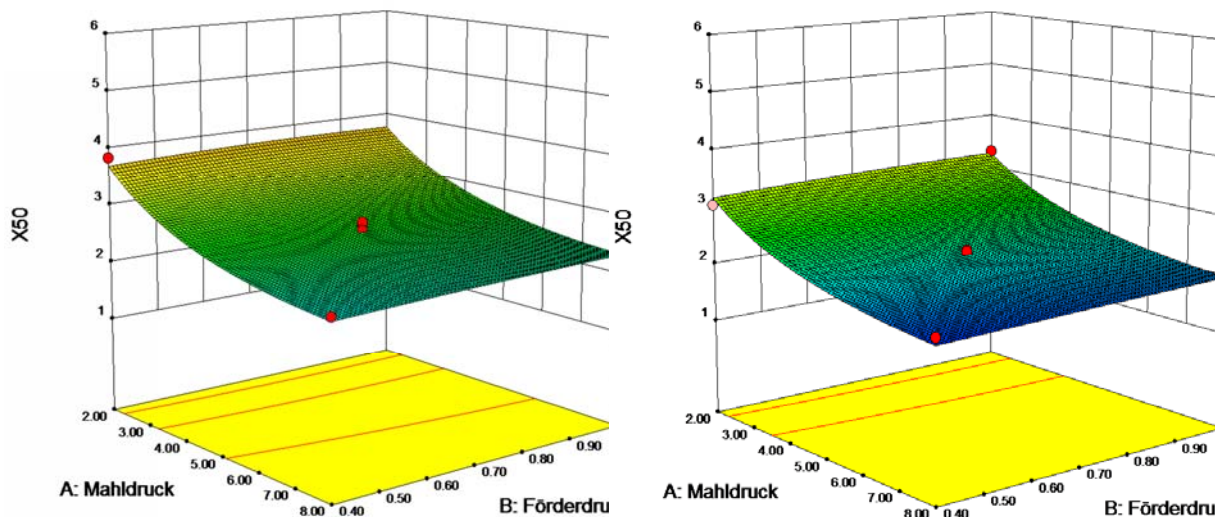


Abbildung 4-7: Einfluss des Mahldrucks auf den X_{50} der Partikelgrößenverteilung; links erster Mahlzyklus, rechts zweiter Mahlzyklus

Verglichen mit dem Modell zur Lactose-Mahlung fallen die in diesem Modell vorhandenen Differenzen in der Zielgröße deutlich geringer aus, was sicherlich an der niedrigen Partikelgrößenverteilung des Ausgangsmaterials liegt.

An beiden Flächenplots ist deutlich die Abnahme der Partikelgröße vom ersten zum zweiten Mahlzyklus, sowie die Annäherung an einen bestimmten Grenzwert, der für dieses Modell bei $2,28 \mu\text{m}$ liegt, zu erkennen.

4.1.1.1.2.2 Einfluss auf die Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$

Für die Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$ konnten Werte von 50,96 bis 93,53% gefunden werden. Das Modell beinhaltet ebenfalls die drei hoch signifikanten Faktoren A, C und A^2 . Dies war zu erwarten, da der X_{50} direkt mit der Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$ zusammenhängt und somit ähnlich beeinflusst werden sollte. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle keine weitere graphische Darstellung erfolgen.

4.1.1.1.2.3 Optimierung zur Festlegung geeigneter Mahlparameter

Äquivalent zur Vorgehensweise bei der Lactose-Mahlung wurden die optimalen Mahlparameter für die gewünschten Partikelgrößen evaluiert. Anhand des durchgeführten Versuchsplans konnte abgeleitet werden, dass X_{50} -Werte unterhalb von $1,8 \mu\text{m}$ nicht realisierbar waren. Trotz signifikanten Effekts eines zweiten Mahlzyklus wurde entschieden, nur einen Mahlzyklus zu verwenden. Dieses Vorgehen ist mit der geringen Praktikabilität eines zweiten Mahlzyklus hinsichtlich schlechter Pulverförderung und diverser Unterbrechungen aufgrund von Filterbelegung bei der Herstellung größerer Mengen zu rechtfertigen. Somit wurde entschieden, als feinste Größe (SBS1; $X_{50} = 1,44 \mu\text{m}$) eine bereits herstellerseitig mikronisierte Qualität zu verwenden, sodass zur Herstellung der zwei gröberen Qualitäten (SBS2 und SBS3) mit X_{50} -Werten von ca. 2 und $3 \mu\text{m}$ ein Mahlzyklus ausreichend war. Im Anschluss an die Überlegungen wurden die optimalen Mahlbedingungen per Software für die zwei Qualitäten ermittelt (Tabelle 4-9). Dabei wurde auch ein Förderdruck angegeben, der aber aufgrund seiner Nicht-Signifikanz zu vernachlässigen war.

Tabelle 4-9: Berechnete Mahlparameter und X_{50} -Werte für SBS2 und SBS3

Qualität	Mahldruck, bar	Förderdruck, bar	X_{50} , μm	Fraktion $\leq 5,25$ μm
SBS1 (kommerzielle Qualität)				
SBS2	8,00	0,40	2,21	86,74
SBS3	4,00	0,60	2,85	75,01

Generell wurden bei der Optimierung durch die Software geforderte, aber teils nicht einzustellende Faktorstufen erhalten. Somit wichen die tatsächlichen Einstellungen an der Mühle von den geforderten minimal ab.

Der Tabelle 4-10 sind die für die Herstellung von SBS2 und SBS3 verwendeten Mahlparameter und die Kenndaten der erhaltenen TGV aller drei Qualitäten zu entnehmen. Es ist zu erkennen, dass es geringe Unterschiede zu den vom Modell theoretisch zu erwartenden Zielgrößen (Tabelle 4-9) gibt. Für die Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$ wird der gewünschte Wert jedoch sehr gut erreicht.

Tabelle 4-10: Mahlparameter und Partikelgrößenverteilungen der SBS-Qualitäten

Qualität	Mahl- druck, bar	Förder- druck, bar	X₁₀, μm	X₅₀, μm	X₉₀, μm	Span	Fraktion $\leq 5,25$ μm
SBS1	-	-	0,66	1,44	3,03	1,65	99,16
SBS2	8,00	0,40	0,77	2,15	5,98	2,42	86,70
SBS3	4,00	0,60	0,83	2,93	8,56	2,63	74,22

In Abbildung 4-8 sind die Summenverteilungen der final hergestellten SBS-Qualitäten aufgetragen.

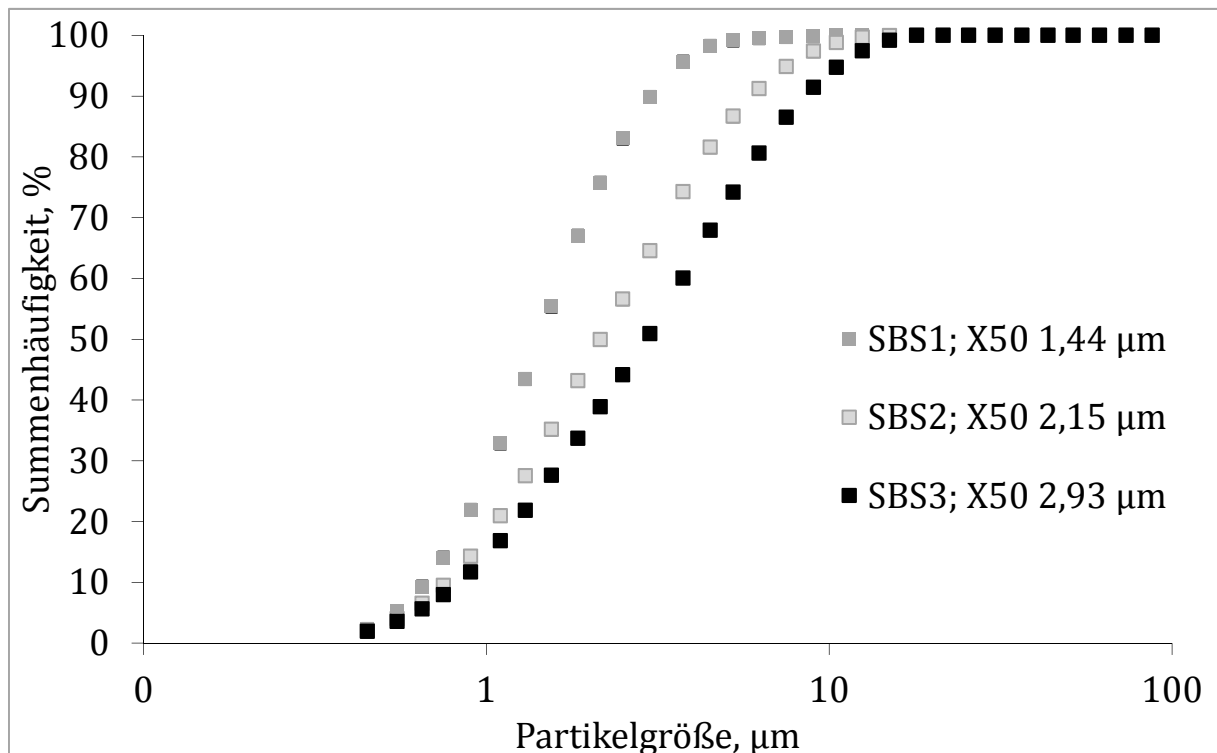


Abbildung 4-8: Summenverteilung der SBS-Qualitäten

4.1.1.2 SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die gebildeten Modelle mit ihrer guten Vorhersagbarkeit ein wichtiges Instrument zur systematischen Detektion geeigneter Mahlparameter für die Herstellung der Ausgangsmaterialien sind. Die geringen Differenzen zwischen den vom Modell errechneten Partikelgrößen und den tatsächlich produzierten sind durch Schwankungen bei Justierung der erforderlichen Mahleinstellungen zu erklären.

4.1.2 PHYSIKO-CHEMISCHE CHARAKTERISIERUNG DER AUSGANGSMATERIALIEN

4.1.2.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

Die physiko-chemischen Charakteristika der verwendeten Komponenten sollten gegenüber gestellt werden, um so einen Vergleich der einzelnen Materialqualitäten hinsichtlich des Einflusses von Mahlprozess und Konditionierung auf die Stabilität anstellen zu können. Bei allen hier untersuchten, gemahlene Qualitäten handelt es sich um konditionierte Materialien.

4.1.2.2 DVS

L1 zeigt mit einer maximalen Feuchtigkeitsaufnahme von etwa 0,7% bei 90% rF den höchsten Wert aller untersuchten Materialien (Abbildung 4-9).

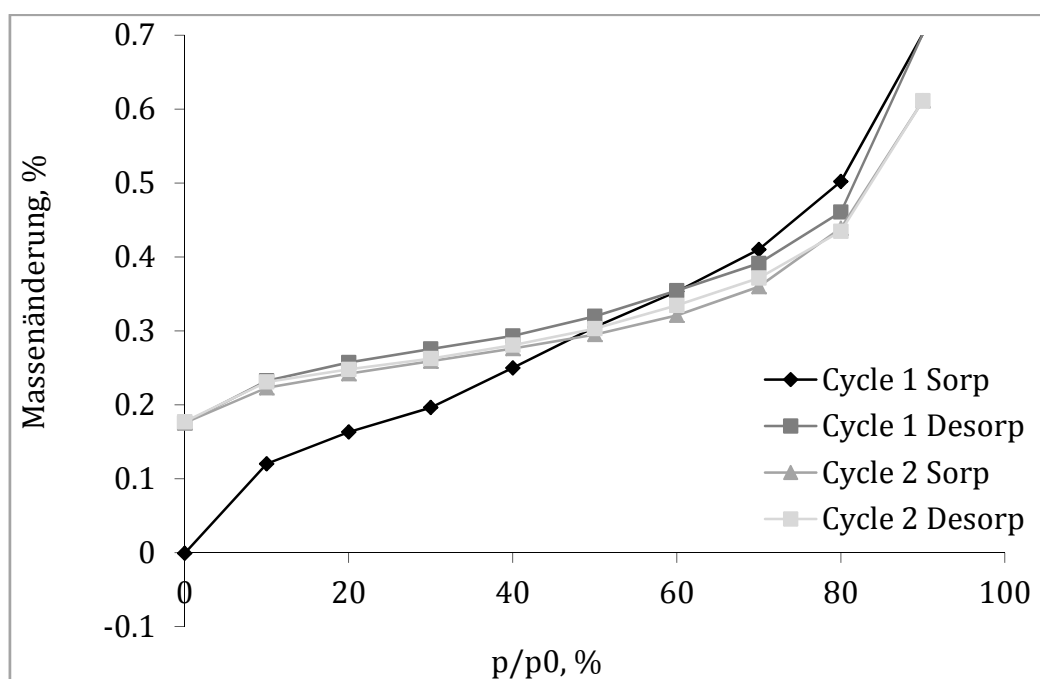


Abbildung 4-9: Sorptions-/Desorptionsisothermen L1

SBS1 hat eine maximale Feuchtigkeitsaufnahme von ca. 0,65%, BUD eine von 0,25% (Abbildung 4-10, Abbildung 4-11).

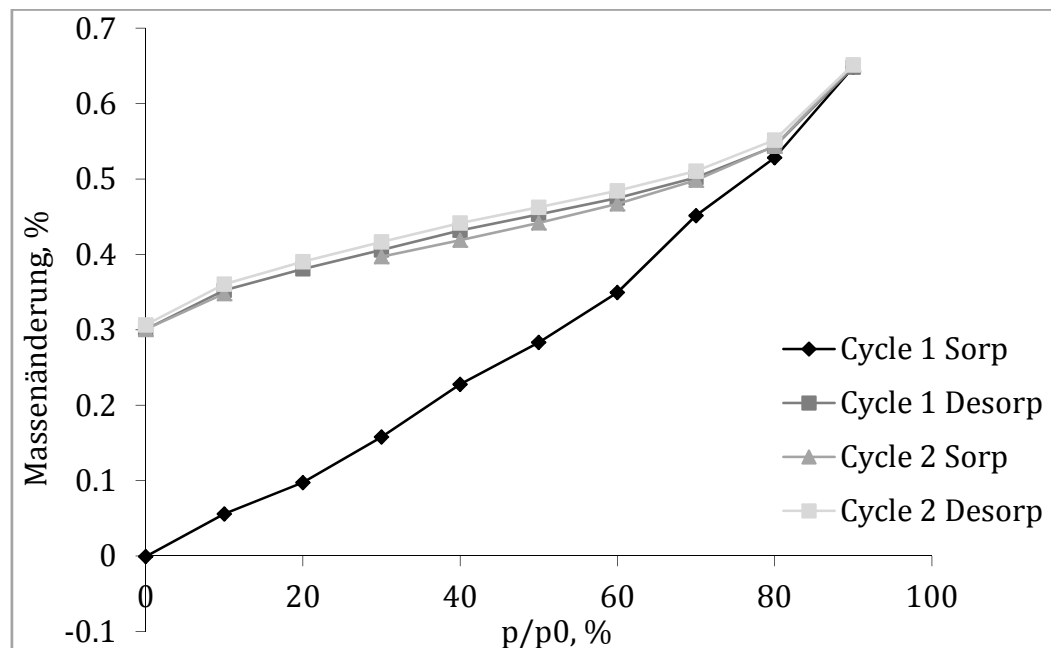


Abbildung 4-10: Sorptions-/Desorptionsisothermen SBS1

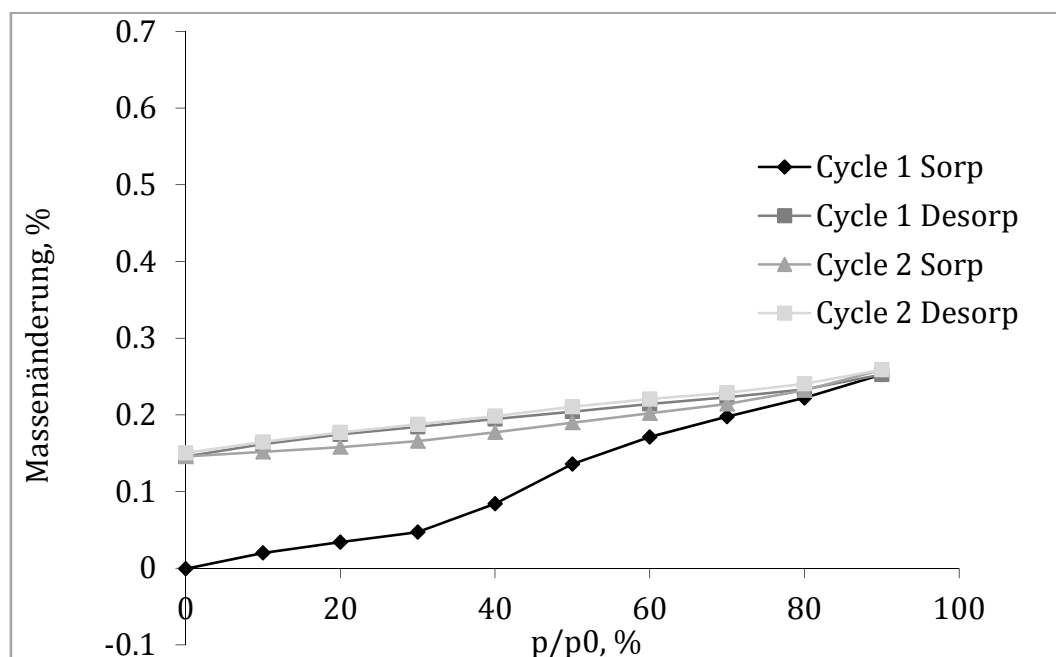


Abbildung 4-11: Sorptions-/Desorptionsisothermen BUD

Verglichen mit dem ebenfalls zur pulmonalen Applikation verwendeten, sehr hydrophilen Dinatriumcromoglicat (DNCG) (Massenzunahme 16%, Hartmann, 2008), zeigen diese Substanzen eine insgesamt nur sehr geringe Adsorption. Nach dem ersten Desorptionszyklus verbleibt der Feuchtegehalt von SBS1 bei ca. 0,3%, der von BUD bei ca. 0,15% und der von L1 bei ca. 0,19% Massenzunahme.

Bei allen Materialien zeigte sich ein ähnlicher Verlauf mit einer im Vergleich zur Sorption verringerten Desorption im ersten Zyklus, was auf die vor der eigentlichen Messung durchgeführte Trocknungsphase zurückzuführen ist. Außerdem sind keine amorphen Anteile detektierbar (keine höhere Massenzunahme bzw. -abnahme im ersten Sorptionszyklus). Die Ergebnisse bestätigen die signifikanten Unterschiede eines hydrophilen (SBS1) und hydrophoben (BUD) Wirkstoffs, auch wenn ein geringer Einfluss der unterschiedlichen Partikelgrößen und damit unterschiedlich großen Oberflächen auf das Sorptions- und Desorptionsverhalten besteht.

4.1.2.3 RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Es konnten bei Lactose Unterschiede in der Höhe und Auflösung der Intensitäten im gesamten Bereich festgestellt werden (Abbildung 4-12). Dies wird insbesondere im Bereich zwischen 30 und 40 °2 θ deutlich. Bandenverschiebungen oder zusätzliche Peaks sind nicht festzustellen und waren auch nach der Auswertung der DSC-Messungen nicht zu erwarten.

Der eventuell noch vorhandene, sehr geringe amorphe Anteil (vgl. Kap. 4.1.2.6) kann diese Unterschiede nicht erklären zumal sich für L1 und L3 ein identisches Muster ergibt. Vielmehr deuten diese Ergebnisse, ebenso wie die DSC-Messungen, darauf hin, dass trotz Konditionierung der ursprüngliche kristalline Zustand nicht komplett wiederherstellbar ist. Die Relaxation des Kristallgitters (Joshi et al., 2002), (Depasquale et al., 2012) dauert länger an als die Rekristallisation amorpher Bereiche. Ob oder inwieweit sich der kristalline Ausgangszustand durch Alterung wiederherstellt, sollte hier nicht untersucht werden.

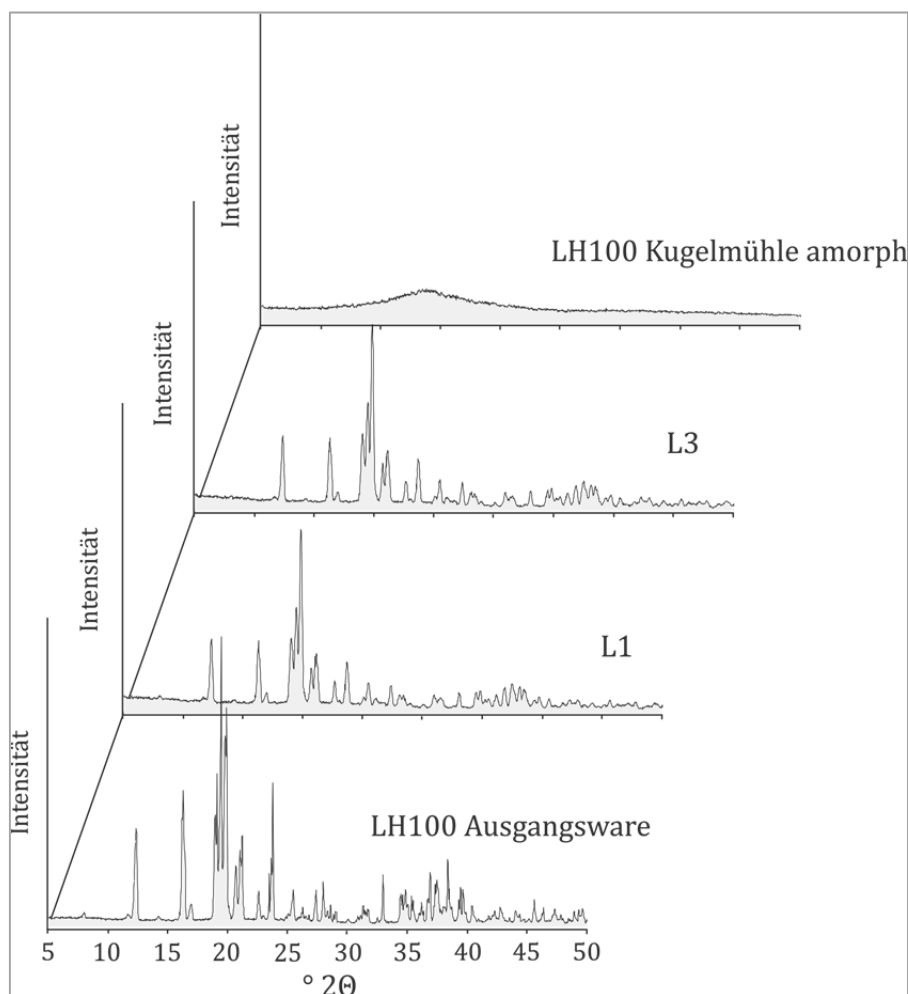


Abbildung 4-12: Röntgendiffraktogramme von Lactose

Beim SBS (Abbildung 4-13) sind ebenfalls nach Konditionierung niedrigere Intensitäten feststellbar, jedoch im Ausmaß deutlich weniger ausgeprägt. Des Weiteren sind keine Unterschiede in der Bandenlage ersichtlich und keine zusätzlichen Peaks detektierbar, sodass von keiner Änderung der Kristallmodifikation auszugehen ist.

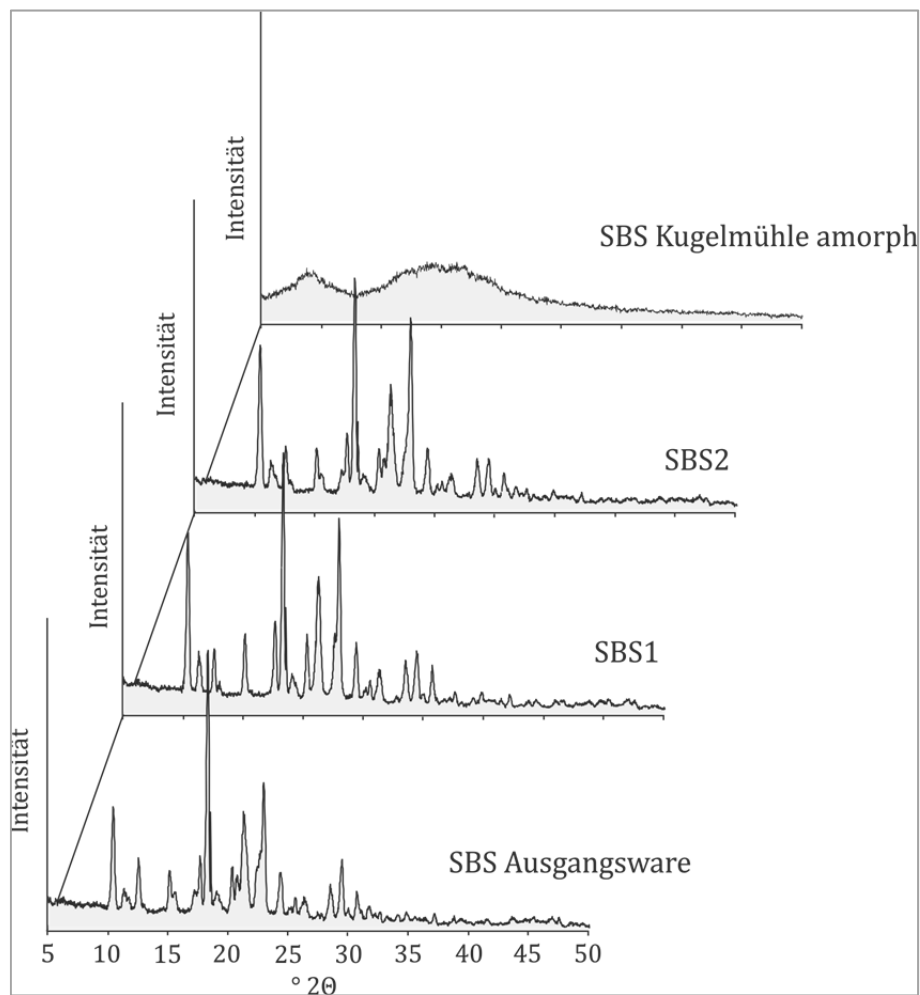


Abbildung 4-13: Röntgendiffraktogramme von SBS

Auf die Darstellung der übrigen Qualitäten wird aufgrund keiner weiteren Unterschiede und Auffälligkeiten verzichtet.

4.1.2.4 DSC

In Tabelle 4-11 sind die DSC-Daten aller verwendeten Materialien dargestellt.

Für beide Substanzen wurden jeweils zwei endotherme Ereignisse (Event 1 und 2) beobachtet. Diese lassen sich mit Hilfe der Literatur bei α -Lactose Monohydrat der Dehydratation (Event 1) und dem Schmelzen (Event 2), bei SBS einer stufenweisen Zersetzung (Event 1 und 2) zuordnen (Larhib et al., 2003), (Palacio et al., 2007).

Tabelle 4-11: DSC-Daten der verwendeten Materialien

Qualität	Onsettemperatur, °C		Peaktemperatur, °C		Delta H, J/g	
	Event 1	Event 2	Event 1	Event 2	Event 1	Event 2
LH100	143,5	206,4	147,4	212,9	142,2	106,9
L1	126,2	208,0	147,4	210,4	196,4	107,3
L2	132,1	209,4	148,2	211,9	184,0	108,0
L3	138,7	211,1	147,1	213,2	182,1	134,6
SAL109	189,0	267,3	211,1	279,7	203,0	159,3
SBS1	191,8	259,8	205,2	277,3	195,9	165,7
SBS2	187,4	263,8	209,2	277,0	189,8	118,5
SBS3	189,2	263,7	209,1	276,0	204,0	119,2

Betrachtet man Abbildung 4-14, so fällt die unterschiedliche Form des Dehydratationspeaks von LH100, L1 und L3 auf. Hier ist ein verändertes thermisches Verhalten nach mechanischer Belastung und Konditionierung ersichtlich. Insbesondere für L1 wird ein früherer Beginn des thermischen Ereignisses deutlich. Dies wird auf den hohen Energieeintrag durch die Mahlung zurückgeführt, welcher auf kristallographischer Ebene zur Entstehung neuer Kanäle führt, entlang derer Wasser-Moleküle nach außen diffundieren können (Garnier et al., 2008). Damit einhergehend kommt es zu einer sinkenden Onsettemperatur mit sinkender Partikelgröße aufgrund der höheren mechanischen Belastung (Shariare et al., 2011), was ebenfalls an den gemessenen Werten ersichtlich ist. Wie man außerdem erkennen kann, ist der Kristalldefekt zumindest bei den ergriffenen Konditionierungsmaßnahmen nicht reversibel und bestätigt somit auch die Daten der Röntgendiffraktometrie. Weiterhin konnte kein Glasübergang für das Ausgangsmaterial, L1, L2 und L3 detektiert werden.

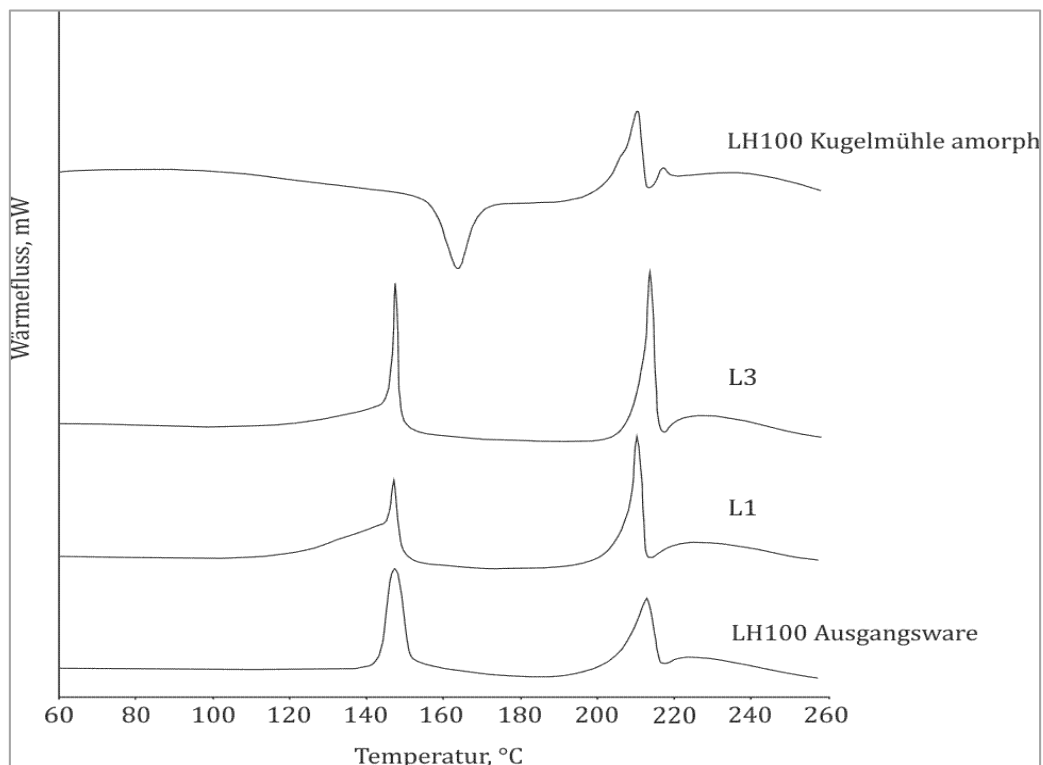


Abbildung 4-14: DSC-Kurven von Lactose

Die in Abbildung 4-15 dargestellten DSC-Kurven der verschiedenen SBS-Qualitäten zeigen einen Unterschied der Morphologie der Kurven des Ausgangsmaterials, SBS1 und SBS2 in Bezug auf das erste Ereignis. Bei SBS2 ist der Unterschied auf das verwendete Ausgangsmaterial zurückzuführen, welches einen nahezu gleichen Verlauf zeigt. Bei SBS1 ist ein deutlich symmetrischer Peak im Vergleich zum Ausgangsmaterial zu erkennen. Die Ergebnisse waren für drei Messungen reproduzierbar, sodass Ursachen wie variable Probenpräparation ausgeschlossen werden können. Da es sich bei diesem Peak vermutlich um die Abspaltung der tertiären Aminofunktion handelt (Larhrib et al., 2003), kann nicht abschließend geklärt werden, wodurch die veränderte Peakmorphologie verursacht wird. Mögliche Gründe können zum einen in der Chargenvariabilität der Ausgangsware von SBS1 und dem hier verwendeten Material begründet sein, zum anderen aber auch in der Art der Mikronisation. Auch minimale Mengen von

Nebenprodukten der Synthese sind denkbar. Dies konnte in der Literatur zumindest für andere Materialien gezeigt werden (Storey und Ymen, 2011).

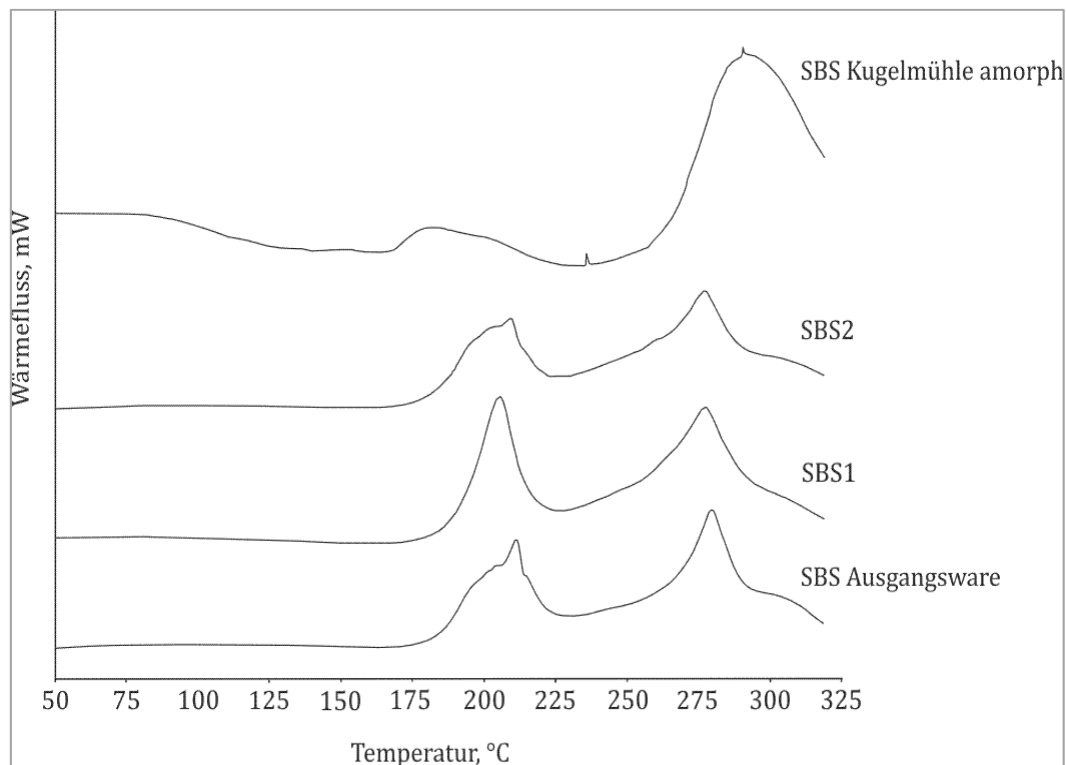


Abbildung 4-15: DSC-Kurven von SBS

Sowohl für die einzelnen Lactose-Qualitäten, als auch für die SBS-Qualitäten konnten keine weiteren zusätzlichen Signale bzw. Unterschiede detektiert werden. Daher wird auf die Darstellung der DSC-Kurven der übrigen Qualitäten verzichtet.

4.1.2.5 WAHRE DICHTE

Wie in Abbildung 4-16 zu erkennen ist, nimmt mit der Mahlung die wahre Dichte ab. Für Lactose von $1,71 \text{ g/cm}^3$ auf ein Niveau um $1,55 \text{ g/cm}^3$, für SBS von $1,36 \text{ g/cm}^3$ auf ca. $1,33$ bis $1,34 \text{ g/cm}^3$. Sowohl innerhalb der gemahlten Lactose-Qualitäten, als auch der SBS-Qualitäten sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die Reduktion der wahren Dichte begründet sich mit der durch die Mahlung verursachten Zerstörung von Hohlporen. Durch das Aufbrechen dieser steht ein größeres Volumen für

das Messgas (Helium) zu Verfügung. Bei konstanter Masse nimmt entsprechend die Dichte ab.

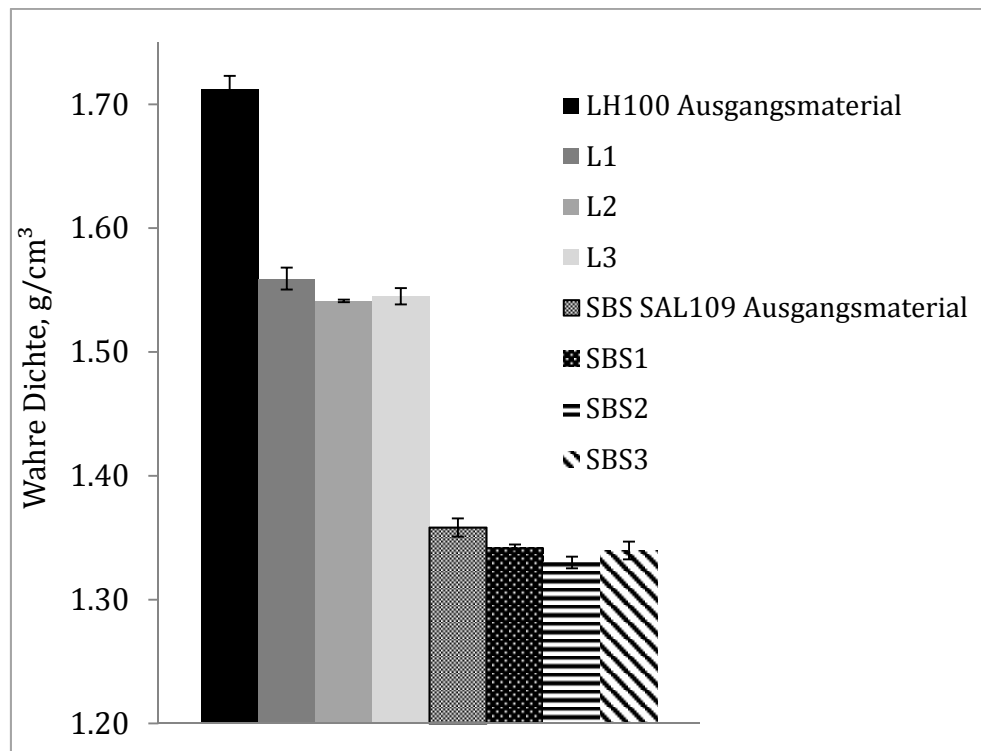


Abbildung 4-16: Wahre Dichte der verwendeten Materialien

4.1.2.6 KONDITIONIERUNG

Der hohe Energieeintrag während der Luftstrahlmahlung kann zu Kristalldefekten und zur Entstehung amorpher Bereiche auf der Oberfläche führen (Zeng et al., 2001), (Garnier et al., 2008), (Ward und Schultz, 1995). Daraus können sich wiederum Instabilitäten während der Lagerung durch unkontrollierte Rekristallisation und Partikelwachstum (Brodka-Pfeiffer et al., 2003a), aber auch durch Relaxation des Kristallgitters (Joshi et al., 2002) (Depasquale et al., 2012) ergeben, die zu einer Variabilität des Endprodukts beitragen können. Wie die DSC- und Röntgendiffraktometerdaten jedoch zeigen, kann eine Konditionierung alleine keine vollständige Herstellung des kristallinen Ausgangszustands bewirken.

Das Ziel war es, die frisch gemahlene Materialien so zu konditionieren, dass einerseits eine schnelle Rekristallisation des Materials stattfindet, andererseits die festgelegte TGV erreicht wird und kein erhöhtes Partikelwachstum auftritt. Für beide Substanzen ergaben sich die finalen Bedingungen von 25°C/60% rF. Diese wurden für Lactose so gewählt, um ein Niveau über der zur Rekristallisierung benötigten Feuchte von 58% rF (Timmermann et al., 2006) zu erhalten. Für SBS wurden ebenfalls Literaturwerte herangezogen, die als Konditionierungsbedingung Feuchten ab 55% rF angeben (Brodka-Pfeiffer et al., 2003a). Die amorphen Gehälter wurden direkt nach Mahlung und nach 5 Tagen bestimmt.

Tabelle 4-12: Amorpher Anteil vor und nach Konditionierung

Qualität	Amorpher Anteil, %
L1_direkt_nach_Mahlung	13,25
SBS2_direkt_nach_Mahlung	1,47
L1_25°C/60% rF_5Tage	0,91
SBS2_25°C/60% rF_5Tage	0,27

Die unter milderen Mahlbedingungen hergestellten Qualitäten wurden nicht weiter untersucht, da davon auszugehen war, dass die amorphen Gehälter niedriger sind und die ermittelten Konditionierungsbedingungen daher für diese ausreichend sein sollten (vgl. Brodka-Pfeiffer et al., 2003b, Young et al., 2007b).

Wie anhand Tabelle 4-12 zu erkennen ist, ergibt sich für Lactose ein deutlich höherer Wert an eingebrachtem amorphem Anteil. Dies liegt zum einen am Material selbst, zum anderen an der verwendeten Mühle. Außerdem ist die Verweilzeit von Lactose-Partikeln in der Spiralstrahlmühle aufgrund des groben Ausgangsmaterials höher (vgl. Kap. 4.1.1.1.1) im Vergleich zum SBS. Nach 5 Tagen Lagerdauer liegt der amorphe Anteil für beide Substanzen unter 1%.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden die Konditionierungsbedingungen auf 25°C/60% rF festgelegt. Dabei ist bei den gemessenen Sorptionsisothermen der mögliche Einfluss der Partikelgröße bzw. Oberflächengröße der Materialien auf die Adsorption zu beachten. Dieser kann zu einer „Grundadsorption“ des Wasserdampfs führen und damit ebenfalls zur Massenzunahme beitragen. Daher sollten die tatsächlichen Werte tendenziell niedriger liegen.

4.1.2.7 RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE

Bei Lactose LH100 (Abbildung 4-17, links) erkennt man die charakteristischen tomahawkförmigen, einzeln vorliegenden Partikel mit anhaftendem Feinanteil (Zeng et al., 2000). Die Größe der Partikel bestätigen die Messungen der TGV. Das SBS (Abbildung 4-17, rechts) zeigt die in der Literatur beschriebene, längliche und flache, teils sehr spitze nadelförmige Struktur (Brodka-Pfeiffer et al., 2003b). Des Weiteren zeigen die Partikel einen teils geschichteten Aufbau.

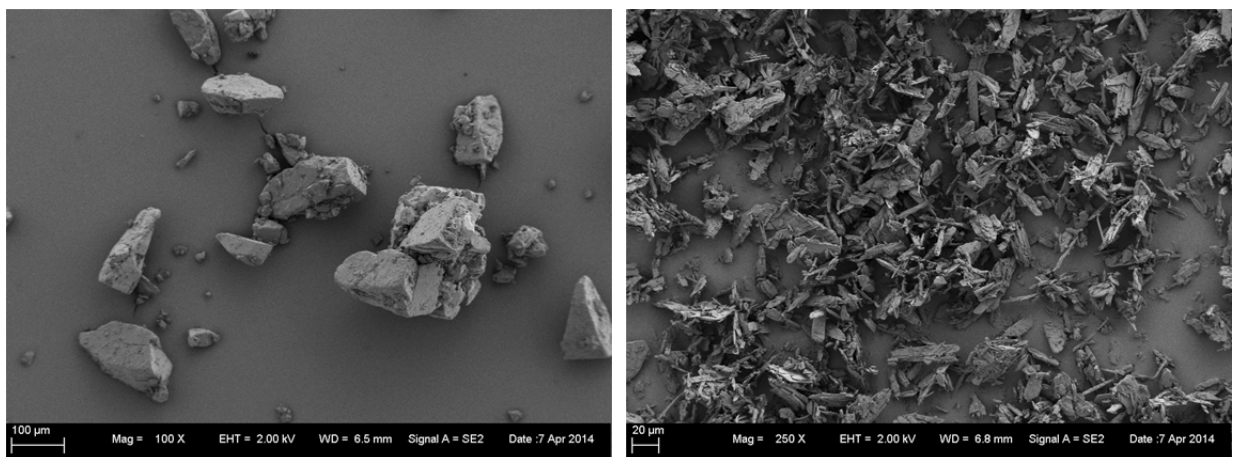


Abbildung 4-17: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Lactose LH100 (links) und SBS Ausgangsmaterial (rechts)

Bei L1 (Abbildung 4-18, links) erkennt man agglomerierte Strukturen mit unförmigen Partikeln, die glatte Oberflächen und abgerundete Kanten aufweisen. Dies deutet auf eine Rekristallisation amorpher Anteile auf der

Oberfläche bzw. auf das Anlösen der Partikeloberfläche hin. SBS1 zeigt ebenfalls eine agglomerierte Struktur (Abbildung 4-18, rechts) mit selbst nach Mahlung vorhandenen nadelförmigen Partikeln.

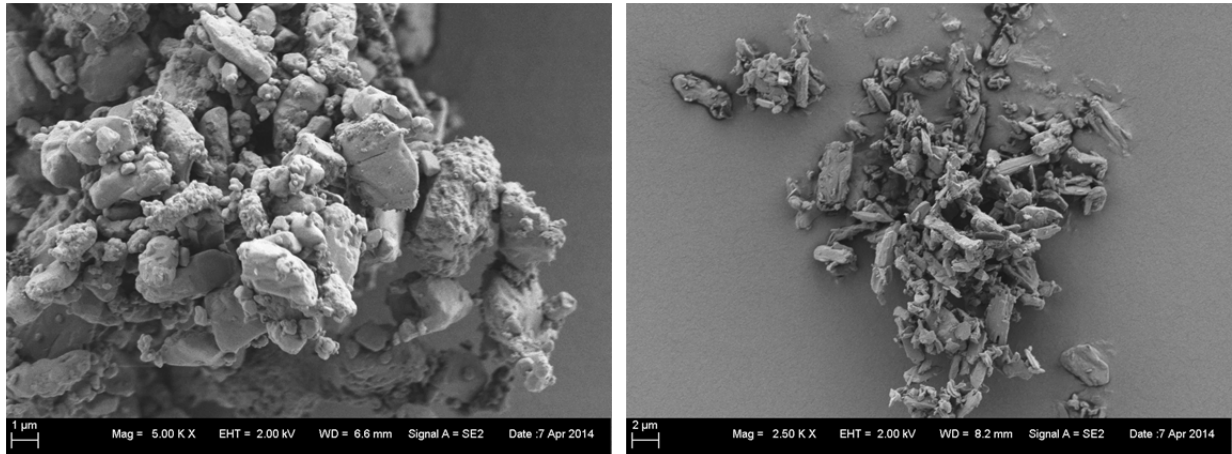


Abbildung 4-18: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von L1 (links) und SBS1 (rechts)

4.1.2.8 SCHLUSSFOLGERUNG

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen teils Unterschiede im thermischen Verhalten und kristallinen Zustand, die auf eine nachhaltige Veränderung der kristallinen Struktur hindeuten. Inwieweit diese jedoch das aerodynamische Verhalten beeinflussen ist unklar. Änderungen der Kristallmodifikation konnten nicht gefunden werden. Durch Messwiederholungen mittels DSC über einen Zeitraum von 6 Monaten konnten keine Veränderungen der Signale detektiert werden. Daher wird hier von lagerstabilen Materialien ausgegangen. Die Untersuchungen der Materialdichten bestätigen, dass kein Einfluss variierender Dichten auf das aerodynamische Verhalten zu erwarten ist.

4.1.3 AERODYNAMISCHE UND PULVERRHEOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER MITTLEREN PARTIKELGRÖÙE DER AUSGANGSMATERIALIEN

4.1.3.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

Die Partikelgröße eines Pulvers zur Inhalation hat entscheidenden Einfluss auf sein Depositionsmuster. Dabei interagiert das jeweilige Pulver mit dem verwendeten Inhalator sowie dem angelegten Inspirationsfluss. Das Ziel dieser Versuche war daher die aerodynamische Charakterisierung der verschiedenen SBS-Qualitäten unter Verwendung des „Racks“ und des Unihalers. Die Erklärungen für die ermittelten Ergebnisse sollten durch pulvrheologische Untersuchungen gestützt werden.

Der Inspirationsfluss hat sowohl Einfluss auf die Deagglomeration als auch auf die Freisetzung von Pulvern aus einem Inhalator (Behara et al., 2011b), (Behara et al., 2011a). Generell führt ein höherer Volumenstrom einerseits zu vermehrten Kollisionen (Coates et al., 2005), andererseits steigt die aerodynamische Widerstandskraft auf Partikel und Agglomerate (Kulkarni et al., 2011b). Dies führt zu einer erhöhten Pulverdeaggregation. Es ist jedoch zu beachten, dass in Abhängigkeit des Inhalators der Effekt eines hohen Volumenstroms sich auch negativ auf die Deagglomeration bzw. Lungendeposition auswirken kann wie in-vitro und in-vivo Versuche zeigten (Behara et al., 2012), (Frijlink und de Boer, 2004), (Usmani et al., 2005). Dies ist jedoch mit der Funktionsweise der Inhalatoren und den untersuchten Flussraten zu erklären, sodass dieser Effekt mit den hier verwendeten Inhalatoren nicht gegeben ist.

Der Effekt eines bestimmten Inspirationsflusses ist abhängig vom spezifischen Gerätewiderstand des Inhalators, sodass für verschiedene

Inhalatoren bei gleicher Flussrate unterschiedliche Druckabfälle gemessen werden. Dadurch ist keine direkte Vergleichbarkeit gegeben. Aus diesem Grund wird nachfolgend die Abhängigkeit der Deagglomeration vom Druckabfall und nicht der Flussrate des jeweiligen Inhalators untersucht. Dieser wurde für alle Versuche auf einen Bereich von 2 bis 6 kPa festgelegt und orientierte sich an einer Studie an gesunden Testpersonen mit dem Turbohaler® (Clark und Hollingworth, 1993). Dieser weist einen ähnlichen Widerstand wie der hier eingesetzte Unihaler auf. Damit liegt der vom EuAB geforderte Druckabfall von 4 kPa (Ph. Eur., 2011b) in der Mitte des angegebenen Bereichs und stellt gleichzeitig den Zentralpunkt der statistischen Untersuchungen dar (vgl. Kap. 4.2.3.4).

