

Mannitol als alternativer Träger in interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation

Dissertation

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

vorgelegt von

Nancy Hertel

Kiel, 2020

Erste Gutachterin: Prof. Dr. Regina Scherließ

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Hartwig Steckel

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 2020

Zum Druck genehmigt: 23. Oktober 2020

gez. Prof. Dr. Frank Kempken, Dekan

Ohne Spekulation gibt es keine neue Beobachtung.

(Charles Darwin)

Für meine Omi

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Wissenschaftliche Artikel

- Hertel, N., Birk, G., Scherließ, R., 2020. Performance tuning of particle engineered mannitol in dry powder inhalation formulations; International Journal of Pharmaceutics 586, 119592.
- Hertel, N., Birk, G., Scherließ, R., 2020. Particle engineered mannitol for carrier-based inhalation – a serious alternative? International Journal of Pharmaceutics 577, 118901.
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Can aerodynamic performance of the Parateck® M DPI carrier be improved by the addition of magnesium stearate?, RDD Europe, Lissabon, Portugal (2019)
- Rhein N, Birk G, Scherließ R: Spray-granulated mannitol as a viable alternative to lactose in DPI formulations: Preparation of ordered mixtures and storage stability, Inhalation magazine 2018, pp. 17-23.
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Influence of Drug Concentration on Dry Powder Inhaler Formulations Based on a Mannitol and a Lactose Carrier System, RDD Arizona, Tucson, USA (2018)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Storage Stability of a Novel Mannitol Carrier in a Dry Powder Inhalation Formulation, RDD Europe, Nizza, Frankreich (2017)

Konferenzbeiträge

Vorträge

- Hertel, N., Birk, G. and Scherließ, R., Can a combination of magnesium stearate and fines tune the inhalable fraction of a mannitol carrier based interactive blend?, Drug Delivery to the Lungs 2019, Edinburgh, UK (2019)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Particle-engineered mannitol as an alternative carrier in dry powder inhalation formulation, International PhD students/Postdocs meeting 2019 of the German Pharmaceutical Society (DPhG), Darmstadt, Deutschland (2019)

- Rhein, N., Parameters influencing the performance of interactive blends for inhalation, Medicon Valley Inhalation Symposium 2018, Lund, Schweden (2018)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Storage Stability of a Novel Mannitol Carrier in a Dry Powder Inhalation Formulation, 9th Polish-German-Symposium, Krakau, Polen (2017)

Posterpräsentationen

- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., A closer look on the dispersion behaviour of Parateck[®] M DPI – based interactive mixtures: improving the fine particle fraction by the addition of fines, Drug Delivery to the Lungs 2018, Edinburgh, UK (2018)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Influence of carrier particle size distribution and inhaler devices on aerodynamic performance, World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada, Spanien (2018)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Mannitol for Dry Powder Inhalation - Influence Of API Concentration, AAPS Annual Meeting & Exposition, San Diego, USA (2017)
- Rhein, N., Birk, G., Girreser, U. and Scherließ, R., Stability of Formoterol as model for a reduction-sensitive material in blends for inhalation, Drug Delivery to the Lungs 2017, Edinburgh, UK (2017)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Parateck M DPI – a novel mannitol as carrier in dry powder inhalation formulations, 2nd European Conference on Pharmaceutics, Krakau, Polen (2017)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Parateck M DPI – a novel mannitol as carrier in dry powder inhalation formulations, Drug Delivery to the Lungs 27, Edinburgh, UK (2016) 139-142
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Influence of different inhalers on fine particle fraction of mannitol carriers in dry powder inhaler formulations, World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow, UK (2016)
- Rhein, N., Birk, G. and Scherließ, R., Characterisation of particle engineered Mannitol as alternative carriers in dry powder inhalation formulations, Drug Delivery to the Lungs 26, Edinburgh, UK (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

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Zielsetzung	3
2	Theoretischer Hintergrund	4
2.1	Grundlagen der pulmonalen Applikation	4
2.1.1	Aufbau und Funktion des menschlichen Respirationstraktes	4
2.1.2	Therapieziele pharmazeutischer Aerosole	5
2.1.3	Grundlagen der pulmonalen Applikation	5
2.1.4	Pulmonale Applikationssysteme	7
2.1.4.1	Vernebler	7
2.1.4.2	Druckgas-Dosierinhalatoren	7
2.1.4.3	Normaldruck-Dosierinhalatoren	8
2.1.4.4	Pulverinhalatoren	8
2.2	Trockenpulverformulierungen	10
2.2.1	Interpartikuläre Wechselwirkungen und deren Einflussfaktoren in interaktiven Mischungen	12
2.2.1.1	Physikochemische Einflussfaktoren	14
2.2.1.1.1	Partikelgröße	14
2.2.1.1.2	Partikelmorphologie	15
2.2.1.1.3	Oberfläche und Oberflächenrauheit	15
2.2.1.2	Luftfeuchtigkeit	17
2.2.1.3	Mischprozess	17
2.2.1.4	Abfüllungsprozess	18
2.2.2	Anforderungen an einen Träger für die Trockenpulverinhalation	19
2.2.3	Alternative Trägermaterialien	20
2.3	Möglichkeiten zur Formulierungsoptimierung	21
2.3.1	Anpassung der Partikelgröße der Trägerpartikel	21
2.3.2	Zugabe von Feinanteilen als ternäre Komponente	22
2.3.3	Anwendung eines „force control agents“	23

3 Materialien	25
3.1 Verwendete Trägermaterialien	25
3.1.1 D-Mannitol	25
3.1.2 α -Lactose-Monohydrat	26
3.2 Verwendete Arzneistoffe	27
3.2.1 Budesonid	27
3.2.2 Salbutamolsulfat	28
3.2.3 Formoterolfumarat-Dihydrat	29
3.3 Magnesiumstearat	30
3.4 Verwendete Pulverinhalatoren	31
3.4.1 Novolizer [®]	31
3.4.2 Cyclohaler [®]	32
3.4.3 Easyhaler [®]	33
4 Methoden	34
4.1 Methoden zur Herstellung	34
4.1.1 Herstellung der Pulvermischungen	34
4.1.1.1 Turbula [®] -Mischer	34
4.1.1.2 Picomix [®] -Intensivmischer	35
4.1.2 Mischungsgüte und Arzneistoffwiederfindung	36
4.1.3 Herstellung fraktionierter Trägergrößen	36
4.1.4 Herstellung des Mannitolfeinanteils	38
4.1.5 Lagerung der Pulvermischungen	38
4.2 Methoden zur Charakterisierung	39
4.2.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen	39
4.2.2 Laserdiffraktometrie	40
4.2.3 Partikeldichte (Heliumpyknometer)	41
4.2.4 Spezifische Oberfläche (BET-Methode)	41
4.2.5 Oberflächenrauheitsindex (ORI)	42
4.2.6 Schütt- und Stampfdichte	43
4.2.7 Pulverrheologie	44
4.2.7.1 Konditionierte Schüttdichte (KSD)	44
4.2.7.2 Stabilitätsindex (SI) und basic flowability energy (BFE)	45
4.2.7.2.1 Bestimmung des Stabilitätsindex	45
4.2.7.2.2 Bestimmung der basic flowability energy	46
4.2.7.3 Dynamische Messung der Fließfähigkeit (Scherzelle)	46

4.2.8	Physikalische Stabilität ausgewählter Mischungen (Rhönradmischer)	47
4.2.9	Dynamische Wasserdampfsorption (DVS).....	48
4.2.10	Überprüfung der chemischen Reaktivität mittels Liquid-Chromatographie- Massenspektrometrie (LC-MS).....	49
4.2.11	Dosierfähigkeit.....	50
4.2.11.1	Novolizer®	50
4.2.11.2	Drum TT	51
4.2.12	Charakterisierung von Pulvern zur Inhalation	52
4.2.12.1	Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis	52
4.2.12.2	Impaktionsanalyse.....	54
4.3	Methoden zur Statistik	56
4.3.1	Deskriptive Ergebnisse	56
4.3.2	Statistische Hypothesentests.....	57
5	Ergebnisse und Diskussion.....	58
5.1	Charakterisierung der Trägermaterialien.....	58
5.1.1	Morphologie	58
5.1.2	Physikalische Trägereigenschaften	59
5.1.2.1	Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung	59
5.1.2.2	Oberfläche und Rauheit.....	61
5.1.2.3	Schütt- und Stampfdichte	62
5.1.2.4	Pulverrheologische Untersuchungen	63
5.1.3	Chemische Reaktivität.....	64
5.1.4	Fazit	67
5.2	Charakterisierung und Vergleich der Pulvermischungen hinsichtlich der aerodynamischen Performance unter Berücksichtigung unterschiedlicher Einflussfaktoren	69
5.2.1	Einfluss der verwendeten Inhalatoren.....	69
5.2.2	Einfluss der Flussrate	73
5.2.3	Einfluss der Arzneistoffkonzentration.....	77
5.2.3.1	Mischungsgüte und Wiederfindung.....	78
5.2.3.2	Visuelle Beurteilung der Mischungen.....	80
5.2.3.3	Fließfähigkeit	83
5.2.3.4	Dosierfähigkeit.....	85
5.2.3.5	Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis	88
5.2.3.6	Aerodynamische Performance.....	92
5.2.4	Fazit	97

5.3 Stabilitätsuntersuchungen	99
5.3.1 Einfluss des Mischprinzips auf das Trägermaterial und die Formulierung.....	99
5.3.2 Mechanische Stabilität der Pulvermischungen.....	103
5.3.3 Lagerstabilität der Pulvermischungen.....	105
5.3.4 Fazit	107
5.4 Formulierungsoptimierung.....	109
5.4.1 Optimierung der Trägergröße	109
5.4.1.1 Trägerpartikelgröße	110
5.4.1.2 Mischungsgüte und Wiederfindung.....	112
5.4.1.3 Pulverrheologische Untersuchungen	112
5.4.1.4 Dosierfähigkeit.....	114
5.4.1.5 Aerodynamische Performance.....	115
5.4.2 Zugabe von Feinanteilen	118
5.4.2.1 Mischungsgüte und Wiederfindung.....	120
5.4.2.2 Visuelle Beurteilung der Mischungen.....	121
5.4.2.3 Pulverrheologische Untersuchungen	122
5.4.2.4 Dosierfähigkeit.....	126
5.4.2.5 Aerodynamische Performance.....	128
5.4.3 Zugabe von Magnesiumstearat	131
5.4.3.1 Mischungsgüte und Wiederfindung.....	132
5.4.3.2 Visuelle Beurteilung der Mischungen.....	133
5.4.3.3 Pulverrheologische Untersuchungen	135
5.4.3.4 Dosierfähigkeit.....	137
5.4.3.5 Aerodynamische Performance.....	139
5.4.4 Zugabe von Feinanteilen und Magnesiumstearat	142
5.4.4.1 Mischungsgüte und Wiederfindung.....	143
5.4.4.2 Visuelle Beurteilung der Mischungen.....	143
5.4.4.3 Pulverrheologische Untersuchungen	144
5.4.4.4 Dosierfähigkeit.....	145
5.4.4.5 Aerodynamische Performance.....	146
5.4.5 Fazit	151
6 Gesamtfazit der Arbeit	153
7 Ausblick.....	156
8 Zusammenfassung.....	157

9 Abstract (english version)	158
10 Anhang.....	159
10.1 HPLC-Methoden	159
10.1.1 Budesonid	159
10.1.2 Salbutamolsulfat.....	160
10.1.3 Formoterolfumarat-Dihydrat.....	161
10.2 Verwendete Substanzen	162
10.3 Verwendete Abkürzungen.....	163
10.4 Verwendete Formelzeichen	166
11. Literaturverzeichnis	168

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Die Lunge bietet als Therapieziel, sowohl für die lokale, als auch für die systemische Behandlung von Erkrankungen, viele Vorteile. Im Vergleich zur oralen oder der intravenösen Applikation wird der First-Pass-Effekt umgangen, sodass geringere Arzneistoffdosen nötig sind [1] und unerwünschte Arzneimittelwirkungen reduziert werden [2]. Zusätzlich handelt es sich um eine schmerzfreie Applikationsform mit einem schnellen Wirkeintritt [3]. Behandelt werden vorwiegend Erkrankungen wie Asthma bronchiale und die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, aber auch bei Erkrankungen wie Mukoviszidose [4] und Tuberkulose [5] spielt die inhalative Therapie eine große Rolle. Ferner ist in den letzten Jahren ebenso das Interesse an pulmonal zu applizierenden Antibiotika gewachsen, die jedoch oft mit der Herausforderung einer hohen zu applizierenden Arzneistoffmenge aufwarten [6]. Im systemischen Therapieansatz werden beispielsweise Krankheiten wie Parkinson [7], Diabetes mellitus [8] oder die pulmonale arterielle Hypertonie [9] behandelt. Ein weiteres Einsatzgebiet, dass mit hohem Interesse verfolgt wird, ist die pulmonale Vakzinierung [10]. Anhand dieser Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten und der damit verbundenen Fülle an Arzneistoffklassen ist zu erkennen, dass die Therapie über die pulmonale Route kontinuierlich erweitert wird und von bedeutendem Interesse ist.

Damit ein Wirkstoff für die pulmonale Applikation eingesetzt und durch die Inhalation in der Lunge abgeschieden werden kann, muss er einen aerodynamischen Durchmesser unterhalb von 5 μm aufweisen [11]. Um dies zu erreichen, können verschiedene pulmonale Applikationssysteme eingesetzt werden, wobei die Anwendung von Pulverinhalatoren, im speziellen die Formulierungsstrategie der interaktiven Mischungen, die derzeit bedeutsamste und am schnellsten wachsende Form der Inhalationstherapie ist [12].

Grundsätzlich bestehen interaktive Pulvermischungen aus großen, gut fließfähigen Trägerpartikeln, an denen der mikronisierte Arzneistoff, mithilfe eines geeigneten Mischverfahrens, adhäriert wird. Durch den Einatemluftstrom wird die Pulvermischung in ein Aerosol überführt, indem die Trägerpartikel und der Arzneistoff dispergiert werden [13]. Die Trägerpartikel scheiden sich während der Inhalation im Rachen ab und werden verschluckt, wohingegen die Arzneistoffpartikel in die tieferen Regionen der Lunge vordringen können.

Das am meisten genutzte und etablierteste Trägermaterial, bedingt durch sein sehr gut untersuchtes Toxizitätsprofil, ist α -Lactose-Monohydrat [14]. Doch aufgrund der reduzierenden Eigenschaften der Lactose ist sie nicht mit Arzneistoffen kompatibel, die ein primäres oder sekundäres Amin tragen (insbesondere Peptide und Proteine), weshalb seit längerer Zeit nach alternativen Trägermaterialien gesucht wird, um mit der Mehrheit der

potenziellen Arzneistoffklassen kombinierbar zu sein [11,15]. Als Alternativen werden vor allem andere Zucker oder Zuckeralkohole diskutiert [16].

Der Zuckeralkohol Mannitol ist seit Jahren ein bekannter Hilfsstoff und wird in der pharmazeutischen Industrie hauptsächlich als Füll- und Bindemittel eingesetzt [17]. Gegenüber der Lactose ist er weniger hygroskopisch, nicht tierischen Ursprungs und weist keine reduzierenden Eigenschaften auf [18]. Deshalb wird er seit längerem als vielversprechendste Alternative in der Anwendung als Trägermaterial für die Trockenpulverinhalation angesehen [15].

1.2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine neuartige, granuläre Mannitolqualität, die für die Formulierung von interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation vorgesehen und mittlerweile als Parteck® M DPI auf dem Markt erhältlich ist, grundlegend zu charakterisieren sowie hinsichtlich ihrer Eignung als alternativer Träger für diese Pulvermischungen zu überprüfen. Insbesondere aufgrund der besonderen Oberfläche und der sehr guten Fließfähigkeit ist das Material für diese Anwendung interessant.

Dabei geht es darum, ein mechanistisches Verständnis darüber zu erlangen, wie der Träger mit verschiedenen Arzneistoffen interagiert und welche Auswirkungen bestimmte Einflussfaktoren haben. Zu den Einflussfaktoren der Trägermaterialien zählen die Morphologie, die Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung sowie die Oberfläche, unterschiedliche Dichten und verschiedene pulvrheologische Eigenschaften. Damit eine aussagekräftige Angabe über die Eignung des Materials getroffen werden kann, ist es wichtig einen Vergleich mit einer etablierten, nicht agglomerierten Inhalationslactose (InhaLac® 120) aufzustellen. Dabei sollen zusätzlich Unterschiede und Gemeinsamkeiten der beiden Trägermaterialien herausgearbeitet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen dann, durch die Verwendung von mehreren Inhalatoren und verschiedenen Modellarzneistoffen, diverse Zielgrößen, wie die Fließfähigkeit, die Dosierbarkeit, die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis und die aerodynamische Performance, in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration, untersucht werden.

Über dies hinaus sollen unterschiedliche Stabilitätsparameter, wie die mechanische Stabilität und die Lagerstabilität bei verschiedenen relativen Luftfeuchten, überprüft werden, um auch in diesen Aspekten die Eignung des Materials zu evaluieren.

Des Weiteren werden vier Optimierungsstrategien für interaktive Lactose-Pulvermischungen zur Inhalation, wie die Verwendung von fraktionierten Trägergrößen, die Zugabe von Feinanteilen oder Magnesiumstearat und die Kombination aus letzteren, zur Optimierung der inhalierbaren Fraktion hinsichtlich ihrer Eignung für das Mannitolträgermaterial geprüft. In diesem Zusammenhang ist das übergeordnete Ziel ein Verständnis über die jeweilige Wirkungsweise der Optimierungsmethode zu erlangen, sowie mögliche Grenzen aufzuzeigen.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Grundlagen der pulmonalen Applikation

2.1.1 Aufbau und Funktion des menschlichen Respirationstraktes

Die Hauptfunktion des menschlichen Respirationstraktes ist die Zuleitung von Frischluft während der Inspiration und die Ableitung von Alveolarluft in der Expirationsphase [19]. Weitere Hilfsfunktionen sind das Reinigen, Erwärmen und Befeuchten der Inspirationsluft. Der Respirationstrakt wird in zwei Funktionsgruppen differenziert, die Leitungszone und die Respirationszone. Erstere leitet die Einatemluft beginnend vom Nasopharynx über die Trachea, die Bronchien, die Bronchiolen bis zu den terminalen Bronchiolen (siehe auch Abbildung 2-1). Dabei nimmt die Verzweigung der zuleitenden Atemwege unter Abnahme ihres Lumens stetig zu. Zwischen der Leitungszone und der Respirationszone befindet sich die Übergangszone mit den Bronchioli respiratorii, bei denen bereits einige Alveolen vorhanden sind. In der Respirationzone selbst befinden sich dann die Alveolargänge, die eng mit Alveolen belegt sind und in denen der Gasaustausch stattfindet. Der Durchmesser der Alveolen beträgt ca. 0,2 bis 0,3 mm und ihre Anzahl wird auf ca. 300 Millionen geschätzt. Daraus resultiert eine Gesamtoberfläche von etwa 80 bis 100 m² [19]. Aufgrund dieser enorm großen Fläche und der starken Durchblutung eignet sich die Lunge sehr gut als Absorptionsort für die Applikation verschiedener Wirkstoffe.

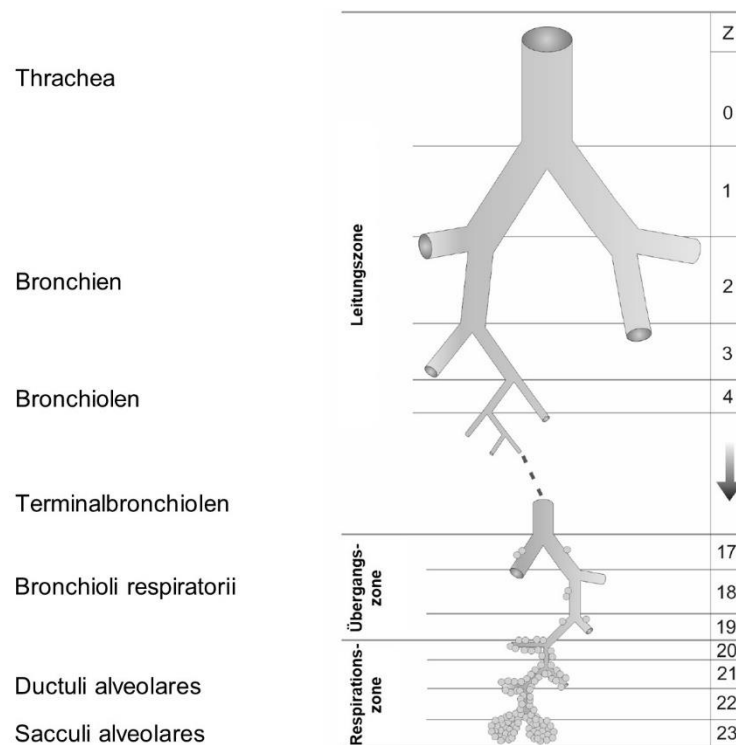


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Gliederung des Atemwegssystems (modifiziert nach Mutschler et al. [19])

2.1.2 Therapieziele pharmazeutischer Aerosole

Grundsätzlich kann zwischen der Applikation von Wirkstoffen zur lokalen und zur systemischen Therapie unterschieden werden. Die Vorteile der lokalen Applikation liegen im schnellen Wirkeintritt [3], der Verwendung einer niedrigeren Dosis als bei systemischer Applikation, infolge der direkten Therapie am Wirkort [1] und den damit einhergehenden geringeren systemischen Nebenwirkungen [2]. Typische Erkrankungen, die lokal therapiert werden, sind Asthma bronchiale und die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD, [20]). Doch auch andere Lungenerkrankungen werden vermehrt lokal in inhalativer Form behandelt, wie Mukoviszidose [21], Tuberkulose [22] und Lungenentzündungen [23]. In der systemischen Therapie bietet die Lunge ebenfalls den Vorteil des schnellen Wirkeintritts durch eine schnelle Aufnahme. Bei einer Vielzahl der inhalativ verabreichten Arzneistoffe zur systemischen Therapie handelt es sich um Proteine. Für Proteine ist diese Form der Applikation besonders vorteilhaft, weil zum einen so der Gastrointestinaltrakt umgangen werden kann, dessen Passage ansonsten zur Degradation und dem Verlust der biologischen Aktivität der Proteine durch Proteasen und den extremen pH-Werten führen würde [24]. Zum anderen ist die Applikation über die Lunge schmerzfrei und wird daher angenehmer als die parenterale Applikation empfunden, wodurch zusätzlich die Compliance der Patienten steigt. Insulin, Calcitonin, Wachstumshormone und Reproduktionshormone sind nur einige Beispiele für inhalativ verabreichte Proteine aus klinischen Studien [25]. Aber auch kleinere Wirkstoffmoleküle, wie Apomorphinhydrochlorid und Fentanyl, befinden sich in klinischen Studien [26].

2.1.3 Grundlagen der pulmonalen Applikation

Um einen Wirkstoff in der Lunge applizieren zu können, muss er in Form eines Aerosols vorliegen. Dies bedeutet, dass feste oder flüssige Teilchen in einem Gas dispergiert vorliegen [27]. Dabei ist der aerodynamische Durchmesser der Wirkstoffpartikel entscheidend, denn dieser muss $< 5 \mu\text{m}$ sein, damit eine Deposition in der Lunge stattfinden kann [28]. Per Definition ist der aerodynamische Durchmesser der Durchmesser einer Kugel mit einer Partikeldichte von 1 g/cm^3 , welche die gleichen aerodynamischen Eigenschaften aufweist, wie der zu untersuchende Partikel [11]. Durch die Berücksichtigung eines dynamischen Formfaktors können die aerodynamischen Eigenschaften beurteilt und verglichen werden, denn kleine, kompakte Partikel mit einer höheren Dichte zeigen das gleiche aerodynamische Verhalten wie große, poröse Partikel mit einer entsprechend kleineren Dichte.

Je nach aerodynamischem Durchmesser der Partikel unterliegen sie unterschiedlichen Abscheidemechanismen in der Lunge. Dabei werden drei Hauptmechanismen unterschieden und sind in Abbildung 2-2 dargestellt: Impaktion, Sedimentation und Diffusion [29].

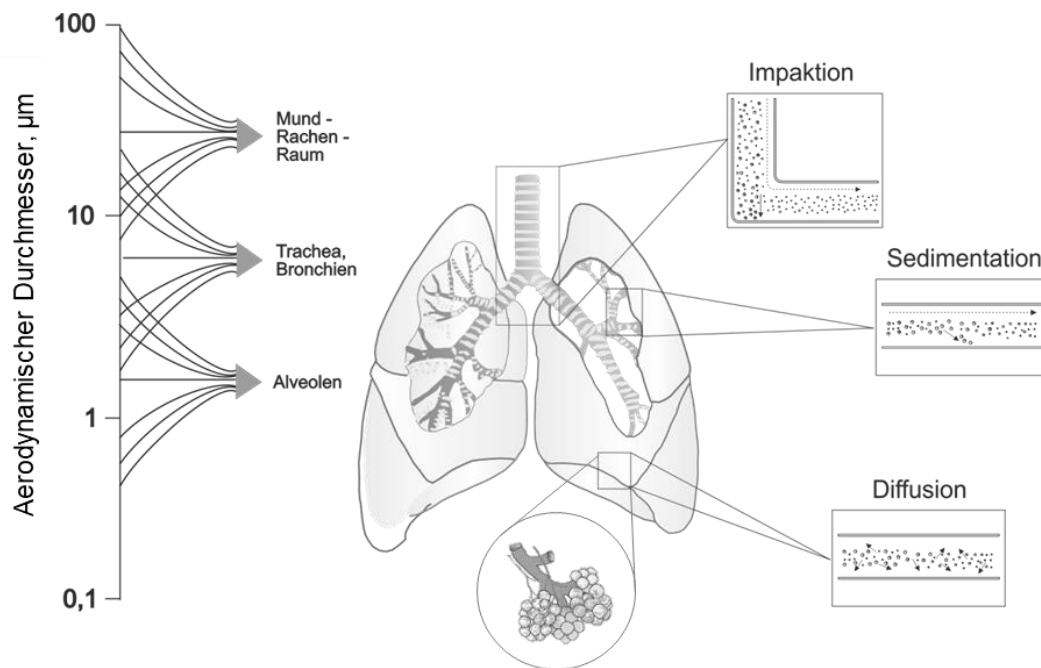


Abbildung 2-2: Depositionsmechanismen im Respirationstrakt in Abhängigkeit von der Partikelgröße und dem Depositionsort (modifiziert nach Meier und Dettli [30])

Das Abscheiden von Partikeln durch Impaktion beruht auf Trägheit. Der inhalierte Partikel kann den sich verzweigenden Stromlinien der Atemluft in die tieferen Regionen der Lunge nicht mehr folgen und scheidet sich aufgrund seiner Masseträgheit an der Gabelung der Atemwege ab [31]. Die dimensionslose Stokes-Zahl beschreibt diesen Effekt mathematisch [29,32]. Die Wahrscheinlichkeit der Impaktion nimmt zu, je größer die Geschwindigkeit der Luft, der Partikeldurchmesser und die Dichte des Partikels sind sowie je kleiner der Durchmesser der Luftwege ist. Daraus kann geschlossen werden, dass dieser Mechanismus vor allem bei großen Partikeln in den oberen Atemwegen in Erscheinung tritt.

Der zweite Depositionsmechanismus, die Sedimentation, ist insbesondere für die Arzneistoffdeposition in den tieferen Atemwegen bedeutend. Die Deposition der Partikel stützt sich auf Gravitationskräfte und kann durch das Stokes'sche Gesetz beschrieben werden [29]. Die Sedimentationsgeschwindigkeit steigt bei einer hohen Partikeldichte und einem großen Partikeldurchmesser, sodass es zur Partikelabscheidung kommt. Da die Sedimentation zeitabhängig ist, kann durch das Anhalten der Luft nach dem Inhalationsvorgang die Deposition erhöht werden [32].

Die Abscheidung von Partikeln durch Diffusion basiert auf der Brownschen Molekularbewegung und betrifft Partikel mit einem Durchmesser $< 1 \mu\text{m}$ [29,31]. Die Diffusionsgeschwindigkeit nimmt, im Gegensatz zur Sedimentation, mit einem sinkenden Partikeldurchmesser zu. Als Grundlage dient das Stokes-Einstein-Gesetz. Bedingt durch ihre geringe Größe werden diese Partikel jedoch meist durch den Ausatemstrom wieder exhaliiert.

2.1.4 Pulmonale Applikationssysteme

Grundsätzlich können die Applikationssysteme, die Aerosole mit einem entsprechend kleinen aerodynamischen Durchmesser ($< 5 \mu\text{m}$) erzeugen, in vier Gruppen eingeteilt werden: Vernebler, Normaldruck-Dosierinhalatoren, Druckgas-Dosierinhalatoren und Pulverinhalatoren [33]. Im nachfolgenden Kapitel werden alle Systeme kurz, inklusive ihrer Vor- und Nachteile, einzeln erläutert. Da die Formulierungsstrategien für die Pulverinhalatoren von besonderer Bedeutung für die vorliegende Arbeit sind, werden diese detailliert in einem der nachfolgenden Kapitel (siehe Kapitel 2.2) beschrieben.

2.1.4.1 Vernebler

Durch die Anwendung eines Verneblers können Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen durch Druckluft, Ultraschall oder eine in Schwingung gebrachte Membran in ein Aerosol überführt werden [34]. Vorteilhaft ist dabei, dass keine spezielle Inhalationstechnik nötig ist und sie daher auch für Kinder und ältere Patienten geeignet sind [35]. Nachteilig hingegen sind die geringe Effizienz und die niedrige applizierte Dosis, bedingt durch den hohen Verlust in der Ausatemphase und den Rückstand im Vernebler selbst. Außerdem ist die Verneblung zeitintensiv und durch die Größe des Gerätes selten portabel [36].

2.1.4.2 Druckgas-Dosierinhalatoren

Bei den Druckgas-Dosierinhalatoren wird der Wirkstoff in einem druckverflüssigten Gas gelöst oder suspendiert. Nach der Auslösung und dem Austreten aus der Zerstäuberdüse entspannt sich das Gas, wodurch das inhalierbare Aerosol entsteht. Bei diesem System liegen die Vorteile bei den günstigen Produktionskosten, der Portabilität und der Unabhängigkeit des inhalierbaren Anteils vom Volumenstrom des Patienten [35]. Dennoch wird eine gewisse Koordination des Patienten während der Einatemphase und des Auslösevorgangs gefordert. Aufgrund der hohen Austrittsgeschwindigkeit der Aerosoltröpfchen [37] scheidet sich, trotz einer korrekten Inhalationstechnik [38], ein hoher Anteil an Wirkstoff im Mundrachenraum ab, wodurch unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können. Dieses Problem kann durch den Einsatz eines Spacers überwunden werden, zusätzlich wird dadurch der treibgasinduzierte Kältereiz [39], der zu Husten führt, gemildert [40].

1989 wurden, durch das Inkrafttreten des Montreal-Protokolls, FCKW-haltige Treibgase verboten und es folgten die Hydrofluoralkane (HFA 134a und HFA 227). Doch auch diese stehen mittlerweile in der Kritik, weil sie eine hohe Verweilzeit in der Atmosphäre besitzen und ebenfalls zur Klimaerwärmung beitragen. 2016 wurde in Kigali eine Änderung des Montrealer Protokolls verabschiedet, wonach 197 Nationen bis 2040 vollständig auf den Einsatz von HFA 134a und HFA 227 verzichten wollen. Derzeit gelten das HFA 152a und

das Hydrofluorolefin (HFO) 1234ze als mögliche Alternativen [41]. Durch diese immerwährende Kritik an den verwendeten Treibgasen und der daraus abgeleiteten Notwendigkeit diese zu wechseln, rücken Formulierungen für Pulverinhalatoren weiter in den Vordergrund der Entwicklung inhalativer Darreichungsformen.

2.1.4.3 Normaldruck-Dosierinhalatoren

Beim Normaldruck-Dosierinhalator steht die Zubereitung nicht unter Druck. Die Erzeugung des Aerosols erfolgt durch mechanische Energie oder Ultraschall [33]. Als Beispiel kann der Respimat® Soft Mist™ Inhaler von Boehringer Ingelheim genannt werden. Hierbei beruht die Funktionsweise auf einem mechanischen System, dem „impinging jet“-Prinzip. Dabei prallen zwei Flüssigkeitsstrahlen außerhalb einer speziellen Düse (Uniblock) aufeinander, zerstäuben und eine feine Aerosolwolke entsteht. Die Düse besteht aus einer Siliziumplatte, um dem entstehenden Druck standzuhalten. Die Flüssigkeit wird nach dem Auslösen durch die vielen, im Uniblock enthaltenen, Kanäle gepresst, um dann aus zwei Kanälen über der Düse in einem definierten Winkel auszutreten und währenddessen die Aerosolwolke zu generieren [42]. Besonders vorteilhaft ist die langsame Geschwindigkeit der Sprühwolke, sodass Einatmen und Auslösen besser koordiniert werden kann, als bei den Druckgas-Dosierinhalatoren. Weiterhin ist die Formulierung treibmittelfrei und erzeugt hohe lungengängige Fraktionen. Der Inhalator ist handlich und einfach zu bedienen. Die verwendeten Wirkstoffe müssen allerdings in Wasser löslich und hoch zu konzentrieren sein, da nur sehr geringe Einzeldosen (10 bis 15 µl) möglich sind [43].

2.1.4.4 Pulverinhalatoren

Um eine Alternative zu den Druckgas-Dosierinhalatoren zu schaffen, wurden die Pulverinhalatoren entwickelt. 1967 wurde der erste Einzeldosen-Inhalator, der Spinhaler® von Fisons, im Vereinigten Königreich eingeführt [44]. Bei der Einzeldosis handelte es sich um eine mit Pulver befüllte Kapsel, die senkrecht im Inhalator eingesetzt und perforiert wurde. Durch die Rotation eines im Inhalator eingebauten Propellers konnte die Pulvermischung die Kapsel verlassen. In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden immer weitere und unterschiedlichere Pulverinhalatoren entwickelt. So unterscheidet man in atemzug-induzierte (passive) und fremdenergie-abhängige (aktive) Inhalatoren, wobei diese nochmals in vordosierte, beispielsweise in einem Blister oder einer Kapsel (bei den passiven Inhalatoren) und in Reservoir-Inhalatoren aufgeteilt werden können. Auf dem Markt befindlich sind hauptsächlich atemzug-induzierte Inhalatoren. Als eine Art aktiver Inhalator kann der Spiromax® betrachtet werden, bei dem es beim Inhalieren zu einem aktiven Dispergieren der Formulierung kommt. Dabei dient ein gespannter Blasebalg als Energiequelle. Ein zweites Beispiel ist das Staccato® System, bei dem der Wirkstoff durch Evaporation aerosolisiert wird. Hier wird die nötige Energie anhand einer Batterie erzeugt.

Die genaue Funktionsweise der Dispergierung ist dabei vom jeweiligen Inhalator abhängig, gemein ist allen atemzug-induzierten Inhalatoren jedoch, dass die Formulierung durch den Einatemluftstrom des Patienten zum Aerosol dispergiert wird. Die Effizienz der Dispergierung hängt dabei sowohl vom Patienten, als auch von der Formulierung und dem verwendeten Inhalator ab [13]. Um diese drei Aspekte zu berücksichtigen, werden in der vorliegenden Arbeit sowohl die Flussrate (der Einatemstrom), die Art der Formulierung als auch die verwendeten Inhalatoren variiert.

Die Vorteile der Pulverinhalatoren sind die geringe Größe und die Tatsache, dass keine Treibgase [45] sowie flüssige Komponenten nötig sind, wodurch die Möglichkeit einer chemischen Degradation und der Extraktion von unerwünschten Stoffen reduziert wird. Außerdem können höhere Dosisstärken realisiert werden [46] und durch die atemzug-induzierte Dispergierung ist keine Koordination zwischen Auslösen und Einatmung erforderlich. Als nachteilig kann jedoch genau diese atemzug-induzierte Auslösung der Dispergierung betrachtet werden, denn diese setzt voraus, dass der Patient schnell und tief einatmen kann. Dies ist aber nicht für jeden Patienten möglich (Kinder, ältere Patienten). Durch die gegebene Abhängigkeit der inhalierbaren Fraktion vom Volumenstrom des Patienten können Dosisschwankungen entstehen. Zusätzlich sind Pulverinhalatoren in den Therapiekosten teurer als die Druckgas-Dosierinhalatoren und sie sind meist empfindlicher gegenüber Luftfeuchtigkeit [45]. Durch das Verpacken in Blister oder Kapseln können die Pulverformulierungen vor äußeren Einflüssen geschützt werden.

Aus diesen Gründen sind Pulverinhalatoren die derzeit bedeutsamste und am schnellsten wachsende Form der Inhalationstherapie [12].

2.2 Trockenpulverformulierungen

Das folgende Kapitel befasst sich mit den unterschiedlichen Formulierungsmöglichkeiten, die in Pulverinhalatoren eingesetzt werden. Dabei ist den beiden Formulierungsstrategien Softpellets und interaktive Mischung gemein, dass der Wirkstoff mikronisiert vorliegen muss, damit er später einen aerodynamischen Durchmesser $< 5 \mu\text{m}$ erreichen kann. Durch die Mikronisierung wird die Partikelgröße minimiert, wodurch die Oberfläche und die Kohäsionskräfte ansteigen. Folglich verschlechtert sich das Fließverhalten und damit auch die Dosierbarkeit [46]. Daraus ergeben sich zwei Anforderungen. Zum einen muss anhand der angewandten Formulierungsstrategie die Handhabbarkeit und die daraus resultierende Fließ- und Dosierfähigkeit verbessert werden und zum anderen müssen die starken Kohäsionskräfte reduziert werden, um eine zufriedenstellende Dispergierung während des Inhalationsvorganges sicherzustellen.

Grundsätzlich können die Formulierungsstrategien dafür in drei Varianten eingeteilt werden. Diese sind in Abbildung 2-3 schematisch dargestellt und werden nachfolgend einzeln erläutert.

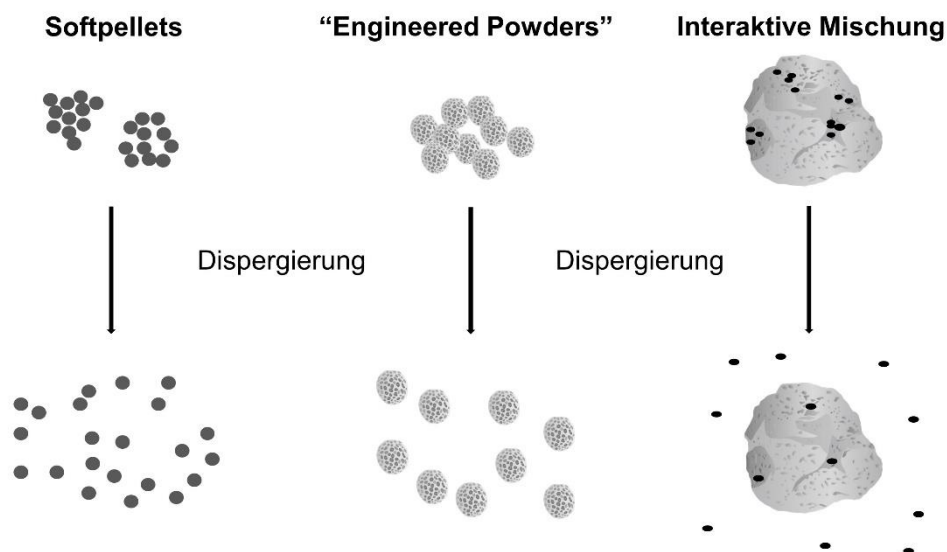


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung verschiedener Formulierungsstrategien für die Pulverinhalation

Unter Softpellets versteht man sphäronisierte Pulver, die unter kontrollierter Agglomeration des mikronisierten Arzneistoffes entstehen. Dabei sind die entstandenen Agglomerate deutlich größer als das Ausgangsmaterial. Ihre sphärische Form verbessert das Fließverhalten und folglich auch die Dosierfähigkeit, zudem sind sie gut dispergierbar [47]. Hilfsstoffe, wie mikronisierte Lactose, können als Füllmaterial zugesetzt werden. Dadurch kann der Anteil an Arzneistoff gesenkt und verschiedene Dosisstärken eingestellt werden. Durch den ansonsten sehr hohen Arzneistoffanteil sind Softpellets auch für die

Hochdosistherapie (im mg-Bereich) geeignet. Softpellets sind in allen Turbohaler® Produkten auf dem Markt enthalten [47].

Bei „engineered powders“ handelt es sich um prozessierte Pulver aus Arzneistoff und Hilfsstoffen, deren Partikeleigenschaften verändert wurden, sodass sie weniger kohäsiv sind und dadurch die aerodynamische Performance verbessert wird [48]. Die Herstellung erfolgt meist mittels Sprühtrocknung, doch auch Verfahren wie die Sprühgefriertrocknung oder das Ausfällen aus superkritischen Gasen sind denkbar und werden angewandt. Durch diese Verfahren lassen sich Eigenschaften, wie die Partikelgröße, Dichte, die Morphologie und die Oberflächeneigenschaften, gezielt modifizieren und einstellen, wodurch die Partikel ein einheitliches Erscheinungsbild aufweisen und Schwankungen in der Feinpartikelfraktion reduziert werden können [49]. Jedoch sind diese Verfahren meist sehr aufwändig und mit hohen Kosten verbunden.

Beispielhaft werden in diesem Zusammenhang die PulmoSphere™ und die Technosphere® Formulierungen genannt, die beide auf dem Markt erhältlich sind [13,48]. Beim PulmoSphere™-Verfahren werden große, poröse Partikel mit dem Antibiotikum Tobramycin durch Sprühtrocknung einer O/W-Emulsion hergestellt [48]. Somit wird der Arzneistoff selber prozessiert. Das dazugehörige Marktprodukt ist der TOBI® Podhale®. Im Vergleich dazu werden bei der Technosphere® Formulierung die Trägerpartikel durch Kristallisation selbst aufgebaut [13]. Der Trägerkristall besteht aus Fumaryl-diketopiperazin und kann durch seine extrem große Oberfläche sehr gut Proteine binden. Im Marktprodukt Afrezza® dient es als Trägerpartikel für Insulin.

Das Prinzip der interaktiven Mischungen ist der am meisten genutzte Formulierungsansatz für die Herstellung von Pulvern zur Inhalation und wird auch in der hier vorliegenden Arbeit angewandt. Eingeführt wurde dieses Prinzip 1975 von Hersey [50]. Er beschrieb, dass es kohäsive, interaktive partikuläre Systeme gäbe, bei denen kleine kohäsive Partikel mit größeren Partikeln wechselwirken und diese Mischungen dadurch ebenfalls einen hohen Grad an Homogenität erreichen können. Dabei spiegelt der mikronisierte Arzneistoff die kleinen kohäsiven Partikel wider, die am größeren Hilfsstoffpartikel, dem Träger, adhären. Während des Mischvorganges werden die zuvor vorhandenen Arzneistoffagglomerate aufgebrochen und anschließend die Arzneistoffpartikel gleichmäßig auf der Trägeroberfläche verteilt. Während der Inhalation kann der Luftstrom die Arzneistoffpartikel vom Träger ablösen, da die Adhäsionskräfte zwischen Träger und Arzneistoff geringer sind, als die Kohäsionskräfte zwischen den Arzneistoffpartikeln [47]. Die abgelösten Arzneistoffpartikel erreichen dann die tieferen Atemwege, während der Träger im Rachen abgeschieden wird [12].

Bei dieser Art der Formulierung werden meist nur sehr geringe Konzentrationen an Arzneistoff eingesetzt (bis 4 %), sodass Eigenschaften wie Fließ- und Dosierfähigkeit vom Trägermaterial bestimmt werden [51]. Als typisches Trägermaterial hat sich α -Lactose-Monohydrat im Größenbereich von 50-200 μm etabliert, sowohl in Marktprodukten, als auch in Forschungsarbeiten [11,52]. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein sprühgranuliertes Mannitol als alternatives Trägermaterial untersucht und evaluiert. Welche Anforderungen an einen Träger gestellt werden und Gründe, warum die Erforschung von Alternativen wichtig ist, werden in Kapitel 2.2.2 genannt und erläutert. Im anschließenden Kapitel 2.2.3 werden zudem mögliche Alternativen diskutiert und begründet, weshalb Mannitol hierbei von entscheidender Bedeutung ist.

Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, ist die inhalierbare Fraktion von mehreren Faktoren abhängig: dem Patienten, dem Inhalator und der verwendeten Formulierung. Durch das Mischen von Arzneistoff- und Trägerpartikeln entstehen binäre Mischungen, die je nach Inhalator unterschiedlich hohe Lungenfraktionen erreichen [12]. Durch die Zugabe von ternären Komponenten, wie beispielsweise von Feinanteilen des Trägermaterials oder Magnesiumstearat kann diese Lungenfraktion gesteigert werden [11]. Die Möglichkeiten der Formulierungsoptimierung werden in Kapitel 2.3 separat und ausführlich besprochen, da sie ebenfalls einen sehr großen Anteil der vorliegenden Arbeit ausmachen.

2.2.1 Interpartikuläre Wechselwirkungen und deren Einflussfaktoren in interaktiven Mischungen

Im folgenden Unterkapitel werden zunächst, um das Verständnis über das Dispergierverhalten dieser interaktiven Mischungen zu erweitern, die interpartikulären Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff- und Trägerpartikeln dargestellt und erläutert. Darüber hinaus werden mögliche Einflussfaktoren auf das Deagglomerationsverhalten diskutiert.

Die vier wichtigsten interpartikulären Kräfte sind die Van-der-Waals-Kräfte, die elektrostatischen Kräfte, die Kapillarkräfte und die mechanischen Kräfte [14]. Sie werden nachfolgend jeweils einzeln beschrieben.

Die Van-der-Waals-Kräfte sind dominierende Wechselwirkungskräfte zwischen mikronisierten Partikeln innerhalb eines Pulvers [53]. Sie setzen sich zusammen aus den Debye-Induktionskräften, den Keesom-Orientierungskräften und den Dispersionskräften [54]. Wobei die ersten beiden kennzeichnende Kräfte für Moleküle mit einem Dipolmoment sind und die Dispersionskräfte zwischen zwei induzierten Dipolen existieren, welches auch bei apolaren Molekülen möglich ist. Trifft eine negativ geladene Molekülseite auf eine Molekülseite mit einer positiven Ladung, werden die beiden Moleküle voneinander

angezogen. In der Regel versteht man unter den Van-der-Waals-Kräften oft nur die Dispersionskräfte, da sie die anderen beiden Kräfte allgemein übersteigen. Beeinflussen lassen sich die Van-der-Waals-Kräfte durch Veränderungen der Partikelabstände untereinander. Ab einem Partikelabstand von mehr als 1 μm gelten die Kräfte als praktisch aufgehoben [53]. Dadurch kann eine raue Oberfläche, mit wenigen Kontaktpunkten, den Abstand zum Arzneistoffpartikel erhöhen, wodurch die Van-der-Waals-Kräfte absinken.

Elektrostatistische Kräfte bilden sich aus, wenn zwei unterschiedliche Oberflächen in Kontakt gebracht werden und daraus ein Ladungsaustausch resultiert [53]. Ein besonderes Phänomen ist dabei der triboelektrische Effekt, welcher durch Kollision oder Reibung der Partikel während der Pulverhandhabung entsteht. Vorgänge, bei denen dieser Effekt induziert werden kann, sind das Reiben der Partikel am Mischgefäß oder am Sieb bzw. die Kollision der Partikel untereinander während des Herstellprozesses, die Reibung im Inhalator während Abfüll- oder Transportvorgängen oder auch innerhalb der Fluidisierungsphase während der Inhalation. Dieser unregelmäßig auftretende Effekt kann problematisch hinsichtlich der Fließ- und Dosierfähigkeit sein [55]. Da dieser Effekt besonders bei geringen Luftfeuchten auftritt, kann er durch Konditionieren des Pulvers bei erhöhter Luftfeuchtigkeit, welche die Ableitung der Ladung ermöglicht, minimiert werden [56]. Dabei müssen allerdings die entstehenden Kapillarkräfte beachtet werden, denn die Kapillarkräfte steigen mit zunehmender Feuchtigkeit innerhalb des Pulvers an. Generell bilden Wassermoleküle sogenannte Wasserstoffbrückenbindungen mit anderen polaren Molekülen aus. Dadurch kann es an der Oberfläche von anderen Materialien adhären. Bei sehr hohen Luftfeuchten ist es möglich, dass der Wasserdampf in Vertiefungen, Spalten und auf der Partikeloberfläche kondensiert (Kapillarkondensation) und Flüssigkeitsbrücken ausbildet [53]. Daher sind Kapillarkräfte ebenso von den physiko-chemischen Eigenschaften (Partikelform, -größe, Rauheit und den chemischen Oberflächeneigenschaften) des Arzneistoffes und des Trägermaterials abhängig. Die Kapillarkräfte bewegen sich im Nano-Newton-Bereich [53] und sind damit verhältnismäßig große Kräfte, die sowohl Fließ- und Dosierbarkeit eines Pulvers, als auch dessen Dispergierfähigkeit gravierend beeinträchtigen können [56].

Das Fließ- und Dispergierverhalten kann aber auch durch die einwirkenden mechanischen Kräfte verschlechtert werden [57]. Hierbei liegen Effekte, wie die mechanische Verzahnung der Partikel untereinander und der Anstieg von Reibungskräften, zugrunde, welche vermehrt bei unebenen und unregelmäßigen Trägeroberflächen auftreten.

Für bestmögliche Ergebnisse in der Inhalationstherapie mit interaktiven Mischungen ist ein Gleichgewicht zwischen all diesen interpartikulären Kräften in der Pulverformulierung, den durch den Inhalator erzeugten Dispersionskräften und den Depositionskräften, die während

der Inhalation in den Atemwegen vorherrschen, wichtig [47]. Das Verhältnis aus den Kohäsions- und Adhäsionskräften (cohesive adhesive balance, CAB) zwischen Arzneistoff- und Trägerpartikeln, das mittels Rasterkraftmikroskopie bestimmt werden kann, ist äußerst wichtig [58,59]. Zum einen müssen die Adhäsionskräfte zwischen den beiden Partikeln entsprechend hoch sein, damit die Formulierungen während der Lagerung und des Transportes stabil bleiben und keine Segregation auftritt, zum anderen müssen sie aber so gering gehalten werden, dass eine Dispergierung sichergestellt ist. Dabei handelt es sich bei den Adhäsionskräften um ein komplexes Zusammenwirken aller einwirkenden Kräfte.

Beeinflusst werden können die interpartikulären Wechselwirkungen, wie bereits erwähnt, durch zahlreiche Faktoren. Im Folgenden werden die wichtigsten Einflussfaktoren detailliert erklärt, um damit zum einen grundlegende Erklärungen für spätere Ergebnisse ableiten zu können und zum anderen, um mögliche Ansätze im Bereich der Formulierungsoptimierung darzustellen.

2.2.1.1 Physikochemische Einflussfaktoren

2.2.1.1.1 Partikelgröße

Die Partikelgröße der Trägerpartikel hat einen direkten Einfluss auf die Adhäsionskraft [32]. Denn je größer ein Trägerpartikel ist, desto höher sind auch die Van-der-Waals-Kräfte, da sie proportional zum Partikelradius ansteigen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Dispergierung mit steigender Partikelgröße des Trägers erschwert wird und die inhalierbare Fraktion absinkt. Dies konnte anhand von Studien, unter Verwendung des Rotahalers®, belegt werden [60].

Ebenso kann die Partikelgröße die elektrostatischen Kräfte beeinflussen. Hierbei gilt, dass der Elektronentransfer in der Regel von den größeren Trägerpartikeln auf die kleineren Wirkstoffpartikel gerichtet ist, sodass die Wirkstoffpartikel innerhalb der interaktiven Mischung eher negativ geladen sind und die großen Trägerpartikel positiv, wodurch sie aneinander adhären [61].

Auch hinsichtlich der mechanischen Verzahnung spielt die Partikelgröße eine entscheidende Rolle. Partikel die entsprechend klein sind, beispielsweise Arzneistoffpartikel, können in die Vertiefungen der Trägeroberfläche gelangen und sich dort verhaken, wodurch die Adhäsionskräfte ansteigen und eine geminderte Dispergierung die Folge ist.

Größere und damit auch schwerere Trägerpartikel üben zusätzlich höhere Anpresskräfte während des Mischprozesses auf die Arzneistoffpartikel aus. Dadurch steigen zum einen die Kontaktpunkte der Partikel untereinander und zum anderen sinkt der Abstand zwischen den

Partikeln, sodass wiederum die Adhäsionskräfte zunehmen und eine Dispergierung erschwert wird [62].

Größere und damit schwerere Trägerpartikel bringen aber auch den Vorteil mit sich, dass sie durch ihre höhere Massenträgheit sowie Scher- und Trägheitskräfte die Arzneistoffagglomerate während des Mischvorganges besser aufbrechen können, wodurch sich diese gleichmäßiger auf der Trägeroberfläche verteilen können [63]. Daraus resultiert eine höhere Mischungsgüte. Zudem zeigen kleinere Trägerpartikel meist ein schlechteres Fließverhalten, wodurch die Homogenität der Mischungen beeinträchtigt wird [64].

2.2.1.1.2 Partikelmorphologie

Neben der Partikelgröße beeinflusst auch die Partikelmorphologie die Adhäsionskräfte und damit die Fließ-, Dosier- und Dispergierfähigkeit der interaktiven Mischungen. So ist der Partikelhabitus entscheidend bezüglich des Abstandes und der Kontaktflächen der Partikel zueinander [14]. Längliche Partikel bilden größere Kontaktflächen aus, als runde Partikel, wodurch sich unterschiedlich starke Adhäsionskräfte ergeben.

Weiterhin unterscheiden sich glatte, sphärische Partikel von irregulär geformten Partikeln in der Ladungsverteilung [61]. Bei den runden Partikeln ist die Ladung gleichmäßiger auf der gesamten Oberfläche verteilt, als bei den unregelmäßig geformten Partikeln. Außerdem wurden für runde, glatte Partikel geringere Nettoladungen gemessen [61].

2.2.1.1.3 Oberfläche und Oberflächenrauheit

Ein weiterer sehr wichtiger Einflussfaktor ist die Größe und Beschaffenheit der Oberfläche der jeweiligen Partikel. Sie beeinflusst die Adhäsionskräfte der Partikel entscheidend [14]. Durch eine erhöhte Oberflächenrauheit steigen zudem die Reibungskräfte innerhalb des Pulvers an, wodurch die Fließfähigkeit abnimmt [32]. Des Weiteren können die Adhäsionskräfte enorm zunehmen, wenn sich ein kleiner Partikel, beispielsweise der Arzneistoff, in den Unebenheiten des Trägerpartikels verhakt und dadurch während der Einatemphase nicht dispergiert und inhaliert werden kann [62]. Andererseits zeigten Studien, dass Unebenheiten im Nanometerbereich zu den niedrigsten Adhäsionskräften führten, auch im Vergleich zu glatten Oberflächen [65]. Dies führte dann zu einer leichteren Dispergierung und einer höheren inhalierbaren Fraktion.

Aus diesen Beispielen wird ersichtlich, dass die Größe der Oberflächenunebenheiten, neben der Morphologie der Arzneistoffpartikel, eine wesentliche Rolle spielt. In Abbildung 2-4 sind mögliche Interaktionsszenarien zwischen zwei, sich in der Morphologie unterscheidenden, Arzneistoffen und verschiedenen Trägeroberflächen dargestellt. Anhand dieser Abbildung sollen verschiedene Vor- und Nachteile der jeweiligen Oberflächenstruktur erläutert werden.

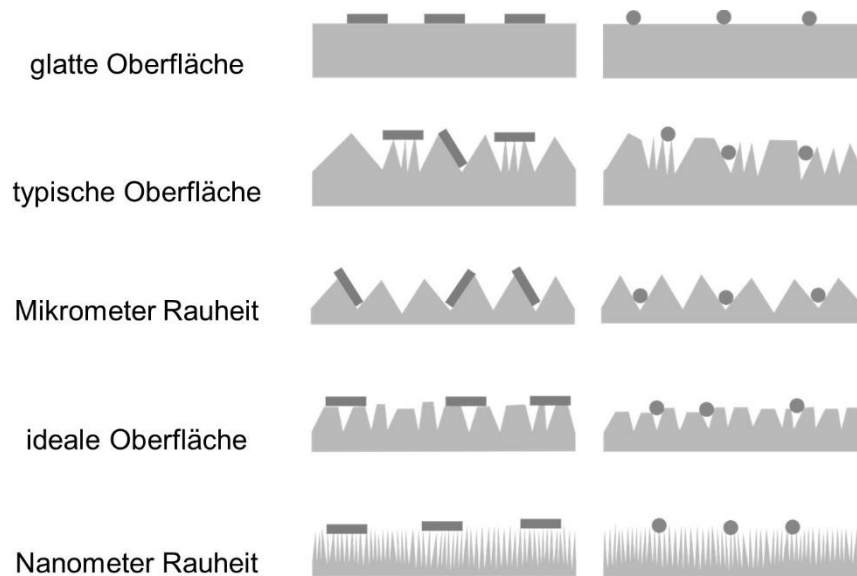


Abbildung 2-4: Schematische Zeichnung von potenziellen Arzneistoff-Träger-Interaktionsszenarien (modifiziert nach Young et al. [66])

Eine glatte Oberfläche besitzt für längliche Arzneistoffpartikel ein sehr hohes Potenzial für große Kontaktflächen und erhöhte Adhäsionskräfte [66]. Damit können hohe Mischungsgüten erreicht werden, jedoch mit der Folge einer verminderten Ablösung des Arzneistoffes. Bei sphärischen Partikeln kehren sich diese Effekte um.

Die typische Oberfläche von kommerziell erhältlichen Trägern zeigt eine große Variation in der Oberflächenbeschaffenheit [66]. Durch diese Variation kommt es ebenso zu unterschiedlich großen Kontaktflächen und damit zu Schwankungen in der Dispergierbarkeit. Um diese Unterschiede auszugleichen, können den Trägern Feinanteile zugemischt werden, die die Unebenheiten absättigen oder die Oberfläche mittels eines sogenannten „force control agents“ überzogen werden, wodurch interpartikuläre Kräfte reduziert werden. Diese beiden Varianten der Formulierungsoptimierung werden in den Kapiteln 2.3.2 und 2.3.3 genauer beschreiben.

Oberflächen, die eine Rauheit im Mikrometerbereich aufweisen, haben ein sehr großes Potential für die Ausbildung von großen Kontaktflächen und mechanische Verzahnung, unabhängig von der Morphologie des Arzneistoffes [66]. Hohe Adhäsionskräfte und damit eine geringe Wirkstoffdispergierung sind die Folge.

Bei der idealen Oberfläche können die Adhäsionskräfte durch reduzierte Kontaktflächen kontrolliert werden [66]. Dadurch sind zum einen stabile und homogene Mischungen möglich, andererseits aber auch eine gute Dispergierung mit hohen lungengängigen Fraktionen.

Eine Oberflächenrauheit im Nanometerbereich reduziert die Kontaktflächen zwar deutlich, jedoch kann dies eine schlechte Mischungsgüte und Segregationsprobleme zur Folge haben [66].

Mit verschiedenen Herstellverfahren, beispielsweise der Sprühtrocknung, kann die Arzneistoff- oder auch Trägermorphologie gezielt eingestellt werden [79]. Durch diese Modifikation können Kontaktflächen und dadurch Adhäsionskräfte austariert und entsprechend der Anforderungen eingestellt werden [14].

2.2.1.2 Luftfeuchtigkeit

Der Einflussfaktor Luftfeuchtigkeit kann sich sowohl auf die Kapillarkräfte, als auch auf die elektrostatischen Kräfte auswirken. Er beschleunigt das Ableiten von Ladungen, sodass die elektrostatischen Kräfte minimiert werden und die Aerosolisierung der Partikel erleichtert wird [56]. Hinsichtlich der Kapillarkräfte führt ein Anstieg der Luftfeuchtigkeit zu einer Erhöhung der interpartikulären Kräfte, was wiederum ein Absinken der inhalierbaren Fraktion zur Folge hat. Durch die Feuchtigkeitsaufnahme kann es außerdem zu lokalen Rekristallisationsprozessen von amorphen Bereichen kommen, da diese eine erhöhte Affinität zu Wasser zeigen [57]. Dies kann dann zur Ausbildung von Feststoffbrücken führen, ebenso wie die Ostwald-Reifung [67,68]. Innerhalb der Mischung können die Partikel somit irreversibel untereinander verkleben, sodass sich die inhalierbare Fraktion erheblich reduziert [14].

2.2.1.3 Mischprozess

Der Mischprozess ist ein sehr kritischer Schritt bei der Herstellung von Pulvermischungen zur Inhalation [14] und kann sich daher maßgeblich auf die interpartikulären Kräfte auswirken [63]. Scher-, Reibungs- und Trägheitskräfte sowie die Häufigkeit von Platzwechseln und Partikelkollisionen sind die grundlegenden und bestimmenden Kräfte während des Mischprozesses [62]. Ebenso sind senkrecht auf einen Arzneistoffpartikel einwirkende Kräfte (Anpresskräfte) entscheidend, da sie den Partikelabstand minimieren, wodurch die interpartikulären Kräfte ansteigen [69]. Durch eine Erhöhung des Energieeintrages, bedingt durch den verwendeten Mischertyp (Intensivmischer anstelle des Freifallmischers), eine längere Mischzeit, höhere Umdrehungsgeschwindigkeiten oder einen höheren Füllgrad, können die einwirkenden Kräfte auf das Pulver ansteigen und die lungengängige Fraktion damit reduzieren [70].

Grundsätzlich kann der Mischvorgang in zwei Phasen unterteilt werden. In der ersten Phase werden zunächst die Arzneistoffagglomerate aufgebrochen, um dann in der zweiten Phase gleichmäßig auf den Trägerpartikeln verteilt zu werden, damit eine gleichförmige Dosierung gewährleistet werden kann. Zum Aufbrechen der Agglomerate und zum Verteilen der Partikel auf der Trägersoberfläche sind entsprechend hohe Kräfte nötig, dennoch müssen die

Arzneistoffpartikel sich während des Inhalationsvorganges auch wieder vom Träger ablösen lassen. Von besonderer Bedeutung ist daher, wie einleitend erwähnt, die Gleichgewichtseinstellung der hier wirkenden Kräfte.

Aus den Abschnitten Partikelmorphologie und Oberflächenrauheit ist bekannt, dass unebene Oberflächen interpartikuläre Wechselwirkungen reduzieren können. Auch während des Mischprozesses können Unebenheiten in der Trägeroberfläche vorteilhaft sein, denn sie schützen die Arzneistoffpartikel vor Anpresskräften.

Jedoch ist aus der Literatur auch bekannt, dass es bei rauen und unregelmäßig geformten Trägerpartikeln aufgrund der Energieeinwirkung des Mischprozesses zur Generierung von Abrieb kommen kann. Durch diesen Abrieb wird zum einen Feinanteil generiert und zum anderen die Partikelmorphologie verändert [71]. Aufgrund der zusätzlich auftretenden Reibung können die Partikel dabei elektrostatisch aufgeladen und die interpartikulären Kräfte somit beeinflusst werden. Weiterhin ist es möglich, dass amorphe Bereiche entstehen, welche ebenso zu einer Veränderung der interpartikulären Kräfte beitragen, beispielsweise infolge ihrer erhöhten Affinität zu Wasser (Anstieg der Kapillarkräfte).

2.2.1.4 Abfüllungsprozess

Auch der letzte Schritt des Herstellprozesses kann die interpartikulären Kräfte innerhalb der interaktiven Mischung beeinflussen. In der Industrie werden die Pulvermischungen zumeist volumetrisch abgefüllt. Dabei müssen sowohl Kapseln, Blister als auch Pulverreservoirs gefüllt werden. Verwendet werden dafür beispielsweise der Stechheber, die Vakuumdrum oder der Schneckendosierer [72]. Je nach Füllmethode wirken unterschiedliche Kräfte auf das Pulver. Als Beispiel zu nennen sind die Einwirkung des mechanischen Druckes durch das Pulverbett selbst bzw. durch das Anlegen eines Vakuums und die entstehenden Vibrationen während des Abfüllprozesses. Dadurch können die vorherrschenden Anpresskräfte durch die Komprimierung des Pulvers verstärkt werden oder sich das Pulver aufgrund von Segregationseffekten entmischen. Dies kann zu einer verminderten inhalativen Fraktion und/oder zu Dosierschwankungen führen. Deshalb ist es wichtig, die Abfüllmethode entsprechend der Pulvereigenschaften auszuwählen.

2.2.2 Anforderungen an einen Träger für die Trockenpulverinhalation

Trägermaterialien, die für die Herstellung von interaktiven Mischungen eingesetzt werden, sollen durch ihre sehr gute Fließfähigkeit die Handhabung des mikronisierten Arzneistoffmaterials verbessern, Dosierschwankungen reduzieren und dadurch die Dosiergenauigkeit in Abfüll- und Dosierprozessen steigern [51]. Aber neben den sehr guten Fließeigenschaften müssen noch weitere bestimmte Anforderungen erfüllt werden. Darunter fällt, dass sie aus regulatorischer Sicht akzeptiert und zugelassen sein müssen [73]. Dabei bevorzugt die Food and Drug Administration (FDA) die Verwendung von bereits kommerziell etablierten Hilfsstoffen [11]. Überdies sollten sie von mehreren Lieferanten zu beziehen sein, es in Bezug auf relevante Charakteristika keine Schwankungen zwischen den Chargen geben und sie sollten physiko-chemisch stabil sein [73]. Des Weiteren sollte es sich um ein kristallines Material handeln, das einen maximalen amorphen Anteil von 4 % aufweist. Außerdem sollte es biokompatibel, bioabbaubar, nicht hygroscopisch und kompatibel mit einer Vielzahl von Arzneistoffen sein [74].

Da die aerodynamische Performance einer interaktiven Mischung maßgeblich von den Trägereigenschaften abhängt, ergeben sich für die physiko-chemischen Eigenschaften, wie die Partikelgröße und dessen Verteilung, die Partikelmorphologie, die Größe der Oberfläche und deren Rauheit eine hohe Relevanz [53]. Doch in welchen Messwertebereichen sich diese Einflussfaktoren bewegen dürfen, kann nicht explizit festgelegt werden, da dies ebenso vom verwendeten Inhalator und dem jeweiligen Dispergierprinzip abhängig ist.

Das meist genutzte und etablierte Trägermaterial ist α -Lactose-Monohydrat [11,15]. Es ist in vielen verschiedenen Qualitäten von unterschiedlichen Lieferanten auf dem Markt erhältlich und in der Produktion günstig. Weiterhin von Vorteil ist das sehr gut untersuchte Toxizitätsprofil und das Lactose grundsätzlich stabil und kompatibel mit verschiedenen Arzneistoffen ist. Dennoch ist die Verwendung von Lactose eher historisch bedingt, als physiko-chemisch begründbar [14]. Denn ein erheblicher Nachteil der Lactose ist, dass es sich dabei um einen reduzierenden Zucker handelt, der mit funktionellen Gruppen von Peptiden und Proteinen (primäre oder sekundäre Amine) in Form einer Maillard Reaktion reagiert, wodurch diese Substanzen unwirksam werden können [15,75]. Ein weiterer Nachteil ist, dass es sich bei der Lactose um ein Produkt tierischen Ursprungs handelt, weshalb bei auftretenden Erkrankungen, wie der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE), kontrovers über diese Thematik diskutiert wird [15,76].

Aus diesen Gründen werden bereits seit längerer Zeit alternative Materialien untersucht und getestet. Das wachsende Interesse und die zunehmende Wichtigkeit von Alternativen zur Lactose stellen wesentliche Grundpfeiler der hier vorliegenden Arbeit dar.

2.2.3 Alternative Trägermaterialien

Als mögliche Alternativen wurden bislang Mannitol, Sorbitol, Trehalose, Maltitol, Glucose, Maltose, Xylitol, Erythritol, Raffinose und Sucrose in verschiedenen Studien überprüft [16,53].

Glucose ist ebenfalls ein reduzierender Zucker und kann somit die Maillard Reaktion eingehen [48]. Diesbezüglich bietet es folglich keinen Vorteil zur Lactose. Sucrose, Trehalose und Raffinose sind im Gegensatz dazu keine reduzierenden Zucker, sie weisen aber den Nachteil auf, dass sie im Vergleich zur Lactose eine höhere Empfindlichkeit bezüglich der Luftfeuchtigkeit zeigen [74]. Zuckeralkohole wie Sorbitol, Maltitol und Xylitol sind ebenso wesentlich hygroskopischer als Lactose. Dadurch bedingt wurden mit diesen Substanzen nur sehr geringe inhalierbare Fraktionen gemessen. Erythritol hingegen ist nur sehr gering hygroskopisch und wurde bereits von der Gruppe um Endo et al. als Träger für Glucagon-Formulierungen untersucht. In den Studien konnten sie die prinzipielle Eignung als Trägermaterial belegen [77]. Andere Studien hingegen zeigten, dass Erythritol im Vergleich zur Lactose höhere Adhäsionskräfte zum Arzneistoff Salbutamolsulfat aufwies, dies spiegelte sich in einer schlechteren aerodynamischen Performance wider [74].

Der vielversprechendste Kandidat als Alternative in Trockenpulverformulierungen ist Mannitol [15]. Es wurde von der FDA als GRAS Substanz (Generally Recognised As Safe, englisch für „allgemein als sicher anerkannt“) eingestuft [78] und wird bereits, aufgrund seines bewährten Toxizitätsprofils, in vielen pharmazeutischen Produkten angewandt [16]. Außerdem ist es ein nicht-reduzierender Zuckeralkohol, der weniger hygroskopisch als Lactose und nicht tierischen Ursprungs ist [18]. Ein zusätzlicher Vorteil ist sein süßer Nachgeschmack. Dieser kann dem Patienten nach der Inhalation anzeigen, dass eine Dosis abgegeben wurde.

Infolge dieser zahlreichen Vorteile wurde die Substanz Mannitol auch für diese Arbeit als alternatives Trägermaterial ausgesucht und auf dessen Eignung geprüft.

2.3 Möglichkeiten zur Formulierungsoptimierung

Eine interaktive Mischung, bestehend aus Träger und Arzneistoff, kann auch als binäre Mischung bezeichnet werden. Durch die Zugabe von weiteren Hilfsstoffkomponenten, wie Lactosefeinanteilen (Partikel < 15 µm) oder Magnesiumstearat können ternäre Mischungen hergestellt werden, deren aerodynamische Performance aufgrund dieser Zusätze verbessert wird [11]. Weitere Möglichkeiten einer Formulierungsoptimierung ist die Veränderung der Partikelgröße der Trägerpartikel [74] oder die Modifikation der Partikelmorphologie, wobei hierbei sowohl die Trägerpartikel, als auch die Arzneistoffpartikel bezüglich ihrer Oberflächenstruktur verändert werden können [79].

In den drei nachfolgenden Unterkapiteln werden die in dieser Arbeit verfolgten Optimierungsansätze und deren Mechanismen genauer beschrieben und erklärt.

2.3.1 Anpassung der Partikelgröße der Trägerpartikel

Anhand verschiedener in der Literatur beschriebener Studien sind konträre Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss der Trägerpartikelgröße zu finden. So zeigten die Gruppen um Steckel et al. [80], Louey et al. [81] und Gilani et al. [82], mittels verschiedener Inhalatoren (Easyhaler®, Rotahaler® und Cyclohaler®), dass kleinere Trägerpartikel zu einer höheren inhalierbaren Fraktion führten, als größere Trägerpartikel des gleichen Materials. Begründet wurde dies damit, dass kleinere Agglomerate im turbulenten Luftstrom einer stärkeren Scherung ausgesetzt sind, welches wiederum eine effektivere Dispergierung bewirkt [74]. Weil eine der Hauptaufgaben des Trägermaterials in den interaktiven Mischungen die Fließverbesserung ist, darf die Partikelgröße der Trägerpartikel jedoch nicht zu klein sein, da sich ansonsten deren Fließfähigkeit verschlechtert.

Die Studien von French et al. [83] und Byron et al. [74], unter Verwendung des Spinhalers®, ergaben jedoch gegenteilige Ergebnisse. Hier war das größere Trägermaterial vorteilhaft für die aerodynamische Performance. Als möglicher Vorteil galten die tieferen Unebenheiten in der Oberfläche von größeren Partikeln, die die Arzneistoffpartikel während des Mischprozesses vor Anpresskräften schützten, sodass die anschließende Dispergierung erleichtert wurde.

Grundsätzlich gilt, dass alle Ergebnisse auch vom verwendeten Inhalator und dem Arzneistoff abhängig waren und es daher keine universell optimale Partikelgröße gibt. Allgemein etabliert haben sich Trägerpartikelgrößen zwischen 50 und 200 µm [84].

2.3.2 Zugabe von Feinanteilen als ternäre Komponente

Feinanteil, meist aus Lactose, wird zum Trägerpartikel gemischt, um ihre Oberflächenbeschaffenheit und damit auch ihre Oberflächenenergien zu vereinheitlichen [66]. Durch die Zugabe von Feinanteil wird aber nicht nur die Trägeroberfläche verändert, sondern es kommen noch weitere Effekte zum Tragen, wodurch sich die inhalierbare Fraktion erhöht. Insgesamt wurden in der Literatur vier Effekte im Zusammenhang mit der Zugabe von Feinanteil beschrieben und Grasmeyer et al. zeigte, dass sie alle gleichzeitig agieren und einander beeinflussen [85].

