

# **Einfluss von Lactosefeinanteilen in interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Mats Hertel**

Kiel, 2018

Erster Gutachter: Prof. Dr. Hartwig Steckel  
Zweite Gutachterin: Prof. Dr. Regina Scherließ

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Juni 2018  
Zum Druck genehmigt: 01. Juni 2018

gez. Prof. Dr. Natascha Oppelt, Dekan

*Ein Gelehrter in seinem Laboratorium ist nicht nur ein Techniker;  
er steht auch vor den Naturgesetzen wie ein Kind vor der Märchenwelt.*

*(Marie Curie)*

*Meinem Onkel Achim gewidmet.*

## **Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:**

### **Wissenschaftliche Artikel**

- Kobler, M., Hertel, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., Influence of storage conditions on micronized lactose and the resulting ternary dry powder inhaler formulations, in: Dalby, R.N. (Ed.), Respiratory Drug Delivery 2018, Tucson, Arizona, Vereinigte Staaten von Amerika, Band 2, Seiten 447-450 (2018)
- Hertel, M., Schwarz. E., Kobler, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., Powder flow analysis: A simple method to indicate the ideal amount of lactose fines in dry powder inhaler formulations, in: International Journal of Pharmaceutics, Band 535, Seiten 59-67 (2018)
- Hertel, M., Schwarz. E., Kobler, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., The influence of lactose fines in dry powder inhaler formulations: A study of the extent to which micronized lactose fines may improve dispersion behavior of DPI formulations, in: Inhalation Magazine, Auflage 11, Band 6, Seiten 22-26 (2017)
- Hertel, M., Schwarz. E., Kobler, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., The influence of high shear mixing on ternary dry powder inhaler formulations, in: International Journal of Pharmaceutics, Band 534, Seiten 242-250 (2017)
- Hertel, M., Schwarz. E., Kobler, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., An easy method to indicate the ideal amount of lactose fines in dry powder inhaler formulations, in: Dalby, R.N. (Ed.), RDD Europe 2017, Antibes, Frankreich, Band 2, Seiten 189-194 (2017)
- Dogru, M., Hertel, M., Littringer, E.M., Schwarz. E., Scherließ, R., Steckel, H., Investigating the effect of mixing parameters and mixer type on the performance of ternary dry powder inhaler formulations, in: Dalby, R.N. (Ed.), RDD Asia 2016, Goa, Indien, Band 1, Seiten 237-242 (2016)
- Littringer, E.M., Hertel, M., Hauptstein, S., Dogru, M., Schwarz. E., Scherließ, R., Steckel, H., The influence of high shear mixing parameters on the performance of ternary dry powder inhaler formulations, in: Dalby, R.N. (Ed.), Respiratory Drug Delivery 2016, Scottsdale, Arizona, Vereinigte Staaten von Amerika, Band 2, Seiten 419-424 (2016)

## **Konferenzbeiträge**

### **Vorträge**

- Hertel, M., The use of excipients in pulmonary drug delivery, APV/IPEC Europe Excipient Conference 2017, Berlin, Deutschland, 20.09.2017
- Hertel, M., Schwarz, E., Kobler, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., An easy method to indicate the ideal amount of lactose fines in dry powder inhaler formulations, 9<sup>th</sup> Polish - German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Krakau, Polen, Kurzvortrag ausgewählter Poster, 27.05.2017
- Hertel, M., Schwarz, E., Littringer, E.M., Dogru, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., Influence of blender type on the performance of ternary dry powder inhaler formulations, Drug Delivery to the Lungs 27, Edinburgh, Schottland, Finalist des Pat Burnell New Investigator Awards, 08.12.2016

### **Posterpräsentationen**

- Hertel, M., Schwarz, E., Kobler, M., Hauptstein, S., Steckel, H., Scherließ, R., Influence of storage conditions on ternary dry powder inhaler formulations, Drug Delivery to the Lungs 2017, Edinburgh, Schottland, Dezember 2017
- Hertel, M., Schwarz, E., Littringer, E.M., Dogru, M., Hauptstein, S., Scherließ, R., Steckel, H., Influence of fines on commercial lactose carriers and their dry powder inhalation performance, 10<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Technology, Glasgow, Schottland, April 2016
- Hertel, M., Schwarz, E., Littringer, E.M., Dogru, M., Hauptstein, S., Scherließ, R., Steckel, H., Influence of fines on commercial lactose carriers and their dry powder inhalation performance, Drug Delivery to the Lungs 26, Edinburgh, Schottland, Dezember 2015
- Hertel, M., Schwarz, E., Littringer, E.M., Dogru, M., Steckel, H., High shear mixing: The relationship between blending order and ternary dry powder inhalation performance, 20<sup>th</sup> Congress of the Aerosol Society for Aerosols in Medicine, München, Deutschland, Juni 2015

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

<b>1 <u>Einleitung und Zielsetzung</u></b> .....	<b>1</b>
1.1 Einleitung .....	1
1.2 Zielsetzung .....	3
<b>2 <u>Theoretischer Hintergrund</u></b> .....	<b>4</b>
2.1 <b>Grundlagen der pulmonalen Applikation</b> .....	<b>4</b>
2.1.1 Aufbau und Funktion des menschlichen Respirationstrakts.....	4
2.1.2 Therapieziele pharmazeutischer Aerosole .....	4
2.2 <b>Inhalative Applikationsmöglichkeiten</b> .....	<b>6</b>
2.2.1 Vernebler .....	8
2.2.2 Normaldruck-Dosierinhalatoren.....	8
2.2.3 Druckgas-Dosierinhalatoren.....	9
2.2.4 Pulverinhalatoren .....	10
2.3 <b>Interpartikuläre Wechselwirkungen</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Van-der-Waals-Kräfte .....	15
2.3.2 Elektrostatische Kräfte .....	15
2.3.3 Kapillarkräfte .....	16
2.3.4 Mechanische Verzahnung und Reibungskräfte .....	16
2.3.5 Gravitationskräfte.....	16
2.4 <b>Einflüsse auf die interpartikulären Wechselwirkungen</b> .....	<b>17</b>
2.4.1 Physikochemische Eigenschaften .....	17
2.4.1.1 Partikelgröße und -morphologie .....	17
2.4.1.2 Oberflächenrauheit.....	18
2.4.1.3 Kristallinität und Polymorphismus.....	18
2.4.2 Luftfeuchtigkeit.....	19
2.4.3 Verfahrenstechniken bei der Herstellung interaktiver Pulvermischungen .....	19
2.4.3.1 Mischprozess .....	19
2.4.3.2 Abfüllung und Verpackung .....	20
2.5 <b>Hypothesen zur Wirkungsweise von Lactosefeinanteilen</b> .....	<b>22</b>
2.5.1 Absättigung von „active sites“ .....	22
2.5.2 Agglomeratbildung .....	23
2.5.3 Puffereffekt .....	24
2.5.4 Änderung des Fluidisierungsverhaltens.....	25
2.5.5 Zusammenspiel der Mechanismen.....	26
<b>3 <u>Materialien</u></b> .....	<b>27</b>



---

<b>3.1</b>	<b>Verwendete Substanzen</b> .....	<b>27</b>
3.1.1	Lactose .....	27
3.1.2	Salbutamolsulfat .....	28
3.1.3	Budesonid .....	30
<b>3.2</b>	<b>Verwendete Pulverinhalatoren</b> .....	<b>31</b>
3.2.1	Novolizer® .....	31
3.2.2	Cyclohaler® .....	32
<b>4</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Methoden zur Herstellung</b> .....	<b>33</b>
4.1.1	Luftstrahlmahlung der Lactose .....	33
4.1.2	Mischen der Pulverbestandteile .....	34
4.1.2.1	Turbula®-Mischer .....	34
4.1.2.2	Picomix®-Intensivmischer .....	35
4.1.3	Konditionierung der Pulvermischungen .....	36
<b>4.2</b>	<b>Methoden zur Charakterisierung</b> .....	<b>37</b>
4.2.1	Mischungsgüte und Arzneistoffwiederfindung .....	37
4.2.2	Laserdiffraktometrie .....	37
4.2.2.1	Partikelgrößenverteilung (HELOS/RODOS) .....	38
4.2.2.2	Relative Deagglomeration (HELOS/INHALER) .....	39
4.2.3	Pulverrheologie .....	40
4.2.3.1	Fluidisierungsenergie (Belüftungstest) .....	40
4.2.3.2	Permeabilität (Permeabilitätstest).....	43
4.2.3.3	Konditionierte Schüttdichte.....	44
4.2.3.4	Kohäsivität (Scherzelle) .....	44
4.2.4	Dosierfähigkeit (Novolizer®) .....	46
4.2.5	Aerodynamische Charakterisierung von Pulvern .....	46
4.2.6	Bildgebende Verfahren .....	49
4.2.6.1	Rasterelektronenmikroskopie.....	49
4.2.6.2	Bildanalyse (QICPIC) .....	50
4.2.7	Partikeldichte (Heliumpyknometer).....	51
4.2.8	Spezifische Oberfläche (BET-Methode) .....	52
4.2.9	Oberflächenrauheitsindex (SRI) .....	54
4.2.10	Oberflächenenergie (inverse Gaschromatographie) .....	55
<b>4.3</b>	<b>Methoden zur Statistik</b> .....	<b>58</b>
4.3.1	Statistische Versuchsplanung .....	58
4.3.2	Generelle statistische Betrachtungen .....	58

---

<b>5 Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>60</b>
<b>5.1 Einfluss der Lagerbedingungen</b> .....	<b>60</b>
5.1.1 Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf die physikochemischen Eigenschaften von Lactosefeinanteilen .....	60
5.1.2 Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf interaktive Mischungen .....	65
5.1.2.1 Verwendung von nicht-konditionierten Lactosefeinanteilen .....	65
5.1.2.2 Verwendung von konditionierten Lactosefeinanteilen .....	67
5.1.3 Reproduzierbarkeit der aerodynamischen Charakterisierung bei Umgebungsbedingungen .....	69
5.1.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	71
<b>5.2 Einfluss des Mischprozesses</b> .....	<b>73</b>
5.2.1 Einfluss der Mischreihenfolge .....	73
5.2.2 Einfluss der Mischparameter .....	83
5.2.2.1 Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit .....	84
5.2.2.2 Einfluss der Mischdauer .....	90
5.2.2.3 Übertragene Gesamtenergie .....	95
5.2.3 Einfluss des Mischers .....	101
5.2.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	107
<b>5.3 Einfluss der Konzentration an Lactosefeinanteilen</b> .....	<b>109</b>
5.3.1 Messung der Fluidisierungsenergie.....	112
5.3.2 Messung der Permeabilität.....	117
5.3.3 Messung des Dispergierverhaltens .....	118
5.3.4 Korrelation der rheologischen Messungen mit dem Dispergierverhalten .....	122
5.3.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	125
<b>5.4 Einfluss der Agglomeratstärke</b> .....	<b>127</b>
5.4.1 Einfluss des Inhalators .....	127
5.4.2 Einfluss des Wirkstoffes .....	129
5.4.3 Einfluss der Partikelgröße der Lactosefeinanteile.....	135
5.4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	141
<b>6 Zusammenfassung der Arbeit</b> .....	<b>143</b>
<b>7 Ausblick</b> .....	<b>146</b>
<b>8 Abstract (english version)</b> .....	<b>148</b>
<b>9 Anhang</b> .....	<b>150</b>
<b>9.1 HPLC Methoden</b> .....	<b>150</b>
9.1.1 Salbutamolsulfat .....	150

---

9.1.2 Budesonid.....	151
<b>9.2 Verwendete Substanzen.....</b>	<b>152</b>
<b>9.3 Verwendete Abkürzungen .....</b>	<b>153</b>
<b>9.4 Verwendete Einheiten.....</b>	<b>155</b>
<b>9.5 Verwendete Formelzeichen.....</b>	<b>156</b>
<b><u>10 Literaturverzeichnis.....</u></b>	<b><u>159</u></b>

## 1 Einleitung und Zielsetzung

### 1.1 Einleitung

Hunderte Millionen Menschen leiden täglich an chronischen Atemwegserkrankungen. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben derzeit 235 Millionen Menschen Asthma bronchiale, 64 Millionen Menschen eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Millionen weitere Menschen leiden an einer anderen, oftmals undiagnostizierten, chronischen Atemwegserkrankung [1]. Hiervon sterben jedes Jahr 3 Millionen Menschen alleine an COPD. Das entspricht schätzungsweise 6 % aller weltweiten Todesfälle, wobei mehr als 90 % der COPD-Todesfälle in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen auftreten. Es wird prognostiziert, dass diese Zahlen in den kommenden Jahren aufgrund der erhöhten Feinstaubbelastungen, des weitverbreiteten Zigarettenkonsums und der steigenden Lebenserwartung stetig zunehmen werden [1]. Im Jahre 2030 wird die COPD wahrscheinlich weltweit die dritthäufigste Todesursache sein. Nach den jüngsten Schätzungen der WHO, die im Dezember 2016 veröffentlicht wurden, gab es im Jahr 2015 außerdem 383.000 Todesfälle aufgrund von Asthma bronchiale. Innerhalb der Europäischen Union (EU) sind Lungenerkrankungen für insgesamt 12,5 % aller Todesfälle (600.000 Todesfälle) und 6 Millionen Krankenhausaufnahmen verantwortlich [2]. Hierdurch entstanden Kosten in Höhe von schätzungsweise 380 Milliarden Euro. Während 55,0 Milliarden Euro direkt und 41,4 Milliarden Euro indirekt anfielen, entsprach der restliche Betrag dem monetäreren Gegenwert des Verlusts an behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALY).

Diese Zahlen spiegeln die enorme Bedeutung einer adäquaten Therapie von Atemwegserkrankungen wider. Deren Behandlung erfolgt in erster Linie durch eine direkte lokale Applikation der Wirkstoffe in die Lunge. Die Vorteile der inhalativen Therapie liegen darin begründet, dass vergleichsweise geringe Dosen ausreichen, um lokal hohe Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen. Zusätzlich können, durch die gegenüber der oralen oder intravenösen Therapie verringerte systemische Absorption, die Nebenwirkungen minimiert werden [3].

Damit die Wirkstoffe auch in die tieferen Regionen der Lunge vordringen und dort ihre Wirkung entfalten können, müssen sie in ein Aerosol mit einer aerodynamischen Partikelgröße von kleiner 5  $\mu\text{m}$  überführt werden [4,5]. Zu diesem Zweck werden unter anderem Pulverinhalatoren eingesetzt, die sich insbesondere seit dem Inkrafttreten des Montreal-Protokolls im Jahre 1989 einer steigenden Beliebtheit erfreuen [6].

Die am häufigsten vorkommende Formulierungsstrategie für diese Applikationssysteme sind trägerbasierte, interaktive Pulvermischungen mit  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat, die sich durch gute Fließ- und Dosiereigenschaften auszeichnen. Dabei wird der mikronisierte Wirkstoff auf dem

groben Trägerstoff durch einen Mischprozess adhäriert. Die durch den Inhalationsvorgang entstehenden Separationskräfte lösen den Wirkstoff anschließend wieder vom Träger ab. Während der Wirkstoff dem Atemluftstrom in die tieferen Regionen der Lunge folgen kann, wird der Träger aufgrund seiner Partikelgröße bereits im Mund- und Rachenraum abgeschieden.

Ein generelles Problem dieser Formulierungsstrategie ist die geringe Effizienz der Dispergierung. Eine kürzlich von de Boer et al. veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass seit der Markteinführung des ersten Pulverinhalators im Jahre 1971 über die Jahre hinweg zwar eine stetige Verbesserung der Inhalatoren und deren Pulverformulierungen stattgefunden hat, doch liegen die lungengängigen Fraktionen dieser Systeme in der Regel zwischen lediglich 20 und 50 % [7]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass oftmals mehr als 50 % der abgegebenen Dosis bereits im Mund- und Rachenraum abgeschieden wird, weil der Arzneistoff auf dem Träger verbleibt. Hierdurch wird das Risiko für lokale und systemische Nebenwirkungen beträchtlich erhöht und die Anzahl der nötigen Dosen pro Tag steigt ebenfalls an, wodurch sich wiederum die Adhärenz der Patienten, also das Einverständnis des Patienten der Therapie zu folgen, verschlechtern kann [7].

Eine Möglichkeit, die Lungengängigkeit von Wirkstoffen zu verbessern und insbesondere den Rückstand auf den Trägern zu minimieren, ist der Zusatz von feiner Lactose. Über die genaue Wirkungsweise der Lactosefeinanteile in ternären Formulierungen, die sich aus Träger, Wirkstoff und extrinsischen Lactosefeinanteilen zusammensetzen, wird jedoch immer noch spekuliert. Insgesamt werden zurzeit vier Hypothesen zu der Wirkungsweise von Lactosefeinanteilen in der Literatur diskutiert. Die Absättigung von „active sites“ [8,9], die Bildung von Agglomeraten aus Wirkstoff und feiner Lactose [9,10], der Puffereffekt [11] und die Änderung des Fluidisierungsverhaltens [12] werden für den positiven Einfluss der Lactosefeinanteile verantwortlich gemacht. Grasmeijer et al. stellten zusätzlich fest, dass wahrscheinlich alle vier Mechanismen gleichzeitig auftreten und sich gegenseitig beeinflussen [13].

## 1.2 Zielsetzung

Aufgrund der Vielfalt an Einflussfaktoren besteht die Notwendigkeit nach einem genaueren, mechanistischen Verständnis betreffend der Wirkungsweise von Lactosefeinanteilen in interaktiven Pulvermischungen, um diese optimieren und bestmöglich nutzen zu können. Daher wurde in dieser Arbeit versucht, die gängigen Hypothesen über die Wirkungsweise der Lactosefeinanteile zu prüfen und wenn möglich, eine Gewichtung der jeweils verantwortlichen Mechanismen vorzunehmen.

Neben den allgemeinen Einflüssen wie den Lagerbedingungen stand insbesondere der Mischprozess im Fokus des Interesses. Die Variation der Mischreihenfolge und der Prozessparameter sollten sich direkt auf die Dispergierfähigkeit der interaktiven Pulvermischungen auswirken, da einerseits die Absättigung von „active sites“ und die auf den Arzneistoff einwirkenden Anpresskräfte hierdurch beeinflusst werden müssten. Gerade Letzteres, also eine Beurteilung der wirkenden Anpresskräfte, spielt für den vermuteten Puffereffekt der Lactosefeinanteile eine wesentliche Rolle. Für diese Versuche wurde auf einen Intensivmischer zurückgegriffen, da er in seiner Effizienz den oftmals verwendeten Freifallmischern überlegen ist. Außerdem war die verfügbare Datenlage für diesen Mischertyp vergleichsweise gering. Im Anschluss galt es zusätzlich den Einfluss des verwendeten Mischertyps zu evaluieren, um eine allgemeingültige Aussage bezüglich der Wirkungsweise der Lactosefeinanteile während des Mischprozesses treffen zu können.

Mithilfe von pulverrheologischen Tests sollten zusätzlich die Einflüsse der Lactosefeinanteile auf das Fluidisierungsverhalten und die interpartikulären Wechselwirkungen untersucht werden. In diesem Zusammenhang war insbesondere eine Verknüpfung des Fluidisierungs- und Dispergierverhaltens in Abhängigkeit von der verwendeten Konzentration an Lactosefeinanteilen von besonderer Bedeutung, da vermutet wurde, dass der positive Effekt der Lactosefeinanteile maßgeblich vom jeweiligen Gehalt in der Mischung abhängig sein würde. Zudem sollte eine Möglichkeit gefunden werden mit der die verschlechterte Dispergierung bei zu hohen Konzentrationen an Lactosefeinanteilen bestimmt werden kann.

Abschließend wurde das Agglomerationsverhalten der Lactosefeinanteile in Abhängigkeit vom verwendeten Wirkstoff, den quantitativen Verhältnissen von Wirkstoff und Lactosefeinanteilen, sowie der Größe der Lactosefeinanteile untersucht.

Um die generelle Aussagekraft der erhaltenen Ergebnisse zu erhöhen, wurden die Untersuchungen mit zwei unterschiedlichen kommerziell erhältlichen Trägerlactosen, zwei verschiedenen Arzneistoffen und zwei sich im Dispergierprinzip unterscheidenden Inhalatoren durchgeführt.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Grundlagen der pulmonalen Applikation**

#### **2.1.1 Aufbau und Funktion des menschlichen Respirationstrakts**

Die Hauptaufgabe des menschlichen Respirationstrakts stellt der Gasaustausch von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid dar [14]. Dabei wird die Luft durch ein Respirationssystem geleitet, welches in einen konduktiven (luftleitenden) und einen respiratorischen Bereich, der für den Gasaustausch verantwortlich ist, gegliedert werden kann [14]. Beginnend mit dem Mund-Rachenraum führt der konduktive Bereich über die Trachea und die Bronchien bis hin zu den terminalen Bronchiolen, wobei sich das luftleitende System immer weiter verzweigt und dessen Durchmesser gleichzeitig abnimmt. Der respiratorische Bereich besteht aus ca. 300 Millionen Alveolen, die mit einer durchschnittlichen Größe von 0,3 mm und einer resultierenden Oberfläche von 80-90 m<sup>2</sup> für einen effizienten Gasaustausch sorgen [15].

#### **2.1.2 Therapieziele pharmazeutischer Aerosole**

Aufgrund dieser Strukturen stellt die Lunge ein hervorragendes Ziel für die Absorption von Wirkstoffen dar. Die kapillare Durchblutung, die direkt unter der Oberfläche des Lungengewebes liegt, trägt dazu bei, dass Wirkstoffe zu einem schnellen Wirkeintritt gelangen [16]. Gerade für lipophile Wirkstoffe konnte eine schnelle Aufnahme bei pulmonaler Applikation gezeigt werden [17,18]. Dabei hängt die Geschwindigkeit der Absorption, neben der Lipophilie, von der Größe der Moleküle ab. Je größer ein Molekül ist, desto langsamer verläuft die Absorption über das Lungengewebe [19]. Im Allgemeinen zeichnet sich die inhalative Gabe gegenüber der systemischen Verabreichung von Wirkstoffen dadurch aus, dass durch die direkte Applikation des Wirkstoffes an den Wirkort geringere Dosen verwendet werden können [20]. Dies bietet den Vorteil, dass mit geringeren systemischen Nebenwirkungen zu rechnen ist [21].

Aus diesen Gründen werden seit Mitte des 20. Jahrhunderts Wirkstoffe für die lokale Therapie von Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma bronchiale oder COPD eingesetzt [22]. Dabei kommen inhalativ zahlreiche Sympathomimetika, Anticholinergika, Glukokortikoide und Chromone zum Einsatz [23]. Zusätzlich sind weitere Lungenerkrankungen, wie Mukoviszidose [24], Lungenentzündung [25] oder auch Tuberkulose [26], in den Fokus der inhalativen Therapie gerückt, denn auch hier können die Vorteile einer direkten Applikation des Wirkstoffes an den Wirkort genutzt werden. Durch die hohe Wirkstoffkonzentration in den Atemwegen bei gleichzeitig geringerer systemischer Wirkung, stellt die inhalative Gabe von Antibiotika ein gutes Risiko-Nutzen-Profil dar [24]. So kommt in Deutschland das Antibiotikum

Tobramycin bei der Behandlung von Mukoviszidose zur Anwendung, um Lungeninfektionen zu therapieren, die durch das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden [27].

Während in der Vergangenheit vordergründig die lokale Wirkung von Arzneistoffen im Fokus stand, wird heutzutage auch die Applikation von Wirkstoffen in die Lunge erforscht, die für eine systemische Therapie verwendet werden sollen [28]. Hierbei geht es vorrangig um Peptide oder Proteine, die sich nicht zur oralen Applikation eignen, da sie von Proteasen im Gastrointestinaltrakt hydrolytisch gespalten werden. Aus diesem Grund müssen Proteine und Peptide in der Regel in Form von Injektionen verabreicht werden. Weil es sich hierbei um einen invasiven Eingriff handelt, könnte die schmerzfreie Applikation über die Lunge die Compliance der Patienten steigern. Zusätzlich wird bei einer inhalativen Gabe der First-Pass-Effekt in der Leber umgangen. Die Expression von metabolisierenden Enzymen ist in den Atemwegen wesentlich geringer, so kann eine Inaktivierung des Wirkstoffes im Rahmen der inhalativen Therapie verhindert werden [28].

Die Wirksamkeit einer Vielzahl von inhalativ verabreichten Proteinen wird momentan in unterschiedlichen klinischen Studien erforscht. Dazu zählen: Wachstumshormone, Calcitonin, Parathormone, Schilddrüsenhormone, Reproduktionshormone, Erythropoetin, Heparin und Insulin [29]. Letzteres wurde im Jahre 2006 von der Firma Pfizer, als das erste inhalierbare Protein unter dem Namen Exubera®, auf den Markt gebracht. Doch bereits Ende des nachfolgenden Jahres kam es aus wirtschaftlichen Gründen zur Marktrücknahme. 2014 hat die Firma Mannkind erneut für ein inhalierbares Insulin die Zulassung erhalten, das nun unter dem Namen Afrezza® vertrieben wird [30].

Neben der inhalativen Applikation von Proteinen zur Behandlung von Krankheiten findet auch die Verabreichung von Impfstoffen über die Lunge zunehmende Aufmerksamkeit. Diese Applikationsform bietet den Vorteil, dass die Impfung direkt an dem Ort durchgeführt wird, an dem sonst die Pathogene aus der Luft in den Körper eintreten. Die Oberfläche der Lungenschleimhaut macht etwa ein Viertel der gesamten Schleimhaut des Körpers aus [31]. Da ca. 80 % der immunkompetenten Zellen in den Schleimhäuten des Körpers angesiedelt sind, kann unter der Verwendung geringer Dosen eine im Verhältnis hohe Immunantwort erreicht werden [32].

Weitere Wirkstoffe für eine systemische Therapie, die sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung befinden, sind z. B. Apomorphinhydrochlorid zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder Fentanyl, das gegen Schmerzen zum Einsatz kommen soll [33].

Das aufgezeigte Interesse an der inhalativen Applikation von verschiedensten Wirkstoffen zeugt von der wachsenden Bedeutung der inhalativen Therapie.



## 2.2 Inhalative Applikationsmöglichkeiten

Damit ein Wirkstoff die pharmakologischen Zielstrukturen der Lunge erreichen kann, muss er in ein Aerosol überführt werden. Ein Aerosol ist ein disperses System aus festen oder flüssigen Teilchen in einem Gas [34]. Für die Lungengängigkeit der Partikel spielt der aerodynamische Durchmesser eine entscheidende Rolle. Aus der Formel 2-1 geht hervor, dass große poröse Partikel mit entsprechend geringer Dichte das gleiche aerodynamische Verhalten zeigen, wie kleinere kompakte Partikel mit einer entsprechend höheren Dichte. Folglich kann über eine Erniedrigung der Partikeldichte, eine Erhöhung des Formfaktors und eine Erniedrigung des geometrischen Durchmessers Einfluss auf den aerodynamischen Durchmesser eines Partikels genommen werden [35]. Um eine Deposition in den tieferen Abschnitten der Lunge zu gewährleisten, sollte der aerodynamische Durchmesser 0,5 - 5  $\mu\text{m}$  betragen [4,5].

$$d_{ae} = d_{geo} \cdot \sqrt{\frac{\rho}{\rho_0 \cdot X}} \quad (2-1)$$

$d_{ae}$  aerodynamischer Durchmesser,  $\mu\text{m}$

$d_{geo}$  geometrischer Durchmesser,  $\mu\text{m}$

$\rho$  Partikeldichte,  $\text{g/cm}^3$

$\rho_0$  volumenäquivalente Kugel mit einer Dichte von 1  $\text{g/cm}^3$

X dynamischer Formfaktor

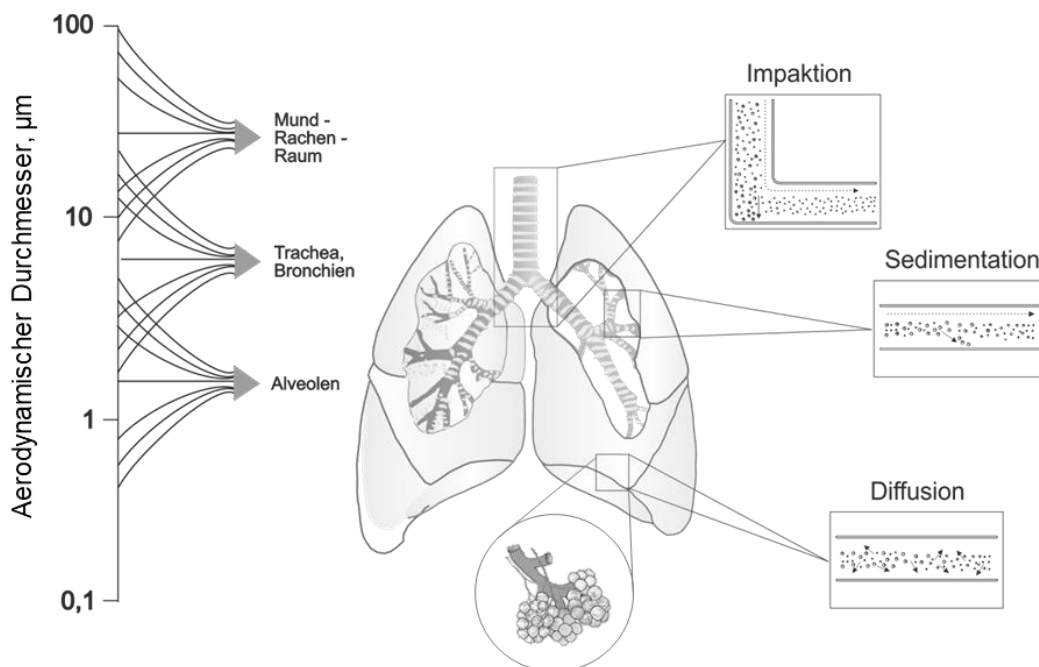
Die Abscheidung, der sich im Luftstrom befindlichen Aerosolpartikel in der Lunge, beruht im Wesentlichen auf drei Mechanismen: der Impaktion, der Sedimentation und der Diffusion [36].

Die Impaktion (Abbildung 2-1) bezeichnet die Trägheitsabscheidung von Partikeln, die aufgrund ihrer Massenträgheit nicht in der Lage sind, dem Atemluftstrom weiter zu folgen und sich daher bei Richtungsänderung, wie z. B. an Gabelungen, abscheiden. Dieser Vorgang kann mit der dimensionslosen Stokes-Zahl beschrieben werden, welche von der Dichte der Partikel, dem Partikeldurchmesser zum Quadrat, der Viskosität der Luft, dem Radius der Atemwege und der Geschwindigkeit des Luftstroms abhängig ist [37]. Dabei gilt, je größer die Stokes-Zahl, desto wahrscheinlicher ist eine Trägheitsabscheidung [36]. Somit tritt die Impaktion vor allem bei großen Partikeln und in den oberen Atemwegen auf, weil hier die Geschwindigkeit des Luftstroms am größten ist.

Die Sedimentation basiert auf Gravitationskräften und stellt den wichtigsten Abscheidemechanismus für Wirkstoffe dar. Sie tritt in erster Linie in den tieferen Atemwegen auf, wo die Strömungsgeschwindigkeit gering ist und folgt näherungsweise dem Stokes-Cunninghamschen-Gesetz, das die Fallgeschwindigkeit kugelförmiger Teilchen in

einem Gas beschreibt [37]. Dieses Gesetz ist von der Reynolds-Zahl abhängig und somit von den vorliegenden Strömungsbedingungen [38]. Das Stokes-Cunninghamsche-Gesetz gilt nur für Reynolds-Zahlen  $< 1$ , da hier laminare Strömungen herrschen, während bei Reynolds-Zahlen  $> 1$  ein turbulentes Strömungsverhalten vorliegt. Die Sedimentation nimmt ebenfalls mit dem Partikeldurchmesser zum Quadrat zu und ist ein zeitabhängiger Vorgang [36]. Aus diesem Grund sollte die Luft nach dem Inhalationsvorgang kurz angehalten werden, um den Partikeln ausreichend Zeit für die Sedimentation zu geben [37].

Partikel mit einem Durchmesser  $< 0,5 \mu\text{m}$  werden durch ungerichtete Diffusion basierend auf der Brownschen Molekularbewegung abgeschieden. Dieser Vorgang ist ebenfalls zeitabhängig und nimmt mit abnehmender Partikelgröße zu [36,38]. Aufgrund der hohen Verweilzeit in der Schwebe kommt es nur bei wenigen Partikeln zur alveolaren Abscheidung [39].



**Abbildung 2-1 - Mechanismus der Partikelabscheidung in der Lunge; adaptiert von Meier und Dettli [40].**

Im Wesentlichen gibt es vier verschiedene Gruppen von Applikationssystemen, mit denen sich Aerosole erzeugen lassen, die über eine Partikelgröße verfügen, welche als ausreichend fein angesehen werden kann, um in die Lunge zu gelangen. Dazu zählen die Vernebler, die Normaldruck-Dosierinhalatoren, die Druckgas-Dosierinhalatoren und die Pulverinhalatoren [41]. Letztere sind für diese Arbeit von besonderer Bedeutung. Um die Unterschiede zwischen den einzelnen Applikationssystemen und insbesondere die Vorteile der Pulverinhalation herauszustellen, wird im Folgenden jedoch auf die generelle Funktionsweise aller Systeme eingegangen. Für viele Applikationssysteme gilt, dass sich nur mit einer speziell auf sie abgestimmten Formulierung eine möglichst große Menge an Wirkstoff in die Lunge

überführen lässt. Daher werden die meisten pulmonal zu applizierenden Arzneimittel zusammen mit dem jeweiligen Inhalator an den Patienten abgegeben.

### **2.2.1 Vernebler**

Vernebler sind Geräte, die Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen eines Wirkstoffes enthalten und in ein Aerosol überführen. Dabei können drei unterschiedliche Funktionsprinzipien unterschieden werden. Bei den Druckluftverneblern reißt die komprimierte Luft die flüssige Zubereitung nach dem Passieren der Düse mit und zerteilt die Flüssigkeit in feine Tröpfchen. Ultraschallvernebler erzeugen mithilfe eines Piezokristalls Schwingungen, die sich auf die Flüssigkeit übertragen, sodass sich an der Flüssigkeitsoberfläche Aerosoltröpfchen bilden. Bei den Membranverneblern wird hingegen eine perforierte Membran durch einen Piezokristall zu Schwingungen angeregt, die die Flüssigkeit in feine Tröpfchen zerteilt [42].

Diese Systeme bieten den Vorteil, dass sie keine spezielle Inhalationstechnik erfordern. Somit sind Vernebler besonders für Kinder oder ältere Patienten geeignet. Selbst komatöse Patienten lassen sich auf diese Weise behandeln. Theoretisch lassen sich auch große Dosen an Arzneistoff verabreichen, allerdings besteht ein wesentlicher Nachteil der Vernebler in ihrer geringen Effizienz. Ein hoher Rückstand an Wirkstoff im Gerät, der Verlust von Wirkstoff aus dem Vernebler während der Patient ausatmet und eine insgesamt geringe Dosis, die in die Atemwege gelangt, führen dazu, dass Vernebler in der inhalativen Therapie eher eine untergeordnete Rolle spielen. Zudem sind die Vernebler zeitintensiv in ihrer Anwendung und aufgrund der Größe der Geräte gestaltet sich ihre Mitnahme für den Patienten als schwierig [43,44]. Des Weiteren sind flüssige Zubereitungen anfällig für die chemische Degradation des Wirkstoffes und eine Extraktion von unerwünschten Stoffen aus dem Packmittel.

### **2.2.2 Normaldruck-Dosierinhalatoren**

Eine Besonderheit stellt der von Boehringer Ingelheim entwickelte Respimat® Soft Mist™ Inhaler dar. Hierbei handelt es sich um eine Art Vernebler, der jedoch ohne elektrische Energiequelle auskommt und sich aufgrund seiner Bauweise im Taschenformat auch für die Notfallmedikation eignet. Das Dispergierprinzip beruht darauf, dass eine flüssige Arzneistoffzubereitung durch eine spezielle Düse (Uniblock) geleitet wird [45]. Der Uniblock besteht aus einer Einheit von Feinfilter und Zweistrahlimpaktionsdüse, die rein mechanisch eine Sprühwolke erzeugt. Die Wirkstofflösung wird im Uniblock durch ein feines Filtersystem gepresst und tritt aus dem Uniblock über zwei Kanäle aus. Die Flüssigkeitsstrahlen treffen in einem genau definierten Winkel aufeinander und erzeugen so die Sprühwolke. Diese hält, im Gegensatz zu der Sprühwolke von Druckgas-Dosierinhalatoren, relativ lange an (ca. 1,5 s) und besitzt eine langsame Austrittsgeschwindigkeit [45]. Dennoch erfordert der Respimat® Soft

Mist™ Inhaler eine Koordination zwischen dem Auslösen und dem Inhalationsmanöver durch den Patienten, was als große potentielle Fehlerquelle angesehen werden kann [46].

### **2.2.3 Druckgas-Dosierinhalatoren**

Bei den Druckgas-Dosierinhalatoren (auch Dosieraerosole) handelt es um die ältesten und die am häufigsten eingesetzten Applikationssysteme für Inhalanda [44]. Die Markteinführung erfolgte 1956 durch den salbutamolhaltigen Medihaler® [47]. Das Funktionsprinzip beruht auf einer mit druckverflüssigtem Gas versetzten Wirkstofflösung oder -suspension, die sich nach der Auslösung des Druckgas-Dosierinhalators und dem Passieren einer Düse in feinste Flüssigkeitströpfchen zerstäubt.

Vorteilhaft an den Druckgas-Dosierinhalatoren ist die Tatsache, dass die inhalierbare Fraktion unabhängig vom Volumenstrom des Patienten ist. Außerdem weisen diese Systeme vergleichsweise günstige Produktionskosten auf, sind handlich, beinhalten viele Dosen, welche reproduzierbar abgeteilt werden und benötigen kaum Vorbereitung vor der Inhalation, was besonders für die Notfallmedikation der Asthmatiker von Bedeutung ist [44,48].

Als Nachteil ist die nötige Koordination zwischen dem Inspirations- und Auslösevorgang sowie die begrenzte Wirkstoffdosis von < 5 mg anzusehen [46]. Selbst bei korrekter Inhalationstechnik wird meist ein hoher Anteil des Wirkstoffes bereits im Mundrachenraum abgeschieden, was im Falle von Glukokortikoiden zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie Mundsoor, führen kann. Die hohe Wirkstoffdeposition hängt vor allen Dingen mit der hohen Austrittsgeschwindigkeit der Aerosoltröpfchen aus dem Druckgas-Dosierinhalator zusammen [49]. Dieses Problem kann zum Teil durch den Einsatz eines Spacers, der auf das Mundstück des Druckgas-Dosierinhalators aufgesetzt wird und in dessen Inneren sich die Tröpfchen verlangsamen, minimiert werden [50]. Zusätzlich entfällt mit dem Einsatz eines Spacers, der durch das Treibgas verursachte Kältereiz, welcher von einigen Patienten als nachteilig beschrieben wird.

Mit dem Montreal-Protokoll, das 1989 in Kraft trat, wurde die Verwendung der Ozonschichtschädigenden FCKW-haltigen Treibgase, die bis dahin in Druckgas-Dosierinhalatoren zum Einsatz kamen, verboten. Dies machte es nötig alternative Formulierungen unter der Verwendung von Hydrofluoralkanen (HFA), wie HFA-134a oder HFA-227, zu entwickeln und zu optimieren. Dieser Umstand trug dazu bei, dass zu dieser Zeit die Pulverinhalatoren zunehmend an Bedeutung gewannen [6]. Aufgrund ihrer über Jahrzehnte andauernden Verweilzeit in der Atmosphäre und ihren zur Klimaerwärmung beitragenden Eigenschaften (global warming potential, GWP) stehen die heutigen HFA-Treibgase erneut in der Kritik [51]. Unter der Führung der USA wurde am 15. Oktober 2016 in Kigali eine Vereinbarung zwischen 197 Ländern unterzeichnet, die die schrittweise Reduktion von HFA-haltigen Treibgasen

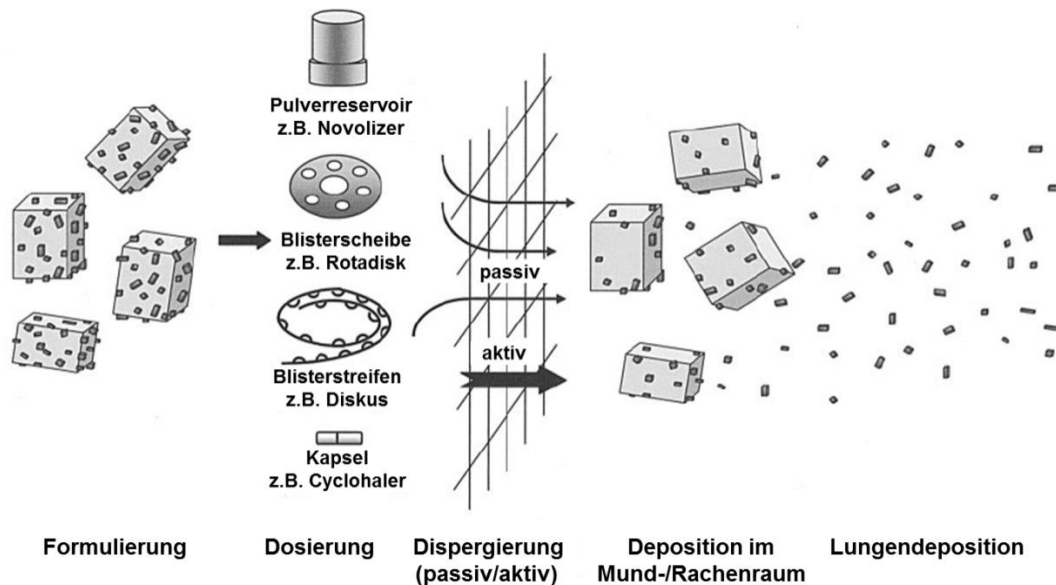
vorsieht [52]. Daher ist anzunehmen, dass die Pulverinhalation noch weiter in den Fokus der Entwicklung neuer Inhalanda rücken wird.

#### **2.2.4 Pulverinhalatoren**

Die Pulverinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) wurden als Alternative zu den Druckgas-Dosierinhalatoren entwickelt. Sie sind die momentan am schnellsten wachsende und bedeutsamste Form der Inhalationstherapie [7]. Der erste zugelassene Einzeldosen-Pulverinhalator ist der Spinhaler<sup>®</sup>, der im Jahre 1971 auf den Markt kam. Im Jahre 2000 folgte mit dem Turbohaler<sup>®</sup> der Firma AstraZeneca der erste Mehrdosen-Pulverinhalator [53].

Pulverinhalatoren zeichnen sich im Wesentlichen dadurch aus, dass die Dispergierung der Formulierung zu einer Aerosolwolke durch den Inspirationsluftstrom des Patienten erfolgt. Dies ist sowohl Vor- als auch Nachteil zugleich. Im Gegensatz zu den Druckgas-Dosierinhalatoren oder dem Respimat<sup>®</sup> Soft Mist<sup>™</sup> Inhaler, benötigen die Pulverinhalatoren keine Koordination zwischen Auslösung und Einatmung. Allerdings ist die inhalierbare Fraktion des Arzneistoffs von der Stärke des Volumenstroms abhängig [54]. Ist ein Patient also nicht in der Lage schnell und tief einzuzatmen, so ist ein Pulverinhalator für ihn ungeeignet. Weiterhin zeichnen sich Pulverinhalatoren durch ihre geringe Größe aus und sie beinhalten keine Treibgase, weshalb sie unbedenklich bezüglich umweltschädigender Wirkungen sind [44]. Außerdem lassen sich mit ihnen höhere Dosierungen realisieren, wie sie z. B. für Antibiotika nötig sind [55]. Das Fehlen jeglicher flüssiger Komponente reduziert zusätzlich die Wahrscheinlichkeit der chemischen Degradation des Wirkstoffes und auch das Risiko, unerwünschte Stoffe aus dem Inhalator zu extrahieren, wird somit minimiert [44]. Als nachteilig kann die hohe Empfindlichkeit gegen exogene Faktoren, wie die Luftfeuchtigkeit, angesehen werden. Daher rührt auch der Patientenhinweis, dass auf keinen Fall in den Inhalator ausgeatmet werden darf. In der Regel sind Pulverinhalatoren anfälliger für Probleme bei der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis und die Applikationssysteme sind teurer als Druckgas-Dosierinhalatoren [44].

Abbildung 2-2 zeigt schematisch das Prinzip der Pulverinhalation. Eine Formulierung, die einen oder mehrere mikronisierte Wirkstoffe enthält, wird mithilfe eines Inhalators in ein Aerosol überführt. Die Dispergierung erfolgt in der Regel passiv, weil sich eine aktive Dispergierung, wie beispielsweise beim Inhalator Spiromax<sup>®</sup>, nicht durchgesetzt hat, da sie eine Koordination durch den Anwender erfordert [30]. Für die Dosierung stehen unterschiedliche Prinzipien zur Auswahl, wie Pulverreservoirs, Blister-basierte Dosiersysteme oder Kapseln, wobei generell nach Einzeldosen- oder Mehrdosen-Inhalatoren unterschieden werden kann.

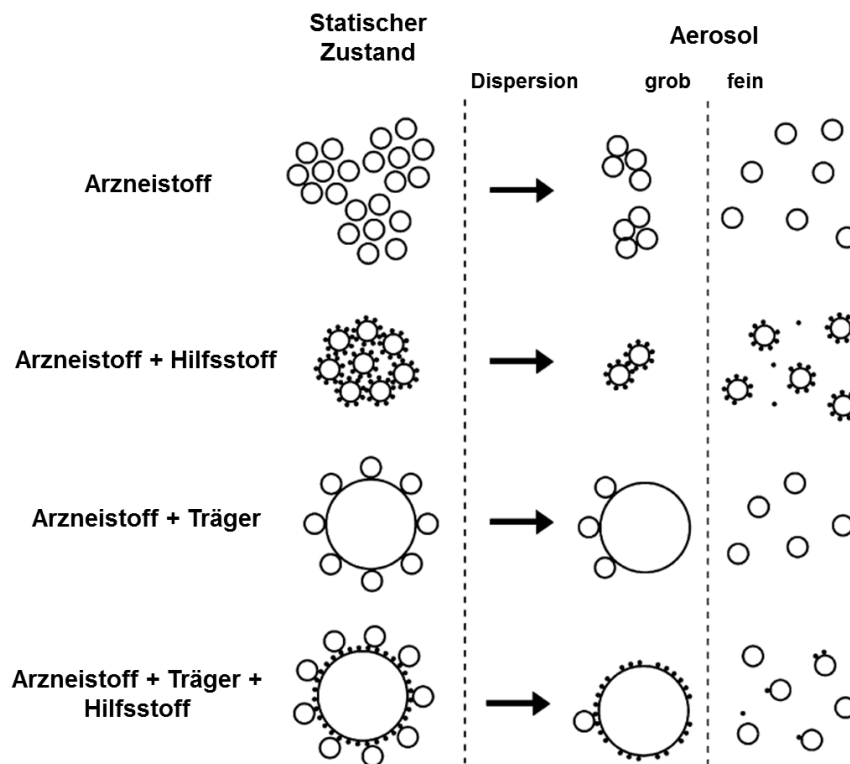


**Abbildung 2-2 - Schematische Darstellung der Pulverinhalation; durch die Dispergierung der Formulierung mit einem entsprechenden Inhalator, trennt sich der Arzneistoff vom Trägermaterial und folgt dem Luftstrom in die Lunge; adaptiert von Telko und Hickey [56].**

Wie gut sich ein Wirkstoff in ein lungengängiges Aerosol dispergieren lässt, hängt bei Pulverinhalatoren, neben dem Patienten, vor allem von der Formulierung und dem verwendeten Inhalator ab [30].

Für die Formulierung sind sowohl die physikochemischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten, als auch der strukturelle Aufbau, ausschlaggebende Faktoren [7]. Damit ein Arzneistoff einen aerodynamischen Durchmesser von 0,5 - 5  $\mu\text{m}$  aufweisen kann, muss er in einer mikronisierten Qualität vorliegen. Die dadurch bedingte große Oberfläche geht mit hohen Kohäsionskräften zwischen den mikronisierten Wirkstoffpartikeln einher. Diese führen zu einer schlechten Fließfähigkeit, die das Dosieren reiner mikronisierter Wirkstoffe nahezu unmöglich macht [55]. Um den Arzneistoff reproduzierbar aus dem Reservoir eines Mehrdosen-Inhalators zu dosieren oder auf automatischen Dosiermaschinen gleichförmig in Einzeldosen abteilen zu können, ist die Verbesserung der Fließfähigkeit unerlässlich. Zudem muss eine ausreichende Deagglomeration während des Inhalationsvorgangs gewährleistet werden. Für diese Problemstellung gibt es grundsätzlich vier verschiedene Formulierungsstrategien (Abbildung 2-3).

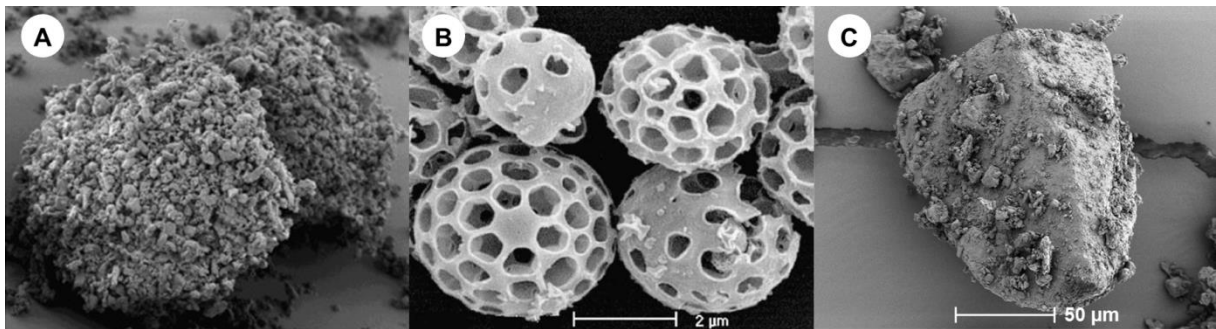
Eine Strategie davon ist es den Arzneistoff zu sogenannten „Softpellets“ zu verarbeiten (Abbildung 2-4 A). Dabei handelt es sich um eine kontrollierte Agglomeration des mikronisierten Arzneistoffs, die sowohl ohne, also auch mit dem Einsatz eines Hilfsstoffs gleicher Partikelgröße, wie mikronisierter Lactose, geschehen kann [57,58]. Die Agglomerate weisen eine deutlich größere Dimension als die Primärpartikel auf. Zusätzlich zeigen sie eine gleichmäßige sphärische Form, die ein verbessertes Fließverhalten, bei einer gleichzeitig guten Dispergierbarkeit, zur Folge hat [59].



**Abbildung 2-3 - Schematische Darstellung unterschiedlicher Formulierungsstrategien für die Pulverinhalation; adaptiert von Daniher und Zhu [57].**

Die Kombination aus Arzneistoff und Hilfsstoff, bzw. oftmals mehreren Hilfsstoffen, wird auch für „engineered particles“ benötigt. Dabei handelt es sich um eine aufwändige, maßgeschneiderte und zielgerichtete Herstellung oder Modifizierung von Partikeln, die mit vergleichsweise hohen Kosten verbunden ist. „Engineered particles“ kommen zum Einsatz, wenn große Mengen an Arzneistoff verabreicht werden sollen und eine verbesserte Dispergierung erforderlich ist [60]. Es lassen sich Partikel mit Arzneistoffkonzentrationen von bis zu 90 - 95 % (M/M) realisieren, die ein einheitliches Erscheinungsbild haben. Dadurch sinkt die Variabilität der lungengängigen Fraktion. Zusätzlich zeigen diese Partikel ein weitgehend vom Volumenstrom unabhängiges Dispergierverhalten [60].

Die bekanntesten Formulierungen, die es bis zur Markteinführung geschafft haben, sind unter dem Namen PulmoSphere™ und Technospheres® bekannt. Bei der PulmoSphere™-Technologie werden sogenannte „large porous particles“ in einem Sprühtrocknungsprozess aus einer O/W-Emulsion generiert [60,61] (Abbildung 2-4 B). Anwendung finden diese Partikel, die das Antibiotikum Tobramycin enthalten, beispielsweise im Marktprodukt TOBI® Podhaler® 28 mg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation [27]. Die Technospheres®-Technologie kommt bei der aufbauenden und säureinduzierten Kristallisation von Fumaryl diketopiperazin (FDKP), welches Insulin adsorbieren kann, zum Einsatz. Das entsprechende Marktprodukt heißt Afrezza®.



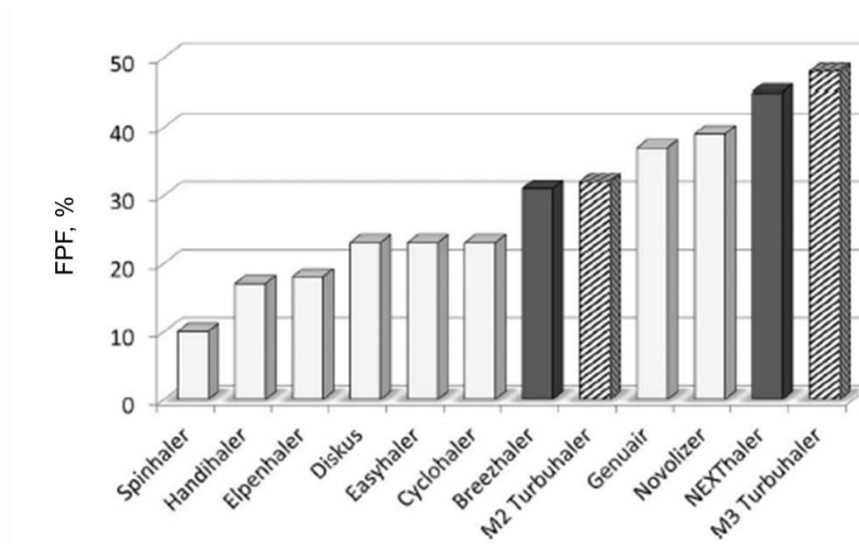
**Abbildung 2-4 - REM-Bilder von Softpellets (A) [59], „engineered particles“, die mittels PulmoSphere™-Technologie hergestellt wurden (B) [62] und einer interaktiven Pulvermischung (C).**

Im Rahmen dieser Arbeit kamen jedoch ausschließlich interaktive Pulvermischungen zur Anwendung (Abbildung 2.4. C). Diese stellen die gebräuchlichste Formulationsstrategie für die Pulverinhalation dar. Hierbei wird ein gröberer Hilfsstoff (Träger) zusammen mit dem mikronisierten Wirkstoff gemischt, wodurch sich dieser auf der Oberfläche der Trägerpartikel verteilt. Dadurch, dass die Adhäsionskräfte zwischen Träger und Wirkstoff geringer sind als die Kohäsionskräfte zwischen den reinen Wirkstoffpartikeln, lässt sich der Wirkstoff während der Inhalation leichter durch den Luftstrom vom Träger ablösen und kann in die tieferen Regionen der Atemwege gelangen. In der inhalativen Therapie werden, bis auf einige wenige Ausnahmen, meist nur sehr geringe Konzentrationen an Wirkstoff (in der Regel 0,05 - 4 %) angewandt. Somit hängen der Pulverfluss und die Dosiereigenschaften bei solchen binären Mischungen in erster Linie von den guten Fließeigenschaften des Trägermaterials ab [63,64]. Als Träger hat sich  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat in Partikelgrößen von 50 - 200  $\mu\text{m}$  etabliert [51], dessen Qualität und Herstellungsmethode die Wirkstoffablösung beeinflussen kann [65,66]. Neben  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat werden auch alternative Trägerstoffe, wie Mannitol, Sorbitol oder Glucose erforscht [67], doch macht eine von Grasmeijer et al. durchgeführte Übersichtsarbeit deutlich, dass Lactose immer noch der mit Abstand am häufigsten genutzte Träger für Forschungsstudien ist [68].

Abbildung 2-5 zeigt Feinpartikelfractionen unterschiedlicher Pulverinhalatoren, die mit ihren jeweiligen vermarkteten Formulierungen unter Arzneibuchbedingungen getestet wurden (vergleiche Abschnitt 4.2.5). Hierbei ist ersichtlich, dass einige Inhalatoren eine sehr niedrige inhalierbare Fraktion (FPF  $\sim$  10 - 20 %) abgeben. Dies ist mit einem erhöhtem Risiko für lokale oder systemische Nebenwirkungen gleichzusetzen, da der Großteil der Dosis auf dem Träger verbleibt, welcher im Mund-Rachenraum impaktiert und anschließend verschluckt wird [7]. Die Verbesserung der lungengängigen Fraktion lässt sich beispielsweise über eine Verbesserung des Inhalators realisieren. Eine Veränderung des Gerätewiderstands, ein effektiveres Dispergierprinzip, das höhere Separationskräfte erzeugt oder die Installation von Scherströmungen, tragen zu einer höheren Lungenfraktion bei [7,69]. Inhalatoren, die hohe Separationskräfte erzeugen, sind z. B. der Novolizer® oder der Genuair® [69].



Andererseits lässt sich die Feinpartikelfraktion auch über die Optimierung der interaktiven Pulvermischungen erhöhen. Durch den Zusatz weiterer Hilfsstoffe, wie beispielsweise Magnesiumstearat, kann sowohl die Dispergierfähigkeit verbessert, als auch die Empfindlichkeit gegenüber Luftfeuchtigkeit reduziert werden [70,71]. Interaktive Pulvermischungen werden daher auch in binäre und ternäre, also Mischungen mit Arzneistoff, Träger und Hilfsstoffzusatz, unterschieden (Abbildung 2.3). In dieser Arbeit wurde die Verbesserung der interaktiven Mischungen durch den Zusatz einer ternären Komponente verfolgt. Hierbei wurde auf gemahlene Lactose, sogenannte „fines“, zurückgegriffen. Die Verwendung von Lactosefeinanteilen beinhaltet die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführten stoffspezifischen Vorteile und außerdem handelt es sich dabei um das gleiche Material, wie der Träger. Aufgrund der außerordentlichen Bedeutung für diese Arbeit erfolgt eine ausführliche Erläuterung der Wirkungsweise von „fines“ im separaten Abschnitt 2.5.



**Abbildung 2-5 - Feinpartikelfraktionen (FPF) unterschiedlicher Pulverinhalatoren, die bei einem Druckabfall von 4 kPa mit dem NGI getestet wurden; die weißen Balken zeigen interaktive Pulvermischungen, die dunkelgrauen Balken zeigen interaktive Pulvermischungen mit dem Hilfsstoff Magnesiumstearat und die schraffierten Balken zeigen Träger-freie Formulierungen (Softpellets); getestet wurden vermarktete Formulierungen, welche die folgenden Arzneistoffe enthalten: Budesonid (Easyhaler®, Cyclohaler®, M2/M3 Turbohaler® und Novolizer®), Fluticasonpropionat (Diskus® und Elpenhaler®), Beclometasondipropionat (NEXThaler®), Aclidiniumbromid (Genuair®) Tiotropiumbromid (Handihaler®), Indacaterolmaleat (Breezhaler®) und Cromoglycinsäure (Spinhaler®) [7].**

## **2.3 Interpartikuläre Wechselwirkungen**

Um die Wirkungsweise von Lactosefeinanteilen in interaktiven Pulvermischungen beurteilen zu können, ist ein Verständnis der interpartikulären Wechselwirkungen erforderlich. Die Adhäsions- und Kohäsionskräfte zwischen den Partikeln umfasst ein komplexes Zusammenspiel aus unterschiedlichen Kräften. Zu den vier wichtigsten zählen die Van-der-Waals-Kräfte, die elektrostatischen Kräfte, die Kapillarkräfte und die mechanischen Kräfte [56]. Diese werden im Folgenden ausführlich erläutert.

### **2.3.1 Van-der-Waals-Kräfte**

Van-der-Waals-Kräfte beruhen auf Wechselwirkungen zwischen Molekülen und beinhalten Debye-Induktionskräfte, Keesom-Orientierungskräfte und Dispersionskräfte [72]. Debye-Induktionskräfte treten auf, wenn ein Molekül mit einem permanenten Dipol in einem anderen polarisierbaren Molekül einen elektrischen Dipol hervorruft. Die Keesom-Orientierungskräfte bestehen hingegen nur zwischen permanenten Dipolen, wodurch es zur Ausrichtung des negativen Pols des einen Moleküls zum positiven Pol eines anderen Moleküls kommt. Die Dispersionskräfte, auch London Kräfte genannt, übersteigen in ihrem Ausmaß die anderen Kräfte und existieren zwischen zwei induzierten Dipolen. Die Elektronen in den Molekülen sind in andauernder Bewegung, können sich aber nur in gewissen Grenzen bewegen. Sobald auf der einen Seite des Moleküls ein Elektronenüberschuss und dementsprechend auf der anderen Seite ein Elektronenmangel entsteht, weist das Molekül einen zeitlich begrenzten Dipol auf. Dieser kann wiederum in anderen Molekülen Dipolmomente induzieren. Treffen Moleküle mit negativ und positiv geladener Seite aufeinander, kommt es schließlich zu Anziehungskräften zwischen den Molekülen. Beeinflussbar sind die Van-der-Waals-Kräfte durch Veränderung der Abstände zwischen den einzelnen Teilchen. Es wird angenommen, dass die Van-der-Waals-Kräfte bei einem Partikelabstand von größer 1  $\mu\text{m}$  aufgehoben sind [73].

### **2.3.2 Elektrostatische Kräfte**

Elektrostatische Kräfte entstehen durch Ladungstransfer zwischen unterschiedlichen Oberflächen, die miteinander in Kontakt gebracht werden. Der triboelektrische Effekt (Reibungselektrizität) stellt einen besonderen Fall der elektrostatischen Ladung von Partikeln dar. Er tritt auf, wenn sich Materialien während eines Prozesses durch Reibung oder Kollisionen elektrostatisch aufladen. Somit können elektrostatische Kräfte während verschiedener Schritte in der Handhabung von Pulvern entstehen. Dazu zählt der Mischprozess, das Sieben, das Abfüllen, der Transport und das Mikronisieren [37,74]. Reibungselektrizität kann aber auch während des Inhalationsvorganges in das Pulver eingebracht werden [75]. Generell nimmt die Bedeutung des triboelektrischen Effekts bei

geringen Luftfeuchtigkeiten und bei kleineren Partikelgrößen zu [76]. Der triboelektrische Effekt ist ein schwer zu kontrollierender und unerwünschter Faktor in der Pulvertechnologie, da dieser nicht reproduzierbar ist und sich die Ladungen nicht gleichmäßig im Pulver verteilen [74]. Dies kann wiederum zu Problemen beim Pulverfluss und somit bei der Dosierung führen. Eine Möglichkeit, den triboelektrischen Effekt zu reduzieren, ist die Konditionierung des Pulvers bei erhöhter Luftfeuchtigkeit, die die Ableitung der Ladungen ermöglicht [77]. Jedoch muss hierbei ein Einfluss durch Kapillarkräfte berücksichtigt werden (Abschnitt 2.3.3). Eine andere Reduzierungsmöglichkeit ist der Einsatz von Entladestäben. Diese erzeugen durch aktive Ionisation positiv und negativ geladene Ionen, welche die Ionen entgegengesetzter Polarität neutralisieren. Überschüssige Ionen werden über den Stab abgeleitet [78].

### **2.3.3 Kapillarkräfte**

Wasser ist ein ubiquitärer Bestandteil der Luft und in der Lage mit anderen polaren Substanzen Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Dabei adsorbiert es an deren Oberflächen. Hohe Luftfeuchten führen zu einer Kondensation des Wassers an den Materialoberflächen, wodurch es zur Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken kommt. Üblicherweise tritt Kapillarkondensation erst bei Luftfeuchtigkeiten über 65 % rF auf [79]. Die Wechselwirkungen aufgrund von Kapillarkräften werden durch die Oberflächenspannung des Wassers, den sich ausbildenden Kontaktwinkel zwischen Wasser und Partikeloberfläche und durch die Größe der interagierenden Partikel beeinflusst [80]. Kapillarkräfte sind vergleichsweise große Kräfte und in der Lage, die Dosierfähigkeit und das Dispergierverhalten von Pulvern nachhaltig zu verschlechtern [81].

### **2.3.4 Mechanische Verzahnung und Reibungskräfte**

Die Oberflächen von Pulverpartikeln sind selten eben, sondern weisen unregelmäßige Strukturen auf, die zu einer Verzahnung unter den Partikeln führen kann. Die mechanische Verzahnung geht mit erhöhten Reibungskräften einher und kann sowohl das Fließverhalten, als auch das Dispergierverhalten der Pulver verschlechtern. Letzteres ist insbesondere der Fall, wenn kleinere Partikel in die Unebenheiten größerer Partikel gelangen [82].

### **2.3.5 Gravitationskräfte**

Gravitationskräfte basieren auf der Tatsache, dass sich zwei Körper und damit zwei Massen anziehen. Dabei nimmt die Anziehung zwischen den Körpern mit zunehmender Masse der Körper zu und mit dem Quadrat des Abstands zwischen den Schwerpunkten ab. Aufgrund der geringen Größe und somit geringen Massen der Pulverpartikel sind die Gravitationskräfte in der Regel von untergeordneter Bedeutung [37].

## 2.4 Einflüsse auf die interpartikulären Wechselwirkungen

Abbildung 2.6 gibt einen Überblick, welche interpartikulären Wechselwirkungen zwischen der Oberfläche des Trägers und den Wirkstoffpartikeln auftreten können. Die Höhe der interpartikulären Kräfte kann durch die äußeren Bedingungen, wie z. B. die Luftfeuchtigkeit, beeinflusst werden. Zusätzlich üben die physikochemischen Eigenschaften des Pulvers und die mit dem Pulver durchgeführten Verfahrensschritte einen Einfluss auf die adhäsiven und kohäsiven Kräfte aus. Deren Ausmaß kann dabei stark variieren, weshalb auch ein fundiertes Wissen bezüglich der Einflussfaktoren für die Herstellung von interaktiven Pulvermischungen erforderlich ist.

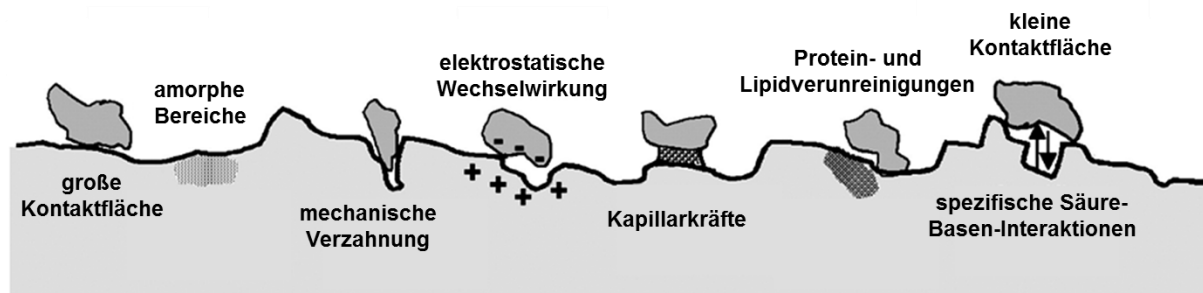


Abbildung 2-6 - Interpartikuläre Wechselwirkung zwischen der Oberfläche des Lactoseträgers und adhärierenden mikronisierten Partikeln; adaptiert von Hickey et al. [82].

### 2.4.1 Physikochemische Eigenschaften

#### 2.4.1.1 Partikelgröße und -morphologie

Bei Partikelgrößen  $< 10 \mu\text{m}$  und einem Abstand zwischen den Partikeln von wenigen Nanometern sind vor allem Van-der-Waals-Kräfte für die interpartikulären Wechselwirkungen verantwortlich, während die Gravitationskräfte zu vernachlässigen sind. Dies liegt darin begründet, dass die Van-der-Waals-Kräfte direkt proportional zum Partikelradius sind, wohingegen die Gravitationskräfte mit der dritten Potenz vom Radius abnehmen. Somit hat die Partikelgröße einen direkten Einfluss auf die Adhäsionskräfte. Für einen Partikel mit einem Durchmesser von  $5 \mu\text{m}$  gilt, dass die Anziehungskräfte hundertmal so groß sind wie die Gravitationskräfte [37].

Sind die Partikel zudem klein genug, um in die Unebenheiten der Trägeroberfläche zu gelangen, erhöhen sich die Adhäsionskräfte aufgrund der mechanischen Verzahnung.

Zusätzlich beeinflusst die Partikelgröße die elektrostatischen Kräfte. Kleine Partikel weisen eine höhere Nettoladung auf, als große Partikel. Außerdem erfolgt ein Elektronentransfer in der Regel von großen auf kleine Partikel. Daraus folgt, dass in interaktiven Pulvermischungen die kleinen Partikel tendenziell negativ und die großen Partikel positiv geladen sind [76]. Neben der Größe hat auch die Partikelmorphologie einen Einfluss auf die Ladungsverteilung. Für

unregelmäßig geformte Partikel konnten höhere Nettoladungen gemessen werden, als für glatte sphärische Partikel. Zusätzlich verteilt sich die Ladung bei runden Partikeln gleichmäßig auf der Oberfläche, während irregulär geformte Partikel eine unregelmäßige Ladungsverteilung zeigen [76].

Die Partikelmorphologie hat ebenfalls großen Einfluss auf die Kontaktfläche zu anderen Partikeln. Längliche Partikel bilden eine größere Kontaktfläche aus, als sphärische Partikel, allerdings muss hierbei auch immer die Oberflächenrauheit (Abschnitt 2.4.1.2), die Packdichte und die Orientierung der Partikel berücksichtigt werden.

#### **2.4.1.2 Oberflächenrauheit**

Neben der Partikelgröße beeinflusst die Oberflächenrauheit die Adhäsionskräfte maßgeblich. Dabei spielt die Größe der Oberflächenunebenheiten eine wesentliche Rolle. Die stärksten Adhäsionskräfte treten auf, wenn Partikel in die Vertiefungen eines anderen Stoffes gelangen und sich dort mechanisch verzahnen. Es folgen die Wechselwirkungen mit glatten Oberflächen, wohingegen Unebenheiten im Nanometerbereich zu den niedrigsten Adhäsionskräften führen, da die Kontaktfläche hier am geringsten ist [83] (vergleiche Abbildung 2.6). Eine erhöhte Oberflächenrauheit bringt jedoch auch Nachteile mit sich. Durch größere Reibungskräfte verschlechtert sich das Fließverhalten der Pulver [37].

#### **2.4.1.3 Kristallinität und Polymorphismus**

Einige Substanzen liegen in verschiedenen kristallinen Modifikationen vor, man spricht in diesem Zusammenhang auch von Polymorphie. Dabei weisen die Substanzen die gleiche chemische Zusammensetzung (Stöchiometrie) auf, unterscheiden sich aber voneinander in der räumlichen Anordnung ihrer Atome im Feststoff. Dies wirkt sich auf die physikochemischen Eigenschaften wie z. B. das Schmelzverhalten oder die Löslichkeit aus. Des Weiteren können sie sich in ihrer Morphologie, ihrer Hydrophilie bzw. Hydrophobie, ihrer Oberflächenenergie und ihren mechanischen Eigenschaften unterscheiden, wodurch wiederum die interpartikulären Wechselwirkungen beeinflusst werden können [37].

Durch intensive Energieeinwirkung, wie bei der Mahlung oder dem Mischprozess, kann es zu Defekten in der Kristallstruktur kommen. Zeigen die Atome keine Fernordnung mehr, sondern lediglich eine Nahordnung, spricht man von einem amorphen Zustand. Amorphe Substanzen sind im Vergleich zur kristallinen Form thermodynamisch instabil und neigen zur Rekristallisation, was die Ausbildung von Feststoffbrücken zur Folge hat. Zusätzlich steigen im amorphen Zustand die Hygroskopizität und die Oberflächenenergie an. Dieses führt wiederum zu erhöhten interpartikulären Kräften [37,84].

Im Zusammenhang mit interaktiven Pulvermischungen sind amorphe Zustände unerwünscht, da sie aufgrund ihrer thermodynamischen Instabilität zu schwerkontrollierbaren Veränderungen neigen und die Lagerstabilität herabsetzen.