Die TGV der untersuchten Materialien sind in Tabelle 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-13: Partikelgrößenkenndaten der verwendeten Materialien

Qualität	X₁₀, µm	X₅₀, µm	X₉₀, µm	Span	Fraktion ≤ 5,25 µm
L1	0,86	2,97	6,86	2,02	-
L2	0,95	4,33	13,24	2,84	-
L3	1,01	5,19	15,63	2,82	-
SBS1	0,66	1,44	3,03	1,65	99,16
SBS2	0,77	2,15	5,98	2,42	86,70
SBS3	0,83	2,93	8,56	2,63	74,22
BUD	0,57	1,40	4,07	2,50	94,96

Wie zu erkennen ist, unterscheiden sich BUD und SBS1 kaum in ihrer Verteilung. Lediglich im Feinanteil und Grobanteil sind geringe Unterschiede festzustellen, woraus folgt, dass BUD minimal breiter verteilt ist als SBS1. Insgesamt ist jedoch aufgrund der nur sehr geringen Unterschiede eine gute Vergleichbarkeit von beiden Wirkstoffen gegeben.

4.1.3.2 SPEZIFISCHER WIDERSTAND

In Abbildung 4-19 ist der spezifische Gerätewiderstand der verwendeten Inhalatoren dargestellt. An der größeren Steigung des Unihalers ist dessen höherer Widerstand zu erkennen. Über die angegebenen Gleichungen konnte für die Impaktormessungen die benötigte Flussrate für den jeweiligen Inhalator errechnet werden. Für das „Rack“ liegt der Bereich der korrespondierenden Flussraten zwischen 56,4 l/min (2 kPa) und 104,2 l/min (6 kPa), für den Unihaler zwischen 40,6 l/min (2 kPa) und 72,5 l/min (6 kPa).

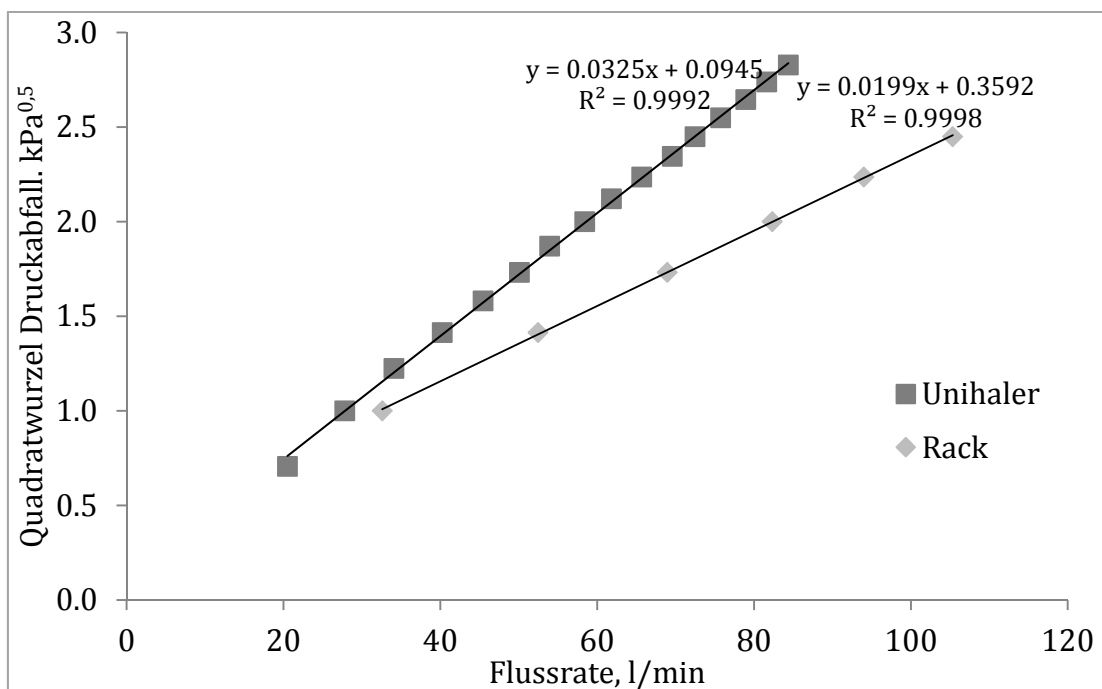


Abbildung 4-19: Spezifischer Gerätewiderstand

4.1.3.3 LASERDIFFRAKTOMETRIE

Die druckabfallabhängige Deagglomeration beider Materialien gemessen mit dem „Rack“ ist in Abbildung 4-20 und Abbildung 4-22 dargestellt. Aus beiden Abbildungen ist ersichtlich, dass mit kleinerem X_{50} ebenfalls die rel. Deagglomeration geringer wird. Das „Rack“ bietet keinen zusätzlichen Deagglomerationsmechanismus, sodass die Deagglomeration wenig effektiv

durch den Luftstrom erfolgt. Für L1 liegt diese bei 2 kPa bei ca. 25% und steigt nahezu linear auf 54,8%. Die beiden anderen Qualitäten zeigen dagegen einen steileren Anstieg mit signifikant höheren Werten. Dies deutet auf eine effektivere Dispergierung bzw. schwächere Kohäsionskräfte hin. Außerdem zeigte sich bei L3 eine Abflachung der Kurve zwischen 4 und 5 kPa, die nachfolgend minimal ansteigt. Dies deutet darauf hin, dass ab einem bestimmten Energiebetrag keine weitere Deagglomeration stattfindet. Ein solches Verhalten ist in der Literatur beschrieben (Behara et al., 2011c). Keine Qualität erreicht in dem untersuchten Volumenstrombereich eine komplette Deagglomeration.

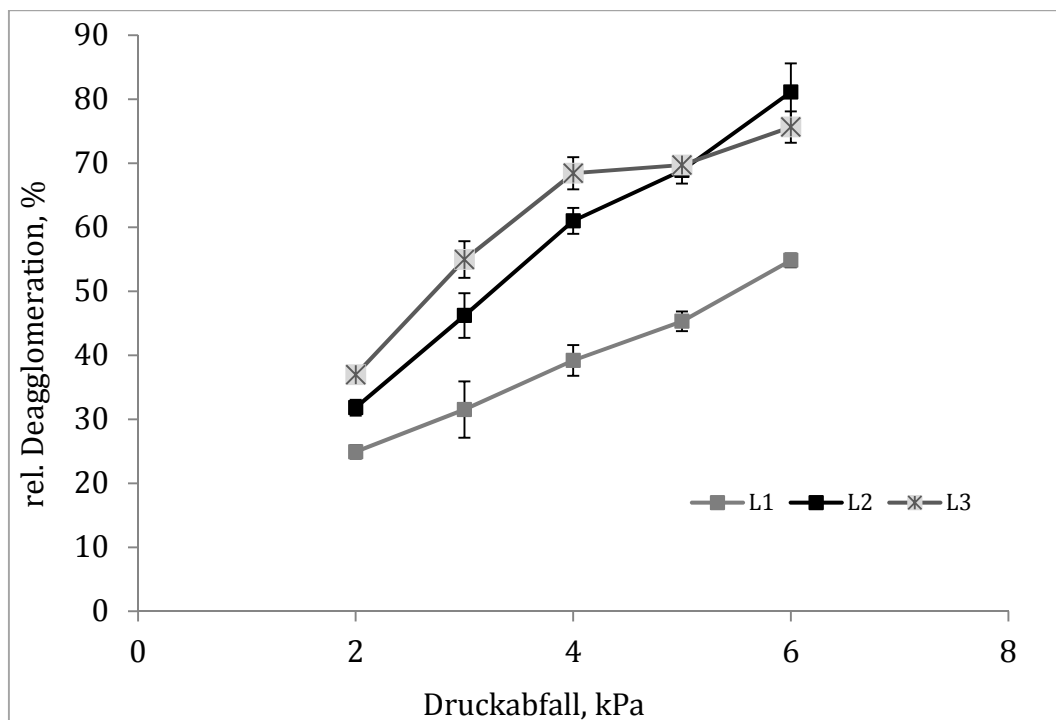


Abbildung 4-20: Rel. Deagglomeration der Lactose-Qualitäten L1, L2, L3

Abbildung 4-21 verdeutlicht die für L1 insgesamt kompaktere Agglomeratstruktur, woraus sich eine schlechtere Deagglomeration ergibt.

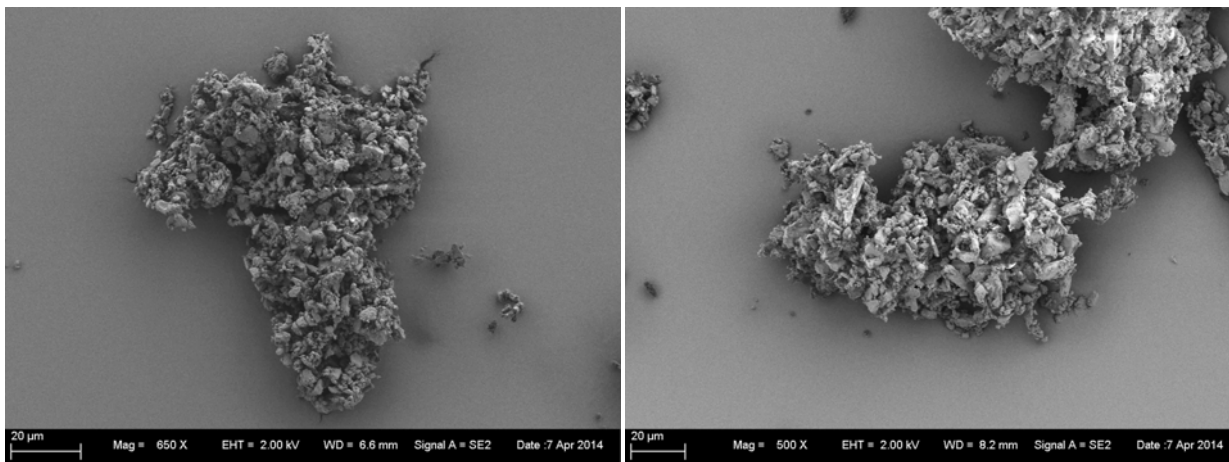


Abbildung 4-21: REM-Aufnahmen von L1 (links) und L3 (rechts)

Für SBS zeigt sich ein abweichendes Verhalten (Abbildung 4-22).

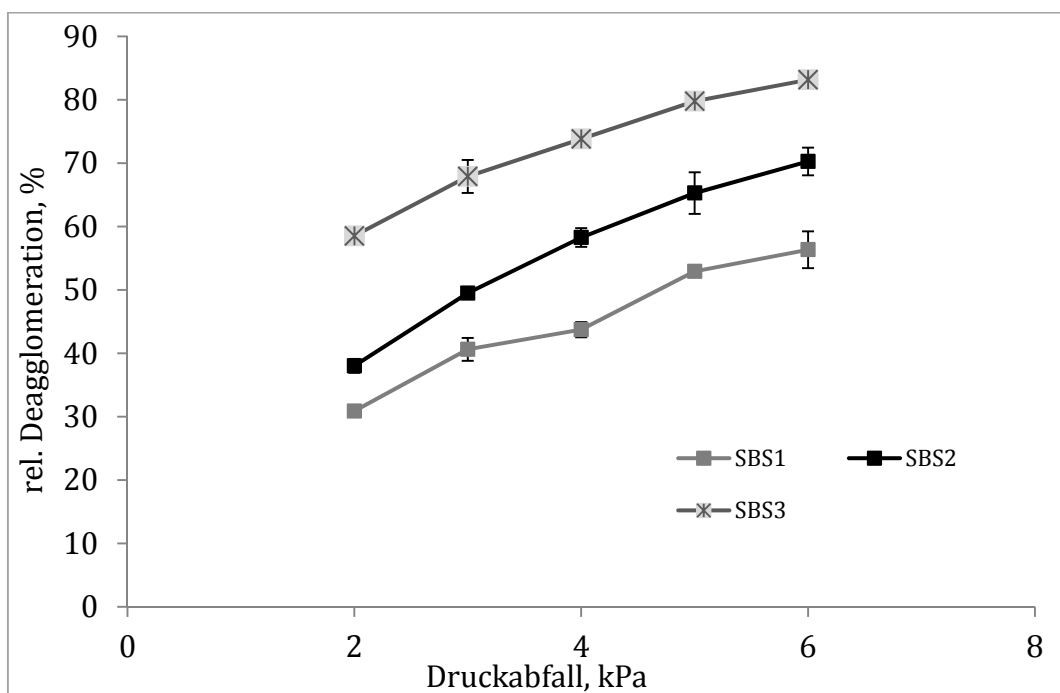


Abbildung 4-22: Rel. Deagglomeration der SBS-Qualitäten SBS1, SBS2, SBS3

Zunächst ist die Deagglomeration bei 2 kPa größer als bei Lactose. Dies ist im Hinblick auf die geringe Partikelgröße im Vergleich zu Lactose auffällig. Danach kommt es mit steigendem Druckabfall bei allen 3 Qualitäten nur zu einer, im Vergleich zu Lactose, geringen Steigerung der Deagglomeration mit einer Annäherung an einen bestimmten Grenzwert. Weiterhin ist auffällig, dass die 3 Kurven nahezu parallel verschoben sind, was zum einen

auf von SBS1 zu SBS3 abnehmende Kohäsionskräfte hinweist. Zum anderen deutet dies auf eine ähnliche Verteilung der Kohäsionskräfte innerhalb der Pulver hin. Dabei ist zu beachten, dass zwar die Deagglomeration von SBS1 zu SBS3 zunimmt, hier jedoch nicht die absolute Anzahl an Partikeln berücksichtigt wird. Daraus folgt die Möglichkeit, dass bei einem bestimmten Druckabfall SBS1 zwar eine geringere rel. Deagglomeration zeigt, absolut aber mehr Partikel $< 5 \mu\text{m}$ zu Verfügung stehen.

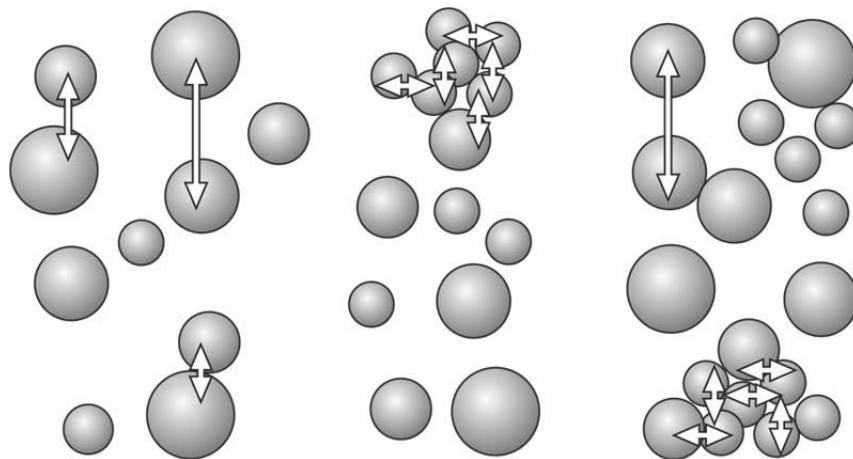


Abbildung 4-23: Heterogene Pulverstruktur kohäsiver Materialien, modifiziert nach Stewart, 2010

Die Abbildung 4-23 verdeutlicht schematisch die heterogene Pulverstruktur. Die verschiedenen Packungszustände mit unterschiedlichen interpartikulären Kräften weisen eine Spanne von individuellen Partikeln bis hin zu großen Agglomeraten auf. Die Stärke solcher Agglomerate kann über die von Kendall und Stainton, 2001 vorgeschlagene Gleichung 4-1 abgeschätzt werden. Dabei ist σ die Zugfestigkeit eines Agglomerats („Tensile strength“), Φ die Packungsdichte (Partikelvolumen bezogen auf das Agglomeratvolumen), W die Arbeit zum Separieren einer Fläche von 1 m^2 („work of adhesion/cohesion“) und d der Partikeldurchmesser.

$$\sigma = 15,6\Phi^4W/d$$

Gleichung 4-1

Anhand dieser Gleichung ist zu erkennen, dass u.a der Partikeldurchmesser und die Packungsdichte einen Einfluss auf die Agglomeratstärke haben. Diese Modellvorstellung bestätigt die Ergebnisse, dass jede Substanz ein unterschiedliches Deagglomerationsverhalten im Luftstrom aufweist, was auf eine individuelle Pulverstruktur zurückzuführen ist. Die geringere Streuung bei SBS deutet auf eine homogenere Pulverstruktur im Vergleich zu Lactose hin.

4.1.3.4 IMPAKTORANALYSE

4.1.3.4.1 „RACK“

Die Abbildung 4-24 zeigt das Depositionsmuster der Materialien SBS1, SBS2, SBS3 und BUD getestet mittels „Rack“ bei 4 kPa.

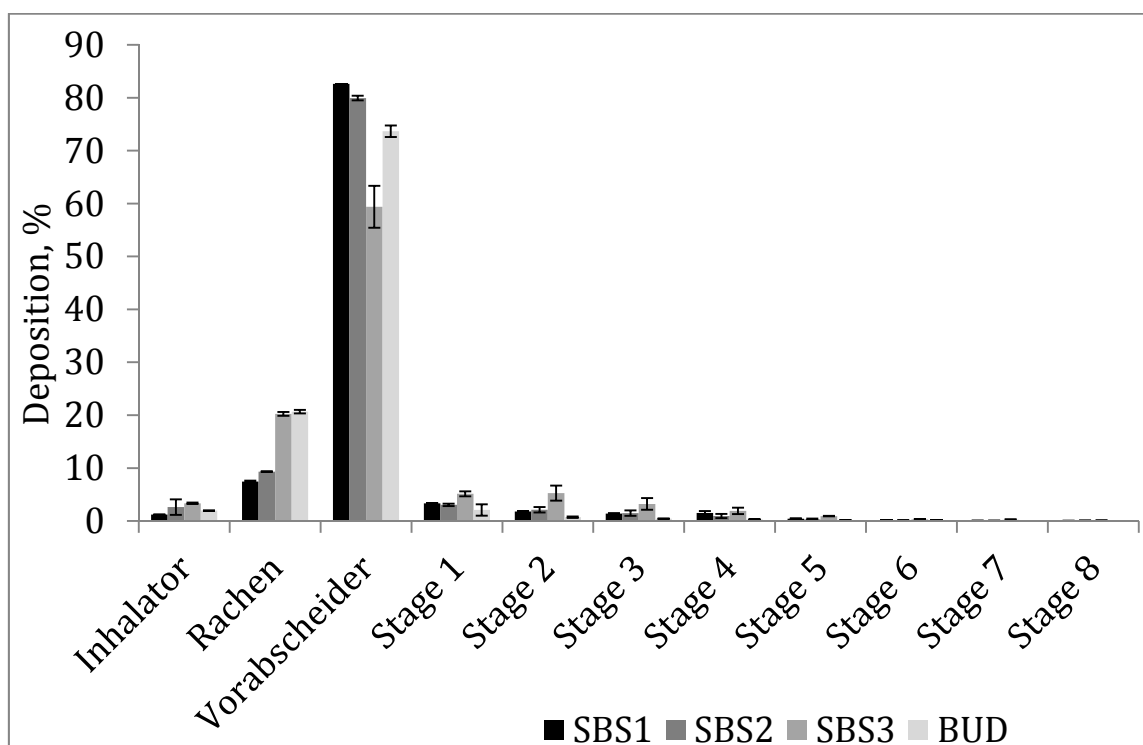


Abbildung 4-24: Aerodynamisches Depositionsprofil der Ausgangsmaterialien, „Rack“, 4 kPa

Auf die Auswertung der Inhalatorfraktion wurde verzichtet, da keine Unterschiede aufgrund des Inhalators zu erwarten waren. In Bezug auf die

Rachendeposition zeigt sich eine Verdopplung auf ca. 20% für SBS3 und BUD im Vergleich zu SBS1 und SBS2 mit ca. 10%. Im Vorabscheider kommt es wiederum zu einem Abfall von ca. 80% bei SBS1 und SBS2 auf 74% bei BUD und 59% bei SBS3. Die FPF_{ges} liegt für SBS1 bei 4,40%, für SBS2 bei 3,88%, für SBS3 bei 9,08% und für BUD bei 1,21% (vgl. Abbildung 4-26). Insgesamt zeigt sich ein differierendes aerodynamisches Verhalten in Bezug auf die Partikelgröße. Die niedrige FPF_{ges} für SBS1 und SBS2 deutet auf hohe Kohäsionskräfte hin, sodass nur ein geringer Anteil von Partikeln $< 5 \mu\text{m}$ freigesetzt wird (vgl. Louey et al., 2004a). Die feste Agglomeratstruktur führt weiterhin dazu, dass die Agglomerate durch Prall im Rachen nicht oder nur unvollständig zerstört werden und somit erst im Vorabscheider impaktieren. SBS3 dagegen zeigt im Luftstrom eine stärkere Deagglomeration im Vergleich zu SBS1 und SBS2, was die Messungen aus Kap. 4.1.3.3 bestätigen. Somit stehen erstens mehr Partikel $\leq 5 \mu\text{m}$ zu Verfügung, zweitens führt der Anteil grober Primärpartikel zu einer erhöhten Rachendeposition aufgrund ihrer Massenträgheit (Chew und Chan, 2002). Aufgrund der effektiveren Deagglomeration liegen weniger Agglomerate vor, sodass die Fraktion im Vorabscheider wiederum abnimmt. Die Unterschiede in der Struktur und Größe der Agglomerate sind Abbildung 4-25 zu entnehmen.

Für BUD wird ein Verhalten beobachtet, welches in Bezug auf den Rachen dem von SBS3 ähnelt, im Vorabscheider jedoch liegt die abgeschiedene Menge zwischen der von SBS3 und SBS2/SBS1. Daraus ist zu folgern, dass BUD einerseits weniger stabil als SBS1 und SBS2 ist, da durch Impaktion mehr Anteile im Rachen verbleiben. Andererseits ist es stabiler als SBS3, da sich eine höhere Fraktion im Vorabscheider ansammelt. Um die geringere Agglomeratfestigkeit von BUD im Vergleich zu SBS1 zu zeigen, wurde die TGV mit 0,5 bar Dispergierdruck gemessen (Tabelle 4-14). Anhand der

geringeren Partikelgröße und kleineren prozentualen Abnahme für BUD wird ersichtlich, dass BUD besser deagglomert, sodass von einer geringeren Festigkeit auszugehen ist. Dass sich für BUD die niedrigste FPF_{ges} ergibt, ist auf geringere Trägheitskräfte und Widerstandskräfte (vgl. Kap. 4.2.3.4.2.1) durch weniger kompakte, kleinere Agglomerate zurückzuführen im Vergleich zu SBS1 (vgl. Abbildung 4-71).

Tabelle 4-14: Vergleich der TGV von SBS1 und BUD bei 3 und 0,5 bar Dispergierdruck

Qualität	X ₁₀ , µm	X ₅₀ , µm	X ₉₀ , µm
SBS1_3 bar	0,66	1,44	3,03
SBS1_0,5 bar	0,91	2,39	5,97
SBS1_3 bar → 0,5 bar, %	37,88%	65,97%	97,03%
BUD_3 bar	0,57	1,40	4,07
BUD_0,5 bar	0,76	2,07	5,89
BUD_3 bar → 0,5 bar, %	33,33%	47,86%	44,72%

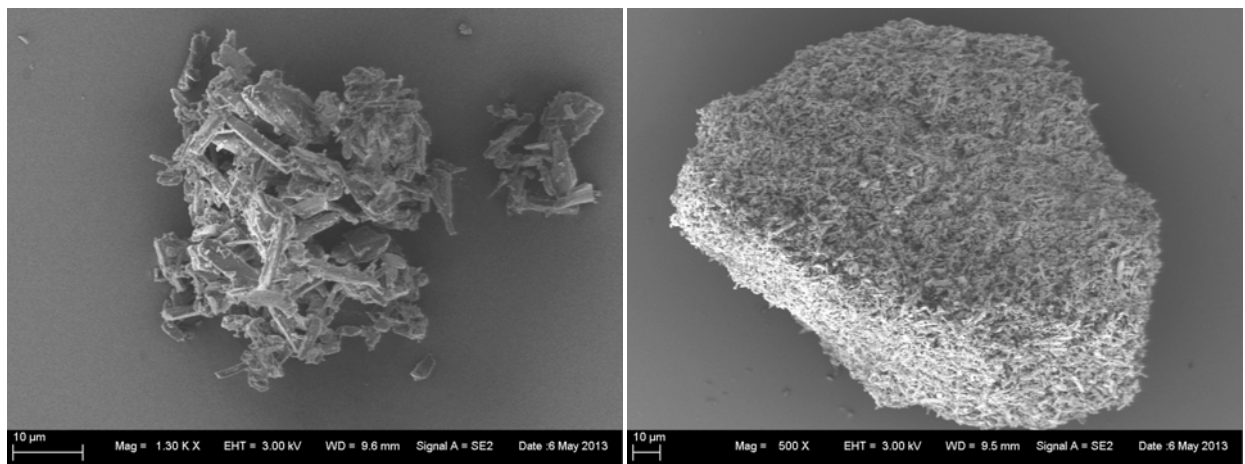


Abbildung 4-25: REM-Aufnahmen von SBS3 (links) und SBS1 (rechts)

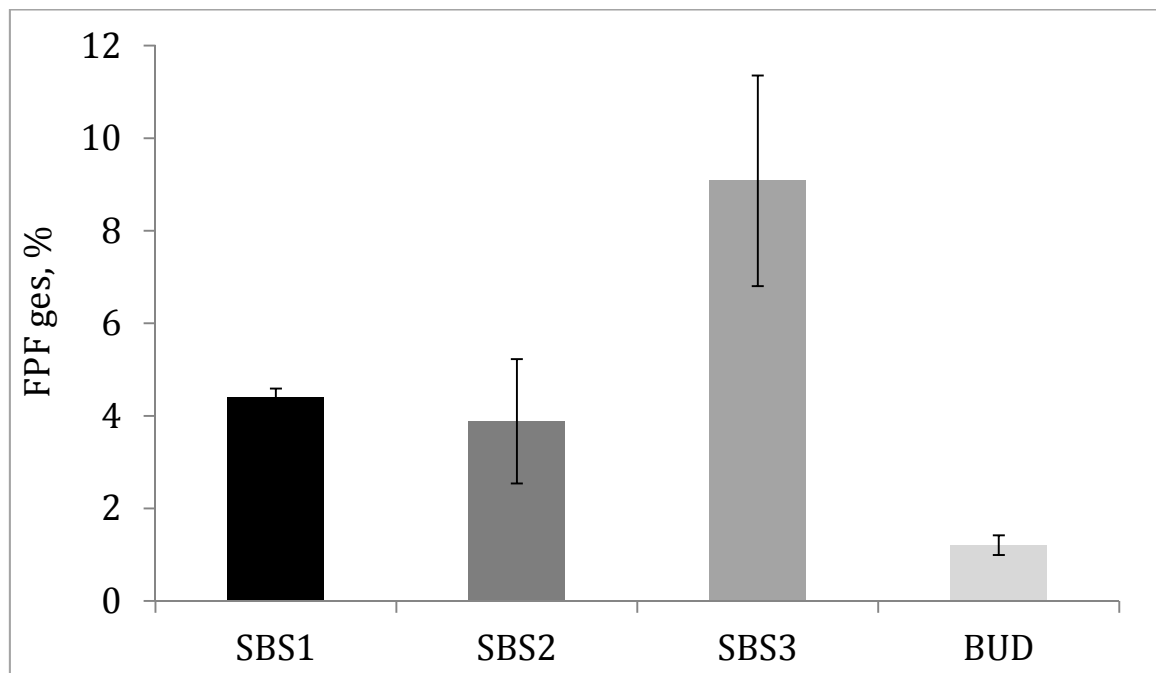


Abbildung 4-26: FPF_{ges}, Rack, 4kPa

4.1.3.4.2 UNIHALER

Ein anderes aerodynamisches Verhalten zeigt sich bei Verwendung des Unihalers (Abbildung 4-27).

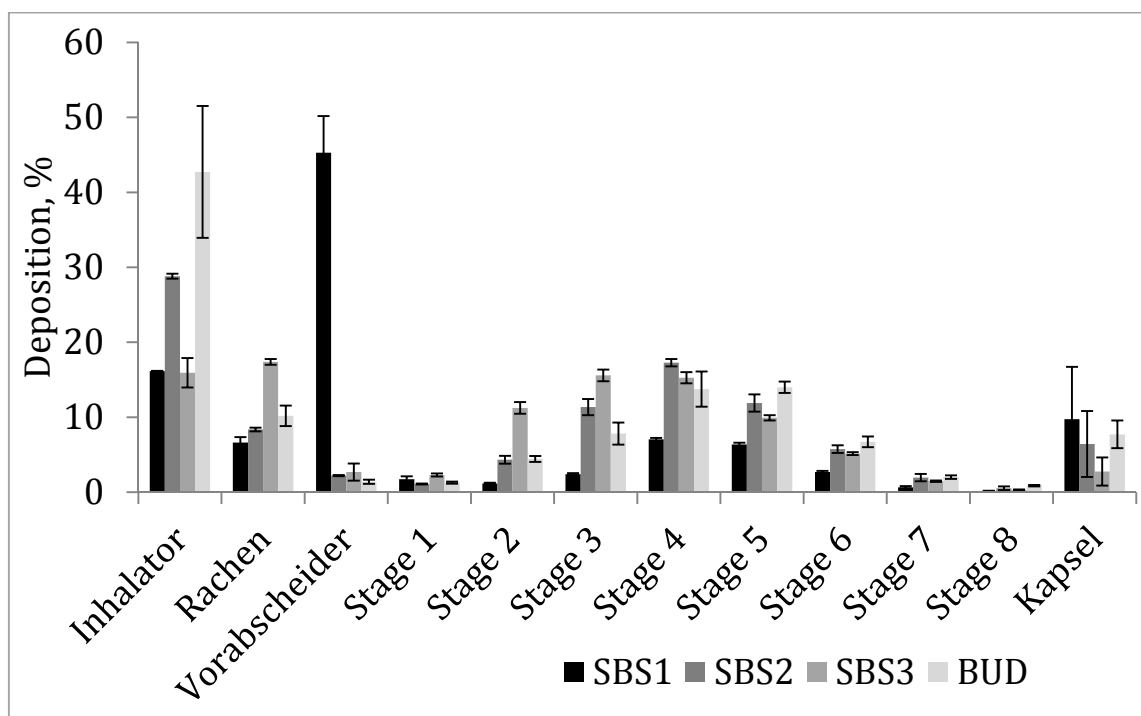


Abbildung 4-27: Aerodynamisches Depositionsprofil der Ausgangsmaterialien, Unihaler, 4 kPa

Die Inhalatorentleerung ist abhängig von der Fluidisierbarkeit des Pulvers (Zhou et al., 2010). Hier liegt die Inhalatorretention für SBS1 und SBS3 bei 16%, für SBS2 bei 29% und für BUD bei 43%. Feine, stark kohäsive Materialien (wie SBS1) verhalten sich ähnlich wie ein frei fließendes Pulver aus Primärpartikeln aufgrund ihrer agglomerierten Struktur mit großen, kompakten Agglomeraten. Somit führen diese Agglomerate zu einer besseren Fluidisierbarkeit und folglich zu einer höheren abgegebenen Dosis, da sie zum größten Teil als Agglomerate freigesetzt werden. Dies wird auch deutlich an der mit 45% hohen Vorabscheiderdeposition, da dort nach Passage des Rachens ein Großteil der Agglomerate impaktiert. Weiterhin wird diese Hypothese durch die pulverrheologischen Untersuchungen gestützt (Kap. 4.1.3.5). Das grobe Material wie SBS3 dagegen zeigt eine geringere Kohäsion und folglich auch eine schwächere Agglomeratstruktur mit größeren Lufteinschlüssen. Somit kann mehr Luft durch das Pulverbett bzw. die Agglomerate wandern (Tuley et al., 2008) und so zu einer verbesserten Dispergierung von Agglomeraten beitragen. Damit kommt es im Inhalator zu einer effektiven Dispergierung der lockeren Agglomerate in Primärpartikel und kleinere Aggregate („Fine Particle Multiplets“, (Lucas und Staniforth, 1998), die mit dem Luftstrom wandern und somit ebenfalls zu einer höheren abgegebenen Dosis beitragen. SBS3 zeigt ähnlich wie unter Verwendung des „Racks“ mit 17% die höchste Abscheidung im Rachen, was ebenfalls mit der Deposition grober Partikel erklärt werden kann. Die Qualität SBS2 zeigt mit 29% die höchste Inhalatorretention der SBS-Qualitäten. Die Rachen- und Vorabscheiderdeposition zeigen keine Auffälligkeiten. Damit lässt sich die hohe Inhalatorretention mit impaktierten Agglomeraten und deren Fragmenten erklären. Die Agglomerate sind einerseits zu fest, um ausreichend im Inhalator durch Impaktion zu deagglomerieren und dem

Luftstrom zu folgen (entsprechend SBS3). Andererseits sind sie zu instabil, als dass sie den Inhalator als intaktes Agglomerat verlassen können (entsprechend SBS1) und verbleiben somit im Inhalator. Der größte Anteil des Wirkstoffs verbleibt bei BUD im Inhalator. Dies zeigt erneut, dass BUD aufgrund seiner geringeren Agglomeratstärke im Vergleich zu SBS1 den Inhalator nicht als vollständiges Agglomerat verlässt. Vielmehr verbleiben große Fragmente im Inhalator und kleinere Bruchstücke deponieren im Rachen. Möglicherweise haben hier auch noch triboelektrostatische Effekte einen Einfluss. Außerdem ist ein Einfluss durch die aerodynamisch effektivere Partikelform von SBS ebenfalls wahrscheinlich.

Die FPF_{ges} (Abbildung 4-28) bestätigt, dass keine ausreichende Deagglomeration von SBS1 eintritt.

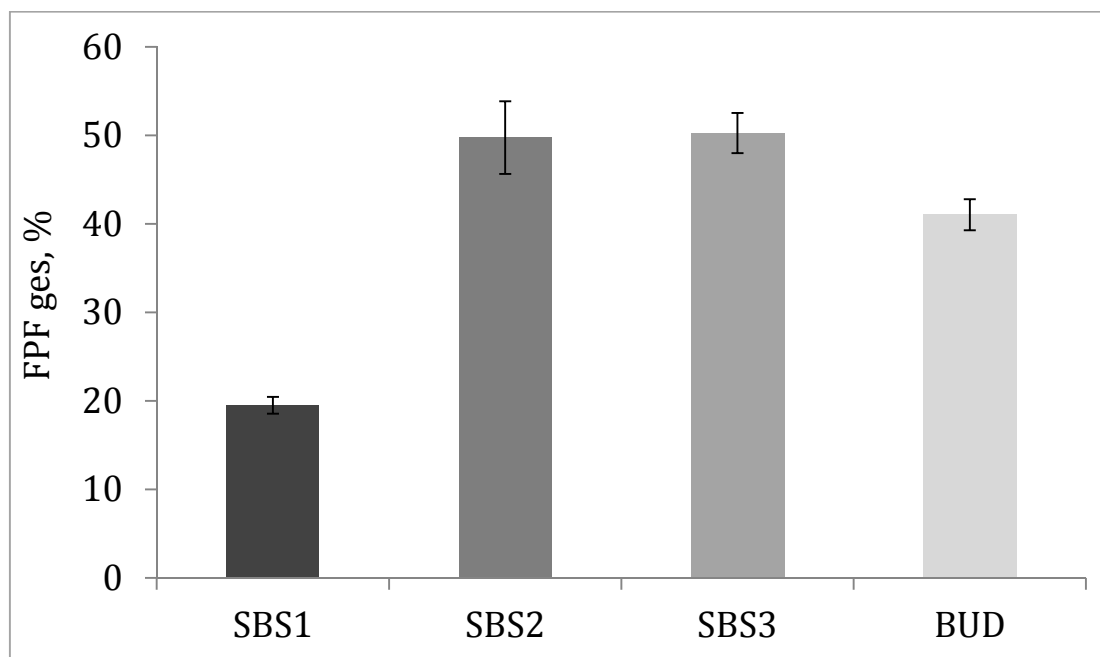


Abbildung 4-28: FPF_{ges} , Unihaler, 4kPa

SBS2 und SBS3 befinden sich auf einem identischen, höheren Niveau von 50%. Somit kompensieren sich die erhöhte Inhalatorretention bei SBS2 und die gesteigerte Rachendeposition bei SBS3, sodass daraus die gleiche FPF_{ges} folgt. Anhand Stage 2, 3, 4 und 5 werden jedoch Unterschiede deutlich

innerhalb der Fraktion $< 4,581 \mu\text{m}$ (hier liegt der Cut-off Durchmesser von Stage 2). SBS3 erreicht auf Stage 2 und 3 noch ein höheres Niveau, für SBS2 ist dies auf Stage 4 und 5 zu erkennen, was auf die kleineren Primärpartikel von SBS2 zurückzuführen ist. Entsprechend zeigt sich dies im Ergebnis für den MMAD ($2,1 \mu\text{m}$ bei SBS2, $2,8 \mu\text{m}$ bei SBS).

Aufgrund der insgesamt geringeren Deposition in Inhalator, Rachen und Vorabscheider sowie der geringeren Agglomeratstärke im Vergleich zu SBS1 ergibt sich für BUD eine FPF_{ges} von 41%.

4.1.3.5 PULVERRHEOLOGIE

4.1.3.5.1 KOMPRESSIBILITÄT

In Abbildung 4-29 ist die Kompressibilität der 3 SBS Qualitäten inkl. der Ausgangsmaterialien LH100 und SBS SAL109 dargestellt.

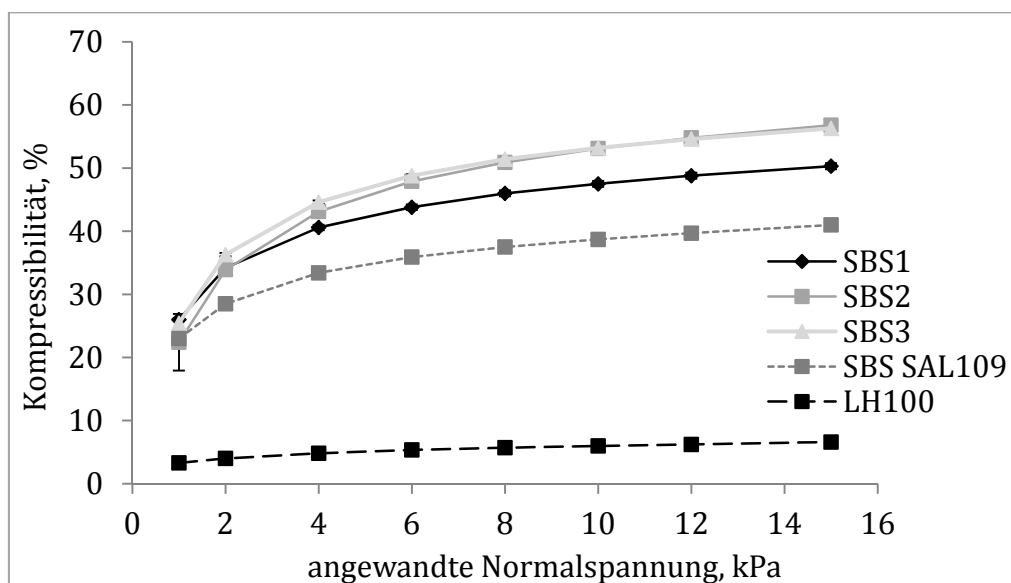


Abbildung 4-29: Kompressibilität

Je komprimierbarer ein Pulver ist, desto höhere Kohäsionskräfte weist es auf verbunden mit einer schlechteren Fließfähigkeit (Louey et al., 2004a). Hier zeigt jedoch das kohäsivste Material SBS1 eine signifikant geringere Kompressibilität von 50,3% im Vergleich zu SBS2 und SB3 mit Werten von

56,8% bzw. 56,3%. Dies bestätigt die Ausbildung stabiler Agglomerate bei SBS1, sodass sich ein dichteres Bulk mit geringeren Lufteinschlüssen ausbildet als es bei SBS2 und SBS3 der Fall ist. Ebenfalls bestätigt dies die Erklärungen zur Inhalatorretention.

Zum Vergleich zeigt LH100 aufgrund seiner hohen Packungsdichte als frei fließendes Pulver mit nur geringen Lufteinschlüssen eine Kompressibilität von 6,6%. Das feinere SBS SAL109 liegt bei 41%.

4.1.3.5.2 FLUIDISIERBARKEIT

In Abbildung 4-30 sind die Ergebnisse zur Fluidisierung von SBS1, SBS2 und SBS3 dargestellt.

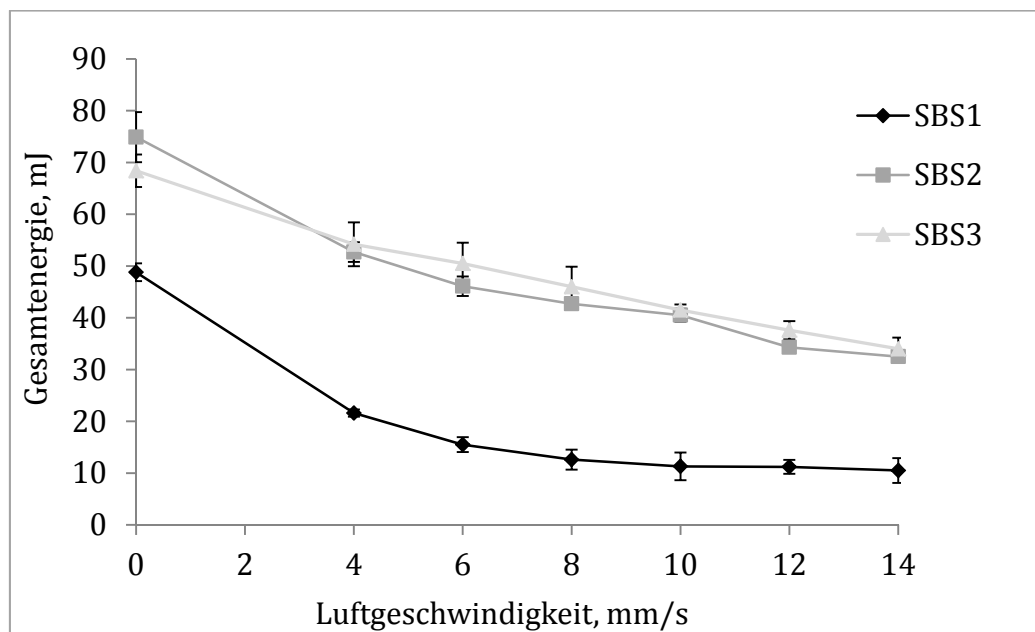


Abbildung 4-30: Fluidisierung

Diese zeigen ein signifikant anderes Fluidisierungsverhalten von SBS1 im Vergleich zu SBS2 und SBS3. Das stark agglomerierte SBS1 zeigt zum einen ein niedrigeres Niveau, was für eine effektivere Fluidisierung spricht. Zum anderen erreicht es ein Plateau, wohingegen die anderen Qualitäten einen kontinuierlichen Abfall ohne Erreichen einer Plateauphase im betrachteten Bereich zeigen. Beide Beobachtungen können auch hier mit der Ausbildung

stabiler, durch den hier verwendeten Luftfluss nicht dispergierende Agglomerate bei SBS1 erklärt werden. Diese Agglomerate lassen sich ähnlich wie ein frei fließendes Pulver fluidisieren, wohingegen es bei SBS2 und SBS3 durch den Luftfluss zu einer partiellen Deagglomeration kommt. Diese steht aber aufgrund einer ausreichenden Kohäsion der Pulver im Gleichgewicht mit der Agglomeration. Somit bildet sich insgesamt ein weniger homogenes Bulk aus, wodurch die Fluidisierung beeinträchtigt wird. Außerdem zeigt sich am gleichen Profil von SBS2 und SBS3, dass für diese beiden Qualitäten trotz signifikanter Unterschiede in der Inhalatorretention keine ausreichende Korrelation zum Fluidisierungsverhalten gefunden werden konnte.

4.1.3.6 SCHLUSSFOLGERUNG

Wie zu erwarten war zeigt der Unihaler eine deutlich höhere Deagglomeration als das „Rack“. Signifikante Unterschiede zeigen sich für alle drei Qualitäten sowie BUD bei der aerodynamischen Charakterisierung, die auf eine unterschiedliche Pulverstruktur bzw. Agglomeratstärke schließen lassen. Obwohl keine vollständige Korrelation möglich war, konnten die aerodynamischen Ergebnisse für SBS mit pulverrheologischen Untersuchungen bestätigt werden.

4.2 PULVERMISCHUNGEN

4.2.1 EINFLUSS DER MISCHZEIT AUF DIE PULVERHOMOGENITÄT

4.2.1.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

Das Mischen als älteste verfahrenstechnische Grundoperation ist in der Pharmazie vor allem für die festen Arzneiformen von Bedeutung (Nürnberg und Baumann, 1991), (List, 1985). Das Ziel des Mischens ist die möglichst gleichmäßige Verteilung einer oder mehrerer disperser Komponenten in der entsprechenden Gesamtmischung. Dabei sind ideal geordnete Mischungszustände nicht erreichbar (vgl. hierzu und im Folgenden Nürnberg und Baumann, 1991). Vielmehr ergeben sich durch erfolgreiches Mischen sogenannte Zufallmischungen, welche Systeme mit größtmöglicher Unordnung der Partikelverteilung darstellen. Diese können wiederum in interaktive und nicht interaktive Pulvermischungen eingeteilt werden. Bei interaktiven Pulvermischungen adhäriert eine feine, kohäsive Komponente an einem gröberen Träger. Nicht interaktive Pulvermischungen dagegen bestehen aus freifließenden Komponenten, wobei sich jedes Teilchen unabhängig von den anderen bewegt. Solche Mischungen sind kaum realisierbar

Grundbedingungen für eine optimale Pulverformulierung zur Inhalation sind einerseits ausreichende Adhäsionskräfte für eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung und Handhabung z.B bei Füllprozessen, andererseits dürfen diese Adhäsionskräfte jedoch nicht zu groß sein, um eine schnelle Pulverdeagglomeration sicher zu stellen (Pilcer et al., 2012).

In Bezug auf die hier untersuchten kohäsiven Pulver ist für die Herstellung einer Mischung entscheidend, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Abbaus von Wirkstoff-Wirkstoff- und Wirkstoff-Hilfsstoff-Agglomeraten gewährleistet ist (Pilcer et al., 2012), (Nürnberg und

Baumann, 1991). Da die anschließende Verteilung der Einzelpartikel dadurch deutlich schneller erfolgt, kann ein Zerstören von Agglomeraten durch Siebschritte vor und während des Mischens zu einer effizienteren Durchmischung beitragen.

Weiterhin hat der Mischertyp entscheidenden Einfluss auf die gegenseitige Durchdringung der Pulverbestandteile durch Konvektion, Diffusion und Scherung (vgl. hierzu und im Folgenden de Boer et al., 2012). Zur Deagglomeration kohäsiver Materialien ist jedoch nur der ausreichend hohe, durch Scherung eingebrachte Energieeintrag in der Lage. Dabei kann die benötigte Scherwirkung sowohl beispielsweise mit dem Turbula-Mischer, als auch mit einem Intensivmischer erzielt werden. Aus Gründen des geringeren Energieeintrags und den damit einhergehenden möglichen Änderungen physiko-chemischer Parameter (Bridson et al., 2007) wurde sich hier für die Verwendung des Turbula-Mischers entschieden.

Bei der Evaluierung der Mischbedingungen zur Herstellung homogener Pulvermischungen wurden zunächst Untersuchungen zum Einfluss der Mischzeit und der Anzahl der Mischzyklen mit einem im Anschluss an den ersten Mischzyklus zusätzlichen Siebschritt durchgeführt. Hieraus sollten dann die optimalen Mischparameter festgelegt werden. Um den herausforderndsten Fall zum Erhalt einer homogenen Mischung darzustellen, wurde sich für die jeweils feinste Qualität von Hilf- und Wirkstoff (L1, SBS1, BUD) entschieden, sowie für die im weiteren Verlauf niedrigste zu testende Wirkstoffkonzentration von 5% in der Pulvermischung. Neben dem hydrophilen SBS1 wurde zur Bewertung des Einflusses des Wirkstoffs mit BUD zusätzlich ein hydrophober Arzneistoff ausgewählt. Betrachtet man hierzu die von Begat et al., 2004b publizierten Daten, so soll das hydrophobe Budesonid einen intensiven Mischprozess

benötigen, welcher die Bildung einer nur metastabilen Pulvermischung ermöglicht. Dagegen soll Salbutamolsulfat deutlich einfacher eine interaktive Pulvermischung ausbilden. Dies wird mit unterschiedlichen Adhäsions- bzw. Kohäsionskräften erklärt. Salbutamolsulfat neigt zu einer stärkeren Interaktion mit Lactose als Budesonid. Anhand der großen Differenz in der Pulverhomogenität, 28,1% für die Budesonid-Mischung, 4,2% für die Salbutamolsulfat-Mischung, konnte dies in dieser Studie verdeutlicht werden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die dort untersuchten Wirkstoffe sich deutlich in ihrer Partikelgröße unterscheiden. Salbutamolsulfat weist einen X_{50} von 4,77 μm auf, Budesonid einen von 3,75 μm . Dass die Differenz von ca. 1 μm einen signifikanten Effekt auf das Verhalten einer trägerbasierten Pulverformulierung hinsichtlich Wirkstoffrückhalt auf dem Träger und FPF hat, konnte bereits gezeigt werden (Dickhoff et al., 2002), (Louey et al., 2004b). Daher kann ebenfalls davon ausgegangen werden, dass auch eine Beeinflussung der Pulverstruktur und damit beispielsweise der Pulverhomogenität beim Mischen möglich ist.