Zum einen erhöhen Feinanteile den lungengängigen Anteil des Arzneistoffes, weil sie sogenannte „active sites“ auf der Trägeroberfläche absättigen [86]. Dabei versteht man unter „active sites“ Bereiche mit einer hohen Bindungsenergie [87]. Diese können durch Oberflächenvertiefungen und der damit ansteigenden mechanischen Verzahnung verursacht werden. Außerdem spielen größere Kontaktflächen bei glatten Trägern und die dadurch ansteigenden Adhäsionskräfte sowie erhöhte Kapillarkräfte in amorphen Bereichen in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle. An diesen Stellen binden mikronisierte Arzneistoffe vorrangig und stärker [86]. Sättigt man diese Stellen zunächst durch Feinanteilzugabe innerhalb eines Vormischschrittes ab, so verbleiben für den Arzneistoff im zweiten Mischschritt lediglich die Stellen mit niedrigeren Bindungsenergien zum Adhären, von denen der Wirkstoff leichter abgelöst werden kann und die inhalierbare Fraktion somit ansteigt.

Ein weiterer Effekt ist der Puffereffekt, bei dem der Feinanteil wortwörtlich als Puffer dient, um den Arzneistoff vor Anpresskräften während des Mischprozesses zu schützen [69]. Werden die Arzneistoffpartikel weniger stark an den Trägerpartikel gepresst, so sind sie im Umkehrschluss auch leichter wieder abzulösen, wodurch der lungengängige Anteil erhöht wird. Dabei ist eine grundlegende Voraussetzung, dass der Feinanteil eine etwas größere Partikelgröße besitzt als der mikronisierte Arzneistoff.

Ein dritter Effekt des Feinanteils ist die Ausbildung von Agglomeraten zwischen den Feinanteil- und Arzneistoffpartikeln [88]. Die gebildeten Agglomerate besitzen eine größere Masse als einzelne Arzneistoffpartikel, dies bedingt stärkere Separationskräfte, wodurch das Ablösen vom Trägermaterial erleichtert wird. Um den inhalierbaren Anteil des Arzneistoffes zu erhöhen, müssen die Agglomerate klein genug sein, damit sie noch in die Lunge gelangen können, oder sich nach dem Ablösen weiter im Luftstrom dispergieren lassen. Die jeweilige Agglomeratstabilität ist entscheidend [89]. Weist der Arzneistoff eine höhere Adhäsion zum Feinanteil auf, als die eigene Kohäsion, werden größere, metastabile Agglomerate gebildet, die den lungengängigen Anteil stark erhöhen, weil sie leichter zu

dispergieren sind. Ist der Arzneistoff weniger adhäsiv, werden eher kleine, stabilere Agglomerate erzeugt, die schwieriger zu deagglomerieren sind.

Der letzte Effekt, der durch die Zugabe von Feinanteil bedingt ist, ist die Änderung des Fluidisierungsverhaltens der Pulvermischung [71]. Die interpartikulären Kräfte erhöhen sich durch die Zugabe von Feinanteil. Dies führt zum Anstieg der inneren Zugfestigkeit der Pulvermischung, sodass höhere Auftriebskräfte nötig sind, um das Pulver zu fluidisieren. Durch diese größere aufgebrauchte Kraft wird folglich auch das Pulver stärker dispergiert und die lungengängige Fraktion steigt an. Zudem halten die höheren interpartikulären Kräfte das Pulver länger zusammen, sodass es nicht nach und nach vom Luftstrom angehoben wird, sondern als Ganzes. Dadurch befinden sich zur selben Zeit mehr Partikel in der Aerosolwolke, wodurch die Anzahl an Kollisionen zwischen den Partikeln zunimmt und der Arzneistoff dadurch besser deagglomeriert werden kann.

2.3.3 Anwendung eines „force control agents“

„Force control agents“ (FCA) werden angewandt, um durch Oberflächenmodifizierung die interpartikulären Kräfte zwischen zwei Partikeln (Träger und Arzneistoff oder nur zwischen Arzneistoffpartikeln) zu minimieren und damit eine verbesserte Dispergierbarkeit zu erzeugen [90]. Die Gruppe um Young et al. konnte anhand von AFM-Messungen diese geringeren Separierungsenergien messen [91]. Substanzbeispiele sind Fettsäuresalze wie Magnesiumstearat, Phospholipide wie Lecithin oder die Aminosäure Leucin, wobei Magnesiumstearat am häufigsten verwendet wird [92]. Dabei ist es entscheidend, dass das FCA mit der Oberfläche der zu modifizierenden Partikel fusioniert [93]. Dies wird durch einen sehr großen mechanischen Energieeintrag sichergestellt und als Mechanofusion bezeichnet. Eine schematische Darstellung des Prinzips zeigt Abbildung 2-5.

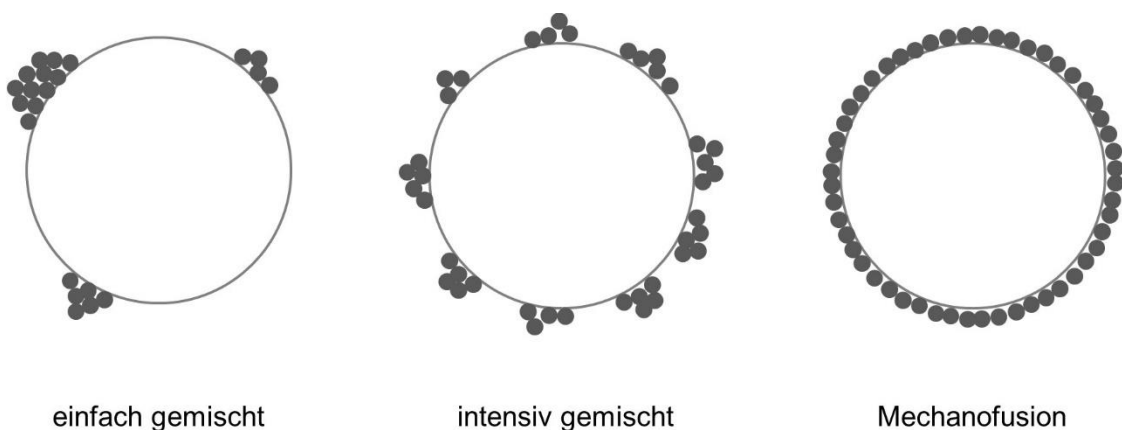


Abbildung 2-5: Schematische Darstellung des Prinzips der Mechanofusion (modifiziert nach Begat et al. [93])

Der gesamte Prozess wird auch als „dry particle coating“ bezeichnet, bei dem das FCA eine ultradünne Schicht (< 10 nm) auf dem zu überziehenden Partikel ausbildet [92]. Typischerweise werden geringe Konzentrationen eingesetzt, für Magnesiumstearat liegen diese beispielsweise zwischen 0,5 und 3 % [48].

Durch diesen Prozess werden die interpartikulären Kräfte nachhaltig und signifikant beeinflusst [90]. Zudem verbessern die FCA die Fließeigenschaften der Pulvermischung und Magnesiumstearat schützt die Partikel zusätzlich vor Feuchtigkeit [94].

3 Materialien

3.1 Verwendete Trägermaterialien

3.1.1 D-Mannitol

D-Mannitol (Abbildung 3-1) ist ein nicht-reduzierender Zuckeralkohol, der aus Pflanzen (Manna-Esche), Algen oder Pilzen gewonnen werden kann. Industriell wird er durch Hydrierung von Fructose synthetisiert. Bei der Substanz handelt es sich um ein weißes, kristallines, kaum hygroskopisches Pulver, das leicht löslich in Wasser ist [95]. Außerdem unterliegt es der Polymorphie und kann in drei Modifikationen auftreten (α , β und δ), wobei die β -Modifikation die thermodynamisch stabilste ist [96]. Aufgrund seiner nicht-reduzierenden Eigenschaften ist es ebenso mit Arzneistoffen, die freie Aminogruppen besitzen, kompatibel.

Die Pharmaindustrie nutzt Mannitol vorwiegend als Füll- und Bindemittel bei der Tabletten- und Kapselherstellung [17]. Aktuell gibt es zwei Präparate in einer inhalativ applizierbaren Darreichungsform, die Mannitol enthalten. Dabei handelt es sich zum einen um das Medikament Bronchitol[®], welches zur Behandlung der zystischen Fibrose eingesetzt wird. Mannitol fungiert hierbei als Wirkstoff und steigert durch seine hyperosmotische Wirkung die mukoziliäre Clearance [97]. Diesen osmotischen Effekt macht sich auch das Aridol[®], das zweite Präparat, zunutze. Der Mannitol-Provokations-Test ist ein Diagnostikum zur Bestimmung der bronchialen Hyperreagibilität und wird zur Absicherung der Diagnose bei Verdacht auf Asthma bronchiale verwendet [98]. In beiden Präparaten liegt das Mannitol in sprühgetrockneter Form vor.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde das sprühgranulierte Parteck[®] M DPI ($x_{50} = 114 \mu\text{m}$, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland, im Folgenden als Mannitol bezeichnet) als alternativer Träger in der Trockenpulverinhalation untersucht. Bei dem Verfahren der Sprühgranulation handelt es sich um einen aufbauenden Prozess, bei dem granuläre, himbeerähnliche Partikel entstehen. Gleichzeitig diente Parteck[®] M DPI auch als Ausgangsmaterial um einen Mannitolfeinanteil zu generieren.

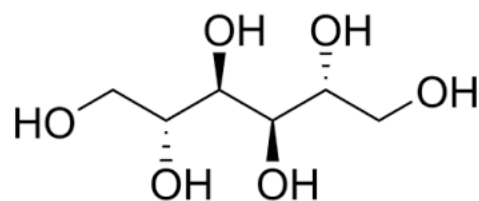


Abbildung 3-1: Strukturformel D-Mannitol [95]

3.1.2 α -Lactose-Monohydrat

α -Lactose-Monohydrat (Abbildung 3-2) ist ein reduzierendes Disaccharid und besteht aus den β -1,4-glykosidisch verbundenen Monosacchariden D-Glucose und D-Galactose. Lactose ist ein Produkt tierischen Ursprungs und wird aus Milch und Molke gewonnen. Dabei werden die Ausgangssubstanzen zunächst durch Einengung aufkonzentriert, danach erfolgt die Kristallisation bei einer Temperatur unter 93,5 °C, um α -Lactose-Monohydrat zu erhalten. Die pharmazeutische Qualität wird durch den anschließenden Einsatz von Aktivkohle (Binden von Verunreinigungen) und die Wiederholung der vorherigen Prozessschritte erreicht [99]. Dieses weiße, kristalline Pulver ist leicht löslich in Wasser [100].

Bei α -Lactose-Monohydrat handelt es sich um einen Hilfsstoff mit geringen Herstellungskosten und einem gut untersuchten Sicherheits- und Stabilitätsprofil [101]. In der Pharmaindustrie findet er hauptsächlich Verwendung als Füllstoff in der Tablettenproduktion und als Trägermaterial in der Trockenpulverinhalation [17].

Aus der Literaturrecherche ergab sich, dass InhaLac[®] 120 ($x_{50} = 128 \mu\text{m}$, Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland, im Folgenden als Lactose bezeichnet) für einen Vergleich sehr gut geeignet ist, da es zum einen im mittleren Partikelgrößendurchmesser vergleichbar zum Mannitol ist und zum anderen nicht in agglomerierter Form, sondern in der für die Lactose typischen Tomahawk-Form vorliegt [102,103]. Aus diesen Gründen wurde es als Referenzträgermaterial ausgesucht. Ergänzend wurden zwei kommerziell erhältliche Lactosefeinanteile, die sich in ihrer Partikelgrößenverteilung unterscheiden, verwendet. Dies war zum einen InhaLac[®] 400 ($x_{50} = 6,3 \mu\text{m}$, gemahlene Qualität, im Folgenden als IH400 bezeichnet) und zum anderen InhaLac[®] 500 ($x_{50} = 3,2 \mu\text{m}$, mikronisierte Qualität, im Folgenden als IH500 bezeichnet), beide Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland [103].

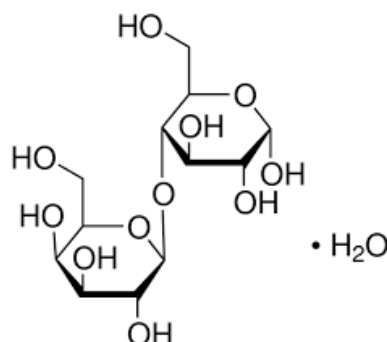


Abbildung 3-2: Strukturformel alpha-Lactose-Monohydrat [100]

3.2 Verwendete Arzneistoffe

Für die hier vorliegende Arbeit wurden drei repräsentative Arzneistoffe aus den Asthma- und COPD-Leitlinientherapien ausgewählt [104,105]. Dabei dienten Budesonid (BUD) und Salbutamolsulfat (SBS) aufgrund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften (Tabelle 3-1) als Kontrast zueinander. Somit konnte sowohl der Einfluss eines hydrophoben (BUD) als auch der eines hydrophilen Arzneistoffes (SBS) untersucht werden. Als Modellarzneistoff zur Einschätzung der chemischen Reaktivität beider Trägermaterialien wurde Formoterolfumarat-Dihydrat (FRT) eingesetzt.

Tabelle 3-1: Physikochemische Eigenschaften der verwendeten Arzneistoffe [106–111]

	BUD	SBS	FRT
Molekulargewicht [g/mol]	430,5	576,7	841,0
logP	2,73	0,34	1,06
Löslichkeit	löslich in Dichlormethan	leicht löslich in Wasser	löslich in Methanol

3.2.1 Budesonid

Budesonid (Abbildung 3-3) gehört zur Wirkstoffklasse der Glucocorticoide. Durch seine agonistische Wirkung am cytosolischen Glucocorticoid-Rezeptor inhibiert es die Synthese von verschiedenen Entzündungsmediatoren, sodass chronische Entzündungen therapiert werden können. Darum wird es neben der Behandlung des Asthma bronchiale und der COPD auch bei allergischer Rhinitis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa angewendet [112].

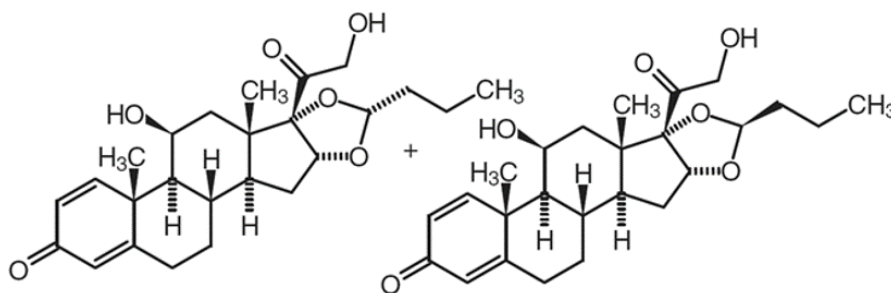


Abbildung 3-3: Strukturformel Budesonid (R- und S-Enantiomer) [109]

In Deutschland befinden sich momentan 27 Präparate mit BUD als Wirkstoff auf dem Markt [113]. Die Mehrheit (18 Präparate) der in der Roten Liste aufgeführten Präparate ist für die pulmonale Applikation gedacht. Sie gliedern sich in Suspensionen zum Vernebeln, Druckgas-Dosierinhalate und Pulver zur Inhalation auf.

In dieser Arbeit wurde mikronisiertes Budesonid ($x_{50} = 1,45 \mu\text{m}$, Farmabios S.p.A., Gropello Cairoli, Italien) verwendet.

3.2.2 Salbutamolsulfat

Der Arzneistoff Salbutamolsulfat (Abbildung 3-4) ist der Gruppe der kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika (short acting beta agonist, SABA) zuzuordnen. Er bindet an die β_2 -Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur und führt damit zu deren Relaxation. Der Wirkeintritt erfolgt schnell (nach 3 bis 10 min) und hält etwa vier bis sechs Stunden an. Resultierend aus dieser geringen Wirkdauer und dem entstehenden Gewöhnungseffekt (nachlassende bronchienerweiternde Wirkung) bei regelmäßiger Anwendung wird SBS als Bedarfsmedikation bei Asthma bronchiale und COPD angewendet [104,105].

Gegenwärtig sind 17 Präparate mit SBS auf dem deutschen Markt erhältlich [114], wobei es sich meist um Monopräparate handelt. Auch hier ist eine Vielzahl an pulmonalen Applikationsformen vertreten.

In dieser Arbeit wurde mikronisiertes Salbutamolsulfat ($x_{50} = 1,61 \mu\text{m}$, Lusochemica, Lomagna, Italien) verwendet.

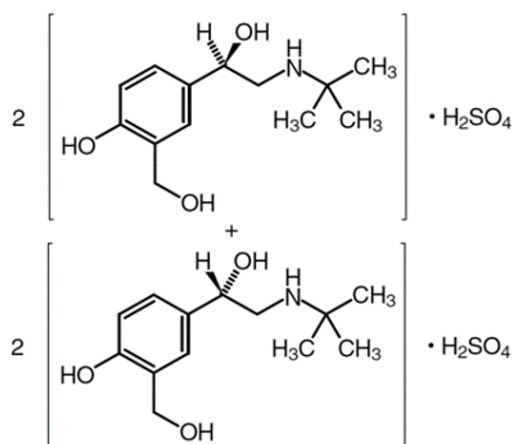


Abbildung 3-4: Strukturformel Salbutamolsulfat (R- und S-Enantiomer) [110]

3.2.3 Formoterolfumarat-Dihydrat

Im Gegensatz zum SBS ist das Formoterolfumarat (Abbildung 3-5) ein langwirksames β_2 -Sympathomimetikum (long acting beta agonist, LABA) mit einer Wirkdauer von 12 Stunden. Es führt ebenso durch die Kopplung an die β_2 -Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur zu deren Relaxation und folglich zu einer Bronchienerweiterung. Laut Leitlinientherapie der deutschen Atemwegsliga e.V. wird FRT bei COPD und Asthma bronchiale (ab Stufe 3 der Stufentherapie) eingesetzt [104,105].

Derzeit befinden sich 27 Präparate auf dem deutschen Markt, die FRT enthalten. Dabei handelt es sich lediglich bei sieben davon um Monopräparate [115]. Den Großteil stellt eine Kombination aus FRT und meist einem inhalativen Glucocorticoid dar. Als Applikationsform sind sowohl Druckgas-Dosierinhalatoren als auch Pulverinhalatoren erhältlich.

In dieser Arbeit wurde mikronisiertes Formoterolfumarat-Dihydrat ($x_{50} = 1,19 \mu\text{m}$, Lusochimica, Lomagna, Italien) zur Überprüfung der chemischen Reaktivität verwendet.

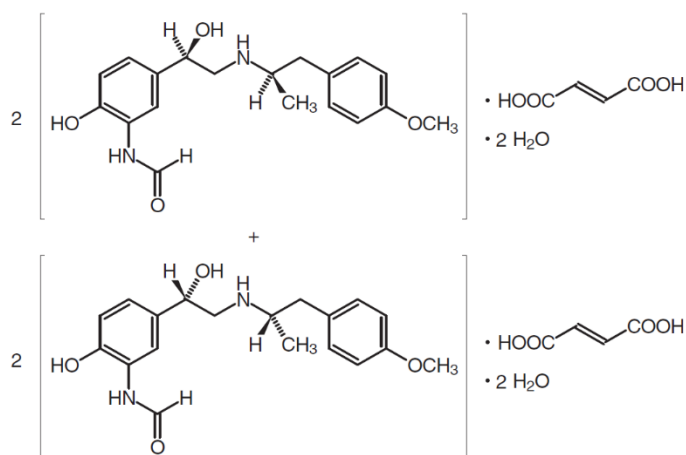


Abbildung 3-5: Strukturformel Formoterolfumarat-Dihydrat (R- und S-Enantiomer) [111]

3.3 Magnesiumstearat

Magnesiumstearat (MgSt, Abbildung 3-6) ist eine Verbindung aus Magnesium und einem Gemisch fester organischer Säuren pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Dabei enthält es 4,0 bis 5,0 % Magnesium (getrocknete Substanz), mindestens 40,0 % Stearinsäure und insgesamt mindestens 90,0 % Stearin- und Palmitinsäure [116]. Weiterhin beschreibt das Europäische Arzneibuch, dass sich das feine, weiße Pulver leicht fettig anfühlt. Gründe dafür sind der lamellare Schichtaufbau und die hydrophoben Eigenschaften. Deshalb dient es auch hauptsächlich als Schmiermittel bei der Tablettierung [17].

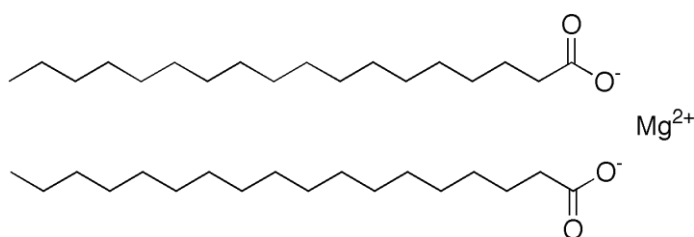


Abbildung 3-6: Strukturformel Magnesiumstearat

In der Formulierung von Pulvern zur Inhalation kommt MgSt aus folgenden Gründen zum Einsatz: Es fungiert zum einen als Wasserbarriere und stabilisiert somit die Formulierung gegen den Einfluss von Feuchtigkeit [94] zum anderen übernimmt es die Aufgabe eines sogenannten „force control agents“ (FCA) und beeinflusst damit die interpartikulären Kräfte bzw. das CAB-Verhältnis zwischen Arzneistoff und Trägerpartikel [90]. 2001 wurde in Großbritannien Pulvinal[®] Beclometasone von Chiesi zugelassen, die erste Trockenpulverformulierung, die MgSt enthielt, daraufhin folgten bis heute sieben weitere Präparate [117].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Parateck[®] LUB MST ($x_{50} = 4,99 \mu\text{m}$, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) genutzt.

3.4 Verwendete Pulverinhalatoren

Die Charakterisierung des aerodynamischen Verhaltens erfolgte anhand von drei Inhalatoren, die sich in ihrem Gerätewiderstand, der Anwendung und dem Prinzip der Pulveraufbewahrung und -dispergierung unterschieden. Im Nachfolgenden werden diese jeweils einzeln bezüglich ihrer Handhabung und Funktionsweise vorgestellt.

3.4.1 Novolizer®

In Abbildung 3-7 ist der schematische Aufbau des kommerziell erhältlichen Novolizers® (Mylan Pharma GmbH und Co. KG, Bad Homburg, Deutschland) dargestellt. Da es sich um einen reservoirbasierten Inhalator handelt, befindet sich die Pulvermischung als Bulk in der Patrone und wird durch das Drücken der Dosiertaste in Einzeldosen abgeteilt. Die so durch den Dosierschieber volumetrisch abgeteilte Dosis fällt dabei in die Kavität des Inhalationskanals und wird anhand des Einatemstroms weiter durch den Inhalationskanal in den Zyklon, der sich vertikal im Mundstück befindet, getragen und dispergiert. Für den Patienten gibt es zwei Kontrollmechanismen, um eine erfolgreiche Inhalation zu überprüfen: zum einen wechselt die Farbe des Kontrollfensters von Grün auf Rot und zum anderen ist ein klickendes und wirbelndes Geräusch zu hören.

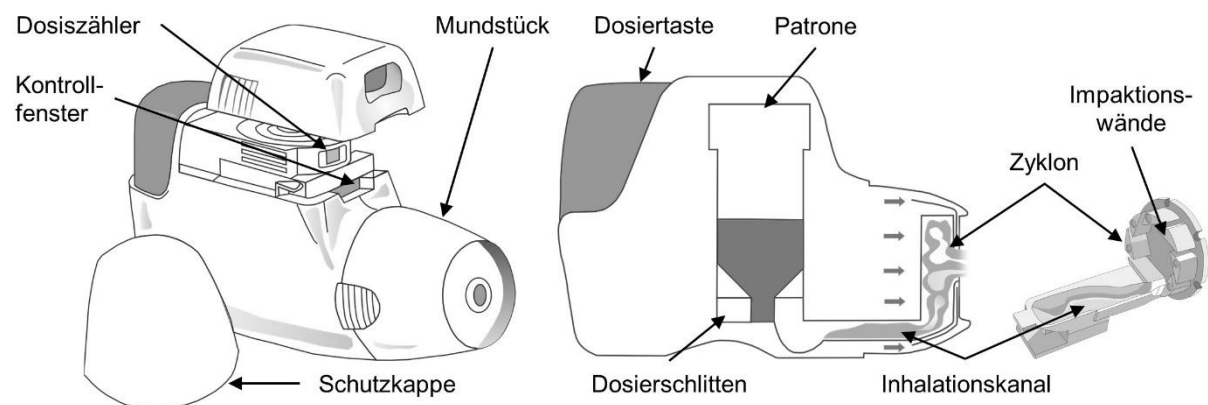


Abbildung 3-7: Schematische Darstellung und Zeichnung des Novolizers® und des Zyklons

Das Dispergierprinzip beruht vorwiegend auf Trägheits- und Impaktionskräften [118]. Während größere Partikel (der Träger), die eine höhere Trägheit besitzen, in rotierende Bewegung versetzt werden, löst sich der Arzneistoff vom Träger ab. Zusätzlich prallen während der Inhalation die Trägerpartikel gegen die Impaktionswände im Zyklon, wodurch der Arzneistoff ebenfalls vom Träger abgelöst wird. Der Novolizer® gehört zu den Inhalatoren, die einen mittleren Gerätewiderstand aufweisen [119].

Auf dem deutschen Markt befinden sich derzeit drei Präparate: Novopulmon® Novolizer® (Budesonid), Formatris® Novolizer® (Formoterolfumarat-Dihydrat) und Ventilastin® Novolizer® (Salbutamolsulfat).

3.4.2 Cyclohaler®

Der Cyclohaler® (PB Pharma GmbH, Meerbusch, Deutschland) ist ein kommerziell erhältlicher, kapselbasierter Inhalator (Abbildung 3-8), bei dem die Dosis einzeldosiert in Kapseln vorliegt. In dieser Arbeit wurden dafür $10,0 \pm 0,5$ mg der jeweiligen Pulvermischung (entsprechend der mittleren Dosiermenge einer 2 % (m/m) Mischung aus dem Novolizer®) in eine Quali V HPMC-Kapsel® der Größe 3 (Qualicaps Europe S.A.U., Madrid, Spanien) manuell eingewogen. Die Kapsel wird vor der Inhalation in die Kapselkammer eingelegt und durch Betätigen der an den Seiten befindlichen Druckknöpfe durch jeweils 4 Nadeln angestochen. Während der anschließenden Inhalation wird die Kapsel in die Inhalationskammer gezogen, in der sie durch den Luftstrom zu rotieren beginnt und dabei ihren Inhalt freigibt. Im Detail betrachtet befinden sich auf beiden Seiten des Cyclohalers® tangentielle Lufteinlässe, durch die beim Einatmen Luft durch den Inhalator gesogen wird. In der Inhalationskammer kommt es zu Verwirbelungen, sodass ein turbulenter Luftstrom mit einem Zyklon ähnlichen Effekt entsteht. Mittels der entstandenen Flieh- und Scherkräfte verlässt das Pulver die Kapsel und wird dispergiert. Anhand der eingebauten Siebplatte (zwischen Mundstück und Inhalationskammer) werden die Kapselteile und eventuell entstandene Kapsel-Bruchstücke zurückgehalten.

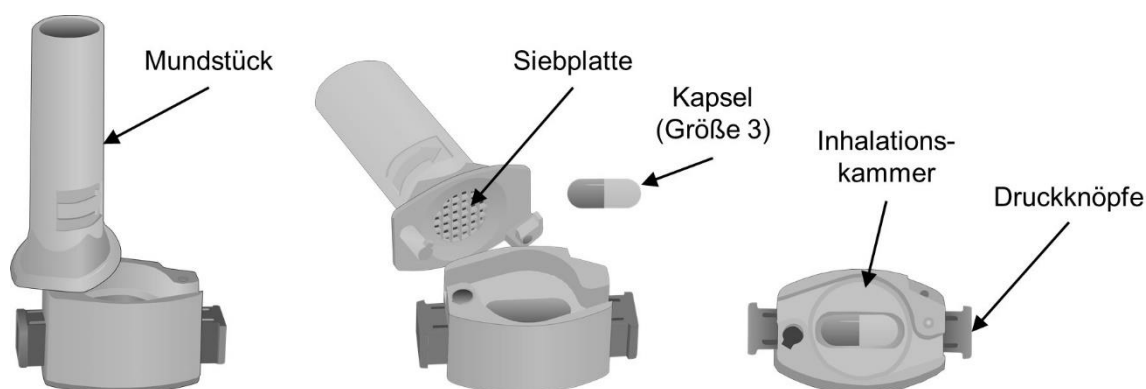


Abbildung 3-8: Schematische Darstellungen des Cyclohalers®

Im Mundstück wird das Pulver vom laminaren Luftstrom weitertransportiert, hier wirken nur noch schwache Dispergierkräfte (Luftwiderstand und Auftriebskraft) auf das Pulver [120]. Der Cyclohaler® weist einen geringen Gerätewiderstand auf [119].

Momentan sind unter dem Namen Cyclocaps® vier Monopräparate (Beclometason, Budesonid, Formoterolfumarat und Salbutamolsulfat) erhältlich.

3.4.3 Easyhaler®

Auch der Easyhaler® (Orion Pharma GmbH, Espoo, Finnland) ist ein Reservoir-Inhalator (Abbildung 3-9), bei dem sich die Pulvermischung in einem Pulverbehälter befindet. Äußerlich präsentiert er sich einem Dosieraerosol gewollt sehr ähnlich. Zusätzlich muss der Easyhaler® ebenso vor jedem Hub geschüttelt und bei der Anwendung senkrecht gehalten werden. Ein vertikales Zusammendrücken des Inhalators sorgt dafür, dass der obere Gehäusemantel das Dosierrad bewegt und somit die abgeteilte Dosis direkt im waagrecht verlaufenden Inhalationskanal bereitgestellt wird.

Durch das Schütteln vor der Inhalation wird sichergestellt, dass die Dosierkavität vollständig gefüllt wurde [121]. Danach liegt die Dosis im Inhalationskanal bereit und wird durch einen turbulenten, beim Einatmen entstehenden Luftstrom, dispergiert [122]. Im Inhalationskanal sind keine Dispergierhilfen, wie Prallplatten oder ähnliches, verbaut. Der Easyhaler® weist einen hohen Gerätewiderstand auf [119].

Mit sechs Präparaten auf dem Markt verfügt der Easyhaler® über das breiteste Portfolio an Arzneistoffen und Arzneistoffkombinationen. Die vier Monopräparate sind ebenso Beclometasondipropionat, Budesonid, Formoterolfumarat-Dihydrat und Salbutamolsulfat und als Kombination gibt es Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat sowie Fluticason-17-propionat/Salmeterolxinafoat.

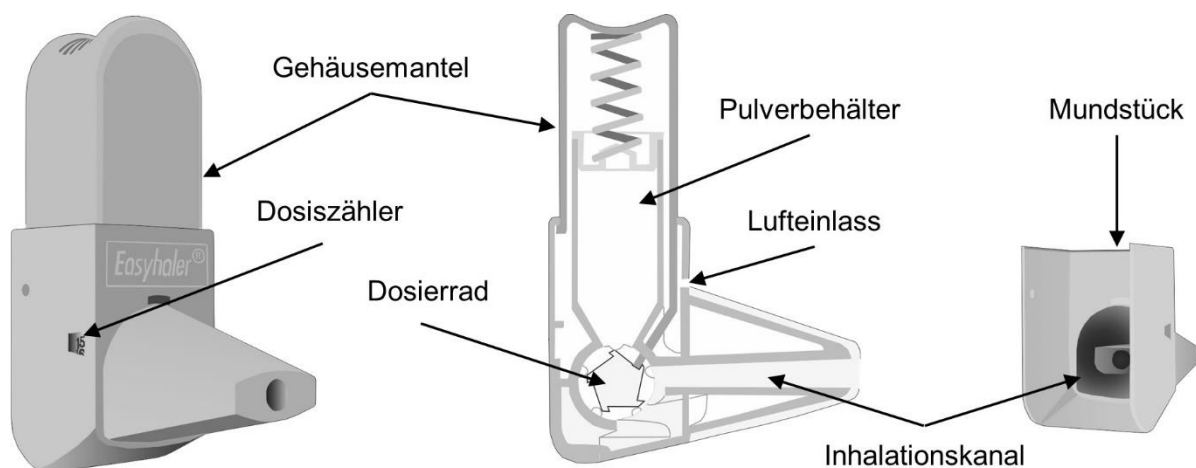


Abbildung 3-9: Schematische Darstellung und Zeichnung des Easyhalers® und des Mundstücks

4 Methoden

4.1 Methoden zur Herstellung

4.1.1 Herstellung der Pulvermischungen

Die Pulvermischungen wurden vorwiegend mit dem Turbula[®]-Freifallmischer (Typ T2C, Willy A. Bachhofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) hergestellt. Ergänzend wurde auch der Einfluss der Herstellung durch den Picomix[®]-Intensivmischer (Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland) untersucht. Da das Mannitol in einer sprühgranulierten Qualität vorliegt, wurde damit der Einfluss von höheren Scherkräften auf die mechanische Stabilität des Materials betrachtet. Beide Mischvorgänge, inklusive Mischprinzip, werden im Folgenden erläutert. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf ein Massenverhältnis (m/m).

4.1.1.1 Turbula[®]-Mischer

Das Ziel beim Mischen ist es möglichst viele Platzwechsel pro Zeiteinheit zu erreichen, um dadurch eine homogene Durchmischung des Mischguts zu erzielen. Dies schafft der Turbula[®]-Mischer (Abbildung 4-1) durch den Einbezug einer dreidimensionalen Bewegung (Rotation, Translation und Inversion). Dennoch handelt es sich hierbei um einen schonenden Mischvorgang [123] mit geringen Scherkräften.

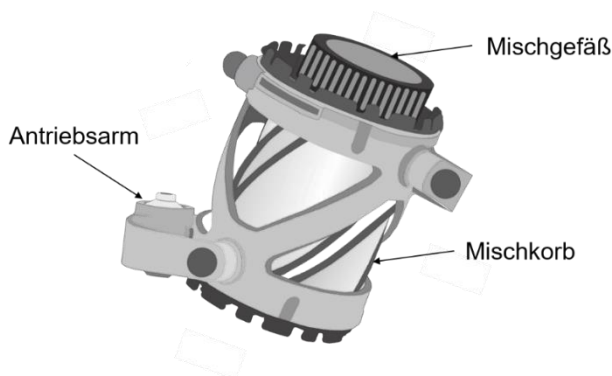


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Turbula[®]-Mischers (zweiter Antriebsarm ist verdeckt)

Vor dem Einwiegen wurden alle Ausgangssubstanzen manuell gesiebt. Auf diese Weise wurden eventuell vorhandene Agglomerate zerstört. Folgende Siebgrößen wurden verwendet:

- Mikronisierte Substanzen: 180 µm
- InhaLac[®] 120: 355 µm
- Parteck[®] M DPI: 710 µm

Anschließend wurde der Träger mit dem jeweiligen Arzneistoff (BUD oder SBS) in einem Doppelsandwichverfahren eingewogen. Dabei bildete der Träger immer die erste und letzte Schicht im Mischgefäß. Die Mischzeit betrug dreimal 5 min, bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 42 UpM. Nach jedem Mischschritt wurde wiederum ein Siebschritt eingefügt. Die verwendete Siebgröße orientierte sich an dem jeweilig verwendeten Träger. Die Ansatzgröße der Mischungen richtete sich nach dem Arzneistoffgehalt. Lag dieser unter 12 % wurden 40 g hergestellt, bei einem höheren Arzneistoffgehalt wurden 20 g Ansätze gefertigt. Somit lag der jeweilige Füllgrad des Mischgefäßes immer zwischen 50 und 60 % bezogen auf das Gesamtvolumen.

Um den Einfluss von Feinanteilen auf die aerodynamische Performance zu evaluieren, wurden ternäre Mischungen hergestellt. Hierfür wurden aus Träger und Feinanteilkomponente eine Vormischung hergestellt, die fortführend mit dem jeweiligen Arzneistoff gemischt wurde. Sowohl für die Vormischung als auch für die finale Arzneistoffmischung wurden dieselben obigen Parameter verwendet.

Für die Untersuchungen bezüglich des Einflusses von MgSt spielten sowohl der verwendete Mischer als auch die Mischzeit entscheidende Rollen. Die genauen Mischparameter werden in den entsprechenden Kapiteln 5.4.3 und 5.4.4 diskutiert.

4.1.1.2 Picomix®-Intensivmischer

Um die mechanische Stabilität des Mannitols bei höheren Scherkräften zu testen, wurde das reine Trägermaterial in der Alpine Picoline® und dem entsprechenden Picomix®-Modul (beide Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland, Abbildung 4-2) bei 500 UpM für unterschiedliche Zeiten (zwischen 1 und 5 min, siehe Kapitel 5.3.1) gemischt. Die hohe Scherkräfteinwirkung wird durch ein schnell rotierendes Mischwerkzeug verursacht, welches das Pulver im Mischbehälter zusätzlich zur horizontalen Bewegung auch vertikal bewegt [124].

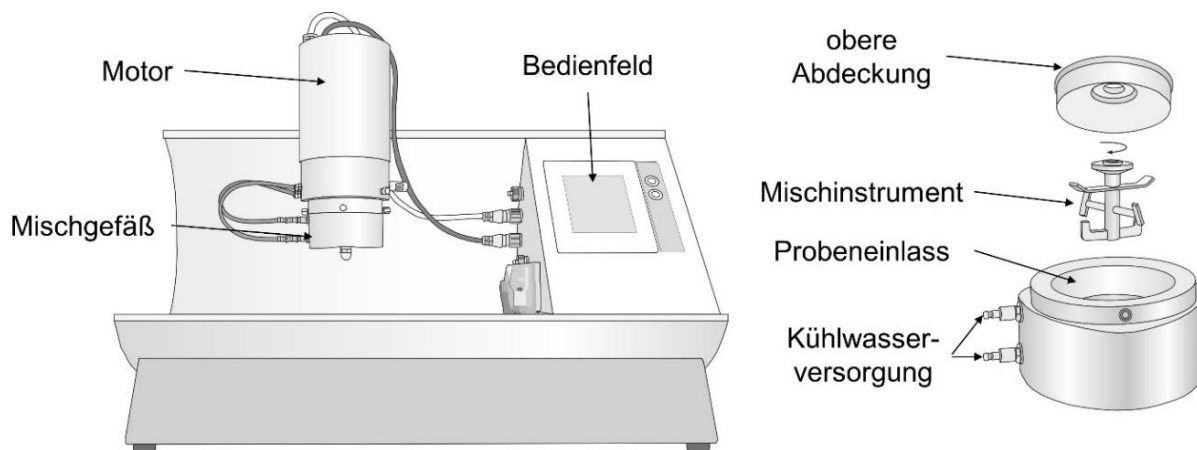


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung der Picoline® (links) inkl. Aufbau des Picomix®-Moduls (rechts)

Auf den Ergebnissen aufbauend wurden, vergleichend zum Turbula[®]-Mischer, auch zwei wirkstoffhaltige Mischungen (2 % BUD bzw. 2 % SBS) mit dem Picomix[®]-Modul hergestellt und anschließend aerodynamisch charakterisiert (siehe Kapitel 5.3.1). Eine Ansatzgröße von 50 g wurde ausgewählt. Dies entsprach einem Füllvolumen von 54 % und lag damit im selben Bereich wie die Mischungen, die im Freifallmischer produziert wurden. Auch hier wurden Arzneistoff und Träger im Doppelsandwichverfahren in das Mischgefäß eingewogen. Die Mischbedingungen betragen 30 s bei 500 UpM. Im Anschluss wurde die Mischung gesiebt (710 µm Sieb).

Generell wurden alle hergestellten Pulvermischungen als Bulk im offenen Gefäß bei Raumtemperatur (20-25 °C) im Exsikkator über einer übersättigten Kaliumcarbonat-Lösung für mindestens zwei Wochen gelagert. Die relative Luftfeuchte (rF) betrug damit zwischen 43 und 45 %. Überprüft wurden diese Bedingungen mit dem Raumklima-Messgerät Testo 601 (Testo SE & Co. KGaA, Lenzkirch, Deutschland). Erst im Anschluss folgten weitere Untersuchungen der Pulvermischungen.

4.1.2 Mischungsgüte und Arzneistoffwiederfindung

Für beide Herstellverfahren wurden die Mischungen auf Homogenität getestet. Dafür wurden je Mischung 10 Proben an verschiedenen, zufälligen Positionen im Pulver gezogen und mittels RP-HPLC (reverse phase-HPLC, Methoden siehe Anhang 10.1) analysiert. Die Probenzugmasse betrug zwischen 8-12 mg und orientierte sich damit an der Einzeldosis, die entsprechend aus dem Novolizer[®] abgeteilt wurde. Der Test auf Homogenität galt als bestanden, wenn die relative Standardabweichung (RSA) unter 3 % lag und eine Wiederfindung zwischen 90 und 110 %, bezogen auf den theoretischen Sollwert, erreicht wurde. Eventuelle Abweichungen werden im jeweiligen Kapitel aufgeführt und erklärt.

4.1.3 Herstellung fraktionierter Trägergrößen

Die Klassierung des Trägermaterials erfolgte unter Verwendung des Luftstrahlsiebes e200 LS (Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Deutschland). Dadurch konnten Trägergrößen in unterschiedlichen Partikelgrößenfraktionen hergestellt werden, um auch diesen Einfluss auf die aerodynamische Performance zu prüfen (siehe Kapitel 5.4.1). Der Aufbau und das Funktionsprinzip sind in Abbildung 4-3 dargestellt.



Abbildung 4-3: Luftstrahlsieb e200 LS mit schematischer Darstellung des Funktionsprinzips [125]

Das zu trennende Pulver liegt auf dem Siebgewebe, aus der rotierenden Schlitzdüse sorgt ein aufwärts gerichteter Luftstrom für eine schnelle und effektive Dispergierung. Außerdem säubert er verstopfte Siebmaschen. Durch den angeschlossenen Staubsauger entsteht ein Unterdruck im Siebraum, wodurch das Feingut abgetrennt werden kann und in einem Auffanggefäß gesammelt wird [125].

In dieser Versuchsreihe wurden insgesamt fünf verschiedene Siebgrößen verwendet: 20, 90, 150, 250 und 355 μm und daraus sechs verschiedene Siebfractionen hergestellt (20-90 μm , 90-150 μm , 90-250 μm , 90-355 μm , 150-250 μm und 150-355 μm). Die jeweiligen Einstellungen zum angelegten Unterdruck, der entsprechenden Siebzeit und der Einwaage werden in der Tabelle 4-1 zusammengefasst. Um eine präzise Trennung zu gewährleisten, wurde die Durchführung jeweils einmal wiederholt.

Tabelle 4-1: Übersicht der verwendeten Siebgrößen und der dazugehörigen Einstellungen

Siebgröße/ μm	Unterdruck/Pa	Siebzeit/min	Einwaage/g
20	4000	5	30
90	3400	3	40
150	3200	3	50
250	3000	2	50
355	3000	2	50

4.1.4 Herstellung des Mannitolfeinanteils

Feinanteile aus Mannitol sind nicht im Handel erhältlich. Daher wurden sie mit einer Rotor-Schnellmühle (PULVERISETTE 14, classic line, Fritsch GmbH, Idar-Oberstein, Deutschland) selbst hergestellt. Die Zerkleinerung erfolgt anhand von Prall, Schlag und Scherung, bedingt durch die sehr hohen Drehzahlen. Über einen Trichter wird das Mahlgut zum Mahlraum geführt, dort vom Schlagrotor erfasst und zerkleinert. Durch einen Siebring mit definierter Korngröße wird es anschließend in das Auffanggefäß ausgetragen [126].

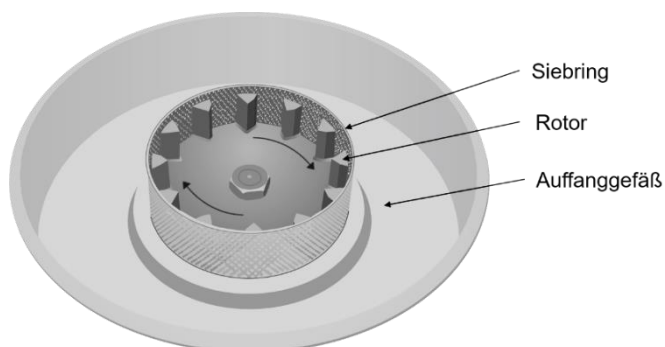


Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Prinzips der Rotor-Schnellmühle

Als Ausgangsmaterial diente das als Träger verwendete Mannitol. Zwei Mahlzyklen mit einer Drehzahl von 18.000 UpM und zwei unterschiedlichen Siebringen (Siebringgröße erster Mahlzyklus: 0,5 mm, Siebringgröße zweiter Mahlzyklus: 0,08 mm; kleinster verfügbarer Siebring) waren für das Erreichen einer geeigneten Partikelgrößenverteilung (PGV) erforderlich. Ziel war, dass mehr als 73 % der Partikel eine Partikelgröße unter 15 μm erreichten, um mit einer kommerziell erhältlichen Laktosefeingutqualität, z.B. InhaLac[®] 400 [103], vergleichbar zu sein. Der selbsthergestellte Mannitolfeinanteil wurde vor der weiteren Verwendung zwei Wochen offen im Exsikkator gelagert (Raumtemperatur 20-25 °C, 45 % rF) und somit konditioniert.

4.1.5 Lagerung der Pulvermischungen

Während der Lagerung kann es zu Veränderungen der interpartikulären Kräfte innerhalb der Pulvermischung kommen. Die aus dem Misch- bzw. Abfüllprozess entstandene elektrostatische Ladung kann sich im Laufe der Zeit unter dem Einfluss von Luftfeuchtigkeit abbauen. Ebenfalls kann es durch die Aufnahme von Wasser aus der Umgebung zu einem Anstieg von oberflächenunspezifischen Kapillarkräften bis hin zum Ausbilden von Feststoffbrücken zwischen den Arzneistoffpartikeln untereinander oder mit den Trägerpartikeln kommen (siehe auch Kapitel 2.2.1.2). Sämtliche Effekte beeinflussen die Feinpartikelfraktion (FPF). Um diesen Einfluss zu evaluieren wurden zwei Standardmischungen mit Mannitol (je 2 % BUD bzw. SBS) hergestellt und insgesamt 14 Monate im offenen Gefäß im Exsikkator bei drei unterschiedlichen Luftfeuchtigkeiten

eingelagert (Tabelle 4-2). Direkt nach der Herstellung, nach einer Woche, sowie nach 1, 3, 6 und 14 Monaten wurde die aerodynamische Performance mit dem Novolizer® überprüft (siehe Kapitel 5.3.3).

Tabelle 4-2: Verwendete Salze zur Einstellung der relativen Luftfeuchtigkeit in den Exsikkatoren

relative Luftfeuchtigkeit/%	eingestellt durch
0	Phosphorpentoxid
45	übersättigte Kaliumcarbonat-Lösung
75	übersättigte Natriumchlorid-Lösung

4.2 Methoden zur Charakterisierung

4.2.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Zur Visualisierung der Partikeloberfläche und -morphologie der Ausgangssubstanzen und Pulvermischungen wurde das Rasterelektronenmikroskop (REM) PhenomXL (Phenom-World BV, Eindhoven, Niederlande) mit einem BS Detektor (back scatter Detektor/Rückstreu-Detektor) verwendet. Die Arbeitsspannung betrug 10 kV. Die Pulverproben wurden auf einen mit Kohlenstoffkleber versehenen Aluminiumträger aufgestreut und überschüssiges Pulver wurde durch behutsames Klopfen entfernt. Vor der Vermessung wurden die Proben mit einer etwa 20 nm dicken Goldschicht im BAL-Tec SCP 050 Sputter Coater (Leica Instruments, Wetzlar, Deutschland) überzogen [127]. Anschließend wurden die Proben in die Probenkammer geschleust und Bilder mit einer Vergrößerung zwischen 100 und 2500 aufgenommen.

Durch diese Methode konnten die Beladungszustände der Trägerpartikel in den verschiedenen Mischungen visualisiert werden. Zusätzlich wurden die klebenden Kohlenstofffolien im Vorabscheider und auf Abscheideschale 4 im Impaktor platziert. Dies ermöglichte, nach dem Auslösen einer Dosis aus dem jeweiligen Inhalator, eine vergleichende Beurteilung der Pulvermischungen bezüglich der Trägerbeladung und des Depositionsverhaltens in der Abscheideschale.

Mithilfe der Energiedispersiven Röntgenspektroskopie (energy dispersive X-ray spectroscopy, EDX) wurde eine Elementanalyse durchgeführt, um Magnesium auf der Trägeroberfläche zu identifizieren. Dadurch konnten Rückschlüsse auf die Verteilung vom MgSt in der Probe gezogen werden (siehe Kapitel 5.4.3). Im Gegensatz zur reinen REM-Analyse wurden diese Proben vorher nicht mit Gold überzogen und eine Arbeitsspannung von 15 kV angelegt.

4.2.2 Laserdiffraktometrie

Die Bestimmung der geometrischen Partikelgrößen bzw. Partikelgrößenverteilungen erfolgte anhand der Laserdiffraktometrie. Hierbei passieren die zu vermessenden Partikel einen Laserstrahl und erzeugen dabei jeweils charakteristische Beugungsringe. Kleine Partikel beugen das Licht stärker, sodass große Ringe mit geringer Intensität entstehen, bei größeren Partikeln kehrt sich dieser Effekt um. Durchqueren mehrere Partikel den Laserstrahl entstehen durch die Erzeugung von Interferenzen typische Beugungsmuster. Diese wurden mittels der Fraunhofer-Theorie ausgewertet. Jedoch ist zu beachten, dass hier der Äquivalentdurchmesser einer beugungsgleichen Kugel berechnet wird [128]. In Abbildung 4-5 sind das Funktionsprinzip und der Aufbau schematisch dargestellt.

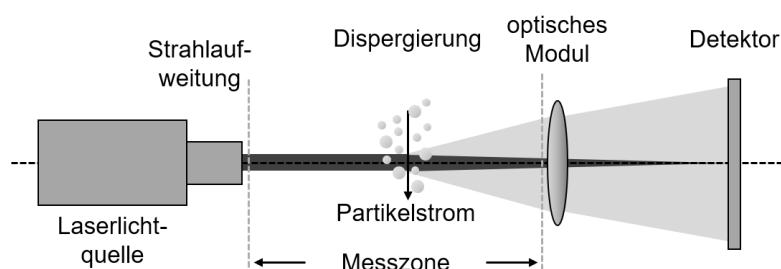


Abbildung 4-5: Optischer Aufbau und schematische Darstellung des Funktionsprinzips der Laserdiffraktometrie (adaptiert von Sympatec, [128])

Alle Messungen dieser Arbeit wurden mit dem HELOS-System in Verbindung mit dem Trockendispergiermodul RODOS (beide Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) durchgeführt. Die eingesetzte Laserlichtquelle war in diesem Fall ein Helium-Neon-Laser mit einer Wellenlänge von 632,8 nm. Die Auswahl der verwendeten Linse erfolgte je nach zu untersuchendem Größenbereich. In Tabelle 4-3 sind die zur Verfügung stehenden Linsen und die damit vermessenden Pulver aufgelistet.

Tabelle 4-3: Übersicht verwendeter Linsen inkl. Brennweite, Messbereich und die zu vermessenden Pulver

Linse	Brennweite/mm	Messbereich/ μm	Pulver
R1	20	0,1-35	Arzneistoffe, IH500
R2	50	0,25-87,5	MgSt, IH400
R3	100	0,5-175	Siebfraktionen
R4	200	0,5-350	Siebfraktionen
R5	500	0,5-875	Siebfraktionen, Träger

Das Pulver wurde manuell mit dem Spatel in den Dosierrichter des RODOS-Moduls aufgegeben und dort von einem auf 3 bar eingestellten Druckluftstoß trocken dispergiert. Die

Messung wurde automatisch bei einer optischen Konzentration $\geq 0,5\%$ ausgelöst und beendet nach 5 s oder nach 3 s bei einer optischen Konzentration $\leq 0,2\%$. Für jede Probe wurde eine Sechsfachbestimmung durchgeführt. Die Daten wurden mit der Software Windox 5.4.2.0 (ebenfalls Sympatec GmbH) auf Grundlage der Fraunhofer-Theorie ausgewertet. Die Ergebnisse lagen als Summenhäufigkeit und als Dichteverteilung vor. Weiterhin wurde aus den daraus erhaltenen Kenngrößen x_{10} , x_{50} und x_{90} der Span-Wert berechnet (Formel 4-1). Dieser gab Aufschluss über die Breite der Partikelgrößenverteilung: je kleiner der Span-Wert, desto enger die Partikelgrößenverteilung.

Formel 4-1: Berechnung des Span-Wertes

$$Span = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}}$$

4.2.3 Partikeldichte (Heliumpyknometer)

Unter Verwendung eines Heliumgaspyknometers (Pycnomatic ATC, Porotec, Hofheim/Taunus, Deutschland) erfolgte die Bestimmung der Partikeldichte. Bei diesem Messverfahren wird das von einer bekannten Masse eines Pulvers eingenommene Volumen bestimmt. Somit zählen zum Probenvolumen die geschlossenen und die nicht für das Messgas zugänglichen Poren mit. Als Messgas wurde Helium der Qualität 5.0 eingesetzt, da es durch sein hohes Durchdringungsvermögen für kleine, offene Poren geeignet ist [129]. Die Probenmasse wurde mittels einer Analysenwaage (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) erfasst. Die Partikeldichte wurde anschließend, wie in Formel 4-2 angegeben, in g/cm^3 berechnet. Für alle Proben wurde eine Dreifachbestimmungen durchgeführt. Jede Einzelbestimmung bestand aus maximal 20 Einzelmesswerten. Das Pyknometer stellte als Ergebnis den Mittelwert von zehn Einzelmesswerten dar, die voneinander maximal 0,2 % im Volumen abweichen durften.

Formel 4-2: Berechnung der Dichte anhand von Probenmasse (m) und Probenvolumen (V)

$$Dichte = \frac{m_{Probe}}{V_{Probe}}$$

4.2.4 Spezifische Oberfläche (BET-Methode)

In Anlehnung an das Ph.Eur. 9.0 wurde die Methode 2.9.26: Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Gasadsorption mittels der Mehrpunktmethode [130] durchgeführt. Hierbei wird die Oberfläche aus dem Volumen an verwendetem Prüfgas (hier: Stickstoff der Qualität 5.0) berechnet, das in monomolekularer Schicht auf der Probe, im Vergleich zur Referenzprobe, gebunden ist. Die Bindung erfolgt durch Physisorption, eine physikalische Adsorption, welche auf verhältnismäßig schwache Wechselwirkungen (Van-der-Waals-Kräfte) beruht. Der Kalkulation liegt hierbei die Gleichung nach Brunauer, Emmett und Teller

[131] zugrunde. Dabei beschreibt diese Gleichung die Adsorptionsisotherme Typ II, welche in Abbildung 4-6 schematisch dargestellt ist.

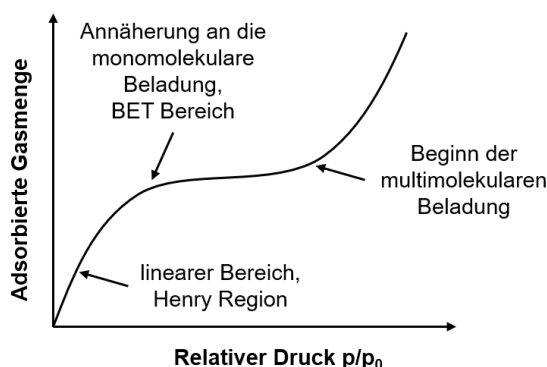


Abbildung 4-6: Schematische Darstellung der Adsorptionsisothermen Typ II

Für reproduzierbare und genaue Messwerte mussten alle Gase, die nach der Herstellung, während der Handhabung oder Lagerung physikalisch an der Oberfläche adsorbiert sein konnten, von der Probe entfernt werden. Dafür wurden die Proben für mindestens 12 Stunden unter Vakuum konditioniert. Hierfür wurde das VacPrep 61 (Micromeritics Instruments Corporation, Norcross, USA) genutzt. Für die anschließende Bestimmung wurden elf Messpunkte in einem Partialdruckbereich zwischen 0,05 bis 0,3 p/p_0 mit dem Gemini 2360 System (Micromeritics Instruments Corporation, Norcross, USA) aufgenommen. Alle Proben zeigten ein Bestimmtheitsmaß $R^2 > 0,999$ an und entsprachen damit der Anforderung an Linearität des Arzneibuchs ($R^2 > 0,995$). Die Ergebnisse werden in m^2/g angegeben. Je Probe wurde eine Dreifachbestimmung vorgenommen.

4.2.5 Oberflächenrauheitsindex (ORI)

Aus den Daten der Partikelgrößenanalyse und der Partikeldichtebestimmung kann eine theoretische spezifische Oberfläche berechnet werden. Vergleicht man diesen theoretischen Wert mit der gemessenen spezifischen Oberfläche aus der BET-Methode (Kapitel 4.2.4), erhält man den von de Boer et al. [132] eingeführten Oberflächenrauheitsindex (ORI). Dieser Index basiert, wie auch andere Pulverbestimmungen, auf der Annahme von ideal runden Partikeln. Dennoch wurde hier eine vergleichende Berechnung zwischen Mannitol- und Lactoseträger unter Zuhilfenahme der folgenden Vorgehensweise vorgenommen. In der Auswertung zeigen sehr glatte Partikel einen ORI von annähernd 1 an, je rauer eine Oberfläche, desto größer wird der ORI.

Formel 4-3: Berechnung des Radius (r) aus dem mittleren Durchmesser (x_{50}) der Partikelgrößenverteilung

$$r = \frac{x_{50}}{2}$$

Formel 4-4: Berechnung des Volumens (V) einer idealen Kugel

$$V_{Kugel} = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$$

Formel 4-5: Berechnung der Masse (m) einer idealen Kugel anhand der Partikeldichte (ρ)

$$m_{Kugel} = V_{Kugel} \cdot \rho$$

Formel 4-6: Berechnung der theoretischen Oberfläche (OF) einer idealen Kugel

$$OF_{Kugel} = 4 \cdot \pi \cdot r^2$$

Formel 4-7: Berechnung der idealisierten spezifischen Oberfläche (SOF_{ideal})

$$SOF_{ideal} = \frac{OF_{Kugel}}{m_{Kugel}}$$

Formel 4-8: Berechnung des ORI

$$ORI = \frac{SOF_{BET-Methode}}{SOF_{ideal}}$$

4.2.6 Schütt- und Stampfdichte

Im Gegensatz zur Partikeldichte werden bei der Messung des Pulverprobenvolumens mittels Schütt- und Stampfdichte die Partikelzwischenräume und Poren mit einbezogen. Gemäß der Arzneibuchprüfung 2.9.34 [133] wurden die Schütt- und Stampfvolumina bestimmt. Für beide Prüfungen wurde die Methode 1 (Bestimmung in einem Messzylinder) ausgewählt. Jede Probe wurde dreifach vermessen. Anschließend wurden der Kompressibilitätsindex sowie der Hausner-Faktor mit Formel 4-9 und Formel 4-10 berechnet. Die Einteilung des Fließverhaltens wurde laut Arzneibuchvorschrift 2.9.36 (Fließverhalten von Pulvern) nach Tabelle 4-4 vorgenommen. Die abschließende Berechnung der jeweiligen Schütt- und Stampfdichte erfolgte wiederum anhand der Formel 4-2 aus Kapitel 4.2.3.

Formel 4-9: Berechnung des Kompressibilitätsindex nach Ph.Eur. 2.9.36

$$Kompressibilitätsindex = \frac{100 \times (V_0 - V_f)}{V_0}$$

Formel 4-10: Berechnung des Hausner-Faktor nach Ph.Eur. 2.9.36

$$Hausner - Faktor = \frac{V_0}{V_f}$$

V_0 = Schüttvolumen in ml

V_f = endgültiges Stampfvolumen in ml

Tabelle 4-4: Einteilung des Fließverhaltens nach Ph.Eur. 2.9.36 [134]

Kompressibilitätsindex/%	Fließverhalten	Hausner-Faktor
1-10	ausgezeichnet	1,00-1,11
11-15	gut	1,12-1,18
16-20	zufriedenstellen	1,19-1,25
21-25	mäßig	1,26-1,34
26-31	schlecht	1,35-1,45
32-37	sehr schlecht	1,46-1,59
> 38	ungenügend	> 1,60

4.2.7 Pulverrheologie

Zur genaueren und weitreichenderen Bestimmung der pulverrheologischen Eigenschaften der Ausgangsmaterialien und Pulvermischungen wurde das FT4-Pulverrheometer (Freeman Technology, Tewkesbury, Vereinigtes Königreich) genutzt. Im Folgenden werden die jeweils durchgeführten Tests beschrieben. Jeder durchgeführte Test wurde mit der Software Datenanalyse 4.0.6 (ebenfalls Freeman Technology, Tewkesbury, Großbritannien) ausgewertet und unterlag einer Dreifachbestimmung.

4.2.7.1 Konditionierte Schüttdichte (KSD)

Als erstes wurde die konditionierte Schüttdichte der Materialien durch ein standardisiertes und halbautomatisiertes Verfahren bestimmt. Dafür wurde ein 25 mm x 25 ml Borosilikatglaszylinder inkl. Teilungsvorrichtung, der auf einer integrierten Waage steht, mit der Pulverprobe befüllt. Durch die rotierende Auf- und Abwärtsbewegung eines Rührblattes (Durchmesser: 23,5 mm) wurde die Probe anschließend konditioniert, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Nach diesem Schritt wurde das Gefäß manuell geteilt und die entsprechende Masse an Pulver zu dem definierten Volumen aufgenommen. In Abbildung 4-7 ist der schematische Testaufbau dargestellt. Die Berechnung der KSD (in g/cm³) erfolgte schließlich nach Formel 4-11.

Formel 4-11: Berechnung der Konditionierten Schüttdichte (KSD)

$$KSD = \frac{m_{nach\ Teilung}}{V_{nach\ Teilung}}$$

m = Probenmasse in g

V = Probenvolumen in ml

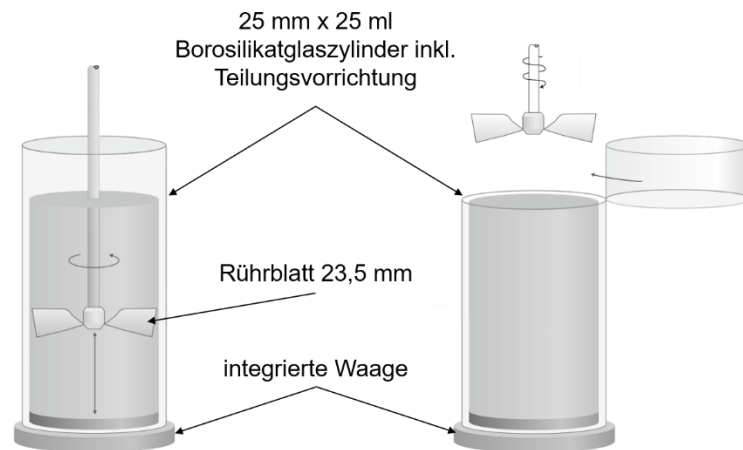


Abbildung 4-7: Schematischer Testaufbau für den Test der konditionierte Schüttdichte, sowie für die Messung des Stabilitätsindex und der basic flowability energy (4.2.7.2)

4.2.7.2 Stabilitätsindex (SI) und basic flowability energy (BFE)

4.2.7.2.1 Bestimmung des Stabilitätsindex

Nach dem erfolgten Konditionierungsschritt, der vor jeder Messung durchgeführt wurde und der damit verbundenen Messung der KSD, schloss sich ein Stabilitätstest an. Hierbei wurde die Gesamtenergie (in mJ), die das Rührblatt benötigt, um sich mit einer Geschwindigkeit von 100 mm/s einmal durch das Pulverbett nach unten zu bewegen, aufgezeichnet. Dieser Messzyklus wurden siebenmal bei gleicher Geschwindigkeit durchgeführt.

Bleiben die gemessenen Werte konstant auf dem gleichen Niveau, liegt ein stabiles Pulver vor; nehmen die Werte über die Messungen zu bzw. ab, ist das Pulver instabil. Abbildung 4-8 zeigt eine schematische Übersicht des Verlaufes möglicher Testergebnisse. Um dies in einem Wert auszudrücken wird der SI berechnet (Formel 4-12).

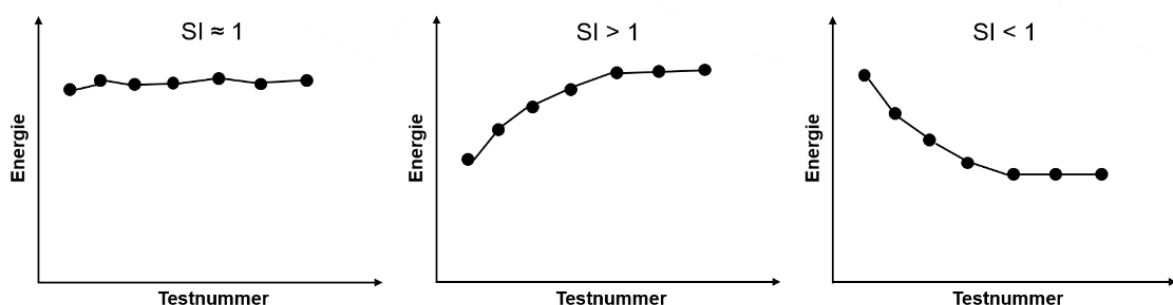


Abbildung 4-8: Schematische Darstellung von Testergebnissen aus der Bestimmung des SI

Formel 4-12: Berechnung des Stabilitätsindex (SI)

$$SI = \frac{\text{Energie Messung 7}}{\text{Energie Messung 1}}$$

Liegt der SI bei 1 handelt es sich um ein robustes Material, dessen pulvrheologische Eigenschaften sich nicht durch den Einfluss des Rührblattes verändern. Ein Wert größer 1 beschreibt ein Pulver, welches beispielsweise durch Agglomeration, Segregation, Feuchtigkeitsaufnahme oder Änderung der Elektrostatik im Pulverbett beeinflusst wurde. Für einen Wert kleiner 1 können Deagglomeration, Abrieb, Übermischung oder auch die Zugabe von Fließverbesserern als Gründe angeführt werden [135].

4.2.7.2.2 *Bestimmung der basic flowability energy*

Des Weiteren kann die aufgezeichnete Energie aus Messung sieben (bezeichnet als basic flowability energy, BFE in mJ) zum Vergleich der Pulver untereinander genutzt werden. Dieser Wert ist von vielen physikalischen Eigenschaften des Materials abhängig, als Beispiele seien hier nur die Partikelgröße, die Dichte und die Morphologie genannt. Generell spricht eine geringere BFE für ein Pulver mit besseren Fließeigenschaften. Allerdings kann es sich unter dem Einfluss von Gravitations- und Kohäsionskräften auch genau andersherum verhalten [136].

4.2.7.3 **Dynamische Messung der Fließfähigkeit (Scherzelle)**

Unter Zuhilfenahme der 1-ml-Scherzelle wurden Pulverproben vermessen, um ein dynamisches Maß für die Pulverfließfähigkeit zu erhalten. Mittels der Scherzelle kann der ff_c (flow function coefficient) ermittelt werden. Dabei handelt es sich um eine charakteristische Kennzahl der Fließfähigkeit, die aus dem Verhältnis der Verfestigungsspannung zur Druckverfestigung gebildet wird [137]. Um diesen Wert zu erhalten, waren drei Schritte notwendig:

- a) Zuerst wurde die Pulverprobe konditioniert (Abbildung 4-9a).
- b) Danach wurde durch einen luftdurchlässigen Kolben (24 mm) eine Kraft auf die Pulverprobe ausgeübt, sodass enthaltene Luft entweichen konnte. Durch diesen Kompressionsschritt wurde eine gleichmäßige Vorkompression der Probe erreicht. Anschließend wurde das überschüssige Pulver entfernt (Abbildung 4-9b).
- c) Zuletzt wurde der Scherkopf (24 mm) montiert (Abbildung 4-9c). Dieser induzierte eine Normalspannung in das Pulver, bis die vorgegebene Normalspannung hergestellt war. Danach begann eine langsame Rotation des Scherkopfes und eine zunehmende Scherspannung wurde induziert, bis das Pulverbett brach und zu fließen anfang (Pulverbruch/Fließgrenze).

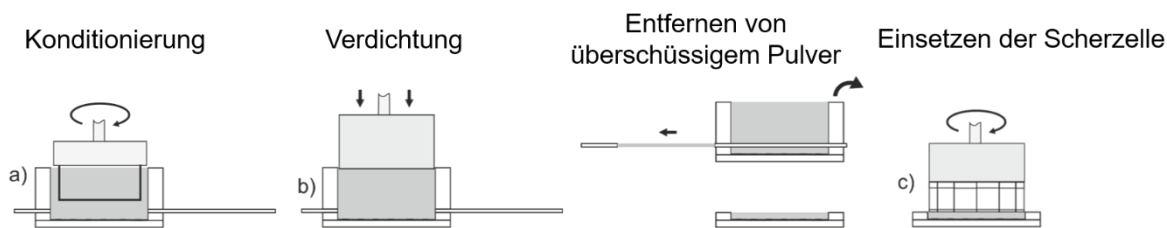


Abbildung 4-9: Schematische Darstellung des Ablaufes der Messung der Fließfähigkeit mittels der 1-ml-Scherzelle

Die Einteilung des sich aus der Messung ergebenden ff_c -Wertes erfolgte wie in Tabelle 4-5 beschrieben (adaptiert von Schulze [138]).

Tabelle 4-5: Einteilung der ff_c -Werte

ff_c -Wert	Fließverhalten
< 1	nicht fließend
$1 < ff_c < 2$	sehr kohäsiv
$2 < ff_c < 4$	kohäsiv
$4 < ff_c < 10$	leicht fließend
> 10	frei fließend

4.2.8 Physikalische Stabilität ausgewählter Mischungen (Rhönradmischer)

Mithilfe eines Schüttelversuches sollte die physikalische Stabilität der Mischungen im Hinblick auf deren Homogenität während Transport bzw. Bewegung getestet werden. Dies erfolgte anhand von Mischungen mit einer geringen (2 %) und einer hohen Arzneistoffbeladung (30 %), die in einem Rhönradmischer (J Engelsmann AG, Ludwigshafen, Deutschland) für 4 und 24 Stunden in Bewegung (bei etwa 30 UpM) gehalten wurden. Damit war eine unkontrollierte dreidimensionale Bewegung des Pulvers gegeben. Abbildung 4-10 präsentiert den Versuchsaufbau.

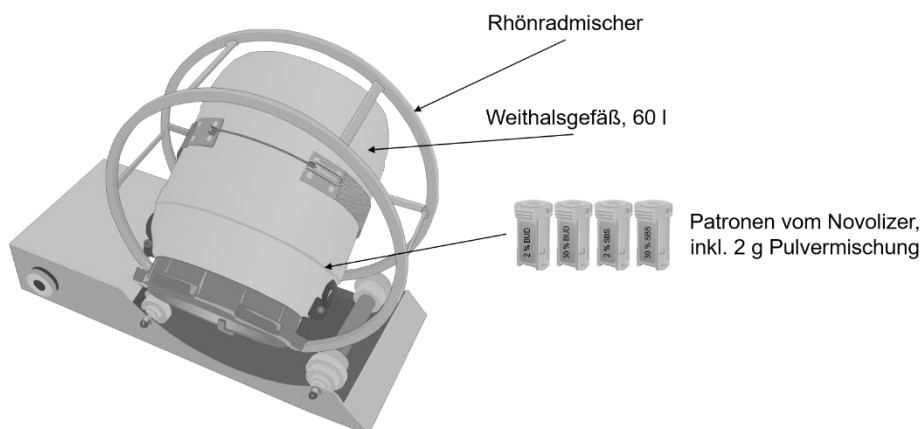


Abbildung 4-10: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Messung der physikalischen Stabilität im Rhönradmischer

Für jeden zu testenden Zeitpunkt wurden 2,00 g der jeweiligen Mischung in die Patrone eingewogen, diese dann in ein 60 l Weithalsgefäß in den Rhönradmischer gelegt und nach der jeweiligen Zeit entnommen. Untersucht wurde der Einfluss des Trägermaterials und der Arzneistoffkonzentration auf die physikalische Stabilität, daher wurden sowohl Mannitol- als auch Lactosemischungen mit SBS bzw. BUD getestet. Im Anschluss wurde erneut die Homogenität bestimmt. Dafür wurden aus dem Reservoir von oben 3 Proben, aus der Mitte 4 Proben und von unten nochmals 3 Proben mit einer Masse von jeweils 8-12 mg entnommen und mittels RP-HPLC quantitativ bestimmt. Aus dieser Gesamtprobenanzahl (10) wurde dann erneut die relative Standardabweichung und Wiederfindung ermittelt und untereinander verglichen.

4.2.9 Dynamische Wasserdampfsorption (DVS)

Um weitere Aussagen zu den Ergebnissen der Lagerstabilität bei unterschiedlichen Luftfeuchtigkeiten treffen zu können, wurde das Verhalten von BUD und SBS gegenüber Wasserdampf mittels der dynamischen Wasserdampfsorption getestet. Hierbei werden die Adsorptions- und Desorptionsvorgänge von Wasser gravimetrisch erfasst.

