



# **Optimierung trägerbasierter Pulverinhalate durch Modifikation der Trägeroberfläche mittels Sprühtrocknung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Stephan Gerhard Maas**

aus Krefeld

Düsseldorf, Juli 2009

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Nora Anne Urbanetz  
Koreferent: Prof. Dr. Peter Proksch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungs- und Symbolverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Einführung .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Anwendungsgebiete Inhalanda .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Pulmonale Applikation .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Partikeldeposition im Respirationstrakt.....</b>	<b>7</b>
<b>2.4 Trägermaterialien für Pulverinhalate .....</b>	<b>10</b>
2.4.1 $\alpha$ -Lactose–Monohydrat .....	10
2.4.2 Mannitol .....	11
<b>2.5 Sprühtrocknung von Trägermaterialien.....</b>	<b>12</b>
<b>2.6 Arzneistoff der interaktiven Mischungen .....</b>	<b>16</b>
<b>2.7 Herstellung interaktiver Mischungen.....</b>	<b>16</b>
<b>2.8 Charakterisierung .....</b>	<b>17</b>
2.8.1 Arzneistoff.....	17
2.8.1.1 Partikeloberfläche und –form.....	17
2.8.1.2 Partikelgröße und -größenverteilung.....	18
2.8.2 Trägermaterial .....	19
2.8.2.1 Partikeloberfläche, -form und -aufbau .....	19
2.8.2.2 Partikelgröße und -größenverteilung.....	19
2.8.2.3 Simulation Oberflächenkristallisation.....	19
2.8.2.4 Oberflächenrauheit .....	20
2.8.2.5 Spezifische Oberfläche.....	22
2.8.2.6 Porenverteilung .....	23
2.8.2.7 Pulverdichte.....	25
2.8.2.8 Scheinbare Dichte und daraus abgeleitete Kenngrößen.....	26
2.8.2.9 Fließverhalten und Dosierbarkeit.....	27

2.8.2.10 Thermische Eigenschaften.....	33
2.8.2.11 Sorptionsverhalten .....	34
2.8.2.12 Phasenzusammensetzung.....	34
2.8.2.13 Härte .....	39
2.8.3 Interaktive Mischungen .....	46
2.8.3.1 Morphologie .....	46
2.8.3.2 Abgemessene Dosis .....	46
2.8.3.3 Abgegebene Dosis .....	46
2.8.3.4 Feinanteil der Dosis .....	47
<b>3 Zielsetzung der Arbeit.....</b>	<b>51</b>
<b>4 Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 Arzneistoff .....</b>	<b>53</b>
4.1.1 Partikeloberfläche und -form.....	53
4.1.2 Partikelgröße und -größenverteilung .....	54
<b>4.2 Trägermaterial.....</b>	<b>54</b>
4.2.1 Einleitung.....	54
4.2.2 Partikeloberfläche und -form.....	54
4.2.3 Partikelaufbau .....	63
4.2.4 Partikelgröße und -größenverteilung .....	63
4.2.5 Simulation Oberflächenkristallisation .....	66
4.2.6 Oberflächenrauheit .....	67
4.2.7 Spezifische Oberfläche .....	69
4.2.8 Porenverteilung.....	70
4.2.9 Pulverdichte .....	76
4.2.10 Scheinbare Dichte.....	78
4.2.11 Fließverhalten und Dosierbarkeit .....	80
4.2.12 Thermische Eigenschaften.....	85
4.2.13 Sorptionsverhalten .....	86
4.2.14 Phasenzusammensetzung.....	89
4.2.14.1 Charakterisierung der reinen polymorphen Formen und deren Mischungen .....	89
4.2.14.2 Ramanspektroskopie.....	94
4.2.14.3 Röntgendiffraktometrie.....	100
4.2.15 Zusammenfassung .....	104