4.2.1.2 ERMITTLUNG DER OPTIMALEN MISCHZEIT

Um dem Umstand einer möglichen schlechteren Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Partikelgrößenverteilungen der Wirkstoffe vorzubeugen, wurde sich für Wirkstoffqualitäten entschieden, die eine sehr ähnliche Verteilung aufwiesen (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Partikelgrößenkenndaten der verwendeten Materialien

Qualität	X₁₀, µm	X₅₀, µm	X₉₀, µm	Span	Fraktion ≤ 5,25 µm
L1	0,86	2,97	6,86	2,02	-
SBS1	0,66	1,44	3,03	1,65	99,16
BUD	0,57	1,40	4,07	2,50	94,96

Tabelle 4-16: Daten zur Homogenität der untersuchten Mischbedingungen, Formulierung L1 mit 5% SBS1

Mischung	Soll-Gehalt SBS, %	Ist-Gehalt SBS, %	S_{rel}, %
L1_SBS1_1*5min	5,00	4,87	4,40
L1_SBS1_1*10min	5,00	5,12	2,83
L1_SBS1_1*30min	5,00	5,24	2,55
L1_SBS1_2*5min	5,00	5,15	3,36
L1_SBS1_2*10min	5,00	5,08	2,24
L1_SBS1_2*30min	5,00	5,04	1,43

Tabelle 4-17: Daten zur Homogenität der untersuchten Mischbedingungen, Formulierung L1 mit 5% BUD

Mischung	Soll-Gehalt BUD, %	Ist-Gehalt SBS, %	S_{rel}, %
L1_BUD_1*5min	5,00	4,90	6,10
L1_BUD_1*10min	5,00	5,06	2,69
L1_BUD_1*30min	5,00	5,09	1,64
L1_BUD_2*5min	5,00	5,24	1,61
L1_BUD_2*10min	5,00	5,15	1,06
L1_BUD_2*30min	5,00	5,17	0,87

Wie an Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 zunächst zu erkennen ist, nimmt für beide Wirkstoffe der Gehalt von der kürzesten Mischdauer von unter 100% Wiederfindung (4,87% für SBS1, 4,90% für BUD) auf Werte über 100% zu. Der Mindergehalt und die hohe Streuung deuten zunächst auf eine noch unvollständige Durchdringung von Wirk- und Hilfsstoff nach einer Mischdauer von 1*5 min hin. Mit steigender Mischzeit nimmt dann der Soll-Gehalt auf Werte von über 100% zu. Dieser Effekt wird auf eine höhere Retention von Lactose im Mischgefäß zurückgeführt, was sich trotz akkurater Arbeitsweise nicht verhindern ließ. Gleiches trat bei Hartmann, 2008 auf. Möglicherweise kommt es mit steigender Mischzeit zu einer Absättigung der Wandungen des Mischgefäßes, was die nur geringe, nicht signifikante Streuung der übrigen Gehälter erklären würde.

Des Weiteren ist auffällig, dass die Streuung bei einer Mischzeit von 1*5 min für SBS1 um ca. 2% geringer ist als für BUD. Dies wird auf eine initial bessere Durchmischung des SBS1 aufgrund höherer Adhäsionskräfte zu Lactose im Vergleich zum BUD zurückgeführt (Begat et al., 2004b). Dass sich dies jedoch mit zunehmender Mischzeit in Bezug auf die absolute Mischgüte und die Geschwindigkeit der Durchmischung negativ auswirkt, erklärt die deutlich niedrigere Streuung der weiteren BUD-Mischungen. Hier ist eine bessere Durchmischung durch geringere Wechselwirkungen mit Lactose denkbar. Des Weiteren zeigte sich in den Impaktoruntersuchungen (Kap. 4.1.3.4) eine geringere Agglomeratstärke für BUD, sodass von einer besseren Deaggregation und geringeren Segregationstendenzen während des Mischens auszugehen ist. Dies bestätigt ebenfalls die besseren Ergebnisse der Mischgüte für BUD. Nachzuweisen ist außerdem ein Effekt des zusätzlich eingebauten Siebschritts auf die Mischungsgüte, was sich mit den erwähnten Erkenntnissen begründen lässt.

Die Gehälter aller Mischungen liegen innerhalb der unter Kap. 3.2.2.3.3 definierten Grenzen, was im Hinblick auf den geringen Wirkstoffgehalt und den analytischen Fehler der Wirkstoffquantifizierung für einen akzeptablen Prozess spricht.

4.2.1.3 SCHLUSSFOLGERUNG

Letztendlich bietet die für diese Art von Pulvern erwartungsgemäß längste Mischdauer mit einem zusätzlichen Siebschritt (2*30 min) für beide Wirkstoffe das beste Ergebnis. Die Mischgüteunterschiede zwischen den Wirkstoffen werden mit einer differierenden Agglomeratstärke begründet, sodass sich für SBS1 eine geringere Deagglomeration und damit eine höhere Segregationstendenz ergibt. Die erhöhten interpartikulären Kräfte zwischen Lactose und SBS stellen ebenfalls einen möglichen Grund für die gemessenen Unterschiede dar.

Aus Gründen der Effizienz wurde sich für ein zweimaliges Mischen mit einer Dauer von jeweils 10 min und einem dazwischen liegenden Siebschritt als Standard-Mischprozess entschieden.

4.2.2 EINFLUSS VON ELEKTROSTATISCHER AUFLADUNG UND KONDITIONIERUNG AUF DIE PULVERAEROSOLISIERUNG

4.2.2.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

Elektrostatische Aufladung spielt bei der Prozessierung von pharmazeutischen Pulvern eine große Rolle. Grundvoraussetzung dafür ist zum einen die Tatsache, dass die meisten dieser als Isolatoren fungieren, zum anderen müssen die Pulvermaterialien entweder direkt miteinander oder mit den das Pulver umgebenden Sekundäroberflächen z.B. von Inhalatoren in Kontakt sein (vgl. hierzu und im Folgenden Karner und Urbanetz, 2011). Ein Ladungsaustausch zwischen verschiedenen Materialien kann auftreten aufgrund unterschiedlicher Oberflächenpotentiale dieser, aber auch durch unterschiedliche Partikelgrößen und Oberflächenrauheiten der Materialien. Erfolgt eine schnelle Separierung der Oberflächen, so kommt es nur zu einem unvollständigen Ladungsausgleich und die Partikel verbleiben aufgeladen. Eine geeignete Konditionierung bei höheren Luftfeuchten führt aufgrund der Erhöhung der Luftleitfähigkeit sowie durch Oberflächenadsorption von Wasser und damit verbesserter Oberflächenleitfähigkeit zu einem Abbau von Ladung.

Betrachtet man nun den in dieser Arbeit angewandten Mischprozess, so wird durch die Siebung der Materialien und die Bewegung dieser im Mischgefäß während des Mischens triboelektrostatische Aufladung durch Reibung eingebracht (Watanabe et al., 2007). Dies war bereits beim Sieben der Ausgangsstoffe durch erhöhte Adhäsion am Gefäß ersichtlich. Daher wurden Versuche zur Bestimmung der elektrostatischen Aufladung eines ausgewählten Pulvers und dessen aerodynamischen Verhaltens durchgeführt. Die Formulierung bestand aus mikronisierter Handelsware

von Lactose (Lactohale® LH300) und 20% SBS1. Es wurden bewusst sehr feine Qualitäten ausgewählt, weil aufgrund der großen Oberflächen entsprechend von einer hohen elektrostatischen Aufladung auszugehen war. Als Lagerungsbedingung wurde erstens eine Lagerung bei Raumtemperatur (RT) und 0% rF gewählt, um den Einfluss einer trockenen Atmosphäre zu zeigen. Zweitens wurde sich für eine Lagerung bei Raumtemperatur und 60% rF entschieden, um den Einfluss einer höheren Feuchte auf den Abbau der Aufladung abzubilden, jedoch gleichzeitig nicht einen möglichen Effekt in Form von erhöhten Kapillarkräften durch Feuchteadsorption bei noch höheren relativen Feuchten herbeizuführen (Young und Price, 2004), (Young et al., 2003). Nachfolgend sollten die gewonnenen Daten miteinander korreliert werden, um daraus eine geeignete Konditionierung abzuleiten, die im weiteren Verlauf der Arbeit als Standard für alle hergestellten Pulvermischungen Anwendung finden sollte.

Abbildung 4-31 zeigt schematisch die Vorgehensweise.

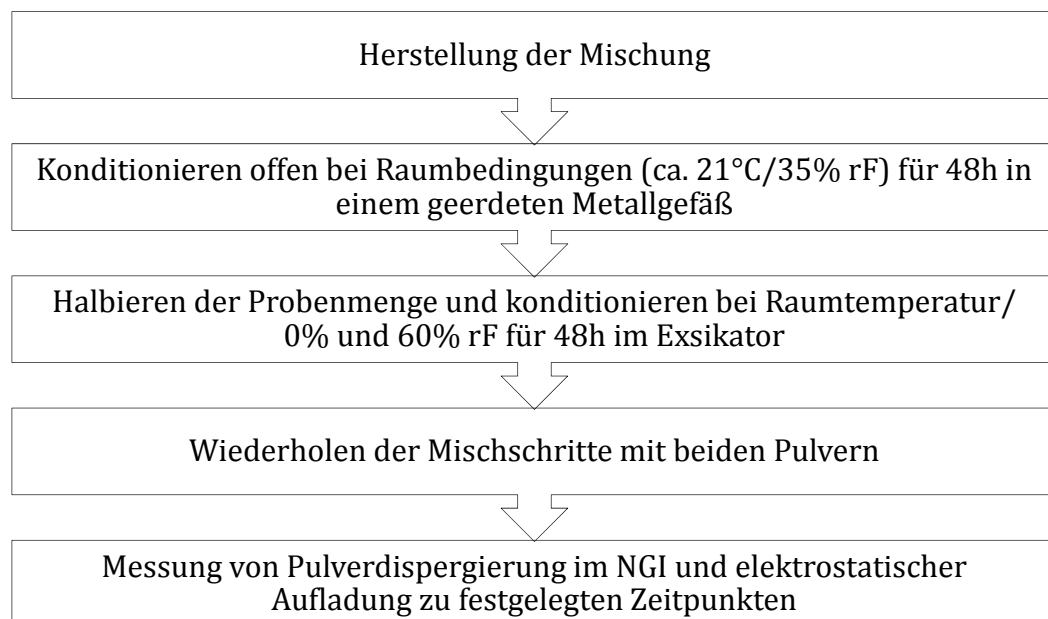


Abbildung 4-31: Schema zur Untersuchung des Einflusses der Elektrostatik

4.2.2.2 AUSWIRKUNGEN DES EINFLUSSES ELEKTROSTATISCHER AUFLADUNG AUF DAS AERODYNAMISCHE VERHALTEN

4.2.2.2.1 QUANTIFIZIERUNG DER ELEKTROSTATISCHEN AUFLADUNG

Nach dem Mischen wurden die Proben zunächst in einem offenen, geerdeten Metallgefäß konditioniert, um jegliche Ladung abzubauen. Anschließend wurde die Probenmenge halbiert und jeweils eine Hälfte bei 0% und 60% rF für 48 h eingelagert. Im Anschluss daran erfolgte eine Wiederholung der Mischschritte. Direkt daran folgte dann die erste Bestimmung der elektrostatischen Aufladung und der Aerosolisierbarkeit (Tag 0).

In Abbildung 4-32 ist der über 7 Tage gemessene Ladungsabbau (aufgetragen als Ladung pro Masse) bei den Lagerungsbedingungen 0% und 60% rF dargestellt. Interessanterweise weist die bei 60% rF vorkonditionierte Probe direkt nach dem Mischen mit $-17,1 \text{ nC/g}$ einen signifikant höheren Wert als bei 0% rF Lagerung auf (ca. $-5,1 \text{ nC/g}$). Erwartungsgemäß war von einem genau umgekehrten Verlauf auszugehen, da durch die höhere Luftfeuchte die Oberflächenleitfähigkeit erhöht ist und somit die Ladung hätte niedriger sein müssen. Ein möglicher Erklärungsansatz für das tatsächliche Verhalten ist die durch die Feuchtigkeitsadsorption erhöhte Agglomeratbildung des Pulvers, was ein intensiveres Sieben notwendig machte. Durch die verstärkte Reibung konnte potentiell mehr Aufladung in das Pulver eingetragen werden.

Im weiteren Verlauf der Lagerung zeigte sich das erwartete Bild. Bereits nach einer Lagerungszeit von 24 h war bei 60% rF Lagerung ein nahezu kompletter Abbau der Ladung auf $-0,1 \text{ nC/g}$ ersichtlich. Die geringe Restladung findet wahrscheinlich seine Ursache in der Pulverbewegung während des Füllprozesses in den Faraday-Cup. Bei 0% Lagerung dagegen

war nach 24h jedoch nur ein Trend zu einer geringeren Aufladung (-4,7 nC/g) ohne Signifikanz zu erkennen, was aufgrund der geringen Oberflächen- und Luftleitfähigkeit zu erwarten war. Selbst nach 7 Tagen fand zwar ein signifikanter Ladungsabbau bei trockener Lagerung auf -1,1 nC/g statt, eine Restladung verblieb jedoch im Pulver. Bei feuchter Lagerung ergab sich wiederum mit einer Ladung von 0,09 nC/g keine signifikante Abweichung vom Wert an Tag 1. Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei feuchter Lagerung ein sehr schneller, exponentieller Abbau der Ladung stattfindet, wohingegen bei trockener Ladung, eine nahezu lineare, sehr langsame Reduktion der Ladung zu beobachten ist.

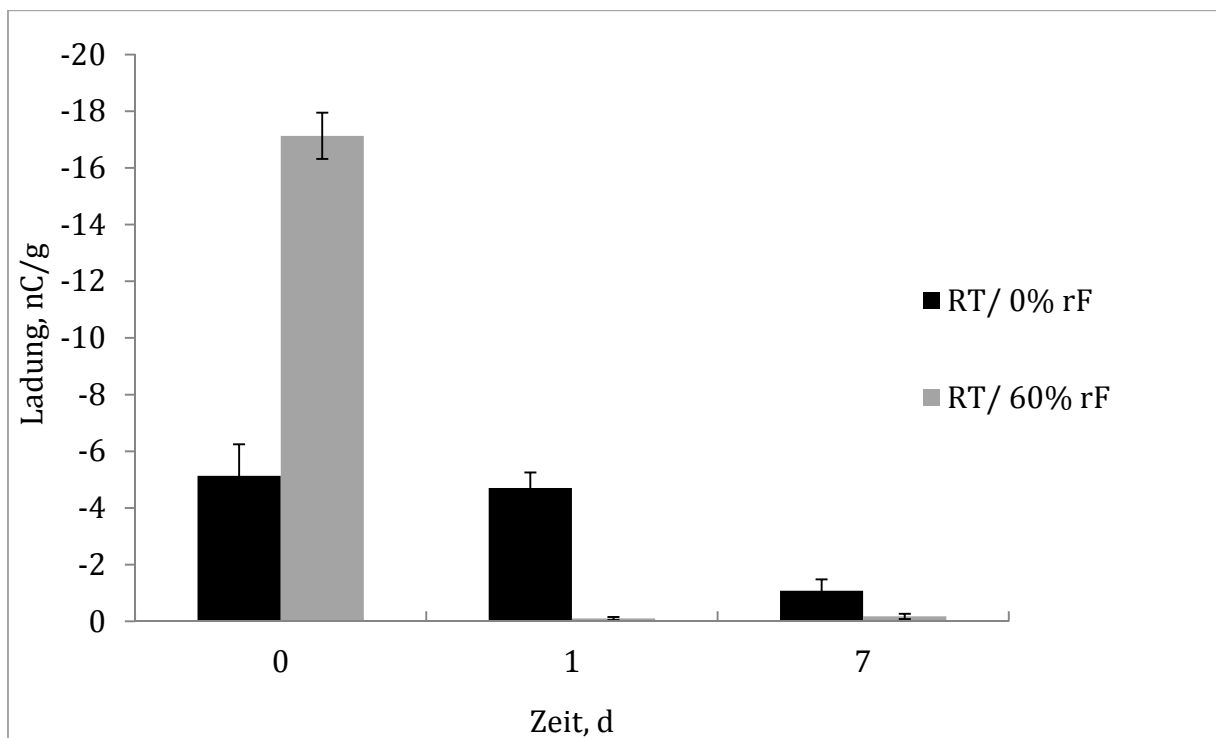


Abbildung 4-32: Konditionierung zum Abbau elektrostatischer Aufladung nach dem Mischen

4.2.2.2.2 IMPAKTORANALYSE

4.2.2.2.2.1 Unihaler 4 kPa

Für die nachfolgende Untersuchung des aerodynamischen Verhaltens bei Konditionierung kam der erwähnte Unihaler bei einem Druckabfall von 4

kPa zum Einsatz, was einer Flussrate von 57 l/min entspricht (vgl. Kap. 4.1.3.1.). Das resultierende Depositionsmuster ist in Abbildung 4-33 dargestellt. Insgesamt ergaben sich nur geringe, meist nicht signifikante Unterschiede.

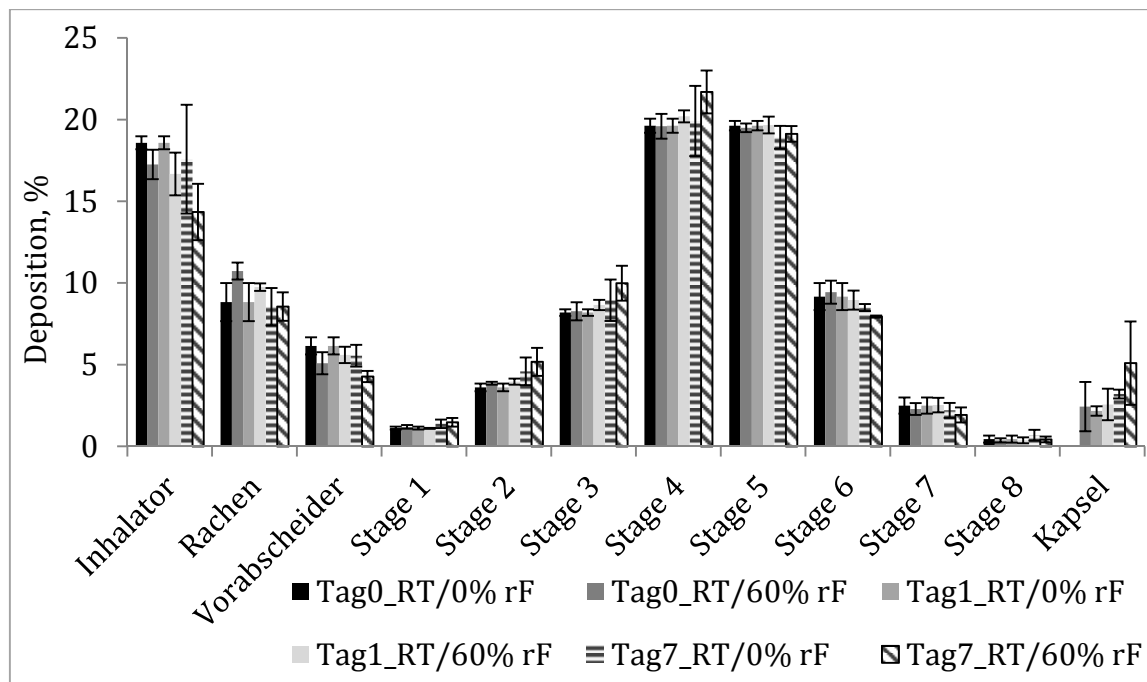


Abbildung 4-33: Aerodynamisches Depositionsprofil zum Einfluß der Konditionierung auf den Ladungsabbau, Unihaler, 4 kPa

Betrachtet man dabei zunächst einmal die Kapsel- und Inhalatorretention, so liegt diese für die Kapsel zwischen 2,2% (Tag 1 RT/0% rF) und 5,1% (Tag 7 RT/60% rF). Ein signifikanter Trend ist hierbei jedoch nicht ersichtlich. Sehr spekulativ ist eine Zunahme der Kapselretention mit längerer Lagerzeit bei 60% rF, was eventuell mit auftretenden Wechselwirkungen zwischen dem hygroscopischen Kapselmaterial (HPMC) und dem Pulver durch Kapillarkräfte zu deuten ist. Der Rückstand im Inhalator schwankt zwischen 14,3% (Tag 7 RT/60%rF) und 18,58% (Tag 1 RT/0%rF). Auch hier sind lediglich leichte, nicht signifikante Trends zu sehen, die eine Abnahme der Inhalatorretention mit zunehmender Lagerungszeit bei 60% rF zeigen. Diese Beobachtung ist potentiell mit einem besseren Fluidisierungsverhalten stärker agglomerierten Pulvers

aufgrund höherer Kapillarkräfte assoziiert. Insgesamt ist festzustellen, dass die abgegebene Dosis lediglich zwischen 77,6% (Tag 0 RT/0% rF) und 80,8% (Tag 7 RT/60% rF) variiert.

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede sind für die FPF_{ges} zu sehen. Sie liegen zwischen 58,4% (Tag 0 RT/0%rF) und 62,2% (Tag 7 RT/60%rF).

Die Rachendeposition zeigt einen signifikanten jedoch geringen Unterschied zwischen dem höchsten Wert von 10,7% für Tag 0 RT/60% rF an und dem niedrigsten Wert von bei 8,6% (Tag 7 RT/0% und 60% rF). Hierbei lässt sich erkennen, dass parallel zur höchsten Aufladung auch die höchste Abscheidung im Rachen resultiert, was sich mit der schlechteren Dispergierfähigkeit durch die große Aufladung des Pulvers erklären lässt. Wirft man einen Blick auf die Vorabscheiderdeposition mit Werten von 4,3% (Tag 7 RT/60% rF) bis 6,2% (Tag 0 RT/0% rF), so ist kein signifikanter Trend zu sehen. Lediglich ein Trend zu niedrigeren Werten mit steigender Lagerungszeit und Feuchte ist zu erkennen. Zusammenfassend ergibt sich hinsichtlich der Rachen- und Vorabscheiderdeposition für die Bedingung Tag 7 RT/60% rF der niedrigste Wert. Betrachtet man nun den MMAD dazu (nicht dargestellt), so fällt auf, dass dieser mit 1,88 μm den höchsten Wert aller Messwerte annimmt. Dies ist insofern interessant, als dass die FPF_{ges} die höchste gemessene ist, der MMAD aber bei 60% rF von Tag 0 mit 1,73 μm bis zu Tag 7 um 0,15 μm zunimmt. Folglich ist dies ein Indiz dafür, dass mit zunehmender Lagerungszeit eine Tendenz hin zu einer schlechteren Deagglomeration des Pulvers bei Inhalation im Partikelgrößenbereich $< 5 \mu\text{m}$ auftritt. Ein weiterer Hinweis dafür ist die Zunahme der Deposition auf Stage 4. Dies stellt eine mögliche Erklärung der hohen FPF und dem gleichzeitig erhöhten MMAD dar. Insgesamt betrachtet fallen die Effekte

sehr gering aus, was für die Leistungsfähigkeit des Inhalators bei 4 kPa Druckabfall spricht.

4.2.2.2.2 Unihaler 1,3 kPa

Parallel dazu wurde eine weitere Messreihe durchgeführt, bei der die Flussrate auf 30 l/min gesenkt wurde, was einem Druckabfall von ca. 1,3 kPa (vgl. Kap. 4.1.3.1) entspricht. Diese reduzierte Flussrate sollte zeigen, inwieweit Effekte durch die Elektrostatik unter weniger intensiven Bedingungen Einfluss auf die Deposition nehmen. Das resultierende Depositionsmuster ist dargestellt in Abbildung 4-34.

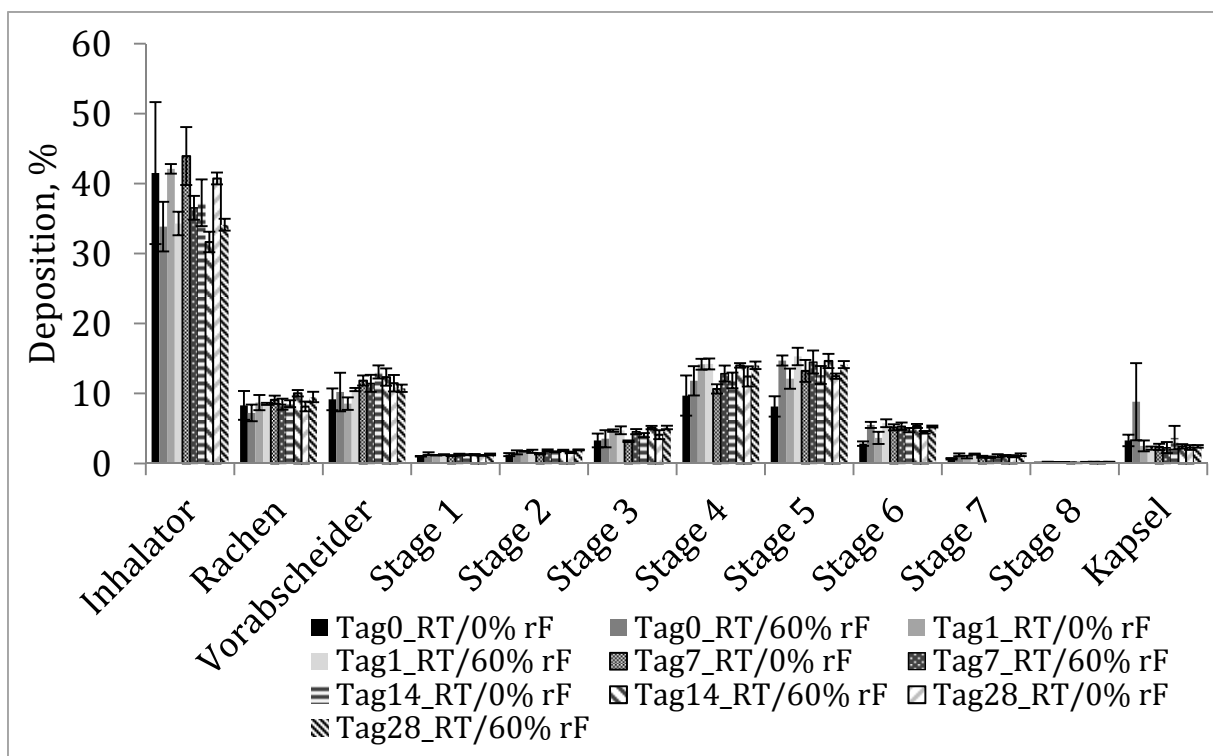


Abbildung 4-34: Aerodynamisches Depositionsprofil zum Einfluß der Konditionierung auf den Ladungsabbau, Unihaler, ca. 1,3kPa

Betrachtet man zunächst die Menge, die in der Kapsel verbleibt, so fällt auf, dass diese mit 8,8% bei Tag 0 RT/60% rF sich signifikant von den restlichen Lagerungsbedingungen unterscheidet. Diese Beobachtung geht einher mit der maximalen Aufladung dieser Probe (Abbildung 4-32). Offensichtlich können aufgeladene, sehr große Pulveraggregate die Kapsel

bei diesem Luftstrom nicht effektiv genug passieren. Andererseits muss man hierbei die große Streuung sowie die geringen Werte berücksichtigen, sodass von nur sehr wenigen Aggregaten auszugehen ist, zumal die FPF_{ges} (vgl. Abbildung 4-35) nur wenig gegenüber den anderen Tagen reduziert ist. Der Rückstand im Inhalator schwankt zwischen 31,7% (Tag 14 RT/60%rF) und 42,6% (Tag 7 RT/0% rF). Jedoch sind hier lediglich nicht signifikante Trends zu sehen, die tendenziell höhere Werte für die trockene Lagerungsbedingung zeigen. Dies erscheint plausibel, da es durch die trockene Konditionierung bei Aerosolisierung zu triboelektrostatischer Aufladung kommen kann (Young et al., 2007a), (Pilcer et al., 2012), die sich bei dieser sehr niedrigen Flussrate in Form einer höheren Abscheidung im Inhalator verdeutlicht. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die abgegebene Dosis für beide Bedingungen mit der Lagerzeit ansteigt, jedoch nur signifikant für 0% rF 44,4% bei Tag 0 auf maximal 59,1%, wobei sich alle anderen Tage nicht signifikant unterscheiden.

Die Werte für die FPF_{ges} variieren von 23,21% (Tag 0 RT/0% rF) bis 39,40% (Tag 1 RT/60% rF) (Abbildung 4-35). Dabei unterscheidet sich der Wert bei Tag 0 RT/0% rF signifikant von allen anderen. Wahrscheinlich liegen die Gründe in der Aufladung beim Mischen sowie der trockenen Konditionierung und damit der einhergehenden Aufladung bei Dispergierung (s. oben). Daraus folgt eine geringere abgegebene Dosis und eine schlechtere Deagglomeration, sodass die FPF_{ges} abnimmt. Diese Gründe erklären auch den Unterschied zur 60% Konditionierung. Ansonsten zeigen sich tendenziell höhere Werte für die 60% Konditionierung, was ebenfalls zum einen auf die Reduktion der eingebrachten Ladung und andererseits auf die geringere Anfälligkeit für triboelektrostatisch induzierte Aufladung durch die feuchte Konditionierung begründet werden kann.

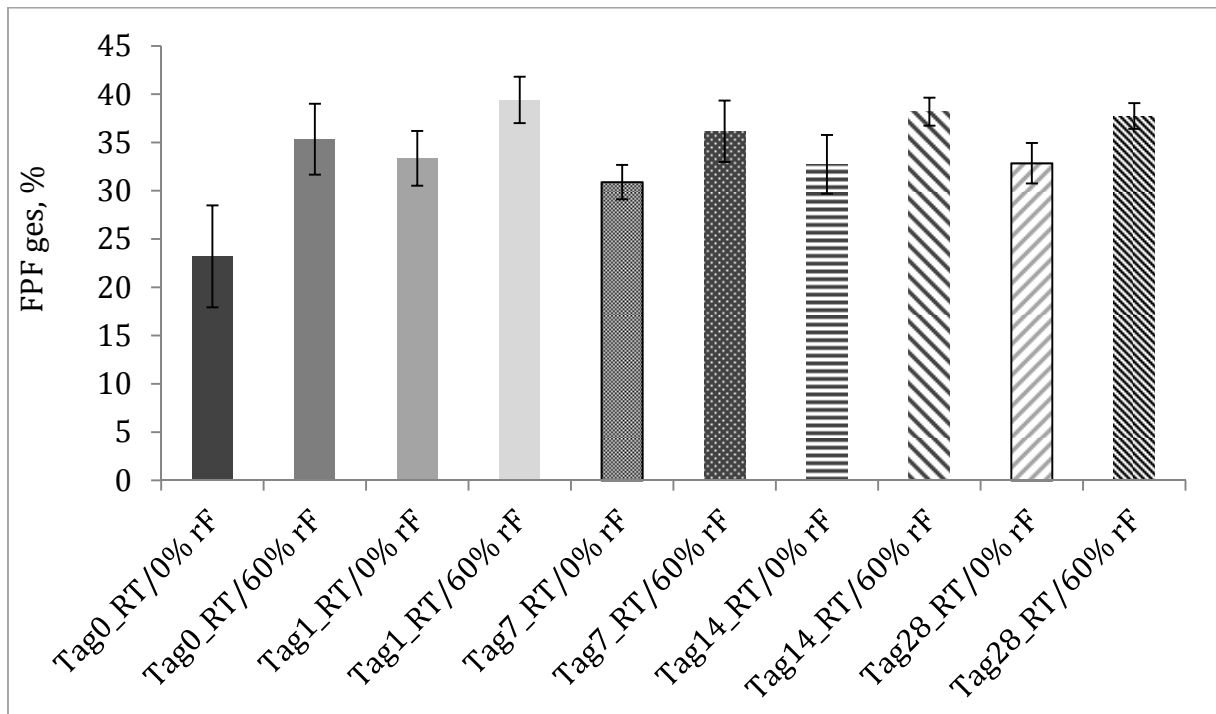


Abbildung 4-35: FPF_{ges}, Unihaler, ca. 1,3 kPa

Für den MMAD (nicht dargestellt) wird ein Verhalten entsprechend zur FPF_{ges} deutlich. Auch hier wird der höchste Wert mit 2,51 μm bei Tag 0 RT/0% rF ermittelt. Ansonsten gibt es keine weiteren signifikanten Unterschiede. Interessanterweise zeigt sich bei Tag 0 RT/60% rF mit der niedrigste Wert (2,18 μm), wenn auch mit hoher Streuung von $\pm 0,1 \mu\text{m}$. Bei dieser niedrigen Flussrate ist rein auf die Deagglomeration bezogen kein Effekt der hohen Aufladung an Tag 0 RT/60% rF erkennbar, was auch mit der leicht reduzierten FPF_{ges} einhergeht, da in deren Kalkulation auch die Retention in Kapsel und Inhalator eingeht (vgl. Kap. 3.2.3.3). Daher hat in diesem Fall die FPF_{ges} einen niedrigeren Wert trotz kleinstem MMAD. Außerdem erkennt man einen Trend des MMAD hin zu höheren Werten bei 60% Lagerung, was ebenfalls wie bei der 4 kPa Messung ein Indiz für die Ausbildung von stärkeren Kapillarkräften mit zunehmender Lagerungszeit ist. Dies führt wiederum zu einer schlechteren Deagglomeration des Pulvers im Partikelgrößenbereich $< 5 \mu\text{m}$.

Ein ebenfalls signifikant höherer Wert ist für die relative Rachendeposition mit 18,5% an Tag 0 RT/0% rF zu erkennen (Abbildung 4-36). Dagegen zeigt sich bei 60% rF an Tag 0 der niedrigste Wert mit 12,5%.

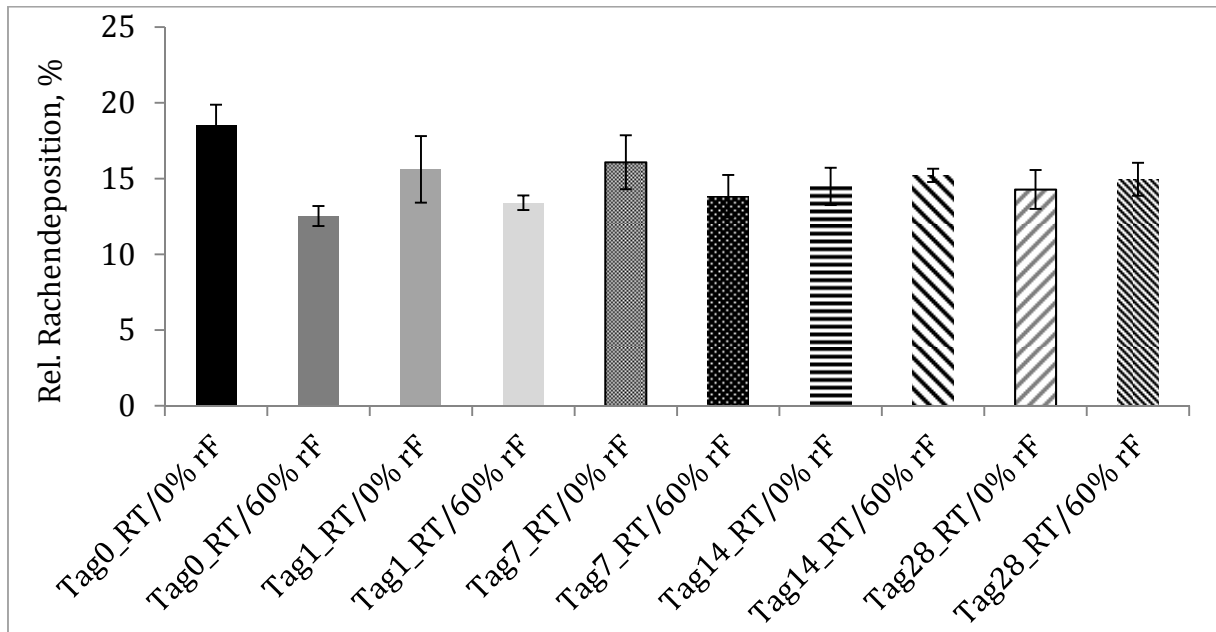


Abbildung 4-36: Relative Rachendeposition, Unihaler, ca. 1,3 kPa

Hier zeigt sich im Vergleich zu den 4 kPa Messungen ein gegensätzliches Verhalten, was mit geringeren Trägheitskräften aufgrund des niedrigeren Luftstroms und dadurch einer geringeren Impaktion im Rachen erklärbar ist. Im Gegensatz zur trockenen Konditionierung ist dabei der Effekt der während der Aerosolisierung möglichen Aufladung abgeschwächt. Interessant ist außerdem, dass im weiteren Verlauf bei der Lagerung ein Trend hinsichtlich einer Angleichung der Depositionen beider Lagerbedingungen deutlich wird. Dies zeigt einen ausgleichenden Einfluss von gleichzeitiger Feuchtesorption, Ladungsabbau, und während der Inhalation eingetragener Ladung. Mit diesen möglichen Erklärungen ist ebenfalls die relative Vorabscheiderdeposition zu deuten, weshalb diese nicht weiter untersucht werden soll.

4.2.2.3 SCHLUSSFOLGERUNG

Durch diese Versuche wurde zum einen deutlich, dass herstellungsbedingt elektrostatische Aufladung in das Produkt eingetragen wird, zum anderen aber auch, dass eine Konditionierung für 24h bei Raumtemperatur und 60% rF als ausreichend für den nahezu vollständigen Abbau elektrostatischer Aufladung war. Weiterhin erschien eine Lagerung von 24h auch hinsichtlich der Oberflächenadsorption von Wasser als akzeptabel. Diese Erkenntnisse nach Lagerung gehen mit in der Literatur publizierten Daten von Young et al., 2007a einher, wobei jedoch hier eine trägerbasierte Formulierung verwendet wurde und dadurch keine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist. Des Weiteren lässt sich feststellen, dass zumindest für die hier getestete Formulierung bei den Standard-Prüfbedingungen eines Druckabfalls von 4 kPa trotz vorhandener Aufladung insgesamt nur geringe Unterschiede im Deagglomerationsverhalten zu zeigen waren. Lediglich bei einem stark verringerten Druckabfall im Inhalator von 1,3 kPa waren signifikante Unterschiede deutlich. Es konnte festgestellt werden, dass sowohl elektrostatische Aufladung als auch die Ausbildung von Kapillarkräften die Pulverdeagglomeration teils gleichgerichtet, teils entgegengesetzt beeinflussen.

Anhand dieser Erkenntnisse wurde für alle mittels Turbula-Mischer hergestellten Pulverformulierungen eine Konditionierungsmethode von 24h bei 25°C/60% rF im Klimaschrank direkt im Anschluss an die Herstellung festgelegt.

4.2.3 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER MITTLEREN PARTIKELGRÖÙE IN PULVERMISCHUNGEN

4.2.3.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

Die Interaktion zwischen feiner Lactose und Wirkstoff innerhalb ternärer Mischungen zur Inhalation hat entscheidenden Einfluss auf die Leistungsfähigkeit dieser Mischungen (Adi et al., 2006). Je nach Wirkstoff können unterschiedliche interpartikuläre Kräfte zwischen Lactose und Wirkstoff (adhäsive Kräfte), sowie Wirkstoff und Wirkstoff (kohäsive Kräfte) gemessen werden (Jones et al., 2008a). Ausgehend von den Erkenntnissen aus Kap. 4.1.3 sollte untersucht werden, inwieweit die Partikelgröße von Lactose und SBS das aerodynamische Verhalten und die Pulverstruktur von Mischungen beeinflussen.

Gemäß Gleichung 4-1 (Kendall und Stainton, 2001) hängt die Agglomeratstärke u.a. von der Packungsdichte und dem Partikeldurchmesser der Partikel ab. Hieraus folgt eine festere Agglomeratstruktur für feineres Material. Darüber hinaus erniedrigt die Zugabe von Lactose die Interaktionen zwischen Wirkstoffpartikeln durch Erhöhung des Partikelabstandes (Clarke et al., 2001) und führt somit ebenfalls zu einer geringeren Packungsdichte. Behara et al., 2011b zeigten eine verbesserte Deagglomeration unter Zusatz verschiedener Massenanteile von Lactose.

4.2.3.2 EINFLUSS DER MITTLEREN PARTIKELGRÖÙE AUF DIE MISCHGÜTE

Nach dem unter Kap. 3.2.2.3.1 erläuterten Mischverfahren erfolgte die Herstellung der Pulvermischungen. Als Komponenten wurde sich für L1, L3, SBS1, SBS3 entschieden. Diese stellen jeweils die Ober- und Untergrenze

der gewählten Partikelgrößen dar. Die Ergebnisse zur Mischungsgüte sind in Tabelle 4-18 dargestellt.

Tabelle 4-18: Daten zur Homogenität der Pulvermischungen

Mischung	Soll-Gehalt SBS, %	Ist-Gehalt SBS, %	S _{rel} , %
L1_SBS1	5,00	5,00	2,80
L1_SBS1	20,00	19,38	1,27
L1_SBS1	50,00	51,04	1,38
L1_SBS1	75,00	76,19	1,24
L1_SBS3	5,00	5,80	1,24
L1_SBS3	20,00	20,43	0,69
L1_SBS3	50,00	51,82	0,61
L1_SBS3	75,00	77,51	0,70
L3_SBS1	5,00	5,36	3,93
L3_SBS1	20,00	20,06	1,56
L3_SBS1	50,00	51,00	0,60
L3_SBS1	75,00	75,51	0,73
L3_SBS3	5,00	5,38	0,76
L3_SBS3	2,00	19,87	0,86
L3_SBS3	50,00	50,29	0,55
L3_SBS3	75,00	75,71	0,60

Alle hergestellten Pulvermischungen sind hinsichtlich des Gehalts und der Homogenität innerhalb der definierten Grenzen (Kap. 3.2.2.3.3). Wie zu erkennen ist, nimmt die Mischungsgüte mit höherem Anteil des Wirkstoffs zu. Dies ist damit zu erklären, dass bei der Entnahme von gleich großen Stichproben der Gehalt des Wirkstoffs in diesen Stichproben eine geringere Streuung aufweist je größer der Anteil des Wirkstoffs in der Gesamtmischung ist. Somit steigt die Wahrscheinlichkeit für eine homogene Verteilung. Außerdem wird deutlich, dass die Partikelgröße einen entscheidenden Einfluss auf die Pulverhomogenität hat. Für L1_SBS1 steigt die Mischungsgüte von 2,80% (5% SBS1) auf 1,24% (75% SBS1), für L3_SBS3 von 0,76% (5% SBS3) auf 0,60% (75% SBS3). Bei Verwendung des gröberen Materials wird zum einen bessere Mischungsgüte erzielt, zum anderen ist die Spanne der Mischungsgüte zwischen hoher und niedriger Wirkstoffkonzentration geringer.

Insbesondere für die Mischungen L1_SBS1 ist eine geringe Deagglomeration bzw. eine im Anschluss an die Deagglomeration einsetzende Reagglomeration beider Komponenten während des Mischvorgangs aufgrund ihrer hohen Kohäsion denkbar. Aus der hohen Kohäsion folgt eine geringe Durchmischung mit einer, im Vergleich zu den anderen Mischungen (außer L3_SBS1_5%), schlechteren Homogenität Dies wird etwa durch die Mischungsgüte von 2,80% bei der 5% Mischung, sowie durch die Zunahme der Mischungsgüte auf maximal 1,24% bei einem Massenanteil von 75% SBS1 deutlich. Insgesamt steigt also die gegenseitige Durchdringung mit zunehmender Partikelgröße aufgrund einer besseren Deagglomeration der Pulveraggregate während des Mischens, wobei Segregationstendenzen ab bestimmten Partikelgrößendifferenzen zu beachten sind.

In Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38 ist das Verhältnis der Partikelanzahl von Wirk- und Hilfsstoff gegen den Massenanteil des Wirkstoffs (5% und 75%) der 4 verwendeten Kombinationen aufgetragen. Die Partikelanzahl wurde unter der Annahme kugelförmiger Partikel über den mittleren Partikeldurchmesser und die wahre Dichte von SBS und Lactose berechnet. Es ist ersichtlich, dass sich trotz des gleichen Massenanteils an Wirkstoff eine insbesondere für die Kombination L3_SBS1 abweichende Zusammensetzung des Pulvers ergibt. Diese ist auf die Differenz der verwendeten Partikelgrößen von SBS1 und L3 zurückzuführen. Zunächst würde man bei dieser Mischung aufgrund des hohen Anteils von SBS1 eine im Vergleich zu den anderen 3 Mischungen bessere Mischungsgüte annehmen. Tatsächlich ist aber anzunehmen, dass die Partikelgrößendifferenz und der sich daraus ableitende relative Überschuss an SBS1-Partikeln sowie die generell hohe Kohäsion von SBS1 zur überwiegenden Ausbildung von großen, festen SBS1-Agglomeraten führt.

Daneben liegen im Pulver Mischagglomerate aus L3 und SBS1 und weniger stabile L3-Agglomerate vor. Insgesamt ergibt sich auch hier eine geringe Durchmischung. Aufgrund dessen zeigt diese Mischung ein erhöhtes Segregationsbestreben, weil die SBS1-Agglomerate durch ihre Größe im Vergleich zu Aggregaten und Partikeln aus L3 freifließende Trägerpartikel imitieren.

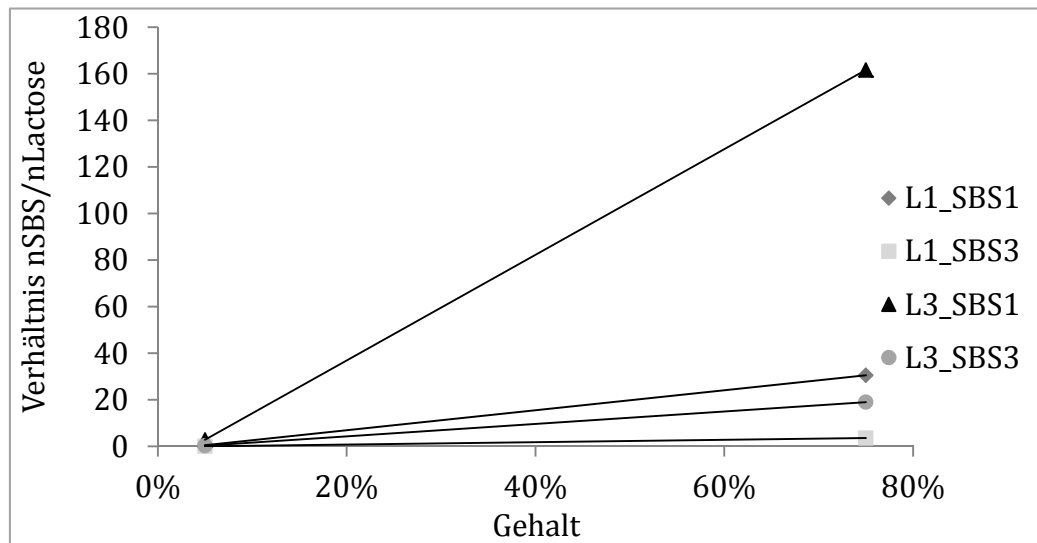


Abbildung 4-37: Verhältnis der Partikelanzahl von Wirkstoff und Hilfsstoff bei 5 und 75% Wirkstoffmassenanteil

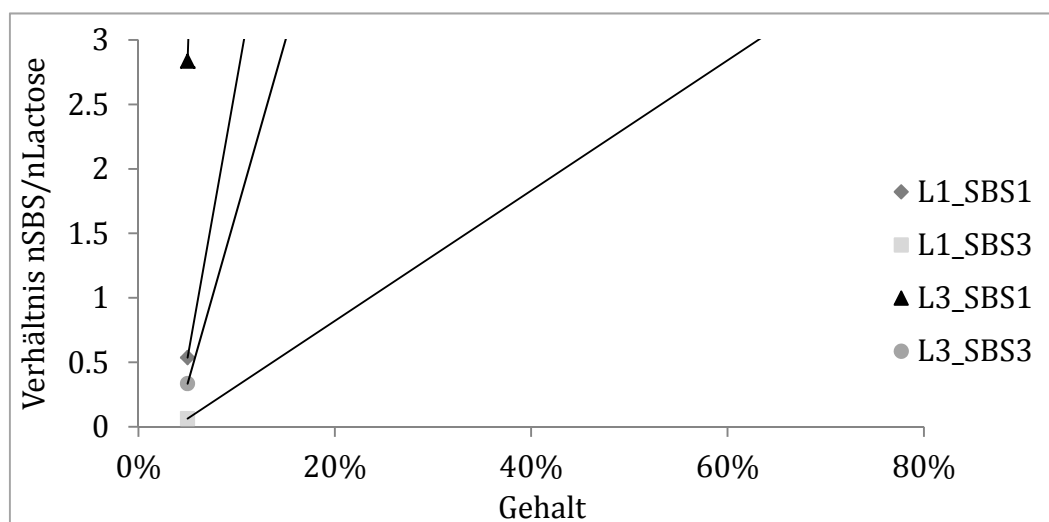


Abbildung 4-38: Verhältnis der Partikelanzahl von Wirkstoff und Hilfsstoff bei 5 und 75% Wirkstoffmassenanteil, Ausschnitt der 5% Varianten

Für die 50% und 75% Mischungen von L3_SBS1 fällt die Segregationstendenz jedoch weniger ins Gewicht als die größeren

interpartikulären Kräfte innerhalb der L1_SBS1 Mischungen, was anhand der besseren Mischungsgüte erkennbar ist.

Des Weiteren tragen Agglomerate aufgrund ihrer höheren Masse und damit höheren Trägheit zu einer gegenseitigen Deagglomeration durch Impaktion beim Mischen im Turbula-Mischer bei. Dieser Effekt fällt aufgrund der weniger festen Agglomerate bei L3 geringer aus als beispielsweise bei L1. Zwar ist eine Deagglomeration von SBS1-Agglomeraten durch eine gegenseitige Kollision denkbar, jedoch führt dies nur bedingt zu einer vollständigen Zerstörung der Agglomerate, sondern wegen ihrer hohen Festigkeit wahrscheinlich lediglich zur Abspaltung von kleineren Agglomeratfragmenten und Partikeln.