Die Messungen wurden mit der DVS Resolution (Surface Measurement Systems Ltd., London, Vereinigtes Königreich) bei isothermen Bedingungen (25 °C) durchgeführt und bestanden aus zwei gleichen Zyklen. Um die entsprechende Luftfeuchtigkeit einzustellen, wird ein mit Wasser angefeuchteter Stickstoffstrom mit einem trockenem Stickstoffstrom vermischt, sodass damit die exakte Luftfeuchtigkeit einstellbar ist. Nach der Probeneinwaage erfolgte die Absenkung der Luftfeuchtigkeit auf 0 % rF, wodurch die Probe getrocknet wurde. Nach Einstellung der Massenkonstanz ($\Delta m/\Delta t < 0,005 \text{ \%}/\text{min}$) begann der erste Zyklus, dabei wurde die Luftfeuchtigkeit in 10 % Schritten bis auf 90 % rF erhöht, jeweils gehalten bis zur Massenkonstanz der Probe und dann wieder in 10 % Schritten auf 0 % rF abgesenkt, gleichzeitig erfolgte eine Aufzeichnung der Massenänderung. Anschließend wurde der Zyklus wiederholt. Die Auswertung orientierte sich an den Vorgaben des Europäischen Arzneibuches [139], wonach ein Stoff als nicht-hygroscopisch bezeichnet wird, wenn die Massezunahme bei 80 % rF unter 0,2 % liegt. Bei einer Massezunahme von mindestens 0,2 %, aber weniger als 2 %, wird die Probe als schwach hygroscopisch bezeichnet. Darüber hinaus, aber unter 15 % Massezunahme, handelt es sich um einen hygroscopischen Stoff. Eine Massezunahme über 15 % entspricht einem sehr hygroscopischen Material.

4.2.10 Überprüfung der chemischen Reaktivität mittels Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS)

Die chemische Reaktivität, im Besonderen die reduzierenden Eigenschaften der Trägermaterialien, wurde mithilfe eines reduktionsempfindlichen Arzneistoffes (hier: Formoterolfumarat, FRT) untersucht. Im ersten Schritt, der Voruntersuchung, wurden dazu drei unterschiedliche Suspensionen hergestellt (Tabelle 4-6) und in einem verschlossenem HPLC Glasvial für sieben Tage bei 40 °C im Klimaschrank (SB111/3000, Weiss Technik AG, Altendorf, Schweiz) eingelagert. Diese Bedingungen wurden ausgewählt, um eine möglichst hohe Reaktivität zu gewährleisten.

Tabelle 4-6: Zusammensetzung der drei angesetzten Suspensionen für Voruntersuchungen; Zusammensetzung Suspensionssmittel: Wasser/Methanol/Acetonitril-Gemisch in dem Verhältnis 45/40/15 (V/V)

Suspension	Anteil Formoterolfumarat/mg	Trägermaterial	Suspensionsmittelvolumen/ml
A	10	50 mg Lactose	1
B	10	50 mg Mannitol	1
C	1	-	1

Der Überstand wurde anschließend in der LC-MS (Bruker Amazon SL Ionenfallen-Massenspektrometer (Ion Trap, Bruker Daltronik, Bremen, Deutschland) und dem Agilent 1260 HPLC-System (Agilent, Santa Clara, USA) vermessen. Dabei lief eine Messung 13,5 min unter Verwendung eines Gradientenverfahrens bestehend aus 0,1 %iger Essigsäure und Acetonitril. Die chromatografischen Bedingungen des Gradienten sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Die erhaltenen Daten wurden mit der Software Bruker Data Analysis 4.0 ausgewertet.

Tabelle 4-7: Chromatografische Bedingungen des Gradienten während der LC-MS-Messung

Zeit/min	Fluss/ml/min	Essigsäure/%	Acetonitril/%	Fließt zum
0	1,0	97	3	Abfall
2,5	1,0	95	5	MS
5,5	1,0	35	65	MS
10	1,0	0	100	MS
11	1,0	0	100	Abfall
11,9	1,0	0	100	Abfall
12	1,0	97	3	Abfall
13,5	1,0	97	3	Abfall

An diese Voruntersuchungen schloss sich eine Stabilitätsstudie mit zwei im Freifallmischer hergestellten Trockenpulverformulierungen an (siehe Kapitel 4.1.1.1). Dabei enthielt eine Mischung Mannitol und die andere Lactose als Trägermaterial. Der Arzneistoffgehalt betrug 0,1 % (m/m) und orientierte sich damit an den derzeit auf dem Markt befindlichen Produkten (z.B. Formatrix® 12 µg Novolizer, [140]). Beide Mischungen wurden bei den vier folgenden Bedingungen eingelagert:

1. Raumtemperatur (20-25 °C) und 45 % rF
2. Raumtemperatur (20-25 °C) und 75 % rF
3. 25 °C und 60 % rF
4. 40 °C und 75 % rF.

Nach 1, 2, 3 und 6 Wochen sowie nochmals nach 3 und 9 Monaten wurden Proben (10,0 mg) gezogen und in 5 ml Lösungsmittel (siehe Anhang 10.1.3) gelöst. Diese Proben wurden genauso in der LC-MS untersucht und ausgewertet, wie der Überstand der Suspensionen aus den Voruntersuchungen.

4.2.11 Dosierfähigkeit

Eine gleichmäßige Dosierung der Pulvermischungen ist eine wichtige Voraussetzung für Arzneimittel, damit es über die Therapiedauer nicht zu Dosisschwankungen kommt. Dabei hängt die Dosiergenauigkeit sowohl von der Formulierung selbst, als auch vom Dosiersystem ab. Um beide Einflussfaktoren zu berücksichtigen, wurden alle Pulvermischungen mit zwei unterschiedlichen Dosiersystemen getestet. Zum einen wurde die abgeteilte Menge unter Verwendung des Reservoir-Inhalators Novolizer® ermittelt, als Möglichkeit den Einfluss der Fließfähigkeit zu erkennen, da das Pulver hier, nur von der Gravitationskraft getrieben, eigenständig nachfließen muss. Zum anderen wurde dazu die Drum TT als Walzen-Dosiersystem genutzt. Bei diesem System wird das Pulver durch einen Rührer aktiv gefördert. Mithilfe dieses Verfahrens wurde die Pulverabfüllung in Kapseln simuliert.

Alle Messungen wurden mit Arzneistoffmischungen durchgeführt. Für jede Mischung wurden zehn Einzeldosen gewogen und anschließend der Mittelwert inkl. Standardabweichung in mg sowie die RSA in Prozent berechnet und angegeben.

4.2.11.1 Novolizer®

Durch die Verwendung eines auseinander genommenen Novolizers® (ohne Mundstück und Zyklon, Abbildung 4-11) konnte die Masse der abgeteilten Menge direkt auf einer analytischen Waage (AT106 Comparator, Mettler Toledo, Schweiz) gewogen werden, wodurch dieses Verfahren sehr zeitsparend ist. Die Dosisabteilung erfolgt volumetrisch,

sodass eine Dichteänderung der Formulierung einen direkten Einfluss auf die abgeteilte Masse hat. Als Grenzwert für eine akzeptable Abfüllung wurde eine RSA < 15 % angenommen [141].

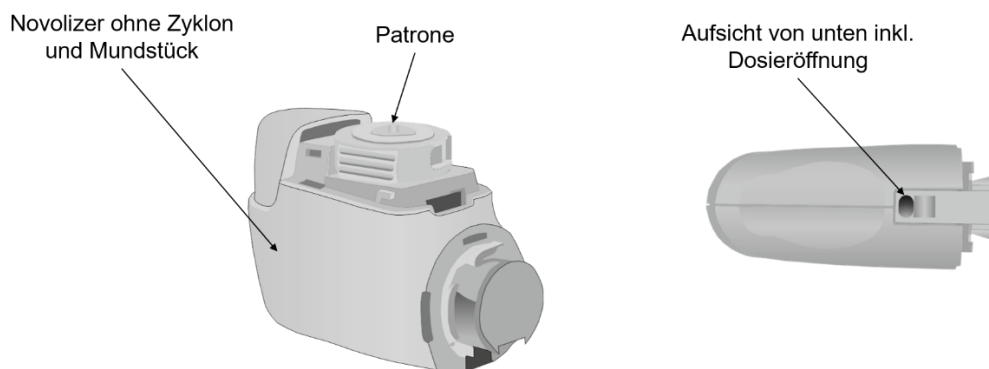


Abbildung 4-11: Schematische Darstellung des auseinandergebauten Novolizers® inkl. Dosieröffnung

4.2.11.2 Drum TT

Die Drum TT (Abbildung 4-12, Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, Allmersbach im Tal, Deutschland) ist eine kompakte volumetrische Abfüllmaschine, bestehend aus einem Walzen-Dosiersystem für minimale Mengen (Minimum 0,5 mg) und einer pneumatischen Einheit zur Kontrolle von Vakuum und Druckluft [142].

Für diese Studie wurde eine Walze mit einer Dosierbohrung von 30 mm³ verwendet. Es wurde ein Unterdruck von -0,3 bar für den Füllschritt und ein Ausstoßdruck von 0,3 bar eingestellt. 5,0 g von jeder Mischung wurden ins Pulverreservoir gefüllt und vor jeder Abfüllung 3 Mal gerührt. Die Massen der zehn einzelnen Dosen wurden mit einer analytischen Waage (Sartorius, Göttingen, Deutschland) bestimmt. Im Vergleich zur Dosiergenauigkeit aus dem Novolizer® ist der Grenzwert für sehr gut dosierbare Pulver mit 2 % RSA hier deutlich niedriger angegeben [143]. Dennoch sind auch RSA bis zu 10 % durchaus akzeptabel [144].

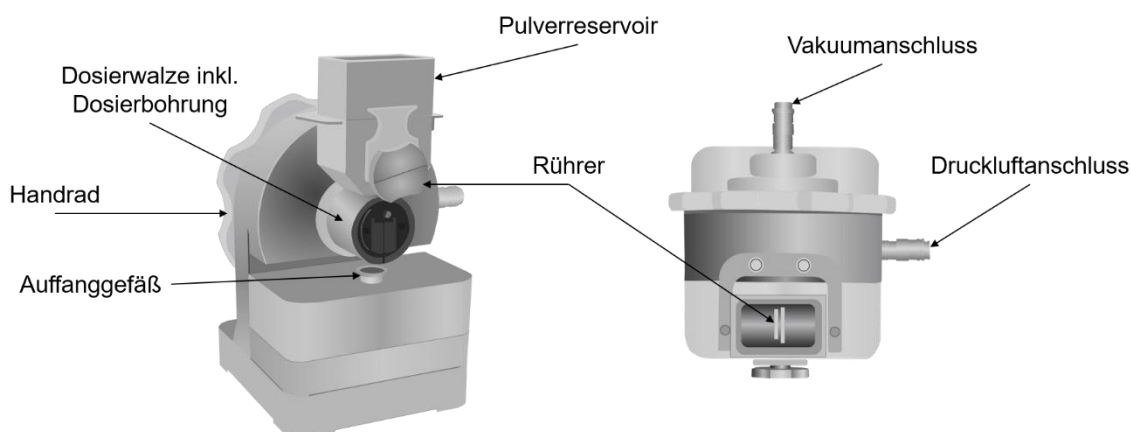


Abbildung 4-12: Schematische Darstellung der Drum TT in der Frontalansicht (links) und in der Aufsicht (rechts)

4.2.12 Charakterisierung von Pulvern zur Inhalation

Pulver zur Inhalation können anhand der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis, als auch mittels Impaktionsanalyse charakterisiert werden. Für beide Messmethoden muss vorher die jeweilige Flussrate des Inhalators anhand des spezifischen Gerätewiderstands bestimmt werden, um den geforderten Druckabfall von 4 kPa zu erreichen [33]. Mittels der gemessenen Flussrate und dem vom Ph.Eur. vorgegebenen Volumenstrom von 4 l [145] lässt sich die dazugehörige Messzeit/Auslösezeit berechnen. In Tabelle 4-8 sind die daraus resultierenden Inhalator-spezifischen Einstellungen angegeben.

Tabelle 4-8: Übersicht über Flussrate und Messzeit des jeweiligen Inhalators

Inhalator	Flussrate/l/min	Messzeit/s
Novolizer®	78,3	3,1
Cyclohaler®	100,0	2,4
Easyhaler®	45,0	5,4

Für Kapitel 5.2.2 Einfluss der Flussrate wurden auch andere Flussraten verwendet, um deren Einfluss auf die Dispergierung zu testen. Die Auslösezeit wurde dann entsprechend der eingestellten Flussrate berechnet, so ergaben sich folgende Werte (Tabelle 4-9):

Tabelle 4-9: Übersicht über eingestellte Flussrate und dazugehörige Messzeit für den Versuch Einfluss der Flussrate (5.2.2)

Flussrate/l/min	20,0	40,0	60,0	80,0	100,0
Messzeit/s	12,0	6,0	4,0	3,0	2,4

Alle Untersuchungen wurden in der Klimakammer (Imtech Deutschland GmbH & Co KG, Hamburg, Deutschland) unter kontrollierten Bedingungen (21 °C/45 % rF) durchgeführt und jede Pulverprobe dreifach vermessen.

4.2.12.1 Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis wurde nach der im Europäischen Arzneibuch 9.0 vorgegebenen Methode getestet [33]. Die zehn zu untersuchenden Dosen wurden für jede Mischungen mittels Novolizer® oder Cyclohaler® abgegeben. Somit wurde das gleichförmige Abgabeverhalten sowohl aus einem Reservoir-Inhalator, als auch aus einem Kapsel-Inhalator getestet. Dies ermöglichte es sowohl den Einfluss der Dichte zu evaluieren (volumenbasiertes Dosieren des Novolizers®) als auch diesen Einfluss außen vorzulassen (manuell gefüllte Kapseln im Cyclohaler®). Abbildung 4-13 stellt den Aufbau der Apparatur zur Ermittlung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis von Pulver-Inhalatoren dar.

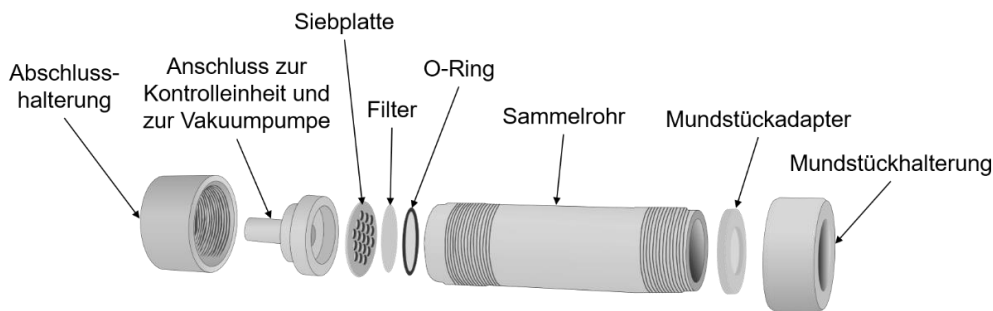


Abbildung 4-13: Schematische Darstellung der Apparatur zum Ermitteln der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis von Pulver-Inhalatoren

Der entsprechende Inhalator wurde mit einem passenden Mundstück am Einlass angesetzt. Die Vakuumpumpe wurde auf den, wie schon in Tabelle 4-8 aufgeführten, entsprechenden Fluss (Inhalator abhängig) eingestellt und eine einzelne Dosis wurde abgegeben.

Nach der erfolgten Dosisabgabe wurde die Apparatur auseinander gebaut und in zwei Teilproben gegliedert. Dabei bestand die erste aus Mundstück, Filter, O-Ring und Siebplatte und die zweite Teilprobe aus dem Sammelrohr. Beide Proben wurden mit der entsprechenden Lösungsmittelmenge versetzt und ausgespült und ergaben zusammen den Messwert für die abgegebene Dosis. Da in dieser Messreihe Pulvermischungen mit deutlich unterschiedlichen Arzneistoffkonzentrationen vermessen wurden, wurde auch jeweils die Lösungsmittelmenge angepasst, damit die erhaltenen Werte in der vorgegebenen Kalibriergraden lagen. Die jeweilig verwendeten Lösungsmittelmengen sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen. Die anschließende Analyse der Proben erfolgte wie in Anhang 10.1 beschrieben mittels RP-HPLC.

Tabelle 4-10: Übersicht der Lösungsmittelmengen der entsprechenden Teilproben, sortiert nach Arzneistoffkonzentration (m/m) der Pulvermischungen

Arzneistoffkonzentration/%	Lösungsmittelmenge Teilprobe 1 in ml	Lösungsmittelmenge Teilprobe 2 in ml
0,1	5	5
0,5	5	10
1	10	10
2 und 4	10	15
8 und 12	15	20
20 und 30	20	20
50	25	25

Als bestanden galt die Prüfung, wenn, bezogen auf den Mittelwert, 9/10 Dosen zwischen 75 % und 125 % und 10/10 Dosen zwischen 65 % und 135 % lagen (entsprechend der

Vorgaben des Europäischen Arzneibuches). Außerdem wurden die Werte als Boxplot angegeben, dies ermöglichte eine Vergleichbarkeit und darüber hinaus eine strukturierte Darstellung von Minimum und Maximum Werte, als auch der generellen Dosisschwankungen.

4.2.12.2 Impaktionsanalyse

Zur Ermittlung des Feinanteils der Dosis und der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung wurden Impaktionsanalysen mittels Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI, Copley Scientific, Nottingham, Vereinigtes Königreich, Abbildung 4-14) nach Arzneibuch [145] durchgeführt.

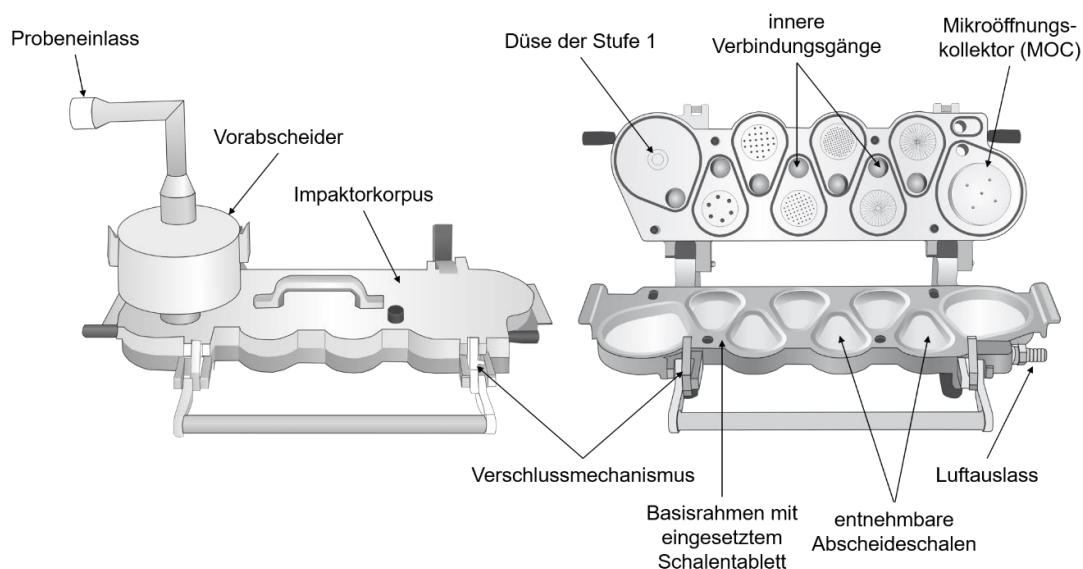


Abbildung 4-14: Schematische Darstellung von Gerät E (Next Generation Pharmaceutical Impactor, NGI) im geschlossenen Zustand (links) und im geöffneten Zustand (rechts)

Das Funktionsprinzip basiert dabei auf Impaktion der einzelnen Partikel anhand ihres aerodynamischen Durchmessers auf den unterschiedlichen Abscheideschalen im NGI. Im Detail bedeutet dies, dass der Durchmesser der Düsen von Stufe 1 bis hin zum endständigen Mikroöffnungs-kollektor kleiner wird (Stufe 1: 14,3 mm, MOC: 0,070 mm) und daraus folgend die Strömungsgeschwindigkeit im Impaktor ansteigt. Somit werden größere Partikel, die dem Luftstrom nicht mehr folgen können, aufgrund ihrer Masseträgheit, früher abgeschieden. Für jede Abscheideschale kann ein Grenzdurchmesser in Abhängigkeit von der verwendeten Flussrate berechnet werden und in Folge dessen die Partikel nach ihrem aerodynamischen Durchmesser klassiert werden. Durch Logarithmieren des Grenzdurchmessers und Interpolation kann dann die Masse der Partikel kleiner 5 μm bestimmt werden, dies ist die sogenannte Feinpartikeldosis (FPD, Fine Particle Dose, [145]).

Die Impaktionsanalysen wurden mit den in Tabelle 4-8 aufgelisteten Inhalatoren durchgeführt. Dies ermöglichte es, den Einfluss verschiedener Dispergierprinzipien zu untersuchen. Um das Abprallen der Partikel von den Abscheidestufen zu verhindern, wurden diese mit einem sogenannten stage coating, bestehend aus Brij 35, Ethanol und Glycerol (15/51/34 % m/m) eingestrichen. Zur Sicherstellung einer hinreichenden Quantifizierung des Arzneistoffes mittels RP-HPLC (siehe Anhang 10.1) waren unterschiedlich viele Dosisabgaben nötig. Tabelle 4-11 fasst diese in Abhängigkeit der Arzneistoffkonzentration für den Novolizer® und Cyclohaler® zusammen. Jeweils 10 Dosisabgaben pro Analyse waren für den Easyhaler® nötig, da mit diesem Inhalator nur die Pulvermischungen mit einer Arzneistoffkonzentration von 2 % vermessen wurden.

Tabelle 4-11: Übersicht über die Anzahl der Dosisabgaben in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration der jeweiligen Pulvermischung für den Novolizer® und Cyclohaler®

Arzneistoffkonzentration/%	0,1 und 0,5	1; 2; 4; 8 und 12	20	30	50
Dosisabgaben	10	5	3	2	1

Nach erfolgreicher Dosisabgabe wurde der NGI in seine jeweiligen Segmente geteilt und die Proben mit einer entsprechenden Menge an Lösungsmittel aufgenommen (siehe Anhang 10.1 für die Art des jeweiligen Lösungsmittels). Dabei wurden 10 ml für das Mundstück, 15 ml für den Rachen (Pobeneinlass), 20 ml für den Vorabscheider und 5 ml für jede Abscheideschale verwendet. Beim Cyclohaler® und Novolizer® wurde zusätzlich der Inhalator mit 10 ml Lösungsmittel ausgespült. Ebenfalls wurde der Pulverrückstand aus den verwendeten Kapseln beim Cyclohaler® analysiert (Lösungsmittelmenge 10 ml). Ab einer Arzneistoffkonzentration von 8 % in der Pulvermischung wurden für die Abscheideschale Nr. 4 10 ml Lösungsmittel genutzt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Copley Inhaler Testing Data Analysis Software CITDAS 3.0 (Copley Scientific, Nottingham, Vereinigtes Königreich). Die daraus resultierenden Daten waren zum einen die bereits erwähnte FPD (Gesamtmasse aller Wirkstoffpartikel mit einem aerodynamischen Partikelgrößendurchmesser $d_{ae} < 5 \mu\text{m}$), außerdem die damit berechnete FPF (Feinpartikelfraktion: Anteil der Wirkstoffpartikeln mit einem $d_{ae} < 5 \mu\text{m}$ bezogen auf die abgegebene Dosis (emitted dose, ED oder auch delivered dose, DD) und der MMAD (massenbezogener mittlerer aerodynamischer Partikeldurchmesser).

4.3 Methoden zur Statistik

Alle Berechnungen und nachfolgenden Tests wurden mit der Statistikfunktion der Software Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond WA, USA) durchgeführt.

4.3.1 Deskriptive Ergebnisse

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde das arithmetische Mittel inklusive Standardabweichung für alle Mehrfachbestimmungen angewendet. Die dazugehörigen Berechnungsgrundlagen sind in Formel 4-13 und Formel 4-14 gezeigt.

Formel 4-13: Berechnung des arithmetischen Mittels \bar{x}

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Formel 4-14: Berechnung der Standardabweichung s

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

Weiterhin wurde aus diesen beiden Werten die relative Standardabweichung (RSA) mit der Formel 4-15 berechnet.

Formel 4-15: Berechnung der relativen Standardabweichung (**RSA**)

$$RSA = \frac{s}{\bar{x}} \times 100 \%$$

Soweit nicht anders angegeben wird, ist in den grafischen Darstellungen der jeweilige Mittelwert aus einer Messreihe zusammen mit der Standardabweichung, gekennzeichnet als Fehlerbalken, abgebildet. In Tabellen oder bei Angaben im Text wird die Standardabweichung mit \pm aufgeführt.

Die Darstellung von Ergebnissen mittels Boxplot (Abbildung 4-15) zeigen aus einer Datenreihe Minimum, Maximum, Median, sowie die Quantile bei 25 % und bei 75 %. Datenpunkte außerhalb des 1,5fachen Interquartilenabstandes werden einzeln dargestellt und sind somit als Ausreißer identifizierbar.

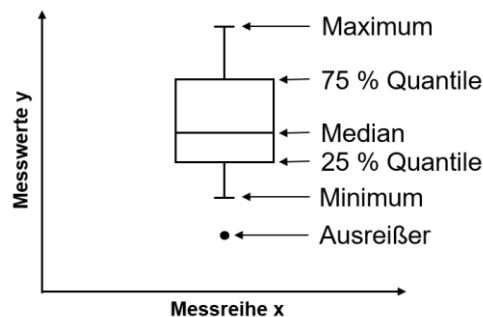


Abbildung 4-15: Schematische Darstellung eines Boxplots

4.3.2 Statistische Hypothesentests

Um signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten verschiedener Messreihen zu ermitteln, wurde der zweiseitige, ungepaarte Student t-Test durchgeführt. Zuvor wurde mit dem F-Test ermittelt, ob sich die Varianzen der zu untersuchenden Messreihen unterscheiden. Waren die Varianzen nicht signifikant unterschiedlich, wurde der t-Test homoskedastisch, bei signifikant unterschiedlichen Varianzen heteroskedastisch ausgeführt. Für beide Tests galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$.

Das Signifikanzniveau p wurde wie in der nachfolgenden Tabelle 4-12 eingeteilt, bewertet und gegebenenfalls mit dem entsprechenden Symbol in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

Tabelle 4-12: Einteilung und Bewertung der Signifikanzniveaus

Signifikanzniveau p	Bewertung	Symbol
$> 0,05$	nicht signifikant	keines
$> 0,01$	signifikant	*
$< 0,01$	hoch signifikant	**
$\leq 0,001$	höchst signifikant	***

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Charakterisierung der Trägermaterialien

Im ersten Kapitel dieser Arbeit werden das sprühgranulierte Mannitol und die gesiebte Lactosequalität grundlegend charakterisiert und hinsichtlich ihrer Eignung als Trägermaterial in Trockenpulverformulierungen zur Inhalation verglichen. Dabei werden Morphologie, physikalische Eigenschaften und chemische Reaktivität genauer untersucht.

5.1.1 Morphologie

Die äußere Form und Gestalt eines Trägerpartikels haben einen entscheidenden Einfluss auf dessen Wechselwirkungen mit anderen Partikeln. So wirken sich Oberflächenbeschaffenheit und -struktur, sowie die Größe und Anzahl der Kontaktflächen auf das Bulkverhalten von Pulvern aus. Wichtige Eigenschaften wie Homogenität einer Pulvermischung, Fließfähigkeit [146], Dosierbarkeit, Schutz der Arzneistoffpartikel vor Anpresskräften während des Mischvorganges [69], Dispergierbarkeit der Arzneistoffpartikel vom Träger und damit auch die lungengängige Fraktion [66,147,148] sind nur einige Beispiele für Eigenschaften, die direkt oder indirekt von der Morphologie der Trägerpartikel abhängen.

In Abbildung 5-1 ist zu erkennen, dass sich die beiden Trägermaterialien morphologisch sehr voneinander unterscheiden. Die Lactose weist eine typische Tomahawk-Form auf. Im Vergleich dazu zeigt das Mannitol eine eher runde, himbeerähnliche Gestalt. Diese agglomerierte Form ist auf die Herstellung mittels Sprühgranulation zurückzuführen. Weiterhin sind beide Träger verschieden in ihrer Oberflächenbeschaffenheit. So ist bereits visuell anhand der REM-Aufnahmen zu erkennen, dass das Mannitol deutlich unregelmäßiger, rauer und zerklüfteter erscheint als der eher glatte, mit wenigen Unebenheiten versehene, Lactoseträger.

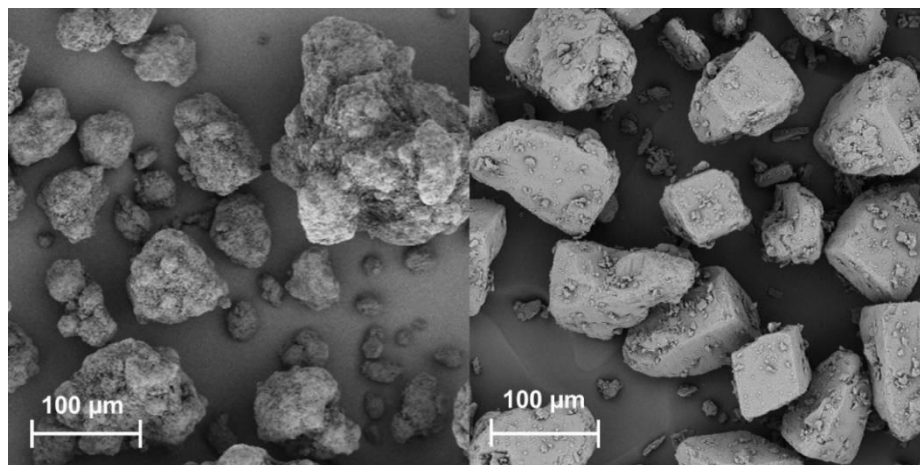


Abbildung 5-1: REM-Aufnahme des Mannitol- (links) und Lactoseträgermaterials (rechts), 250fache Vergrößerung

Ebenfalls ist festzustellen, dass beide Träger in Bezug auf ihre Partikelgrößenverteilung Differenzen aufwiesen. In den dargestellten Übersichtsaufnahmen sind die Lactosepartikel sehr einheitlich in ihrer Größe, wohingegen die Mannitolpartikel sehr stark in dieser variieren. Die Gleichmäßigkeit der Lactosepartikel wird durch den Herstellprozess und einer anschließenden Siebung gesichert [53].

Trotz dieser Unterschiede wurde aus der Vielzahl der am Markt verfügbaren Lactosen für die Inhalation diese Lactosequalität als Referenzmaterial ausgewählt, weil alle Partikel als Einzelpartikel vorlagen und nicht als Agglomerate, wie beispielsweise bei Lactohale® 100. Dies war eine wichtige Voraussetzung, da in Bezug auf die Morphologie somit die typische Tomahawk-Form der Einzelpartikel als Vergleich im Vordergrund stand.

Aus diesen ersten Ergebnissen lässt sich vermuten, dass sich beide Materialien auch in weiteren Eigenschaften unterscheiden werden. Mit beiden Trägermaterialien sollten homogene Mischungen hergestellt werden können. Jedoch sind bei der glatteren Lactose keine Unebenheiten vorhanden, die die Arzneistoffpartikel während des Mischvorganges vor zu hohen Anpressdrücken schützen können, sodass sich diese während der Inhalation leichter vom Träger ablösen lassen [66]. Zu große Vertiefungen und Unebenheiten, wie beim Mannitol, bewirken allerdings einen umgekehrten Effekt. Die Kontaktflächen erhöhen sich, damit adhären die Arzneistoffpartikel wieder stärker an der Oberfläche und zusätzlich schützen die Vertiefungen den Arzneistoff vor dem Einatemstrom und erschweren das Ablösen vom Trägerpartikel. Eine geringere FPF der Mannitolmischungen wäre das Ergebnis [65]. Inwieweit sich also diese morphologischen Kontraste auswirken werden, wird im Laufe dieser Arbeit untersucht und beurteilt.

5.1.2 Physikalische Trägereigenschaften

Im weiteren Verlauf der Charakterisierung sollen nun die eben optisch festgestellten Unterschiede unter Zuhilfenahme von verschiedenen Methoden als objektive und quantifizierbare Daten dargestellt werden. Grundlegende physikalische Eigenschaften wie Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung, Oberfläche, Dichte und Fließfähigkeit beeinflussen zum einen Handhabbarkeit und Mischprozess als auch zum anderen die aerodynamische Performance [53,63,149].

5.1.2.1 Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung

Die Ergebnisse der Partikelgrößenmessung unterstrichen die mikroskopische Beobachtung aus dem vorherigen Abschnitt 5.1.1. Abbildung 5-2 zeigt deutlich, dass das Mannitol eine breitere Partikelgrößenverteilung aufwies als die Lactose. Dies lässt sich ebenso anhand des etwa dreifach höheren Span-Wertes aus Tabelle 5-1 ableiten. Folglich ist der Anteil an

Partikeln $< 15 \mu\text{m}$, der intrinsische Feinanteil, und der Anteil an größeren Partikeln höher. Der intrinsische Feinanteil des Mannitols ist annähernd doppelt so hoch, wie der der Lactose.

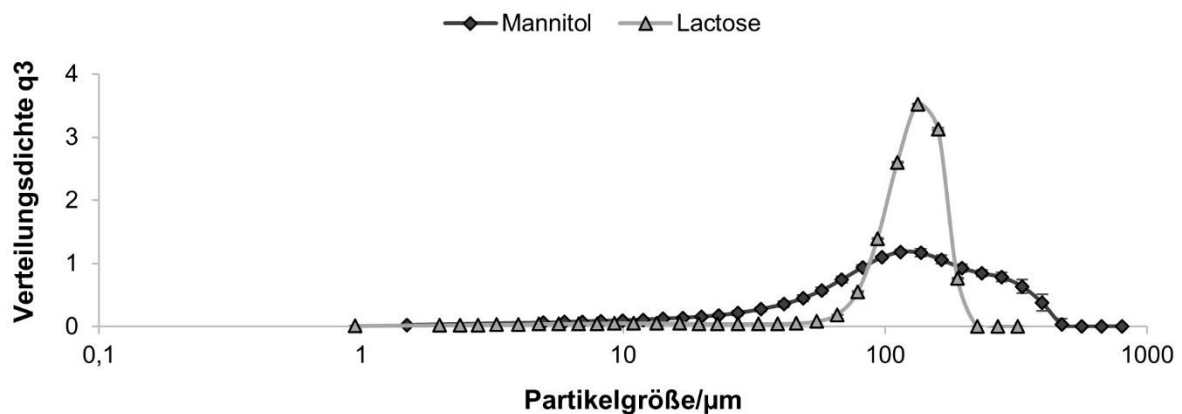


Abbildung 5-2: Partikelgrößenverteilung beider Trägermaterialien (n = 6)

Tabelle 5-1: Übersicht der ermittelten Kenngrößen aus der Partikelgrößenverteilung von beiden Trägermaterialien (n = 6)

Trägermaterial	$x_{10}/\mu\text{m}$	$x_{50}/\mu\text{m}$	$x_{90}/\mu\text{m}$	Span	$< 15 \mu\text{m}/\%$
Mannitol	24 ± 5	114 ± 9	288 ± 20	$2,3 \pm 0,1$	$7,3 \pm 1,3$
Lactose	78 ± 0	128 ± 0	169 ± 0	$0,7 \pm 0,0$	$3,9 \pm 0,1$

Ein Vorteil eines höheren Anteils an intrinsischem Feinanteil kann die damit bereits vorhandene Absättigung von energiereicheren Stellen sein, sodass sich der später aufgemischte Arzneistoff leichter dispergieren lässt und es zu einer höheren FPF kommt [86]. Hinsichtlich des x_{50} -Wertes sind die beiden Materialien jedoch nahezu identisch. Da sich Dispergierkräfte auch proportional zur Partikelgröße des Trägers verhalten [118] und eine möglichst gute Vergleichbarkeit gewährleistet sein sollte, stellt dies einen weiteren wichtigen Grund dafür da, warum das InhaLac[®] 120 als Referenzlactose ausgesucht wurde.

In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass große Partikel mit einer schmalen Verteilung zu einer besseren Homogenität der Pulvermischungen führen als breitere Verteilungen und eher kleine Trägerpartikel. Als Gründe werden die höhere Segregationswahrscheinlichkeit bei ungleichen Partikelgrößen und unterschiedlich hohe Beladungen der einzelnen Trägerpartikel mit Wirkstoff angeführt [63]. Damit lässt sich vermuten, dass die Lactosemischungen eine geringere Variabilität (RSA) bezüglich ihrer Homogenitäten aufweisen werden als die Mannitolmischungen. Des Weiteren wirkt sich die Partikelgröße auf die Fließfähigkeit und damit auch auf die Dosierfähigkeit aus. Dies sind wichtige Faktoren, um immer eine gleiche Dosis abteilen und zur Inhalation zur Verfügung stellen zu können. Aus der Literatur ist bekannt, dass Pulver, die einen hohen Feinanteil

besitzen, schlechter fließen [64], allerdings wurden in dieser Studie von Kaialy et al. vergleichsweise kleine Größenfraktionen gewählt, die ihr Maximum bei 125 µm hatten. Dies entspricht der mittleren Partikelgröße der beiden hier getesteten Träger. Zudem ist zu vermuten, dass sich die eher runde Morphologie des Mannitols vorteilhaft auf ein gutes Fließverhalten auswirken wird, sodass hiermit der größere Feinanteil im Material kompensiert werden kann. Die eher kantige Lactose profitiert von der schmalen Partikelgrößenverteilung, daher ist hier kaum ein Unterschied im Fließverhalten der reinen Trägermaterialien zu erwarten.

5.1.2.2 Oberfläche und Rauheit

Um die optischen Eindrücke der zwei morphologisch sehr unterschiedlichen Träger zu bestätigen, wurde deren spezifische Oberfläche gemessen und die theoretische Oberfläche eines ideal runden Partikels mit entsprechendem Radius berechnet. Aus beiden Größen wurde anschließend der ORI (Oberflächenrauheitsindex) berechnet. Tabelle 5-2 zeigt diese Werte übersichtlich zusammengefasst.

Tabelle 5-2: Übersicht BET-Oberfläche (n = 3), berechnete theoretische Oberfläche und ORI beider Trägermaterialien

Trägermaterial	BET-Oberfläche m ² /g	theoretische Oberfläche/m ² /g	ORI
Mannitol	3,242 ± 0,014	0,035	92,6
Lactose	0,104 ± 0,002	0,030	3,4

Dabei fällt direkt die nahezu 30fach größere spezifische Oberfläche des Mannitols auf. Demgegenüber war die theoretisch berechnete Oberfläche einer glatten Kugel bei beiden Materialien fast identisch, da sie sich in ihrem mittleren Partikeldurchmesser und der Partikeldichte ($\rho_{\text{Mannitol}} = 1,50 \text{ g/cm}^3$, $\rho_{\text{Lactose}} = 1,54 \text{ g/cm}^3$) kaum unterschieden. Daraus ergab sich auch der größere ORI, der somit die Aussage über eine deutlich rauere Oberfläche des Mannitols bestätigte. Ergänzend dazu sind die Oberflächeneigenschaften nochmals durch REM-Detailaufnahmen in Abbildung 5-3 zu erkennen.

Eine so große und raue Oberfläche birgt, wie in Abschnitt 5.1.1 erwähnt, in sich viele Nachteile für die Inhalation. Dennoch können sich genauso gut auch Vorteile ergeben, beispielsweise die Möglichkeit einer höheren Trägerbeladung [150], Schutz vor Anpressdrücken [69] oder eine bessere Dispergierbarkeit von Arzneistoff- und Trägerpartikel durch das Vorhandensein vieler kleiner Kontaktstellen [65].

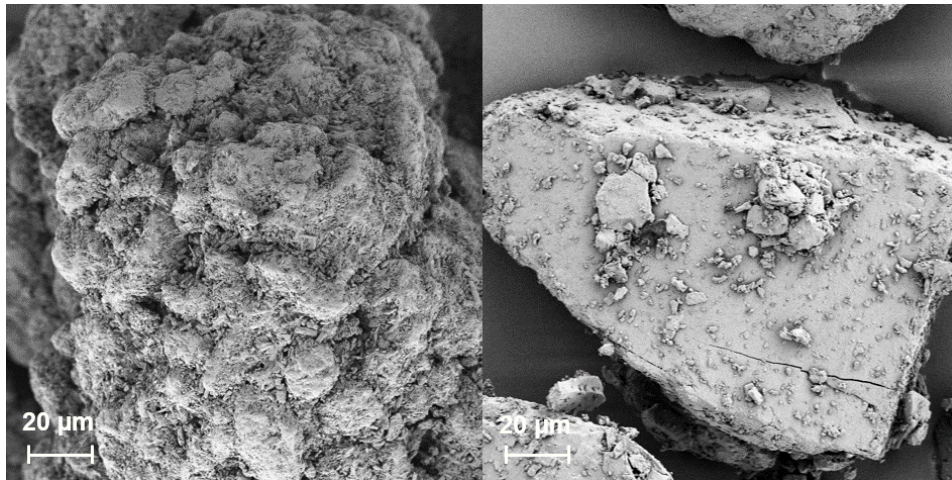


Abbildung 5-3: REM-Aufnahme der Mannitol- (links) und Lactoseträgeroberfläche (rechts), 500fache Vergrößerung

Auf dem Lactoseträgerpartikel gibt es größere Bereiche mit glatten Flächen. Adhärirt hier ein Arzneistoffpartikel, so ist die Kontaktfläche dementsprechend groß und die Energie, um beide Partikel voneinander zu trennen, hoch. Das Vorhandensein von Nanorauheiten beim Mannitolträger verringert die Kontaktflächengröße, sodass eine leichtere Dispergierung und eine höhere FPF möglich ist [65]. Zu beachten ist jedoch auch die Form [148] und damit die Kontaktflächenmöglichkeit der Arzneistoffpartikel (vergleiche hierzu Kapitel 2.2.1.1.3). In den nachfolgenden Kapiteln werden diese Erkenntnisse immer wieder aufgegriffen und dienen der Diskussion über die Eignung als alternatives Trägermaterial als Grundlage.

5.1.2.3 Schütt- und Stampfdichte

Die Betrachtung des Fließverhaltens eines Trägermaterials ist essenziell und erfolgte in diesem Kapitel anhand der Bestimmung des Hausner-Faktors bzw. des Kompressibilitätsindex. Bedingt durch die unterschiedliche Morphologie und Struktur der beiden Träger zeigten sich hier deutliche Unterschiede (Tabelle 5-3).

Tabelle 5-3: Übersicht über Schütt- und Stampfdichte, Kompressibilitätsindex und Hausner-Faktor beider Trägermaterialien (n = 3)

Trägermaterial	Schüttdichte g/ml	Stampfdichte g/ml	Kompressibilitäts- index/%	Hausner- Faktor
Mannitol	0,52 ± 0,00	0,63 ± 0,01	17,5 ± 0,0	1,21 ± 0,00
Lactose	0,75 ± 0,01	0,83 ± 0,00	9,6 ± 0,0	1,11 ± 0,00

Im Vergleich zum Mannitol ist sowohl die Schütt-, als auch die Stampfdichte der Lactose um etwa 30 % höher. Durch die einheitlichere Partikelgröße und -form kommt es bei der Lactose zu einer höheren Packungsdichte. Mit den berechneten Kompressibilitätsindizes kann nach

Ph. Eur. der Lactose ein ausgezeichnetes und dem Mannitol nur ein zufriedenstellendes Fließverhalten zugeordnet werden ein. Die hier vorliegenden Daten weisen für das Mannitol auf ein wahrscheinlich schlechteres Mischverhalten hin. Sowohl eine niedrigere Schüttdichte als auch ein schlechteres Fließverhalten können sich nachteilig im Freifallmischer auswirken. Von diesen Pulvern werden Arzneistoffagglomerate in der Regel weniger effektiv zerstört und auf der Trägeroberfläche verteilt, weil der Effekt der Schwerkraft geringer ist [63]. Inwieweit die sehr raue Oberfläche des Mannitols diese Effekte kompensiert, wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit dargestellt. Außerdem gibt es hier genauso einen denkbaren Vorteil für das Mannitol. Eine niedrigere Schüttdichte induziert geringere Anpresskräfte während des Mischvorganges, sodass sich der Arzneistoff während der Inhalation leichter vom Träger ablösen lässt und eine höhere FPF ermöglicht wird [69].

5.1.2.4 Pulverrheologische Untersuchungen

Da es sich bei der Eigenschaft der Fließfähigkeit um ein dynamisches und hochkomplexes Verhalten handelt, ist die Beurteilung dieser durch die Berechnung von Faktoren und Indizes aus einer statischen Schütt- und Stampfdichtemessung als zumindest kritisch zu betrachten. Aussagekräftigere Ergebnisse bringt hingegen die Messung eines sich bewegenden Pulvers, beispielsweise unter Verwendung der 1-ml-Scherzelle. Die Ergebnisse aus Tabelle 5-4 zeigen, dass beide Materialien einen ff_c -Wert von > 10 aufwiesen und damit als frei fließend kategorisiert werden können. Trotz der breiten Partikelgrößenverteilung, dem damit höheren Feinanteil und der sehr rauen Oberfläche, die zur mechanischen Verzahnung führen kann, weist das Mannitol durch seine eher runde äußere Form und einem hohen Anteil an großen Partikeln eine sehr gute und zur Lactose vergleichbare dynamische Fließfähigkeit auf.

Tabelle 5-4: Übersicht der gemessenen Parameter mittels Pulverrheometer beider Trägermaterialien ($n = 3$)

Trägermaterial	KSD g/ml	BFE mJ	SI	ff_c
Mannitol	$0,49 \pm 0,01$	246 ± 18	$1,01 \pm 0,04$	$10,1 \pm 0,8$
Lactose	$0,76 \pm 0,00$	471 ± 18	$0,98 \pm 0,01$	$13,6 \pm 1,2$

Die Messung der KSD (konditionierte Schüttdichte) ergab annähernd die gleichen Werte wie die Messung der Schüttdichte mittels der Arzneibuchprüfung 2.9.34. Daher, und weil ein deutlich niedrigeres Probenvolumen nötig war, wurde im weiteren Verlauf der Arbeit dieses standardisierte und halbautomatische Messverfahren angewandt, um die verschiedenen Pulvermischungen miteinander zu vergleichen.

Bezüglich der beiden Trägermaterialien ist weiterhin aus Tabelle 5-4 ersichtlich, dass sie sich in ihrer BFE (basic flowability energy) stark unterscheiden. Das Rührblatt benötigte nahezu die doppelte Energie, um sich durch das Lactosepulverbett zu bewegen. Generell spricht eine geringere BFE für bessere Fließeigenschaften, da das Rührblatt weniger Kraft aufwenden muss, um durch das Pulverbett zu rotieren. Allerdings beeinflusst auch die Schüttdichte das Ergebnis, denn das Volumen des Messgefäßes war mit 25 ml vorgegeben. Folglich musste das Rührblatt bei der Lactose eine größere Gesamtmasse bewegen, sodass die BFE ungeachtet der sehr guten Fließfähigkeit ($ff_c > 10$) größer war. Ein weiterer möglicher Grund für dieses Ergebnis ist die höhere Kompressibilität des Mannitols. Existieren mehr Lufteinschlüsse im Pulverbett, so befinden sich vor und um das Rührblatt herum weniger Partikel, sodass dem Rührblatt ein geringerer Scherwiderstand entgegensteht, wodurch die BFE sinkt. Freeman beschrieb genau diesen Einfluss der Kompressibilität als Schlüsselrolle in der BFE Messung [151]. Er verglich sechs verschiedene Pulver miteinander und sah, dass sich die BFE umgekehrt proportional zur Kompressibilität verhielt, so wie auch bei den beiden in dieser Arbeit untersuchten Trägermaterialien.

Beim Stabilitätstest des Pulvers ist ein SI von 1 erstrebenswert, da dies darauf hinweist, dass sich die pulverrheologischen Eigenschaften nicht durch den Einfluss des Rührblattes verändern. Für beide Träger war dies der Fall, sodass es sich um robuste und gegenüber mechanischem Stress resistente Materialien handelte, bei denen es während der Testung weder zu Abrieb, Agglomeration noch Segregation kam. Dies sind sehr wichtige Voraussetzungen, weil somit eine gute Grundlage für die Herstellung von Mischungen vorliegt.

5.1.3 Chemische Reaktivität

Aus der Literatur ist weitreichend bekannt, dass Lactose ein reduzierender Zucker ist und mit Arzneistoffen, die primäre oder sekundäre Amine enthalten, die Maillard-Reaktion eingehen kann [15,75]. Diese Aussage sollte mit eigenen Daten bestätigt und zusätzlich die chemische Reaktivität des Mannitols überprüft werden. Als Modellarzneistoff wurde hierzu das FRT (Formoterolfumarat) ausgewählt, da es zum einen in der inhalativen Therapie angewendet wird und zum anderen bereits beschrieben wurde, dass es in Kombination mit Lactose Abbauprodukte zeigt [152]. Diese Abbauprodukte wurden jedoch weder genannt noch spezifiziert, sodass zunächst in Voruntersuchungen getestet wurde, um welche Struktur bzw. Strukturveränderung es sich handeln könnte.

Dafür wurden die in Tabelle 4-6 beschriebenen Suspensionen (A: Lactose-FRT-Suspension, B: Mannitol-FRT-Suspension und C: FRT-Suspension) hergestellt, gelagert und der Überstand in der LC-MS untersucht (vergleiche Kapitel 4.2.10). In Abbildung 5-4 sind die drei

Hauptkomponenten aus den drei Suspensionen (A, B und C) abgebildet. Der schwarze Peak steht jeweils für das Ion mit der m/z 345, welches den Formoterolpeak $[M+H^+]$ repräsentiert, der in allen drei Proben vorhanden war. Ebenso der blau gefärbte Peak mit einer m/z von 317 war in allen Proben vorhanden. Eine mögliche Struktur wäre die Bildung des primären Amins aus der Formamid-Struktur des Formoterols, mittels Hydrolyse (Abbildung 5-5). Diese Reaktion tritt schneller bei höheren Temperaturen und in Anwesenheit von Wasser ein, sodass sie bei allen drei Proben zu erkennen war. In der Suspension mit Formoterolfumarat und Lactose ist noch ein weiterer Peak (rot) mit der m/z 641 aufgetreten. Rein rechnerisch wäre dies der Hinweis auf die Maillard Reaktion (Abbildung 5-6). Lactose reagiert mit dem primären Amin unter Abspaltung von Wasser zum Enaminol bzw. Amadori-Produkt. Auch die vorhandene Braunfärbung des Überstands gab einen Hinweis auf eine stattgefundene Reaktion.

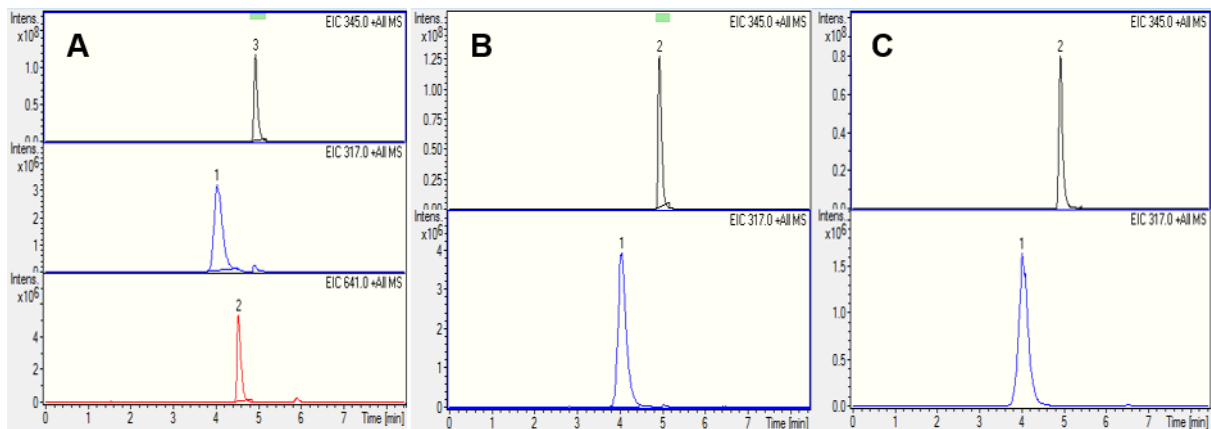


Abbildung 5-4: Extrahierte Ionen-Chromatogramme (EIC) von A: Lactose + Formoterol (m/z 345, 317 und 641); B: Mannitol + Formoterol (m/z 345 und 317); C: reines Formoterol (m/z 345 und 317); alle unterschiedlich skaliert

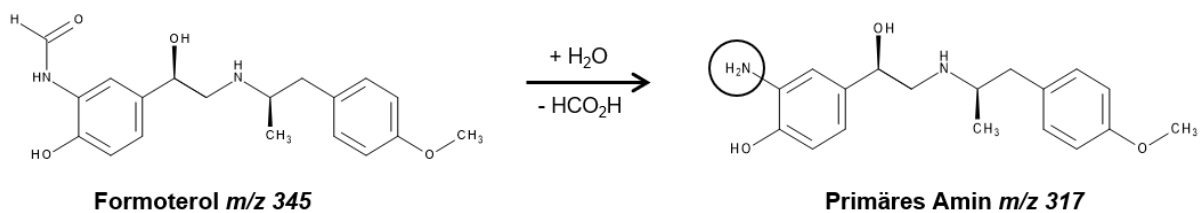


Abbildung 5-5: Struktur des primären Amins, welches durch Hydrolyse aus der Formamid-Gruppe des Formoterols entstanden ist; inklusive ihrer Massenzahl (m/z)

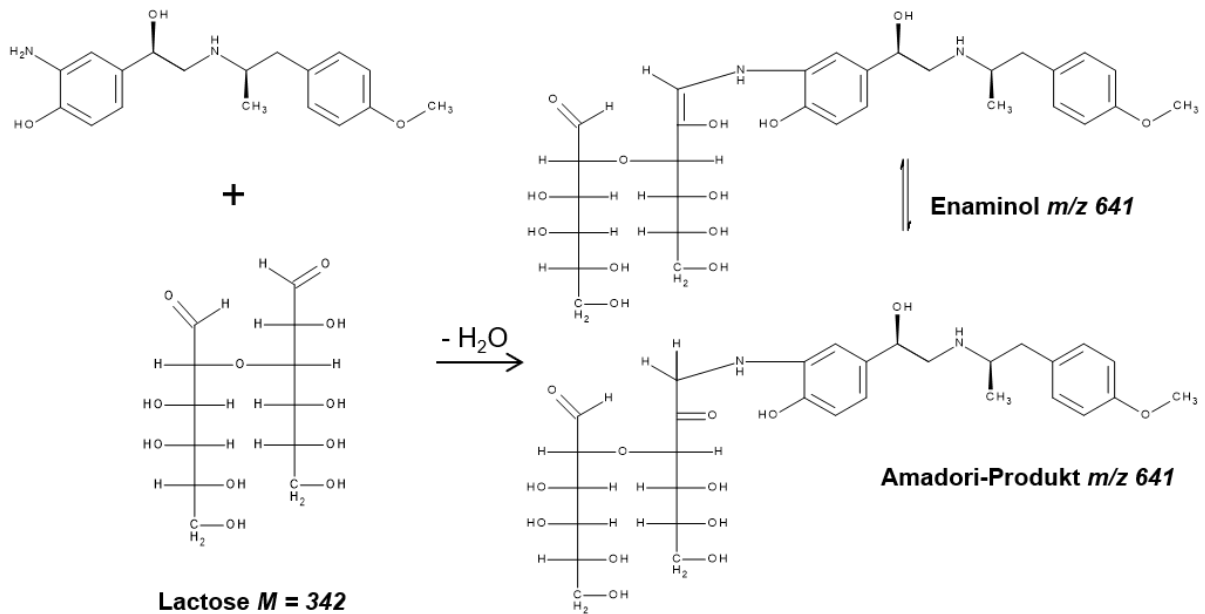


Abbildung 5-6: Postulierte Reaktion zwischen Lactose und dem primären Amin des Formoterols zum Enaminol/Amadori-Produkt; inklusive ihrer Massenzahl (m/z)

Prozentual betrachtet waren nach sieben Tagen noch etwa 93 % aus der Mannitol-Suspension bzw. 95 % aus der reinen FRT-Suspension an Formoterol vorhanden. In der Lactose-Suspension fanden sich knapp 90 % Formoterol wieder und 5 % der Substanz wurden zum Enaminol/Amadori-Produkt umgesetzt. Der Anteil des primärenamins aus dem Formoterol lag bei allen drei Versuchsvarianten zwischen 5-7 %. Damit wäre es möglich, dass sich ein Gleichgewicht zwischen dem Formoterol und dessen primären Amin eingestellt hat, welches durch Weiterreaktion mit der Lactose immer mehr Formoterol umsetzt und dadurch abbaut. Da dieser Vorversuch jedoch nur dazu diente, eine Reaktion zu forcieren und mögliche Strukturveränderungen zu erkennen, bleibt diese Theorie eine Behauptung, für die es keine weiteren Belege gab.

Für weitere und genauere Strukturuntersuchungen des Abbauproduktes m/z 641 war es leider im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, das Abbauprodukt aufzureinigen und zu extrahieren. Somit bleibt allein die Postulation, dass es sich bei der m/z 641 um das Amadori-Produkt der Maillard-Reaktion zwischen Lactose und Formoterol handelte.

Nachdem in diesem Vorversuch dennoch gezeigt werden konnte, dass es zu einer chemischen Reaktion zwischen Lactose und Formoterol kommt, wurden, wie in Kapitel 4.1.1.1 beschrieben, FRT-Mischungen mit Lactose bzw. Mannitol als Träger hergestellt und bei unterschiedlichen Bedingungen eingelagert (siehe hierzu Kapitel 4.2.10). Beide Mischungen erfüllten die Anforderung der Homogenität mit einer RSA unter 2,7 % und einer Wiederfindung von über 94 %. Bei keinem der getesteten Zeitpunkte (nach 1, 2, 3 und 6 Wochen sowie nach 3 und 9 Monaten) konnte eines der Abbauprodukte mit der m/z von

317 oder 641 mittels LC-MS nachgewiesen werden. Dafür kann es verschiedene Gründe geben. Die Arzneistoffkonzentration in den Mischungen wurde auf 0,1 %, gemäß den Marktprodukten [140], eingestellt. In der Voruntersuchung befand sich allerdings ein wesentlich höherer Anteil an FRT in der Suspension mit den Trägermaterialien. Anzumerken ist aber, dass das Injektionsvolumen an der LC-MS entsprechend der niedrigen Konzentration erhöht wurde und der Formoterolpeak (m/z 345) bei jeder Messung in einer ausreichend großen Intensität vorhanden war. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass die Pulver zwar offen bei den entsprechenden Bedingungen eingelagert wurden, aber trocken und nicht als Suspension. Somit fielen die Reaktionsbedingungen deutlich milder aus, als bei den Vorversuchen, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch reduziert wurde, sodass nach 9 Monaten Lagerung bei unterschiedlichen Bedingungen noch keine Abbauprodukte entstanden waren, weder bei der Lactosemischung noch bei der Mannitolmischung.

Die bis hierhin erfassten Daten zeigten daher nur eine chemische Reaktion von Lactose und FRT bei erzwungenen Reaktionsbedingungen auf. In Bezug auf die Strukturaufklärung der Abbauprodukte gibt es Hinweise, aber keine eindeutigen Beweise. Dennoch bin ich der Meinung, dass in diesem Bereich des Vergleiches der beiden Materialien noch sehr viel Potential steckt, welches in weiteren Arbeiten und Untersuchungen ausgeschöpft werden sollte, gerade in Bezug auf die Stabilität von Formulierungen mit Proteinen oder Peptiden, für neuartige biogene Arzneistoffe.

5.1.4 Fazit

Ein Trägermaterial, das für die Trockenpulverformulierung verwendet werden soll, muss von den Behörden zugelassen, reproduzierbar herstellbar und stabil (kristallin) sein. Weiterhin soll es in den kritischen Parametern, die die Formulierung und deren Performance verändern können (physikochemische Eigenschaften, Chargenschwankungen, Partikelgröße, Polymorphie, amorphe Anteile, sowie Rückständen), vollumfänglich charakterisiert werden [73]. All diese Voraussetzungen sind bei beiden Materialien gegeben, jedoch gibt es keine genauen Vorgaben, welche Parameter im Einzelnen charakterisiert werden sollen und noch weniger gibt es allgemeingültige Spezifikationen, denen ein Trägermaterial entsprechen muss. Dies ist auch gar nicht möglich, da eine perfekte Formulierung immer, wie auch bei anderen Arzneiformen, ein Zusammenspiel aus Arzneistoff und Hilfsstoff, in diesem Fall dem Trägermaterial, ist. Außerdem kommen bei der Entwicklung einer Zubereitung zur Inhalation noch der Einfluss des Inhalators und des Patienten dazu. Alle drei Aspekte müssen aufeinander abgestimmt sein.

Bezüglich der in diesem Kapitel durchgeführten Versuche ergaben sich, in zwei wesentlichen Messverfahren, für beide Materialien sehr ähnliche Ergebnisse. Sowohl das Mannitol, als auch die Lactose wurden in der Beurteilung der Fließfähigkeit mittels 1-ml-Scherzelle als frei

fließend kategorisiert und beide hatten einen exzellenten SI-Wert von nahezu 1,0. Ein zentraler Punkt, warum bei der Herstellung einer interaktiven Pulvermischung ein Träger hinzugefügt wird, ist die Verbesserung der Fließfähigkeit und damit Handhabbarkeit und Dosierfähigkeit des mikronisierten Arzneistoffes [51]. Dafür ist eine Grundvoraussetzung, dass der Träger selbst sehr gut fließfähig ist. Weiterhin darf sich das Trägermaterial während der Handhabung (Transport, Abfüllung und Mischvorgang) nicht durch Segregation, Agglomeration oder Abrieb verändern. Er muss stabil und robust sein. Diese Voraussetzungen wurden von beiden Materialien erfüllt.

Im überwiegenden Fall zeigten die Untersuchungen in diesem Kapitel jedoch, dass sich beide Materialien in wesentlichen Punkten unterschieden: morphologisch, in der Partikelgrößenverteilung, der Oberfläche (sowohl Größe als auch Rauheit), in der Schüttdichte und Kompressibilität. All diese Gegensätze haben jedoch, wie in den einzelnen Unterkapiteln beschrieben, Vor- und Nachteile, sodass erst im weiteren Verlauf der Arbeit über die Gewichtung und Einflussstärke der jeweiligen Parameter geurteilt werden kann. Überdies hinaus können die Ergebnisse je nach verwendetem Inhalator unterschiedlich ausfallen, daher wird erst der Vergleich der Pulvermischungen untereinander in den nachfolgenden Kapiteln zu einer aussagekräftigen Beurteilung des Mannitols als alternativer Träger führen.

5.2 Charakterisierung und Vergleich der Pulvermischungen hinsichtlich der aerodynamischen Performance unter Berücksichtigung unterschiedlicher Einflussfaktoren

Im vorherigen Kapitel konnte einerseits, unter Verwendung verschiedener Methoden, erläutert werden, dass Mannitol prinzipiell als Trägermaterial für interaktive Pulvermischungen geeignet zu sein scheint. Andererseits wurden auch deutliche Unterschiede zur Lactose festgestellt, weshalb sich anhand der alleinigen physikochemischen Charakterisierung des Materials keine eindeutige Aussage über die Bedeutsamkeit als Alternative zur Lactose ableiten lässt. Diese Fragestellung bedarf noch weiterer Untersuchungen. Insbesondere galt es zu überprüfen inwieweit sich diese Unterschiede auf wesentliche Qualitätsmerkmale interaktiver Pulvermischungen auswirken könnten.

Daher werden in diesem Kapitel interaktive Pulvermischungen sowohl in Bezug auf ihre Mischungsgüte, ihre aerodynamische Performance in Abhängigkeit der verwendeten Inhalatoren, der Flussrate und der Arzneistoffkonzentration betrachtet, als auch der Einfluss der Arzneistoffmenge auf die Fließ- und Dosierfähigkeit, einschließlich der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis, getestet. Anhand dieser Vielzahl von untersuchten Einflussfaktoren und erhobenen Messwerten ist es das Ziel dieses Kapitels, die Eignung des Mannitols als alternativer Träger im Vergleich zur Lactose final beurteilen zu können.

5.2.1 Einfluss der verwendeten Inhalatoren

Bei der Evaluation der aerodynamischen Performance von interaktiven Pulvermischungen hat der jeweils verwendete Inhalator einen enormen Einfluss, auf den zunächst eingegangen wird. Inhalatoren unterscheiden sich unter anderem in ihrem Gerätewiderstand, dem Dispergierprinzip und der Art der Pulveraufbewahrung bzw. -abteilung. Um diesen vielen Unterschieden Rechnung zu tragen, wurden die Impaktionsanalysen der Pulvermischungen mit drei verschiedenen Inhalatoren durchgeführt: Cyclohaler[®], Novolizer[®] und Easyhaler[®]. Alle drei Inhalatoren weisen einen anderen Gerätewiderstand (gering, mittel und hoch) und unterschiedliche Dispergierprinzipien auf. Die Dispergierung im Novolizer[®] und Cyclohaler[®] erfolgt zum Großteil durch den Zyklon bzw. einem Zyklon-ähnlichen Effekt. Beim Easyhaler[®] hingegen sind keine Dispergierhilfen vorhanden, die eine Dispergierung unterstützen. Vergleichsweise schwache Dispergierkräfte sind die Folge. In Bezug auf die Pulveraufbewahrung und -abteilung sind Novolizer[®] und Easyhaler[®] in die Klasse der Reservoir-Inhalatoren einzuordnen, die volumetrisch dosieren, wohingegen der Cyclohaler[®] ein Kapsel-Inhalator ist, bei dem die Kapseln immer manuell mit dem Spatel befüllt wurden (Pulvermenge: $10,0 \pm 0,5$ mg).

Um daher sowohl den Einfluss der verwendeten Inhalatoren zu testen, als auch beide Trägermaterialien miteinander zu vergleichen, wurden binäre Mischungen mit 2 % Arzneistoffanteil (BUD bzw. SBS) und Mannitol bzw. Lactose im Freifallmischer hergestellt. Alle vier Mischungen entsprachen den Voraussetzungen von Mischungsgüte (RSA < 2,3 %) und Wiederfindung (> 98,2 %) und waren damit für weitere Untersuchungen geeignet. In Kapitel 5.2.3.1 erfolgt eine genauere Betrachtung, in wie fern sich die unterschiedlichen Materialeigenschaften auf die Mischungsgüte auswirkten.

Zunächst wurden die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses auf die abgegebene Dosis und den prozentualen Verlust in Inhalator und/oder Kapsel betrachtet. Dies sind wichtige Faktoren und erste Indizien dafür, ob eine ausreichende Menge an Arzneistoff, besonders im Vergleich zur Lactose, abgegeben wurde. Das Ziel ist es, eine möglichst hohe abgegebene Dosis zu erreichen, da ansonsten eine notwendige therapeutische Konzentration am Wirkort nicht erreicht werden könnte.

In Abbildung 5-7 sind diese Ergebnisse dargestellt. Dabei fällt zunächst auf, dass die abgegebene Dosis für die meisten SBS-Mischungen im Vergleich zur jeweiligen BUD-Mischung signifikant größer ($p < 0,02$) war, entsprechend niedriger fiel der in Inhalator und/oder Kapsel verbleibende Arzneistoffanteil aus. Dieser niedrigere Rückstand liegt daran, dass SBS höhere Adhäsionskräfte zu den jeweiligen Trägern aufweist, als BUD [58]. Somit haften SBS-Partikel stärker am Träger als BUD-Partikel, wodurch sich die BUD-Partikel leichter vom Träger ablösen und dann an der Inhalator- oder Kapselinnenwand abscheiden können.

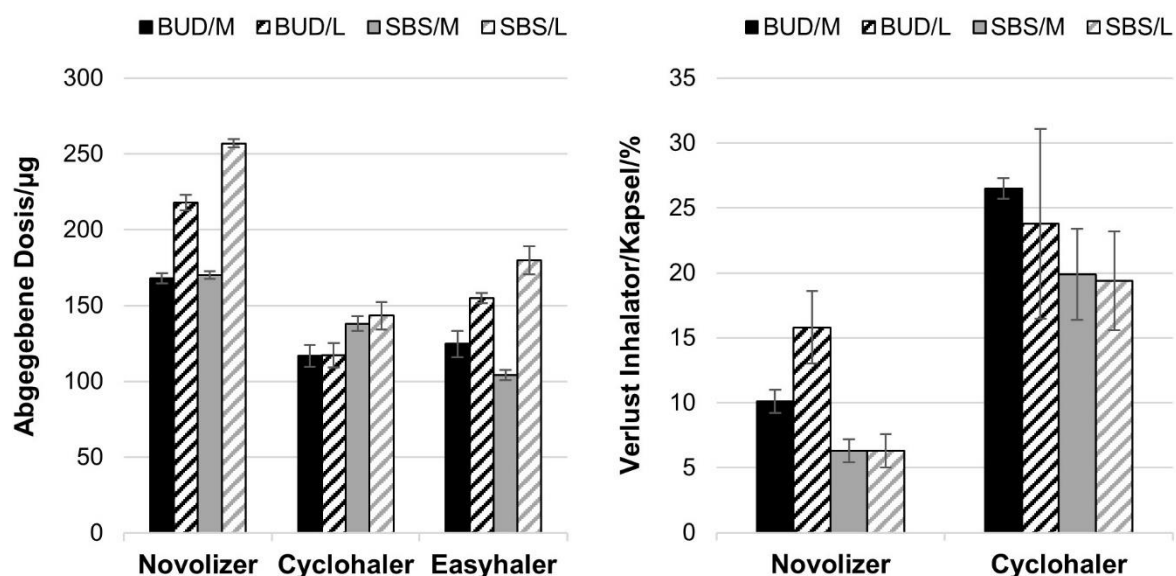


Abbildung 5-7: Abgegebene Dosis (µg) und Verlust in Inhalator/Kapsel (%) der Pulvermischungen mit 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS) und Mannitol (M) bzw. Lactose (L) als Träger, in Abhängigkeit vom verwendeten Inhalator, n = 3

Weiterhin ist zu erkennen, dass der Rückstand im Cyclohaler® für alle Formulierungen deutlich höher ausfiel, als für den Novolizer®. Dieses Resultat kann darauf zurückgeführt werden, dass beim Cyclohaler® die Rückstände sowohl im Inhalator, als auch in der Kapsel vorlagen. Da das Pulverreservoir im Easyhaler® jedoch fest verbaut ist, konnte lediglich der abgeteilte, aber nicht der im Inhalator verbleibende Anteil (Verlust) für diesen Inhalator bestimmt werden.

Der Vergleich der einzelnen Inhalatoren untereinander zeigte, dass die abgegebene Dosis beim Cyclohaler® unabhängig vom Träger gleich war. Dies entsprach den Erwartungen, da die Dosis, durch die einheitliche Einwaage von 10 mg, vorgegeben war und nicht von der Dichte der Materialien beeinflusst wurde. Für den Novolizer® und Easyhaler® ergaben die Lactose-Mischungen höhere abgegebene Dosen, weil es sich um ein volumenbasiertes Dosierprinzip handelt und die Schüttdichte der Lactose etwa 30 % größer war, als die Schüttdichte des Mannitols (siehe Kapitel 5.1.2.3).

Im Hinblick auf die FPF sind weitere Unterschiede zu erkennen (Abbildung 5-8 links). So waren hier generell die FPFen für die SBS-Mischungen signifikant höher ($p < 0,03$) als die der BUD-Mischungen. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch von der Gruppe Kou et al. [149] vorgestellt. Die Autoren erklärten, dass sich SBS als eher nadelförmiger Partikel besser im Luftstrom ausrichten könne und dadurch einen kleineren aerodynamischen Durchmesser aufweise, als die eher runden BUD-Partikel und deshalb die inhalative Fraktion ansteige.

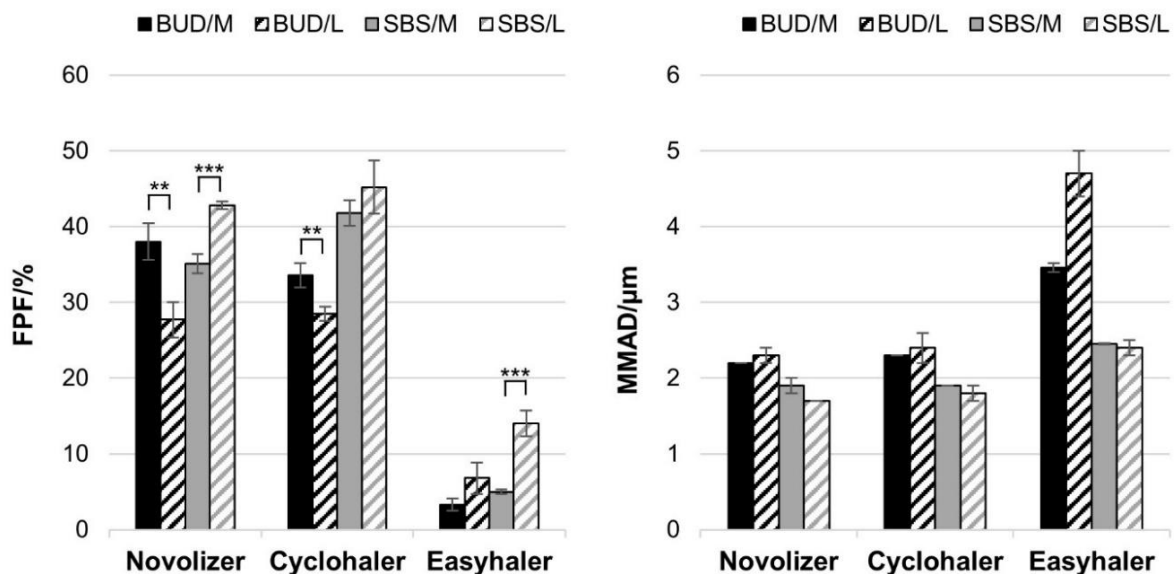


Abbildung 5-8: Feinpartikelfraktion (%) und MMAD (μm) in Abhängigkeit vom verwendeten Inhalator, Mannitol (M) bzw. Lactose (L) gemischt mit 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS), inkl. Kennzeichnung des Signifikanzniveaus, $n = 3$

Dies konnte ebenso durch die hoch signifikant ($p < 0,009$) kleineren MMAD-Werte belegt werden (Abbildung 5-8 rechts), obwohl die mittels Laserdiffraktometrie gemessene

Partikelgrößenverteilung der beiden Arzneistoffe vergleichbar war. Der Vergleich der Inhalatoren zeigte, dass das Vorhandensein von Dispergierhilfen im Inhalator für beide Träger zu deutlich höheren FPFen führte. Die ähnliche Dispergierstärke und -effizienz von Novolizer® und Cyclohaler® lieferte vergleichbare FPFen im Bereich von 30-40 %. Vergleichend dazu erzeugten die schwächeren Dispergierkräfte (Auftriebskraft und Luftwiderstand) [118] des Easyhalers® gerade einmal FPFen zwischen 3 und 14 %.