<b>4.3 Mechanische Belastbarkeit der Trägermaterialien .....</b>	<b>105</b>
4.3.1 Einleitung .....	105
4.3.2 Härte .....	106
4.3.3 Einfluss mechanischer Beanspruchung durch den Mischprozess .....	117
4.3.3.1 Partikeloberfläche und -form .....	117
4.3.3.2 Partikelgröße und -größenverteilung .....	119
4.3.3.3 Dosierbarkeit .....	121
4.3.4 Zusammenfassung .....	123
<b>4.4 Interaktive Mischungen .....</b>	<b>124</b>
4.4.1 Einleitung .....	124
4.4.2 Morphologie .....	124
4.4.3 Abgemessene Dosis .....	126
4.4.4 Abgegebene Dosis .....	129
4.4.5 Feinanteil der Dosis .....	132
4.4.6 Zusammenfassung .....	134
<b>5 Zusammenfassung der Arbeit .....</b>	<b>136</b>
<b>5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache .....</b>	<b>136</b>
<b>5.2 Zusammenfassung in englischer Sprache .....</b>	<b>138</b>
<b>6 Experimenteller Teil .....</b>	<b>141</b>
<b>6.1 Materialien .....</b>	<b>141</b>
6.1.1 Arznei- und Hilfsstoffe .....	141
6.1.2 Weitere Substanzen .....	141
6.1.3 Inhalationssystem .....	142
<b>6.2 Methoden .....</b>	<b>142</b>
6.2.1 Sprühtrocknung der Trägermaterialien .....	142
6.2.2 Mikronisierung des Arzneistoffes .....	142
6.2.3 Herstellung interaktiver Mischungen .....	143
6.2.4 Mischungsgüte .....	143
6.2.5 Lagerung .....	143
6.2.6 Rasterelektronenmikroskopie .....	144
6.2.7 Laserdiffraktometrie .....	144
6.2.8 Heitzischmikroskopie .....	144
6.2.9 Konfokale Laser-Mikroskopie .....	144

6.2.10 Gasadsorption .....	145
6.2.11 Quecksilber-Pososimetrie .....	145
6.2.12 Helium-Pyknometrie.....	146
6.2.13 Schüttdichten, Stampfdichten .....	146
6.2.14 Fließverhalten und Dosierbarkeit .....	146
6.2.15 Dynamische-Differenzkalorimetrie .....	147
6.2.16 Dynamische Wasserdampfsorption .....	147
6.2.17 Polymorphieuntersuchungen reiner Mannitolmodifikationen.....	147
6.2.18 Polymorphieuntersuchungen an Mischungen verschiedener Mannitolmodifikationen	148
6.2.19 Ramanspektroskopie.....	149
6.2.20 Röntgendiffraktometrie.....	151
6.2.21 Kristallisation der Einzelkristalle für die Härtemessung .....	152
6.2.22 Nanoindentierung .....	152
6.2.23 Bestimmung der Durchflussrate .....	153
6.2.24 Bestimmung der abgegebenen Dosis.....	153
6.2.25 Aerodynamische Beurteilung des Feinanteils der Dosis .....	154
6.2.26 HPLC-Analytik.....	155
6.2.27 Statistische Methoden.....	155
<b>7 Danksagung.....</b>	<b>157</b>
<b>8 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>159</b>

## Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

	Bedeutung
$\beta$	Brückenwinkel
$\delta$	Randwinkel
$\varepsilon$	geometrische Konstante
$\varepsilon_p$	Partikelporosität
$\varepsilon_Z$	Zwischenraumporosität
$\varepsilon_D$	Dehnung
$\theta$	Winkel
$\theta_K$	Kontaktwinkel zwischen Quecksilber und Feststoff
$\lambda$	Wellenlänge
$\rho_{\text{Partikel}}$	Partikeldichte
$\rho_{\text{Schütt}}$	Schüttdichte
$\rho_{\text{Stampf}}$	Stampfdichte
$\rho_{\text{Wahr}}$	wahre Dichte
$\sigma_{\text{Hg}}$	Oberflächenspannung Quecksilber
$\sigma_Z$	mechanische Spannung
$\varphi$	Flächenladung
$a$	Abstand
$a_0$	Kontaktabstand
$A_c$	Kontaktfläche
$A_{cB}$	Kontaktfläche unter Belastung
$A_m$	mittlerer Platzbedarf Adsorptiv
$A_S$	Spezifische Oberfläche
$A_S(h)$	Oberfläche des Indenters bis zum Abstand $h$ von der Spitze