Weiterhin sind für SBS1 und weniger stark für L1 in ihren jeweiligen Mischungen auch Reagglomerationsvorgänge denkbar. Durch diese Untersuchungen wird erwartet, dass sich die Mischungen ebenfalls im Deagglomerationsverhalten unterscheiden.

4.2.3.3 LASERDIFFRAKTOMETRIE

Als Inhalator für diese Untersuchungen diente das „Rack“. Daher ist zu beachten, dass für die Ergebnisse keine vollständige Übertragbarkeit auf andere Inhalatoren besteht.

4.2.3.3.1 MISCHUNGEN L1 MIT SBS1

Die druckabfallabhängige Deagglomeration der L1_SBS1 Mischungen ist in Abbildung 4-39 dargestellt. Für die 75% Mischung ist nur bei 5 und 6 kPa eine Verbesserung der Deagglomeration zu erkennen, da die hohe Kohäsion und Partikeldichte von SBS1 keine gute Durchmischung erlaubt und mögliche Reagglomerationsvorgänge eintreten können. Außerdem weisen

die entstandenen Agglomerate eine nur geringe Reduktion der Festigkeit aufgrund des geringen Anteils von L1 auf.

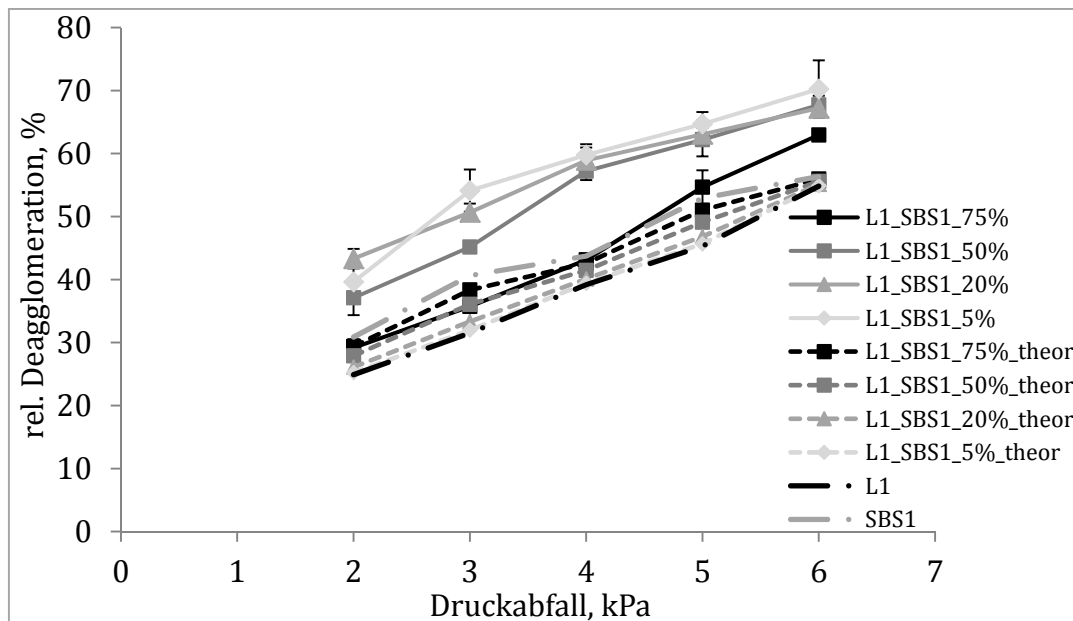


Abbildung 4-39: Rel. Deagglomeration L1 mit SBS1

Die relative Deagglomeration für die Konzentration 5%, 20% und 50% ist höher als die der Ausgangsstoffe und auch die der theoretisch zu erwartenden Deagglomeration. Bei 2 und 3 kPa liegt außerdem die 50% Mischung auf einem niedrigeren Level als die 5% und 20% Mischung. Dies verdeutlicht, dass hier der jeweilige Luftstrom nicht ausreicht, um die vorliegende feste Pulverstruktur stärker zu deagglomerieren. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Lactose L1 in Abhängigkeit der Masse einen unterschiedlich stark ausgeprägten, synergistischen Effekt auf die Deaggregation des Pulvers hat. Als Mechanismus ist eine sterische Hinderung der Ausbildung interpartikulärer Kräfte zwischen reinen SBS1- bzw. Lactose-Partikeln anzunehmen, was zu einer Agglomeratinstabilität aufgrund größerer Partikelabstände und größeren Poren führt. Damit sinkt die Packungsdichte und folglich die „tensile strength“, wodurch leichter ein Agglomeratbruch eintritt. Dieser Effekt steigt mit abnehmender Menge SBS1, weil so sukzessive die Interaktionen zwischen SBS1-Partikeln gestört

bzw. verhindert werden können und eine Agglomeratdeaggregation verstärkt wird. Damit sinkt entsprechend der Einfluss der hohen interpartikulären Kräfte von SBS1 auf die Pulverstruktur. Ausgehend von diesen Überlegungen wäre zu erwarten, dass die Lactose L1 der verbesserten Deagglomeration aufgrund eigener interpartikulärer Kräfte und daraus folgender Bildung schlecht dispergierbarer Agglomerate entgegen wirkt. Folglich sollte die Deagglomeration wieder abnehmen. Dies ist zumindest bis zum einem Massenanteil von 95% L1 nicht feststellbar. Eine Erklärung hierfür ergibt sich aus den großen Kohäsionskräften von SBS1. Es ist denkbar, dass mit steigender Menge von L1 sich vermehrt kleinere Fragmente und Partikel aus SBS1-Agglomeraten abspalten. Diese destabilisieren aufgrund ihrer Größe und geringeren Adhäsion vermehrt das relativ kohäsive L1-Netzwerk bzw. dessen aus höheren Anteilen von L1 bestehende Agglomerate, sodass sich eine verbesserte Deaggregation ergibt. Dagegen ergibt sich keine höhere FPF im Vergleich zu L3 (vgl. Kap. 4.2.3.4.1.3), weil zum einen die kohäsiven SBS1-Fragmente nicht ausreichend dispergieren. Zum anderen können die bei Bruch des Agglomerats entstehenden Untereinheiten von SBS1 und L1 aufgrund der großen interpartikulären Kräfte nicht weiter deagglomerieren, wodurch SBS1 weniger zur FPF beitragen kann. Diese Überlegungen lassen den Schluss zu, dass vorwiegend L1-Partikel hier zu einer erhöhten Deagglomeration beitragen. Die Abbildung 4-40 bestätigt die Ausbildung leichter dispergierbarer Agglomerate, was an der weniger dichten Packung und der offenen Struktur des L1_SBS1_5%- Agglomerats zu erkennen ist.

Abbildung 4-41 zeigt die Dichteverteilung für die 5% und 75% Mischung. Es ergibt sich bereits bei 4 kPa eine nahezu unimodale Verteilung mit einem Maximum bei 8 μm . Dagegen zeigt die 75% Mischung eine bimodale Verteilung mit einem zweiten, kleineren Maximum bei 16 μm , was auf

unvollständig dispergierte Aggregate hinweist. In der Literatur wird postuliert, dass diese als Trägerpartikel fungieren können (Behara et al., 2011b). Durch REM-Aufnahmen konnte dafür allerdings kein Anhaltspunkt gefunden werden, was möglicherweise mit der Probenvorbereitung begründet werden kann.

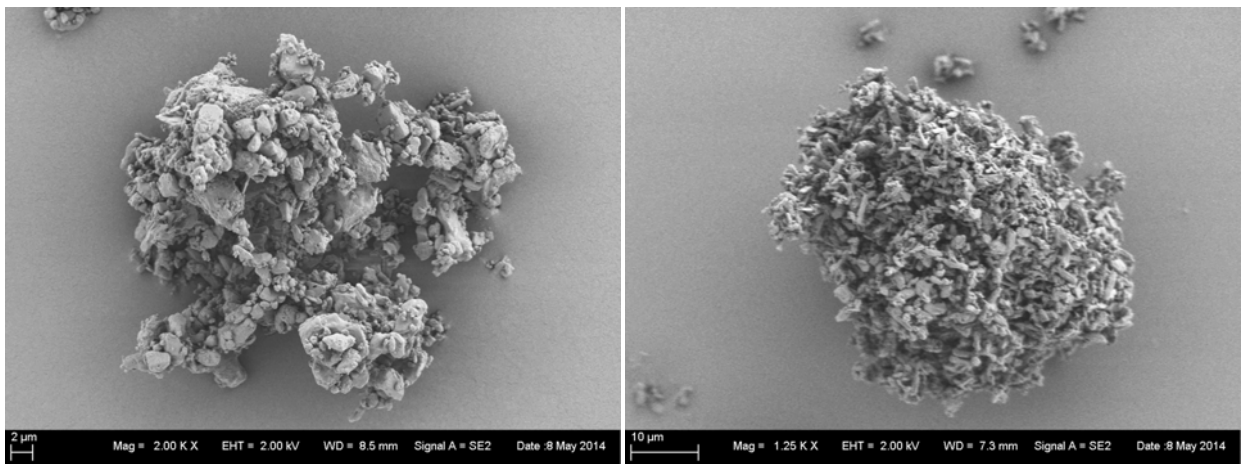


Abbildung 4-40: REM-Aufnahmen von L1_SBS1_5% (links) und L1_SBS1_75% (rechts)

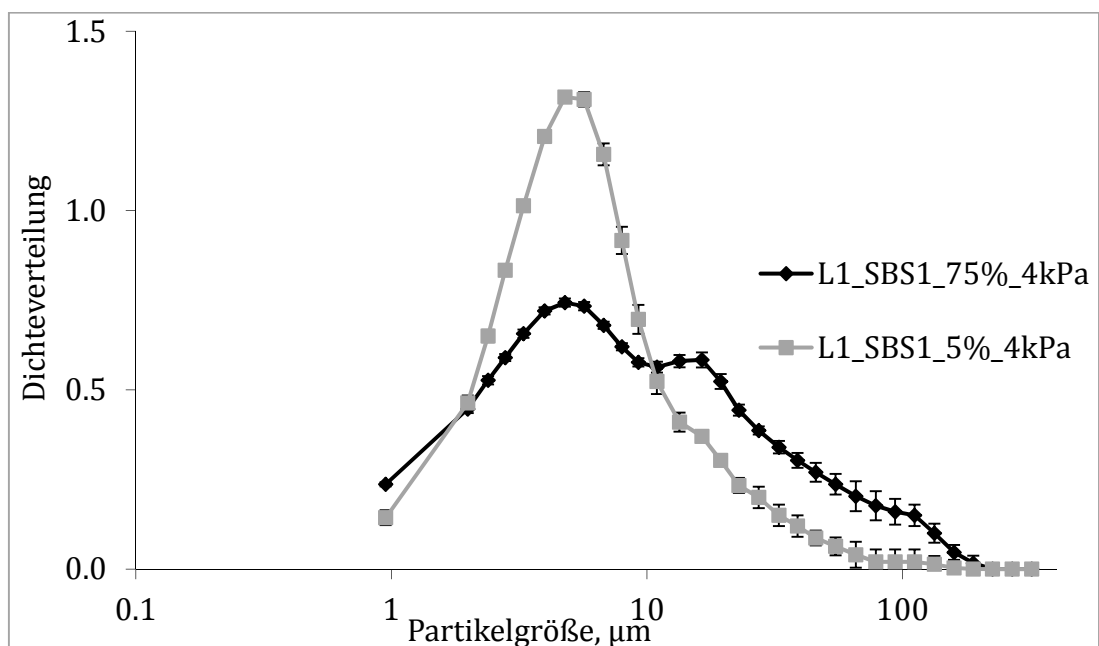


Abbildung 4-41: Dichteverteilung L1_SBS1 5% & 75%, 4kPa

Die Pulverstruktur besteht mit steigendem Anteil von L1 aus weniger stabilen Agglomeraten, die dennoch eine klare Struktur und Abgrenzung aufweisen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass neben Lactose auch durch SBS kohäsive Strukturen modifiziert werden können (vgl. Behara et al., 2011b).

4.2.3.3.2 MISCHUNGEN L1 MIT SBS3

Für die Mischungen L1_SBS3 ergeben sich die in Abbildung 4-42 dargestellten Profile.

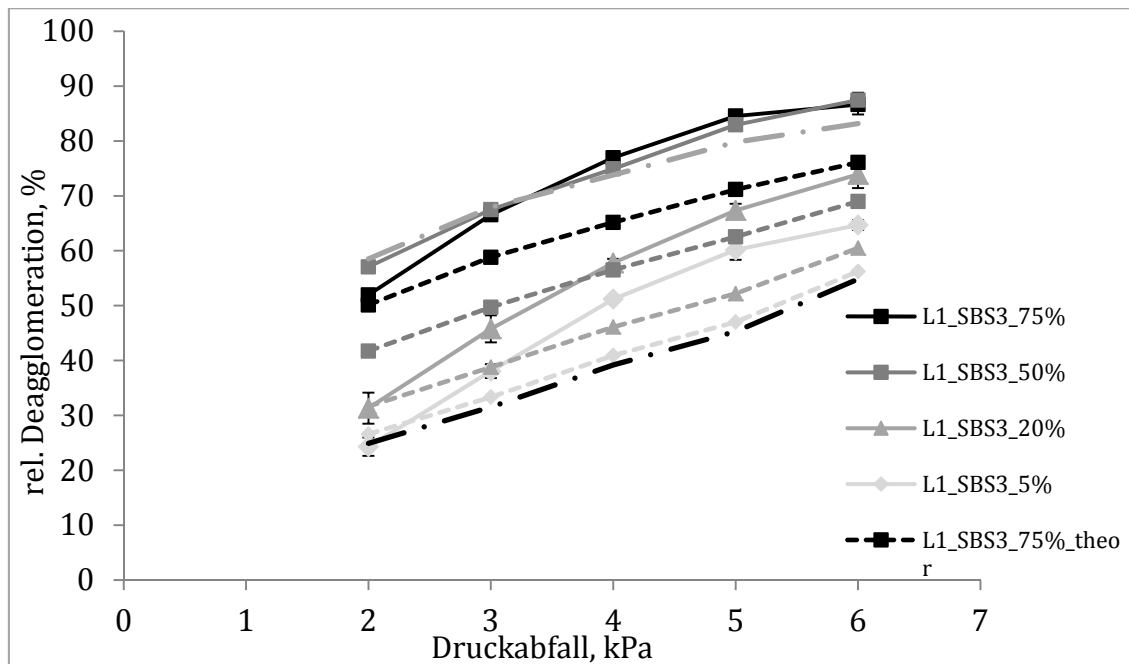


Abbildung 4-42: Rel. Deagglomeration L1 mit SBS3

Es ist bei allen Mischungen ab 3 kPa eine im Vergleich zum theoretischen Wert verbesserte Deagglomeration zu messen. Bei 2 kPa ist kein Unterschied festzustellen. Dies deutet auf eine initiale „Aktivierungsenergie“ hin, ab welcher ein Effekt erzielt wird.

Gemäß Abbildung 4-37 ergibt sich für die Mischungen L1_SBS3 die geringste Geradensteigung und damit der geringste relative Überschuss an SBS.

Insgesamt zeigt SBS3 alleine bereits eine hohe Deagglomeration, sodass bei einem Zusatz von 25% bzw. 50% Lactose ein geringer, positiver Effekt im Vergleich zu reinem SBS3 zu sehen ist. Dieser ist auf die die Erniedrigung

interpartikulärer Kräfte durch Erhöhung des Partikelabstands zurückzuführen, sodass eine Separierung einzelner SBS3-Partikel vermehrt stattfindet. Mit Zusatz größerer Mengen Lactose kommt es wahrscheinlich zur Ausbildung zusammengeschlossener, kohärenter Lactose-Agglomerate und -Netzwerke, die SBS3-Partikel binden bzw. einschließen. Aufgrund der nadelförmigen Struktur und der Adhäsionskräfte von SBS3 weisen diese Strukturen jedoch möglicherweise sterische Schwachstellen auf. Daher ergibt sich selbst bei 95% Lactose-Anteil eine verbesserte Deagglomeration im Vergleich zu L1 alleine, die ein ähnliches Profil wie für L1_SBS1_5% ergibt. Dies wiederum zeigt, dass trotz relativem Überschuss an kleineren SBS1-Partikeln in L1_SBS1_5% sich ein ähnlicher Effekt mit wenigen größeren Partikeln zeigt. Somit erfolgt für diese beiden Partikelgrößen unter Lactosezusatz zwar eine Verbesserung der theoretischen Deagglomeration. Für SBS3 liegt diese jedoch ab einer Konzentration zwischen 50% und 80% L1 unter der Deagglomeration von reinem SBS3.

Auch hier zeigt sich somit wieder der agglomeratmodifizierende Effekte von SBS.

Vergleicht man die Pulverstruktur von der 5% und 75% Mischung, so wird für die 5% Mischung, ähnlich wie bei L1_SBS1, ein offenes Agglomerat deutlich, wohingegen sich für die 75% Variante eine loses Partikelnetzwerk mit großen interpartikulären Abständen ohne klare Abgrenzung zeigt. Daraus kann eine verbesserte Aerosolisierung abgeleitet werden.

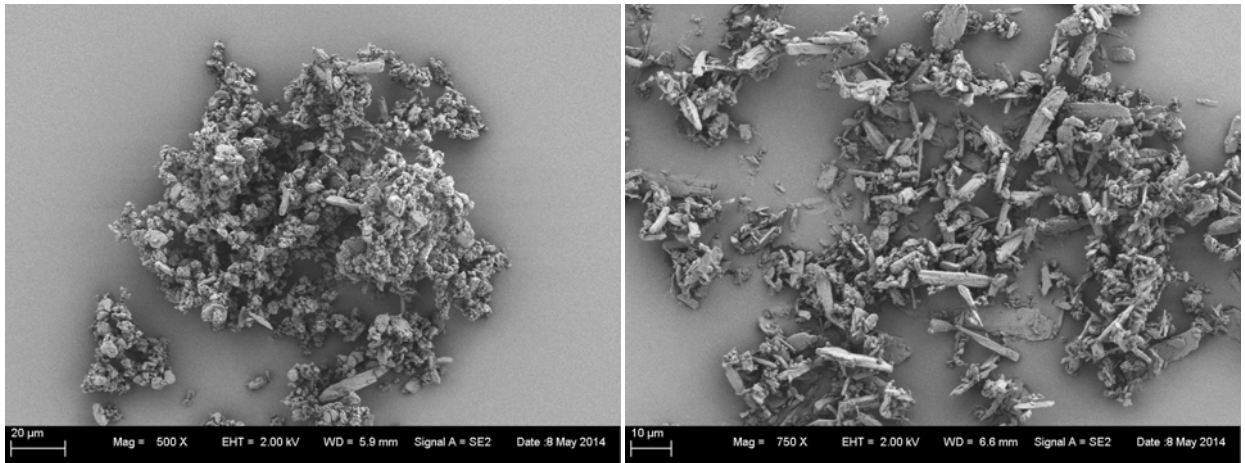


Abbildung 4-43: REM-Aufnahmen von L1_SBS3_5% (links) und L1_SBS3_75% (rechts)

4.2.3.3 MISCHUNGEN L3 MIT SBS1

Bei den Mischungen L3_SBS1 (Abbildung 4-44) ist zunächst für die 75% Mischung eine Abnahme der Deagglomeration im Vergleich zu SBS1 und dem theoretischen Profil festzustellen.

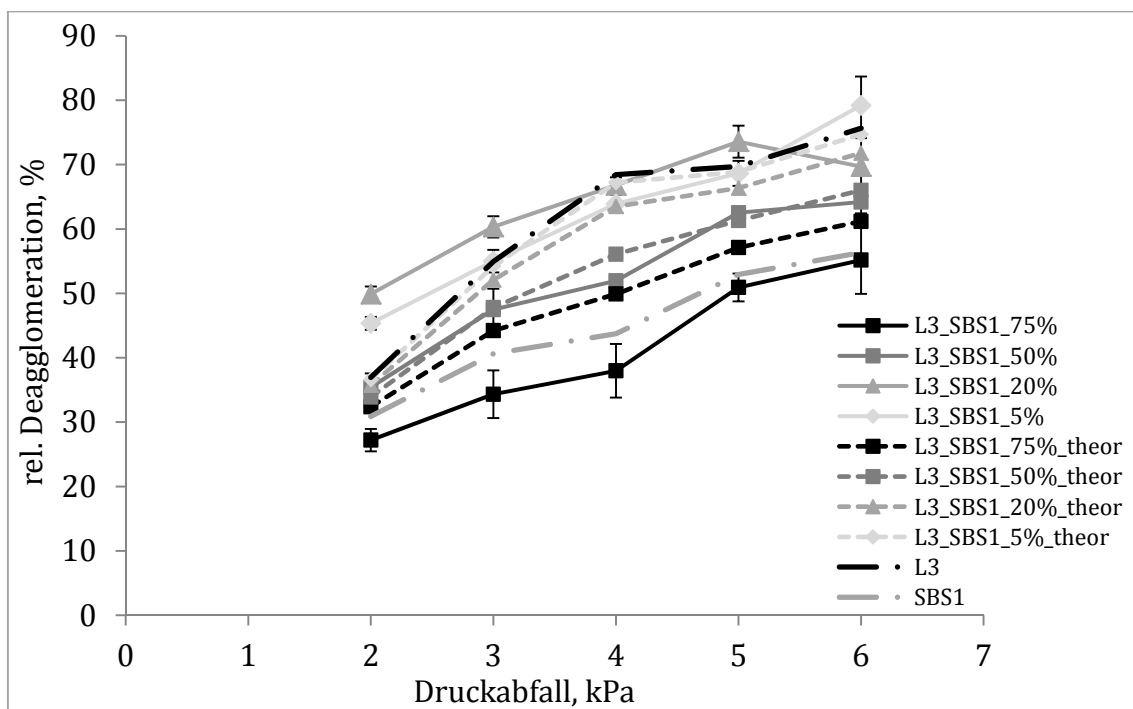


Abbildung 4-44: Rel. Deagglomeration L3 mit SBS1

Dies erscheint zunächst nicht plausibel, da Lactose L3 alleine eine hohe Deagglomeration zeigte. In dieser Mischung ist jedoch die

Wahrscheinlichkeit am größten, dass aufgrund des Massenanteils, der Partikelanzahl und der hohen Kohäsion von SBS1 im Verhältnis mehr reine SBS1 Agglomerate bzw. Fragmente davon vorliegen als Mischagglomerate. SBS1 zeigt bereits im isolierten System eine schlechte Deagglomeration. Bei Zugabe von L3 mit einem Massenanteil von 25% fungiert diese möglicherweise als Puffer zwischen den SBS1-Aggregaten und verhindert damit Agglomerat-Agglomerat- bzw. Agglomerat-Wand-Impaktionen im Luftstrom und Inhalator. Diese sind ohnehin aufgrund des laminaren Aufbaus der Racks verglichen mit anderen Inhalatoren seltener und fallen möglicherweise aufgrund des Aufprallwinkels schwächer aus. Daher zeigen sowohl Wirkstoff-Wirkstoff- als auch Wirkstoff-Hilfsstoff-Agglomerate eine geringere Deagglomeration. Dieser Effekt ist für die 75% Mischung von L1_SBS1 nicht ersichtlich, da hier die Agglomeratstärke beider Komponenten zu einer geringeren Separierung von L1 und SBS1 führt und sich im Vergleich mehr Mischagglomerate mit einer besseren Durchdringung ausbilden. Somit ist kein bzw. nur ein geringer Puffereffekt vorhanden.

Zur Verdeutlichung dieses Verhaltens sind in Abbildung 4-45 jeweils die Dichteverteilungen der 5% und 75% Mischungen von L1_SBS1 und L3_SBS1 inkl. SBS1 aufgetragen. Für L3_SBS1 75% ist der höchste Anteil an Agglomeraten bei ca. 130 μm festzustellen, welche für L1_SBS1_75% kaum zu erkennen sind. Dies bestätigt das erhöhte Vorhandensein grober Agglomerate und verdeutlicht die geringere Interaktion von L3 und SBS1 im Gegensatz zu L1 und SBS1.

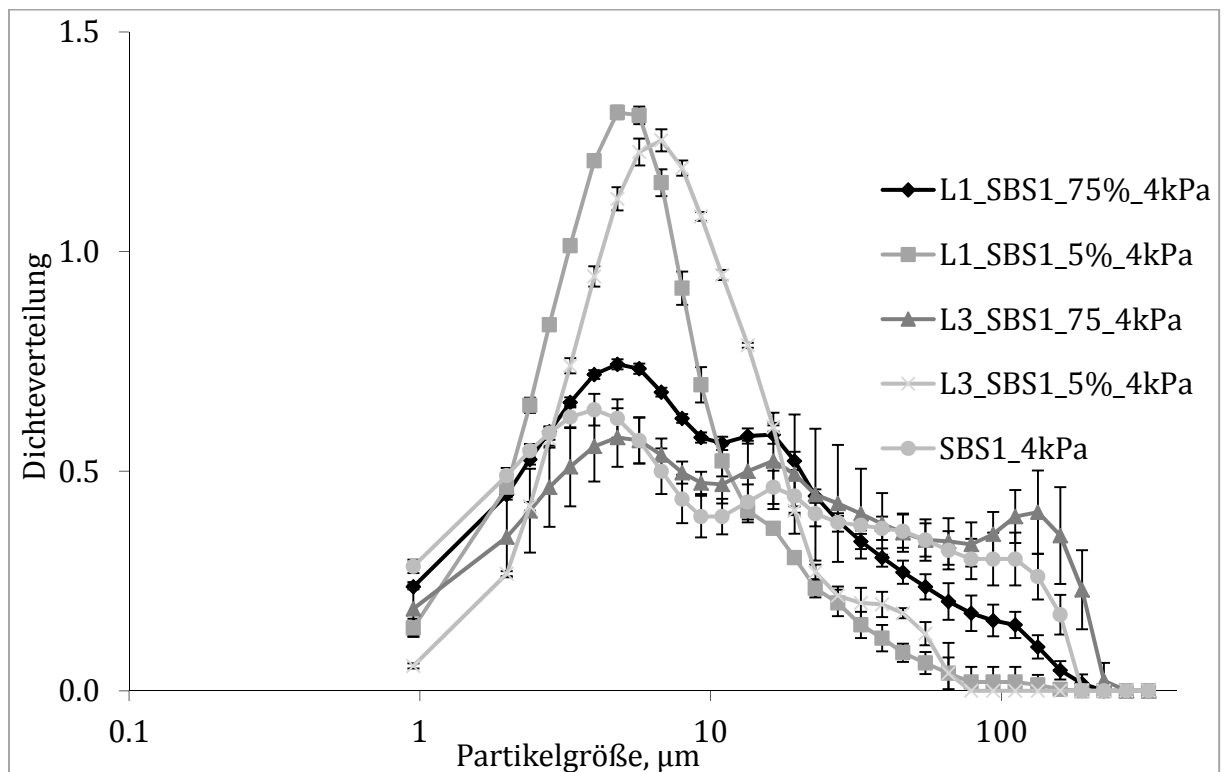


Abbildung 4-45: Dichteverteilung L1_SBS1/ L3_SBS1 5% & 75%, 4kPa

Bei einem Zusatz von 50% L3 liegt das gemessene Profil auf bzw. unter dem theoretischen, sodass hier ebenfalls von keiner Interaktion auszugehen ist. Für die Mischungen L3_SBS1 mit 5% und 20% SBS1 ist eine verbesserte Deagglomeration bei 2 und 3 kPa und teils bei 4 und 5 kPa festzustellen. Als Mechanismus ist anzunehmen, dass durch grobe L3-Partikel und L3-Agglomerate beim Mischen oberflächliche SBS1-Partikel und kleine SBS1-Aggregate eines SBS1-Agglomerats freigesetzt werden. Aus diesen erfolgt entweder die Reagglomeration, die Bildung eines Mischagglomerats oder keine weitere Agglomeratbildung. Folglich ist der Effekt größer je höher der L3-Anteil ist. Entsprechend enthalten die Mischagglomerate mehr L3-Partikel. Dadurch weisen diese eine offene Struktur auf, da durch die geringen interpartikulären Kräfte die Partikelabstände größer werden, woraus eine bessere Dispergierung im Luftstrom erfolgt. Entsprechend ist die Zunahme der Deagglomeration im Vergleich zu L1_SBS1 geringer, weil L3 per se schon eine deutlich höhere Deagglomeration hat, wodurch wiederum hier

der Einfluss von SBS1-Partikeln auf die verbesserte Deagglomeration größer sein sollte. Inwieweit der Unterschied zwischen einem Anteil von 80% und 95% Lactose wirklich vorhanden ist, muss kritisch betrachtet werden. Die schlechtere Mischungsgüte und die damit weniger repräsentative Probennahme sowie die Unsicherheit der Messmethode haben hier gewiss einen Einfluss. Bei höheren Anteilen SBS1 wiederum dominiert wahrscheinlich die Reagglomeration von diesem, sodass keine Interaktion der beiden Materialien auftritt. Bereits die Untersuchungen zur Mischungsgüte zeigten, dass keine gute Deagglomeration von SBS1-Agglomeraten stattfindet. Dies bestätigt sich durch REM-Aufnahmen, wo lediglich eine oberflächliche Anlagerung von L3-Agglomeratstrukturen deutlich wird (Abbildung 4-46). Hier zeigt sich, dass SBS1-Agglomerate für L3 als Träger agieren können. Auf diese Weise ist die erwähnte Abspaltung oberflächlicher Strukturen eines SBS1-Agglomerats mit anschließender Bildung leicht dispergierbarer Mischagglomerate denkbar.

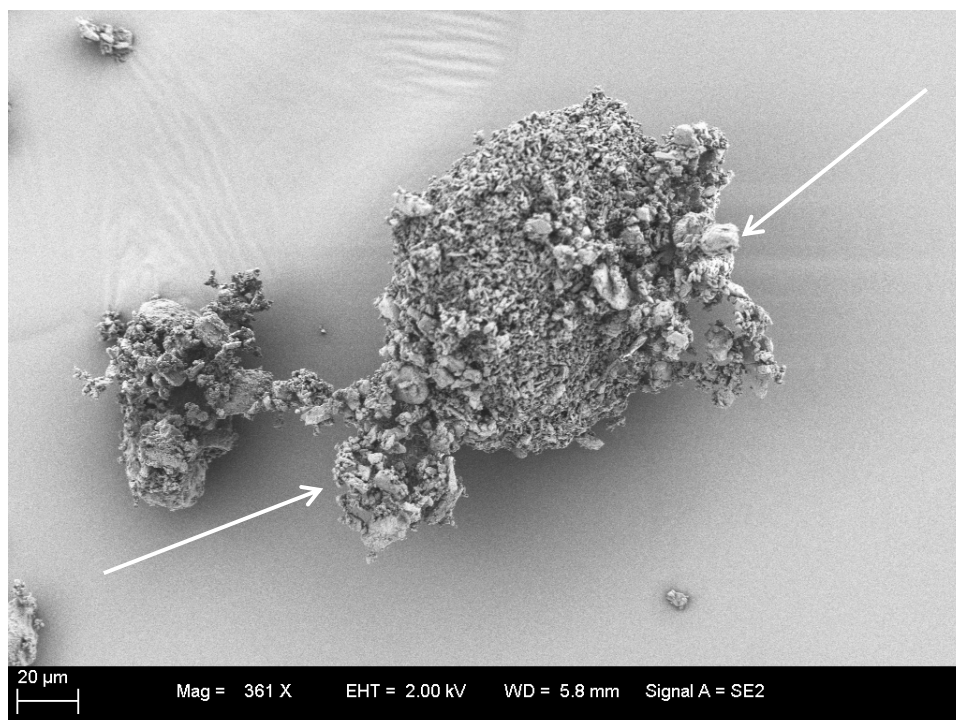


Abbildung 4-46: L3_SBS1_5%, SBS1-Agglomerat mit oberflächlich anhaftendem Lactose-Partikeln (s. Pfeile)

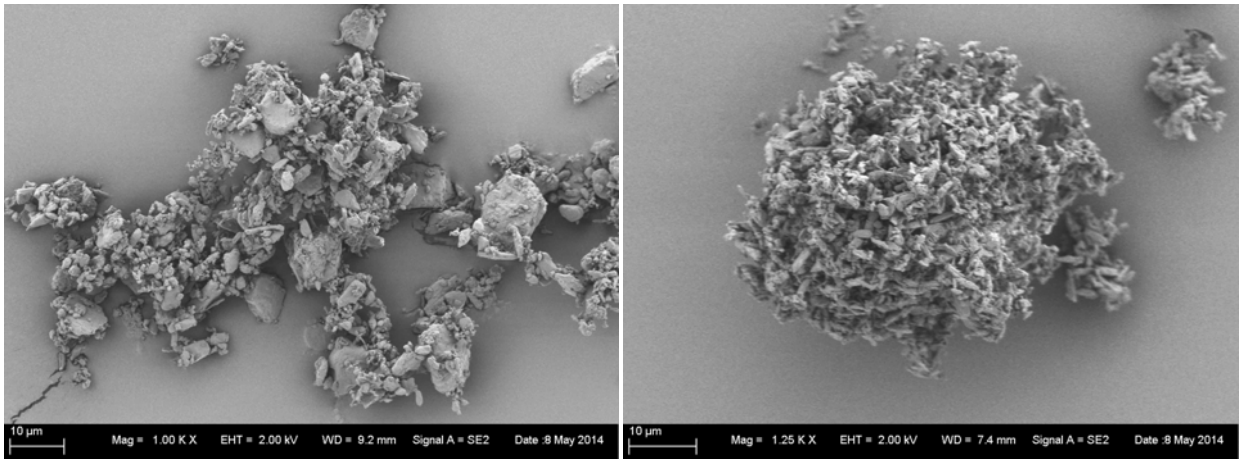


Abbildung 4-47: REM-Aufnahmen von L3_SBS1_5% (links) und L3_SBS1_75% (rechts)

Die Abbildung 4-47 verdeutlicht die offene Agglomerat-/Pulverstruktur von L3 mit 5% SBS1 und die Struktur eines stabilen SBS1-Agglomerats in L3_SBS1_75%.

Insgesamt ist also keine effektive Deaggregation der SBS1-Agglomerate möglich. Lediglich Partikel oder kleine Partikeleinheiten an der Oberfläche können durch Partikelkollisionen herausgelöst werden und so über den beschriebenen Mechanismus zu einer höheren Deagglomeration im Luftstrom beitragen.

4.2.3.3.4 MISCHUNGEN L3 MIT SBS3

In Abbildung 4-48 sind die Deagglomerationsdaten zu den L3_SBS3 Mischungen dargestellt.

Bei beiden Komponenten handelt es sich um die am wenigsten agglomerierten Pulver, sodass hier größere Partikelabstände mit niedrigen interpartikulären Kräften eine effektive Durchmischung ermöglichen, was die Homogenitätsdaten bestätigen. Aufgrund der offenen Struktur ist ebenfalls davon auszugehen, dass der Einfluss unterschiedlicher Lactose-Anteile nur zu minimalen Differenzen der Deagglomerationsprofile führt. Dies kann ebenfalls bestätigt werden. Tendenziell zeigt sich die beste

Deagglomeration für einen Massenanteil von 50% Lactose, wobei diese geringen Unterschiede nicht überbewertet werden sollten.

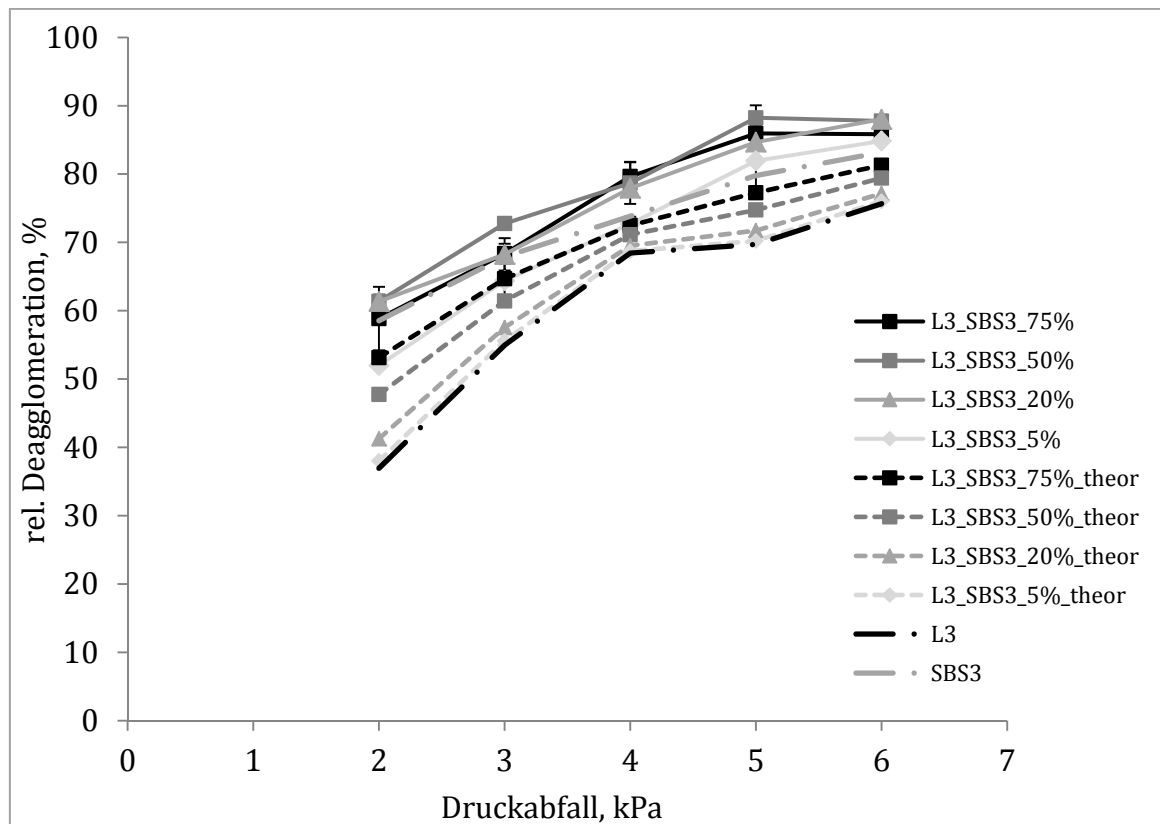


Abbildung 4-48: Rel. Deagglomeration L3 mit SBS3

Alle Mischungen liegen über den theoretischen Profilen. Dies lässt sich, ähnlich wie unter Verwendung von L1, mit der Ausbildung eines Lactose-Gerüsts begründen. Dieses ist jedoch aufgrund geringerer VdW-Kräfte deutlich offener und durch die, ähnlich zu den Mischungen L1_SBS3, eventuellen, sterischen Behinderungen in Form nadelförmiger SBS3-Partikel insgesamt schwächer als jenes von L1_SBS3. Somit ergibt sich ein agglomeratmodifizierender Effekt bis zu einem L3-Anteil der Spanne 80% bis 95%, da erst dann die Deagglomeration unter das Niveau von SBS3 sinkt. Die Abbildung 4-49 zeigt die beiden losen Agglomeratstrukturen der 5% und der 75% Mischung.

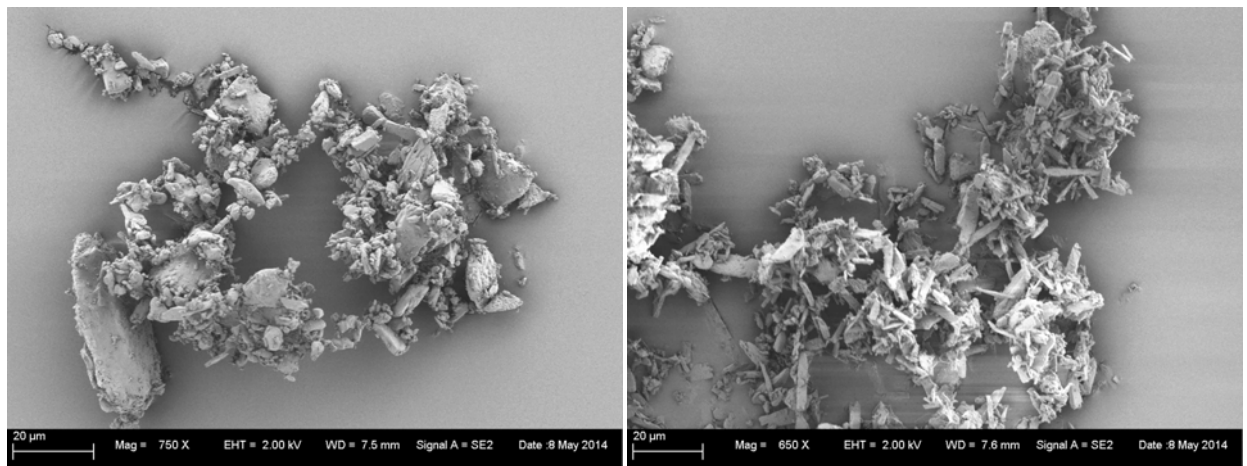


Abbildung 4-49: REM-Aufnahmen von L3_SBS3_5% (links) und L3_SBS3_75% (rechts)

4.2.3.4 IMPAKTORANALYSE

Um die gewonnenen Erkenntnisse zum Einfluss der Agglomerat- und Pulverstruktur in Bezug auf die aerodynamische Deposition im Inhalator und Impaktor zu prüfen, erfolgte eine Impaktoranalyse. Hier sollte gezeigt werden, inwieweit die Ergebnisse auf den Impaktor mit einem anderen Funktionsprinzip übertragbar sind.

Diese sollte als statistischer Versuchsplan erfolgen, um so besser mögliche Wechselwirkungen zu detektieren. Es wurden entsprechend den vorherigen Versuchen die Faktoren Lactose- und SBS-Qualität, Gehalt SBS und Druckabfall untersucht. Für den Versuchsplan war entscheidend, dass er sich an die festen Werte der Partikelgröße (kategorialer Faktor) anpassen lässt. Eine solche Möglichkeit besteht nur für ein sogenanntes D-optimales Versuchsdesign. Die Versuchspunkte werden rechnergestützt berechnet und liegen nicht orthogonal im Versuchsraum. Daher wird in Tabelle 4-19 lediglich der Minimal- und Maximalwert angegeben. Es ergaben sich 26 Versuchspunkte.

Tabelle 4-19: Verwendete Faktoren der Impaktoranalyse

Faktor	Faktorbenennung	Art	Min	Max
Lactose-Qualität, μm	A	numerisch	2,97	5,19
SBS-Qualität, μm	B	numerisch	1,44	2,94
Gehalt SBS, %	C	numerisch	5	75
Druckabfall, kPa	D	numerisch	2	6

4.2.3.4.1 „RACK“

Als Zielgrößen wurde die Rachendeposition (RD), die Vorabscheiderdeposition (VD) und die FPF_{ges} analysiert. Die Modellparameter sind dargestellt in Tabelle 4-20.

Tabelle 4-20: Kenndaten des ermittelten Modells zur Impaktoranalyse

Zielgröße	Daten-transformation	p-value		R-squared (R ²)		Ausreißer
		Model	lack of fit	predicted	adjusted	
FPF _{ges}	-	< 0,0001	0,6899	0,8012	0,8713	-
RD		< 0,0001	0,6807	0,8911	0,9308	Run 5
VD		< 0,0001	0,2242	0,8239	0,8745	Run 5

Für alle Zielgrößen konnten hoch signifikante Modelle ermittelt werden (Model p-value < 0,0001). In allen Fällen ergaben sich hohe R²-Werte mit Differenzen ≤ 0,2. Alle lack of fit-Werte sind nicht signifikant.

4.2.3.4.1.1 Einfluss auf die Rachendeposition

Die ermittelten Werte liegen in einer Spanne von 8,97% bis 25,47%. Hoch signifikante Effekte wurden detektiert für Faktor B und die Wechselwirkung CD (neben weiteren signifikanten Effekten). In Abbildung 4-50 wird in Abhängigkeit des Druckabfalls ein entgegengesetztes Verhalten deutlich.

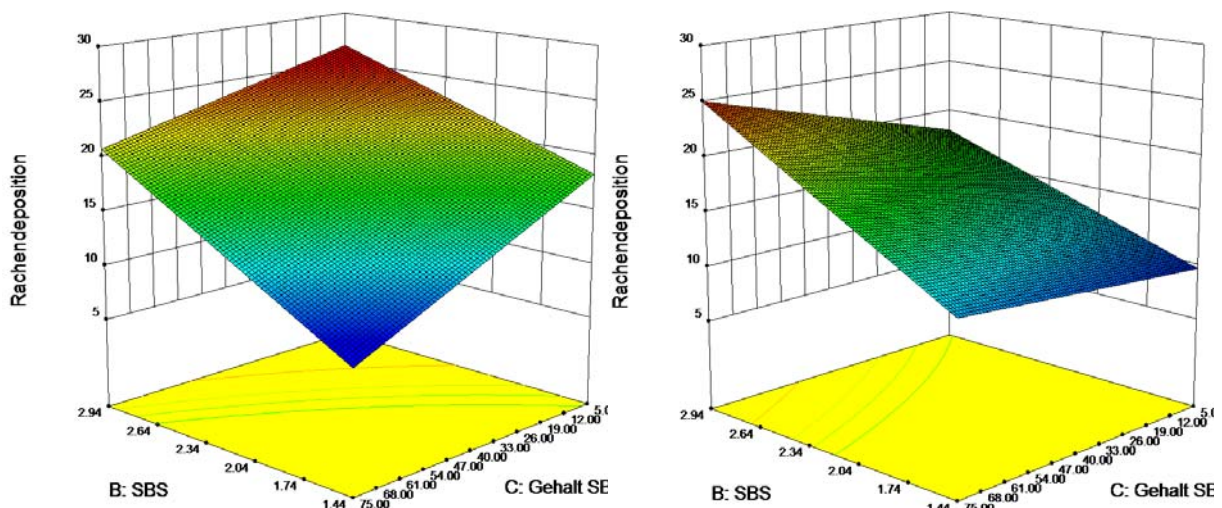


Abbildung 4-50: Einfluss von Druckabfall, SBS-Qualität und SBS-Gehalt auf die Rachendeposition; links 2 kPa, rechts 6 kPa, Lactose-Qualität mittlere Stufe

Bei niedrigem Druckabfall nimmt die Rachendeposition mit steigender Menge SBS und geringerer Partikelgröße ab. Dies ist mit der größer werdenden Agglomeratstärke durch die steigende Kohäsion von feinem SBS zu erklären. Die Agglomerate werden ohne zu dispergieren vom Luftstrom mitgenommen werden und die Impaktion an der Rachenwand ist aufgrund der niedrigen Flussgeschwindigkeit nicht ausreichend, um die Aggregate zu zerstören. Die höhere Deposition bei 75% SBS-Gehalt mit steigender SBS-Partikelgröße ist wiederum durch Impaktion fragmentierter bzw. komplett deagglomerierter Agglomerate zu erklären, wodurch vermehrt grobe Primärpartikel impaktieren. Dies ist damit zu begründen, dass für die Rachendeposition eine Proportionalität zur Flussgeschwindigkeit und zum Quadrat der Partikelgröße besteht (Chew et al., 2000). Weiterhin hat bei niedrigem Druckabfall die Lactose-Konzentration einen nachteiligen Effekt, was bereits in den Untersuchungen mittels Laserdiffraktometer beobachtet wurde und mit dem Aufbau eines im Vergleich zu SBS3 kohäsiveren Lactose-Netzwerkes begründet wird. Bei hohem Druckabfall dagegen zeigt sich hinsichtlich des Lactose-Zusatzes ein umgekehrtes Bild. Dieser Effekt ist möglicherweise mit höheren Trägheits- und Widerstandskräften (vgl. Kap. 4.2.3.4.2.1) der stärker agglomerierten Strukturen aufgrund der höheren Luftgeschwindigkeit und daraus folgenden stärkeren Kollisionen zu begründen. Entsprechend führt der Einfluss größerer Primärpartikel mit steigendem Anteil einer groben SBS-Qualität bei 6 kPa zu einer erhöhten Rachendeposition. Dass der Zusatz steigender Mengen Lactose für kleine SBS-Qualitäten bei 6 kPa keinen Effekt hat, bestätigt die höhere Agglomeratfestigkeit und geringe vollständige Deagglomeration von L1_SBS1-Agglomeraten (vgl. Kap. 4.2.3.3.1). Außerdem wird deutlich, dass bei hohem SBS-Gehalt sich mehr Partikel im Rachen aufgrund der höheren Flussgeschwindigkeit abscheiden als dies bei 2 kPa der Fall ist. Insgesamt

zeigen sich ähnliche Trends wie in den Untersuchungen der Ausgangsmaterialien.

Der Einfluss der Lactose-Größe ist nur gering und wird aus diesem Grund nicht dargestellt.

4.2.3.4.1.2 Einfluss auf die Vorabscheiderdeposition

Die ermittelten Werte liegen in einer Spanne von 49,46% bis 85,47%. Hoch signifikante Effekte wurden detektiert für Faktor B (neben weiteren signifikanten Effekten).