### **2.4.2 Luftfeuchtigkeit**

Die relative Luftfeuchtigkeit ( $rF$ ) beeinflusst die interpartikulären Kräfte durch zwei gegensätzliche Mechanismen. Einerseits erhöhen sich bei hohen Luftfeuchtigkeiten die Kapillarkräfte, andererseits werden elektrostatische Kräfte reduziert, da die Ableitung elektrostatischer Ladung beschleunigt wird. Die Luftfeuchtigkeit beeinflusst zusätzlich, aufgrund der Adsorption von Wasser, die Oberflächenenergie der Partikel [37]. Insbesondere in Gegenwart von amorphen Bereichen oder Protein- und Lipidverunreinigungen auf der Lactoseoberfläche ist die relative Luftfeuchtigkeit von entscheidender Bedeutung. Diese Bereiche zeigen eine gesteigerte Affinität zu Wasser und bilden daher besonders starke interpartikuläre Kräfte aus [82].

### **2.4.3 Verfahrenstechniken bei der Herstellung interaktiver Pulvermischungen**

#### **2.4.3.1 Mischprozess**

Der Mischprozess ist von entscheidender Bedeutung für die in einer interaktiven Mischung wirkenden Kräfte und bedarf erheblicher Optimierungsarbeit. Daher ist es verwunderlich, dass der Einfluss der Mischbedingungen in vielen Studien nicht berücksichtigt oder verharmlost wird [85].

Während des Mischvorganges müssen die Wirkstoffpartikel homogen über die Trägeroberfläche verteilt werden und daran adhären, um eine gleichmäßige Dosierung sicherzustellen. Andererseits müssen die Partikel aber auch in der Lage sein, sich während der Inhalation wieder vom Träger abzulösen. Das Gleichgewicht dieser Mechanismen ist sehr wichtig und wird durch den Energieeintrag in das Pulver durch den Mischprozess beeinflusst (hier und folgend [85]). Der Energieeintrag hängt in erster Linie vom verwendeten Mischertyp sowie den gewählten Mischparametern ab. Hierbei ist zu beachten, dass der Energieeintrag mit verlängerter Mischzeit und erhöhten Umdrehungsgeschwindigkeiten zunimmt. Weitere einflussreiche Faktoren sind die Sequenz, in der die einzelnen Komponenten gemischt werden, die Chargengröße bzw. der Füllgrad des Mixers und die Arzneistoffbeladung des Trägers.

Entscheidend für den Mischprozess sind die Scher-, Reibungs- und Trägheitskräfte sowie die Anzahl der Partikelkollisionen, die durch den Mischvorgang hervorgerufen werden. Diese führen dazu, dass im ersten Schritt die Wirkstoffagglomerate aufgebrochen und die Partikel anschließend über die Trägeroberfläche verteilt werden. Wirken die Kräfte mit einem Vektor in

senkrechter Richtung auf die Wirkstoffpartikel ein, so werden sie als „press-on forces“ bezeichnet [11]. Diese Anpresskräfte sorgen für geringere Partikelabstände und führen folglich zu höheren interpartikulären Wechselwirkungen. Mit steigendem Energieeintrag nehmen auch die Anpresskräfte zu und es kommt zu einer Reduktion der inhalierbaren Fraktion [86].

Die physikochemischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten spielen für den Mischprozess ebenfalls eine entscheidende Rolle. Das sogenannte CAB-Verhältnis (cohesion-adhesion balance ratio) spiegelt dabei die interpartikulären Kräfte zwischen zwei unterschiedlichen oder gleichen Materialien wider und kann durch Rasterkraftmikroskopie (atomic, force microscopy, AFM) bestimmt werden [85]. Aussagen über die adhäsiven Kräfte in Vergleich zur Trägeroberfläche sind nützlich, da eine hohe Adhäsion dazu führt, dass der Arzneistoff sich schnell und homogen auf den Trägeroberflächen verteilt, sich anschließend während des Inhalationsvorgangs aber nur schwer wieder vom Träger ablösen lässt. Eine hohe Kohäsion kann hingegen einerseits zur Segregation der Partikel und zu inhomogenen Mischungen führen, andererseits jedoch das Ablösen der Partikel während der Inhalation erleichtern [85]. Für raue unebene Träger konnte beobachtet werden, dass es in den Vertiefungen der Oberfläche zur Immobilisierung von Partikeln durch mechanische Verzahnung kommt. Dies verbessert im Vergleich zu glatten Partikeln die Homogenität der Wirkstoffverteilung. Bei großen Oberflächenvertiefungen sind die in ihnen befindlichen Partikel zusätzlich vor Anpresskräften geschützt, wodurch sich die inhalierbare Fraktion erhöhen kann. Dichteunterschiede zwischen den Materialien und die Partikelgröße sind Faktoren, die generell die Entmischung des Pulvers begünstigen [11,87].

Ferner ist zu berücksichtigen, dass der Mischprozess die physikochemischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten verändern kann. Gerade bei Mischprozessen, die mit einem hohen Energieeintrag einhergehen, kann es durch Abrieb von den Trägerpartikeln zu in situ generierten Lactosefeinanteilen und Veränderungen in der Partikelmorphologie kommen [12,88]. Meistens entstehen hierbei durch Defekte in der Kristallstruktur amorphe Bereiche und die Reibung zwischen den Partikeln führt zusätzlich zu einer elektrostatischen Aufladung des Pulvers.

Aus diesen Gründen sind die Umgebungsbedingungen, insbesondere bei der Konditionierung und Lagerung der Pulver, aber auch während des Mischvorganges selbst von entscheidender Bedeutung, da hierdurch sowohl die Rekristallisation der amorphen Bereiche als auch die Ableitung der elektrostatischen Ladung beeinflusst wird.

#### **2.4.3.2 Abfüllung und Verpackung**

Das Abfüllen und Verpacken übt ebenfalls einen Einfluss auf Formulierungen zur Pulverinhalation aus. Hierbei können sowohl Anpresskräfte generiert, als auch eine

Entmischung durch Segregation hervorgerufen werden. Außerdem erfolgt bei der maschinellen Abfüllung in der Regel eine Komprimierung des Pulvers, was wiederum die interpartikulären Kräfte erhöht. Da die Abfüllung der untersuchten Pulver in Rahmen dieser Arbeit ausschließlich von Hand erfolgte, war der Einfluss des Abfüll- und Verpackungsprozesses nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Abschließend sind in Abbildung 2-7 alle relevanten Einflussfaktoren für den Herstellprozess von interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation zusammengefasst.

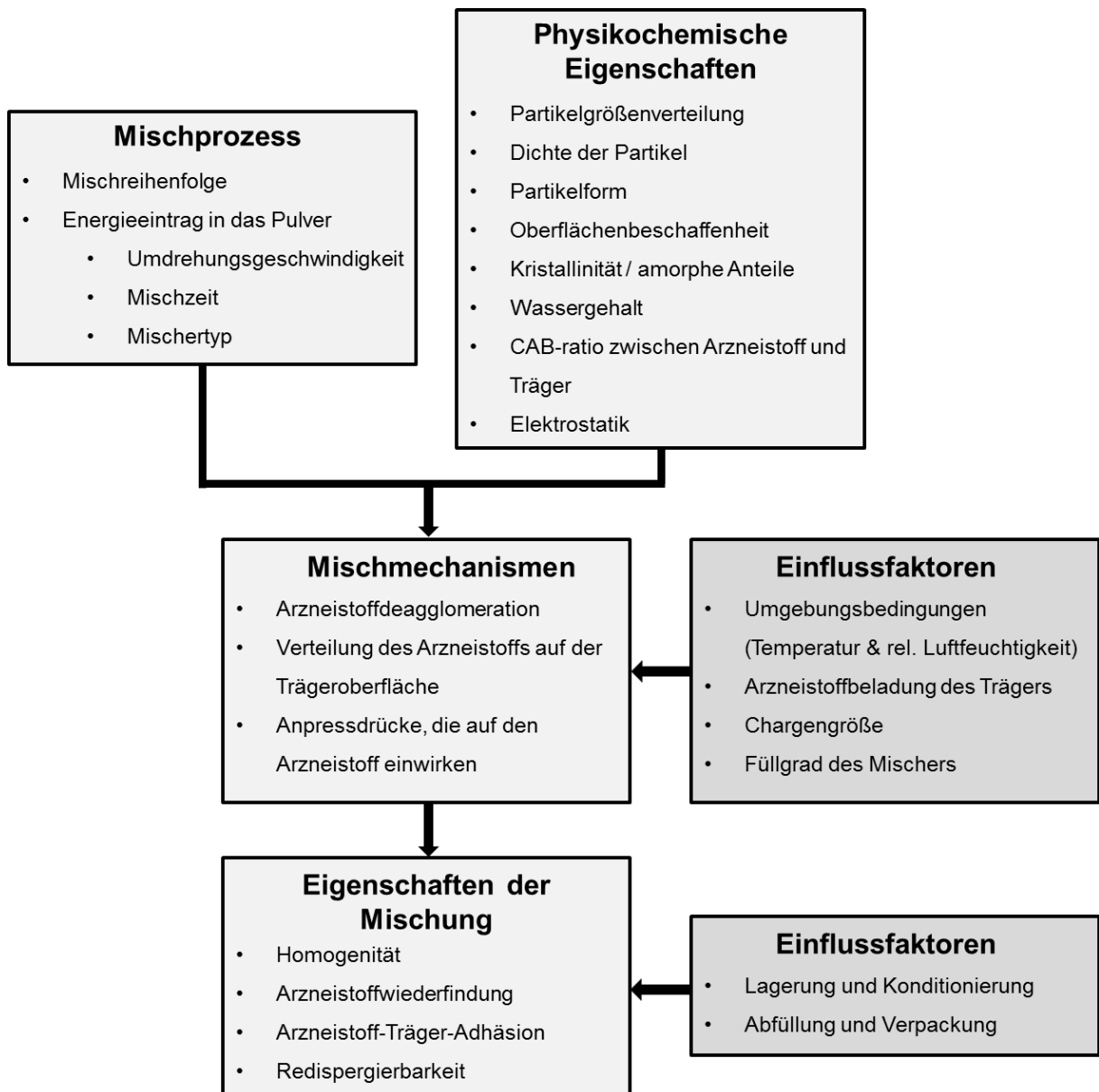


Abbildung 2-7 - Schematische Darstellung relevanter Variablen, die einen Einfluss auf die Herstellung von interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation haben; adaptiert von Kaialy [85].



## 2.5 Hypothesen zur Wirkungsweise von Lactosefeinanteilen

Es gibt im Wesentlichen vier unterschiedliche Theorien, die die Einflüsse von Lactosefeinanteilen auf interaktive Mischungen beschreiben. Die Absättigung von „active sites“ [8,9], die Bildung von Agglomeraten [9,10], der Puffereffekt [11] und die Änderung des Fluidisierungsverhaltens [12] tragen dazu bei, dass sich der Arzneistoff während des Inhalationsvorgangs leichter vom Träger ablösen lässt und die inhalierbare Fraktion erhöht werden kann.

### 2.5.1 Absättigung von „active sites“

Die Theorie zur Absättigung von sogenannten „active sites“ wurde erstmalig von Lucas beschrieben [9]. Basierend auf den von Hersey et. al. postulierten „ordered mixing theories“ [89] stellte der Autor fest, dass es auf der Oberfläche von Trägerlactosen Bereiche mit hohen oder niedrigen Bindungsenergien gibt, an denen der adhärierende Arzneistoff stark oder weniger stark haftet. Werden die Lactosefeinanteile zusammen mit den Trägerlactosen in einer Vormischung gemischt, so lagern sich die Lactosefeinanteile vornehmlich an den Bereichen mit einer hohen Bindungsenergie an. Wird nun in einem zweiten Mischschritt der mikronisierte Arzneistoff zugemischt, stehen für die Adhäsion des Arzneistoffs an der Trägeroberfläche lediglich die Bereiche mit einer niedrigeren Bindungsenergie, sogenannte „passive sites“, zur Verfügung. Aufgrund der geringen Adhäsionskräfte lässt sich der Arzneistoff leichter vom Träger ablösen, wodurch die inhalierbare Fraktion erhöht wird [9].

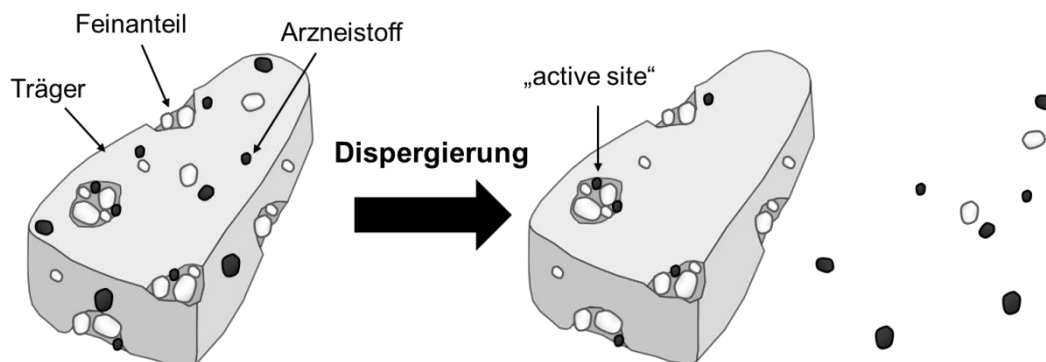
Bereiche mit einer hohen Bindungsenergie können beispielsweise Oberflächenvertiefungen sein, in denen sich der Arzneistoff mechanisch verhaken kann oder glatte Bereiche an denen sich aufgrund der räumlichen Orientierung größere Kontaktflächen ergeben. Amorphe Bereiche und Verunreinigungen der Lactose, wie z. B. durch Proteine, können ebenfalls als „active sites“ angesehen werden, da sich dort starke Kapillarkräfte ausbilden können [90].

Zusätzlich wurde von Dickhoff et al. der Begriff der „pseudo-active sites“ eingeführt. Unter diesem Begriff können die glatten Bereiche der Trägeroberfläche verstanden werden, an denen die Anpresskräfte, die während des Mischvorganges auf den Arzneistoff einwirken, besonders hoch sind [11].

Eine reine Betrachtung der Bindungsenergien aufgrund von physikochemischen Eigenschaften zur Erklärung des Dispergierverhaltens von interaktiven Mischungen ist jedoch oft fehlerhaft [91]. Daher muss immer der Zusammenhang zwischen den Bindungsenergien und den wirkenden Separationskräften betrachtet werden. Das von Grasmeijer und de Boer beschriebene Energieverhältnis stellt das Verhältnis von Separierungskraft zur Bindungsenergie dar, wobei ein Verhältnis von  $\geq 1$  zum Ablösen des Partikels führt, während ein Energieverhältnis  $< 1$  einen Verbleib des Partikels auf der Trägeroberfläche zur Folge hat

[91]. Diese Betrachtung ermöglicht es, zu erklären, warum Partikel mit einer hohen Bindungsenergie manchmal abgelöst werden können, während Partikel mit niedriger Bindungsenergie auf dem Träger verbleiben. Das trifft oftmals für sehr unregelmäßig geformte Trägerkristalle zu, wenn sich ein Partikel in einer Kavität befindet. Dort ist das Partikel vor dem Luftstrom und somit schwachen Separationskräften, wie dem Luftwiderstand, der Auftriebskraft oder der Scherkraft geschützt, während eine Trägheitskraft, die zum Beispiel durch eine Impaktion entsteht, in der Lage ist das Partikel von der Trägeroberfläche zu lösen [91]. In diesem Zusammenhang führen Grasmeijer et. al. den Begriff „highly active sites“ ein, der sich weniger auf die Bindungsenergien, sondern viel mehr auf das Vermögen ein Partikel während der Dispergierung auf der Trägeroberfläche zurückzuhalten, bezieht (Abbildung 2-8). Zur Beurteilung eignen sich bildgebende Verfahren, wie die Rasterelektronenmikroskopie (REM), da sie eine Visualisierung von anhaftenden Partikeln nach der Dispergierung ermöglichen.

Angesichts der Tatsache, dass der Begriff „highly active sites“ keinen Vorteil für das Verständnis im Vergleich zu „active sites“ bietet und weniger gebräuchlich ist, wird der Begriff „active sites“ in dieser Arbeit als Synonym für Stellen auf der Trägeroberfläche verwendet, die den Arzneistoff sowohl stärker binden, als auch vor Separationskräften schützen und somit eine Dispergierung erschweren.

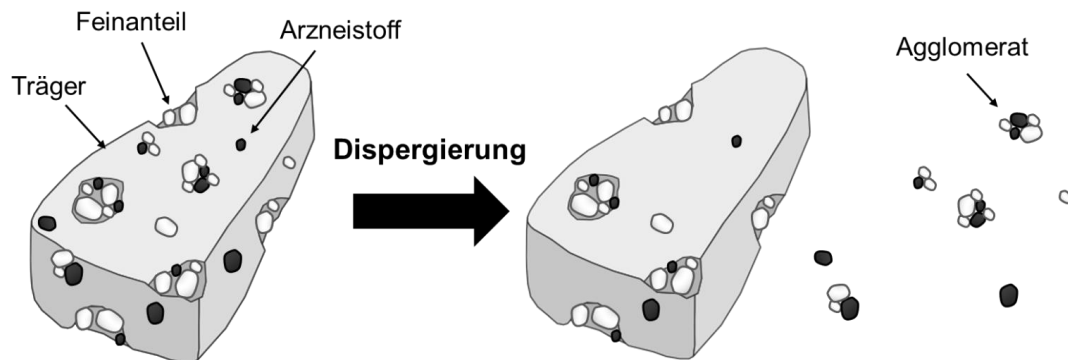


**Abbildung 2-8 - Schematische Darstellung einer interaktiven Pulvermischung vor und nach der Dispergierung; Lactosefeinanteile, die in einem Vormischschritt hinzugefügt wurden, sättigen die „active sites“ ab.**

### 2.5.2 Agglomeratbildung

Ein weiterer Faktor, der das Ablösen des Arzneistoffs von der Trägeroberfläche begünstigt, ist die von Jones und Price beschriebene Bildung von Agglomeraten aus Lactosefeinanteil und Arzneistoff [8]. Aufgrund der größeren Masse und der somit stärkeren Separationskräfte, löst sich ein Agglomerat aus Lactosefeinanteilen und Arzneistoff leichter vom Träger ab, als der reine Arzneistoff. Sofern sich die Agglomerate im Luftstrom weiter dispergieren lassen oder

klein genug sind, um dem Atemstrom in die Lunge zu folgen, tragen sie ebenfalls zur lungengängigen Fraktion bei (Abbildung 2-9).



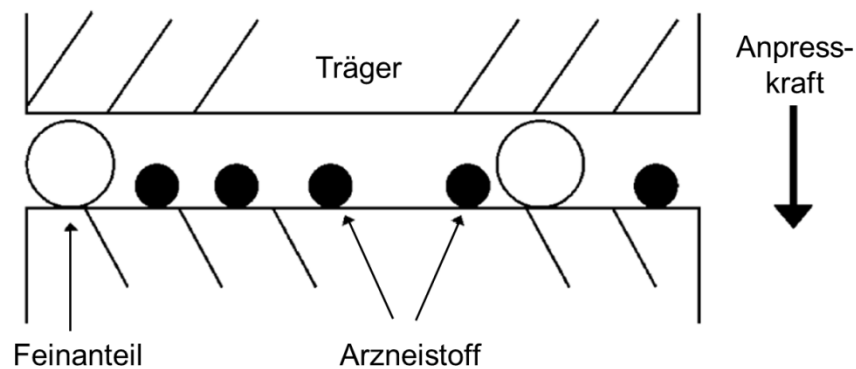
**Abbildung 2-9 - Schematische Darstellung einer interaktiven Pulvermischung vor und nach der Dispergierung; Lactosefeinanteile bilden zusammen mit dem Arzneistoff Agglomerate, die sich leichter dispergieren lassen, als die einzelnen Partikel.**

Einen wesentlichen Faktor spielt dabei die Agglomeratstärke bzw. das Verhältnis von Kohäsion zu Adhäsion (CAB-Verhältnis) zwischen den Lactosefeinanteilen und dem Arzneistoff. Ist ein Arzneistoff im Vergleich zu  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat eher adhäsiv als kohäsiv, so hat er ein niedriges CAB-Verhältnis und neigt in Verbindung mit den Lactosefeinanteilen zur Bildung von großen metastabilen Agglomeraten, die wiederum aufgrund ihrer Masse größere Deagglomerationskräfte hervorrufen [92]. Angesichts der höheren Deagglomerationskräfte kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Feinpartikelfraktion. Ein Arzneistoff mit einem hohen CAB-Verhältnis neigt zur Bildung von kleinen Agglomeraten, die weniger starken Deagglomerationskräften ausgesetzt sind und folglich die Feinpartikelfraktion weniger positiv beeinflussen [92].

### 2.5.3 Puffereffekt

Der Puffereffekt besagt, dass Lactosefeinanteile, die größer sind als der mikronisierte Arzneistoff, den Arzneistoff vor Anpresskräften schützen können. Diese entstehen, wenn Trägerpartikel mit anderen Trägerpartikeln oder den Wandungen des Mixers bzw. Mischwerkzeugen während des Mischprozesses kollidieren [11] (Abbildung 2-10).

Anhand von oberflächenmodifizierten Lactoseträgerkristallen konnten Dickhoff et al. den Einfluss von Anpresskräften zeigen. Der Anstieg des Wirkstoffrückstands auf der Trägeroberfläche konnte direkt mit einer Reduktion der Partikeloberfläche in Verbindung gebracht werden. Je glatter die Oberfläche eines Trägers war, desto höher war auch der Wirkstoffrückstand auf der Trägeroberfläche durch die auf den Arzneistoff einwirkende höhere Anpresskraft. Waren jedoch Lactosefeinanteile mit einem im Vergleich zum Wirkstoff größeren Durchmesser in der Mischung enthalten, konnte der Wirkstoffrückstand auf dem Trägern reduziert werden [11].

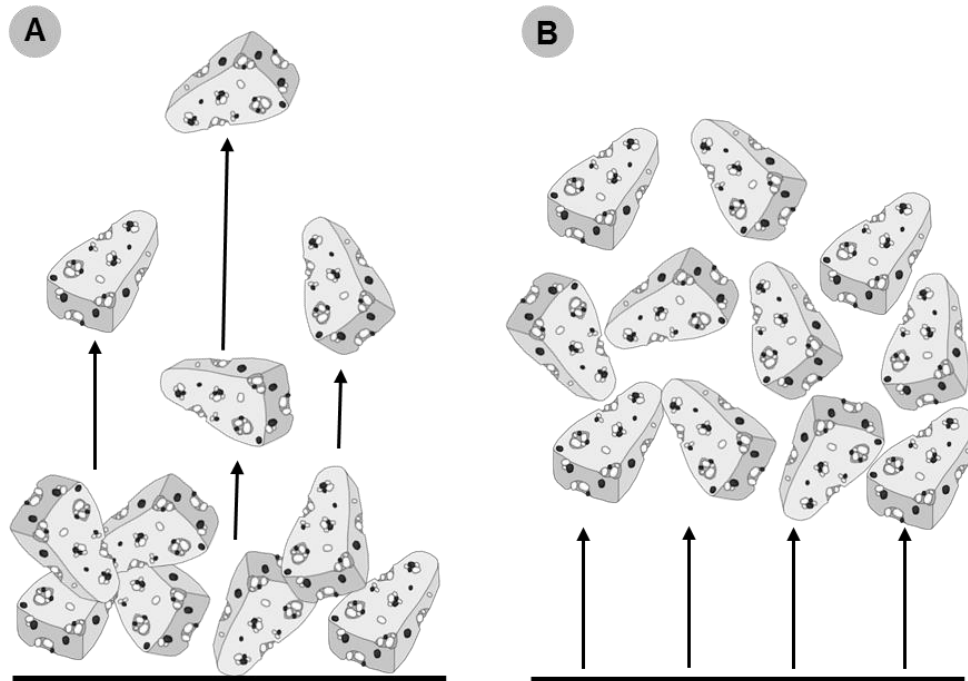


**Abbildung 2-10 - Schematische Darstellung zweier Trägerkristalle, die während des Mischvorganges kollidieren; die großen Lactosefeinanteile schützen den Arzneistoff vor der Anpresskraft; adaptiert von Dickhoff et al. [11].**

#### 2.5.4 Änderung des Fluidisierungsverhaltens

Der Zusatz von Lactosefeinanteilen führt außerdem zu einer Änderung des Fluidisierungsverhaltens des Pulvers während der Inhalation. Die Lactosefeinanteile führen zu einem Anstieg der inneren Zugfestigkeit des Pulvers. Infolge der stärkeren interpartikulären Kräfte wird eine höhere Auftriebskraft benötigt, um das Pulver zu fluidisieren. Diese größere Kraft führt wiederum zu einer besseren Dispergierung des Pulvers [12]. Zusätzlich sorgt die Zugfestigkeit des Pulvers dafür, dass das Pulver als ganzer Pfropfen vom Luftstrom angehoben wird (Abbildung 2-11 B). Somit bildet sich eine Aerosolwolke mit einer hohen Partikeldichte, welche eine hohe Anzahl von Partikel-Partikel- und Partikel-Wand-Kollisionen zur Folge hat. Diese Kollisionen tragen dazu bei, dass sich der Wirkstoff vom Träger ablöst und deagglomert wird. Dieser Effekt lässt sich in abgewandelter Form auch bei Sandstürmen beobachten. Der Energieerhaltungssatz besagt, dass die kinetische Energie vor und nach dem Stoß zweier Kugeln gleich bleibt und folglich bleibt auch der Betrag der Gesamtbewegungsenergie gleich. Treffen nun zwei Partikel aufeinander, so wird die Bewegungsenergie auf das jeweils andere Partikel übertragen. Auf diese Weise erreichen folglich Sandstürme Höhen von mehreren Kilometern, da sich die Partikel gegenseitig immer weiter in die Höhe stoßen und die Bewegungsenergien aufeinander übertragen [93].

Ein Pulver mit geringen interpartikulären Kräften zeigt hingegen ein Fluidisierungsverhalten, bei dem die Partikel nach und nach, ähnlich eines Erosionsvorgangs, vom Luftstrom angehoben werden [12] (Abbildung 2-11 A). Hieraus resultiert eine geringere Partikeldichte der Aerosolwolke und weniger Partikel-Partikel-Kollisionen.



**Abbildung 2-11 - Schematische Darstellung des Fluidisierungsverhaltens eines Pulvers mit niedriger Zugfestigkeit bzw. geringen interpartikulären Kräften (A) und eines Pulvers mit hoher Zugfestigkeit bzw. starken interpartikulären Kräften (B); Pulver (A) zeigt eine Erosion der oberen Partikel, während Pulver (B) als ganzer Pfropf fluidisiert wird.**

### 2.5.5 Zusammenspiel der Mechanismen

Grasmeijer et al. beschreiben ferner, dass alle vier Mechanismen gleichzeitig auftreten und sich gegenseitig beeinflussen [13]. Somit ist es nicht möglich, eine Beobachtung auf lediglich einen dieser Mechanismen zurückzuführen. Verkleinert man zum Beispiel die Partikelgröße der Lactosefeinanteile, so verringert sich deren Fähigkeit, den Arzneistoff vor Anpresskräften zu schützen, jedoch erhöht sich aufgrund der größeren Partikeloberfläche die Kohäsion und somit die Agglomeratstärke. Zusätzlich erhöht sich die Adhäsion, wodurch „active sites“ leichter abgesättigt werden können. Letztendlich würde das Fluidisierungsverhalten des Pulvers durch eine Veränderung der Partikelgrößenverteilung ebenfalls beeinflusst werden.

### 3 Materialien

#### 3.1 Verwendete Substanzen

##### 3.1.1 Lactose

Lactose wird im Europäischen Arzneibuch sowohl als wasserfreie Lactose mit zwei isomeren Formen, der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose, als auch in einer wasserhaltigen Form, dem  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat, beschrieben [94,95]. Chemisch gesehen ist die Lactose ein Disaccharid, welches aus den Monosacchariden D-Galactose und D-Glucose zusammengesetzt ist. Die  $\alpha$ -Lactose unterscheidet sich von der  $\beta$ -Lactose in der, durch die Ringbildung hervorgerufenen, unterschiedlichen Stellung der Hydroxylgruppe am C<sub>1</sub>-Atom des Glucosemoleküls (Abbildung 3-1). In wässriger Lösung bildet sich ein Mutarotationsgleichgewicht aus, in dem die  $\alpha$ -Lactose und  $\beta$ -Lactose bei 20 °C im Verhältnis von 37:63 vorliegen. Da die  $\alpha$ -Lactose eine geringere Löslichkeit als die  $\beta$ -Lactose aufweist (Wasserlöslichkeit bei 20 °C: 7,4 g/100 ml im Vergleich zu 50,0 g/100 ml), fällt die  $\alpha$ -Lactose beim Kristallisieren eher aus, wobei sich in der Lösung die  $\beta$ -Form in die  $\alpha$ -Form umlagert, um das Mutarotationsgleichgewicht zu erhalten [96]. Abhängig von der Kristallisationstemperatur lassen sich so die unterschiedlichen Modifikationen herstellen. Unter 93 °C wird  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat gewonnen, welches im Vakuum bei Temperaturen um 120 °C zur  $\alpha$ -Lactose umgewandelt werden kann. Bei Temperaturen über 93 °C entsteht vornehmlich die  $\beta$ -Lactose.

Lactose ist das bedeutsamste Kohlenhydrat der Milch und liegt in einer Konzentration von ca. 4,8 % (M/M) in Kuhmilch vor. Für die Produktion von Lactose wird sowohl Milch als auch Molke, die ein Abfallprodukt der Käseproduktion darstellt, eingesetzt [96]. Nach dem Einengen auf einen Feststoffanteil von ca. 65 % (M/M) und dem Zusatz von Impfkristallen, kommt es unter Kühlung und Rühren zum Auskristallisieren der Lactose. Die weiteren Bestandteile, wie Fett, Proteine, Mineralien, organische Säuren und Vitamine, werden nach einem Waschprozess durch Zentrifugieren vom Feststoffanteil abgetrennt.

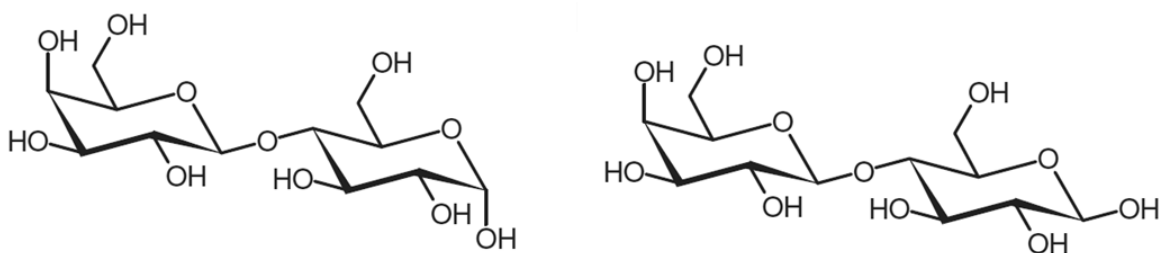


Abbildung 3-1 - Chemische Struktur der Lactose ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose) [94].

Um Lactose in pharmazeutischer Qualität zu erhalten, wird sie zunächst erneut gelöst. Anschließend werden die Verunreinigungen, wie z. B. Riboflavin, mit Aktivkohle gebunden, welche ausflockt und anschließend abfiltriert werden kann. Es folgt eine erneute Einengung, die Kristallisation, das Abzentrifugieren und ein Trocknungsschritt.

Kenntnisse über die Produktionsweise der Lactose sind für diese Arbeit insofern von Bedeutung, da mögliche Verunreinigungen hauptsächlich in den Vertiefungen und den Poren der Lactosekristalle verbleiben, wenn die Kristalle durch Zentrifugieren abgetrennt werden [97]. Die Verunreinigungen haben einen Einfluss auf die Adhäsionskräfte, da z. B. Proteine oder Peptide aufgrund ihrer Hygroskopizität zu einer Adsorption von Wasser neigen [87].

Neben der Lebensmittelindustrie findet Lactose eine vielfache Anwendung als Hilfsstoff in der pharmazeutischen Technologie. Lactose wird vor allem als Füllstoff im Bereich der festen Arzneiformen verwendet, findet aber auch breite Anwendung im Bereich der Pulverinhalation. Hier dient sie in erster Linie als Trägermaterial zur Verbesserung der Fließeigenschaften bzw. der Dosiergenauigkeit [67]. In Pulvern zur Inhalation wird fast ausschließlich auf  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat zurückgegriffen, weil es ein sehr gutes Sicherheits- und Stabilitätsprofil, basierend auf dem jahrzehntelangen Gebrauch, aufweist [98]. Jedoch muss beachtet werden, dass es sich bei Lactose um einen reduzierenden Zucker handelt, der mit primären Aminen eine Maillard-Reaktion zeigt [87].  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat zeichnet sich weiterhin durch vergleichsweise niedrige Herstellungskosten und eine geringe Hygroskopizität aus [96,99]. Gerade Letzteres ist für Pulver zur Inhalation besonders wichtig.

Bei der in dieser Arbeit als Trägermaterial verwendeten Lactose handelt es sich ausschließlich um  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat, welches in unterschiedlichen Größenfraktionen kommerziell erhältlich ist. Es kamen die gesiebten Qualitäten InhaLac<sup>®</sup> 70, 230 und 250 (Meggler GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland) zur Anwendung. Als Lactosefeinanteil wurden InhaLac<sup>®</sup> 400 und 500 (ebenfalls Meggler GmbH & Co. KG) eingesetzt, wobei es sich um gemahlene Qualitäten handelt [100].

### **3.1.2 Salbutamolsulfat**

Salbutamolsulfat (SBS, Lusochemica S.P.A., Lomagna LC, Italien) kommt in dieser Arbeit als hydrophiler Modellarzneistoff in einer mikronisierten Qualität zum Einsatz. Es handelt sich um ein kurzwirksames  $\beta$ 2-Sympathomimetikum (short acting beta agonist, SABA), welches als Agonist durch selektive Bindung an  $\beta$ 2-Adrenozeptoren zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien führt. Der Wirkeintritt erfolgt lokal in der Lunge innerhalb weniger Minuten und hält für etwa vier bis sechs Stunden an. Deshalb werden Medikamente mit Salbutamolsulfat in der Asthmatherapie und der Therapie der COPD nach der

Leitlinientherapie der deutschen Atemwegsliga e. V. als Bedarfstherapeutikum eingesetzt [101].

Salbutamolsulfat wurde erstmals 1968 als mögliches Medikament zur Therapie des Asthma bronchiale von Hartley et al. beschrieben [102]. Zurzeit befinden sich neben Lösungen zum Einnehmen hauptsächlich inhalative Präparate, wie Inhalationslösungen für die Vernebelung, Dosieraerosole und Pulverinhalatoren, mit Salbutamolsulfat auf dem deutschen Markt [27]. Für die Pulverinhalatoren sind Dosierungen von 100, 200 und 400 µg erhältlich. Da Salbutamol als Salz vorliegt, müssen Massenangaben zwischen Salz und Base umgerechnet werden. Zum Beispiel Ventilastin® Novolizer® 100 µg - Pulver zur Inhalation enthält 120 µg Salbutamolsulfat, dies entspricht einer Dosis von 100 µg Salbutamol. Da dieses Produkt neben Salbutamolsulfat hauptsächlich aus α-Lactose-Monohydrat besteht, resultiert bei einer angebenen Gesamtdosis von 12 mg eine Konzentration an Salbutamolsulfat von 1 % (M/M) [27].

Bei Salbutamolsulfat handelt es sich um ein Racemat, welches in 10 unterschiedlichen polymorphen Formen vorliegen kann [103]. Die Strukturformel von Salbutamolsulfat mit der chemischen Bezeichnung Bis[(1RS)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol]sulfat und der Summenformel  $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$  ist in Abbildung 3-2 dargestellt. Das Molekulargewicht beträgt 576,7 g/mol. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, praktisch unlöslich bis sehr schwer löslich in Dichlormethan und Ethanol 96 % (V/V) [104].

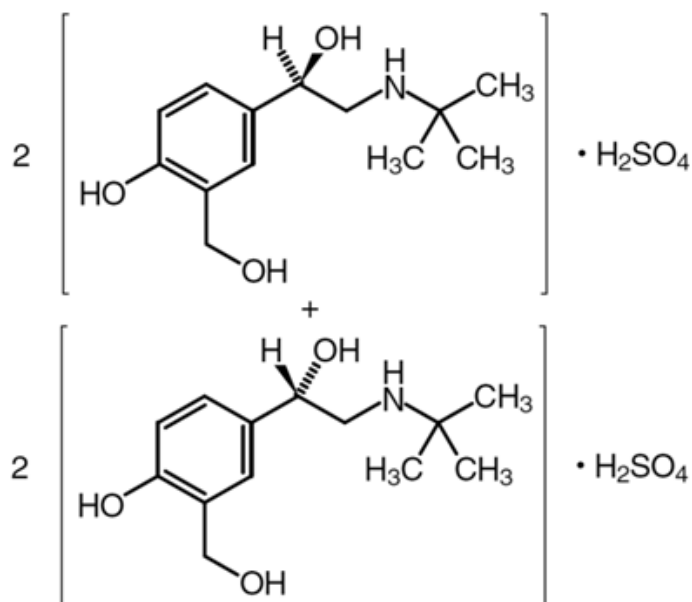


Abbildung 3-2 - Chemische Struktur des Salbutamolsulfats (R- und S-Enantiomer) [104].



### 3.1.3 Budesonid

Budesonid (BUD, Farmabios, Gropello Cairoli, Italien) diente dem SBS als hydrophober Kontrapart, um die daraus resultierenden Einflüsse auf die interpartikulären Wechselwirkungen im Pulver untersuchen zu können. Es wurde ebenfalls in einer mikronisierten Qualität verwendet.

Beim Budesonid handelt es sich um ein Glukokortikoid, das sowohl in der Therapie des Asthmas bronchiale, der COPD und der allergischen Rhinitis, als auch in der Behandlung von Morbus Crohn sowie Colitis ulcersosa zur Anwendung kommt.

Die Wirkung von Budesonid beruht darauf, dass durch Interaktion mit intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptoren die Synthese von verschiedenen Entzündungsmediatoren inhibiert wird. Gemäß der Leitlinientherapie der deutschen Atemwegsliga e. V. wird Budesonid als inhalatives Glukokortikoid ab Stufe II des Stufenplans zur Dauermedikation bei Asthma bronchiale eingesetzt, um die chronische Entzündung zu therapieren [101].

Auf dem deutschen Markt ist eine Vielzahl an inhalativen Darreichungsformen mit Budesonid erhältlich. Als Pulver zur Inhalation sind Dosierungen mit 100, 200, 400 und 800 µg Budesonid verfügbar [27].

Chemisch handelt es sich bei Budesonid um ein Gemisch zweier Epimere von 16 $\alpha$ ,17-[(1RS)-Butylydenbis(oxy)]-11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion mit der Summenformel C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (Abbildung 3-3). Das Molekulargewicht beträgt 430,5 g/mol. Die Substanz ist praktisch unlöslich in Wasser, leicht löslich in Dichlormethan und wenig löslich in Ethanol 96 % (V/V) [105].

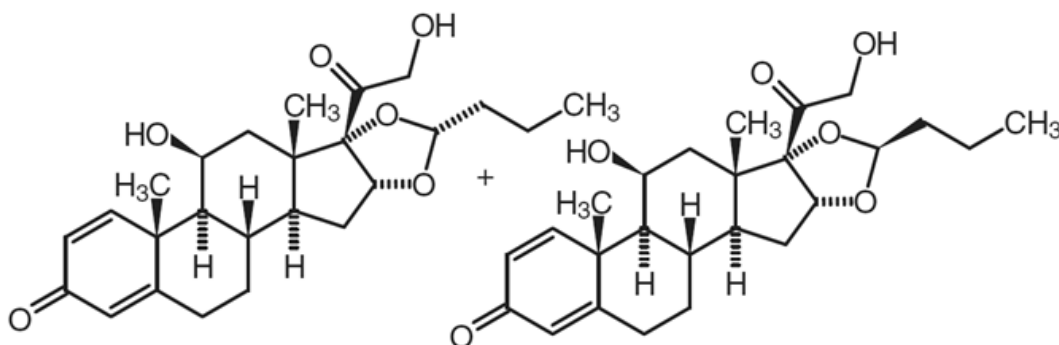


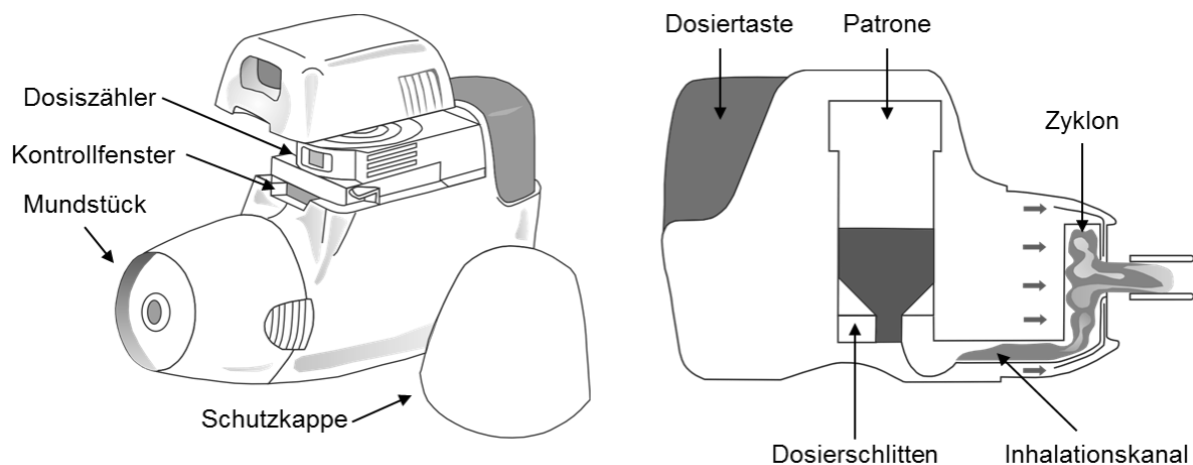
Abbildung 3-3 - Chemische Struktur des Budesonids (R- und S-Enantiomer) [105].

### 3.2 Verwendete Pulverinhalatoren

In dieser Arbeit kamen zwei verschiedene Inhalatoren zum Einsatz, um den Einfluss unterschiedlicher Dispergiermechanismen auf die interaktiven Mischungen zu untersuchen. Die verwendeten Inhalatoren werden daher im Folgenden detailliert beschrieben.

#### 3.2.1 Novolizer®

Beim Novolizer® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland) handelt es sich um einen Mehrdosen-Inhalator, dessen austauschbare Patrone die Pulverformulierung enthält (Abbildung 3-4). Durch Betätigen der Dosiertaste wird die Dosis abgeteilt und fällt in den Inhalationskanal. Gleichzeitig wechselt die Farbe des Kontrollfensters von Rot auf Grün und ein Klick-Geräusch ertönt, um zu signalisieren, dass die Dosierung erfolgt ist. Erst durch das Inhalationsmanöver wird eine Sperre aufgehoben, die bis dahin weiteres Abteilen einer Pulverdosis verhindert und das Kontrollfenster wechselt die Farbe zurück auf Rot, was den Patienten eine direkte Rückmeldung über die korrekte Applikation liefert. Zusätzlich ist der Novolizer® mit einem Dosiszähler ausgestattet.



**Abbildung 3-4 - Schematische Darstellung des Novolizers®.**

Aufgrund dieser anwenderfreundlichen Bedienelemente kann der Novolizer® zu den modernen Pulverinhalatoren gezählt werden. Aktuell befinden sich zahlreiche Formulierungen für den Novolizer® auf dem deutschen Markt. Dazu zählen Formulierungen mit Budesonid (Novopulmon® Novolizer®), Salbutamolsulfat (Ventilastin® Novolizer®) und Formoterolfumarat (Formatris® Novolizer®) [27].

Der Novolizer® zeichnet sich ferner durch einen sehr effektiven Dispergiermechanismus aus, der zu einer hohen lungengängigen Fraktion führt. Der Inhalator wurde von de Boer et al. entwickelt und vielfältig untersucht [106]. Eine Besonderheit stellt die sogenannte „air classifier technology“ dar. Hierbei handelt es sich um einen Zyklon mit Impaktionswänden, der zu einer Deagglomeration des Pulvers hauptsächlich basierend auf Trägheits- und Impaktions-, sowie

auf Scher- und Reibungskräften, führt [69,87]. Trägheitskräfte sind proportional zur Arzneistoffdichte und der dritten Potenz des Arzneistoffdurchmessers und somit per Definition stärker, als der Luftwiderstand und der Auftrieb, welche häufig die grundlegenden Kräfte der Deagglomeration darstellen und lediglich proportional zum Arzneistoffdurchmesser (oder der zweiten Potenz des Arzneistoffdurchmessers) sind. Die zusätzlich auftretenden Scher- und Reibungskräfte unterstützen die Deagglomeration und sind proportional zur dritten Potenz des Trägerdurchmessers [69]. Somit liefern große, gut fließende Trägerlactosen mit einer unebenen Oberfläche, in deren Vertiefungen der Arzneistoff vor Anpresskräften geschützt ist, im Novolizer<sup>®</sup> die besten Ergebnisse [106].

### 3.2.2 Cyclohaler<sup>®</sup>

Der Cyclohaler<sup>®</sup> (PB Pharma GmbH, Meerbusch, Deutschland) ist ein kapselbasierter Inhalator (Abbildung 3-5). Die Einzeldosis, in Form einer mit Pulver befüllten Kapsel, wird in den Inhalator gelegt und durch Drücken der beiden Druckknöpfe mittels jeweils fünf Nadeln angestochen. Erfolgt die Inhalation, wird die Kapsel vom Luftstrom angehoben und innerhalb der Drehkammer in Rotation versetzt. Durch die Drehbewegung wird das Pulver geschert und es gelangt in den Luftstrom, wo es gegebenenfalls mit dem Gitter, das die Drehkammer begrenzt, kollidiert. Dieser Vorgang trägt ebenfalls zur Deagglomeration des Pulvers bei. Der Luftstrom im Mundstück ist, im Gegensatz zum turbulenten Luftstrom in der Drehkammer, laminar, wodurch vergleichbar schwache Dispergierkräfte, wie der Luftwiderstand und die Auftriebskraft, auf die Partikel einwirken [107]. Zurzeit befinden sich Formulierungen mit Beclometasondipropionat, Budesonid, Formoterolfumarat und Salbutamolsulfat auf dem deutschen Markt und werden als Cyclocaps<sup>®</sup> vertrieben [27].

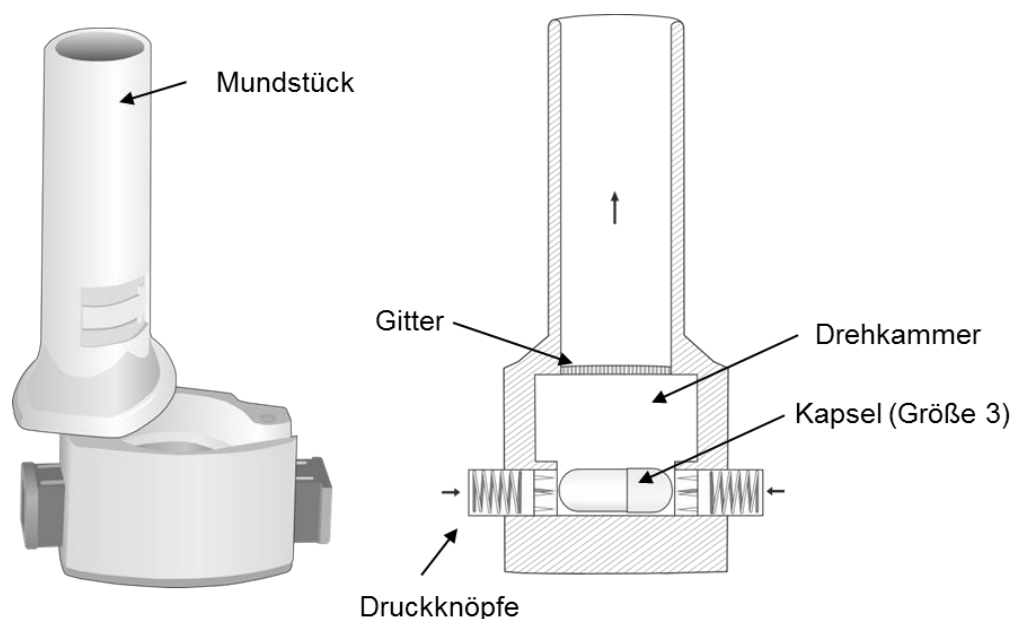


Abbildung 3-5 - Schematische Darstellung des Cyclohalers<sup>®</sup>.

## 4 Methoden

### 4.1 Methoden zur Herstellung

#### 4.1.1 Luftstrahlmahlung der Lactose

Um Lactosefeinanteile mit einer gewünschten Größenverteilung herzustellen, wurde eine Ovalrohrstrahlmühle (Jet-O-Mizer, Fluid Energy Aljet, Plumsteadville, USA) verwendet (Abbildung 4-1). Durch das Zuführen von Stickstoff der Qualität 2.8 mit einem Förderdruck von 8 bar, im Falle von InhaLac<sup>®</sup> 500 und 2 bar im Falle von InhaLac<sup>®</sup> 250, wurde die Lactose in die Mahlkammer befördert. Der Mahldruck lag bei allen Mahlgängen 0,5 bar unter dem Förderdruck. Damit wurde verhindert, dass das Pulver aus der Mahlkammer wieder herausstrat. InhaLac<sup>®</sup> 500 wurde in zwei Mahlzyklen zerkleinert, während InhaLac<sup>®</sup> 250 in lediglich einem Mahlzyklus zerkleinert wurde.

Das Mahlprinzip beruht auf einer hohen Beschleunigung der Lactosepartikel, die aufgrund von Kollision mit anderen Partikeln oder den Wandungen der Mahlkammer durch Prall- und Reibungskräfte zerkleinert werden. Die Partikel bewegen sich dabei auf Kreisbahnen und ab einem bestimmten Zerkleinerungsgrad verlässt das Material infolge der sinkenden Zentrifugalkräfte die Mahlkammer durch den zentralen Auslass. Mithilfe eines am Auslass angebrachten Filters lassen sich die Partikel auffangen.

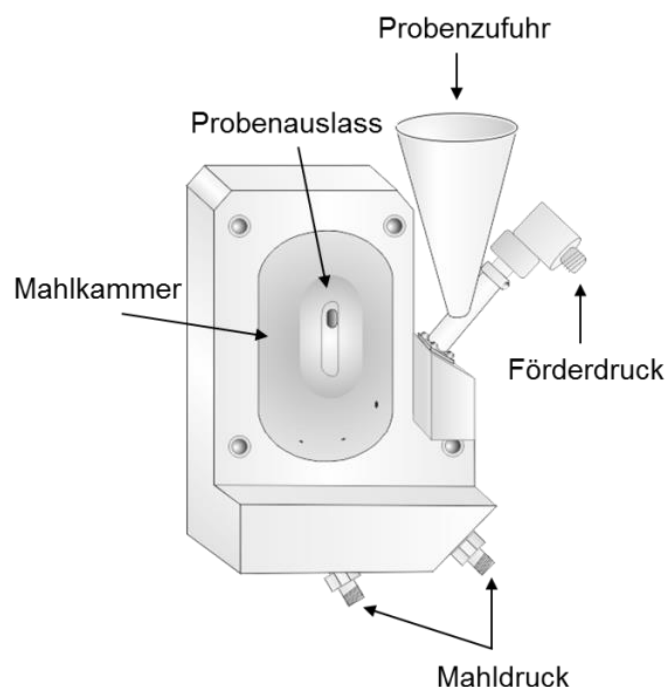


Abbildung 4-1 - Schematische Darstellung der verwendeten Ovalrohrstrahlmühle.

## 4.1.2 Mischen der Pulverbestandteile

Die in dieser Arbeit verwendeten Mischer basieren auf unterschiedlichen Mischprinzipien, auf die nachfolgend jeweils eingegangen wird. Generell wurden die mikronisierten Ausgangsstoffe, wie SBS, BUD und die Lactosefeinanteile, vor dem Mischen durch ein Sieb mit der Maschenweite von 180  $\mu\text{m}$  gegeben, um größere Agglomerate zu zerstören. Die Trägerlactosen wurden aufgrund ihres wenig kohäsiven Verhaltens jedoch nicht gesiebt.

### 4.1.2.1 Turbula®-Mischer

Beim Turbula®-Mischer (Abbildung 4-2) (Modell T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) handelt es sich um einen dreidimensionalen Schüttelmischer, bei dem die Durchmischung auf Rotation, Translation und Inversion basiert und nur geringe Scherkräfte auftreten [97,108]. Die Umdrehungsgeschwindigkeit kann in fünf Stufen durch das Umlegen eines Antriebsriemens zwischen 20 und 90 UpM variiert werden. Zum Mischen der interaktiven Pulvermischungen wurde ein aus rostfreiem Stahl gefertigtes Mischgefäß mit einem Fassungsvermögen von 135 ml verwendet. Die Ansatzgröße betrug 30 g, was einem Füllungsgrad von ca. 32 % (V/V) entsprach. Der Mischprozess bestand aus zwei Mischschritten, wobei die Mischreihenfolge von Lactosefeinanteilen (7,5 % M/M) und Modellarzneistoff (1,5 % M/M) verändert wurde. Entweder wurden die Lactosefeinanteile im ersten Mischschritt und der Modellarzneistoff im zweiten Mischschritt, oder umgekehrt, dem Träger zugemischt. Die Pulverbestandteile wurden in einem doppelten Sandwich-Verfahren zur Vorbeugung der Entstehung von Pulvernestern mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 90 UpM gemischt, wobei nach dem ersten Mischschritt und am Ende nochmals eine Siebung durchgeführt wurde, um grobe Agglomerate zu zerstören. Hierfür wurde ein Sieb mit einer Maschenweite von 355  $\mu\text{m}$  verwendet. Die Mischdauer variierte zwischen 5:33 min und 27:47 min je Mischschritt. Die verwendeten Mischparameter werden im Detail in Abschnitt 5.2.3 aufgeführt. Abschließend erfolgte die Bestimmung der Mischungsgüte (vergleiche Abschnitt 4.2.1).

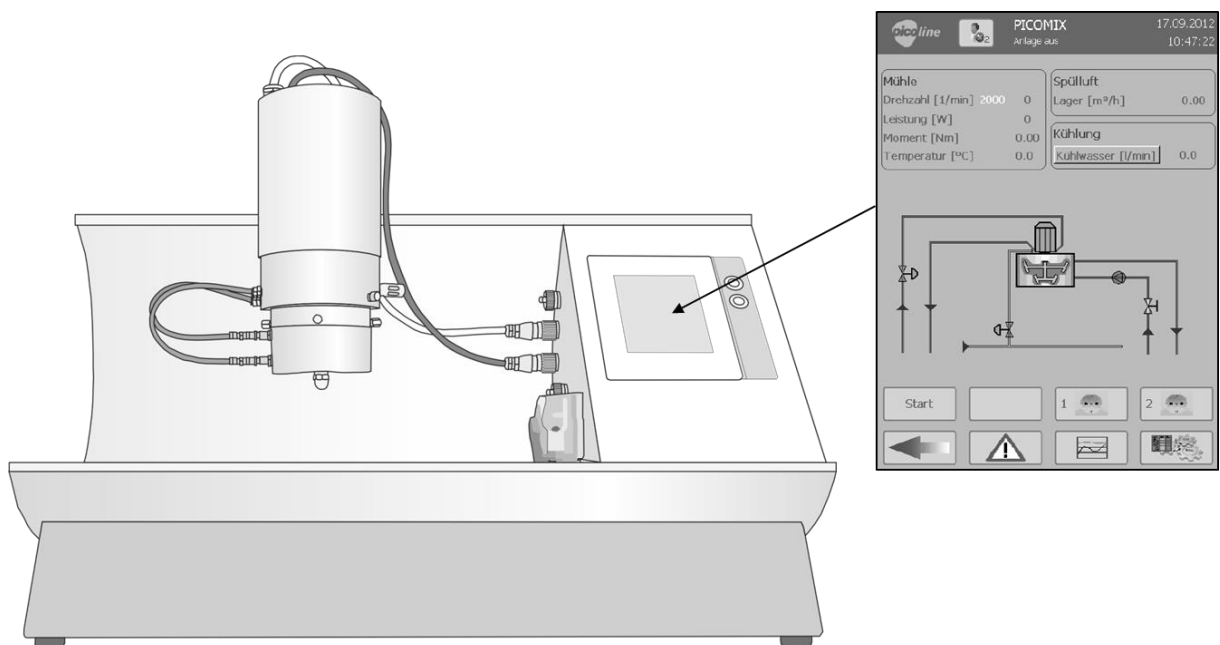


Abbildung 4-2 - Schematische Zeichnung des Turbula®-Mischers.

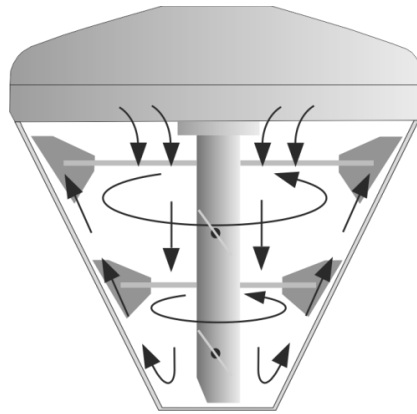
#### 4.1.2.2 Picomix®-Intensivmischer

Hauptsächlich wurde in dieser Arbeit ein Intensivmischer verwendet. Zum Herstellen der interaktiven Mischungen mit und ohne Arzneistoff - letzteres wird in dieser Arbeit als Placebomischung bezeichnet - kam das Picomix®-Modul (Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland) zum Einsatz. Dieses wurde an eine Basisplattform, die Picoline® (Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland), über einen Universaladapter montiert. Die Picoline® enthält die nötigen Bedienelemente und ist zusätzlich in der Lage wichtige Prozessparameter, wie die Drehzahl, das Drehmoment und die Motorleistung aufzuzeichnen (Abbildung 4-3). Zu diesem Zweck werden alle 5 s Datenpakete mit den aktuellen Messparametern erstellt, welche in Form einer Exceltabelle ausgelesen werden können.

Das Mischprinzip des Picomix® basiert auf einem schnell rotierenden Mischelement, welches durch große Scherbeanspruchung des Pulvers zu einer effektiven Durchmischung führt. Dieses Prinzip wird Cyclomix® genannt und beruht darauf, dass das Mischgut nicht nur horizontal, sondern auch vertikal bewegt wird, was eine hohe Mischeffizienz zur Folge hat [109] (Abbildung 4-4). Der Mischer fasst ein Volumen von 180 ml, wobei das Nutzvolumen zwischen 20 und 100 ml liegen sollte. Dies entspricht einem Füllungsgrad von 11 - 56 % (V/V). Die Umdrehungsgeschwindigkeit kann in einen Bereich zwischen 500 und 6000 UpM stufenlos reguliert werden.



**Abbildung 4-3 - Schematische Zeichnung der Picoline® mit eingebautem Picomix®-Modul und vergrößerten Bedienfeld.**



**Abbildung 4-4 - Schematische Darstellung des Cyclomix®-Prinzips mit Strömungsmuster.**

Zunächst wurde der Einfluss der Mischreihenfolge, der Rotationsgeschwindigkeit und der Mischdauer evaluiert (Kapitel 5.2). Daraus ergaben sich die Mischbedingungen, die in erster Linie für die Versuche verwendet wurden. Falls von den folgenden Mischparametern abgewichen wurde, so wird dieses in den entsprechenden Abschnitten im Detail aufgeführt.

Das Mischverfahren bestand aus dem Einwiegen der Ausgangsstoffe im einfachen Sandwich-Verfahren in das Mischgefäß, gefolgt von zwei Mischschritten für jeweils 1 min bei 500 UpM. Die Lactosefeinanteile wurden im ersten Mischschritt hinzugefügt, während die Zugabe des Arzneistoffes im zweiten Mischschritt erfolgte. Nach jedem Mischvorgang wurde eine Siebung mit einer Maschenweite von 355 µm durchgeführt, um größere Agglomerate zu zerstören. Abschließend wurde auf eine homogene Wirkstoffverteilung getestet. Die Ansatzgröße variierte zwischen 30 und 55 g, was einem Füllungsgrad von 24 - 44 % (V/V) entsprach.

#### 4.1.3 Konditionierung der Pulvermischungen

Um den Einfluss der Lagerbedingungen zu testen (Kapitel 5.1), wurden interaktive Pulvermischungen direkt nach ihrer Herstellung in offenen Kunststoffgefäßen bei drei verschiedenen Bedingungen gelagert. Die Lagerung erfolgte entweder bei 0 % relativer Feuchte (rF) in einem Exsikkator über Phosphorpentoxid oder bei 44 % rF über einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung, beides bei Umgebungstemperatur. Zusätzlich wurden Proben in einem Klimaschrank (SB111/300, Weiss Technik AG, Altendorf, Schweiz) bei 75 % rF und 40 °C eingelagert.

Für alle anderen Versuche wurden die Mischungen nach ihrer Herstellung für 2 Wochen bei Umgebungsbedingungen gelagert, damit sich die durch den Mischprozess entstandene elektrostatische Aufladung abbauen konnte. Die Temperaturschwankungen lagen in etwa zwischen 19 und 23 °C und die relative Feuchte schwankte zwischen 25 und 65 %. Diese Beobachtung beruht auf regelmäßigen Messungen der Umgebungsbedingungen mit dem Raumklima-Messgerät Testo 601 (Testo SE & Co. KGaA, Lenzkirch, Deutschland).

## 4.2 Methoden zur Charakterisierung

### 4.2.1 Mischungsgüte und Arzneistoffwiederfindung

Zur Bestimmung der homogenen Verteilung des Wirkstoffes in den Pulvermischungen wurde das Pulver auf ein DIN A4-Blatt ausgebreitet. Anschließend wurden nach einem festen Prüfschema an zehn unterschiedlichen Stellen jeder Pulvermischung mit einem Spatel Proben entnommen. Die Masse der gezogenen Probe orientierte sich dabei an den verwendeten Einzeldosen für die sich anschließende aerodynamische Charakterisierung der Pulver. Mit einer Mikrowaage (AT106 Comparator, Mettler Toledo GmbH, Gießen, Deutschland) wurden die Massen in mg auf zwei Stellen nach dem Komma genau in Schnappdeckelgefäße eingewogen. Proben, die Budesonid enthielten, wurden in 5 ml eines Gemisches aus Methanol und bidestilliertem Wasser (75:25 % V/V) gelöst. Enthielten die Proben Salbutamolsulfat als Wirkstoff, wurden diese in 5 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Bei sehr hohen Konzentrationen erfolgte gegebenenfalls ein Verdünnungsschritt. Der Wirkstoffgehalt wurde anschließend mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt (Abschnitt 9.1). Eine relative Standardabweichung von  $\leq 5\%$  und ein Gehalt von 90 bis 110 % bezogen auf den theoretischen Sollgehalt wurden als Akzeptanzkriterium festgelegt. Eine gültige Vorschrift bezüglich der Grenzwerte gibt es zurzeit nicht, daher wurde sich an dem mittlerweile zurückgezogenen Vorschlag der Food and Drug Administration (FDA) orientiert [110].

### 4.2.2 Laserdiffraktometrie

Die Partikelgrößenbestimmung mithilfe der Laserdiffraktometrie ermöglicht es, Partikelgrößen bzw. Partikelgrößenverteilungen im Größenbereich von 0,1  $\mu\text{m}$  bis 8750  $\mu\text{m}$  zu analysieren. Das Prinzip der Laserdiffraktometrie beruht darauf, dass Partikel von unterschiedlicher Größe das Licht - in diesem Fall ein monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 632,8 nm, das mit einem Helium-Neon-Laser erzeugt wurde - unterschiedlich stark beugen. Die Größe des Beugungswinkels ist dabei umgekehrt proportional zur Partikelgröße. Beim Vorliegen mehrerer Partikel kommt es zu Interferenzen, die charakteristische Beugungsmuster erzeugen. 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 Mengenart Q3. Für alle Messungen kam ein Laserdiffraktometer vom Typ Helos (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) zum Einsatz, welches mit zusätzlichen Aufgabemodulen kombiniert wurde.



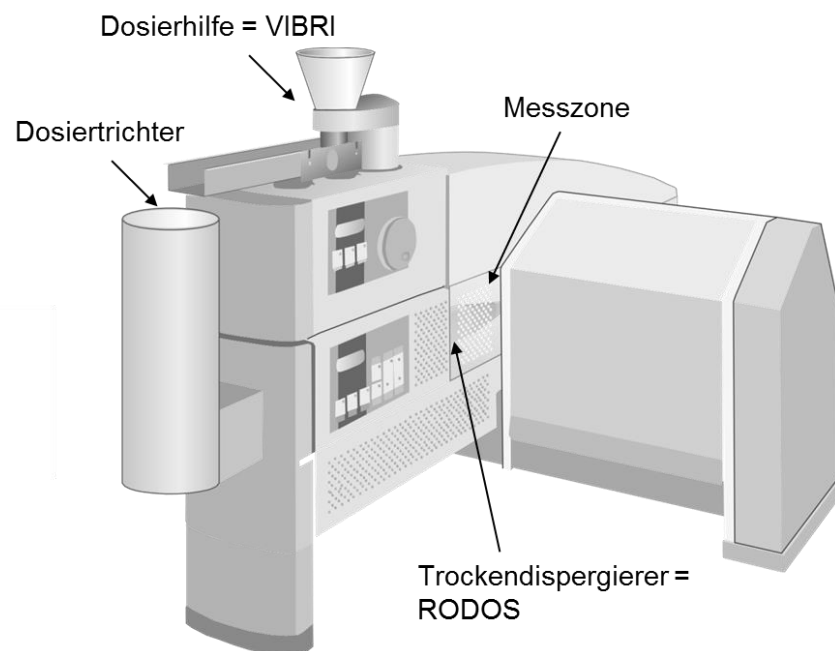
Dabei wurden je nach Versuch und zu erwartender Partikelgröße folgende Linsen verwendet:

- Linse R1: Brennweite 20 mm, Messbereich 0,1 bis 35  $\mu\text{m}$
- Linse R2: Brennweite 50 mm, Messbereich 0,25 bis 87,5  $\mu\text{m}$
- Linse R3: Brennweite 100 mm, Messbereich 0,5 bis 175  $\mu\text{m}$
- Linse R4: Brennweite 200 mm, Messbereich 0,5 bis 350  $\mu\text{m}$
- Linse R5: Brennweite 500 mm, Messbereich 0,5 bis 875  $\mu\text{m}$

Es wurde für jede Probe eine Dreifachbestimmung durchgeführt und die Auswertung erfolgte mit der Software Windox (Version 5.4.2.0, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland).

#### 4.2.2.1 Partikelgrößenverteilung (HELOS/RODOS)

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung wurde in Verbindung mit dem Grundgerät das Trockendispergiermodul RODOS (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) eingesetzt (Abbildung 4-5). Der Dispergierdruck, welcher das Pulver in die Messzone beförderte, wurde so gewählt, dass zum einen eine möglichst vollständige Dispergierung gewährleistet wurde, aber zum anderen keine Zerkleinerung der Probe durch Bruch zustande kam. Aufgrund dessen wurde ein Dispergierdruck von 3 bar verwendet. Lediglich die mikronisierten Substanzen, wie die Arzneistoffe und die Lactosefeinanteile wurden mit 4 bar vermessen.



**Abbildung 4-5 - Schematische Darstellung des Trockendispergiermoduls RODOS mit der Dosierhilfe VIBRI.**

Vor jeder Messung wurde eine Referenzmessung für die Dauer von 10 s durchgeführt. Die Aufzeichnung der Messdaten wurde ab einer optischen Mindestkonzentration von 0,5 %

ausgelöst. Die Messungen wurden entweder nach 5 s beendet oder stoppten automatisch, wenn die optische Konzentration unter 0,5 % fiel.

Als charakteristische Kenngrößen der Partikelgrößenverteilung werden die  $x_{10}$ -,  $x_{50}$ - und  $x_{90}$ -Quantile verwendet. Ein  $x_{50}$ -Wert von 5  $\mu\text{m}$  bedeutet, dass 50 % des Gesamtvolumens an vermessenen Partikeln eine Größe  $< 5 \mu\text{m}$  aufweisen.

#### 4.2.2.2 Relative Deagglomeration (HELOS/INHALER)

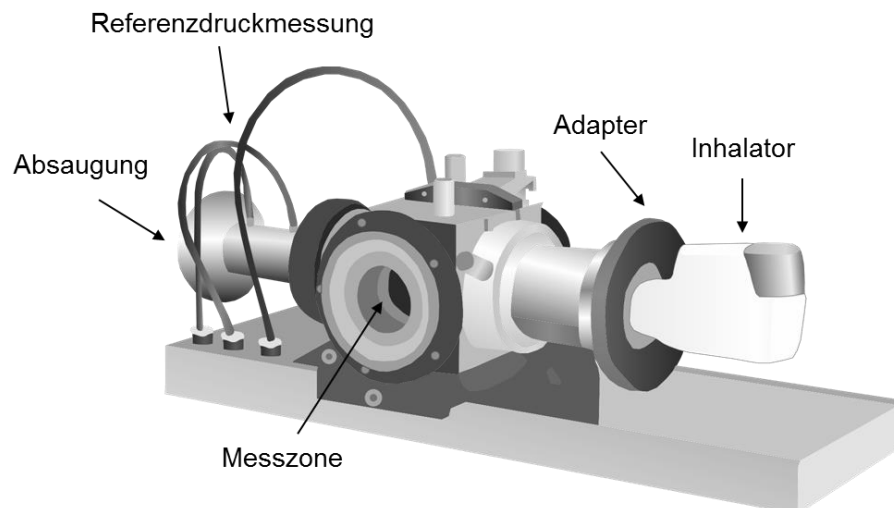
Um die Deagglomeration von interaktiven Pulvermischungen oder den Reinsubstanzen aus einem Inhalator zu untersuchen, wurde das INHALER-Modul (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet (Abbildung 4-6). Hierzu wurde der zu testende Inhalator über einen Adapter mit dem Modul verbunden und ein Referenzdruck angelegt, welcher mit der gewünschten Flussrate korrelierte. Die Flussrate wurde jeweils so gewählt, dass sie einem Druckabfall von 4 kPa über den Inhalator entsprach (Abschnitt 4.2.5). Bei Verwendung dieser Methodik muss der zeitliche Verlauf der Aerosolfreisetzung aus dem Inhalator mitberücksichtigt werden, da in Abhängigkeit dieser auch unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen gemessen werden. Daher wurden durch Voruntersuchungen die jeweiligen Messparameter ermittelt, bei denen die Partikelgrößenverteilung im erzeugten Aerosol konstant war (Plateauphase). Die eingesetzten Pulvermengen entsprachen den Dosiermengen der Inhalatoren. Vor jeder Messung wurde eine 10-sekündige Referenzmessung mit leerem Inhalator durchgeführt. Die optische Mindestkonzentration, bei der die Messung automatisch startete, betrug 0,5 % und die Messung stoppte entweder automatisch, sobald die optische Konzentration unter die Mindestkonzentration fiel oder eine Zeitspanne von 2,5 s überschritten wurde. Somit wurde verhindert, dass durch an den Linsen anhaftendes Pulver die Messung verfälscht wurde. Zusätzlich wurde der Strahlengang nach spätestens drei Messungen gereinigt. Als Auswertungsparameter dient die relative Deagglomeration. Diese beschreibt das Verhältnis der Trockendispergierung zu der Dispergierung aus dem Inhalator, wobei angenommen wird, dass die Trockendispergierung einer vollständigen Dispergierung entspricht. Zur Auswertung wird die Fraktion  $\leq 5,0 \mu\text{m}$  der Trockendispergierung und Inhalatordispergierung herangezogen. Die genaue Berechnung wird in Gleichung 4-1 gezeigt.

$$D_{rel.} = \frac{F_T}{F_I} \cdot 100 \% \quad (4-1)$$

$D_{rel.}$  relative Deagglomeration, %

$F_t$  Fraktion  $\leq 5,0 \mu\text{m}$  der Trockendispergierung, %

$F_I$  Fraktion  $\leq 5,0 \mu\text{m}$  der Inhalatordispergierung bei 4 kPa, %



**Abbildung 4-6 - Schematische Darstellung des INHALER-Moduls.**

### 4.2.3 Pulverrheologie

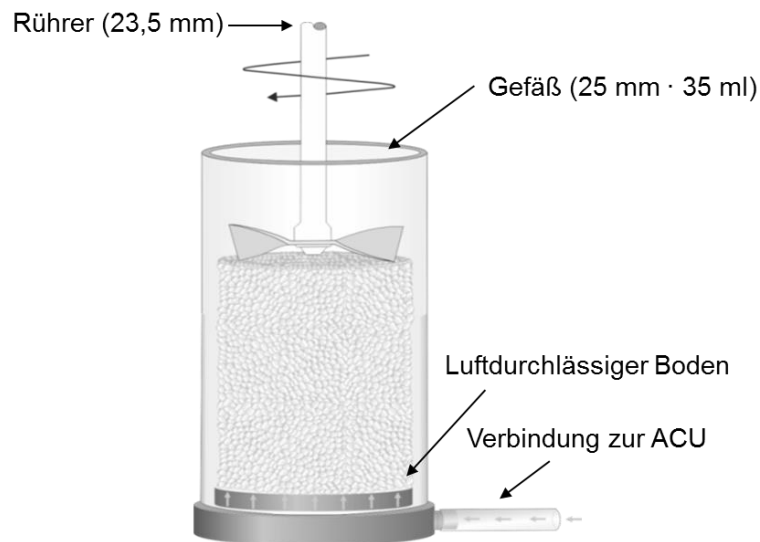
Die Firma Freeman Technology (Tewkesbury, Großbritannien) vertreibt das FT4-Pulverrheometer. Dabei handelt es sich um einen universellen Pulvertester mit einer Basiseinheit, die mit unterschiedlichen Testmodulen kombiniert werden kann. Die Vielzahl von verschiedenen Testverfahren lässt Rückschlüsse auf u. a. die Fließfähigkeit, die Komprimierbarkeit, die Adhäsion, die Kohäsion, die Permeabilität und das Fluidisierungsverhalten von Pulvern zu [111].