Zu erklären sind diese Ergebnisse zum einen anhand der Partikelgröße der Träger. Größere Partikel weisen höhere Trägheitskräfte auf, zirkulieren dadurch länger im Zyklon des Novolizers®, sodass der Arzneistoff mehr Zeit hat, sich vom Trägerpartikel abzulösen [118]. Zum anderen herrschen im Cyclohaler® eine Vielzahl von Dispergierkräften vor. Hierbei handelt es sich vorrangig um Scher- und Fliehkräfte innerhalb der Inhalationskammer, als auch Auftriebskräfte im laminaren Luftstrom des Mundstückes. Im Easyhaler® sind hingegen geringere Separationskräfte vorhanden. Die kleineren Trägerpartikel können innerhalb der Mannitolmischungen von Vorteil sein, da sie geringere Anpresskräfte während des Mischvorganges erzeugen [69], wodurch die FPF erhöht werden kann.

Bezüglich des Vergleiches der Träger ist zu erkennen, dass die BUD-Mannitolmischungen hoch signifikant ($p < 0,008$) höhere FPFen im Novolizer® und Cyclohaler® erreichten und es im Easyhaler® keinen signifikanten Unterschied zu den BUD-Lactosemischungen gab. Die Daten der SBS-Mischungen zeigten das Gegenteil. Die Mischungen mit Lactose als Träger erlangten höchst signifikant ($p < 0,0008$) höhere FPFen (Novolizer® und Easyhaler®), während kein signifikanter Unterschied im Cyclohaler® zu ermitteln war. Dass der Vergleich der FPFen für die BUD-Mischungen zugunsten des Mannitols ausfällt, liegt an dem geringeren CAB-Verhältnis von BUD zur Lactose ($CAB_{BUD/L}: 0,82$, $CAB_{BUD/M}: 1,12$). Dadurch verteilt sich und adhärirt das BUD auf der Lactoseoberfläche besser und ist demzufolge schwieriger abzulösen, als vom Mannitol [89].

Zusammenfassend zeigt Abbildung 5-8 zwar zum Teil signifikante Unterschiede in den FPFen in Abhängigkeit vom Trägermaterial, dennoch ist zugleich zu erkennen, dass sich die Werte in einem ähnlichen Bereich bewegten. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass Pulvermischungen mit Mannitol als Träger, trotz seiner breiten Partikelgrößenverteilung und der unregelmäßigen und rauen Oberfläche, vergleichbare inhalierbare Fraktionen zur Lactose lieferten. Es ist möglich, dass durch die höhere Rauheit des Mannitols weniger Kontaktflächen geboten wurden, als bei der Lactose. Zudem wirkten geringere Anpresskräfte während des Mischens auf die Arzneistoffpartikel ein, wodurch diese anschließend leichter zu dispergieren waren. Dadurch wurde der Nachteil der größeren Unebenheiten des Mannitols, die Arzneistoffpartikel vor dem Luftstrom während der Inhalation schützen und verbergen können, kompensiert.

Insgesamt konnte mit der getroffenen repräsentativen Auswahl an unterschiedlichen Inhalatoren die prinzipielle Eignung des Mannitols als alternatives Trägermaterial gezeigt werden. Insbesondere die konzeptionelle Diversität der drei Trockenpulverinhalatoren erhöht die Aussagekraft für die aerodynamische Performance und macht einen Vergleich der beiden Träger valide. Des Weiteren dienen die in diesem Kapitel erlangten Erkenntnisse als Grundlage für weitere Versuche, in denen ebenfalls unterschiedliche Inhalatoren zum Einsatz kamen.

5.2.2 Einfluss der Flussrate

Neben den Parametern des Inhalators, wie innere Dimensionen, Widerstand und Dispergierwirkung, sind der Patient und dessen Inhalationsprofil weitere bedeutende Einflussfaktoren für die aerodynamische Performance. Laut Arzneibuch wird in der Monographie „Zubereitungen zur Inhalation“ ein Druckabfall von 4 kPa bei der aerodynamischen Prüfung von Zubereitungen zur Inhalation gefordert [33]. Diese Anforderung ist für ein reproduzierbares analytisches Messverfahren umsetzbar und notwendig, entspricht aber nicht der üblichen anwenderbedingten Variabilität [153]. Hieraus leitet sich die Vorgabe ab, dass Inhalatoren möglichst eine konstante FPF erzeugen sollen, die unabhängig vom Druckabfall und der damit korrespondierenden Flussrate sind. Um diesen Einfluss der Flussrate auf die aerodynamische Performance zu untersuchen, wurden exemplarisch der Novolizer® und der Easyhaler® ausgewählt und bei Flussraten von 20, 40, 60, 80 und 100 l/min getestet. Die standardmäßige Flussrate beträgt beim Novolizer® 78,3 l/min und beim Easyhaler® 45 l/min. Für beide Reservoir-Inhalatoren wurde daher der vorgeschriebene Druckabfall von 4 kPa in dieser Versuchsreihe unter- bzw. überschritten. In Abbildung 5-9 sind diese Veränderungen des Druckabfalls in Abhängigkeit von der Flussrate für beide Inhalatoren dargestellt.

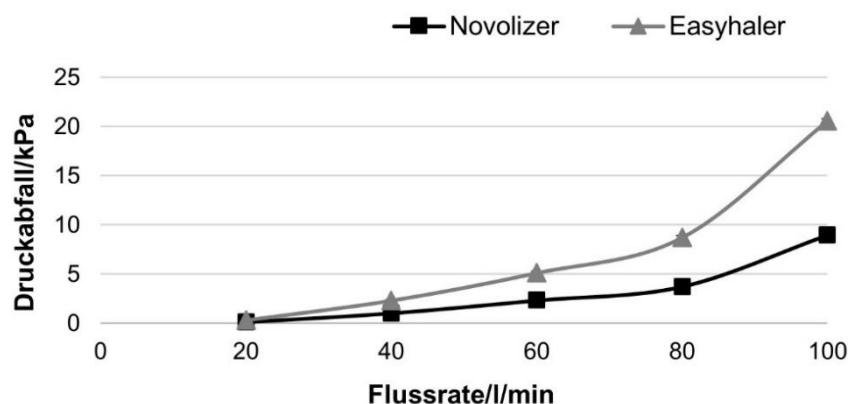


Abbildung 5-9: Druckabfall (kPa) in Abhängigkeit von der Flussrate für Novolizer® und Easyhaler®, n = 3

Bis zu einer Flussrate von 80 l/min verläuft der Anstieg des Druckabfalls annähernd linear ($R^2_{\text{Novolizer}}: 0,991$, $R^2_{\text{Easyhaler}}: 0,984$), danach steigt er exponentiell an. Demnach könnte man vermuten, dass die FPF zunächst genauso stetig ansteigen wird, weil damit ebenfalls die zur Verfügung stehende Separierungsenergie ansteigt und bei 100 l/min eine deutliche Steigerung zu erkennen sein müsste. Der Zusammenhang zwischen höheren Flussraten sowie einem dadurch steigendem Druckabfall und dem Anstieg der FPF wurde bereits von Vidgren et al. [121] und Ooi et al. [60] belegt. Letztere Gruppe schlussfolgerte, dass für den Anstieg der FPF nicht die erhöhte Kollisionsgeschwindigkeit der Trägerartikel verantwortlich sei, sondern die höhere Anzahl an Träger-Träger-Kollisionen.

Anhand der Ergebnisse der Impaktionsanalyse lässt sich erkennen, dass die Annahme einer ansteigenden FPF bei höheren Flussraten unter Verwendung des Novolizers® generell zutreffend war (Abbildung 5-10).

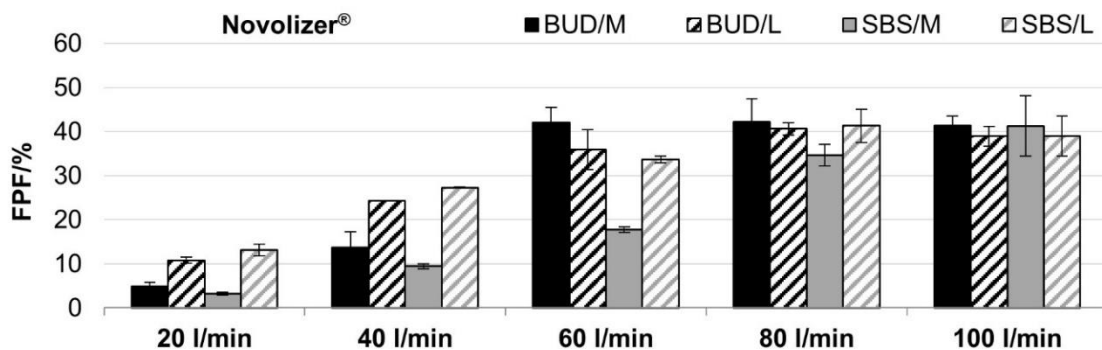


Abbildung 5-10: Feinpartikelfraktion (%) in Abhängigkeit von der Flussrate, Mannitol (M) bzw. Lactose (L) gemischt mit 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS), Inhalator Novolizer®, n = 3

Allerdings fällt jedoch auf, dass sich die beiden Träger nicht gleich verhielten. Bei der eher glatten Lactose war für beide Arzneistoffe ein eher linearer Anstieg zu erkennen, wohingegen der Anstieg der FPF beim Mannitol vielmehr sprunghaft erfolgte. Der größte Zuwachs fand zwischen 40 und 60 l/min für die BUD-Mischungen (plus 28 %) und zwischen 60 und 80 l/min für die SBS-Mischungen (plus 17 %) statt.

Erklärt werden kann dieses Verhalten durch die unterschiedlichen Morphologien und Oberflächenbeschaffenheiten der Materialien. Der raue Träger (Mannitol) zerstörte die Arzneistoffagglomerate während des Mischvorganges effektiver, woraus eine bessere Verteilung des Arzneistoffes auf der Oberfläche resultierte [63]. Aufgrund der Oberflächenrauheit und der damit verbunden mechanischen Verzahnung der Partikel musste dann jedoch eine gewisse Separierungsenergie (in diesem Fall eine Flussrate) aufgebracht werden, um die Arzneistoffpartikel abzulösen. Wurde diese erst einmal erreicht, gab es keine weiteren Veränderungen im Dispergierverhalten. Außerdem konnten sich die

Arzneistoffpartikel beim Mannitol auf einer sehr großen Oberfläche verteilen. Dies unterstützt das Vorhandensein von eher vereinzeltten Arzneistoffpartikeln und spricht gegen das Ausbilden von Agglomeraten [150]. Bei der Lactose hingegen führte die glatte und wesentlich geringere Oberfläche dazu, dass die Arzneistoffagglomerate während des Mischprozesses nicht genauso effektiv zerstört wurden. Im Zusammenspiel mit einer geringeren mechanischen Verzahnung durch die glattere Trägeroberfläche, ließen sich diese Agglomerate leichter ablösen, als es für Einzelpartikel der Fall gewesen wäre. Folglich wurden für die Lactosemischungen bei den niedrigen Flussraten höhere FPFen erreicht, weil aufgrund der glatteren Oberfläche und dem Vorhandensein von Agglomeraten eine geringere Separierungsenergie erforderlich war. Auch hier kam es anschließend bei höheren Flussraten zur Ausbildung eines Plateaus, dessen Höhe mit dem der Mannitolmischungen vergleichbar war. Bei 80 l/min gab es keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,06$) und auch eine weitere Erhöhung der Flussrate führte, entgegen der Erwartungen, zu keiner weiteren signifikanten Steigerung der FPF ($p > 0,19$). Dies spricht generell für ein sehr effektives Dispergierprinzip des Novolizers[®], welches jedoch erst ab einer Schwelle von 80 l/min flussratenunabhängig arbeitete. Die Hypothese der trägerabhängigen Arzneistoffdeagglomeration wird durch die im Allgemeinen kleineren MMAD-Werte der Mannitolmischungen unterstützt (Tabelle 5-5, signifikant kleiner für die BUD-Mannitolmischungen, $p < 0,02$).

Tabelle 5-5: MMAD (μm) in Abhängigkeit von der Flussrate, Mannitol (M) bzw. Lactose (L) gemischt mit 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS), Inhalator Novolizer[®], $n = 3$

Flussrate	BUD/M	BUD/L	SBS/M	SBS/L
20 l/min	3,34 \pm 0,03	3,64 \pm 0,04	2,62 \pm 0,07	2,78 \pm 0,09
40 l/min	2,61 \pm 0,12	2,75 \pm 0,01	2,26 \pm 0,00	2,15 \pm 0,02
60 l/min	2,08 \pm 0,08	2,56 \pm 0,09	2,12 \pm 0,02	2,05 \pm 0,02
80 l/min	2,10 \pm 0,07	2,30 \pm 0,05	1,85 \pm 0,01	1,93 \pm 0,03
100 l/min	1,88 \pm 0,02	2,07 \pm 0,09	1,76 \pm 0,04	1,78 \pm 0,45

Die Ergebnisse des Easyhalers[®] (Abbildung 5-11) fallen für die zwei untersuchten Träger genauso verschieden aus. Bei beiden stieg die FPF, in diesem Fall eher linear, an, blieb jedoch generell unter dem Niveau des Novolizers[®]. Der Vorteil lag nunmehr deutlich beim glatteren Träger, also der Lactose. Dieses Resultat findet im Dispergierverhalten des Easyhalers[®] seine Begründung. Der eher schwach turbulente Luftstrom des Easyhalers[®] [122] kann Arzneistoffpartikel von der glatten Lactoseoberfläche besser ablösen, als vom rauhen, mit vielen Einbuchtungen versehenen Mannitol. Zusätzlich erzeugt dieses Dispergierprinzip weniger Träger-Träger-Kollisionen. Anzumerken ist dennoch, dass es beim

Mannitol zu einer Verdreifachung (BUD-Mischungen) bzw. einer Verdopplung (SBS-Mischungen) der FPF bei höheren Flussraten kam, sodass sich hier ebenso eine höhere Flussrate positiv auswirkte. Bedingt durch die eher nadelförmige Morphologie des SBS können sich die Arzneistoffpartikel besser im Luftstrom ausrichten und führten zu höheren FPFen. Dieser Effekt wurde bereits im vorherigen Abschnitt (5.2.1) erläutert. Obgleich der Steigerung der FPF sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass eine FPF von knapp 10 % für eine insgesamt unzureichende Dispergierung der hier verwendeten Formulierung spricht und somit nicht für eine praxisrelevante Anwendung in Frage kommt.

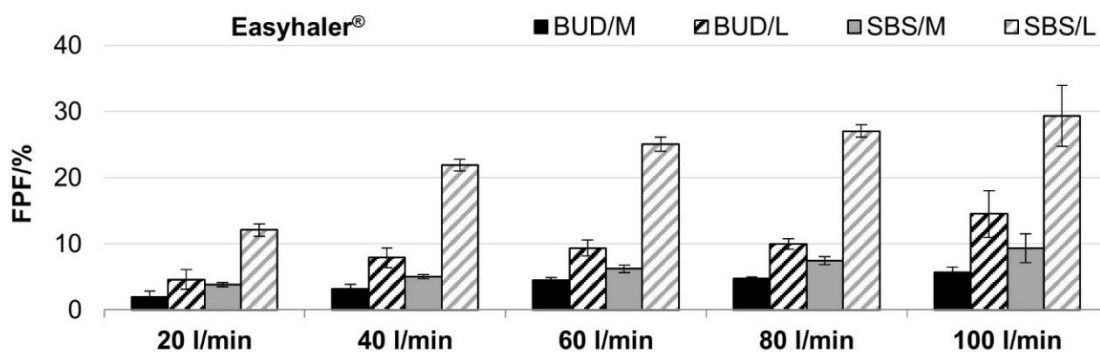


Abbildung 5-11: Feinpartikelfraktion (%) in Abhängigkeit von der Flussrate, Mannitol (M) bzw. Lactose (L) gemischt mit 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS), Inhalator Easyhaler®, n = 3

Weiterhin war ein Einfluss der Flussrate ebenso auf die abgegebene Dosis bzw. den Arzneistoffrückstand im Novolizer® vorhanden, denn der Inhalator wurde durch den Anstieg der Flussrate kräftiger von Luft durchströmt, wodurch das Pulver besser fluidisiert und abgelöst werden kann [60], weshalb weniger Pulverrückstände im Inhalator verbleiben konnten. Daraus folgte ein Anstieg der abgegebenen Dosis in Kombination mit einem sinkenden Rückstand im Novolizer® (siehe Tabelle 5-6).

Tabelle 5-6: Arzneistoffverlust (%) in Abhängigkeit von der Flussrate, Mannitol (M) bzw. Lactose (L) gemischt mit 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS), Inhalator Novolizer®, n = 3

Flussrate	BUD/M	BUD/L	SBS/M	SBS/L
20 l/min	16,9 ± 4,5	20,9 ± 2,4	9,1 ± 0,7	11,8 ± 2,1
40 l/min	14,2 ± 2,6	14,8 ± 2,0	7,6 ± 1,0	5,7 ± 0,9
60 l/min	11,2 ± 2,2	19,0 ± 4,4	6,8 ± 0,4	6,4 ± 1,3
80 l/min	9,6 ± 2,1	13,5 ± 3,1	7,4 ± 1,4	6,7 ± 1,2
100 l/min	12,0 ± 0,6	10,0 ± 0,4	5,7 ± 1,1	6,5 ± 1,7

Für den Easyhaler® blieb die abgegebene Dosis aufgrund des einfachen Inhalationskanals ohne Schikanen konstant, sodass hier ein generell niedrigerer Verlust an Pulver

angenommen werden kann. Wie bereits im vorherigen Abschnitt 5.2.1 erwähnt, konnte der abgeteilte, aber im Inhalator verbleibende Arzneistoffanteil (Verlust) im Easyhaler® nicht bestimmt werden.

Grundsätzlich beeinflusste die Flussrate, in Abhängigkeit vom verwendeten Inhalator, bei beiden Trägern die aerodynamische Performance. Auch wenn für keine Kombination eine konstante FPF über einen weiten Flussratenbereich erreicht werden konnte, so deuten die Ergebnisse auf ein strukturell unterschiedliches Verhalten beider Träger hin. Der Arzneistoff scheint sich besser auf der großen Oberfläche des Mannitols zu verteilen, während er auf der Lactose eher Agglomerate bildet. Dies führt zu unterschiedlichen Dispergiereigenschaften. Um eine unzureichende Dispergierung bei niedrigen Flussraten zu umgehen, wäre das Vorhandensein einer festgelegten Auslöseschwelle im Inhalator, in Form einer Mindestflussrate, die während der Inhalation überwunden werden muss, eine Möglichkeit konstante FPFen mit dem Mannitol zu erreichen.

5.2.3 Einfluss der Arzneistoffkonzentration

Nachdem in den beiden vorherigen Unterkapiteln Einflussfaktoren bezüglich des Inhalators näher betrachtet wurden, wird im folgenden Unterkapitel der Einfluss der Arzneistoffkonzentration auf das pulverrheologische und aerodynamische Verhalten der Pulvermischungen untersucht. Typischerweise liegt der Arzneistoffgehalt in einer interaktiven Mischung zur Inhalation zwischen 0,1 und 4 % [154]. Um sowohl die gängigen Konzentrationsbereiche abzudecken, aber zusätzlich auch die Beladungskapazitäten beider Träger möglichst auszureizen, wurden je Träger und Arzneistoff (BUD bzw. SBS) zehn Mischungen mit Arzneistoffkonzentrationen zwischen 0,1 und 50 % hergestellt.

Mögliche Beobachtungen, die für diese Versuchsreihe erwartet wurden, sind zum einen eine Verschlechterung der Fließfähigkeit mit zunehmendem Arzneistoffanteil, da der Anteil an mikronisierten Partikeln ansteigt und damit den positiven Einfluss der großen Trägerpartikel auf die Fließfähigkeit wiederum minimiert. Zum anderen wäre in Bezug auf die aerodynamische Performance denkbar, dass, umso mehr Wirkstoff auf dem Träger vorhanden ist, die Trägeroberfläche zunehmend belegt wird und somit energiereichere Bereiche abgedeckt werden sowie der Arzneistoff auch an energieärmeren Bereichen bindet [86]. Dadurch lässt sich der Arzneistoff insgesamt besser aerosolisieren und folglich steigt die FPF an. Dieses Verhalten ist typisch für trägerbasierte Mischungen. Ein sehr geringer Anteil an Arzneistoff (< 1 %) zeigt meist ein sehr festes Anhaften am Träger [155], daher werden gelegentlich Feinanteile (typischerweise feiner Hilfsstoff) zugemischt, um die Stellen höchster Adhäsion bereits abzusättigen. Diese Rolle nimmt an dieser Stelle der Arzneistoff selber ein, wodurch bei höheren Arzneistoffkonzentrationen die Dispergierung erleichtert werden kann. Ein erhöhter Arzneistoffanteil, und damit ein erhöhter Feinanteil innerhalb der

Mischung, kann sich jedoch auch negativ auf die Performance auswirken. Da nun ebenso die energieärmeren Bereiche abgedeckt werden und sich dadurch mehr ungebundene Arzneistoffpartikel in der Mischung befinden, kann es zu einer Ausbildung von Arzneistoffagglomeraten kommen, die sich gegebenenfalls, aufgrund ihrer hohen Kohäsion, schwieriger dispergieren lassen und damit zu einer reduzierten FPF führen können [150]. Außerdem können sie zu einer Segregation innerhalb der Mischung führen und damit die Homogenität, gleichmäßige Dosierung und Stabilität der Mischung negativ beeinflussen [6]; dieser Aspekt wird ausführlich in Kapitel 5.3.2 im Kontext der mechanischen Stabilität der Pulvermischungen betrachtet. Arzneistoffagglomerate können aber auch einen positiven Einfluss haben, solange sie trägergebunden vorliegen. Die Agglomerate weisen eine höhere Masse als Einzelpartikel auf und können sich daher leichter vom Trägerpartikel ablösen. Sie sind aber aufgrund ihrer geringen Dichte (interpartikuläre Hohlräume) und ihrem somit vergleichsweise kleinem aerodynamischen Durchmesser oftmals immer noch in der Lage dem Luftstrom zu folgen und in die Lunge zu gelangen [88]. Somit können sie zur Erhöhung der FPF beitragen. Grundsätzlich sind diese Erwartungen für beide Träger anzunehmen, dennoch werden Unterschiede in der Ausprägung der Effekte und der Konzentration, ab der sie einsetzen, erkennbar sein. Zu vermuten ist, dass das sehr raue und mit vielen Vertiefungen versehene Mannitol eine höhere Arzneistoffbeladung ermöglicht, ehe eine Verschlechterung im Fließ- und Dosierverhalten sichtbar wird, weil eben diese Vertiefungen zunächst aufgefüllt werden, bevor es zur Bildung von Agglomeraten kommt [150]. Weiterhin liegt die Vermutung nahe, bedingt durch die große Oberfläche des Mannitols, dass die FPF bis zu einer gewissen Arzneistoffkonzentration stagnieren wird, weil die weiteren Arzneistoffpartikel ebenso fest am Träger adhären sowie mehr Wirkstoffpartikel notwendig sind, um die Stellen höchster Adhäsion abzusättigen. Die eher glatte Lactose, mit ihren wenigen Unebenheiten, reagiert vermutlich empfindlicher und bereits bei geringeren Konzentrationen auf eine Erhöhung der Beladung.

5.2.3.1 Mischungsgüte und Wiederfindung

Bei der Herstellung von interaktiven Pulvermischungen ist der Mischvorgang von Arzneistoff und Träger ein entscheidender und herausfordernder Prozessschritt. Hierbei müssen Arzneistoffagglomerate aufgebrochen und die Partikel anschließend gleichmäßig auf der Trägeroberfläche verteilt werden. Dabei ist es wichtig, dass zwischen der Adhäsion des Arzneistoffes am Träger und seiner Fähigkeit wieder dispergiert zu werden ein Gleichgewicht herrscht. Dadurch entstehen zum einen stabile Mischungen, bei denen es während Transport- oder Abfüllprozessen nicht zur Entmischung kommt, zum anderen ist der Arzneistoff aber nicht all zu fest am Träger gebunden, sodass sich ein Großteil während des Inhalationsmanövers ablösen und in die Lunge gelangen kann [47].

Für die Versuchsreihe in diesem Unterkapitel wurden insgesamt 40 Mischungen hergestellt und untersucht. Anhand dieser Anzahl war es möglich einen Trend in Bezug auf Mischungsgüte und Wiederfindung abzuleiten. 36 von 40 Mischungen wiesen eine RSA unter 3 % (Abbildung 5-12) und eine Wiederfindung über 90 % auf (Abbildung 5-13), damit entsprachen sie den gesetzten Anforderungen (vergleiche hierzu Kapitel 4.1.2). Hinsichtlich der RSA zeigten drei von vier Mischungen mit 50 % Arzneistoffanteil eine RSA zwischen 3,4 und 4,8 % auf. Die Werte lagen allerdings immer noch unter 5 %, ein Wert, der auch in anderen Forschungsgruppen als Akzeptanzkriterium genannt wird [66,155], sodass diese Mischungen ebenfalls eine ausreichende Homogenität erreichten und das Mischverfahren als geeignet angesehen wurde.

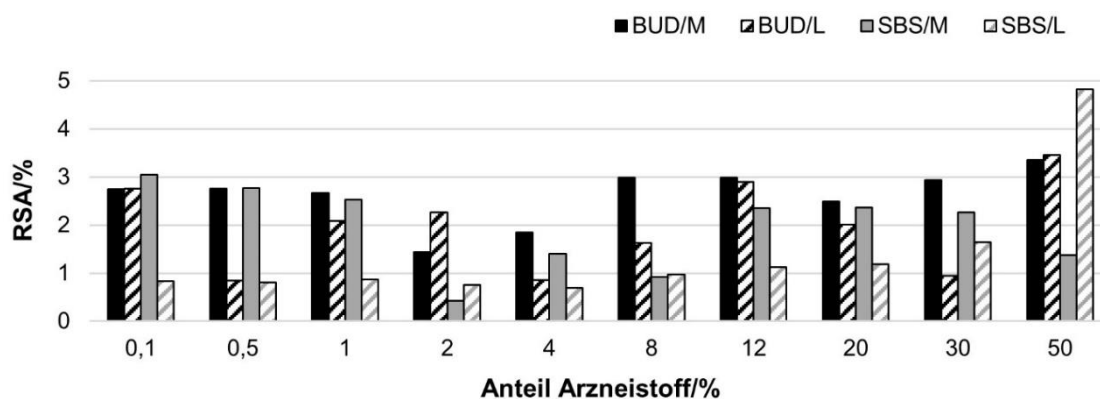


Abbildung 5-12: Relative Standardabweichung (%) aller Pulvermischungen mit Mannitol (M) bzw. Lactose (L) als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoff und Arzneistoffkonzentration, n = 10

Von allen zehn Mischungen einer Arzneistoff-Träger-Kombination wurde die durchschnittliche RSA berechnet (Tabelle 5-7). Dabei fiel auf, dass die SBS-Mischungen, unabhängig vom Träger, tendenziell kleinere RSA hatten, als die Mischungen mit BUD.

Tabelle 5-7: Durchschnittliche RSA (%) \pm SA von zehn Mischungen in Abhängigkeit von Arzneistoff und Träger

Arzneistoff	Mannitol	Lactose
BUD	2,6 \pm 0,6	2,0 \pm 0,9
SBS	1,9 \pm 0,9	1,4 \pm 1,2

Dieser Effekt kann wieder anhand der CAB-Werte (cohesive adhesive balance-Werte) erklärt werden. Laut Begat et al. liegt der CAB-Wert von SBS bei $1,00 \pm 0,08$ und für BUD bei $31,76 \pm 1,53$ [58]. Damit ist BUD das deutlich kohäsivere Material, bei dem das Aufbrechen der Agglomerate und anschließende homogene Verteilen schwieriger ist, weshalb es somit zu einer schlechteren Mischungsgüte neigt. Weiterhin kann diese hohe Kohäsionskraft auch

in Bezug auf eine mechanische Stabilität der Mischungen Nachteile haben, da BUD-Partikel schlechter am Träger adhäreren, als SBS-Partikel.

Der Vergleich der beiden Trägermaterialien ließ für die Mannitolmischungen durchschnittlich minimal höhere RSA erkennen. Die damit im Vergleich zur Lactose tendenziell schlechtere Mischungsgüte kann auf die breitere Partikelgrößenverteilung und die geringere Schüttdichte zurückgeführt werden, was sich während des Mischprozesses als nachteilig erweisen kann (vergleiche Kapitel 5.1.2.1 und 5.1.2.3). Dennoch ist festzuhalten, dass genauso das raue und unebene Mannitol Mischungen mit einer RSA < 3 % erzielte, die demzufolge ebenso homogen waren.

Vier der 40 Mischungen zeigten eine Wiederfindung zwischen 88,0 und 89,5 % auf und lagen damit unterhalb der Anforderung von 90 %. Aus Abbildung 5-13 ist ersichtlich, dass es sich dabei um Mischungen mit einem Arzneistoffgehalt von über 12 % handelte und es ausschließlich die Lactosemischungen betraf. An dieser Stelle erwies sich die glattere Oberfläche als nachteilig, da sie weniger Arzneistoff binden konnte und mehr an den Wandungen des Mischgefäßes hängen blieb und damit verloren ging. Die große Mannitoloberfläche konnte den Arzneistoff besser halten und erreichte, besonders bei den höheren Arzneistoffkonzentrationen (> 12 %), bessere Wiederfindungen.

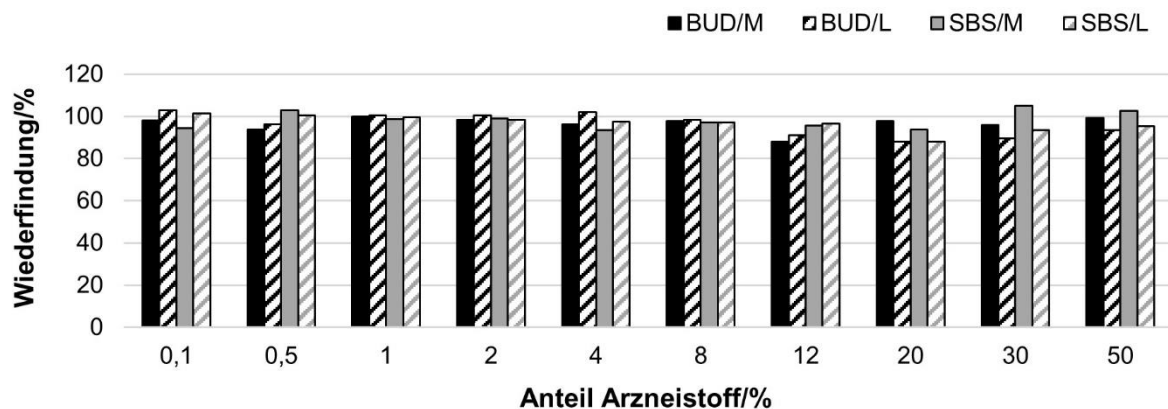


Abbildung 5-13: Wiederfindung (%) aller Pulvermischungen mit Mannitol (M) bzw. Lactose (L) als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoff und Arzneistoffkonzentration, n = 10

5.2.3.2 Visuelle Beurteilung der Mischungen

Aus den Ergebnissen der Wiederfindung ließ sich bereits annehmen, dass bei Arzneistoffkonzentrationen über 12 % die vergleichsweise große Oberfläche des Mannitols von Vorteil zu sein scheint. In Abbildung 5-14 und Abbildung 5-15 sind exemplarisch sechs REM-Aufnahmen von Mannitol- bzw. Lactosemischungen mit unterschiedlichen SBS-Konzentrationen dargestellt, welche diese Hypothese stützen. Bereits ab einer

Arzneistoffkonzentration von 2 % liegen vereinzelte, nicht-trägergebundene SBS-Partikel neben der Lactose vor. Dies tritt beim Mannitol erst bei 4 bis 8 % auf.

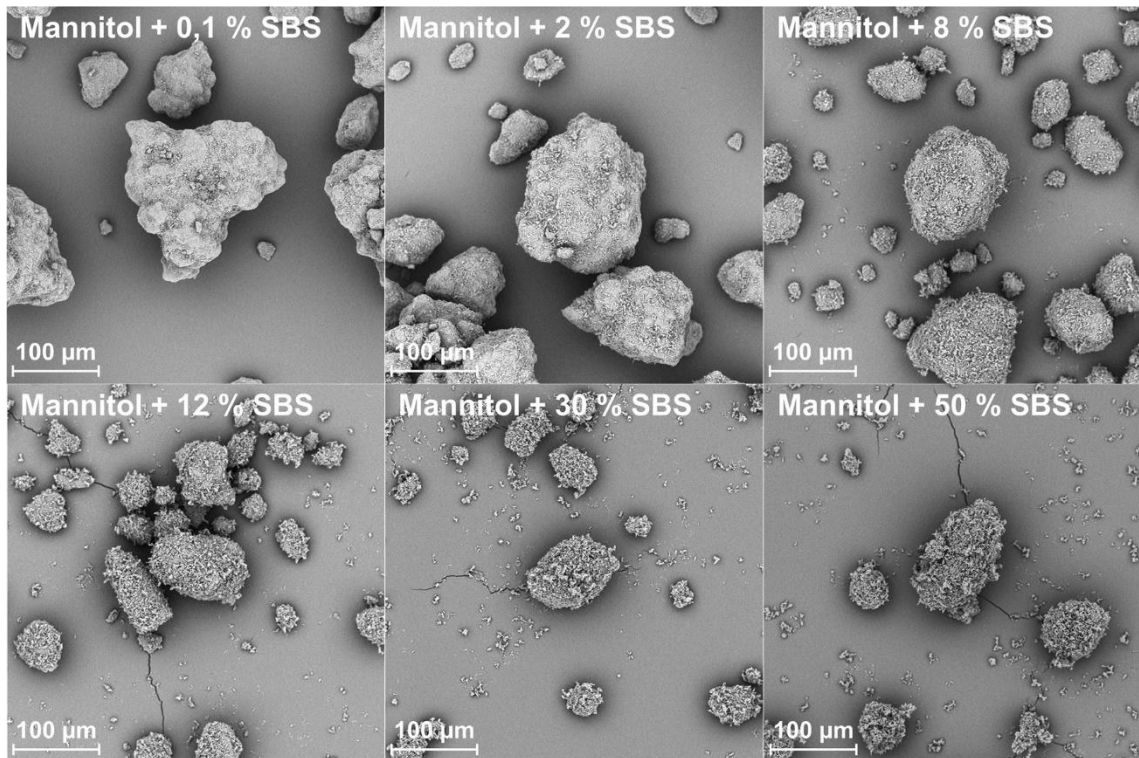


Abbildung 5-14: REM-Aufnahme von Mannitolmischungen mit 0,1; 2; 8; 12; 30 und 50 % SBS, 500fache Vergrößerung

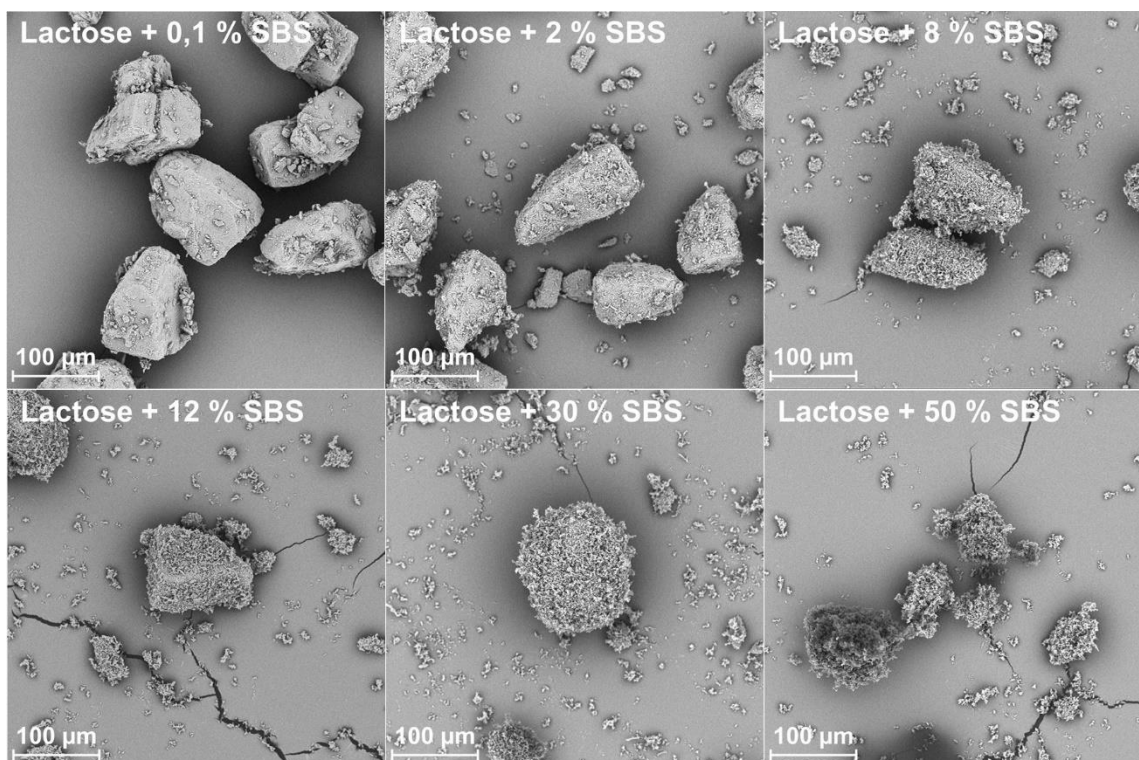


Abbildung 5-15: REM-Aufnahme von Lactosemischungen mit 0,1; 2; 8; 12; 30 und 50 % SBS, 500fache Vergrößerung

Bis 12 % adhären die SBS-Partikel weiterhin als Monoschicht auf dem Mannitol und formen erst danach SBS-Mehrschichten aus. Dabei ist der Anteil an freien SBS-Partikeln im Vergleich zu den Lactosemischungen deutlich geringer. Für diese ist nämlich bereits ab 8 % SBS die Ausbildung von SBS-Mehrschichten zu erkennen. Zusätzlich nimmt der Anteil an nicht-trägergebundenen einzelnen SBS-Partikeln sowie auch an SBS-Agglomeraten zu. Durch Abscheidungen an den Mischgefäßwandungen haben die nicht am Träger adhärenen Arzneistoffanteile wahrscheinlich zu einer niedrigeren Wiederfindung beigetragen. Mittels dieser Abbildungen wurde somit die höhere Beladungskapazität des Mannitols für Arzneistoffe visualisiert und es bestätigte sich die Annahme, dass eine kleinere Oberfläche schneller abgesättigt wird, wodurch insgesamt weniger Arzneistoff am Träger adhären kann.

Dennoch birgt die sehr raue und unebene Oberfläche weiterhin den möglichen Nachteil, dass bei einer sehr geringen Arzneistoffkonzentration die wenigen Arzneistoffpartikel in den Vertiefungen zurückgehalten und vor den Dispergierkräften geschützt werden, sodass sie sich nachteilig auf die FPF auswirken könnte.

Für die BUD-Mischungen ergaben sich ähnliche Beobachtungen (Abbildung 5-16).

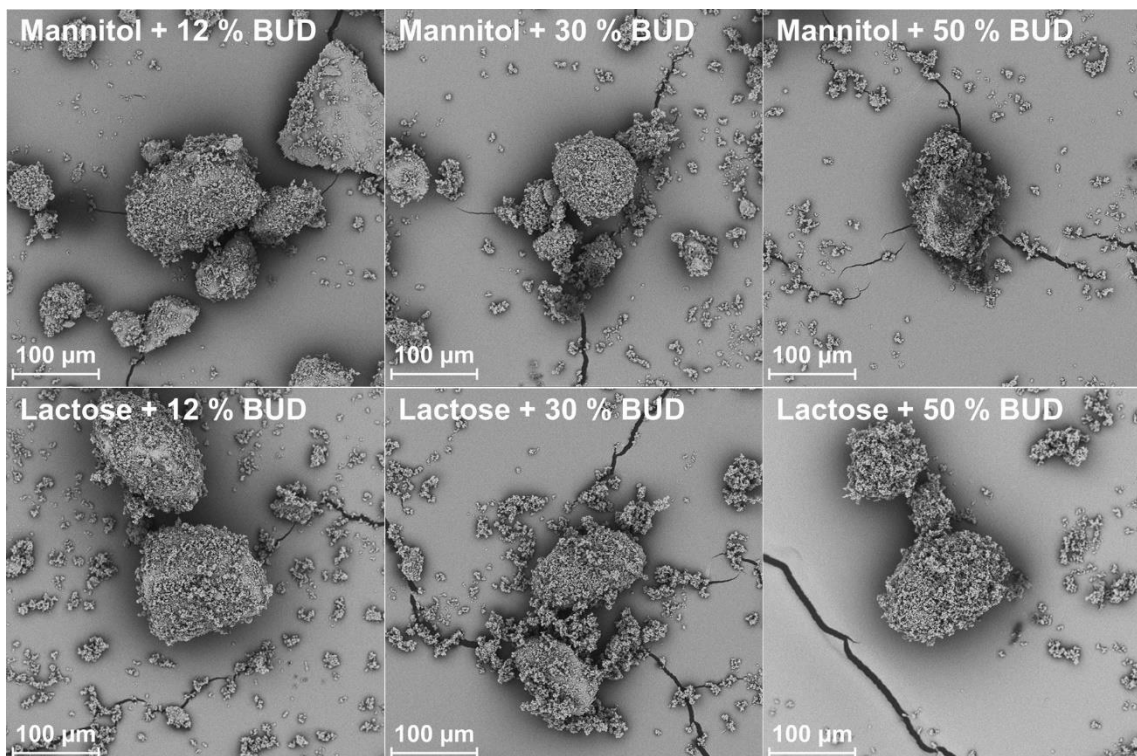


Abbildung 5-16: REM-Aufnahme von Mannitol- und Lactosemischungen mit 12, 30 und 50 % BUD, 500fache Vergrößerung

Die Absättigung des Trägers sowie die Ausbildung von BUD-Mehrschichten traten bei der Lactose bei geringeren Konzentrationen auf, als beim Mannitol. Auffallend war aber, dass

anstelle von vielen einzelnen Arzneistoffpartikeln vermehrt BUD-Agglomerate vorkamen. Durch die geringere Beladungskapazität war dies insbesondere bei den Lactosebildern zu erkennen. Dieser Effekt ist abermals durch die höhere Kohäsion, im Vergleich zum SBS, zu erklären [58].

Zusammenfassend deuten die REM-Aufnahmen darauf hin, dass über den breiten Konzentrationsbereich früher eine Verschlechterung der Fließfähigkeit bei den Lactosemischungen einsetzen wird, da hier ein visuell höherer Anteil an freien Arzneistoffpartikeln bzw. -agglomeraten vorlag. Vergleichbare Beobachtungen wurden auch bereits von Rudén et al. gemacht [156]. Daraus kann, je nach Abfüllverfahren, eine ungleichmäßigere Dosierung folgen [157]. Je mehr Arzneistoffpartikel ungebunden in den jeweiligen Mischungen vorliegen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Segregation und demzufolge auch der Entmischung. Dies limitiert den Träger in seiner Einsetzbarkeit.

5.2.3.3 Fließfähigkeit

Aus Kapitel 5.1.2.4 ist bekannt, dass beide Träger als frei fließend kategorisiert werden können ($ff_c > 10$). Durch die Zugabe von mikronisiertem Arzneistoff müsste sich diese sehr gute Fließfähigkeit für alle Träger-Arzneistoff-Kombinationen mit steigendem Arzneistoffanteil kontinuierlich verschlechtern, da die Kohäsionskräfte innerhalb der Pulvermischungen ansteigen.

Dies bestätigte sich in den vorgenommenen Scherzellmessungen (Abbildung 5-17 oben). Jedoch sind im Detail betrachtet auch hier Unterschiede ersichtlich. So blieben die Lactosemischungen und die SBS-Mannitolmischung bis 4 % frei fließend, die BUD-Mannitolmischung hingegen bis 12 %. Eine Begründung dafür könnten die geringeren Wechselwirkungen zwischen dem hydrophoben BUD und dem hydrophilen Mannitol sein [89], wohingegen das hydrophile SBS stärkere Wechselwirkungen eingehen kann. Weitere Argumente für den Unterschied zwischen Mannitol und Lactose lieferten die im vorherigen Kapitel gezeigten REM-Aufnahmen, welche die frühere Trägerabsättigung und die Ausbildung von Arzneistoffmehrschichten auf der Lactose belegten. Beides wirkt sich negativ auf das Fließverhalten aus. Zum einen durch den höheren Anteil an ungebundenen Arzneistoffpartikeln und zum anderen durch die veränderten Oberflächeneigenschaften des mit Arzneistoff überladenen Trägers (90).

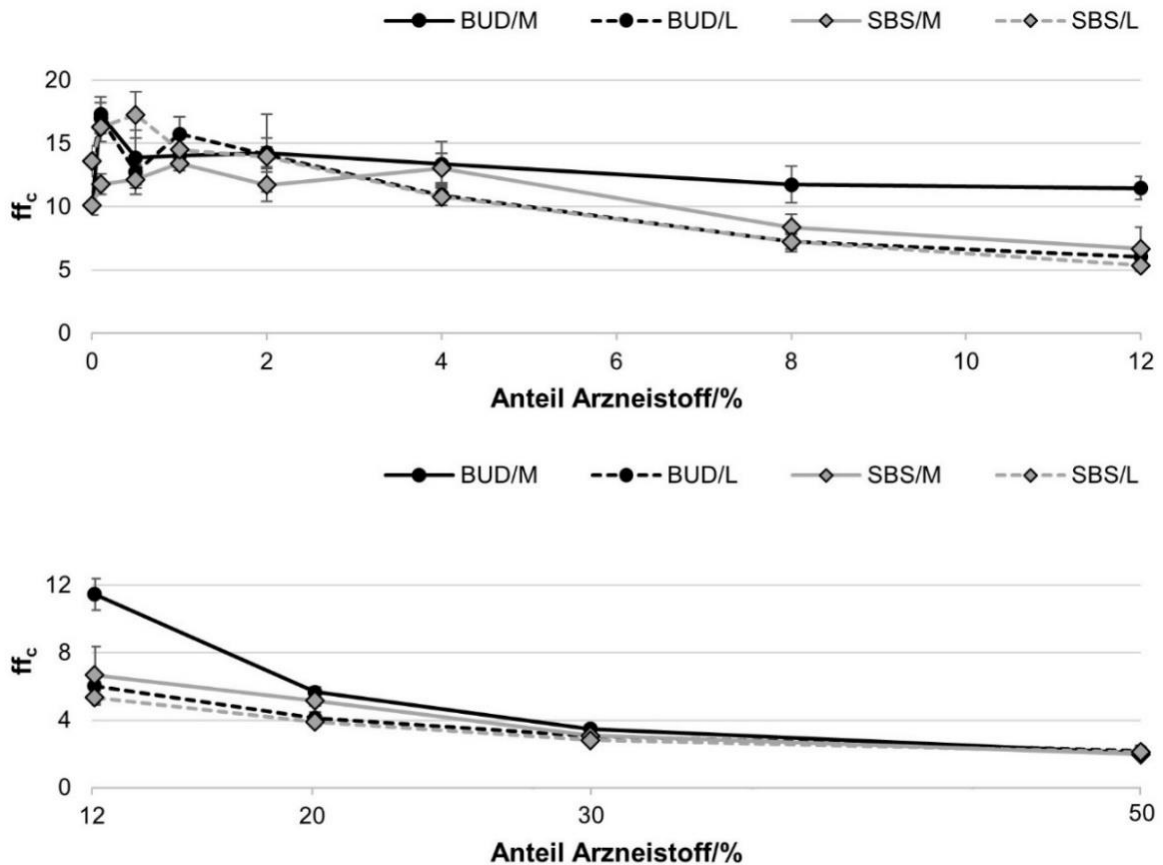


Abbildung 5-17: ff_c -Werte von Mannitol (M) bzw. Lactose (L) und aller Pulvermischungen mit M und L als Träger in Abhängigkeit von Arzneistoff und Arzneistoffkonzentration; oben von 0 bis 12 % Arzneistoff; unten von 12 bis 50 % Arzneistoff, y-Achsen unterschiedlich skaliert, $n = 3$

Gemäß den Erwartungen waren die Mannitolmischungen bis zu einer hohen Arzneistoffzugabe von 20 % leicht fließend (ff_c zwischen 4 und 10, Abbildung 5-17 unten) und zeigten erst ab 30 % Arzneistoffzugabe ein kohäsives Fließverhalten ($ff_c < 4$). Die Lactosemischungen lieferten in diesem Konzentrationsbereich jedoch vergleichbare Ergebnisse, wobei bereits ab 20 % die Kategorie des kohäsiven Fließverhaltens erreicht wurde.

Insgesamt ließ sich anhand der Ergebnisse feststellen, dass sowohl die Art des Arzneistoffes, als auch dessen Anteil die Fließfähigkeit einer interaktiven Pulvermischung beeinflussen. Des Weiteren wiesen die Mannitolmischungen ein leicht besseres Fließverhalten auf. Dennoch demonstrierten beide Träger über einen sehr großen Konzentrationsbereich eine gute Fließfähigkeit. Daran anknüpfend wird für beide Träger eine weitestgehend gleichmäßige und vergleichbare Dosierfähigkeit angenommen [157].

5.2.3.4 Dosierfähigkeit

Von jeder Pulvermischung wurden zehn abgeteilte Massen mit zwei unterschiedlichen Verfahren ermittelt (siehe Kapitel 4.2.11). Mithilfe des Novolizers® wurde die Dosierfähigkeit aus einem Reservoir-Inhalator überprüft und durch das Abfüllen mit der Drum TT die Dosierung in eine Kapsel simuliert. Beide Verfahren basieren auf einem volumetrischen Dosierprinzip, so gibt beim Novolizer® der Dosierschlitten das abzuteilende Volumen vor und bei der Drum TT die Dosierbohrung. Aus Kapitel 5.1.2.3 ist bekannt, dass sich beide Träger wesentlich in der Schüttdichte unterscheiden (Lactose hat eine um 30 % höhere Schüttdichte als Mannitol). Infolgedessen werden die abgeteilten Massen der Lactosemischungen höher sein. Außerdem wird mit zunehmendem Arzneistoffanteil die abgeteilte Masse unterschiedlich beeinflusst. Die prägnanten Gegensätze in der Oberflächenmorphologie der Träger sollten sich hierbei unterschiedlich stark auf die Effekte auswirken. Prinzipiell steigt mit zunehmender Arzneistoffbeladung zunächst die Dichte und damit die abgeteilte Masse an, weil Vertiefungen und Unebenheiten der Träger aufgefüllt werden, wodurch das Volumen gleich bleibt, aber die Masse zunimmt. Eine weitere Zugabe von Arzneistoff sättigt die Trägeroberfläche komplett ab. Es können sich mehrschichtige Arzneistofflagen auf dem Träger bilden und zusätzlich Arzneistoffagglomerate formieren. Durch diese Effekte sinkt die Dichte der Pulvermischung wieder ab und folglich auch die abgeteilte Masse [150]. Wie den REM-Aufnahmen (Abbildung 5-14 bis Abbildung 5-16) zu entnehmen ist, konnte Mannitol mehr Arzneistoff in seinen Vertiefungen und Unebenheiten aufnehmen als die eher ebene Lactose, sodass zum einen ein längerer Anstieg der abgeteilten Masse und zum anderen ein geringerer Abfall zu erwarten wäre.

Die Resultate aus dem Novolizer® entsprachen den vorausgegangenen Vermutungen. Alle Mischungen erzielten eine RSA < 9,1 % und entsprachen damit gänzlich den Anforderungen (RSA < 15 %). Unabhängig von Arzneistoff und Trägermaterial ließen sie sich, aufgrund ihres guten Fließverhaltens, sehr gleichmäßig mit dem Novolizer® dosieren. Nur die 50 % SBS-Lactosemischung wich mit einer RSA von 29,4 % deutlich ab und entsprach keiner gleichförmigen Dosierung.

Im Gegensatz zur prinzipiellen Dosierfähigkeit, zeigte sich ein deutlicher Einfluss auf die jeweils mittleren abgeteilten Massen (Abbildung 5-18). Für die Lactosemischungen sank die abgeteilte Masse höchst signifikant ($p < 0,001$) bereits nach 2 % Arzneistoffzugabe für beide Arzneistoffe. Im Kontrast dazu erniedrigte sie sich bei den Mannitolmischungen erst nach 12 % Arzneistoffzugabe hoch signifikant ($p < 0,002$) für SBS und höchst signifikant ($p < 0,001$) für BUD. Durch diesen späteren Abfall waren die abgeteilten Massen der Mannitolmischungen anfangs über einen längeren Konzentrationsbereich konstant bzw. stiegen nur minimal an.

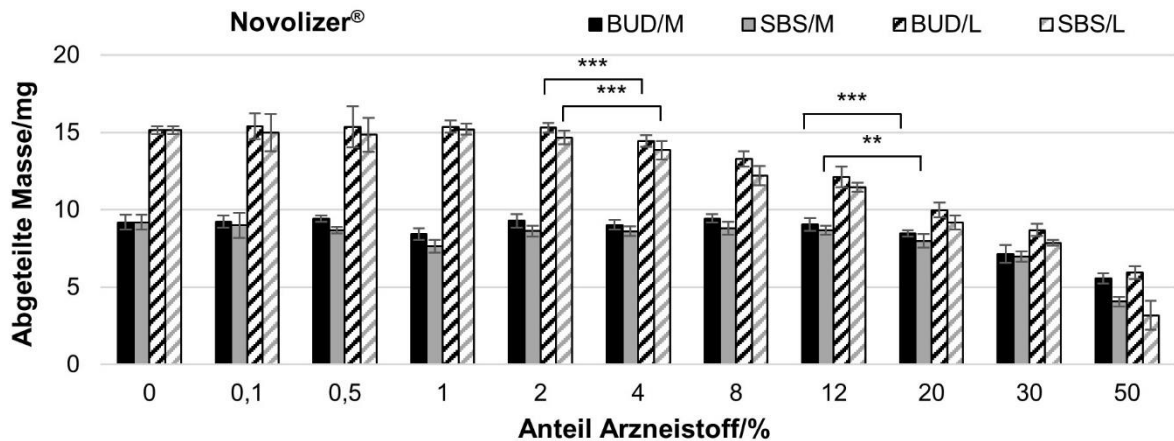


Abbildung 5-18: Abgeteilte Masse (mg) aller Pulvermischungen mit Mannitol (M) bzw. Lactose (L) als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoff und Arzneistoffkonzentration, getestet mit dem **Novolizer®**, inkl. Kennzeichnung des Signifikanzniveaus, n = 10

Ein weiterer Punkt, der den enormen Unterschied der Morphologie zwischen den beiden Materialien bemerkbar macht, ist die unterschiedliche Ausprägung der Massenminimierung im untersuchten Konzentrationsbereich. Die Differenz zwischen den abgeteilten Massen beider Träger verkleinerte sich kontinuierlich, bis sie sich bei 50 % Arzneistoffzugabe angeglichen hatte. Im Einzelnen betrachtet minimierte sich die abgeteilte Masse der Mannitolmischungen bei einer Arzneistoffzugabe von 30 % um fast ein Viertel der Ausgangsmasse, bei den Lactosemischungen sogar um knapp die Hälfte. Die Zugabe von weiteren 20 % Arzneistoff ließ diese Minimierung jeweils um fast das Doppelte ansteigen (Tabelle 5-8).

Tabelle 5-8: Mittlere Masseminimierung (%) der abgeteilten Massen des Novolizers® im Vergleich zum Trägermaterial für alle Arzneistoff-Träger-Kombinationen

Massenminimierung bei	Mannitol		Lactose	
	<i>BUD</i>	<i>SBS</i>	<i>BUD</i>	<i>SBS</i>
30 %	22 %	24 %	43 %	48 %
50 %	39 %	56 %	61 %	79 %

In Bezug auf die inhalative Produktentwicklung sind diese Ergebnisse als nachteilig anzusehen. Eine Abnahme der Masse bei volumetrischer Dosierung war zu erwarten, jedoch ist eine Reduzierung um 50 % und darüber hinaus für eine mögliche Applikation von höheren Arzneistoffdosen hinderlich. Die geringer werdende abgeteilte Masse wirkt der Arzneistoffzugabe entgegen und führt dazu, dass sich trotz höherer Konzentrationen die insgesamt abgegebene Dosis nicht weiter erhöht.

Generell waren ähnliche Ergebnisse bezüglich der abgeteilten Masse bei der Abfüllung mit der Drum TT zu erkennen. Aufgrund des angelegten Unterdrucks verschob sich der Effekt, dass die abgeteilte Masse zunächst ansteigt und nach Absättigung des Trägers und der Bildung von Agglomeraten wieder absinkt, zu höheren Arzneistoffkonzentrationen (Abbildung 5-19).

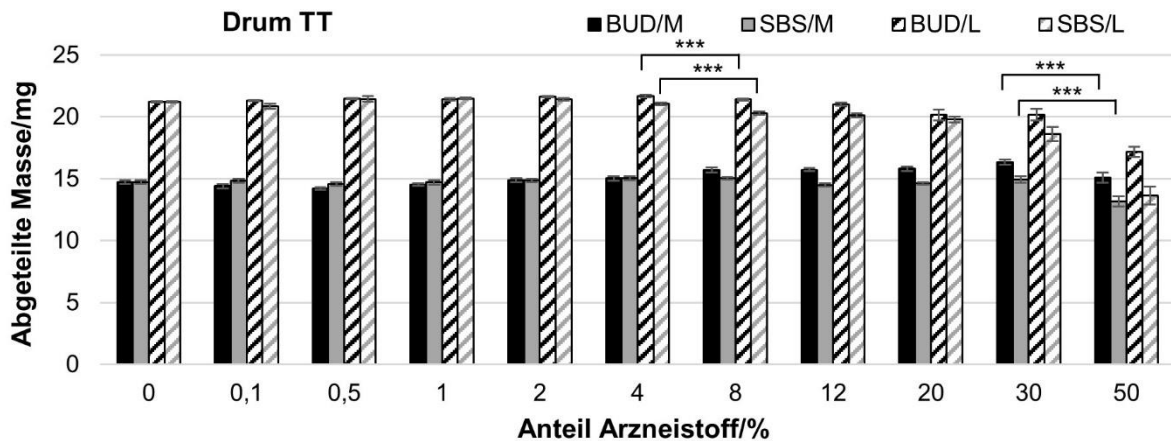


Abbildung 5-19: Abgeteilte Masse (mg) aller Pulvermischungen mit Mannitol (M) bzw. Lactose (L) als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoff und Arzneistoffkonzentration, getestet mit der **Drum TT**, inkl. Kennzeichnung des Signifikanzniveaus, n = 10

Der Unterdruck von 300 mbar komprimierte das Pulver geringfügig, wodurch kleinere Unterschiede in der Pulverdichte ausgeglichen wurden. Bei den Lactosemischungen nahm die abgeteilte Masse, unabhängig vom Arzneistoff, nach 4 % höchst signifikant ab und verringerte sich danach stetig. Bei den Mannitolmischungen trat diese Abnahme erst nach einer Arzneistoffzugabe von 30 % ein, ebenfalls unabhängig vom Arzneistoff. Einmal mehr zeigt dieses Verhalten, dass die Beladungskapazität des Mannitols aufgrund der rauen Oberfläche viel größer ist, als die der Lactose. Verglichen mit den Dosierversuchen mittels des Novolizers® war die Reduktion der abgeteilten Masse, über den gesamten Konzentrationsbereich betrachtet, erheblich geringer. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass mittels der Drum TT und dem integrierten Rührer auch schlechter nachfließende Pulver zur Dosierbohrung geführt werden sowie Schüttdichteunterschiede durch den angelegten Unterdruck teilweise ausgeglichen werden können.

Hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Dosierung erfüllten die Mannitolmischungen bis einschließlich 30 % Arzneistoffzugabe die Anforderungen einer sehr guten Dosierfähigkeit (RSA < 2 %). Bei 50 % Arzneistoffzugabe betrug die RSA 2,8 % für BUD und 3,0 % für SBS. Diese Ergebnisse sprechen ebenso für eine gute und gleichmäßige Dosierfähigkeit. Im Vergleich dazu kamen die Lactosemischungen nur bis zu einem Anteil von 12 % für BUD und 20 % für SBS der Bedingung für eine sehr gute Dosierfähigkeit nach. Insgesamt waren

aber auch hier alle berechneten $RSA < 10\%$ ($RSA_{BUD} < 2,4\%$, $RSA_{SBS} < 5,4\%$) und entsprachen somit einer gleichmäßigen Abfüllung trotz des hohen Arzneistoffanteiles.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass Mannitol über einen weiteren Konzentrationsbereich als Lactose gleichbleibende abgeteilte Massen mit einer geringen Variabilität bei der Dosierung aufwies.

5.2.3.5 Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Die gleichmäßige Dosierfähigkeit der abgeteilten Masse ist eine wesentliche Voraussetzung und gleichzeitig ein guter Indikator für die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis bezogen auf den Wirkstoff. Damit wird sichergestellt, dass es nicht zu Dosierungenauigkeiten kommt und jeder Patient zu jeder Zeit die gleiche Dosis inhalieren kann. Im Vergleich zur Dosierfähigkeit wird diesmal nicht die einzelne abgeteilte Pulvermasse ausgewogen, sondern der Wirkstoffgehalt einer abgegebenen Dosis analysiert. Dabei liegt ein weiterer wesentlicher Unterschied der beiden Methoden darin, dass diesmal die Homogenität der Pulvermischung ein entscheidender Faktor ist.

Aus dem vorherigen Kapitel war für beide Träger ersichtlich, dass eine gleichmäßige Dosierung mit dem Novolizer[®], in Bezug auf die abgeteilte Masse, grundsätzlich möglich war. In diesem Unterkapitel werden die Mischungen einerseits mithilfe dieses Reservoir-Inhalators getestet, um auch hier wieder den Einfluss der Dichteveränderung zu evaluieren, insbesondere in Bezug auf die Linearität der abgegebenen Dosis in Abhängigkeit zur Arzneistoffkonzentration. Andererseits wurde der Cyclohaler[®] verwendet, um diesen Dichteinfluss ausschließen zu können, weil bei jeder Kapsel manuell $10,0 \pm 0,5$ mg Pulvermischung eingewogen wurden. Ein linearer Anstieg der abgegebenen Dosis ($R^2 > 0,99$) wird daher für den Cyclohaler[®] über den gesamten Konzentrationsbereich erwartet, jedoch nicht für den Novolizer[®]. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass, durch die geringe Einwaagetoleranz von $\pm 5\%$ beim Cyclohaler[®], alle zehn abgegebenen Dosen dem Akzeptanzkriterium der Gleichförmigkeit entsprechen ($\pm 25\%$ vom Mittelwert), unabhängig vom Träger oder Arzneistoff.

Dargestellt werden die Ergebnisse in Form eines Boxplots. Dabei werden allerdings nicht alle Messwerte einzeln aufgeführt, wodurch kein Trend innerhalb der zehn Messwerte zu erkennen ist. Dieser Informationsverlust wird jedoch für eine bessere Übersichtlichkeit und anschaulicheren Darstellung der Variabilität akzeptiert. Weiterhin ist anzumerken, dass Messwerte, die nicht innerhalb des 1,5fachen Interquartilenabstandes liegen, als Punkte und damit als mögliche Ausreißer abgebildet sind. Dies kommt aber auch durch eine sehr geringe Streuung innerhalb der Werte zustande. Befinden sich alle Punkte innerhalb der

Grenzwerte sind sie als Artefakt der Darstellung zu verstehen und gelten als reguläre Messwerte.

Alle Mannitolmischungen im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 30 % Arzneistoffzugabe entsprachen den Anforderungen des Ph. Eur. [33] hinsichtlich der vorgegebenen Grenzwerte, unabhängig vom Arzneistoff und Inhalator (Abbildung 5-20 und Abbildung 5-21). Allein die 0,1 % BUD-Mischung müsste nochmals mit 20 weiteren Kapseln nachgetestet werden. Bei den Lactosemischungen erfüllten diese Kriterien nur Mischungen im Konzentrationsbereich von 1 bis 30 %, wobei hier ebenfalls eine Mischung nachgetestet werden müsste (30 % BUD im Novolizer®). Somit schafften es beide Träger für einen breiten Bereich die Nachteile vom mikronisierten Material (hohe Kohäsion und damit schlechte Handhabbarkeit und Dosierfähigkeit) zu kompensieren.

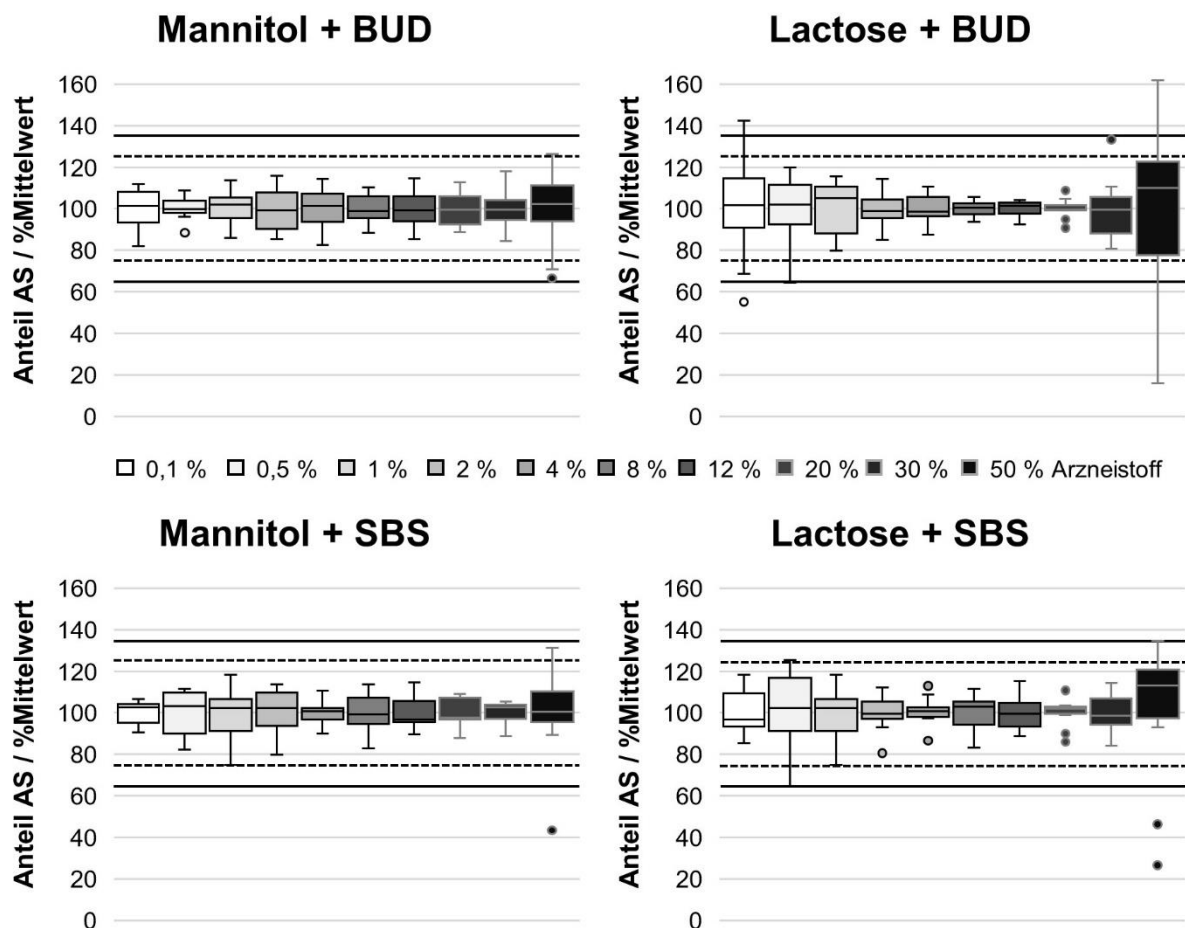


Abbildung 5-20: Anteil Arzneistoff (AS) in % bezogen auf den Mittelwert aller Pulvermischungen mit Mannitol bzw. Lactose als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoff und Arzneistoffkonzentration, getestet mit dem **Novolizer®**, plus Angabe der Grenzwerte nach Ph. Eur. bei $\pm 25\%$ und $\pm 35\%$, $n = 10$, Fehlerbalken = Minimum/Maximum

Auffallend ist, dass die Lactosemischungen im unteren Konzentrationsbereich vermehrt außerhalb der Grenzwerte lagen. Dabei kam es zu Abweichungen nach oben sowie nach

unten. Dies spricht dafür, dass der Arzneistoff noch in Agglomeraten vorlag und sich nicht in Form von Einzelpartikeln auf der glatteren Oberfläche der Lactose verteilen konnte. Ein weiterer möglicher Grund dafür könnte sein, dass der sehr geringe Arzneistoffanteil auf der glatteren Lactose nicht im gleichen Maß anhaftete, wie auf dem Mannitol, wodurch er sich an den Wandungen des Inhalators oder der Kapsel abscheiden konnte und folglich die abgegebene Dosis senkte. Dieser Effekt konnte anhand des Arzneistoffverlustes in Kapsel und Inhalator beobachtet werden. Bei den Arzneistoffkonzentrationen 0,1 und 0,5 % wurde für die Lactosemischungen ein prozentual höherer Arzneistoffrückstand bestimmt, als für die Mannitolmischungen (im Durchschnitt 2 % höherer Rückstand im Novolizer® und 5 % höherer Rückstand im Cyclohaler®). Zusätzlich haben bereits geringe absolute Schwankungen, bei sehr kleinen Arzneistoffkonzentrationen, große Auswirkungen auf die relative Abweichung.

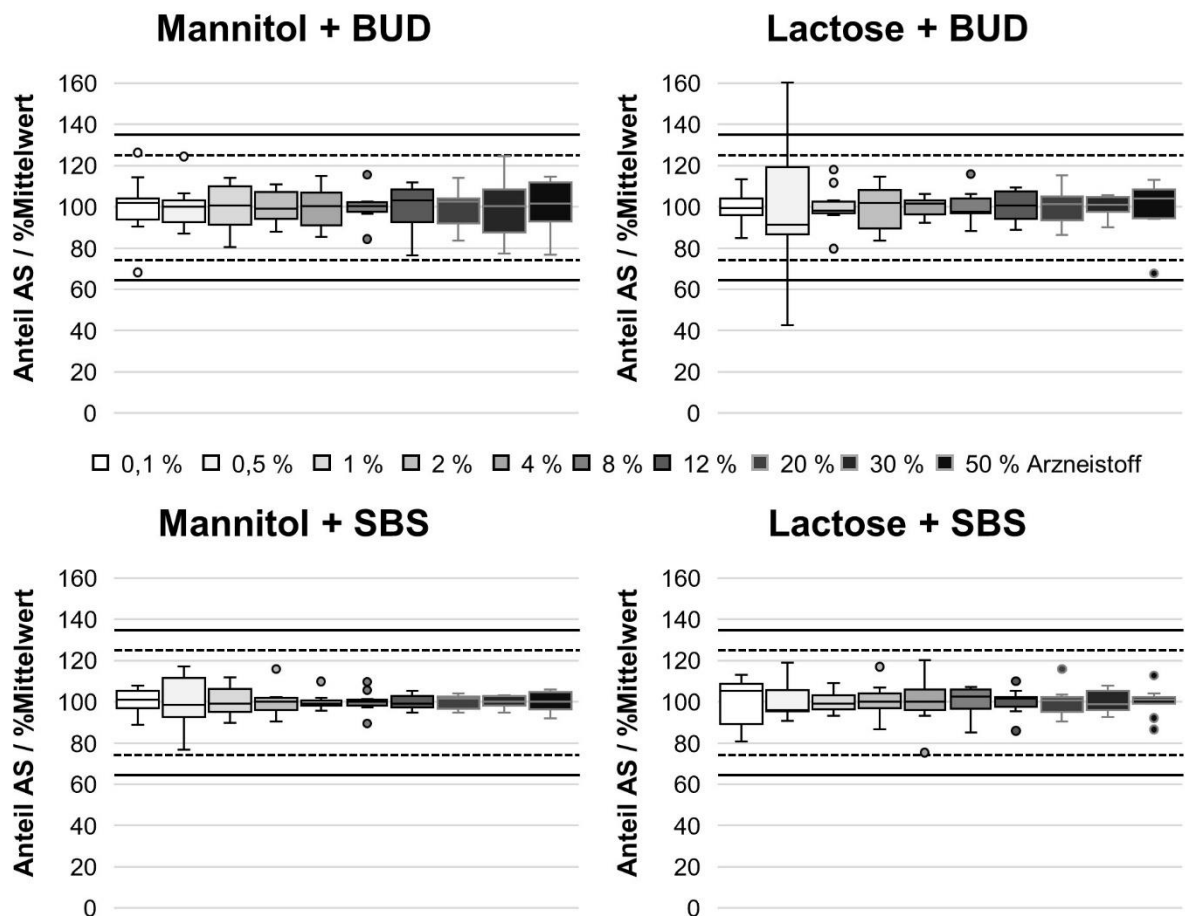


Abbildung 5-21: Anteil Arzneistoff (AS) in % bezogen auf den Mittelwert aller Pulvermischungen mit Mannitol bzw. Lactose als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoff und Arzneistoffkonzentration, getestet mit dem **Cyclohaler®**, plus Angabe der Grenzwerte nach Arzneibuch bei $\pm 25\%$ und $\pm 35\%$, $n = 10$, Fehlerbalken = Minimum/Maximum

Kein Trägermaterial erreichte bei einer Arzneistoffkonzentration von 50 % eine gleichmäßige Dosierung im Reservoir-Inhalator, allerdings war dies im kapselbasierten Inhalator möglich. Bei solch hohen Konzentrationen schafften die Trägermaterialien es nicht mehr, die Nachteile der mikronisierten Arzneistoffe auszugleichen. Bei einer Mischung bestehend aus einem Masseverhältnis von 50 % Träger und 50 % Arzneistoff, wird der Träger übersättigt, sodass dessen gute Fließfähigkeit verloren geht und eine gleichmäßige Dosierung erschwert wird. Dies verdeutlichen bereits die REM-Bilder aus dem Kapitel 5.2.3.2, die große Mengen an nicht-trägergebundenen Arzneistoffanteilen zeigten.