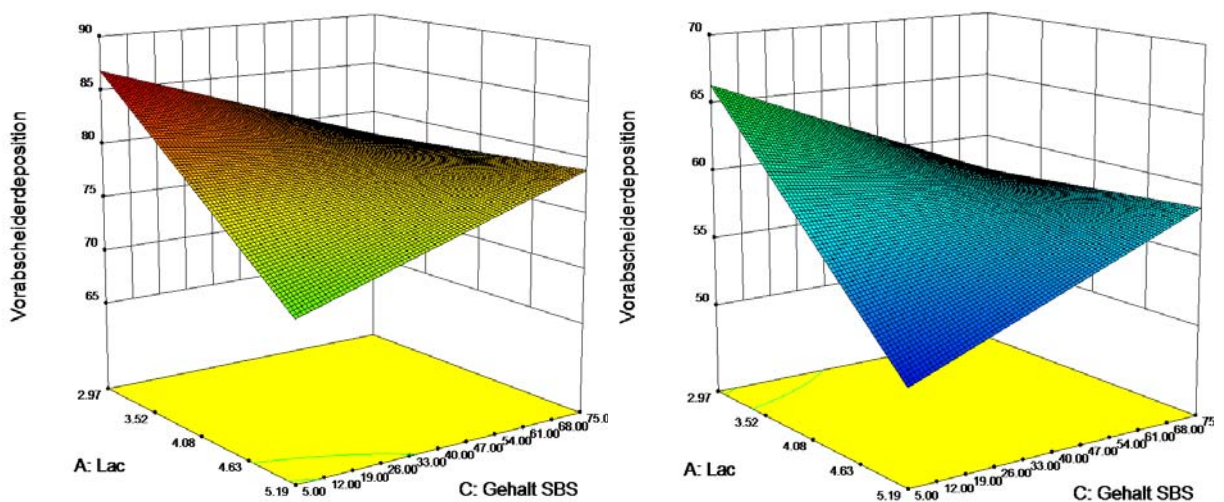


Abbildung 4-51: Einfluss von SBS-Qualität, Lactose-Qualität und SBS-Gehalt auf die Vorabscheiderdeposition; links SBS1, rechts SBS3, Druckabfall mittlere Stufe

Abbildung 4-51 ist zu entnehmen, dass die festeren Agglomerate, die zu einer geringeren Rachendeposition geführt haben, im Vorabscheider impaktieren. Daher liegt die Vorabscheiderdeposition unter Verwendung von SBS3 ca. 20% niedriger als dies bei SBS1 der Fall ist. Interessant dabei ist, dass für die Kombination L1 mit SBS1 mit steigendem Anteil SBS1 die Vorabscheiderdeposition abnimmt. Es wäre zu erwarten gewesen, dass die kohäsiven Agglomerate ähnlich zum reinen SBS1 den Rachen passieren und im Vorabscheider deponieren. Anzunehmen ist daher, dass der Anteil an

feiner Lactose ausreicht, um eine Destabilisierung der Agglomerate zu schaffen, sodass eine bessere Dispergierung der festen Aggregate aufgrund von Hochgeschwindigkeits-Kollisionen an der Rachenwand eintritt. Im Gegensatz dazu werden die leichter dispergierbaren Agglomerate mit höherem Anteil feiner Lactose im Luftstrom soweit deaggregiert, dass diese als kleinere, stabile Untereinheiten den Rachen passieren und im Vorabscheider deponieren. Dagegen sinkt unter Verwendung von L3 die Vorabscheiderdeposition mit steigendem Anteil von L3 leicht, was mit der erläuterten Bildung leichter dispergierbarer Agglomerate begründet werden kann.

Für SBS3 zeigt sich ein ähnliches Bild auf einem niedrigeren Niveau wie es die Daten zur Laserdiffraktometrie vermuten lassen. Unter Verwendung einer feinen Lactose sinkt die Deposition im Vorabscheider mit sinkendem Anteil von Lactose, weil dadurch der Einfluss einer kohäsiveren Pulverstruktur aus Lactose verringert wird und somit eine Deagglomeration zu Primärpartikeln effektiver stattfindet. (vgl. Kap. 4.2.3.3.2). Mit steigendem Anteil einer groben Lactose verringert sich die Vorabscheiderdeposition geringfügig. Dies steht zunächst im Kontrast zu den mittels Laserdiffraktometrie ermittelten Daten, wo mit hohem Lactose-Gehalt im Trend eine schlechtere Deagglomeration gemessen wurde, jedoch waren die Unterschiede nur gering. In diesem Fall kann dies u.a mit methodischen Differenzen erklärt werden. Vereinzelt, festere Agglomerate deagglomerieren durch Prall an der Rachenwand, passieren den Vorabscheider und können somit zur FPF_{ges} beitragen erklärt werden.

Die geringste Vorabscheiderdeposition ergibt sich also unter Verwendung einer groben Lactose mit 95% Anteil.

4.2.3.4.1.3 Einfluss auf die FPF_{ges}

Die ermittelten Werte liegen in einer Spanne von 3,06% bis 13,68%. Hoch signifikante Effekte wurden detektiert für Faktor A und B sowie die Wechselwirkung AC (neben weiteren signifikanten Effekten). Für die FPF_{ges} (Abbildung 4-52) ergibt sich ein ähnlicher Trend wie für die Ausgangsmaterialien (Abbildung 4-26).

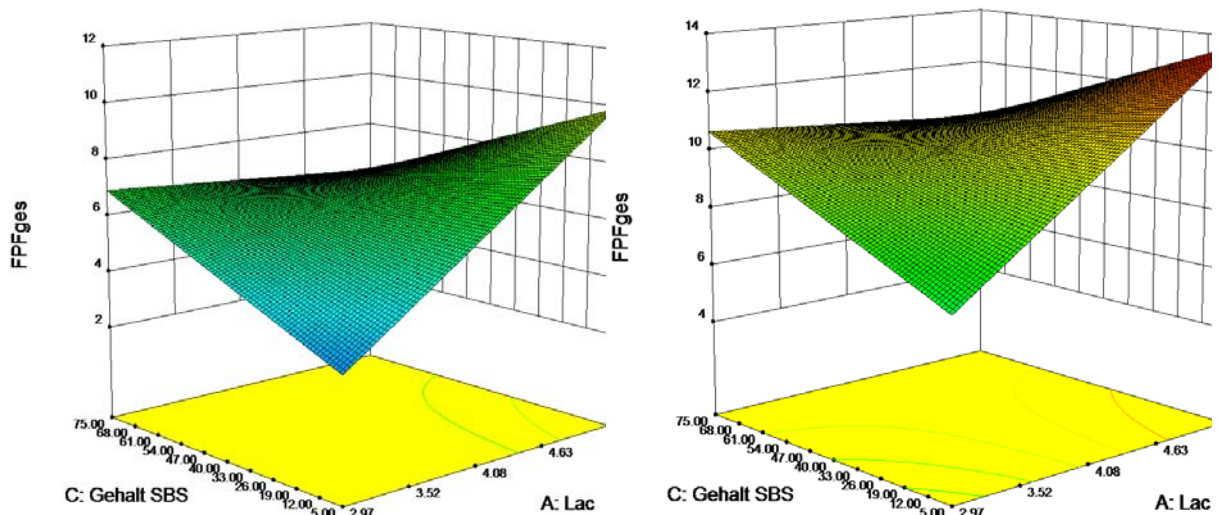


Abbildung 4-52: Einfluss von SBS-Qualität, Lactose-Qualität und SBS-Gehalt auf die FPF_{ges} ; links SBS1, rechts SBS3, Druckabfall mittlere Stufe

Bei SBS1 ergibt sich für 75% Wirkstoffanteil kein Effekt des Lactose-Zusatzes, was äquivalent zu vorherigen Ergebnissen zu erklären ist. Mit steigendem Hilfsstoff-Anteil jedoch wird ein unterschiedlicher Effekt je nach Partikelgröße der Lactose deutlich. Unter Verwendung einer feinen Lactose-Qualität nimmt die FPF_{ges} ab, mit einer groben Qualität zu. Dies ist analog zur Vorabscheiderdeposition damit zu erklären, dass die FPF_{ges} nur durch entsprechend dispergierbare Agglomerate erzeugt wird. Wie unter Kap. 4.2.3.3.1 erläutert, ist anzunehmen, dass die Agglomerate mit höherem Anteil an feiner Lactose leichter brechen, jedoch nicht vollständig deagglomerieren, sodass diese entstehenden Agglomeratfragmente wie gezeigt im Vorabscheider deponieren. Daher ist die Anzahl von SBS1-

Primärpartikeln und SBS1-Dubletts/-Tripletts, die zur FPF_{ges} beitragen, begrenzt. Dies wird nicht vollständig durch eine mit höherem Anteil an SBS1 steigende Deposition auf Stage 1 kompensiert (nicht dargestellt). Aus den obigen Beobachtungen zur Homogenität und Dispergierbarkeit von L1_SBS1 und L3_SBS1 ist abzuleiten, dass für L1_SBS1 zwar mehr Mischagglomerate entstehen, diese aber eine festere Struktur aufweisen, als die in der Anzahl geringeren Mischagglomerate, die unter Verwendung von L3 entstehen. Daraus folgend ergibt sich analog zur Vorabscheiderdeposition und zu den Laserdiffraktometrie-Messungen eine höhere FPF_{ges} mit steigender Partikelgröße der Lactose.

Für SBS3 liegt folglich die FPF_{ges} auf einem höheren Niveau aufgrund der insgesamt besseren Dispergierbarkeit. Aufgrund der geringen Kohäsion von SBS3 wirkt sich, ähnlich zur Vorabscheiderdeposition ein steigender Anteil feiner Lactose negativ auf die Freisetzung von Primärpartikeln und kleinen Agglomeraten aus, die zur FPF_{ges} beitragen. Diese werden durch die höheren interpartikulären Kräfte fester eingeschlossen, sodass nur eine unvollständige Dispergierung im Luftstrom erfolgt und ein Großteil im Vorabscheider deponiert. Die mit höherem Anteil einer groben Lactose steigende FPF_{ges} kann durch vereinzelte, festere Agglomerate und Deagglomeration dieser am Rachen durch Wandkollisionen erklärt werden, was ebenfalls in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Vorabscheiderdeposition ist. Insgesamt sind die Unterschiede jedoch nur sehr gering.

4.2.3.4.2 UNIHALER

Als Zielgrößen wurden die FPF_{ges} , die abgegebene Dosis (DD), die rel. Rachendeposition (rel. RD) und die rel. Vorabscheiderdeposition (rel. VD) analysiert. Die Auswertung der Messergebnisse ergab die in Tabelle 4-21 dargestellten Modellparameter für die untersuchten Zielgrößen.

Tabelle 4-21: Kenndaten des ermittelten Modells zur Impaktoranalyse

Zielgröße	Daten- transfor- mation	p-value		R-squared (R^2)		Ausreißer
		Model	lack of fit	predicted	adjusted	
FPF_{ges}	-	< 0,0001	0,0604	0,8625	0,9410	-
DD		< 0,0001	0,2675	0,9212	0,9580	Run 5
Rel. RD		< 0,0001	0,3057	0,9735	0,9818	Run 5
Rel. VD		< 0,0001	0,1223	0,9787	0,9883	Run 21

Für alle Zielgrößen konnten hoch signifikante Modelle ermittelt werden (Model p-value < 0,0001). In allen Fällen ergaben sich hohe R^2 -Werte mit Differenzen $\leq 0,2$. Daraus lässt sich eine gute Vorhersagbarkeit der Modelle auf zukünftige Messungen ableiten. Alle lack of fit-Werte sind nicht signifikant.

4.2.3.4.2.1 Einfluss auf die abgegebene Dosis

Die ermittelten Werte liegen im Bereich von 63,10% bis 93,43%. Aufgrund sehr geringer Unterschiede in der Kapselretention kann diese vernachlässigt werden.

Hoch signifikante Effekte wurden detektiert für die Faktoren A, B, D und die Wechselwirkungen BC (neben weiteren signifikanten Effekten). In Abbildung 4-53 ist zu erkennen, dass bei Verwendung von SBS1 die DD mit zunehmendem SBS-Gehalt auf das Niveau des reinen SBS1 sinkt (ca. 74%)

(vgl. Abbildung 4-27). Dies verdeutlicht erneut den geringeren Agglomeratmodifizierenden Effekt von Lactose auf SBS1 bei geringen Lactose-Konzentrationen aufgrund der hohen Kohäsion von SBS1 (vgl. Kap. 4.2.3.4.1.2). Dieser Effekt ist möglicherweise aufgrund der kürzeren Strecke und im Vergleich zu höheren Lactose-Mengen zu gering, um eine notwendige Zerkleinerung der Agglomeratstruktur im Inhalator zu schaffen. Andererseits wird der Effekt im Vergleich zu reinem SBS1, welches wahrscheinlich den Inhalator ohne Deagglomeration passiert, deutlich. Zudem steigt auch die Wahrscheinlichkeit mit steigendem Anteil von SBS1, dass sich dieses vermehrt im Inhalator ablagert.

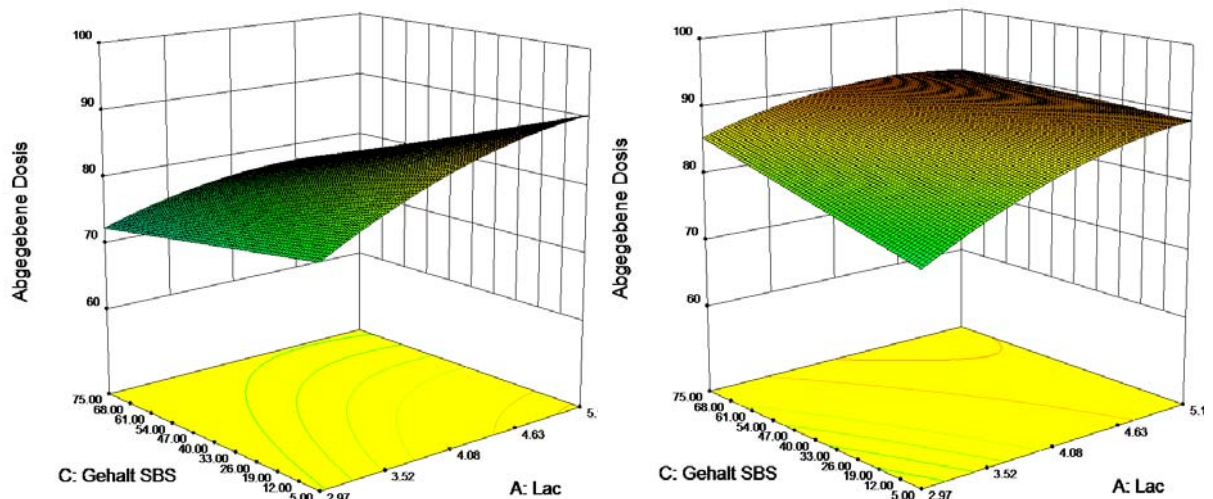


Abbildung 4-53: Einfluss von SBS-Qualität, Lactose-Qualität und SBS-Gehalt auf die abgegebene Dosis; links SBS1, rechts SBS3, Druckabfall mittlere Stufe

Mit zunehmendem Anteil Lactose steigt die DD, jedoch stärker für größere Lactose-Qualitäten. Die verringerte Agglomeratstärke der bei Verwendung einer groben Lactose-Qualität in geringerer Anzahl entstehenden Mischagglomerate führt zu einer insgesamt besseren Dispergierung. Hierbei ist noch ein zweiter Mechanismus denkbar. Es ist anzunehmen, dass der geringe Grobanteil von L3 als „sweeper crystals“ (vgl. Hartmann, 2008) einen „Reinigungseffekt“ auf die Inhalatorflächen hat. Des Weiteren führt die gute Deagglomeration mit steigender Lactose-Größe zu einer erhöhten

Reduktion der im Inhalator abgelagerten Wirkstoffpartikel, weil eine leichtere Dispergierung in Primärpartikel möglich ist. Diese können somit den Wirkstoff mit steigendem Anteil besser von den Inhalatorwänden verdrängen. Ein solcher Effekt macht sich insbesondere für SBS1 bemerkbar, da hier die Impaktionen mit Inhalatorwänden aufgrund der Agglomeratstärke und der daraus folgenden höheren Trägheitskraft in höherer Anzahl und mit höheren Geschwindigkeiten eintreten.

Die Widerstandskraft F_d ist der Relativbewegung eines Partikels in einem Gas entgegen gerichtet. C_d ist der „drag coefficient“, ρ_g die Dichte eines Gases (hier Luft), V die Luftgeschwindigkeit bzw. Relativgeschwindigkeit des Partikels/Agglomerats und d_p der effektive Partikeldurchmesser ohne Poren. Diese Gleichung gilt nur für spherische Partikel, kann aber durch Einführen des Formfaktors χ erweitert werden (Kulkarni et al., 2011a).

$$F_d = \frac{\pi}{8} C_d \rho_g V^2 d_p^2 \quad \text{Gleichung 4-2}$$

Aus dieser Gleichung lässt sich die kinetische Energie E_{kin} eines Partikels über Gleichung 4-3 (Begat et al., 2004b) errechnen, wo ρ_p die Partikeldichte ist.

$$E_{kin} = \frac{\pi}{12} \rho_p V^2 d_p^3 \quad \text{Gleichung 4-3}$$

Aus der Gleichung 4-2 und Gleichung 4-3 ist ersichtlich, dass mit steigender Partikelgröße bzw. Agglomeratgröße und höherem Fluss eine größere Widerstandskraft resultiert und eine höhere kinetische Energie folgt. Dadurch nehmen Partikelablagerungen im Inhalator mit steigender Wirkstoffmenge durch Impaktionen zu. Dieser Effekt ist für reines SBS1 nicht zu sehen, was mit der noch größeren Agglomeratstärke und der resultierenden geringeren Deagglomeration zu begründen ist.

Möglicherweise tragen dazu ebenfalls triboelektrostatische Kräfte mit einer Reagglomeration bei.

Unter Verwendung von SBS3 sind nur minimale höhere Werte bei der Verwendung von L3 zu detektieren, was erneut für die gute Dispergierbarkeit von SBS3 spricht. Außerdem ist die Oberfläche von SBS3 kleiner als die von SBS1, sodass generell von weniger Wechselwirkungen mit Inhalatorwandungen auszugehen ist. Der Zusatz von feiner Lactose beeinflusst wiederum negativ die DD von SBS3 durch die Bildung schlecht dispergierbarer Agglomerate, wobei dieser Effekt insgesamt gering ausfällt, was auf die Inhalatoreffizienz zurückzuführen ist.

Mit steigendem Druckabfall nimmt erwartungsgemäß die DD zu, was hier nicht dargestellt wird.

4.2.3.4.2.2 Einfluss auf die relative Rachenposition

Für die rel. Rachendeposition werden Werte von 8,98% bis 28,34% gefunden. Hoch signifikante Effekte wurden für die Faktoren A, B und den quadratischen Effekt von B (B^2) detektiert (neben weiteren signifikanten Effekten).

Betrachtet man Abbildung 4-54, so nimmt die rel. Rachendeposition mit kleiner werdender Partikelgröße ab. Die gleiche Beobachtung konnte für das „Rack“ gefunden werden und wird mit höherer einer höheren Stabilität aufgrund der Partikelgröße begründet. Festere Agglomerate können im Ganzen den Rachen ohne Deposition passieren und nachfolgend im Vorabscheider impaktieren oder durch Aufprall an den Rachenwandungen ausreichend dispergieren und durch Weitertransport den Vorabscheider passieren.

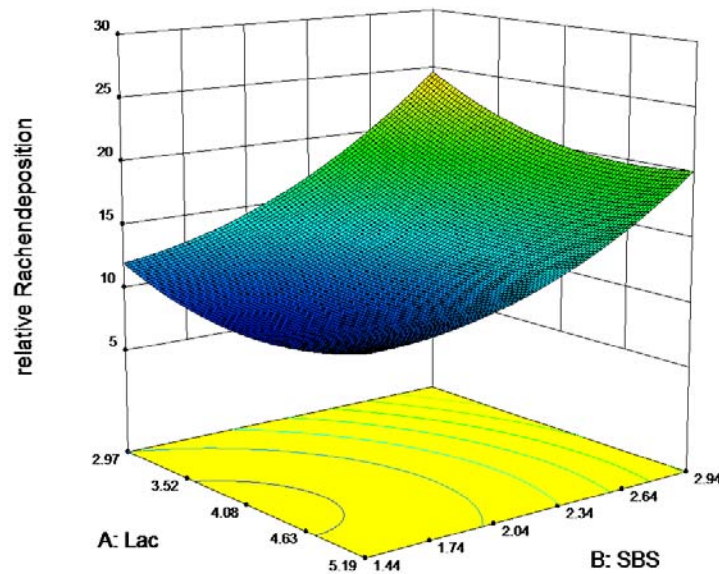


Abbildung 4-54: Einfluss von Lactose- und SBS-Qualität auf die rel. Rachendeposition, SBS-Gehalt und Druckabfall auf mittlerer Stufe

Es ist zu beachten, dass es sich dabei weitestgehend um Agglomerate handelt, die nicht im Inhalator impaktieren konnten und somit eine geringere Stärke haben. Dies ist ein weiterer Grund dafür, dass die rel. Rachendeposition mit sinkender Partikelgröße abnimmt, da Agglomerate aus feinerem SBS eine stärkere Agglomeratstruktur bilden und diese bereits im Inhalator deponieren.

Des Weiteren ist der Einfluss der Lactose-Größe bei Verwendung einer groben Wirkstoff-Qualität höher, weil hier einerseits die Durchmischung effektiver ist, zum anderen die Kohäsion der groben Wirkstoff-Qualität geringer ist, sodass je nach der Qualität der Lactose in höherem Maße die Pulverstruktur durch starke oder weniger starke Mischagglomerate beeinflusst werden kann.

4.2.3.4.2.3 Einfluss auf die relative Vorabscheiderdeposition

Für die relative Vorabscheiderdeposition (Abbildung 4-55) werden Werte von 2,23% bis 61,70% gefunden. Hoch signifikante Effekte wurden für die Faktoren B, C und den quadratischen Effekt von B (B^2) detektiert (neben

weiteren signifikanten Effekten). Die rel. Vorabscheiderdeposition zeigt unter Verwendung einer groben SBS-Qualität keinen Einfluss des Wirkstoffanteils, was auf die detektierten Unterschiede für die Inhalator- und Rachenretention zurückzuführen ist, sodass hier kein Effekt mehr zu erkennen ist. Bei Verwendung einer feineren SBS-Qualität jedoch nimmt die Vorabscheiderdeposition mit steigendem Lactose-Anteil stark zu.

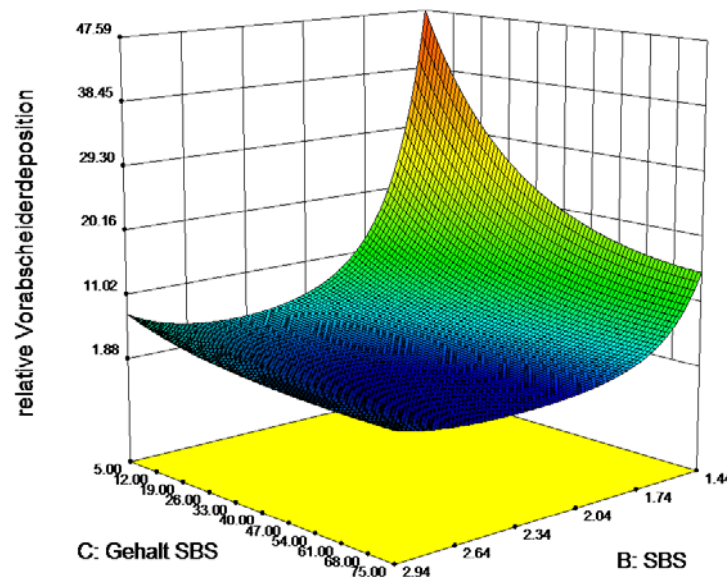


Abbildung 4-55: Einfluss von SBS-Gehalt und SBS-Qualität auf die rel. Vorabscheiderdeposition, Lactose-Qualität und Druckabfall auf mittlerer Stufe

Dies ist einerseits auf Agglomerate zurückzuführen, die aus dem Inhalator ausgetragen werden und den Rachen passieren, andererseits aber zu stabil sind, um soweit zu deaggregieren, dass sie den Vorabscheider passieren können. Dieses Verhalten bestätigen die Ergebnisse der Laserdiffraktometrie, bei denen von der Bildung weniger starker, aber nicht vollständig dispergierbarer Agglomerate unter Verwendung steigender Mengen einer feinen Lactose-Qualität ausgegangen wird. Dass dieser Effekt hier unabhängig von der Lactose-Qualität ist, wird mit der größeren Abscheidung von Agglomeraten im Rachen und Inhalator unter Verwendung einer feinen Lactose-Qualität begründet. Damit kann kein

Einfluss der Lactose-Qualität detektiert werden, da in den Vorabscheider ähnlich feste Agglomerate unabhängig von der Lactose-Qualität gelangen. Entsprechend nimmt die rel. Vorabscheiderdeposition mit zunehmender SBS-Konzentration bei feinem SBS ab, da diese starken Agglomerate bereits im Inhalator zurückbleiben.

Ein gegensätzliches Bild zeigte sich für das „Rack“, da bei diesem keine Möglichkeit der Impaktion im Inhalator besteht.

4.2.3.4.2.4 Einfluss auf die FPF_{ges}

Die ermittelten Werte schwanken im Bereich 19,39% bis 66,37%. Hoch signifikante Effekte wurden für Faktor A, C und A^2 detektiert (neben weiteren signifikanten Effekten). Die gewölbte Fläche in Abbildung 4-53 weist auf ein Optimum der Partikelgröße hin.

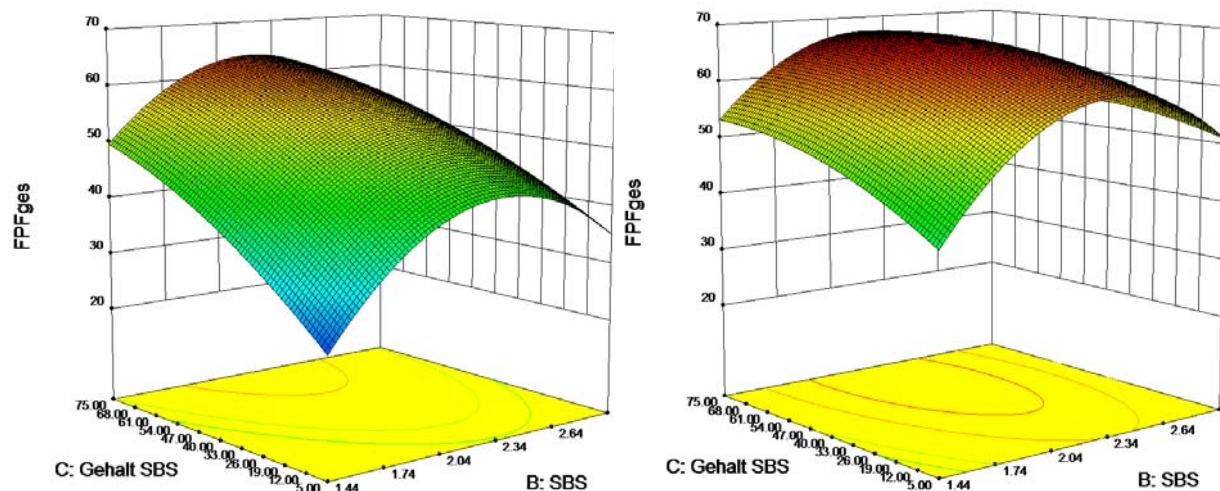


Abbildung 4-56: Einfluss von Lactose-Qualität, SBS-Gehalt und SBS-Qualität auf die FPF_{ges} ; links L1, rechts L3, Druckabfall mittlere Stufe

Dies bedeutet, dass eine Maximierung der FPF_{ges} durch Findung eines Gleichgewichts zwischen einer ausreichenden Deagglomeration bzw. geringen interpartikulären Kräften und einer ausreichenden Anzahl an Partikeln $\leq 5 \mu\text{m}$ gelingt. Der Anteil von L1 erniedrigt die FPF_{ges} , weil diese zwar zu einer niedrigeren Inhalatorretention durch eine bessere

Agglomeratdeaggregation beiträgt. Jedoch überwiegt insgesamt die Deposition im Inhalator, Rachen und Vorabscheider mit steigendem Anteil an L1 die höhere Inhalatorretention der Pulver mit einem größeren Anteil an SBS. Folglich sind in Relation mehr Partikel $\leq 5 \mu\text{m}$ vorhanden. Daher ist dieser Effekt entsprechend weniger für L3 ausgeprägt, da hier die Inhalatorretention und Vorabscheiderdeposition durch die leichtere Dispergierung der gebildeten Mischagglomerate insgesamt niedriger liegen.

4.2.3.5 SCHLUSSFOLGERUNG

Die mittels Laserdiffraktometrie in Kombination mit dem „Rack“ erhaltenen Erkenntnisse machen deutlich, dass in Abhängigkeit der Partikelgröße und des Mischungsverhältnisses eine gegenseitige Beeinflussung des Deagglomerationsverhaltens eintritt. Dies lässt auf eine unterschiedliche Pulverstruktur mit einer geringeren oder stärkeren Durchdringung der Materialien schließen.

Für ein Modell ist zunächst anzunehmen, dass die Erhöhung der Pulverdeaggregation im Luftstrom eine gegenseitige Durchdringung der Mischkomponenten voraussetzt, da nur so die interpartikulären Kräfte reduziert werden können. Dies gilt unter der Annahme, dass die Kohäsionskräfte größer sind als die Adhäsionskräfte. Daraus folgen schwächere interpartikuläre Kräfte, was wiederum zu einer geringeren Packungsdichte mit einem größeren Porenvolumen führt. Eine bessere Dispergierung im Luftstrom ist die Folge, da so eine größere Kontaktfläche für durchströmende Luft zu Verfügung steht. Daher ist es entscheidend, dass ein „kritischer“ Wert der Kohäsion einer Komponente nicht überschritten wird, da ansonsten aufgrund der hohen Agglomeratstärke in Bezug auf die Mischungsgüte keine effektive Durchmischung möglich ist. Weiterhin sollte die Kohäsion beider Komponenten auf einem ähnlichen Niveau liegen, damit keine Separationsvorgänge während des Mischens im Turbula-Mischer auftreten und durch Kollisionen von Agglomeraten eine Durchmischung stattfindet.

Die Pulverstruktur der Kombination L1 und SBS1 besteht hauptsächlich aus Agglomeraten. Mit steigendem Anteil von L1 wird einerseits die Reagglomeration von SBS1 reduziert, zum anderen nimmt die Wahrscheinlichkeit der Abspaltung von SBS1-Fragmenten und- Partikeln

zu, sodass durch diese und durch den steigenden Anteil an L1 in den Agglomeraten größere interpartikuläre Abstände innerhalb der Agglomerate auftreten. Somit hat u.a. SBS1 einen agglomeratmodifizierenden Einfluss. Insgesamt entstehen innerhalb der agglomerierten Strukturen instabile Bereiche, die zu einem leichteren Bruch führen, jedoch keine vollständige Dispergierung in Primärpartikel aufgrund von dem Bruch entgegengerichteten, ausreichend hohen interpartikulären Kräften erlauben.

Dagegen findet eine geringere Durchdringung von SBS1-Partikeln mit L3 statt, da bei diesen beiden Komponenten die Kohäsion und damit die Pulverstruktur zu unterschiedlich ist, wodurch zum einen Segregationsvorgänge auftreten, zum anderen nur eine geringe Erhöhung der Deagglomeration möglich ist. Diese nimmt mit höherem L3-Anteil zu. Dies ist ebenfalls mit einer verminderten Reagglomeration und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Abspaltung von SBS1-Fragmenten und SBS1-Partikeln zu begründen. Hierbei ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der weniger starken L3-Agglomerate eine geringere Deaggregation von SBS1-Agglomeraten im Vergleich zu L1 eintritt. Die geringere Anzahl entstandener Mischagglomerate (bei gleicher Lactosemenge) kann dennoch aufgrund der durch L3 im Vergleich zu L1 reduzierten interpartikulären Kräfte in dieser Mischung die Deagglomeration und die FPF erhöhen. Insgesamt findet also nur eine geringe Durchmischung statt, die aber durch den steigenden Anteil von L3 in den Agglomeraten dennoch eine bessere Deagglomeration bewirkt.

Die Pulverstruktur wird im Gegensatz zu L1_SBS1 mehr durch die jeweilige Struktur der beiden Komponenten je nach Anteil definiert.

Für das grobe SBS3 dagegen kann ein anderes Verhalten gezeigt werden. Da dieses bereits per se eine hohe Deagglomeration zeigt, ergibt sich unter

Lactose-Zusatz nur ein geringer Effekt. Dies ist auf die Ausbildung eines kohäsiven Lactose-Gerüsts mit steigender Menge Lactose zurückzuführen. Entsprechend sinkt für L1 die Deagglomeration der Mischung unter das Niveau von reinem SBS3, wohingegen für L3 bis auf die 5%-Mischung alle Profile oberhalb von SBS3 liegen. Dies spricht einerseits für eine bessere Durchmischung von L3 und SBS3, was auch durch die weniger agglomerierte Struktur von L3 zu erwarten war. Andererseits zeigen sich hier die kleineren interpartikulären Kräfte, sodass sich ein offenes Pulvernetzwerk mit wenigen Agglomeratstrukturen ergibt.

Insgesamt konkurrieren beim Mischen verschiedene Mechanismen wie die Deagglomeration, die Reagglomeration, die gegenseitige Durchdringung mit einer Erweiterung des interpartikulären Abstandes durch Reduktion der VdW-Kräfte, die Ausbildung eines partikulären Netzwerkes, das mögliche Abpuffern von Kollisionen. Daraus folgt, dass keine isolierte Betrachtung einzelner Mechanismen möglich ist, sondern je nach verwendeten Materialien, Partikelgrößen und Mischbedingungen verschiedene Mechanismen mit unterschiedlichem Ausmaß Einfluss nehmen.

Die Abbildung 4-57 stellt schematisch den potentiellen Einfluss der Partikelgröße auf die Pulverstruktur, Mischungsgüte und Aerosolisierung dar. Hierbei werden nicht das Mischungsverhältnis sowie die tatsächlichen Größen- und Massenverhältnisse beachtet und die Verhältnisse der Partikelabstände nur angedeutet.

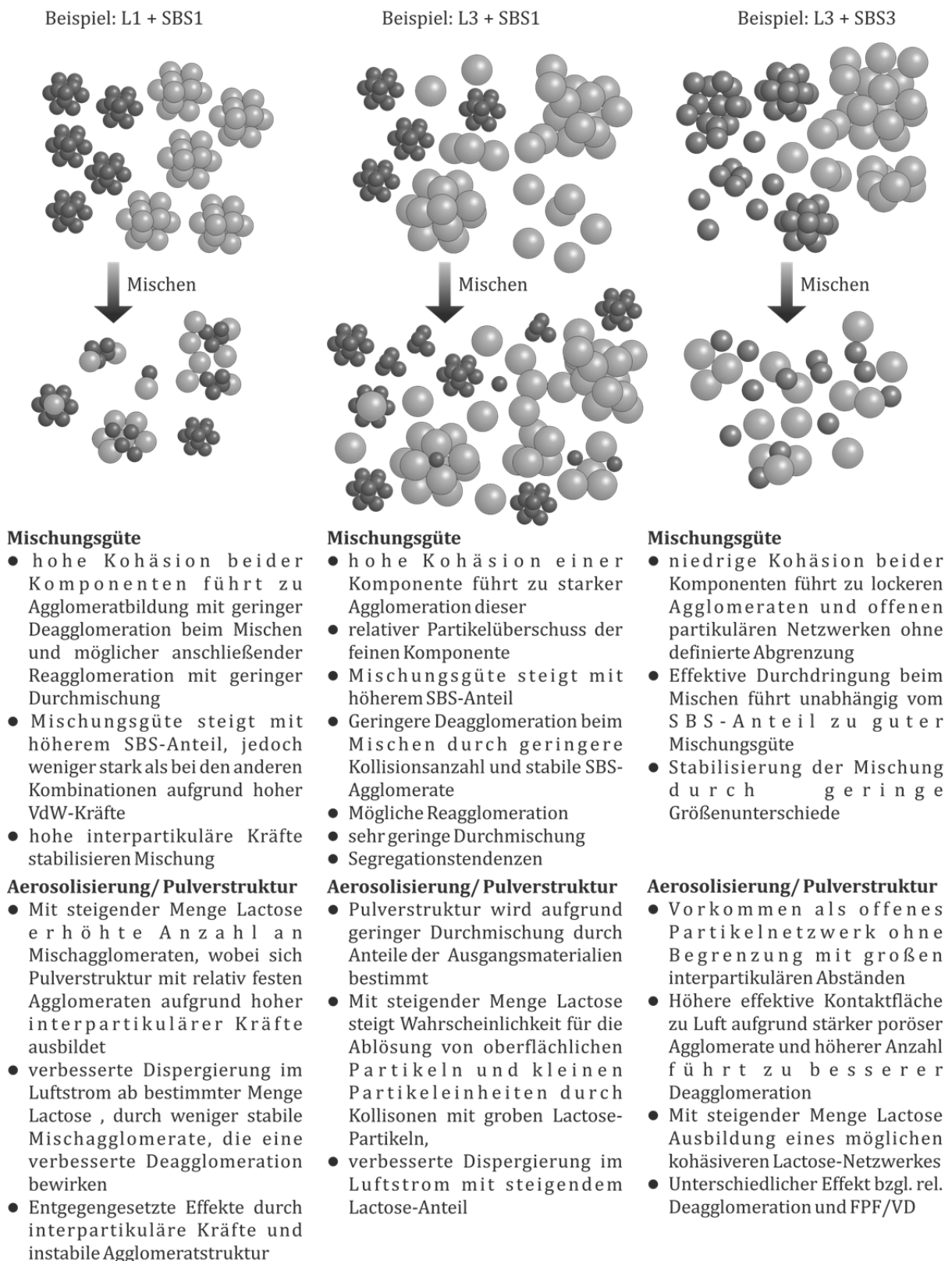


Abbildung 4-57: Modellvorstellung zum Einfluss der Partikelgröße auf die Mischungsgüte, Pulverstruktur und Aerosolisierung unter Verwendung des Turbula-Mischers; SBS dunkelgrau, Lactose hellgrau

Generell sollten für einen optimalen Effekt in Form einer maximalen Deagglomeration für die Materialien Folgendes beachten werden:

- *SBS-Partikelgröße*: Kompromiss aus Feinanteil im lungengängigen Bereich und Kohäsion
- *Lactose-Partikelgröße*: angepasst an Kohäsion des Wirkstoffs; Kompromiss aus ausreichender Kohäsion zur Stabilisierung der Mischung und akzeptabler Durchdringung der Komponenten. Beachten eines möglichen Einflusses sekundärer Träger bei zu großem X_{50}
- *Mischertyp*: Intensivmischer ermöglicht bessere Durchdringung bei unterschiedlichen Kohäsionskräften der Materialien (vgl. Kap. 4.3)
- *Inhalator*: Verschiebung/ Verringerung des Einflusses der Partikelgrößen von SBS und Lactose

Die Ergebnisse der Impaktoranalyse sind differenzierter zu betrachten, da im Gegensatz zur Laserdiffraktometrie weitere methodische Einflüsse der Impaktors zu beachten sind wie z.B. der Unterschied von geometrischem und aerodynamischem Durchmesser, andere Strömungszustände und Wandkollisionen. Es zeigte sich auch hier eine Beeinflussung der Agglomeratstruktur durch Lactose und SBS in Abhängigkeit der jeweiligen Partikelgröße und des Mischungsverhältnisses. Dabei wurde deutlich, dass je nach Pulverzusammensetzung Agglomerate mit einer variierenden Verteilung von Agglomeratstärken entstehen, die zu einem unterschiedlichen Verhalten im Impaktor führen. Einen weiteren Einfluss auf die Deaggregation von Agglomeraten nehmen Wandkollisionen im Inhalator (insbesondere bei Verwendung des Unihalers) und Rachen. Je nach Agglomeratstärke führen diese zu einer mehr oder weniger starken Deagglomeration und dadurch zu unterschiedlichen Effekten wie einer

höheren Retention im Inhalator oder Rachen oder einer höheren FPF_{ges} . Insgesamt zeigte sich für Mischungen aus einer groben Lactose-Qualität mit einer mittleren SBS-Qualität bei 4 kPa Druckabfall der beste Kompromiss aus einer hohen FPF_{ges} , einer hohen abgegebenen Dosis und einer niedrigen Rachen- und Vorabscheiderdeposition. Dies ist zunächst auf die geringere Kohäsion von SBS zurückzuführen, da diese eine bessere Durchmischung mit einer groben Lactose ermöglicht, sodass durch die offenere Struktur leichter dispergierbare Agglomerate mit kleineren interpartikulären Kräften ausgebildet werden können. Weiterhin sind aufgrund der geringeren Oberfläche der Partikel im Vergleich zu feineren Qualitäten weniger starke Wechselwirkungen mit Wandungen zu erwarten. Zusätzlich ist durch die bessere Dispergierung bei Verwendung des Unihalers ein besserer „Reinigungseffekt“ der groben Lactose anzunehmen.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen soll im nachfolgenden Kapitel der Einfluss eines Intensivmischers evaluiert werden, um so eine stärkere Durchdringung zu erzeugen.

4.3 UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS EINES INTENSIVMISCHERS AUF MISCHUNGSHOMOGENITÄT UND DISPERGIERBARKEIT

4.3.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

In diesem Abschnitt sollte ein Vergleich zwischen Turbula-Mischer und Picomix-Intensivmischer (Kap. 3.2.2.3.2) vollzogen werden. Es wird überprüft, inwieweit höhere Scherkräfte während des Mischprozesses Einfluss auf die Mischungsgüte, Partikelgröße, physiko-chemische Parameter sowie die Deagglomeration nehmen. In der Literatur ist die Anwendung eines Intensivmischers für konventionelle trägerbasierte Formulierungen zur Inhalation beschrieben (Bridson et al., 2007), (Müller et al., 2013), (Clarke et al., 2001), jedoch nicht für rein mikronisierte, kohäsive Materialien. Daher sollte die Anwendung eines Intensivmischers auf solche Pulverformulierungen untersucht werden. Hierbei galt es zwei Hypothesen zu prüfen. Erstens, ob es durch eine höhere Scherbeanspruchung zu einer effizienteren Durchmischung durch die schnellere und intensivere Zerstörung von Agglomeraten kommt, welche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Mischprozesses bei kohäsiven Pulvern darstellt (Nürnberg und Baumann, 1991). Zweitens, ob es ähnlich einer Co-Vermahlung zu einer Erhöhung der Kontaktfläche und Kontaktintensität (Steckel, 2007), (Dickhoff et al., 2003) der Partikel kommt. Somit wäre ein solcher Ansatz auch zum Herstellen einer Vormischung geeignet, die im Anschluss mit einem Träger zur einer konventionellen Pulverformulierung mit dem Ziel einer besseren Deagglomeration gemischt werden würde (Steckel, 2007).

Zunächst sollte der Einfluss verschiedener Mischparameter wie Umdrehungsgeschwindigkeit, Mischdauer, Gehalt an Arzneistoff und Mischzyklenanzahl auf die Pulverhomogenität mittels statistischer

Versuchsplanung näher evaluiert werden. Die so ermittelten Mischbedingungen dienen im Anschluss als Basis zur Herstellung von Pulvermischungen, die dann u.a. aerodynamisch näher charakterisiert werden sollten.

In diesem Fall kam ein sogenannter Screening-Versuchsplan zum Einsatz, da bisher noch keine Erfahrungen hinsichtlich zu wählender Parameter bestanden.

Als Wirkstoff wurde eine nur in diesem Versuchsplan verwendete SBS-Qualität „SBS-Astra“ (Batch 19970210-265, Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland) verwendet, da diese in größeren Mengen zu Verfügung stand. Die mikronisierte Lactose war ebenfalls eine Handelsqualität (Lactohale® LH300, DFE Pharma, Goch, Deutschland). Die TGV der beiden Materialien ist in Abbildung 4-58 abgebildet. Das Kriterium für die Wahl dieser Materialien war, möglichst feine, kohäsive Stoffe zu verwenden, um damit eine fundierte Aussage zur Möglichkeit des Mischens mit einem solchen Intensivmischer treffen zu können.

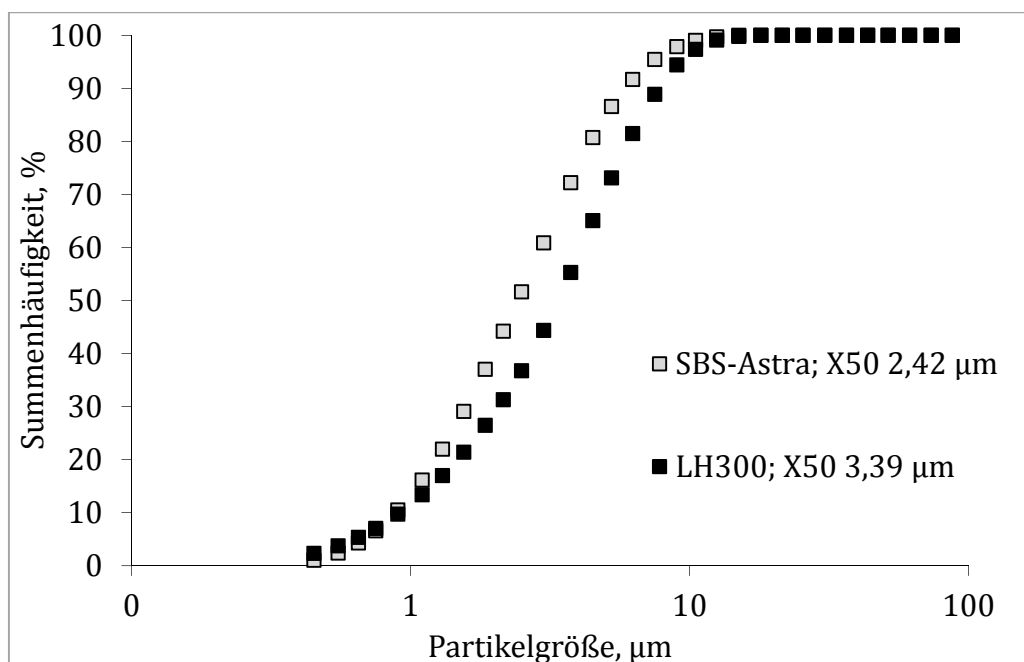


Abbildung 4-58: Partikelgrößenverteilung von LH300 und SBS-Astra

4.3.2 FINDUNG GEEIGNETER MISCHPARAMETER

Für die Evaluierung des Intensivmischers wurde ein vollfaktorieller 2⁴-Versuchsplan erstellt mit unter Kap. 4.3.1 erwähnten Faktoren. Jeder Faktor wird in einem solchen Plan auf zwei Stufen variiert (-1, +1). In diesem Fall wurden zusätzlich noch Zentralpunkte (0) eingefügt, um einen möglichen, nicht linearen Zusammenhang zu schätzen. Somit ergaben sich insgesamt 26 Versuchspunkte (16 Axialpunkte und zehn Zentralpunkte). Die Zusammenfassung der Faktoren und Faktorstufen mit genauen Werten ist Tabelle 4-22 zu entnehmen.

Tabelle 4-22: Verwendete Faktoren und Faktorstufen zum Versuchsplan der Evaluierung eines Intensivmischers

Faktor	Art	-1	0	+1
Umdrehungsgeschwindigkeit, UpM	numerisch	500	2750	5000
Mischzeit, s	numerisch	20	160	300
Arzneistoffanteil, %	numerisch	1	45,50	90
Zyklenanzahl	kategorisch	1		2

Im Anschluss erfolgte die Bestimmung der Homogenität in Form der relativen Standardabweichung, welche als einzige Zielgröße untersucht wurde.

Die modellbeschreibenden Daten sind in Tabelle 4-23 zusammengefasst.

Tabelle 4-23: Kenndaten des ermittelten Modells der Evaluierung eines Intensivmischers

Zielgröße	Daten-transformation	p-value		R-squared (R ²)		Ausreisser
		Model	Lack of fit	predicted	adjusted	
Homogenität, %	Nat. Log	< 0,0001	0,2006	0,7383	0,7784	-

Für die getestete Zielgröße wurde ein hoch signifikantes Modell gefunden (Model p-value < 0,0001) bei einem nicht signifikanten lack of fit. Weiterhin liegen die Werte für den predicted und adjusted R² über 0,6 und sehr dicht zusammen, sodass das Modell als robust bezeichnet werden kann.

Für eine bessere Abbildung der Daten im Modell war eine Transformation mit dem Natürlichen Logarithmus (Nat. Log.) notwendig.

Betrachtet man nun die möglichen untersuchten Einflussfaktoren, so fällt auf, dass die Mischzeit keinen entscheidenden Einfluss auf die Zielgröße nimmt. Einen hoch signifikanten Einfluss hat dagegen der Arzneistoffgehalt (p-value < 0,0001), einen signifikanten Einfluß haben die Mischzyklenanzahl (p-value = 0,0105) und die Umdrehungsgeschwindigkeit (p-value = 0,0011).

Die Flächenplots nach einem und zwei Mischzyklen sind in Abbildung 4-59 dargestellt. Wie man auf den ersten Blick anhand der sogenannten Curvature (Wölbung) der Fläche erkennen kann, beschreibt das Modell einen nicht linearen Zusammenhang. Dies war zu erwarten, da die Homogenität gegen einen bestimmten Wert streben muss, was wiederum bedeutet, dass der hier gewählte Versuchsraum diesen Effekt abbilden kann.