Abb.	Abbildung
ANOVA	analysis of variance, englisch für Varianzanalyse
Asthma	Asthma bronchiale
b	Achsenabschnitt einer Geradengleichung
m	Steigung einer Geradengleichung
BET	Brunauer, Emmet, Teller
bzw.	beziehungsweise
C	BET-Kennwert
ca.	zirka
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, englisch für die chronisch obstruktive Lungenkrankheit
d	Durchmesser
d <sub>10</sub> bzw. d <sub>90</sub>	10 %- bzw. 90 %-Quantile
d <sub>50</sub>	Median
d <sub>K</sub>	Kugeldurchmesser
d <sub>Netz</sub>	Netzebenenabstand
d <sub>Gitter</sub>	Gitterabstand
DDK	Dynamische-Differenzkalorimetrie
DIN	Deutsches Institut für Normung
DLDK	Dynamische Leistungs-Differenzkalorimetrie
Dosieraerosole	Druckgas-Dosierinhalatoren
DSC	Differential Scanning Calorimetry, englisch für Dynamische Differenzkalorimetrie
DTA	Differenz-Thermoanalyse
E bzw. E-Modul	Elastizitätsmodul
E*	Elastizitätsmodul bestimmt mittels Nanoindentierung
F	Prüfkraft

---

$F_{\text{Haft}}$	Haftkraft
$F_{\text{max}}$	maximale Prüfkraft
Festigkeit	Bruchfestigkeit
Folgekap.	Folgekapitel
FPD	Feinpartikeldosis
FPF	Feinpartikelfraktion
FT	Fourier-Transformation
G	Gewichtskraft
g	Gravitationskonstante
Gl.	Gleichung
h	Höhe
$h\omega$	Lifshitz-van-der-Waals-Konstante
$h_c$	plastischer Anteil unter Belastung
$h_E$	Eindringtiefe
$h_f$	verbliebene Eindrucktiefe nach Entlastung
$h_s$	elastischer Anteil unter Belastung
$h_{\text{max}}$	Tiefe des Kontaktes des Eindringkörpers mit der Probe bei $F_{\text{max}}$
HPLC	High Performance Liquid Chromatography, englisch für Hochleistungsflüssigkeitschromatographie,
H	Härte
$H_E$	Eindringhärte
Indent	Eindruck
IR	Infrarot
IUPAC	The International Union of Pure and Applied Chemistry
K	Geometriekonstante Indenter
Kap.	Kapitel
Lactose	$\alpha$ -Lactose Monohydrat

---

## VIII Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

---

LOD	Limit of detection, englisch für Bestimmungsgrenze
LOQ	Limit of quantitation, englisch für Nachweisgrenze
m	Steigung einer Geradengleichung
Mannitol	D-Mannitol
Mannitol Seite	Kristallnadelseite des Mannitols
Mannitol Spitze	Kristallnadelspitze des Mannitols
MH	Martenshärte
MOC	Micro-Orifice Collector, englisch für Mikroöffnungskollektor
Mod.	Modifikation
MSC	Multiplicative Signal Correction
n	Stichprobenumfang bzw. Anzahl der Messungen
N	Zustand der Molekülschwingung
$N_A$	Avogadro-Konstante
NGI	Next Generation Impactor
NIR	Nah-Infrarot
OSC	Orthogonal Signal Correction
p	Druck
$p_0$	Sättigungsdampfdruck
$p_2$	Druck Messkammer
$p_3$	Druck der verbundenen Volumina der Mess- und Referenzkammer
p. a.	pro analysi
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea, Europäisches Arzneibuch
PLS	Partial Least Squares
PRESS	Predicted Residual Error of Sum-of-Squares
Pulverinhalator	Trockenpulverinhalator
$r_{\text{Pore}}$	Porenradius
Ra	Arithmetische Mittenrauwert, normierte Methode

---

---

RAMAN	FT-Ramanspektroskopie
REM	Rasterelektronenmikroskop
rF	relative Feuchte
RMSE	Root Mean Squared Error
RMSECV	„Root Mean Square Error“ der Kreuzvalidierung
RMSEC	„Root Mean Square Error“ der Kalibrierung
RMSEP	„Root Mean Square Error“ Vorhersage
RT	Raumtemperatur
Rz	gemittelte Rautiefe, normierte Methode
S	Steifigkeit
S <sub>e</sub>	elektronischer Zustand
S <sub>max</sub>	Steifigkeit bei maximaler Eindringtiefe
SNV	Standard Normal Variate Transformation
SRa	Arithmetische Mittenrauwert, bildanalytisch
SRz	gemittelte Rautiefe, bildanalytisch
SW	Spannweite
Tab.	Tabelle
TGA	Thermogravimetrischen Analyse
T <sub>S</sub>	Schmelzpunkt
U	Kontaktpotential
V	adsorbiertes Gasvolumen
V <sub>Hg</sub>	kumuliertes Quecksilbervolumen
V <sub>K</sub>	Volumen Messkammer
V <sub>m</sub>	Volumen einer monomolekularen Schicht
V <sub>p</sub>	unbekanntes Volumen
V <sub>Pr</sub>	Volumen Probe
V <sub>R</sub>	Volumen Referenzkammer