Bezogen auf die Volumenanteile verschiebt sich dieses Verhältnis von Träger zu Wirkstoff noch weiter zu Ungunsten des Trägers. Das eigenständige und gleichmäßige Nachfließen innerhalb der Patrone des Novolizers® war nicht mehr möglich. Zu beachten ist weiterhin, dass die gleichen Mischungen den Anforderungen des Tests auf Dosierfähigkeit, bezogen auf die abgegebenen Massen, zwar entsprachen, jedoch wurden dort die Einzeldosen aus einem auseinanderggebauten Novolizer® direkt auf eine Wägeschale abgegeben, sodass es zu keinem Verlust an Pulver im Inhalator kommen konnte. Der Test auf Gleichförmigkeit der Dosis wurde dagegen mit dem vollständigen Novolizer® durchgeführt, sodass es zu unterschiedlich starken Verlusten im Inhalator kommen konnte. Des Weiteren sagt die bloße Massenabgabe noch nichts über die Qualität der interaktiven Mischungen aus, da Effekte wie Segregation, Agglomeration oder Abscheidung eher beim Test auf Gleichförmigkeit der Dosis detektiert werden können.

Ein weiterer Punkt, der innerhalb dieser Versuchsreihe betrachtet wurde, ist die Korrelation zwischen der abgegebenen Menge an Arzneistoff und der Arzneistoffkonzentration in der Mischung (Abbildung 5-22 für BUD und Abbildung 5-23 für SBS). Gemäß den Erwartungen kam es beim Cyclohaler® zu einem linearen Anstieg der abgegebenen Dosis ($R^2 > 0,9973$), unabhängig von Arzneistoff und Trägermaterial. Im Gegensatz dazu war dies beim Novolizer®, in Abhängigkeit vom Trägermaterial, nur bis zu einer bestimmten Konzentration aufgrund des Einflusses der Dichteänderung der Fall. So verlief der Anstieg der abgegebenen Dosen für die Mannitolmischungen bis zu einer Konzentration von 30 % Arzneistoff linear ($R^2 > 0,9961$), für die Lactosemischungen hingegen nur bis 12 % ($R^2 > 0,9991$).

Aus dem vorherigen Unterkapitel war bereits ersichtlich, dass die abgeteilte Masse der Lactosemischungen früher und stärker absank, als für die Mannitolmischungen. Dieses Resultat wirkt sich ebenfalls nachteilig auf die Linearität der abgegebenen Dosis aus. Die Kurvenverläufe der Mannitolmischungen blieben über einen längeren Konzentrationsbereich linear und erzielten ab 30 % Arzneistoffzugabe, trotz der anfänglich niedrigeren Schüttdichte, höhere abgeteilte Dosen. Hierbei zeigte sich die Oberflächenbeschaffenheit des Mannitols

als vorteilhaft. Insgesamt konnte in diesem Unterkapitel die ausgezeichnete Dosierfähigkeit über einen extrem weiten Konzentrationsbereich gezeigt werden. Auch die Lactose wies gute Ergebnisse vor, war dem Mannitol aber im direkten Vergleich unterlegen.

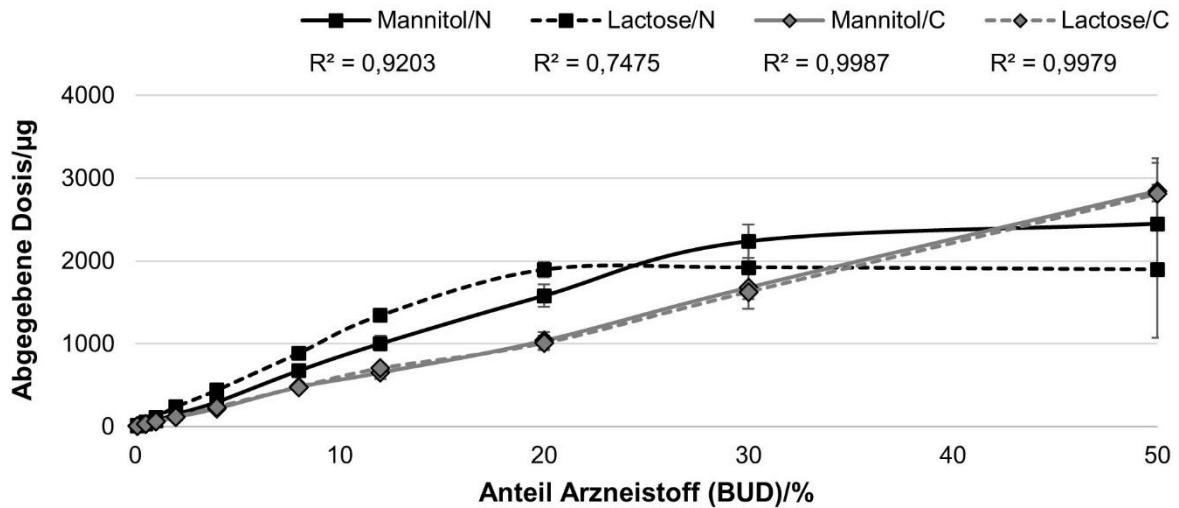


Abbildung 5-22: Abgegebene Dosis (µg) **BUD** von allen Pulvermischungen mit Mannitol bzw. Lactose als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoffkonzentration und Inhalator (Novolizer® (N) und Cyclohaler® (C)), inklusive Bestimmtheitsmaß, n = 10

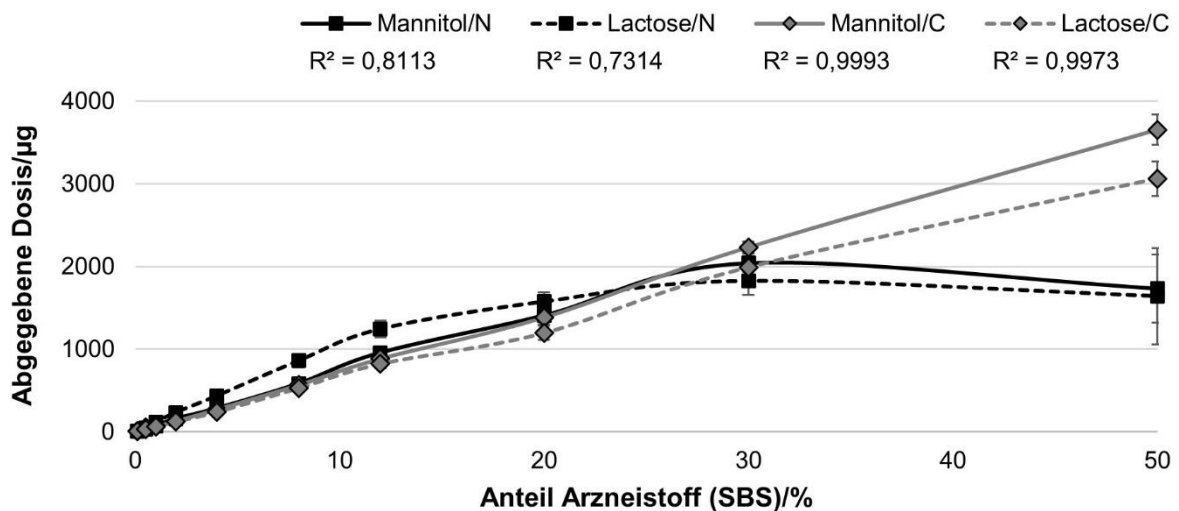


Abbildung 5-23: Abgegebene Dosis (µg) **SBS** von allen Pulvermischungen mit Mannitol bzw. Lactose als Träger, in Abhängigkeit von Arzneistoffkonzentration und Inhalator (Novolizer® (N) und Cyclohaler® (C)), inklusive Bestimmtheitsmaß, n = 10

5.2.3.6 Aerodynamische Performance

Im letzten Teil des Arbeitspaketes „Einfluss der Arzneistoffkonzentration“ wurden die Mischungen bezüglich ihrer aerodynamischen Performance im NGI untersucht. Wie einführend beschrieben (siehe Seite 77 f.) und wie zu erwarten war, stieg die FPF generell, unabhängig vom Träger, Arzneistoff oder Inhalator, mit zunehmender Arzneistoffkonzentration an (Abbildung 5-24 und Abbildung 5-25). Eine zugrundeliegende

Theorie für dieses Ergebnis ist die zunehmende Belegung von sogenannten „active sites“, energiereichere Bereiche auf dem Träger (Unebenheiten, Vertiefungen), die den Arzneistoff besonders stark binden [86]. Nach Absättigung dieser Bereiche adhärirt der Arzneistoff anschließend vermehrt an energieärmeren Stellen und kann somit leichter, unter weniger Energieaufwand, dispergiert werden. Es resultiert ein Anstieg der FPF. Anhand der REM-Aufnahmen in den Abbildung 5-14 bis Abbildung 5-16 war dies deutlich zu erkennen, da sich der Arzneistoff vorrangig in den Unebenheiten und Vertiefungen zeigte. Eine weitere Theorie ist die Bildung von Agglomeraten, ebenfalls anhand der oben genannten REM-Aufnahmen ersichtlich. Aufgrund der höheren Masse von Agglomeraten, im Vergleich zum einzelnen Arzneistoffpartikel, steigen die Separationskräfte an, wodurch sich die Agglomerate einfacher vom Träger dispergieren lassen [88,158]. Ausreichend kleine Agglomerate können durch ihre geringe Masse weiterhin zur inhalativen Fraktion beitragen, auch wenn sie nicht durch den Inhalator in Einzelpartikel dispergiert wurden. Zwei weitere Annahmen, warum die FPF durch Zugabe von mehr Feinanteilen (entspricht in diesem Fall dem Arzneistoff) zunimmt, sind die Änderung der Fluidisierungsenergie [71] und ein auftretender Puffereffekt während des Mischprozesses [69]. Die Nennung dieser Theorien dient der Vollständigkeit, da sie in dieser Versuchsreihe nicht eigens geprüft wurden.

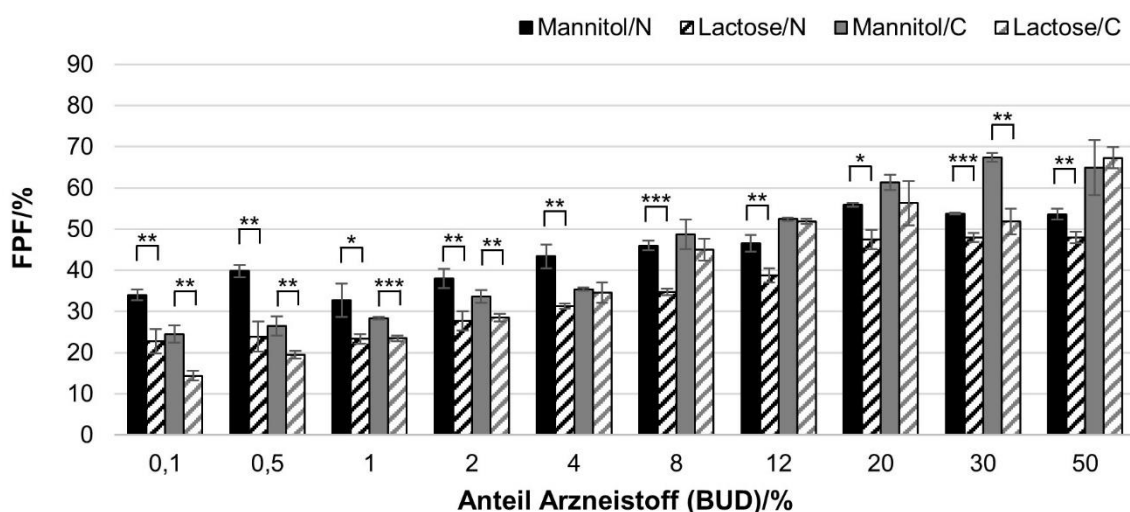


Abbildung 5-24: Feinpartikelfraktion (%) von allen Pulvermischungen mit Mannitol bzw. Lactose als Träger und BUD als Arzneistoff, in Abhängigkeit von Arzneistoffkonzentration und Inhalator (Novolizer® (N) und Cyclohaler® (C)), inklusive Kennzeichnung des Signifikanzniveaus, inkl. Kennzeichnung des Signifikanzniveaus, n = 3

Beim Vergleich beider Träger erreichten die BUD-Mannitolmischungen mehrheitlich (in 15 von 20 Vergleichen) für beide Inhalatoren signifikant höhere FPFen ($p < 0,02$) als die BUD-Lactosemischungen oder unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p > 0,21$). Dies lag, wie zuvor in Kapitel 5.2.1 dargestellt, am höheren CAB-Verhältnis zum Mannitol, als zur Lactose. Für die SBS-Mischungen fiel das Ergebnis entgegengesetzt aus. 14 von 20

Vergleiche wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den FPFen auf ($p > 0,08$) und in 6 Fällen waren die FPFen der Lactosemischungen signifikant höher ($p < 0,04$). Insgesamt zeigte sich demnach, dass beide Träger über einen breiten Konzentrationsbereich vergleichbare inhalierbare Fraktionen erzielten und Mannitol damit als alternatives Trägermaterial angesehen werden kann. Innerhalb der BUD-Novolizer®-Testreihe erlangten die Mannitolmischungen darüber hinaus durchgehend höhere FPFen.

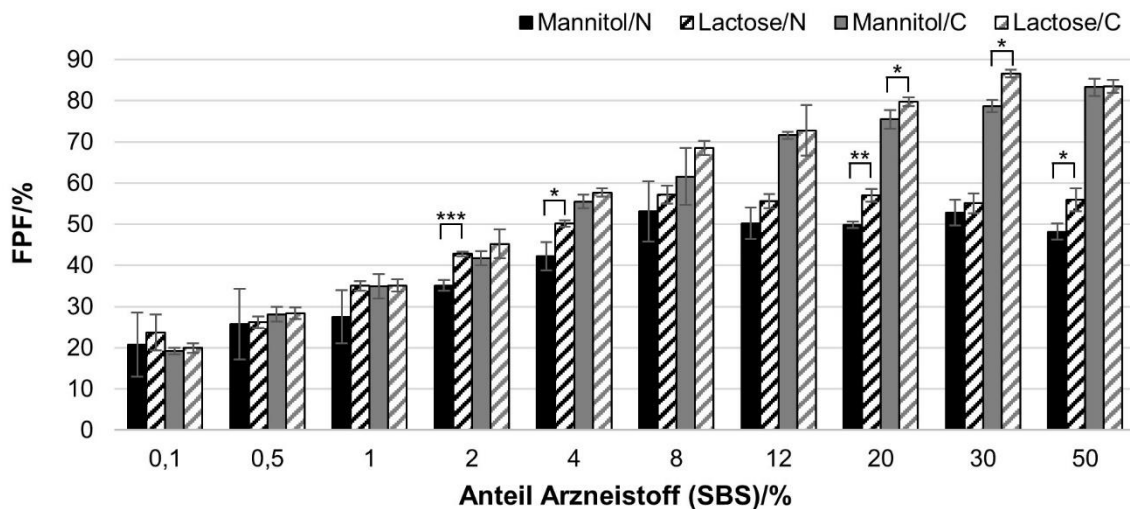


Abbildung 5-25: Feinpartikelfraktion (%) von allen Pulvermischungen mit Mannitol bzw. Lactose als Träger und **SBS** als Arzneistoff, in Abhängigkeit von Arzneistoffkonzentration und Inhalator (Novolizer® (N) und Cyclohaler® (C)), inklusive Kennzeichnung des Signifikanzniveaus, inkl. Kennzeichnung des Signifikanzniveaus, $n = 3$

Ungleich der Erwartungen waren auch die FPFen der Mannitolmischungen im niedrigen Konzentrationsbereich ($< 1\%$), unabhängig vom Inhalator, vergleichbar (SBS) oder signifikant besser (BUD). Aufgrund der Tatsache, dass im Mannitol ein höherer intrinsischer Feinanteil vorhanden ist, kann bereits eine ausreichende Menge an Unebenheiten abgesättigt worden sein („active sites“-Theorie), sodass keine Differenz in der FPF zur Lactose entstand. Zusätzlich bietet die sehr raue Oberfläche den Vorteil von geringeren Kontaktflächen, unter der Voraussetzung, dass der Arzneistoffpartikel größer als die Unebenheit ist. Auf der anderen Seite schützen tiefere Stellen und die geringere Schüttdichte den Arzneistoffpartikel während des Mischvorganges vor höheren Anpresskräften, als bei der Lactose. Das Zusammenwirken all dieser Faktoren begünstigte die aerodynamische Performance bei einem niedrigen Arzneistoffanteil.

Über den gesamten Konzentrationsbereich betrachtet, wurde der Einfluss des Inhalators und der Art des Arzneistoffes sichtbar. Generell zeigten die SBS-Mischungen höhere FPFen, unabhängig vom Trägermaterial, begründet durch ihre nadelförmige Morphologie [149]. Weiterhin war für die SBS-Mischungen ein eher stufenartiger Anstieg der FPF über den Großteil des Konzentrationsbereiches zu erkennen, wohingegen die BUD-Mischungen

zunächst stagnierten und erst ab 4 % anstiegen. Einen möglichen Erklärungsansatz bietet der chemische Unterschied zwischen beiden Arzneistoffen, so ist BUD hydrophob und SBS hydrophil. Beide Träger sind selbst hydrophil, sodass sich geringere Wechselwirkungen zwischen BUD-Partikeln und den Trägern ausbildeten und sich einzelne BUD-Wirkstoffpartikel bereits in geringeren Konzentrationen vom Träger lösen konnten. Begat et al. belegten dies für Lactose mit geringeren interpartikulären Kräften, die mittels Rasterkraftmikroskop gemessen wurden [58]. Für die SBS-Partikel war eine größere Separierungsenergie aufgrund der höheren Adhäsionskräfte nötig.

Im Bereich der hohen Konzentrationen spiegelte sich der Einfluss der Dispergierstärke der Inhalatoren wider. Die FPFen der Mischungen stiegen im Cyclohaler® kontinuierlich an, im Novolizer® stagnierten sie bereits ab 8 % für SBS und ab 20 % für BUD. Daran ließ sich erkennen, dass der Cyclohaler® entstandene Wirkstoffagglomerate effektiver und besser zerstören konnte und damit wesentlich höhere FPFen erreichte. Die Deagglomerationsgrenze des Cyclohalers® wurde erst bei sehr hohen Arzneistoffkonzentrationen erreicht (30 %). Besonders ausgeprägt war der Unterschied in den FPFen bei den SBS-Mischungen, sowohl für die Mannitol-, als auch für die Lactosemischungen. Durch die geringere Kohäsion der SBS-Partikel untereinander, im Vergleich zum BUD, war eine kleinere Dispergierungsenergie nötig, um die Agglomerate aufzubrechen [58]. Dadurch waren FPFen von über 80 % für die SBS-Mischungen möglich. Demgegenüber standen FPFen von 65 % für die BUD-Mischungen. Der Novolizer® ermöglichte FPFen zwischen 50-60 % im Hochdosisbereich (> 10 % Arzneistoff [6]), unabhängig vom Arzneistoff. Auch mittels dieser Resultate verdeutlichte er seine Schwächen im Dispergieren von Agglomeraten, weil Agglomerate im Vergleich zu Trägerpartikeln leichter sind, der Zyklon im Novolizer® aber vorwiegend auf Trägheitskräfte basiert, für die eine gewisse Masse erforderlich ist [118].

Ein weiterer Aspekt der aerodynamischen Performance ist die Feinpartikeldosis, die, wie auch die FPF, unabhängig vom verwendeten Inhalator, Arzneistoff oder Träger, über den getesteten Konzentrationsbereich zunimmt (Abbildung 5-26 und Abbildung 5-27). In der Entwicklung von Formulierungen als Pulvern zur Inhalation ist ein linearer Anstieg der Feinpartikeldosis mit steigendem Wirkstoffanteil in der Formulierung wünschenswert, da damit einhergeht, dass die inhalative Dosis linear zur eingesetzten Arzneistoffmenge ansteigt und die Formulierung nicht weiter angepasst werden muss. Für alle Arzneistoff-Träger-Inhalator-Kombinationen wurde das Bestimmtheitsmaß über den gesamten Konzentrationsbereich ermittelt und ebenfalls in den Abbildungen dargestellt. Grundsätzlich belegten alle Kombinationen, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der inhalierbaren Dosis und der Arzneistoffkonzentration bestand, der eine Steuerung über die Änderung der Ausgangskonzentration der Mischung direkt möglich machte. Jedoch war dieser

Zusammenhang nicht immer bis zum obersten Anteil von 50 % Arzneistoff gegeben. Schaut man sich die Ergebnisse getrennt nach Inhalator an, so war ein linearer Anstieg ($R^2 > 0,9926$) der Feinpartikeldosis mit Hilfe des Cyclohalers® fast uneingeschränkt möglich (bei den BUD-Lactosemischungen bis 30 % Wirkstoff, $R^2 = 0,9913$). Zu erklären ist dies durch eine konstant gleichmäßige Einwaage von 10 mg, wodurch die Schüttdichteunterschiede der verschiedenen Pulvermischungen ausgeglichen wurden.

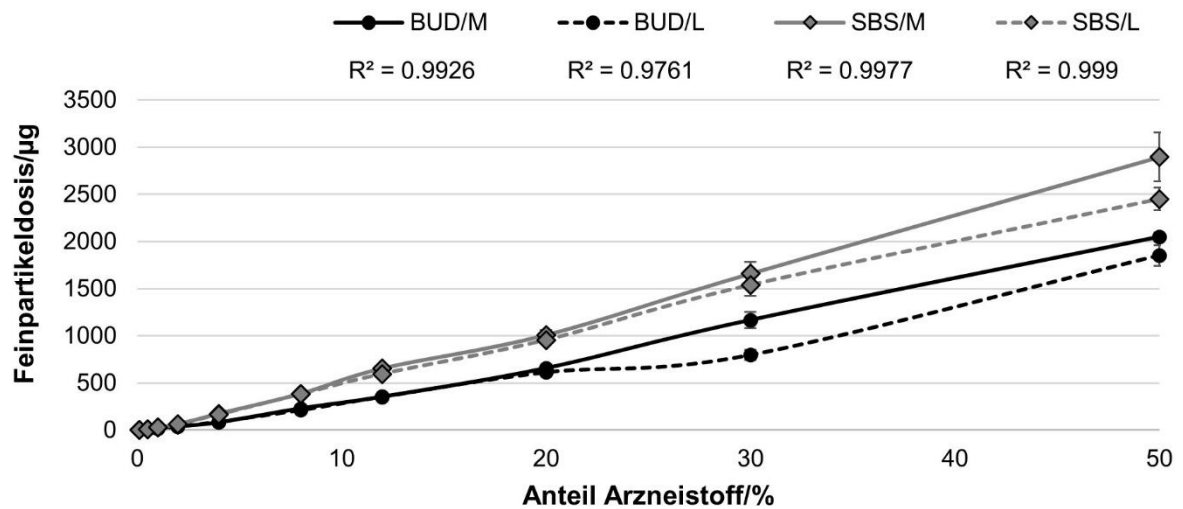


Abbildung 5-26: Feinpartikeldosis (μg) von allen Pulvermischungen mit Mannitol (M) bzw. Lactose (L) als Träger und BUD bzw. SBS als Arzneistoff, in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration, Inhalator: **Cyclohaler®**, inklusive Bestimmtheitsmaß, $n = 3$

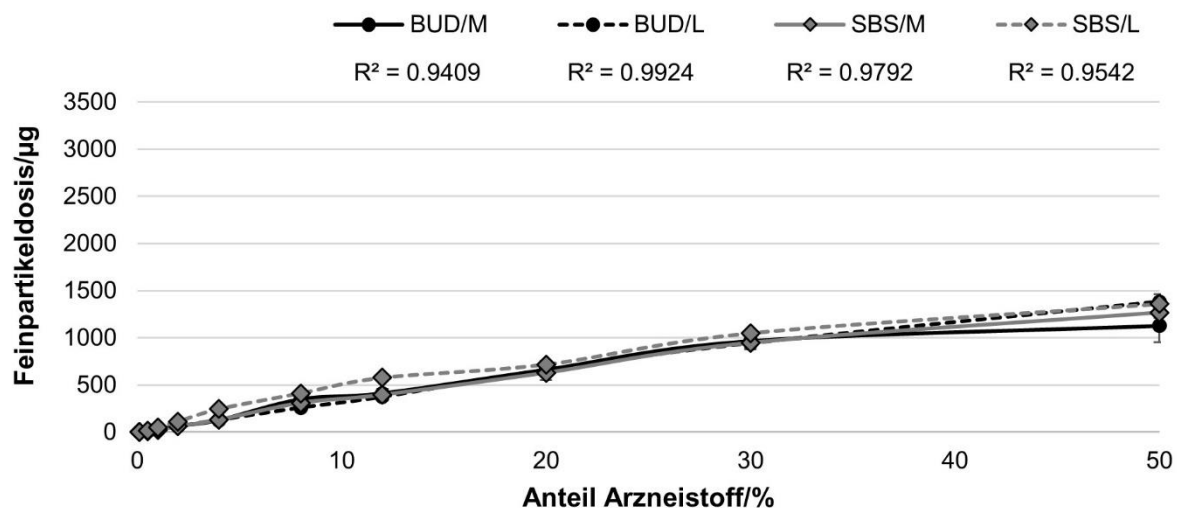


Abbildung 5-27: Feinpartikeldosis (μg) von allen Pulvermischungen mit Mannitol (M) bzw. Lactose (L) als Träger und BUD bzw. SBS als Arzneistoff, in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration, Inhalator: **Novolizer®**, inklusive Bestimmtheitsmaß, $n = 3$

Für den Novolizer® ergaben sich zwei Nachteile, wodurch ein linearer Dosisanstieg erschwert wurde: die Massenminderung durch die Veränderung der Schüttdichte bei zunehmendem Arzneistoffanteil in den Pulvermischungen und die früher einsetzende Deagglomerationsgrenze, sodass bei höheren Konzentrationen die FPF stagnierte. Aufgrund der geringeren Massenminderung für die Mannitolmischungen war ein linearer Verlauf der Feinpartikeldosis bis 30 % für beide Wirkstoffe vorhanden ($R^2 > 0,9919$). Die SBS-Lactosemischungen zeigten nur bis 12 % ein ausreichendes Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,9914$). Diese Testreihe wies jedoch eine Massenminderung in der abgeteilten Masse vom Novolizer® von 50 bis 80 % auf, dies konnte selbst durch die generell steigende FPF nicht ausgeglichen werden. Im Gegensatz dazu haben sich die Effekte der Massenminderung und der allgemein steigenden FPF bei den BUD-Lactosemischungen ausgeglichen, sodass sich hier über den gesamten Konzentrationsbereich ein linearer Anstieg ergab ($R^2 = 0,9924$). Mithilfe der vorangegangenen Versuche wurde ersichtlich, dass grundsätzlich eine lineare Feinpartikeldosisabgabe über den getesteten Konzentrationsbereich möglich war.

5.2.4 Fazit

Das Anliegen dieses Kapitels war es, die Eignung des Mannitols als alternativen Träger in interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation im Vergleich zur Lactose zu beurteilen. Die dazu durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass, trotz der vielen Unterschiede in der Grundcharakterisierung der Materialien, Mannitol dennoch in vielen Bereichen vergleichbare oder teilweise vorteilhaftere Ergebnisse zur Lactose erbrachte: Die Herstellung homogener Mischungen, das als leicht fließend kategorisierte Fließverhalten, die sehr gute Dosierfähigkeit, die gleichförmige und lineare Dosierung sowie das Erreichen einer vergleichbaren FPF, unabhängig vom Arzneistoff und vom Inhalator und über einen sehr breiten Arzneistoffkonzentrationsbereich zeigten die Eignung des Mannitols als Trägermaterial.

Im Einzelnen betrachtet, konnte Mannitol in allen oben erwähnten Untersuchungen fast immer bis zu einer Konzentration von 30 % Arzneistoff sehr gute und gleichmäßige Ergebnisse erzielen. Für die Lactose war dies meist nur bis 12 oder 20 % möglich. Aus diesem Grund ist Mannitol nicht nur als Alternative anzusehen, sondern es dient durch seine große, raue und unregelmäßige Oberfläche und Morphologie als Erweiterung für höher dosierte Formulierungen im inhalativen Trägerportfolio. Dieser Vorteil des Mannitols im Umgang mit hohen Arzneistoffkonzentrationen muss dennoch weiter in Bezug auf Stabilität evaluiert werden. Dabei soll das Augenmerk sowohl auf die mechanische Stabilität der Mischungen, als auch auf deren Lagerstabilität gelegt werden (siehe Kapitel 5.3).

Weiterhin konnte durch den Einsatz verschiedener Inhalatoren festgestellt werden, wie sich die Mischungen in unterschiedlichen Inhalatoren verhielten. Durch dieses breitere Spektrum an Dosier- und Dispergierprinzipien war es möglich, ein repräsentativeres Ergebnis zu erhalten und überdies demonstrierte es, dass effektive Dispergiersysteme nötig sind, um hohe FPFen zu erlangen. Die schwachen Dispergierkräfte des Easyhalers® waren von Nachteil für die Mannitolmischungen. Anhand der Analyse zum Einfluss der Flussrate wurden die Trägereigenschaften nochmals genauer untersucht und zusätzlich konnte wiederholend bewiesen werden, dass eine gewisse Dispergierenergie für den Mannitolträger aufgebracht bzw. überschritten werden muss, um überhaupt ausreichend hohe FPFen zu erzielen. Dieser Aussage muss jedoch entgegengehalten werden, dass es sich bis zu dieser Stelle lediglich um binäre Mischungen, ohne jegliche Formulierungsoptimierung handelte. Diese Möglichkeit soll im Weiteren dieser Arbeit erforscht werden und zeigen, ob es möglich ist, die Formulierungen einem schwachen Dispergiersystem anzupassen, um ausreichend hohe FPFen zu erreichen. Auch die grundsätzlich höheren FPFen mittels Novolizer® und Cyclohaler® sollten weiter optimiert werden (siehe Kapitel 5.4).

5.3 Stabilitätsuntersuchungen

Aus den beiden vorherigen Kapiteln ist ersichtlich, dass Mannitol im Vergleich zur Lactose als alternativer Träger in Trockenpulverformulierungen angesehen werden kann. Im nachfolgenden Kapitel soll, anhand von unterschiedlichen Stabilitätsuntersuchungen, diese Eignung weiterhin überprüft werden.

Zum einen wird der Einfluss des Mischprinzips diskutiert werden. Alle interaktiven Mischungen wurden bisher im Freifallmischer hergestellt, doch ebenso kann ein Intensivmischer verwendet werden [63]. Weil der Energieeintrag und die Mischintensität bei dieser Art von Mischer deutlich größer sind, wird in diesem Zusammenhang die mechanische Stabilität des Mannitols untersucht. Bedingt durch die Herstellung mittels Sprühgranulation, handelt es sich um ein zusammengesetztes Material, welches den hohen Scherkräften möglicherweise nicht standhalten kann, sodass es durch einen erhöhten Abrieb zu einer Partikelverkleinerung kommen kann. Daran anschließend wird auch der Einfluss der vergleichsweise starken Scherkräfte auf das aerodynamische Verhalten der Pulvermischungen geprüft.

In Kapitel 5.2.3 erwies sich Mannitol bei der Beladung mit sehr hohen Arzneistoffkonzentrationen als vorteilhaft. In diesem Kapitel wird geprüft, inwieweit diese Mischungen unempfindlich gegenüber physikalischem Stress sind. Die physikalische Stabilität der Mischung ist von großer Bedeutung, da ein hoher Anteil an Arzneistoff innerhalb der Mischung, durch äußere Einwirkungen (Transport, Abfüllprozesse), zu Segregation und Entmischung führen kann.

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Entwicklung von Pulvern zur Inhalation ist die Lagerstabilität. Einflüsse wie Luftfeuchtigkeit und Temperatur können eine Veränderung im Dispergierverhalten bewirken [159]. Als kristallines und nur leicht hygroskopisches Material [95,96] bringt Mannitol sehr gute Voraussetzungen für ein unempfindliches und stabiles Dispergierverhalten über die Lagerzeit mit sich. Dennoch soll dieser Stabilitätsaspekt, insbesondere der Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit, im folgenden Kapitel durch eine eigene Versuchsreihe geprüft und beurteilt werden.

5.3.1 Einfluss des Mischprinzips auf das Trägermaterial und die Formulierung

In der Literatur zeigten bereits verschiedene Studien, dass es durch das Verwenden eines Intensivmischers zu unerwünschten Veränderungen der Trägereigenschaften, wie Abrieb, Partikelzerkleinerung oder das Generieren von amorphen Anteilen, kommen kann [160,161]. Durch Vorversuche wurde ermittelt, inwiefern es zur Zerstörung des Mannitols kam und Feinanteil durch Abrieb der Partikel untereinander generiert wurde. Dazu wurde das reine Mannitol bei 500 UpM unterschiedlich lang gemischt und anschließend mittels

Laserdiffraktometrie vermessen. Je höher der Energieeintrag (Mischdauer) auf das Pulver war, desto größer könnte der entstandene Feinanteil sein bzw. sich die mittlere Partikelgröße verringern. Aufgrund dieser Resultate sollten dann die optimalen Mischbedingungen im Intensivmischer festgelegt werden.

Anhand der Ergebnisse in Abbildung 5-28 und Abbildung 5-29 konnten diese Versuchserwartungen im Allgemeinen bestätigt werden. Die Daten der kürzesten Mischzeit zeigten im Vergleich zum ungemischten Ausgangsmaterial jedoch eher eine Reduzierung des Feinanteils (Partikel < 15 µm) bzw. eine Erhöhung der mittleren Partikelgröße. Dies kann darin begründet sein, dass der im Pulver enthaltene Feinanteil, infolge der hohen Umdrehungsgeschwindigkeit, an den Wandungen des Mixers und am Rührwerkzeug anhaftete und folglich prozessbedingt verloren ging. Eine Mischdauer von bis zu 2 min bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 500 UpM hatte auf die Partikelgrößenverteilung keinen Einfluss in Hinblick auf eine Zerstörung des Trägers. Sowohl der x_{10} - und der x_{50} -Wert, als auch der Anteil der Partikel kleiner 15 µm zeigten bei dieser Mischzeit keine signifikanten Veränderungen ($p > 0,435$). Daher ist dies, bei der gewählten Umdrehungsgeschwindigkeit, die maximale Mischdauer, um Mannitolmischungen im Intensivmischer herzustellen. Bei einer Mischdauer über 2 min nahm der Anteil der Partikel < 15 µm zu, bis er sich nach 5 min Mischzeit im Vergleich zum Ausgangswert verdreifachte, sodass hiermit eine Partikelzerstörung und Abrieb bestätigt wurden.

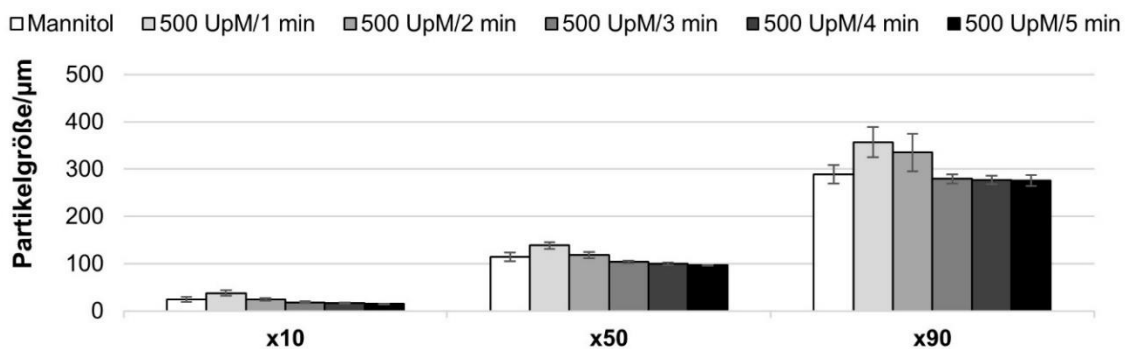


Abbildung 5-28: Übersicht der x_{10} -, x_{50} - und x_{90} -Werte des ungemischten Mannitols, sowie in Abhängigkeit der Mischzeit bei 500 UpM im Intensivmischer, n = 6

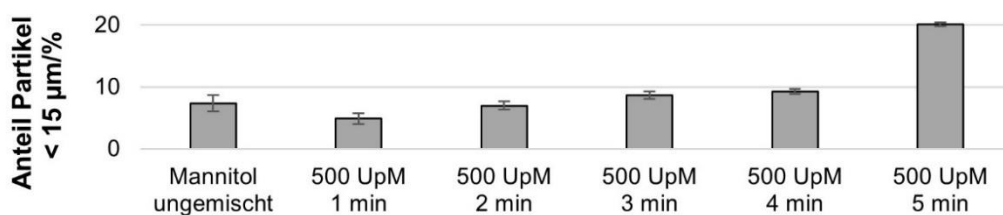


Abbildung 5-29: Anteil der Partikel < 15 µm (%) des ungemischten Mannitols, sowie in Abhängigkeit der Mischzeit bei 500 UpM im Intensivmischer, n = 6

Grundlegend sollten, wie schon in vorangegangenen Kapiteln erwähnt, während eines Mischvorgangs die Arzneistoffagglomerate aufgebrochen und anschließend homogen auf der Oberfläche des Trägermaterials verteilt werden. Nachfolgend wird diesbezüglich der Turbula®-Freifallmischer gegen den Picomix® Intensivmischer verglichen. Die auftretenden und wirkenden Scherkräfte sind dabei von mehreren Parametern abhängig: der Pulvermasse, der Umdrehungsgeschwindigkeit des Mixers und von eingebauten Rührwerkzeugen [63]. Um ein gleiches Füllvolumen (zwischen 50 und 60 % bezogen auf das Gesamtvolumen) in beiden Mischgefäßen zu erreichen, wurde die Ansatzgröße angepasst. Dies bedeutete, dass bei einer Pulvermasse von 40 g, die bei 42 UpM im Turbula®-Mischer prozessiert wurde, im Intensivmischer 50 g bei 500 UpM gemischt wurden. Die Masse war demnach im Intensivmischer um 20 % höher, zusätzlich war dessen Umdrehungsgeschwindigkeit 12-mal schneller. Aus diesen Gründen wirkten im Intensivmischer größere Scherkräfte als im Freifallmischer. Ein weiterer Unterschied waren die Mischzeiten. Im Freifallmischer wurde insgesamt 15 min gemischt, 30-mal länger als im Intensivmischer (Mischzeit: 30 s). Diese kurze Mischzeit wurde ausgewählt, weil sie zum einen ausreichte, um homogene Mischungen zu produzieren, zum anderen wurde damit versucht höhere Anpresskräfte zu vermeiden, um ein daraus folgendes Absinken der FPF zu umgehen [162]. Insgesamt wurde mit diesen Parametern eine Gesamtumdrehungsanzahl von 630 für den Freifallmischer und von nur 250 für den Intensivmischer erreicht. Mit beiden Verfahren wurden Mischungen mit 2 % BUD bzw. 2 % SBS hergestellt, dabei entsprachen alle vier Mischungen den Anforderungen einer homogenen Mischung (RSA < 3 % und Wiederfindung > 96 %, Tabelle 5-9). Wiederholend zu den Ergebnissen aus Kapitel 5.2.3.1 wurde auch unter Anwendung des Intensivmischers für SBS eine kleinere RSA, aufgrund der geringeren Kohäsion im Vergleich zum BUD, bestimmt.

Tabelle 5-9: Relative Standardabweichung (%) der untersuchten Mischungen, in Abhängigkeit vom Arzneistoff und Mischer, n = 10

Arzneistoff	Freifallmischer	Intensivmischer
BUD	1,44 %	2,87 %
SBS	0,42 %	1,22 %

Die Ergebnisse der Impaktionsuntersuchungen der SBS-Mischungen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der FPF ($p_{\text{Novolizer}} = 0,39$; $p_{\text{Cyclohaler}} = 0,06$, Abbildung 5-30), sodass sich die Mischungen bei den ausgewählten Herstellungsverfahren und -bedingungen nicht in ihrer aerodynamischen Performance unterschieden.

Genauso zeigten die Budesonid-Mischungen unter Verwendung des Cyclohalers® keine signifikanten Unterschiede ($p_{\text{FPF}} > 0,44$, Abbildung 5-31), jedoch fiel deutlich auf, dass die

FPF der Mischung aus dem Intensivmischer beim Novolizer® 14 % höher lag, die abgegebene Dosis aber nicht signifikant unterschiedlich war ($p = 0,39$). Eine Auffälligkeit beim BUD, die beim SBS nicht zum Tragen kam, sind die hoch signifikant kleineren MMAD-Werte der Mischungen aus dem Intensivmischer, im Vergleich zu den Werten aus dem Freifallmischer ($p_{\text{Novolizer}} < 0,0005$; $p_{\text{Cyclohaler}} < 0,002$). Dadurch lässt sich schlussfolgern, dass die höheren Scherkräfte des Intensivmischer die kohäsiveren BUD-Agglomerate besser zerstören und auf dem Träger verteilen konnten, sodass mehr einzelne BUD-Partikel vorlagen. Bei der Dispergierung führte dies folglich zu kleineren MMAD-Werten sowie einem Anstieg der FPF für den Novolizer®.

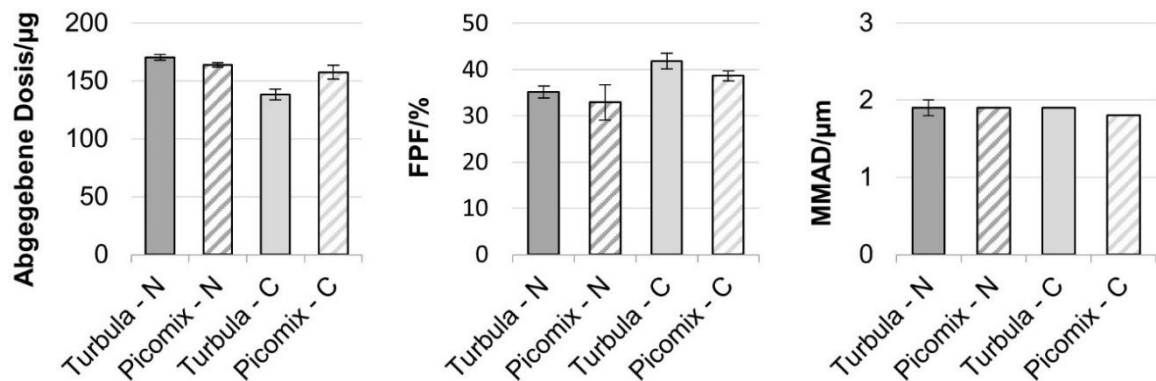


Abbildung 5-30: Abgegebene Dosis (μg), Feinpartikelfraktion (%) und MMAD (μm) der Pulvermischungen mit 2 % **SBS**, in Abhängigkeit vom verwendeten Mischer und Inhalator (Novolizer® (N) und Cyclohaler® (C)), $n = 3$

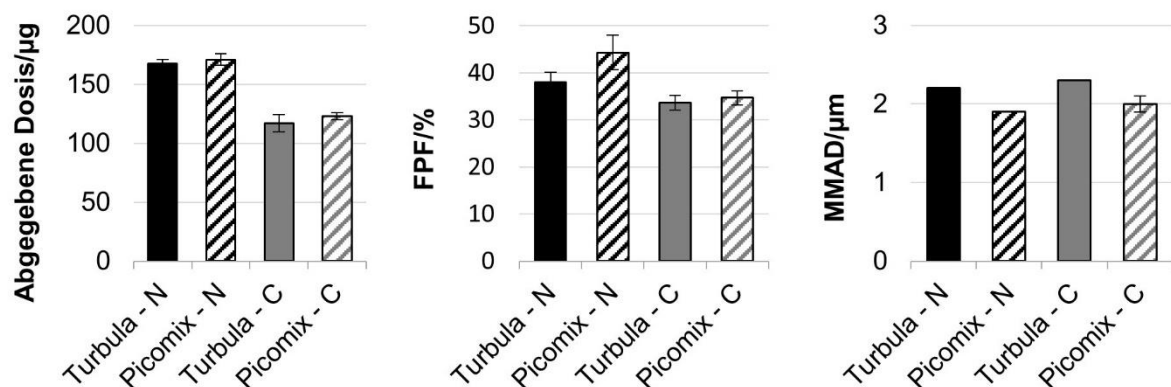


Abbildung 5-31: Abgegebene Dosis (μg), Feinpartikelfraktion (%) und MMAD (μm) der Pulvermischungen mit 2 % **BUD**, in Abhängigkeit vom verwendeten Mischer und Inhalator (Novolizer® (N) und Cyclohaler® (C)), $n = 3$

Zusammenfassend erzeugten die zwei Herstellvarianten bei den ausgewählten Parametern vergleichbare Ergebnisse. Damit ist eine Produktion von interaktiven Mischungen mit Mannitol als Trägermaterial mit beiden Methoden (Freifall- und Intensivmischer) gleich gut möglich.

5.3.2 Mechanische Stabilität der Pulvermischungen

Mannitol wies in den vorangegangenen Versuchen eine hohe Beladungskapazität auf. Doch durch das Vorhandensein großer Mengen an Arzneistoff kann es zur Segregation oder Entmischung nach dem eigentlichen Herstellen kommen. Während Transport- und Abfüllvorgängen müssen die Mischungen physikalisch stabil und homogen bleiben, damit eine gleichförmige Dosierung beibehalten bleibt und eine gleichmäßige Dosisabgabe sichergestellt ist. Mittels eines selbstentwickelten Schüttelexperimentes (siehe Kapitel 4.2.8) wurden dabei sowohl geringdosierte (2 % Arzneistoff), als auch hochdosierte (30 % Arzneistoff) Mannitol- und Lactosemischungen getestet und miteinander verglichen. Anhand von vorangegangenen Untersuchungen, die eine größere, rauere Oberfläche des Mannitols ergaben, wird erwartet, dass die Mischungen mit 30 % Arzneistoff länger stabil bleiben, als die Lactosemischungen, und nicht, durch beispielsweise den Einfluss des Transportvorganges, zur Segregation neigen. Bei einer kleinen, glatteren Oberfläche kann grundsätzlich weniger Wirkstoff adhären, sodass weiterer Wirkstoff nur durch Ausbildung von Mehrfachsichten an den bereits adhären Partikeln kohäsiv binden kann. Dadurch entstehen wiederum Arzneistoffagglomerate, die eine höhere Masse als Einzelpartikel aufweisen und durch äußere mechanische Einflüsse leichter und schneller vom Träger separiert werden können. Für die Mischungen mit 2 % Arzneistoff wird für beide Träger keine Entmischung oder Segregation erwartet, da diese geringe Beladung gleichmäßig als Einzelschicht an beiden Trägern adhären kann.

Die acht Ausgangsmischungen wurden zu je 2,00 g in Novolizer®-Reservoirs eingewogen. Dabei wurde für jeden Testzeitpunkt (nach 4 bzw. 24 Stunden) ein separates Reservoir verwendet. Die Reservoirs dienten als möglichst realistische Testumgebung, da fertige Formulierungen später auch in diesen abgefüllt, transportiert und verschickt werden. Die Reservoirs unterlagen einer unkontrolliert dreidimensionalen Bewegung im Rhönradmischer. Um dennoch eine Vergleichbarkeit zu garantieren, wurden die acht Reservoirs, die zum selben Testzeitpunkt gehörten, nebeneinander in eine Kunststoffhalterung gelegt. Alle Ausgangsmischungen hatten eine relative Standardabweichung unter 3 % und galten damit als homogen.

Abbildung 5-32 fasst die Ergebnisse in einer Übersicht, getrennt nach Arzneistoff, zusammen. Für jede einzelne Mischung ist zum einen die RSA und zum anderen die Wiederfindung dargestellt, beides in Abhängigkeit von der Zeit im Rhönradmischer. Im Allgemeinen waren die Resultate der Mischungen mit 2 % Arzneistoff besser. Im Einzelnen betrachtet, sank die Wiederfindungen in den SBS-Mischungen von beiden Trägern um maximal 4,7 % bezogen auf den gesamten Testzeitraum. Würde man den Grenzwert der RSA auf 5 % erhöhen, wie von anderen Forschungsgruppen akzeptiert [66,155], so erfüllten

alle 2 % SBS-Mischungen diese Spezifikation auch noch nach 24 h. Die BUD-Mischungen lagen jedoch knapp außerhalb dieser Grenze (RSA < 5,9 %). Zusätzlich fiel bei der 2 % BUD-Lactosemischung auf, dass die Wiederfindung um 12 % gesunken war. Die niedrigeren Werte in der Bestimmung der Wiederfindung repräsentieren keinen Arzneistoffabbau, sondern verdeutlichen, dass der Arzneistoff nicht mehr am Träger haftete, sondern an den Wandungen des Reservoirs. Somit waren hier bereits erste Segregationstendenzen für den glatteren Träger in Kombination mit BUD zu erkennen. Abermals kann dies mit der, im Vergleich zum SBS, geringeren Adhäsion und der damit verbundenen höheren CAB zur Lactose erklärt werden [58].

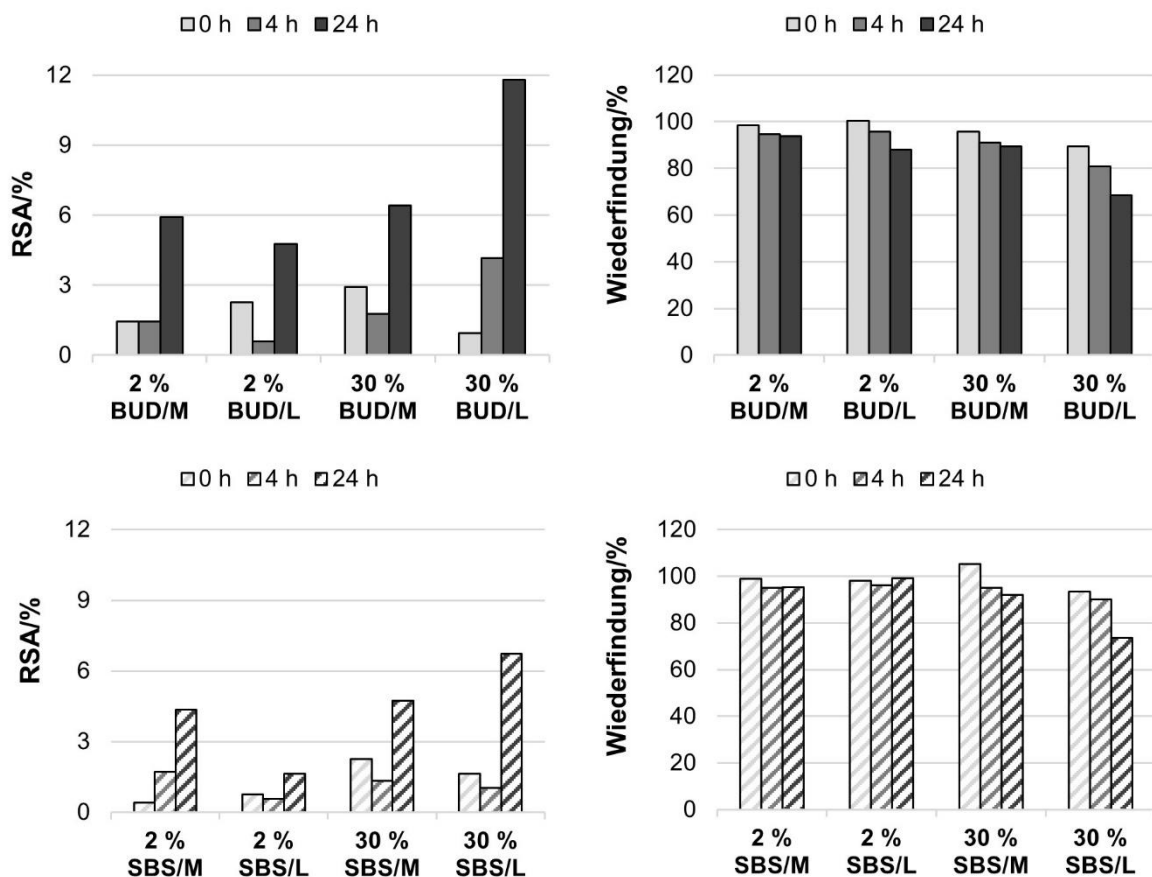


Abbildung 5-32: Relative Standardabweichung (%) und Wiederfindung (%) der Mannitol- (M) bzw. Lactose- (L) Mischung mit 2 bzw. 30 % Arzneistoff (BUD oben bzw. SBS unten), direkt nach der Herstellung getestet, sowie nach 4 und 24 h im Rhönradmischer, n = 10

Die Auswertung der Ergebnisse der Mischungen mit 30 % Arzneistoff lieferten ein deutlicheres Bild für den Vergleich beider Träger. In Bezug auf die RSA, erfüllte die SBS-Mannitolmischung die erweiterten Spezifikationen (RSA < 5 %), die BUD-Mannitolmischung war wieder knapp außerhalb dieser Grenze (RSA = 6,4 %), ebenso wie bei der SBS-Lactosemischung (RSA = 6,7 %). Die BUD-Lactosemischung erfüllte die Spezifikationen der Mischungsgüte nicht mehr nach 24 Stunden im Rhönradmischer. Hinsichtlich der

Wiederfindung waren, im Vergleich zur Lactose, wesentlich geringere Verluste zu erkennen. Eine Reduzierung von 6 % bei der SBS-Mischung bzw. von 10 % bei der BUD-Mischung war für die Mannitolmischungen ersichtlich. Für die Lactosemischungen lag sie bei beiden Arzneistoffen bei etwa 21 % und war damit doppelt so hoch. Daran ist festzumachen, dass der Lactoseträger überladen war und den hohen Arzneistoffanteil nicht binden konnte.

Aus dieser Versuchsreihe kann geschlussfolgert werden, dass ein hydrophiler Arzneistoff zu etwas stabileren Mischungen führt, als ein hydrophober Arzneistoff bei Verwendung eines hydrophilen Trägers. Außerdem bestätigte der raue Mannitolträger die Erwartung, dass seine große Oberfläche für das Herstellen von Mischungen mit hoher Arzneistoffbeladung auch aufgrund der physikalischen Stabilität der Mischungen geeignet ist. Dabei erwies er sich als vorteilhaft zur Lactose. An dieser Stelle muss aber auch betont werden, dass dieser selbstentwickelte Versuchsaufbau optimiert werden könnte. So wurden nach dem jeweiligen Testzeitraum die Mischungen auf ihre Mischungsgüte getestet, aussagekräftiger wäre aber der Test auf Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis gewesen. Ein möglicher Effekt, der die Ergebnisse verfälscht haben könnte, wäre, dass durch den höheren Kompressibilitätsindex des Mannitols die Mischungen stärker komprimiert wurden. Dadurch konnten die Arzneistoffpartikel aus dem Inneren des Pulverbulks nicht mehr zwischen den Partikeln segregieren. Im Test auf Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis wären durch die Komprimierung initial höhere Dosen und aufgrund des schlechteren Nachfließens hohe Dosischwankungen zu erwarten gewesen.

5.3.3 Lagerstabilität der Pulvermischungen

Neben der physikalischen Stabilität der Pulvermischungen ist auch die Lagerstabilität ein enorm wichtiger Faktor für ein Pulver zur Inhalation. Es ist bekannt, dass die Lagerdauer sowie die –bedingungen Einfluss auf die aerodynamischen Eigenschaften von interaktiven Mischungen zur Inhalation nehmen können [159]. Dies ist zum einen auf den Abbau von elektrostatischen Ladungen zurückzuführen, welche sich während der Pulverhandhabung bei der Herstellung und gegebenenfalls bei der Abfüllung aufbauen [61]. Zum anderen können Änderungen auf den direkten Einfluss von Feuchte auf das Material zurückgeführt werden. Eine erhöhte Luftfeuchtigkeit könnte dazu führen, dass die Aufnahme von Wasser sowohl die Arzneistoff-, als auch die Trägerpartikel untereinander oder miteinander, aufgrund gesteigerter Kapillarkräfte und Feststoffbrücken, verklebt. Diese lassen sich dann nicht mehr dispergieren, wodurch die FPF absinken würde [159].

In der folgenden Versuchsreihe wurde jeweils eine 2 %ige Mischung mit BUD bzw. SBS wie unter Kapitel 4.1.5 beschrieben auf Lagerstabilität getestet. Diese hier gewählte Methode, bei der die Proben offen bei drei unterschiedlichen relativen Luftfeuchten (0, 45 und 75 %)

gelagert wurden, diente dazu, den direkten Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf die FPF der Mischungen beurteilen zu können.

Die Stabilitätsuntersuchung der offen gelagerten Mischungen zeigte, dass Mannitol gemischt mit BUD über 14 Monate bei einer relativen Luftfeuchte von bis zu 75 % stabil war und konstante Werte in Bezug auf die aerodynamische Performance lieferte (Abbildung 5-33). Nach 2 Monaten wurde ein Abfall der FPF bei 75 % rF beobachtet, jedoch war dieser nicht signifikant. Die Kombination aus einem hydrophoben Arzneistoff und den guten Stabilitätsvoraussetzungen (kristallines Material, nur leicht-hygroscopisch) des Mannitols erbrachte eine gleichmäßige inhalierbare Fraktion über einen sehr langen Zeitraum.

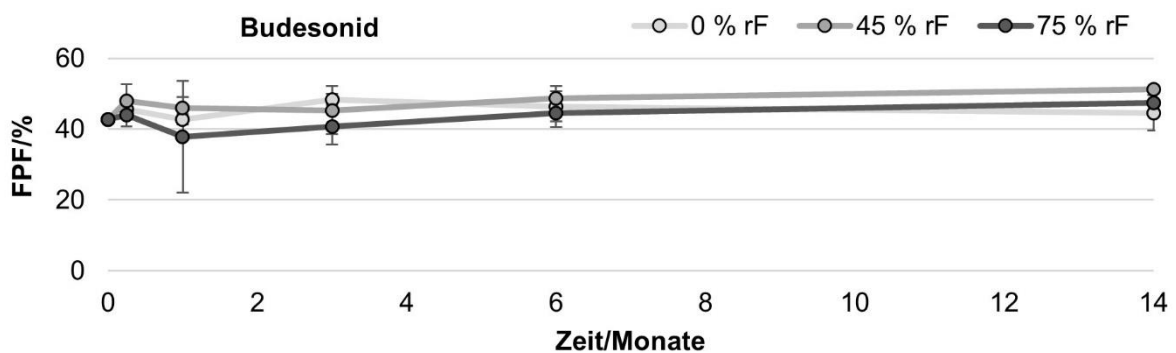


Abbildung 5-33: Feinpartikelfraktion (%) des Mannitols gemischt mit 2 % **BUD** getestet über 14 Monate in Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit, Inhalator: Novolizer®, n = 3

Die Ergebnisse der Salbutamolsulfat-Mischung zeigten dagegen ausgeprägte Lagereffekte (Abbildung 5-34). Eine Luftfeuchtigkeit von 75 % rF beeinträchtigte die FPF deutlich, da SBS als hydrophiler Arzneistoff viel empfindlicher gegenüber dem Einfluss von Luftfeuchtigkeit ist. Dies konnte auch anhand von DVS Messungen nachgewiesen werden. BUD war nach Arzneibuch [139] als nicht-hygroscopischer Stoff einzuordnen (Massenänderung bei 80 % rF: +0,1 %), SBS hingegen als leicht hygroscopisch (Massenänderung bei 80 % rF: +0,3 %). Diesen Unterschied der beiden Arzneistoffe in Bezug auf die Lagerstabilität beschrieben auch schon Price et al. [159] für Mischungen mit Lactose. Eine Lagerung von 3 Monaten bei 75 % relativer Feuchte reichte im vorliegenden Experiment aus, damit sich die lungengängige Fraktion halbierte. Durch die Adsorption von Wasser stiegen die Kapillarkräfte an, wodurch es zu einer stärkeren Adhäsion der SBS-Partikel am Träger kam. Auch die Gruppe um Harjunen et al. [163] kam zu ähnlichen Ergebnissen, sie untersuchten ebenso die Lagerstabilität von Mannitol und SBS bzw. BUD.

Bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 45 % waren für die SBS-Mischung nur innerhalb der ersten Wochen Veränderungen in der FPF zu erkennen. Dabei erreichte die FPF nach 4 Wochen ihren Maximalwert und sank anschließend wieder auf das Ausgangsniveau und hielt dieses bis zum letzten Testzeitpunkt. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen

Tag 0 und dem 14. Monat vor. Dieser Verlauf kann, innerhalb der ersten 4 Wochen, durch den Abbau von Elektrostatik, die während des Mischprozesses aufgebaut wurde, erklärt werden. Der Wirkstoff SBS lädt sich elektronegativ auf, während sich Mannitol elektropositiv auflädt [61], dadurch haften die Partikel besonders stark aneinander. Baut sich diese Ladung über die Zeit wieder ab, steigt die FPF. Die anschließende Wasseradsorption und die damit verbundenen Kapillarkräfte kompensierten diesen Effekt, sodass die FPF wieder auf die Höhe des Ausgangswertes absank.

Bei einer Lagerung von 0 % relativer Feuchte blieb die FPF fortwährend über den gesamten Testzeitraum gleich.

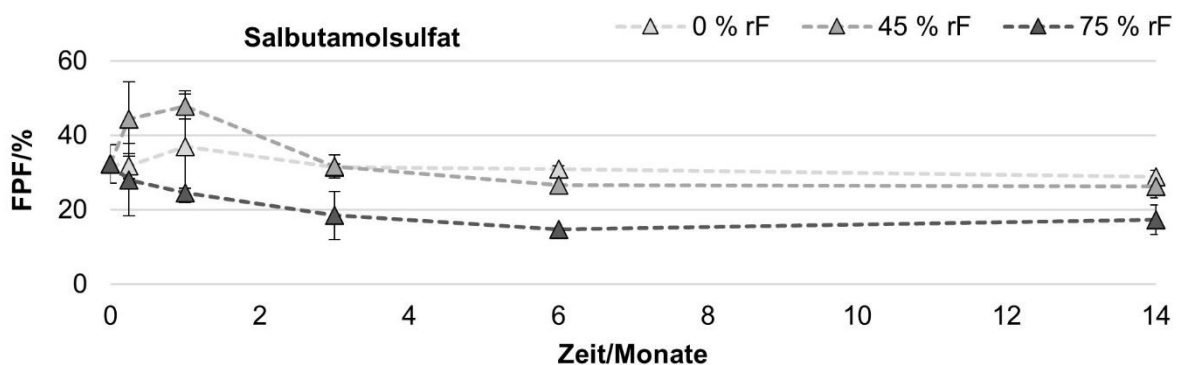


Abbildung 5-34: Feinpartikelfraktion (%) des Mannitols gemischt mit 2 % **SBS** getestet über 14 Monate in Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit, Inhalator: Novolizer®, n = 3

Aus den erhobenen Daten lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass Mannitolmischungen in Kombination mit einem hydrophoben Arzneistoff über 14 Monate bei allen untersuchten Lagerungsbedingungen stabil waren und eine Lagerung über diesen Zeitraum auch bei hohen Luftfeuchten unproblematisch ist. Für die Kombination mit einem hydrophilen Arzneistoff kann eine Lagerung bei 0 bzw. 45 % relativer Feuchte über 14 Monate als stabil angesehen werden. Bei einer Anwendung in höheren relativen Luftfeuchten sollte ein Trockenmittel innerhalb des Reservoirs im Inhalator vorhanden sein oder ein anderes Device gewählt werden, bei dem die Mischung in vor Feuchtigkeit schützende Blister oder Kapseln verpackt werden kann.

5.3.4 Fazit

Durch die, in diesem Kapitel durchgeführten, Stabilitätsuntersuchungen wurde zum einen dargestellt, dass die Herstellung von Mischungen mit Mannitol auch im Intensivmischer möglich ist. Beachtet werden müssen jedoch die angewendeten Mischparameter. Bei langen Mischzeiten kommt es durch Abrieb des Trägers zur Generierung von Feinanteilen, sowie damit einhergehend zur Partikelverkleinerung. Dieser Effekt ist aber nicht spezifisch für Mannitol, sondern wurde auch für Lactoseträger beschrieben [160,161]. Zusätzlich erbrachte

der Vergleich zum Turbula[®]-Freifallmischer, dass bei den ausgewählten Mischparametern kaum Unterschiede in der aerodynamischen Performance vorhanden waren. Nur für die BUD-Mischungen zeigten sich, aufgrund der effektiveren Zerstörung der Arzneistoffagglomerate, signifikant kleinere MMAD-Werte für den Intensivmischer.

Zum anderen zeigte sich, dass Mannitolmischungen mit einem Arzneistoffanteil von 30 % bei den gegebenen Testbedingungen physikalisch stabil waren, im Gegensatz zu den korrespondierenden Lactosemischungen. Dieser Arzneistoffanteil war auch in den vorherigen Kapiteln ein jeweiliger Grenzwert, bis zu dem die Mannitolmischungen eine sehr gute Dosierfähigkeit, Gleichförmigkeit und Linearität der abgegebenen Dosis sowie der Feinpartikeldosis vorwiesen. Zusätzlich erreichten die Mannitolmischungen vergleichbare oder teilweise höhere inhalierbare Fraktionen, sodass an diesem Punkt der Arbeit abermals festgestellt werden kann, dass Mannitol eine Alternative ist, die den Arbeitsbereich von interaktiven Mischungen, der derzeit bei ungefähr 10 % liegt, deutlich erweitert [6].

Auch in Bezug auf die Lagerstabilität und dem damit verbundenen Einfluss der Luftfeuchtigkeit bewährte sich das Mannitol sehr gut durch seine vorteilhaften Eigenschaften (kristallines Material und nur leicht-hygroscopisch). Für Mischungen mit einem hydrophoben Arzneistoff, in diesem Fall BUD, war eine Lagerung über 14 Monate bei bis zu 75 % rF uneingeschränkt möglich. Bei hydrophilen Arzneistoffen waren jedoch Einflüsse der Luftfeuchtigkeit erkennbar, gleichwohl wenn diese mit den für Lactose in der Literatur beschriebenen vergleichbar waren [159,163]. Eine Lagerung bis 45 % rF war problemlos möglich, dagegen nahm bei höheren Luftfeuchten die FPF durch gesteigerte Kapillarkräfte und die mögliche Bildung von Feststoffbrücken enorm ab.

Daraus ergibt sich für das Mannitol ein insgesamt sehr positives Bild hinsichtlich verschiedener Stabilitätsaspekte.

5.4 Formulierungsoptimierung

In den drei vorangegangenen Kapiteln erwies sich Mannitol als alternativer Träger zur Lactose. Die Mischungen waren über einen breiten Konzentrationsbereich fließ- und dosierfähig, physikalisch stabil und linear in Bezug auf die Abhängigkeit zwischen Arzneistoffkonzentration und abgegebener Dosis sowie Feinpartikeldosis. Die bisher erreichten FPFen (bei einer Arzneistoffkonzentration von 2 %) von 30-40 %, abhängig vom jeweils verwendeten Inhalator (Novolizer® oder Cyclohaler®) und Arzneistoff, zeigen, dass die Formulierungen in der Lage sind, vergleichbare, mit denen in der Literatur beschriebenen, Werte zu erreichen [12]. Dennoch ist hier kritisch anzumerken, dass 60-70 % der abgegebenen Dosis nicht in die Lunge gelangen, sondern verschluckt werden und damit das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen steigern könnten. Hieraus ergibt sich die Konsequenz, dass eine Optimierung der Formulierung nötig ist, um die lungengängige Fraktion zu steigern. In diesem Zusammenhang ist es besonders wichtig zu untersuchen, inwieweit die gängigen Optimierungsstrategien, wie die Zugabe von Feinanteil [85] oder MgSt [90], ebenso für Mannitol eingesetzt werden können oder ob durch die sehr raue und unregelmäßige Trägeroberfläche andere Strategien nötig sind. Methoden, die in dieser Arbeit Anwendung fanden, waren: die Zugabe von Hilfsstoff-Feinanteilen zur Absättigung von „active sites“, das Überziehen der Trägeroberfläche mit MgSt, um dessen Oberfläche zu hydrophobisieren und das Ablösen der Wirkstoffpartikel zu erleichtern sowie die Anpassung der Partikelgröße des Trägers an den jeweilig verwendeten Inhalator, um dessen Dispergierprinzip optimal ausnutzen zu können.

Prinzipiell wird in der inhalativen Produktentwicklung die Formulierung auf den jeweils eingesetzten Inhalator abgestimmt, sodass sich beide Komponenten synergistisch ergänzen und eine möglichst hohe lungengängige Fraktion erzielen. Für die aerodynamische Charakterisierung in dieser Arbeit wurden drei verschiedenen Inhalatoren verwendet, die, wie bereits erwähnt, auf unterschiedliche Funktionsprinzipien beruhen. Ziel dieses Arbeitspaketes war es, nicht eine optimale Formulierung für jeden einzelnen Inhalator zu entwickeln, sondern ein mechanistisches Verständnis zu erlangen, das zum einen die Wirkungsweise und das Ausmaß der Optimierungsmethode sichtbar macht und zum anderen erklärt, welche Methode für welchen Inhalator am besten geeignet ist bzw. worin auch die Nachteile liegen könnten. Denn neben der aerodynamischen Performance werden auch Eigenschaften wie das Fließverhalten, die physikalische Stabilität der Mischung und das Dosierverhalten beeinflusst und müssen mitberücksichtigt werden.

5.4.1 Optimierung der Trägergröße

In diesem Kapitel wird das Ausgangsmaterial mit unterschiedlichen selbsthergestellten Siebfraktionen verglichen (siehe Kapitel 4.1.3). Dabei wird zum einen untersucht mit welcher

Partikelgröße bzw. Partikelgrößenverteilung die höchste inhalierbare Fraktion im Novolizer®, Cyclohaler® und Easyhaler® erreicht werden kann. Und zum anderen, ob diese Fraktionierung der Trägergrößen nutzbringend gegenüber dem Ausgangsmaterial ist. Dabei wird der generelle Einfluss der Partikelgröße auf die Pulvercharakteristik und die aerodynamische Performance evaluiert.

Alle drei ausgewählten Inhalatoren basieren auf unterschiedlichen Dispergierprinzipien, für die jeweils verschiedene Partikelgrößen vorteilhaft sind. So beruht der Novolizer® vorwiegend auf Impaktions- und Trägheitskräften [118], dies bedeutet, dass ein grober, schwerer Träger besser geeignet ist, als ein kleiner, leichter Träger. Beim Easyhaler® hingegen werden die Arzneistoffpartikel nur durch schwache Dispergierkräfte (Auftriebskraft und Luftwiderstand) vom Trägerpartikel separiert [118], sodass ein kleinerer Träger vorteilhaft sein kann. Denn während des Mischvorganges induziert ein großer Träger höhere Anpresskräfte, als ein kleinerer Träger, sodass der Wirkstoff fester anhaftet und mehr Energie zum Dispergieren nötig ist. Daraus ergibt sich, dass eine kleinere Trägerpartikelgröße die FPF auch steigern kann [80]. Beim Cyclohaler® befinden sich die zwei tangentialen Einlässe an den Seiten des Inhalators, durch die der Luftstrom einen Zyklon-ähnlichen Effekt entwickelt, der Pulver und auch Agglomerate sehr gut dispergieren kann. Gelangt das Pulver im Anschluss in das Mundstück des Cyclohalers®, so wirkt hier zusätzlich der laminare Luftstrom und separiert mittels Auftriebskraft und Luftwiderstand Träger und Arzneistoff voneinander [120]. Außerdem wirken besonders starke Scherkräfte auf das Pulver, während es mit der Kapsel rotiert. Eine wichtige Bedingung bei diesem Inhalator ist folglich, dass das Pulver die Löcher in der angestochenen Kapsel passieren und im Luftstrom dispergiert werden kann. Diese Voraussetzung erfüllte das Mannitol auch ohne Fraktionierung, sodass dies ebenso auf alle Siebfraktionen zutreffen wird.

5.4.1.1 Trägerpartikelgröße

Vergleichend zum Ausgangsmaterial (Referenz) wurden sechs Siebfraktionen hergestellt. Abbildung 5-35 und Abbildung 5-36 geben einen Überblick zur Partikelgrößenverteilung sowie über die typischen Kenngrößen und den Span-Wert.

Wie erwartet ist deutlich zu erkennen, dass die Siebfraktionen wesentlich enger verteilt (Span 0,7 bis 1,1) vorlagen, als das Ausgangsmaterial (Span 2,3). Da ein schmalere Span-Wert die Mischeffizienz steigert und sich damit positiv auf das Herstellen von homogenen Pulvermischungen auswirkt [63], wurden die Mischparameter der Referenzmischung für alle Mischungen übernommen.