Aufgrund dieser Vielseitigkeit wurde das FT4-Pulverrheometer in Kombination mit dem Belüftungstest, dem Permeabilitätstest, sowie der kleinen Scherzelle für diese Arbeit genutzt, um Informationen über die Pulvereigenschaften zu sammeln. Alle Messungen erfolgten in einer Dreifachbestimmung und für die Auswertung wurde die Software Datenanalyse 4.0.6 (Freeman Technology, Tewkesbury, Großbritannien) genutzt.

#### 4.2.3.1 Fluidisierungsenergie (Belüftungstest)

Mithilfe eines kontrollierten Luftdurchsatzes kann das Fluidisierungsverhalten von Pulvern näher charakterisiert werden. Das Fluidisierungsverhalten hängt dabei direkt mit den interpartikulären Kräften im Pulver zusammen, wodurch wiederum Rückschlüsse auf das Deagglomerationsverhalten gezogen werden können [112].

Der Testaufbau des Belüftungstests umfasste ein 25 mm · 35 ml Gefäß aus Borosilikatglas mit einem luftdurchlässigen Boden (Abbildung 4-7). An dem Boden des Gefäßes wurde eine Belüftungskontrolleinheit (aeration control unit, ACU) angeschlossen, welche es erlaubt, Luft mit definierten Geschwindigkeiten durch das Pulver zu leiten. Für jeden Test wurden mithilfe einer integrierten Waage genau 12 g Pulver in das Gefäß eingewogen, da die Pulvermasse einen Einfluss auf die Testergebnisse haben kann [113].



**Abbildung 4-7 - Schematische Darstellung des Belüftungstests.**

Nach Starten eines automatisierten Testprogrammes wurde die Energie gemessen, die ein Rührer mit einem Durchmesser von 23,5 mm und einer Drehgeschwindigkeit von 100 mm/s benötigt, um das Pulver bei der jeweiligen Luftgeschwindigkeit in einer dem Uhrzeigersinn entgegengesetzten Abwärtsbewegung zu verdrängen. Je höher der Luftdurchsatz, desto weniger Energie benötigt der Rührer, um das Pulver zu verdrängen, bis es schließlich zu einer vollständigen Fluidisierung des Pulvers kommt und eine Änderung des Luftdurchsatzes keinen Einfluss auf die resultierende Energie mehr hat. Die Energie dieses Plateaus wird als Fluidisierungsenergie bezeichnet und ist abhängig von der Kohäsion, der Partikelform, der Oberflächenbeschaffenheit und der Dichte der Partikel, wobei die Kohäsion häufig den größten Einfluss hat [112] (Abbildung 4-8). Ist die Kohäsion zwischen den Partikeln niedrig, kommt es zu einer vollständigen Fluidisierung der Partikel und das Blatt braucht eine geringere Energie, um die Partikel zu verdrängen (Abbildung 4-9). Sind die interpartikulären Anziehungskräfte hingegen sehr groß, verhindern sie eine vollständige Trennung der Partikel voneinander, wodurch sich Luftkanäle im Pulver ausbilden. Die Reibungskräfte und die mechanische Verzahnung bleiben hierdurch wesentliche Faktoren für die Fließfähigkeit und führen zu vergleichsweise hohen Energien [112].

Der Luftdurchsatz wurde für jede Pulvermischung individuell angepasst, um zu gewährleisten, dass mindestens die letzten drei Werte des Tests konstant waren und folglich das Plateau erreicht wurde. Die Fluidisierungsenergie ergibt sich aus dem Mittelwert dieser drei Werte.

Vor jeder Messung führte das Pulverrheometer einen Konditionierungsschritt durch, um das Pulver aufzulockern und eine standardisierte Packungsdichte zu gewährleisten. Hierfür drehte sich das Blatt in die entgegengesetzte Richtung, wie bei den einzelnen Messzyklen.

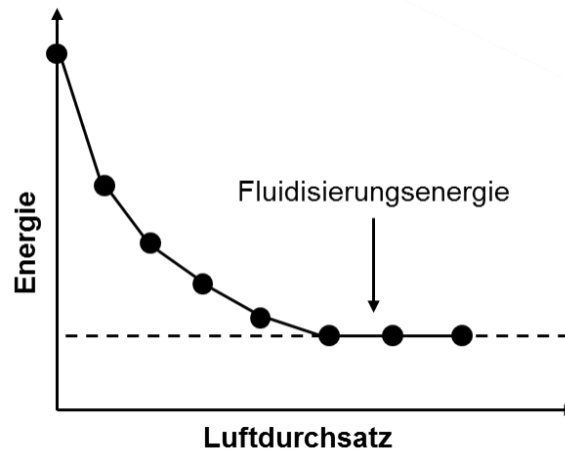


Abbildung 4-8 - Grafische Beschreibung der Fluidisierungsenergie.

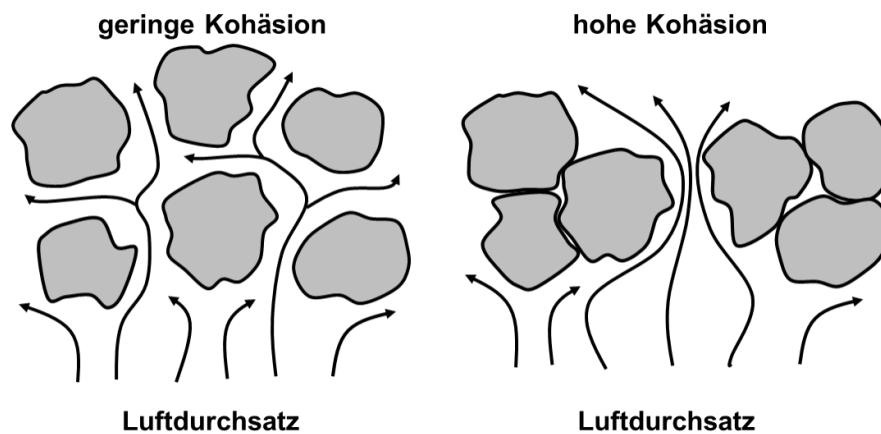


Abbildung 4-9 - Fluidisierungsverhalten von nicht-kohäsiven und kohäsiven Pulvern, adaptiert von Freeman Technology [112].

Eine weitere Möglichkeit, die Messungen auszuwerten, ist die Betrachtung des Belüftungsverhältnisses (aeration ratio, AR). Hierbei werden die Energien zu Beginn des Tests bei 0 mm/s Luftdurchsatz und im fluidisierten Zustand miteinander verglichen (Gleichung 4-2). Diese Betrachtungsweise hat den Vorteil, dass der Einfluss der Probenmasse minimiert wird [112]. Ein AR nahe 1 ist typisch für sehr kohäsive Pulver, wohingegen ein AR zwischen 2 und 20 für die meisten Pulver zutrifft und für eine durchschnittliche Sensitivität gegenüber dem Luftdurchsatz steht. Ein AR über 20 ist hingegen typisch für Pulver mit einer geringen Kohäsivität, die sich leicht fluidisieren lassen.

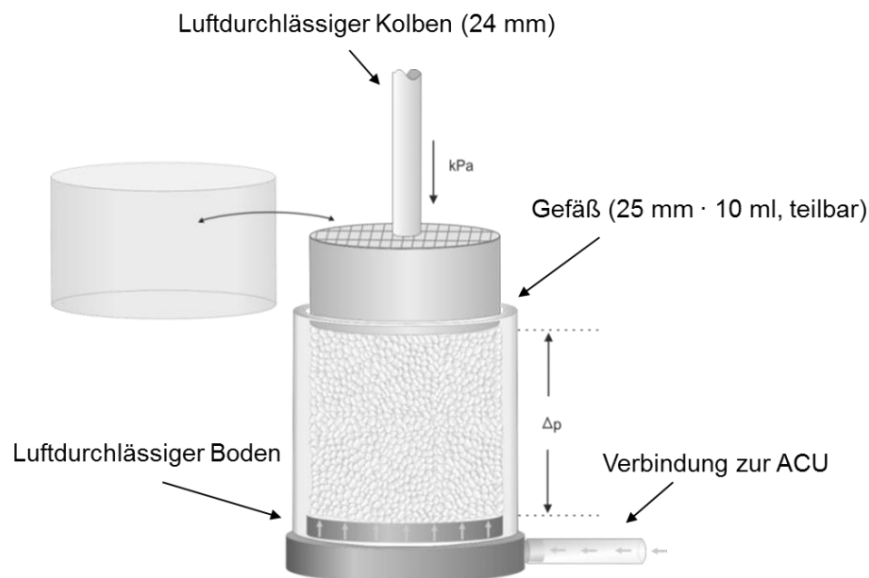
$$AR = \frac{\text{Energie}_{\text{bei } 0 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1} \text{ Luftdurchsatz}}}{\text{Fluidisierungsenergie}} \quad (4-2)$$

#### 4.2.3.2 Permeabilität (Permeabilitätstest)

Die Permeabilität ist ein Maß dafür, wie leicht ein Stoff - in diesem Fall Luft - durch ein Pulverhaufwerk geleitet werden kann. Die Partikeleigenschaften, wie Größe, Verteilung, Kohäsivität, Form und Oberflächenstruktur haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Permeabilität [114].

Externe Faktoren, wie das Anlegen einer Verfestigungsspannung, beeinflussen die Permeabilität ebenfalls, indem sie die Porosität verringern und die Partikelkontaktflächen erhöhen. Dies führt dazu, dass die Luft das Pulver schwieriger durchdringen kann.

Der Aufbau des Permeabilitätstests umfasste ein teilbares 25 mm · 10 ml Gefäß aus Borosilikatglas, einen luftdurchlässigen Boden, der mit der ACU verbunden war, einen 24 mm luftdurchlässigen Kolben und einen 23,5 mm breiten Rührer für die Konditionierung des Pulvers (Abbildung 4-10).



**Abbildung 4-10 - Schematische Darstellung des Permeabilitätstests.**

Das Pulver wurde in das Gefäß gefüllt, wobei darauf geachtet wurde, dass der Füllstand höher war, als der Rand des unteren Gefäßteils. Nach drei initialen Konditionierungsschritten wurde das Gefäß auf ein Volumen von exakt 10 ml geteilt und die Permeabilitätstests bei einer konstanten Luftströmungsgeschwindigkeit von 2 mm/s durchgeführt.

Es wurden unterschiedliche Normalspannungen zwischen 1 und 15 kPa auf der Oberseite der Pulversäule aufgebracht und der resultierende Druckabfall über dem Pulverbett als Funktion der angewandten Normalspannung gemessen. Die Permeabilität kann durch die Software Datenanalyse 4.0.6 nach dem Darcy-Gesetz berechnet werden (Gleichung 4-3).

$$k = \frac{Q * \mu * L}{A * \Delta P} \quad (4-3)$$

k	Permeabilität, cm <sup>2</sup>
Q	Luftgeschwindigkeit, cm <sup>3</sup> /s
μ	Viskosität der Luft, 1,74 · 10 <sup>-5</sup> Pa · s
L	Höhe der Pulversäule, cm
A	Querschnittsfläche der Pulversäule, cm <sup>2</sup>
ΔP	Druckabfall über dem Pulverbett, Pa

#### 4.2.3.3 Konditionierte Schüttdichte

Durch die Verwendung eines Testgefäßes mit festem Volumen und einer eingebauten Waage kann das Rheometer die konditionierte Schüttdichte (conditioned bulk density, CBD) nach der Konditionierung des Pulvers und Teilung auf das definierte Volumen anhand der entsprechenden Probenmasse berechnen. Im Vergleich zu der, im Europäischen Arzneibuch beschriebenen 2.9.34 „Schütt- und Stampfdichte von Pulvern“ beschriebenen Methode, ist dieser Test automatisiert und unabhängig vom Bediener, was eine verbesserte Reproduzierbarkeit zur Folge hat [115,116]. Die konditionierte Schüttdichte kann, wie in Gleichung 4-4 beschrieben, berechnet werden.

$$CBD = \frac{m_{geteilt}}{V_{geteilt}} \quad (4-4)$$

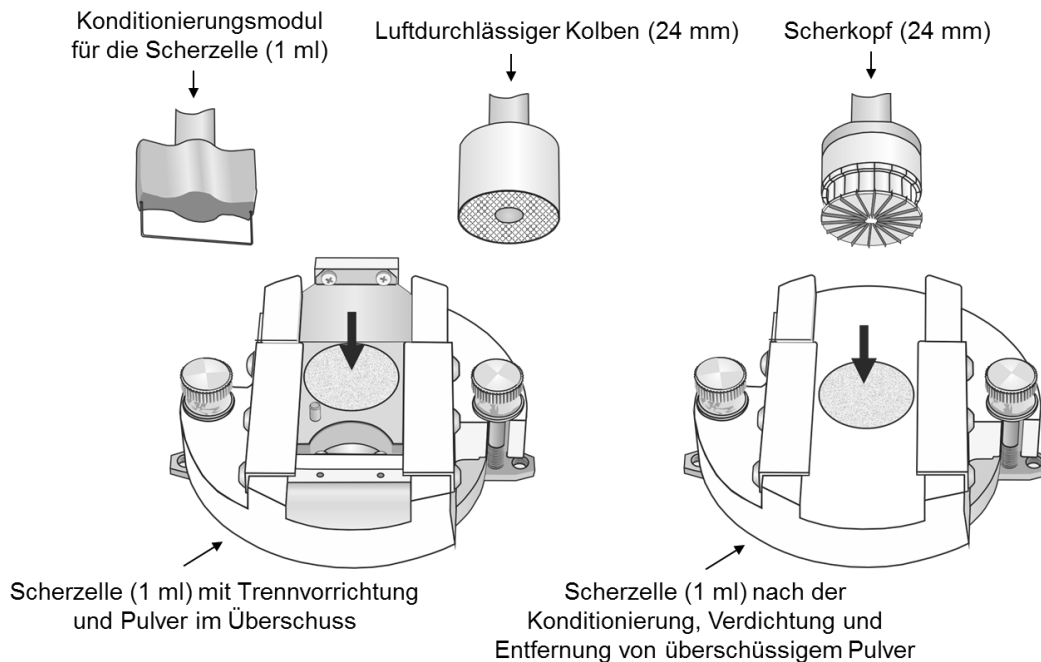
CBD	conditioned bulk density, konditionierte Schüttdichte, g/cm <sup>3</sup>
m <sub>geteilt</sub>	Masse des Gefäßes nach der Teilung, g
V <sub>geteilt</sub>	Volumen des Gefäßes nach der Teilung, cm <sup>3</sup>

#### 4.2.3.4 Kohäsivität (Scherzelle)

In dieser Arbeit wurde mit dem 1 ml Scherzell-Modul des Pulverrheometers gearbeitet, um Veränderungen der partikulären Wechselwirkungen zwischen den Arzneistoffen und den Lactosefeinanteilen sowie in den Lactosefeinanteilen an sich zu erfassen (Abbildung 4-11).

Nachdem das Pulver in die Kavität gefüllt wurde, fand eine Konditionierung des Pulvers statt. Anschließend wirkte ein luftdurchlässiger Kolben in drei sich wiederholenden Schritten mit definierter Kraft auf das Pulver ein, sodass enthaltene Luft entweichen konnte und es zu einer gleichmäßigen Verdichtung der Probe kam. Im nächsten Schritt wurde überschüssiges Pulver mit einer Trennvorrichtung entfernt und der Scherkopf eingesetzt. Dieser wurde in die Probe abgesenkt, um bei Kontakt mit dem Pulver eine Normalspannung zu erzeugen. Wenn die geforderte Normalspannung erreicht wurde, setzte die Rotationsbewegung ein und induzierte

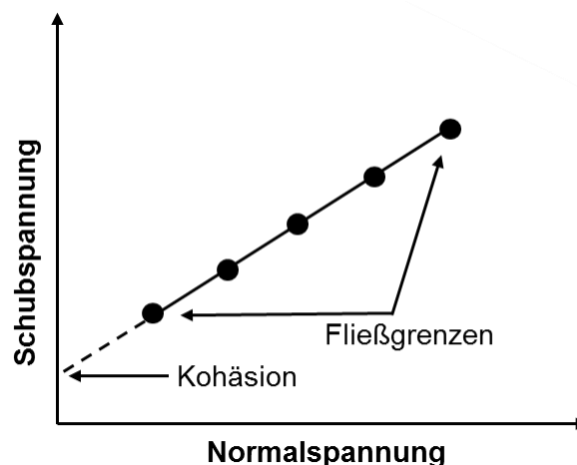
die Schubspannung. Während der Scherung wurde die Normalspannung konstant gehalten. Vor der eigentlichen Messung der Fließgrenzen fand eine Vorbelastung statt. Dazu wurde die Probe bei einer maximalen Normalspannung von 9 kPa vorgeschert. Es wurden Normalspannungen von 7, 6, 5, 4 und 3 kPa angewandt und die maximale Schubspannung gemessen, bis es zum Pulverbruch kam. Dieser Punkt repräsentiert die Fließgrenze, also den Moment, an dem das Pulver zu fließen beginnt.



**Abbildung 4-11 - Schematische Darstellung der Scherzelle (1 ml).**

Die an der Fließgrenze auftretende Schubspannung wird gegen die Normalspannung aufgetragen (Abbildung 4-12). Je größer die Schubspannungen sind, desto schwieriger ist es, ein Fließen der Probe zu erreichen. Zusätzlich zeigt ein steilerer Anstieg der Geraden eine stärkere Abhängigkeit von der Verdichtung des Pulvers an [117].

Die Extrapolation der Geraden auf die Ordinate ergibt den Wert für die Kohäsion in kPa.



**Abbildung 4-12 - Grafische Beschreibung der Kohäsion.**



#### 4.2.4 Dosierfähigkeit (Novolizer®)

Die Dosierfähigkeit des Novolizers® spiegelt auch die Fließfähigkeit des Pulvers wieder, da das Pulver selbständig in den unteren Bereich des Reservoirs nachfließen muss, wenn sich der Dosierschlitten bewegt. Um die jeweils abgeteilte Pulvermenge zu ermitteln, wurde die zu testende Formulierung in das Reservoir des Novolizers® gegeben. Anschließend wurde der Inhalationskanal unter der Dosiereinheit entfernt, damit das Pulver nach Betätigung der Dosiertaste direkt mit einer Analysenwaage (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) gewogen werden konnte. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass die abgegebene Pulvermasse nicht durch triboelektrische Effekte verfälscht wird. Die Alternative wäre, den Massenverlust des Inhalators zu bestimmen, nachdem die Dosis, wie in Abschnitt 4.2.5 beschrieben, in den Impaktor abgegeben wurde. Durch die Dispergierung des Pulvers kommt es jedoch durch triboelektrische Effekte zu einer Aufladung des Inhalators. Dieser Effekt nimmt mit der Anzahl der Dosen zu und sorgt im Falle des Novolizers® dafür, dass Teile des Pulvers an der Rückseite des Zyklons anhaften. Die Abbildung 4-13 zeigt ein Extrembeispiel von 30 schnell in Folge abgegebenen Dosen.

Je Formulierung wurden 10 Pulverdosen gewogen und der Mittelwert sowie die Standardabweichung bestimmt.

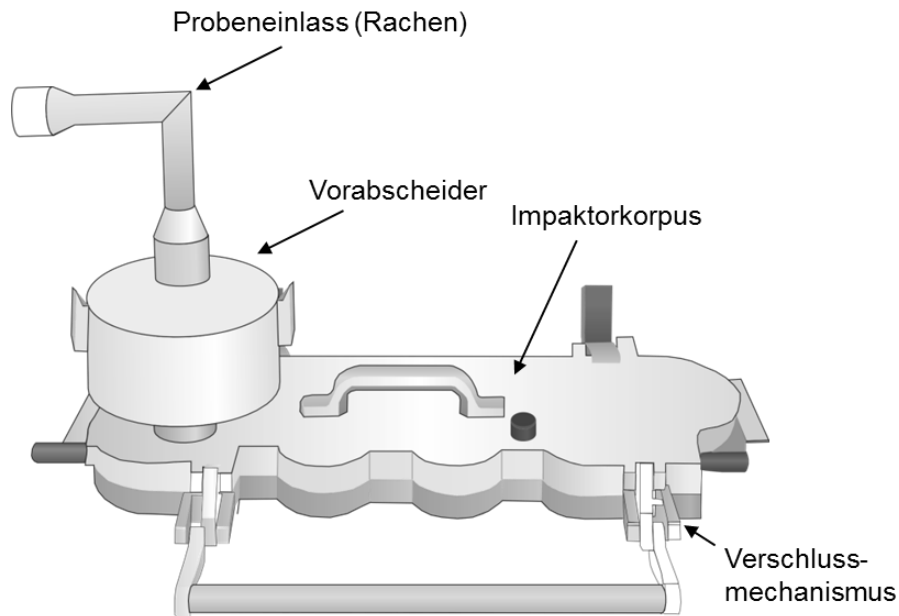


Abbildung 4-13 - Durch elektrostatische Ladung am Novolizer® anhaftendes Pulver.

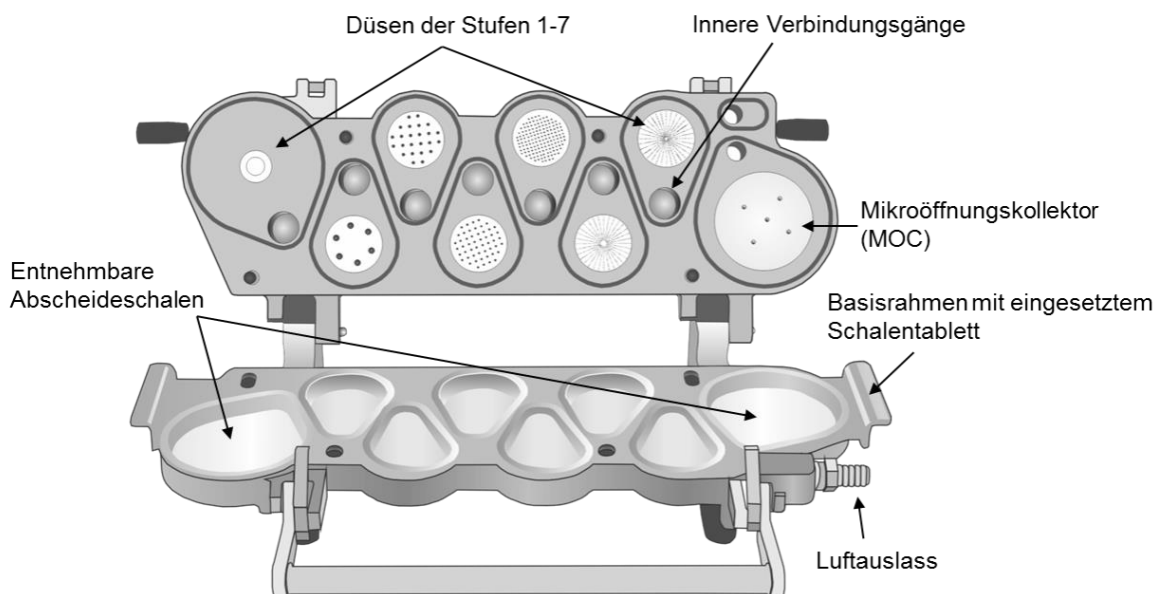
#### 4.2.5 Aerodynamische Charakterisierung von Pulvern

Zur Charakterisierung des aerodynamischen Verhaltens von Aerosolen führt das Ph. Eur. in den Methoden der pharmazeutischen Technologie 2.9.18 „Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen“ unter anderem den Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI, Gerät E) (Copley Scientific Limited, Nottingham, Großbritannien) auf, welcher in dieser Arbeit verwendet wurde [118].

Das Prinzip der Impaktionsanalyse besteht darin, dass Partikel beim Strömen entlang gekrümmter Bahnen aufgrund ihrer Trägheit abgeschieden werden. Wie in Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15 zu sehen, ist der NGI ein Kaskadenimpaktor mit sieben Abscheidestufen und einem Mikroöffnungskollektor (MOC). In Richtung des Luftstroms werden die über den Schälchen liegenden Düsen im Durchmesser immer kleiner, wodurch sich der Luftstrom immer weiter beschleunigt. Können die Partikel aufgrund ihrer Massenträgheit dem Luftstrom nicht mehr folgen, impaktieren diese auf den Abscheideschalen. Dadurch ist es möglich, eine Klassierung der Partikel nach ihrem aerodynamischen Partikeldurchmesser vorzunehmen.



**Abbildung 4-14 - Schematische Zeichnung des Next Generation Pharmaceutical Impactors (NGI, Gerät E) im geschlossenen Zustand.**



**Abbildung 4-15 - Schematische Zeichnung des Next Generation Pharmaceutical Impactors (NGI, Gerät E) im geöffneten Zustand.**

Da in dieser Arbeit ausschließlich Pulverinhalatoren mit trägerbasierten Pulvermischungen getestet wurden, musste zwischen dem Rachen und der ersten Abscheidestufe ein Vorabscheider eingesetzt werden. Dieser hat die Funktion die groben Träger, die sonst auf die erste Stufe gelangen könnten, abzuscheiden.

Auf die Prallplatte des Vorabscheiders und die 8 Pfännchen der Abscheidestufen wurde eine Mischung aus Brij 35, Ethanol und Glycerol (51:15:34 % M/M) aufgetragen, um zu verhindern, dass Partikel nach der Impaktion wieder vom Luftstrom erfasst werden und auf die nächste Stufe gelangen, was eine Verschiebung der Partikelgrößenverteilungen zu kleineren aerodynamischen Durchmessern zur Folge hätte.

Vor den Beginn der Messung wurde der spezifische Gerätwiderstand vom Novolizer® und dem Cyclohaler® entsprechend des im Ph. Eur. zur Bestimmung der Gleichförmigkeit der Dosis aufgeführten Apparats bestimmt [41]. Der zu messende Inhalator wurde über einen Adapter mit dem Apparat verbunden und ein Druckabfall von 4 kPa eingestellt. Anschließend wurde der Inhalator gegen ein Durchflussmesser (DFM2, Copley Scientific, Großbritannien) getauscht und die korrespondierende Flussrate abgelesen. Im Falle des kapselbasierten Cyclohalers® wurde eine leere Kapsel vor dem Test eingelegt. Die Messung der Flussrate erfolgte in einer Dreifachbestimmung.

Die für den zu testenden Inhalator entsprechende Flussrate wurde anschließend mithilfe des Durchflussmessgerätes beim NGI eingestellt. Aus der Flussrate ergab sich unter der ebenso vom Ph. Eur. geforderten Bedingung eines Luftvolumens von insgesamt 4 Litern eine in Tabelle 4-1 aufgeführte Messzeit [118].

**Tabelle 4-1 - Testparameter der Impaktionsanalyse mittels NGI für die verwendeten Inhalatoren.**

	Novolizer®	Cyclohaler®
Flussrate bei einem Druckabfall von 4 kPa, l/min	78,4 ± 0,2	98,9 ± 0,7
Messzeit für ein Volumen von 4 l, s	3,1	2,4

Um den Wirkstoff hinreichend quantifizieren zu können, wurden je nach Wirkstoffgehalt der Pulver bis zu 10 Einzeldosen abgegeben. Enthielten die Proben Budesonid als Wirkstoff, wurde zum Lösen des Pulvers nach erfolgter Abscheidung eine Mischung aus Methanol und bidestilliertem Wasser (75:25 % V/V) verwendet. Für die Pulver, die Salbutamolsulfat enthielten, wurde bidestilliertes Wasser zum Lösen verwendet. Dafür wurden auf die 8 Abscheideschälchen jeweils 5 ml des Lösungsmittels gegeben und diese für eine Minute geschwenkt. Der Inhalator wurde mit 10 ml, die Kapsel - falls vorhanden - ebenfalls mit 10 ml, der Rachen mit 15 ml und der Vorabscheider mit 20 ml Lösungsmittel ausgewaschen. Die einzelnen Bauteile wurden mit Parafilm® oder Gummistopfen sorgfältig verschlossen, um ein

Verdunsten des Lösungsmittels zu verhindern. Der Arzneistoffgehalt wurde anschließend mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bestimmt. Zur Beschreibung der verwendeten HPLC-Methode siehe Abschnitt 9.1.

Die Auswertung wurde mit der Software CITDAS 3.0 (Copley Scientific Limited, Nottingham, Großbritannien) durchgeführt. Je nach verwendeter Flussrate ergeben sich unterschiedliche Grenzdurchmesser für die jeweiligen Trennstufen. Sie entsprechen dem höchsten noch auf dieser Stufe abgeschiedenen Partikeldurchmesser [118]. Werden die kumulativen Massen gegen den dekadischen Logarithmus des Grenzdurchmessers aufgetragen, kann der massenbezogene mittlere aerodynamische Partikeldurchmesser (MMAD, mass median aerodynamic diameter) ermittelt werden. Die Feinpartikeldosis (FPD) in  $\mu\text{g}$  stellt die Masse des Partikelkollektivs dar, die kleiner  $5\ \mu\text{m}$  und somit klein genug ist, um in die Lunge zu gelangen [57]. Von der Feinpartikeldosis kann die abgegebene Feinpartikelfraktion (FPF) abgeleitet werden, indem der prozentuale Anteil der FPD von der gesamt abgegebenen Wirkstoffmenge berechnet wird. Diese Wirkstoffmenge berücksichtigt nicht den im Inhalator verbliebenen Wirkstoff.

#### **4.2.6 Bildgebende Verfahren**

Die Visualisierung der einzelnen Pulverbestandteile sowie der Pulvermischungen vor und nach der Dispergierung mit einem Inhalator war für diese Arbeit von besonderem Interesse. Um die Form und die Oberflächenbeschaffenheit der einzelnen Lactoseträger sowie der mikronisierten Lactosefeinanteile bewerten zu können, wurde ein Rasterelektronenmikroskop genutzt. Dieses kam auch zum Einsatz, um die interaktiven Pulvermischungen vor und nach der Dispergierung zu visualisieren, was Auskünfte über die Beladung der Träger mit den mikronisierten Lactosefeinanteilen und vor allem die Position der adhärenen Feinanteile auf der Trägeroberfläche ermöglichte.

Zusätzlich wurde die makroskopische Rauheit der Trägerlactosen mithilfe einer Bildanalyse bewertet. Hierfür wurde eine Hochgeschwindigkeitskamera eingesetzt.

##### **4.2.6.1 Rasterelektronenmikroskopie**

Die Rasterelektronenmikroskopie ist ein bildgebendes Verfahren mit einer hohen Auflösung und Tiefenschärfe. Die Methode basiert auf der Abrasterung der Probenoberfläche mit einem gebündelten Elektronenstrahl, der mit der Probe in Wechselwirkung tritt. Dabei werden u. a. Rückstreu- und Sekundärelektronen emittiert, die mit einem entsprechenden Detektor registriert werden können. Gerade die niedrigenergetischen Sekundärelektronen sind von hoher Bedeutung, um die Oberflächentopographie der Partikel zu erfassen [119].

Für rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen wurde in dieser Arbeit ein Smart SEMTM Supra 55VP Rasterelektronenmikroskop (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) genutzt. Die Proben wurden mit einer leitfähigen Folienscheibe (Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland) auf einen Aluminiumträger fixiert. Lose anhaftende Partikel wurden durch vorsichtiges Klopfen des Probenhalters entfernt, damit sich keine Partikel in der Messkammer des Mikroskops ablösen konnten, sobald das Kammervakuum von  $10^{-6}$ - $10^{-7}$  mbar erzeugt wurde.

Um die Trägerlactosen nach der Dispergierung abbilden zu können, wurde die leitfähige Folienscheibe im Vorabscheider des NGIs platziert und der Inhalator unter den gleichen Parametern, wie in Abschnitt 4.2.5 beschrieben, ausgelöst.

Hiernach folgte eine Goldbedampfung der Proben unter Argonatmosphäre in einem Sputtergerät (SCD 005, Bal-Tec AG, Vaduz, Liechtenstein) bei 50 mA und 100 s zur Erhöhung der Leitfähigkeit. Die resultierende Goldschicht hatte eine Schichtdicke von etwa 20 nm [120].

Für die Bildgebung wurde der Elektronenstrahl mit einer Spannung von 2 kV beschleunigt und ein Detektor für die Sekundärelektronen genutzt. Es wurden 100- bis 10,000-fache Vergrößerungen gewählt.

#### **4.2.6.2 Bildanalyse (QICPIC)**

Ein QICPIC-System (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) ausgestattet mit einer Hochgeschwindigkeitskamera, die mit einer Frequenz von 450 Hz arbeitet und eine 2D-Darstellung der dispergierten Partikel in einem Größenbereich zwischen 1  $\mu$ m und 30 mm ermöglicht, wurde in dieser Arbeit eingesetzt. Die Dispergierung der Proben erfolgte mit dem Trockendispergiermodul RODOS unter den gleichen Bedingungen wie in Abschnitt 4.2.2. Die Windox-Software (Version 5.8.0.0, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) berechnete die Sphärizität der Partikel wie in Gleichung 4-5 dargestellt. Die Sphärizität eines Körpers ist das Verhältnis des Umfangs des flächengleichen Kreises zum tatsächlichen Umfang und kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Somit drückt die Sphärizität aus, wie kugelförmig ein Partikel ist. Je kleiner der Wert ist, desto unregelmäßiger ist das Partikel geformt. Als Vergleich wird der Durchmesser eines flächengleichen Kreises herangezogen, da dieser den kleinsten aller möglichen Umfänge für eine Projektionsfläche der Größe von A beschreibt [121] (Abbildung 4-16). Für die Auswertung wurden pro Messung 10.000 Partikel ausgewählt und deren Sphärizität gemittelt, wobei Partikel, die einen Äquivalenzdurchmesser  $< 50 \mu$ m aufwiesen, ausgeschlossen wurden, da die Auflösung der Kamera bei geringeren Partikelgrößen ungenügend war. Je Probe wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt.

$$\psi = \frac{U_{EQPC}}{U} = \frac{2\sqrt{\pi \cdot A}}{U} \quad (4-5)$$

$\Psi$	Sphärizität
$U$	tatsächlicher Umfang, cm
$U_{EQPC}$	Umfang des flächengleichen Kreises, cm
$A$	Fläche, cm <sup>2</sup>

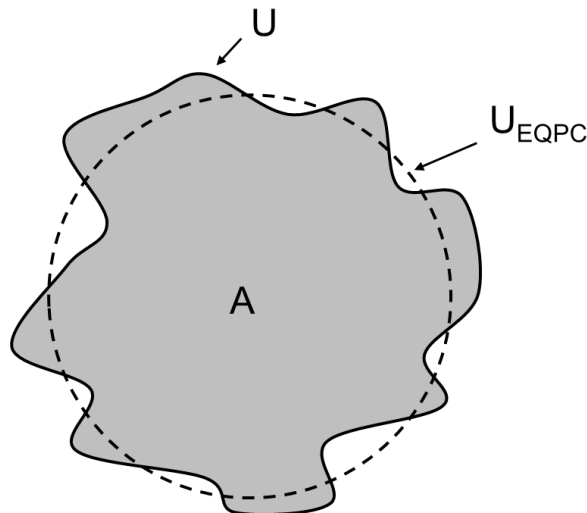


Abbildung 4-16 - Schematische Darstellung der Sphärizitätsbestimmung.

#### 4.2.7 Partikeldichte (Heliumpyknometer)

Im Gegensatz zur Schüttdichte werden bei der Bestimmung der Partikeldichte Partikelzwischenräume und Poren mitberücksichtigt. Lediglich das von den geschlossenen Poren eingenommene Volumen kann dabei nicht erfasst werden [122].

Für die Messung der Partikeldichte wurde ein Heliumpyknometer Pycnomatic ATC (Porotec GmbH, Hofheim/Taunus, Deutschland) verwendet. Das Messprinzip beruht darauf, dass das Volumen von der zu untersuchenden Probe äquivalent zum Volumen des verdrängten Messgases ist. Aufgrund seines hohen Durchdringungsvermögens für kleine, offene Poren wurde Helium 5.0 als Messgas verwendet. Die Dichte der Probe kann nach Gleichung 4-6 bestimmt werden, da die Masse der eingesetzten Pulverprobe zuvor mit einer Analysenwaage (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) gemessen wurde. Das Pyknometer führt für jede Einzelbestimmung maximal 20 Messungen durch und stellt das Ergebnis als Mittelwert von zehn Messungen dar, bei denen das Volumen um höchstens 0,2 % voneinander abwich. Jede Probe wurde dreifach vermessen.

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (4-6)$$

$\rho$  Partikeldichte, g/cm<sup>3</sup>

$m$  Masse, g

$V$  Probenvolumen, cm<sup>3</sup>

#### 4.2.8 Spezifische Oberfläche (BET-Methode)

Die spezifische Oberfläche der Trägerlactosen und der Lactosefeinanteile wurde mithilfe der Stickstoffadsorption bestimmt, wie sie im Ph. Eur. in den Methoden der Pharmazeutischen Technologie „Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Gasadsorption“ beschrieben ist [123]. Hierbei liegt der Kalkulation der Oberfläche die Gleichung nach Brunner, Emmett und Teller (BET) zugrunde (Gleichung 4-7) [124]. Die Gleichung beschreibt das Adsorptionsverhalten von Gasen an nichtporöse bzw. makroporöse Feststoffe, welches der Adsorptionsisotherme Typ II entspricht. (Abbildung 4-17). Der erste Wendepunkt der Kurve stellt die Ausbildung einer Monoschicht dar, gefolgt von der Ausbildung von Mehrfachschichten. Die Oberfläche wird aus dem Volumen an Stickstoff ermittelt, welches in der monomolekularen Schicht auf der Probe gebunden ist. Die Bindung erfolgt durch Physisorption. Dies ist die Bindung der Gasmoleküle durch ungerichtete, unspezifische Van-der-Waals-Kräfte an der Oberfläche des Feststoffes. Je größer die Oberfläche der Probe, desto höher ist das auf ihr in monomolekularer Schicht gebundene Stickstoffvolumen.

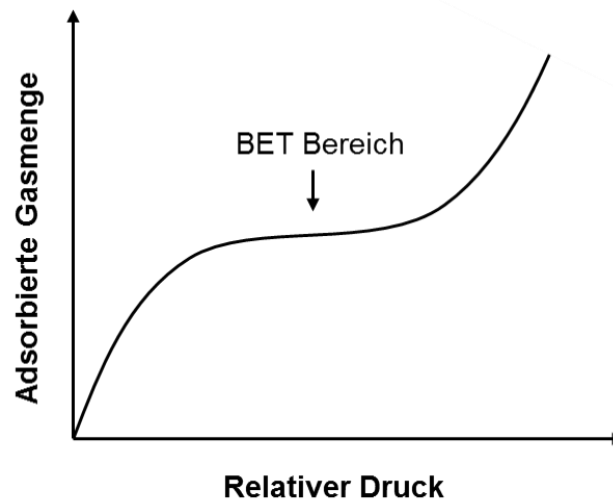


Abbildung 4-17 - Schematischer Verlauf einer Adsorptionsisotherme vom Typ II.

$$\frac{1}{V_a \cdot \left(\frac{p_0}{p} - 1\right)} = \frac{C - 1}{V_m \cdot C} \cdot \frac{p}{p_0} + \frac{1}{V_m \cdot C} \quad (4-7)$$

p	Partialdruck des Prüfgases im Gleichgewicht mit der Oberfläche bei 77,4 K, Pa
p <sub>0</sub>	Sättigungsdruck des Prüfgases, Pa
V <sub>a</sub>	Volumen des adsorbierten Gases bei 273,15 K und 1,013 · 10 <sup>5</sup> Pa, ml
V <sub>m</sub>	Volumen des adsorbierten Gases, das bei 273,15 K und 1,013 · 10 <sup>5</sup> Pa eine monomolekulare Schicht bildet, ml
C	Konstante ohne Dimension, in der die Enthalpie der Gasadsorption auf der Oberfläche der Pulverprobe enthalten ist

Nach der Berechnung des Volumens an adsorbiertem Gas für eine monomolekulare Schicht (V<sub>m</sub>) lässt sich mit folgender Gleichung 4-8 die spezifische Oberfläche berechnen.

$$SSA = \frac{V_m \cdot N_A \cdot a}{m \cdot 22400} \quad (4-8)$$

SSA	specific surface area, spezifische Oberfläche, cm <sup>2</sup> /g
N <sub>A</sub>	Avogadro-Zahl, 6,022 · 10 <sup>23</sup> mol <sup>-1</sup>
a	Querschnittsfläche des adsorbierten Prüfgasmoleküls, 0,162 nm <sup>2</sup> für Stickstoff
m	Masse des Pulvers, g
22400	Volumen, welches 1 Mol des Prüfgases bei 273,15 K und 1,013 · 10 <sup>5</sup> Pa einnimmt, ml

Zur Vorbereitung der Proben vor der eigentlichen Messung wurden diese für mindestens 12 Stunden bei Raumtemperatur unter Vakuum konditioniert, um auf der Probe anhaftende Verunreinigungen, wie z. B. Haftwasser, zu entfernen. Dazu wurde das VacPrep 61 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) verwendet. Neben dem mit Pulver gefüllten Probenröhrchen wurde ein Referenzgefäß mit einem zur Probe vergleichbarem Volumen an Glaskugeln befüllt. Für die Berechnung wurde die unter Abschnitt 4.2.7 bestimmte Partikeldichte genutzt. Hierdurch wurde das freie Gasvolumen (Totvolumen) reduziert und damit die Genauigkeit der Analyse erhöht. Beide Röhrchen wurden zudem mit einem Glasstab bestückt, um das freie Volumen möglichst gering zu halten. Die Messung des Totvolumens erfolgte mit Helium 5.0. Für die Bestimmung der spezifischen Oberfläche wurde mit dem Gemini 2360 System (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) bei 77 K, dem Siedepunkt des flüssigen Stickstoffes, eine 11-Punkt-Messung im Partialdruckbereich von 0,05 bis 0,30 p/p<sub>0</sub> durchgeführt. Als Messgas wurde Stickstoff 5.0 eingesetzt. Die Equilibrierzeit wurde auf 2 min festgelegt und die maximale Haltedauer eines jeden Partialdruckes betrug 10



min. Die Berechnung der spezifischen Oberfläche erfolgte mit der Mehrpunktmethode und ein Korrelationskoeffizient von  $R^2 > 0,999$  sicherte eine ausreichende Linearität in dem gemessenen Bereich. Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt.

#### 4.2.9 Oberflächenrauheitsindex (SRI)

Eine Möglichkeit, die Rauheit von Partikeloberflächen zu bestimmen, wurde von de Boer et al. vorgestellt [87]. Dafür wird die spezifische Oberfläche von Pulvern (SSA), die mittels Stickstoffadsorption (BET-Methode, Abschnitt 4.2.8) bestimmt wurde, mit einer theoretischen spezifischen Oberfläche für glatte Partikel ( $SSA_{ideal}$ ) verglichen (Gleichung 4-12 & 4-13). Die Berechnung der theoretischen Oberfläche basierte auf dem mittleren Partikelgrößendurchmesser unter der Voraussetzung, dass die Trägerpartikel sphärisch sind (Gleichung 4-9). Der mittlere Partikelgrößendurchmesser wurde mittels Laserdiffraktometrie (Abschnitt 4.2.2) ermittelt. Um die theoretische Oberfläche auf eine Masse beziehen zu können, wurde die Partikeldichte (Abschnitt 4.2.7) berücksichtigt und die Masse eines Partikels ausgerechnet (Gleichung 4-10 & 4-11). Die Rauheit lässt sich mit dieser Methode bestimmen, da die spezifische Oberfläche die zusätzliche Oberfläche von Diskontinuitäten, in erster Linie aus anhaftenden Lactosefeinanteilen und Verunreinigungen, enthält. Diese Annahme beinhaltet im Falle der Trägerlactosen einen Fehler, da diese weniger kugelförmig, sondern eher keilförmig sind. Dennoch konnte die Arbeitsgruppe um de Boer für sorgfältig gespülte Lactoseträger Oberflächenrauheitsindizes von 1,00 - 1,05 ermitteln [87].

$$CSA = 4 \cdot \pi \cdot r^2 \quad (4-9)$$

CSA      calculated surface area, berechnete Oberfläche einer Kugel,  $\text{cm}^2$

r          Radius, cm

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 \quad (4-10)$$

V          Volumen einer Kugel,  $\text{cm}^3$

$$m = V \cdot \rho \quad (4-11)$$

m          Masse, g

$\rho$         Partikeldichte,  $\text{g}/\text{cm}^3$

$$SSA_{ideal} = \frac{CSA}{m} \quad (4-12)$$

$SSA_{ideal}$       specific surface area, spezifische Oberfläche einer Kugel mit glatter Oberfläche,  $\text{cm}^2/\text{g}$

$$SRI = \frac{SSA}{SSA_{ideal}} \quad (4-13)$$

SRI surface roughness index, Oberflächenrauheitsindex

SSA specific surface area, spezifische Oberfläche mittels BET bestimmt, cm<sup>2</sup>/g

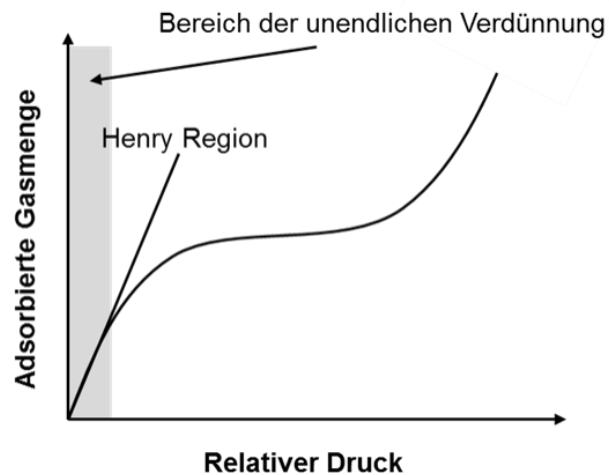
#### 4.2.10 Oberflächenenergie (inverse Gaschromatographie)

Die inverse Gaschromatographie (iGC) ermöglicht es, die Oberflächenenergie von Pulvern zu charakterisieren. Diese lässt Rückschlüsse auf das Deagglomerationsverhalten von Trockenpulverformulierungen zur Inhalation zu, da höhere Oberflächenenergien häufig mit erhöhten Agglomerations- und Adhäsionstendenz einhergehen [84,125].

Die Methode basiert auf dem Adsorptionsverhalten von Gasen an Feststoffoberflächen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Gaschromatographie wird eine Säule mit dem zu untersuchendem Material gepackt. Anschließend werden Gase mit bekannten Eigenschaften über die Säule geleitet. Je nach zu untersuchendem Material erfolgt die Elution zu spezifischen Zeiten.

Die Oberflächenenergie kann in einen dispersiven und einen spezifischen Anteil unterteilt werden. Es werden unpolare Eluenten verwendet, um mithilfe von Van-der-Waals-Wechselwirkungen den dispersiven Anteil zu bestimmen, während polare Komponenten zur Analyse des spezifischen Anteils genutzt werden. Bei den polaren Komponenten kommt es zu Säure-Base-Wechselwirkungen und polaren Interaktionen, wie beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse wurden mit unpolaren Eluenten gewonnen und repräsentieren folglich nur den dispersiven Anteil der Oberflächenenergie. Dafür wurde eine Reihe von n-Alkanen in einer Konzentration von 0,03 p/p<sub>0</sub> injiziert, was dem Bereich der unendlichen Verdünnung entspricht. Abbildung 4-18 zeigt den Bereich der unendlichen Verdünnung bei einer Adsorptionsisotherme vom Typ II. Hier gilt das Henry-Gesetz und folglich ist die adsorbierte Menge an Gasmolekülen linear zur injizierten Konzentration [126]. Außerdem liegt die Oberflächenbeladung der Probe bei nahezu Null (sogenannte „unendliche Verdünnung“), wodurch gewährleistet werden kann, dass die Wechselwirkungen der Gasmoleküle mit der Oberfläche der Probe in Abwesenheit von Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Gasmolekülen stattfinden [127].

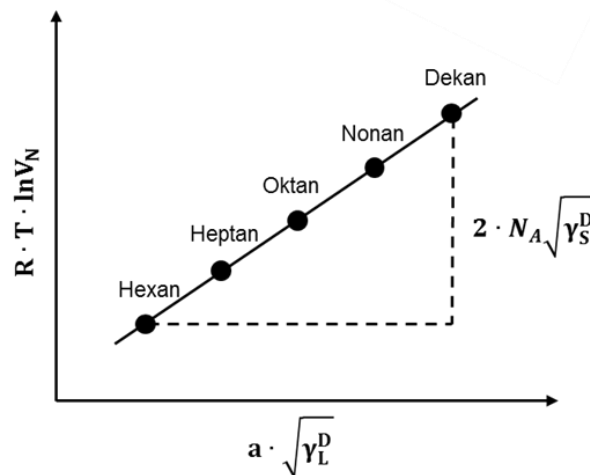


**Abbildung 4-18 - Schematischer Verlauf einer Adsorptionsisotherme vom Typ II.**

Die dispersive Oberflächenenergie kann als die freie Enthalpie der Adsorption und der korrespondierenden Adhäsionsarbeit mit der Gleichung 4-14 beschrieben werden. Nach Schultz et al. wird die dispersive Oberflächenenergie eines Feststoffes ermittelt, indem  $R \cdot T \cdot \ln V_N$  gegen  $a \cdot \sqrt{\gamma_L^D}$  aufgetragen wird (Abbildung 4-19) [127]. Unter Zuhilfenahme der Retentionsvolumina, der injizierten n-Alkane, ergibt sich eine n-Alkan-Referenzlinie. Die Steigung dieser Geraden entspricht  $2 \cdot N_A \cdot \sqrt{\gamma_S^D}$  und somit der dispersiven Oberflächenenergie des Materials.

$$R \cdot T \cdot \ln V_N = 2 \cdot N_A \cdot a \cdot \sqrt{\gamma_S^D \cdot \gamma_L^D} + K \quad (4-14)$$

R	universelle Gaskonstante, $8,314 \text{ kg} \cdot \text{m}^2/\text{s}^2 \cdot \text{mol} \cdot \text{K}$
T	absolute Temperatur, K
$V_N$	Nettoretentionsvolumen, $\text{m}^3$
$N_A$	Avogadro-Konstante, $6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
a	Querschnittsfläche des adsorbierten Prüfgasmoleküls, $\text{m}^2$
$\gamma_S^D$	dispersive Oberflächenenergie der festen Oberfläche, $\text{mJ}/\text{m}^2$
$\gamma_L^D$	dispersive Oberflächenenergie der flüssigen Phase des verwendeten Probenmoleküls, $\text{mJ}/\text{m}^2$
K	spezifische Konstante des Probenmoleküls



**Abbildung 4-19 - Grafische Darstellung zur Ermittlung der dispersiven Oberflächenenergie.**

Zur Untersuchung der Oberflächenenergie wurde ein iGC-Gerät der Firma Surface Measurement Systems Ltd. (SMS, London, Großbritannien) eingesetzt. Alle Einheiten wurden über eine spezielle Hewlett-Packard Agilent Software (GC Chemstation, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) und eine iGC Control Software (Version 1.6, SMS, London, Großbritannien) gesteuert.

Silanisierte Glassäulen (SMS, London, Großbritannien) wurden mit den Pulverproben befüllt und an beiden Enden mit ebenfalls silanisierter Glaswolle (Supelco, Bellefonte, USA) fixiert. In dieser Arbeit wurden Säulen mit einem Innendurchmesser von 4 mm für die Lactoseträger und 3 mm für die mikronisierten Substanzen verwendet. Anschließend wurde das Probenmaterial mit einem speziellen Stampfvolumeter (Column Packer, SMS, London, Großbritannien) für 10 min auf Stufe 6 verdichtet, sodass alle Proben vergleichbare Packungsdichten aufwiesen. Nachdem die Säulen in einem beheizten Säulenofen eingebaut wurden, erfolgte eine Konditionierung der Proben für mindestens 2 h bei 30 °C und 0 % rF unter Heliumfluss, um adsorbiertes Material von der Oberfläche der Partikel zu entfernen. Dies sollte gewährleisten, dass nur Interaktionen mit der zu untersuchenden Substanz stattfanden.

Für die Bestimmung der Retentionszeit eines inerten Eluenten wurde Methan 4.5 mit 0,10 p/p<sub>0</sub> injiziert. Für die Messungen im Bereich der unendlichen Verdünnung wurden die Eluenten Dekan, Nonan, Oktan, Heptan und Hexan in Qualitäten für die Gaschromatographie eingesetzt. Die Konzentration betrug 0,03 p/p<sub>0</sub> und der Transport erfolgte mithilfe des Trägergases Helium 5.0 mit einer Flussrate von 10 ml/min. Die Eluenten wurden nach dem Passieren der Säule mit einem Flammenionisationsdetektor nachgewiesen, welcher mit gereinigter Druckluft und Wasserstoff 5.0 gespeist wurde. Alle Säulen wurden dreimal vermessen. Die zu verwendende Menge an Säulenmaterial wurde für jede Probe einzeln angepasst, um ausreichend hohe Peaks mit nicht zu langen Retentionszeiten zu generieren.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit den iGC Analysis Macros Version 1.4 Standard und den Isothermen Macros Version 1.4 Advanced Addition (SMS, London, Großbritannien).

### 4.3 Methoden zur Statistik

#### 4.3.1 Statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung hat die effiziente Betrachtung von zu untersuchenden Prozessen und die systematische Evaluierung von Einflussfaktoren sowie deren Interaktionen zur Steigerung des Informationsgewinnes als Ziel. Am Ende entsteht ein empirisches Modell, in dem der Zusammenhang der getesteten Faktoren und der Zielgrößen quantitativ beschrieben wird [128,129]. Der Nutzen liegt im Allgemeinen in einer Reduktion der Experimente bei gleichzeitig gesteigertem Informationsgehalt.

Für die Erstellung, Durchführung und Auswertung eines statistischen Versuchsplans wurde für diese Arbeit das Programm Modde (Version 10.1.1, Umetrics AB, Umeå, Schweden) angewandt. Dabei wurde ein D-optimaler Versuchsplan mit qualitativen und quantitativen Faktoren erstellt. Details zum verwendeten Versuchsplan werden im Abschnitt 5.2.3 dargestellt. Die Ermittlung der Daten fand in einer Dreifachbestimmung statt.

#### 4.3.2 Generelle statistische Betrachtungen

Für die Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung aus den Dreifachbestimmungen wurden die Gleichungen 4-15 und 4-16 unter der Annahme einer Normalverteilung angewandt. Für die grafische Darstellung wird ausschließlich der Mittelwert der Messungen zusammen mit der Standardabweichung (SD) als Fehlerbalken abgebildet. Bei Nennung der Werte wird diese als  $\pm$  angegeben.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (4-15)$$

$\bar{x}$	arithmetisches Mittel
$n$	Stichprobenumfang
$x_i$	Merkmalsausprägung am i-ten Element der Stichprobe

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (4-16)$$

SD standard deviation, Standardabweichung

Zusätzlich wurde die relative Standardabweichung nach Gleichung 4-17 berechnet.

---

$$RSD = \frac{S}{\bar{x}} \cdot 100 \% \quad (4-17)$$

RSD      relative standard deviation, Relative Standardabweichung, %

Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Ergebnissen, wurde der ungepaarte zweiseitige t-Test nach Student genutzt. Dem t-Test wurde ein F-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5 \%$  vorangestellt. Als Voraussetzung für die Durchführung des ungepaarten, zweiseitigen t-Tests nach Student dürfen sich die Varianzen nicht signifikant voneinander unterscheiden (homoskedastisch). Bei vorhandenen Unterschieden in den Varianzen wurde ein t-Test für ungleiche Varianzen (heteroskedastisch) durchgeführt.

Ein p-Wert von  $\leq 0,001$  wurde als höchst signifikant (Kennzeichnung: \*\*\*), p-Werte zwischen 0,001 und 0,01 als hoch signifikant (Kennzeichnung: \*\*) und p-Werte zwischen 0,01 und 0,05 als signifikant (Kennzeichnung: \*) angenommen.

Die Tests wurden entweder mit der Statistikfunktion der Software Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond WA, USA) oder SigmaPlot® (Version 11.2.0.5, Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) durchgeführt.

## **5 Ergebnisse und Diskussion**

### **5.1 Einfluss der Lagerbedingungen**

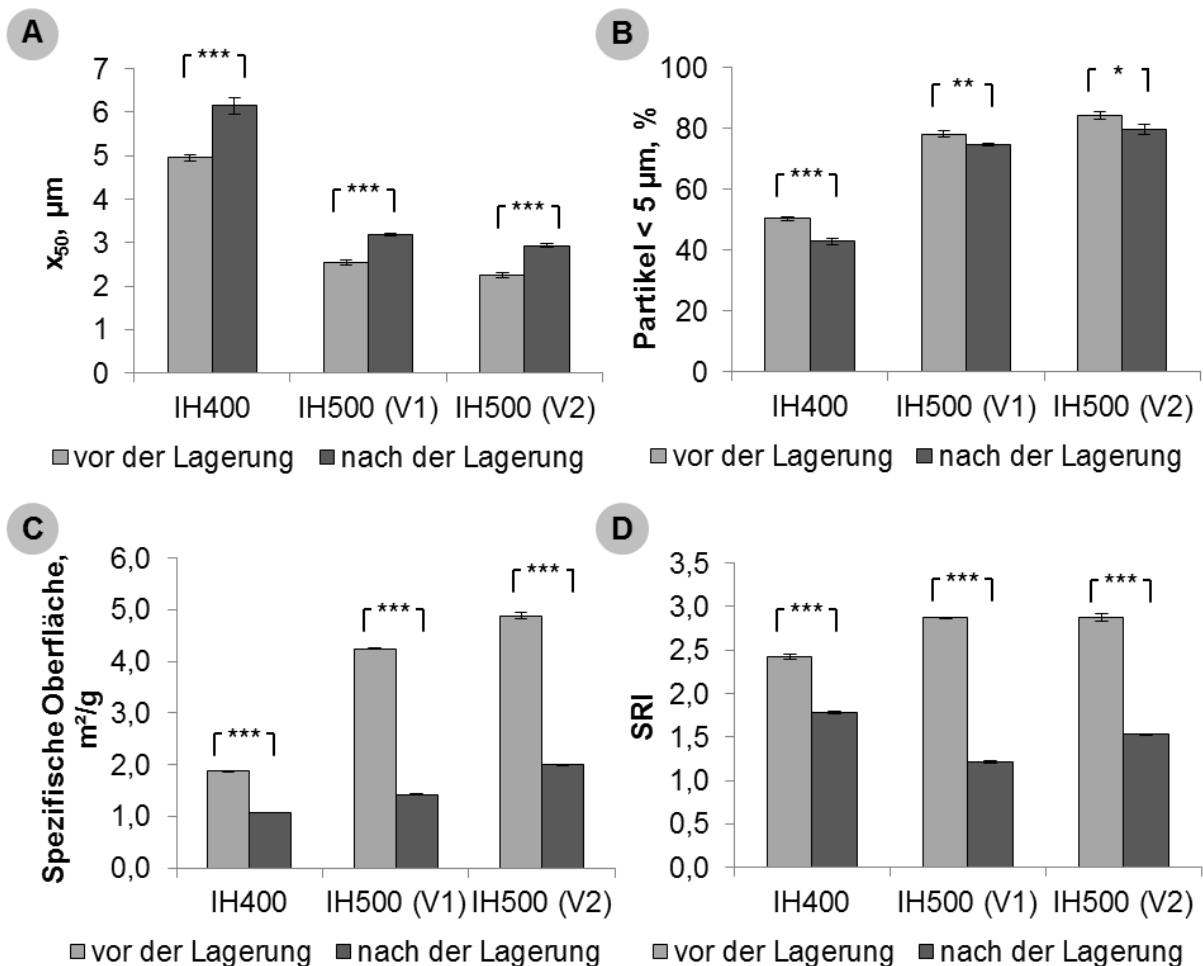
Die Lagerbedingungen, wie die Temperatur und die relative Luftfeuchtigkeit, haben einen unmittelbaren Einfluss auf das Dispergierverhalten von Pulverformulierungen zur Inhalation [130]. Hierbei sind die physikochemischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten als auch ihre quantitativen Anteile von entscheidender Bedeutung. Die in dieser Arbeit verwendeten Trägerlactosen wurden hinsichtlich ihrer Lagerstabilität ausführlich von der Firma Meggle GmbH & Co. KG untersucht. Aufgrund ihres Herstellungsprozesses, ihrer hohen Kristallinität, ihrer im Vergleich zum mikronisierten Material großen Partikeldurchmessers und somit geringen Oberfläche, sowie ihrer schwachen Hygroskopizität, konnten sie als unempfindlich gegenüber äußeren Einflussfaktoren eingestuft werden. Diese Annahme spiegelt sich auch in ihrem zweijährigen Verfallsdatum wider [100]. Die weiteren Bestandteile der ternären Mischungen wurden in ihrer Lagerstabilität deutlich kritischer beurteilt, da ihr Herstellungsprozess eine Mahlung bzw. Mikronisierung beinhielt. Hierdurch könnten beispielsweise thermodynamisch instabile amorphe Bereiche generiert worden sein. Um den Einfluss der Lagerbedingungen auf die Lactosefeinanteile zu evaluieren, wurden von der Firma Meggle GmbH & Co. KG drei unterschiedliche Chargen an Lactosefeinanteilen bereitgestellt. Deren Herstellung erfolgte bei unterschiedlichen Mahlbedingungen, wobei die genauen Parameter und Prozessbedingungen unter das Firmengeheimnis fielen. Unmittelbar im Anschluss an die Herstellung wurden die jeweiligen Chargen in zwei Fraktionen aufgeteilt. Die eine Hälfte wurde sofort luftdicht unter Vakuum verpackt, während die andere Hälfte einer dreitägigen Konditionierung bei 40 °C und 75 % rF unterzogen wurde. Abschließend wurden die konditionierten Lactosefeinanteile ebenfalls luftdicht unter Vakuum verpackt.

Die physikochemische Charakterisierung der einzelnen Fraktionen erfolgte sowohl bei der Firma Meggle GmbH & Co. KG, sowie in einem Labor für Auftragsanalytik (GBA Laborgruppe, LPU Labor für Pharma und Umwelttechnik, Martinsried, Deutschland) als auch an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

#### **5.1.1 Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf die physikochemischen Eigenschaften von Lactosefeinanteilen**

Die mit den drei unterschiedlichen Chargen an Lactosefeinanteilen durchgeführten Untersuchungen zeigten eine deutliche Veränderung der physikochemischen Eigenschaften vor und nach der Lagerung. Die Analyse der Partikelgrößenverteilung ergab, dass es sich bei InhaLac® 400 (IH400), im Vergleich zu den anderen Chargen, InhaLac® 500 (IH500) V1 und V2, um gröbere Lactosefeinanteile handelte (Abbildung 5-1 A). Der  $x_{50}$  war mit  $5,0 \pm 0,1 \mu\text{m}$

etwa doppelt so groß wie der  $x_{50}$  der beiden anderen Chargen (IH500 V1 =  $2,6 \pm 0,1 \mu\text{m}$  und V2 =  $2,3 \pm 0,1 \mu\text{m}$ ). Nach der Lagerung konnte für alle Chargen ein höchst signifikanter Anstieg der Partikelgröße um etwa  $1 \mu\text{m}$  beobachtet werden. Zusätzlich verringerte sich die Fraktion der Partikel kleiner  $5 \mu\text{m}$  ebenfalls höchst signifikant (Abbildung 5-1 B). Diese Beobachtungen konnten damit erklärt werden, dass es aufgrund der hohen Luftfeuchtigkeit während der Lagerung zu einer Adsorption von Wasserdampf an der Materialoberfläche kam. Die Kondensation des Wasserdampfes führte zu einer Rekristallisation der amorphen Bereiche und zu einem teilweisen Anlösen der Lactoseoberfläche. Hiervon waren die feinsten Lactosepartikel besonders betroffen. Durch die anschließende Rekristallisation bildeten sich Feststoffbrücken zwischen den Partikeln aus, die zu stabilen Aggregaten führten und folglich zu größeren Partikeln.



**Abbildung 5-1 - Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf (A) den  $x_{50}$ , (B) die Fraktion an Partikeln <  $5 \mu\text{m}$ , (C) die spezifische Oberfläche und (D) den Oberflächenrauheitsindex (SRI) von Lactosefeinanteilen, die für 3 Tage bei  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $75 \text{ } \%$  rF gelagert wurden.**

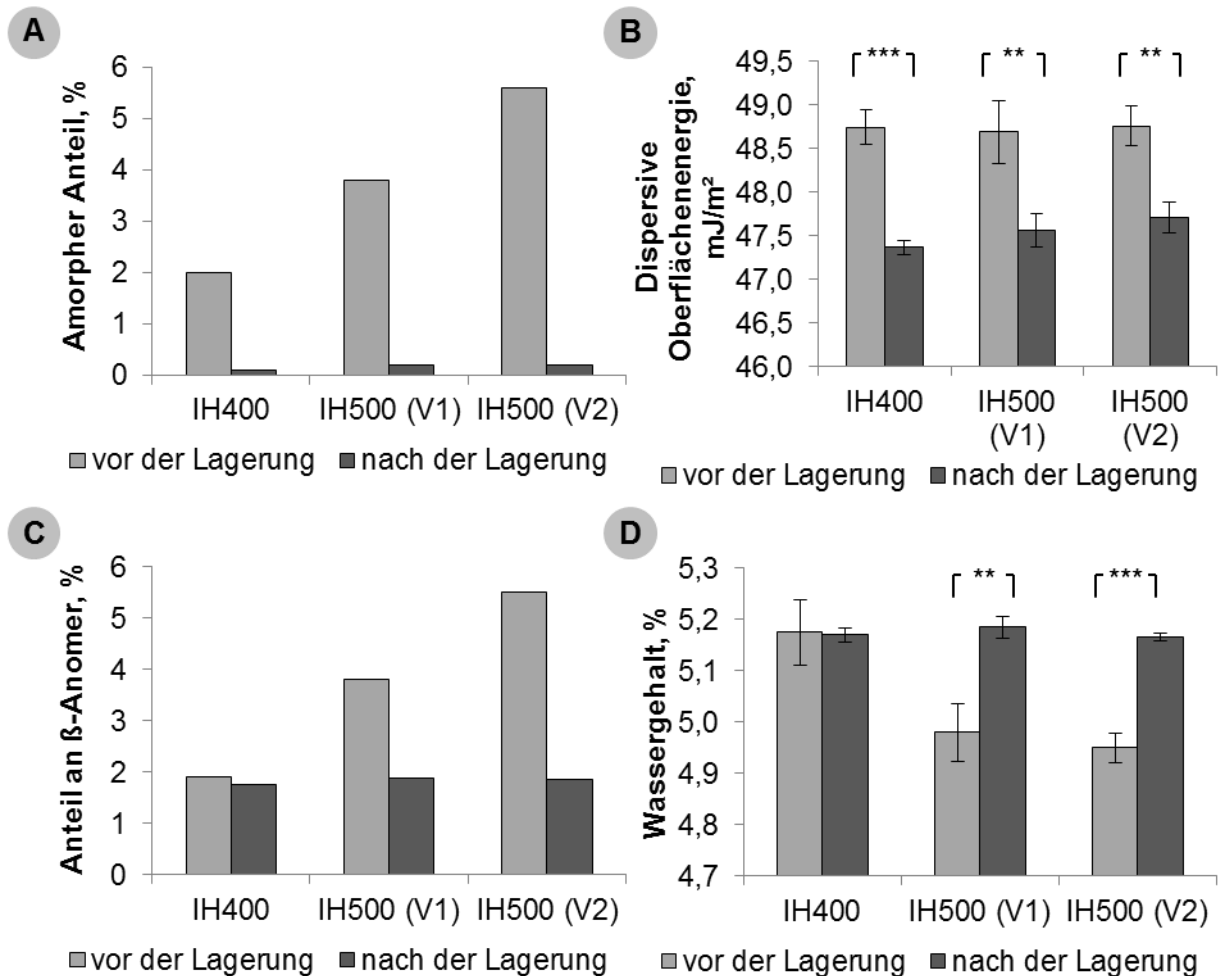
Eine Analyse der spezifischen Oberfläche bestätigte diese Beobachtungen (Abbildung 5-1 C). Generell galt: je kleiner die Partikelgrößenverteilung einer Charge war, desto größer war auch deren spezifische Oberfläche. Nach der Lagerung verringerten sich die spezifischen



Oberflächen der einzelnen Chargen um mehr als die Hälfte, wobei die Reduktion bei den Chargen IH500 V1 und V2 mit einem Abfall von  $4,25 \pm 0,02$  auf  $1,43 \pm 0,01$  m<sup>2</sup>/g bzw. von  $4,88 \pm 0,06$  auf  $2,00 \pm 0,01$  m<sup>2</sup>/g besonders ausgeprägt war. Die kleineren Oberflächen konnten jedoch nicht nur auf einen Anstieg der Partikelgröße zurückgeführt werden, sondern zeugten vielmehr von einer grundlegenden Veränderung der Oberflächenstruktur. Durch das Anlösen und Rekristallisieren der Oberfläche wurde diese vergleichsweise glatt und eben. Eine Betrachtung der jeweiligen Oberflächenrauheitsindizes bekräftigte diese Vermutung (Abbildung 5-1 D). Die Konditionierung der Lactosefeinanteile führte bei allen Chargen zu einer höchst signifikanten Reduktion der Oberflächenrauheit. Die Reduktion war wiederum für die kleineren Lactosefeinanteile IH500 V1 und V2 ausgeprägter, bei denen der Oberflächenrauheitsindex von ca. 3 auf Werte nahe 1 abfiel. Somit konnten die Partikel nach der Lagerung als nahezu sphärisch und glatt angesehen werden.