---

Wiederfindung	gefundene Gesamtmasse Arzneistoff im Sammelroh im Verhältnis zu der in der abgemessenen Dosis der interaktiven Mischung enthaltenen Arzneistoffmenge
XRPD	X-Ray Powder Diffraction, englisch für Pulver-Röntgendiffraktometrie
z.B.	zum Beispiel

*Bezeichnung verschiedener sprühgetrockneter Produkte*

Mannitol 60 °C	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 15%iger Speisetemperatur RT und Auslasstemperatur 60°C	Mannitollösung,
Mannitol 90 °C	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 15%iger Speisetemperatur RT und Auslasstemperatur 90°C	Mannitollösung,
Mannitol 120 °C	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 15%iger Speisetemperatur RT und Auslasstemperatur 120°C	Mannitollösung,
Mannitol 10 %	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 10%iger Speisetemperatur 40 °C und Auslasstemperatur 90°C	Mannitollösung,
Mannitol 15 %	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 15%iger Speisetemperatur 40 °C und Auslasstemperatur 90°	Mannitollösung,
Mannitol 24 %	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 24%iger Speisetemperatur 40 °C und Auslasstemperatur 90°	Mannitollösung,
Speise RT	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 15%iger Speisetemperatur RT °C und Auslasstemperatur 90°	Mannitollösung,
Speise 40 °C	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 15%iger Speisetemperatur 40 °C und Auslasstemperatur 90°	Mannitollösung,
Speise 60 °C	Sprühgetrocknetes Mannitol aus 15%iger Speisetemperatur 60 °C und Auslasstemperatur 90°	Mannitollösung,
Träger, unbehandelt	Sprühgetrocknetes Mannitol ohne weitere Verarbeitung	
Träger, gemischt	Sprühgetrocknetes Mannitol ohne Fremdstoffzusatz gemischt	

---

---

*Festgelegte Chargen für die Darstellung von Einzelmessergebnissen*

$M_{\text{unbehandelt } 60\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 60 °C, Träger, unbehandelt
$M_{\text{unbehandelt } 90\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 90 °, Träger, unbehandelt
$M_{\text{unbehandelt } 120\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 120 °, Träger, unbehandelt
$M_{\text{gemischt } 60\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 60 °C, Träger, gemischt
$M_{\text{gemischt } 90\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 90 °, Träger, gemischt
$M_{\text{gemischt } 120\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 120 °, Träger, gemischt
$M_{\text{int. Mischung } 60\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 60 °C, interaktive Mischung
$M_{\text{int. Mischung } 90\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 90 °, interaktive Mischung
$M_{\text{int. Mischung } 120\text{ °C}}$	Zweite Charge des Produkts Mannitol 120 °, interaktive Mischung

---

**Eingetragene Warenzeichen**

In dieser Arbeit werden eingetragene Warenzeichen genannt, die im Text nicht ausdrücklich als solche gekennzeichnet sind. Die Abwesenheit eines entsprechenden Hinweises bedeutet nicht, dass das entsprechende Produkt oder der Gesellschaftsname frei von Rechten Dritter ist.



# 1 EINLEITUNG

Für die pulmonale Therapie werden zunehmend mehr Arzneimittel zur Inhalation als Pulverinhalate formuliert. Die beiden wesentlichen Anforderungen, die das Europäische Arzneibuch an Pulver zur Inhalation stellt, sind die Prüfungen des Feinanteils der Dosis einerseits und der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis andererseits. Der Feinanteil der Dosis ist der Anteil der Dosis, der den Zielort Lunge erreicht. Dies trifft üblicherweise für Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser zwischen  $0,5\ \mu\text{m}$  und  $5\ \mu\text{m}$  zu (Daniher und Zhu, 2008; Labiris und Dolovich, 2003a). Das technologische Problem dieser beiden Anforderungen besteht darin, dass die Abteilung der Dosis in der Regel ein Fließen des Pulvers erfordert (z. B. volumetrische Dosierung in Mehrdoseninhalatoren durch das Einfließen des Pulvers in eine Matrize), welches bei Partikeln mit aerodynamischen Durchmessern von  $0,5\ \mu\text{m}$  und  $5\ \mu\text{m}$  in der Regel nicht gegeben ist. Solche Pulver sind kohäsiv, fließen schlecht und gewährleisten keine reproduzierbare Dosierung.