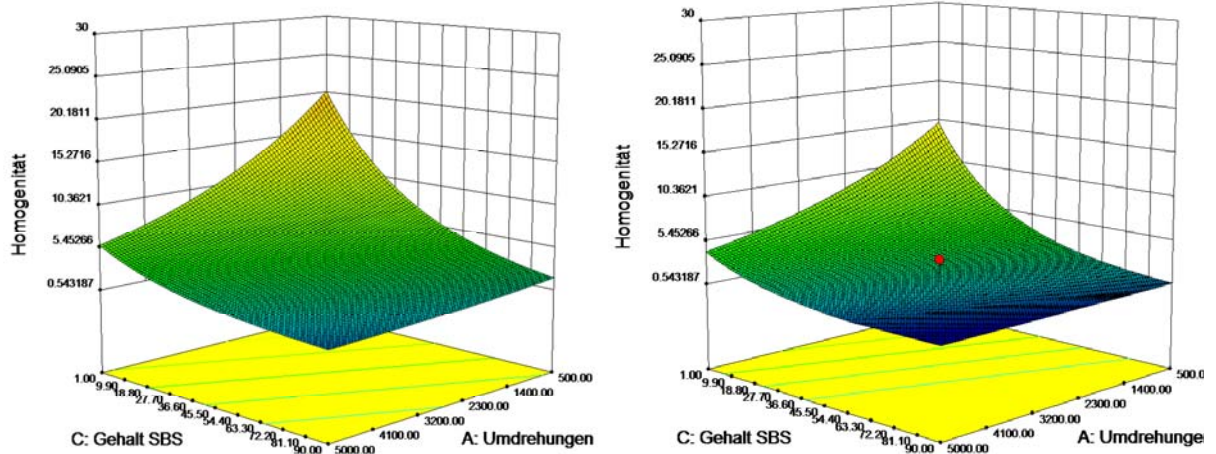


Abbildung 4-59: Einfluß von Arzneistoffgehalt und Umdrehungsgeschwindigkeit auf die Homogenität; links erster Mischzyklus, rechts zweiter Mischzyklus

Die gemessenen Werte schwanken nach einem Mischzyklus von 0,76% bis 58,12%, nach dem zweiten Mischzyklus von 0,26% bis 25,44%. Der zusätzliche Effekt eines zweiten Mischzyklus ist sehr gut anhand der flacheren Steigung der Fläche zu erkennen. Weiterhin wird deutlich, dass mit geringerer Umdrehungsgeschwindigkeit weniger homogene Mischungen in Abhängigkeit des Arzneistoffgehalts produziert werden. Dahingegen hat bei der höchsten hier getesteten Umdrehungszahl von 5000 UpM der Arzneistoffgehalt der Mischung kaum einen Einfluss auf die Mischgüte. Dies ist damit zu erklären, dass mit steigender Menge des Arzneistoffs weniger Energie aufgebracht werden muss, um diesen homogen im Pulverbett zu verteilen, da der Gehalt des Wirkstoffs in den Stichproben eine geringere Streuung aufweist je größer sein Anteil in der Gesamtmischung ist. Folglich reichen dann auch mit steigender Arzneistoffmenge geringere Scherkräfte für eine adäquate Wirkstoffverteilung in der Mischung aus. Der Grund für die Nicht-Signifikanz der Mischzeit im untersuchten Versuchsraum ist mit den gewählten Umdrehungszahlen zu erklären. Aufgrund der adhäsiven und kohäsiven Pulverstruktur ist es wahrscheinlich, dass das Pulver innerhalb

kurzer Zeit nach Beginn des Mischvorgangs an den Rand des Mischgefäßes wandert, wo es größtenteils anhaftet und somit nicht mehr vom Mischinstrument erfasst werden kann. Die Zeit, in der es noch in Reichweite des Mischinstruments ist, reicht aber mit steigender Umdrehungsgeschwindigkeit und Arzneistoffmenge aus, um den Wirkstoff homogen zu verteilen.

Insgesamt konnten hier die aus den untersuchten Faktoren einflussreichsten Mischparameter des Intensivmischers ermittelt werden. Daraus konnten gute Erkenntnisse hinsichtlich einer akzeptablen Verteilung des Wirkstoffs in der Pulvermischung gewonnen werden, die im nachfolgenden Versuch umgesetzt werden sollen.

4.3.3 UNTERSUCHUNGEN ZUR HERSTELLUNG UND DISPERGIERBARKEIT

Bei der Komponente des Hilfsstoffs wurde sich für die Lactose L3 entschieden, da diese zum einen eine höhere Deagglomeration zeigte. Zum anderen ergaben sich Unterschiede sowohl in der Homogenität als auch im Deagglomerationsverhalten mit SBS1 (Kap. 4.2.3), die auf eine geringe Durchdringung beider Komponenten zurückgeführt wurde. Dadurch ist davon auszugehen, dass sich bei Verwendung des Picomix ein anderes Verhalten zeigen sollte. Weiterhin lag die Vermutung nahe, dass bei Verwendung von L1 aufgrund starker Agglomerate und daraus folgender hoher Deagglomeration durch Impaktion im Inhalator ein Effekt des Mischereinflusses überdeckt werden könnte.

Als hydrophiler Arzneistoff fand Salbutamolsulfat (Qualität SBS1), als hydrophober Budesonid (Qualität BUD) mit jeweils einem Massenanteil von 5% in den Mischungen Verwendung.

Die hergestellten Pulvermischungen sollten im Anschluss an die Herstellung über 4 Wochen bei 25°C/60% rF eingelagert werden und zu

den drei Zeitpunkten Tag 0 (direkt nach Herstellung), Tag 7 und Tag 28 aerodynamisch mittels NGI und Laserdiffraktometer und physiko-chemisch mittels DVS charakterisiert werden.

Die drei Partikelgrößenverteilungen der Ausgangsmaterialien sind dargestellt in Abbildung 4-60. Aufgrund der geringen Unterschiede in der TGV von SBS1 und BUD ist eine gute Vergleichbarkeit gegeben.

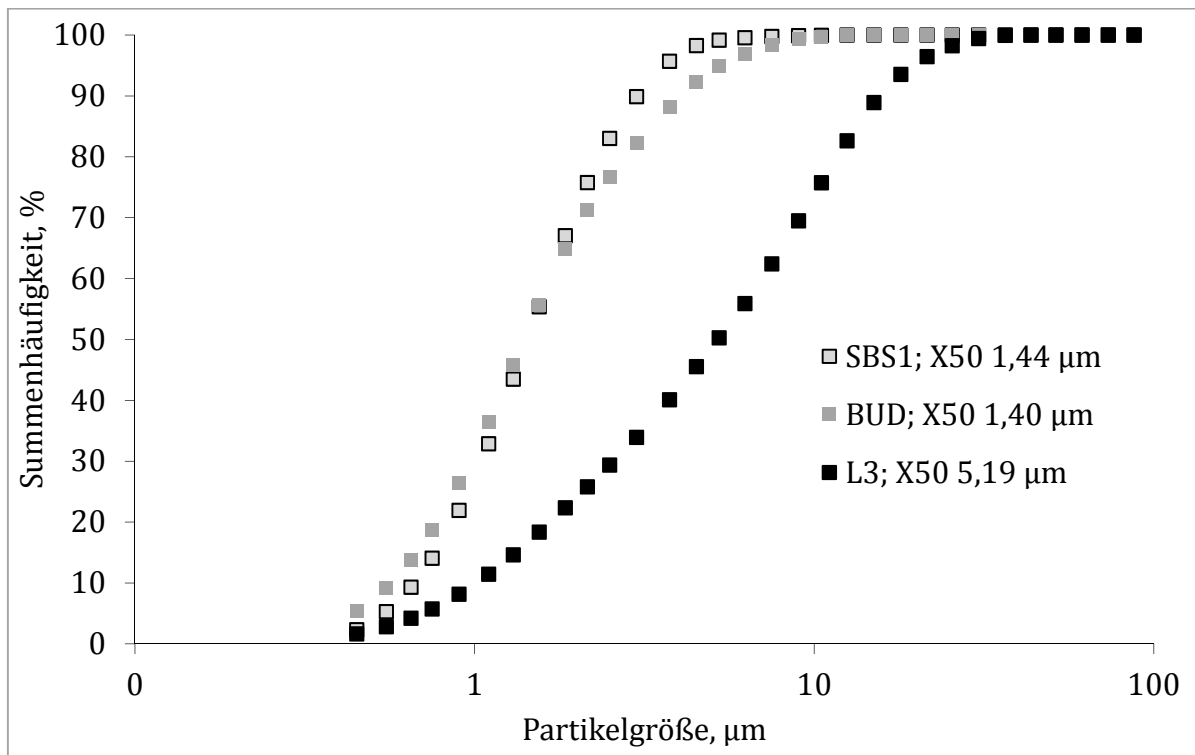


Abbildung 4-60: Partikelgrößenverteilungen der Ausgangsmaterialien L3, SBS und BUD

Zur Herstellung der Turbula-Mischungen wurde das Standard-Mischverfahren (Kap. 3.2.2.3.1) verwendet, für die Picomix-Mischungen wurden als Mischparameter 5000 UpM, 3 Minuten Mischzeit und zwei Mischzyklen gewählt, woraus sich gemäß den untersuchten Einflussfaktoren eine homogene Mischung ergeben sollte. Betrachtet man zunächst die Homogenitäten der hergestellten Mischungen (Tabelle 4-24), so wird deutlich, dass die mittels Intensivmischer hergestellten Mischungen mit einer relativen Standardabweichung von 0,47% bzw. 0,50% eine

höhere Homogenität zeigen als die Turbula-Mischungen (3,05% bzw. 0,71%). Die Differenz wird auf die unter Kap. 4.2.1 erläuterten unterschiedlichen interpartikulären Kräfte der Materialien zurückgeführt. Außerdem besteht mit der geringen Deaggregation und damit höheren Segregation von SBS1 im Vergleich mit BUD ein weiterer Grund (vgl. Kap. 4.2.3.2). Insbesondere mit der hier verwendeten groben L3-Qualität wird dieser Effekt deutlich. Alle hergestellten Pulvermischungen sind jedoch hinsichtlich des Gehalts und der Homogenität innerhalb der definierten Grenzen (Kap. 3.2.2.3.3).

Trotz der nur sehr kurzen Kontaktzeit von Mischinstrument und Pulver im Intensivmischer fand eine intensive Durchmischung statt. Daraus kann abgeleitet werden, dass diese Mischungen durch die bessere Durchdringung von Hilf- und Wirkstoff ein zu den Turbula-Mischungen unterschiedliches Deagglomerationsverhalten im Luftstrom zeigen sollten.

Tabelle 4-24: Daten zur Homogenität der verwendeten Pulvermischungen, Formulierung L3 mit 5% SBS1/BUD

Mischung	Soll-Gehalt SBS, %	Ist-Gehalt SBS, %	S _{rel} , %
L3_SBS1_Turbula	5,00	5,15	3,05
L3_SBS1_Picomix	5,00	5,27	0,47
L3_BUD_Turbula	5,00	5,31	0,71
L3_BUD_Picomix	5,00	4,90	0,50

4.3.3.1 UNTERSUCHUNGEN DER PRIMÄR-PARTIKELGRÖßENVERTEILUNG PER LASERDIFFRAKTOMETRIE

Zunächst wurden die Primär-Partikelgrößenverteilungen der hergestellten Mischungen untersucht.

Wie man erkennen kann besteht für die SBS-haltigen Formulierungen (Abbildung 4-61), (Tabelle 4-25) ein signifikanter Unterschied in der Partikelgröße direkt nach Herstellung an Tag 0. Offensichtlich kam es durch die großen Scherkräfte des Intensivmischers zu einer Partikelzerkleinerung. Dabei kann nicht geklärt werden, inwieweit SBS1 oder Lactose zu dem Effekt beitragen. Zunächst wäre aufgrund der Feinheit des Arzneistoffs eher von einer Zerkleinerung der Lactose auszugehen, die noch einen gewissen Anteil an Partikeln $> 10 \mu\text{m}$ enthält. Andererseits wäre auch eine Zerkleinerung des SBS1 zumindest denkbar, da dieses aufgrund seiner länglichen Partikelform möglicherweise bei Scherbeanspruchung zu Bruch neigt.

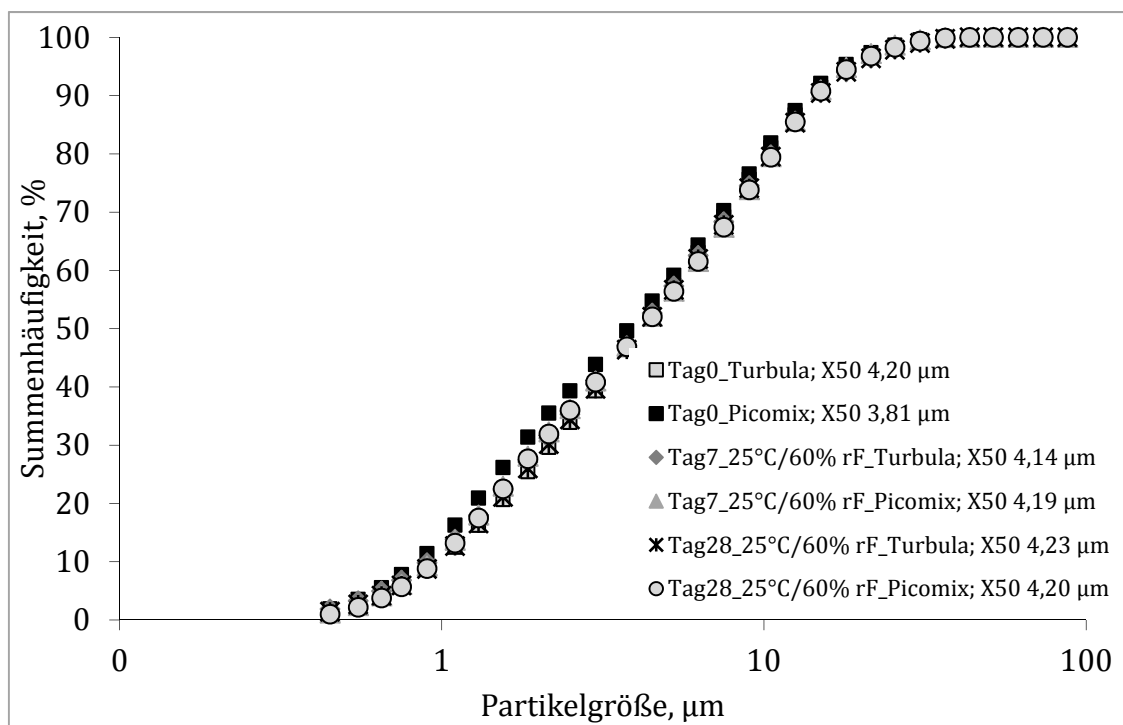


Abbildung 4-61: Partikelgrößenverteilungen der Formulierungen L3 mit 5% SBS1

Insgesamt führt dies zu einer um knapp 2% erhöhten Fraktion $\leq 5,25 \mu\text{m}$ von 59,16%. Betrachtet man nun den weiteren Verlauf über die Lagerungszeit, so wird eine Angleichung der TGV von Turbula und Picomix deutlich. Dies spricht für eine Rekristallisation der erzeugten amorphen Anteile mit stattfindendem Partikelwachstum. Fortschreitendes Partikelwachstum in Form ausgebildeter Feststoffbrücken durch Anlösen der Partikeloberflächen kann nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-25: Partikelgrößenverteilung der Formulierungen L3 mit 5% SBS1

Mischung	X₁₀, μm	X₅₀, μm	X₉₀, μm	Span	Fraktion \leq 5,25 μm
Tag_0_Turbula	0,97	4,20	14,24	3,16	57,40
Tag_0_Picomix	0,84	3,81	13,87	3,42	59,16
Tag_7_25°C/60% rF_Turbula	0,91	4,14	14,74	3,34	57,32
Tag_7_25°C/60% rF_Picomix	0,93	4,19	14,53	3,25	56,43
Tag_28_25°C/60% rF_Turbula	0,96	4,23	14,78	3,27	56,67
Tag_28_25°C/60% rF_Picomix	0,95	4,20	14,63	3,26	56,43

Für die Budesonid-haltigen Formulierungen (Abbildung 4-62), (Tabelle 4-26) ist kein signifikanter Unterschied an Tag 0 zu erkennen. Mit fortschreitender Lagerdauer kommt es jedoch zu einer signifikanten Partikelgrößenzunahme zwischen Tag 7 und Tag 28. Dabei ist ein stärkeres Partikelwachstum für die Picomix-Formulierung, deren Fraktion $< 5,25 \mu\text{m}$ um mehr als 4% abnimmt, im Vergleich zur Turbula-Formulierung mit gut 2%, zu verzeichnen.

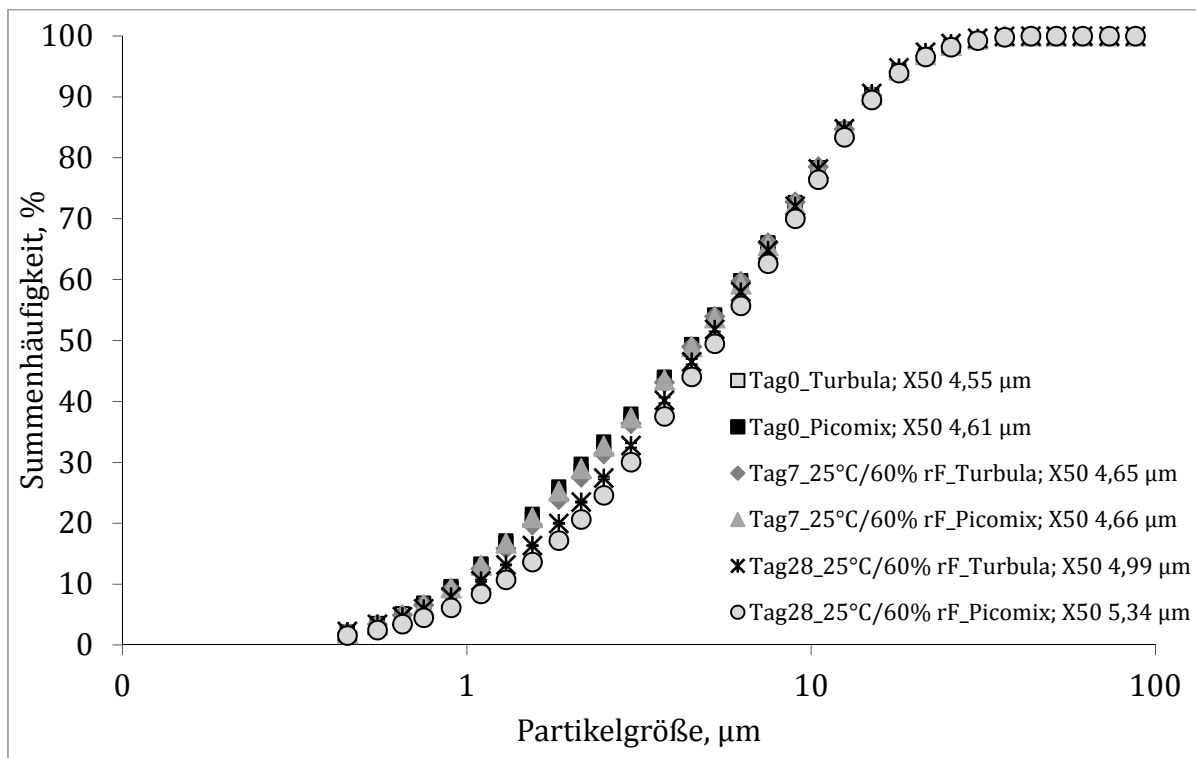


Abbildung 4-62: Partikelgrößenverteilungen der Formulierungen L3 mit 5% BUD

Tabelle 4-26: Partikelgrößenkenndaten der Formulierungen L3 mit 5% BUD

Mischung	X ₁₀ , µm	X ₅₀ , µm	X ₉₀ , µm	Span	Fraktion ≤ 5,25 µm
Tag_0_Turbula	0,93	4,55	14,96	3,08	54,18
Tag_0_Picomix	0,93	4,61	14,86	3,02	53,99
Tag_7_25°C/60% rF_Turbula	0,96	4,65	14,91	3,00	53,95
Tag_7_25°C/60% rF_Picomix	0,93	4,66	14,88	2,99	53,71
Tag_28_25°C/60% rF_Turbula	1,05	4,99	14,75	2,74	51,84
Tag_28_25°C/60% rF_Picomix	1,24	5,34	15,33	2,64	49,46

Dieses Partikelwachstum erscheint wenig plausibel, da mit BUD als hydrophobem Wirkstoff eigentlich eine verminderte Wassersorption der Mischung zu erwarten gewesen wäre und damit ein geringeres bis gar kein Partikelwachstum aufgrund verminderter Benetzbarkeit. Andererseits beschrieb Price et al., 2002 für eine trägerbasierte Mischung aus Lactose

und Budesonid für Feuchten im Bereich 15% bis 60% einen höheren Einfluss der Kapillarkondensation auf die Partikeladhäsion im Vergleich zu einer salbutamolhaltigen Formulierung, was auf die instabile Physisorption von Wasser und daraus sich ergebenden Kapillarbrücken zurückgeführt wird. Vorstellbar wäre daher im Zuge der Bildung von Kapillarbrücken bei 25°C/60% rF ein stellenweises Anlösen von Lactose mit der Entstehung von Feststoffbrücken. Aufgrund der besseren Durchmischung wäre damit auch zu erklären, dass die Picomix-Mischung ein höheres Partikelwachstum zeigt.

4.3.3.2 UNTERSUCHUNGEN ZUR FEUCHTESORPTION MITTELS DVS

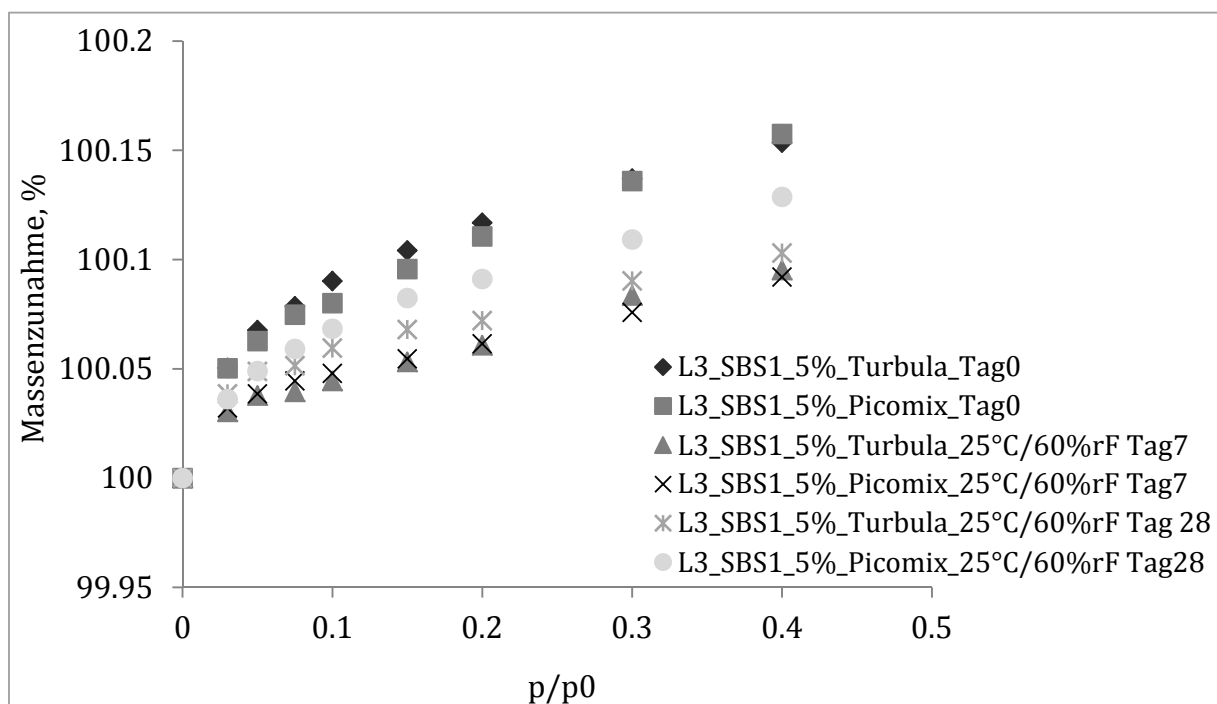


Abbildung 4-63: Isothermen der Feuchtesorption, Formulierung L3 mit 5% SBS1

Insgesamt zeigt sich in Abbildung 4-63 eine nur sehr geringe Feuchtesorption mit einer maximalen Aufnahme von 0,15%. Für beide Mischungen an Tag 0 sind höhere Werte zu erkennen, was für eine mechanische Aktivierung durch den Mischvorgang spricht. Dies kann im Fall der Turbula-Mischung seine Ursache sowohl in den Siebschritten haben

als auch in der Gutbewegung im Mischer. Dies konnte für einen Modellträger gezeigt werden (Müller et al., 2013), auch wenn im Turbula nur vergleichsweise geringe Scherkräfte auftreten (de Boer et al., 2012). Im Picomix dagegen liegt die Ursache in den hohen Scherkräften und damit einhergehendem hohen Energieeintrag. Dass beide Pulver bis 40% rF auf dem gleichen Niveau liegen, kann gut mit den Erkenntnissen aus Kap. 4.3.2 erklärt werden. Durch die geringe Verweilzeit in der Mischzone besteht ebenfalls nur eine kurze Kontaktzeit und folglich ein nur zeitlich begrenzter Energieeintrag. Letztendlich ist jedoch festzustellen, dass die Werte alle auf einem sehr niedrigen Niveau liegen, woraus eine höhere Messunsicherheit resultiert.

Bei den BUD-haltigen Formulierungen (Abbildung 4-64) ist lediglich zu sagen, dass das Niveau der Massenzunahme gegenüber den SBS1-haltigen Pulvern erwartungsgemäß mit einem Maximalwert von 0,12% tiefer liegt.

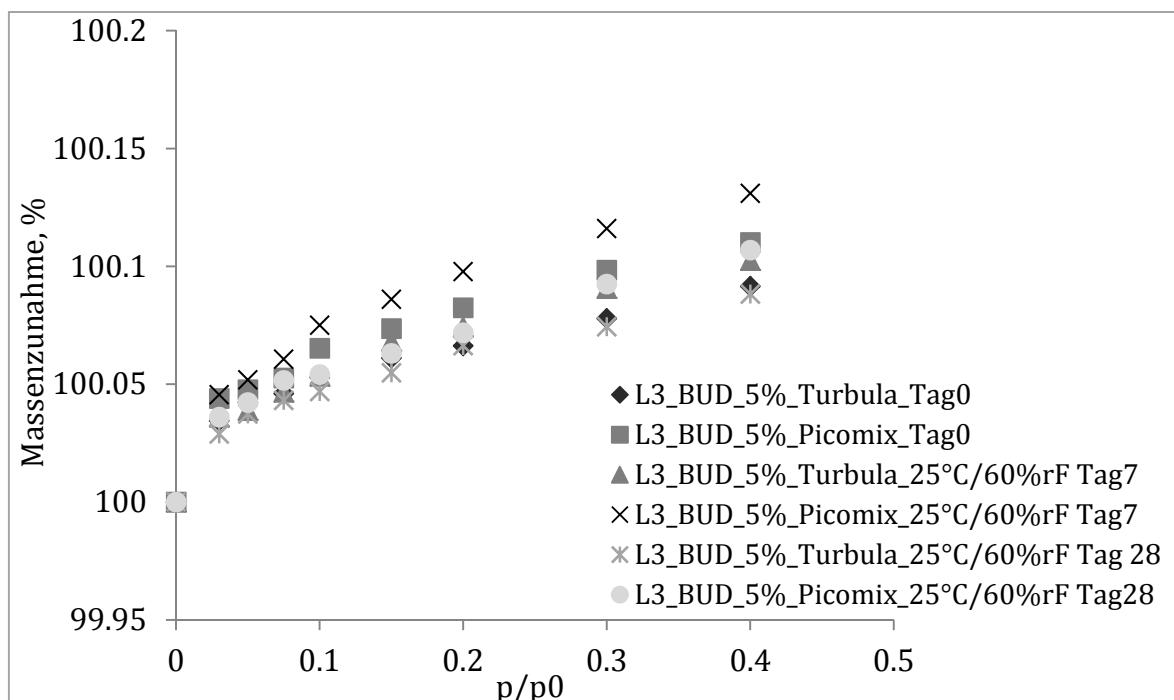


Abbildung 4-64: Isothermen der Feuchtesorption, Formulierung L3 mit 5% BUD

4.3.3.3 UNTERSUCHUNGEN DER RELATIVEN DEAGGLOMERATION PER LASERDIFFRAKTOMETRIE

Die Bestimmung der relativen Deagglomeration wurde mittels Rack bei 2, 4 und 6 kPa Druckabfall im Inhalator durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu für die SBS-haltigen Pulver sind in Abbildung 4-65 dargestellt. Wie eindeutig zu erkennen ist, zeigen die Picomix-Mischung eine signifikant höhere Deagglomeration als die Turbula-Mischung. Diese liegt im Falle der Picomix-Mischung bei 74,8% bis 82,3% (2 kPa), 90,8% bis 104,1% (4 kPa) und 97,63% bis 101,8% (6 kPa). Für die Turbula-Mischung werden Werte von 60,8% bis 61,8% (2 kPa), 72,5% bis 76,3% (4 kPa) und 72,4% bis 82,2% (6 kPa) gefunden.

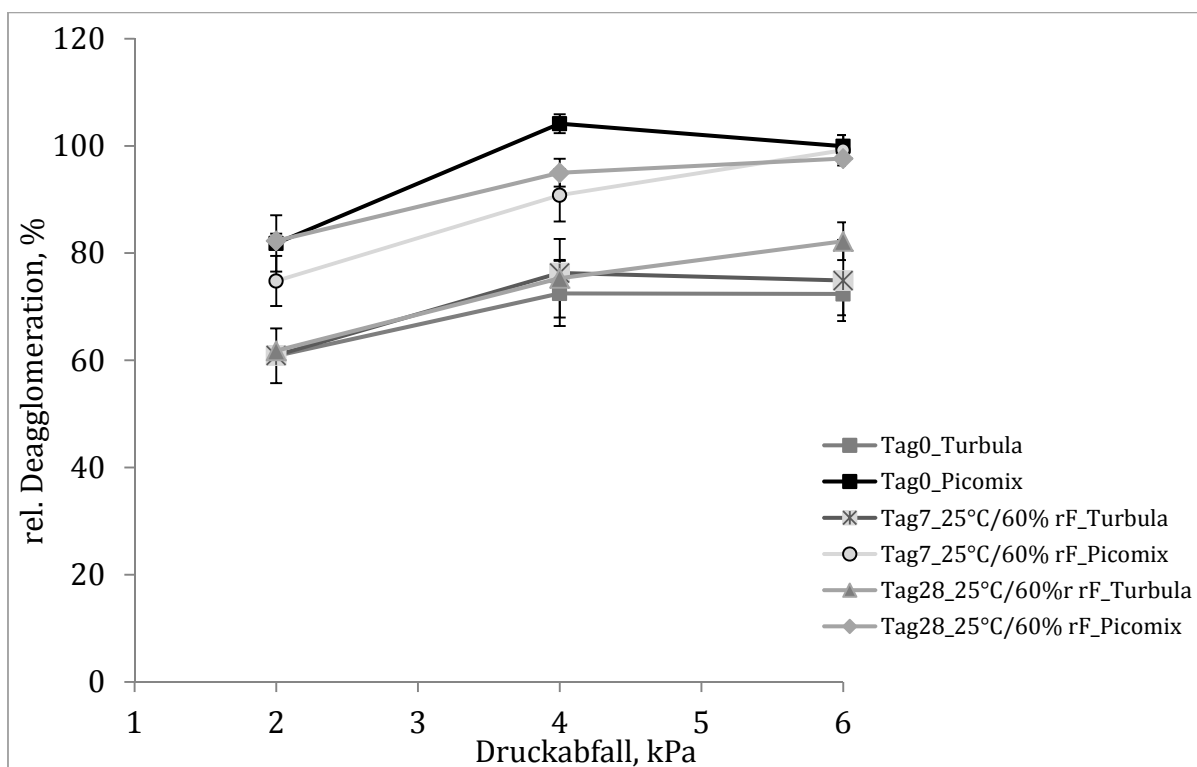


Abbildung 4-65: Relative Deagglomeration der Formulierung L3 mit 5% SBS1

Innerhalb der Mischverfahren gibt es bis auf die Picomix-Probe an Tag 0 bei 4 kPa keine signifikanten Unterschiede. Interessanterweise zeigt die erwähnte Probe die höchste relative Deagglomeration bei 4 kPa, obwohl sie

in der Primär-Partikelgrößenverteilung einen signifikant niedrigeren Wert aufweist. Daher wäre davon auszugehen, dass aufgrund höherer Adhäsions- und Kohäsionskräfte und der im Vergleich zu anderen Inhalatoren geringen Dispergiereffektivität des Racks eine schlechtere Deagglomeration resultieren würde. Dass dies nicht der Fall ist, verdeutlicht, dass die intensive Durchmischung im Picomix und die damit einhergehende Zerstörung reiner Wirkstoff-Agglomerate bzw. intensivere Durchdringung von Hilf- und Wirkstoff zu einer Pulverstruktur mit lockeren Agglomeraten aufgrund höherer interpartikulärer Abstände führt. Des Weiteren ist kein Trend hinsichtlich einer Annäherung der Profile beider Mischer bei Lagerung zu erkennen.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für die BUD-haltigen Pulvermischungen (Abbildung 4-66).

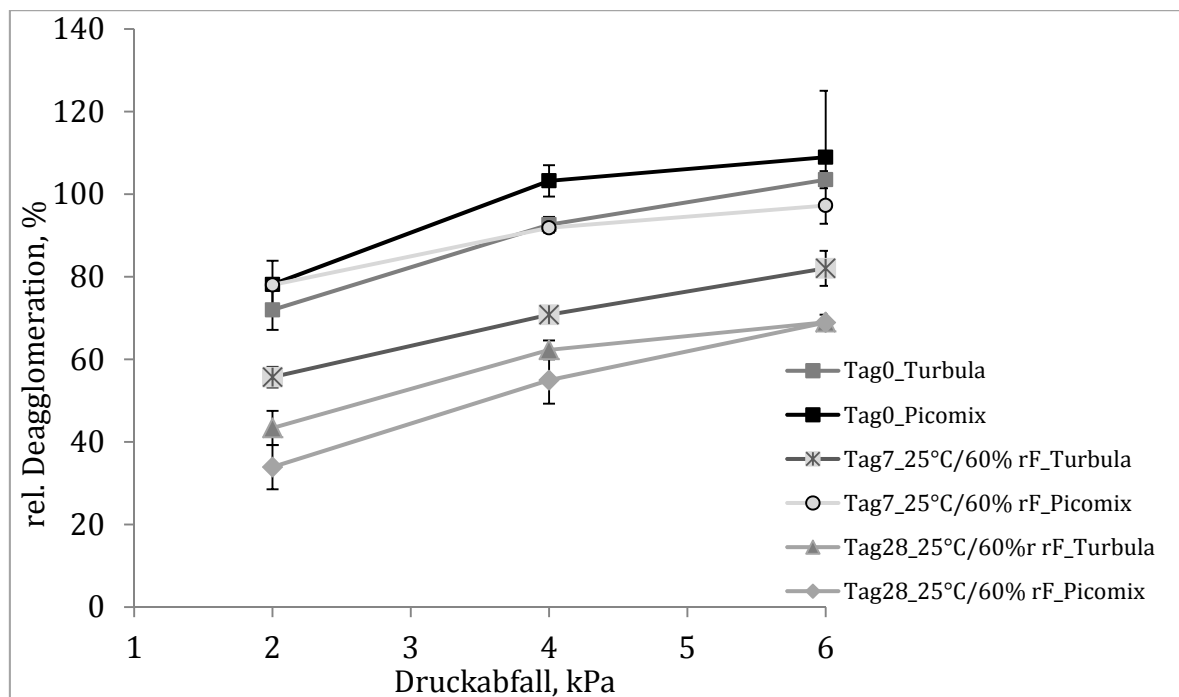


Abbildung 4-66: Relative Deagglomeration der Formulierung L3 mit 5% BUD

Auch hier zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen Picomix- und Turbula-Mischung mit Werten von 43,4% bis 72,0% (2 kPa), 62,3% bis

92,6% (4 kPa) und 69% bis 103,5% (6 kPa) für das Turbula-Pulver. Mit Werten von 33,9% bis 78,1% (2 kPa), 55,0% bis 103,2% (4 kPa) und 68,9% bis 108,9% (6 kPa) ist eine teils signifikant bessere relative Deagglomeration für die Picomix-Mischung festzustellen.

Dieser Unterschied zeigt sich insbesondere für den Zeitpunkt Tag 7, an dem Unterschiede von ca. 20% bei allen drei getesteten Druckabfällen festzustellen sind. Dies könnte mit einem protektiven Effekt des hydrophoben Budesonids zu erklären sein, welches durch eine bessere Durchmischung eine erhöhte Wasserabschirmung aufweist. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der Primär-Partikelgrößenverteilung an Tag 7, wo noch keine Größenzunahme festgestellt wurde. An Tag 28 folgt dann ein signifikanter Einbruch für beide Mischungen, wobei hier die Picomix-Mischung im Trend das niedrigste Niveau erreicht. Dies ist korrelierbar mit den gemessenen Primär-Partikelgrößenverteilungen, wo sich ebenfalls eine signifikante Größenzunahme zeigte, welche für die Picomix-Mischung tendenziell noch stärker ausfiel. Daraus lässt sich schließen, dass es zu einer höheren Wassersorption auf der Oberfläche der Partikel kam, welche zum einen zu Partikelwachstum führte, zum anderen aber auch durch verstärkte Kapillarkwirkung die Aerosolierbarkeit beeinträchtigte.

4.3.3.4 AERODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN PER IMPAKTORANALYSE

Die nachfolgenden Impaktoranalysen der Pulvermischungen wurden mittels Unihaler durchgeführt, wodurch keine unmittelbare Vergleichbarkeit zu Kap. 4.3.3.3 gegeben ist. Ein Grund dafür ist die unterschiedliche Dispergiereffektivität beider Inhalatoren. Im Impaktor zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des verwendeten Mischers. Das Depositionsmuster der SBS1-haltigen Pulver ist dargestellt in Abbildung 4-67.

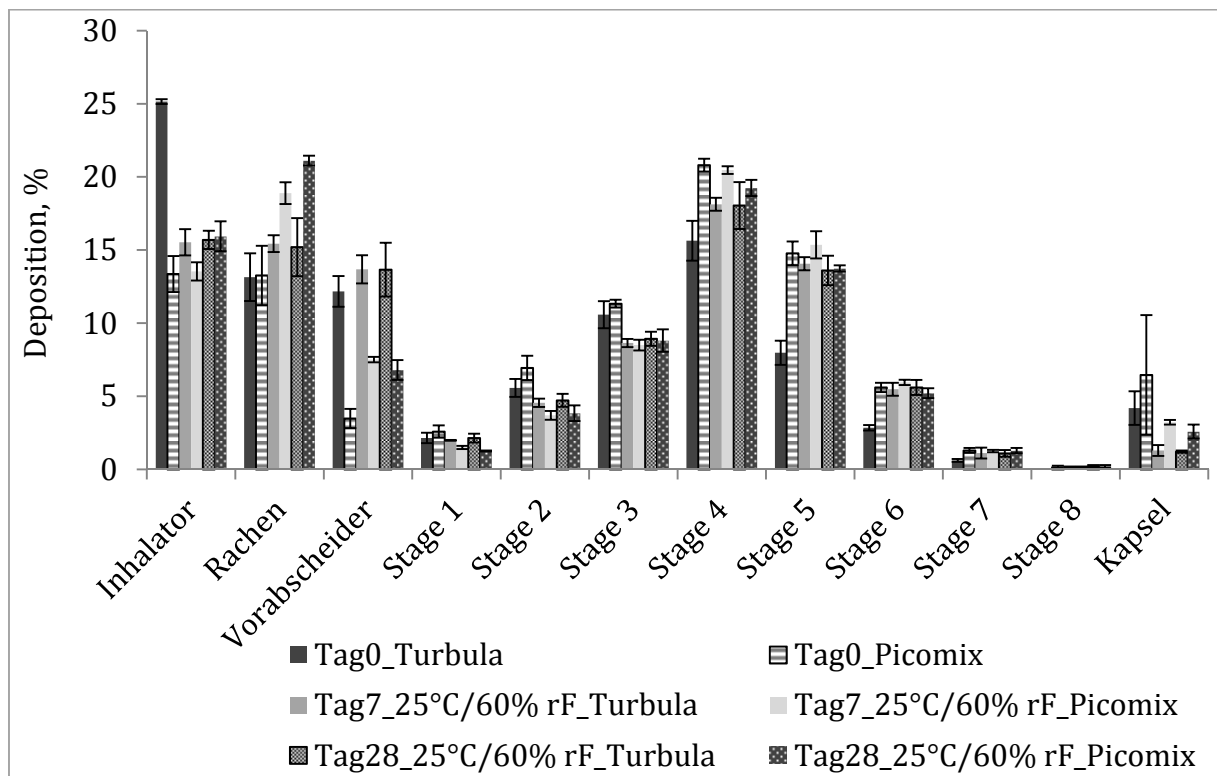


Abbildung 4-67: Aerodynamisches Depositionsprofil zum Einfluss eines Intensivmischers; Formulierung L3 mit 5% SBS1, Unihaler, 4 kPa

Hierbei wird die signifikant höhere Inhalatorretention für die Turbulamischung an Tag 0 deutlich, die mit 25% ca. 10% höher liegt als die der anderen Formulierungen. Dieses Phänomen kann letztendlich mit erhöhter triboelektrostatischer Aufladung erklärt werden, welche durch das Sieben und die Gutbewegung beim Mischen entstanden ist. Daraus können höhere Wechselwirkungen mit dem Inhalator und damit eine schlechtere Freisetzung aus dem Inhalator gefolgert werden. Da die Formulierungen sich von der unter Kap. 4.2.2 verwendeten zu stark unterscheiden, kann keine Korrelation zu diesen Untersuchungen gefunden werden. Zum einen ist der Wirkstoffanteil geringer, zum anderen bildet die hier verwendete grobe Lactose L3 weniger kompakte Agglomerate aus. Folglich sollten bei Dispergierung auch weniger starke Trägheitskräfte auftreten, sodass insgesamt die durch die Aufladung geschaffenen interpartikulären Kräfte

weniger effektiv überwunden werden können. Die abgegebene Dosis liegt für alle restlichen Messungen im Bereich von 80%.

Die Rachenposition nimmt teils signifikant zu und erreicht für die Picomix-Mischung mit 21,1% an Tag 28 ein Maximum. Insgesamt liegen die Turbula-Mischungen auf einem niedrigeren Niveau. Dies kann mit einer schwächeren Agglomeratstruktur im Falle des Picomix erklärt werden, sodass bereits hier ein Großteil impaktiert. Für die Vorabscheiderfraktion ist ein umgekehrter Trend zu beobachten ist. Hier impaktiert teils mehr als die doppelte Menge Arzneistoff bei Verwendung des Turbula-Mischers. Daher müssen relativ gesehen festere Agglomerate in der Turbula-Mischung enthalten sein, sodass diese den Rachen passieren können und erst im Vorabscheider impaktieren.

Dies deckt sich mit den Daten zur Deagglomeration und Homogenität (Kap. 4.2.3). Der Effekt der Feuchtesorption, welcher infolge des Energieeintrags durch die Scherbeanspruchung und damit einhergehender Oberflächenaktivierung bei diesen Lagerbedingungen im Vergleich zur DVS-Messung für die Picomix-Mischung höher ist, hat weiterhin einen Effekt auf die wenigen Agglomerate innerhalb dieser Mischung, sodass die Rachenfraktion mit der Lagerungszeit zunimmt.

Neben der durch die niedrige Freisetzung zu erwartenden geringen FPF_{ges} der Turbula-Mischung an Tag 0, zeigte sich ein signifikant höherer Wert für die Picomix-Formulierung an Tag 0, welche sich mit 55,4% deutlich abhebt (Abbildung 4-68). Ebenfalls zeigte die FPF_{rel} der Picomix-Mischung mit 69% gegenüber 55% (nicht dargestellt) bei der Turbula-Mischung einen ebenfalls signifikanten Unterschied, der auf die elektrostatische Aufladung und die verbesserte Deagglomeration durch intensivere Durchmischung zurückzuführen ist.

Mit der Lagerungszeit gleichen sich beide Formulierungen bei der FPF_{ges} tendenziell an, was mit einer höheren Feuchtesorption bzw. mit der ebenfalls gesteigerten Rachendeposition der Picomix-Mischung erklärbar ist.

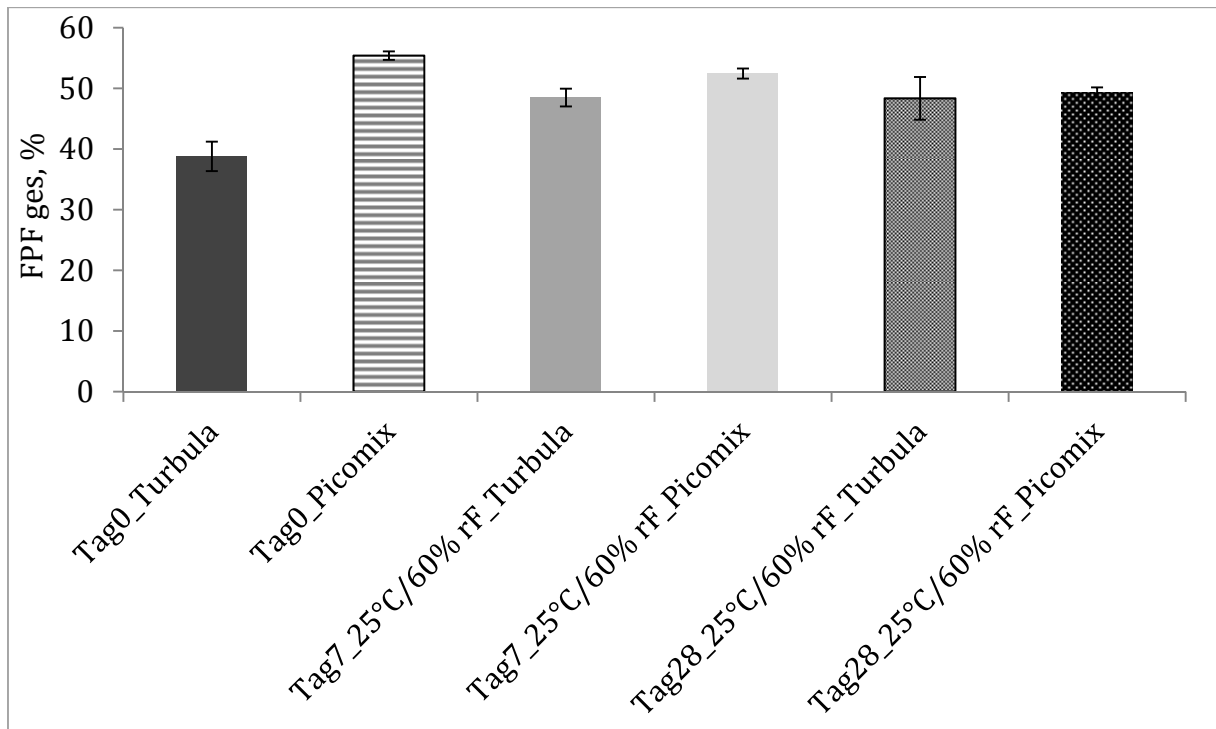


Abbildung 4-68: FPF_{ges} ; Formulierung L3 mit 5% SBS1, Unihaler, 4kPa

Das Depositionsmuster für die BUD-haltige Formulierung ist dargestellt in Abbildung 4-69.

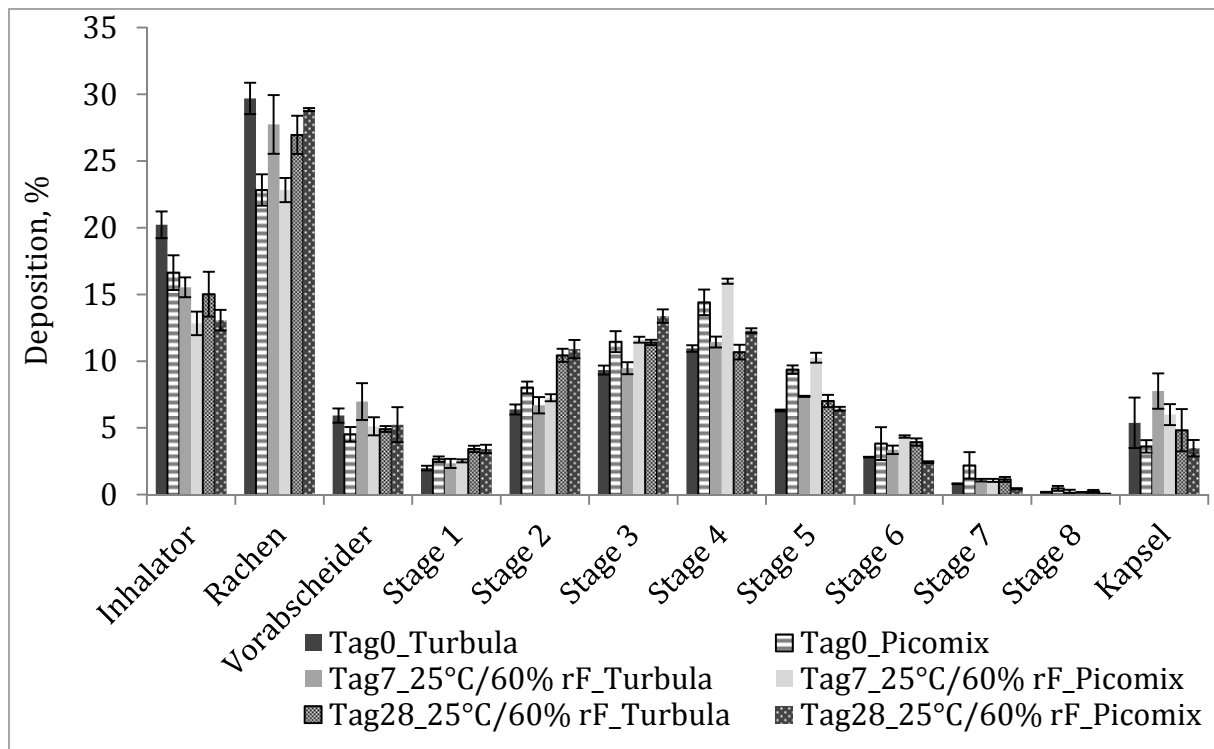


Abbildung 4-69: Aerodynamisches Depositionsprofil zum Einfluss eines Intensivmischers; Formulierung L3 mit 5% BUD, Unihaler, 4 kPa

Zunächst ist für die Turbula-Mischung an Tag 0 mit einem Wert von 20,2% ein ähnlicher Trend zu sehen, auch wenn dieser ca. 5% unter der SBS-haltigen Formulierung liegt. Gründe dafür könnten andere Raumbedingungen zum Zeitpunkt der Herstellung gewesen sein, was auf die Triboelektrizität einen direkten Einfluss hat (Eilbeck et al., 2000). Andererseits könnte die Entstehung triboelektrostatischer Aufladung auch in stoffspezifischen Charakteristika zu begründen sein, was bereits am Vergleich von Terbutalin und Budesonid untersucht wurde (Kwok und Chan, 2008). Mit fortschreitender Lagerungszeit fällt die Inhalatorretention ab. Dies hat entsprechend einen unmittelbaren Einfluss auf die abgegebene Dosis (Abbildung 4-70). Lag diese an Tag 0 für die Turbula-Mischung bei 74,9%, so steigt sie signifikant mit der Lagerungszeit auf 80,2%. Ähnlich, nur auf einem höheren Niveau, verhält es sich für die Picomix-Mischung,

welche von 79,6% auf 83,4% ansteigt. Zumindest an Tag 7 zeigten sich noch keine Veränderungen der Primär-Partikelgrößenverteilung, sodass der Unterschied zu diesem Zeitpunkt mit einer erwartungsgemäß besseren Deagglomeration der Picomix-Mischung zu erklären ist. An Tag 28 erreichen beide Mischungen ihr Maximum. Legt man das festgestellte Partikel- bzw. damit assoziiertes Agglomeratwachstum zugrunde, so kann die höhere abgegebene Dosis durch eine höhere kinetische Energie (vgl. Kap. 4.2.3.4.2.1) und weniger Wechselwirkungen mit Inhalatorwandungen durch kleinere Partikeloberflächen erklärt werden, die zu einer effektiveren Freisetzung führen. Außerdem zeigt sich wahrscheinlich durch die homogenere Pulverstruktur ein besseres Fluidisierungsverhalten. Entsprechend ergibt die Picomix-Mischung an Tag 28 den höchsten Wert.