Die Analytik der amorphen Anteile erfolgte bei der Firma Meggle GmbH & Co. KG mittels eines Wasserdampfadsorptionsverfahrens (dynamic vapor sorption, DVS) in einer Einfachbestimmung. Aus Abbildung 5-2 A ist ersichtlich, dass der amorphe Anteil mit sinkender Partikelgröße, also höherem Mahlgrad, von 2 % für IH400 bis hin zu 5,6 % für IH500 V2 zunahm. Je feiner die Lactose gemahlen wurde, desto höher war der hierfür nötige Energieeintrag, der die Amorphisierung der Lactose verursachte. Bei der Lagerung rekristallisierten die thermodynamisch instabilen amorphen Bereiche der Lactose durch den Einfluss des Wassers und bildeten unter anderem die oben erwähnten Feststoffbrücken aus. Die Reduktion der amorphen Anteile und Verringerung der Oberflächenrauheit führte wiederum zu einer Reduktion der dispersiven Oberflächenenergie (Abbildung 5-2 B). Allgemein kann die Oberflächenenergie als Maß für die interpartikulären Kräfte angesehen werden, weshalb die Reduktion der Oberflächenenergie mit einer geringeren Adhäsion und Kohäsion gleichzusetzen war [84,125]. Die Einflüsse der Lagerbedingungen zeigten sich auch im Anomerenverhältnis der untersuchten Lactosefeinanteile (Abbildung 5-2 C). Eine am LPU Labor für Pharma- und Umwelttechnik durchgeführte Einfachbestimmung der  $\beta$ -Anomer-Anteile mittels Gaschromatographie ergab einen Anstieg des  $\beta$ -Anomer-Anteils mit steigendem Mahlgrad von 2 bis hin zu 6 %. Dieser beobachtete Anstieg verlief analog zum Anstieg der amorphen Anteile. Als Erklärung konnte ebenfalls der gesteigerte Energieeintrag herangezogen werden, der eine Umwandlung des  $\alpha$ -Anteils verursachte. Durch die Lagerung bei einer hohen Luftfeuchtigkeit nahm der  $\beta$ -Anomer-Anteil auf einen Schwellenwert von etwa 2 % ab. Diese Ergebnisse stimmten mit den bei der Firma Meggle GmbH & Co. KG durchgeführten Messungen des jeweiligen Wassergehaltes überein (Abbildung 5-2 D). Hierfür wurde eine Karl-Fischer-Titration in einer Dreifachbestimmung durchgeführt. Für die gröberen Lactosefeinanteile IH400 konnte keine Veränderung des Wassergehaltes vor und nach der Lagerung festgestellt werden. Ebenso konnte keine Veränderung des Anomerenverhältnisses

beobachtet werden. Die Chargen IH500 V1 und V2 zeigten hingegen einen hoch bzw. höchst signifikanten Anstieg des Wassergehaltes nach der Lagerung. Dieser Anstieg beruhte auf der Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat.



**Abbildung 5-2 - Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf (A) den amorphen Anteil, (B) die dispersive Oberflächenenergie, (C) den Anteil an  $\beta$ -Anomer und (D) den Wassergehalt von Lactosefeinanteilen, die für 3 Tage bei 40 °C und 75 % rF gelagert wurden.**

Mittels eines bildgebenden Verfahrens (REM) konnten die Veränderungen der Lactosefeinanteile visualisiert werden (Abbildung 5-3). Die Bilder stützten die bisherigen Untersuchungsergebnisse, da sich die Partikel vor und nach der Lagerung in ihrem Erscheinungsbild deutlich voneinander unterschieden. Vor der Lagerung (1) zeigten sich sehr unregelmäßig geformte Partikel mit rauen Oberflächen, während sie nach der Lagerung (2) sehr glatte Oberflächen aufwiesen. Außerdem schienen die Partikel sphärischer und größer geworden zu sein. Darüber hinaus waren Partikel sichtbar, die über Feststoffbrücken miteinander verbunden waren. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine von Walting et al. durchgeführte Studie, in der ebenfalls die Veränderung der Lactoseoberflächen in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchtigkeit nachgewiesen werden konnte [131].

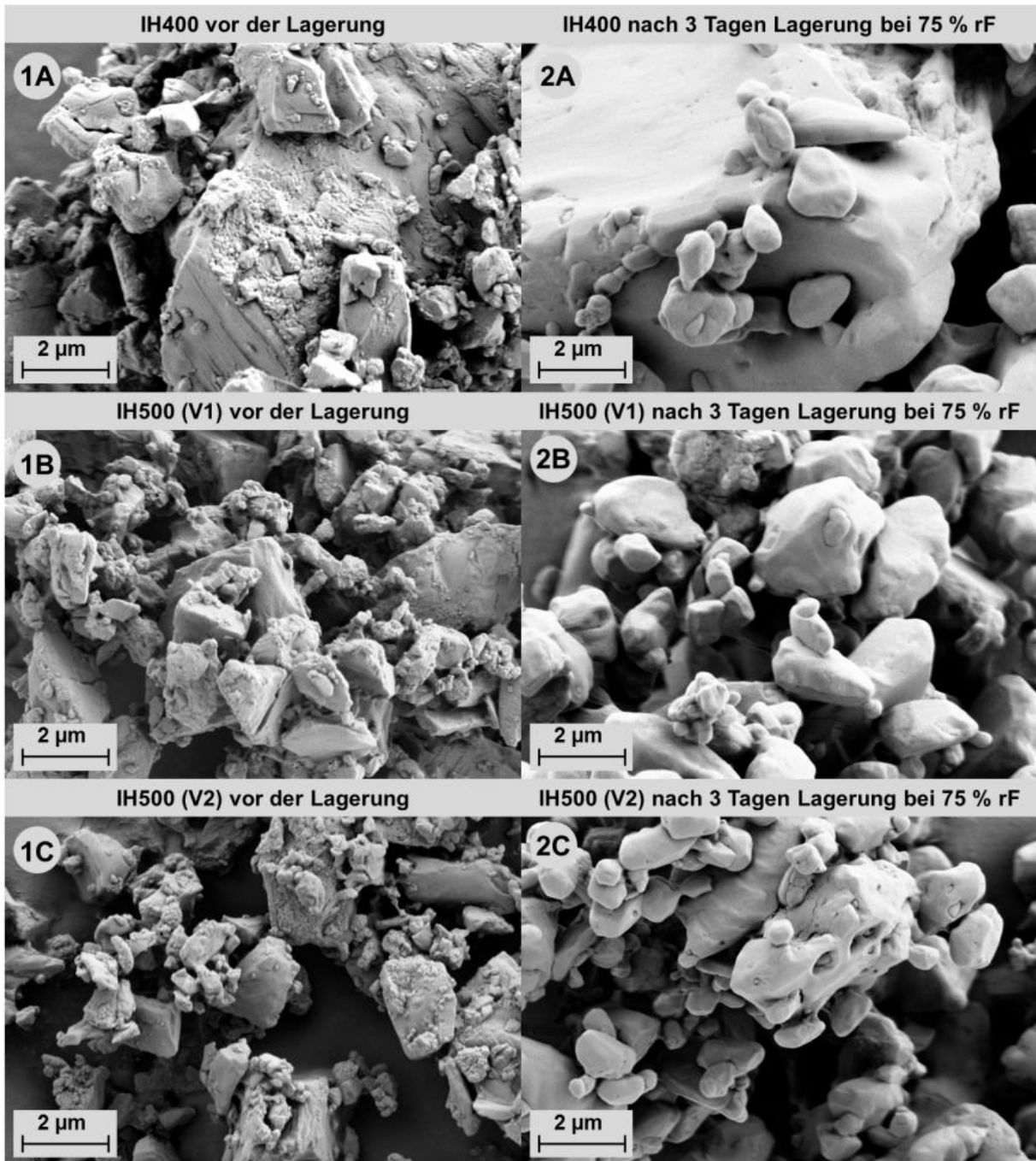


Abbildung 5-3 - REM-Bilder von (A) IH400, (B) IH500 (V1) und (C) IH500 (V2) vor (1) und nach (2) der Lagerung für 3 Tage bei 40 °C und 75 % rF in 10.000-facher Vergrößerung dargestellt.

Die physikochemischen Veränderungen der Lactosefeinanteile über die Lagerzeit konnten für eine interaktive Pulvermischung als äußerst problematisch angesehen werden, da sich die Umwandlung der feinen Lactose direkt auf die interpartikulären Kräfte in der Mischung und folglich auch auf die lungengängige Fraktion ausgewirkt hätte. Die verminderte Lagerstabilität von IH500 spiegelte sich letztendlich auch in dem auf nur ein Jahr festgelegten Verfallsdatum wider [100]. Aus diesem Grund wurde nachfolgend untersucht, wie sich die Lagerbedingungen auf interaktive Mischungen mit entsprechenden Lactosefeinanteilen auswirkten.

## 5.1.2 Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf interaktive Mischungen

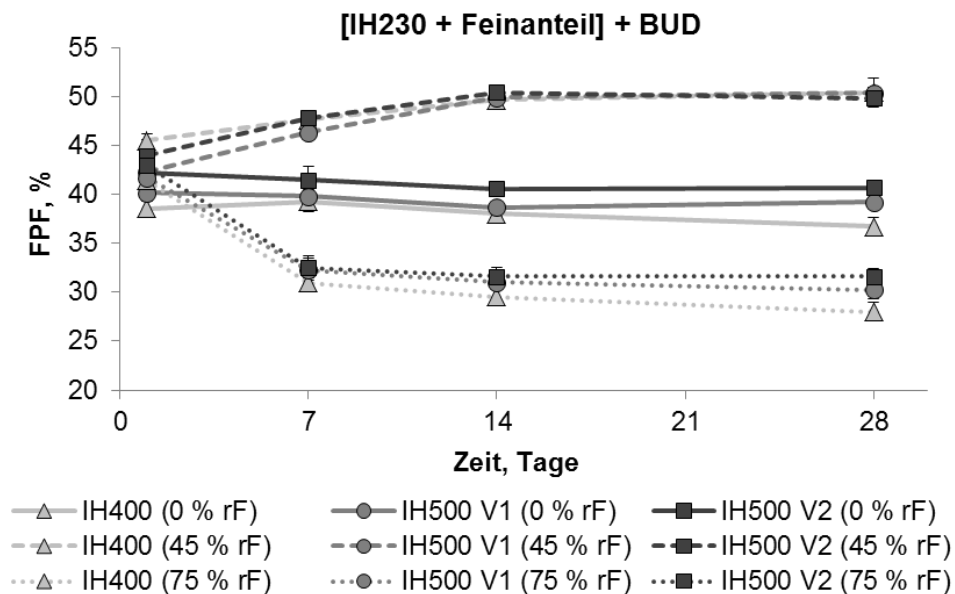
Wie empfindlich eine interaktive Pulvermischung gegenüber den Lagerbedingungen ist, hängt stark vom verwendeten Arzneistoff ab. Young et al. konnten zeigen, dass das Dispergierverhalten von verschiedenen Arzneistoffen, die bei unterschiedlichen relativen Luftfeuchtigkeiten gelagert wurden, von den jeweiligen physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes abhängig war [81]. Um die Ergebnisse der nachfolgenden Studien ausschließlich auf den Einfluss der Lactosefeinanteile zurückführen zu können, wurde Budesonid als Modellarzneistoff eingesetzt. Dieses hatte sich zuvor in mehreren Studien als unempfindlich gegenüber dem Einfluss von Luftfeuchtigkeit erwiesen [130,132]

### 5.1.2.1 Verwendung von nicht-konditionierten Lactosefeinanteilen

Der Einfluss der physikochemischen Veränderungen der Lactosefeinanteile auf das Dispergierverhalten von ternären Mischungen wurde mit ungelagerten, also den nicht-konditionierten Lactosefeinanteilen, untersucht. Hierzu wurden die Lactosefeinanteile (7,5 % M/M) zusammen mit der Trägerlactose InhaLac® 230 (IH230) und dem Modellarzneistoff Budesonid im Picomix® gemischt. Während die Lactosefeinanteile in einem Vormischschritt eingearbeitet wurden, erfolgte die Zugabe des Wirkstoffes in einem zweiten Mischschritt. Eine Prüfung der Homogenität und der Arzneistoffwiederfindung ergab, dass alle Mischungen eine homogene Wirkstoffverteilung (alle RSD < 1,7 %) und -wiederfindung (alle > 97,0 %) aufwiesen. Hierbei waren keine Abhängigkeiten von den eingesetzten Lactosefeinanteilen erkennbar. Unmittelbar im Anschluss wurden die Mischungen bei 0, 45 und 75 % rF eingelagert und in regelmäßigen Abständen aerodynamischen Prüfungen unterzogen. Diese wurden nach 1, 7, 14 und 28 Tagen mithilfe des NGIs und dem Novolizer® als Applikationssystem durchgeführt und die jeweiligen Feinpartikelfractionen ermittelt.

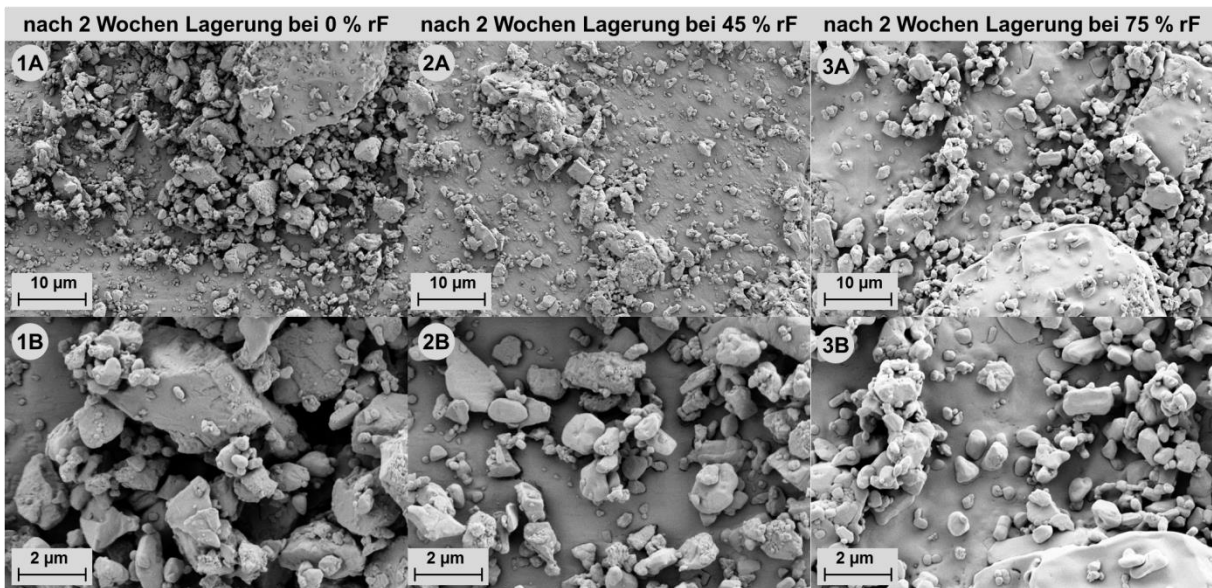
Die Lagerbedingungen zeigten hierbei einen deutlichen Einfluss auf das Dispergierverhalten der interaktiven Mischungen (Abbildung 5-4). Während sich die Feinpartikelfraktion bei der trockenen Lagerungsbedingung (0 % rF) nicht veränderte (ca. 40 %), trat nach 7 Tagen Lagerung bei 45 % rF eine höchst signifikante Erhöhung der Feinpartikelfraktion auf. Bei längerer Lagerzeit stieg die Feinpartikelfraktion weiter an und blieb nach 14 Tagen auf einem hohen Niveau mit Werten um die 50 % konstant. Der Anstieg der Feinpartikelfraktion ließ sich mit einer Reduktion der triboelektrische Ladung, die durch den Mischprozess hervorgerufen wurde, erklären. Eine durch Wasserdampf bedingte Ableitung der Elektrostatik ist ein in der Literatur häufig beschriebener Prozess [76]. Im Gegensatz zur Lagerung bei 0 % rF war bei der Lagerung bei 45 % rF Wasserdampf vorhanden, der an der Partikeloberfläche adsorbieren und die elektrostatische Ladung abführen konnte. Müller et. al. zeigten einen vergleichbaren Anstieg der Feinpartikelfraktion mit dem ebenfalls hydrophoben Wirkstoff Ciclesonid [133]. Eine weitere Erhöhung der Luftfeuchtigkeit auf 75 % rF hatte jedoch eine höchst signifikante

Reduktion der Feinpartikelfraktion auf lediglich 30 % zur Folge. Diese Reduktion trat bereits nach 7 Tagen Lagerung ein und konnte damit erklärt werden, dass es durch das Überschreiten einer kritischen Konzentration an Wasserdampf in der Luft auf der Partikeloberfläche zur Kapillarkondensation kam. Diese Konzentration wird in der Regel bei 65 % rF erreicht [79]. Da es sich bei Kapillarkräften um vergleichsweise große interpartikuläre Kräfte handelt, die das Dispergierverhalten nachhaltig verschlechtern können [81], konnte die Reduktion der Feinpartikelfraktion auf die Ausbildung eben solcher Kapillarkräfte zurückgeführt werden. Price et al. zeigten mithilfe eines Rasterkraftmikroskops (AFM), dass nicht-oberflächenspezifische Kapillarkräfte eine dominante Rolle bei der Adhäsion zwischen Wirkstoff und Träger spielten und in der Lage waren die Dispergiereigenschaften einer interaktiven Mischung deutlich zu verschlechtern [130]. Zusätzlich könnte die Reduktion der jeweiligen Feinpartikelfraktion auch auf den in Abschnitt 5.1.1 beobachteten Rekristallisationsprozessen der Lactosefeinanteile und der Ausbildung von Feststoffbrücken beruhen.



**Abbildung 5-4 - Feinpartikelfraktionen (FPF) der interaktiven Pulvermischungen, bestehend aus IH230, den unterschiedlichen Qualitäten an Lactosefeinanteilen und Budesonid, die bei drei verschiedenen Bedingungen gelagert wurden.**

Wie beispielhaft an einer Mischung mit IH500 V2 gezeigt werden konnte, kam es auch bei den interaktiven Mischungen zu einer visuell wahrnehmbaren Veränderung der Partikeloberflächen, wenn eine Lagerung bei 75 % rF erfolgte (Abbildung 5-5). Die Oberfläche des Trägers und auch der anhaftenden Partikel schienen deutlich glatter geworden zu sein. Zudem waren die Partikel runder und es existierten Feststoffbrücken zwischen den Partikeln. Bei niedrigeren relativen Luftfeuchtigkeiten kam es hingegen zu keiner Veränderung der Partikeloberflächen.



**Abbildung 5-5 - REM-Bilder einer interaktiven Pulvermischung, bestehend aus IH230, IH500 V2 und Budesonid, die bei verschiedenen Bedingungen zwei Wochen lang gelagert wurde; 0 % rF (1), 45 % rF (2) und 75 % rF (3) in 2.500-facher (A) und in 10.000-facher (B) Vergrößerung dargestellt.**

Unerwartet war in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass die Feinpartikelfractionen der untersuchten Mischungen keine Abhängigkeiten von den physikochemischen Eigenschaften der Lactosefeinanteile zeigten. Die Feinpartikelfractionen aller Mischungen, die bei den gleichen Bedingungen gelagert wurden, folgten vergleichbaren Trends und wiesen meist nur geringe oder keine signifikanten Unterschiede zueinander auf. Diese Unterschiede könnten ebenso auf der Variabilität der durchgeführten Impaktionsanalyse basiert gewesen sein. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung war, dass sich die unterschiedlichen Chargen an Lactosefeinanteilen zwar in ihren physikochemischen Eigenschaften voneinander unterschieden, sich dieses jedoch nur wenig auf die grundsätzlichen Wirkmechanismen der Lactosefeinanteile auswirkte. Die Lactosefeinanteile waren alle klein genug, um „active sites“ abzusättigen und groß genug, um den mikronisierten Arzneistoff ( $x_{50} = 1,46 \pm 0,01 \mu\text{m}$ ) vor Anpresskräften zu schützen. Der größte Unterschied zwischen den Lactosefeinanteilen lag somit in einer unterschiedlichen Stärke der Agglomerate aus Lactosefeinanteil und Wirkstoff. Die Verwendung eines Inhalators mit geringeren Separationskräften oder eines anderen Dispergierprinzips im Vergleich zum Novolizer® (wie beispielsweise der Easyhaler®) hätte diese Unterschiede eventuell sichtbar machen können.

### 5.1.2.2 Verwendung von konditionierten Lactosefeinanteilen

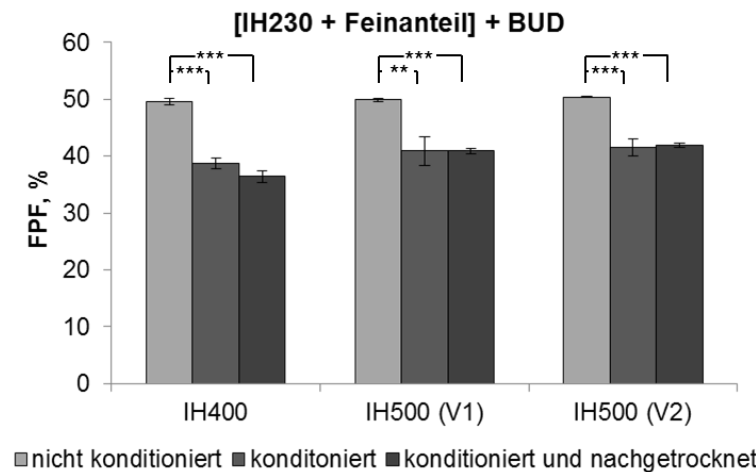
Die aufgezeigten Einflüsse der äußeren Bedingungen auf das Dispergierverhalten von Pulverinhalatoren machen es nötig, entsprechende Gegenmaßnahmen zu treffen. In der Regel werden die Pulverformulierungen zur Inhalation daher luftdicht verpackt und zusätzlich den Verpackungen Trockenmittel beigefügt. Ein weiterer denkbarer Ansatz ist es, die

Lactosefeinanteile vorher bei erhöhter Luftfeuchtigkeit zu konditionieren, um die physikochemischen Veränderungen während der Lagerung zu vermeiden.

Der letztgenannte Ansatz wurde auch in dieser Arbeit verfolgt. Um die Einflüsse einer zuverigen Konditionierung der Lactosefeinanteile zu prüfen, wurden ternäre Pulvermischungen mit 7,5 % (M/M) nicht-konditionierten, also frischen Lactosefeinanteilen und den für drei Tage bei 40 °C und 75 % rF konditionierten Lactosefeinanteilen hergestellt. Damit ein Einfluss des durch die Lagerung adsorbierten Haftwassers ausgeschlossen werden konnte, wurde ein jeweiliger Teil der feinen Lactose nach der Konditionierung für eine Woche über Phosphorpentoxid nachgetrocknet.

Alle interaktiven Mischungen wiesen eine homogene Wirkstoffverteilung (alle RSD < 2,3 %) und sehr gute Wiederfindung (alle > 97,9 %) auf. Nach ihrer Herstellung wurden die Mischungen für zwei Wochen bei 45 % rF eingelagert, damit sich die Elektrostatik abbauen konnte.

Die ebenfalls mit dem Novolizer® durchgeführte aerodynamische Charakterisierung der Mischungen ergab, dass die nicht-konditionierten Lactosefeinanteile ca. 10 % höhere Feinpartikelfractionen lieferten als die konditionierten Lactosefeinanteile (Abbildung 5-6). Wurden hingegen die konditionierten und die nachgetrockneten Lactosefeinanteile verwendet, veränderten sich die Feinpartikelfractionen nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den nicht-konditionierten und den konditionierten Lactosefeinanteilen war also unabhängig vom Einfluss durch Haftwasser, welches durch die Konditionierung entstanden sein könnte. Folglich musste eine mögliche Erklärung nicht in den wirkenden Kapillarkräften, sondern in den unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der Lactosefeinanteile gesucht werden. Über die genauen mechanistischen Unterschiede konnte in diesem Fall aber nur spekuliert werden. Auffällig war jedoch, dass die größten Unterschiede zwischen den konditionierten und nicht-konditionierten Lactosefeinanteilen in der jeweiligen Oberflächenbeschaffenheit und der Oberflächenenergie lagen. Daher war es denkbar, dass die nicht-konditionierten Lactosefeinanteile aufgrund von größeren interpartikulären Wechselwirkungen stärkere Agglomerate mit dem Arzneistoff ausbilden konnten, weil sie über eine geringfügig kleinere Partikelgröße und eine höhere dispersive Oberflächenenergie verfügten. Diese stabilen Agglomerate konnten sich besser vom Träger ablösen und waren klein genug, um zu der lungengängigen Fraktion beizutragen. Letztendlich war auch denkbar, dass die nicht-konditionierten Lactosefeinanteile aufgrund ihrer größeren Adhäsionskräfte besser in der Lage waren die „active sites“ abzusättigen und das Fluidisierungsverhalten ebenfalls positiv zu beeinflussen.



**Abbildung 5-6 - Einfluss der Pulverkonditionierung auf die Feinpartikelfraktionen (FPF); getestet mit interaktiven Pulvermischungen, bestehend aus IH230, unterschiedlichen Lactosefeinanteilen und Budesonid.**

### 5.1.3 Reproduzierbarkeit der aerodynamischen Charakterisierung bei Umgebungsbedingungen

Basierend auf den Ergebnissen aus Abschnitt 5.1.2 wurden alle in dieser Arbeit verwendeten Mischungen nach der Herstellung für zwei Wochen bei Umgebungsbedingungen gelagert, damit sich die elektrostatische Ladung abbauen konnte. Auf eine Lagerung bei genau definierten Bedingungen wurde jedoch bewusst verzichtet, da die Umgebungsbedingungen während wichtiger Herstellschritte, wie dem Abwiegen und dem Mischen der Pulverbestandteile, nicht kontrollierbar waren. Dies traf auch auf die durchgeführten Prüfverfahren, wie die Testung der Wirkstoffverteilung in den Mischungen und die aerodynamische Charakterisierung, zu. Um zu zeigen, dass die durchgeführte Methodik dennoch reproduzierbare Ergebnisse lieferte, wurden jeweils drei zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigte Mischungen miteinander verglichen. Die Umgebungsbedingungen schwankten im beobachteten Zeitraum zwischen 19 - 23 °C und 25 - 65 % rF. Es kamen Mischungen mit IH70 sowie IH230 als Träger, IH400 (7,5 % M/M) als Lactosefeinanteil und Budesonid als Wirkstoff zum Einsatz. Die Herstellung erfolgte in zwei unterschiedlichen Mischreihenfolgen bei gleichbleibenden Prozessparametern im Picomix®.

Alle getesteten Mischungen wiesen eine akzeptable Wirkstoffverteilung (alle RSD < 4,6 %) und -wiederfindung (alle > 96,1 %) auf.

Die Profile der Wirkstoffdepositionen zeigten nur geringfügige Unterschiede, wenn die getesteten Mischungen mit dem gleichen Träger und der gleichen Mischreihenfolge hergestellt wurden (Abbildung 5-7). Dies traf sowohl auf die Mischungen mit IH70 (A) als auch auf die Mischungen mit IH230 (B) zu.

Die Betrachtung der korrespondierenden Feinpartikelfraktionen zeigte ebenfalls nur eine geringe Variabilität zwischen den drei Mischungen, die bei unterschiedlichen Bedingungen



hergestellt und getestet wurden (Abbildung 5-8). Lediglich in zwei Fällen ließen sich signifikante Unterschiede ausmachen. Die entscheidenden Faktoren, wie der Einfluss des Trägers oder der Einfluss der Mischreihenfolge, lieferten hingegen höchst signifikante Unterschiede in den Feinpartikelfractionen. Daher konnte angenommen werden, dass die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse nicht oder nur geringfügig von der jeweilig herrschenden relativen Luftfeuchtigkeit beeinflusst wurden.

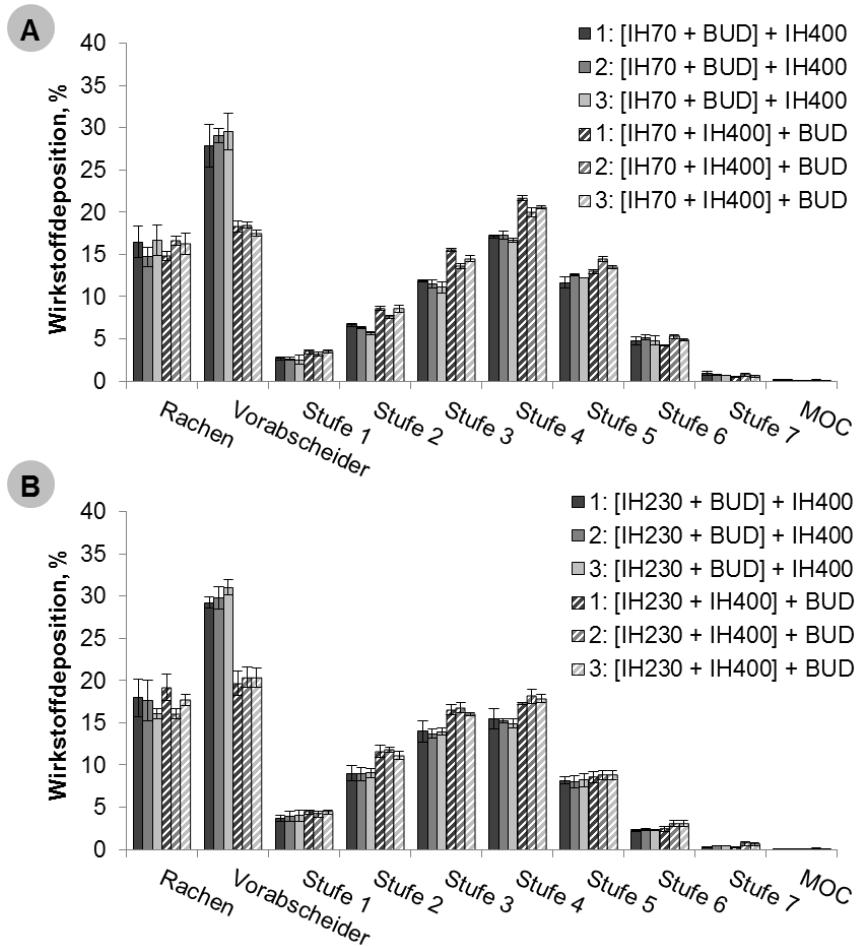


Abbildung 5-7 - Depositionsprofile der interaktiven Pulvermischungen, bestehend aus IH70 (A) oder IH230 (B), sowie IH400 und Budesonid.

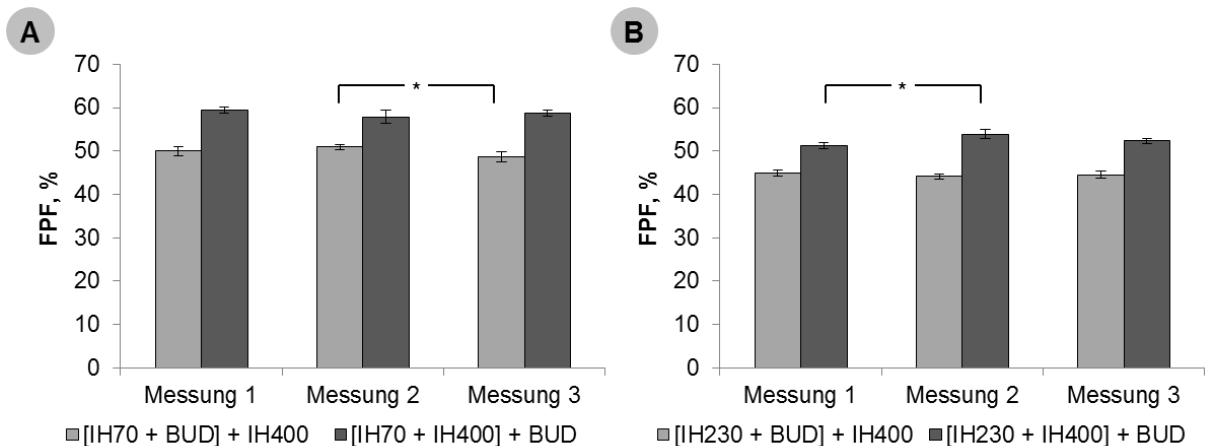


Abbildung 5-8 - Feinpartikelfractionen (FPF) der interaktiven Pulvermischungen, bestehend aus IH70 (A) und IH230 (B), IH400 und Budesonid.

#### 5.1.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass die physikochemischen Eigenschaften der Lactosefeinanteile von ihrem Herstellungsprozess abhängig waren. Je kleiner die Partikelgröße war desto größer und rauer war auch die Partikeloberfläche. Zudem zeigte die feinste Charge den höchsten amorphen Anteil sowie  $\beta$ -Anomer-Gehalt. Mit der dreitägigen Lagerung bei 40 °C und 75 % rF konnte eine physikochemische Veränderung der Lactosefeinanteile nachgewiesen werden. Hierbei kam es zu einem Partikelwachstum, das durch das Anlösen und Rekrystallisieren der Partikeloberfläche hervorgerufen wurde. Diese These stützte sich sowohl auf der Visualisierung der Partikeloberflächen und der gebildeten Feststoffbrücken mittels REM als auch auf die Veränderung der spezifischen Oberfläche sowie des Oberflächenrauheitsindex. Ferner konnte eine Reduktion der amorphen Bereiche durch Rekrystallisation als auch eine Umwandlung von  $\beta$ -Lactose in  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat nachgewiesen werden. Ebenso war eine Reduktion der dispersiven Oberflächenenergie zu beobachten.

Mithilfe der konditionierten und nicht-konditionierten Lactosefeinanteile konnte zudem gezeigt werden, dass die physikochemischen Eigenschaften der Lactosefeinanteile einen Einfluss auf das Dispergierverhalten von ternären Mischungen haben können. Hierbei schien die grundlegende Veränderung der Oberflächenstruktur der Lactosefeinanteile oder deren Oberflächenenergie im Vordergrund zu stehen. Diese Überlegung basierte darauf, dass bei einer Lagerstabilitätsstudie, die mit nicht-konditionierten Lactosefeinanteilen bei verschiedenen relativen Luftfeuchtigkeiten durchgeführt wurde, die Unterschiede der anderen physikochemischen Eigenschaften, wie z. B. die Größe, die spezifische Oberfläche oder der amorphe Anteil, keinen bzw. nur kaum Einfluss auf das Dispergierverhalten der ternären Mischungen zeigten. Hingegen waren generelle Mechanismen wie der Abbau von elektrostatischer Ladung, der Anstieg von Kapillarkräften und die Bildung von Feststoffbrücken durch Rekrystallisationsprozesse ausschlaggebende Faktoren.

Abschließend wurde die Reproduzierbarkeit der in dieser Arbeit durchgeführten Impaktionsanalysen bewiesen, auch wenn die Herstellung, die Lagerung und die Prüfung der ternären Mischungen bei Umgebungsbedingungen stattfanden. Die Voraussetzung hierfür war jedoch eine vorherige zweiwöchige Lagerung, um einen Abbau der elektrostatischen Ladung zu gewährleisten.

Es kann also der Schluss gezogen werden, dass die physikochemischen Veränderungen der Lactosefeinanteile während der Lagerzeit einen Einfluss auf die Dispergierfähigkeit des Pulvers haben. Dies trifft in erster Linie bei einer Lagerung mit hoher relativer Feuchte (75 % rF) zu. Eine Lagerung bei so hoher Feuchte sollte generell vermieden werden, da es durch den Anstieg der Kapillarkräfte und Rekrystallisationsprozesse zu einer drastischen

Reduktion der lungengängigen Fraktion kommt. Wird diese Luftfeuchtigkeit während der Lagerzeit jedoch nicht erreicht, lassen sich reproduzierbar hohe Feinpartikelfraktionen erzielen. Eine Konditionierung der Lactosefeinanteile ist nicht empfehlenswert, da die nicht-konditionierten Lactosefeinanteile zu höheren Feinpartikelfraktionen führten. Vielmehr sollten Pulver zur Inhalation generell vor den Einflüssen der Lagerbedingungen geschützt werden. Hierzu eignen sich beispielsweise luftdichte Verpackungen mit Trockenmittel. Allerdings sollte zuvor unter kontrollierbaren Bedingungen die elektrostatische Ladung abgeleitet werden, da diese negative Auswirkungen auf die Dispergiereigenschaften des Pulvers zeigte.

## 5.2 Einfluss des Mischprozesses

Der Mischprozess stellt eine Schlüsselrolle bei der Produktion von interaktiven Pulvermischungen dar [85]. Die Schwierigkeit in der Optimierung dieses Prozesses besteht jedoch darin, dass sich die mikronisierten Bestandteile der Mischung einerseits auf der Trägeroberfläche gleichmäßig verteilen, sie sich aber andererseits während der Inhalation wieder leicht vom Träger separieren lassen müssen. Dieses Gleichgewicht kann über den durch den Mischer eingebrachten Energieeintrag gesteuert werden [11]. Es gibt Studien, die sich mit dem Einfluss der Mischbedingungen bei binären [134] und auch ternären [135] Mischungen beschäftigten. Jedoch kam hierbei in der Regel ein Turbula®-Mischer zum Einsatz, der vergleichsweise geringe Scherkräfte erzeugte. Der Einfluss eines effizienteren Mischprinzips, wie es beispielsweise im Intensivmischer Picomix® zum Einsatz kommt, ist hingegen weitgehend unerforscht. Ein Umstand, der aufgrund der hohen Bedeutung des Mischprozesses für die Funktionsweise von ternären Mischungen sehr verwunderlich ist. Aus diesem Grund stellt eine tiefgreifende Untersuchung der durch die Mischbedingungen hervorgerufenen Einflussfaktoren auf ternäre Mischungen einen wesentlichen Teil dieser Arbeit dar. Ein weiterer Grund für die ausführliche Untersuchung der Mischbedingungen ist der Sachverhalt, dass die positiven Eigenschaften von Lactosefeinanteilen zum Großteil auf ihrem Verhalten während des Mischvorganges basieren. Das trifft in erster Linie auf den Puffereffekt sowie auf das Absättigen von „active sites“ zu. Des Weiteren ist eine hohe Durchmischung der Pulverbestandteile die Voraussetzung für die Bildung von homogenen Wirkstoff-Lactosefeinanteil-Agglomeraten. Hiermit spiegelt sich auch die große Schwierigkeit wider, dass die erhaltenen Untersuchungsergebnisse nicht nur einem Effekt, sondern der Summe aller Effekte und ihrer Interaktionen miteinander, zugeschrieben werden können [13]. Dennoch wird im Folgenden versucht eine Gewichtung der jeweilig vorherrschenden Wirkungsweise der Lactosefeinanteile je nach Studiendesign vorzunehmen.

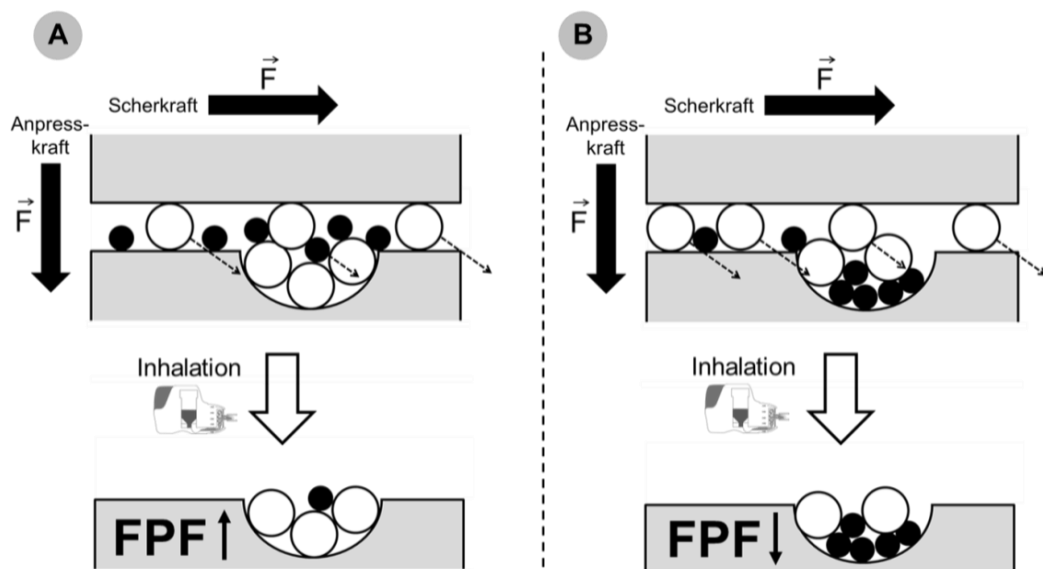
### 5.2.1 Einfluss der Mischreihenfolge

Der Einfluss der Mischreihenfolge gehört zu den mit am häufigsten untersuchten Faktoren bei der Produktion von ternären Mischungen [85,97]. Der Grund hierfür ist, dass basierend auf der „active sites“-Theorie der mikronisierte Arzneistoff auf der Trägeroberfläche unterschiedlich stark adhärirt und sich somit die Mischreihenfolge von Träger, Lactosefeinanteil und Wirkstoff direkt auf die spätere Feinpartikelfraktion auswirken kann.

Neben den amorphen Bereichen oder den Oberflächenverunreinigungen spielen insbesondere die Oberflächenvertiefungen (Kavitäten) in der „active sites“-Theorie eine entscheidende Rolle, da sich der Arzneistoff während des Mischvorganges in ihnen anreichert [85]. Dieser Umstand liegt darin begründet, dass die während des Mischprozesses auftretenden Impaktions-, Scher- und Reibungskräfte die Wirkstoffagglomerate zerstören und

die Partikel mit sich schleifen. Gelangen die Partikel dabei auf der Trägeroberfläche in eine Vertiefung, so verbleiben sie dort, weil sie vor dem Einfluss weiterer Mischkräfte geschützt sind und es zusätzlich durch eine mechanische Verzahnung zur Immobilisierung der Partikel kommen kann [85].

Werden folglich zuerst die Lactosefeinanteile und der Träger zusammen gemischt, so füllen die Lactosefeinanteile diese Vertiefungen der Trägeroberfläche auf und sättigen zusätzlich die Bereiche mit einer hohen Bindungsenergie ab (vergleiche Abschnitt 2.5.1 und Abbildung 5-9 A). Durch den Zusatz des Arzneistoffs im zweiten Mischschritt adhäriert dieser weniger stark am Träger und gelangt nicht in die Oberflächenvertiefungen. Somit lässt sich der Wirkstoff leichter dispergieren und die resultierende Feinpartikelfraktion steigt [9]. Die während des Mischvorganges wirkenden Anpresskräfte verstärken den Einfluss der Mischreihenfolge. Sie treten auf, wenn Partikel miteinander oder den Wandungen des Mixers kollidieren. Durch die Impaktion wird eine Kraft auf die an der Trägeroberfläche adhärierenden Wirkstoffpartikel ausgeübt. Dies zieht wiederum eine Erhöhung der interpartikulären Kräfte nach sich. Befinden sich hingegen Lactosefeinanteile auf der Oberfläche, die größer als der Wirkstoff sind, so wirken die Anpresskräfte lediglich auf die Lactosefeinanteile ein (vergleiche Abschnitt 2.5.3) [11].



**Abbildung 5-9 - Schematische Darstellung des Mischprozesses in Abhängigkeit von der Mischreihenfolge.**

Aus diesen Gründen hätte eine umgekehrte Mischreihenfolge eine deutliche Erniedrigung der Feinpartikelfraktion zur Folge (Abbildung 5-9 B). Die Wirkstoffpartikel würden an den Bereichen mit den stärksten interpartikulären Kräften („active sites“) wechselwirken und in die Vertiefungen auf der Trägeroberfläche gelangen. Hier wären sie zwar vor Anpresskräften geschützt, doch würden sie von den Lactosefeinanteilen im zweiten Mischschritt überlagert werden. Außerdem ist denkbar, dass bei hohen Konzentrationen an Lactosefeinanteilen die

feine Lactose regelrecht in die Kavitäten gedrückt werden würde, weshalb der Wirkstoff sich anschließend besonders schlecht dispergieren ließe. Zusätzlich wären die Wirkstoffpartikel, die sich nicht in den Kavitäten befänden, den Anpresskräften im ersten Mischschritt direkt ausgeliefert.

Basierend auf diesen Überlegungen waren die physikochemischen Eigenschaften der Trägermaterialien bei der Untersuchung des Einflusses der Mischreihenfolge von besonderer Bedeutung. In dieser Studie wurden sowohl InhaLac® 70 (IH70) als auch IH230 als Träger verwendet. Aufgrund der gleichen Partikeldichte der Materialien (jeweils  $1,55 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$ ), war nur noch die Partikelgröße für die beim Mischen auftretenden Kräfte von entscheidender Bedeutung. Wie die Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse zeigten, verfügte IH70 im Vergleich zu IH230 über deutlich größere Partikel (Abbildung 5-10 A). Der  $x_{50}$  war mit  $218,7 \pm 1,0 \mu\text{m}$  etwa doppelt so groß wie der  $x_{50}$  von IH230 ( $101,3 \pm 0,1 \mu\text{m}$ ). Somit konnte angenommen werden, dass IH70 während des Mischvorganges stärkere Anpresskräfte generiert haben müsste als IH230.

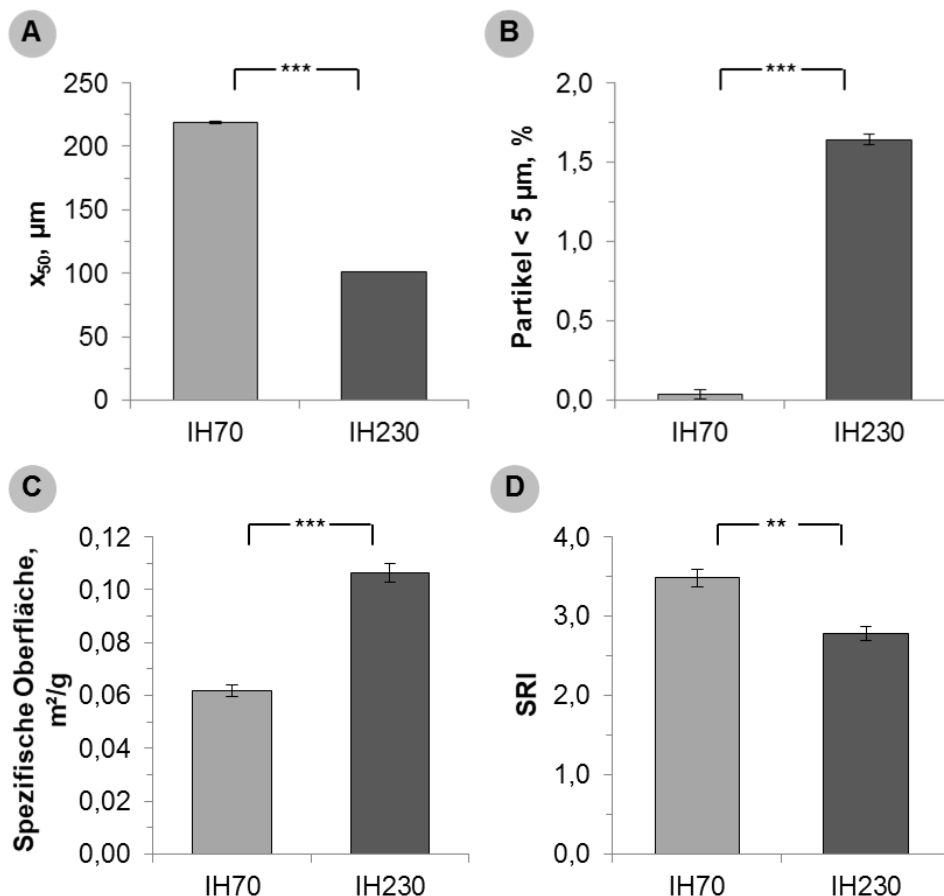


Abbildung 5-10 - (A) der  $x_{50}$ -Wert, (B) die Fraktion an Partikeln < 5  $\mu\text{m}$ , (C) die spezifische Oberfläche und (D) der Oberflächenrauheitsindex (SRI) der Trägerlactosen IH70 und IH230.

Von entscheidender Bedeutung für die „active sites“-Theorie war die Oberflächenbeschaffenheit der Träger. Aufgrund der geringeren Partikelgröße und der ca. 1,6 %

intrinsischen Lactosefeinanteile verfügte IH230 zwar über die höhere spezifische Oberfläche (IH70 =  $0,062 \pm 0,002 \text{ m}^2/\text{g}$ ; IH230 =  $0,107 \pm 0,004 \text{ m}^2/\text{g}$ ), doch war die Oberfläche von IH70 rauer und unebener (Abbildung 5-10 B, C und D). Das zeigte sich zum einen im höheren Oberflächenrauheitsindex (IH70 =  $3,48 \pm 0,11$ ; IH230 =  $2,78 \pm 0,09$ ) und zum anderen in der niedrigeren Sphärizität der Partikel (Abbildung 5-11). Die Sphärizität deutete darauf hin, dass insbesondere die großen Partikel mehr Vertiefungen aufwiesen, in die die mikronisierten Bestandteile gelangen konnten. Dass es sich bei IH70 um sehr unregelmäßig geformte Partikel handelte, wurde auch durch die Betrachtung der Partikelgalerien deutlich, die mittels Bildanalyse aufgenommen wurden (Abbildung 5-12). Im Gegensatz zu den unregelmäßigen Strukturen von IH70 zeigten die Partikel von IH230 die typische einheitliche Keilform, die auch als Tomahawk bezeichnet wird.

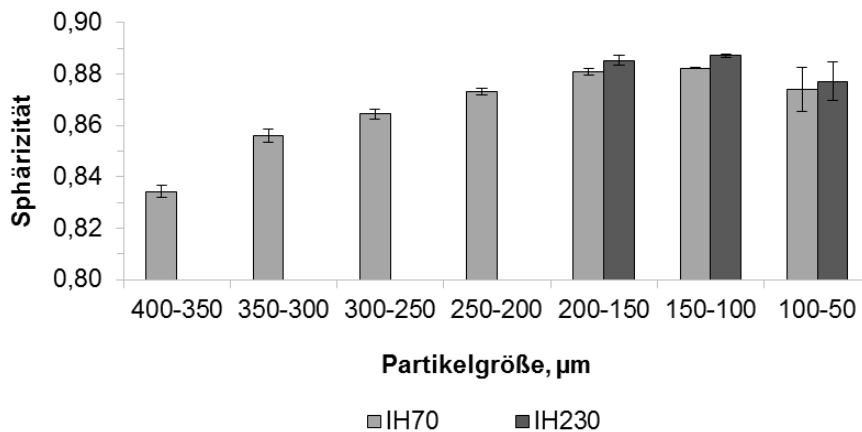


Abbildung 5-11 - Sphärizität der Trägerlactosen IH70 und IH230 in Abhängigkeit von der Partikelgröße.

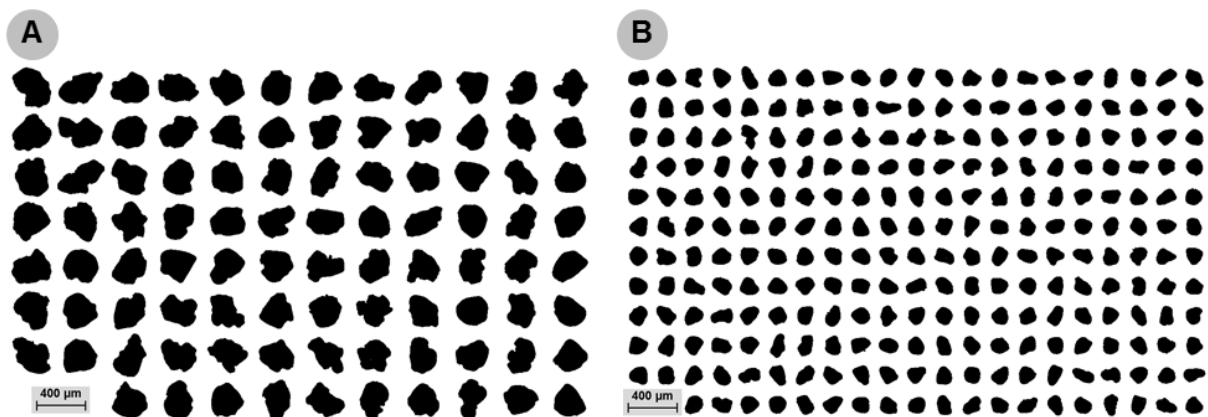
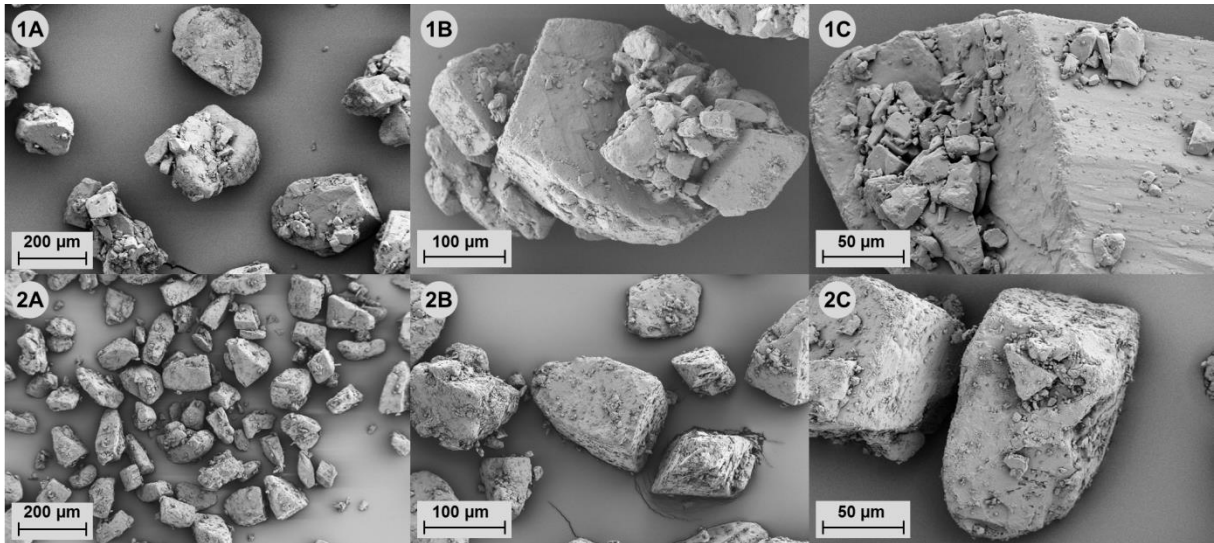


Abbildung 5-12 - Ausschnitte aus den Partikelgalerien der Trägerlactosen (A) IH70 und (B) IH230, die mittels Bildanalyse bestimmt wurden.

Der Eindruck der Bildanalyse und der berechneten Oberflächenrauheitsindizes bestätigte sich vor allem durch die REM-Aufnahmen der Trägerpartikel (Abbildung 5-13). Abgesehen von der Größe zeigte IH70 unebene, teilweise aus mehreren Kristallen aggregierte Strukturen, die aus relativ großen vergleichsweise glatten Flächen, aber auch aus sehr unebenen Bereichen bestanden. Im Gegensatz zu diesem heterogenen Erscheinungsbild wies IH230 die typische

„Tomahawk-Struktur“ auf und bestand aus Einzelkristallen mit vergleichsweise glatten und einheitlichen Oberflächen.

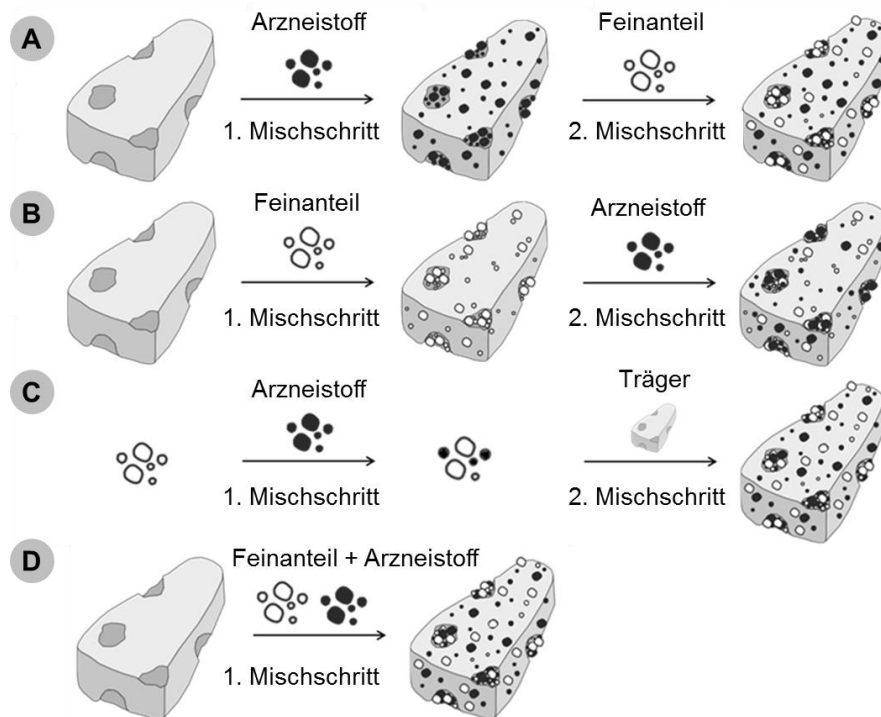


**Abbildung 5-13 - REM-Bilder von (1) IH70 und (2) IH230 in unterschiedlichen Vergrößerungen dargestellt; (A) 100-fache, (B) 250-fache und (C) 500-fache Vergrößerung.**

Infolge dieser Ergebnisse wurde vermutet, dass für beide Träger die Mischreihenfolge von entscheidender Bedeutung sein müsste, wobei die Einflüsse für IH70 aufgrund der erwartet höheren Anpresskräfte und der unregelmäßigeren Oberfläche ausgeprägter sein sollten.

Um den Einfluss der Mischreihenfolge zu untersuchen, wurden für jeden Träger Mischungen in vier unterschiedlichen Mischreihenfolgen angefertigt (Abbildung 5-14). Dabei wurden entweder der Träger und der Arzneistoff (Mischreihenfolge A) oder der Träger und die Lactosefeinanteile (Mischreihenfolge B) zuerst gemischt und der jeweils fehlende Anteil im zweiten Mischschritt zugesetzt. Die Mischreihenfolge C entsprach einer gezielten Agglomeration von Arzneistoff und Lactosefeinanteilen. Der Träger wurde anschließend im zweiten Mischschritt ergänzt. In der vierten Mischreihenfolge (D) wurden alle Komponenten auf einmal miteinander gemischt. Neben dem verwendeten Träger und der Mischreihenfolge wurde außerdem die Konzentration an Lactosefeinanteilen variiert. Es wurden 0, 2,5, 5 oder 7,5 % (M/M) IH400 als Lactosefeinanteil zugemischt, um zu evaluieren, wie sich die Konzentration an Lactosefeinanteilen auf die Mischreihenfolge auswirkte. Als Mischer kam der Picomix® mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 500 UpM zum Einsatz. Die Mischzeit betrug je Mischschritt eine Minute. Als Modellarzneistoff wurde Budesonid in einer Konzentration von 1,5 % (M/M) genutzt. Für die Impaktionsanalyse kam der Novolizer® als Applikationssystem zum Einsatz.



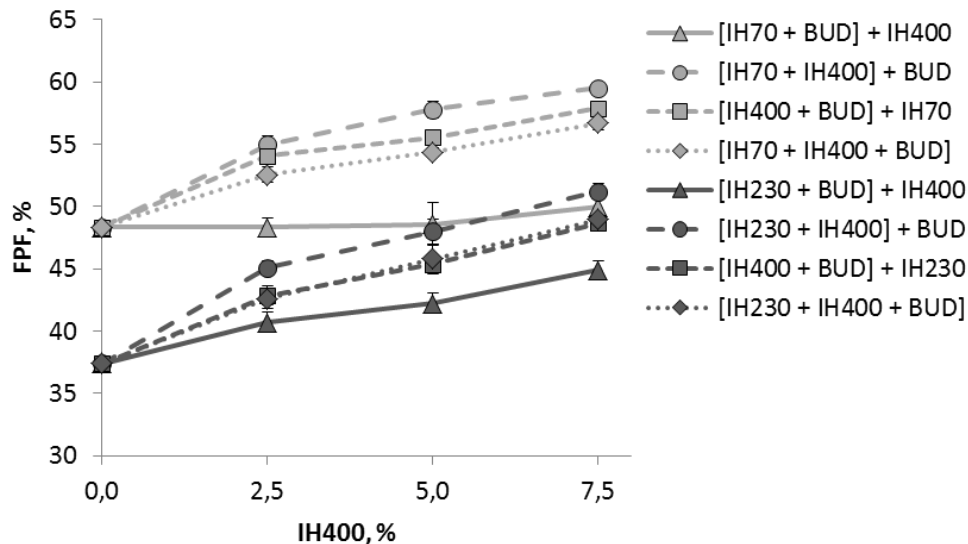


**Abbildung 5-14 - Schematische Darstellung unterschiedlicher Mischreihenfolgen, (A) [Träger + Arzneistoff] + Feinanteil, (B) [Träger + Feinanteil] + Arzneistoff, (C) [Feinanteil + Arzneistoff] + Träger und (D) [Träger + Feinanteil + Arzneistoff].**

Alle Mischungen wiesen nach der Herstellung eine homogene Wirkstoffverteilung (alle RSD < 4,3 %) und akzeptable Wiederfindung (alle > 96,7 %) auf. Dabei waren keine Abhängigkeiten von der Mischreihenfolge, dem verwendeten Träger oder der Konzentration an Lactosefeinanteilen feststellbar.

Abbildung 5-15 zeigt die Ergebnisse der Impaktionsanalyse. Beginnend bei 0 % Lactosefeinanteil war ersichtlich, dass die binäre Mischung mit IH70 als Träger eine höchst signifikant höhere Feinpartikelfraktion ( $48,4 \pm 0,2$  %) lieferte als die binäre Mischung mit IH230 ( $37,4 \pm 0,6$  %). Der Grund hierfür lag im verwendeten Inhalator. Da der Novolizer® auf einem Dispergieprinzip basiert, das hauptsächlich Trägheits- und Impaktionskräfte erzeugt [69,136] (vergleiche hierzu auch Abschnitt 3.2.1), führte der größere und somit schwerere Träger zu stärkeren Separationskräften. Folglich waren für IH70 die resultierenden Feinpartikelfraktionen für alle Mischreihenfolgen und Lactosefeinanteilkonzentrationen höher als die Feinpartikelfraktionen der korrespondierenden Mischungen mit IH230. Abgesehen vom Träger zeigten die Ergebnisse eine starke Abhängigkeit von der Mischreihenfolge. Während die Mischreihenfolge, erst IH70 und Arzneistoff, dann die Lactosefeinanteile, zu keiner signifikante Veränderung der Feinpartikelfraktion mit steigender Konzentration an Lactosefeinanteil führte, lieferten alle anderen Mischreihenfolgen im Vergleich zu der binären Mischung höchst signifikant höhere Feinpartikelfraktionen. Als Erklärungsansatz für die gleichbleibenden Feinpartikelfraktionen von Mischreihenfolge A trotz des Zusatzes an Lactosefeinanteilen kann die „active sites“-Theorie angeführt werden. Aufgrund des Mischprozesses gelangte das

Budesonid in die vergleichsweise großen Oberflächenkavitäten des IH70, wo es von den Lactosefeinanteilen überlagert wurde. Insbesondere da die umgekehrte Mischreihenfolge (erst Träger und Lactosefeinanteil, dann der Arzneistoff) stets höchst signifikant höhere Feinpartikelfractionen zeigte, wurde die hohe Bedeutung der Mischreihenfolge deutlich. Bereits ein Zusatz von 2,5 % (M/M) IH400 führte zu einem Anstieg der Feinpartikelfraction um 6,6 %. Mit 7,5 % (M/M) IH400 konnte die Feinpartikelfraction auf einen Wert von  $59,5 \pm 0,3$  % gesteigert werden, was einem Unterschied zur binären Mischung von +11,1 % entsprach. Die anderen beiden Mischreihenfolgen (C und D) lieferten ebenfalls, im Vergleich zu der binären Mischung, deutlich höhere Feinpartikelfractionen, jedoch niedrigere als die Mischreihenfolge „erst Träger und Lactosefeinanteile, dann der Arzneistoff“. Bei diesen Mischreihenfolgen konnten sowohl die Lactosefeinanteile als auch das Budesonid gleichzeitig in die Kavitäten auf der Trägeroberfläche gelangen und daher war der positive Effekt der Absättigung der „active sites“ weniger ausgeprägt.

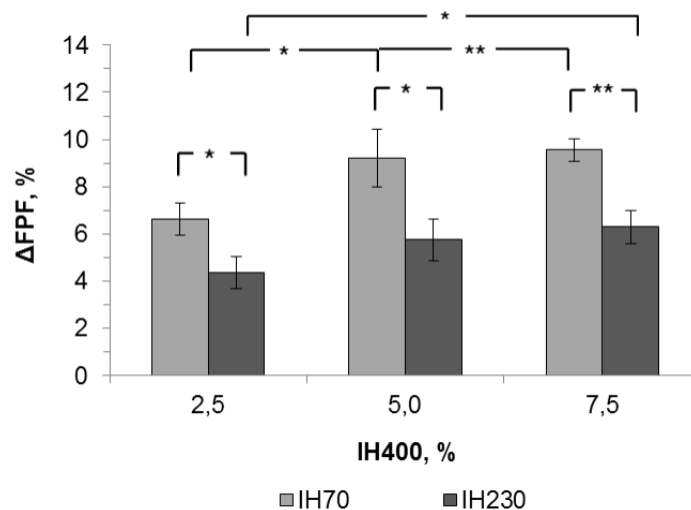


**Abbildung 5-15 - Feinpartikelfractionen (FPF) der interaktiven Pulvermischungen, bestehend aus IH70 oder IH230, IH400 und Budesonid, in Abhängigkeit von der Mischreihenfolge und der Konzentration an IH400.**

Prinzipiell folgten die Ergebnisse der Mischungen, die mit IH230 als Träger hergestellt wurden, den gleichen Trends. Jedoch zeigte die Mischreihenfolge A im Gegensatz zu den Mischungen, die mit IH70 hergestellt wurden, einen Anstieg der Feinpartikelfractionen mit steigender Konzentration an Lactosefeinanteilen von  $37,4 \pm 0,6$  % bis hin zu  $44,9 \pm 0,8$  %. IH230 verfügte zwar über eine größere spezifische Oberfläche, dennoch war die Oberfläche vergleichsweise glatt und außerdem waren intrinsische Lactosefeinanteile vorhanden. Daher wurden die Oberflächenunebenheiten bereits mit geringen Mengen (2,5 % M/M) an Lactosefeinanteilen aufgefüllt. Im Vergleich zur binären Mischungen konnte im Optimalfall die Feinpartikelfraction um 13,8 % auf einen Wert von  $51,2 \pm 0,6$  % gesteigert werden. Der glattere Träger profitierte also insgesamt mehr vom Zusatz der Lactosefeinanteile als der rauere Träger. Im

Umkehrschluss zeigte diese Beobachtung, dass für den glatteren Träger die Absättigung von „active sites“ weniger ausschlaggebend gewesen sein muss, sondern vielmehr andere Faktoren, wie die Bildung von Wirkstoff-Lactosefeinanteil-Agglomeraten, eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der Dispergiereigenschaften spielten.

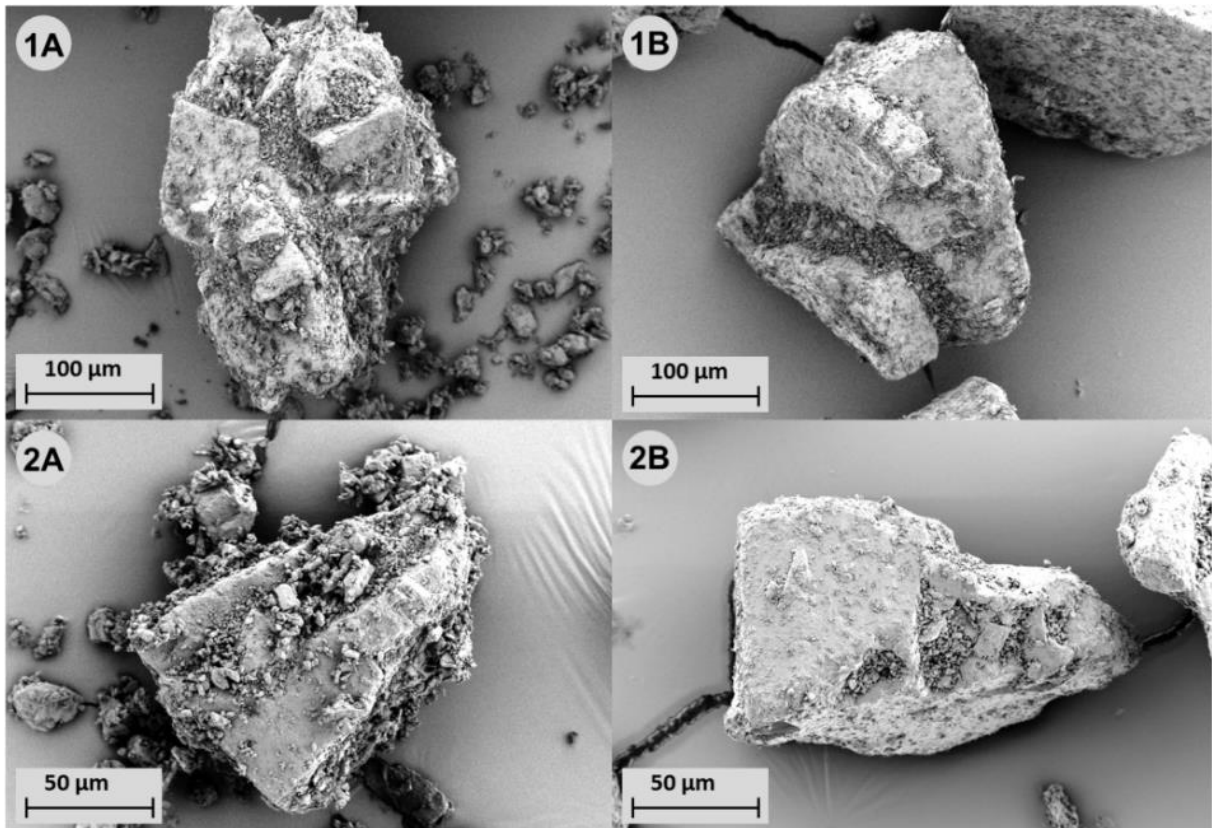
Wurde hingegen die jeweilige Differenz der Feinpartikelfraktionen zwischen den Mischreihenfolgen A und B bei der gleichen Konzentration an Lactosefeinanteilen betrachtet, dann fiel auf, dass die Differenzen für die Mischungen mit IH70 signifikant höher waren als die Differenzen für die Mischungen mit IH230 (Abbildung 5-16). Der Unterschied zwischen den Mischreihenfolgen nahm für beide Träger mit zunehmendem Lactosefeinanteilgehalt signifikant zu. Für die Mischungen mit IH70 konnte ein Anstieg der Differenzen von  $6,6 \pm 0,6$  % bis hin zu  $9,6 \pm 0,5$  % beobachtet werden. Bei den Mischungen mit IH230 stieg der Unterschied von  $4,4 \pm 0,7$  % bis hin zu  $6,3 \pm 0,7$  % an. Diese Beobachtung entsprach wiederum den Erwartungen, da es sich bei IH70 um den raueren Träger handelte, der über größere Kavitäten auf der Trägeroberfläche verfügte. Die Tatsache, dass der rauere Träger eine größere Abhängigkeit von der Mischreihenfolge zeigte, bekräftigt die Bedeutung der „active sites“-Theorie.



**Abbildung 5-16 - Differenz der Feinpartikelfraktionen ( $\Delta$ FPF) zwischen den Mischreihenfolgen ([IH70 + IH400] + BUD) und ([IH70 + BUD] + IH400), sowie zwischen ([IH230 + IH400] + BUD) und ([IH230 + BUD] + IH400) in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

Der Einfluss der Mischreihenfolge und insbesondere der Absättigung von „active sites“ ließ sich auch anhand von REM-Bildern für beide Träger belegen. Wie die Abbildung 5-17 A zeigt, adhärten die feinen Partikel vornehmlich an den rauen und unebenen Strukturen der Trägeroberfläche, während die glatteren Bereiche eine vergleichsweise geringe Beladung zeigten. Nach der Dispergierung (Abbildung 5-17 B) verblieb ein Großteil der feinen Partikel in den Unebenheiten. Auch wenn bei den kleinen Partikeln nicht zwischen Wirkstoff und Lactosefeinanteil unterschieden werden konnte, so schien es doch plausibel, dass eine

Absättigung bzw. das Auffüllen eben dieser Bereiche mit Lactosefeinanteilen zu einer Reduktion des auf dem Träger verbleibenden Wirkstoffanteils führte.