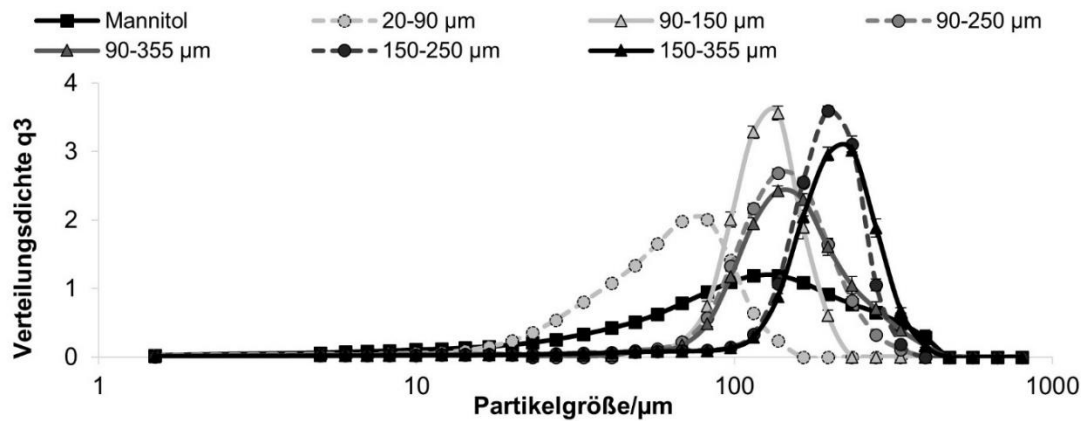


Abbildung 5-35: Partikelgrößenverteilung des Mannitols und aller hergestellten Siebfraktionen, $n = 6$

Anhand von Abbildung 5-36 wird weiterhin deutlich, wie unterschiedlich die einzelnen Siebfraktionen waren. Sie sind der Reihenfolge nach mit ansteigendem mittlerem Partikeldurchmesser angeordnet. Dabei können die Siebfraktionen wie folgt eingeteilt werden: feines Trägermaterial (20-90 μm), mittlere Trägergröße, ohne Feinanteil (Span-Wert ansteigend, alle Fraktionen zwischen 90-355 μm) und zwei grobe Trägergrößen (> 150 μm).

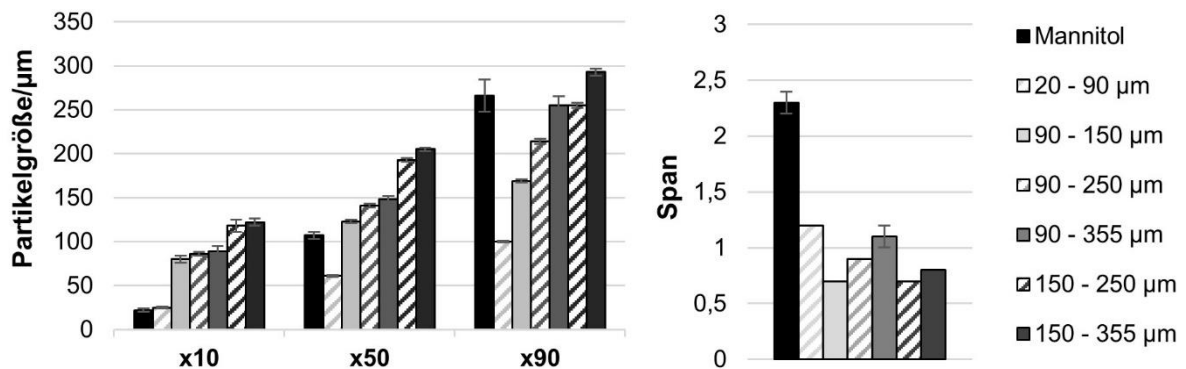


Abbildung 5-36: Übersicht der Kenngrößen x_{10} -, x_{50} -, x_{90} - und des Span-Wertes des Mannitols und aller hergestellten Siebfraktionen, $n = 6$

Die feine Siebfraktion könnte für den Easyhaler® die beste Wahl sein. Bereits Steckel et al. demonstrierten, dass die FPF für diesen Inhalator mit sinkender Trägergröße anstieg [80]. Daher wurden nur die zwei kleinsten Siebfraktionen mittels Easyhaler® getestet. Bei den mittleren und insbesondere bei den großen Trägergrößen wurden die kleineren Partikel herausgesiebt. Ein x_{10} von etwa 80 bzw. 120 μm bestätigte dies. Damit waren die Siebfraktionen vergleichbar mit den gröberen auf dem Markt befindlichen Lactosequalitäten, die zur Herstellung von Pulvern zur Inhalation zum Einsatz kommen [102,103]. Für eine effektive Dispergierung im Zyklon des Novolizers® oder durch den Zyklon-ähnlichen Effekt des Cyclohalers® sollte dies von Vorteil sein, aufgrund der höheren Trägheitskräfte. Jedoch muss ebenso bedacht werden, dass durch das Fehlen der kleineren Trägerpartikel die Absättigung von Unebenheiten und Vertiefungen wegfällt. Dadurch könnte der positive Effekt

der größeren Partikelgröße gemindert werden, sodass nur eine vergleichbar hohe FPF zur Referenzmischung möglich ist.

5.4.1.2 Mischungsgüte und Wiederfindung

Mit allen Fraktionen wurden Mischungen mit 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS) im Freifallmischer unter Verwendung der Standardparameter (Kapitel 4.1.1.1) hergestellt, die den vorgegebenen Spezifikationen entsprachen. Alle Mischungen entsprachen den Anforderungen in Bezug auf Homogenität und Wiederfindung (Abbildung 5-37). Obgleich der unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen waren keine Trends und Einflüsse zu erkennen.

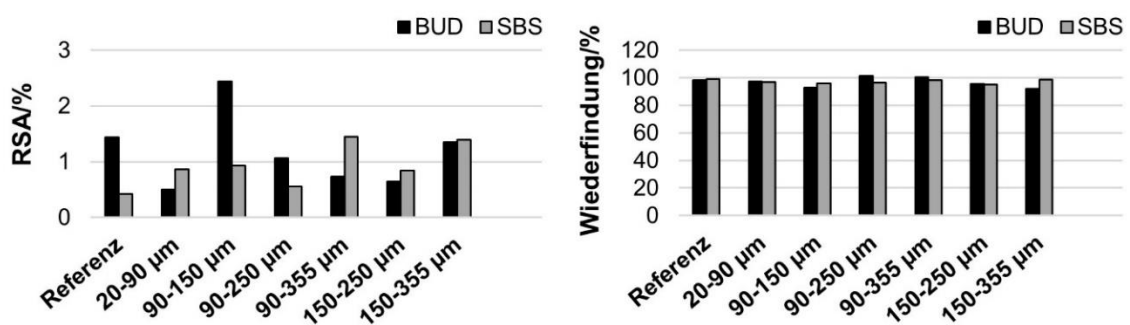


Abbildung 5-37: Relative Standardabweichung (%) und Wiederfindung (%) der Referenzmischungen und der Mischungen aus den jeweiligen Siebfraktionen, n = 10

5.4.1.3 Pulverrheologische Untersuchungen

In den pulverrheologischen Untersuchungen ergaben die Messungen der Stabilitätsindizes über die ersten fünf Siebfraktionen Werte im Bereich von 0,98 bis 1,03 (Abbildung 5-38).

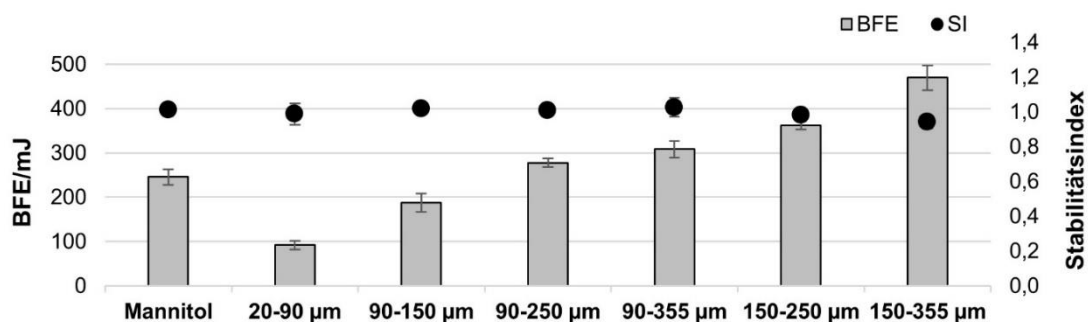


Abbildung 5-38: BFE (mJ) und SI vom Mannitol und aller hergestellten Siebfraktionen, n = 3

Somit können auch die einzelnen Pulverfraktionen als stabil und robust gegenüber mechanischem Stress angesehen werden. Durch den ebenfalls sehr guten SI des Ausgangsmaterials entsprach dies den Erwartungen. Ein SI von 0,94, zugehörig zur Siebfraktion mit den größten Partikeln, ließ hingegen erkennen, dass es zu ersten Abriebs-

oder Deagglomerationserscheinungen kam. In der REM-Aufnahme des Mannitols (Abbildung 5-39) war zu erkennen, dass die sehr großen Trägerpartikel, durch die Herstellung mittels Sprühgranulation, eine sehr unregelmäßige und granuläre Struktur zeigten. Das wiederholte Rotieren des Rührblattes durch das Material führte dazu, dass Partikel sich ineinander verhakten und es zum Abrieb kam. Demzufolge benötigte das Rührblatt bei der ersten Messung eine höhere Energie, im Vergleich zur siebten, woraus ein SI kleiner eins resultierte. Daher ist diese grobe Siebfraction als empfindlicher einzustufen, besonders mit dem Augenmerk auf Misch- sowie Abfüll- oder Umfüllprozesse.

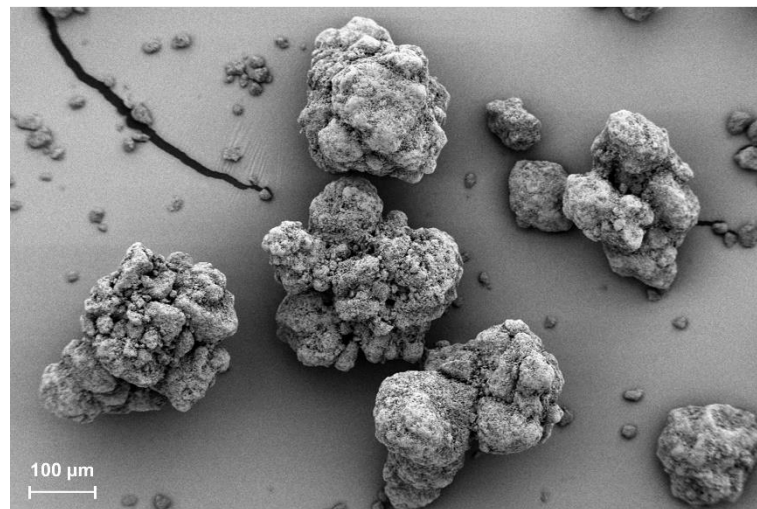


Abbildung 5-39: REM-Aufnahme Mannitol, 100fache Vergrößerung

Deutlich zu erkennen war auch der Einfluss der Partikelgröße auf die benötigte Energie des Rührblattes (Abbildung 5-38). Je größer und damit schwerer die einzelnen Partikel wurden, desto höher war die BFE. Eine geringere BFE deutet meist auf ein besseres Fließverhalten des Materials hin. Dies traf in diesem Fall jedoch nicht zu. Obgleich der sehr guten Fließfähigkeit der Siebfractionen stieg die BFE an, weil zum einen mit zunehmender Partikelgröße der Einfluss der Gravitationskraft zunahm [136] und zum anderen der Effekt der mechanischen Verzahnung, bedingt durch die besondere Morphologie der Partikel, an Bedeutung gewann.

Abbildung 5-40 spiegelt für alle Mischungen aus den jeweiligen Siebfractionen ein frei fließendes Fließverhalten wider ($ff_c > 10$). Ergänzend dazu, waren hier wieder die ff_c -Werte der BUD-Mischungen, im direkten Vergleich zu den SBS-Mischungen, aufgrund der geringeren Wechselwirkungen zum Mannitol [89], größer.

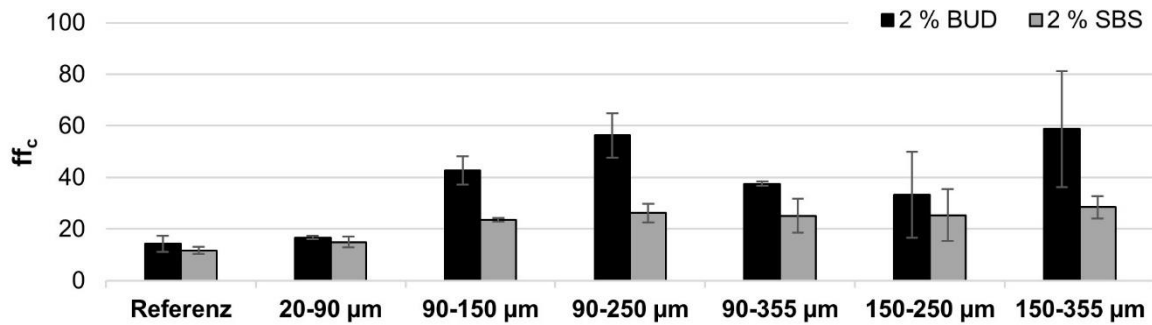


Abbildung 5-40: ff_c-Werte der Referenzmischungen und der Mischungen aus den jeweiligen Siebfraktionen, n = 3

Alle Siebfraktionen erreichten vergleichbare oder bessere Werte in Bezug auf die Fließfähigkeit, als die Referenzmischungen. Somit können sie ebenso alle als geeignet für den Einsatz als Träger in interaktiven Pulvermischungen angesehen werden.

5.4.1.4 Dosierfähigkeit

Resultierend aus den positiven Ergebnissen der Fließfähigkeitsmessungen wurde für die Mischungen, die aus den Siebfraktionen hergestellt wurden, auch eine gleichmäßige und sehr gute Dosierfähigkeit erwartet.

Die maximal ermittelte RSA aus der Abfüllung mit der Drum TT lag für die BUD-Siebfraktionsmischungen bei 1,49 % und für die SBS-Siebfraktionsmischungen bei 0,85 %. Damit entsprachen sie sowohl den Anforderungen für eine sehr gute Dosierfähigkeit (RSA < 2 %), als auch den Erwartungen. Außerdem waren die Werte mit denen der Referenzmischungen vergleichbar (RSA_{BUD}: 1,09 %, RSA_{SBS}: 0,84 %). Bezüglich der Dosierversuche mittels Novolizers® waren die Ergebnisse ähnlich positiv. Vergleicht man die Standardabweichungen (Fehlerbalken) der abgeteilten Massen in Abbildung 5-41 untereinander, so waren sie für die Referenzmischungen insgesamt kleiner, wodurch auch die RSA geringer ausfiel. Dennoch blieben sie für alle Mischungen, die aus den jeweiligen Siebfraktionen hergestellt wurden, unterhalb von 15 % (außer die SBS-Mischung mit der größten mittleren Partikelgröße, RSA: 16,96 %) und genügten damit den Anforderungen in Bezug auf Dosierfähigkeit.

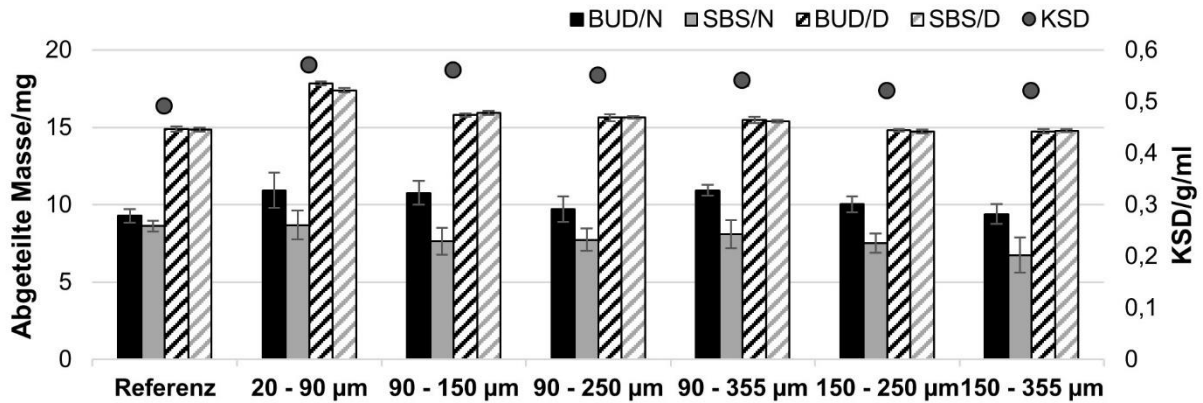


Abbildung 5-41: Abgeteilte Masse (mg) der Referenzmischungen und der Mischungen aus der jeweiligen Siebfraktion, in Abhängigkeit vom Arzneistoff (BUD bzw. SBS) und dem Dosiersystem (Novolizer® (N) bzw. Drum TT (D)), $n = 10$, sowie die konditionierte Schüttdichte (g/ml) des Mannitols und aller Siebfraktionen, $n = 3$

Durch das Fraktionieren des Mannitols ergaben sich unterschiedliche Partikelgrößen und -Partikelgrößenverteilungen, woraus ebenso eine Veränderung der Schüttdichten folgte. Im Vergleich zu Mannitol (Ausgangsmaterial) stieg die KSD (konditionierte Schüttdichte) zunächst von 0,49 g/ml auf 0,57 g/ml an, begründet durch eine bessere Packungsdichte der Partikel, und fiel mit zunehmender mittlerer Partikelgröße auf 0,52 g/ml ab (Abbildung 5-41). Dieser initiale Anstieg und die anschließende Abnahme fanden sich genauso in der abgeteilten Masse der zwei volumenbasierten Dosierverfahren wieder. Die abgeteilte Masse nahm ebenfalls im Vergleich zu den Referenzmischungen höchst signifikant zu und sank dann mit steigender mittleren Partikelgröße wieder bis auf das Ausgangsniveau und sogar leicht darunter ab. Zusammenfassend kann das Dosierverhalten, trotz dieser Einflüsse, für alle Fraktionen als sehr gut bewertet werden.

5.4.1.5 Aerodynamische Performance

Alle bisherigen Untersuchungen zeigten eine prinzipielle Eignung der fraktionierten Trägergrößen auf. Mischungen mit einer geringen RSA waren herstellbar und zeigten sehr gute Fließ- und Dosiereigenschaften, die die vorgegebenen Anforderungen erfüllten. Im letzten Abschnitt wird nun der Einfluss auf die inhalierbare Fraktion betrachtet.

Allen Mischungen mit BUD war gemein, dass die Verwendung einer bestimmten Siebfraktion keinen bzw. nur einen geringen Vorteil gegenüber dem Ausgangsmaterial brachte (Abbildung 5-42). Entsprechend der Erwartungen erzielte die feinste Siebfraktion beim Easyhaler® eine signifikant höhere FPF ($p < 0,014$) im Vergleich zur nächst größeren Siebfraktion. Begründet werden kann dies durch die höheren Anpresskräfte des größeren Trägers während des Mischprozesses. Die sehr schwachen Dispergierkräfte des Easyhalers® bewirken daher nur ein Ablösen der Arzneistoffpartikel von kleineren Trägern,

auf welchen der Arzneistoff weniger intensiv aufgemischt wurde. Die Referenzmischung erzielte eine FPF von 3,5 %, sodass eine Klassierung der Partikelgröße eine Verbesserung um etwa das Dreifache brachte. Eine Feinpartikelfraktion von 11 % ist dennoch nicht als ausreichend für die Inhalationstherapie anzusehen und stellt daher nur einen marginalen Fortschritt dar.

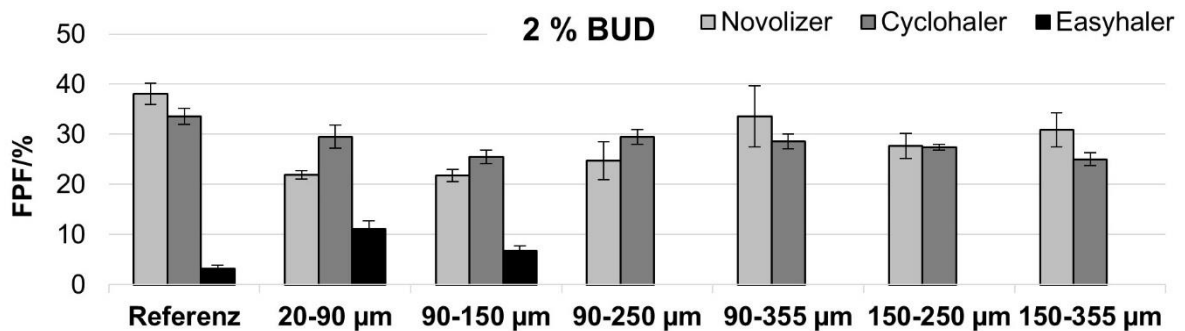


Abbildung 5-42: Feinpartikelfraktion (%) der BUD-Referenzmischungen und der BUD-Mischungen aus den jeweiligen Siebfraktionen in Abhängigkeit vom Inhalator, n = 3

Die Ergebnisse für den Novolizer® zeigten durchweg kleinere FPFen als die Referenzmischung, sodass es entweder zu keinem signifikanten Unterschied kam ($p > 0,30$) oder die FPF der Referenzmischung signifikant größer war ($p < 0,04$). Zwar ist generell ein Anstieg innerhalb der sechs Siebklassen hin zu den größeren Trägern erkennbar, der auf die stärkeren Trägheitskräfte zurückgeführt werden kann, jedoch scheint gerade die Breite der Partikelgrößenverteilung im Ausgangsmaterial einen entscheidenden Vorteil zu bieten. Neben den groben Trägerpartikeln sind feine Partikel vorhanden, die zum einen „active sites“ absättigen und zum anderen Agglomerate mit den Wirkstoffpartikeln bilden können. Beide Effekte dienen dazu, die lungengängige Fraktion zu erhöhen.

Innerhalb der Ergebnisse des Cyclohalers® schwankten die FPFen nur geringfügig. Alle Werte lagen zwischen 25 und 30 %. Somit war kein Einfluss der unterschiedlichen Größenfraktionen ersichtlich. Dennoch zeigte das ungesiebte Ausgangsmaterial signifikant höhere ($p < 0,003$) lungengängige Fraktionen gegenüber den meisten Siebfraktionen. Somit ist auch hier das Ausgangsmaterial am besten geeignet und die Siebfraktionen bieten keinen entscheidenden Vorteil.

Die Resultate der SBS-Mischungen (Abbildung 5-43) entsprachen, bezogen auf den Cyclohaler® und den Easyhaler®, denen der Mischungen mit BUD. Die einzelnen Werte lagen jedoch auf einem höheren Niveau verglichen zum BUD; wie in vorangegangenen Kapiteln lag dies hauptsächlich an den unterschiedlichen Partikelmorphologien und CAB-Verhältnissen der Arzneistoffe.

Die feinste Trägergröße erzeugte in Kombination mit dem Easyhaler® eine höchst signifikant höhere FPF ($p = 0,0002$), nämlich eine Verdreifachung auf knapp 17 %. Dieses Ergebnis demonstriert, dass das Anpassen der Trägerpartikelgröße zur Erhöhung der FPF führen kann, dennoch tragen in diesen Fall weiterhin 83 % der abgegebenem Arzneistoffdosis nicht zur inhalierbaren Fraktion bei.

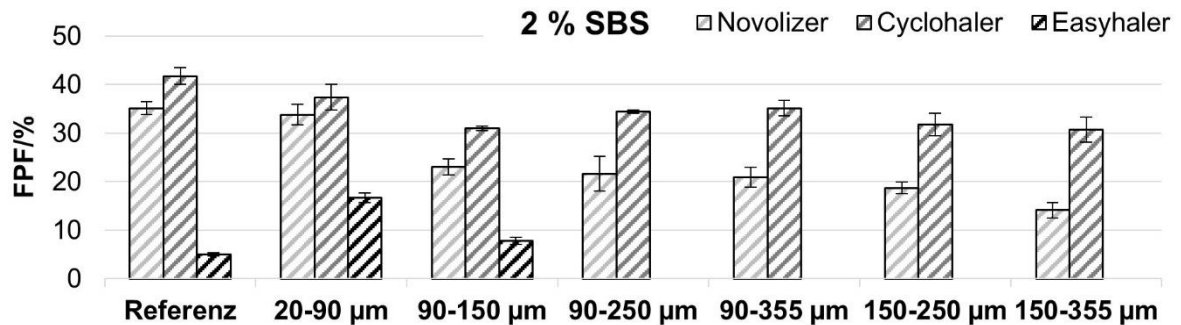


Abbildung 5-43: Feinpartikelfraktion (%) der SBS-Referenzmischungen und der SBS-Mischungen aus den jeweiligen Siebfractionen, in Abhängigkeit vom Inhalator, $n = 3$

Im Cyclohaler® war das Ausgangsträgermaterial signifikant besser im Vergleich zu den Siebfractionen ($p < 0,002$) oder erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p_{\text{SBS}/20-90 \mu\text{m}} = 0,07$), sodass ein zusätzlicher Siebschritt, um das Pulver zu klassieren, keine Verbesserung für die inhalierbare Fraktion brachte.

Auch beim Novolizer® ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,48$) in der FPF. Jedoch waren die Ergebnisse auf den ersten Blick nicht plausibel, da die FPFen mit steigender mittlerer Partikelgröße des Trägers absanken, obwohl die höheren Trägheitskräfte eigentlich zu einem Anstieg hätten führen müssen. Dieser gegensätzliche Trend kann vermutlich mit den unterschiedlich starken Anpresskräften der Siebfractionen auf den Arzneistoff begründet werden. Die vergleichsweise starken Adhäsionskräfte des SBS haben diesen Effekt möglicherweise zusätzlich verstärkt. Denkbar ist auch, dass eben diese Adhäsionskräfte zur Ausbildung von SBS-Mannitolfeinanteil-Agglomeraten geführt haben, welche wiederum nach der Dispergierung zur inhalierbaren Fraktion beitragen. Dies geschah nur in den Siebfractionen mit höherem Anteil an feinerem Material und nahm folglich mit größer werdender mittleren Partikelgröße ab. Des Weiteren fehlte der Feinanteil um zusätzlich die „active sites“ abzusättigen, sodass folglich die FPFen absanken. Die Performance des Novolizers® ist demnach nicht nur von der Trägergröße und der Breite der Verteilung, sondern auch von der Art des verwendeten Arzneistoffes abhängig.

Durch diese Variante der Formulierungsoptimierung wurde deutlich, dass eine Klassierung in unterschiedliche Partikelgrößen und -verteilungen möglich war, unter Beibehalt einer sehr guten Fließ- und Dosierfähigkeit. Es konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass dadurch für

alle Inhalatoren eine Steigerung der inhalierbaren Fraktion möglich war. Hinsichtlich des Easyhalers® war eine Verdreifachung der FPF, unabhängig vom Arzneistoff, erreichbar. Dennoch blieb die FPF mit Werten von 11 und 17 % auf einem generell sehr niedrigen Niveau. Für die beiden Inhalatoren mit einem effektiveren Dispergierprinzip war keine Erhöhung der FPF realisierbar. Das Entfernen des Feinanteils erwies sich als nachteilig, da Unebenheiten und Vertiefungen nun ausschließlich vom Arzneistoff aufgefüllt werden mussten. Dadurch verblieb mehr Arzneistoff am Träger und die FPF sank bzw. konnte trotz angepasster Partikelgröße nicht gesteigert werden. Daher ist es nötig, weitere Optimierungsmethoden zu evaluieren, um ebenfalls für den Novolizer® und den Cyclohaler® eine Zunahme der FPF zu erzielen und darüber hinaus die des Easyhalers® auf ein besseres Niveau (> 20 %, [12]) zu bringen.

5.4.2 Zugabe von Feinanteilen

Im vorherigen Kapitel wurde festgestellt, dass der intrinsische Feinanteil eine entscheidende Rolle für die aerodynamische Performance des Mannitols spielte. Im nachfolgenden Kapitel wird dieser, als zweite Optimierungsmethode, aktiv in einem vorgeschalteten Mischschritt, also extrinsisch, auf den Träger aufgemischt. Dadurch werden zum einen Unebenheiten und Vertiefungen gezielt aufgefüllt, sodass der anschließend aufgemischte Arzneistoff an weniger energiereichen Stellen adhären kann, sich somit während der Dispergierung leichter ablöst und folglich die FPF erhöht [86]. Zum anderen können die Feinanteile mit dem Arzneistoff Agglomerate bilden, die sich infolge ihrer höheren Masse, im Vergleich zu Einzelpartikeln, besser vom Träger trennen, aber zugleich durch ihre geringe Dichte weiterhin zum inhalierbaren Anteil beitragen [88]. Zusätzlich schützen die auf der Trägeroberfläche verteilten Feinanteile den Wirkstoff während des Mischprozesses durch den Puffereffekt vor zu starken Anpresskräften [69]. Eine weitere Theorie besagt, dass sich das Fluidisierungsverhalten durch die Zugabe von Feinanteilen ändert, sodass nicht mehr einzelne Partikel vom Einatemstrom fluidisiert werden, sondern ganze Partikelgruppen, wodurch es zu einer gesteigerten Dispergierung des gesamten Pulvers kommt [71]. Ein einheitlicher Richtwert, wie viel Lactosefeinanteil zu einer Mischung hinzugegeben werden sollte, ist in der Literatur nicht genau beschrieben. In der Regel schwanken die Angaben innerhalb eines Konzentrationsbereiches von 1,5 bis 10 % [88]. Dabei hängt die optimale Menge zum einen vom Lactoseträger (Größe, Oberfläche) selber ab [164], zum anderen von der zugemischten Arzneistoffmenge. Mit steigendem Gesamtfeinanteil nimmt das Risiko für Entmischung, Segregation und Fließfähigkeits- oder Dosierprobleme zu.

In Kapitel 5.2.3 wurde der Einfluss der Arzneistoffkonzentration untersucht und festgestellt, dass das Mannitol eine sehr hohe Beladungskapazität aufwies. Eine Erhöhung des Arzneistoffanteils auf bis zu 30 % hatte keine negativen Auswirkungen auf die Dosier- oder

Fließfähigkeit der Mischungen. Aus Kapitel 5.3.2 konnte geschlussfolgert werden, dass Mischungen mit dieser hohen Beladung auch nach 24 Stunden Rotieren im Rhönradmischer stabil blieben und keine Segregation aufzeigten. Somit sind wesentliche Voraussetzungen für die Optimierung durch die Zugabe von extrinsischen Feinanteilen gegeben, dennoch ist davon auszugehen, dass aufgrund der großen und unebenen Oberfläche hohe Konzentrationen an Feinanteil nötig sein werden, um die FPF zu steigern.

Kommerziell sind derzeit keine Mannitolfeinanteile (MF) für inhalative Zwecke erhältlich, weshalb sie eigens für diese Versuchsreihe durch Mahlung des Ausgangsmaterials hergestellt wurden (siehe Kapitel 4.1.4). Zusätzlich wurde die Zugabe von zwei auf dem Markt befindlichen Lactosefeinanteilen getestet, die sich in ihrer Partikelgröße und -verteilung unterschieden. Somit sollte auch dieser Einflussfaktor untersucht werden. Feinanteile müssen klein genug sein, um Vertiefungen und Unebenheiten auf der Trägeroberfläche auffüllen zu können und „active sites“ abzusättigen. Ebenso müssen sie eine gewisse Größe aufweisen, nämlich größer sein als der zu verwendende Arzneistoff, damit sie diesen während des Mischvorganges oder bei Um- und Abfüllprozessen vor Anpresskräften schützen können. Abbildung 5-44 stellt die Partikelgrößenverteilung der verwendeten Feinanteile und der Arzneistoffe dar. Für den Mannitolfeinanteil war eine bimodale Partikelgrößenverteilung klar erkennbar. Im Gegensatz dazu war das mikronisierte IH500 monomodal verteilt und enthielt nur einen geringen Anteil an Partikel $> 10 \mu\text{m}$. Das gemahlene IH400 zeigte einen vergleichbaren Anteil an Partikeln $> 10 \mu\text{m}$, jedoch weniger sehr feine Partikel im Vergleich zum Mannitolfeinanteil.

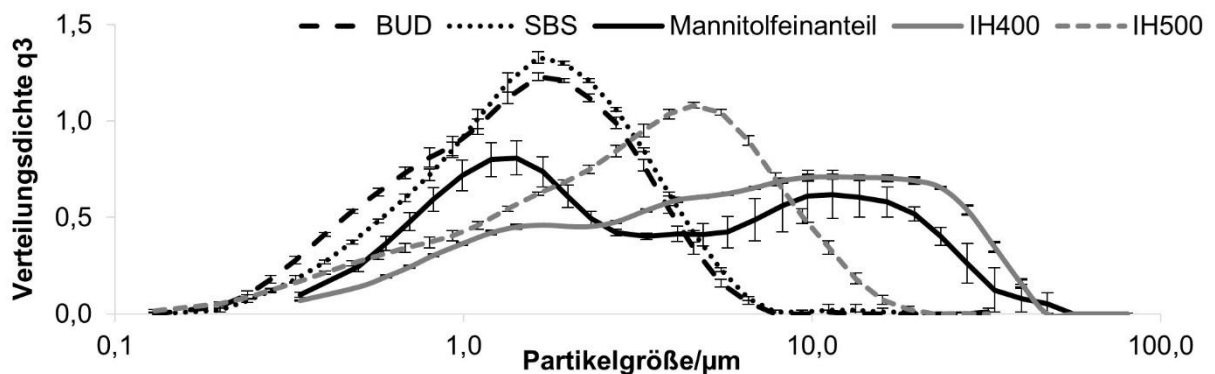


Abbildung 5-44: Partikelgrößenverteilung der Arzneistoffe (BUD und SBS) und von allen zugemischten Feinanteilen, $n = 6$

Grundsätzlich waren alle drei Arten der Feinanteile im Mittel größer, als die beiden Arzneistoffe, wodurch sie die auftretenden Anpressdrücke reduzieren sollten, aber zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Anteil. Die Übersicht der Kenngrößen in Tabelle 5-10 drückt dies nochmals deutlich aus. Sowohl der Mannitolfeinanteil als auch das IH500 entsprachen in ihren x_{10} -Werten denen der Arzneistoffe. Außerdem waren bei diesen beiden

Feinanteilen die Hälfte der Partikel kleiner als 90 % der Arzneistoffpartikel. Dies kann ein Vorteil für IH400 sein, da mehr Partikel größer als die Arzneistoffe sind und daher mehr Anpresskräfte abgehalten werden können. In Bezug auf die Absättigung der „active sites“ ist dies möglicherweise ein Nachteil, weil die großen Partikel die kleinen Unebenheiten nicht auffüllen können, in denen sonst der Arzneistoff passt, sodass diese Stellen unbesetzt bleiben. Hier läge der Vorteil dann beim Mannitolfeinanteil und IH500. Ein weiterer Punkt, der bedacht werden muss, ist die Bildung von Wirkstoff-Feinanteil-Agglomeraten. Denkbar wäre, dass die kleineren Feinanteile stärkere Agglomerate bilden, die einen höheren Energieeintrag zur Dispergierung benötigen. Bei zu schwachen Dispergierkräften (Easyhaler®) werden diese Agglomerate allerdings gar nicht zerstört, sodass die FPF sinken sollte. Der Mannitolfeinanteil stellt aufgrund seiner breiten bimodalen Verteilung einen Kompromiss aus den beiden Lactosefeinanteilen dar, weshalb er eventuell für alle Inhalatoren von Vorteil sein könnte.

Tabelle 5-10: Übersicht der Kenngrößen x_{10} , x_{50} , x_{90} und des Span-Wertes von beiden Arzneistoffen und von allen zugemischten Feinanteilen, $n = 6$

Material	$x_{10}/\mu\text{m}$	$x_{50}/\mu\text{m}$	$x_{90}/\mu\text{m}$	Span
BUD	$0,5 \pm 0,0$	$1,5 \pm 0,0$	$3,4 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,0$
SBS	$0,6 \pm 0,0$	$1,6 \pm 0,0$	$3,7 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$
Mannitolfeinanteil	$0,7 \pm 0,0$	$3,2 \pm 0,7$	$19,1 \pm 2,0$	$6,1 \pm 2,2$
IH400	$1,0 \pm 0,0$	$6,3 \pm 0,0$	$23,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,4$
IH500	$0,6 \pm 0,0$	$3,2 \pm 0,1$	$8,2 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,0$

5.4.2.1 Mischungsgüte und Wiederfindung

Für jede Testreihe wurden Vormischungen mit bis zu 70 % Feinanteil im Freifallmischer (siehe Kapitel 4.1.1.1) hergestellt. Im darauffolgenden Mischschritt wurde der Arzneistoff (2 % BUD oder SBS) zugemischt. Abbildung 5-45 stellt die Ergebnisse der Mischungsgüte und der Wiederfindung aller drei Testreihen gegenüber. Hinsichtlich der Wiederfindung entsprachen alle Mischungen, unabhängig vom Feinanteil, den Anforderungen (> 90 %). Eine RSA < 3 % erreichten nicht alle Mischungen. Den erweiterten Spezifikationen im Sinne der Homogenität mit einer RSA < 5 % genügten sie dagegen alle, sodass das verwendete Mischverfahren geeignet war, um homogene Mischungen selbst mit derart hohen Feinanteilkonzentrationen herzustellen. Auffallend war jedoch der Anstieg der RSA ab etwa 30 % IH400 und IH500. Eine denkbare Erklärung hierfür wäre die Bildung von starken Feinanteilagglomeraten, die wiederum das Aufbrechen der Arzneistoffagglomerate während des Mischprozesses erschwerten.

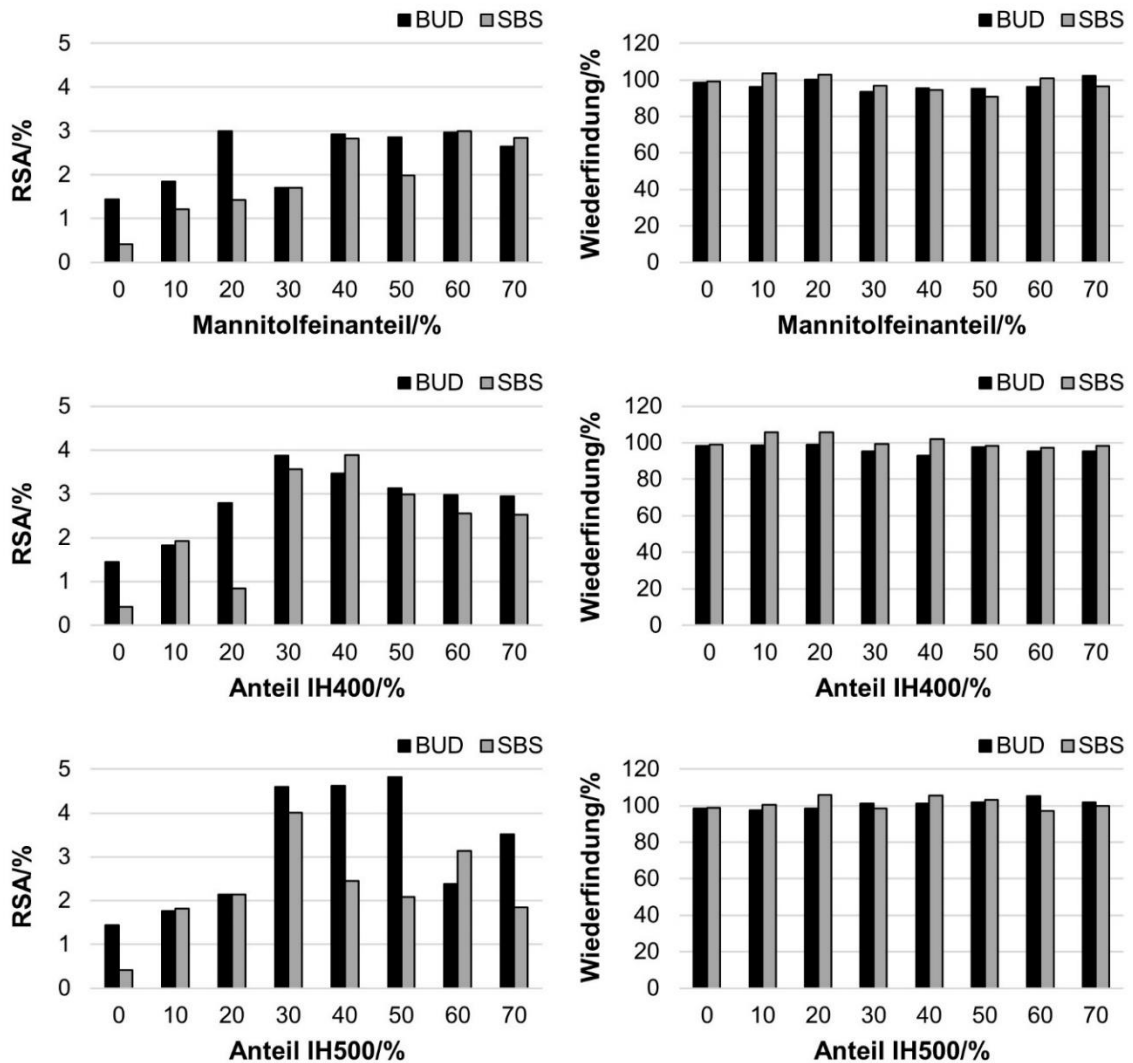


Abbildung 5-45: Relative Standardabweichung (%) und Wiederfindung (%) von allen untersuchten Mischungen in Abhängigkeit von Art und Anteil des Feinanteils, n = 10

5.4.2.2 Visuelle Beurteilung der Mischungen

Um die visuelle Qualität der Mischungen bewerten zu können, wurden REM-Bilder aufgenommen. Abbildung 5-46 zeigt dazu repräsentativ die Placebomischungen mit dem Mannitolfeinanteil, sortiert nach aufsteigender Konzentration an Feinanteil. Dabei war zu erkennen, dass bis zu einem Anteil von 20 % an Mannitolfeinanteil zunächst die Trägeroberfläche abgesättigt und Vertiefungen sowie Unebenheiten aufgefüllt wurden. Neben den Trägerpartikeln war kein ungebundener Mannitolfeinanteil sichtbar. Durch die weitere Erhöhung (ab 30 %) des Feinanteils kam es zur Ausbildung von Feinanteil-Mehrschichten, die aber weiterhin am Träger anhafteten. Nur ein geringer Anteil an freiem und ungebundenem Mannitolfeinanteil lag neben dem Träger vor. Ab einer Konzentration von 50 % Feinanteil konnte der Träger keinen weiteren Feinanteil binden, sodass ein erhöhter Anteil an ungebundenen, freien Mannitolfeinanteilagglomeraten erkennbar war.

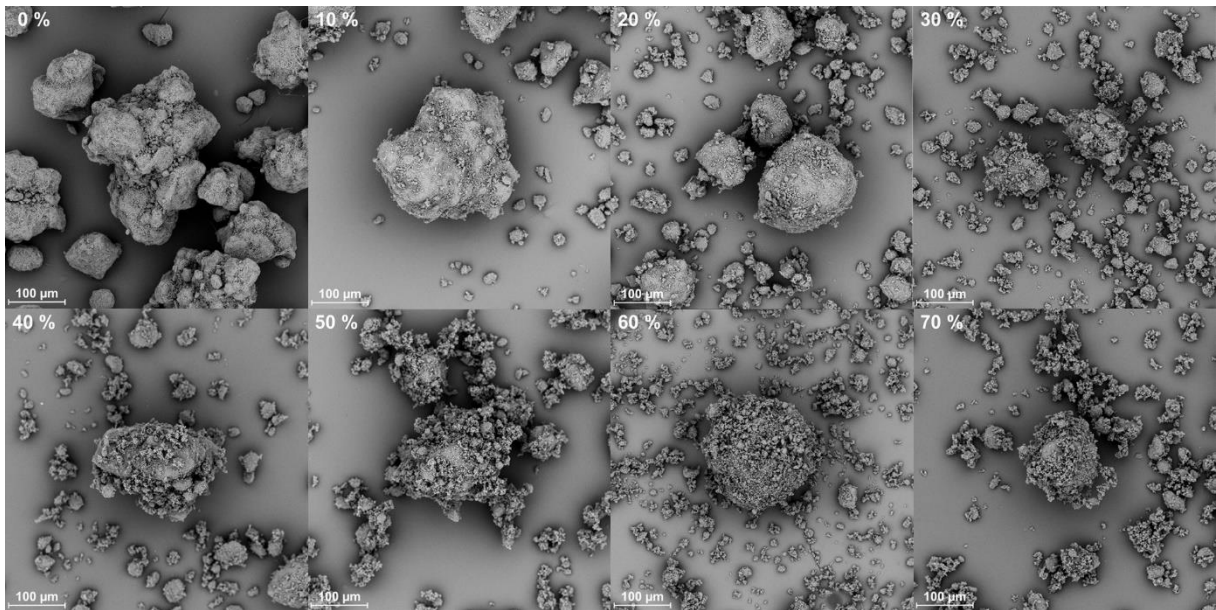


Abbildung 5-46: REM-Aufnahmen vom Mannitolträger und den Placebomischungen mit aufsteigender Konzentration an Mannitolfeinanteil, die jeweilige Zahl entspricht der Konzentration an Mannitolfeinanteil, 500fache Vergrößerung

Bezüglich der Qualität der Mischungen bedeutete dies, dass bis zu 20 % Feinanteil nicht mit Segregationserscheinungen oder einem wesentlich schlechteren Fließverhalten zu rechnen war. Durch das anschließende Bilden von Feinanteil-Mehrschichten verändern sich die Eigenschaften der Trägeroberfläche weitreichend, sodass es zu einem verminderten Fließverhalten kommen sollte. Segregationserscheinungen wurden nicht erwartet, weil die Feinanteile immer noch am Träger adhärirt vorlagen und außerdem bereits in Kapitel 5.3.2 gesehen wurde, dass Mischungen mit 30 % Arzneistoff gegenüber mechanischem Stress stabil waren. Das Vorhandensein von freiem, ungebundenem Mannitolfeinanteil bei den Mischungen ab 50 % Feinanteil geht dahingegen mit einer höheren Segregationstendenz einher. Ab dieser Konzentration wurden keine stabilen Mischungen mehr erwartet. Überdies sollte sich, durch den sehr hohen Anteil an Feinanteil, auch das Fließverhalten und damit die Dosierfähigkeit verschlechtern. Anhand der nachfolgenden pulvrheologischen Untersuchungen soll dies überprüft und belegt werden. Ergänzend dazu soll sichtbar gemacht werden, wie stark dabei der Einfluss der unterschiedlichen Feinanteile ist.

5.4.2.3 Pulvrheologische Untersuchungen

Mittels der Stabilitätsindices konnte die Robustheit der korrespondierenden Placebomischungen gegenüber mechanischem Stress bewertet werden. Es zeigte sich, dass alle Mischungen bis zu einem Feinanteil von 40 % stabil waren (Abbildung 5-47). Dies stimmt mit den Beobachtungen der REM-Aufnahmen überein, bei denen bis 40 % Feinanteil keine freien, ungebundenen Agglomerate zu erkennen waren, sondern der Feinanteil

weiterhin am Träger adhärert vorlag. An dieser Stelle wird einmal mehr der Vorteil der großen unregelmäßigen Oberfläche bei sehr hohen Beladungen sichtbar.

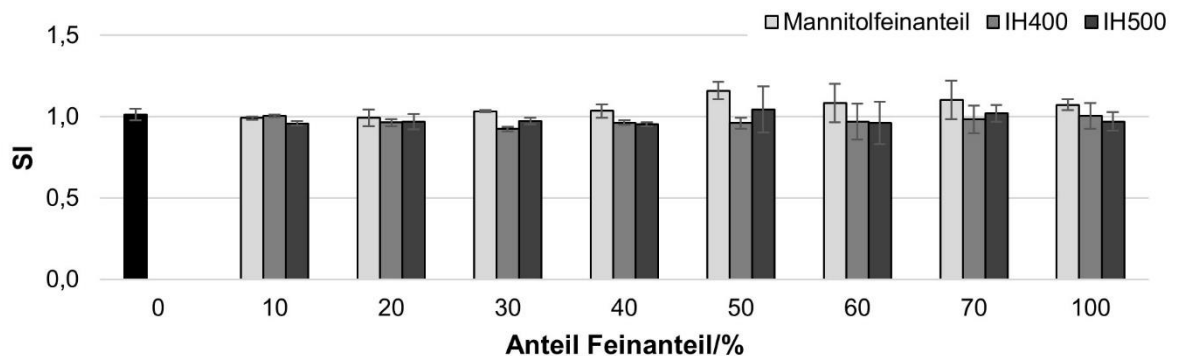


Abbildung 5-47: Stabilitätsindex von Mannitol (schwarze Säule) und den jeweiligen Placebomischungen in Abhängigkeit von Art und Anteil des Feinanteils, $n = 3$

Ab 50 % Feinanteil reagierten die Mischungen sensitiver auf den mechanischen Stress. Dies wurde zum einen durch die deutlich stärker ausgeprägten Standardabweichungen der Messungen veranschaulicht und zum anderen durch die SI-Werte selbst. Dabei präsentierten sich die Mischungen mit IH400 und IH500 als Feinanteile noch am stabilsten, hier schwankten die Werte lediglich von 0,96 bis 1,02. Freeman gibt an, dass Schwankungen zwischen 0,9 und 1,1 für die meisten Pulver normal sind [135]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich zwischen den Trägerpartikeln und den Lactosefeinanteilen ein zusammenhängendes und gleichmäßiges Pulverbett aufgebaut hatte, das sich kaum durch die Rührbewegungen des Rührblattes beeinflussen ließ. Im Gegensatz dazu waren die Placebomischungen mit dem Mannitolfeinanteil instabiler. Sie wiesen SI-Werte zwischen 0,99 und 1,16 auf. Dieser Unterschied könnte an der breiteren und deutlich bimodalen Partikelgrößenverteilung, im Vergleich zu den Lactosefeinanteilen, liegen, welche anfälliger für Segregation sein müsste. SI-Werte über 1 werden durch Bildung von Agglomeraten oder durch Segregationseffekte erklärt [135]. Mit Hilfe der REM-Aufnahmen war ebenso ersichtlich, dass sich ab 50 % Mannitolfeinanteil freie, ungebundene Agglomerate in der Mischung befanden, womit sich diese Ergebnisse bekräftigen lassen.

Vergleicht man die BFE der Placebomischungen miteinander, so war festzustellen, dass sich in diesem Fall die Mischungen mit IH500 von den beiden anderen unterschieden. Grundsätzlich sank die BFE mit steigendem Feinanteil (Abbildung 5-48), weil die Kohäsion und die Kompressibilität der Mischungen zunahm [136,151]. Zu erklären ist dies folgendermaßen: Bei kohäsiven, kompressiblen Pulvern, die keine einheitliche Packungsdichte aufzeigen, können die Partikel an der Rührblattstirnseite von den zwischen den Agglomeraten bestehenden Lufteinschlüssen aufgenommen werden. Dadurch nimmt der Widerstand auf das Rührblatt ab und die BFE sinkt [136].

Jedoch war die BFE der IH500-Placebomischungen hoch signifikant ($p < 0,003$) größer ab 40 % Feinanteil. Auch hierfür könnte die Begründung in der Partikelgrößenverteilung liegen. IH500 ist in dieser Versuchsreihe der kleinste Feinanteil, der dazu führte, dass die interpartikulären Kräfte anstiegen und sich die Kohäsion des Pulverbulks insgesamt erhöhte. Dies führte wiederum dazu, dass das Rührblatt eine größere Kraft benötigte, um das Pulver zu durchdringen.

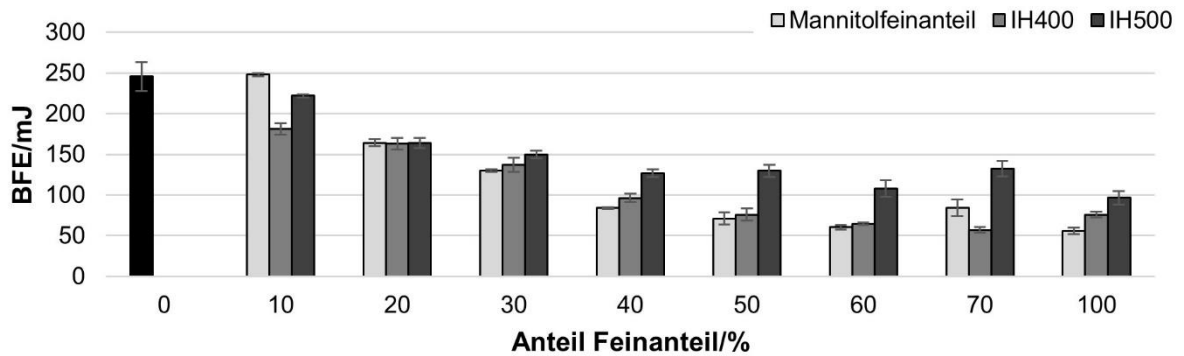


Abbildung 5-48: BFE (mJ) von Mannitol (schwarze Säule) und den jeweiligen Placebomischungen, in Abhängigkeit von Art und Anteil des Feinanteils, $n = 3$

Diese Vermutung wird durch die Fließfähigkeitsuntersuchung mittels Scherzelle gestützt. Denn die Fließfähigkeit der Mischungen verschlechterte sich kontinuierlich mit steigendem Feinanteil (Abbildung 5-49) und zwar eben, weil die Kohäsion innerhalb der Mischungen anstieg. Auch hier zeigten sich die niedrigsten ff_c -Werte und damit die höchste Kohäsion für die Mischungen mit IH500, allerdings waren die Unterschiede zu den anderen Feinanteilen weniger stark ausgeprägt.

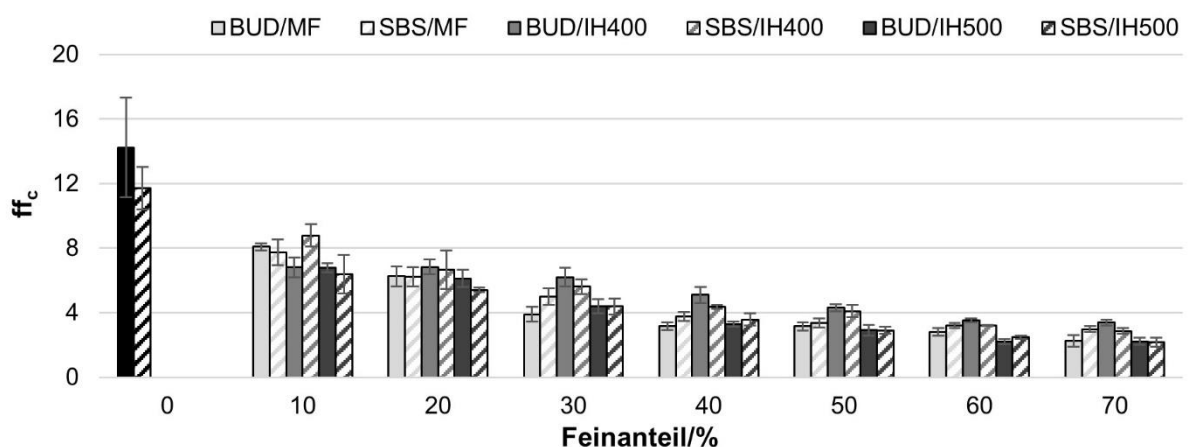


Abbildung 5-49: ff_c -Wert der Referenzmischungen (schwarze Säulen: BUD/SBS) und von allen weiteren untersuchten Mischungen in Abhängigkeit von Art und Anteil des Feinanteils, $n = 3$

Aufgrund der Zugabe von 10 % Feinanteil änderte sich bei allen Mischungen, unabhängig von der Art des Feinanteils oder des Arzneistoffes, das Fließverhalten von frei fließend zu

leicht fließend (ff_c zwischen 4 und 10). Bis zu einer Konzentration von 30 % Feinanteil konnten alle Mischungen dieser Kategorie zugeordnet werden und wiesen damit eine gute Fließfähigkeit auf. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Feinanteilen wurden dann mit weiter steigendem Feinanteil erkennbar. So blieben die Mischungen mit IH400 bis 50 % Feinanteil leicht fließend, wohingegen die Mischungen mit IH500 oder dem Mannitolfeinanteil schon ab einer Konzentration von 40 % ein kohäsives Fließverhalten aufzeigten. Begründet werden kann dies abermals durch die unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen. Im Mannitolfeinanteil und IH500 sind 50 % der Partikel kleiner $3,2 \mu\text{m}$. Durch diesen hohen Anteil sehr kleiner Partikel, im Vergleich zu IH400 (x_{50} : $6,3 \mu\text{m}$), verschlechterte sich das Fließverhalten schneller. Die kleineren Partikel bilden vermehrt stabile Feinanteil-Mehrschichten auf der Trägeroberfläche aus als die größeren Feinanteile, die eher lockere Agglomerate formen. Die Mehrschichtausbildung verändert die Oberflächeneigenschaften und damit die Fließfähigkeit der Partikel [150]. Diese Differenzen in der Fließfähigkeit sollten die Dosierfähigkeit der Mischungen beeinflussen, sodass auch hier Unterschiede zu erwarten sind.

In die Kategorie „sehr kohäsives Fließverhalten“ fiel keine der untersuchten Mischungen, trotz einer Konzentration von bis zu 70 % Feinanteil.

In den vorangegangenen Abschnitten wurde wiederholend erwähnt, dass zunächst die Vertiefungen in der Oberfläche des Trägers aufgefüllt werden, anschließend die gesamte Oberfläche abgesättigt wird, auch unter Ausbildung von Feinanteil-Mehrschichten, und dass es danach zur Bildung von Agglomeraten kommt. Mittels der Bestimmung der konditionierten Schüttdichte (KSD) konnten diese Annahmen weiter bekräftigt werden.

Durch die Zugabe von 10 % Feinanteil stieg die KSD bei allen Placebomischungen von $0,49 \text{ g/ml}$ auf $0,51 \text{ g/ml}$ (IH400 und IH500) bzw. $0,53 \text{ g/ml}$ (MF) an (Abbildung 5-50), dies repräsentierte das Auffüllen der Vertiefungen und Unebenheiten der Trägeroberfläche. Die Masse nahm zu, bei gleichbleibendem Volumen. Im weiteren Verlauf nahm die KSD bis zu einer Konzentration von 30 bzw. 40 %, je nach Feinanteil, minimal ab. Bedingt durch die Sättigung der gesamten Trägeroberfläche mit einer Schicht aus Feinanteil bzw. mit Feinanteil-Mehrschichten nahm die Masse der Partikel weiterhin zu, ebenfalls vergrößerte sich das Volumen. Hierdurch verblieb die KSD etwa auf dem gleichen Niveau oder sank minimal ab. Der weitere Anstieg der Feinanteilkonzentration resultierte anschließend in deutlich geringeren KSD-Werten, da es durch die Ausbildung von freien und ungebundenen Agglomeraten zu einer hohen Volumenzunahme kam, bei gleichzeitig geringerer Masse. Die Gruppe um Rudén et al. hat vergleichbare Zusammenhänge zwischen der Dichte und der Oberflächenbeladung festgestellt [150]. Es ist zu erwarten, dass sich dieser Verlauf der KSD

in der abgeteilten Masse der Dosierfähigkeitsüberprüfung aufgrund der verwendeten volumetrischen Dosierprinzipien wiederfinden wird.

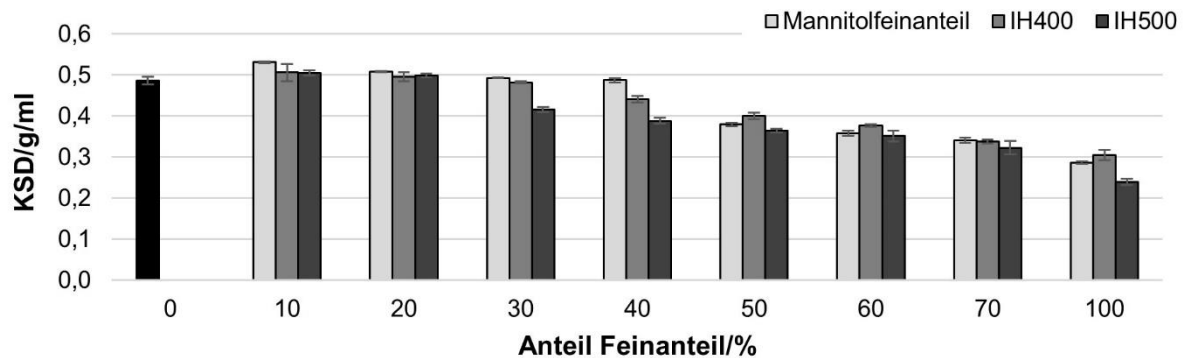


Abbildung 5-50: KSD (g/ml) von Mannitol (schwarze Säule) und den jeweiligen Placebo-mischungen, in Abhängigkeit von Art und Anteil des Feinanteils, n = 3

Zudem kann aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden, dass sich bereits ab einer Konzentration von 30 % IH500 freie und ungebundene Agglomerate in der Mischung bildeten, beim IH400 ab 40 % und beim Mannitolfeinanteil erst ab 50 %. Laut Bewertung mittels der SI-Werte konnten die Mischungen dennoch als stabil gegenüber mechanischem Stress klassifiziert werden, sodass keine Segregationserscheinungen auftreten sollten und eine konstante Dosierung der Mischungen erwartet wird.

5.4.2.4 Dosierfähigkeit

Entsprechend den Vermutungen aus den KSD-Bestimmungen stieg die abgeteilte Masse des Novolizers®, im Vergleich zu den Mischungen ohne Feinanteile, zunächst an, sank dann jedoch mit steigendem Feinanteil durch die Bildung von Agglomeraten und der damit abfallenden Dichte kontinuierlich wieder ab (Abbildung 5-51). In Hinblick auf die Güte der Dosierfähigkeit erfüllten alle Mischungen, unabhängig vom Arzneistoff, mit IH500 (RSA < 13,67 %) und mit Mannitolfeinanteil (RSA < 12,88 %), wenngleich sie ein kohäsives Fließverhalten in der 1-ml-Scherzelle zeigten, die vorgegebenen Anforderungen für den Novolizer®. Für die Mischungen mit IH400 als Feinanteil gelang dies nur bis zu einer Konzentration von 50 % Feinanteil (RSA < 9,92 %). Entgegen den Erwartungen waren die Mischungen mit 60 und 70 % IH400 nicht mehr gleichmäßig abteilbar (RSA > 16,74 %), obwohl die Fließfähigkeit vergleichbar zu den anderen Mischungen war. Zusätzlich kam es, widersprüchlich zu den Beobachtungen aus der KSD-Bestimmung, bei diesen Mischungen zu einem erneuten deutlichen Abfall der abgeteilten Masse. Möglicherweise führten vergleichsweise instabile Agglomeratstrukturen dazu, dass es zu keinem Nachfließen innerhalb des Pulverreservoirs kam. Die anderen Feinanteile könnten deutlich stabilere Eigenagglomerate ausgebildet haben, die selber über ein, im Vergleich zum mikronisierten

Material, verbessertes Fließverhalten, vergleichbar mit Softpellets, verfügten und somit das Nachfließen des Pulvers selbst bei diesen hohen Konzentrationen ermöglichten.

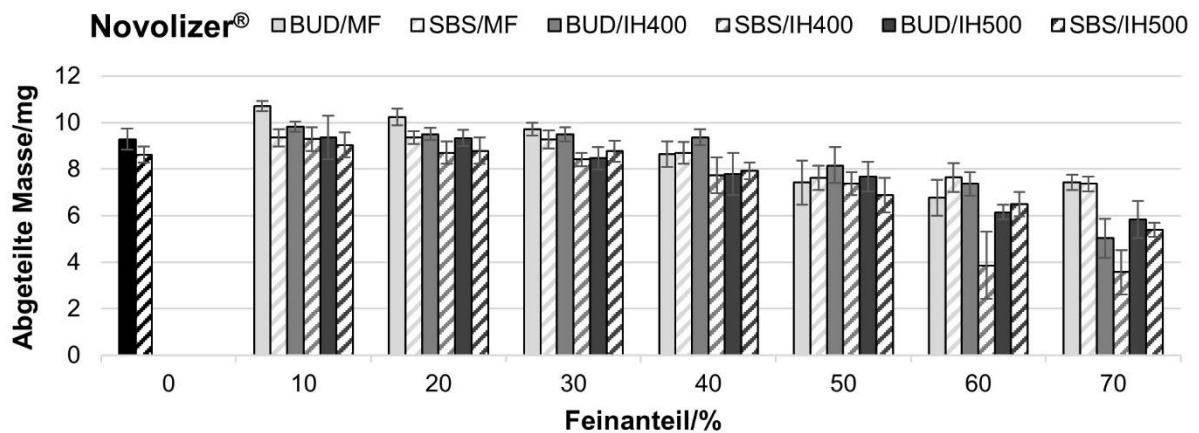


Abbildung 5-51: Abgeteilte Masse (mg) der Referenzmischungen ohne Feinanteil (schwarze Säulen: BUD/SBS) und der Mischungen mit Feinanteil aus dem Novolizer® in Abhängigkeit vom Arzneistoff (BUD bzw. SBS) sowie Art und Menge des Feinanteils, n = 10

Die Korrelation der abgeteilten Massen aus dem Abfüllversuch mit der Drum TT und den Ergebnissen der KSD-Bestimmung war nur teilweise gegeben, weil es sich zwar um ein volumenbasiertes Verfahren handelt, bei dem allerdings ein Unterdruck angelegt wird. Die abgeteilten Massen der Mischungen mit Feinanteil erhöhten sich, im Vergleich zu den Ausgangsmischungen, fielen anschließend aber nicht wieder ab (erst ab 60 %), sondern stiegen über einen sehr weiten Verlauf an (Abbildung 5-52). Durch den Unterdruck von 300 mbar konnten die in den Agglomeraten enthaltenen Luftpinschlüsse minimiert werden, sodass die Gesamtmasse bei gleichem Volumen anstieg.

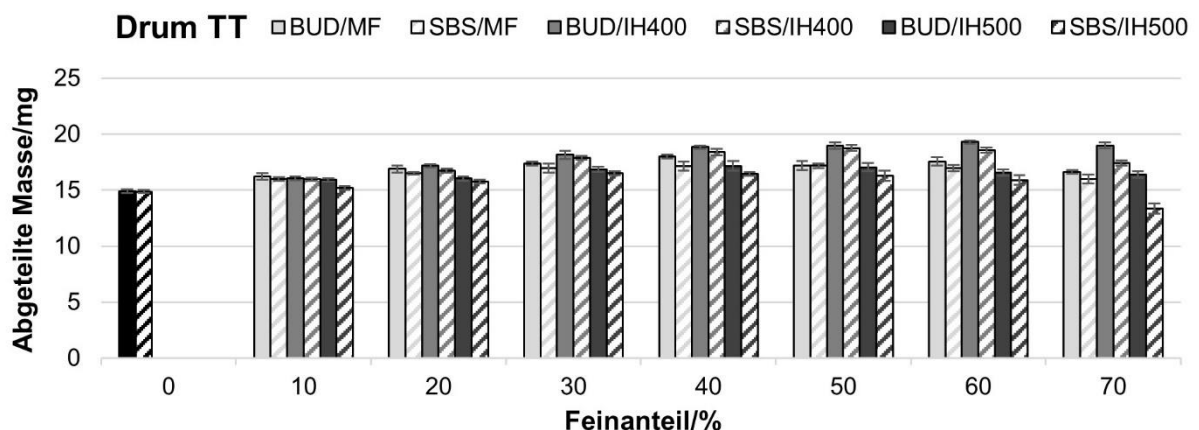


Abbildung 5-52: Abgeteilte Masse (mg) der Referenzmischungen ohne Feinanteil (schwarze Säulen: BUD/SBS) und der Mischungen mit Feinanteil aus der Drum TT in Abhängigkeit vom Arzneistoff (BUD bzw. SBS) sowie Art und Menge des Feinanteils, n = 10

Über alle Mischungen hinweg, unabhängig vom Arzneistoff oder von Art und Menge des Feinanteils, waren geringe Standardabweichungen sichtbar. Demzufolge ergaben sich niedrige RSA von unter 2,57 % für die Mischungen mit Mannitolfeinanteil, kleiner 2,02 % für die Mischungen mit IH400 und unter 3,38 % für die Mischungen mit IH500. Eine gleichmäßige Dosierung war für alle Mischungen durchführbar. Der Anforderung eines sehr guten Dosierverhaltens ($RSA < 2\%$) kamen dabei die meisten Mischungen innerhalb einer Versuchsreihe nach. Es war jedoch kein Trend zu erkennen, dass die RSA mit steigendem Feinanteil zunahm, sondern sie schwankte innerhalb der Versuchsreihe kontinuierlich.

Insgesamt wurde abermals deutlich, dass das Mannitol eine sehr hohe Trägerbeladung ermöglichen konnte. Es bildete stabile Mischungen, die mit beiden getesteten Abfüllmöglichkeiten gut und gleichmäßig zu dosieren waren. Unter diesen Voraussetzungen können die Mischungen auf ihre aerodynamische Performance getestet werden, um zu überprüfen, wie viel Feinanteil notwendig ist, damit sich die FPF erhöht.

5.4.2.5 Aerodynamische Performance

Abbildung 5-53 stellt den Verlauf aller FPFen in Abhängigkeit von der Konzentration an Feinanteil dar. Ganz allgemein erhöhte die Zugabe von Feinanteil die inhalierbare Fraktion. Je nach Art des Feinanteils und dem verwendeten Inhalator war diese Erhöhung unterschiedlich stark ausgeprägt. Weiterhin war allen Mischungen gemein, dass ihre FPF ab einer bestimmten Konzentration an Feinanteil stagnierte und sich ein Plateau ausbildete.

Etwas genauer betrachtet, erzielten die beiden Inhalatoren, die Dispergierhilfen enthalten und starke Dispergierkräfte vorweisen, wesentlich höhere FPFen als der Easyhaler®. Dieses Resultat war bereits aus vorherigen Kapiteln bekannt. Prozentual betrachtet, war beim Easyhaler® die Steigerung der FPF jedoch am ausgeprägtesten. Hier kam es im Durchschnitt zu einer Vervierfachung des Ausgangswertes. Die Mischungen mit IH500 erzielten eine etwa 10 % niedrigere maximale FPF (15 %) als die Mischungen mit Mannitolfeinanteil (FPF: 24 %) oder mit IH400 (FPF: 23 %). Um die maximale Erhöhung der FPF beim Easyhaler® zu erreichen, waren 20 % IH500 bzw. 30 % IH400 oder Mannitolfeinanteil ausreichend, anschließend stagnierte die FPF oder sank wieder ab (IH500). Eine Konzentration von 20 % Feinanteil war nötig, um die gesamte Trägeroberfläche mit einer einfachen Schicht an Feinanteil abzusättigen. Ab 30 % Feinanteil kam es dann zur Ausbildung von Feinanteil-Mehrschichten. Für den Easyhaler® war es demnach ausreichend, dass Vertiefungen und Unebenheiten („active sites“) aufgefüllt wurden, eine Ausbildung von Arzneistoff-Feinanteil-Agglomeraten als nächstfolgender Schritt war hingegen nachteilig.

Anhand dieser Ergebnisse konnte zusätzlich gezeigt werden, dass ein weiterer entscheidender Einflussfaktor neben der Konzentration an Feinanteil auch die Partikelgröße

des Feinanteils war. Da der Easyhaler® selber nur schwache Dispergierkräfte aufweist, kann er locker gestaltete Agglomerate, bestehend aus Arzneistoff und größeren Feinanteilpartikeln, besser dispergieren als dichtgepackte und stabile Agglomerate, die mit IH500 entstehen.

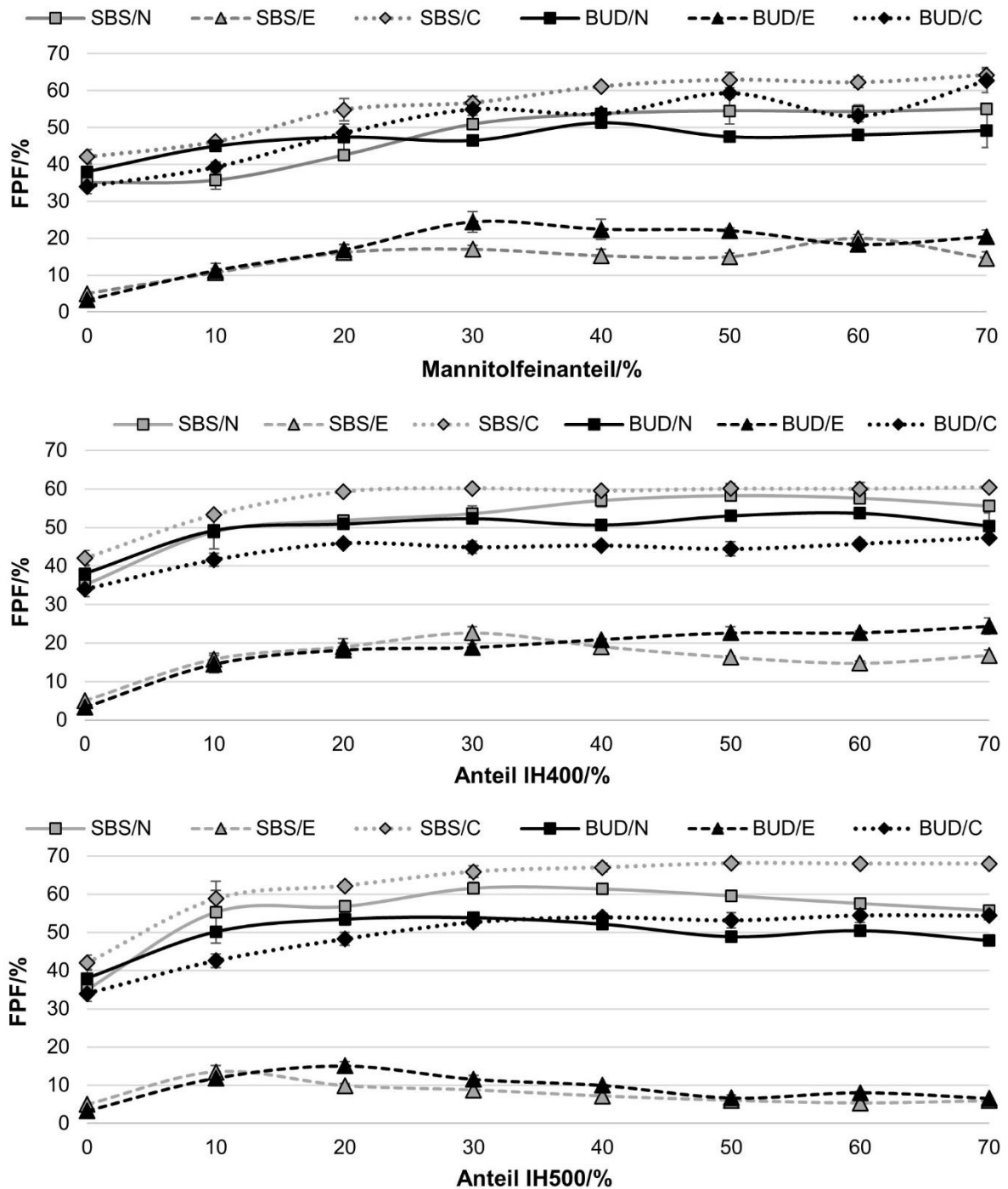


Abbildung 5-53: Feinpartikelfraktion (%) der interaktiven Pulvermischungen in Abhängigkeit vom Arzneistoff (BUD bzw. SBS), Inhalator (Novolizer® (N), Cyclohaler® (C) bzw. Easyhaler®(E)) und von Art und Anteil des Feinanteils, n = 3

Die Gruppe um Adi et al. verglich Lactosefeinanteile mit einem x_{50} von 3,0 μm mit Feinanteilen mit einem x_{50} von 7,9 μm miteinander und kam zu vergleichbaren Erkenntnissen [165]. Damit lässt sich auch begründen, warum die FPF bei IH500 bei Erhöhung der Konzentration abfiel, bei den Mischungen mit IH400 und Mannitolfeinanteil jedoch stagnierte.