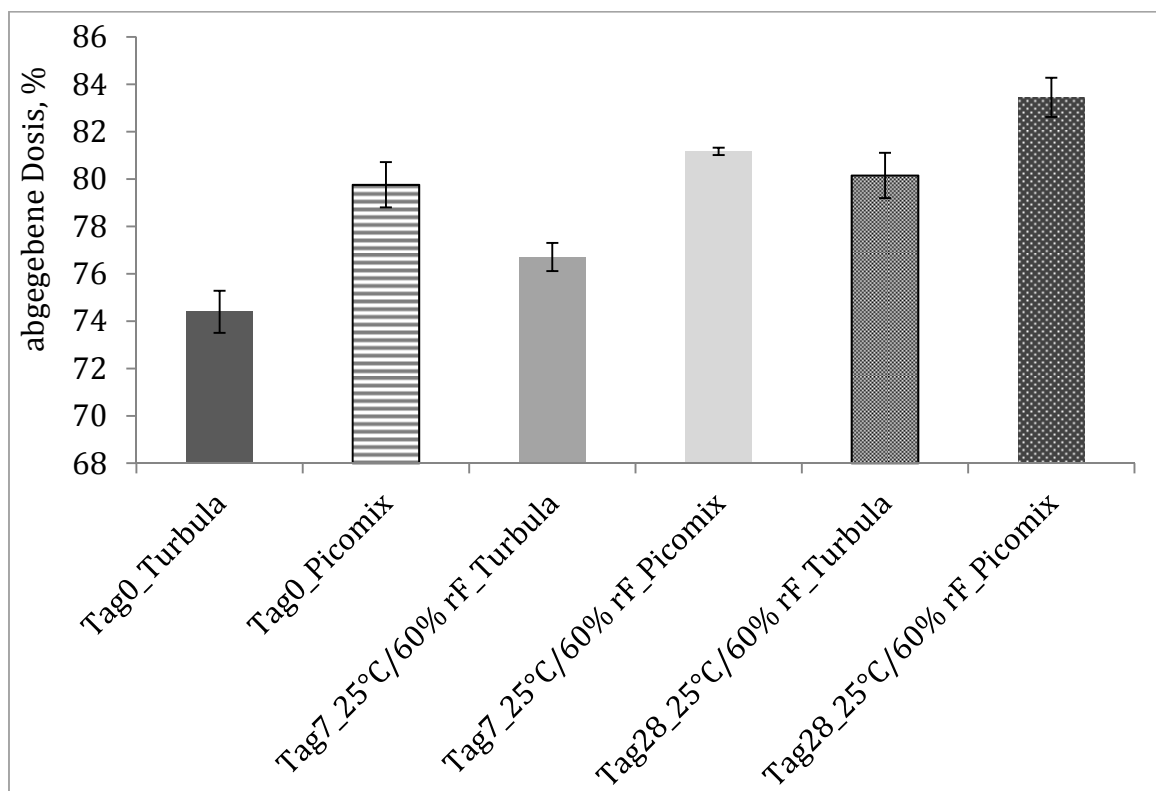


Abbildung 4-70: Abgegebene Dosis, Formulierung L3 mit 5% BUD, Unihaler, 4 kPa

Die Rachendeposition verhält sich teils gegensätzlich zu den SBS1-Formulierungen, da in diesem Fall zum einen das Niveau der Deposition mit

Werten zwischen 22,8% und 29,7% höher ist, zum anderen die Picomix-Mischungen außer an Tag 28 einen signifikant niedrigeren Wert haben.

Ein Vergleich mit dem aerodynamischen Verhalten der reinen Wirkstoffe (Kap. 4.1.3) zeigt für SBS1 eine erhöhte Rachendeposition und eine stark erniedrigte Vorabscheiderdeposition unter Zusatz von L3. Insgesamt folgt daraus eine stark erhöhte FPF_{ges} . Bei BUD ergibt sich eine stark verringerte Inhalatorretention sowie eine erhöhte Rachen- und Vorabscheiderdeposition und daraus folgend eine höhere FPF_{ges} für die Picomix-Mischung. Insgesamt ist daran zu erkennen, dass der Einfluss von Lactose unterschiedlich ausgeprägt ist. Für die Turbula-Mischung konnte bei SBS1 ein weniger stark abweichendes Verhalten vom reinen Wirkstoff gezeigt werden. Daraus ist wiederum eine geringere Beeinflussung durch Lactose abzuleiten, was mit der großen Agglomeratstärke von SBS1 und der geringen Scherwirkung des Turbula-Mischers zu deuten ist.

Eine Erklärung der unterschiedlichen aerodynamischen Depositionsmuster findet sich bei Begat et al., 2004a. Dort wurden mittels Rasterkraftmikroskopie die kohäsiven und adhäsiven Kräfte der Materialien Salbutamolsulfat, Budesonid und Lactose und deren Mischungen bestimmt. Über die gemessenen Werte konnte im Anschluss die sogenannte Cohesive-Adhesive-Balance (CAB) ermittelt werden, die eine quantitative Aussage zu den Interaktionen innerhalb von Mischungen aus diesen Komponenten ermöglicht. Es stellte sich heraus, dass die Interaktion zwischen Lactose und SBS deutlich höher ist als zwischen Lactose und BUD. Daher ist davon auszugehen, dass sich hier für die SBS1-Mischungen insgesamt größere Agglomerate mit festerer Agglomeratstruktur und weniger Poren ausgebildet haben, insbesondere für die Picomix-Mischung aufgrund einer besseren Durchmischung. Dies wiederum führt zu höheren Trägheitskräften bei Aerosolisierung (Louey et

al., 2004a), (Chew und Chan, 1999), wodurch eine effektivere Zerkleinerung der Agglomerate eintritt (vgl. Abbildung 4-71). Dies stellt einen denkbaren Erklärungsansatz für die hier verwendeten Pulver dar. Aus diesem Grund zeigt sich im Vergleich zu den BUD-Pulvern eine niedrigere Rachendeposition und höhere FPF_{ges} der SBS1-Mischungen. Des Weiteren ist denkbar, dass sich aufgrund der aerodynamisch effizienteren Partikelform des SBS (Nadeln) im Vergleich zu BUD (unförmig, ähnlich L1) SBS1 in dieser Formulierung eine höhere FPF_{ges} erzielt. Außerdem konnte für reines BUD eine geringere Agglomeratstärke im Vergleich zu SBS1 gezeigt werden (vgl. Kap. 4.1.3.4.1).

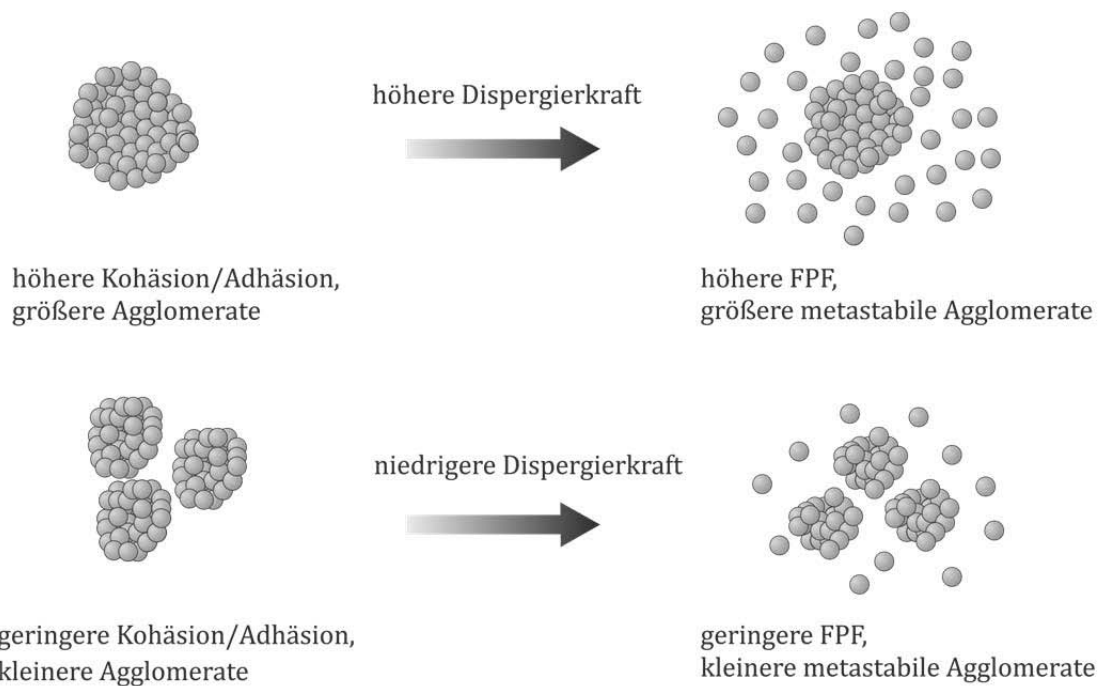


Abbildung 4-71: Möglicher Einfluss unterschiedlicher Agglomeratgrößen auf die Deagglomeration, modifiziert nach Jones et al., 2008b

Daneben ist festzustellen, dass für trägerbasierte Formulierungen mit BUD bereits bei Feuchten im Bereich 15-60% rF eine höhere Partikeladhäsion beschrieben ist, was hier zusätzlich eine Rolle spielen sollte (Price et al., 2002). Weiterhin zeigt sich erneut, dass die intensive Durchmischung in Bezug auf die niedrige Rachendeposition durch Erhöhung der

Deagglomeration von Vorteil ist. Der hohe Wert an Tag 28 ist wiederum mit der erhöhten Partikelgröße und den daraus folgenden höheren Trägheitskräften zu erklären.

Ein ähnlicher Trend wie für die Rachendeposition ist hinsichtlich der FPF_{ges} zu erkennen (Abbildung 4-72). Auch hier zeigen sich bis Tag 7 signifikante Unterschiede mit einem Maximum der Picomix-Mischung bei 45,0%. Die Turbula-Mischung dagegen liegt im Schnitt ca. 10% niedriger. Zur Erklärung lassen sich ebenfalls die oben aufgeführten Begründungen heranziehen. Mit weniger zur Verfügung stehendem Feinanteil flacht dann an Tag 28 das Niveau ab, sodass sich beide Fraktionen annähernd auf einem Level befinden.

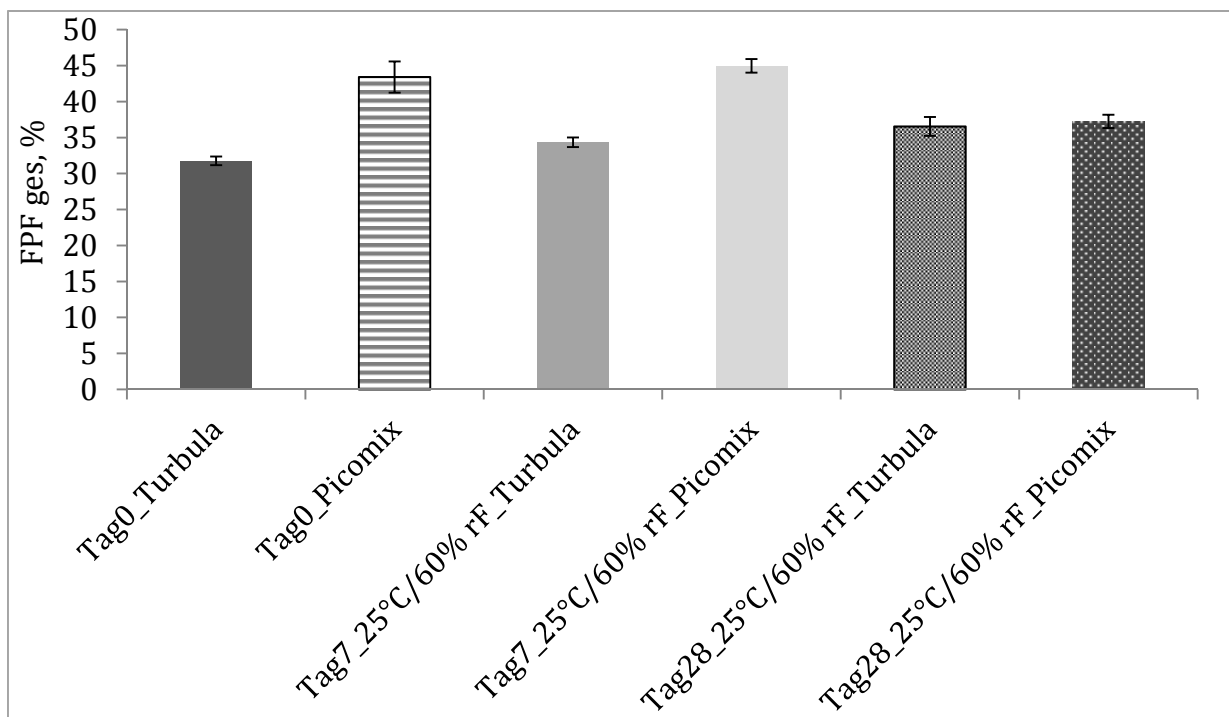


Abbildung 4-72: FPF_{ges} , Formulierung L3 mit 5% BUD, Unihaler, 4 kPa

4.3.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verwendung eines Intensivmischers zum Mischen kohäsiver Materialien einen Vorteil in Bezug auf eine erzwungene, homogenere Wirkstoffverteilung in der

Pulvermischung bietet. Die intensivere Durchmischung und folglich die verminderte Ausbildung von Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen führt wahrscheinlich ähnlich einer Co-Mikronisation zu einer feineren Verteilung innerhalb der Mischung mit veränderten Kontaktflächen und -intensitäten. Die Agglomeratstruktur weist wahrscheinlich durch die homogenere Verteilung eine höhere Anzahl an Bruchstellen auf, sodass die Gesamtstabilität reduziert ist. Damit ergibt sich im Luftstrom eine bessere Pulverdeaggregation. Nachteilige Effekte durch verstärkte Kontaktintensitäten in Bezug auf die Deagglomeration konnten nicht gefunden werden. Dieser Effekt ist sowohl für einen hydrophilen als auch hydrophoben Modell-Arzneistoff zu beobachten. Lediglich im Ausmaß des Effekts zeigt sich eine Abhängigkeit von der Hydrophilie des Wirkstoffs, was auf stoffspezifische Gegebenheiten zurückzuführen ist. Erklärungen dafür konnten mit Hilfe der CAB erhoben werden.

4.4 INHALATORKONZEPTE ZUR PULMONALEN APPLIKATION REIN MIKRONISierter PULVER

4.4.1 GRUNDLAGEN UND VORÜBERLEGUNGEN

Neben Vorteilen wie einer vereinfachten Prozessierbarkeit trägerbasierter Pulverformulierungen, zeigen diese jedoch den Nachteil einer unvollständigen Ablösung des Wirkstoffs vom Träger während der Dispergierung im Luftstrom, was wiederum die Lungendeposition des Wirkstoffs begrenzt und lokale und systemische Nebenwirkungen hervorrufen kann (Hickey, 2004). Um dies zu verhindern, besteht eine Alternative in der Applikation trägerfreier, rein mikronisierter Pulver. Hierzu sollen zwei mögliche Konzepte mit entsprechenden Daten kurz vorgestellt werden, die im Rahmen dieser Arbeit evaluiert bzw. weiterentwickelt wurden.

4.4.2 MICRONIZER

Beim Micronizer (Abbildung 4-73) handelt es sich um einen reservoirbasierten Pulverinhalator, der die Vorteile eines Dosieraerosols und Pulverinhalators zusammen vereint (Steckel und Wagenseil, 2012).



Abbildung 4-73: Äußere Erscheinung und innerer Aufbau des Micronizers

Dieser stellt einen „aktiven“ Pulverinhalator dar. Hierbei stellt nicht der Patient durch den Einatemstrom die notwendige Energie zur Pulverdeagglomeration zu Verfügung, sondern komprimierte Luft und deren anschließende Expansion bewirkt die Überführung des Pulvers in ein Aerosol. Die Aktivierung des Inhalators erfolgt über ein Hinabdrücken des Kolbens. Als mögliche Pulverformulierungen zur Applikation mit diesem Inhalator kommen rein mikronisierte Pulver bzw. Spheronisate (ausgerundete Agglomerate aus mikronisiertem Pulver) aus diesen zum Einsatz.

Ein entscheidender Nachteil vieler Pulverinhalatoren ist die Flussratenabhängigkeit in Bezug auf die abgegebene Dosis sowie die Deagglomeration der Pulver. Daher wurde zunächst die Flussratenabhängigkeit der Micronizers mittels Laserdiffraktometrie charakterisiert (Abbildung 4-74). Als Pulverformulierung fand eine Mischung aus mikronisierter Lactose (X_{50} 3,36 μm) und 20% SBS (X_{50} 2,08 μm) (nachfolgend als Mischung M1 bezeichnet) Verwendung.

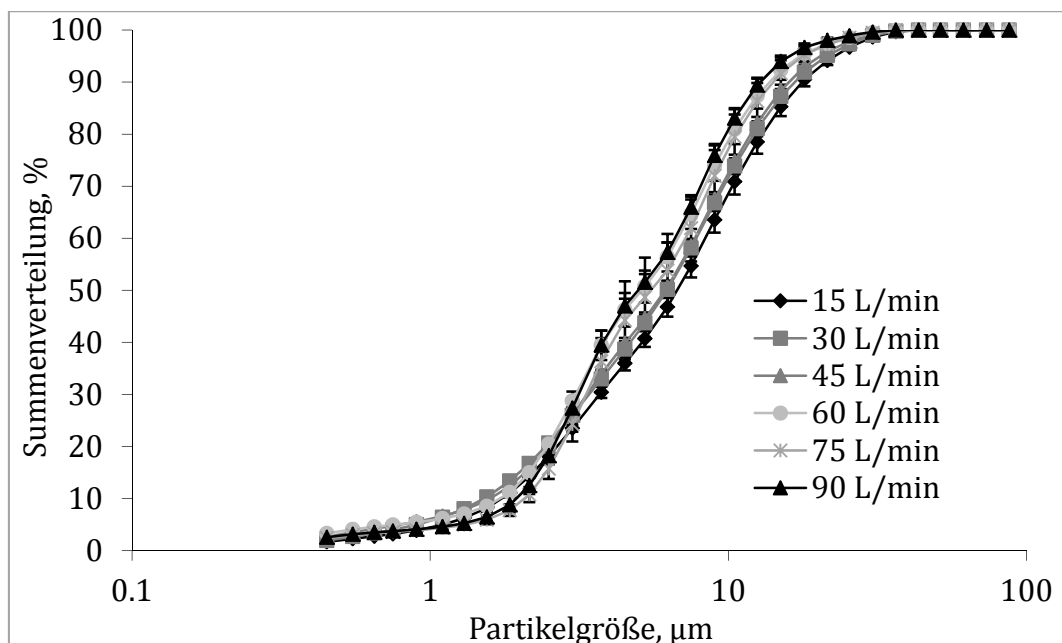


Abbildung 4-74: Flussratenabhängige Deagglomeration des Micronizer, Laserdiffraktometer

Wie man in Abbildung 4-74 sehen kann, zeigen die initialen Daten zur Flussratenabhängigkeit nur einen geringen Unterschied. Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde mittels NGI die FPF_{rel} flussratenabhängig untersucht (Abbildung 4-75). Es ist ersichtlich, dass eine Mindest-Flussrate für eine optimale Deagglomeration nötig ist. Bei den hier untersuchten Flussraten zeigt sich erst ab 30 l/min, was im Übrigen der laut EuAB (Ph. Eur., 2011a) zu verwendenden Prüf-Flussrate für Dosieraerosole entspricht, mit einer FPF_{rel} von ca. 60% ein Maximum. Dies bedeutet, dass noch ein zusätzlicher Energiebetrag durch den Einatemstrom zur Maximierung der Deagglomeration notwendig sein kann. Zwischen 30 und 60 l/min ist kein signifikanter Unterschied festzustellen. Ein entsprechendes Bild zeigte sich ebenfalls für die Rachendeposition, sodass eine weitere Zerstörung bzw. Zerkleinerung von Agglomeraten mit einer Mindest-Flussrate einhergeht (Wagenseil und Steckel, 2012).

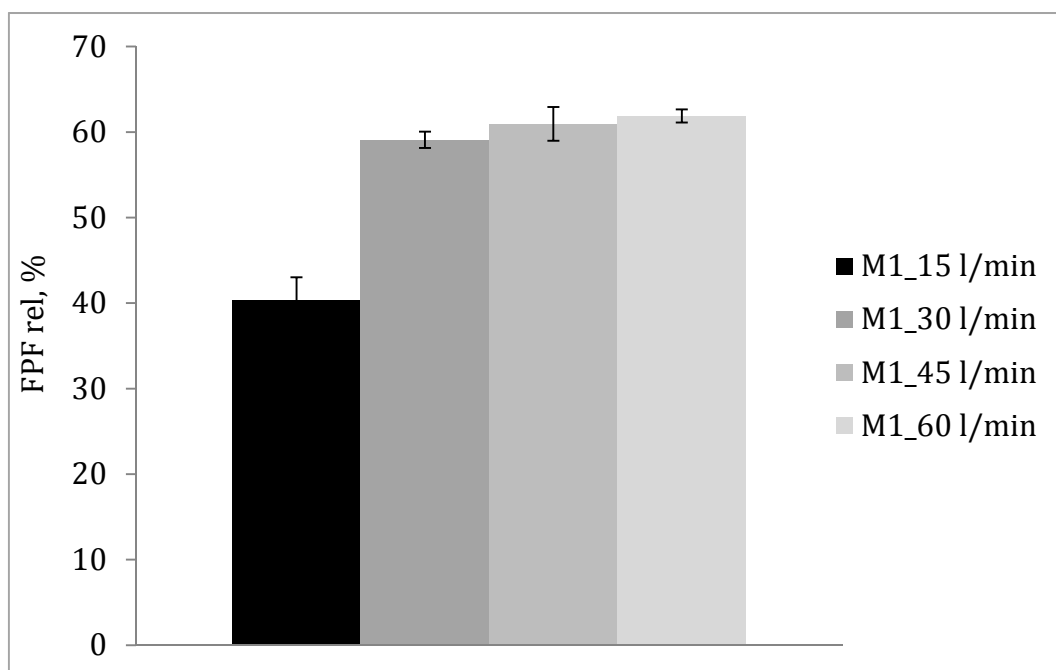


Abbildung 4-75: Flussratenabhängige Deagglomeration des Micronizers, NGI

In weiteren Untersuchungen wurde der Einfluss der mittleren Partikelgröße von Wirk- und Hilfsstoff auf das Dispergierverhalten des Micronizers untersucht. Es zeigte sich, dass aufgrund der effektiven

Deagglomeration des Micronizers die Partikelgröße des Hilfsstoffs keinen zusätzlichen Effekt auf die FPF_{rel} hat. Weitere Informationen hierzu sind in einer Studie von Wagenseil und Steckel, 2011 zu finden. Insgesamt stellt der Micronizer eine Alternative zu Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren dar, da er die Vorteile dieser beiden vereint und an verschiedene Pulver angepasst werden kann.

4.4.3 RESQHALER

Eine weitere Möglichkeit der Applikation rein mikronisierter Pulverformulierungen stellt die Verwendung von Inhalatoren zur einmaligen Anwendung dar. Damit umgeht man die mögliche Problematik des Dosierens dieser Pulver innerhalb eines konventionellen, reservoirbasierten Pulverinhalators. Weitere Vorteile von Einmal-Inhalatoren liegen in der Therapie akuter, kurzzeitiger Erkrankungen bzw. der Einmalgabe eines Arzneistoffs, aber auch in der gelegentlichen und dadurch wirtschaftlicheren Anwendung im Krankenhaus. (vgl. hierzu und im Folgenden Wagenseil und Steckel, 2011. Aus diesen Gründen sollte der potentielle Inhalator einen niedrigen Widerstand, eine effektive Pulverdeagglomeration und eine konstante Dosisabgabe bei klinisch relevanten Flussraten aufweisen.

Diese genannten Eigenschaften standen bei der Entwicklung des resQhalers (Aespira Ltd, Moshav Shdema, Israel) im Vordergrund. Das Prinzip dieses Inhalators ist dargestellt in Abbildung 4-76. Es basiert auf der sogenannten ActiveMesh® Technologie. Dabei handelt es sich um eine im Gehäuse fixierte, dünne Metallwippe, die auf einer Seite eine Kavität besitzt, in der das zu applizierende Pulver liegt und die mit einem Sieb zugebördelt wird. Bei Anlegen eines Luftstroms wird die Metallwippe in Bewegung versetzt,

schlägt dabei gegen die inneren Wandungen des Gehäuses, wodurch das Pulver durch das Sieb aus der Kavität freigesetzt wird.

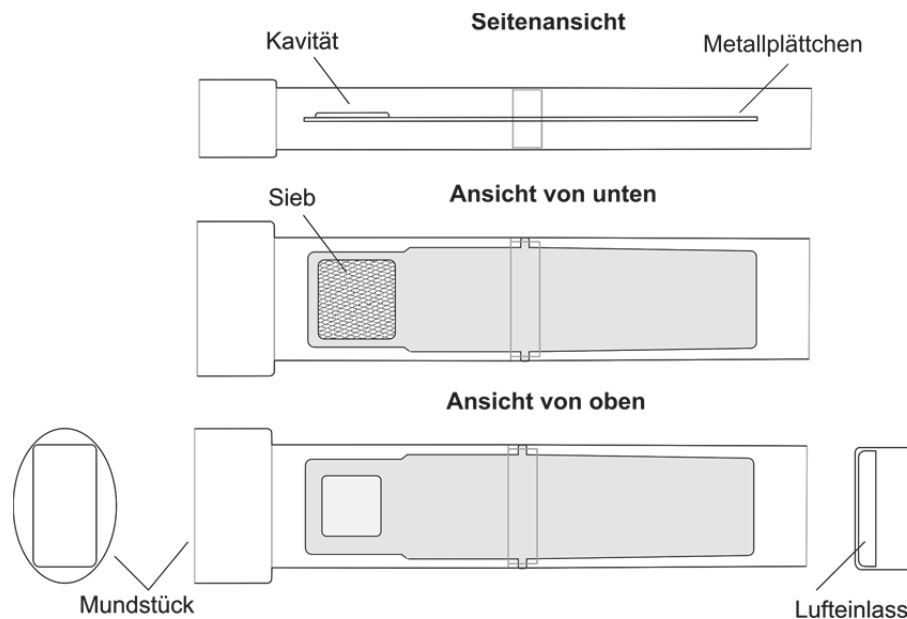


Abbildung 4-76: Aufbau des resQhalers

Als Pulverformulierung kam hier die zum Micronizer identische Formulierung aus Lactose und 20% SBS zum Einsatz. Aufgrund der Vielzahl an Versuchen zu den verschiedenen Bauteilen wurde sich aus Gründen der Praktikabilität für die Untersuchung mittels Laserdiffraktometer bei den Flussraten 60, 80 und 100 l/min entschieden. Zunächst galt es, den Einfluss der Maschenweite des Siebes zu untersuchen. Diese musste zum einen groß genug sein, um ausreichend Pulver freizusetzen, andererseits klein genug sein, um einen Verlust von Pulver beispielsweise beim Transport zu verhindern. Das untersuchte Sieb mit einer Maschenweite von 45 μm zeigte im Vergleich zum 37 μm Sieb eine signifikant bessere Deagglomeration (Abbildung 4-77) bei gleicher Pulverfreisetzung.

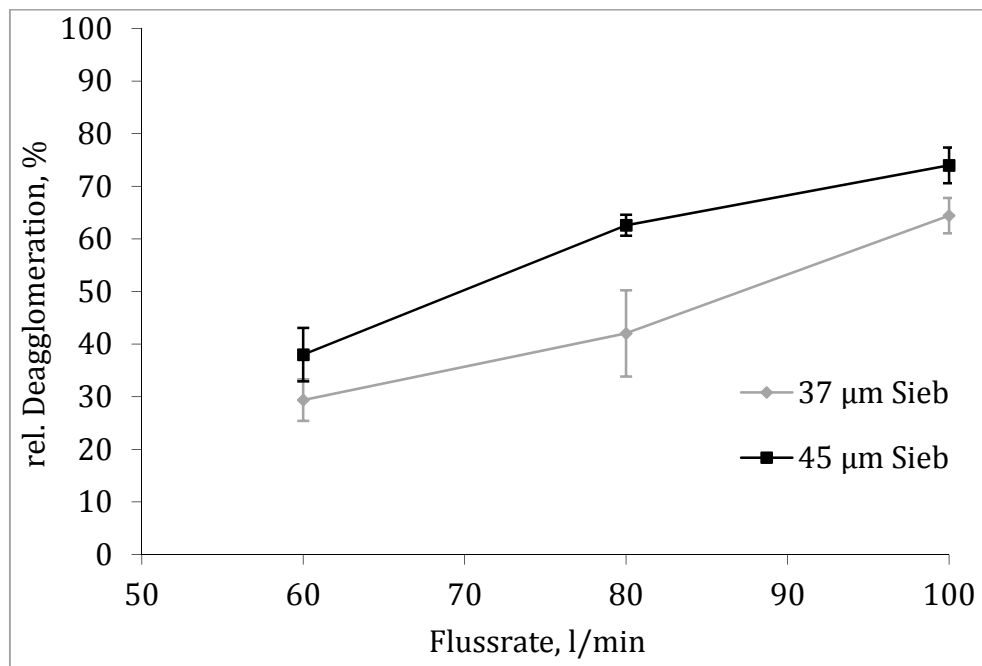


Abbildung 4-77: Flussratenabhängige Deagglomeration des resQhalers, Laserdiffraktometer

Dies wird auf einen extrudierenden Effekt des Siebs bei Durchdringen des stark komprimierbaren Pulvers durch die Siebmaschen zurückgeführt, wodurch weniger feste und damit leichter dispergierbare Agglomerate entstehen bei Verwendung des Siebs mit 45 µm Maschenweite. Zusammenfassend zeigte sich hier das grundsätzliche Funktionieren des Konzepts, jedoch bestand noch Verbesserungspotential hinsichtlich der Pulverdeagglomeration bei allen Flussraten. Daher wurde sich für eine Modifikation des Mundstücks mit einem Turbulenzgenerator, ähnlich dem des Turbohalers®, entschieden. Die dadurch generierten höheren Scherkräfte konnten eine verbesserte Deagglomeration zeigen.

Weitere Modifikationen wie die Verwendung von sogenannten „sweeper crystals“ und der Einbau von Flussbegrenzern zeigten keine weitere Verbesserung.

In Bezug auf eine potentielle Befüllung der Metallwippen im größeren Maßstab konnten mit dem Walzendosierer Omnidose TT des Unternehmens Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH hinsichtlich

der Deagglomeration und der abgegebenen Dosis vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

Ein weiterer Teil der Entwicklung fokussierte sich auf den Einfluss des „Alterns“ der zu applizierenden Formulierung. Das „Altern“ eines mechanisch gestressten Materials kann für die Langzeitstabilität eines Produkts von Nachteil sein, da möglicherweise festgelegte Parameter wie die Feinpartikeldosis die Grenzen definierter Spezifikationen überschreiten. Aufgrund der rein mikronisierten Formulierungen erschien die Untersuchung einen solchen Einflusses sinnvoll. Gründe für das „Altern“ nach Mikronisation können beispielsweise die Rekristallisation amorpher Anteile assoziiert mit einem möglichen Partikelwachstum (Brodka-Pfeiffer et al., 2003b), lokale Kristalldefekte im Kristallgitter (Garnier et al., 2008), Distorsionen des Kristallgitters (Garnier et al., 2008). Stress-Relaxation des Kristallgitters mit Oberflächengrößenzunahme (Joshi et al., 2002), (Ng et al., 2008) und Änderungen der Oberflächenenergie (Das et al., 2009) sein.

Die Untersuchungen wurden mit kommerzieller Handelsqualität durchgeführt. Dabei wurden Pulvermischungen ohne vorangehende Kontionierung, mit einer Prä-Konditionierung der Lactose (Lactohale® LH300) vor Herstellung und mit einer Post-Konditionierung der Pulvermischungen hergestellt und die flussratenabhängige Deagglomeration der Pulver untersucht. Wie an Abbildung 4-78 zu erkennen ist, steigt allein durch Lagerung der gleichen Mischung für 2 Monate bei RT/23% rF signifikant die relative Deagglomeration. Außerdem ist der Graphik zu entnehmen, dass eine Lagerung von 2 Monaten bei RT/23% rF, eine Prä-Konditionierung der Lactose für 4 Tage bei 30°C/65% rF oder eine Post-Konditionierung der Mischung bei den gleichen Bedingungen zu keinen signifikanten Unterschied führt.

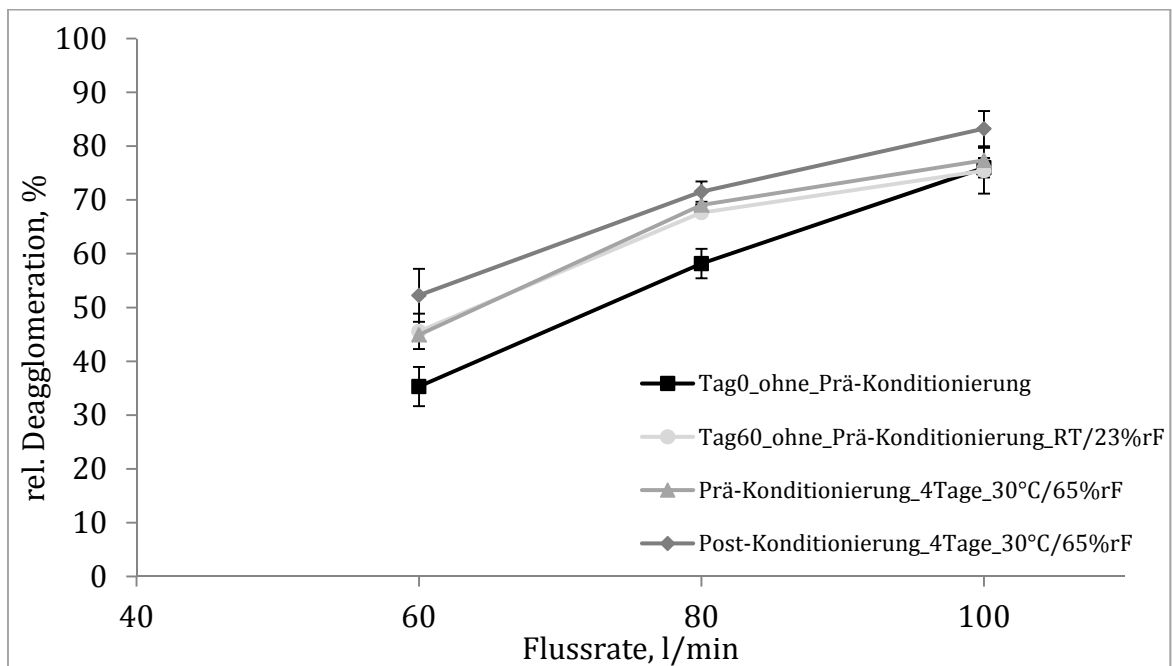


Abbildung 4-78: Einfluss unterschiedlicher Konditionierungsbedingungen auf die relative Deagglomeration

Dass tendenziell die Post-Konditionierung der gesamten Mischung das beste Ergebnis zeigt, kann mit der aufgrund von Feuchtesorption größten Agglomeratstärke und sich daraus ergebenden hohen Trägheitskräften erklärt werden. Dies sollte noch zu einem zusätzlichen, die Deagglomeration steigernden Effekt führen. Außerdem konnte Das et al., 2009 zeigen, dass die Oberflächenenergie bei höherer Feuchte zunimmt. Dieser Effekt könnte ebenfalls die Agglomeratstärke erhöhen und damit die Dispergierbarkeit bis zu einem gewissen Grad durch höhere Trägheitskräfte verbessern. Auch die Rekristallisation von geringen amorphen Anteilen der Lactose führt zu veränderten Oberflächen und kann damit die Deagglomeration beeinflussen.

Letztendlich kann daher nicht abschließend geklärt werden, welche Ursache dem beobachteten Phänomen zugrunde liegt, wobei dies auch nicht der Fokus der Formulierungsentwicklung war. Vielmehr ist festzustellen, dass die verschiedenen Konditionierungsweisen zur gleichen, verbesserten Deagglomeration führen.

Ein Vergleich mit einer Formulierung aus kommerzieller Handelsware gegen ein Marktprodukt (Ventolin® Diskus®) erfolgte im Anschluss an die Inhalatoroptimierung unter Verwendung eines Impaktors (Abbildung 4-79).

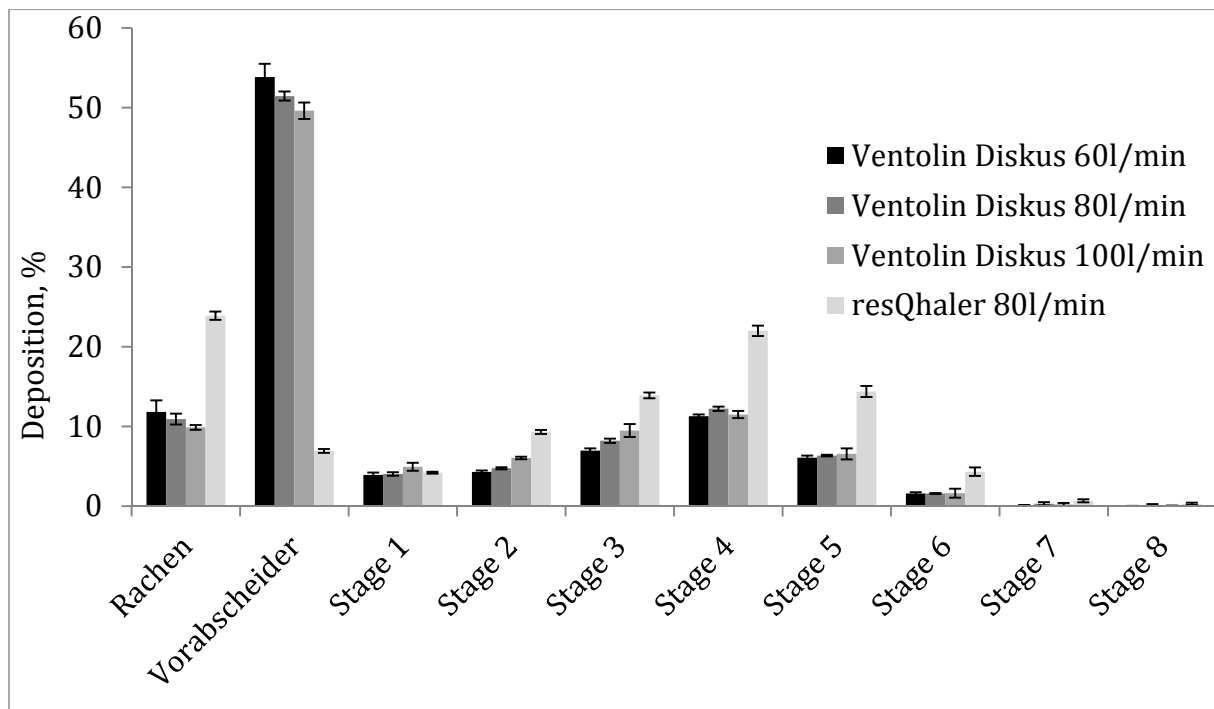


Abbildung 4-79: Aerodynamisches Depositionsprofil zum Vergleich von resQhaler und dem Handelspräparat Ventolin® Diskus®

Dabei zeigte das Vergleichspräparat bei den drei untersuchten Flussraten keine Abhängigkeit von der angelegten Flussrate. Dies ist zum einen mit der Abwesenheit jeglicher zusätzlicher Bauteile zur Erhöhung der Deagglomeration zu erklären, zum anderen mit einem Dispergierprinzip, welches nur auf schwachen Widerstands- und Auftriebskräften basiert, wodurch keine Erfassung von Wirkstoffpartikeln aus oberflächlichen Unregelmäßigkeiten und Furchen des Trägers möglich ist (de Boer et al., 2012). Lediglich ein Gitter befindet sich im Mundstück, um die Inspiration grober Partikel des Blisterstreifens durch den Patienten zu verhindern. Der bei 80 l/min getestete resQhaler zeigte mit 60% eine nahezu doppelt so hohe FPF_{rel} im Vergleich zum Marktprodukt, was sich auf die Abwesenheit des Trägers zurückführen lässt (Abbildung 4-80).

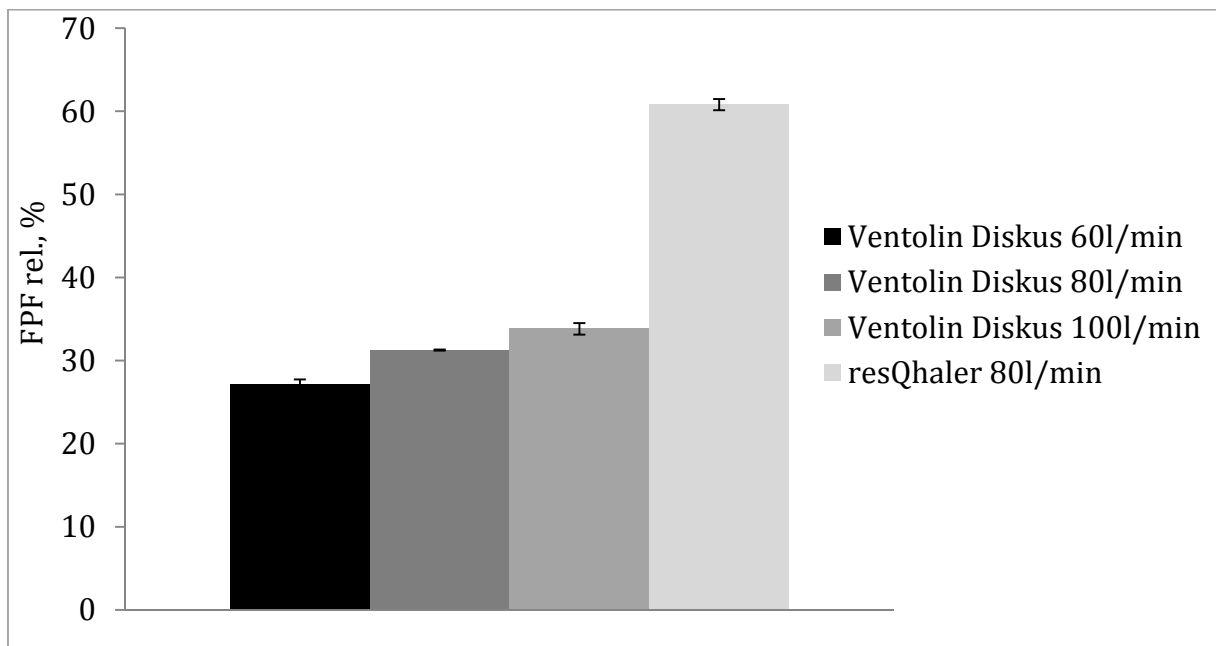


Abbildung 4-80: FPF_{rel} des Vergleichs von resQhaler und Ventolin® Diskus®

Dies lässt sich entsprechend an der mit ca. 50% deutlich höheren Deposition des Marktprodukts im Vorabscheider erkennen. Dagegen zeigt der resQhaler eine um etwa 10% höhere Rachendeposition, was sich auf unvollständig deagglomerierte Agglomerate zurückführen lässt, die sich durch ihre hohe Trägheit im Rachen abscheiden.

4.4.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Insgesamt stellt der Micronizer eine Alternative zu Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren dar, da er die Vorteile dieser beiden vereint und an verschiedene Pulver angepasst werden kann. Für den resQhaler konnte eine finale Version definiert werden, welche die potentielle Applikation eines rein mikonisierten Pulvers als Alternative zu konventionellen Inhalationspulvern bei akuten Erkrankungen oder der einmaligen Gabe in einem ersten Test im Vergleich gegen ein kommerzielles Handelsprodukt demonstrierte.

5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

In der vorliegenden Arbeit wurde die Herstellung, Charakterisierung und aerodynamische Beurteilung mikronisierter Pulver zur Inhalation beschrieben. Hierbei erfolgte eine systematische Evaluierung zum Einfluss der mittleren Partikelgröße von Wirk- und Hilfsstoff und des Mischungsverhältnisses auf die flussratenabhängige Deagglomeration im Luftstrom. Der Zusatz mikronisierter Hilfsstoffe in trägerbasierten Pulverformulierungen zur Inhalation ist eine übliche Praxis zur Erhöhung der lungengängigen Fraktion. Maßgeblich für diesen Effekt werden ab einem bestimmten Massenanteil entstehende Wirkstoff-Hilfsstoff-Agglomerate verantwortlich gemacht. Diese sollen durch eine bessere Ablösung vom Trägerpartikel und stärkeren Trägheitskräften zu einer höheren Feinpartikeldosis führen. Für einen systematischen Vergleich wurden jeweils 3 Qualitäten von Wirk- und Hilfsstoff miteinander verglichen.

Als in der Pulverinhalation weit verbreiteter Hilfsstoff fand α -Lactose Monohydrat Verwendung. Für die Wirkstoff-Komponente wurde als gängiges β_2 -Sympathomimetikum Salbutamolsulfat gewählt. Daneben wurde für einen Vergleich zwischen einem hydrophilen und einem hydrophoben Wirkstoff zusätzlich Budesonid als ein in der Therapie des Asthma bronchiale übliches Glucocorticoid eingesetzt.

Zur Herstellung entsprechend feiner Qualitäten von Wirk- und Hilfsstoff wurde das gängige Prinzip der Luftstrahlmahlung angewendet. Dabei wurden für Lactose Qualitäten im Größenbereich von 3 bis 6 μm und für Salbutamolsulfat Qualitäten von 1 bis 3 μm und einem Feinanteil von < 70% mit einer möglichst engen Partikelgrößenverteilung hergestellt. Dies machte für beide Materialien eine systematische Evaluierung des Mahlprozesses mittels statistischer Versuchsplanung zur Findung

optimaler Mahlparameter notwendig. Als Ergebnis ergaben sich nach Konditionierung bei 25°C/ 60% rF für Lactose mittlere Partikelgrößendurchmesser von 2,97 µm, 4,33 µm und 5,19 µm, für den Wirkstoff welche von 1,44 µm, 2,15 µm und 2,94 µm.

Im Anschluss an die Mahlung erfolgte eine physiko-chemische Charakterisierung der Ausgangsmaterialien, die insbesondere für Lactose einen nachhaltigen Effekt des Mahlprozesses auf die kristalline Struktur zeigten. Inwieweit sich der kristalline Ausgangszustand wiederherstellt, wurde nicht untersucht. Nach einer Lagerung von 6 Monaten konnte jedoch keine Veränderung im kristallinen Zustand detektiert werden.

Die flussratenabhängige aerodynamische Charakterisierung der Ausgangsqualitäten ergab zunächst im Laserdiffraktometer ein unterschiedliches Verhalten zwischen den beiden Materialien, aber auch zwischen den einzelnen Qualitäten. Dies ist auf eine variierende Agglomeratstärke zurückzuführen, die durch die entsprechende Partikelgröße, Packungsdichte und Separierungsenergie definiert ist. Somit ergab sich mit steigender Partikelgröße für beide Materialien eine höhere Deagglomeration. In Impaktoruntersuchungen von Salbutamolsulfat zeigten sich unter Verwendung von zwei Inhalatoren mit unterschiedlich starken Dispergierfähigkeiten signifikante Unterschiede im Depositionsprofil der 3 Qualitäten. Dies wurde mit differierenden Agglomeratfestigkeiten erklärt. Dabei ergab sich für die feinste Qualität die geringste Inhalatorretention in Verbindung mit der höchsten Deposition im Vorabscheider. Als Erklärung dafür wurde angenommen, dass die festen Agglomerate in intaktem Zustand den Inhalator verlassen, den Rachen ebenfalls passieren und entsprechend im Vorabscheider impaktieren. Diese Erkenntnisse konnten mit pulverrheologischen Untersuchungen korreliert

werden, die ein anderes Fludisierungsprofil mit einer signifikant niedrigeren Gesamtenergie für das feinste Material ergaben. Des Weiteren zeigte diese Qualität eine niedrigere Kompressibilität als die anderen beiden, was ebenfalls auf eine höhere Packungsdichte mit festen Agglomeraten hindeutet, die ein homogenes Bulk ausbilden.