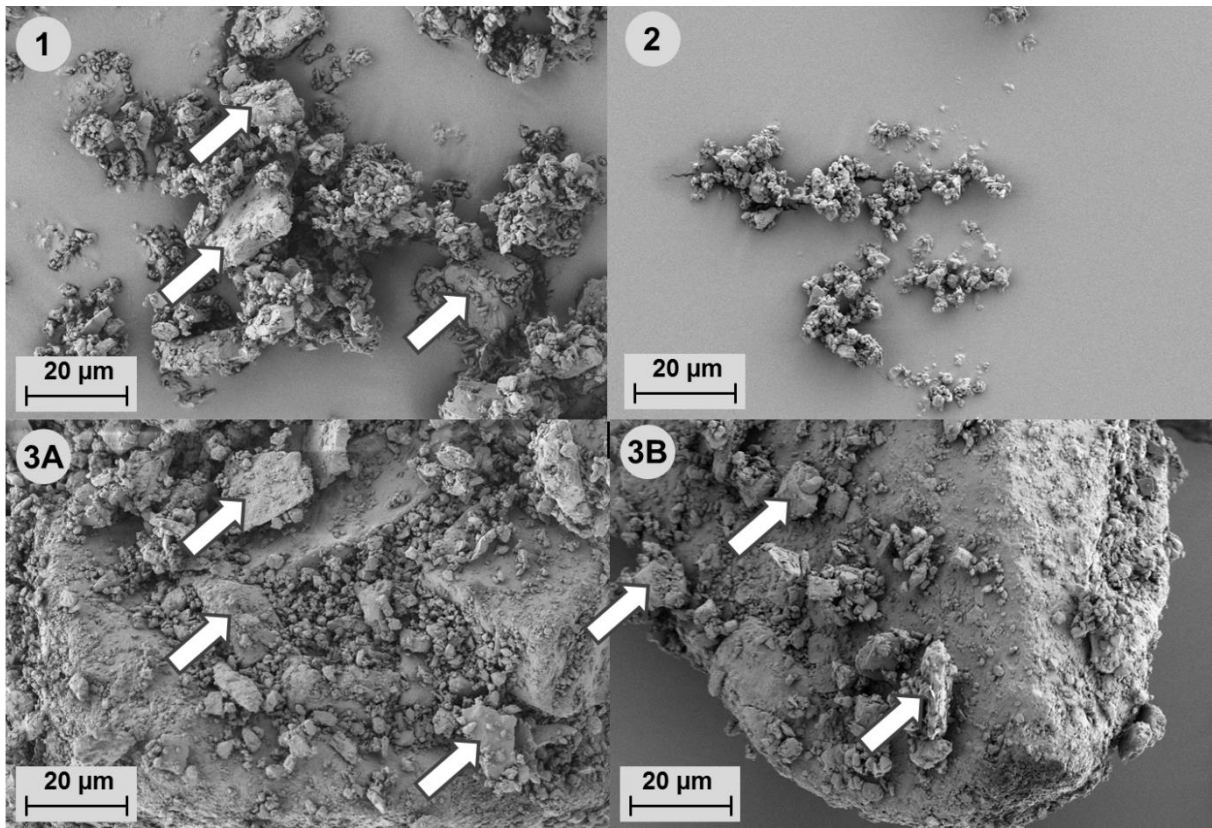
**Abbildung 5-17 - REM-Bilder von interaktiven Pulvermischungen, bestehend aus IH70 (1) oder IH230 (2), IH400 (7,5 % M/M) und Budesonid, vor (A) und nach (B) der Dispergierung mit dem Novolizer®; dargestellt ist die 100-fache (A) und 250-fache (B) Vergrößerung.**

Diese Beobachtungen standen im Widerspruch zu einer Annahme von de Boer et al., die besagte, dass sich mit dem Novolizer® generell höhere Feinpartikelfractionen erzielen ließen, wenn ein Träger mit einer unebenen anstelle einer glatten Oberfläche genutzt werden würde [69,87]. In den Kavitäten der Trägeroberfläche sei der Arzneistoff vor Anpresskräften geschützt und der auf Trägheits- und Impaktionskräften basierende Novolizer® sei dennoch in der Lage den Arzneistoff vom Träger zu separieren. Folglich wären die Kavitäten des Trägers von Vorteil und das Auffüllen dieser Bereiche mit feiner Lactose müsste als nachteilig beurteilt werden, weil hierdurch möglicherweise Anpresskräfte auf den Arzneistoff übertragen werden könnten. Auch wenn diese Aussage für binäre Mischungen getroffen wurde, also insgesamt eher geringe Mengen an feinen Partikeln, kann deren Gültigkeit anhand der REM-Bilder, die den Verbleib der feinen Partikel in den Kavitäten zeigten, bezweifelt werden. Im Gegensatz zu de Boer et al. konnte in einer Studie von Zeng et al. ein Anstieg der Feinpartikelfraktion mit zunehmend glatter werdenden Trägeroberflächen aufgezeigt werden [137]. Zwar kam in dieser Studie ein Inhalator mit einem anderen Dispergierprinzip zum Einsatz, jedoch stützten weitere Studien die These, dass das Anreichern von Wirkstoffpartikeln in den Kavitäten des Trägers

materialunspezifisch war und als nachteilig beurteilt werden konnte, da die Wirkstoffpartikel unabhängig vom verwendeten Dispergierprinzip nach der Inhalation primär in den Kavitäten des Trägers verblieben. Mönckedieck et al. konnten mit sprühgetrockneten Mannitolträgerpartikeln den Verbleib der Wirkstoffpartikel in den Kavitäten des Trägers nach der Dispergierung mit dem Novolizer® ebenso nachweisen [138], wie es auch in einer Studie von Renner et al. mit Modellträgern aus Glas und dem Cyclohaler als Applikationssysteme der Fall war [83]. Die Nachteile der Kavitäten, also die stärkeren interpartikulären Wechselwirkungen und die Abschirmung von Separationskräften, schienen den positiven Effekt, nämlich den Schutz vor Anpresskräften, zu übersteigen. Daher war deren Absättigung mit feiner Lactose im ersten Mischschritt von großem Nutzen für das Dispergierverhalten der Mischungen.

Die Tatsache, dass das IH400 über größere Partikel verfügte als der Modellarzneistoff Budesonid, wirkte sich in Form des Puffereffektes ebenfalls positiv auf den Einfluss der Mischreihenfolge aus. Wie die Abbildung 5-18 (1) zeigt, verfügte IH400 über gröbere Partikel als der Arzneistoff Budesonid (2). Auch wenn sich die Partikel aus IH400 und Budesonid in den REM-Bildern im Wesentlichen nicht unterscheiden ließen, so waren dennoch im reinen IH400 und in den interaktiven Mischungen (3) einige charakteristische Partikel sichtbar, die nur aus Lactose bestehen konnten, da sie deutlich größer waren als die Wirkstoffpartikel. Eben diese gröberen Lactosepartikel waren in der Lage, die restlichen an der Trägeroberfläche adhärierenden Partikel bei der Kollision mit andern Trägern oder den Wandungen des Mixers vor den Anpresskräften zu schützen.

Insgesamt ließen sich die Ergebnisse für den Einfluss der Mischreihenfolge hauptsächlich auf die Absättigung von „active sites“ und den Puffereffekt der gröberen Lactosefeinanteile zurückführen. Um jedoch eine bessere Aussage über das Ausmaß jedes einzelnen der beiden Effekte treffen zu können, hätten Trägerlactosen verwendet werden müssen, die sich nur in ihrer Oberflächenbeschaffenheit und nicht in ihrer Größe voneinander unterschieden. Dies hätte zur Folge gehabt, dass die wirkenden Anpresskräfte vergleichbar gewesen wären. Da jedoch die realen Verhältnisse untersucht werden sollten, wurden hier nur kommerziell verfügbare und somit unveränderte Materialien verwendet.



**Abbildung 5-18 - REM-Bilder von IH400 (1), BUD (2) und interaktiven Mischungen (3); (A) zeigt eine interaktive Mischung mit IH70 und (B) mit IH230, sowie IH400 (7,5 % M/M) und BUD; die weißen Pfeile deuten auf auffällige Lactosefeinanteile, die größer sind, als der Arzneistoff; dargestellt ist jeweils die 1000-fache Vergrößerung.**

### 5.2.2 Einfluss der Mischparameter

Neben der Mischreihenfolge sind die verwendeten Prozessparameter für die Eigenschaften von interaktiven Mischungen von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund beschäftigten sich bereits mehrere Studien mit deren Einfluss. Dabei kamen sowohl Freifallmischer [86,139] als auch Intensivmischer [88] zum Einsatz. Allerdings wurden in der Regel binäre Mischungen und keine ternären Mischungen untersucht. Die hohe Bedeutung der Prozessparameter liegt darin begründet, dass der Energieeintrag in die Pulvermischung einerseits nötig ist, um die Wirkstoffagglomerate zu zerstören und den Wirkstoff homogen in der Pulvermischung zu verteilen. Andererseits dürfen die wirkenden Anpresskräfte nicht zu stark sein, weil sich der Arzneistoff sonst nicht wieder von der Trägeroberfläche separieren lässt. Der Energieeintrag in das Pulver hängt prinzipiell von der gewählten Umdrehungsgeschwindigkeit, der Mischdauer und dem verwendeten Mischertyp ab [85]. Aus diesem Grund wurden alle drei Parameter nachfolgend geprüft. Bei den Untersuchungen stand insbesondere der Einfluss der Anpresskräfte auf die ternären Mischungen im Fokus.

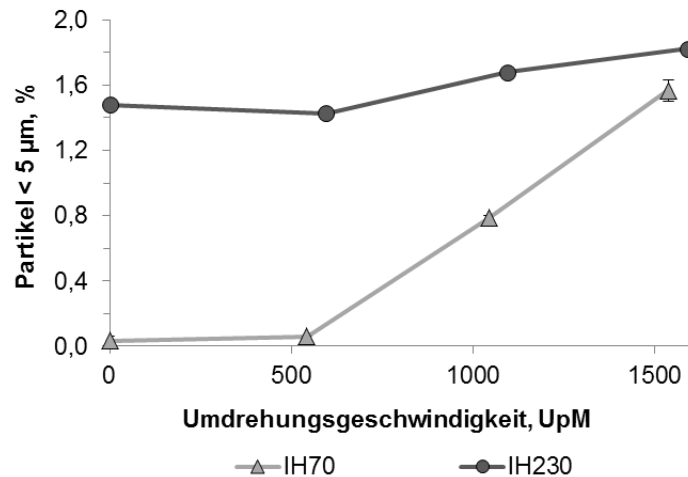
### 5.2.2.1 Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit

Um den Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit zu testen, wurden ternäre Mischungen sowohl mit IH70 als auch IH230 im Picomix® Intensivmischer hergestellt. Zusätzlich kamen zwei verschiedene Mischreihenfolgen, IH400 als Lactosefeinanteil (7,5 % M/M) und Budesonid (1,5 % M/M) als Modellarzneistoff zum Einsatz. Während die Mischdauer konstant gehalten wurde (eine Minute je Mischschritt), wurde die Umdrehungsgeschwindigkeit in drei Stufen von 500 bis hin zu 1500 UpM erhöht. Die genauen Mischparameter sind in Tabelle 5-1 aufgeführt. Die aerodynamische Charakterisierung der Mischungen erfolgte erneut mit dem Novolizer®.

**Tabelle 5-1 - Formulierungsdetails und Mischparameter der ternären Mischungen.**

1. Mischschritt	2. Mischschritt	Umdrehungs- geschwindigkeit, UpM	Gesamtmischzeit, min
[Träger + Arzneistoff]	+ Feinanteil	500, 1000, 1500	2
[Träger + Feinanteil]	+ Arzneistoff	500, 1000, 1500	2

Zunächst wurde jedoch der Einfluss der Mischbedingungen auf das reine Trägermaterial untersucht. Shur et al. berichteten von einer Veränderung der Partikelgrößenverteilung des Trägers durch den Einfluss von hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten beim Einsatz eines Intensivmischers [12]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Bridson et al. gemacht [140]. Die Veränderung der Partikelgrößen konnte jeweils mit einem durch das Mischwerkzeug hervorgerufenen Abrieb an der Trägeroberfläche und einem gleichzeitigen Anstieg der in situ generierten Lactosefeinanteile in Verbindung gebracht werden. Um eine eventuelle Veränderung des Trägers zu untersuchen, wurden 55 g des Trägermaterials bei steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten für je zwei Minuten gemischt und die Partikelgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie bestimmt. Wie aus Abbildung 5-19 ersichtlich wird, kam es bei 500 UpM zu keiner signifikanten Veränderung der Partikelgrößenverteilung im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Mit steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten konnte jedoch bei beiden Trägern ein höchst signifikanter Anstieg der Partikel, die kleiner als 5 µm waren, beobachtet werden. Dieser Anstieg fiel für den Träger IH230 deutlich geringer aus (von  $1,5 \pm 0,0$  % auf maximal  $1,8 \pm 0,0$  %) als für den Träger IH70 (von  $0,0 \pm 0,0$  % auf maximal  $1,6 \pm 0,1$  %). Die Tatsache, dass IH70 mehr Lactosefeinanteile in situ bildete, ließ sich auf dessen Partikelgröße und raueren Oberfläche zurückführen (vergleiche Abschnitt 5.2.1). Auf der einen Seite verursachten die größeren und schwereren Einzelpartikel stärkere Impaktions-, Scher- und Reibungskräfte während des Mischvorganges und auf der anderen Seite kam es durch die rauere Oberfläche eher zu einer mechanischen Verzahnung der Partikel, was in diesen Fall zum Bruch der Partikel führte.



**Abbildung 5-19 - Fraktion an Partikeln < 5 µm für das reine Trägermaterial in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit.**

Die Messergebnisse der Laserdiffraktometrie konnten mit REM-Bildern untermauert werden (Abbildung 5-20). Nachdem die Träger für zwei Minuten bei 1500 UpM gemischt wurden, wiesen die Partikel von IH70 eine deutliche Veränderung ihres Erscheinungsbildes auf (1). Die Ecken der Kristalle wurden durch den Mischprozess abgerundet und außerdem waren die in situ gebildeten Lactosefeinanteile zu erkennen. Diese Beobachtungen trafen auch für IH230 zu, doch schienen hier die Veränderungen weniger ausgeprägt zu sein (2). Dieser vergleichsweise einfache Versuch machte deutlich, dass der Energieeintrag in das Pulver und die wirkenden Mischkräfte von der Umdrehungsgeschwindigkeit des Mixers und den physikochemischen Eigenschaften, insbesondere der Größe, der Dichte und der Oberflächenbeschaffenheit, der Träger abhängen.

Im Gegensatz zu den reinen Trägern konnte bei den interaktiven Mischungen eine Abnahme der Partikel, die kleiner als 5 µm waren, in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit beobachtet werden (Abbildung 5-21). Dabei nahm die Fraktion der Partikel kleiner 5 µm für die Mischungen mit IH70 von  $6,0 \pm 0,0$  % auf  $4,1 \pm 0,2$  % und für die Mischungen mit IH230 von  $10,5 \pm 0,1$  % auf  $8,5 \pm 0,1$  % ab. Da bei der Messung mittels Laserdiffraktometrie unterschiedliche Linsen zum Einsatz kamen, konnten die Werte zwischen IH230 und IH70 nicht direkt miteinander verglichen werden. Dennoch waren die generellen Trends aussagekräftig und höchst signifikant (alle  $p < 0,001$ ). Die Reduktion der kleinen Partikel ließ sich mit einer Abscheidung an den Wandungen des Mixers, sowie an dem Mischwerkzeug selbst, erklären. Durch den Anstieg der Mischkräfte mit steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten nahmen auch die Anpresskräfte zu. Diese führten nicht nur zu einer stärkeren Adhäsion der Wirkstoffpartikel an den Trägeroberflächen, sondern riefen auch eine stärkere Adhäsion an den Wandungen des Mixers hervor. Die Abscheidung der feinen Partikel war auch rein visuell in Form eines weißen Films wahrnehmbar, dessen Intensität mit



steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten zunahm. Ähnliche Beobachtungen konnten auch von Grasmeyer et al. mit binären Mischungen gemacht werden [86].

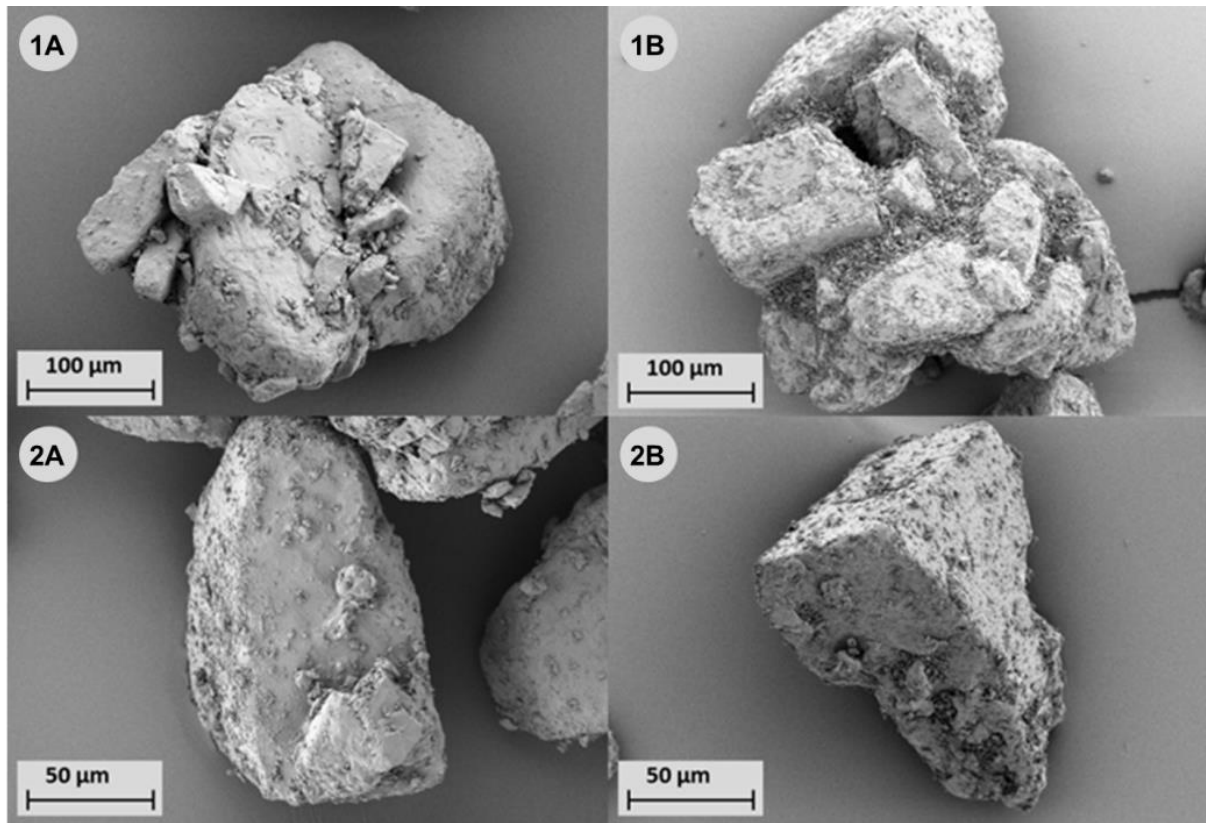


Abbildung 5-20 - REM-Bilder der Trägerlactosen (1) IH70 und (2) IH230 bevor (A) und nachdem (B) sie für zwei Minuten bei 1500 UpM im Picomix® gemischt wurden; dargestellt ist die 100-fache (1) und 250-fache (2) Vergrößerung.

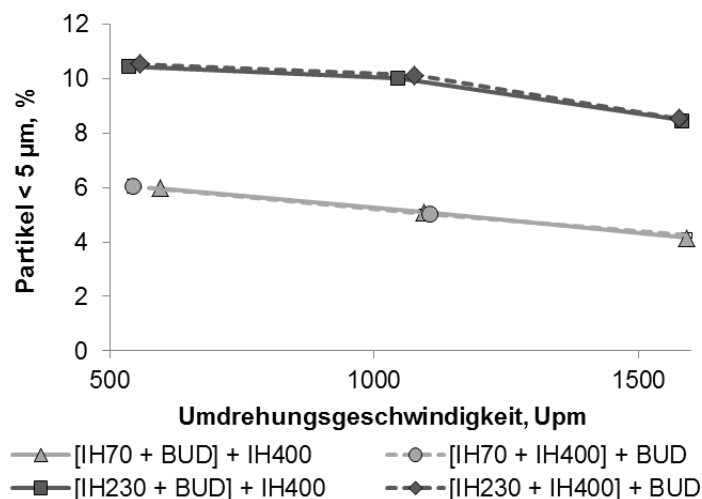
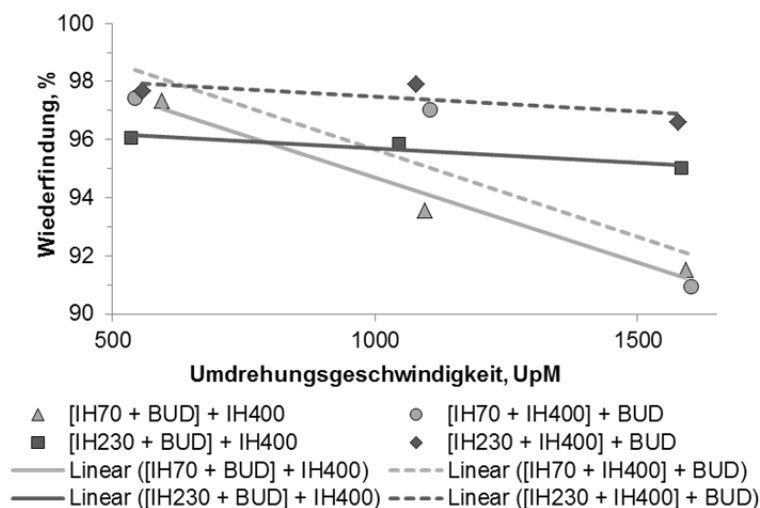


Abbildung 5-21 - Fraktion an Partikeln < 5 µm für die mit zwei verschiedenen Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit.

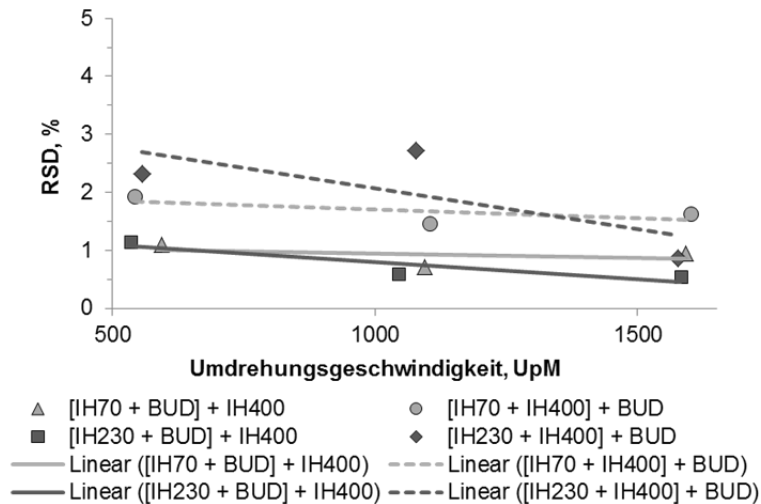
Die Abscheidung der feinen Partikel an den Wandungen des Mixers mit steigenden Umdrehungszahlen und folglich auch intensiveren Mischbedingungen wirkte sich direkt auf die Wirkstoffwiederfindung aus (Abbildung 5-22). Durch das Einfügen von Trendlinien wurde

ersichtlich, dass die Wiederfindungen für Mischungen mit IH70 von Werten um die 97 % bei 500 UpM auf Wiederfindungen nahe 91 % bei 1500 UpM abfielen. Die Reduktion der Wiederfindung war für die Mischungen mit IH230 deutlich geringer ausgeprägt, was darauf schließen ließ, dass die wirkenden Anpresskräfte, die Wirkstoff am Mischbehälter anhaften lassen, schwächer waren als bei den Mischungen mit IH70. Zusätzlich waren die Wiederfindungen der Mischungen, bei denen der Lactosefeinanteil im ersten Mischschritt zugegeben wurde, in der Regel höher als bei den Mischungen mit der umgekehrten Mischreihenfolge. Dieser Sachverhalt lag darin begründet, dass die Lactosefeinanteile die Oberflächen des Mixers absättigten, wodurch der Anteil an Wirkstoff, der an den Wandungen adhären konnte, reduziert wurde. Infolge des insgesamt höheren Gehalts an Lactosefeinanteilen und der geringeren Anpresskräfte kam es bei den Mischungen mit IH230 zu einem niedrigeren Wirkstoffverlust.



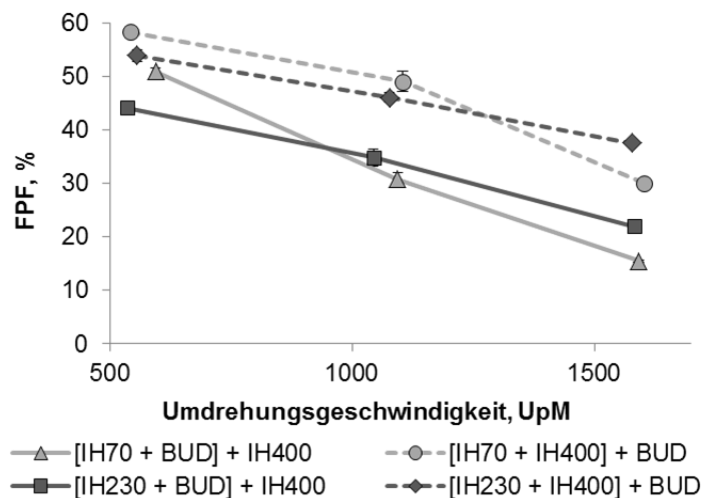
**Abbildung 5-22 - Darstellung der Arzneistoffwiederfindung für die mit zwei verschiedenen Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit.**

Generell wiesen alle interaktiven Mischungen eine homogenen Wirkstoffverteilung auf (alle RSD < 2,7 %). Für die Homogenität ließen sich im Gegensatz zu der Wiederfindung jedoch nur geringe Abhängigkeiten bestimmen. Dennoch wird aus Abbildung 5-23 deutlich, dass höhere Umdrehungszahlen und somit intensivere Mischbedingungen für beide Träger und Mischreihenfolgen zu einer besseren Wirkstoffverteilung führten. Im Gegensatz dazu war für die Mischungen, in denen die Lactosefeinanteile zuerst zugemischt wurden, eine leicht höhere relative Standardabweichung zu beobachten. Der Grund hierfür könnte gewesen sein, dass die Lactosefeinanteile durch die Absättigung der „active sites“ dazu geführt haben, dass der Arzneistoff schlechter an der Trägeroberfläche adhären konnte.



**Abbildung 5-23 - Darstellung der relativen Standardabweichung (RSD) für die mit zwei verschiedenen Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit.**

Die aerodynamische Charakterisierung der Mischungen ergab einen direkten Zusammenhang zwischen der Reduktion der Feinpartikelfractionen und steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten (Abbildung 5-24). Bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 500 UpM zeigten die Feinpartikelfractionen eine höchst signifikante Abhängigkeit vom verwendeten Träger und der Mischreihenfolge (vergleiche hierfür Abschnitt 5.2.1). Wurde die Umdrehungsgeschwindigkeit erhöht, kam es in allen Fällen zu einer höchst signifikanten Reduktion der Feinpartikelfractionen. Je nach Träger und Mischreihenfolge fiel die Minderung der Feinpartikelfractionen unterschiedlich stark aus.



**Abbildung 5-24 - Darstellung der Feinpartikelfraktion (FPF) für die mit zwei Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit.**

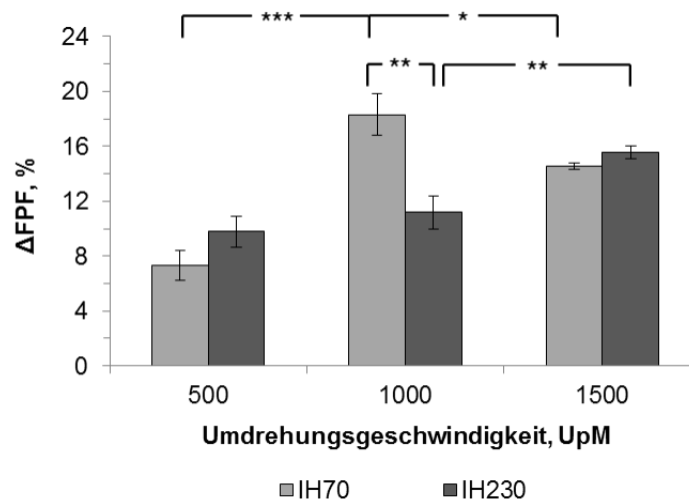
Generell ließ sich die Reduktion der Feinpartikelfractionen mit einem Anstieg der Anpresskräfte erklären. Der Einfluss hoher Umdrehungsgeschwindigkeiten zeigte sich bereits in der Zerkleinerung der Trägermaterialien und in einer erhöhten Abscheidung des Wirkstoffes

an den Wandungen des Mixers. Bei 1500 UpM war die Reduktion der Feinpartikelfractionen so ausgeprägt, dass die Feinpartikelfractionen der Mischungen mit IH70 niedriger waren, als die Feinpartikelfractionen der entsprechenden Mischungen mit IH230, obwohl die Dispergierung mit dem Novolizer® erfolgte. Demnach führte die größere Masse der einzelnen Partikel beim IH70 zu stärkeren Anpresskräften, die in ihrem Ausmaß die durch den Novolizer® erzeugten höheren Separationskräfte übertrafen.

Für die Mischungen mit IH70 und der Mischreihenfolge (erst Träger und Lactosefeinanteil, dann der Wirkstoff) konnte eine Reduktion der Feinpartikelfraction zwischen 500 und 1500 UpM von  $58,3 \pm 1,1$  % auf  $37,5 \pm 0,3$  % ermittelt werden. Für die gegenteilige Mischreihenfolge kam es zu einer Reduktion von  $50,9 \pm 0,5$  % auf  $15,5 \pm 0,2$  %. Das machte einen Unterschied von -20,8 % bzw. -35,4 % aus. Bei den Mischungen mit IH230 als Träger konnte ein Abfall der Feinpartikelfractionen mit steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten von  $53,9 \pm 1,1$  % auf  $37,5 \pm 0,3$  % bzw.  $44,1 \pm 0,6$  % auf  $21,9 \pm 0,1$  % je nach Mischreihenfolge beobachtet werden. Das entsprach einer Erniedrigung der Feinpartikelfraction um 16,4 % bzw. 22,2 %. Somit konnten für den kleineren Träger die gleichen Abhängigkeiten nachgewiesen werden wie für den größeren Träger. Doch waren die Anpresskräfte insgesamt niedriger und dadurch deren Folgen geringer. Der größere Abfall der Feinpartikelfraction für die Mischreihenfolge (erst Träger und Arzneistoff, dann die Lactosefeinanteile) basierte auf der Tatsache, dass die Wirkstoffpartikel im ersten Mischschritt nicht vor den Anpresskräften geschützt waren und somit die Zunahme der Anpresskräfte sich stärker negativ auf die Feinpartikelfraction auswirken konnte. Der Unterschied zwischen den Mischreihenfolgen stieg bei den Mischungen mit IH70 als Träger mit zunehmenden Umdrehungsgeschwindigkeiten höchst signifikant an (Abbildung 5-25). Da der Unterschied der Feinpartikelfractionen zwischen den Mischreihenfolgen größer und nicht kleiner wurde, konnte geschlussfolgert werden, dass es zu keiner wesentlichen Umverteilung der Partikel während des Mischvorganges gekommen ist. Befanden sich die mikronisierten Partikel in einer Kavität des Trägers, dann verblieben sie an dieser Stelle für den gesamten Mischvorgang. Während für die Mischungen mit IH230 als Träger ein schrittweiser Anstieg der Differenz zwischen den Feinpartikelfractionen mit steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten beobachtet werden konnte, traf dies auf die Mischungen mit IH70 nicht zu. Die größte Differenz der Feinpartikelfractionen ( $18,3 \pm 1,6$  %) war bei 1000 UpM zu beobachten. Hier war der Unterschied zwischen den Mischreihenfolgen auch signifikant größer als zwischen den entsprechenden Mischungen mit IH230, was auf die stärkeren Anpresskräfte aufgrund der größeren Partikelmassen hindeutete. Bei 1500 UpM nahm der Unterschied zwischen den Mischreihenfolgen hingegen ab. Eine mögliche Erklärung hierfür lieferte die durch den Mischprozess hervorgerufene Veränderung der Trägeroberfläche (Abbildung 5-19 und 5-20). Die hierbei wirkenden Kräfte könnten dazu beigetragen haben, dass es zu einer teilweisen

Umverteilung und Durchmischung der in den Kavitäten befindlichen mikronisierten Bestandteile kam. Die Tatsache, dass bei 500 UpM die geringsten Unterschiede zwischen den Mischreihenfolgen und kein Unterschied zwischen den Trägermaterialien beobachtet werden konnte, ließ wiederum den Schluss zu, dass die bei 500 UpM wirkenden Anpresskräfte am geringsten waren.

Insgesamt konnten mit der niedrigsten möglichen Umdrehungsgeschwindigkeit von 500 UpM die besten Ergebnisse erzielt werden, weshalb diese Umdrehungsgeschwindigkeit für alle weiteren Experimente genutzt wurde.



**Abbildung 5-25 - Differenz der Feinpartikelfractionen ( $\Delta$ FPF) zwischen den Mischreihenfolgen ([IH70 + IH400] + BUD) und ([IH70 + BUD] + IH400), sowie zwischen ([IH230 + IH400] + BUD) und ([IH230 + BUD] + IH400) in Abhängigkeit von der vorgegebenen Umdrehungsgeschwindigkeit.**

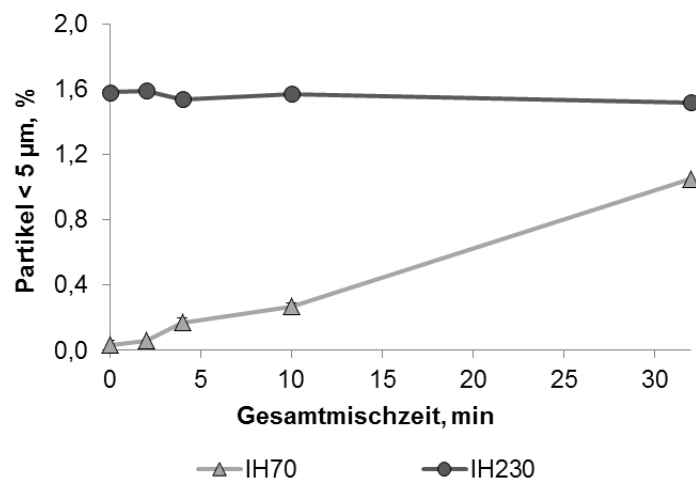
### 5.2.2.2 Einfluss der Mischdauer

Neben dem Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit ist auch die Mischdauer für den Energieeintrag in das Pulver von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund wurden die gleichen Versuche, wie in Abschnitt 5.2.2.1 beschrieben, durchgeführt. Jedoch wurde beim Picomix® eine konstante Umdrehungsgeschwindigkeit von 500 UpM gewählt und die Mischzeiten pro Mischschritt zwischen 1, 2, 5 und 16 Minuten variiert (vergleiche hierzu Tabelle 5-2).

**Tabelle 5-2 - Formulierungsdetails und Mischparameter der ternären Mischungen.**

1. Mischschritt	2. Mischschritt	Umdrehungs- geschwindigkeit, UpM	Gesamtmischzeit, min
[Träger + Arzneistoff]	+ Feinanteil	500	2, 4, 10, 32
[Träger + Feinanteil]	+ Arzneistoff	500	2, 4, 10, 32

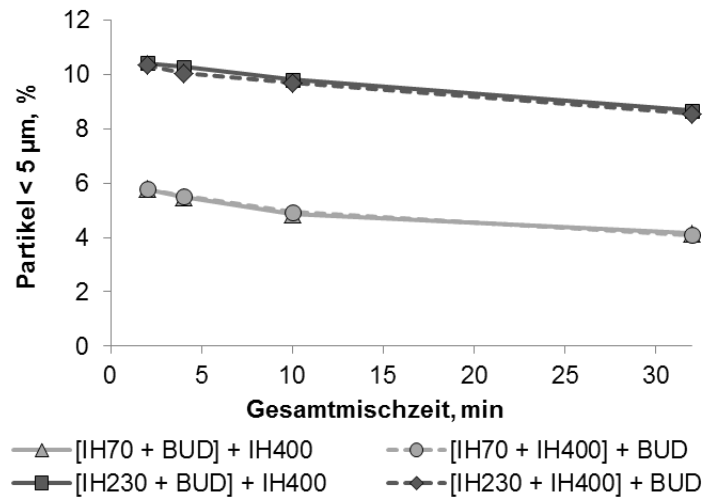
Wie bereits im Abschnitt 5.2.2.1 für den Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit beschrieben, kam es auch durch die Verlängerung der Mischzeit zu einer Veränderung der Partikelgrößenverteilung der reinen Trägermaterialien, wenn diese für insgesamt 32 Minuten gemischt wurden Abbildung 5-26. In diesem Fall konnte die durch den Mischprozess bedingte Zerkleinerung des Trägers jedoch nur für den größeren und raueren Träger IH70 festgestellt werden. Auch wenn nach zwei Minuten noch keine signifikante Veränderung der Partikelgröße nachweisbar war, so konnte dennoch anschließend ein linearer Anstieg der Partikel  $< 5 \mu\text{m}$  nachweisbar war, so konnte dennoch anschließend ein linearer Anstieg der Partikel  $< 5 \mu\text{m}$  von  $0,0 \pm 0,0 \%$  bis hin zu  $1,1 \pm 0,0 \%$  beobachten werden. Der Träger IH230 zeigte hingegen keine signifikanten Veränderungen der Partikelgröße.



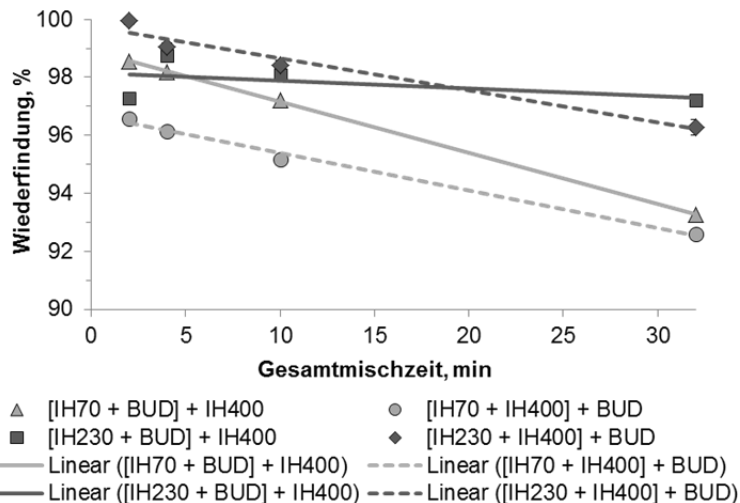
**Abbildung 5-26 - Fraktion an Partikeln  $< 5 \mu\text{m}$  für das reine Trägermaterial in Abhängigkeit von der Gesamtmischzeit.**

Für die ternären Mischungen konnte ebenfalls eine Reduktion der Fraktion  $< 5 \mu\text{m}$  beobachtet werden (Abbildung 5-27). Wie bereits im Abschnitt 5.2.2.1 erläutert, kam es auch hier zu einer visuell wahrnehmbaren Abscheidung der feinen Partikel an den Wandungen des Mixers, die sich auch in den gemessenen Partikelgrößenverteilungen widerspiegelte. Die Reduktion war für beide Träger gleich ausgeprägt und wurde nicht von der Mischreihenfolge beeinflusst. Für die Mischungen mit IH70 war eine Abnahme zwischen 2 und 32 Minuten Mischzeit von 1,7 % und für die Mischungen mit IH230 von 1,8 % zu verzeichnen.

Auch die Analyse der Arzneistoffwiederfindung und der Homogenität lieferte ähnliche Ergebnisse wie im Abschnitt 5.2.2.1. Die Abscheidung der feinen Partikel an den Wandungen des Mixers führte mit zunehmender Mischdauer zu einer fast linearen Minderung der Arzneistoffwiederfindung (Abbildung 5-28). Die Reduktion war wiederum ausgeprägter für die Mischungen mit IH70. Eine Abhängigkeit von der Mischreihenfolge war jedoch nicht ersichtlich.



**Abbildung 5-27 - Fraktion an Partikeln < 5 µm für die mit zwei verschiedenen Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Gesamtmischzeit.**



**Abbildung 5-28 - Darstellung der Arzneistoffwiederfindung für die mit zwei verschiedenen Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Gesamtmischzeit.**

Die Homogenität der Mischungen hing ebenfalls von der Mischdauer ab (Abbildung 5-29). Prinzipiell wiesen alle Mischungen eine sehr gute Wirkstoffverteilung auf (alle RSD < 2,8 %). Gleichwohl nahm die Homogenität mit steigender Mischdauer leicht zu. Die Mischungen, bei denen die Lactosefeinanteile zuerst zugemischt wurden, zeigten leicht höhere relative Standardabweichungen als die Mischungen, bei denen der Arzneistoff zuerst untergemischt wurde. Auch diese Beobachtung stimmte mit den zuvor durchgeführten Untersuchungen der Umdrehungsgeschwindigkeit überein.

Mit zunehmender Mischdauer und somit steigendem Energieeintrag kam es zu einer Reduktion der Feinpartikelfraktionen (Abbildung 5-30). Während bei kurzen Mischzeiten die Mischungen mit IH70 die höheren Feinpartikelfraktionen lieferten, zeigte sich mit verlängerten Mischzeiten erneut eine Umkehrung hin zu höheren Feinpartikelfraktionen unter der

Verwendung von IH230 als Träger. Der Grund hierfür lag wiederum in den stärkeren Anpresskräften, die in Verbindung mit den größeren Partikeln des IH70 auftraten. Für die Mischreihenfolge, erst Träger und Lactosefeinanteile, dann der Arzneistoff, kam es im Falle der Mischungen mit IH70 zu einer Abnahme der Feinpartikelfraktion zwischen minimaler und maximaler Mischdauer um 29,1 % (von  $58,7 \pm 0,7$  % auf  $29,6 \pm 2,7$  %). Die umgekehrte Mischreihenfolge zeigte eine Reduktion um 31,4 % ( $48,6 \pm 0,2$  % auf  $17,2 \pm 2,2$  %). Für die Mischungen mit IH230 ließ sich eine Abnahme von 16,0 % ( $52,3 \pm 0,6$  % auf  $36,3 \pm 0,5$  %) bzw. 22,2 % ( $44,6 \pm 0,8$  % auf  $22,4 \pm 1,8$  %) beobachten. Somit wirkten sich die verlängerten Mischzeiten maßgeblich auf die resultierenden Feinpartikelfraktionen aus, wobei der größere Effekt erneut für die Mischungen mit IH70 festgestellt werden konnte.

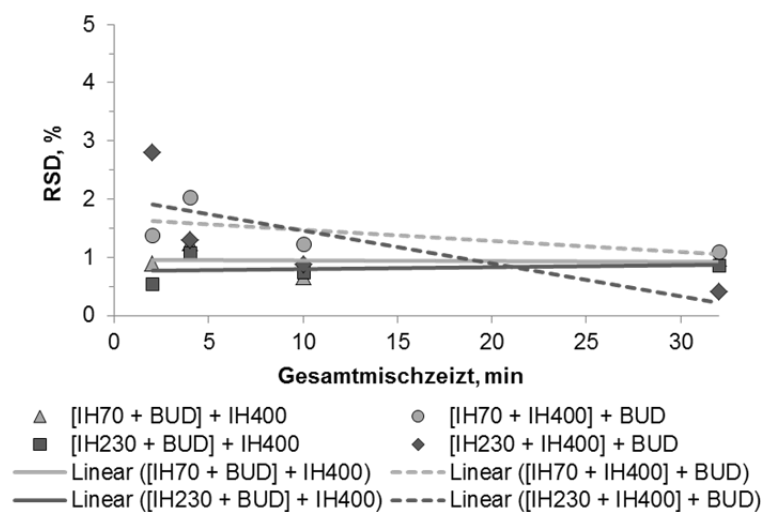


Abbildung 5-29 - Darstellung der relativen Standardabweichung (RSD) für die mit zwei verschiedenen Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Gesamtmischzeit.

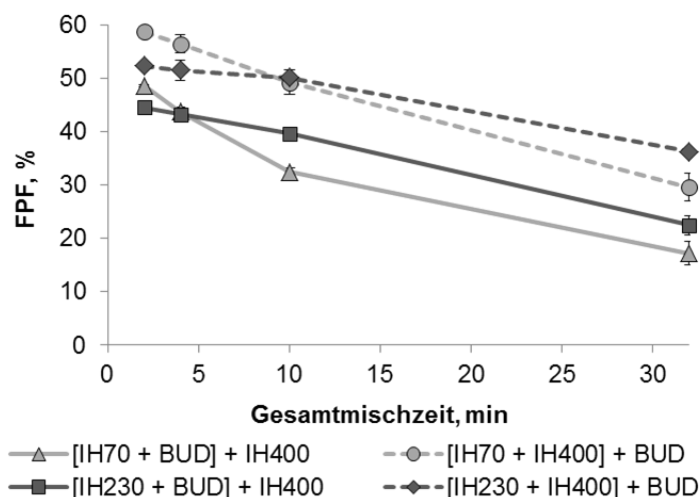
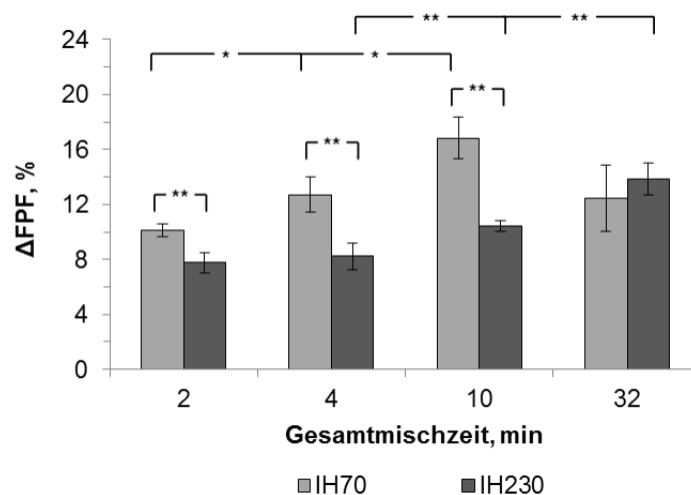


Abbildung 5-30 - Darstellung der Feinpartikelfraktion (FPF) für die mit zwei verschiedenen Trägermaterialien und zwei Mischreihenfolgen hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Gesamtmischzeit.



Wie schon für den Einfluss der Umdrehungsgeschwindigkeit beobachtet, wiesen die Mischungen keine grundlegende Umverteilung der Lactosefeinanteile und des Arzneistoffes auf (Abbildung 5-31). Ganz im Gegenteil dazu stieg der Unterschied zwischen den Feinpartikelfractionen in Abhängigkeit von der Mischreihenfolge bei den Mischungen mit zunehmender Mischdauer signifikant an. Die einzige Ausnahme bildete die Differenz der Feinpartikelfractionen der Mischungen, die für 32 Minuten mit dem Träger IH70 gemischt wurden. Hierbei handelte es sich auch um die einzige Differenz, die niedriger war als die vergleichbaren Differenzen der Mischungen mit IH230. Der Grund für diese Ausnahme konnte wiederum in den intensiven Mischbedingungen gesehen werden, die zu einer teilweisen Umverteilung der mikronisierten Bestandteile geführt haben könnten.

Eine Umverteilung des Wirkstoffes und der feinen Lactose konnte beispielsweise in einer Studie von Zeng et al. nachgewiesen werden. Die Umverteilung führte dazu, dass mit verlängerten Mischzeiten der Einfluss der Mischreihenfolge verschwand und sich die Feinpartikelfractionen angleichen [141]. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass in dieser Studie ein Turbula®-Mischer, ein anderer Arzneistoff, eine andere Trägerlactose, ein anderer Inhalator und nur 2,5 % (M/M) Lactosefeinanteile verwendet wurden. Die Komplexität dieser Einflussfaktoren erschwert die Interpretation der Ergebnisse und macht einen Vergleich zu anderen Studien nahezu unmöglich. Prinzipiell stimmen die meisten Studien aber mit der Beobachtung überein, dass es mit verlängerten Mischzeiten zu einem Abfall der Feinpartikelfraction bedingt durch höhere Anpresskräfte kommt und dass die Mischreihenfolge dabei von entscheidender Bedeutung ist [86,97,142].



**Abbildung 5-31 - Differenz der Feinpartikelfractionen ( $\Delta$ FPF) zwischen den Mischreihenfolgen ([IH70 + IH400] + BUD) und ([IH70 + BUD] + IH400), sowie zwischen ([IH230 + IH400] + BUD) und ([IH230 + BUD] + IH400) in Abhängigkeit von der vorgegebenen Gesamtmischzeit.**

Aus den Untersuchungen der Mischzeit folgte, dass die Mischungen nur so kurz wie möglich gemischt werden sollten, um eine gute Wirkstoffverteilung bzw. Homogenität zu erreichen, da ansonsten die höheren Anpresskräfte zu einer Reduktion der Feinpartikelfraction führten.

### 5.2.2.3 Übertragene Gesamtenergie

Sowohl für die Umdrehungsgeschwindigkeit als auch für die Mischdauer konnte deren Einfluss auf die Eigenschaften der Mischungen gezeigt werden. Die Reduktion der Feinpartikelfraktion, die Veränderung der Partikelgrößenverteilung oder eine verminderte Arzneistoffwiederfindung ließen allerdings nur indirekte Schlüsse auf die wirkenden Anpresskräfte zu. Das Ziel war es daher, eine Methode zu entwickeln, die es ermöglichte, den Energieeintrag des Mischprozesses in das Pulver zu quantifizieren und die resultierenden Anpresskräfte zu berechnen.

Ein von Selvam und Smyth verfolgter Ansatz, um Anpresskräfte zu bestimmen, besteht darin mit einer speziellen Vorrichtung einen genau kontrollierbaren Druck zu erzeugen, mit dem der Arzneistoff gegen ein Trägermaterial gepresst werden kann [143]. Im Anschluss wird mit einer definierten Zentrifugalkraft geprüft wie gut sich der Arzneistoff wieder vom Trägermaterial ablösen lässt. Es folgt ein zweites Experiment, in dem das Trägermaterial und der Arzneistoff mit unterschiedlichen Umdrehungsgeschwindigkeiten zusammen gemischt werden. Zum Schluss wird erneut mittels Zentrifugieren der Arzneistoffanteil bestimmt, der vom Trägermaterial abgelöst werden kann. Aus dem Vergleich beider Methoden schlussfolgerten die Autoren, dass die Umdrehungsgeschwindigkeit des Mixers einen quadratischen Einfluss auf die Anpresskräfte habe [143]. Insgesamt beruht diese Methode auf vielen Annahmen und weist einige Schwächen auf. Zum einen kann mit diesem Verfahren nicht bestimmt werden wie viel vom angewandten Druck wirklich auf den Arzneistoff übertragen wird. Dies macht eine genaue Quantifizierung der Anpresskräfte unmöglich. Zudem wurde als Trägermaterial nicht mit Lactose gearbeitet, sondern Glas benutzt, welches andere Oberflächeneigenschaften besitzt und deshalb die Übertragbarkeit des Modells fragwürdig erscheinen lässt. Des Weiteren ist die Bestimmung der Arzneistoffablösung mittels Zentrifugation als kritisch zu beurteilen, da in Wirklichkeit eine Vielzahl von unterschiedlichen Kräften am Ablösevorgang der Arzneistoffpartikel beteiligt sind.

Der in dieser Arbeit verfolgte Ansatz bestand darin zu prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen der vom Mischer verbrauchten Energie und der Reduktion der Feinpartikelfraktion gab. Verbraucht der Mischer eine höhere Energie für den Mischvorgang, dann wäre demnach auch der Energieeintrag in das Pulver höher gewesen. Der höhere Energieeintrag hätte wiederum zu stärkeren Anpresskräften führen müssen, welche für die Reduktion der Feinpartikelfraktion verantwortlich gemacht werden könnten.

Um diese These zu überprüfen, wurde die Motorleistung gemessen, die der Mischer während des Mischvorganges aufwenden musste. Hierfür zeichneten die integrierten Messsysteme der Picoline® alle fünf Sekunden die aktuelle Motorleistung und die Umdrehungsgeschwindigkeit auf. Wie die Abbildung 5-32 zeigt, stieg die Motorleistung des Mixers mit steigenden

Umdrehungsgeschwindigkeiten an. Über die Zeit betrachtet blieb sie bei gleichbleibender Umdrehungsgeschwindigkeit hingegen konstant. Aus dem Vergleich dreier Messungen, die mit 55 g IH70 durchgeführt wurden, wurde deutlich, dass die tatsächliche Umdrehungsgeschwindigkeit bei gleicher Vorgabe von Mischvorgang zu Mischvorgang variierte. Die Auftragung der jeweils tatsächlich gemessenen Motorleistung gegen die Umdrehungsgeschwindigkeit zeigte, dass das Verhältnis von Motorleistung zu Umdrehungsgeschwindigkeit dennoch immer gleich blieb (Abbildung 5-33). Zusätzlich wurde ersichtlich, dass die Motorleistung eine quadratische Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit zeigte und dass der Mischer im Vergleich zu IH230 für IH70 nur minimal höhere Motorleistungen aufbringen musste, um die gleiche Masse an Pulver zu durchmischen. Demzufolge war für die benötigte Motorleistung in erster Linie die Gesamtmasse an Pulver und weniger die physikochemischen Eigenschaften, wie Größe, Oberflächenbeschaffenheit und Dichte, der Einzelpartikel entscheidend.

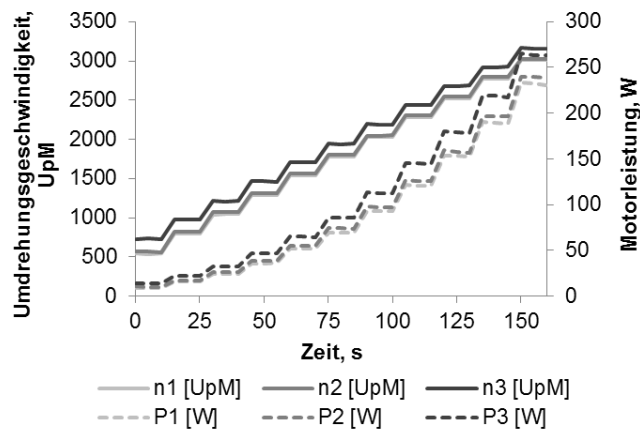


Abbildung 5-32 - Dargestellt sind drei Messungen der Motorleistung des Picomix® in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit mit 55 g IH70.

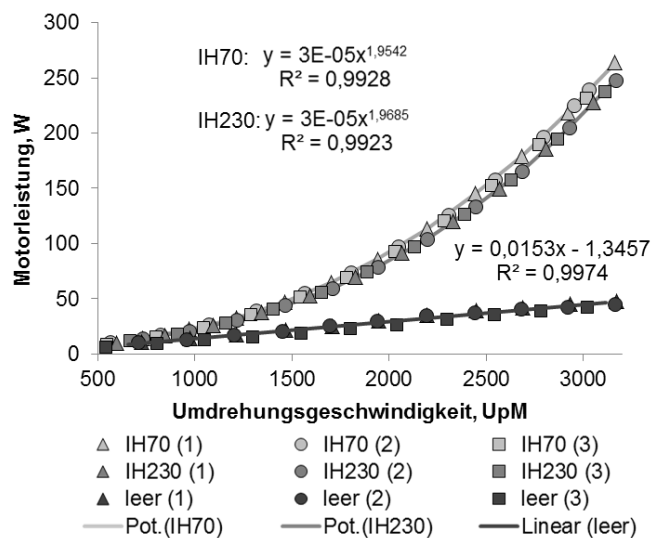


Abbildung 5-33 - Darstellung der Motorleistung in Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit für 55 g IH70 oder IH230, sowie für die leere Mischkammer.

Mithilfe von Gleichung 5-1 konnte der Energieverbrauch des Mixers für die Herstellung der Mischungen berechnet werden. Hierfür wurden die Durchschnittswerte der Umdrehungsgeschwindigkeit und der Motorleistung genutzt, die für den jeweiligen Mischprozess aufgezeichnet wurden. Die Mischzeit wurde dabei von Hand gestoppt.

$$E = P \cdot t \quad (5-1)$$

E Gesamtenergie, W · s

P Motorleistung, W

t Mischzeit, s

Zwischen der verbrauchten Gesamtenergie des Mixers und der Reduktion der Feinpartikelfraktionen bestand jedoch kein direkter Zusammenhang, was anhand der niedrigen Korrelationskoeffizienten deutlich wurde. (Abbildung 5-34-1).

Im Gegensatz zum Betrieb unter Last war für den Leerbetrieb des Mixers eine lineare Abhängigkeit der Motorleistung von der Umdrehungsgeschwindigkeit feststellbar. Dieser Zusammenhang machte es möglich, die theoretische Motorleistung für den Leerbetrieb bei der gleichen Umdrehungsgeschwindigkeit wie beim jeweiligen Mischprozess zu berechnen (Gleichung 5-2). Mithilfe der Motorleistung für den Leerbetrieb war es wiederum möglich, die entsprechende Energie zu berechnen (Gleichung 5-3). Indem die benötigte Energie für den Leerbetrieb von der Gesamtenergie subtrahiert wurde, konnte der Energieeintrag in das Pulver bestimmt werden (Gleichung 5-4).

$$P_l = 0,0153 \cdot x - 1,3457 \quad (5-2)$$

P<sub>l</sub> Motorleistung für den Leerbetrieb bei der gleichen durchschnittlichen Umdrehungsgeschwindigkeit, wie für die Mischung, W

$$E_l = P_l \cdot t \quad (5-3)$$

E<sub>l</sub> Gesamtenergie für den Leerbetrieb, W · s

$$E_{\ddot{u}} = E - E_l \quad (5-4)$$

E<sub>ü</sub> übertragene Gesamtenergie, W · s

Die Annahme, dass die Energiedifferenz zwischen dem Betrieb unter Last und dem Leerbetrieb komplett auf das Pulver übertragen wurde, enthielt einige Vereinfachungen. Zum einen wurde die Energie nicht eins zu eins auf das Pulver übertragen, sondern auch in Form von Wärme oder elektrostatischer Aufladungen umgewandelt und zum anderen machten die Anpresskräfte nur einen Teil der während des Mischvorganges auftretenden, Kräfte aus. Dennoch macht die Abbildung 5-34-2 deutlich, dass es einen direkten Zusammenhang

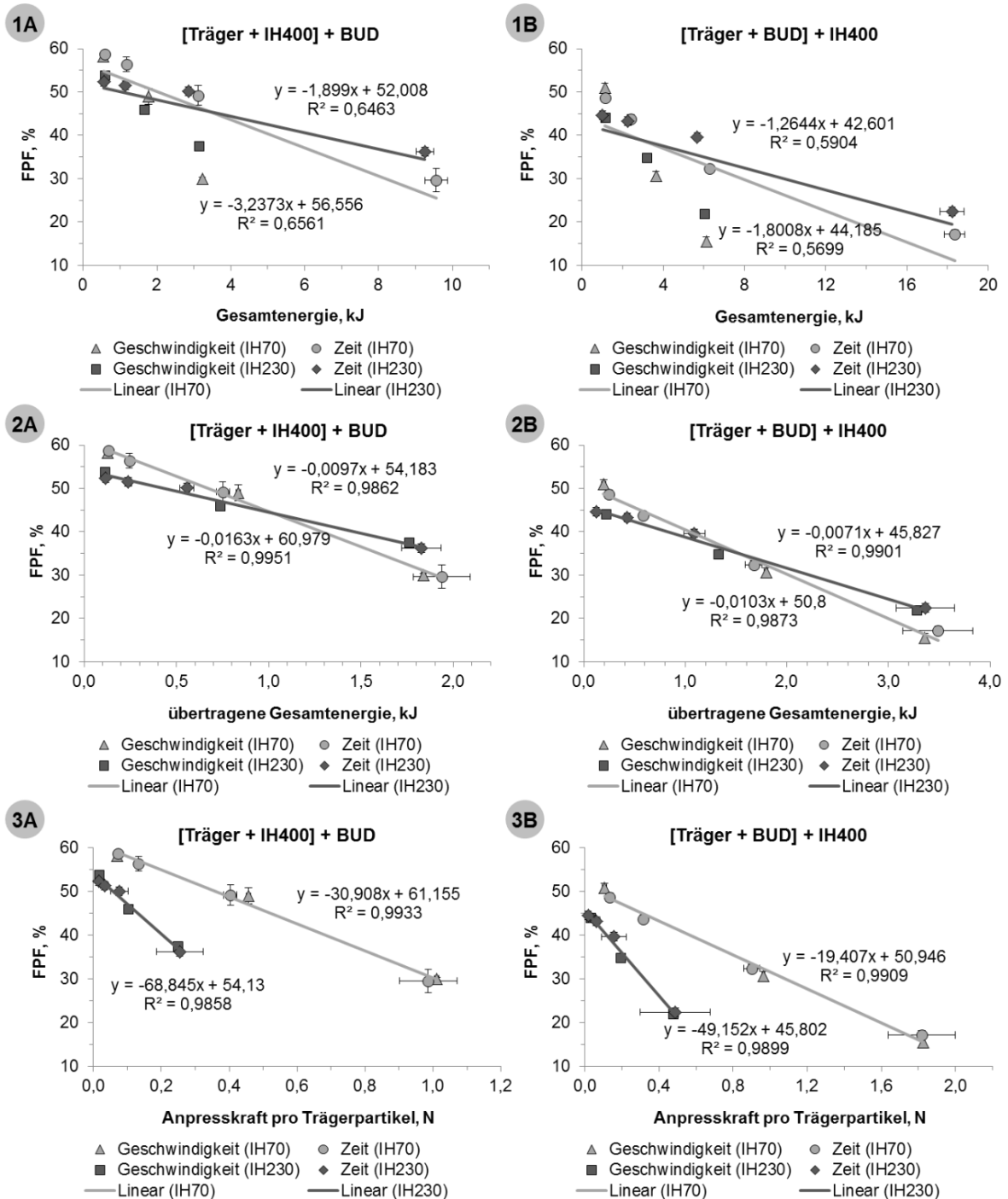


Abbildung 5-34 - Der Einfluss der Gesamtenergie (1), der Einfluss der übertragenen Gesamtenergie (2) und der Einfluss der Anpresskraft je Trägerpartikel (3) auf die Feinpartikelfraktion (FPF) der interaktiven Mischungen, die mit den Trägermaterialien IH70 oder IH230 in zwei unterschiedlichen Mischreihenfolgen (A) ([Träger + Feinanteil] + Arzneistoff) oder (B) ([Träger + Arzneistoff] + Feinanteil) hergestellt wurden; „Geschwindigkeit“ bedeutet, dass die Mischungen mit konstanter Mischzeit (1 min pro Mischschritt) und steigenden Umdrehungsgeschwindigkeiten (500, 1000 und 1500 UpM) hergestellt wurden; „Zeit“ bedeutet, dass die Mischungen mit konstanter Umdrehungsgeschwindigkeit (500 UpM) und steigenden Mischzeiten je Mischschritt (1, 2, 5, 16 min) hergestellt wurden.

zwischen der übertragenen Gesamtenergie und der Reduktion der Feinpartikelfractionen gab. Dies konnte für beide Mischreihenfolgen und Träger gezeigt werden. Unabhängig vom veränderten Parameter (Umdrehungsgeschwindigkeit oder Mischzeit) kam es bei vergleichbaren übertragenen Gesamtenergien zu der gleichen Reduktion der Feinpartikelfraktion, was sich in den Korrelationskoeffizienten widerspiegelte (alle > 0,9862). Basierend auf der Überlegung, dass der Abfall der Feinpartikelfractionen primär auf die gesteigerten Anpresskräfte zurückzuführen war, wurde deutlich, dass die Anpresskräfte von der Umdrehungsgeschwindigkeit zum Quadrat beeinflusst wurden. Diese Schlussfolgerung beruhte auf der Tatsache, dass für die Motorleistung quadratische Abhängigkeiten von der Umdrehungsgeschwindigkeit nachgewiesen werden konnten und die Motorleistung die übertragene Gesamtenergie maßgeblich beeinflusste. Demnach bestand zwischen der Mischzeit und den Anpresskräften ein linearer Zusammenhang.

Die Betrachtung der übertragenen Gesamtenergie erlaubte jedoch keine direkten Rückschlüsse inwieweit die Anpresskraft durch die einzelnen Trägerpartikel beeinflusst wurde. Denn obwohl die übertragenen Gesamtenergien gleich waren, fiel die Reduktion der Feinpartikelfraktion für die Mischungen mit IH70 stärker aus als für die Mischungen mit IH230. Dies lag wiederum daran, dass die Motorleistungen und somit auch die Gesamtenergie nicht von den Eigenschaften der Trägermaterialien, sondern primär vom Füllgrad des Mixers abhingen. Um dieses Problem auszuräumen, mussten weitere Faktoren, wie die Masse der Partikel, deren Oberfläche und deren Oberflächenbeschaffenheit berücksichtigt werden, da diese Eigenschaften die Übertragung der Anpresskraft auf den Arzneistoff grundlegend beeinflusst haben müssten. Mithilfe der konditionierten Schüttdichte der Mischungen, die mit dem FT4-Pulverrheometer bestimmt wurde, und der eingewogenen Masse der Pulverbestandteile war es möglich, einen korrespondierenden Druck zu berechnen, der auf das Pulver einwirkte (Gleichung 5-5).

$$p = \frac{E_{\ddot{u}} \cdot CBD}{m} \quad (5-5)$$

p Gesamtdruck, der auf das Pulver einwirkte, N/m<sup>2</sup>

CBD conditioned bulk density, konditionierte Schüttdichte der Mischung, g/cm<sup>3</sup>

m Masse der Mischung, g

Ausgehend von der Überlegung, dass sich dieser Druck gleichmäßig auf die gesamte Pulveroberfläche verteilte, konnten die resultierenden Anpresskräfte bestimmt werden, die auf jedem einzelnen Trägerpartikel ausgeübt wurden (Gleichung 5-6). Hierzu wurde die durchschnittliche Oberfläche der jeweiligen Trägerpartikel kalkuliert und zusätzlich der

Oberflächenrauheitsindex berücksichtigt. Dies war nötig, da neben der Partikeloberfläche an sich auch die Oberflächenstruktur für die Übertragung des Drucks in Form einer auf den Arzneistoff einwirkenden Kraft ausschlaggebend gewesen sein müsste.

$$F = \frac{E_{\ddot{u}} \cdot CBD \cdot CSA}{m \cdot SRI} \quad (5-6)$$

- F            Anpresskraft, die auf einer Trägerpartikel einwirkte, N
- CSA        calculated surface area, berechnete Oberfläche einer Kugel mit glatter  
            Oberfläche basierend auf dem  $x_{50}$  der Partikelgrößenverteilung, m<sup>2</sup>
- SRI        surface roughness index, Oberflächenrauheitsindex

Wie die Abbildung 5-34-3 zeigt, gab es lineare Zusammenhänge zwischen der Anpresskraft und der Reduktion der Feinpartikelfractionen (alle Korrelationskoeffizienten > 0,9858). Außerdem wurde deutlich, dass auf die größeren Trägerpartikel eine stärkere Anpresskraft ausgeübt wurde. Dies führte im Vergleich zum IH230 bei gleichen Mischbedingungen zu einem stärkeren Abfall der Feinpartikelfraktion und das, obwohl das gewählte Dispergierprinzip mit den größeren Trägerpartikeln stärkere Separationskräfte erzeugte.

### 5.2.3 Einfluss des Mixers

Neben den Mischparametern ist vor allem das Mischprinzip des eingesetzten Mixers für den Energieeintrag in das Pulver entscheidend [85]. Je nach Mischertyp entstehen unterschiedlich starke Impaktions-, Scher- und Reibungskräfte. Um den Einfluss des verwendeten Mixers zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit auf zwei möglichst unterschiedliche Mischertypen zurückgegriffen. Zum einen wurde der Turbula®-Mischer verwendet. Dabei handelt es sich um einen dreidimensionalen Schüttelmischer, der nur geringe Scherkräfte erzeugt [97,108] und zum anderen kam der Picomix® zum Einsatz, der wiederum sehr starke Scherkräfte hervorruft [109]. Es gibt Theorien, die besagen, dass der Picomix® aufgrund der höheren Scherkräfte und der somit intensiveren Durchmischung des Pulvers die Wirkstoffagglomerate besser zerstören und die Arzneistoffpartikel von den bevorzugten „active sites“ hin zu den „passive sites“ verteilen könne [144]. Diese Überlegung basiert auf Studien, in denen mit dem Picomix® gearbeitet wurde und bei denen das Erhöhen der Umdrehungsgeschwindigkeit oder das Verlängern der Mischzeiten zu höheren Feinpartikelfractionen geführt hat [12,88,144]. In diesen Studien wurden jedoch ausschließlich binäre Mischungen untersucht. Hier ist es eher denkbar, dass die Wirkstoffpartikel in den Kavitäten vor Anpresskräften geschützt waren [144]. Außerdem kamen unterschiedliche Arzneistoffe zum Einsatz, die wiederum über ein anderes Verhältnis von Adhäsion zu Kohäsion verfügten. Teilweise kam es durch den Mischprozess zur Bildung von intrinsischen Lactosefeinanteilen [12,88] und es wurden Inhalatoren mit schwachen Dispergiermechanismen verwendet [144]. Aufgrund der Summe dieser Einflüsse gestaltete sich ein Vergleich der Studien untereinander als schwierig. Insbesondere die Übertragbarkeit auf ternäre Mischung war zu bezweifeln, weil die bisherigen Ergebnisse stets einen Abfall der Feinpartikelfraktion mit intensivierten Mischbedingungen zeigten.

Um einen Vergleich der beiden Mischprinzipien möglich zu machen, mussten Prozessparameter festgelegt werden, die einem vergleichbaren Energieeintrag in das Pulver bewirkten. Schließlich konnte in Abschnitt 5.2.2.3 gezeigt werden, dass die resultierenden Feinpartikelfractionen vergleichbar waren, wenn die Mischparameter den gleichen Energieeintrag erzeugten. Das Problem bei der Festlegung der Mischparameter bestand darin, dass beide Mixer mit unterschiedlichen Umdrehungsgeschwindigkeiten arbeiteten. Während der Turbula®-Mischer mit Umdrehungsgeschwindigkeiten zwischen 20 - 90 UpM betrieben werden konnte, arbeitete der Picomix® in einem Bereich von 500 - 6000 UpM. Neben der Umdrehungsgeschwindigkeit hatten weitere Faktoren wie die Mischdauer und der Füllgrad des Mixers entscheidenden Einfluss auf den Energieeintrag und somit auch auf die Dispergierfähigkeit der Mischungen.

Eine Studie von Cordts et al. beschäftigte sich ebenfalls mit dem Einfluss der Mischbedingungen und hierbei kamen sowohl der Turbula®-Mischer als auch der Picomix®



zum Einsatz [144]. In dieser Studie wurden allerdings keine ternären, sondern binäre Salbutamolsulfat-haltige Mischungen untersucht. Eine Erkenntnis dieser Studie war es, dass trotz der unterschiedlichen Mischprinzipien der Mischer die resultierenden Feinpartikelfraktionen vergleichbar waren, wenn der Turbula<sup>®</sup>-Mischer für 30 s bei 90 UpM und der Picomix<sup>®</sup> für 15 s bei 500 UpM betrieben wurden. Das traf auch annäherungsweise für die resultierenden Feinpartikelfraktionen der Mischungen zu, die 60 Minuten lang bei 90 UpM im Turbula<sup>®</sup>-Mischer und 300 Sekunden lang bei 500 UpM im Picomix<sup>®</sup> gemischt wurden.

Aufgrund der Erkenntnisse aus Abschnitt 5.2.2.1, die zeigten, dass die Umdrehungsgeschwindigkeit einen wesentlichen Einfluss auf die übertragene Energie und somit auch auf die Anpresskräfte hatte, wurden die Umdrehungsgeschwindigkeiten von 90 UpM und 500 Upm für die jeweiligen Mischer übernommen. In der Annahme, dass bei diesen Umdrehungsgeschwindigkeiten der Energieeintrag pro Umdrehung vergleichbar wäre, schließlich lieferten diese Einstellungen in der Studie von Cordts et al. vergleichbare Feinpartikelfraktionen, wurden die Mischzeiten so variiert, dass für beide Mischer die gleichen Gesamtumdrehungszahlen erreicht wurden. Um die Anzahl der Versuche zu reduzieren und eine bessere Aussagefähigkeit der Ergebnisse zu erreichen, wurde ein D-optimaler quadratischer Versuchsplan mit zwei qualitativen Faktoren (Mischertyp und Mischreihenfolge) sowie einem quantitativen Faktor (Umdrehungen) erstellt. Die Anzahl der Umdrehungen variierte in drei Stufen. Eine ausführliche Beschreibung der Prozessparameter befindet sich in Tabelle 5-3.