Obwohl die Steigerung der FPF beim Easyhaler® am deutlichsten ausfiel, erreichten die Werte dennoch nur einen akzeptablen Bereich von etwas über 20 %.

Durch das bereits hohe Ausgangsniveau der FPF von Novolizer® und Cyclohaler® konnte es nicht zu einer Vervielfachung der Werte kommen, dennoch wurde die FPF im Durchschnitt um 20 % erhöht, wodurch inhalierbare Fraktionen von 50 bis 65 % erreicht werden konnten, abhängig von Arzneistoff und Inhalator. Anhand der Ergebnisse dieser beiden Inhalatoren war ebenso der Einfluss von Konzentration und Partikelgröße des Feinanteils zu beobachten. Solange die Feinanteile an der Trägeroberfläche adhärten, entweder als Einzelschicht oder in Mehrschichten, konnte die Mischung sehr gut dispergiert werden und die FPF stieg kontinuierlich an. Erst durch die Bildung von freien und ungebundenen Agglomeraten stagnierten die Werte. Dieser Effekt war beim Novolizer® klarer zu erkennen, als beim Cyclohaler®, bei dem die inhalierbare Fraktion auch noch geringfügig weiter anstieg, nachdem die Agglomeratbildungskonzentration erreicht wurde. Dass der Cyclohaler® freie Agglomerate effektiver zerstören kann, konnte bereits im Kapitel Einfluss der Arzneistoffkonzentration (5.2.3.6) gezeigt werden.

Für beide Inhalatoren war ebenso auffällig, dass die Mischungen mit IH400 schneller in die Plateauphase übergingen im Vergleich zu den anderen Feinanteilen. Da dies die größten Feinanteile innerhalb der Versuchsreihe waren, wäre eine naheliegende Erklärung, dass die schwächere Tendenz der Eigenagglomeration der Feinanteile dazu geführt hat, dass bereits bei einer geringeren Konzentration mehr Partikel zur Absättigung der Oberfläche zur Verfügung standen und diese vollständig absättigten. Hinzu kommt, dass, wenn dennoch Agglomeratstrukturen vorhanden waren, diese einen geringeren Energieeintrag zur Dispergierung benötigten und dadurch gleichbleibende FPFen über einen weiten Konzentrationsbereich erzeugten. Die kleineren Feinanteile (IH500 und MF) verändern mit zunehmender Konzentration auch das Fluidisierungsverhalten der Pulvermischungen. Durch die höhere Kohäsion innerhalb der Mischungen ist eine höhere Separierungsenergie erforderlich (Novolizer® und Cyclohaler®). Kommt es dann aber zur Dispersion dieser zusammenhängenden Partikelgruppen in Einzelpartikel, entstehen mehr Partikel-Partikel-Kollisionen und die FPF steigt weiter an.

Damit kann abschließend festgestellt werden, dass eine Zugabe von Feinanteilen die FPF erhöhte, jedoch waren, bedingt durch die große Trägeroberfläche, hohe Konzentrationen,

von mindestens 20 %, nötig. Für einen Inhalator ohne zusätzliche Dispergierhilfen sind größere Feinanteile von Vorteil, da sie schwächere Agglomerate mit dem Arzneistoff ausbilden. Bei Inhalatoren, die ein sehr effektives Dispergiersystem besitzen, können kleinere Feinanteile höhere FPFen erzielen. Der selbsthergestellte Mannitolfeinanteil besaß durch seine bimodale Partikelgrößenverteilung sowohl sehr kleine, als auch größere Partikel und stellte damit einen Kompromiss dar, der bei allen drei untersuchten Inhalatoren die FPF deutlich steigern konnte.

5.4.3 Zugabe von Magnesiumstearat

Eine weitere Möglichkeit die FPF zu steigern ist das Überziehen der Trägerpartikel mit MgSt. Dadurch werden die Trägeroberflächen geglättet und in ihrer Struktur vereinheitlicht [66]. Zusätzlich senkt MgSt die interpartikulären Kräfte zwischen Trägerpartikel und Arzneistoff, wodurch die Dispergierung erleichtert wird [90]. Aufgrund seines lamellaren Schichtaufbaues kann sich MgSt während des Mischprozesses sehr gut auf der Oberfläche verteilen, wodurch nur geringe Konzentrationen zwischen 0,5 und 3 % typischerweise zum Überziehen der Trägeroberfläche nötig sind [48]. Das vorherige Kapitel zeigte jedoch, dass durch die besonders große Oberfläche des Mannitols sehr große Mengen an Feinanteil für eine deutliche Erhöhung der FPF nötig waren. Daher werden auch in diesem Kapitel verschiedene Konzentrationen, die zwischen 1 und 10 % variieren, getestet, was im oberen Konzentrationsbereich einem Vielfachen der in der Literatur beschriebenen Menge entspricht.

Um MgSt gleichmäßig auf diese unregelmäßige und große Oberfläche aufzumischen sind vermutlich längere Mischzeiten und starke Scherkräfte nötig. Daher ist für die Herstellung der Mischungen die Verwendung eines Intensivmischers notwendig. Aus vorangegangenen Versuchen war bereits bekannt, dass mit dem Mannitol Mischungen im Intensivmischer hergestellt werden können, es jedoch zu Abrieb und Zerkleinerung des Materials bei einer Mischdauer von mehr als 2 min und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 500 UpM kommt. Daher wurden neben der Konzentration an MgSt auch der Einfluss des Mischprinzips und der Mischzeit evaluiert. Zu diesem Zweck wurde MgSt sowohl im Turbula®-Freifallmischer als auch im Picomix®-Intensivmischer auf den Träger aufgemischt. Da sich die Drehzahlbereiche der beiden Mischer nicht überschneiden und daher keine einheitliche Umdrehungsgeschwindigkeit eingestellt werden konnte, wurde die Mischzeit entsprechend der Anzahl an Gesamtumdrehungen, die sich aus den Einstellungen vom Freifallmischer ergaben, angepasst. Dieses Vorgehen wurde von Hertel et al. adaptiert [166]. In Tabelle 5-11 sind alle für diese Versuchsreihe relevanten Mischparameter aufgeführt. Im zweiten Mischschritt wurde dann der jeweilige Arzneistoff im Freifallmischer, unter Verwendung der Standardmischparameter, dazu gemischt.

Tabelle 5-11: Übersicht der Mischparameter für die MgSt-Mischungen

Mischer	Mischzeit	Mischzeit	Umdrehungs- geschwindigkeit
	kurz	lang	
Freifallmischer	30 min	180 min	42 UpM
Intensivmischer	2 min 31 s	15 min 7 s	500 UpM

Aufgrund dieser unterschiedlichen Parameter werden ebenso Unterschiede in der aerodynamischen Performance erwartet. Ein intensiverer Mischprozess, gekennzeichnet durch eine längere Mischdauer oder höhere Scherkräfte, sollte das MgSt ebenmäßiger auf der Trägeroberfläche aufmischen können. Daraus resultiert eine einheitlichere Oberfläche, sodass der danach zugemischte Arzneistoff sich besser vom Träger dispergieren lassen sollte und eine höhere FPF resultieren müsste.

Zusätzlich und wie bereits in den zwei Kapiteln zuvor, wird auch in dieser Versuchsreihe der Einfluss des Hilfsstoffes auf die rheologischen Pulvereigenschaften sowie auf die Dosierfähigkeit untersucht. Da MgSt in erster Linie als Schmiermittel bei der Tablettierung eingesetzt wird [17], sind hier grundsätzlich keine nachteiligen Effekte zu erwarten, obwohl es sich um ein sehr feines Material ($x_{50} = 4,99 \mu\text{m}$) handelt.

5.4.3.1 Mischungsgüte und Wiederfindung

Alle hergestellten Mischungen entsprachen den Anforderungen von Mischungsgüte ($\text{RSA} < 3 \%$, Abbildung 5-54) und Wiederfindung ($\text{RSA} > 90 \%$, Abbildung 5-55). Dabei waren keine Abhängigkeiten vom verwendeten Mischprinzip, der Mischzeit oder der Konzentration an MgSt zu erkennen.

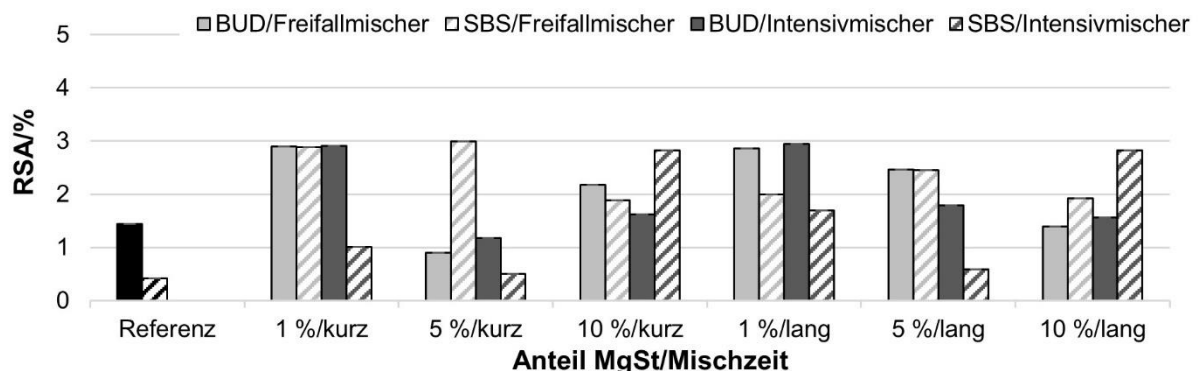


Abbildung 5-54: Relative Standardabweichung (%) der Referenzmischungen (BUD/SBS) und der MgSt-Pulvermischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Arzneistoffes (BUD bzw. SBS) sowie vom Mischer und der Mischzeit, $n = 10$

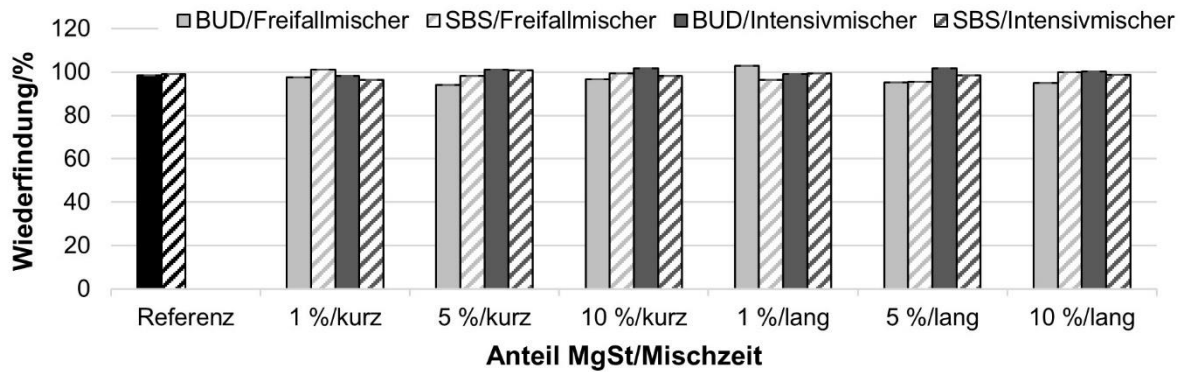


Abbildung 5-55: Wiederfindung (%) der Referenzmischungen (BUD/SBS) und der MgSt-Pulvermischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), sowie vom Mischer und der Mischzeit, n = 10

Zusätzlich wurde eine Placebomischung, die 1 % MgSt enthielt und mithilfe des Intensivmischers hergestellt wurde (15 min bei 500 UpM), mittels Laserdiffraktometer untersucht, um den Feinanteil zu bestimmen. Der gemessene Feinanteil (Partikel unter 15 μm) betrug nach dem Mischvorgang 2,4 % und war damit auf ein Drittel der intrinsischen Ausgangsmenge an Feinanteil gesunken (7,3 %). Dieses Ergebnis zeigt, dass sich zum einen Feinanteil an den Geräteoberflächen abgeschieden haben könnte (wie bereits aus Kapitel 5.3.1 bekannt), zum anderen ist aber denkbar, dass sich das MgSt aufgrund von Mechanofusion mit der Trägeroberfläche verbunden hat. Durch das Überziehen des Trägers mit MgSt wurde dieser geglättet, sodass die mechanische Verzahnung reduziert werden konnte, wodurch wiederum der Träger vor Partikelabrieb geschützt wurde. Aus diesen Gründen konnte das Material auch für längere Zeit im Intensivmischer prozessiert werden ohne die Integrität des Trägers negativ zu beeinflussen.

5.4.3.2 Visuelle Beurteilung der Mischungen

Anhand von REM-Aufnahmen wurden die morphologischen Veränderungen der MgSt-Placebomischungen mit zunehmender Konzentration an MgSt visualisiert. Exemplarisch wurden für diese Arbeit die Mischungen aus dem Intensivmischer nach 15 min Mischzeit (Abbildung 5-56) ausgewählt, weil hier die größten Unterschiede aufgrund von Mischdauer und Mischprinzip zu erwarten waren. Allen Mischungen mit 1 % MgSt war gemein, dass die Mannitolpartikel eine wesentlich glattere und einheitlichere Oberfläche aufwiesen, im Vergleich zum unprozessierten Mannitolträger. Eine Zugabe von 5 % MgSt ergab ebenfalls eine ebene Oberfläche, allerdings waren bereits einige einzelne MgSt-Plättchen sichtbar, die nicht zum Coating beitrugen. Dadurch wirkte die Oberfläche im Vergleich zur 1 % MgSt-Mischung rauer. Eine weitere Erhöhung an MgSt übersättigte dann die Oberfläche komplett, wodurch sie deutlich rauer wirkte. Dass die Oberflächenrauheit mit steigender MgSt-Konzentration zunimmt, wurde ebenso von den Gruppen um Das et al. [92] und Zhou et al. [167], allerdings für Lactoseträgerpartikel, beobachtet. Aufgrund dieser Erkenntnisse

könnte sich eine zu hohe Konzentration an MgSt auch als nachteilig erweisen. Aufgrund der freien MgSt-Partikel könnte es zur Bildung von Agglomeraten kommen und eine zu dicke Coatingschicht könnte zum Verkleben der Partikel untereinander führen, woraus ein schlechteres Fließ-, Dosier- und Dispergierverhalten resultieren könnte.

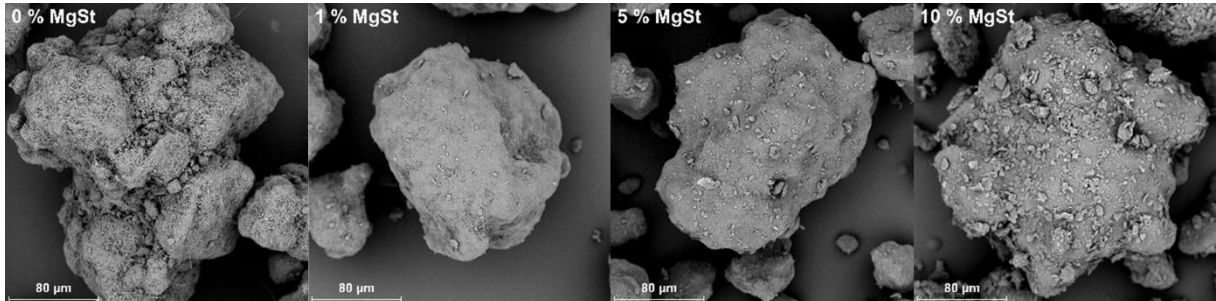


Abbildung 5-56: REM-Aufnahme vom Mannitolträger und den Placebomischungen mit aufsteigender Konzentration an MgSt, Mischer: Intensivmischer, Mischdauer: lang (15 min), 1000fache Vergrößerung

Um dennoch Unterschiede in Hinblick auf das angewendete Mischverfahren sichtbar zu machen, wurden von verschiedenen Mischungen EDX-Aufnahmen angefertigt, wobei das Element Mg in rot dargestellt wird. In Abbildung 5-57 sind Mischungen mit 5 % MgSt aus dem Freifallmischer und dem Intensivmischer abgebildet, dabei handelt es sich zum einen um die Placebomischungen und zum anderen um die Mischung mit SBS. Auf den Aufnahmen ist zu erkennen, dass das MgSt im Freifallmischer eher punktuell auf der Oberfläche verteilt wurde und nicht so gleichmäßig die Oberfläche belegte, wie im Intensivmischer. Dieser Unterschied war visuell vorher nicht ersichtlich.

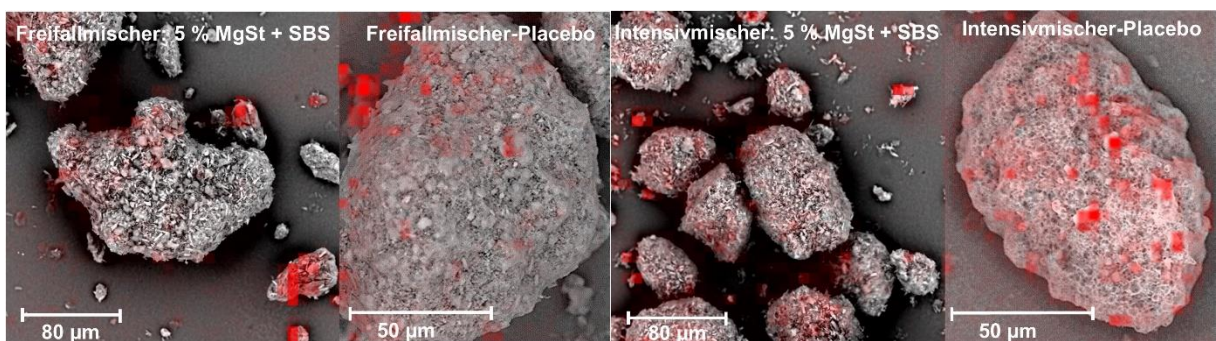


Abbildung 5-57: EDX-Aufnahmen mit dem Element Mg in rot von SBS-Mischungen mit 5 % MgSt in 1000facher Vergrößerung und von den dazu korrespondierenden Placebomischungen in 1200facher Vergrößerung, Mischzeit: kurz

Aufgrund der verschiedenen Mischprinzipien war dieses ungleiche Verhalten zu erwarten, da im Intensivmischer die MgSt-Partikel effizienter und effektiver auf den Träger aufgeschert werden können als im Freifallmischer. Daraus resultierend sind auch weitere Unterschiede denkbar. Eine gleichmäßigere Verteilung und ein einheitlicheres Coating kann ein besseres und einheitlicheres pulvrheologisches Verhalten zur Folge haben und möglicherweise auch

höhere inhalierbare Fraktionen erzielen, weil sich der Arzneistoff von allen Stellen des Trägers gleich gut dispergieren lässt.

5.4.3.3 Pulverrheologische Untersuchungen

Weder die Art des Mixers, die Mischdauer noch die Konzentration an MgSt hatten einen Einfluss auf die Stabilität der Placebomischungen. Alle MgSt-Placebomischungen waren vergleichbar mit dem unprozessierten Mannitol und wiesen einen exzellenten SI-Wert zwischen 0,98 und 1,03 auf (Abbildung 5-58). Eine Übermischung mit MgSt hätte einen SI-Wert deutlich unter 1 zur Folge gehabt. Dies ist jedoch nicht eingetreten, sodass auch eine Konzentration von 10 % MgSt für die Stabilität vertretbar war.

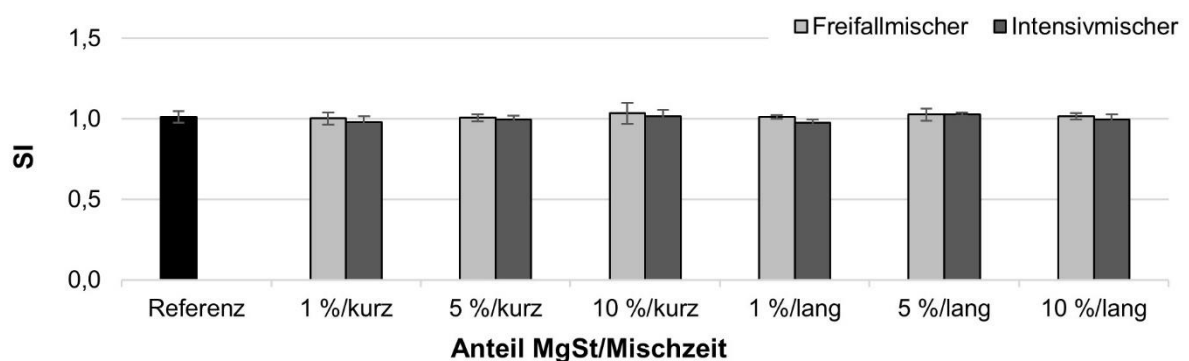


Abbildung 5-58: Stabilitätsindex der Referenz (Mannitol) und der MgSt-Placebomischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), sowie von der Art des Mixers und der Mischzeit, n = 3

Im Rahmen der BFE-Messung zeigten die Ergebnisse einen höchst signifikanten Abfall der Werte im Vergleich zum reinen Mannitol (Abbildung 5-59). Wie bereits erwähnt dient MgSt durch seine lamellare Schichtstruktur als Schmiermittel und senkt dadurch interpartikuläre Wechselwirkungen. Außerdem glättete es die Mannittoberfläche sichtbar, wodurch es zu weniger mechanischen Verzahnungen kam. Diese beiden Effekte senkten die BFE.

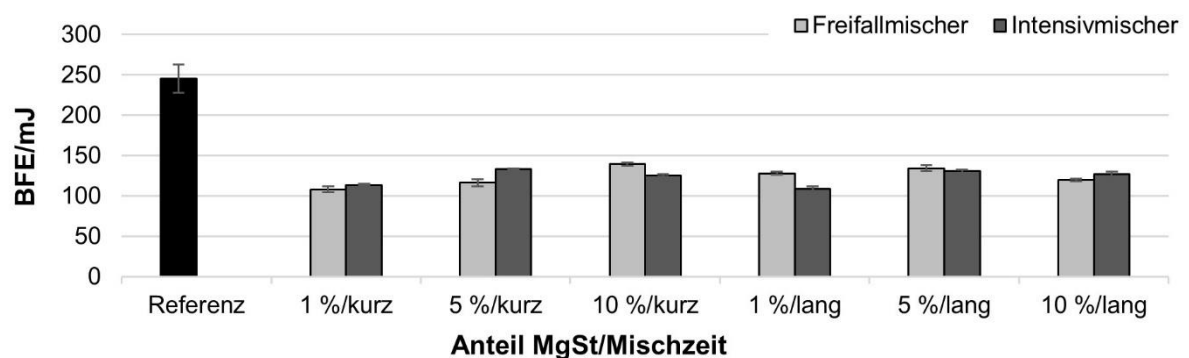


Abbildung 5-59: BFE (mJ) der Referenz (Mannitol) und der MgSt-Placebomischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), sowie von der Art des Mixers und der Mischzeit, n = 3

Die Durchschnittswerte aller Placebomischungen lagen zwischen 110 und 140 mJ und waren damit ziemlich vergleichbar, woraus geschlussfolgert werden kann, dass bereits 1 % MgSt auch für den rauen und sehr unregelmäßigen Mannitolträger ausreichte, um die gesamte Oberfläche zu überziehen und die interpartikulären Wechselwirkungen zu senken. Eine Steigerung der Konzentration hatte hingegen keinen zusätzlichen Nutzen.

In Bezug auf die Fließfähigkeit ergaben sich, wie anhand der REM-Aufnahmen zu erwarten war, Unterschiede in Abhängigkeit der MgSt-Konzentration. In Abbildung 5-60 sind die ff_c -Werte aller MgSt-Mischungen im Vergleich zu den Referenzmischungen ohne MgSt dargestellt. Mit zunehmender Konzentration an MgSt sinkt der ff_c -Wert, unabhängig vom verwendeten Mischer oder der Mischdauer. Dieser Abfall kann durch die wieder rauer werdende Oberfläche erklärt werden, die mit einer sehr dicken multilamellaren Coatingschicht gleichzusetzen war (vergleiche hierzu [167]) und wurde bereits von der Gruppe um Gold. et al. beobachtet [168]. Allerdings lagen alle gemessenen ff_c -Werte über 5, weshalb sie immer noch als leicht fließend kategorisiert werden konnten (ff_c zwischen 4 und 10). Infolge dieser guten Fließfähigkeit aller Mischungen sind ebenfalls gute Resultate in Hinsicht auf die Dosierfähigkeit zu erwarten.

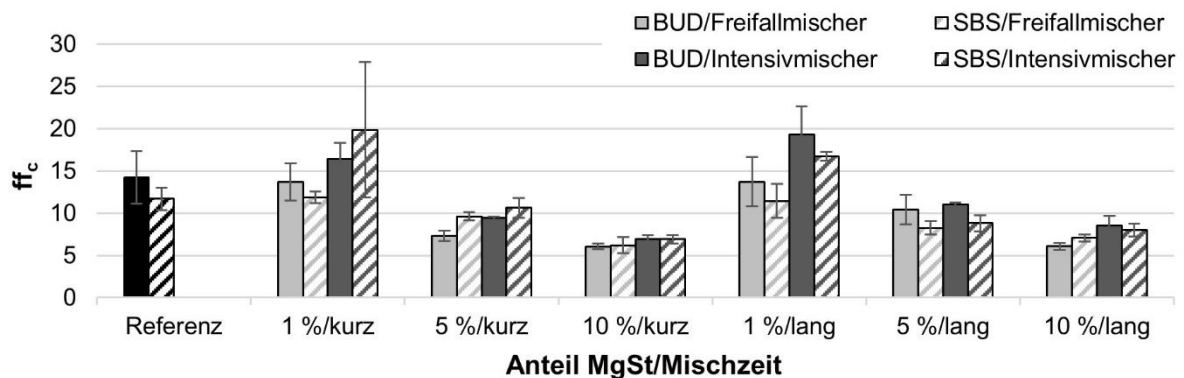


Abbildung 5-60: ff_c -Wert der Referenzmischungen (BUD/SBS) und der MgSt-Pulvermischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Arzneistoffes (BUD bzw. SBS) sowie von der Art des Mixers und der Mischzeit, $n = 3$

Eine weitere Beobachtung, die mittels der Bestimmung des ff_c -Wertes gemacht wurde, ist der Einfluss des Mixers, zumindest bei den 1 %-MgSt-Mischungen. Hier waren zwar alle Werte größer 10 und damit frei fließend, doch zeigte sich, dass die Mischungen aus dem Intensivmischer tendenziell höhere ff_c -Werte aufwiesen, jedoch nur die SBS-Intensivmischer-Mischung signifikant höher ($p < 0,04$) war. Aufgrund des intensiveren Mischprinzips und der höheren Scherkräfte kann der Picomix® bereits 1 % MgSt sehr gleichmäßig auf die Trägerpartikel aufmischen [169]. In den EDX-Aufnahmen wurde dies zuvor für die 5 % MgSt-Mischungen dargestellt. Bei Konzentrationen von 5 oder 10 % war ein derart hoher Überschuss an MgSt vorhanden, sodass sich keine Unterschiede im Fließverhalten zeigten.

Somit ergaben sich in diesen Konzentrationsbereichen auch keine Abhängigkeiten vom verwendeten Mischer.

Wie auch bei der Bestimmung der BFE oder des SI, so war auch hinsichtlich der KSD kein Einfluss des Mixers, der Mischzeit oder der Konzentration an MgSt auf die MgSt-Placebomischungen ersichtlich. Alle Mischungen zeigten eine höchst signifikant höhere KSD im Vergleich zum Mannitol (Mannitol: 0,49 g/ml, MgSt-Placebomischungen: 0,55 bis 0,59 g/ml, Abbildung 5-61). Durch das Verringern der interpartikulären Wechselwirkungen und die glattere und abgerundetere Oberfläche können die Partikel besser aneinander vorbeigleiten, sodass sie eine höhere Packungsdichte erreichen und dadurch die KSD ansteigt, obwohl nur 1 % MgSt untergemischt wurde.

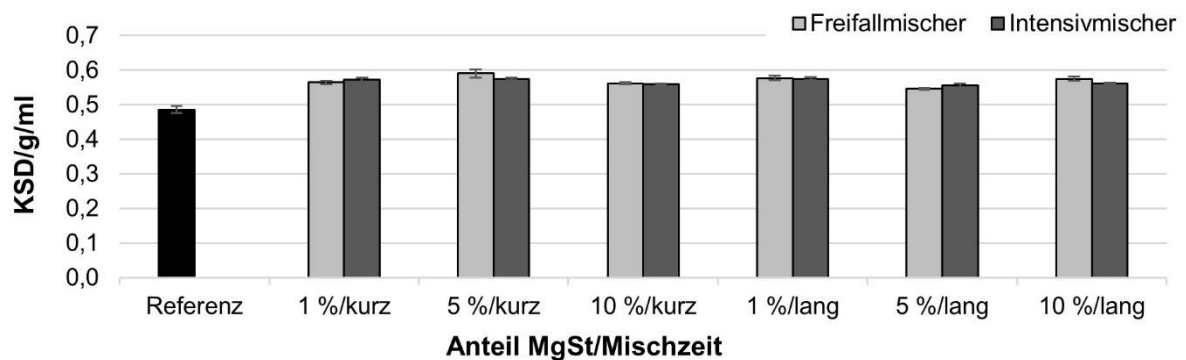


Abbildung 5-61: KSD (g/ml) der Referenz (Mannitol) und der MgSt-Placebomischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), sowie von der Art des Mixers und der Mischzeit, n = 3

5.4.3.4 Dosierfähigkeit

Basierend auf der guten Fließfähigkeit der Mischungen wurden auch sehr gute Ergebnisse in Verbindung mit der Dosierfähigkeit erzielt. Sowohl die Abfüllung mit dem Novolizer® (Abbildung 5-62), als auch die Abfüllung mit der Drum TT (Abbildung 5-63) ergaben RSA weit unterhalb der festgelegten Grenzwerte. Für den Novolizer® bedeutete dies eine maximale RSA von 4,25 % (gefordert < 15 %) und für die Drum TT von 1,29 % (gefordert < 2 %). Somit waren alle Mischungen sehr gut und gleichmäßig dosierbar, ebenfalls unabhängig vom Mischer, der Mischdauer, des Arzneistoffes und der Konzentration an MgSt.

Der Anstieg in der KSD der MgSt-Mischungen gegenüber den Referenzmischungen spiegelte sich, bedingt durch die volumetrischen Dosierverfahren, ebenfalls in den höheren abgeteilten Massen wider. Dabei ergab sich mit ansteigender Konzentration an MgSt für den Novolizer® eine abfallende Tendenz und für die Drum TT eine steigende Tendenz der abgeteilten Massen. Dieses ungleiche Verhalten kann wie auch im vorherigen Kapitel „Zugabe von Feianteilen“, durch den eingebauten Rührer und das Anlegen eines

Unterdruckes von 300 mbar erklärt werden. Zum einen wurde dadurch das schlechter werdende Fließverhalten kompensiert und zum anderen minimale Dichteunterschiede ausgeglichen.

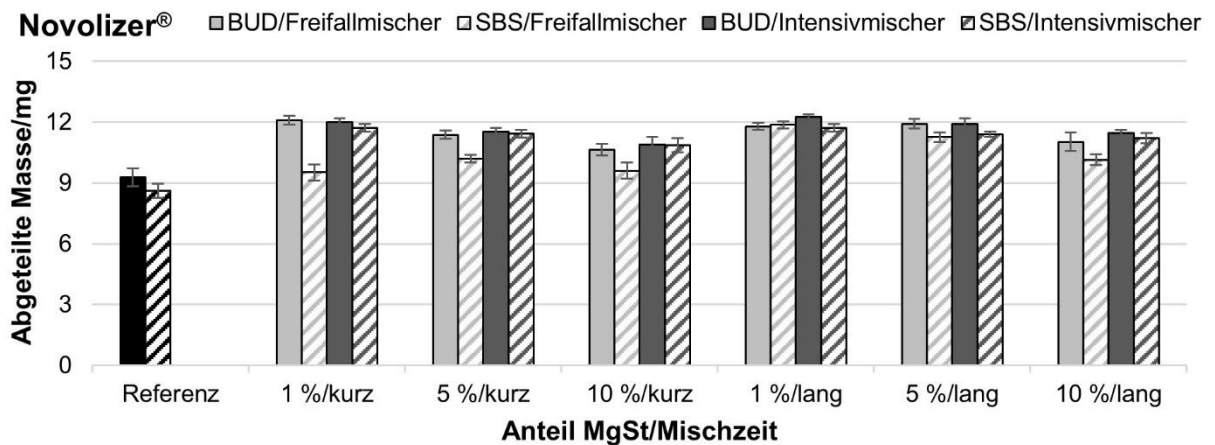


Abbildung 5-62: Abgeteilte Masse (mg) der Referenzmischungen (BUD/SBS) und der MgSt-Pulvermischungen aus dem **Novolizer®** in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Arzneistoffes (BUD bzw. SBS) sowie vom Mischer und der Mischzeit, n = 10

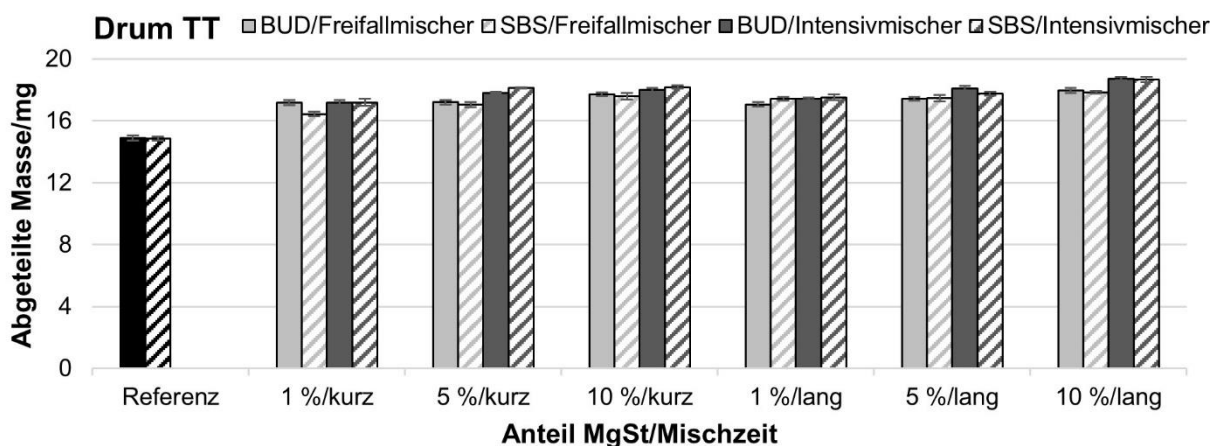


Abbildung 5-63: Abgeteilte Masse (mg) der Referenzmischungen (BUD/SBS) und der MgSt-Pulvermischungen aus der **Drum TT** in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Arzneistoffes (BUD bzw. SBS) sowie von der Art des Mixers und der Mischzeit, n = 10

Zusammenfassend ergaben die pulverrheologischen Untersuchungen, dass durch das Zumischen von MgSt bis zu einer Konzentration von 10 % weiterhin gut fließfähige, sehr gut dosierfähige und mechanisch stabile Mischungen entstanden. Die verschiedenen Analysen deuteten außerdem an, dass die Zugabe von 1 % MgSt als bereits ausreichend angesehen werden kann, da eine weitere Erhöhung des MgSt-Anteils kaum Veränderungen der Messdaten erbrachte bzw. sogar als nachteilig angesehen werden konnte. Mittels der EDX-Aufnahmen konnte jedoch der Einfluss des Mischprinzips auf die Verteilung des MgSt

und der Coatingeffizienz dargestellt werden, woraus Unterschiede in der FPF resultieren sollten. Diese Vermutungen werden nun anhand von Impaktionsanalysen überprüft.

5.4.3.5 Aerodynamische Performance

Aufgrund der vielen unterschiedlichen Einflussfaktoren (Arzneistoff, MgSt-Konzentration, Mischer, Mischzeit und verwendeter Inhalator) wurden die Ergebnisse in diesem Abschnitt sowohl nach Mischzeit, als auch nach Arzneistoff getrennt. Abbildung 5-64 und Abbildung 5-65 stellen die Ergebnisse der kurzen Mischzeit dar (BUD bzw. SBS). Die Abbildung 5-66 und Abbildung 5-67 zeigen hingegen die Ergebnisse der langen Mischzeit (ebenfalls BUD bzw. SBS). Grundsätzlich konnte durch die Zugabe von MgSt, unabhängig von den genannten Faktoren, eine Steigerung der FPF beobachtet werden. Dabei wiesen die SBS-Mischungen abermals höhere inhalierbare Fraktionen als die BUD-Mischungen auf, diesmal jedoch durch zwei Faktoren bedingt. Zum einen durch die nadelförmige Morphologie des Arzneistoffes und zum anderen durch die hydrophobisierte Trägeroberfläche. Letzteres bewirkt ein Absinken der hydrophilen interpartikulären Wechselwirkungen. Da es sich hierbei, im Vergleich zu hydrophoben Wechselwirkungen um vergleichsweise starke Interaktionen handelt [170], ist der Effekt für SBS ausgeprägter, als für das hydrophobe BUD. Somit sanken für SBS die Adhäsionskräfte, sodass eine leichtere Dispergierung mit höheren FPFen die Folge war.

Für den Novolizer® zeigte sich, dass ein Anteil von 1 % MgSt ausreichend war, danach stagnierte die FPF vorwiegend (BUD) oder fiel ab (SBS). Eine mögliche Begründung könnte grundsätzlich die übersättigte Trägeroberfläche ab 5 % MgSt sein. Im zweiten Mischschritt wurde der Arzneistoff zugemischt. Dabei ist es vorstellbar, dass sich, in Kombination mit den freien MgSt-Plättchen auf der Trägeroberfläche, kleine Agglomerate ausbilden konnten, die anschließend im Novolizer® nicht mehr dispergiert werden konnten, wodurch es zu keinem weiteren Anstieg der FPF kam (BUD) bzw. diese absank (SBS). Auch für den Cyclohaler® genügte eine Zugabe von 1 % MgSt für die BUD-Mischungen, für die SBS-Mischungen hingegen war ein tendenzieller Anstieg der FPF mit zunehmender MgSt-Konzentration zu erkennen. Im Gegensatz zum Novolizer® gelang es dem Dispergierprinzip des Cyclohalers® die kleinen MgSt-SBS-Agglomerate zu dispergieren, woraufhin die FPF minimal weiter anstieg.

Generell war bei beiden Inhalatoren ersichtlich, dass die Verwendung des Intensivmischers höhere FPFen erzeugte, weil das MgSt, besonders bei der kurzen Mischzeit, gleichmäßiger und einheitlicher auf der gesamten Trägeroberfläche verteilt wurde. Dies entsprach den Erwartungen, die infolge der EDX-Aufnahmen formuliert wurden. Beide Inhalatoren erreichten eine maximale FPF von etwa 60 % für die BUD-Mischung und von knapp 70 % für die SBS-Mischung. Damit gelangt der größte Teil der abgegebenen Dosis in die Lunge und

nicht in den Mund-Rachen-Raum. Vergleichend zur vorherigen Optimierungsmethode konnten auf diese Weise ähnliche FPFen realisiert werden, allerdings unter wesentlich geringerem Einsatz der ternären Komponente.

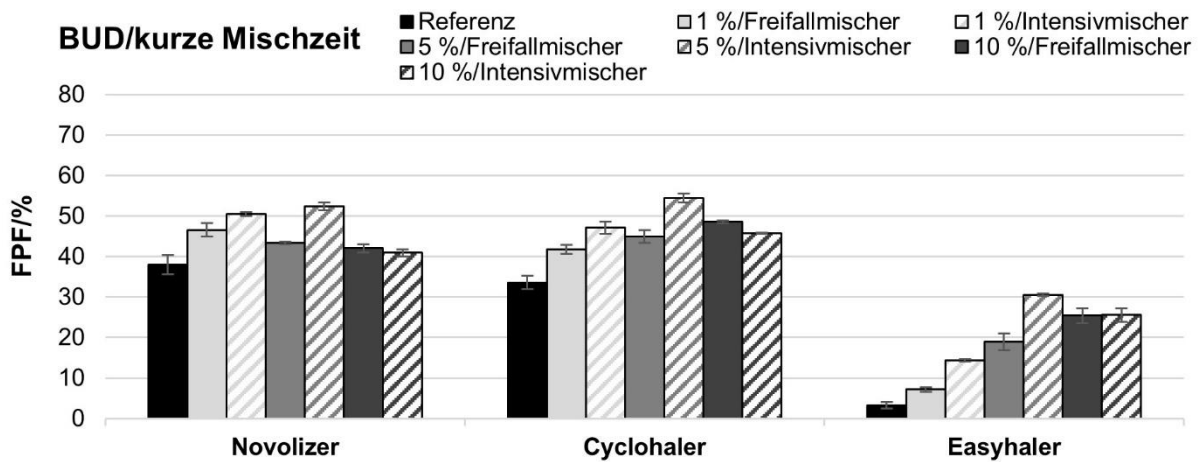


Abbildung 5-64: Feinpartikelfraktion (%) der BUD-Referenzmischung und der BUD-MgSt-Pulvermischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Inhalators, sowie von der Art des Mischers, Mischzeit: kurz, n = 3

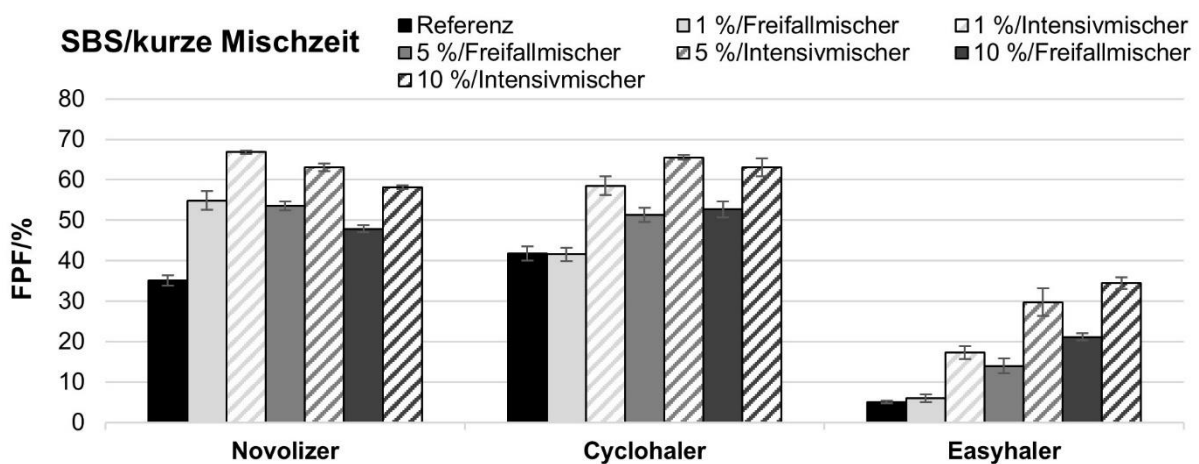


Abbildung 5-65: Feinpartikelfraktion (%) der SBS-Referenzmischung und der SBS-MgSt-Pulvermischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Inhalators, sowie von der Art des Mischers, Mischzeit: kurz, n = 3

Für das schwache Dispergiersystem des Easyhalers® erwies sich eine höhere Konzentration an MgSt als vorteilhaft und führte zu höheren FPFen. Das alleinige Überziehen und Hydrophobisieren der Mannitoberfläche hatte auch eine Steigerung der inhalierbaren Fraktion zur Folge, doch auch die zusätzliche Bildung von Arzneistoff-MgSt-Agglomeraten ließ diese weiter ansteigen. Auffallend war zudem, dass wie auch beim Novolizer® und Cyclohaler® die Mischungen aus dem Intensivmischer, unabhängig vom Arzneistoff, signifikant höhere FPFen erreichten; insbesondere bei den Ergebnissen der kurzen Mischzeit. Mit einer maximalen FPF von 33 % (BUD) bzw. 35 % (SBS) lagen die Werte etwa 10 % über den maximal erreichten FPFen durch die Zugabe von Feinanteil. Damit ist das

Aufmischen von MgSt eine effektivere Formulierungsoptimierungsvariante für den Easyhaler® als die Zugabe von Feinanteil.

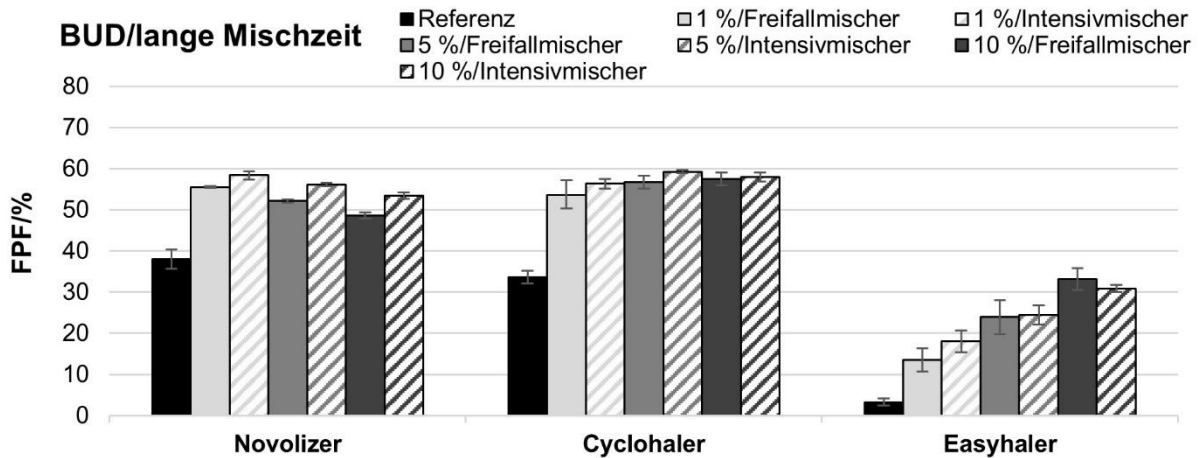


Abbildung 5-66: Feinpartikelfraktion (%) der BUD-Referenzmischung und der BUD-MgSt-Pulvermischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Inhalators, sowie von der Art des Mixers, Mischzeit: lang, n = 3

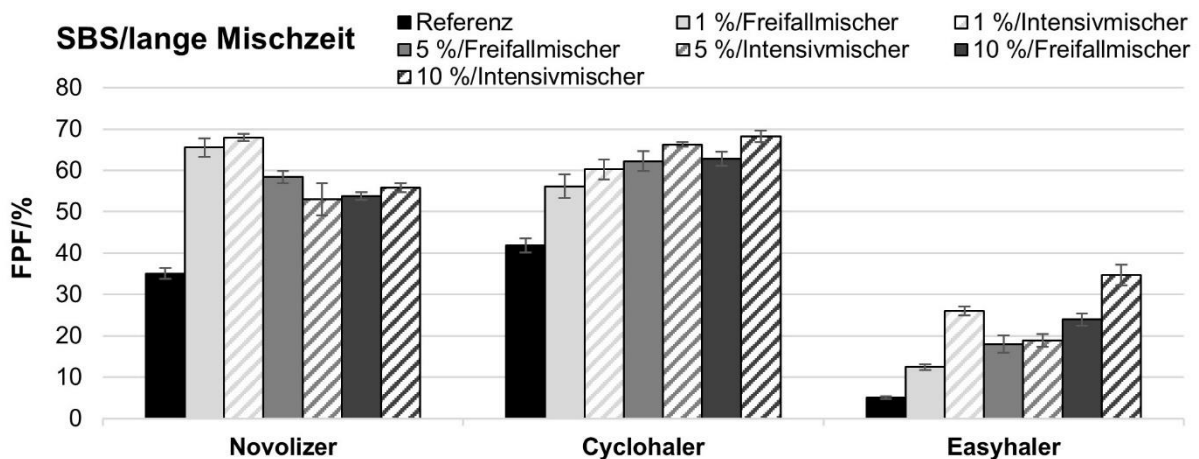


Abbildung 5-67: Feinpartikelfraktion (%) der SBS-Referenzmischung und der SBS-MgSt-Pulvermischungen in Abhängigkeit des Anteils an MgSt (%), des Inhalators, sowie von der Art des Mixers, Mischzeit: lang, n = 3

Bezüglich des Einflusses des Mixers kann unabhängig vom Inhalator grundsätzlich festgehalten werden, dass bei einer kurzen Mischzeit der Intensivmischer signifikant höhere FPFen im Produkt erzielte, als die Mischungen aus dem Freifallmischer. Bei der hier getesteten langen Mischzeit war dieser Unterschied nur noch geringfügig zu erkennen.

Zusammenfassend konnte die FPF für jeden Inhalator unter Verwendung des Intensivmischer und bei einer höheren Mischdauer um fast 30 % gesteigert werden. Meist reichte eine Konzentration von 1 % MgSt aus, nur beim Easyhaler® waren 10 % MgSt nötig, um die höchste FPF zu erreichen. Anhand dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass mittels eines effektiven Mischverfahrens 1 % MgSt zum Überziehen der sehr

unregelmäßigen und großen Oberfläche des Mannitols ausreichend war, um eine deutliche Erhöhung der inhalierbaren Fraktionen zu erzielen. Damit lag der Bedarf an MgSt in dem typischerweise verwendeten Konzentrationsbereich zwischen 0,5 und 3 % [48]. Außerdem waren die Mischungen sehr gut fließ- und dosierfähig.

5.4.4 Zugabe von Feinanteilen und Magnesiumstearat

Durch die Zugabe von Feinanteil oder MgSt konnte die FPF der untersuchten Mischungen deutlich auf Werte von 60-70 % für den Novolizer® bzw. Cyclohaler® und knapp über 30 % für den Easyhaler® gesteigert werden. Im nachfolgenden Kapitel soll nun überprüft werden, ob eine Kombination der beiden Methoden zu einer weiteren Steigerung der FPF führen kann. Erwartet wird, dass aufgrund der geglätteten Trägeroberfläche weniger Unebenheiten vorhanden sind, sodass weniger Feinanteil nötig sein wird, um diese Unebenheiten aufzufüllen. Zusätzlich ist die Trägeroberfläche hydrophobisiert, wodurch interpartikuläre Kräfte reduziert wurden. Durch die weitere Zugabe von Feinanteil können sich weiterhin Arzneistoff-Feinanteil-Agglomerate bilden, die eine Dispergierung erleichtern, außerdem wird somit immer noch der sogenannte Puffereffekt der Feinanteile genutzt und der Arzneistoff vor zu hohen Anpresskräften geschützt. Eine Verknüpfung der beiden Optimierungsmethoden sollte demnach in der Lage sein, die inhalierbare Fraktion weiter zu erhöhen.

Für diese Versuchsreihe wurden zwei weitere Mischungen je Arzneistoff hergestellt. Dabei handelte es sich um quartäre Pulvermischungen, für die drei Mischschritte erforderlich waren. Im ersten Mischschritt wurde der Mannitolträger mit 1 % MgSt im Intensivmischer entsprechend der langen Mischzeit (15 min und 7 s) gemischt. Diese Parameter wurden gewählt, weil im vorherigen Kapitel gezeigt werden konnte, dass dies eine ausreichende Konzentration an MgSt war und die Mischbedingungen zum besten Ergebnis führten. In einem zweiten Mischschritt wurden dann 10 bzw. 20 % Mannitolfeinanteil zugemischt. Dies erfolgte im Freifallmischer bei Standardbedingungen (dreimal 5 min, bei jeweils 42 UpM). Der Mannitolfeinanteil wurde ausgewählt, weil es sich zum einen um dieselbe Substanz handelte und damit die Mannitolvorteile innerhalb der Mischung erhalten blieben und zum anderen, weil seine Partikelgrößenverteilung einen sehr guten Kompromiss zwischen IH400 und IH500 darstellte. Im letzten Schritt wurde der jeweilige Arzneistoff (in einer Konzentration von 2 %), ebenso bei Standardbedingungen, untergemischt.

Die Mischungen wurden bezüglich ihrer aerodynamischen Performance, sowie pulverrheologisch und in Bezug auf ihre Dosierfähigkeit überprüft. Um eine bessere Aussage bezüglich der ermittelten Ergebnisse treffen zu können, wurden diese mit den Ergebnissen der jeweiligen binären und ternären Referenzpulvermischungen verglichen und innerhalb eines Diagrammes dargestellt.

5.4.4.1 Mischungsgüte und Wiederfindung

Abbildung 5-68 zeigt, dass die quartären Mischungen ebenfalls den Vorgaben der Mischungsgüte (RSD < 3 %) und der Wiederfindung (> 90 %) entsprachen. Der Mischprozess konnte somit als erfolgreich angesehen werden.

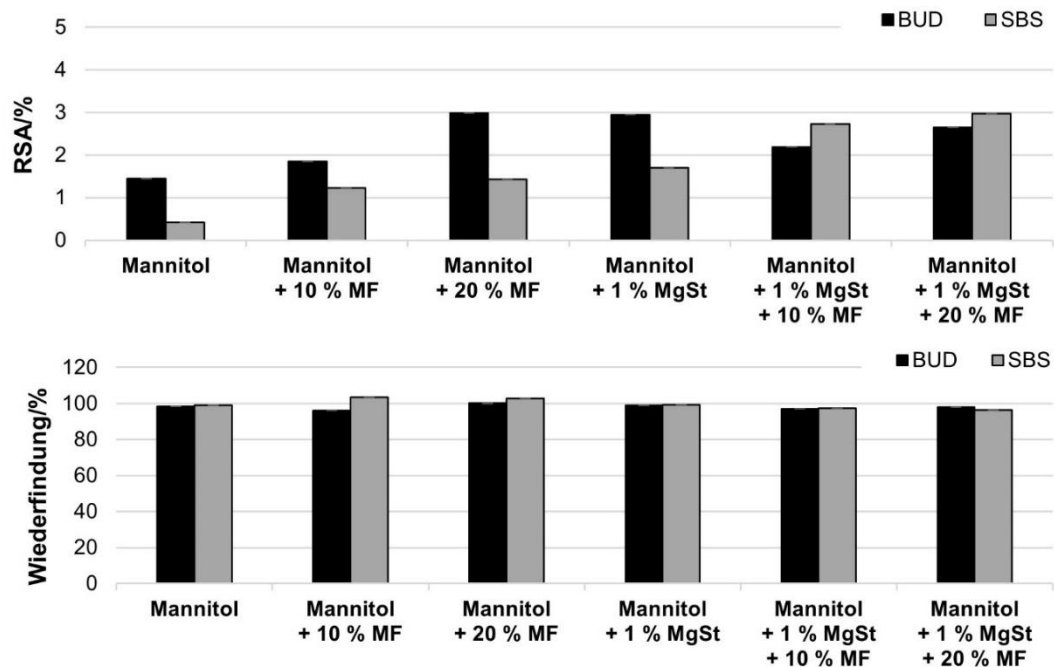


Abbildung 5-68: Relative Standardabweichung (%) und Wiederfindung (%) von allen untersuchten Mischungen, n = 10

5.4.4.2 Visuelle Beurteilung der Mischungen

Aus dem vorherigen Kapitel ist bereits bekannt, dass durch das Mischen mit MgSt der Träger geglättet und leicht abgerundet wird. Dieser Effekt ist ebenso bei den quartären Mischungen zu erkennen (Abbildung 5-69). Der im zweiten Mischschritt zugegebene Mannitolfeinanteil lagerte sich vermehrt in den Vertiefungen und Unebenheiten ein, dennoch ist deutlich zu beobachten, dass bereits ab 20 % Feinanteil ein gesteigerter Anteil nicht mehr an der Trägeroberfläche haftete, unabhängig vom Arzneistoff, sondern sich in Form von ungebundenen Agglomeraten neben dem Träger befand. Aufgrund der hydrophoberen Oberfläche und den verringerten interpartikulären Kräften konnte weniger Feinanteil gebunden werden, denn ohne MgSt-Coating ermöglichte das Mannitol einer Beladung von bis zu 40 % Feinanteil.

Daher könnte eine mögliche Folge sein, dass die Pulvermischungen, obgleich der für diesen Träger geringen Feinanteilkonzentration, nicht mehr ausreichend stabil gegenüber mechanischem Stress sein könnten und es daher zur Segregation kommt.

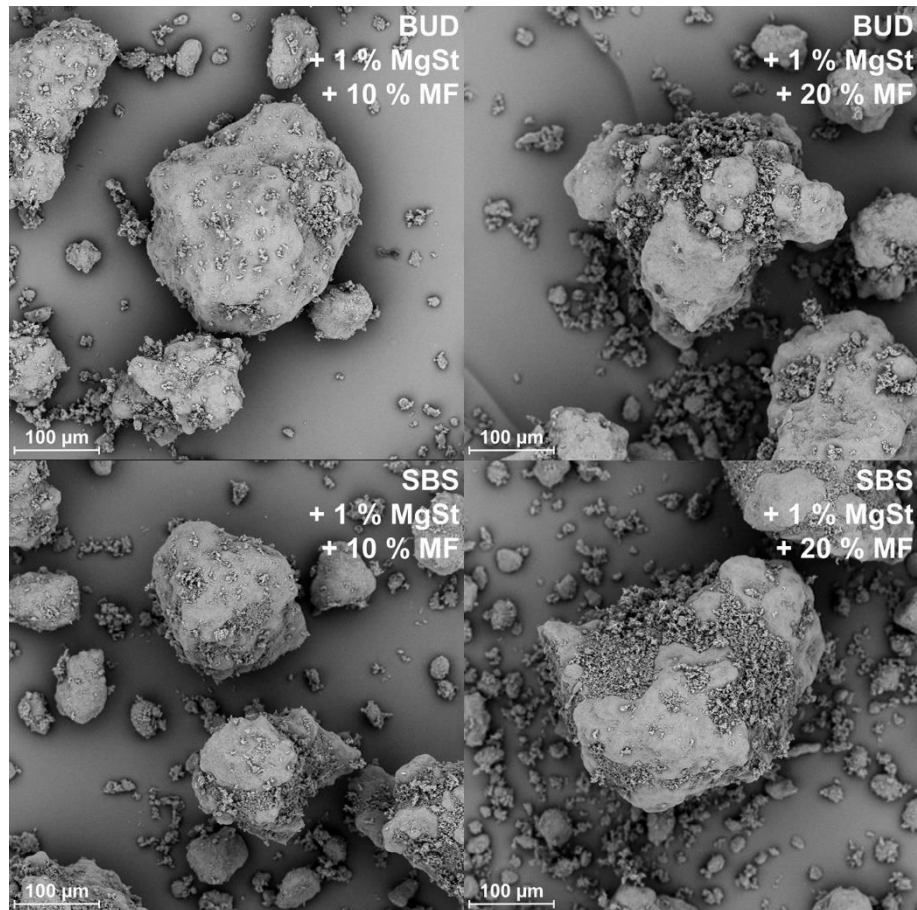


Abbildung 5-69: REM-Aufnahmen der quartären Mischungen: Mannitolträger + 1 % MgSt + 10 bzw. 20 % Mannitolfeinanteil (MF) + 2 % Arzneistoff (BUD bzw. SBS), 500fache Vergrößerung

5.4.4.3 Pulverrheologische Untersuchungen

Mit SI-Werten zwischen 1,01 und 1,03 waren die korrespondierenden Placebomischungen, entgegen der Vermutung einer möglichen Segregation, ebenfalls stabil gegenüber dem mechanisch einwirkenden Stress (Abbildung 5-70).

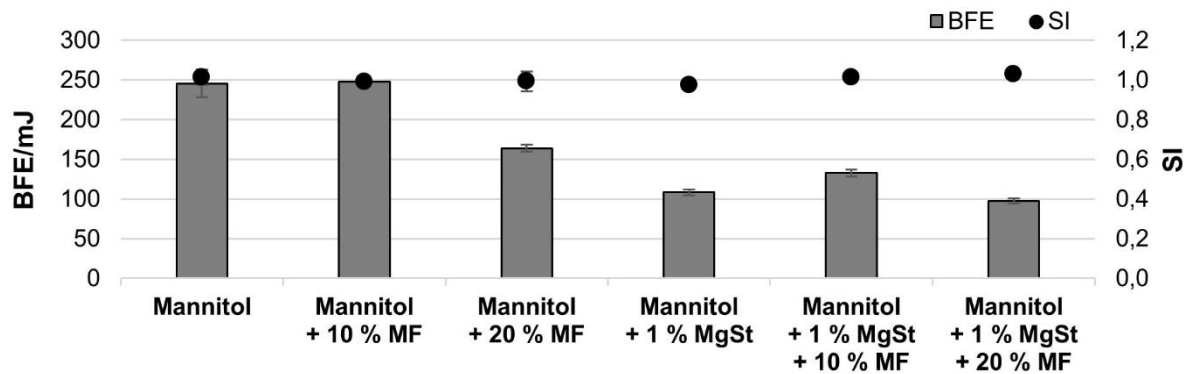


Abbildung 5-70: BFE (mJ) und Stabilitätsindex von Mannitol und allen untersuchten Placebomischungen, n = 3

Anhand der BFE-Messung (ebenfalls Abbildung 5-70) wurde ersichtlich, dass alle Mischungen, die MgSt enthielten, die niedrigsten BFE-Werte zeigten. Dies verdeutlicht erneut, wie effektiv MgSt die interpartikulären Wechselwirkungen reduzieren kann. Im Vergleich zur MgSt-Placebomischung stieg die BFE durch den Zusatz von 10 % Mannitolfeinanteil, aufgrund einer reduzierten Schmiermittelwirkung und erhöhten Kohäsion, leicht an. Eine weitere Zugabe von Feinanteilen reduzierte die BFE allerdings erneut. Verantwortlich hierfür war die Ausbildung von Agglomeraten, welche in diesem Fall aufgrund der Lufteinschlüsse ebenfalls die BFE gesenkt haben ([136] und vergleiche 5.4.2.3). Dieser Effekt zeigte sich auch, wenn man die Mischungen mit 10 und 20 % Mannitolfeinanteil ohne MgSt-Zusatz untereinander vergleicht. Grundsätzlich wiesen alle Mischungen eine eher niedrigere BFE auf, sodass es sich um gut fließfähige Pulver handeln sollte [136].

Die Untersuchungen der Mischungen mittels 1-ml-Scherzelle bestätigten diese Vermutung hinsichtlich der guten Fließfähigkeit (Abbildung 5-71). In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass die Mischungen mit MgSt grundsätzlich einen höheren ff_c -Wert und somit eine bessere Fließfähigkeit aufwiesen, als ihr jeweiliger Kontrapart ohne MgSt. Nach einer Zugabe von 10 % Feinanteilen waren die quartären Mischungen weiterhin frei fließend ($ff_c > 10$), sowie auch die BUD-Mischung mit 1 % MgSt und 20 % MF. Lediglich die SBS-Mischung mit 1 % MgSt und 20 % MF wies einen ff_c -Wert von 6,5 auf, konnte damit aber immer noch als leicht fließend kategorisiert werden. Dass der ff_c -Wert durch die Zugabe von Feinanteil absinkt, war bereits bei den ternären Mischungen im Vergleich zu den binären Mischungen sichtbar und konnte durch die veränderte Oberflächenbeschaffenheit des Trägers und die steigende Kohäsion innerhalb der Pulvermischungen erklärt werden [150].

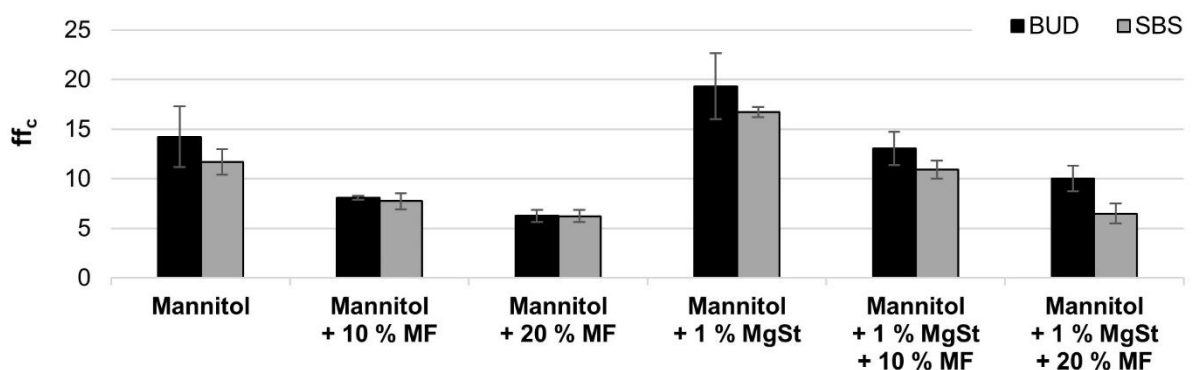


Abbildung 5-71: ff_c -Werte von allen untersuchten Mischungen in Abhängigkeit vom Arzneistoff (BUD bzw. SBS), $n = 3$

5.4.4.4 Dosierfähigkeit

Im Rahmen der KSD-Bestimmung wäre für die quartären Mischungen ein weiterer Anstieg der KSD, im Vergleich zu der MgSt-Placebomischung, denkbar gewesen, weil die Vertiefungen auf der Trägeroberfläche zunächst aufgefüllt werden und dadurch die Träger

eine höhere Masse bei gleichbleibendem Volumen einnehmen. Diese Annahme ist jedoch nicht eingetreten. Die KSD stagnierte bei 0,58 g/ml und sank dann bei 20 % Feinanteil geringfügig auf 0,57 g/ml ab (Abbildung 5-72). Erklärt werden kann diese Stagnation damit, dass der Feinanteil aufgrund des MgSt-Coatings nur noch schwach an der Trägeroberfläche adhärierte. Dies war bereits anhand der REM-Aufnahmen (Abbildung 5-69) zu erkennen. Auf den geglätteten Bereichen des Trägers befand sich kaum Feinanteil und es bildeten sich vermehrt ungebundene Agglomerate, die wiederum ein vergleichsweise großes Volumen einnahmen. Beide Effekte, sowohl das Auffüllen von Kavitäten als auch die Bildung von Agglomeraten, führten letztendlich dazu, dass sich die KSD trotz der Zugabe von Feinanteil nicht veränderte.

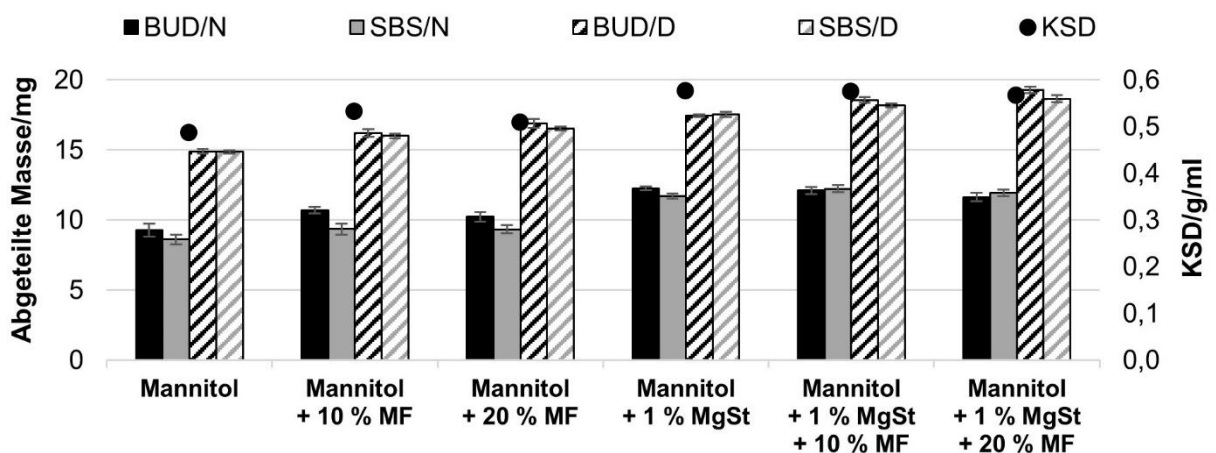


Abbildung 5-72: Abgeteilte Masse (mg) von allen untersuchten Mischungen in Abhängigkeit vom Arzneistoff (BUD bzw. SBS) und dem Dosiersystem (Novolizer® (N) bzw. Drum TT (D)), n = 10, sowie die konditionierte Schüttdichte (g/ml) von Mannitol und allen untersuchten Placebomischungen, n = 3

Der Vergleich zwischen der KSD und der abgeteilten Masse aus dem Novolizer® bestätigte nochmals die Korrelation der beiden Wertepaare, bedingt durch das volumetrische Dosierprinzip. Bei der Drum TT war diese Korrelation abermals nicht gänzlich zutreffend, infolge des angelegten Unterdrucks von 300 mbar.

Hinsichtlich der Dosierfähigkeit erreichten die vier quartären Mischungen eine maximale RSA von 2,6 % für den Novolizer® und von 1,4 % für die Drum TT. Damit waren, den Erwartungen entsprechend und basierend auf der sehr guten Fließfähigkeit, alle quartären Mischungen sehr gut und gleichmäßig dosierfähig. Die Dosierfähigkeit war auch stets besser als die der korrespondierenden ternären Mischungen.

5.4.4.5 Aerodynamische Performance

In Bezug auf die aerodynamische Performance stimmten die Resultate nicht gänzlich mit den getroffenen Annahmen überein. Für den Novolizer® und den Cyclohaler® war keine weitere

Steigerung der FPF im Vergleich zur ternären MgSt-Mischung erkennbar (Abbildung 5-73: BUD und Abbildung 5-74: SBS). Die inhalierbaren Fraktionen der quartären BUD-Mischungen verschlechterten sich sogar unter Verwendung des Novolizers®. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass durch das Überziehen der Trägeroberfläche mit MgSt die „active sites“ bereits abgesättigt waren und somit ein wesentlicher Effekt der Optimierung durch Feinanteilzugabe wegfiel. Stattdessen kam es zur Ausbildung von Arzneistoff-Feinanteil-Agglomeraten, die vom Novolizer® nur unzureichend und vom Cyclohaler® teilweise dispergiert werden konnten, woraus ein Abfall bzw. eine Stagnation der FPF resultierte.