Nachfolgend wurden aus beiden Materialien Mischungen mit dem Turbulenzer hergestellt. Dabei wurden zunächst Untersuchungen zur Herstellung und Konditionierung nach der Herstellung der Mischungen durchgeführt. Diese ergaben eine Mischzeit von 2*10 Minuten mit einem dazwischen liegenden Siebschritt und eine Konditionierung von 24 h bei 25°C/60% rF zum Abbau entstandener triboelektrostatischer Aufladung. Die finalen Mischungen mit Anteilen des Wirkstoffs von 5 bis 75% ergaben Unterschiede in der Mischungsgüte in Abhängigkeit der eingesetzten Partikelgröße. Als Erklärungsansatz wurde eine mögliche Segregation der zwei Komponenten bei Verwendung von Materialien mit unterschiedlich starken Kohäsionskräften angenommen. Die anschließenden Untersuchungen der Deagglomeration mittels Laserdiffraktometer und Impaktor demonstrierten, dass in Abhängigkeit der gewählten Partikelgröße und Konzentration eine gegenseitige Beeinflussung von Lactose und Salbutamolsulfat mit dem Effekt einer verbesserten Deagglomeration möglich ist. Entscheidend hierbei ist jedoch, dass eine gegenseitige Durchdringung beider Materialien gegeben ist, um damit den interpartikulären Abstand in Agglomeraten zu erhöhen. Daraus folgen geringere interpartikuläre Kräfte und ein größeres Porenvolumen, sodass durchströmende Luft eine stärkere Deaggregation ermöglicht. Insgesamt ist daher die Wahl der Ausgangsmaterialien im Hinblick auf deren Kohäsion und der sich daraus ergebenden Pulverstruktur von großer Wichtigkeit, um eine Erhöhung der Deagglomeration zu erzielen. Entsprechend ergab sich

für weniger kohäsive Materialien eine effektive Durchdringung mit lockeren, leicht dispergierbaren partikulären Netzwerken.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde der Einfluss eines Intensivmischers im Vergleich zum Turbula-Mischer untersucht, um auf diese Weise eine intensivere Durchmischung von Lactose und Salbutamolsulfat zu ermöglichen. Zusätzlich wurde mit Budesonid ein hydrophober Wirkstoff getestet. Für beide Wirkstoffe ergab sich unter Verwendung des Intensivmischers eine bessere Mischgüte sowie höhere Deagglomeration. Diese werden mit einer höheren Durchmischung und sich daraus ergebenden veränderten Kontaktintensitäten erklärt. Die Differenzen im aerodynamischen Verhalten der beiden Wirkstoffe wurden mit verschieden starken Adhäsionskräften begründet, die zu einem unterschiedlichen Impaktionsverhalten im Inhalator und Rachen führen.

Zum Abschluss erfolgte die Evaluierung bzw. Weiterentwicklung zweier möglicher Inhalatorkonzepte zur Applikation rein mikronisierter Pulver. Beide Konzepte konnten in ersten Untersuchungen ihr Potential als mögliche Alternativen für Anwendungsbereiche wie die Einmalgabe einer Dosis oder die Gabe im Akutfall zeigen.

6 ABSTRACT

The aim of this work was the preparation, characterisation and aerodynamic evaluation of micronised-only powders for inhalation consisting of drug-alone or drug-excipient powder mixtures. Thus, the influence of the median particle size in narrow size distributions of excipient and active substance on flow rate dependent aerosol dispersion was investigated as a main aim of this study.

The addition of ternary lactose fines to a carrier-based formulation for inhalation is a common strategy to enhance aerosol performance. It is known that a formation of drug-excipient-agglomerates takes place at a certain amount of lactose fines. These agglomerates are believed to achieve higher fine particle delivery by experiencing higher drag forces which increase the detachment from carrier particles and impaction within the inhaler and throat.

α Lactose monohydrate was chosen as ingredient since it is the most commonly used excipient in dry powder inhalation formulations. For the drug component, salbutamol sulphate was selected due to the long experience with this substance in the treatment of asthma disease. In order to compare both a hydrophilic and hydrophobic drug, budesonide was picked additionally since this steroidal is also commonly used in the therapy of asthma.

In order to investigate the influence of median particle size, three qualities of excipient (range of 3 to 6 μm in median size) and active (range of 1 to 3 μm in median size) were produced by jet-milling technique according to a Design of Experiment approach. Subsequently, a physico-chemical characterisation of conditioned material followed which indicated a change in crystallinity for lactose. This was assumed to be stable at room

conditions since storage over 6 months demonstrated no further change in crystallinity.

The flow rate dependent deagglomeration profiles indicated differences in the aerosol dispersion of both components and qualities. Thus, this was attributed to variations in agglomerate and powder structure. Impaction analysis revealed different deposition patterns leading to higher fine particle delivery for the medium and coarse salbutamol quality. Powder rheology measurement results could successfully be correlated to aerosol dispersion data for the finest salbutamol quality demonstrating a distinct fluidisation behavior.

Thereafter, blends of both materials varying in median particle size and drug concentration (5% to 75%) were capable of improving the aerosol performance of both, salbutamol and lactose. An agglomerate modifying effect was thought to be the reason for this behaviour. This agglomerate modifying effect requires a certain particle size to overcome interparticulate forces during blending by an inserting effect within the agglomerate. This led to a better performance for the coarser materials. However, segregation effects during blending for coarse and fine material occurred following less effective aerosol performance. Hence, the possibility of high shear blending was investigated aiming at an improved mixing efficiency with higher homogeneity. These blends showed better aerosol performance compared to turbula blends for both salbutamol and budesonide. These effects were attributed to a greater intercalating effect and modified contact intensities and thus reduced interparticulate forces with greater pores for air flowing through.

Finally, two possible inhaler concepts for the application of micronised-only powders were evaluated and further developed. Both prototypes

demonstrated their potential for certain fields of application e.g. in acute or once-only therapy regime for the resQhaler and propellant-free demand-on and extended medication for the Micronizer.

7 ANHANG

7.1 VERWENDETE HPLC-METHODEN

Tabelle 7-1: HPLC-Methodenbeschreibung Salbutamolsulfat

Mobile Phase	Gemäß Ph. Eur., 2011e
Fluß	1 ml/min
Säule	LichroCART 125-4, Lichrospher RP-18 (5µm) incl. Vorsäule
Wellenlänge	220 nm
Injektionsvolumen	50 µl
Ofentemperatur	30°C
Retentionszeit	ca. 3 min
Kalibrierung	1-80 µg/ml
Probengelöst in	Wasser

Tabelle 7-2: HPLC-Methodenbeschreibung Budesonid

Mobile Phase	75% Methanol; 25% Wasser,
Fluß	0,8 ml/min
Säule	LichroCART 125-4, Lichrospher RP-18 (5µm) incl. Vorsäule
Wellenlänge	248 nm
Injektionsvolumen	100 µl
Ofentemperatur	20°C
Retentionszeit	ca. 4 min
Kalibrierung	1-80 µg/ml
Probengelöst in	Gemisch aus 75% Methanol und 25% Wasser

7.2 VERWENDETE SYMBOLE UND ABKÜRZUNGEN

BUD	Budesonid
CAB	Cohesive-Adhesive-Balance
CCD	Central Composite Design (zentral zusammengesetzter Versuchsplan)
DD	Delivered Dose (Abgegebene Dosis)
DoE	Design of Experiments (Statistische Versuchsplanung)
DPI	Dry Powder Inhaler (Pulverinhalator)
DSC	Differential Scanning Calorimetry (dynamische Differenzkalorimetrie)
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
F _T	Fraktion < 5,2 µm; Trockendispergierung
F _I	Fraktion < 5,2 µm; Inhalatordispergierung
FPD	Feinpartikeldosis (Masse Partikel < 5 µm)
FPF _{ges}	Feinpartikelfraktion basierend auf Gesamtmasse
FPF _{rel}	Feinpartikelfraktion basierend auf Masse im NGI
GIT	Gastrointestinaltrakt
HDPE	High-density Polyethylen
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
Kap.	Kapitel

kV	Kilovolt
l	Liter
µm	Mikrometer
mA	Milliampere
ml	Milliliter
min	Minute
MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter (Mittlerer Massenbezogener Aerodynamischer Durchmesser)
nC	Nanocoulomb
NGI	Next Generation Pharmaceutical Impactor
PAT	Process Analytical Technology
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
pMDI	pressurised Metered Dose Inhaler (Dosieraerosol)
QbD	Quality by Design
Q3, q3	Volumenverteilung mit Mengentyp 3
REM	Rasterelektronenmikroskop
rF	relative Feuchte in %
RT	Raumtemperatur (ca. 21°C)
s	Sekunde
SBS	Salbutamolsulfat
TGV	Teilchengrößenverteilung
T _{on}	Onsettemperatur
T _p	Peaktemperatur
UpM	Umdrehungen pro Minute
VdW-Kraft	Van-der-Waals-Kraft

X_{10}	10%-Quantil der Partikelgrößenverteilung
X_{50}	50%-Quantil der Partikelgrößenverteilung
X_{90}	90%-Quantil der Partikelgrößenverteilung
Θ	Beugungswinkel

7.3 VERWENDETE SUBSTANZEN

Aqua bidestillata	frisch bezogen aus hauseigener Anlage FinnAqua75-E-4, Helsinki, Finnland
Brij 35	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Budesonid	Shanghai Hengtian Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai, China
Glycerol	Caelo GmbH, Hilden, Deutschland
Lactose Lactohale® LH100	DFE Pharma, Goch, Deutschland
Lactose Lactohale® LH300	DFE Pharma, Goch, Deutschland
Methanol	J.T.Baker/ AvantarPerformance Materials B.V., Deventer, Niederlande
Salbutamolsulfat	LusochimicaS.p.A., Peschiera Borromeo, Italien
Triethylamin	Sigma Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland

7.4 VERWENDETE MATERIALIEN

Analysenwaage	Sartorius AG, Göttingen, Deutschland
Kapseln	Qualität aus HPMC; Qualicaps Europe S.A., Madrid, Spanien
Leit-Tabs	Plano GmbH; Wetzlar, Deutschland
Mikrowaage	Mettler Toledo, Gießen, Deutschland
Pipetten inkl. Spitzen	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Spritzen 5ml	Becton Dickinson S.A., Madrid, Spanien
Sterilfilter (0,2 µm)	Machery-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland

7.5 ROHDATEN DER VERWENDETEN STATISTISCHEN VERSUCHSPLÄNE

7.5.1 ROHDATEN AUS KAPITEL 4.1.1.1.1

Run	Std	A: Mahldruck bar	B: Förderdruck bar	X10 µm	X50 µm	X90 µm	Span
1	2	5.0	0.3	0.86	2.89	6.06	1.80
2	4	5.0	0.9	0.92	3.58	8.45	2.10
3	8	4.0	1.0	0.99	4.34	11.07	2.32
4	7	4.0	0.2	0.90	3.21	7.01	1.90
5	9	4.0	0.6	0.99	4.13	8.48	2.05
6	5	2.6	0.6	1.13	6.11	15.67	2.38
7	11	4.0	0.6	0.96	4.01	9.59	2.15
8	10	4.0	0.6	0.94	3.63	8.59	2.11
9	6	5.4	0.6	0.91	3.24	7.00	1.88
10	1	3.0	0.3	1.00	4.10	8.86	1.92
11	3	3.0	0.9	1.16	6.31	17.65	2.61
12	13	4.0	0.6	0.94	3.81	9.05	2.13
13	12	4.0	0.6	0.92	3.63	8.60	2.12

7.5.2 ROHDATEN AUS KAPITEL 4.1.1.2

Run	Std	A: Mahldruck bar	B: Förderdruck bar	C: Zyklen Anzahl	X10 µm	X50 µm	X90 µm	Span	Fraktion ≤ 5,25 µm %
1	5	0.8	0.7	1	1.09	5.12	15.54	2.83	50.96
2	14	2.0	0.4	2	0.82	3.04	8.89	2.65	72.07
3	9	5.0	0.7	1	0.82	2.74	7.71	2.52	77.54
4	26	5.0	0.7	2	0.77	2.22	6.04	2.38	86.13
5	10	5.0	0.7	1	0.80	2.40	6.78	2.49	82.75
6	7	5.0	0.3	1	0.78	2.44	6.86	2.49	82.21
7	16	2.0	1.0	2	0.87	3.32	10.13	2.79	68.4
8	12	5.0	0.7	1	0.81	2.62	7.34	2.49	79.53
9	13	5.0	0.7	1	0.81	2.65	7.48	2.52	78.85
10	25	5.0	0.7	2	0.76	2.23	6.23	2.45	85.05
11	4	8.0	1.0	1	0.82	2.57	7.15	2.46	80.7
12	23	5.0	0.7	2	0.76	2.22	6.15	2.43	85.52
13	19	9.2	0.7	2	0.75	1.81	4.57	2.11	93.53
14	20	5.0	0.3	2	0.75	2.12	5.78	2.38	87.55
15	6	9.2	0.7	1	0.76	2.12	5.89	2.42	87
16	8	5.0	1.1	1	0.81	2.56	7.18	2.49	80.41
17	1	2.0	0.4	1	0.91	3.84	11.33	2.72	63.07
18	17	8.0	1.0	2	0.72	2.00	5.40	2.34	89.38
19	15	8.0	0.4	2	0.75	1.99	5.12	2.2	90.81
20	24	5.0	0.7	2	0.75	2.32	6.37	2.42	84.31
21	3	2.0	1.0	1	0.90	3.60	10.76	2.74	65.55
22	21	5.0	1.1	2	0.77	2.30	6.28	2.39	84.71
23	11	5.0	0.7	1	0.82	2.80	7.73	2.47	77.39
24	22	5.0	0.7	2	0.77	2.35	6.41	2.4	84.05
25	2	8.0	0.4	1	0.78	2.28	6.18	2.37	85.38
26	18	0.8	0.7	2	0.99	4.41	13.43	2.83	56.79

7.5.3 ROHDATEN AUS KAPITEL 4.3.2

Run	Std	A: Umdrehungs- geschwindigkeit	B: Zeit	C: Gehalt SBS		D: Zyklen	Rel. Standardabweichung %
		UpM	s	%	%	Anzahl	
1	23	2750	160	45.5	1	1.50	
2	22	2750	160	45.5	2	0.44	
3	9	500	20	1	2	23.79	
4	13	500	20	90	2	0.69	
5	14	5000	20	90	2	0.26	
6	3	500	300	1	1	24.30	
7	17	2750	160	45.5	1	1.50	
8	4	5000	300	1	1	7.00	
9	12	5000	300	1	2	5.78	
10	6	5000	20	90	1	0.76	
11	11	500	300	1	2	25.44	
12	1	500	20	1	1	58.12	
13	18	2750	160	45.5	2	1.00	
14	10	5000	20	1	2	4.05	
15	16	5000	300	90	2	0.40	
16	15	500	300	90	2	0.50	
17	26	2750	160	45.5	2	0.66	
18	24	2750	160	45.5	2	3.28	
19	7	500	300	90	1	2.93	
20	21	2750	160	45.5	1	1.66	
21	20	2750	160	45.5	2	0.86	
22	8	5000	300	90	1	0.97	
23	19	2750	160	45.5	1	2.05	
24	25	2750	160	45.5	1	2.13	
25	2	5000	20	1	1	6.92	
26	5	500	20	90	1	2.54	

7.5.4 ROHDATEN AUS KAPITEL 4.2.3.4.1

Run	Std	A: Lactose- Qualität µm	B: SBS- Qualität µm	C: Gehalt SBS %	D: Druckabfall kPa	FPGes %	Rachen- deposition %	rel. Vor- abscheider- deposition %
1	2	4.33	2.15	5.00	2.00	6.89	21.71	62.60
2	13	5.19	2.94	5.00	3.94	13.68	24.38	49.46
3	12	5.19	2.94	5.00	3.94	13.38	20.62	52.97
4	5	5.19	1.44	37.90	2.00	4.77	12.26	77.01
5	3	2.97	2.94	15.50	2.00	3.06	13.95	77.07
6	4	5.19	1.44	37.90	2.00	4.61	12.46	77.32
7	10	4.33	2.94	34.39	2.44	9.92	22.95	55.48
8	26	5.19	2.15	75.00	6.00	7.82	18.49	63.52
9	21	2.97	2.94	5.00	6.00	5.19	17.80	69.83
10	6	4.33	2.15	63.10	2.00	4.13	13.88	76.27
11	8	2.97	1.44	75.00	2.00	3.33	9.20	81.06
12	17	4.33	2.15	47.00	4.60	9.24	17.62	64.52
13	23	4.33	2.94	41.75	6.00	10.97	22.85	54.71
14	9	5.19	2.94	75.00	2.00	5.25	18.98	66.86
15	7	2.97	1.44	75.00	2.00	3.40	9.03	81.58
16	14	4.33	1.44	75.00	4.02	6.31	8.97	78.47
17	16	2.97	2.15	36.59	4.20	7.61	18.32	66.06
18	22	2.97	2.94	5.00	6.00	4.39	15.39	72.85
19	19	5.19	1.44	5.00	6.00	6.28	10.46	76.95
20	24	2.97	1.44	75.00	6.00	7.00	12.31	73.45
21	11	4.33	1.44	15.50	3.86	5.39	12.95	75.58
22	25	2.97	1.44	75.00	6.00	6.18	9.45	77.06
23	18	2.97	2.94	75.00	5.40	9.50	21.59	57.77
24	1	2.97	1.44	5.00	2.00	1.12	11.25	85.47
25	15	4.33	2.94	75.00	4.14	11.15	25.47	50.88
26	20	5.19	1.44	5.00	6.00	10.56	11.10	68.63

7.5.5 ROHDATEN AUS KAPITEL 4.2.3.4.2

Run	Std	A: Lactose- Qualität µm	B: SBS- Qualität µm	C: Gehalt-SBS %	D: Druckabfall kPa	F: PFGes %	rel. Rachen- deposition %	DD %	rel. Vor- abscheider- deposition %
1	2	4.33	2.15	5.00	2.00	57.41	12.25	79.56	5.59
2	13	5.19	2.94	5.00	3.94	50.36	19.64	89.16	6.76
3	12	5.19	2.94	5.00	3.94	48.86	19.62	88.31	7.45
4	5	5.19	1.44	37.90	2.00	47.73	12.46	77.42	22.85
5	3	2.97	2.94	15.50	2.00	34.83	18.91	58.51	7.57
6	4	5.19	1.44	37.90	2.00	50.61	10.64	78.39	20.96
7	10	4.33	2.94	34.39	2.44	50.27	19.60	82.94	5.01
8	26	5.19	2.15	75.00	6.00	66.25	14.13	86.97	2.24
9	21	2.97	2.94	5.00	6.00	39.24	27.16	79.69	9.48
10	6	4.33	2.15	63.10	2.00	59.12	9.65	72.83	2.23
11	8	2.97	1.44	75.00	2.00	44.00	11.33	63.10	22.80
12	17	4.33	2.15	47.00	4.60	66.37	13.54	87.58	2.44
13	23	4.33	2.94	41.75	6.00	54.63	21.35	93.43	4.08
14	9	5.19	2.94	75.00	2.00	50.45	18.62	80.24	3.82
15	7	2.97	1.44	75.00	2.00	43.51	10.77	66.36	21.11
16	14	4.33	1.44	75.00	4.02	55.22	8.98	76.52	15.21
17	16	2.97	2.15	36.59	4.20	56.05	15.65	78.60	2.85
18	22	2.97	2.94	5.00	6.00	37.34	28.34	77.27	8.46
19	19	5.19	1.44	5.00	6.00	36.61	10.71	89.54	46.16
20	24	2.97	1.44	75.00	6.00	53.93	10.25	73.54	12.49
21	11	4.33	1.44	15.50	3.86	35.20	9.03	88.66	50.12
22	25	2.97	1.44	75.00	6.00	56.85	9.88	75.36	10.76
23	18	2.97	2.94	75.00	5.40	51.88	24.24	89.85	3.79
24	1	2.97	1.44	5.00	2.00	19.39	14.12	70.96	61.70
25	15	4.33	2.94	75.00	4.14	55.10	20.19	89.86	3.30
26	20	5.19	1.44	5.00	6.00	39.30	10.07	88.20	41.89

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Adi, H.,Larson, I.,Chiou, H.,Young, P.,Traini, D., Stewart, P. (2006): Agglomerate Strength and Dispersion of Salmeterol Xinafoate from Powder Mixtures for Inhalation. In: *Pharmaceutical Research* 23 (11), S. 2556–2565.
- 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. In: *Respiratory Research* 2 (4), S. 198.
- Anderson, Mark J.; Whitcomb, Patrick J. (2007): DOE simplified. Practical tools for effective experimentation. 2nd ed. New York, N.Y: Productivity Press.
- Baldrick, P., Bamford, D. G. (1997): A toxicological review of lactose to support clinical administration by inhalation. In: *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 35 (7), S. 719–733.
- Bauer, Kurt H.; Lippold, Bernhard C.; Egermann, Herbert (2006): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Mit einer Einführung in die Biopharmazie. 8., durchges. und akt. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsges.
- Begat, P.,Morton, D. A. V.,Staniforth, J. N., Price, R. (2004a): The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulations I: Direct Quantification by Atomic Force Microscopy. In: *Pharmaceutical Research* 21 (9), S. 1591–1597.
- Begat, P.,Morton, D. A. V.,Staniforth, J. N., Price, R. (2004b): The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulations II: Influence on Fine Particle Delivery Characteristics. In: *Pharmaceutical Research* 21 (10), S. 1826–1833.

Behara, S. R. B., Kippax, P., Larson, I., Morton, D. A. V., Stewart, P. (2011a): Kinetics of emitted mass—A study with three dry powder inhaler devices. In: *Chemical Engineering Science* 66 (21), S. 5284–5292.

Behara, S. R. B., Kippax, P., McIntosh, M. P., Morton, D. A., Larson, I., Stewart, P. (2011b): Structural influence of cohesive mixtures of salbutamol sulphate and lactose on aerosolisation and de-agglomeration behaviour under dynamic conditions. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 42 (3), S. 210–219.

Behara, S. R. B., Larson, I., Kippax, P., Morton, D. A., Stewart, P. (2011c): An approach to characterising the cohesive behaviour of powders using a flow titration aerosolisation based methodology. In: *Chemical Engineering Science* 66 (8), S. 1640–1648.

Behara, S. R. B., Larson, I., Kippax, P., Stewart, P., Morton, D. A. V. (2012): Insight into pressure drop dependent efficiencies of dry powder inhalers. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 46 (3), S. 142–148.

Bernhard, F. (2006): Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit von Laktose auf die Inhalationseigenschaften interaktiver Pulvermischungen. Dissertation. Universität Kiel.

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

Bridson, R. H., Robbins, P. T., Chen, Y., Westerman, D., Gillham, C. R., Roche, T. C., Seville, J. P. K. (2007): The effects of high shear blending on [alpha]-lactose monohydrate. In: *International Journal of Pharmaceutics* 339 (1-2), S. 84–90.

Brodka-Pfeiffer, K. (2003): Einfluss von Mikronisierungsprozessen auf die physikochemische Stabilität von Pulvern für Inhalationszwecke. Kriterien für die Auswahl von Konditionierungsparametern. Dissertation. Universität Mainz.

Brodka-Pfeiffer, K., Häusler, H., Grass, P., Langguth, P. (2003a): Conditioning following powder micronization: influence on particle growth of salbutamol sulfate. In: *Drug development and industrial pharmacy* 29 (10), S. 1077–1084.

Brodka-Pfeiffer, K., Langguth, P., Gra, P., Häusler, H. (2003b): Influence of mechanical activation on the physical stability of salbutamol sulphate. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (3), S. 393–400.

Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.-P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C. et al. (2006): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Asthma Patients. In: *Pneumologie* 60 (03), S. 1–45.

Carvalho, T. C., Peters, J. I., Williams, R. O. (2011): Influence of particle size on regional lung deposition--what evidence is there? In: *International journal of pharmaceutics* 406 (1-2), S. 1–10.

Chew, N. Y., Bagster, D. F., Chan, H. K. (2000): Effect of particle size, air flow and inhaler device on the aerosolisation of disodium cromoglycate powders. In: *International journal of pharmaceutics* 206 (1-2), S. 75–83.

Chew, N. Y., Chan, H. K. (1999): Influence of particle size, air flow, and inhaler device on the dispersion of mannitol powders as aerosols. In: *Pharmaceutical research* 16 (7), S. 1098–1103.

- Chew, N. Y., Chan, H. K. (2002): Effect of Powder Polydispersibility on Aerosol Generation. In: *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5 (2), S. 162–168.
- Chow, A., Tong, H., Chattopadhyay, P., Shekunov, B. (2007): Particle Engineering for Pulmonary Drug Delivery. In: *Pharmaceutical Research* 24 (3), S. 411-437-437.
- Clark, A. R., Hollingworth, A. M. (1993): The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers--implications for in vitro testing. In: *Journal of aerosol medicine : the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine* 6 (2), S. 99–110.
- Clarke, M. J., Tobyn, M. J., Staniforth, J. N. (2001): The formulation of powder inhalation systems containing a high mass of nedocromil sodium trihydrate. In: *Journal of pharmaceutical sciences* 90 (2), S. 213–223.
- Coates, M. S., Chan, H.-K., Fletcher, D. F., Raper, J. A. (2005): Influence of Air Flow on the Performance of a Dry Powder Inhaler Using Computational and Experimental Analyses. In: *Pharmaceutical Research* 22 (9), S. 1445–1453.
- Cordts, E., Steckel, H. (2012): Capabilities and limitations of using powder rheology and permeability to predict dry powder inhaler performance. In: *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 82 (2), S. 417–423.
- Das, S., Larson, I., Young, P., Stewart, P. (2009): Surface energy changes and their relationship with the dispersibility of salmeterol xinafoate powders for inhalation after storage at high RH. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 38 (4), S. 347–354.

Das, S. C.,Behara, S. R. B.,Bulitta, J. B.,Morton, D. A. V.,Larson, I., Stewart, P. J. (2012): Powder Strength Distributions for Understanding Deagglomeration of Lactose Powders. In: *Pharmaceutical research* 29 (10), S. 2926–2935.

de Boer, A. H.,Chan, H. K., Price, R. (2012): A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: Which are relevant and what interactions to expect? Lactose as a carrier for inhalation products. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (3), S. 257–274.

de Boer, A. H.,Winter, H. M. I., Lerk, C. F. (1996): Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers Part 1. Inhalation characteristics, work of breathing and volunteers' preference in dependence of the inhaler resistance. In: *International Journal of Pharmaceutics* 130 (2), S. 231–244.

Depasquale, R.,Shur, J., Price, R. (2012): The Influence of Post Micronization Conditioning on the Physical and Interfacial Properties of Fluticasone Propionate. In: *Respiratory Drug Delivery 2012*, S. 781–784.

Dickhoff, B. H. J.,de Boer, A. H.,Lambregts, D., Frijlink, H. W. (2003): The effect of carrier surface and bulk properties on drug particle detachment from crystalline lactose carrier particles during inhalation, as function of carrier payload and mixing time. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (2), S. 291–302.

Dickhoff, B. H. J.,Ellison, M. J. H.,de Boer, A. H., Frijlink, H. W. (2002): The effect of budesonide particle mass on drug particle detachment from carrier crystals in adhesive mixtures during inhalation. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (2), S. 245–248.

-
- Dolovich, M. B., Dhand, R. (2010): Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. In: *The Lancet* 377 (9770), S. 1032–1045.
- Eilbeck, J., Rowley, G., Carter, P. A., Fletcher, E. J. (2000): Effect of contamination of pharmaceutical equipment on powder triboelectrification. In: *International journal of pharmaceutics* 195 (1-2), S. 7–11.
- Finlay, Warren H. (2001): The mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols. An introduction. San Diego: Academic Press.
- Freeman Technology (2006): Instruction Manual "Aeration Method". W7015, S. 1–9.
- Friebel, C. (2010): Rationale Entwicklung eines Inhalationssystems. Dissertation. Universität Kiel.
- Frijlink, H. W., de Boer, A. H. (2004): Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. In: *Expert Opinion Drug Delivery* 1 (1), S. 67–86.
- Garnier, S., Petit, S., Mallet, F., Petit, M.-N., Lemarchand, D., Coste, S. et al. (2008): Influence of ageing, grinding and preheating on the thermal behaviour of α -lactose monohydrate. In: *International Journal of Pharmaceutics* 361 (1-2), S. 131–140.
- Grasmeijer, F., Lexmond, A. J., van den Noort, Maarten, Hagedoorn, P., Hickey, A. J., Frijlink, H. W. et al. (2014): New Mechanisms to Explain the Effects of Added Lactose Fines on the Dispersion Performance of Adhesive Mixtures for Inhalation. In: *PLoS ONE* 9 (1-11).
- Grimm, W. (1993): Storage Conditions for Stability Testing in the EC, Japan and USA; the Most Important Market for Drug Products. In: *Drug development and industrial pharmacy* 19 (20), S. 2795–2830.
- Harnby, N. (2000): An engineering view of pharmaceutical powder mixing. In: *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3 (9), S. 303–309.
-

Hartmann, T. (2008): Agglomeration feiner Pulver - Ein neues Verfahren zur Softpellet-Produktion. Dissertation. Universität Kiel.

Heinemann, L. (2008): The failure of exubera: are we beating a dead horse? In: *Journal of diabetes science and technology* 2 (3), S. 518–529.

Heinemann, L., Scheuch, G., Heise, T. (2008): Inhaled Insulin: Take a Deep Breath, but how? In: *Journal of Diabetes Science and Technology* 2 (2), S. 297–299.

Hersey, J. A. (1975): Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice. In: *Powder Technology* 11 (1), S. 41–44.

Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C. F., Stahlhofen, W. (1986): Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 [μ]m. In: *Journal of Aerosol Science* 17 (5), S. 811–825.

Hickey, Anthony J. (2004): *Pharmaceutical inhalation aerosol technology*. 2nd ed., rev. and expanded. New York: M. Dekker (Drugs and the pharmaceutical sciences, v. 134).

Islam, N., Gladki, E. (2008): Dry powder inhalers (DPIs)--a review of device reliability and innovation. In: *International journal of pharmaceutics* 360 (1-2), S. 1–11.

Jones, M., Price, R. (2006): The Influence of Fine Excipient Particles on the Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulations. In: *Pharmaceutical Research* 23 (8), S. 1665–1674.

Jones, M. D., Harris, H., Hooton, J. C., Shur, J., King, G. S., Mathoulin, C. A. et al. (2008a): An investigation into the relationship between carrier-based dry powder inhalation performance and formulation cohesive–adhesive force balances. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (2), S. 496–507.

Jones, M. D., Hooton, J. C., Dawson, M. L., Ferrie, A. R., Price, R. (2008b): An Investigation into the Dispersion Mechanisms of Ternary Dry Powder Inhaler Formulations by the Quantification of Interparticulate Forces. In: *Pharmaceutical Research* 25 (2), S. 337–348.

Joshi, V., Dwivedi, S., Ward, G. H. (2002): Increase in the Specific Surface Area of Budesonide During Storage Postmicronization. In: *Pharmaceutical Research* 19 (1), S. 7-12-12.

Kaialy, W., Ticehurst, M., Nokhodchi, A. (2012): Dry powder inhalers: Mechanistic evaluation of lactose formulations containing salbutamol sulphate. In: *International Journal of Pharmaceutics* 423 (2), S. 184–194.

Karner, S., Urbanetz, N. A. (2011): The impact of electrostatic charge in pharmaceutical powders with specific focus on inhalation-powders. In: *Journal of Aerosol Science* 42 (6), S. 428–445.

Karner, S., Urbanetz, N. A. (2012): Arising of electrostatic charge in the mixing process and its influencing factors. In: *Powder Technology* 226 (0), S. 261–268.

Kendall, K., Stainton, C. (2001): Adhesion and aggregation of fine particles. In: *Powder Technology* 121 (2-3), S. 223–229.

Kleppmann, W. (2011): Taschenbuch Versuchsplanung. Produkte und Prozesse optimieren. In: *Taschenbuch Versuchsplanung*.

Kohlhäufel, M. (2007): Understanding Clinical Aerosol Therapy: Physiological Aspects of the Respiratory System and Current Inhalation Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics. In: *Pulmonary Drug Delivery. Basics, applications and opportunities for small molecules and biopharmaceutics*. Unter Mitarbeit von K. Bechtold-

Peters und H. Luessen. Aulendorf: ECV, Editio Cantor Verlag (APV pharma reflexions, v. 2), S. 16–45.

Kulkarni, Pramod; Baron, Paul A.; Willeke, Klaus (2011a): Aerosol measurement. Principles, techniques, and applications. 3rd ed. Hoboken, N.J.: Wiley.

Kulkarni, Pramod; Baron, Paul A.; Willeke, Klaus (2011b): Aerosol measurement. Principles, techniques, and applications. 3rd ed. Hoboken, N.J.: Wiley.

Kurten, H., Rumpf, H. (1966): Strömungsverlauf und Zerkleinerungsbedingungen in der Spiralstrahlmühle. In: *Chemie-Ing.-Techn.* 38 (11), S. 1187–1192.

Kwok, P. C. L., Chan, H.-K. (2008): Effect of relative humidity on the electrostatic charge properties of dry powder inhaler aerosols. In: *Pharmaceutical research* 25 (2), S. 277–288.

Larhrib, H., Martin, G. P., Marriott, C., Prime, D. (2003): The influence of carrier and drug morphology on drug delivery from dry powder formulations. In: *International Journal of Pharmaceutics* 257 (1-2), S. 283–296.

List, Paul Heinz (1985): Arzneiformenlehre. Ein Lehrbuch für Pharmazeuten. 4., durchgesehene Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Louey, M., van Oort, M., Hickey, A. (2004a): Aerosol Dispersion of Respirable Particles in Narrow Size Distributions Produced by Jet-Milling and Spray-Drying Techniques. In: *Pharmaceutical Research* 21, S. 1200–1206.

Louey, M. D., Stewart, P. J. (2002): Particle Interactions Involved in Aerosol Dispersion of Ternary Interactive Mixtures. In: *Pharmaceutical Research* 19, S. 1524–1531.

Louey, M. D., van Oort, M., Hickey, A. J. (2004b): Aerosol dispersion of respirable particles in narrow size distributions using drug-alone and lactose-blend formulations. In: *Pharmaceutical research* 21 (7), S. 1207–1213.

Lucas, P., Staniforth, J. (1998): Protein Deposition from Dry Powder Inhalers: Fine Particle Multiplets as Performance Modifiers. *Pharmaceutical Research*, zuletzt aktualisiert am 06.09.2001, zuletzt geprüft am 20.05.2010.

Malcolmson, R. J., Embleton, J. K. (1998): Dry powder formulations for pulmonary delivery. In: *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (9), S. 394–398.

Müller, T.; Schiewe, J.; Smal, R.; Weiler, C.; Steckel, H. (2013): Preparation and characterization of crystalline, semi-crystalline and fully amorphous powders of hydrophilic and lipophilic active pharmaceutical ingredients. In: *DDL24*.

Mutschler, Ernst (2008): *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie.* 9., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

N.N. (2014c): EN Turbula Leaflet. Hg. v. Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz. Online verfügbar unter <http://www.wab.ch/fileadmin/redaktion/downloads/prospekt/Turbula.pdf>.

N.N. (2014b): Fachinfo Miflonide 200/400 µg. Hg. v. Rote Liste Service GmbH. Online verfügbar unter www.fachinfo.de.

N.N. (2014a): Präparatelite Broncholytika/Antiasthmatika. Hg. v. Rote Liste Service GmbH. Online verfügbar unter www.rote-liste.de.

N.N. (1999): Guidance for Industry - Blend Uniformity Analysis. Draft Guidance, S. 1-7.

Ng, W. K.,Kwek, J. W., Tan, Reginald B H (2008): Anomalous particle size shift during post-milling storage. In: *Pharmaceutical research* 25 (5), S. 1175-1185.

Nürnberg, Eberhard; Baumann, W. (1991): Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. 5., vollst. Neubearb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.

Nykamp, G.,Carstensen, U., Müller, B. W. (2002): Jet milling--a new technique for microparticle preparation. In: *International Journal of Pharmaceutics* 242 (1-2), S. 79-86.

Palacio, M. A.,Cuffini, S.,Badini, R.,Karlsson, A., Palacios, S. M. (2007): Solid-state characterization of two polymorphic forms of R-albuterol sulfate. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 43 (4), S. 1531-1534.

Parrott, E. L. (1974): Milling of pharmaceutical solids. In: *J. Pharm. Sci.* 63 (6), S. 813-829.

Patton, J. S., Byron, P. R. (2007): Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 6 (1), S. 67-74.

Pfeffer, J. (2011): Entwicklung inhalierbarer lyophilisierter Proteinformulierungen und geeigneter Inhalationssysteme. Dissertation. Universität Kiel.

Ph. Eur. (2011a): 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen. Europäisches Arzneibuch 7.0, amtliche deutsche Ausgabe, S. 384–399.

Ph. Eur. (2011c): 2.9.23 Bestimmung der Dichte von Feststoffen mit Hilfe von Gaspyknometern. Europäisches Arzneibuch 7.0, amtliche deutsche Ausgabe, S. 404–405.

Ph. Eur. (2011e): Monographie Salbutamolsulfat. Europäisches Arzneibuch 7.0, amtliche deutsche Ausgabe, S. 4353–4356.

Ph. Eur. (2011b): Zubereitungen zur Inhalation - Inhalanda. Europäisches Arzneibuch 7.0, amtliche deutsche Ausgabe, S. 1121–1126.

Pilcer, G., Amighi, K. (2010): Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. In: *International Journal of Pharmaceutics* 392 (1-2), S. 1–19.

Pilcer, G., Wauthoz, N., Amighi, K. (2012): Lactose characteristics and the generation of the aerosol. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (3), S. 233–256.

Price, R., Young, P. M., Edge, S., Staniforth, J. N. (2002): The influence of relative humidity on particulate interactions in carrier-based dry powder inhaler formulations. In: *International Journal of Pharmaceutics* 246 (1-2), S. 47–59.

Rumpf, H. (1959): Beanspruchungstheorie der Prallzerkleinerung. In: *Chemie-Ing.-Techn.* 31 (5), S. 323–337.

Rumpf, H. (1960): Prinzipien der Prallzerkleinerung und ihre Anwendung bei der Strahlmahlung. In: *Chemie-Ing.-Techn.* 32 (3).

Shariare, M. H., Matas, M. de, York, P., Shao, Q. (2011): The impact of material attributes and process parameters on the micronisation of lactose

monohydrate. In: *International Journal of Pharmaceutics* 408 (1-2), S. 58–66.

Shur, J., Harris, H., Jones, M. D., Kaerger, J. S., Price, R. (2008): The role of fines in the modification of the fluidization and dispersion mechanism within dry powder inhaler formulations. In: *Pharmaceutical research* 25 (7), S. 1631–1640.

Steckel, H. (2007): Excipients. Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics. In: *Pulmonary Drug Delivery. Basics, applications and opportunities for small molecules and biopharmaceutics.* Unter Mitarbeit von K. Bechtold-Peters und H. Luessen. Aulendorf: ECV, Editio Cantor Verlag (APV pharma reflexions, v. 2), S. 162–175.

Steckel, H., Bolzen, N. (2004): Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations. In: *International Journal of Pharmaceutics* 270 (1-2), S. 297–306.

Steckel, H., Wagenseil, L. (2012): Design Verification of a Novel Reservoir Dry Powder Inhaler to Reduce Inhaler Misuse By Patients. In: *Respiratory Drug Delivery 2012*, S. 479–484.

Stewart, P. (2010): Cohesive behaviour of lactose - its influence on aerosolisation under varying air flows. Parma, 28.09.2010.

Storey, Richard A.; Ymen, Ingvar (2011): Solid state characterization of pharmaceuticals. Chichester, UK: John Wiley & Sons.

Tay, T., Das, S., Stewart, P. (2010): Magnesium stearate increases salbutamol sulphate dispersion: What is the mechanism? In: *International Journal of Pharmaceutics* 383 (1-2), S. 62–69.

- Telko, M. J. a. H. A. J. (2005): Dry powder inhaler formulation. In: *Respiratory Care* 50 (9).
- Thews, Gerhard; Vaupel, Peter; Mutschler, Ernst (1999): Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen. 5., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsges.
- Thiel, C. G. (1996): From Susie's Question to CFC Free: An Inventor's Perspective on Forty Years of MDI Development and Regulation. In: *Respiratory Drug Delivery V*, S. 115–124.
- Timmermann, I.-L.,Steckel, H., Trunk, M. (2006): Assessing the re-crystallization behaviour of amorphous lactose using the RH-perfusion cell. In: *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 64 (1), S. 107–114.
- Tong, Z. B.,Yang, R. Y.,Chu, K. W.,Yu, A. B.,Adi, S., Chan, H. K. (2010): Numerical study of the effects of particle size and polydispersity on the agglomerate dispersion in a cyclonic flow. In: *Chemical Engineering Journal* 164 (2-3), S. 432–441.
- Tortora, Gerard J.; Derrickson, Bryan H. (2006): Anatomie und Physiologie. Weinheim: Wiley-VCH.
- Tuley, R.,Shrimpton, J.,Jones, M. D.,Price, R.,Palmer, M., Prime, D. (2008): Experimental observations of dry powder inhaler dose fluidisation. In: *International journal of pharmaceuticals* 358 (1-2), S. 238–247.
- Usmani, O. S.,Biddiscombe, M. F., Barnes, P. J. (2005): Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 172 (12), S. 1497–1504.

Vatsaraj, N. B., Gao, D., Kowalski, D. L. (2003): Optimization of the Operating Conditions of a lab scale Aljet mill using Lactose and Sucrose: A Technical Note. In: *AAPS PharmSciTech* 4 (2), S. 1–6.

Voigt, Rudolf; Fahr, Alfred (2000): Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf; mit ... 104 Tabellen. 9., völlig überarb. Aufl. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl. (Wissen & Praxis).

Wagenseil, L.; Steckel, H. (2011): Optimization and performance of the resQhaler - a single-use disposable dry powder inhaler. In: *DDL22*.

Wagenseil, L.; Steckel, H. (2012): Formulation optimization and performance of the Micronizer - a novel active dry powder inhaler. In: *DDL23*.

Ward, G. H., Schultz, R. K. (1995): Process-Induced Crystallinity Changes in Albuterol Sulfate and Its Effect on Powder Physical Stability. In: *Pharmaceutical Research* 12 (5), S. 773-779-779.

Watanabe, H., Ghadiri, M., Matsuyama, T., Ding, Y. L., Pitt, K. G., Maruyama, H. et al. (2007): Triboelectrification of pharmaceutical powders by particle impact. In: *International journal of pharmaceutics* 334 (1-2), S. 149–155.

Weibel, E. R. (1963): Morphometry of the human lung. Berlin: Springer-Verlag.

Young, P., Sung, A., Traini, D., Kwok, P., Chiou, H., Chan, H.-K. (2007a): Influence of Humidity on the Electrostatic Charge and Aerosol Performance of Dry Powder Inhaler Carrier based Systems. In: *Pharmaceutical Research* 24 (5), S. 963-970-970.

Young, P. M., Chan, H.-K., Chiou, H., Edge, S., Tee, T. H. S., Traini, D. (2007b): The influence of mechanical processing of dry powder inhaler carriers on drug aerosolization performance. In: *J. Pharm. Sci.* 96 (5), S. 1331–1341.

Young, P. M., Price, R. (2004): The influence of humidity on the aerosolisation of micronised and SEDS produced salbutamol sulphate. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 22 (4), S. 235–240.

Young, P. M., Price, R., Tobyn, M. J., Buttrum, M., Dey, F. (2003): Effect of humidity on aerosolization of micronized drugs. In: *Drug development and industrial pharmacy* 29 (9), S. 959–966.

Yu, L. X. (2008): Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. In: *Pharmaceutical Research* 25 (4), S. 781–791.

Zanen, P., Go, L. T., Lammers, J.-W. J. (1996): Optimal particle size for β_2 agonists and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. In: *Thorax* (51), S. 977–980.

Zeng, X. M.; Martin, G. P.; Marriott, C. (2001): Particulate Interactions in Dry Powder Formulations for Inhalation. 1 Band: Taylor & Francis.

Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C., Pritchard, J. (2000): The influence of crystallization conditions on the morphology of lactose intended for use as a carrier for dry powder aerosols. In: *The Journal of pharmacy and pharmacology* 52 (6), S. 633–643.

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. In: *International Journal of Pharmaceutics* 176 (1), S. 99–110.

Zeng, X. M., Martin, G. P., Tee, S.-K., Ghoush, A. A., Marriott, C. (1999): Effects of particle size and adding sequence of fine lactose on the deposition of salbutamol sulphate from a dry powder formulation. In: *International Journal of Pharmaceutics* 182 (2), S. 133–144.

Zeng, X.-M., MacRitchie, H. B., Marriott, C., Martin, G. P. (2007): Humidity-induced changes of the aerodynamic properties of dry powder aerosol formulations containing different carriers. In: *International Journal of Pharmaceutics* 333 (1-2), S. 45–55.

Zhou, Q. T., Armstrong, B., Larson, I., Stewart, P. J., Morton, D. A. V. (2010): Understanding the influence of powder flowability, fluidization and de-agglomeration characteristics on the aerosolization of pharmaceutical model powders. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 40 (5), S. 412–421.

DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Steckel, für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die gewährten Freiheiten bei der Bearbeitung meines Promotionsthemas bedanken. Seine unkomplizierte Art, sein stets offenes Ohr für Fragen und seine ständige Diskussionsbereitschaft haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Dank ihm war es auch immer wieder möglich, durch Besuche von verschiedenen Firmen und Institutionen im Rahmen der „Klassenfahrt“ und von Vorträgen externer Gäste einen anderen Blick in den Schmelztiegel der Galenik zu werfen.

Herrn Prof. Dr. Kunze danke ich für die unkomplizierte Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein nächster Dank gilt euch, liebe TAs. Mit eurer ständigen Hilfsbereitschaft und eurer positiven, humorvollen Art habt ihr mir den Arbeitsalltag immer erleichtert. Ich werde euch und die vielen netten Gespräche sehr vermissen.

Einen weiteren Dank möchte ich an die gute Seele des Instituts Rüdi aussprechen für die Messungen am Röntgendiffraktometer, die hervorragenden Graphiken und die vielen Anekdoten, an denen du mich hast teilhaben lassen.

Dirk danke ich für die ständige Hilfsbereitschaft bei technischen Problemen aller Art und auch die ein der andere Plauderei über Gott und die Welt. Er hat meine teils ungenauen „Wünsche“ immer besser umgesetzt, als ich es mir je erdenken konnte.

Kalle möchte ich für die sehr schnelle Hilfe bei technischen Problemen aller Art danken.

Arne, Detlef und Volkmar möchte ich danken für die schnelle und kompetente Lösung von Hard-und Software-Problemen.

Mathias möchte ich für die sehr guten REM-Aufnahmen danken.

Dr. Stefan Karner von der TU Graz danke ich für die durchgeführten Elektrostatik-Messungen.

Ann-Kathrin danke ich für die gute Arbeit und das nette Miteinander bei der Weiterentwicklung des Aespira-Inhalators.

Gereon möchte ich für seine sehr gute Freundschaft danken. Klasse, dass wir uns nach der gemeinsamen Schulzeit wieder im hohen Norden getroffen haben. Besonders werde ich die vielen tiefsinnigen (und oftmals auch völlig flachen) Gespräche mit dir vermissen. Ich weiss, dass ich immer auf dich zählen kann.

Den Mitgliedern des Kleeblatts (wie wir als Neuankömmlinge im Arbeitskreis von Altkollegen getauft wurden) „Killer“ Eike und „Forscher“ Simon möchte ich für ihre stets guten Ratschläge und die netten Gespräche meinen Dank aussprechen. Ihr seid mir während der Promotion zu guten Freunden geworden. Außerdem danke an dich, Eike, für das Korrekturlesen meiner Arbeit. Du hattest sicherlich noch andere „Baustellen“ in Form deiner Disputation und umso höher rechne ich dir an, dass du die Arbeit kritisch gelesen hast.

Meinem Kumpel Thorsten danke ich für die vielen ausgleichenden Stunden beim Fitness.

Phillip danke ich für die Hilfe in Sachen Word.

An dieser Stelle möchte ich allen aktuellen und ehemaligen Kollegen danken für das wirklich angenehme Arbeitsklima und den guten

Zusammenhalt im Arbeitskreis, zu dem jeder Einzelne von euch beigetragen hat.

Meinen Eltern möchte ich für die bedingungslose Unterstützung während meiner Promotion, ihren Glauben an mich und die vielen Ablenkungen vom Promotionsalltag danken. Durch sie gelang es mir, den Blick für das Gesamte zu wahren.

Meinem Bruder Malte und seiner Freundin Tina möchte ich für ihr stets offenes Ohr und die guten Ratschläge danken.

Meiner Freundin Ines danke ich von ganzem Herzen für ihre Liebe und ihre immerwährende Unterstützung. Sie hat mir mit ihrer positiven Art über so manch ernüchternde Zeit hinweggeholfen.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Nachname	Wagenseil
Vorname	Lars
Geburtsdatum	06. Dezember 1984
Geburtsort	Giessen
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

08/1991 – 07/1995	Grundschulen Langgöns und Kirchgöns
08/1995 – 06/2004	Weidiggymnasium Butzbach
06/2004	Abitur

Studium der Pharmazie

10/2004 – 10/2008	Philipps-Universität Marburg
12/2009	Approbation als Apotheker

Berufliche Erfahrung

09/2007	Praktikum bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach/Riss
11/2008 – 04/2009	Pharmazeut im Praktikum bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach/Riss
05/2009 – 10/2009	Pharmazeut im Praktikum in der Goethe Apotheke, Linden
03/2010	Pharmatech GmbH, Kiel
seit 04/2010	Promotion am Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel, Abteilung Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie

ERKLÄRUNG NACH § 8 DER PROMOTIONSORDNUNG

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

Lars Wagenseil