**Tabell 5-3 - Formulierungsdetails und Mischparameter der ternären Mischungen; MR 1 = [IH70 + IH400] + BUD, MR 2 = [IH70 + BUD] + IH400.**

Mischer	Mischreihenfolge (MR)	Umdrehungsgeschwindigkeit, UpM	Gesamtmischzeit, min	Gesamtumdrehungen
Picomix	MR 1 oder MR 2	500	2,0	1000
Picomix	MR 1 oder MR 2	500	6,0	3000
Picomix	MR 1 oder MR 2	500	10,0	5000
Turbula	MR 1 oder MR 2	90	11,1	1000
Turbula	MR 1 oder MR 2	90	33,3	3000
Turbula	MR 1 oder MR 2	90	55,6	5000

Neben den Einflussfaktoren wurden vier Zielgrößen festgelegt, die sich in den zuvorigen Experimenten als wichtig herausgestellt hatten. Dabei handelte es sich um die Feinpartikelfraktion, der Anteil an Partikeln < 5 µm, die Arzneistoffwiederfindung und die Homogenität der Mischungen. Mit der Hinzunahme von zwei sogenannten „center points“ konnte die Linearität der Faktorstufen für die Umdrehungsgeschwindigkeit geprüft werden. Es ergab sich hieraus ein randomisierter Versuchsplan mit 16 Einzelversuchen. Als Trägermaterial wurde ausschließlich IH70 verwendet, da es zuvor die größeren

Abhängigkeiten vom Mischprozess gezeigt hatte. Die Chargengröße wurde auf 30 g festgelegt, was für den Turbula®-Mischer einen Füllgrad von ca. 32 % (V/V) und im Picomix® 24 % (V/V) entsprach. Als Modellarzneistoff diente wiederum Budesonid und die aerodynamische Charakterisierung der Mischungen wurde mit dem Novolizer® durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht des durchgeführten Versuchsplans befindet sich in Tabelle 5-4.

**Tabell 5-4 - Einflussfaktoren und Zielgrößen des statistischen Versuchsplans.**

Versuch-Nr.	Einflussfaktoren			Zielgrößen			
	Mischer	Mischreihenfolge (MR)	Umdrehungen	FPF, %	Partikel < 5 µm, %	Wiederfindung, %	RSD, %
1	Turbula	1: [IH70 + IH400] + BUD	1000	54,7	6,08	97,9	1,2
2	Turbula	1: [IH70 + IH400] + BUD	5000	46,7	4,43	97,9	1,8
3	Turbula	1: [IH70 + IH400] + BUD	3000	49,6	4,98	95,9	1,3
4	Turbula	1: [IH70 + IH400] + BUD	3000	50,6	5,08	99,6	1,0
5	Turbula	1: [IH70 + IH400] + BUD	3000	50,1	4,93	96,6	1,2
6	Picomix	1: [IH70 + IH400] + BUD	1000	57,4	6,08	99,6	1,8
7	Picomix	1: [IH70 + IH400] + BUD	5000	49,1	4,31	98,2	2,4
8	Picomix	1: [IH70 + IH400] + BUD	3000	52,8	5,31	97,3	1,7
9	Turbula	2: [IH70 + BUD] + IH400	1000	46,4	6,00	99,3	1,1
10	Turbula	2: [IH70 + BUD] + IH400	5000	30,2	4,49	95,4	0,6
11	Turbula	2: [IH70 + BUD] + IH400	3000	38,3	5,09	96,7	1,2
12	Picomix	2: [IH70 + BUD] + IH400	1000	51,6	6,01	98,9	0,9
13	Picomix	2: [IH70 + BUD] + IH400	5000	30,2	4,29	96,4	0,8
14	Picomix	2: [IH70 + BUD] + IH400	3000	39,7	5,17	96,3	1,2
15	Picomix	2: [IH70 + BUD] + IH400	3000	38,7	5,16	98,8	1,7
16	Picomix	2: [IH70 + BUD] + IH400	3000	39,0	5,23	96,2	2,5

Die Anpassungsgüten der Modelle enthalten vier Parametern ( $R^2$ ,  $Q^2$ , die Modellvalidität und die Reproduzierbarkeit), die im Optimalfall den Wert 1 annehmen, welcher mit 100 % gleichzusetzen ist (hier und folgend [145]).  $R^2$  zeigt die Modellanpassung an und besagt, wie gut das Modell die realen Werte widerspiegelt. Dabei sollte der Wert für  $R^2$  mindestens 0,5 betragen, da das Modell sonst nur eine geringe Signifikanz aufweist.  $Q^2$  zeigt die Vorhersagegenauigkeit des Modells an und sollte für ein signifikantes Modell größer als 0,1 und für ein gutes Modell größer als 0,5 sein.  $Q^2$  gilt als der beste und empfindlichste Indikator für ein aussagekräftiges Modell. Zusätzlich sollte der Unterschied zwischen  $R^2$  und  $Q^2$  bei einem guten Modell nicht mehr als 20 % betragen. Wenn die Modellvalidität einen Wert kleiner als 0,25 annimmt, weist das Modell Probleme auf wie z. B. das Vorhandensein von Ausreißern oder ein Transformationsproblem. Ein niedriger Wert kann auch die Folge einer sehr hohen Reproduzierbarkeit sein. Die Reproduzierbarkeit gibt an wie variabel die experimentellen Werte sind und sie sollte größer 0,5 sein. Bei einer sehr hohen Reproduzierbarkeit, also einem

sehr geringen experimentellen Fehler, kann es sein, dass der Fehler des Modells größer ist als der experimentelle Fehler. Daraus resultiert eine künstlich niedrige Modellvalidität. Das resultierende Modell kann also trotz niedriger Validität bei einer hohen Reproduzierbarkeit als sehr gut angesehen werden.

Für die Feinpartikelfraktion konnte eine sehr hohe Anpassungsgüte des Modells festgestellt werden (Abbildung 5-35 A). Alle Parameter zeugten von einem ausgezeichneten Modell ( $R^2 = 0,99$ ,  $Q^2 = 0,97$ , Reproduzierbarkeit = 0,99), lediglich die Modellvalidität war mit 0,22 vergleichsweise niedrig. Der Grund hierfür lag in der zuvor beschriebenen künstlich niedrigen Validität, die durch die hohe Reproduzierbarkeit verursacht wurde. Das spiegelt sich auch in der Auftragung der beobachteten gegen die vorhergesagten Werte wieder (Abbildung 5-36 A). Die beobachteten Werte lagen fast perfekt auf der Linie, was für die hohe Qualität des Modells sprach.

Das erhaltende Modell für die Zielgröße Partikel  $< 5 \mu\text{m}$  konnte ebenfalls als sehr gut bewertet werden (vergleiche hierzu Abbildung 5-35 B und Abbildung 5-36 B). Für die anderen beiden Zielgrößen konnten keine aussagekräftigen Modelle erstellt werden. Dies spiegelte sich sowohl in der schlechten Anpassungsgüte (Abbildung 5-35 C und D) als auch in der unbefriedigenden Vorhersehbarkeit der Werte (Abbildung 5-36 C und D) wider.

Das Koeffizientendiagramm der Feinpartikelfraktion zeigte an, dass bei den gewählten Mischparametern nur ein sehr niedriger, wenn auch signifikanter Einfluss vom Mischer ausging (Abbildung 5-37 A). Für den Turbula<sup>®</sup>-Mischer konnten leicht niedrigere Feinpartikelfraktionen bestimmt werden ( $-1,1 \pm 0,3 \%$ ) als für den Picomix<sup>®</sup> ( $+1,1 \pm 0,3 \%$ ). Angesichts der Tatsache, dass die weiteren Einflussfaktoren, wie die Mischreihenfolge, die Anzahl der Umdrehungen und die Interaktion aus der Mischreihenfolge und der Anzahl der Umdrehungen vergleichsweise große Effekte auf die Feinpartikelfraktion erkennen ließen, konnte davon ausgegangen werden, dass es sich, zumindest bei den gewählten Mischbedingungen, um grundlegende Mechanismen bei ternären Mischungen handelte. Insbesondere, da sich die Ergebnisse mit den zuvorigen Untersuchungen deckten. Für beide Mischer konnte eine große Abhängigkeit der Feinpartikelfraktion von der Mischreihenfolge nachgewiesen werden. Hierbei lieferte die Mischreihenfolge (MR 1), also die Mischreihenfolge, bei der zuerst der Träger und die Lactosefeinanteile zusammen gemischt wurden, die höheren Feinpartikelfraktionen ( $+6,3 \pm 0,3 \%$ ). Die Mischreihenfolge (MR 2) führte zu einer Reduktion der Feinpartikelfraktionen ( $-6,3 \pm 0,3 \%$ ). Der Grund hierfür lag primär in der Absättigung der „active sites“ und wurde in Abschnitt 5.2.1 ausführlich erläutert.

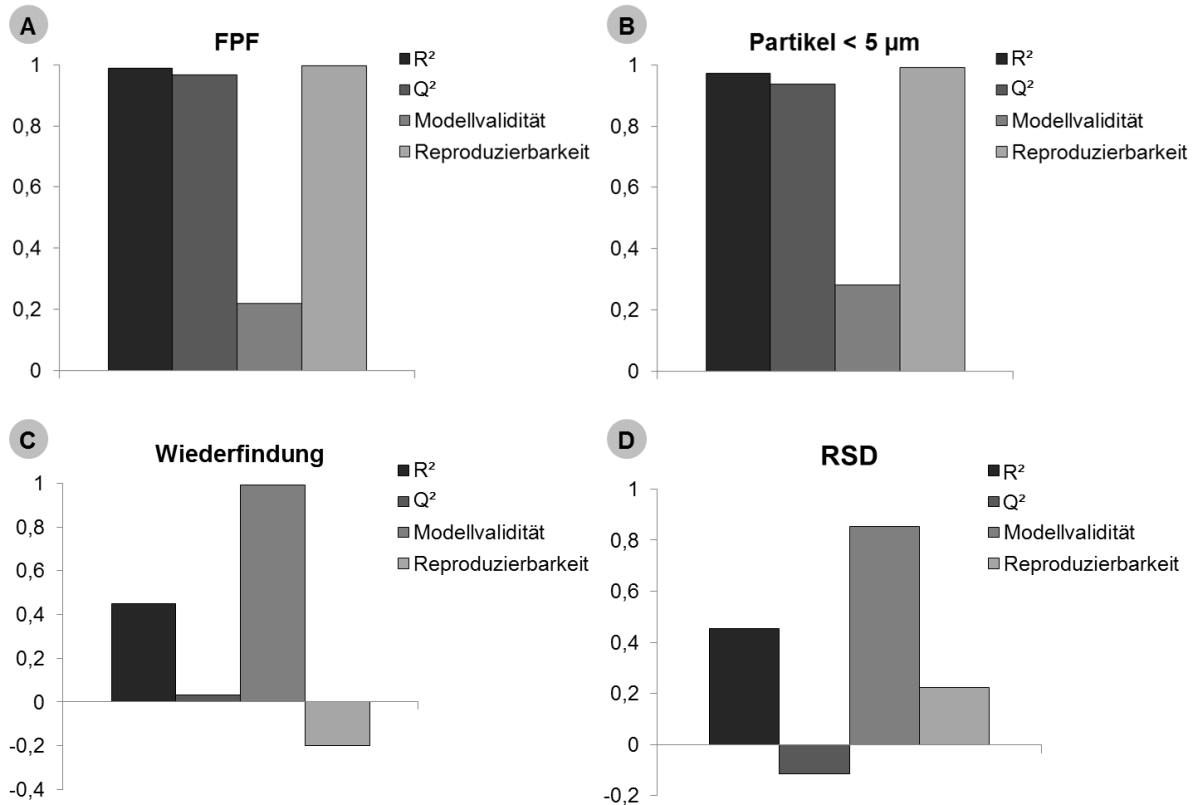


Abbildung 5-35 - Anpassungsgüte der Modelle für die vier untersuchten Zielgrößen durchgeführt mit einer MLR-Methode (MLR = multilineare Regression); (A) Feinpartikelfraktion (FPF), (B) Partikel < 5 µm, (C) Wiederfindung und (D) Homogenität bzw. relative Standardabweichung (RSD).

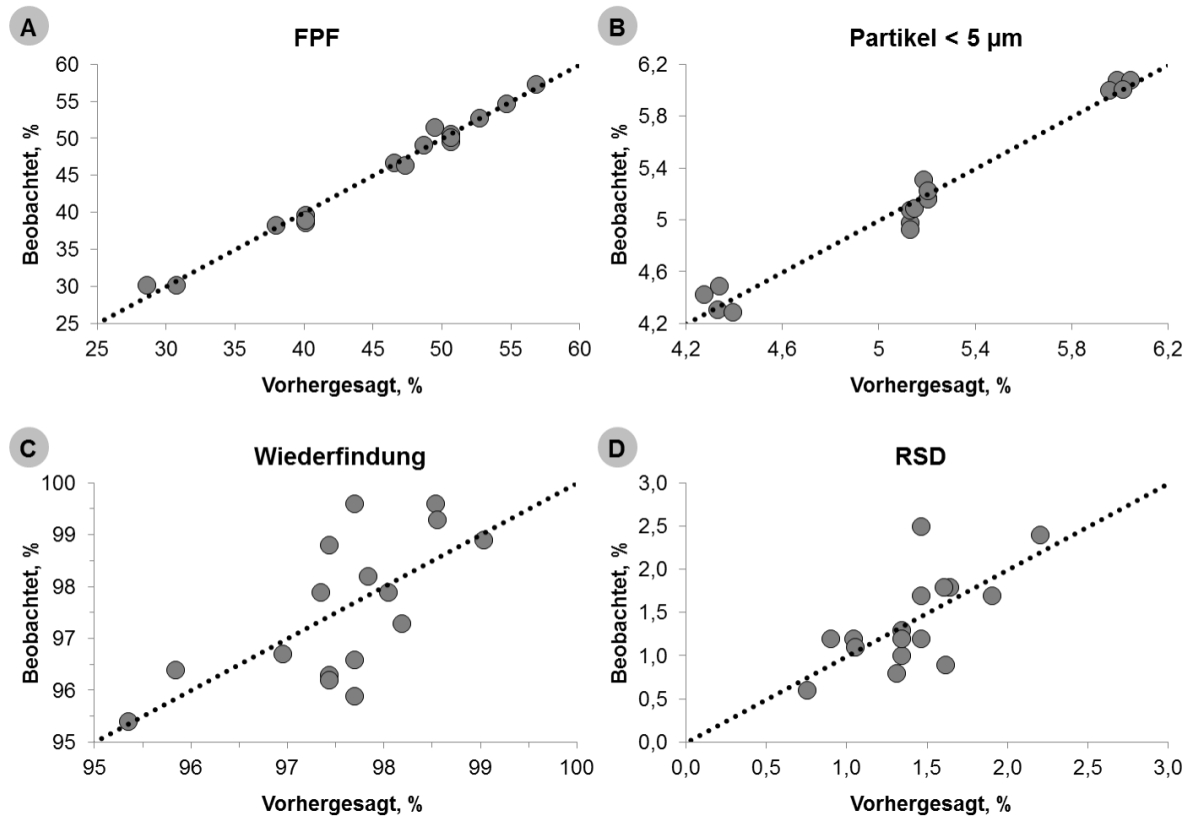
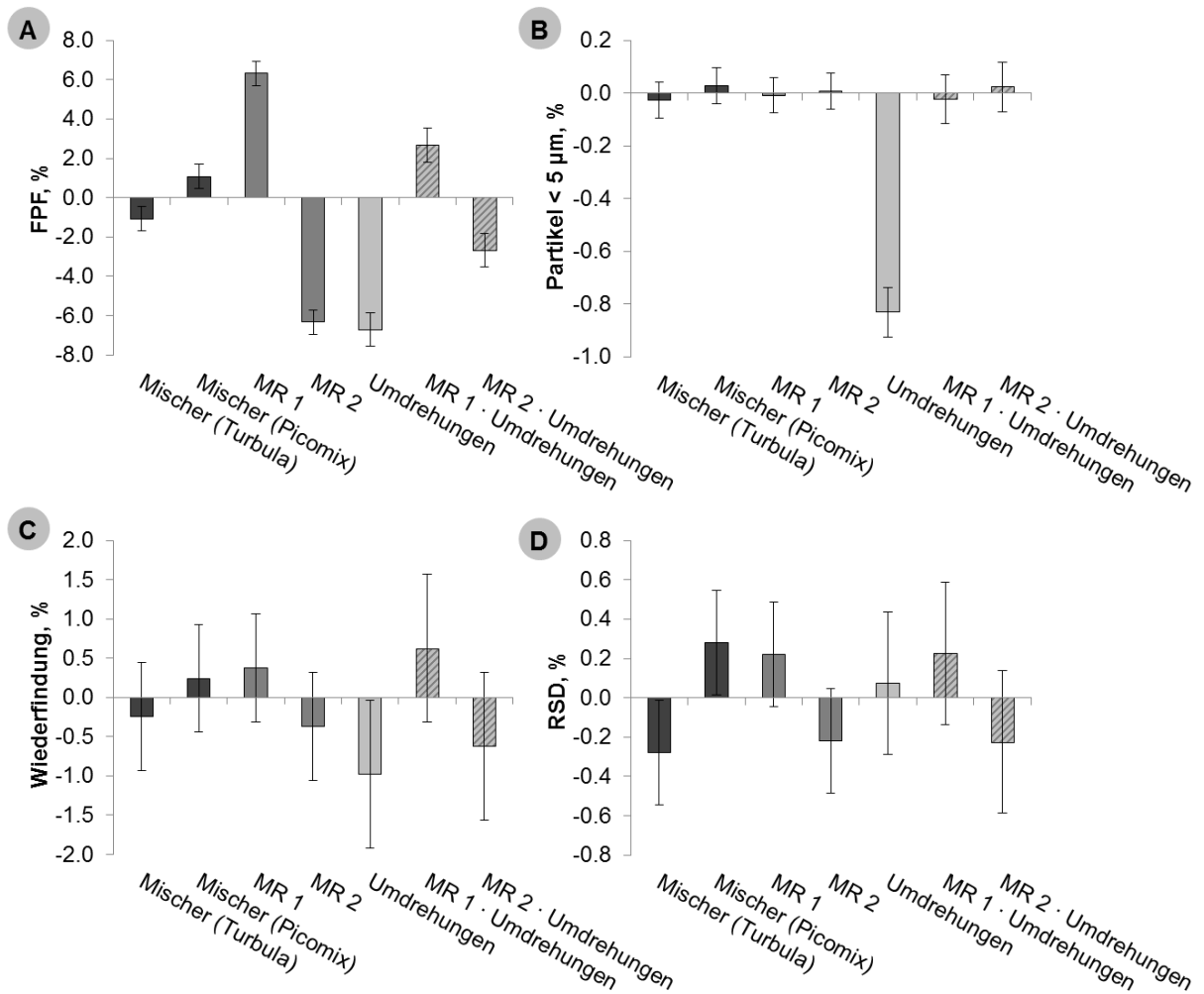


Abbildung 5-36 - Grafische Darstellung der beobachteten gegen vorhergesagten Zielgrößen; (A) Feinpartikelfraktion (FPF), (B) Partikel < 5 µm, (C) Wiederfindung und (D) Homogenität bzw. relative Standardabweichung (RSD).



**Abbildung 5-37 - Koeffizientendiagramme (skaliert und zentriert); dargestellt sind die Regressionskoeffizienten mit Konfidenzintervallen (Konfidenzniveau 0,95); (A) Feinpartikelfraktion (FPF), (B) Partikel < 5 µm, (C) Wiederfindung und (D) Homogenität bzw. relative Standardabweichung (RSD).**

Der größte Einfluss auf die Feinpartikelfraktionen ging von der Anzahl der Umdrehungen aus. Jede Erhöhung der Umdrehungen um eine Faktorstufe führte zu einer deutlichen Reduktion der Feinpartikelfraktion ( $-6,7 \pm 0,4$  %). Die hierfür entscheidenden Prozesse, die in der Regel auf gesteigerte Anpresskräfte zurückgeführt werden konnten, wurden in den Abschnitten 5.2.2.1 und 5.2.2.2 beschrieben. Für die Interaktion aus der Anzahl der Umdrehungen und der Mischreihenfolge konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf die Feinpartikelfraktion nachgewiesen werden. Quadratische Abhängigkeiten waren hingegen nicht vorhanden. Die Fraktion der Partikel kleiner 5 µm zeigte nur eine signifikante Abhängigkeit und das war die Anzahl der Umdrehungen ( $-0,8 \pm 0,1$  %, Abbildung 5-37 B). Auch dieses Ergebnis deckte sich mit den bisherigen Beobachtungen und konnte mit der Zunahme der Anpresskräfte begründet werden, die zu einer vermehrten Abscheidung der feinen Partikel an den Wandungen der Mischer führten. Die Abscheidung des Wirkstoffes äußerte sich auch in dessen geminderten Wiederfindung ( $-1,0 \pm 0,9$  %, Abbildung 5-37 C). Auch wenn für die Zielgröße kein aussagekräftiges Modell erhalten wurde, war die Umdrehungsanzahl der einzige signifikante

Einfluss. Für die Homogenität der Mischungen konnte ebenfalls kein aussagekräftiges Modell bestimmt werden (Abbildung 5-37 D). Die Mischungen, die mit dem Turbula<sup>®</sup>-Mischer hergestellt wurden, zeigten minimal bessere Wirkstoffverteilungen ( $-0,28 \pm 0,26 \%$ ) als die Mischungen, die mit dem Picomix<sup>®</sup> hergestellt wurden ( $+0,28 \pm 0,26 \%$ ). Diese Beobachtung widersprach ebenfalls der Annahme, dass der Picomix<sup>®</sup> aufgrund seines effizienten Mischprinzips zu einer besseren Verteilung des Wirkstoffes auf der Trägeroberfläche führen müsste.

#### 5.2.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In diesem Kapitel wurde dargelegt, wie die Mischreihenfolge die Feinpartikelfraktion von ternären Mischungen beeinflussen konnte. Anhand von zwei unterschiedlichen Trägerlactosen, die sich primär in ihrer Größe und Oberflächenbeschaffenheit unterschieden, wurde gezeigt, dass der größere und rauere Träger eine stärkere Abhängigkeit von der Mischreihenfolge aufwies als der kleinere und glattere Träger. Diese Beobachtung stützte die „active sites“-Theorie, da mithilfe von REM-Bildern gezeigt werden konnte, dass die mikronisierten Pulverbestandteile nach dem Mischen bevorzugt in den Kavitäten der Trägeroberfläche lokalisiert waren und auch nach der Dispergierung in den Vertiefungen verblieben. Zusätzlich waren adhätierende Lactosefeinanteile erkennbar, die größer als der Arzneistoff waren und daher diesen vor dem Einwirken von Anpresskräften schützen konnten.

Die Bedeutung der Mischreihenfolge nahm mit intensivierten Mischbedingungen zu. Sowohl die Erhöhung der Umdrehungsgeschwindigkeit als auch eine Verlängerung der Mischdauer führten zu einer Abnahme der Feinpartikelfraktion. Die Reduktion war jeweils ausgeprägter, wenn der Träger und der Arzneistoff in einem Vormischschritt und die Lactosefeinanteile im zweiten Mischschritt verarbeitet wurden. Neben dem Absättigen von „active sites“ stand in diesem Zusammenhang der Einfluss der Anpresskräfte im Vordergrund. Durch die Berechnung der durch den Mischer in das Pulver eingebrachten Energie war es möglich, die Anpresskräfte zu quantifizieren. Hierbei konnte für die Umdrehungsgeschwindigkeit eine quadratische und für die Mischdauer eine lineare Abhängigkeit gezeigt werden. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die gleiche übertragene Gesamtenergie zu einer vergleichbaren Reduktion der Feinpartikelfraktion führte. IH70 wies im Vergleich zu IH230 eine größere Abhängigkeit von den Mischbedingungen auf. Basierend auf der größeren Masse der Einzelpartikel resultierten für IH70 höhere Anpresskräfte und folglich eine stärkere Reduktion der Feinpartikelfraktion. Die Abnahme der Feinpartikelfraktion fiel beim kleineren Träger geringer aus, sodass bei intensiven Mischbedingungen die Feinpartikelfractionen höher waren als die der Mischungen mit IH70, obwohl mit dem Novolizer<sup>®</sup> ein auf Trägheitskräften basierender Inhalator zum Einsatz kam. Die während des Mischvorganges herrschenden Kräfte zeigten sich nicht nur in der Reduktion der Feinpartikelfraktion, sondern auch in einer

gesteigerten Abscheidung der mikronisierten Bestandteile an den Wandungen des Mixers und in der hieraus resultierenden Reduktion der Arzneistoffwiederfindung.

Wurden die reinen Trägermaterialien für zwei Minuten im Picomix® bei 1500 UpM gemischt, so zeigte insbesondere IH70 eine optisch wahrnehmbare Veränderung der Partikeloberfläche und durch Abrieb in situ generierte Lactosefeinanteile. Diese Beobachtung veranschaulichte den Einfluss der Kräfte, die auf die Trägermaterialien während des Mischvorganges einwirkten.

Abschließend konnte gezeigt werden, dass die erhaltenen Ergebnisse nicht vom verwendeten Mischprinzip abhängig waren. Sowohl mit dem Intensivmischer Picomix® als auch mit dem Turbula®-Mischer konnten für die gewählten Zielgrößen die gleichen Abhängigkeiten aufgezeigt werden. Die Voraussetzung hierfür war eine Normierung der Gesamtumdrehungszahl bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 500 UpM für den Picomix® und 90 Upm für den Turbula®-Mischer.

Aus diesen Ergebnissen ergaben sich die Schlussfolgerungen, dass die Mischungen am besten mit 500 UpM und so kurz wie möglich gemischt werden sollten, um gerade noch eine gute Wirkstoffverteilung zu erzielen. Höhere Umdrehungsgeschwindigkeiten und eine verlängerte Mischdauer führen hingegen aufgrund der höheren Anpresskräfte zu einer Reduktion der Feinpartikelfraktion und Wirkstoffwiederfindung. Außerdem sollten die Lactosefeinanteile stets im Vormischschritt eingearbeitet werden, um die „active sites“ abzusättigen und den Puffereffekt bestmöglich nutzen zu können. Der verwendete Mischertyp spielt bei der Wirkungsweise der Lactosefeinanteile hingegen keine entscheidende Rolle, wenn der Energieeintrag in das Pulver vergleichbar ist. Zu diesem Zweck scheint eine Instrumentalisierung der Mixer mit Messsensoren für die Motorparameter ein vielversprechendes Werkzeug zu sein, da auf diese Weise die auf den Träger wirkenden Anpresskräfte indirekt quantifiziert werden können.

### 5.3 Einfluss der Konzentration an Lactosefeinanteilen

Wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt werden konnte, waren Lactosefeinanteile in der Lage die resultierenden Feinpartikelfractionen der Pulvermischungen signifikant zu verbessern. Das Ausmaß dieses positiven Effektes hing dabei stark von der Konzentration der Lactosefeinanteile ab. Young et al. [66] und Louey et al. [146] konnten jeweils nachweisen, dass die Feinpartikelfractionen von ternären Mischungen durch die Erhöhung der Konzentrationen an Lactosefeinanteilen bis zum Erreichen eines Schwellenwertes gesteigert werden kann. Eine weitere Erhöhung der Lactosefeinanteilkonzentration zog in beiden Fällen eine Reduktion der Feinpartikelfraction nach sich. Die Autoren schlussfolgerten aus diesen Beobachtungen, dass die Lactosefeinanteile bei zu hohen Konzentrationen nicht mehr in der Lage seien, an der Oberfläche der Träger zu adhären und sich eine zweite Phase aus Wirkstoff-Lactosefeinanteil-Agglomeraten ausbilden würde. Diese Agglomerate ließen sich zum einen schlechter dispergieren und zum anderen würden sie zur Segregation neigen, was wiederum zu Stabilitätsproblemen der Mischungen führe [66].

Ein Ziel dieser Arbeit war es daher, eine Methode zu entwickeln, mit der die Konzentration an Lactosefeinanteilen bestimmt werden kann, die den größtmöglichen positiven Effekt auf die Feinpartikelfraction nach sich zieht. In der Literatur sind mehrere Theorien beschrieben, in denen ein Zusammenhang zwischen den physikochemischen Eigenschaften der Mischungen und der resultierenden Feinpartikelfractionen hergestellt werden konnten. Saleem et al. waren in der Lage eine negative Beziehung zwischen der Oberflächenenergie der Träger und der Dispergierfähigkeit der Mischungen nachzuweisen [134]. Le et al. konnten hingegen einen linearen Zusammenhang zwischen der Luftpermeabilität der Mischungen nach Blaine und den resultierenden Feinpartikelfractionen feststellen [147]. Beide Methoden sind, abgesehen davon, dass sie nur für binäre Systeme ihre Gültigkeit gezeigt haben, mit einigen Nachteilen verbunden. Die Messung der Oberflächenenergie ist eine sehr zeitintensive Methode und die Bestimmung der Luftpermeabilität nach Blaine wird vom jeweiligen Bediener beeinflusst, da die Porosität des Pulvers vor jeder Messung manuell eingestellt werden muss [148]. Eine von Cordts et al. durchgeführte Studie beschäftigte sich ebenfalls mit der Luftpermeabilität von Pulvermischungen, jedoch wurde hierzu das FT4-Pulverrheometer genutzt [113]. Der Vorteil an dieser Methode besteht darin, dass es sich um einen automatisierten Test handelt, der weitgehend unabhängig vom Bediener ist [114]. Im Gegensatz zu Le et al. konnten die Autoren jedoch keine Korrelation zu den entsprechenden Feinpartikelfractionen nachweisen. Dennoch gab es einen Zusammenhang zwischen der gemessenen Permeabilität und dem Gehalt an feiner Lactose in ternären Mischungen. Für die aerodynamische Charakterisierung kam in dieser Studie das sogenannte „Rack“ zum Einsatz, ein an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel entwickeltes Applikationssystem, das über keine Dispergier-elemente verfügt und daher

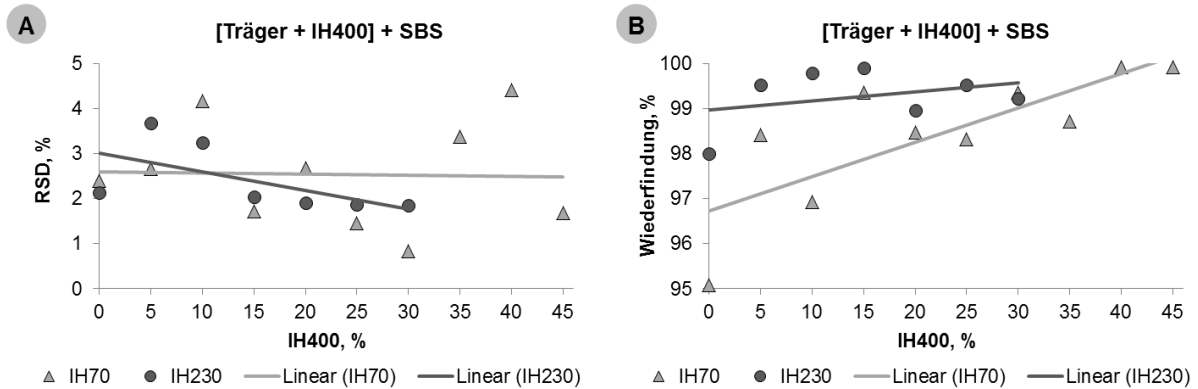


nur sehr schwache Separationskräfte erzeugt [67]. Die unzureichende Dispergierung der Pulvermischungen könnte möglicherweise dazu geführt haben, dass sich die Unterschiede in der Permeabilität nicht auf das Dispergierverhalten der Mischungen auswirkten. Eine Messung der Fluidisierungsenergie zeigte ebenfalls Abhängigkeiten von der Konzentration an Lactosefeinanteilen, doch erneut ergab sich keine Korrelation zu der Feinpartikelfraktion. In Gegensatz zu Cordts et al. war Price in der Lage, einen Zusammenhang zwischen der Fluidisierungsenergie, die ebenfalls mit dem FT4-Pulverrheometer bestimmt wurde, und Mischungen, die einen unterschiedlichen Gehalt an intrinsischen Lactosefeinanteilen beinhalteten, festzustellen [63]. Der Autor schlussfolgerte, dass mit zunehmender Fluidisierungsenergie einer Mischung die resultierende Feinpartikelfraktion ansteige. Infolge des Umstands, dass Price mit vergleichsweise niedrigen Konzentrationen an Lactosefeinanteilen gearbeitet hat und Cordts et al. zeigen konnten, dass die Fluidisierungsenergie keine lineare Abhängigkeit vom Gehalt an feiner Lactose aufwies [113], muss diese generelle Annahme jedoch in Frage gestellt werden.

Aufgrund der vielversprechenden Erkenntnisse der beiden letztgenannten Studien wurden Mischungen, bestehend aus IH70 oder IH230, in 5 % (M/M)-Schritten ansteigenden Konzentrationen an Lactosefeinanteilen (IH400) und dem Modellarzneistoff Salbutamolsulfat (1,5 % M/M) hergestellt und anschließend mit dem FT4-Pulverrheometer vermessen. Hierbei wurden sowohl die Permeabilität als auch die Fluidisierungsenergie der Mischungen bestimmt. Zusätzlich wurde getestet wie sich der Zusatz an feiner Lactose auf die konditionierte Schüttdichte (CBD) und die Dosierfähigkeit auswirkte. Die Studie wurde mit zwei Trägern durchgeführt, da angenommen wurde, dass die optimale Konzentration an Lactosefeinanteilen in erster Linie von den Eigenschaften des Trägers abhängig sein müsste (vergleiche hierzu Abschnitt 5.2.1). Um die Robustheit der entwickelten Methoden zu zeigen, kamen mit dem Novolizer<sup>®</sup> und dem Cyclohaler<sup>®</sup> für die aerodynamische Charakterisierung zwei Inhalatoren zum Einsatz, die auf unterschiedlichen Dispergierprinzipien beruhten (vergleiche Abschnitt 3.2). Zusätzlich wurden die rheologischen Prüfungen in gleicher Weise auch mit Mischungen ohne Wirkstoff, sogenannten Placebomischungen, durchgeführt, damit der Einfluss des Arzneistoffes geprüft werden konnte.

Alle Mischungen verfügten über eine akzeptable Wirkstoffverteilung (alle RSD < 4,4 %) und -wiederfindung (alle > 95,1 %, Abbildung 5-38). Dabei waren für die Homogenität der Mischungen keine klaren Abhängigkeiten von der Konzentration an IH400 oder dem verwendeten Träger ersichtlich (A). Im Gegensatz hierzu war mit steigendem Gehalt an IH400 ein Anstieg der Arzneistoffwiederfindung zu beobachten (B). Dieser Anstieg war für die Mischungen mit IH70 ausgeprägter und konnte damit erklärt werden, dass der größere Träger IH70 zu stärkeren Anpresskräften führte und es daher bei niedrigen Konzentrationen an IH400 zu einer höheren Abscheidung des Wirkstoffes an den Wandungen des Mischers kam

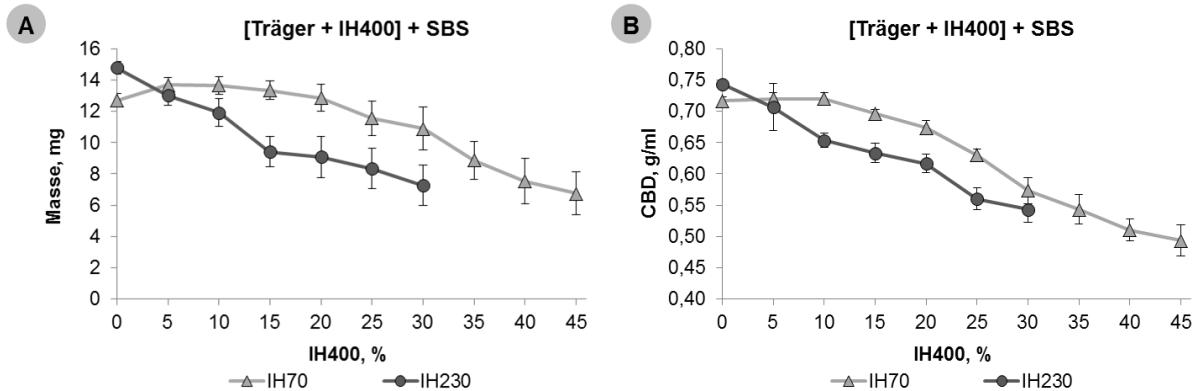
(vergleiche Abschnitt 5.2). Durch die Zugabe der feinen Lactose im ersten Mischschritt wurden die Wandungen des Mixers abgesättigt, wodurch die Abscheidung vom Wirkstoff im zweiten Mischschritt reduziert werden konnte. Je höher der Gehalt an IH400 war, desto besser war die Absättigung der Wandungen.



**Abbildung 5-38 - Darstellung der relativen Standardabweichung (A) und der Arzneistoffwiederfindung (B) für die mit zwei Trägermaterialien und dem Arzneistoff Salbutamolsulfat hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

Die Abbildung 5-39 A verdeutlicht, wie sehr die Dosierfähigkeit und somit die Fließfähigkeit des Pulvers von den Eigenschaften des Trägers abhängig waren. Der größere Träger, welcher über eine raue, mit vielen Kavitäten versehene Oberfläche verfügte, zeigte nach einem geringen Anstieg bis zu einer Konzentration von 15 % (M/M) keine Veränderung der abgeteilten Pulvermenge (von  $12,7 \pm 0,4$  mg bis hin zu  $13,3 \pm 0,6$  mg). Außerdem war die Variabilität der Dosis vergleichsweise gering. Die konditionierte Schüttdichte der Mischungen (Abbildung 5-39 B) veränderte sich in diesem Bereich ebenfalls kaum (von  $0,72 \pm 0,01$  g/ml auf  $0,70 \pm 0,01$  g/ml). Dieser Sachverhalt ließ sich damit erklären, dass die mikronisierten Bestandteile in erster Linie in den Kavitäten bzw. Poren der Trägersoberfläche adhärten. Erst nachdem diese aufgefüllt waren, kam es zu einer stetigen Verschlechterung der Dosierfähigkeit, die sich sowohl in einer geringeren Dosis (Minimum  $6,8 \pm 1,4$  mg) als auch in einer höheren Variabilität äußerte. Zusammen mit dem Abfall der konditionierten Schüttdichte (Minimum  $0,49 \pm 0,03$  g/ml) deutete dies auf ein schlechteres Fließverhalten der Mischungen hin, das durch die hohen interpartikulären Kräfte der feinen Lactose verursacht wurde. Für die Mischungen mit dem kleineren und glatteren Träger IH230 ließen sich sehr ähnliche Abhängigkeiten beobachten, jedoch fand hier eine nahezu lineare Verschlechterung der Dosierfähigkeit über den gesamten beobachteten Bereich statt. In Gegensatz zu IH70 verfügte IH230 über nur wenige Kavitäten, die mit mikronisierten Bestandteilen aufgefüllt werden konnten, weshalb sich der Lactosefeinanteil direkt auf der gesamten Oberfläche verteilte und die Fließfähigkeit herabsetzte. Insgesamt konnte für die Mischungen mit IH230 eine Verschlechterung der abgeteilten Dosis von  $14,8 \pm 0,4$  mg auf  $7,3 \pm 1,3$  mg ermittelt werden. Die konditionierte Schüttdichte sank entsprechend von  $0,74 \pm 0,01$  g/ml auf  $0,54 \pm 0,02$  g/ml.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde für die aerodynamische Charakterisierung der Mischungen je Dosis  $10 \pm 1$  mg Pulver direkt in den Kanal vor dem Zyklon des Novolizers® gegeben, um mögliche Einflüsse durch Dosierschwankungen zu minimieren. Für den Cyclohaler wurden Kapseln mit ebenfalls  $10 \pm 1$  mg Pulver befüllt.

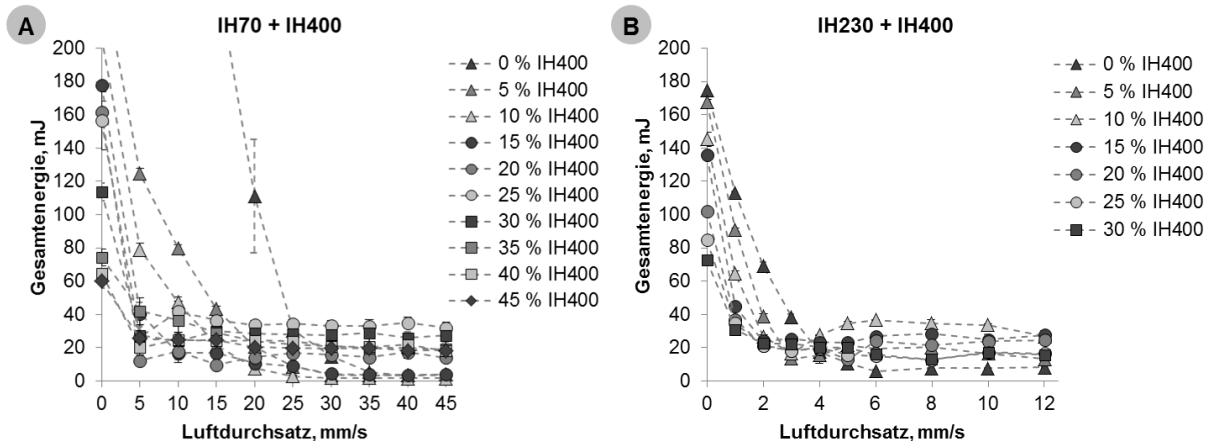


**Abbildung 5-39 - Darstellung der vom Novolizer® abgeteilten Masse (A) und der konditionierten Schüttdichte (B) für die mit zwei Trägermaterialien und dem Arzneistoff Salbutamolsulfat hergestellten interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

### 5.3.1 Messung der Fluidisierungsenergie

Die Form, die Oberflächenstruktur, die Größe und die Dichte der einzelnen Partikel beeinflussen, wie effektiv ein Pulver von der Luft durchströmt werden kann. Allerdings ist die Kohäsion oftmals der wichtigste Einflussfaktor [112]. Während des Belüftungsversuches werden die Pulverteilchen idealerweise durch den Luftstrom voneinander getrennt, was zu einer Abnahme der interpartikulären Kräfte führt. Wie beispielsweise anhand der Placebomischungen gezeigt werden kann (Abbildung 5-40), nahm die Energie, die das Blatt des Rührers benötigte, um die Partikel zu verdrängen, mit steigendem Luftdurchsatz ab. Die Reduktion der gemessenen Gesamtenergie mit steigendem Anteil an IH400 im nicht fluidisierten Zustand konnte damit erklärt werden, dass die feinen Lactosepartikel die Unebenheiten der Trägeroberfläche auffüllten, was zu einer geringeren Reibung zwischen den Partikeln führte. Zudem veränderten die Lactosefeinanteile die Scherzone des Blattes, wenn dieses durch das Pulver glitt [116]. Ohne den Zusatz von IH400 entstand eine größere Scherzone, weil die Partikel die Bewegungsenergie besser aufeinander übertragen konnten. Der Zusatz von IH400 führte hingegen zur Ausbildung von Agglomeraten, die sich durch eine niedrige Packdichte und Lufteinschlüsse auszeichneten. Dies hatte wiederum eine schlechtere Übertragung der Bewegungsenergie zur Folge, wodurch sich die Scherzone verkleinerte und die resultierende Gesamtenergie, die das Blatt benötigte um das Pulver zu verdrängen, abnahm. Zusätzlich war ersichtlich, dass mit steigendem Gehalt an IH400 ein niedrigerer Luftdurchsatz benötigt wurde, um das Pulver vollständig zu fluidisieren. Sobald die

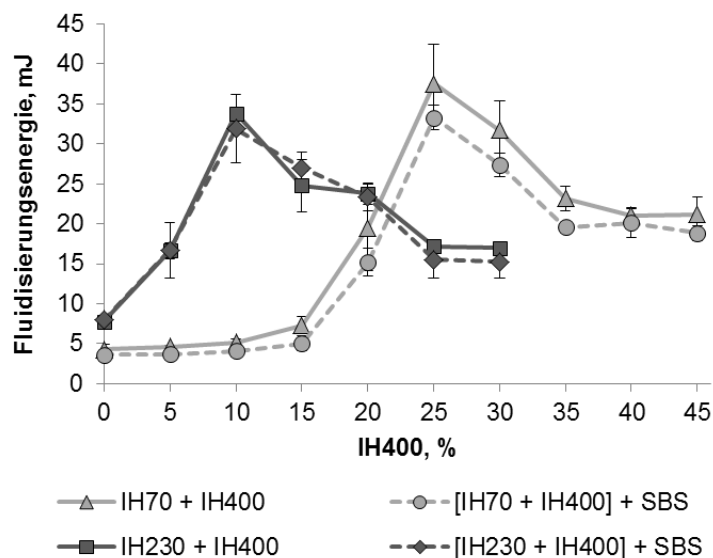
vollständige Fluidisierung des Pulvers eintrat, kam es zu keiner weiteren Veränderung der gemessenen Gesamtenergie.



**Abbildung 5-40 - Während des Belüftungsversuches gemessene Gesamtenergie in Abhängigkeit vom Luftdurchsatz; getestet wurden die Placebomischungen mit IH70 (A) und IH230 (B) als Träger mit steigenden Konzentrationen an IH400.**

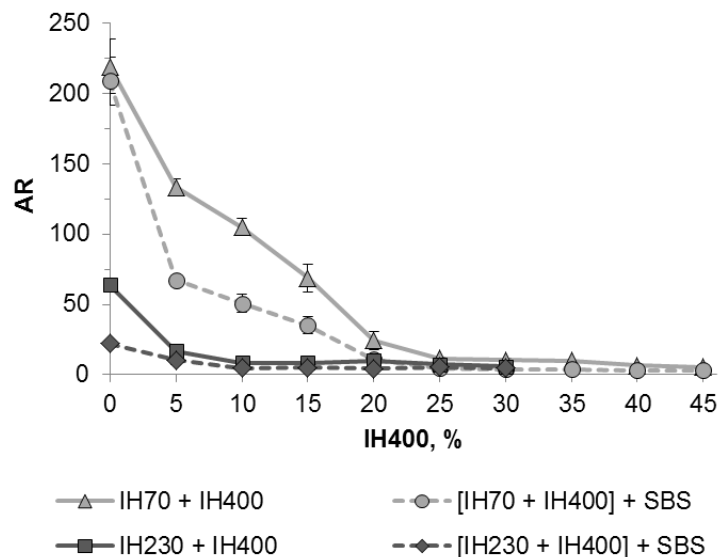
Die Höhe des jeweiligen Plateaus, also die Fluidisierungsenergie, hing direkt von der Konzentration der Lactosefeinanteile ab (Abbildung 5-41). Im fluidisierten Zustand war die Scherzone von geringer Bedeutung, da die Partikel im Optimalfall voneinander separiert vorlagen und die Partikel folglich kaum Bewegungsenergie aufeinander übertragen konnten. Mit steigendem Anteil an IH400 kam es zur Ausbildung von stabilen Agglomeraten, bestehend aus feinen Partikeln und dem Träger. Aufgrund ihrer, im Vergleich zu den Einzelpartikeln, größeren Masse und ihrer Kohäsivität, boten die Agglomerate dem Blatt des Rührers einen größeren Widerstand, weshalb sich die Fluidisierungsenergie erhöhte. Sowohl für IH230 als auch für IH70 ließ sich diese Beobachtung machen, wobei der Anstieg der Fluidisierungsenergie für die Mischungen mit IH230 unmittelbar zu verzeichnen war, während er bei den Mischungen mit IH70 erst nach einem Zusatz von 15 % (M/M) IH400 eintrat. Wie bereits bei der Dosierfähigkeit als auch bei der konditionierten Schüttdichte konnte die gleichbleibende Fluidisierungsenergie auf die Oberflächenbeschaffenheit des Trägers zurückgeführt werden. In diesem Konzentrationsbereich wurden primär die Vertiefungen der Trägeroberfläche von IH70 aufgefüllt, während der Rest der Oberfläche kaum mit Lactosefeinanteilen beladen wurde. Aus diesem Grund kam es zu keiner Änderung der zwischen den Trägerpartikeln herrschenden Kräfte und folglich blieb die Fluidisierungsenergie ebenfalls unverändert. Im Vergleich zu IH70 verfügte IH230 kaum über Kavitäten und obendrein enthielt es intrinsische Lactosefeinanteile, weshalb es zu einem direkten Anstieg der Fluidisierungsenergie kam. Ab einem bestimmten Gehalt an feiner Lactose waren die Oberflächen der Träger komplett abgesättigt. Die maximale Fluidisierungsenergie und somit auch die maximale Absättigung der Oberfläche wurde für die Mischungen mit IH70 bei 25 % (M/M) IH400 erreicht. Für die Mischungen mit IH230 konnte dies bereits bei 10 % (M/M) IH400 beobachtet werden. Die Höhe der maximalen Fluidisierungsenergie zeigte keine

Abhängigkeit vom jeweiligen Träger. Der Anstieg der Fluidisierungsenergie von  $3,6 \pm 0,5$  mJ auf  $33,2 \pm 1,6$  mJ für die ternären Mischungen mit IH70 und von  $7,9 \pm 0,3$  mJ auf  $31,8 \pm 4,3$  mJ für die entsprechenden Mischungen mit IH230 war jedoch jeweils höchst signifikant. Nach dem Erreichen der maximalen Fluidisierungsenergie bildete sich eine zweite Phase aus agglomerierten feinen Teilchen (Lactosefeinanteile und Wirkstoff). Diese Agglomerate waren nicht mehr in der Lage an den Trägern zu adhären. Da sie dem Blatt des Rührers weniger Widerstand boten als Agglomerate aus Lactosefeinanteilen und Träger, sank folglich die Fluidisierungsenergie. Interessanterweise zeigten die Placebomischungen und die ternären Mischungen die gleichen Kurvenverläufe. Der Einfluss des Wirkstoffes auf das Fluidisierungsverhalten war also äußerst gering und in der Regel nicht signifikant. Hieraus resultierte der große Vorteil, dass die Placebomischungen für Screeningversuche genutzt werden könnten und deshalb kein teurer Wirkstoff verbraucht werden müsste. An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass die Agglomeratstärke und folglich die Fluidisierungsenergie eventuell vom verwendeten Modellarzneistoff beeinflusst werden. Arzneistoffe mit einem niedrigen Kohäsions-Adhäsions-Verhältnis (CAB) wie z. B. Salbutamolsulfat neigen dazu, große Agglomerate in Kombination mit Lactosefeinstoffen zu bilden [92,149]. Im Gegensatz dazu formen Arzneistoffe mit einem hohen CAB-Verhältnis (z. B. Budesonid) kleine Agglomerate. Inwieweit der Arzneistoff die Ergebnisse beeinflussen kann, müsste daher in weiteren Versuchen geprüft werden.



**Abbildung 5-41 - Darstellung der Fluidisierungsenergie der wirkstofffreien und ternären Mischungen mit IH70 und IH230 als Träger in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

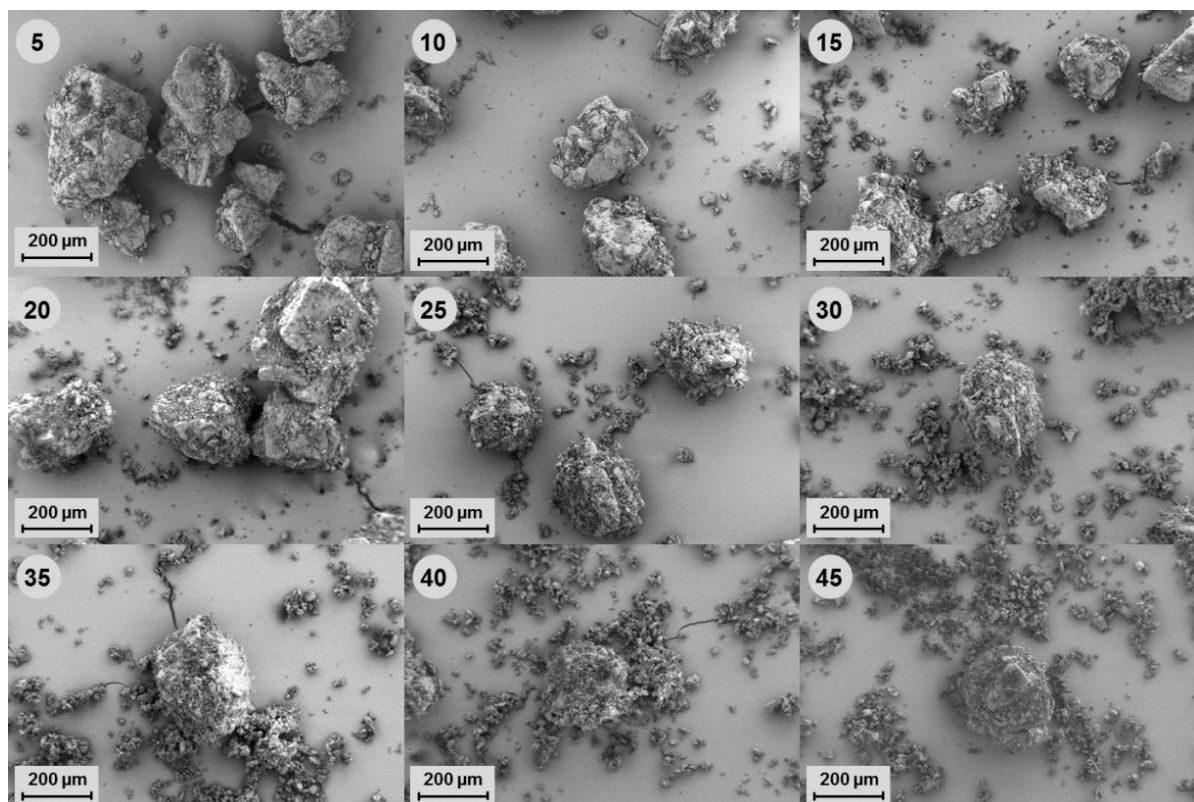
Die Auswertung der jeweiligen Belüftungsverhältnisse lieferte im Vergleich zu der Fluidisierungsenergie sehr ähnliche Ergebnisse (Abbildung 5-42), was die Interpretation der durch den Belüftungstest generierten Ergebnisse generell erleichterte. Die ternären Mischungen mit IH70 erreichten ein Belüftungsverhältnis von  $4,7 \pm 0,3$  bei einem Gehalt von 25 % (M/M) IH400. Mit steigendem Anteil an IH400 veränderte sich das Belüftungsverhältnis jedoch kaum noch. Bei 45 % (M/M) IH400 betrug es  $3,1 \pm 0,3$ , während es bei 20 % (M/M) IH400 noch bei  $10,7 \pm 0,8$  lag. Für die ternären Mischungen mit IH230 erreichten die Belüftungsverhältnisse ab 10 % (M/M) IH400 ein niedriges Niveau von  $4,6 \pm 0,8$ , das sich anschließend nicht mehr signifikant veränderte. Der Beginn eines Plateaus mit niedrigen Belüftungsverhältnissen stimmte also mit den jeweiligen Maxima der Fluidisierungsenergie überein. Indem es zu einer vollständigen Absättigung der Trägeroberfläche kam, bildeten sich Agglomerate aus Träger und Lactosefeinanteilen, die aufgrund ihrer Luftpinschlüsse dem Blatt des Rührers im nicht-fluidisierten Zustand lediglich einen geringen Widerstand boten. Das Ausbilden von weiteren Agglomeraten, in diesem Fall aus reinen Lactosefeinanteilen, wirkte sich nur geringfügig auf das Belüftungsverhältnis aus, weil die zwischen den Trägerpartikeln auftretenden Kräfte im nicht-fluidisierten Zustand den ausschlaggebenden Faktor darstellten. Somit ließen sich auch die anfänglich höheren Belüftungsverhältnisse für die Mischungen mit IH70 erklären. Aufgrund der mechanischen Verzahnung der Trägerpartikel und der größeren Scherzonen wurden höhere Gesamtenergien im nicht-fluidisierten Zustand gemessen, woraus sich folglich die höheren Belüftungsverhältnisse ergaben (vergleiche hierzu Abbildung 5-40).



**Abbildung 5-42 - Darstellung des Belüftungsverhältnisses (AR) der wirkstofffreien und ternären Mischungen mit IH70 und IH230 als Träger in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

Die Plateaus der Belüftungsverhältnisse von den ternären Mischungen und den Placebomischungen unterschieden sich ebenfalls nur geringfügig. Die Unterschiede zwischen den Mischungen mit und ohne Wirkstoff, die vor dem Ausbilden der Plateauphase auftraten, deuteten darauf hin, dass der Arzneistoff insbesondere bei geringen Anteilen an kleinen Partikeln in den Mischungen den Blattwiderstand verringerte. Dieser Effekt tritt allgemein auf, wenn keine Luft durch das Pulver geleitet wird, da die kleinen Partikel zu einer Art Kugellagereffekt führen und somit die Reibung zwischen den größeren Partikeln verringern können [116].

Die von den ternären Mischungen angefertigten REM-Bilder bekräftigten die bisherigen Untersuchungsergebnisse (Abbildung 5-43 und 5-44). Während bei den Mischungen mit IH70 als Träger anfangs kaum Lactosefeinanteile sichtbar waren, die nicht an den Trägerpartikeln hafteten, zeigten die REM-Bilder ab Konzentrationen von 20 % (M/M) IH400 eine Vielzahl von nicht-adhätierenden Lactosefeinanteilen. Ab einem Gehalt von 30 % (M/M) war eine zweite Phase, bestehend aus feiner Lactose und Wirkstoff, die nicht am Träger adhätiert, deutlich sichtbar. Für die Mischungen mit IH230 als Träger war diese Phase aus nicht-adhätierenden Lactosefeinanteilen bereits ab einer Konzentration von 10 % (M/M) IH400 wahrnehmbar.



**Abbildung 5-43 - REM-Bilder der interaktiven Mischungen mit IH70 als Träger; die jeweilige Zahl entspricht der Konzentration an IH400 in % (M/M); dargestellt ist die 50-fache Vergrößerung.**

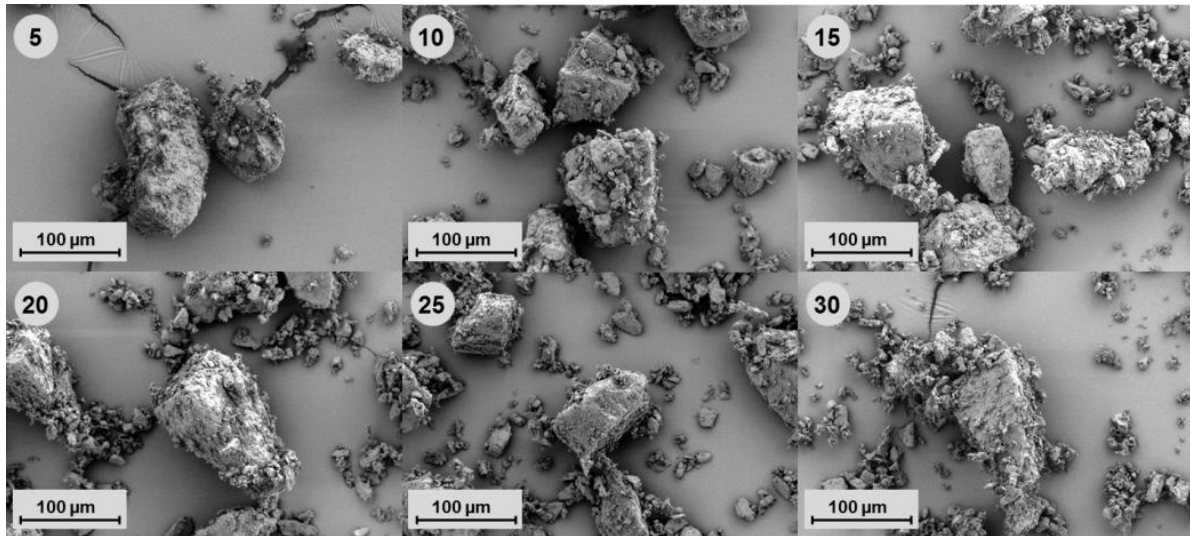


Abbildung 5-44 - REM-Bilder der interaktiven Mischungen mit IH230 als Träger; die jeweilige Zahl entspricht der Konzentration an IH400 in % (M/M); dargestellt ist die 100-fache Vergrößerung.

### 5.3.2 Messung der Permeabilität

Die Permeabilität wird sowohl von der Porosität als auch von der Form der Partikel beeinflusst und ist ein Maß für den Partikelzwischenraum im Pulver [114]. Je höher die angewandte Normalspannung war, desto kleiner war in der Regel auch die gemessene Permeabilität (Abbildung 5-45). Die Ergebnisse des Permeabilitätstestes zeigten für jede angewandte Normalspannung eine deutliche Korrelation zum Gehalt an IH400. Deshalb wird im Folgenden zur besseren Veranschaulichung nur noch die gemessene Permeabilität bei einer Normalspannung von 15 kPa betrachtet (Abbildung 5-46).

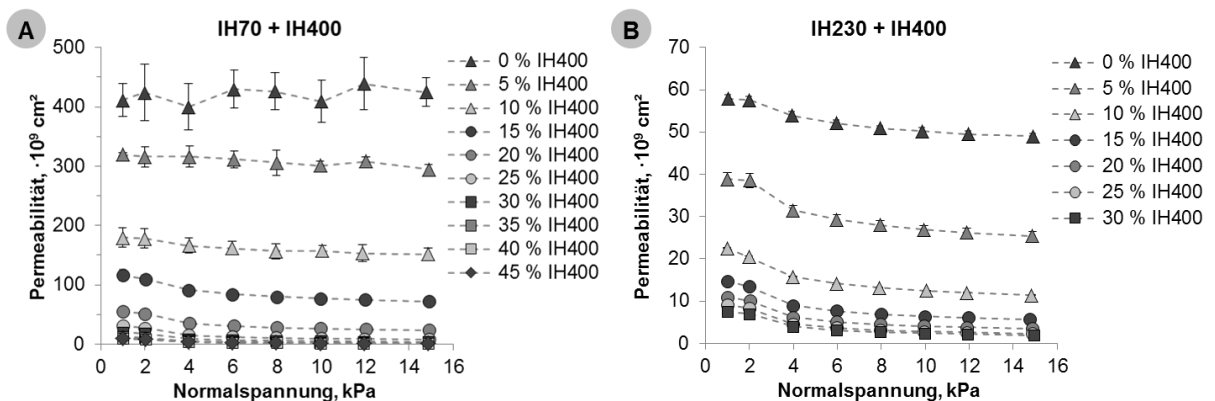
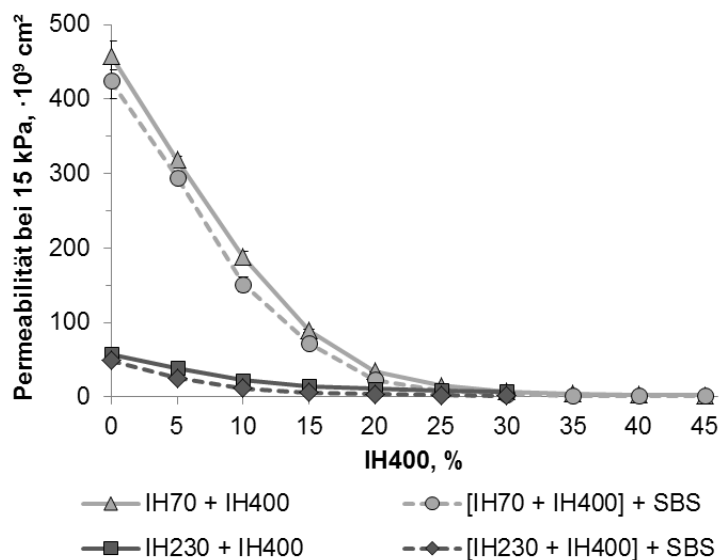


Abbildung 5-45 - Permeabilität in Abhängigkeit von der Normalspannung; getestet wurden die Placebomischungen mit IH70 (A) und IH230 (B) als Träger mit steigenden Konzentrationen an IH400.

Wie zu erwarten nahm die Permeabilität aller Mischungen mit steigendem Gehalt an IH400 ab, weil die feinen Partikel die interpartikulären Zwischenräume auffüllten. Infolgedessen führte die Kompression des Pulvers zu einer Erhöhung des Luftwiderstandes, was wiederum einer verringerten Permeabilität entsprach. Nach der Zugabe von 25 % (M/M) feiner Lactose sank die Permeabilität der Mischungen mit IH70 auf einen Wert von  $8,0 \pm 0,3 \cdot 10^9 \text{ cm}^2$ .



Anschließend verringerte sich die Permeabilität nur noch geringfügig. Die Mischungen mit dem kleineren und glatteren Träger IH230 zeigten von Anfang an eine geringere Luftdurchlässigkeit. Nach der Zugabe von 10 % (M/M) IH400 sank die Permeabilität auf das gleiche niedrige Niveau wie die Permeabilität der Mischungen mit dem größeren Träger nach der Zugabe von 25 % (M/M) IH400 ( $11,4 \pm 0,4 \cdot 10^9 \text{ cm}^2$ ). Die weitere Erhöhung des Anteils an feiner Lactose hatte, wie schon beim größeren Träger, nur einen geringen Effekt auf die Permeabilität. Erneut zeigten die Placebomischungen und die ternären Mischungen nahezu identische Kurvenverläufe. Aufgrund des durch den Arzneistoff bedingten höheren Anteils an feinen Teilchen waren die Werte der ternären Mischungen jedoch teilweise signifikant niedriger als die entsprechenden Werte der Placebomischungen. Dies sprach für die Sensitivität dieser automatisierten Prüfmethode, welche sich zusätzlich durch die geringe Variabilität der Messwerte auszeichnete.



**Abbildung 5-46 - Darstellung der Permeabilität bei 15 kPa der wirkstofffreien und ternären Mischungen mit IH70 und IH230 als Träger in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

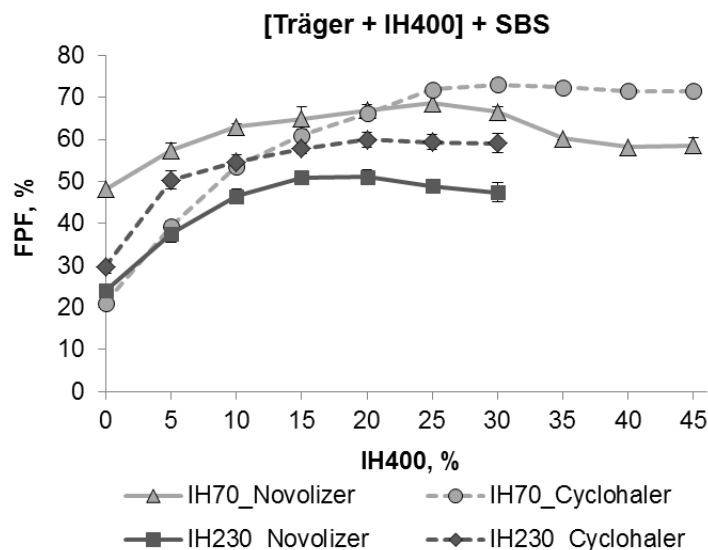
### 5.3.3 Messung des Dispergierverhaltens

Im Vergleich zu den binären Mischungen konnten die Feinpartikelfractionen durch den Zusatz von IH400 deutlich erhöht werden (Abbildung 5-47). Hierbei zeigten sich sowohl Abhängigkeiten vom jeweiligen Inhalator als auch vom Träger.

Die aerodynamische Charakterisierung, die mit dem Novolizer® als Applikationssystem durchgeführt wurde, ergab durchweg höchst signifikant höhere Feinpartikelfractionen, wenn IH70 als Träger für die Pulvermischungen diente. Wie bereits schon für die Mischungen mit Budesonid als Modellarzneistoff gezeigt werden konnte (vergleiche Kapitel 5.2), beruhte dieser Effekt in erster Linie darauf, dass der Novolizer® ein auf Trägheitskräften basierender Inhalator ist. Für die Mischungen mit IH70 als Träger wurde, beginnend bei einer

Feinpartikelfraktion von  $48,2 \pm 0,8$  %, bei einem Gehalt von 25 % (M/M) IH400 eine maximale Feinpartikelfraktion von  $68,6 \pm 1,6$  % nachgewiesen. Der weitere Zusatz von IH400 zog hingegen eine Reduktion der Feinpartikelfraktion nach sich. Für den kleineren Träger konnte die Feinpartikelfraktion von  $24,0 \pm 0,7$  % auf maximal  $51,0 \pm 1,2$  % bei einem Zusatz von 15 % (M/M) IH400 gesteigert werden. Auch in diesem Fall führte eine weitere Erhöhung des Lactosefeinanteils zu einem Abfall der Feinpartikelfraktion.

Generell konnte der Anstieg der Feinpartikelfraktion mit einer Absättigung der „active sites“, dem Puffereffekt, einer Veränderung des Fluidisierungsverhaltens und der Bildung von Wirkstoff-Lactosefeinanteil-Agglomeraten erklärt werden. Aufgrund des parallelen Auftretens aller vier Mechanismen war es jedoch schwierig eine Gewichtung vorzunehmen. Allerdings müsste der Einfluss des Puffereffektes bei diesem Versuchsaufbau von geringer Bedeutung gewesen sein, da IH400 immer im ersten Mischschritt hinzugegeben wurde und somit ständig größere Lactosefeinanteile in der Lage waren den Arzneistoff vor Anpresskräften zu schützen. Solange die Kavitäten der Trägeroberflächen noch nicht vollständig mit feiner Lactose aufgefüllt waren, konnte angenommen werden, dass in diesen Konzentrationsbereichen die Absättigung der „active sites“ von besonderer Bedeutung war. Nach dem Auffüllen der Kavitäten wurde ein Anstieg der Fluidisierungsenergie ausgemacht. Dieses veränderte Fluidisierungsverhalten konnte auf die Bildung von Agglomeraten aus Wirkstoff und feiner Lactose zurückgeführt werden und war folglich bei hohen Konzentrationen an feiner Lactose von übergeordneter Bedeutung. Gerade letzteres, also die Bildung von Agglomeraten, wird daher im Folgenden ausführlich diskutiert.