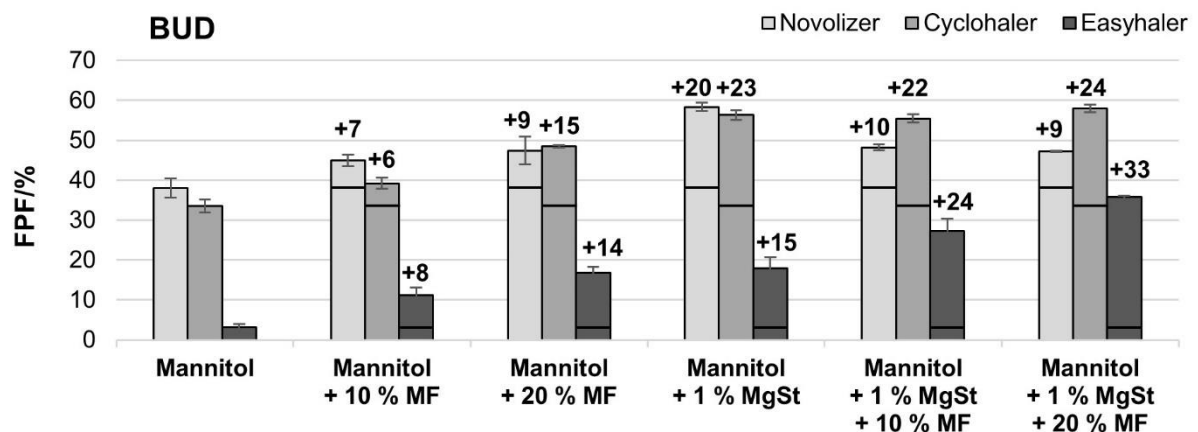


Abbildung 5-73: Feinpartikelfraktion (%) der BUD-Referenzmischungen und aller untersuchten BUD-Mischungen in Abhängigkeit vom Inhalator, n = 3, +ΔFPF (%) im Vergleich zur korrespondierenden binären Mischung

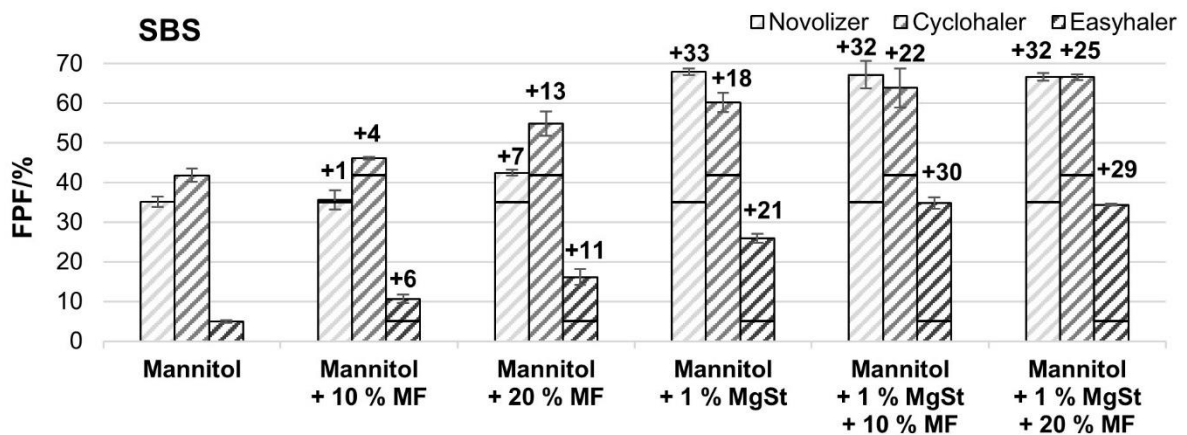


Abbildung 5-74: Feinpartikelfraktion (%) der SBS-Referenzmischungen und aller untersuchten SBS-Mischungen, in Abhängigkeit vom Inhalator, n = 3, +ΔFPF (%) im Vergleich zur korrespondierenden binären Mischung

Für den Easyhaler® hingegen war die Ausbildung von Agglomeraten von Vorteil, denn hier stieg die FPF im Vergleich zu den ternären MgSt-Mischungen weiter an. Da die interpartikulären Wechselwirkungen innerhalb der Pulvermischung durch das MgSt-Coating reduziert wurden, konnten sich die Arzneistoff-Feinanteil-Agglomerate leichter vom Träger ablösen. Sofern diese Agglomerate lungengängig waren, konnten sie trotz der schwachen

Dispergierkräfte, die FPF erhöhen. Eine Steigerung von durchschnittlich 30 % wurde erreicht und war damit vergleichbar mit der maximalen FPF, die durch einen Zusatz von 10 % MgSt (bei einer langen Mischdauer im Intensivmischer) möglich war.

Die postulierte Agglomerattheorie konnte zusätzlich anhand vom MMAD und REM-Aufnahmen bestätigt werden. In Abbildung 5-75 ist der delta-MMAD im Vergleich zur binären Referenzmischung angegeben. Daraus wird ersichtlich, dass durch die Zugabe von Feinanteil der MMAD, im Vergleich zu den Referenzmischungen, anstieg. Kinnunen et al. konnte ähnliche Beobachtungen für ternäre Pulvermischungen mit Lactosefeinanteilen feststellen [158]. Auch der Vergleich der REM-Aufnahmen von Abbildung 5-76 (binäre SBS-Mischung) mit Abbildung 5-77 (ternäre SBS-Mischung mit 20 % Mannitolfeinanteil) zeigt, dass sich auf Stufe 4 des NGI deutlich größere Partikel/Agglomerate befanden als bei der binären Mischung. Der aerodynamische Grenzdurchmesser für die Stufe 4 ist abhängig vom eingestellten Fluss und damit abhängig vom jeweiligen Inhalator. Für die drei verwendeten Inhalatoren liegt er bei 1,31 μm (Easyhaler[®]), 1,46 μm (Novolizer[®]) und 1,90 μm (Cyclohaler[®]). Dass Agglomerate mit einem wesentlich größeren geometrischen Durchmesser dennoch erst auf Stufe 4 impaktierten, lag an deren geringeren aerodynamischen Durchmessern, die sich aus der geringeren Dichte und dem größeren Formfaktor ergaben.

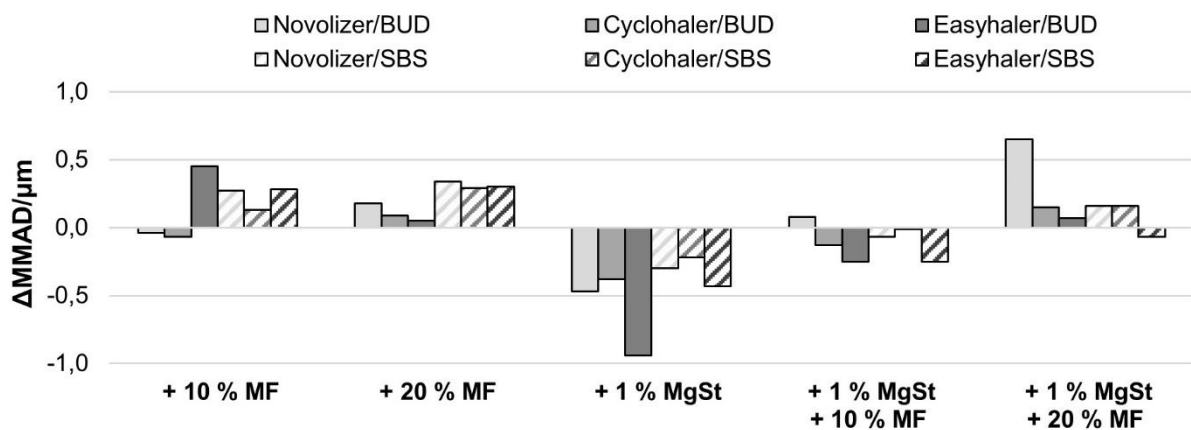


Abbildung 5-75: Delta-MMAD (μm) im Vergleich zur binären Mischung in Abhängigkeit vom Arzneistoff (BUD bzw. SBS) und vom Inhalator

Weiterhin wird aus Abbildung 5-75 sichtbar, dass durch das Aufmischen von MgSt der MMAD auffallend reduziert wurde. Dies spiegelt die geringeren interpartikulären Kräfte innerhalb dieser Mischung wider. Auch Guchardi et al. beobachteten, dass Mischungen mit MgSt den geringsten MMAD aufwiesen [94]. Durch die anschließende Zugabe an Feinanteil stieg der MMAD wieder an, verursacht durch die Agglomeratbildung zwischen Arzneistoff und Feinanteil. Auch diese beiden Effekte konnten mittels der REM-Aufnahmen in Abbildung 5-78 (MgSt-Mischung) und Abbildung 5-79 (quartäre Mischung) visualisiert werden.

Ergänzend zu den Aufnahmen der impaktierten Partikel auf Stufe 4 des NGI wurde ebenfalls die Trägerpartikel vor und nach der Dispergierung (im Vorabscheider) aufgenommen.

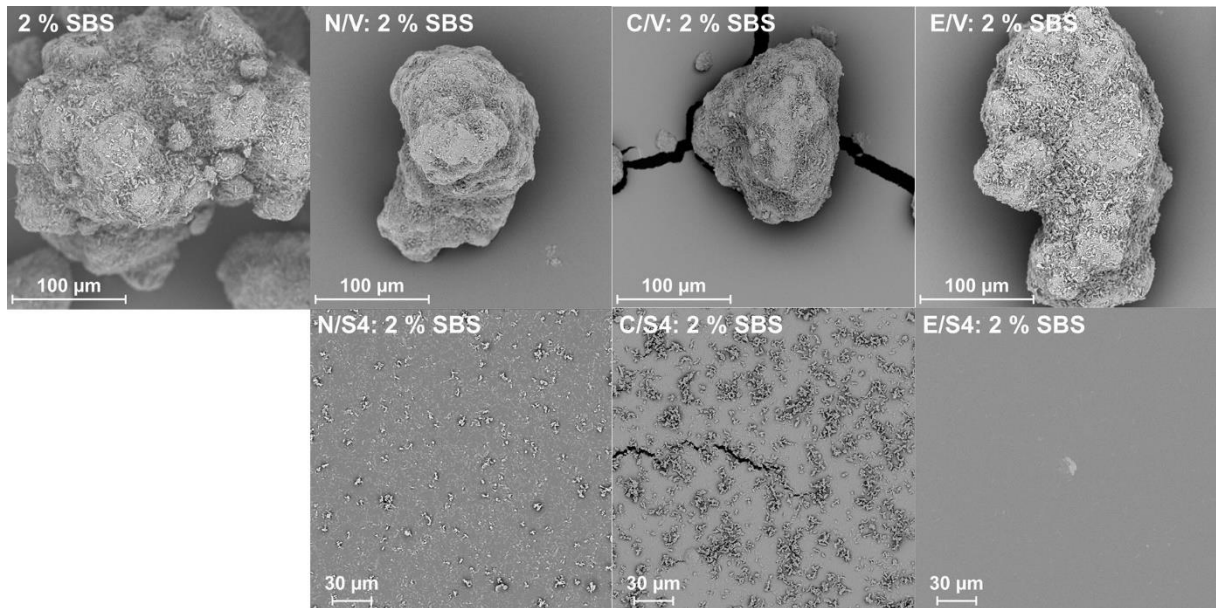


Abbildung 5-76: REM-Aufnahmen der binären Pulvermischung mit Mannitol als Träger und 2 % SBS vor (oben links) und nach der Dispergierung mit den jeweiligen Inhalatoren (N: Novolizer®, C: Cyclohaler® und E: Easyhaler®) von impaktierten Trägerpartikeln im Vorabscheider (V), 1000fache Vergrößerung, sowie von den SBS-Partikeln auf Stufe 4 (S4) des NGI, 2500fache Vergrößerung

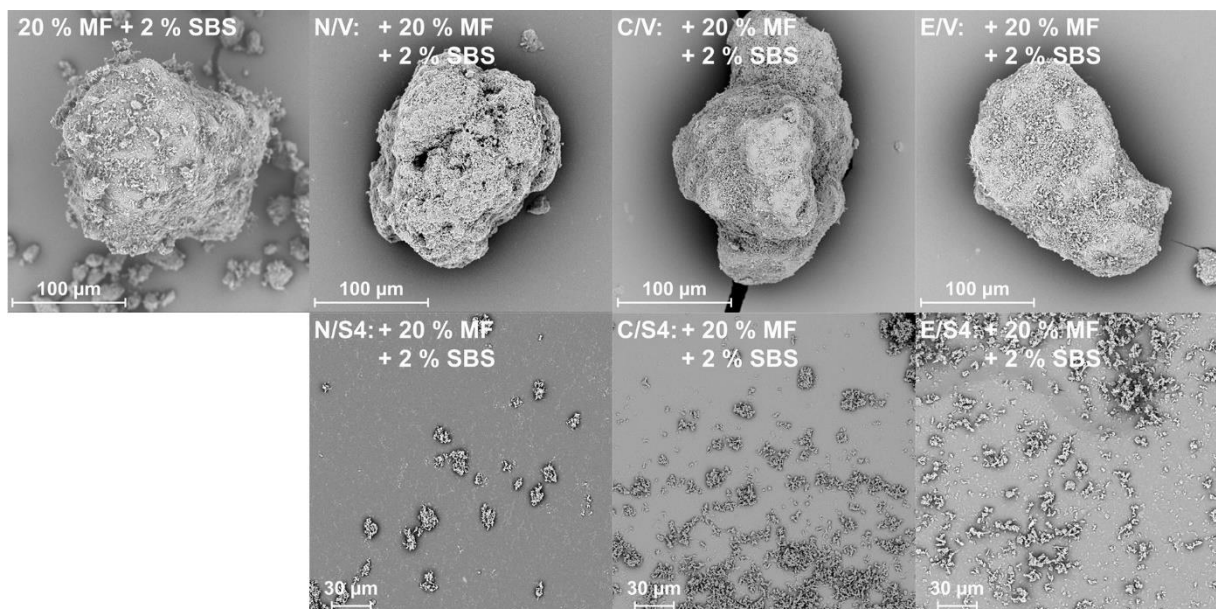


Abbildung 5-77: REM-Aufnahmen der ternären Pulvermischung mit Mannitol als Träger, 20 % MF (Mannitolfeinanteil) und 2 % SBS vor (oben links) und nach der Dispergierung mit den jeweiligen Inhalatoren (N: Novolizer®, C: Cyclohaler® und E: Easyhaler®) von impaktierten Trägerpartikeln im Vorabscheider (V), 1000fache Vergrößerung, sowie von den SBS-MF-Agglomeraten auf Stufe 4 (S4) des NGI, 2500fache Vergrößerung

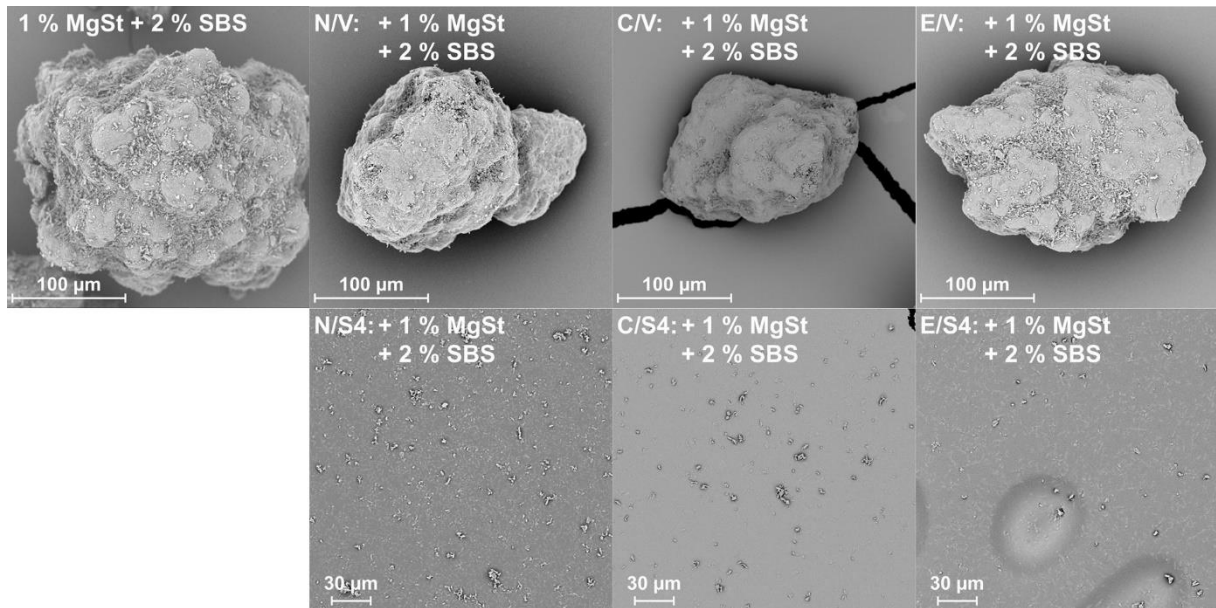


Abbildung 5-78: REM-Aufnahmen der ternären Pulvermischung mit Mannitol als Träger, 1 % MgSt und 2 % SBS vor (oben links) und nach der Dispergierung mit den jeweiligen Inhalatoren (N: Novolizer®, C: Cyclohaler® und E: Easyhaler®) von impaktierten Trägerpartikeln im Vorabscheider (V), 1000fache Vergrößerung, sowie von den SBS-Partikeln auf Stufe 4 (S4) des NGI, 2500fache Vergrößerung

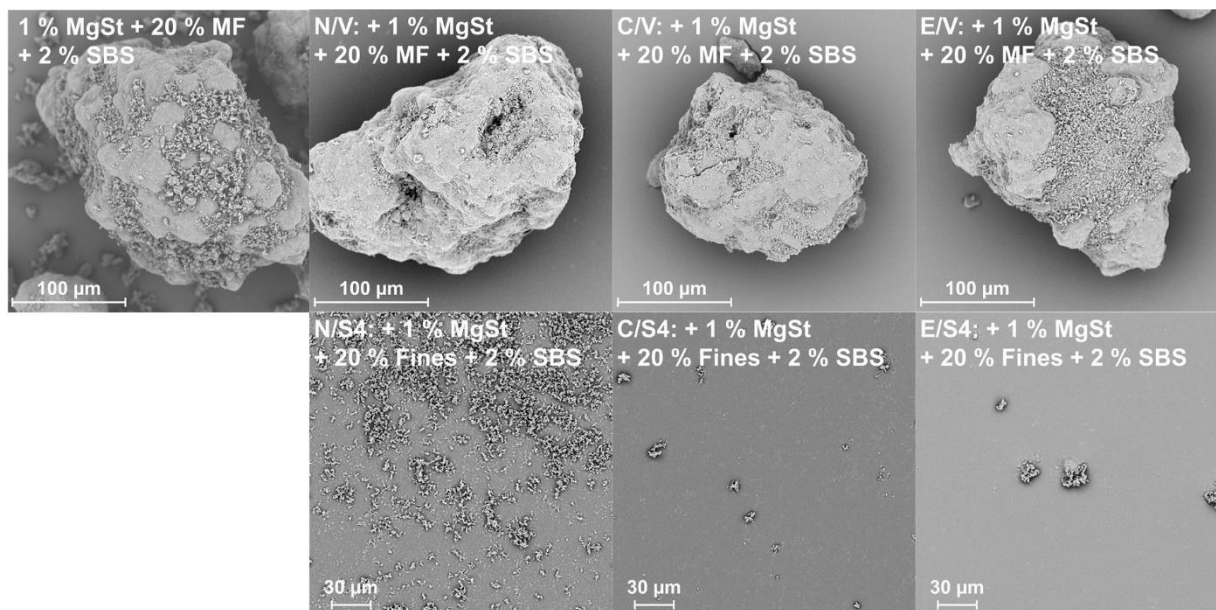


Abbildung 5-79: REM-Aufnahmen der quartären Pulvermischung mit Mannitol als Träger, 1 % MgSt, 20 % MF (Mannitolfeinanteil) und 2 % SBS vor (oben links) und nach der Dispergierung mit den jeweiligen Inhalatoren (N: Novolizer®, C: Cyclohaler® und E: Easyhaler®) von impaktierten Trägerpartikeln im Vorabscheider (V), 1000fache Vergrößerung, sowie von den SBS-MF-Agglomeraten auf Stufe 4 (S4) des NGI, 2500fache Vergrößerung

Dabei fielen besonders die Trägerpartikel der MgSt-Mischungen auf, denn diese waren nach der Dispergierung, besonders beim Novolizer® und Cyclohaler®, erheblich geringer beladen, als die Trägerpartikel von Mischungen ohne MgSt. Damit konnte zusätzlich gezeigt werden, dass das Coaten der Trägeroberfläche das Ablösen von Arzneistoffpartikeln erheblich erleichtert hat.

Der Vergleich der verschiedenen Optimierungsmethoden einschließlich der Kombination aus MgSt-Coating und Feinanteilzugabe erbrachte, dass das Überziehen des Trägers mit MgSt den größten Effekt, sowohl pulverrheologisch als auch in der Impaktionsanalyse, hatte. Eine Verknüpfung der beiden Methoden war für den Novolizer® und den Cyclohaler® aufgrund der Ausbildung von Agglomeraten für die FPF eher nachteilig. Dennoch war anhand der MMAD-Werte ein interessanter Effekt erkennbar. Obwohl die FPF unverändert blieb, stieg der MMAD wegen der Agglomerate an. Dadurch ist es möglich, das Depositionsprofil anzupassen, ohne die FPF zu verändern. Somit könnte ein gefordertes Profil, beispielsweise in der Generikaentwicklung, genau eingestellt werden. Für den Easyhaler® war abermals ersichtlich, dass höhere FPFen erzielt wurden, sobald ein gewisser Anteil an Feinanteil vorhanden war. Daher war in diesem Fall die Kombination der beiden Methoden geeignet, um die inhalierbare Fraktion zu erhöhen.

5.4.5 Fazit

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass klassische Optimierungsmethoden, wie die Zugabe von Feinanteil oder MgSt, ebenso beim Mannitol, unabhängig vom Arzneistoff und verwendetem Inhalator, die FPF signifikant erhöhten.

Die Klassierung des Trägermaterials brachte hingegen keine Steigerung der inhalierbaren Fraktion. Lediglich für den Easyhaler® war es durch diese Maßnahme möglich, die FPF zu erhöhen, doch ohne weitere Maßnahmen nicht auf ein akzeptables Niveau.

Die Zugabe von Feinanteil war in diesem Zusammenhang deutlich effektiver. Bedingt durch die sehr große und raue Oberfläche des Mannitols war jedoch eine sehr hohe Konzentration an Feinanteil nötig (mindestens 20 %). Dies ist ein Vielfaches von dem Konzentrationsbereich, der in der Literatur für Lactose zu finden ist (1,5 bis 10 %) [88]. Darüber hinaus zeigten Mischungen mit bis zu 40 % Feinanteil, dass sie trotz mechanischem Stress stabil blieben. Zudem verfügten sie weiterhin über eine akzeptable Fließfähigkeit, die dazu beitrug, dass die Pulvermischungen gut und konstant dosiert werden konnten. Zusätzlich war es möglich, Abhängigkeiten von der Art des Feinanteils zu evaluieren. Hierbei zeigte sich, dass nicht jeder Feinanteil für jedes Dispergierprinzip gleich gut geeignet war, da es mechanistische Unterschiede gab. Während ein gewisser Anteil an feinen Partikeln (< 15 µm) nötig war, um „active sites“ abzusättigen, führte eine zu hohe Konzentration zur

Bildung von Agglomeraten, die je nach Inhalator unterschiedlich gut dispergiert werden konnten.

Im Rahmen der MgSt-Untersuchungen wurde ersichtlich, dass 1 % MgSt für das Coaten der gesamten Trägeroberfläche ausreichend war, bei entsprechend langem Untermischen im Intensivmischer. Damit ist das Mannitol in diesem Fall, obgleich der unterschiedlichen Oberflächenstrukturen, mit Lactose vergleichbar. Eine erhebliche Steigerung der FPF war für jeden Inhalator um fast 30 % möglich. Neben der Steigerung der FPF, zeigte sich durch die Zugabe von MgSt auch ein protektiver Effekt auf die Integrität des Trägers und eine Verbesserung der ohnehin schon sehr guten Fließ- und Dosiereigenschaften.

Die Kombination aus MgSt und Feinanteilzugabe erreichte für den Novolizer® und den Cyclohaler® nicht die erhoffte weitere Steigerung der inhalierbaren Fraktion, eröffnete aber eine neue Möglichkeit um Depositionsprofile, bei gleichbleibender FPF, gezielt einstellen bzw. anpassen zu können.

Abschließend wurde durch dieses Kapitel deutlich, dass der Mannitolträger, je nach verwendetem Inhalator und Arzneistoff, eine FPF von bis zu 70 % erreichte, womit belegt wurde, dass auch interaktive Pulvermischungen mit Mannitol optimiert werden können. Der Mannitolträger stellt somit eine Alternative zur klassisch eingesetzten Lactose dar. Stabile Mischungen, die eine gute Fließfähigkeit und eine gleichmäßige Dosierbarkeit aufwiesen, konnten entwickelt werden.

6 Gesamtfazit der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neuartiger sprühgranulierter Mannitolträger (Parteck® M DPI) für die Herstellung von interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation grundlegend charakterisiert und mit einer kommerziell erhältlichen Inhalationslactose (InhaLac® 120) verglichen. Dabei war das übergeordnete Ziel herauszufinden, ob das Mannitol als alternativer Träger geeignet ist und inwieweit die inhalierbare Fraktion gegebenenfalls gesteigert werden kann.

Grundsätzlich bietet Mannitol die Vorteile, dass es nicht tierischen Ursprungs ist und keine reduzierenden Eigenschaften besitzt, weshalb es mit vielen Arzneistoffen, insbesondere Peptiden und Proteinen, kompatibel sein sollte. Daher wurde in dieser Arbeit die chemische Reaktivität der Trägermaterialien gegenüber Formoterolfumarat evaluiert. Um der Vielzahl an auf dem Markt befindlichen Inhalatoren und Arzneistoffen Rechnung zu tragen und aussagekräftigere Ergebnisse zu erzeugen, wurden anschließend interaktive Mischungen sowohl mit dem Modellarzneistoff Budesonid (hydrophob), als auch mit Salbutamolsulfat (hydrophil) hergestellt und deren aerodynamisches Verhalten unter Anwendung von drei unterschiedlichen Inhalatoren (ein kapselbasierter (Cyclohaler®) und zwei Reservoir-Inhalatoren (Novolizer® und Easyhaler®)) getestet.

Im ersten Schritt wurden beide Trägermaterialien in Bezug auf ihre Pulvereigenschaften (Morphologie, Partikelgrößenverteilung, Oberfläche, Rauheit, Schütt- und Stampfdichte sowie Pulverrheologie) untersucht und miteinander verglichen. In den Aspekten der Fließfähigkeit und der Stabilität gegenüber mechanischem Stress erreichten Mannitol und Lactose sehr gute Ergebnisse. In den anderen überprüften Parametern unterschieden sie sich jedoch deutlich voneinander. Mannitol wies eine wesentlich größere und rauere Oberfläche, eine breitere Partikelgrößenverteilung und eine niedrigere Schütt- und Stampfdichte auf. Dies könnte sowohl von Vorteil, als auch von Nachteil für die Herstellung von interaktiven Pulvermischungen sowie deren aerodynamischer Performance sein. Aus diesen Gründen konnte allein auf Basis der Grundcharakterisierung noch keine Eignung als alternatives Trägermaterial abgeleitet werden. Insbesondere da für das Mannitol die chemische Reaktivität nur unter erzwungenen Reaktionsbedingungen im Vergleich zur Lactose niedriger war.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden dann Pulvermischungen mit Mannitol und Lactose über einen breiten Konzentrationsbereich (0,1 bis 50 % Arzneistoff) im Freifallmischer hergestellt und hinsichtlich Mischungsgüte, Fließ- und Dosierfähigkeit, Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis und der aerodynamischen Performance beurteilt. Mit beiden Trägern konnten homogene Mischungen produziert werden, die eine gute Fließ- und Dosierfähigkeit

erzielten. Auch war eine gleichförmige und lineare Dosisabgabe über einen breiten Konzentrationsbereich möglich. Dabei erreichten die Mannitolmischungen bis zu einer Konzentration von 30 % Arzneistoff überwiegend sehr gute Resultate, wohingegen die Lactosemischungen, im direkten Vergleich, nur bis 12 bzw. 20 % akzeptable Ergebnisse erbrachten. Im Rahmen der ermittelten FPFen zeigte das Mannitol vergleichbare Ergebnisse für die Salbutamolsulfatmischungen bzw. bessere Werte für die Budesonidmischungen. Dadurch konnte die prinzipielle Eignung des Mannitols als alternatives Trägermaterial belegt werden. Darüber hinaus trägt es, durch seine einzigartige und große Oberfläche, zu einer Erweiterung des Portfolios an Trägern für interaktive Pulvermischungen zur Inhalation bei.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war es die Qualifikation als Trägermaterial mittels verschiedener Stabilitätsstudien zu untersuchen. Zusätzlich zur Herstellung im Freifallmischer war es hierbei möglich, unter Beachtung der Mischparameter, Mannitolmischungen auch im Intensivmischer herzustellen ohne die Integrität des Trägers zu verändern. Mittels eines eigens erstellten Stabilitätstest, um die Stabilität unter Einwirkung von mechanischem Stress für die Hochdosismischungen (30 % Arzneistoff) zu überprüfen, zeigte sich, dass Mannitol, aufgrund seiner besonderen Oberfläche selbst bei einer derart hohen Wirkstoffbeladung, stabilere Mischungen im Vergleich zur Lactose aufwies. Bezüglich der Lagerstabilität bei verschiedenen relativen Luftfeuchten demonstrierten die Mannitolmischungen gleichbleibende FPFen für den hydrophoben Modellarzneistoff bei bis zu 75 % relativer Feuchte über eine Dauer von 14 Monaten. Für den hydrophilen Modellarzneistoff war dies nur bis zu einer relativen Luftfeuchte von 45 % gegeben. Bei höheren relativen Luftfeuchten sank die inhalierbare Fraktion, aufgrund der gesteigerten Kapillarkräfte und durch die mögliche Bildung von Feststoffbrückenbindungen ab.

Innerhalb dieser Versuchsreihen verdeutlichte sich, dass effektive Dispergiersysteme notwendig waren, um FPFen von 30 bis 40 % zu erzielen. Deswegen wurden abschließend unterschiedliche Formulierungsoptimierungsstrategien angewandt und überprüft, ob diese in der Lage sind die FPF für den Mannitolträger zu steigern. Die Klassierung des Trägermaterials in unterschiedliche Größen erbrachte hierbei keinen Erfolg. Das Abtrennen des intrinsischen Feinanteils erwies sich vielmehr als nachteilig. Im Gegensatz dazu, konnte durch die gezielte Zugabe von extrinsischem Feinanteil die inhalierbare Fraktion erhöht werden. Infolge der großen Oberfläche war allerdings eine hohe Konzentration nötig, um die FPF zu maximieren. Ergänzend dazu wurden unterschiedlich große Feinanteile verglichen und deren Einfluss auf die unterschiedlichen Dispergierprinzipien evaluiert. Größere Feinanteile waren für schwache Dispergierkräfte vorteilhaft und kleinere Feinanteile für Systeme mit stärkeren Dispergierkräften. Eine dritte Optimierungsvariante war das Zumischen von Magnesiumstearat, bei dem, unter Verwendung geeigneter Mischparameter,

1 % ausreichte, um die gesamte Trägeroberfläche zu überziehen und die FPF deutlich anzuheben. Durch die Kombination von Magnesiumstearat und Feinanteil konnte beobachtet werden, dass sich, durch das Ausbilden von Agglomeraten, das Depositionsprofil bei gleichbleibender FPF variieren ließ. Im besten Fall konnte die FPF durch die Optimierungsmaßnahmen um 30 % gesteigert werden und erreichte sehr gute Werte im Bereich von 60 bis 70 %, wodurch das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen erheblich reduziert werden kann.

7 Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Mannitol viele Vorteile gegenüber Lactose besitzt und daher als ein geeignetes alternatives Trägermaterial für die Herstellung von interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation angesehen werden kann.

Ein wesentlicher Vorteil ist seine geringe chemische Reaktivität. Entsprechend der Tatsache, dass es sich um einen nicht-reduzierenden Zucker handelt, wurde diese, im Vergleich zur Lactose, anhand des Modellarzneistoffes Formoterolfumarat überprüft. Erste Anhaltspunkte für eine verringerte Degradation des Arzneistoffes konnten erhoben werden, allerdings sind weitere Überprüfungen notwendig. Insbesondere sollten Reaktionen mit Peptiden und Proteinen untersucht werden, da diese zum einen eine erhöhte Anzahl an primären und sekundären Aminen vorweisen und zum anderen, weil derzeit eine Vielzahl an Proteinen in klinischen Studien für die inhalative Gabe erforscht werden [171]. Ein Träger bzw. ein stabilisierender Hilfsstoff, mithilfe dessen stabile, lagerfähige interaktive Mischungen und auch andere Formulierungen (engineered particles) hergestellt werden könnten, würde die Formulierungsmöglichkeiten für diese speziellen Arzneistoffe erheblich erweitern.

Ein zusätzlicher Vorteil des Mannitols ist seine große Beladungskapazität. Anhand von weiteren Untersuchungen mit Pulvermischungen, die eine hohe Beladung (> 10 %) aufweisen, muss dessen mechanische Stabilität und der Einfluss von Kompression, zum Beispiel auf die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis, tiefgreifender untersucht werden. Denkbar wären Schüttel- oder Transportstudien, bei denen die einwirkenden Kräfte auf die Mischungen mittels Datenlogger (für Schock und Erschütterung) gemessen werden, um diese anschließend mit resultierenden Effekten bezüglich Gleichförmigkeit und Feinpartikelfraktion zu korrelieren.

Durch die hohe Beladungskapazität wäre das Mannitol auch gut geeignet für das Herstellen von Kombinationsprodukten mit zwei oder mehr Arzneistoffen. Dadurch könnte die Anwendung von verschiedenen Inhalatoren oder Präparaten gesenkt und die Compliance der Patienten erhöht werden.

Außerdem sind im Rahmen der Formulierungsoptimierung weitere Kombinationsmöglichkeiten denkbar, um auch eine inhalierbare Fraktion von über 60 % für Inhalatoren mit schwachen Dispergierkräften zu erreichen. Vorstellbar für den Easyhaler® wäre es, die Siebfraktion 20-90 µm mit 1 % MgSt zu überziehen, anschließend Feianteile zuzugeben und in einem letzten Mischritt dann den Arzneistoff unterzumischen.

8 Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit umfasst die grundlegende Charakterisierung und Eignungsprüfung eines neuartigen sprühgranulierten Trägers aus Mannitol (Parteck® M DPI), der für die Herstellung von interaktiven Pulvermischungen zur Inhalation gedacht ist. Zudem wurde das Material mit einer kommerziell erhältlichen Inhalationslactose (InhaLac® 120) verglichen. Im Gegensatz zur Lactose besitzt Mannitol keine reduzierenden Eigenschaften. Die chemische Reaktivität der beiden Trägermaterialien wurde gegenüber Formoterolfumarat evaluiert. Hierbei wies Mannitol nur unter forcierten Reaktionsbedingungen eine niedrigere chemische Reaktivität auf. Für den Vergleich der aerodynamischen Performance wurden anschließend interaktive Mischungen mit den Modellarzneistoffen Budesonid (hydrophob) und Salbutamolsulfat (hydrophil) hergestellt und mit drei unterschiedlichen Inhalatoren (ein kapselbasierter und zwei Reservoir-Inhalatoren) getestet. Bei einem Wirkstoffanteil von 2 % zeigten sich nur geringfügige Unterschiede, die auf die wesentlich größere und rauere Oberfläche, die breitere Partikelgrößenverteilung und die niedrigere Schütt- und Stampfdichte des Mannitols zurückgeführt werden konnten. Anschließend wurden über einen breiten Konzentrationsbereich (0,1 bis 50 % Arzneistoff) mit beiden Trägern homogene Mischungen produziert, die eine gute Fließ- und Dosierfähigkeit erzielten. Im Rahmen der ermittelten Feinpartikelfraktionen (FPFen) zeigte das Mannitol vergleichbare Ergebnisse für die Salbutamolsulfatmischungen bzw. bessere Werte für die Budesonidmischungen. Dadurch konnte die prinzipielle Eignung des Mannitols als alternativer Träger belegt werden. Im Rahmen von Stabilitätsstudien wurden Mannitolmischungen hohen Scherkräften ausgesetzt, ohne dass sich die Integrität des Trägers veränderte. Unter Einwirkung von mechanischem Stress zeigte sich, dass das Mannitol aufgrund seiner besonderen Oberfläche bei einer Wirkstoffbeladung von 30 % deutlich stabilere Mischungen im Vergleich zur Lactose aufwies. Ebenso demonstrierten die Mannitolmischungen bei der Lagerung bei verschiedenen relativen Luftfeuchten (0, 45 und 75 % relative Feuchte) weitestgehend konstante FPFen über eine Dauer von 14 Monate. Abschließend wurden unterschiedliche Formulierungsoptimierungsstrategien angewandt, um die FPF für den Mannitolträger zu steigern. Die Klassierung des Trägermaterials in unterschiedliche Größen erbrachte hierbei keinen Erfolg. Die gezielte Zugabe von extrinsischem Feinanteil erhöhte die inhalierbare Fraktion, allerdings waren hierzu hohe Konzentrationen (> 20 %) notwendig. Eine dritte Optimierungsvariante war das Zumischen von Magnesiumstearat, bei dem, unter Verwendung geeigneter Mischparameter, 1 % ausreichte, um die FPF deutlich zu erhöhen. Durch die Kombination von Magnesiumstearat und Feinanteil konnte beobachtet werden, dass sich, durch das Ausbilden von Agglomeraten, das Depositionsprofil bei gleichbleibender FPF variieren ließ. Im besten Fall konnte die FPF durch die Optimierungsmaßnahmen um 30 % gesteigert werden.

9 Abstract (english version)

The present work covers the fundamental characterisation and suitability testing of a novel spray granulated mannitol carrier (Pardeck® M DPI) intended for the production of interactive powder blends for inhalation. In addition, the material was compared with a commercially available inhalation lactose grade (InhaLac® 120). In contrast to lactose, mannitol has no reducing properties. Therefore, the chemical reactivity of both carrier materials was evaluated against formoterol fumarate. Under accelerated reaction conditions Mannitol showed a lower chemical reactivity. For the comparison of the aerodynamic performance, interactive blends with the model drugs budesonide (hydrophobic) and salbutamol sulphate (hydrophilic) were prepared respectively and tested with three different inhalers (one capsule-based and two reservoir inhalers). With an active pharmaceutical ingredient (API) content of 2 % only minor differences were found, which could be attributed to the much larger and rougher surface, the broader particle size distribution and the lower bulk and tapped density of mannitol. Subsequently, homogeneous blends were produced over a wide concentration range (0.1 to 50 % API) with both carriers, which achieved good flow and dosing properties. Within the scope of the determined fine particle fractions (FPFs), the mannitol showed comparable results for the salbutamol sulphate blends and better values for the budesonide blends, respectively. Thus, the suitability of mannitol as an alternative carrier material could be proven. In stability studies, mannitol blends were exposed to high shear forces without changing the integrity of the carrier. Under the influence of mechanical stress, it was shown that mannitol, due to its special surface, showed significantly more stable blends compared to lactose at a drug load of 30 %. Furthermore, the mannitol blends demonstrated principally constant FPFs over a period of 14 months, when stored at different relative humidities (0, 45 and 75 % relative humidity). Finally, different formulation optimisation strategies were applied to increase the FPF for the mannitol carrier. Classifying the carrier material into different particle sizes did not yield any success. The targeted addition of extrinsic fines increased the inhalable fraction, but high concentrations (> 20 %) were necessary. A third optimisation variant was the addition of magnesium stearate, where by using suitable mixing parameters, 1 % was sufficient to significantly increase the FPF. By combining magnesium stearate and fines, it could be observed that, due to the formation of agglomerates, the deposition profile could be adjusted while maintaining the FPF. In the best-case scenario, the FPF was increased by 30 % as a result of the optimisation measures.

10 Anhang

10.1 HPLC-Methoden

Die Quantifizierung des Arzneistoffgehaltes wurde unter Verwendung der HPLC-Anlagen von der Firma Waters (Waters Corp., Milford, USA) durchgeführt. Zur Auswertung wurde die jeweils zu detektierende Peakfläche mit der systemeigenen Empower[®] 3 Software (Waters Corp., Milford, USA) integriert. Anhand von Kalibriergeraden konnte die Konzentration, der in den Proben enthaltenen Arzneistoffmenge, berechnet werden. Die Fließmittel wurden vor der Benutzung im Ultraschallbad entgast.

10.1.1 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 ml/min

Messwellenlänge: 248 nm

Injektionsvolumen: 10 µl

Kalibriergerade: 0,1 - 100 µg/ml

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

10.1.2 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: 10 µl

Kalibriergerade: 0,1 - 100 µg/ml

Die Proben wurden in doppelt destilliertem Wasser gelöst.

10.1.3 Formoterolfumarat-Dihydrat

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: 45 % Puffer (2,34 g/l Natriumoctanosulfonat + 1,38 g/l Natriumdihydrogenphosphat, der pH-Wert wurde auf 3,2 mit konzentrierter Phosphorsäure eingestellt)

40 % Methanol

15 % Acetonitril

Flussrate: 1 ml/min

Messwellenlänge: 214 nm

Injektionsvolumen: 10 µl

Kalibriergerade: 0,1 - 100 µg/ml

Die Proben wurden in einem Gemisch aus Methanol, doppelt destilliertem Wasser und Acetonitril (40/45/15 % V/V) gelöst.

10.2 Verwendete Substanzen

Acetonitril, HPLC Qualität	Sigma-Aldrich Chemie, St. Louis, USA
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
Ethanol (96 %), HPLC Qualität	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Formoterolfumarat-Dihydrat	Charge FRTM115, Lusochemica, Lomagna, Italien
Helium 5.0	Linde AG, München, Deutschland
Glycerol	Caelo, Hilden, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Lactose (InhaLac® 120)	Charge L1409A9858: Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Lactose (InhaLac® 400)	Charge 414938: Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Lactose (InhaLac® 500)	Charge L1044245000044955A990: Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland
Magnesiumstearat (Parteck® LUB MST)	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Mannitol (Parteck® M DPI)	Charge HO2_1 und Charge F1935 319 für die Herstellung der Siebfraktionen, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Methanol, HPLC Qualität	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Natriumheptanosulfonat	Sigma-Aldrich Chemie, St. Louis, USA
Natriumoctanosulfonat	Sigma-Aldrich Chemie, St. Louis, USA
Phosphorsäure, konz.	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Salbutamolsulfat	Charge SALM114: Lusochemica S.P.A., Lomagna LC, Italien
Stickstoff 5.0	Air Liquide, Paris, Frankreich

10.3 Verwendete Abkürzungen

AG	Aktiengesellschaft
AFM	atomic force microscopy, Rasterkraftmikroskopie
AS	Arzneistoff
BET	Brunauer, Emmett, Teller
bs	back scatter
BSE	bovine spongiforme Enzephalopathie
BUD	Budesonid
bzw.	beziehungsweise
C	Cyclohaler [®]
ca.	circa
CAB	cohesive adhesive balance, Verhältnis von Kohäsion zu Adhäsion
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
D	Drum TT
DD	delivered dose, abgegebene Dosis
E	Easyhaler [®]
ED	emitted dose, abgegebene Dosis
EDX	energy dispersive X-ray spectroscopy, energiedispersive Röntgenspektroskopie
EIC	extrahiertes Ionen Chromatogramm
et al.	et alii, et aliae
e. V.	eingetragener Verein
FCA	force control agent
FCKW	Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe

FDA	Food and Drug Administration
FPD	Feinpartikeldosis
FPF	Feinpartikelfraktion
FRT	Formoterolfumarat-Dihydrat
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft
GRAS	Generally Recognised As Safe, allgemein als sicher anerkannt
GWP	global warming potential, Treibhauspotential
HFA	Hydrofluoralkan(e)
HFO	Hydrofluorolfin(e)
HPLC	high performance liquid chromatography, Hochdruckflüssigchromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
IH	InhaLac®
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
L	Lactose
LABA	long acting beta agonist; langwirksamer Beta-Agonist
LC-MS	Liquid-Chromatigraphie-Massenspektrometrie
M	Mannitol
m/m	Masse pro Masse, Massenprozent
Mg	Magnesium
MgSt	Magnesiumstearat
MMAD	mass median aerodynamic diameter, massebezogener mittlerer aerodynamischer Partikeldurchmesser
MF	Mannitolfeinanteil

MOC	micro orifice collector, Mikroöffnungskollektor
N	Novolizer®
NGI	Next Generation Pharmaceutical Impactor
O/W-Emulsion	Öl-in-Wasser-Emulsion
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea, Europäisches Arzneibuch
PGV	Partikelgrößenverteilung
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RP	reversed-phase
rF	relative Luftfeuchtigkeit
SABA	short acting beta agonist; kurzwirksamer Beta-Agonist
SBS	Salbutamolsulfat
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
V/V	Volumen pro Volumen, Volumenprozent
X ₁₀	10 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
X ₅₀	50 % Quantil der Partikelgrößenverteilung
X ₉₀	90 % Quantil der Partikelgrößenverteilung

10.4 Verwendete Formelzeichen

BFE	basic flowability energy, mJ
ff_c	flow function coefficient
KSD	konditionierte Schüttdichte, g/cm ³
logP	Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten
m_{Kugel}	Masse einer Kugel, mg
m_{Probe}	Probenmasse, g
$m_{\text{nach Teilung}}$	Probenmasse nach der Teilung, g
m/z	Verhältnis Masse/Ladung
n	Stichprobenumfang
OF	theoretische Oberfläche einer Kugel, cm ²
ORI	Oberflächenrauheitsindex
p	Partialdruck des Prüfgases im Gleichgewicht mit der Oberfläche bei 77,4 K, Pa
p_0	Sättigungsdruck des Prüfgases, Pa
r	Radius, cm
R ²	Bestimmtheitsmaß
RSA	relative Standardabweichung, %
s, SA	Standardabweichung, %
SI	Stabilitätsindex
$\text{SOF}_{\text{BET-Methode}}$	gemessene spezifische Oberfläche aus der BET-Methode, cm ² /g
$\text{SOF}_{\text{ideal}}$	idealisierte spezifische Oberfläche, cm ² /g
V	Volumen einer Kugel, cm ³
V_0	Schüttvolumen, ml
V_f	endgültiges Stampfvolumen, ml

$V_{\text{nach Teilung}}$	Volumen des Gefäßes nach der Teilung, cm^3
V_{Probe}	Probenvolumen, ml
x_i	Merkmalsausprägung am i-ten Element der Stichprobe
\bar{x}	arithmetisches Mittel
ρ	Partikeldichte, g/cm^3
ΔFPF	Unterschied zwischen zwei FPF, %

11. Literaturverzeichnis

- [1] 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.
- [2] R. Dalby, J. Suman, Inhalation therapy: Technological milestones in asthma treatment, *Advanced Drug Delivery Reviews* 55 (2003) 779–791.
- [3] R.J. Malcolmson, J.K. Embleton, Dry powder formulations for pulmonary delivery, *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (1998) 394–398.
- [4] I. d'Angelo, C. Conte, M.I. La Rotonda, A. Miro, F. Quaglia, F. Ungaro, Improving the efficacy of inhaled drugs in cystic fibrosis: Challenges and emerging drug delivery strategies, *Advanced Drug Delivery Reviews* 75 (2014) 92–111.
- [5] D. Pham, E. Fattal, N. Tsapis, Pulmonary drug delivery systems for tuberculosis treatment, *International Journal of Pharmaceutics* 478 (2015) 517–529.
- [6] I. Sibum, P. Hagedoorn, A.H. de Boer, H.W. Frijlink, F. Grasmeijer, Challenges for pulmonary delivery of high powder doses, *International Journal of Pharmaceutics* 548 (2018) 325–336.
- [7] M. Paul, R. Lau, Potentials and challenges of Levodopa particle formulation for treatment of Parkinson's disease through intranasal and pulmonary delivery, *Advanced Powder Technology* (2020).
- [8] A.M. Healy, M.I. Amaro, K.J. Paluch, L. Tajber, Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles, *Advanced Drug Delivery Reviews* 75 (2014) 32–52.
- [9] R.W. Chapman, Z. Li, M.R. Corboz, H. Gauani, A.J. Plaunt, D.M. Konicek, F.G. Leifer, C.E. Laurent, H. Yin, D. Salvail, C. Dziak, W.R. Perkins, V. Malinin, Inhaled hexadecyl-treprostinil provides pulmonary vasodilator activity at significantly lower plasma concentrations than infused treprostinil, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 49 (2018) 104–111.
- [10] A. Chandel, A.K. Goyal, G. Ghosh, G. Rath, Recent advances in aerosolised drug delivery, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 112 (2019) 108601.
- [11] G. Pilcer, K. Amighi, Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 392 (2010) 1–19.
- [12] A.H. de Boer, P. Hagedoorn, M. Hoppentocht, F. Buttini, F. Grasmeijer, H.W. Frijlink, Dry powder inhalation: Past, present and future, *Expert opinion on Drug Delivery* 14 (2017) 499–512.

- [13] T. Santos Cavaiola., S. Edelman, Inhaled Insulin: A Breath of Fresh Air? A Review of Inhaled Insulin, *Clinical Therapeutics* 36 (2014) 1275–1289.
- [14] M.J. Telko, A.J. Hickey, Dry Powder Inhaler Formulation, *Respiratory Care* 50 (2005) 1209–1227.
- [15] H. Steckel, N. Bolzen, Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations, *International Journal of Pharmaceutics* 270 (2004) 297–306.
- [16] Y. Rahimpour, M. Kouhsoltani, H. Hamishehkar, Alternative carriers in dry powder inhaler formulations, *Drug Discovery Today* 19 (2014) 618–626.
- [17] Schmidt, P. C., Lang, S., *Pharmazeutische Hilfsstoffe: Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte*, 1. Auflage ed., Govi-Verlag, Eschborn, 2013.
- [18] G. Saint-Lorant, P. Leterme, A. Gayot, M.P. Flament, Influence of carrier on the performance of dry powder inhalers, *International Journal of Pharmaceutics* 334 (2007) 85–91.
- [19] E. Mutschler (Ed.), *Anatomie PhysiologiePathophysiologie des Menschen*, 6 ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] F. Depreter, G. Pilcer, K. Amighi, Inhaled proteins: Challenges and perspectives, *International Journal of Pharmaceutics* 447 (2013) 251–280.
- [25] 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, *Respiratory Research* 2 (2001) 198–209.
- [26] N. Islam, E. Gladki, Dry powder inhalers (DPIs)--a review of device reliability and innovation, *International Journal of Pharmaceutics* 360 (2008) 1–11.

- [27] P. Kulkarni, P.A. Baron, K. Willeke, Introduction to Aerosol Characterization, 2011.
- [28] D.I. Daniher, J. Zhu, Dry powder platform for pulmonary drug delivery, *Particuology* 6 (2008) 225–238.
- [29] 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.
- [30] J. Meier, L. Dettli (Eds.), *Biopharmazie: Theorie und Praxis der Pharmakokinetik* 102 Tabellen, Thieme, Stuttgart, 1981.
- [31] N. Urbanetz, Pulverinhalatoren: Physikalische Einflüsse steuern die pulmonale Deposition, *Pharmazeutische Zeitung* (2006).
- [32] X.M. Zeng, C. Marriott, G.P. Martin, *Particulate interactions in dry powder formulations for inhalation*, Taylor & Francis, London, New York, 2003.
- [33] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), *Europäisches Arzneibuch* 9. Ausgabe: Zubereitungen zur Inhalation, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [34] C. Kleinstreuer, Y. Feng, E. Childress, Drug-targeting methodologies with applications: A review, *World Journal of Clinical Cases WJCC* 2 (2014) 742–756.
- [35] 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.
- [36] 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* 8 (2009) 295–315.
- [37] A.R. Clark, *Medical Aerosol Inhalers: Past, Present, and Future*, *Aerosol Science and Technology* 22 (1995) 374–391.
- [38] B.Y. Khassawneh, M.K. Al-Ali, K.H. Alzoubi, M.Z. Batarseh, S.A. Al-Safi, A.M. Sharara, H.M. Alnasr, Handling of Inhaler Devices in Actual Pulmonary Practice: Metered-Dose Inhaler Versus Dry Powder Inhalers, *Respir Care* 53 (2008) 324.
- [39] J. Sanchis, C. Corrigan, M.L. Levy, J.L. Viejo, Inhaler devices – From theory to practice, *RespiratoryMedicine* 107 (2013) 495–502.

- [40] 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.
- [41] J.N. Pritchard, F-Gas Regulations and Beyond: Clinical and Economic Factors that will Drive Propellant Transition, *Respiratory Drug Delivery 2020* (2020) 183–194.
- [42] R. Dalby, M. Spallek, T. Voshaar, A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler, *International Journal of Pharmaceutics* 283 (2004) 1–9.
- [43] P. Anderson, Use of Respimat Soft Mist inhaler in COPD patients, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 1 (2006) 251–259.
- [44] S.W. Stein, C.G. Thiel, The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review, *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 30 (2017) 20–41.
- [45] 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.
- [46] H.W. Frijlink, A.H. de Boer, Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery, *Expert opinion on Drug Delivery* 1 (2004) 67–86.
- [47] 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.
- [48] J.G. Weers, D.P. Miller, Formulation Design of Dry Powders for Inhalation, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104 (2015) 3259–3288.
- [49] 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.
- [50] J.A. Hersey, Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice, *Powder Technology* 11 (1975) 41–44.
- [51] M.P. Timsina, G.P. Martin, C. Marriott, D. Ganderton, M. Yianneskis, Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers, *International Journal of Pharmaceutics* 101 (1994) 1–13.
- [52] F. Grasmeijer, N. Grasmeijer, P. Hagedoorn, de Boer A. H., H. W. Frijlink, Recent advances in the fundamental understanding of adhesive mixtures for inhalation, *Current Pharmaceutical Design* 21 (2015) 5900–5914.

- [53] G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 233–256.
- [54] F. Podczeck, *Particle-particle adhesion in pharmaceutical powder handling*, Imperial College Press, London, 1998.
- [55] E. Lachiver, N. Abatzoglou, L. Cartilier, J. Simard, Insights into the Role of Electrostatic Forces on the Behavior of Dry Pharmaceutical Particulate Systems, *Pharmaceutical Research* 23 (2006) 997–1007.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] P. Begat, D.A.V. Morton, J.N. Staniforth, R. Price, The Cohesive-Adhesive Balance in Dry Powder Inhaler Formulations I: Direct Quantification by Atomic Force Microscopy, *Pharmaceutical Research* 21 (2004) 1591–1597.
- [59] P. Begat, D.A.V. Morton, J.N. Staniforth, R. Price, The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulations II: Influence on Fine Particle Delivery Characteristics, *Pharmaceutical Research* (2004) 1826–1833.
- [60] J. Ooi, D. Traini, S. Hoe, W. Wong, P.M. Young, Does carrier size matter? A fundamental study of drug aerosolisation from carrier based dry powder inhalation systems, *International Journal of Pharmaceutics* 413 (2011) 1–9.
- [61] W. Kaiyaly, A review of factors affecting electrostatic charging of pharmaceuticals and adhesive mixtures for inhalation, *International Journal of Pharmaceutics* 503 (2016) 262–276.
- [62] 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.
- [63] W. Kaiyaly, 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.

- [64] W. Kaialy, A. Alhalaweh, S.P. Velaga, A. Nokhodchi, Influence of lactose carrier particle size on the aerosol performance of budesonide from a dry powder inhaler, *Powder Technology* 227 (2012) 74–85.
- [65] 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.
- [66] P.M. Young, D. Roberts, H. Chiou, W. Rae, H. Chan, D. Traini, Composite carriers improve the aerosolisation efficiency of drugs for respiratory delivery, *Journal of Aerosol Science* 39 (2008) 82–93.
- [67] V. Bérard, E. Lesniewska, C. Andrès, D. Pertuy, C. Laroche, Y. Pourcelot, Dry powder inhaler: Influence of humidity on topology and adhesion studied by AFM, *International Journal of Pharmaceutics* 232 (2002) 213–224.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] F. Grasmeyer, 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.
- [71] 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.
- [72] K. Bechtold-Peters, H. Luessen, *Pulmonary Drug Delivery: Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics*, 1. ed., Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2007.
- [73] M.J. Tobyn, R. Price, S. Edge, P.M. Young, S. Kaerger, Carriers for DPIs: formulation and regulatory challenges, 2006, <http://www.pharmtech.com/carriers-dpis-formulation-and-regulatory-challenges>.
- [74] A.D. Sezer (Ed.), *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems: The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler*, IntechOpen, 2012.
- [75] Y. Wu, J. Levons, A.S. Narang, K. Raghavan, V.M. Rao, Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug–Excipient Incompatibility, *AAPS PharmSciTech* 12 (2011) 1248–1263.

- [76] European Commission-Health & Consumer Protection Directorate, Provisional statement on the safety of calf-derived rennet for the manufacture of pharmaceutical grade lactose., 2002, https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out255_en.pdf.
- [77] K. Endo, S. Amikawa, A. Matsumoto, N. Sahashi, S. Onoue, Erythritol-based dry powder of glucagon for pulmonary administration, *International Journal of Pharmaceutics* 290 (2005) 63–71.
- [78] FDA, Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products - Mannitol: Internet data base, 2019, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS&sort=Sortsubstance&order=ASC&startrow=1&type=basic&search=mannitol>, zugegriffen am 12. August 2019.
- [79] 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.
- [80] H. Steckel, B.W. Müller, In vitro evaluation of dry powder inhalers II: Influence of carrier particle size and concentration on in vitro deposition, *International Journal of Pharmaceutics* 154 (1997) 31–37.
- [81] M.D. Louey, S. Razia, P.J. Stewart, Influence of physico-chemical carrier properties on the in vitro aerosol deposition from interactive mixtures, *International Journal of Pharmaceutics* 252 (2003) 87–98.
- [82] K. Gilani, A. Najafabadi, M. Darabi, M. Barghi, M. Rafiee-Tehrani, Influence of formulation variables and inhalation device on the deposition profiles of cromolyn sodium dry powder aerosols, *Daru* 12 (2004).
- [83] D.L. French, D.A. Edwards, R.W. Niven, The influence of formulation on emission, deaggregation and deposition of dry powders for inhalation, *Journal of Aerosol Science* 27 (1996) 769–783.
- [84] P.B. Myrdal, P. Sheth, S.W. Stein, Advances in metered dose inhaler technology: Formulation development, *AAPS PharmSciTech* 15 (2014) 434–455.
- [85] 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.
- [86] P. Lucas, M.J. Clarke, K. Anderson, M.J. Tobyn, J.N. Staniforth (Eds.), *The Role Of Fine Particle Excipients in Pharmaceutical Dry Powder Aerosols*, 1998.

- [87] 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* 56 (2014) 102–104.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] P. Begat, D.A.V. Morton, J. Shur, P. Kippax, J.N. Staniforth, R. Price, The Role of Force Control Agents in High-Dose Dry Powder Inhaler Formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (2009) 2770–2783.
- [91] P. Young, D. Cocconi, P. Colombo, R. Bettini, R. Price, D. Steele, M. Tobyn, Characterization of a surface modified dry powder inhalation carrier prepared by "particle smoothing", *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 54 (2002) 1339–1344.
- [92] S.C. Das, Q. Zhou, D.A.V. Morton, I. Larson, P.J. Stewart, Use of surface energy distributions by inverse gas chromatography to understand mechanofusion processing and functionality of lactose coated with magnesium stearate, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 43 (2011) 325–333.
- [93] P. Begat, R. Price, H. Harris, D. Morton, J. Staniforth, The Influence of Force Control Agents on the Cohesive-Adhesive Balance in Dry Powder Inhaler Formulations, *KONA Powder and Particle Journal* 23 (2005) 109–121.
- [94] R. Guchardi, M. Frei, E. John, J.S. Kaerger, Influence of fine lactose and magnesium stearate on low dose dry powder inhaler formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 348 (2008) 10–17.
- [95] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), *Europäisches Arzneibuch* 9. Ausgabe: Monographie Mannitol, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [96] F. Fronczek, H. Kamel, M. Slattery, Three polymorphs (alpha, beta and delta) of D-mannitol at 100 K, *Acta crystallographica. Section C, Crystal Structure Communications* 59 (2003) O567-70.
- [97] Pharmaxis Europe Limited, Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bronchitol 40 mg, 2019, <http://www.bronchitol.info/assets/Uploads/May-2019/Germany-SPC-20190225-Bronchitol-SPC-DE.pdf>, zugegriffen am 11. Februar 2020.

- [98] Pharmaxis Europe Limited, Anlage zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 68119.00.00: Aridol Pulver zur Inhalation, 2019, <http://www.aridol.info/assets/pdf/20190308-Aridol-spc-de.pdf>, zugegriffen am 11. Februar 2020.
- [99] S. Kellam, The Manufacture of Lactose, NZ Institute of Chemistry, III-Dairy-F-Lactose 1–7.
- [100] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: Monographie Lactose-Monohydrat, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [101] 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.
- [102] DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG, Your Inhalation Grade Lactose, 2018, file:///C:/Users/mats-/Downloads/DFE%20Brochure%20DPI_DEF_web.pdf, zugegriffen am 30. April 2020.
- [103] MEGGLE Excipients & Technology, Technical brochure InhaLac®: Dry powder inhaler InhaLac®, <https://www.meggle-pharma.com/en/downloads.html>, zugegriffen am 12. Februar 2020.
- [104] Kardos, P., Criée, C., Worth, H., Kurzfassung der Asthma-Leitlinie 2017, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2018.
- [105] Kardos, P., Criée, C., Worth, H., Kurzfassung der COPD-Leitlinie 2018, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2018.
- [106] Drugbank, Budesonide, 2020, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01222>.
- [107] Drugbank, Salbutamol, 2020, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01001>.
- [108] Drugbank, Formoterol, 2020, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00983>.
- [109] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: Monographie Budesonid, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [110] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: Monographie Salbutamolsulfat, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [111] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: Monographie Formoterolfumarat-Dihydrat, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.

- [112] Georg Thieme Verlag KG (Ed.), Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen, 17 ed., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2010.
- [113] Rote Liste® Service GmbH, Budesonid, <https://www.rote-liste.de/suche/stoff/024768/Budesonid>.
- [114] Rote Liste® Service GmbH, Salbutamol, 2019 (Arzneimittelinformationen), <https://www.rote-liste.de/suche/stoff/105535/Salbutamol>.
- [115] Rote Liste® Service GmbH, Formoterol, 2019 (Arzneimittelinformationen), <https://www.rote-liste.de/suche/stoff/990515/Formoterol>.
- [116] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: Monographie Magnesiumstearat, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [117] J. Shur, R. Price, D. Lewis, P.M. Young, G. Woollam, D. Singh, S. Edge, From single excipients to dual excipient platforms in dry powder inhaler products, *International Journal of Pharmaceutics* 514 (2016) 374–383.
- [118] 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.
- [119] R.W. Dal Negro, Dry powder inhalers and the right things to remember: A concept review, *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 10 (2015) 13.
- [120] T. Suwandecha, W. Wongpoowarak, K. Maliwan, T. Srichana, Effect of turbulent kinetic energy on dry powder inhaler performance, *Powder Technology* 267 (2014) 381–391.
- [121] M. Vidgren, M. Silvasti, P. Vidgren, H. Sormunen, K. Laurikainen, P. Korhonen, Easyhaler® Multiple Dose Powder Inhaler—Practical and Effective Alternative to the Pressurized MDI, *Aerosol Science and Technology* 22 (1995) 335–345.
- [122] W. Azouza, H. Chrystyn, Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: Integrating science with clinical practice, *Primary Care Respiratory Journal* 21 (2012) 208–213.
- [123] Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz, DE-Turbula Datenblatt: Dreidimensionaler Schüttelmischer.
- [124] Hosokawa Alpine, Kleinstmaschinen zum Mahlen, Sichten, Mischen und für das Partikeldesign, 2015, file:///C:/Users/mats-/Downloads/0065-DE-2015-06_-_picoline_-_Kleinstmaschinen%20(1).pdf, zugegriffen am 18. Februar 2020.

- [125] Hosokawa Alpine, Alpine Luftstrahlsieb e200 LS, 2018, file:///C:/Users/mats-/Downloads/0061-DE-2018-10_Luftstrahlsieb_e200LS_web.pdf, zugegriffen am 17. Februar 2020.
- [126] Fritsch GmbH Laborgeräte, Betriebsanleitung Rotor-Schnellmühle "pulverisette 14", 1996, file:///C:/Users/mats-/Downloads/14_102_00_ab_Serie_2000_deutsch_07.pdf, zugegriffen am 19. Februar 2020.
- [127] Bal-Tec AG, Sputtergerät SCD 005 - Bedienungsanleitung, 1 ed., 1993.
- [128] Sympatec GmbH, Partikelmesstechnik Laserbeugung, <https://www.sympatec.com/de/partikelmesstechnik/sensoren/laserbeugung/>, zugegriffen am 27. Februar 2020.
- [129] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: 2.9.23: Bestimmung der Dichte von Feststoffen mit Hilfe von Gaspyknometern, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [130] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: 2.9.26: Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Gasadsorption, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [131] S. Brunauer, P.H. Emmett, E. Teller, Adsorption of Gases in Multimolecular Layers, *Journal of the American Chemical Society* 60 (1938) 309–319.
- [132] 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.
- [133] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: 2.9.34: Schütt- und Stampfdichte von Pulvern, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [134] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: 2.9.36: Fließverhalten von Pulvern, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [135] Freemann Technology, Instruction documents: W7011 Stability Method, 2006, pp. 1–8.
- [136] Freemann Technology, Instruction documents: W7030 The Basic Flowability Energy, 2006, pp. 1–8.
- [137] Freemann Technology, Instruction documents: W7018 Shear Cell, 2006, pp. 1–5.
- [138] D. Schulze (Ed.), *Flow Properties of Powders and Bulk Solids: Powder and Bulk Solids: Behavior, Characterization, Storage and Flow*, Springer, Wolfsburg, 2007.

- [139] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe: 5.11 Zum Abschnitt "Eigenschaften" in Monographien, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [140] MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Gebrauchsinformation: Information für Patienten Formatrix® 12 Mikrogramm Novolizer®: Pulver zur Inhalation Formoterol, 2017, http://www.medapharma.de/fileadmin/user_upload/DE/Gebrauchsinformationen/Formatrix_12mg_Novolizer_07_2017.pdf, zugegriffen am 1. April 2020.
- [141] K. Block, B. Fyrnys, Impact Of Different Inhalation Volumes On The Aerodynamics Of Acridinium Bromide Delivered Through The Genuair Inhaler, New Orleans, Louisiana, 2010.
- [142] Harro Höfliger verpackungsmaschinen GmbH, Drum TT, <https://www.hoeffliger.com/maschinen/dosierung-befuellung/aggregate-fuer-labor-und-galenik/drum-tt>, zugegriffen am 5. März 2020.
- [143] K.H. Seyfang, H. Steckel, Pulverabfüllung - Kleinste Mengen richtig dosieren, TechnoPharm 3 (2013) 304–311.
- [144] A. Jüptner, R. Scherließ, Spray Dried Formulations for Inhalation—Meaningful Characterisation of Powder Properties, Pharmaceutics 12 (2019) 14.
- [145] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Ed.), Europäisches Arzneibuch 9. Auflage: 2.9.18. Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2019.
- [146] X. Fu, D. Huck, L. Makein, B. Armstrong, U. Willen, T. Freeman, Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders, Particuology 10 (2012) 203–208.
- [147] 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.
- [148] W. Kaialy, A. Alhalaweh, S.P. Velaga, A. Nokhodchi, Effect of carrier particle shape on dry powder inhaler performance, International Journal of Pharmaceutics 421 (2011) 12–23.
- [149] X. Kou, L.W. Chan, H. Steckel, P.W.S. Heng, Physico-chemical aspects of lactose for inhalation, Advanced Drug Delivery Reviews 64 (2012) 220–232.
- [150] J. Rudén, G. Frenning, T. Bramer, K. Thalberg, J. An, G. Alderborn, Linking carrier morphology to the powder mechanics of adhesive mixtures for dry powder inhalers via a blend-state model, International Journal of Pharmaceutics 561 (2019) 148–160.

- [151] R. Freeman, Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders — A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell, *Powder Technology* 174 (2007) 25–33.
- [152] Trofast, E., Malmqvist-Granlund, K., Nilsson, P., Thalberg, K., High Storage Stability Inhalable Compositions, US 6,869,942 B2 (2001).
- [153] P. Haidl, S. Heindl, K. Siemon, M. Bernacka, R.M. Cloes, Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers, *Respiratory Medicine* 118 (2016) 65–75.
- [154] F. Grasmeijer, P. Hagedoorn, H.W. Frijlink, A.H. de Boer, Drug Content Effects on the Dispersion Performance of Adhesive Mixtures for Inhalation, *PLOS ONE* 8 (2013) e71339.
- [155] P.M. Young, S. Edge, D. Traini, M.D. Jones, R. Price, D. El-Sabawi, C. Urry, C. Smith, The influence of dose on the performance of dry powder inhalation systems, *International Journal of Pharmaceutics* 296 (2005) 26–33.
- [156] J. Rudén, G. Frenning, T. Bramer, K. Thalberg, G. Alderborn, Relationships between surface coverage ratio and powder mechanics of binary adhesive mixtures for dry powder inhalers, *International Journal of Pharmaceutics* 541 (2018) 143–156.
- [157] J.K. Prescott, R.A. Barnum, On Powder Flowability, *Pharmaceutical Technology* 24 (2000) 60–85.
- [158] H. Kinnunen, G. 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.
- [159] 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.
- [160] J. Rudén, A. Vajdi, G. Frenning, T. Bramer, K. Thalberg, G. Alderborn, Comparison Between High and Low Shear Mixers in the Formation of Adhesive Mixtures for Dry Powder Inhalers, in: *Respiratory Drug Delivery Europe 2019*, pp. 457–460.
- [161] 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.
- [162] M. Hertel, E. Schwarz, M. Kobler, S. Hauptstein, H. Steckel, R. Scherließ, The influence of high shear mixing on ternary dry powder inhaler formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 534 (2017) 242–250.

- [163] P. Harjunen, T. Lankinen, H. Salonen, V. 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.
- [164] M. Hertel, E. Schwarz, M. Kobler, S. Hauptstein, H. Steckel, R. Scherließ, Powder flow analysis: A simple method to indicate the ideal amount of lactose fines in dry powder inhaler formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 535 (2018) 59–67.
- [165] 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.
- [166] M. Hertel, E. Schwarz, E.M. Littringer, M. Dogru, S. Hauptstein, H. Steckel, R. Scherließ, Influence of blender type on the performance of ternary dry powder inhaler formulations, *Drug Delivery to the Lungs* 27 (2016) 57–60.
- [167] Q. Zhou, L. Qu, T. Gengenbach, J.A. Denman, I. Larson, P.J. Stewart, D.A.V. Morton, Investigation of the extent of surface coating via mechanofusion with varying additive levels and the influences on bulk powder flow properties, *International Journal of Pharmaceutics* 413 (2011) 36–43.
- [168] G. Gold, R.N. Duvall, B.T. Palermo, J.G. Slater, Powder flow studies III. Factors affecting the flow of lactose granules, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 57 (1968) 667–671.
- [169] J. Li, Y. Wu, *Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms*, 2014.
- [170] P. Young, R. Price, M.J. Tobyn, M. Buttrum, F. Dey, Effect of humidity on aerosolization of micronized drugs, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 29 (2003) 959–966.
- [171] 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.

Danksagung

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mich während meiner Promotionszeit begleitet und unterstützt haben.

Beginnen möchte ich mit meiner Doktormutter Frau Professorin Dr. Regina Scherließ. Regina, vielen Dank für die Übergabe meines Promotionsthemas, die vielen Vertragsverlängerungen, die zahlreichen Konferenzen und Firmenbesichtigungen, dein offenes Ohr, die vielen Denkanstöße sowie die insgesamt großartige, lehrreiche und immer wieder abwechslungsreiche Zeit am Institut.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Professor Dr. Hartwig Steckel bedanken. Hardy, vielen Dank für die Übernahme des Zweitgutachtens und die erste Aufnahme in den Arbeitskreis. Dank dir fing mein Weg in der Pharmazeutischen Technologie an.

Ebenso möchte ich mich stellvertretend für die Kooperation mit der Firma Merck KGaA bei Dr. Gudrun Birk bedanken. Gudrun, danke für die nette und unkomplizierte Zusammenarbeit über die letzten Jahre.

Ein weiterer Dank geht an die vielen ehemaligen und derzeitigen Arbeitskreismitglieder, mit denen ich sowohl zusammen im Labor als auch im Praktikum stand. Danke, dass wir die letzten Jahre eine immer gute Arbeitsatmosphäre hatten, für die vielen Kuchen und das gemeinsame Gelingen so einiger Veränderungen. Julia, danke, dass du mir die Sonnenseite gezeigt hast. Ann-Kathrin, du kanntest mich bereits als Studentin und dann haben wir uns ein Büro geteilt, vielen Dank für die schönen Zeiten, deine Erfahrungen und unsere vielen Gespräche, auch und besonders abseits der Arbeit. Mathias, vielen Dank für die zahlreichen Späße und „erschreckenden“ Momente. Angelika, auf einmal warst du da und hast dann mit mir die längste Zeit im gemeinsamen Büro verbracht. Vielen Dank für allerhand toller Momente, deine norddeutsche Art und deine Flugbegleitung. Tobi, vielen Dank für deine Zeit und Ruhe mit mir am REM, es waren schon viele Proben. Vielen Dank euch beiden, für die unzähligen gemeinsamen Mahlzeiten und die Begleitung in diesem besonderen Abschnitt.

Liebe HiWis und Wahlpflichtfachstudenten, danke für eure fleißigen Hände und die viele Hilfe.

Außerdem möchte ich mich bei allen TAs bedanken. Anna und Simone, ein enormes Dankeschön für euer unermüdliches Einwiegen von Kapseln und stundenlanges Stehen und Arbeiten mit mir in der schönen Klimakammer. Ohne euch beide hätte ich es nicht geschafft. Regina und Hanna, vielen Dank für eure Unterstützung bei jeglichen Problemen mit der HPLC und der stets vollen Naschschublade, das hat immer geholfen. Rüdi, nur dank dir sind in dieser Arbeit und bei vielen Vorträgen sowie Postern exzellente Zeichnungen vorhanden.

Denissa, danke für so viele witzige Plaudereien. Dirk und Kalle, ohne euch beide würde ich noch heute vor so manch einem Gerät oder Problem mit Fragezeichen stehen, danke, dass ihr immer da wart.

Meinen Korrekturlesern danke ich ebenfalls für ihre Ausdauer und die vielen Tipps und Anmerkungen. Dank euch gibt es Sätze mit Punkt und ausreichend Kommas.

Von Herzen bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die sich im letzten Jahr glücklicherweise verdoppelt hat. Danke für eurer aller Unterstützung, den Glauben an mich und die Geduld bei jedem einzelnen Bildungsabschnitt.

Meinem Mann gebührt der größte Dank. Mats, tausend Dank dafür, dass du in meinem Leben bist.

Erklärungen nach § 9 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 9 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meine Betreuerin, nach Inhalt und Form eigenständig 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 der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden und wurde weder ganz noch in Teilen an einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt, veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht. Weiterhin wurde mir weder ein akademischer Grad entzogen, noch habe ich an dieser oder einer anderen Fakultät einen früheren Promotionsversuch unternommen.

Handwritten signature in blue ink, appearing to read 'N. Hertel'.

Nancy Hertel