**Abbildung 5-47 - Darstellung der Feinpartikelfraktion (FPF) der ternären Mischungen mit IH70 und IH230 als Träger, die mit dem Novolizer® und dem Cyclohaler® getestet wurden, in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

Wie die Abbildung 5-48 zeigt, kam es durch den Zusatz von IH400 primär zu einer Abnahme der Wirkstoffdeposition im Vorabscheider. Insbesondere die Depositionsprofile, bei denen der Novolizer® als Inhalator genutzt wurde, zeigten, dass nach dem Erreichen eines Minimums die Vorabscheiderdeposition wieder zunahm. Sehr wahrscheinlich beruhte dieser Anstieg auf der Abscheidung von Agglomeraten aus Wirkstoff und feiner Lactose, die so groß und stabil waren, dass sie dem Luftstrom bereits im Vorabscheider nicht mehr folgen konnten. Die REM-Bilder (Abbildung 5-43) unterstützen diese Vermutung, da die Beladung des Trägers mit feiner Lactose in diesen Konzentrationsbereichen insgesamt sehr hoch war und ein großer Teil der feinen Lactose nicht mehr am Träger adhärte, sondern eine zweite Phase aus reinen Lactosefeinanteilen bildete. Der Einfluss der Agglomerate zeigte sich außerdem in der Veränderung der Wirkstoffdeposition auf den einzelnen Stufen. Während die Wirkstoffdeposition auf den Stufen 1 bis 4 mit steigendem Gehalt an IH400 in der Regel zunahm, konnte für die Stufen 5 bis zum MOC eine Abnahme der Wirkstoffdeposition verzeichnet werden. Diese Verschiebung des Depositionsprofiles beruhte darauf, dass die Aerosolwolke weniger feine Wirkstoffpartikel enthielt, sondern kleine Agglomerate aus Wirkstoff und feiner Lactose, die dem Luftstrom zwar schlechter folgen konnten, aber aufgrund ihrer Masse trotzdem besser vom Träger separiert wurden. Wenn die Agglomerate klein genug waren, trugen sie insgesamt zur Erhöhung der Feinpartikelfraktion bei. Für die Mischungen, die mit dem Cyclohaler® dispergiert wurden, ließen sich sehr ähnliche Beobachtungen machen. Doch zeigten die Feinpartikelfraktionen andere Abhängigkeiten vom jeweiligen Träger (Abbildung 5-47). Während die Mischungen mit IH230 anfänglich die höheren Feinpartikelfraktionen lieferten, wiesen ab einem Zusatz von 15 % (M/M) IH400 die Mischungen mit IH70 als Träger die höheren Feinpartikelfraktionen auf. Ausgehend von einer Feinpartikelfraktion von  $29,7 \pm 1,4$  % wurde für die Mischungen mit IH230 bei einem Gehalt von 20 % (M/M) IH400 die höchste Feinpartikelfraktion ( $60,0 \pm 1,7$  %) erreicht. Somit konnte die Feinpartikelfraktion alleine durch die Zugabe von feiner Lactose mehr als verdoppelt werden. Für die Mischungen mit IH70 konnte sogar eine Erhöhung der Feinpartikelfraktion von  $21,1 \pm 0,8$  % auf maximal  $73,0 \pm 1,2$  % bei 30 % (M/M) IH400 erreicht werden, was einer Steigerung um mehr als das Dreifache entsprach. Im Gegensatz zu den Feinpartikelfraktionen, die mit dem Novolizer® generiert wurden, hatte eine weitere Erhöhung des Anteils an IH400 keine Reduktion der Feinpartikelfraktion zur Folge. Stattdessen bildete sich für die resultierenden Feinpartikelfraktionen ein Plateau aus. Der Cyclohaler® war demzufolge eher in der Lage, die Agglomerate aus Wirkstoff und feiner Lactose zu zerstören. Es wurde vermutet, dass die durch die Kapselrotation hervorgerufenen Scher- und Reibungskräfte, sowie die Kollision mit dem Gitter, welches die Rotationskammer des Cyclohalers® begrenzte, die Agglomerate besser zerstört wurden, als es beim Novolizer® der Fall war. Zwar erzeugte der Novolizer® aufgrund des integrierten Zyklons höhere Trägheitskräfte, wodurch die

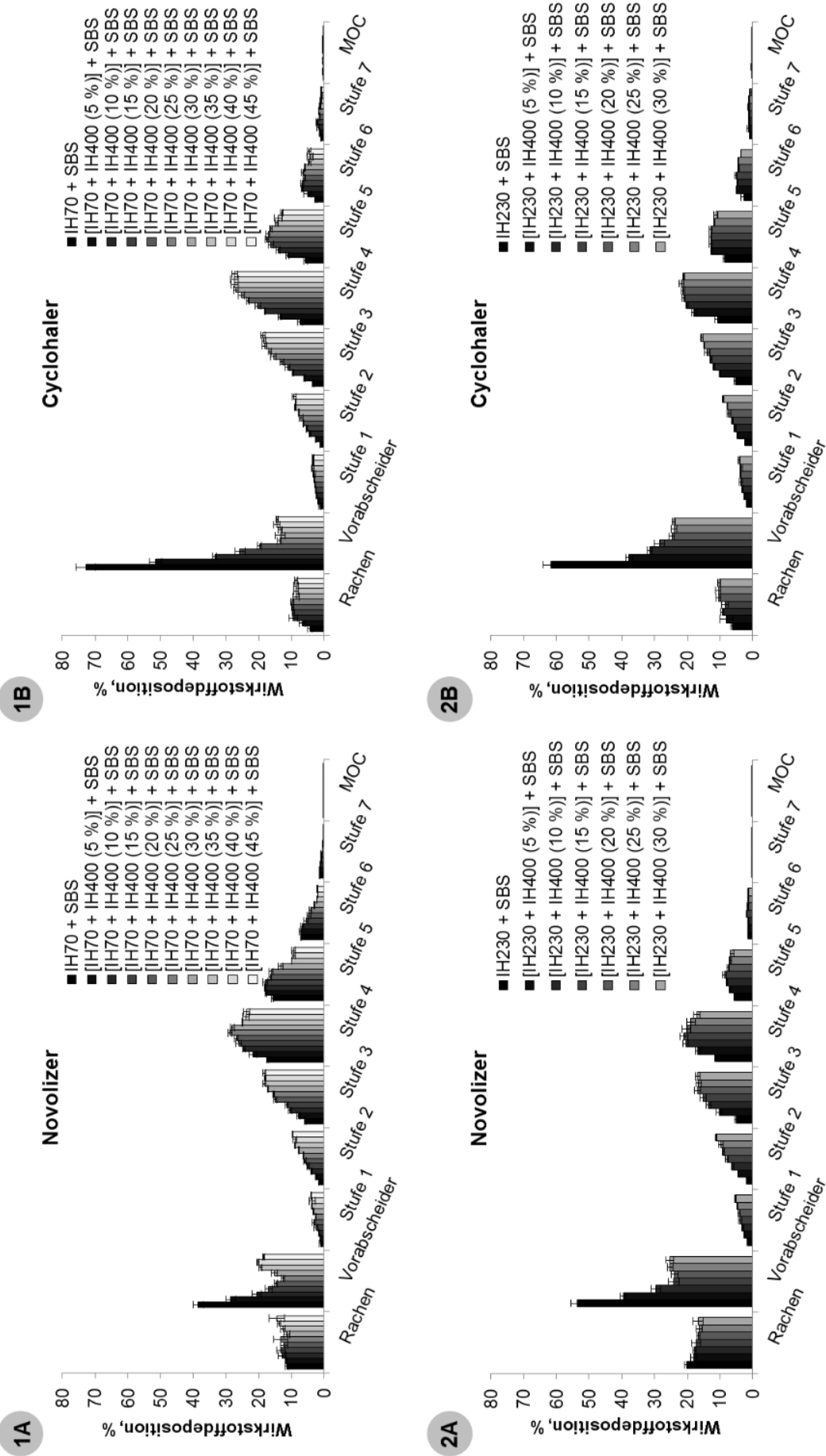
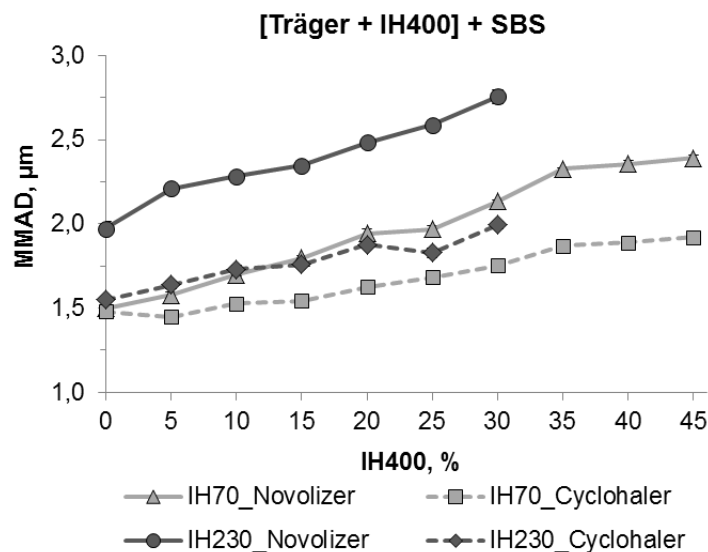


Abbildung 5-48 - Depositionsprofile der ternären Mischungen, die IH70 (1) oder IH230 (2) als Träger, steigende Konzentrationen an IH400 und Salbutamol-sulfat als Wirkstoff enthielten; die Tests wurden mit dem Novolizer® (A) und dem Cyclohaler® (B) durchgeführt.

Agglomerate besser vom Träger abgelöst wurden, doch war dem Zyklon kein weiteres Dispergiererelement nachgeschaltet, weshalb die Agglomerate den Zyklon als Ganzes passieren konnten. Das bessere Ablösen des Wirkstoffes vom Träger durch den Novolizer® zeigte sich vor allem bei einer geringen Konzentration an IH400 in der niedrigeren Wirkstoffdeposition im Vorabscheider (vergleiche Abbildung 5-48). Die bessere Zerstörung der Agglomerate durch den Cyclohaler® spiegelte sich hingegen in den entsprechenden massenbezogenen mittleren aerodynamischen Partikeldurchmessern (MMAD) wider. Aus Abbildung 5-49 wird ersichtlich, dass der MMAD der Mischungen, die mit dem Novolizer® dispergiert wurden, stets höher war als der korrespondierende MMAD der Mischungen, die mit dem Cyclohaler® getestet wurden. Gerade für die Mischungen mit IH230 zeigten sich hier durchweg höchst signifikante Unterschiede. Der Anstieg des massenbezogenen mittleren aerodynamischen Partikeldurchmessers bei gleichzeitig ansteigender Feinpartikelfraktion wurde bereits von Kinnunen et al. ausführlich untersucht und hauptsächlich auf die Bildung von Agglomeraten aus feiner Lactose und Wirkstoff zurückgeführt [10]. Diese konnten mittels Raman-Spektroskopie nach der Impaktion im NGI nachgewiesen werden. Somit konnte ein niedrigerer MMAD bei gleichzeitig höherer Feinpartikelfraktion mit einer besseren Dispergierung der Agglomerate gleichgesetzt werden.



**Abbildung 5-49 - Darstellung des massenbezogenen mittleren aerodynamischen Partikeldurchmessers (MMAD) der ternären Mischungen mit IH70 und IH230 als Träger, die mit dem Novolizer® und dem Cyclohaler® getestet wurden, in Abhängigkeit von der Konzentration an IH400.**

### 5.3.4 Korrelation der rheologischen Messungen mit dem Dispergierverhalten

Ein Vergleich zwischen der maximalen Fluidisierungsenergie und den Maxima der Feinpartikelfractionen machte deutlich, dass diese nahezu übereinstimmen (Abbildung 5-50-1). Bei den Mischungen mit IH70 als Träger konnten bei einem Anteil von 25 % (M/M) IH400 sowohl die höchste Fluidisierungsenergie als auch die höchste

Feinpartikelfraktion beobachtet werden. Zwar war die Feinpartikelfraktion bei 30 % (M/M) IH400 bei der Messung mit dem Cyclohaler® um 1,1 % höher als bei 25 % (M/M), doch war dieser Unterschied nicht signifikant.

Für die Mischungen auf der Basis von IH230 zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Auch wenn je nach Inhalator die Maxima der Feinpartikelfraktionen bei 15 oder 20 % (M/M) IH400 erreicht wurden und das Maximum der Fluidisierungsenergie bereits bei 10 % (M/M) IH400, so waren die Unterschiede in der jeweiligen Feinpartikelfraktion vergleichsweise gering. Die Differenz zwischen den Maxima der Feinpartikelfraktionen und der entsprechenden Feinpartikelfraktion bei 10 % (M/M) IH400 betrug nur 4,5 oder 5,3 % ( $p = 0,0185$  bzw.  $0,0199$ ).

Die Feinpartikelfraktion zeigte neben der Fluidisierungsenergie auch Abhängigkeiten vom Belüftungsverhältnis (Abbildung 5-50-2) und von der Permeabilität (Abbildung 5-50-3). Hierbei stimmte jeweils der Anfang des sich ausbildenden Plateaus annäherungsweise mit dem jeweiligen Maximum der Feinpartikelfraktion überein.

Aus diesen Ergebnissen resultierte die Erkenntnis, dass das Maximum der Feinpartikelfraktion bei einer kompletten Oberflächenbeladung des Trägers erreicht wurde. Wie anhand der Schemazeichnungen und der entsprechenden REM-Bilder verdeutlicht werden kann (Abbildung 5-51), geschah dies, je nach Träger, bei unterschiedlichen Konzentrationen an Lactosefeinanteilen. Der Lactosefeinanteil, der zur besten Feinpartikelfraktion führte, entsprach auch der höchsten Fluidisierungsenergie und dem Punkt, an dem das Belüftungsverhältnis und die Permeabilität ein Plateau bildeten. Eine weitere Erhöhung des Lactosefeinanteiles wirkte sich nur geringfügig auf das Belüftungsverhältnis und die Permeabilität aus, zog jedoch eine Reduktion der Feinpartikelfraktion und Fluidisierungsenergie nach sich. Als Grund hierfür konnte die Ausbildung einer zweiten Phase, bestehend aus stabilen Agglomeraten, die sich nur schwer dispergieren ließen, angesehen werden. Ganz ähnliche Beobachtungen bei der Beladung von Trägerpartikeln lieferte eine kürzlich veröffentlichte Studie von Legoix et al. [150]. Diese Studie beschäftigte sich zwar nicht mit inhalativen Pulvern, sondern allgemein mit den Fließeigenschaften von Pulvern, um deren Verhalten während des Mischvorganges beurteilen zu können, doch wurden für die zusammen mit feinem Material gemischten groben Partikel ein ähnliches Verhalten gezeigt. Während im ersten Schritt die Poren mit feinem Material aufgefüllt wurden, erfolgte bei der Erhöhung des Feinanteilgehaltes ebenfalls die Bildung einer zweiten Schicht, bestehend aus stabilen Agglomeraten, die in diesem Fall eine Verschlechterung der Fließeigenschaften zur Folge hatten.

Im Falle einer Einpunktmessung, wie z. B. in der von Price durchgeführten Studie [63], hätte die Fluidisierungsenergie nicht ausgereicht, um das Dispergierverhalten vorhersagen zu können, da nicht hätte bestimmt werden können, ob der Wert links oder rechts vom Maximum

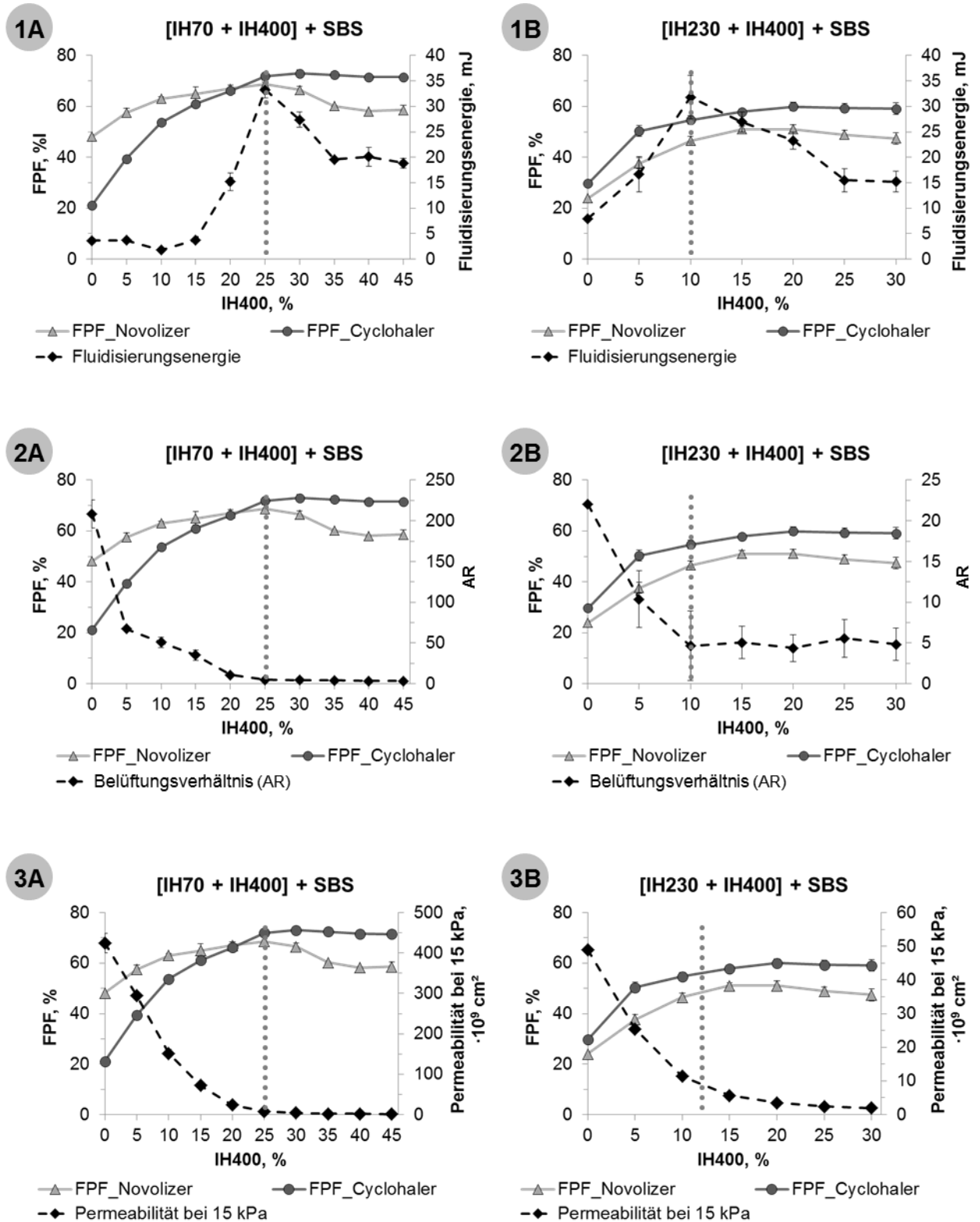
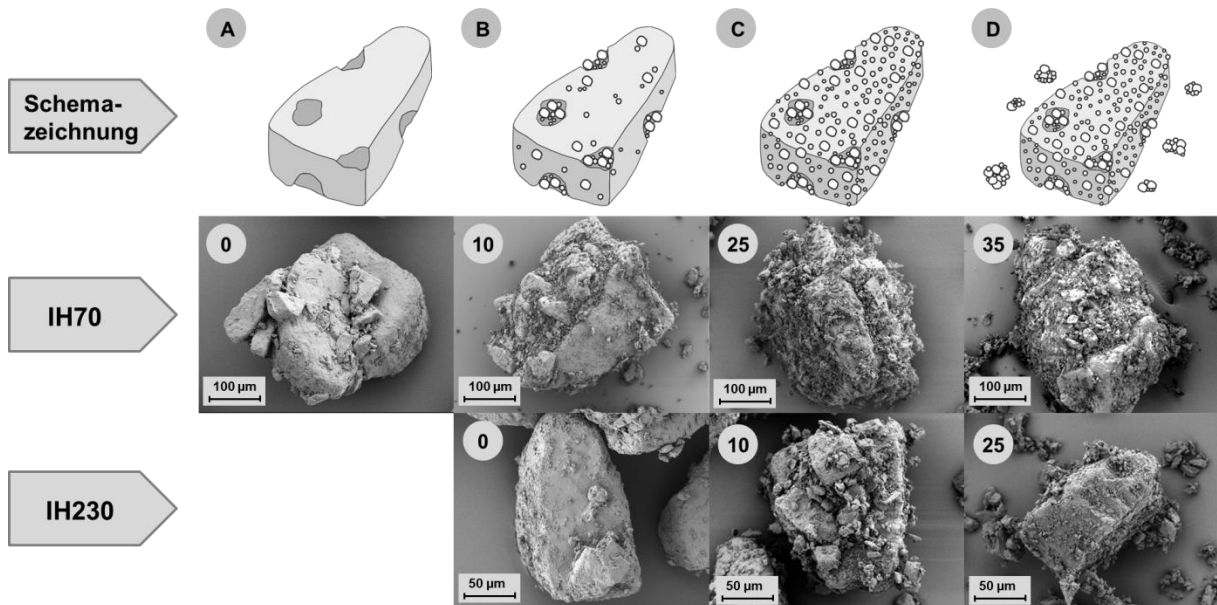


Abbildung 5-50 - Abhängigkeit der Feinpartikelfraktion (FPF) und der Fluidisierungsenergie (1), sowie des Belüftungsverhältnisses (AR, 2), also auch der Permeabilität (3) von der Konzentration an IH400 für zwei verschiedene Inhalatoren (Novolizer® und Cyclohaler®) und zwei Trägermaterialien IH70 (A) und IH230 (B); die grau gepunkteten Linien zeigen das Maximum der Fluidisierungsenergie (1), den Beginn des Plateaus vom Belüftungsverhältnis (2) und die Permeabilität von  $10 \cdot 10^9 \text{ cm}^2$  (3) mit den entsprechenden Konzentrationen an IH400.

der Fluidisierungsenergie läge. Würden jedoch gleichzeitig das Belüftungsverhältnis und die Permeabilität betrachtet werden und die Werte wären höher als 4,5 bzw.  $10 \cdot 10^9 \text{ cm}^2$  dann könnten noch mehr Lactosefeinanteile zugemischt werden, um eine bestmögliche Feinpartikelfraktion zu erzielen.



**Abbildung 5-51 - Schematische Darstellung der unterschiedlichen Stadien der Trägerbeladung mit den entsprechenden REM-Bildern; die angegebenen Zahlen entsprechen der Konzentration an IH400 in % (M/M); (A) Träger ohne adhärende Lactosefeinanteile, (B) Lactosefeinanteile füllen primär die Kavitäten der Trägeroberfläche auf, (C) komplette Absättigung der Trägeroberfläche und (D) Ausbildung einer zweiten Phase aus Agglomeraten bestehend aus Lactosefeinanteilen, die nicht am Träger adhären.**

### 5.3.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, wie sich die Konzentration an feiner Lactose auf die rheologischen Eigenschaften und das Dispergierverhalten von ternären Pulvermischungen auswirkte. Der Zusatz von IH400 führte zu einer Veränderung der Fließeigenschaften, wodurch sich insbesondere die Dosierfähigkeit mit dem Novolizer® verschlechterte. Im Gegensatz zur Dosierfähigkeit zeigten die Mischungen jedoch ein verbessertes Dispergierverhalten. Hierbei konnte abhängig von den Trägereigenschaften eine für die Feinpartikelfraktion optimale Konzentration an IH400 ermittelt werden. Diese Optima zeigten keine Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Inhalator bzw. Dispergierprinzip. Die Maxima der ermittelten Feinpartikelfraktionen stimmten weitgehend mit dem Maximum der Fluidisierungsenergie und dem jeweiligen Anfang des Plateaus des Belüftungsverhältnisses sowie der Permeabilität überein. Der Grund hierfür lag in einer kompletten Absättigung der Oberfläche mit feinen Partikeln, wodurch ein optimales Zusammenspiel der Absättigung von „active sites“, des Puffereffektes, des veränderten Fluidisierungsverhaltens und vor allem der Bildung von Agglomeraten erreicht werden konnte. Mithilfe von REM-Bildern wurden diese



Beobachtungen bestätigt. Eine weitere Erhöhung des Anteils an IH400 führte hingegen zu der Ausbildung einer zweiten Phase, bestehend aus Agglomeraten, die nicht mehr in der Lage waren an der Trägeroberfläche zu adhären. Diese Agglomerate waren wiederum so stabil, dass sie zu einer Reduktion der Feinpartikelfraktion bzw. dem Ausbilden eines Plateaus führten. In diesem Zusammenhang war der Cyclohaler® eher in der Lage, die Agglomerate zu zerstören, was sich vor allem in den niedrigeren massenbezogenen mittleren aerodynamischen Partikeldurchmessern widerspiegelte.

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die pulverrheologischen Eigenschaften der interaktiven Pulvermischungen mit deren Dispergierfähigkeit korrelieren. Aus diesem Grund stellt die beschriebene Methodik ein nützliches Werkzeug für die Produktoptimierung dar. Insbesondere die Tatsache, dass der Wirkstoff in einer für die meisten inhalativen Formulierungen üblichen Konzentration nur einen sehr geringen Einfluss auf das rheologische Verhalten der Pulver zeigte und daher in Vorversuchen auf eben diesen verzichtet werden könnte, zeichnet dieses Verfahren besonders aus. Zusätzlich konnten die in Abhängigkeit von der Konzentration an Lactosefeinanteilen jeweils ausschlaggebenden Mechanismen bestimmt werden, die für die Erhöhung der Feinpartikelfraktion verantwortlich waren.

## 5.4 Einfluss der Agglomeratstärke

Wie im zuvorigen Kapitel gezeigt werden konnte, hatte das verwendete Dispergierprinzip einen unmittelbaren Einfluss auf die Feinpartikelfraktion. Gerade bei einem hohen Anteil an IH400 in den Mischungen, bei dem das Auftreten von Agglomeraten aus Wirkstoff und feiner Lactose beobachtet werden konnte, wurden unter der Verwendung des Cyclohalers® die höheren Feinpartikelfraktionen erhalten. Hieraus und aus den kleineren massenbezogenen mittleren aerodynamischen Partikeldurchmessern konnte geschlussfolgert werden, dass der Cyclohaler® die Agglomerate besser dispergieren konnte als der Novolizer®. Insbesondere die durch die Kapselrotation hervorgerufenen Scher- und Reibungskräfte sowie die Kollision mit dem Gitter, welches die Rotationskammer des Cyclohalers® begrenzte, schienen von besonderer Bedeutung für die Dispergierung gewesen zu sein. Beim auf Trägheitskräften basierenden Novolizer® wurden die Agglomerate hingegen schlechter zerstört, weshalb sie den Inhalator als weitgehend intakte Agglomerate verlassen konnten.

Hieraus ergab sich das Ziel, die Stabilität der Agglomerate in Abhängigkeit vom Wirkstoff und des verwendeten Inhalators zu prüfen. Zu diesem Zweck kamen sowohl trägerbasierte als auch trägerfreie Mischungen zum Einsatz. Des Weiteren wurde die Stabilität von Agglomeraten in Abhängigkeit von der Größe der Lactosefeinanteile untersucht.

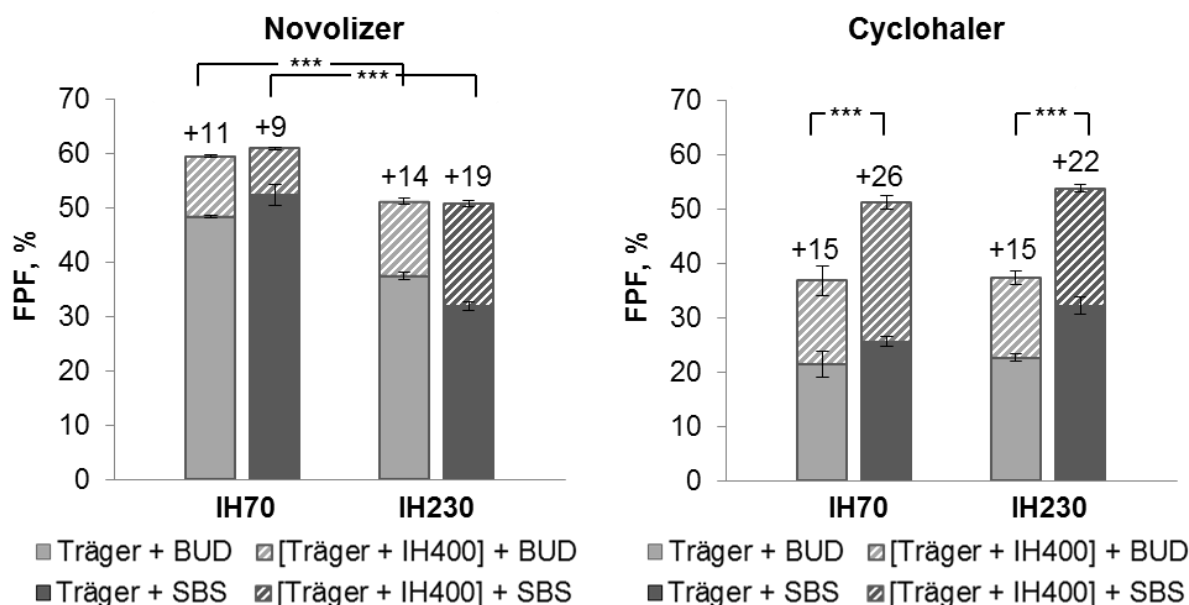
### 5.4.1 Einfluss des Inhalators

Der Einfluss des Dispergierprinzips wurde mit dem folgenden Experiment überprüft. Zunächst wurden binäre und ternäre Mischungen mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffen (Budesonid und Salbutamolsulfat) und zwei unterschiedlichen Trägern (IH70 und IH230) mit dem Picomix® hergestellt. Der Wirkstoffanteil betrug 1,5 % (M/M) und für die ternären Mischungen wurde IH400 als Lactosefeinanteil in einer Konzentration von 7,5 % (M/M) eingesetzt. Nachdem die Homogenität (alle RSD < 4,3 %) und die Wirkstoffwiederfindung (alle > 96,7 %) der Mischungen getestet wurde, erfolgte die aerodynamische Charakterisierung sowohl mit dem Novolizer® als auch mit dem Cyclohaler®.

Wie die Abbildung 5-52 zeigt, kam es durch den Zusatz an IH400 in allen Fällen zu einer Steigerung der Feinpartikelfraktion. Wurde der Novolizer® als Inhalator verwendet, war für beide Arzneistoffe ein größerer Anstieg der Feinpartikelfraktion zu verzeichnen, wenn der kleinere und glattere Träger IH230 eingesetzt wurde. Insgesamt waren die Feinpartikelfraktionen für die Mischungen mit den größeren Träger IH70 höchst signifikant höher als die der Mischungen mit IH230. Der Grund hierfür lag in den größeren Trägheitskräften, die im Zyklon des Novolizers® herrschten [69]. Zwischen den beiden Wirkstoffen ließen sich für die ternären Mischungen hingegen keine signifikanten Unterschiede ausmachen. Diese Beobachtung unterstützte erneut die Vermutung, dass die Agglomerate

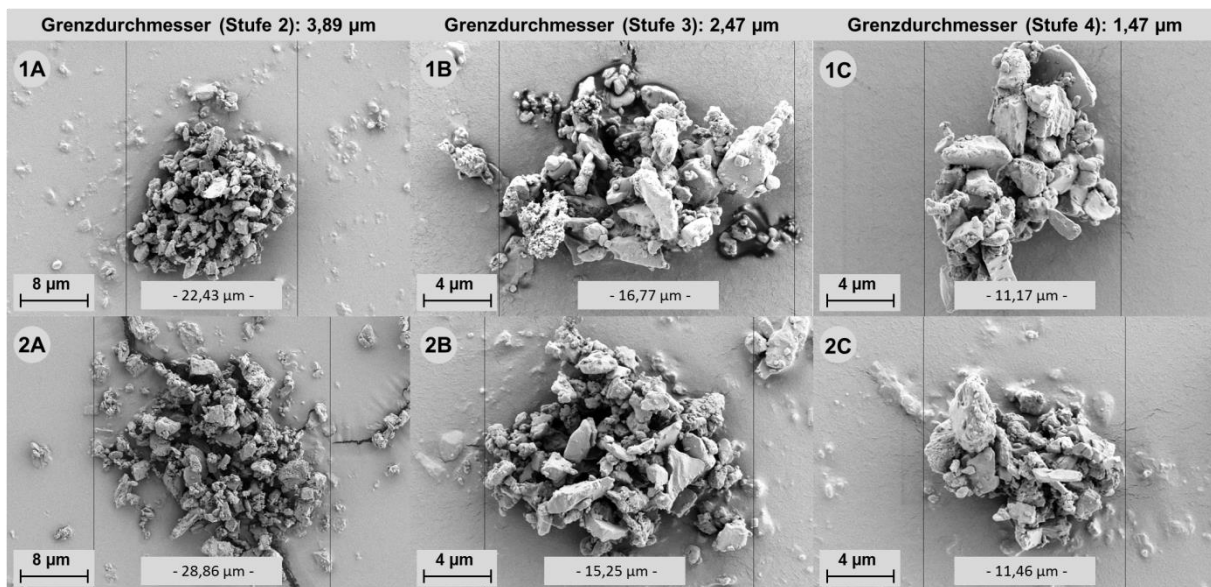
aus Wirkstoff und Lactosefeinanteil den Zyklon weitgehend als Ganzes passieren konnten. Wäre dies nicht der Fall gewesen, dann hätten sich an dieser Stelle die Einflüsse der unterschiedlichen Adhäsions- und Kohäsionskräfte zwischen Wirkstoff und den Lactosefeinanteilen zeigen müssen. In einer Studie von Begat et al. konnten die Autoren mittels AFM-Messungen nachweisen, dass die Kohäsion von Budesonid deutlich ausgeprägter war als die Kohäsion von Salbutamolsulfat [149]. Zusammen mit  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat, welches im Vergleich zu den Arzneistoffen selber eine mittlere Kohäsion zeigte, war Salbutamolsulfat jedoch deutlich adhäsiver. Hieraus ergab sich, dass Budesonid aufgrund des hohen CAB-Verhältnisses eher kleine metastabile Agglomerate bildete, während Salbutamolsulfat große stabilere Agglomerate mit Lactosefeinanteilen ausbildete [92]. Im Novolizer® zeigte sich jedoch keiner dieser Einflüsse.

Wurden die gleichen Mischungen hingegen mit dem Cyclohaler® dispergiert, machten sich die Abhängigkeiten vom Wirkstoff und somit die unterschiedliche Agglomeratstärke in höchst signifikanter Form bemerkbar. Die Mischungen, die Salbutamolsulfat als Wirkstoff enthielten, führten zu höchst signifikant höheren Feinpartikelfractionen als die korrespondierenden Budesonid-haltigen Mischungen. Der jeweilige Träger hatte hingegen keinen Einfluss auf die Feinpartikelfraktion, weil die Trägheitskräfte im Cyclohaler® von untergeordneter Bedeutung waren [107]. Insgesamt konnte ein höherer Anstieg der Feinpartikelfraktion durch den Zusatz von IH400 beobachtet werden, wenn die Dispergierung mit dem Cyclohaler® durchgeführt wurde. Hieraus folgte, dass ein Inhalator mit vergleichsweise schwächeren Dispergierkräften mehr vom Zusatz der Lactosefeinanteile profitierte als ein Inhalator, der auf Trägheitskräften basierte.



**Abbildung 5-52 - Feinpartikelfractionen der interaktiven Pulvermischungen, bestehend aus IH70 oder IH230, mit und ohne 7,5 % (M/M) IH400 sowie den Arzneistoff Budesonid oder Salbutamolsulfat, in Abhängigkeit vom verwendeten Inhalator.**

Die Bedeutung der gebildeten Agglomerate aus Wirkstoff und feiner Lactose für die resultierenden Feinpartikelfractionen zeigte sich auch, wenn Kohlenstoffsticker im NGI auf den einzelnen Stufen platziert wurden und eine Visualisierung der impaktierten Partikel anschließend im REM erfolgte. Wie die Abbildung 5-53 darstellt, war die Annahme, dass sich mit dem Zusatz von IH400 Agglomerate aus Wirkstoff und feiner Lactose bildeten, grundsätzlich richtig. Sowohl mit IH230 als Träger als auch mit IH70 konnten auf den Stufen 2 - 4 Agglomerate nachgewiesen werden. Bemerkenswert war, dass die tatsächlichen Durchmesser der Agglomerate fast zehnmal so groß waren wie der aerodynamische Grenzdurchmesser der jeweiligen Stufe des Impaktors. Die Agglomerate waren folglich, trotz ihrer Größe, sehr gut in der Lage dem Luftstrom zu folgen und trugen somit zur Feinpartikelfraktion bei.

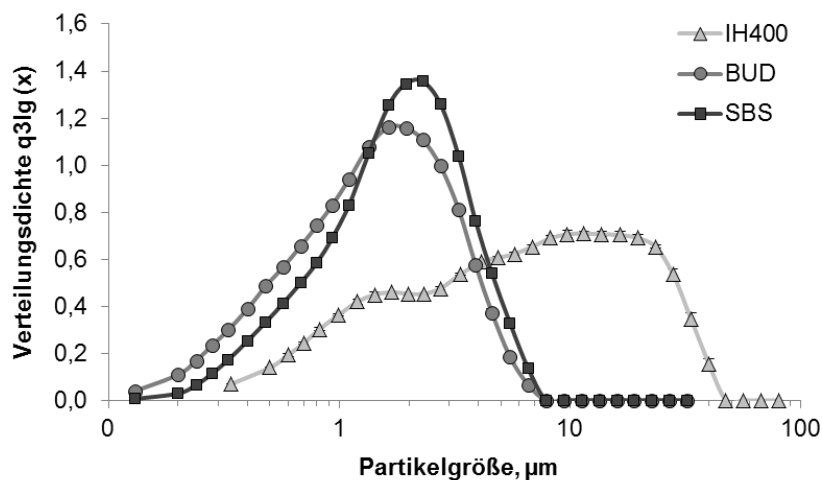


**Abbildung 5-53 - REM-Bilder von impaktierten Agglomeraten auf den Stufen 2 (A), 3 (B) und 4 (C) mit dem jeweiligen Partikeldurchmesser und dem aerodynamischen Grenzdurchmesser der entsprechenden Stufe; dargestellt sind die 1000-fachen Vergrößerungen; (1) steht für eine Mischung mit IH70, 7,5 % (M/M) IH400 und 1,5 % (M/M) Budesonid, wohingegen (2) für eine Mischung mit IH230, 7,5 % (M/M) IH400 und 1,5 % (M/M) Budesonid steht, die mit dem Novolizer® bei 78,4 l/min dispergiert wurden.**

#### 5.4.2 Einfluss des Wirkstoffes

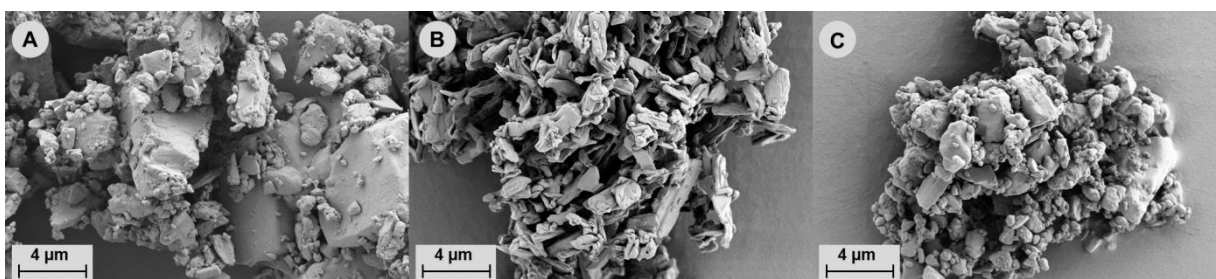
Generell könnten sich die physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes auf das Dispergierverhalten der Mischungen ausgewirkt haben. Hierbei wären die Größe, die Form, die Dichte und vor allem die Kohäsion und Adhäsion entscheidende Einflussfaktoren gewesen [92]. Die Betrachtung der Partikelgrößenverteilung der in dieser Arbeit verwendeten Wirkstoffe (Budesonid und Salbutamolsulfat) machte deutlich, dass die beiden Wirkstoffe über vergleichbare monomodale Partikelgrößenverteilungen verfügten (Abbildung 5-54). Der  $x_{50}$  war für Budesonid mit  $1,46 \pm 0,01 \mu\text{m}$  höchst signifikant kleiner, als der  $x_{50}$  von Salbutamolsulfat ( $1,81 \pm 0,02 \mu\text{m}$ ). Im Gegensatz zu dem hauptsächlich als Lactosefeinanteil

eingesetzten IH400 war der Unterschied in der Partikelgröße zwischen den Wirkstoffen jedoch vergleichsweise gering. IH400 verfügte über eine sehr breite, leicht bimodale Verteilung mit einem  $x_{50}$  von  $6,29 \pm 0,02 \mu\text{m}$ . Auch bei der Partikeldichte unterschieden sich Budesonid ( $1,27 \pm 0,00 \text{ g/ml}$ ) und Salbutamolsulfat ( $1,35 \pm 0,02 \text{ g/ml}$ ) nur unwesentlich voneinander. Wären nur die Faktoren Größe und Dichte betrachtet worden, dann hätte davon ausgegangen werden müssen, dass die Wirkstoffe ein vergleichbares aerodynamisches Verhalten liefern müssten. Wie bereits in Gleichung 2-1 gezeigt wurde, war jedoch auch der dynamische Formfaktor der Partikel für den aerodynamischen Durchmesser von entscheidender Bedeutung.



**Abbildung 5-54 - Darstellung der Partikelgrößenverteilung der Additive.**

Insbesondere in der Partikelform unterschieden sich die Wirkstoffe jedoch deutlich voneinander (Abbildung 5-55). Während es sich bei Salbutamolsulfat um eher plättchenförmige Partikel handelte, wiesen die Budesonidpartikel eine sphärische Gestalt auf. Aufgrund der Form war es denkbar, dass sich die Salbutamolsulfatpartikel im Luftstrom ausrichteten und deshalb besser vom Luftstrom mitgetragen wurden. Im Vergleich hierzu müssten die runden und kompakten Budesonidpartikel schlechter vom Luftstrom mitgetragen worden sein.



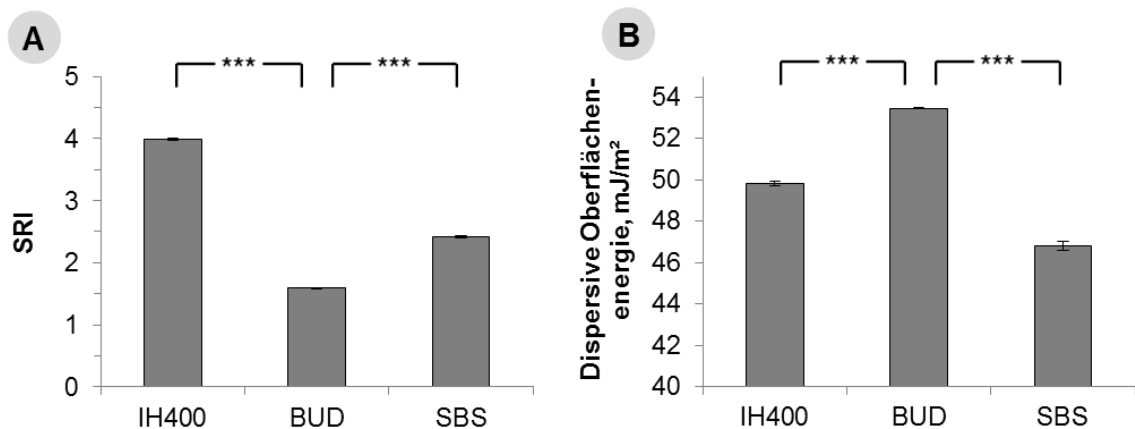
**Abbildung 5-55 - REM-Bilder der Additive; (A) IH400, (B) Salbutamolsulfat und (C) Budesonid; dargestellt ist die 10.000-fache Vergrößerung.**

Allerdings wurde bereits in Abschnitt 5.4.1 gezeigt, dass die ternären Mischungen weniger in Einzelpartikel, sondern vielmehr in Agglomerate aus Wirkstoff und Lactosefeinanteil

dispergiert wurden. Somit war der Einfluss der Partikelform auf den aerodynamischen Durchmesser für ternäre Mischungen mit hohen Lactosefeinanteilen wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung.

Aus diesem Grund bestand ein großes Interesse daran, die Interaktionen der Wirkstoffe mit den deutlich größeren und eher unregelmäßig gestalteten IH400 zu untersuchen. Hierfür wurden zunächst die Oberflächenbeschaffenheit und die dispersive Oberflächenenergie der einzelnen Komponenten betrachtet. Die Berechnung der Oberflächenrauheitsindizes (Abbildung 5-56 A) ergab, dass IH400 über die raueste Oberfläche ( $3,98 \pm 0,02$ ) verfügte. Die Budesonidpartikel wiesen hingegen eine eher glatte Oberfläche auf wie es sich bereits unter dem REM gezeigt hatte ( $1,59 \pm 0,02$ ). Infolge der höheren Oberflächenrauheit von Salbutamolsulfat ( $2,41 \pm 0,01$ ) wäre es denkbar, dass es zwischen Salbutamolsulfat und der Lactose eher zu einer mechanischen Verzahnung kommt als zwischen der Lactose und Budesonid. Somit wäre die Adhäsion von Salbutamolsulfat an der Lactose größer gewesen als die Adhäsion von Budesonid. Diese Vermutung deckte sich mit den Adhäsionsmessungen, die von Begat et al. durchgeführt wurden [149]. Die Autoren konnten für Salbutamolsulfat eine höhere Adhäsionskraft bestimmen als für Budesonid.

Die Messung der dispersiven Oberflächenenergie ergab höchst signifikante Unterschiede zwischen den Additiven, wobei für Budesonid die höchste Oberflächenenergie ( $53,5 \pm 0,0 \text{ mJ/m}^2$ ) bestimmt werden konnte (Abbildung 5-56 B). Es folgte IH400 mit  $49,8 \pm 0,1 \text{ mJ/m}^2$  und Salbutamolsulfat mit  $46,8 \pm 0,2 \text{ mJ/m}^2$ . Aufgrund der Tatsache, dass die dispersive Oberflächenenergie als Maß für die interpartikulären Kräfte angesehen werden konnte, resultierte für Budesonid die höchste Kohäsion, gefolgt von IH400 und Salbutamolsulfat. Auch diese Ergebnisse deckten sich mit den von Begat et al. durchgeführten AFM-Messungen [149].

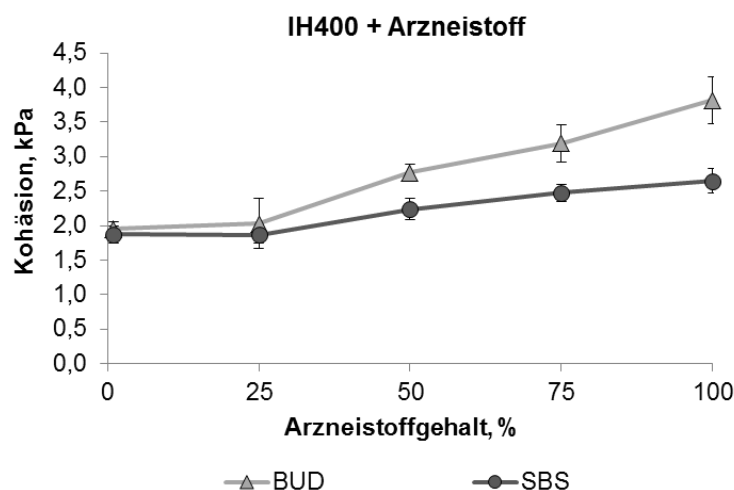


**Abbildung 5-56 - Darstellung des Oberflächenrauheitsindex (SRI (A)) und der dispersiven Oberflächenenergie (B) der Additive.**

Um die Interaktion und damit die Agglomeratstärke zwischen IH400 als Lactosefeinanteile und den Wirkstoffen Budesonid und Salbutamolsulfat bestimmen zu können, wurden trägerfreie Mischungen hergestellt, damit sich möglichst viele Agglomerate aus Wirkstoff und feiner Lactose ausbilden konnten und die erhaltenen Ergebnisse nicht durch die Eigenschaften eines Trägers beeinflusst wurden.

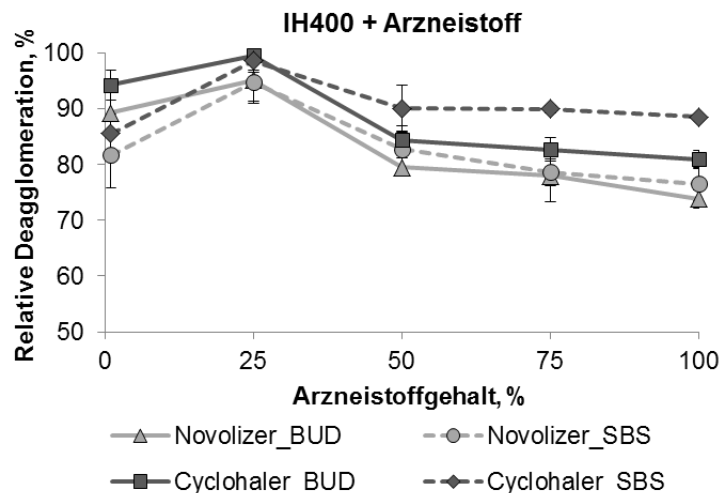
Zu diesem Zweck wurde IH400 mit unterschiedlichen Anteilen an Wirkstoff (1, 25, 50 und 75 % M/M) im Picomix® für zwei Minuten bei 3000 UpM gemischt. Nach einer Minute wurde der Mischprozess unterbrochen und die Mischung durch ein Sieb mit der Maschenweite von 180 µm gegeben. Für alle Mischungen ergab sich eine homogene Wirkstoffverteilung (alle RSD < 4,6 %) und eine akzeptable Wirkstoffwiederfindung (alle > 95,5 %).

Im Anschluss wurde mit der 1 ml-Scherzelle des FT4-Pulverrheometers die Kohäsion der Mischungen und des reinen Arzneistoffes bestimmt. Aus der Abbildung 5-57 wird ersichtlich, dass für die Mischungen mit Budesonid in der Regel eine höhere Kohäsion gemessen werden konnte als für die Mischungen mit Salbutamolsulfat. Während die Mischungen mit 1 % (M/M) Arzneistoff die niedrigsten Kohäsionen zeigten (beide  $2,0 \pm 0,0$  kPa) und sich nicht signifikant voneinander unterschieden, stieg mit der Erhöhung des Wirkstoffanteiles jeweils die Kohäsion an. Für das reine Budesonid konnte mit  $3,8 \pm 0,3$  kPa eine höchst signifikant höhere Kohäsion bestimmt werden als für Salbutamolsulfat ( $2,6 \pm 0,2$  kPa). Aus diesen Ergebnissen ließ sich ableiten, dass durch den Zusatz an IH400 die Kohäsion und damit auch die Agglomeratstärke der Arzneistoffe reduziert werden konnte. Außerdem wurde der Einfluss des jeweiligen Arzneistoffes auf die Agglomeratstärke durch den Zusatz von feiner Lactose reduziert, denn je höher der Anteil an IH400 war, desto geringer war auch der Unterschied der Kohäsion zwischen den Arzneistoffen.



**Abbildung 5-57 - Darstellung der Kohäsion der Mischungen aus IH400 und Budesonid (BUD) oder Salbutamolsulfat (SBS) in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration.**

Mithilfe der Laserdiffraktometrie wurde im Anschluss überprüft, inwieweit sich die Unterschiede in den interpartikulären Kräften auf die Dispergierfähigkeit der Agglomerate auswirkten (Abbildung 5-58). Hierzu wurden die Mischungen sowohl mit dem Novolizer<sup>®</sup> als auch mit dem Cyclohaler<sup>®</sup> dispergiert. Entsprechend der zuvor bestimmten Kohäsion konnte für die Mischungen mit 1 und 25 % (M/M) Wirkstoff mit beiden Inhalatoren kein signifikanter Unterschied bestimmt werden. Mit einer großen Variabilität der Messwerte wies dieser Konzentrationsbereich eine nahezu vollständige Deagglomeration des Pulvers auf. Durch die Erhöhung des Wirkstoffanteiles machte sich der Einfluss des jeweiligen Wirkstoffes immer mehr bemerkbar. Beginnend bei 25 % (M/M) Salbutamolsulfat sank die relative Deagglomeration von  $94,8 \pm 3,2$  % auf  $76,5 \pm 1,4$  %, wenn der Novolizer<sup>®</sup> als Inhalator verwendet wurde. Diese höchstsignifikante Reduktion zeigte sich auch für den Wirkstoff Budesonid (von  $95,2 \pm 4,2$  % auf  $73,8 \pm 1,7$  %). Die Reduktion fiel folglich minimal höher aus, doch waren die Unterschiede zwischen den Wirkstoffen nicht signifikant. Diese Beobachtung deckte sich weitgehend mit den trägerhaltigen Mischungen aus Abschnitt 5.4.1, bei denen auch kein Einfluss des Wirkstoffes auf die Feinpartikelfraktion festgestellt werden konnte. Dies ließ den Schluss zu, dass der Novolizer<sup>®</sup> nicht in der Lage war, die stabileren Wirkstoffagglomerate zu zerstören.



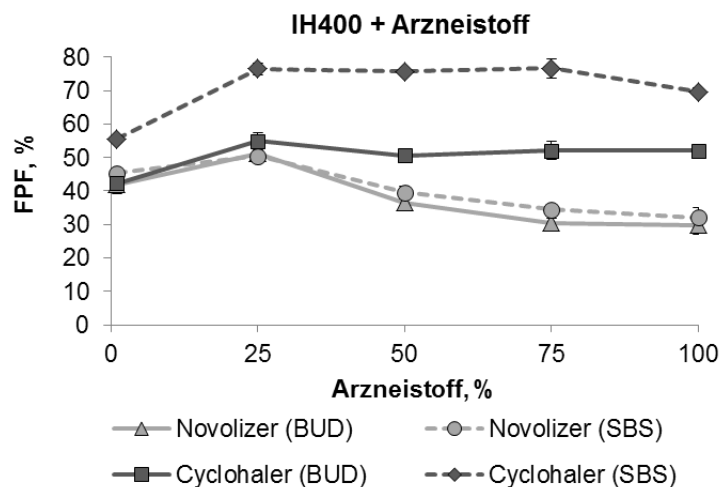
**Abbildung 5-58 - Darstellung der relativen Deagglomeration der Mischungen aus IH400 und Budesonid (BUD) oder Salbutamolsulfat (SBS) in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration und des jeweiligen Inhalators (Novolizer<sup>®</sup> oder Cyclohaler<sup>®</sup>).**

Wurde hingegen der Cyclohaler<sup>®</sup> für die Deagglomeration verwendet, so konnten ab einer Konzentration von 75 % (M/M) Wirkstoff höchst signifikante Unterschiede zwischen den beiden Arzneistoffen nachgewiesen werden. Außerdem waren die Werte für die relative Deagglomeration höher als die entsprechenden Werte für den Novolizer<sup>®</sup>. Insgesamt sank die relative Deagglomeration für die Mischungen mit Salbutamolsulfat von  $98,6 \pm 2,3$  % auf  $88,5 \pm 1,6$  % und die der Mischungen mit Budesonid von  $99,5 \pm 2,5$  % auf  $80,9 \pm 1,7$  %. Wie bereits für den Novolizer<sup>®</sup> waren diese Ergebnisse auch auf die trägerhaltigen Mischungen



übertragbar (Abschnitt 5.4.1). Der Cyclohaler® war eindeutig eher in der Lage, die Agglomerate zu zerstören, wodurch sich die unterschiedlichen Agglomeratstärken bemerkbar machten. Die Agglomeratstärke hing hierbei sowohl vom Wirkstoff als auch vom Verhältnis Wirkstoff zu feiner Lactose ab.

Die Einflüsse auf die Agglomeratstärke wurden noch deutlicher nachdem die Mischungen einer aerodynamischen Charakterisierung unterzogen wurden. Im Vergleich zur Laserdiffraktometrie war dieses Verfahren zwar um einiges aufwändiger, doch wiesen die Werte eine geringere Variabilität auf. Wie die Abbildung 5-59 zeigt, wurde durch die Impaktionsanalyse offensichtlich, dass der Cyclohaler® die Mischungen besser dispergieren konnte als der Novolizer®. Neben der generellen Fähigkeit, die Agglomerate besser zerstören zu können, zeigte sich auch, dass die Agglomerate aus Budesonid stabiler waren als die Agglomerate aus Salbutamolsulfat. Während reines Salbutamolsulfat eine Feinpartikelfraktion von  $69,7 \pm 1,1 \%$  lieferte, lag die entsprechende Feinpartikelfraktion mit Budesonid bei lediglich  $52,1 \pm 0,7 \%$ . Die Mischungen aus feiner Lactose und Wirkstoff zeigten kaum eine Veränderung der Feinpartikelfraktion, wenn sie mit dem Cyclohaler® dispergiert wurden. Allerdings sank die Feinpartikelfraktion ab, sobald der Wirkstoffanteil lediglich 1 % (M/M) betrug. Dieses Verhalten konnte darauf zurückgeführt werden, dass IH400 selber als Träger für den Wirkstoff diente. Wie bereits in der Abbildung 5-54 gezeigt wurde, bestand IH400 zu einem beträchtlichen Anteil aus vergleichsweise groben Partikeln. Während ein Großteil der Agglomerate aus Wirkstoff und feiner Lactose soweit dispergiert werden konnte, dass sie in der Lage waren, dem Luftstrom zu folgen und damit zur Feinpartikelfraktion beizutragen, verblieb ein Teil des Wirkstoffes auf den größeren Partikeln, welche bereits im Vorabscheider impaktierten. Aus diesem Grund zeigten die Mischungen mit 1 % Wirkstoff auch die höchsten Vorabscheiderdepositionen (Daten nicht abgebildet).



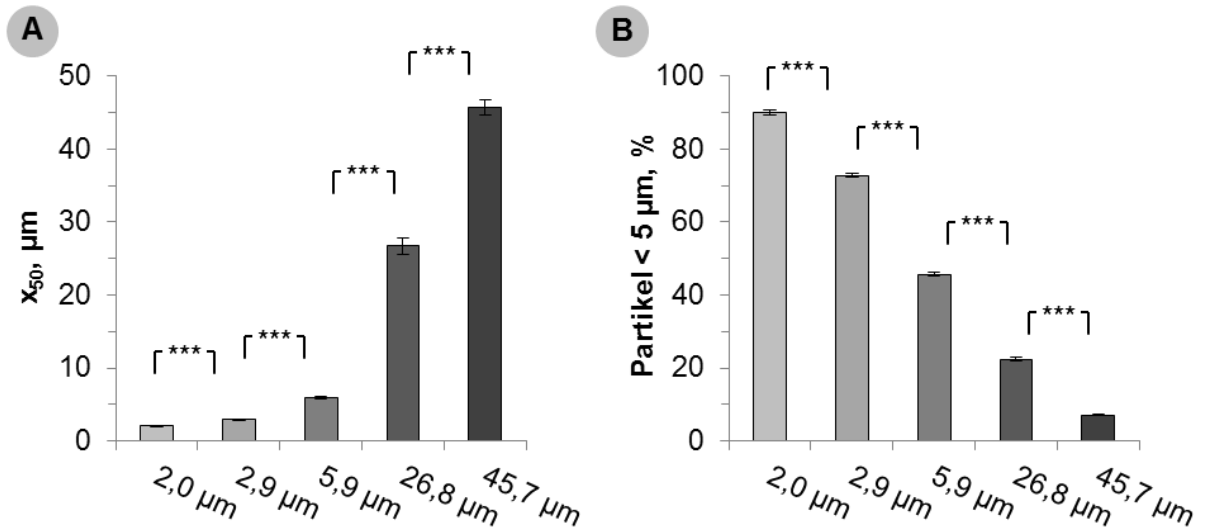
**Abbildung 5-59 - Darstellung der Feinpartikelfraktion (FPF) der Mischungen aus IH400 und Budesonid (BUD) oder Salbutamolsulfat (SBS) in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration und den jeweiligen Inhalators (Novolizer® oder Cyclohaler®).**

Wurde hingegen der Novolizer® als Applikationssystem verwendet, konnten erneut keine Abhängigkeiten vom jeweiligen Arzneistoff festgestellt werden. Dafür ließ sich eine Abhängigkeit vom Arzneistoffanteil ausmachen. Je höher der Wirkstoffgehalt in den Mischungen war, desto geringer waren die Feinpartikelfractionen. Für den Wirkstoff Budesonid konnte beispielsweise ein Abfall der Feinpartikelfraction von maximal  $51,3 \pm 2,1$  % auf  $29,9 \pm 2,7$  % beobachtet werden. Diese Minderung konnte auf die größere Stabilität der Agglomerate zurückgeführt werden. Der Novolizer® war folglich insgesamt weniger geeignet, um die Agglomerate zu zerstören. Dennoch profitierte der Novolizer® davon, wenn die Agglomerate mehr feine Lactose enthielten, weil die Stabilität der Agglomerate dadurch insgesamt reduziert wurde.

#### 5.4.3 Einfluss der Partikelgröße der Lactosefeinanteile

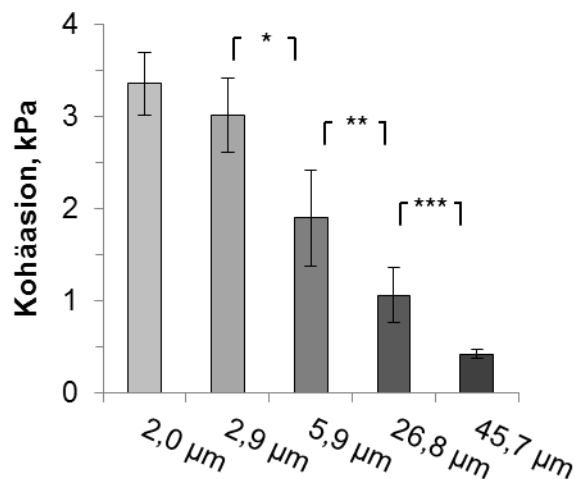
Wie in einer Studie von Adi et al. dargelegt wurde, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Größe der Lactosefeinanteile und der Struktur der resultierenden Agglomerate [151]. Anhand von unterschiedlichen Größenfraktionen an feiner Lactose und interaktiven Mischungen, die den Arzneistoff Salmeterolxinafoat enthielten, konnten die Autoren zeigen, dass die Mischung mit Lactosefeinanteilen, die einen  $x_{50}$  von  $7,9 \mu\text{m}$  aufwiesen, die höchste Feinpartikelfraction lieferte. Größere und kleinere Lactosefeinanteile führten hingegen zu niedrigeren Feinpartikelfractionen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die größeren Lactosefeinanteile nicht in der Lage waren, metastabile Agglomerate mit dem Arzneistoff auszubilden, während die sehr feine Lactose zu sehr stabilen Agglomeraten führte, welche sich vom Inhalator nicht deagglomerieren ließen.

Diese Beobachtungen sollten mit fünf Größenfraktionen an feiner Lactose und den in dieser Arbeit verwendeten Arzneistoffen reproduziert werden. Die Größenfraktionen bestanden aus IH500, IH400 und IH250 sowie per Luftstrahlmahlung zerkleinertem IH500 und IH250. Wie die Darstellung wichtiger Kenngrößen der Partikelgrößenverteilungen zeigt (Abbildung 5-60) lag der  $x_{50}$  der verwendeten Lactosefeinanteile zwischen  $2,0 \pm 0,0 \mu\text{m}$  und  $45,7 \pm 1,0 \mu\text{m}$  (A). Aufgrund der besseren Anschaulichkeit werden die Größenfraktionen im Folgenden mit ihrem jeweiligen  $x_{50}$  bezeichnet. Dabei entspricht IH500 (gemahlen) der Größenfraktion  $2,0 \mu\text{m}$ , IH500 der Größenfraktion  $2,9 \mu\text{m}$ , IH400 der Größenfraktion  $5,9 \mu\text{m}$ , IH250 (gemahlen) der Größenfraktion  $26,8 \mu\text{m}$  und IH250 der Größenfraktion  $45,7 \mu\text{m}$ . Zwischen den einzelnen Größenfraktionen gab es eine höchst signifikante Abstufung des Anteils an Partikeln, die kleiner  $5 \mu\text{m}$  waren (B). Dabei war ein stetiger Abfall der Partikel kleiner  $5 \mu\text{m}$  von  $89,9 \pm 0,8$  % bis hin zu  $16,5 \pm 0,3$  % über die Größenfraktionen hinweg feststellbar.



**Abbildung 5-60 - Darstellung des  $x_{50}$  und der Fraktion < 5 µm für die unterschiedlichen Lactosefeinanteile.**

Die Messung der Kohäsion, die erneut mit der 1 ml-Scherzelle des FT4-Pulverrheometers durchgeführt wurde, ergab einen direkten Zusammenhang mit dem jeweiligen Anteil an Partikeln, die kleiner 5 µm waren (Abbildung 5-61). Je mehr kleine Partikel die Lactose enthielt, desto größer waren die interpartikulären Kräfte und folglich auch die resultierende Kohäsion. Während die kleinste Größenfraktion eine Kohäsion von  $3,4 \pm 0,4$  kPa zeigte, konnte für die größten Lactosefeinanteile eine Kohäsion von lediglich  $0,4 \pm 0,1$  kPa nachgewiesen werden.

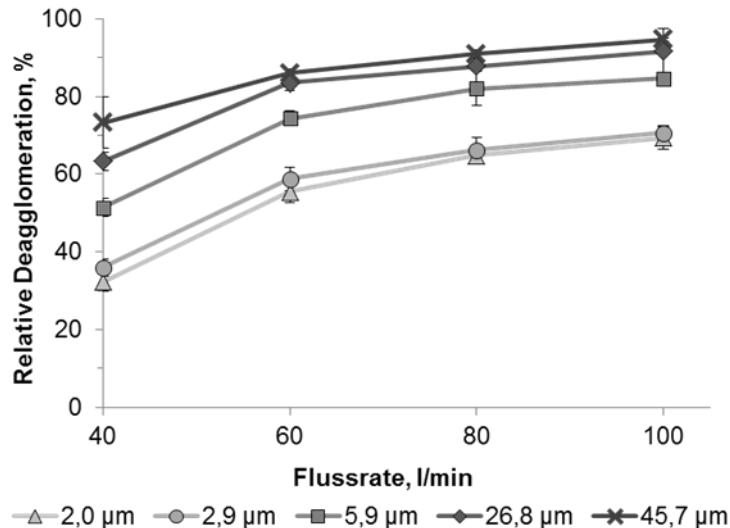


**Abbildung 5-61 - Darstellung der Kohäsion in Abhängigkeit von der mittleren Partikelgröße.**

Es war daher zu erwarten, dass sich die Unterschiede in den interpartikulären Kräften auf das Deagglomerationsverhalten der Agglomerate auswirken müssten. Aus diesem Grund wurde im Folgenden die relative Deagglomeration der reinen Lactosefeinanteile mit dem Novolizer® bei unterschiedlichen Flussraten (40, 60, 80 und 100 l/min) getestet. Obwohl sich der Novolizer® als ungeeignet erwiesen hatte, um den Einfluss des Wirkstoffes auf die Agglomeratstärke sichtbar zu machen, war er dennoch in der Lage den Einfluss der

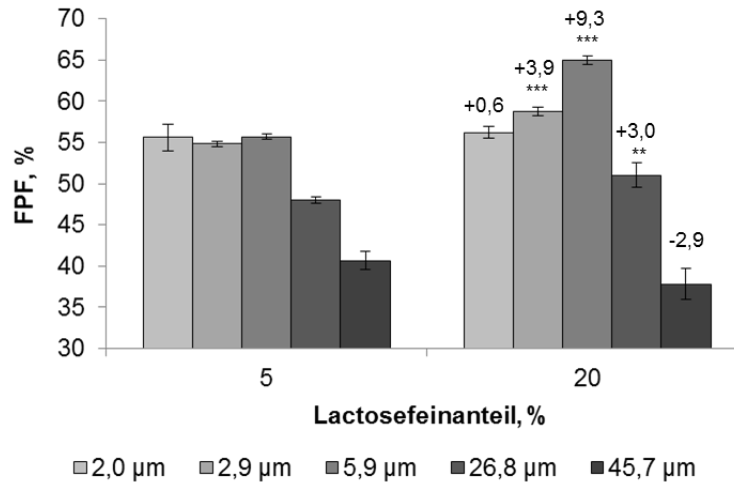
Konzentration an feiner Lactose auf die Agglomeratstärke aufzuzeigen. Wie in der Abbildung 5-62 dargestellt, war es mit dem Novolizer® ebenfalls möglich, die Unterschiede im Deagglomerationsverhalten zwischen den einzelnen Größenfraktionen der feinen Lactose festzustellen. Generell konnten für die gröberen Lactosefeinanteile eine bessere Deagglomeration nachgewiesen werden als es für die kleineren Lactosefeinanteile der Fall war. Außerdem hing die Deagglomeration der feinen Lactose von der verwendeten Flussrate ab. Bei 40 l/min konnte für die Größenfraktion 45,7 µm eine relative Deagglomeration von  $73,3 \pm 6,6 \%$  ermittelt werden. Für die Größenfraktion 2,0 µm lag der Wert bei lediglich  $32,3 \pm 2,5 \%$ . Mit steigenden Flussraten erhöhten sich die Separationskräfte und gleichzeitig verringerten sich die Unterschiede im Deagglomerationsverhalten der Lactosefeinanteile. Zusätzlich wiesen die kleineren Lactosefeinanteile insgesamt eine größere Abhängigkeit von der Flussrate auf (Anstieg von  $32,3 \pm 2,5 \%$  auf  $69,4 \pm 3,0 \%$ ) als es für die gröberen Lactosefeinanteile der Fall war (Anstieg von  $73,3 \pm 6,6 \%$  auf  $94,7 \pm 0,4 \%$ ). All dieses sprach dafür, dass bei den besonders feinen Lactosequalitäten die stärkeren interpartikulären Kräfte herrschten. Insgesamt ähnelten sich die Deagglomerationsverhalten der beiden kleinsten Lactosefeinanteile und sie wiesen keine signifikanten Unterschiede zueinander auf. Das traf auch auf die gröberen Lactosefeinanteile 26,8 µm und 45,7 µm zu. Die Größenfraktion 5,9 µm ließ sich deutlich besser dispergieren als die kleineren Größenfraktionen, jedoch nicht ganz so gut wie die gröberen Lactosefeinanteile.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde erwartet, dass sich die unterschiedlichen interpartikulären Kräfte und das gezeigte Deagglomerationsverhalten auch auf die interaktiven Mischungen auswirken sollten. Zu diesem Zweck wurden Mischungen mit IH70 als Träger, den unterschiedlichen Lactosefeinanteilen und dem Modellarzneistoff Budesonid (1,5 % M/M) hergestellt. Die Konzentration der Lactosefeinanteile wurde in zwei unterschiedlichen Konzentrationen, nämlich 5 und 20 % (M/M), variiert, da aufgrund der bisherigen Ergebnisse zu erwarten war, dass sich der Anteil an Lactosefeinanteilen auf die Wirkungsweise der Lactosefeinanteile und insbesondere das Agglomerationsverhalten auswirken müsste. Die Mischungen, mit denen anschließend eine aerodynamische Charakterisierung durchgeführt wurde, wiesen alle eine gute Homogenität (alle RSD < 3,4 %) und Arzneistoffwiederfindung (alle > 96,6 %) auf. Abhängigkeiten von der Konzentration oder der Größe der Lactosefeinanteile konnten hierbei nicht ausgemacht werden.

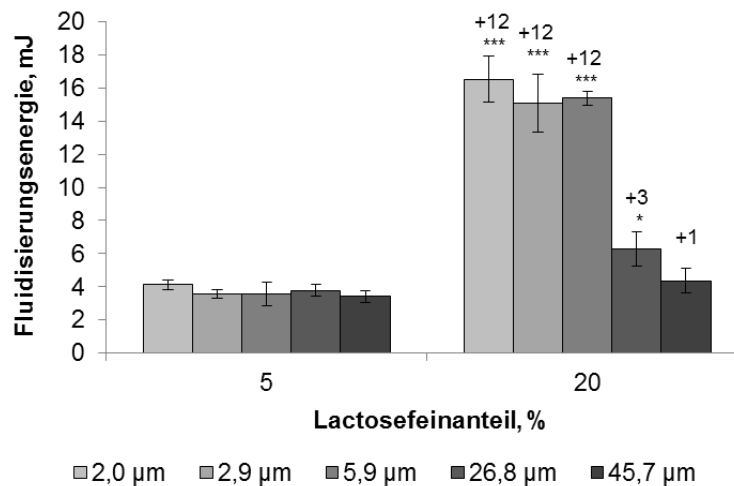


**Abbildung 5-62 - Darstellung der relativen Deagglomeration der reinen Lactosefeinanteile in Abhängigkeit von der mittleren Partikelgröße und der Flussrate.**

Bei einem Gehalt von 5 % (M/M) feiner Lactose in den Mischungen wurden für die Größenfraktionen 2,0 - 5,9 µm keine Unterschiede in der Dispergierfähigkeit festgestellt (Abbildung 5-63). Die Feinpartikelfraktionen lagen für alle drei Größenfraktionen auf einem hohen Niveau von etwa 55 %. Die unterschiedlichen interpartikulären Kräfte hatten folglich keinen Einfluss auf das Dispergierverhalten. Die Erklärung hierfür liefert sowohl die Abbildung 5-64 als auch die Abbildung 5-65. Wie im zuvorigen Kapitel 5.3 gezeigt werden konnte, war eine höhere Fluidisierungsenergie mit der Ausbildung von Agglomeraten verbunden. Aus der Abbildung 5-64 ist ersichtlich, dass es bei 5 % (M/M) feiner Lactose keine signifikanten Abhängigkeiten von der Größe der Lactosefeinanteile gab und dass alle Fluidisierungsenergien mit Werten um die 4 mJ sehr niedrig waren. Das war ein eindeutiger Hinweis darauf, dass kaum feine Lactose an der Oberfläche des Trägers adhären und somit die Bildung von Agglomeraten aus Wirkstoff und Lactosefeinanteilen ebenfalls von untergeordneter Bedeutung war. Die Abbildung 5-65 A bestätigt, dass bei einer Konzentration von 5 % (M/M) feiner Lactose primär das Auffüllen der Oberflächenkavitäten bzw. die Absättigung von „active sites“ von Bedeutung war. Somit bestand die einzige Anforderung an die Lactosefeinanteile darin, klein genug zu sein, um in die Kavitäten der Trägeroberfläche zu gelangen. Aufgrund ihrer Größe war es den Lactosefeinanteilen mit einem  $x_{50}$  von 26,8 µm und 45,7 µm nur eingeschränkt möglich, die „active sites“ abzusättigen. Vielmehr dienten die Partikel selber als Träger für den Wirkstoff. Infolge des auf Trägheitskräften basierten Dispergierprinzips des Novolizers® und dem ungenügenden Absättigen der „active sites“ konnte für die Größenfraktionen 26,8 µm und 45,7 µm jeweils eine höchst signifikant niedrigere Feinpartikelfraktion bestimmt werden (Abbildung 5-63).



**Abbildung 5-63 - Darstellung der Feinpartikelfractionen der interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der mittleren Partikelgröße und Konzentration an feiner Lactose; die Zahlen geben jeweils die Veränderung der Feinpartikelfractionen an.**

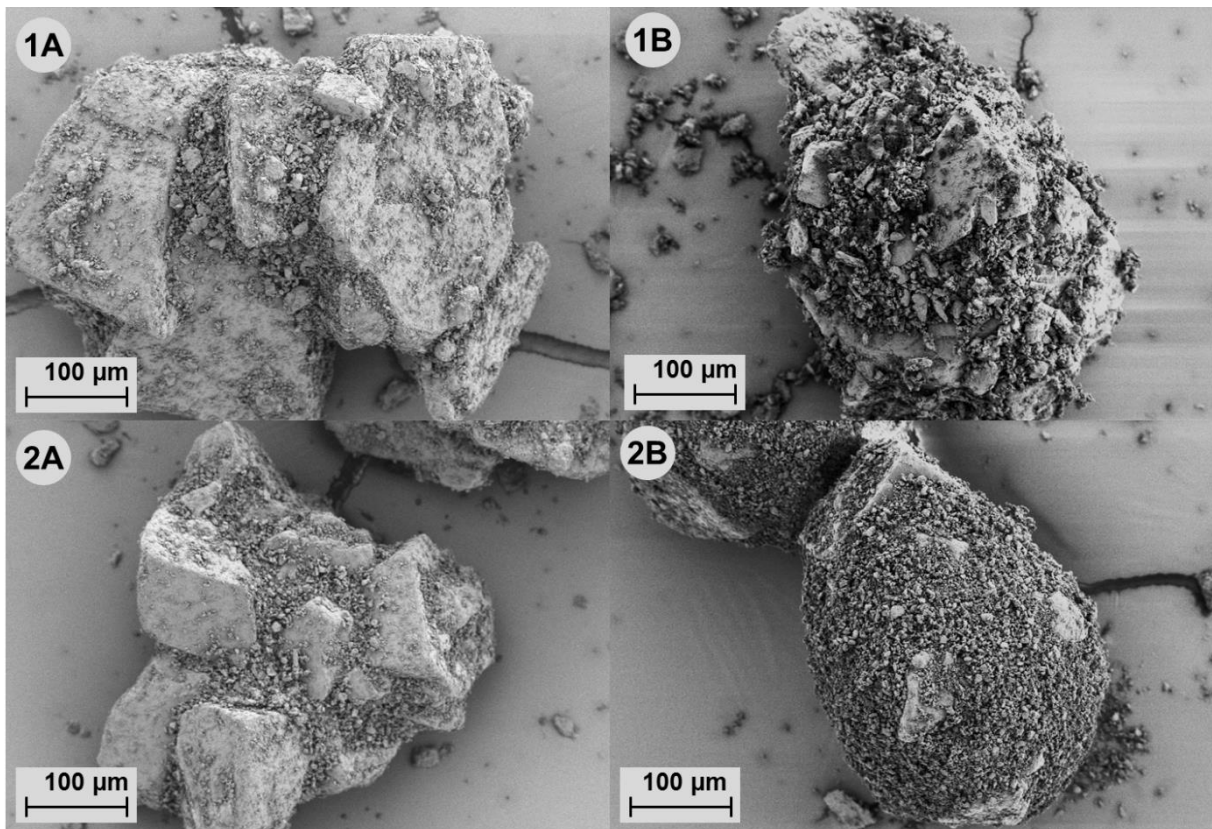


**Abbildung 5-64 - Darstellung der Fluidisierungsenergie der interaktiven Mischungen in Abhängigkeit von der mittleren Partikelgröße und Konzentration an feiner Lactose, die Zahlen geben jeweils die Veränderung der Fluidisierungsenergie an.**

Bei einem hohen Gehalt an feiner Lactose machten sich die interpartikulären Kräfte der feinen Lactose bemerkbar, respektive ein Einfluss des zuvor gezeigten Deagglomerationsverhaltens wurde sichtbar. Während die Größenfraktionen 2,0 und 2,9 µm eine nur geringfügig höhere Feinpartikelfraktion lieferten, konnte für die Größenfraktion 5,9 µm eine höchst signifikante Steigerung der Feinpartikelfraktion von 9,3 % nachgewiesen werden. Dieser Anstieg konnte in erster Linie auf das bessere Deagglomerationsverhalten der gebildeten Agglomerate zurückgeführt werden (vergleiche hierzu Abbildung 5-62).

Sowohl der Anstieg der Fluidisierungsenergien auf Werte um die 16 mJ (Abbildung 5-64) als auch die REM-Bilder (Abbildung 5-65 B) bekräftigten diese Behauptung. Die REM-Bilder zeigten bei einem Anteil von 20 % (M/M) feiner Lactose eine vollständige Beladung des Trägers mit feinen Partikeln. Aufgrund der geringeren Partikelgröße war für die

Lactosefeinanteile mit einer Größenfraktion von 2,0  $\mu\text{m}$  eine deutlich höhere Packdichte erkennbar (2 B) als sie für die feine Lactose mit einem mittleren Partikelgrößendurchmesser von 5,9  $\mu\text{m}$  ersichtlich war (1 B).



**Abbildung 5-65 - REM-Bilder ausgewählter interaktiver Mischungen mit IH70, Lactosefeinanteilen mit einem  $x_{50}$  von 5,9  $\mu\text{m}$  (1) oder einem  $x_{50}$  von 2,0  $\mu\text{m}$  (2), sowie 1,5 % (M/M) Budesonid; (A) die Lactosefeinanteil betrug 5 % (M/M) oder (B) 20 % (M/M).**

Diese Beobachtung wurde bereits von Adi et al. mit einer verschlechterten Deagglomeration der Partikel gleichgesetzt [151]. Während Lactosefeinanteile mit einem  $x_{50}$  von 7,9  $\mu\text{m}$  eher locker gestaltete Agglomerate bildeten, führten in deren Studie die Lactosefeinanteile mit einem  $x_{50}$  von 3,0  $\mu\text{m}$  zu sehr dichtgepackten und stabilen Agglomeraten. Die Tatsache, dass sich der Einfluss der Partikelgröße der Feinanteile eher bei höheren Konzentrationen der Lactosefeinanteile zeigte, stimmte ebenfalls mit den Beobachtungen der Autoren überein. Für die gröberen Lactosefeinanteile, die nur einen geringen Gehalt an Partikeln kleiner 5  $\mu\text{m}$  aufwiesen, konnte selbst bei einer Konzentration von 20 % (M/M) nur ein schwacher Effekt auf die Feinpartikelfraktion festgestellt werden. Die kaum veränderte Fluidisierungsenergie und der Umstand, dass die Partikel selber als Träger fungierten, führten bei den größten Lactosefeinanteilen sogar zu einer Verschlechterung der Feinpartikelfraktion. Mit diesem Versuch konnte gezeigt werden, dass bei niedrigen Konzentrationen an Lactosefeinanteilen vorrangig die Absättigung von „active sites“ von Bedeutung war, während bei hohen Konzentrationen in erster Linie die Bildung von Agglomeraten und deren Stabilität entscheidend war. Weitere Einflüsse, wie die Veränderung des Fluidisierungsverhaltens oder

der Puffereffekt, schienen von untergeordneter Bedeutung gewesen zu sein, da keine Abhängigkeiten von der Fluidisierungsenergie beobachtet werden konnten und alle Lactosefeinanteile prinzipiell groß genug waren, um den Arzneistoff vor Anpresskräften zu schützen. Insbesondere letzteres, also den Einfluss des Puffereffektes, konnten Grasmeyer et al. bei der flussratenabhängigen Dispergierung von ternären Mischungen mit unterschiedlich großen Lactosefeinanteilen zeigen [13]. Hierbei wiesen die Mischungen mit den kleineren Lactosefeinanteilen ( $x_{50} = 2,0 \pm 0,0 \mu\text{m}$ ) einen prinzipiell höheren Trägerrückstand auf als Mischungen mit gröberen Lactosefeinanteilen ( $x_{50} = 3,9 \pm 0,1 \mu\text{m}$ ). In dieser Studie konnten jedoch keine derartigen Beobachtungen gemacht werden. Die Vorabscheiderdeposition der Größenfraktionen 2,0 und 5,9  $\mu\text{m}$  betragen bei 5 % (M/M) Lactosefeinanteil  $14,3 \pm 1,8 \%$  bzw.  $14,7 \pm 1,6 \%$  und bei 20 % (M/M) Lactosefeinanteil  $7,0 \pm 0,5 \%$  bzw.  $9,3 \pm 1,2 \%$ . Bei diesen Depositionen deutete nichts darauf hin, dass die Größenfraktion 2,0  $\mu\text{m}$  den Arzneistoff schlechter vor Anpresskräften schützen konnte.

#### 5.4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Stabilität von Wirkstoff-Lactosefeinanteil-Agglomeraten hing sowohl von den physikochemischen Eigenschaften des verwendeten Arzneistoffes als auch von den eingesetzten Lactosefeinanteilen ab. In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass IH400 mit Salbutamolsulfat im Vergleich zu Budesonid schwächere Agglomerate ausbildete. Diese Beobachtung konnte damit erklärt werden, dass Salbutamolsulfat gegenüber der Lactose adhäsiver war als Budesonid, wohingegen Budesonid über eine höhere Kohäsion verfügte. Hieraus resultierte, dass Salbutamolsulfat zusammen mit Lactose metastabile Agglomerate bildete, während die Budesonidpartikel mit sich selber vergleichsweise stabile Agglomerate ausbilden konnte. Dieses Verhalten wurde sowohl mit trägerfreien, als auch mit trägerbasierten Mischungen bestätigt.

Die aerodynamische Charakterisierung ergab außerdem, dass der Novolizer® aufgrund seines Dispergierprinzips im Vergleich zum Cyclohaler® eher ungeeignet war, die Agglomerate aus Wirkstoff und feiner Lactose zu zerstören.

Neben den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes spielten außerdem das Verhältnis von Wirkstoff zu feiner Lactose und die Größe der Lactosefeinanteile eine wichtige Rolle für die Stabilität der resultierenden Agglomerate. Da sich IH400 generell besser deagglomerieren ließ als die reinen Wirkstoffe, führte ein großer Anteil an IH400 zu höheren Feinpartikelfraktionen. Bei einem Wirkstoffanteil von lediglich 1 % (M/M) an den trägerfreien Mischungen konnte jedoch eine Reduktion der Feinpartikelfraktion beobachtet werden. Diese Reduktion konnte damit erklärt werden, dass der grobe Anteil von IH400 selber als Träger fungierte und der Wirkstoff daher vermehrt im Vorabscheider impaktierte.



Die Größe der Lactosefeinanteile hatte ebenfalls einen maßgeblichen Einfluss auf die Stabilität der Agglomerate, wobei festgestellt wurde, dass eine Partikelgrößenfraktion von 5,9 µm zu den höchsten Feinpartikelfractionen führte. Kleinere Lactosefeinanteile bildeten stabilere Agglomerate mit einer höheren Packdichte, während gröbere Lactosefeinanteile nicht in der Lage waren Agglomerate zu bilden, sondern vielmehr selber als Träger dienten. Mithilfe von interaktiven Mischungen mit einer Konzentration von 5 % (M/M) an feiner Lactose und dem Träger IH70 konnte zudem gezeigt werden, dass die Lactosefeinanteile in erster Linie klein genug sein mussten, um die Kavitäten der Trägeroberfläche aufzufüllen und die Bildung von Agglomeraten weniger von Bedeutung war. Bei Konzentrationen von 20 % (M/M) machte sich hingegen die Bildung von Agglomeraten und deren Deagglomerationsverhalten in höchst signifikanter Form bemerkbar.

Somit konnte in diesem Kapitel die hohe Bedeutung der Agglomeratstärke gezeigt werden. Bei der Wahl der Lactosefeinanteile sollte darauf geachtet werden, dass sie in einer Größe und Menge verwendet werden, die zur Bildung von großen, metastabilen Agglomeraten führen, die sich leicht dispergieren lassen. Bei der Entwicklung von Inhalatoren sollte auf Dispergiererelemente Wert gelegt werden, die in der Lage sind, die Agglomerate aus Wirkstoff und Lactosefeinanteil bestmöglich zu zerstören.

## 6 Zusammenfassung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird die außerordentliche Bedeutung der pulmonalen Therapie beschrieben. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Entwicklung von möglichst effizienten Pulverinhalatoren und deren Formulierungen von besonderer Bedeutung, weshalb sich diese Arbeit auf die Funktionsweise von Lactosefeinanteilen in interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation fokussiert. Um zu untersuchen, inwieweit Lactosefeinanteile in der Lage sind, die lungengängige Fraktion an Arzneistoff zu erhöhen und welche Mechanismen dafür verantwortlich sind, wurden kommerziell erhältliche Träger und Feinanteile aus  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat mit Salbutamolsulfat oder Budesonid als Modellarzneistoff zu ternären Mischungen verarbeitet.

Hierbei zeigte sich, dass der Zusatz von Lactosefeinanteilen ein vergleichsweise einfacher und effizienter Ansatz ist, um das Dispergierverhalten von interaktiven Pulvermischungen zu verbessern. Neben der Erhöhung der Feinpartikelfraktion war es möglich den Arzneistoffrückstand auf den Trägern zu reduzieren. Je nach Träger, Modellarzneistoff und Inhalator konnten die resultierenden Feinpartikelfraktionen im Optimalfall auf Werte zwischen 70 und 80 % gesteigert werden. Dies entspricht dem Zwei- bis Vierfachen der Feinpartikelfraktion, die für die jeweilige binäre Ausgangsmischung bestimmt werden konnte. Im Vergleich zu typischen Feinpartikelfraktionen von momentan auf dem Markt befindlichen Pulverinhalatoren, die zwischen 20 und 50 % liegen [7], handelt es sich ebenfalls um eine beträchtliche Steigerung.

Mithilfe der Kombination aus rheologischen Prüfverfahren, der Rasterelektronenmikroskopie und der aerodynamischen Charakterisierung der ternären Pulvermischungen war es möglich, Abhängigkeiten von der Konzentration an feiner Lactose festzustellen. Diese machten es wiederum möglich ein Modell zu entwickeln, das die Wirkungsweise von Lactosefeinanteilen in Abhängigkeit von deren Gehalt in den Mischungen beschreibt. Während initial eine Absättigung der „active sites“ von großer Bedeutung war, führte eine Erhöhung des Lactosefeinanteiles zu einer vermehrten Beladung der Trägeroberfläche, wodurch die Fluidisierungsenergie anstieg, die größeren Lactosefeinanteile Anpresskräfte abpuffern konnten und vor allem Agglomerate aus Lactosefeinanteilen und Wirkstoff gebildet wurden. Bei einer vollständigen Beladung der Trägeroberfläche konnte durch das Zusammenwirken dieser Mechanismen eine optimale Feinpartikelfraktion bestimmt werden. Die hierfür nötige Konzentration an feiner Lactose hing nur vom jeweiligen Träger ab und wurde nicht vom Inhalator bzw. dem Dispergierprinzip, beeinflusst. Wurde die maximale Beladungskapazität der Träger jedoch überschritten, bildete sich eine zweite Phase aus stabilen, nicht am Träger adhären den Agglomeraten, die sich nur begrenzt dispergieren ließen. Aufgrund der Tatsache, dass der Arzneistoff Salbutamolsulfat das rheologische Verhalten der Mischungen

kaum beeinflusste, könnte diese Methode auch mit wirkstofffreien Placebomischungen in Vorversuchen genutzt werden, um das bestmögliche Verhältnis von Träger und feiner Lactose zu bestimmen.

Weiterführende Untersuchungen der Wirkstoff-Lactosefeinanteil-Agglomerate zeigten, dass deren Stabilität sowohl von den physikochemischen Eigenschaften des verwendeten Arzneistoffes als auch vom quantitativen Verhältnis aus Wirkstoff und feiner Lactose sowie von der Größe der eingesetzten Lactosefeinanteile abhing. Hierbei erwies sich die feine Lactose mit einem  $x_{50}$  von 5,9  $\mu\text{m}$  als vorteilhaft, da kleinere Lactosefeinanteile stabilere Agglomerate mit einer höheren Packdichte ausbildeten, während gröbere Lactosefeinanteile nicht in der Lage waren „active sites“ abzusättigen und Agglomerate zu bilden, sondern vielmehr selber als Träger fungierten.

Zusätzlich konnte in dieser Arbeit die hohe Bedeutung des Mischprozesses und insbesondere der hierbei wirkenden Anpresskräfte aufgezeigt werden. Aufgrund der Tatsache, dass der größere und rauere Träger eine stärkere Abhängigkeit von der Mischreihenfolge zeigte als ein kleinerer und glatterer Träger, konnten in diesem Zusammenhang weitere Belege für die „active sites“-Theorie und den Puffereffekt gesammelt werden. Erneut erwiesen sich REM-Bilder bei der Interpretation der Ergebnisse als sehr nützlich.

Die Bedeutung der Mischreihenfolge nahm mit gesteigerten Umdrehungsgeschwindigkeiten und verlängerten Mischdauern zu. Durch Messen der Energie, die durch einen Intensivmischer in das Pulver eingebracht wurde, war es möglich, die auf den jeweiligen Träger einwirkenden Anpresskräfte zu quantifizieren. Hierbei konnte für die Umdrehungsgeschwindigkeit eine quadratische und für die Mischdauer eine lineare Abhängigkeit nachgewiesen werden. Die während des Mischvorganges herrschenden Kräfte zeigten sich außer in einer Reduktion der Feinpartikelfraktion, sowohl in der gesteigerten Abscheidung der mikronisierten Bestandteile an den Wandungen des Mixers, als auch in der hieraus resultierenden Reduktion der Arzneistoffwiederfindung.

Abschließend konnte mit normierten Gesamtumdrehungszahlen gezeigt werden, dass die erhaltenen Ergebnisse nicht vom verwendeten Mischprinzip abhingen, sondern auch auf einen Freifallmischer übertragbar waren. Hieraus ergab sich die generelle Schlussfolgerung, dass die Mischungen so kurz wie möglich bei nicht zu hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten gemischt werden sollten, um gerade noch eine gute Wirkstoffverteilung in den Mischungen zu erzielen. Außerdem sollten die Lactosefeinanteile stets im ersten Mischschritt zugegeben werden.

Weitere Erkenntnisse dieser Arbeit waren, dass die physikochemischen Eigenschaften der Lactosefeinanteile von ihrem Herstellungsprozess abhängig waren und sie sich bei hohen Luftfeuchtigkeiten durch Rekristallisationsprozesse veränderten. Diese Veränderungen

wirkten sich wiederum auf das Dispergierverhalten von ternären Mischungen aus. Allerdings erwiesen sich die generellen Mechanismen, wie der Abbau von elektrostatischer Ladung, der Anstieg von Kapillarkräften und die Bildung von Feststoffbrücken durch Rekristallisationsprozesse als die wesentlichen Einflussfaktoren.

## 7 Ausblick

Das Implementieren von pulvrheologischen Prüfmethode sowie die Aufzeichnung der Motorparameter während des Mischprozesses stellen vielversprechende Ansätze dar, doch muss sich deren generelle Aussagekraft und Validität unter Realbedingungen für unterschiedliche Träger und Wirkstoffe noch beweisen.

Für ein genaues Verständnis der mechanistischen Wirkungsweise der Lactosefeinanteile erwiesen sich insbesondere die Rasterelektronenmikroskopie und die pulvrheologischen Prüfungen als hilfreich. Die Verwendung von bildgebenden Verfahren, die in der Lage sind zwischen Lactosefeinanteilen und Wirkstoff zu unterscheiden, könnten in Zukunft helfen, ein besseres Verständnis über Lactosefeinanteile zu erlangen. Speziell die Kombination aus CARS- (kohärente anti-Stokes Raman-Streuung) und der Rasterelektronenmikroskopie stellt eine vielversprechende Technik dar, weil sie eine hochauflösende Bildgebung mit einem chemischen Analysenverfahren vereint (Abbildung 7-1) [152]. Dies gilt auch für die energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX), deren Messprinzip auf der Anregung von Atomen durch einen Elektronenstrahl beruht, wodurch diese Röntgenstrahlung mit einer für das jeweilige Element spezifischen Energie aussenden. Für beide Verfahren ist die Auflösung jedoch auf ca. 1  $\mu\text{m}$  begrenzt [152,153]. Eine höhere Auflösung durch eventuelle technische Verbesserungen der Messtechniken, um sie für inhalative Formulierungen besser nutzen zu können, ist also wünschenswert.

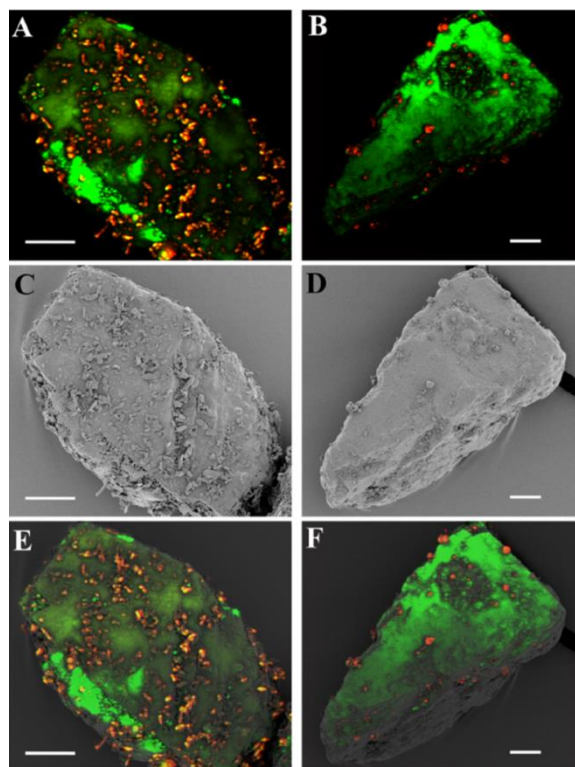


Abbildung 7-1 - (A + B) CARS-Bilder, (C + D) REM-Bilder, und (E + F) kombinierte CARS- und REM-Bilder einer interaktiven Mischungen mit Salmeterol und Lactose; die weißen Balken entsprechen 20  $\mu\text{m}$  [152].

Aufgrund der komplexen Interaktion aller Einflussfaktoren ist die Interpretation der Ergebnisse und insbesondere das mechanistische Verständnis der Wirkungsweise von Lactosefeinanteilen derart schwierig, dass es für weiterführende Versuche von Vorteil wäre möglichst immer nur eine Variable zu verändern. Durch die Verwendung von gleichgroßen Trägern, die sich beispielsweise nur in der Oberflächenbeschaffenheit unterscheiden oder Lactosefeinanteilen mit möglichst engen Partikelgrößenverteilungen könnte die Aussagekraft der Ergebnisse gesteigert werden.

Insbesondere für die „active sites“-Theorie stellen moderne Analyseverfahren wie die Rasterkraftmikroskopie interessante Optionen dar, um die interpartikulären Kräfte und Oberflächentexturen zu bestimmen. Für letzteres könnte sich auch ein konfokales 3D Laserscanning-Mikroskop als nützlich erweisen, da es hiermit möglich ist, viele Partikel in kurzer Zeit zu charakterisieren.

Ganz allgemein sollte in Zukunft die Optimierung der verfügbaren inhalativen Arzneiformen weiter vorangetrieben werden. Insbesondere für die Pulverinhalation, der hierbei eine Schlüsselrolle zukommen wird, sollten neben den Formulierungen auch die Inhalatoren verbessert werden. Um die Sicherheit, die Adhärenz der Patienten und die Effizienz der Inhalatoren zu steigern, müssen einfache, sich selbst erklärende Inhalatoren entwickelt werden, die im besten Fall nur wenige Anwendungsschritte erfordern, dem Patienten eine Rückmeldung über das Inhalationsmanöver und die Dosisanzahl liefern und möglichst unabhängig vom Atemluftstrom mit starken Separationskräften für eine gute Dispergierung des Pulvers sorgen [7]. Somit wäre sichergestellt, dass der wachsenden Bedeutung der inhalativen Therapie Sorge getragen wird.

## 8 Abstract (english version)

The present study deals with the profound importance of pulmonary therapy. In this context, the development of highly efficient powder inhalers and their formulations is of particular importance, which is why this work focuses on the mode of action of lactose fines in interactive powder mixtures for inhalation. In order to investigate to what extent lactose fines are able to increase the respirable fraction of the drug and which mechanisms are responsible, commercially available carriers and fines from  $\alpha$ -lactose monohydrate were blended with salbutamol sulphate or budesonide as a model drug to prepare ternary mixtures.

In this regard, it was shown that the addition of lactose fines is a comparatively simple and efficient approach to improve the dispersing behaviour of interactive powder mixtures. In addition to the increase of the fine particle fraction, it was possible to reduce the drug residue on the carrier surface. Depending on carrier, model drug and inhaler, in the best case the resulting fine particle fractions could be increased to values between 70 and 80 %. This corresponds to two to four times the fine particle fraction which could be determined for the respective binary mixtures. Compared to typical fine particle fractions of currently available powder inhalers, which are between 20 and 50 % [7], this is also a considerable increase.

The combination of rheological testing methods, scanning electron microscopy and aerodynamic characterization of the ternary powder blends made it possible to determine a dependence on the concentration of lactose fines. This in turn enabled the development of a model which describes the mode of action of lactose fines depending on their content in the mixtures. While initially a saturation of the active sites was of great importance, a further increase of the lactose fines led to a higher loading of the carrier surface whereby the fluidization energy was increased, the larger lactose fines buffered press-on forces and especially agglomerates of lactose fines and active pharmaceutical ingredient were formed. With a complete loading of the carrier surface, an optimal fine particle fraction could be determined by the interaction of these mechanisms. The required concentration of fine lactose depended only on the particular carrier and was not influenced by the inhaler or the dispersing principle. However, when the maximum loading capacity of the carriers was exceeded, a second phase of stable, non-carrier-adherent agglomerates which had a limited dispersibility was formed. Due to the fact that the drug salbutamol sulphate hardly affected the rheological behaviour of the mixtures, this method could also be used with drug-free placebo mixtures in preliminary experiments to determine the best possible ratio of carrier and lactose fines.

Further investigations of the agglomerates showed that their stability depended on the physicochemical properties of the drug used, the quantitative ratio of active pharmaceutical ingredient and lactose fines and on the size of the lactose fines. Here, lactose fines with a  $x_{50}$  of 5.9  $\mu\text{m}$  proved to be advantageous, because smaller lactose fines formed more stable

agglomerates with a higher packing density, while coarser lactose fines were not able to saturate the active sites and to form agglomerates but acted as a carrier themselves.

In addition, the great importance of the mixing process and in particular of the hereby acting press-on forces could be shown in this work. Due to the fact that the larger and rougher carrier showed a greater dependence on the mixing order than a smaller and smoother carrier, further evidence for the active sites theory and the buffer effect during blending could be discovered in this context. Again, SEM images proved to be very useful in interpreting the results.

The importance of the mixing order increased at higher rotation speeds and with extended mixing times. By measuring the energy which was introduced into the powder by means of a high shear mixer, it was possible to quantify the press-on forces acting on the respective carrier. In this case, a quadratic dependence for the rotation speed and a linear dependence for the mixing time could be detected. Apart from in a reduction of the fine particle fraction the press-on forces prevailing during the mixing process were shown in the increased deposition of the micronized components on the walls of the mixer and in the resulting reduction in drug recovery.

Additionally, with normalized total rotations of the blender it could be shown that the results obtained did not depend on the mixing principle used, but could also be transferred to a free-fall mixer. This resulted in the general conclusion that the mixtures should be blended for as short as possible at not too high rotation speeds, in order to just achieve a good drug distribution in the mixtures. In addition, the lactose fines should always be added in the first mixing step.

Further findings of this work were that the physicochemical properties of lactose fines were dependent on their manufacturing process and that they changed at high humidities due to recrystallization processes. These changes in turn had an impact on the dispersing behaviour of ternary mixtures. However, the general mechanisms, such as the reduction of electrostatic charge, the increase in capillary forces and the formation of solid bridges by recrystallization processes, proved to be the main influencing factors.



## 9 Anhang

### 9.1 HPLC Methoden

Für die Quantifizierung des Gehaltes der wirkstoffhaltigen Lösungen wurden HPLC-Anlagen von der Firma Waters (Waters Corp., Milford, USA) verwendet. Die Auswertung der detektierten Peakflächen erfolgte jeweils über die Integration mit der systemeigenen Empower® Pro 2 Software (Waters Corp., Milford, USA). Mithilfe von Kalibriergeraden, die mit externen Standards hergestellt wurden, konnte die Konzentration der Proben bestimmt werden. Die Fließmittel wurden vor der Benutzung im Ultraschallbad entgast.

#### 9.1.1 Salbutamolsulfat

##### Stationäre Phase:

Säule LiChroCART® 125-4, LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm; Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland)

Vorsäule: LiChroCART® 4-4, LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm; Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland)

Mobile Phase: 78 % Puffer: (2,87 g/l Natriumheptansulfonat + 2,5 g/l Kaliumdihydrogenphosphat, der pH-Wert wurde auf 3,65 mit konzentrierter Phosphorsäure eingestellt)

22 % Acetonitril

Flussrate: 0,8 ml/min

Messwellenlänge: 220 nm

Injektionsvolumen: 100 µl

Kalibriergerade: 0,1 - 100 µg/ml

Die Proben wurden in doppelt destilliertem Wasser gelöst.

### 9.1.2 Budesonid

Stationäre Phase:

Säule LiChroCART® 125-4, LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm; Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland)

Vorsäule: LiChroCART® 4-4, LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm; Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland)

Mobile Phase:

75 % Methanol

25 % doppelt destilliertes Wasser

Flussrate:

1,8 ml/min

Messwellenlänge:

248 nm

Injektionsvolumen:

100 µl

Kalibriergerade:

0,1 - 100 µg/ml

Die Proben wurden in einem Gemisch aus Methanol und doppelt destilliertem Wasser (75/25 % V/V) gelöst.

## 9.2 Verwendete Substanzen

Argon	Linde AG, München, Deutschland
Aqua bidest.	Hauseigene Anlage FinnAqua 75-E-4, San Asalo Sohlberg Corp., Helsinki, Finnland
Brij® 35	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Budesonid	Charge 21100M1-0030733/3: Farmabios, Gropello Cairolì, Italien
Dekan, GC Qualität	Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, USA
Ethanol (96 %) HPLC Qualität	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Helium 5.0	Linda AG, München, Deutschland
Heptan, GC Qualität	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Hexan, GC Qualität	AppliChem, Darmstadt, Deutschland
Glycerol	Caelo, Hilden, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Lactose (InhaLac® 70)	Charge L1342A9860: Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Lactose (InhaLac® 230)	Charge L1327A9859: Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Lactose (InhaLac® 250)	Charge L152689A4096: Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Lactose (InhaLac® 400)	Charge 414938: Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Lactose (InhaLac® 500)	diverse Chargen; Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Methan	Air Liquide, Paris, Frankreich
Methanol, HPLC Qualität	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumheptansulfonat	Sigma-Aldrich Chemie, St. Louis, USA
Nonan, GC Qualität	Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, USA
Oktan, GC Qualität	Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, USA
Phosphorsäure, konz.	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Salbutamolsulfat	Charge SALM113: Lusochemica S.P.A., Lomagna LC, Italien
Stickstoff 2.8	Air Liquide, Paris, Frankreich

---

Stickstoff 5.0	Air Liquide, Paris, Frankreich
Wasserstoff 5.0	Linde AG, München, Deutschland

### 9.3 Verwendete Abkürzungen

ACU	aeration control unit, Belüftungseinheit
AG	Aktiengesellschaft
AFM	atomic force microscopy, Rasterkraftmikroskopie
AR	aeration ratio, Belüftungsverhältnis
BET	Brunauer, Emmett, Teller
BUD	Budesonid
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAB	cohesive adhesive balance, Verhältnis von Kohäsion zu Adhäsion
CARS	coherent anti-stokes raman scattering, kohärente anti-Stokes Raman-Streuung
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstructive Atemwegserkrankung
DALY	disability-adjusted life year, das behinderungsbereinigte Lebensjahr
DPI	dry powder inhaler, Pulverinhalator
EDX	energy dispersive X-ray spectroscopy, energiedispersive Röntgenspektroskopie
et al.	et alii, et aliae
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
e. V.	eingetragener Verein
FCKW	Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe
FDA	Food and Drug Administration
FDKP	Fumaryl-diketopiperazin
FPD	Feinpartikeldosis
FPF	Feinpartikelfraktion

---

GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft
GWP	global warming potential, Treibhauspotential
HFA	Hydrofluoralkan(e)
HPLC	high performance liquid chromatography, Hochdruckflüssigchromatographie
iGC	inverse Gaschromatographie
MLR	multilineare Regression
M/M	Masse pro Masse, Massenprozent
MMAD	mass median aerodynamic diameter, massebezogener mittlerer aerodynamischer Teilchendurchmesser
MOC	micro orifice collector, Mikroöffnungskollektor
NGI	Next Generation Pharmaceutical Impactor
OW-Emulsion	Öl-in-Wasser-Emulsion
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea, Europäisches Arzneibuch
PSD	particle size distribution, Partikelgrößenverteilung
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rF	relative Luftfeuchtigkeit
SABA	short acting beta agonist; kurzwirksamer Beta-Agonist
SBS	Salbutamolsulfat
u. a.	unter anderem
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
V/V	Volumen pro Volumen, Volumenprozent
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
X <sub>10</sub>	10 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
X <sub>50</sub>	50 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
X <sub>90</sub>	90 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
z. B.	zum Beispiel

---

---

z. T.	zum Teil
2D	zweidimensional

## 9.4 Verwendete Einheiten

### Gewichtseinheiten:

kg	Kilogramm ( $10^3$ Gramm)
g	Gramm
mg	Milligramm ( $10^{-3}$ Gramm)

### Längenmaße:

m	Meter
cm	Zentimeter ( $10^{-2}$ Meter)
mm	Millimeter ( $10^{-3}$ Meter)
$\mu\text{m}$	Mikrometer ( $10^{-6}$ Meter)
nm	Nanometer ( $10^{-9}$ Meter)

### Flächenmaße:

$\text{m}^2$	Quadratmeter
$\text{cm}^2$	Quadratzentimeter ( $10^{-4}$ Quadratmeter)

### Volumeneinheiten:

l	Liter (bzw. $10^{-3}$ Kubikmeter)
ml	Milliliter ( $10^{-3}$ Liter bzw. $10^{-6}$ Kubikmeter)
$\text{cm}^3$	Kubikzentimeter ( $10^{-6}$ Kubikmeter)

### Zeit:

s	Sekunde
min	Minute (60 Sekunden)
h	Stunde (3600 Sekunden)

### Druck:

Pa	Pascal ( $\text{N}/\text{m}^2 = \text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-2}$ )
kPa	Kilopascal ( $10^3$ Pascal)

---

bar	Bar ( $10^5$ Pascal)
mbar	Millibar ( $10^{-3}$ Bar = $10^2$ Pascal))

**Temperatur:**

°C	Grad Cesium
K	Kelvin (-273,15 Grad Cesium)

**Sonstige:**

%	Prozent ( $1 \cdot 10^{-2}$ )
Hz	Hertz ( $1 \cdot s^{-1}$ )
kV	Kilovolt ( $10^3$ Volt)
mA	Milliampere ( $10^{-3}$ Ampere)
UpM	Umdrehungen pro Minute; n, Drehzahl ( $s^{-1}$ )
mol	Mol (Stoffmenge)

**9.5 Verwendete Formelzeichen**

a	Querschnittsfläche des adsorbierten Prüfgasmoleküls, $0,162 \text{ nm}^2$ für Stickstoff
A	Fläche oder Querschnittsfläche der Pulversäule, $\text{cm}^2$
C	Konstante ohne Dimension, in der die Enthalpie der Gasadsorption auf der Oberfläche der Pulverprobe enthalten ist
CBD	conditioned bulk density, konditionierte Schüttdichte, $\text{g}/\text{cm}^3$
$d_{ae}$	aerodynamischer Durchmesser, $\mu\text{m}$
$d_{geo}$	geometrischer Durchmesser, $\mu\text{m}$
$D_{rel.}$	relative Deagglomeration, %
$F_t$	Fraktion $\leq 5,0 \mu\text{m}$ der Trockendispergierung, %
$F_I$	Fraktion $\leq 5,0 \mu\text{m}$ der Inhalatordispergierung bei 4 kPa, %
k	Permeabilität, $\text{cm}^2$
K	spezifische Konstante des Probenmoleküls
L	Höhe der Pulversäule, cm
m	Masse, g

---

$m_{\text{geteilt}}$	Masse des Gefäßes nach der Teilung, g
$n$	Stichprobenumfang
$N_A$	Avogadro-Zahl, $6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
CSA	calculated surface area, berechnete Oberfläche einer Kugel, $\text{cm}^2$
SRI	surface roughness index, Oberflächenrauheitsindex
$p$	Partialdruck des Prüfgases im Gleichgewicht mit der Oberfläche bei 77,4 K, Pa
$p_0$	Sättigungsdruck des Prüfgases, Pa
$Q$	Luftgeschwindigkeit, $\text{cm}^3/\text{s}$
$r$	Radius, cm
$R$	universelle Gaskonstante, $8,314 \text{ kg} \cdot \text{m}^2/\text{s}^2 \cdot \text{mol} \cdot \text{K}$
RSD	relative standard deviation, relative Standardabweichung, %
SD	standard deviation, Standardabweichung, %
SSA	specific surface area, spezifische Oberfläche, $\text{cm}^2/\text{g}$
$SSA_{\text{ideal}}$	spezifische Oberfläche einer Kugel mit glatter Oberfläche, $\text{cm}^2/\text{g}$
$T$	absolute Temperatur, K
$U$	tatsächlicher Umfang, cm
$U_{\text{EQPC}}$	Umfang des flächengleichen Kreises, cm
$V$	Volumen einer Kugel, $\text{cm}^3$
$V_a$	Volumen des adsorbierten Gases bei 273,15 K und $1,013 \cdot 10^5 \text{ Pa}$ , ml
$V_{\text{geteilt}}$	Volumen des Gefäßes nach der Teilung, $\text{cm}^3$
$V_m$	Volumen des adsorbierten Gases, das bei 273,15 K und $1,013 \cdot 10^5 \text{ Pa}$ eine monomolekulare Schicht bildet, ml
$V_N$	Nettoretentionsvolumen, $\text{m}^3$
$V_s$	Probenvolumen, $\text{cm}^3$
$X$	dynamischer Formfaktor
$x_i$	Merkmalsausprägung am i-ten Element der Stichprobe
$\bar{x}$	arithmetisches Mittel
$\rho$	Partikeldichte, $\text{g}/\text{cm}^3$

---



---

$\rho_0$	volumenäquivalente Kugel mit einer Dichte von $1 \text{ g/cm}^3$
$\Delta P$	Druckabfall über dem Pulverbett, Pa
$\mu$	Viskosität der Luft, $1,74 \cdot 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{s}$
$\Psi$	Sphärizität
$\gamma_S^D$	dispersive Oberflächenenergie der festen Oberfläche, $\text{mJ/m}^2$
$\gamma_L^D$	dispersive Oberflächenenergie der flüssigen Phase des verwendeten Probenmoleküls, $\text{mJ/m}^2$
22400	Volumen, welches 1 Mol des Prüfgases bei 273,15 K und $1,013 \cdot 10^5 \text{ Pa}$ einnimmt, ml

**10 Literaturverzeichnis**

- [1] J. Bousquet (Ed.), Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: A comprehensive approach, WHO, Geneva, 2007.
- [2] J. Gibson, R. Loddenkemper, S. Yves, B. Lundbäck, M. Fletcher (Eds.), Lunge und Gesundheit in Europa - Fakten & Zahlen: Zum besseren Verständnis von Lungenkrankheiten und ihrer Versorgung in Europa, FRISCHTEXTE Verlag, Herne, Westf, 2014.
- [3] J.L. Rau, The Inhalation of Drugs: Advantages and Problems, *Respiratory Care* (2005) 367–382.
- [4] Pilcer, G. Amighi, K., Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 392 (2010) 1–19.
- [5] O.S. Usmani, M.F. Biddiscombe, P.J. Barnes, Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size, *American journal of respiratory and critical care medicine* 172 (2005) 1497–1504.
- [6] M.T. Newhouse, Metered dose pressurized aerosols and the ozone layer, *European Respiratory Journal* 3 (1990) 1232–1234.
- [7] A.H. de Boer, P. Hagedoorn, M. Hoppentocht, F. Buttini, F. Grasmeyer, H.W. Frijlink, Dry powder inhalation: Past, present and future, *Expert opinion on drug delivery* 14 (2017) 499–512.
- [8] M.D. Jones, R. Price, The influence of fine excipient particles on the performance of carrier-based dry powder inhalation formulations, *Pharmaceutical research* 23 (2006) 1665–1674.
- [9] P. Lucas, The Role of Fine Particle Excipients in Pharmaceutical DryPowder Aerosols, *Respiratory Drug Delivery VI* (1998) 243–250.
- [10] H. Kinnunen, G.A. Hebbink, H. Peters, D. Huck, L. Makein, R. Price, Extrinsic lactose fines improve dry powder inhaler formulation performance of a cohesive batch of budesonide via agglomerate formation and consequential co-deposition, *International Journal of Pharmaceutics* 478 (2015) 53–59.
- [11] B.H.J. Dickhoff, A.H. de Boer, D. Lambregts, H.W. Frijlink, The effect of carrier surface treatment on drug particle detachment from crystalline carriers in adhesive mixtures for inhalation, *International Journal of Pharmaceutics* 327 (2006) 17–25.

- 
- [12] J. Shur, H. Harris, M.D. Jones, J.S. Kaerger, R. Price, The role of fines in the modification of the fluidization and dispersion mechanism within dry powder inhaler formulations, *Pharmaceutical research* 25 (2008) 1631–1640.
- [13] F. Grasmeijer, A.J. Lexmond, M. van den Noort, P. Hagedoorn, A.J. Hickey, H.W. Frijlink, A.H. de Boer, New mechanisms to explain the effects of added lactose fines on the dispersion performance of adhesive mixtures for inhalation, *PLoS one* 9 (2014) e87825.
- [14] G.J. Tortora, B.H. Derrickson, A.R. Pries (Eds.), *Anatomie und Physiologie*, Wiley-VCH-Verl., Weinheim, 2008.
- [15] E. Mutschler, H.-G. Schaible, P. Vaupel, G. Thews, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 140 Tabellen*, 6., völlig überarb. und erw. Aufl. ed., Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, 2007.
- [16] R.J. Malcolmson, J.K. Embleton, Dry powder formulations for pulmonary delivery, *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (1998) 394–398.
- [17] S. Sanjar, J. Matthews, Treating systemic diseases via the lung, *Journal of aerosol medicine the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine* 14 Suppl 1 (2001) 51-58.
- [18] A. Tronde, B. Nordén, A.-B. Jeppsson, P. Brunmark, E. Nilsson, H. Lennernäs, U.H. Bengtsson, Drug absorption from the isolated perfused rat lung--correlations with drug physicochemical properties and epithelial permeability, *Journal of drug targeting* 11 (2003) 61–74.
- [19] J.S. Patton, C.S. Fishburn, J.G. Weers, The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery, *Proceedings of the American Thoracic Society* 1 (2004) 338–344.
- [20] N.R. Labiris, M.B. Dolovich, Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications, *British Journal of Clinical Pharmacology* 56 (2003) 588–599.
- [21] R. Dalby, J. Suman, Inhalation therapy: Technological milestones in asthma treatment, *Advanced drug delivery reviews* 55 (2003) 779–791.
- [22] J.C. Virchow, G.K. Crompton, R. Dal Negro, S. Pedersen, A. Magnan, J. Seidenberg, P.J. Barnes, Importance of inhaler devices in the management of airway disease, *Respiratory medicine* 102 (2008) 10–19.
- [23] T. Herdegen, R. Böhm, *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie: 328 Tabellen*, 2., akt. Aufl. ed., Thieme, Stuttgart, 2010.

- 
- [24] M. Ballmann, A. Smyth, D.E. Geller, Therapeutic approaches to chronic cystic fibrosis respiratory infections with available, emerging aerosolized antibiotics, *Respiratory medicine* 105 (2011) S2-S8.
- [25] M.H. Kollef, C.W. Hamilton, A.B. Montgomery, Aerosolized antibiotics: Do they add to the treatment of pneumonia?, *Current opinion in infectious diseases* 26 (2013) 538-544.
- [26] A. Misra, A.J. Hickey, C. Rossi, G. Borchard, H. Terada, K. Makino, P.B. Fourie, P. Colombo, Inhaled drug therapy for treatment of tuberculosis, *Tuberculosis* 91 (2011) 71–81.
- [27] Rote Liste 2017 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), 57 ed., Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.
- [28] R. Uchenna Agu, M. Ikechukwu Ugwoke, M. Armand, R. Kinget, N. Verbeke, The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides, *Respir Res* 2 (2001) 198–209.
- [29] R. Siekmeier, G. Scheuch, Treatment of systemic diseases by inhalation of biomolecule aerosols, *Journal of physiology and pharmacology an official journal of the Polish Physiological Society* 60 Suppl 5 (2009) 15–26.
- [30] T. Santos Cavaiola., S. Edelman, Inhaled Insulin: A Breath of Fresh Air? A Review of Inhaled Insulin, *Clinical Therapeutics* 36 (2014) 1275–1289.
- [31] J.M. Kyd, A.R. Foxwell, A.W. Cripps, Mucosal immunity in the lung and upper airway, *Vaccine* 19 (2001) 2527–2533.
- [32] R. Scherließ, Delivery of antigens used for vaccination: recent advances and challenges, *Therapeutic Delivery* 2 (2011) 1351–1368.
- [33] N. Islam, E. Gladki, Dry powder inhalers (DPIs)--a review of device reliability and innovation, *International Journal of Pharmaceutics* 360 (2008) 1–11.
- [34] K. Willeke, P.A. Baron, P. Kulkarni (Eds.), *Aerosol measurement: Principles, techniques, and applications*, 3. Auflage ed., Wiley, Hoboken, N.J, 2011.
- [35] A.H.L. Chow, H.H.Y. Tong, P. Chattopadhyay, B.Y. Shekunov, Particle engineering for pulmonary drug delivery, *Pharmaceutical research* 24 (2007) 411–437.
- [36] T.C. Carvalho, J.I. Peters, R.O. Williams, Influence of particle size on regional lung deposition – What evidence is there?, *International Journal of Pharmaceutics* 406 (2011) 1–10.

- 
- [37] X.M. Zeng, C. Marriott, G.P. Martin, *Particulate interactions in dry powder formulations for inhalation*, Taylor & Francis, London, New York, 2003.
- [38] W.H. Finlay, *The mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols: An introduction*, Academic Press, San Diego, CA, 2001.
- [39] N. Khajeh-Hosseini-Dalasm, P.W. Longest, *Deposition of Particles in the Alveolar Airways: Inhalation and Breath-Hold with Pharmaceutical Aerosols*, *Journal of aerosol science* 79 (2015) 15–30.
- [40] J. Meier, L. Dettli (Eds.), *Biopharmazie: Theorie und Praxis der Pharmakokinetik 102 Tabellen*, Thieme, Stuttgart, 1981.
- [41] Ph. Eur., *Zubereitungen zur Inhalation: Inhalanda*, *Europäisches Arzneibuch 8.8*, amtliche deutsche Ausgabe (2014) 1220-1226.
- [42] C. Kleinstreuer, Y. Feng, E. Childress, *Drug-targeting methodologies with applications: A review*, *World Journal of Clinical Cases WJCC* 2 (2014) 742–756.
- [43] H. Heijerman, E. Westerman, S. Conway, D. Touw, *Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus*, *Journal of cystic fibrosis official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (2009) 295–315.
- [44] N.R. Labiris, M.B. Dolovich, *Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications*, *British Journal of Clinical Pharmacology* 56 (2003) 600–612.
- [45] R. Dalby, M. Spallek, T. Voshaar, *A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler*, *International Journal of Pharmaceutics* 283 (2004) 1–9.
- [46] J. Bell, S. Newman, *The rejuvenated pressurised metered dose inhaler*, *Expert opinion on drug delivery* 4 (2007) 215–234.
- [47] C.G. Thiel, *From Susie's Question to CFC Free: An Inventor's Perspective on Forty Years of MDI Development and Regulation*, *Resiratory Drug Delivery V* (1996) 115-124.
- [48] T. Voshaar, E.M. App, D. Berdel, R. Buhl, J. Fischer, T. Gessler, P. Haidl, J. Heyder, D. Köhler, M. Kohlhäufel, C.M. Lehr, H. Lindemann, H. Matthys, T. Meyer, H. Olschewski, K.D. Paul, K. Rabe, F. Raschke, G. Scheuch, T. Schmehl, G. Schultze-Werninghaus, D. Ukena, H. Worth, *Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung*, *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 55 (2001) 579–586.

- 
- [49] A.R. Clark, Medical Aerosol Inhalers: Past, Present, and Future, *Aerosol Science and Technology* 22 (1995) 374–391.
- [50] M.T. Vidgren, T.P. Paronen, A. Kärkkäinen, P. Karjalainen, Effect of extension devices on the drug deposition from inhalation aerosols, *International Journal of Pharmaceutics* 39 (1987) 107–112.
- [51] P.B. Myrdal, P. Sheth, S.W. Stein, Advances in metered dose inhaler technology: Formulation development, *AAPS PharmSciTech* 15 (2014) 434–455.
- [52] E. Clark, S. Wagner, The Kigali Amendment to the Montreal Protocol: HFC Phase-down, *Ozon Action UN Environment (UNEP)* 1–7.
- [53] I. Ashurst, A. Malton, D. Prime, B. Sumbly, Latest advances in the development of dry powder inhalers, *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3 (2000) 246–256.
- [54] D.A. Mahler, Peak Inspiratory Flow Rate as a Criterion for Dry Powder Inhaler Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Annals of the American Thoracic Society* 14 (2017) 1103–1107.
- [55] H.W. Frijlink, A.H. de Boer, Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery, *Expert opinion on drug delivery* 1 (2004) 67–86.
- [56] M.J. Telko, A.J. Hickey, Dry Powder Inhaler Formulation, *Respiratory Care* 50 (2005) 1209–1227.
- [57] D.I. Daniher, J. Zhu, Dry powder platform for pulmonary drug delivery, *Particuology* 6 (2008) 225–238.
- [58] F. Podczeck, J.M. Newton, M.B. James, Influence of Relative Humidity of Storage Air on the Adhesion and Autoadhesion of Micronized Particles to Particulate and Compacted Powder Surfaces, *Journal of Colloid and Interface Science* 187 (1997) 484–491.
- [59] M. Hoppentocht, P. Hagedoorn, H.W. Frijlink, A.H. de Boer, Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations, *Advanced drug delivery reviews* 75 (2014) 18–31.
- [60] D.E. Geller, J. Weers, S. Heuerding, Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere technology, *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 24 (2011) 175–182.
- [61] D.A. Edwards, Large Porous Particles for Pulmonary Drug Delivery, *Science* 276 (1997) 1868–1872.

- 
- [62] R. Vehring, Pharmaceutical particle engineering via spray drying, *Pharmaceutical research* 25 (2008) 999–1022.
- [63] R. Price, Powder Rheology: A New Technique to Predict the Performance of Inhaled Powder Formulations, *Respiratory Drug Delivery Volume 1* (2010) 331–340.
- [64] D. Prime, Review of dry powder inhalers, *Advanced drug delivery reviews* 26 (1997) 51–58.
- [65] H. Larhrib, X.M. Zeng, G.P. Martin, C. Marriott, J. Pritchard, The use of different grades of lactose as a carrier for aerosolised salbutamol sulphate, *International Journal of Pharmaceutics* 191 (1999) 1–14.
- [66] P. Young, H.-K. Chan, H. Chiou, S. Edge, T.H.S. Tee, D. Traini, The influence of mechanical processing of dry powder inhaler carriers on drug aerosolization performance, *Journal of pharmaceutical sciences* 96 (2007) 1331–1341.
- [67] H. Steckel, N. Bolzen, Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations, *International Journal of Pharmaceutics* 270 (2004) 297–306.
- [68] F. Grasmeyer, N. Grasmeyer, P. Hagedoorn, H. Frijlink, A.H. de Boer, Recent advances in the fundamental understanding of adhesive mixtures for inhalation, *CPD* 21 (2015) 5900–5914.
- [69] A.H. de Boer, P. Hagedoorn, D. Gjaltema, J. Goede, H.W. Frijlink, Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation: Part 1. Introduction of a novel force distribution concept (FDC) explaining the performance of a basic air classifier on adhesive mixtures, *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003) 187–200.
- [70] K. Stank, H. Steckel, Physico-chemical characterisation of surface modified particles for inhalation, *International Journal of Pharmaceutics* 448 (2013) 9–18.
- [71] Q.T. Zhou, D.A.V. Morton, Drug-lactose binding aspects in adhesive mixtures: controlling performance in dry powder inhaler formulations by altering lactose carrier surfaces, *Advanced drug delivery reviews* 64 (2012) 275–284.
- [72] F. Podczec, Particle-particle adhesion in pharmaceutical powder handling, Imperial College Press, London, Singapore, 1998.
- [73] G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, *Advanced drug delivery reviews* 64 (2012) 233–256.
- [74] E. Desrosiers Lachiver, N. Abatzoglou, L. Cartilier, J.-S. Simard, Insights into the role of electrostatic forces on the behavior of dry pharmaceutical particulate systems, *Pharm Res* 23 (2006) 997–1007.

- 
- [75] S. Karner, N.A. Urbanetz, The impact of electrostatic charge in pharmaceutical powders with specific focus on inhalation-powders, *Journal of aerosol science* 42 (2011) 428–445.
- [76] W. Kaialy, A review of factors affecting electrostatic charging of pharmaceuticals and adhesive mixtures for inhalation, *International Journal of Pharmaceutics* 503 (2016) 262–276.
- [77] P. Young, A. Sung, D. Traini, P. Kwok, H. Chiou, H.-K. Chan, Influence of humidity on the electrostatic charge and aerosol performance of dry powder inhaler carrier based systems, *Pharmaceutical research* 24 (2007) 963–970.
- [78] S.U. Homolka, Funktionsweise aktiver Ionisatoren: HAUG Ionisation 1–6.
- [79] A.D. Zimon, *Adhesion of Dust and Powder*, Second Edition ed., Springer US, Boston, MA, 1982.
- [80] H.-J. Butt, Capillary forces: Influence of roughness and heterogeneity, *Langmuir the ACS journal of surfaces and colloids* 24 (2008) 4715–4721.
- [81] P. Young, R. Price, M.J. Tobby, M. Buttrum, F. Dey, Effect of humidity on aerosolization of micronized drugs, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 29 (2003) 959–966.
- [82] A.J. Hickey, H.M. Mansour, M.J. Telko, Z. Xu, H.D.C. Smyth, T. Mulder, R. McLean, J. Langridge, D. Papadopoulos, Physical Characterization of Component Particles Included in Dry Powder Inhalers. I. Strategy Review and Static Characteristics, *Journal of pharmaceutical sciences* 96 (2007) 1282–1301.
- [83] N. Renner, H. Steckel, N. Urbanetz, R. Scherließ, Nano- and Microstructured model carrier surfaces to alter dry powder inhaler performance, *International Journal of Pharmaceutics* 518 (2017) 20–28.
- [84] M.D. Jones, P. Young, D. Traini, The use of inverse gas chromatography for the study of lactose and pharmaceutical materials used in dry powder inhalers, *Advanced drug delivery reviews* 64 (2012) 285–293.
- [85] W. Kaialy, On the effects of blending, physicochemical properties, and their interactions on the performance of carrier-based dry powders for inhalation - A review, *Advances in colloid and interface science* 235 (2016) 70–89.
- [86] F. Grasmeijer, P. Hagedoorn, H.W. Frijlink, A.H. de Boer, Mixing time effects on the dispersion performance of adhesive mixtures for inhalation, *PloS one* 8 (2013) e69263.
- [87] A.H. de Boer, P. Hagedoorn, D. Gjaltema, J. Goede, K.D. Kussendrager, H.W. Frijlink, Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 2. The effect of lactose



- carrier surface properties on the drug-to-carrier interaction in adhesive mixtures for inhalation, *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003) 201–216.
- [88] F. Buttini, M. Miozzi, A.G. Balducci, P.G. Royall, G. Brambilla, P. Colombo, R. Bettini, B. Forbes, Differences in physical chemistry and dissolution rate of solid particle aerosols from solution pressurised inhalers, *International Journal of Pharmaceutics* 465 (2014) 42–51.
- [89] J.A. Hersey, Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice., *Powder Technology* (1975) 41–44.
- [90] F. Grasmeyer, H.W. Frijlink, A.H. de Boer, A proposed definition of the ‘activity’ of surface sites on lactose carriers for dry powder inhalation, *European journal of pharmaceutical sciences official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 56 (2014) 102–104.
- [91] F. Grasmeyer, A.H. de Boer, The dispersion behaviour of dry powder inhalation formulations cannot be assessed at a single inhalation flow rate, *International Journal of Pharmaceutics* 465 (2014) 165–168.
- [92] M.D. Jones, J.C. Hooton, M.L. Dawson, A.R. Ferrie, R. Price, An investigation into the dispersion mechanisms of ternary dry powder inhaler formulations by the quantification of interparticulate forces, *Pharmaceutical research* 25 (2008) 337–348.
- [93] J.F. Kok, E.J.R. Parteli, T.I. Michaels, D.B. Karam, The physics of wind-blown sand and dust, *Reports on progress in physics. Physical Society (Great Britain)* 75 (2012) 106901.
- [94] Ph. Eur., Wasserfreie Lactose-Lactosum anhydricum, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 7627–7629.
- [95] Ph. Eur., Lactose-Monohydrat-Lactosum monohydricum, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 7629–7630.
- [96] S. Kellam, *The Manufacture of Lactose*, NZ Institute of Chemistry, III-Dairy-F-Lactose 1–7.
- [97] A.H. de Boer, H.-K. Chan, R. Price, A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: which are relevant and what interactions to expect?, *Advanced drug delivery reviews* 64 (2012) 257–274.
- [98] P. Baldrick, D.G. Bamford, A toxicological review of lactose to support clinical administration by inhalation, *Food and Chemical Toxicology* 35 (1997) 719–733.

- 
- [99] W. Kaialy, M.D. Ticehurst, A. Nokhodchi, Dry powder inhalers: mechanistic evaluation of lactose formulations containing salbutamol sulphate, *International Journal of Pharmaceutics* 423 (2012) 184–194.
- [100] MEGGLE Excipients & Technology, Technical brochure InhaLac®: Dry powder inhaler InhaLac®, <https://www.meggle-pharma.com/en/downloads.html>, accessed 4 July 2017.
- [101] R. Buhl, D. Berdel, C.-P. Criée, A. Gillissen, P. Kardos, C. Kroegel, W. Leupold, H. Lindemann, H. Magnussen, D. Nowak, D. Pfeiffer-Kascha, K. Rabe, M. Rolke, G. Schultze-Werninghaus, H. Sitter, D. Ukena, C. Vogelmeier, T. Welte, R. Wettengel, H. Worth, Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma -- Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V, *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 60 (2006) 139–177.
- [102] D. HARTLEY, D. JACK, L.H.C. Lunts, A.C. RITCHIE, New Class of Selective Stimulants of [beta]-Adrenergic Receptors, *Nature* 219 (1968) 861–862.
- [103] D.H. Igo, J.A. Bis, S.A.R. Carino, P. Chen, Albuterol Sulfate: Discovery and Attributes of New Crystalline Forms, *Respiratory Drug Delivery* 2012 (2012) 437–440.
- [104] Ph. Eur., Salbutamolsulfat-Salbutamoli sulfas: Monographien, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 4790–4793.
- [105] Ph. Eur., Budesonid-Budesonidum: Monographien, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 2557–2560.
- [106] A.H. de Boer, P. Hagedoorn, D. Gjaltema, J. Goede, H.W. Frijlink, Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation: Part 4. Performance of air classifier technology in the Novolizer® multi-dose dry powder inhaler, *International Journal of Pharmaceutics* 310 (2006) 81–89.
- [107] T. Suwandecha, W. Wongpoowarak, K. Maliwan, T. Srichana, Effect of turbulent kinetic energy on dry powder inhaler performance, *Powder Technology* 267 (2014) 381–391.
- [108] Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz, DE-Turbula Datenblatt: Dreidimensionaler Schüttelmischer.
- [109] B.H. Ng, C.C. Kwan, Y.L. Ding, M. Ghadiri, X.F. Fan, Solids motion in a conical frustum-shaped high shear mixer granulator, *Chemical Engineering Science* 62 (2007) 756–765.
- [110] Food and Drug Administration, Guidance for Industry - Blend Uniformity Analysis: Draft Guidance (1999) 1–7.

- 
- [111] Freeman Technology, FT4 Powder Rheometer Broschüre: Measuring and understanding the flow properties of powders with the FT4 Powder Rheometer (2012).
- [112] Freeman Technology, Instruction Documents: W7015 Aeration Method (2006) 1–9.
- [113] E. Cordts, H. Steckel, Capabilities and limitations of using powder rheology and permeability to predict dry powder inhaler performance, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 82 (2012) 417–423.
- [114] Freeman Technology, Instruction Documents: W7017 Permeability (2006) 1–5.
- [115] Ph. Eur., 2.9.34: Schütt- und Stampfdichte von Pulvern, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 7093–7096.
- [116] Freeman Technology, Instruction Documents: W7030 The Basic Flowability Energy (2006) 1–8.
- [117] Freeman Technology, Instruction Documents: W7018 Shear Cell (2006) 1–5.
- [118] Ph. Eur., 2.9.18: Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 423–438.
- [119] L. Reimer, *Scanning Electron Microscopy: Physics of Image Formation and Microanalysis*, 45 ed., Springer, 1998.
- [120] Bal-Tec AG, Sputtergerät SCD 005 - Bedienungsanweisung, 1 ed., 1993.
- [121] Sympatec GmbH, Grundlagen: Partikelgrößen- und Formberechnung durch Bildanalyse, 2017, <http://www.sympatec.com/DE/ImageAnalysis/Fundamentals.html>.
- [122] Ph. Eur., 2.9.23: Bestimmung der Dichte von Feststoffen mit Hilfe von Gaspyknometern, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014).
- [123] Ph. Eur., 2.9.26: Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Gasadsorption, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 449–453.
- [124] S. Brunauer, P.H. Emmett, E. Teller, Adsorption of Gases in Multimolecular Layers, *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938) 309–319.
- [125] R. Ho, A.S. Muresan, G.A. Hebbink, J.Y.Y. Heng, Influence of fines on the surface energy heterogeneity of lactose for pulmonary drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 388 (2010) 88–94.
- [126] J.R. Conder, C.L. Young, *Physicochemical measurement by gas chromatography*, Wiley (Chichester), 1979.
- [127] J. Schultz, L. Lavielle, C. Martin, The Role of the Interface in Carbon Fibre-Epoxy Composites, *The Journal of Adhesion* 23 (2007) 45–60.

- 
- [128] W. Kleppmann, *Versuchsplanung: Produkte und Prozesse optimieren*, 8. ed., Hanser, München, 2013.
- [129] B. Dejaegher, Y. Vander Heyden, Experimental designs and their recent advances in set-up, data interpretation, and analytical applications, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 56 (2011) 141–158.
- [130] R. Price, P. Young, S. Edge, J.N. Staniforth, The influence of relative humidity on particulate interactions in carrier-based dry powder inhaler formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 246 (2002) 47–59.
- [131] C.P. Watling, J.A. Elliott, C. Scruton, R.E. Cameron, Surface modification of lactose inhalation blends by moisture, *International Journal of Pharmaceutics* 391 (2010) 29–37.
- [132] P. Harjunen, T. Lankinen, H. Salonen, V.P. Lehto, K. Järvinen, Effects of carriers and storage of formulation on the lung deposition of a hydrophobic and hydrophilic drug from a DPI, *International Journal of Pharmaceutics* 263 (2003) 151–163.
- [133] T. Müller, R. Krehl, J. Schiewe, C. Weiler, H. Steckel, Influence of small amorphous amounts in hydrophilic and hydrophobic APIs on storage stability of dry powder inhalation products, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 92 (2015) 130–138.
- [134] I. Saleem, H.D.C. Smyth, M.J. Telko, Prediction of dry powder inhaler formulation performance from surface energetics and blending dynamics, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 34 (2008) 1002–1010.
- [135] M.D. Jones, J.G.F. Santo, B. Yakub, M. Dennison, H. Master, G. Buckton, The relationship between drug concentration, mixing time, blending order and ternary dry powder inhalation performance, *International Journal of Pharmaceutics* 391 (2010) 137–147.
- [136] M.J. Donovan, H.D.C. Smyth, Influence of size and surface roughness of large lactose carrier particles in dry powder inhaler formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 402 (2010) 1–9.
- [137] X.M. Zeng, G.P. Martin, C. Marriott, J. Pritchard, The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers, *International Journal of Pharmaceutics* 200 (2000) 93–106.
- [138] M. Mönckedieck, J. Kamplade, P. Fakner, N.A. Urbanetz, P. Walzel, H. Steckel, R. Scherließ, Dry powder inhaler performance of spray dried mannitol with tailored surface

- morphologies as carrier and salbutamol sulphate, *International Journal of Pharmaceutics* 524 (2017) 351–363.
- [139] V.N.P. Le, T.H. Hoang Thi, E. Robins, M.P. Flament, Dry powder inhalers: study of the parameters influencing adhesion and dispersion of fluticasone propionate, *AAPS PharmSciTech* 13 (2012) 477–484.
- [140] R.H. Bridson, P.T. Robbins, Y. Chen, D. Westerman, C.R. Gillham, T.C. Roche, J.P.K. Seville, The effects of high shear blending on alpha-lactose monohydrate, *International Journal of Pharmaceutics* 339 (2007) 84–90.
- [141] X.M. Zeng, K.H. Pandhal, G.P. Martin, The influence of lactose carrier on the content homogeneity and dispersibility of beclomethasone dipropionate from dry powder aerosols, *International Journal of Pharmaceutics* 197 (2000) 41–52.
- [142] K. Thalberg, S. Åslund, M. Skogevall, P. Andersson, Dispersibility of lactose fines as compared to API in dry powders for inhalation, *International Journal of Pharmaceutics* 504 (2016) 27–38.
- [143] P. Selvam, H.D.C. Smyth, Effect of Press-on Forces on Drug Adhesion in Dry Powder Inhaler Formulations, *Journal of Adhesion Science and Technology* (2011) 1659–1670.
- [144] E. Cordts, F. Grasmeijer, P. van der Wel, B. Dekens, A.H. de Boer, H. Steckel, The influence of mixing time and intensity on blend homogeneity and dispersionperformance, *Drug Delivery to the Lungs* 23 (2012) 146–149.
- [145] MKS Umetrics (Ed.), *User Guide to MODDE Version 10.1*, 2014.
- [146] M.D. Louey, S. Razia, P. Stewart, Influence of physico-chemical carrier properties on the in vitro aerosol deposition from interactive mixtures, *International Journal of Pharmaceutics* 252 (2003) 87–98.
- [147] V.N.P. Le, E. Robins, M.P. Flament, Air permeability of powder: a potential tool for Dry Powder Inhaler formulation development, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76 (2010) 464–469.
- [148] Ph. Eur., 2.9.14: Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Luftpermeabilität, *Europäisches Arzneibuch 8.8, amtliche deutsche Ausgabe* (2014) 419–421.
- [149] P. Begat, D.A.V. Morton, J.N. Staniforth, R. Price, The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulations I: Direct Quantification by Atomic Force Microscopy, *Pharm Res* (2004) 1591–1597.
- [150] L. Legoix, C. Gatumel, M. Milhé, H. Berthiaux, Characterizing powders in order to determine their flow behavior in a mixer: From small scale observations to macroscopic

- in-mixer rheology for powders of various flowabilities, *Powder Technology* 322 (2017) 314–331.
- [151] H. Adi, I. Larson, H. Chiou, P. Young, D. Traini, P. Stewart, Agglomerate strength and dispersion of salmeterol xinafoate from powder mixtures for inhalation, *Pharmaceutical research* 23 (2006) 2556–2565.
- [152] A.L. Fussell, F. Grasmeijer, H.W. Frijlink, A.H. de Boer, H.L. Offerhaus, CARS microscopy as a tool for studying the distribution of micronised drugs in adhesive mixtures for inhalation, *J. Raman Spectrosc.* 45 (2014) 495–500.
- [153] H. Biermann, L. Krüger (Eds.), *Moderne Methoden der Werkstoffprüfung*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2015.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Nachname	Hertel
Vorname	Mats
Geburtsdatum	20.09.1986
Geburtsort	Neumünster
Staatsangehörigkeit	deutsch

### **Promotion**

Seit Mär. 2014	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeutisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Abteilung Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
----------------	---

### **Studium der Pharmazie**

Jan. 2014	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und Approbation als Apotheker
Jul. 2013 - Dez. 2013	Pharmaziepraktikant, Hirsch Apotheke, Kiel
Jan. 2013 - Jun. 2013	Pharmaziepraktikant, Pharmazeutisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Abteilung Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
Feb. 2012	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Feb. 2010	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Okt. 2007 - Nov. 2012	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

### **Grundwehrdienst**

Jul. 2006 - Mär. 2007	Lufttransportgeschwader 63, Hohn
-----------------------	----------------------------------

### **Schulbildung**

Jun. 2006	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife, Abitur
1997 - 2006	Integrierte Gesamtschule Neumünster
1993 - 1997	Grundschule Wattenbek

## **Danksagung**

Den erfolgreichen Abschluss meiner Promotion habe ich der Unterstützung vieler Menschen zu verdanken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hartwig Steckel für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Überlassung dieses interessanten und aktuellen Themas danken. Er gab mir stets den Freiraum das Thema nach meinen eigenen Vorstellungen selbstständig zu bearbeiten, stand mir auf der anderen Seite aber trotz der räumlichen Trennung zur Türkei jederzeit mit fachlichen Diskussionen und Ratschlägen zur Seite.

Einen ebenso großen Dank möchte ich an Frau Prof. Dr. Regina Scherließ aussprechen. Zum einen für die Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens und zum anderen für die Unterstützung und Förderung in allen fachlichen Bereichen. Ihre Denkanstöße und Meinungen haben einen wesentlichen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Dies gilt auch für Herrn Dr. Eugen Schwarz, Frau Dr. Mirjam Kobler, Frau Dr. Sabine Hauptstein und Frau Dr. Eva Maria Littringer, denen ich zusätzlich für die stets unkomplizierte und freundschaftliche Zusammenarbeit danken möchte.

Ein weiterer Dank gilt meinen Korrekturlesern für die investierte Zeit, die Anmerkungen und die Verbesserungsvorschläge.

Der nächste Dank richtet sich an meine Kollegen für die nette Zeit am Institut, aber auch für die vielen schönen gemeinsamen Stunden abseits der Arbeit.

Meinen HiWis und Wahlpflichtfachstudenten danke ich für Ihren unermüdlichen Einsatz und ihren Beitrag an der Generierung der vielen Daten, die diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben.

Außerdem möchte ich mich recht herzlich bei den technischen Mitarbeitern (Frau Hanna Götsche, Frau Regina Krehl, Frau Ann-Kathrin Muhs, Frau Simone Diekjobst, Herrn Detlef Rödiger, Herrn Volkmar Kleppa, Herrn Kalle Bock, Herrn Dirk Böhme und Herrn Rüdiger Smal) für ihre Unterstützung bei technischen Problemen jeglicher Art bedanken. Herrn Smal möchte zusätzlich für die Anfertigung zahlreicher Zeichnungen, die in dieser Arbeit Anwendung gefunden haben, danken.

Mein größter Dank gilt meiner Freundin Nancy, die mich über all die Jahre hinweg mit ihrer unendlich fröhlichen, optimistischen Art unterstützt hat und auf die ich immer zählen konnte.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern für die Unterstützung in jeglicher Hinsicht danken. Ohne euch hätte ich diesen langen Bildungsweg niemals bestreiten können.



## **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.



---

Mats Hertel