Die technologische Lösung des Problems besteht hauptsächlich darin, den feinpartikulären Wirkstoff ( $0,5\ \mu\text{m}$  bis  $5\ \mu\text{m}$ ) durch einen Mischprozess auf einen grobpartikulären Träger ( $50\ \mu\text{m}$  bis  $150\ \mu\text{m}$ ) aufzubringen, der seinerseits auf Grund seiner Größe ausreichend gut fließt (Hersey, 1975). Der Nachteil einer solchen Formulierung, auch als interaktive Mischung bezeichnet, begründet sich dadurch, dass sich bei Inhalation der Wirkstoff vom Träger lösen muss, um den Zielort Lunge erreichen zu können und nicht gemeinsam mit dem Träger durch Impaktion in den oberen Atemwegen abgeschieden zu werden. Interpartikuläre Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Träger spielen hierfür eine entscheidende Rolle. Sie müssen einerseits so groß sein, dass der Wirkstoff während des Herstellungsprozesses und der Abteilung der Dosis auf dem Träger haftet, andererseits müssen sie so klein sein, dass sich der Wirkstoff beim Inhalationsprozess vom Träger lösen kann.

Ziel vieler Arbeiten ist die Modifizierung der interpartikulären Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Träger. Dabei hat sich immer wieder die Modifizierung der Oberflächentopographie des Trägers als besonders effizient erwiesen, obwohl die interpartikulären Wechselwirkungen auch von anderen Faktoren wie Partikelgrößenverteilung (Danjo *et al.*, 1989; Mullins *et al.*, 1992), –form und –morphologie, chemischer Identität (Podczeck *et al.*, 1996), Deformation, Kristallinität, Feuchtigkeit (Iqbal und Fitzpatrick, 2006; Pilpel, 1970; Teunou und Fitzpatrick, 1999; Tomas und Schubert, 1982), Temperatur (Iqbal und Fitzpatrick, 2006; Teunou und Fitzpatrick, 1999) und elektrostatischen Eigenschaften der wechselwirkenden Partner abhängen.

Da in der ganz überwiegenden Anzahl aller am Markt verfügbaren Pulverinhalatoren  $\alpha$ -Lactose Monohydrat als Träger dient (Steckel und Bolzen, 2004; Steckel, 2003; Zanen *et al.*, 1992), und auch aus dem Grund, dass  $\alpha$ -Lactose Monohydrat für die pulmonale

Applikation seit langem zugelassen ist, konzentriert sich die Literatur auf die Modifikation der Oberfläche von  $\alpha$ -Lactose Monohydrat. Beispielsweise wird die Änderung der Oberflächenrauheit durch Dispergierung des Trägermaterials in einem Dispersionsmittel und anschließende Dispersionsmittelentfernung von verschiedenen Autoren beschrieben (Dickhoff *et al.*, 2006; El-Sabawi *et al.*, 2006a; El-Sabawi *et al.*, 2006b; Iida *et al.*, 2001; Iida *et al.*, 2003a; Islam *et al.*, 2004a; Islam *et al.*, 2004b; Islam *et al.*, 2005; Zeng *et al.*, 2001a). Des Weiteren berichten Iida *et al.* (Iida *et al.*, 2005) und Chan *et al.* (Chan *et al.*, 2003) über die Änderung der Oberflächentopographie durch Überziehen mit Lösungen oder Suspensionen verschiedener Substanzen. Eine Änderung der Oberflächeneigenschaften durch Zugabe feinpartikulären (mikronisierten) Trägermaterials oder einer feinpartikulären dritten Komponente ist ebenfalls in der Literatur dokumentiert (Guchardi *et al.*, 2008), (Adi *et al.*, 2006; Adi *et al.*, 2007; Iida *et al.*, 2003b; Iida *et al.*, 2004b; Iida *et al.*, 2004a; Louey *et al.*, 2003; Louey und Stewart, 2002; Podczek, 1999; Tee *et al.*, 2000; Zeng *et al.*, 1998; Zeng *et al.*, 1999). Die Änderung der Oberflächeneigenschaften durch Eintrag mechanischen Stresses in Mühlen oder Mischern mit und ohne Zugabe von Dispersionsmittel untersuchten Steckel *et al.* (Steckel *et al.*, 2006), Ferrari *et al.* (Ferrari *et al.*, 2004), Iida *et al.* (Iida *et al.*, 2004b) und Young *et al.* (Young *et al.*, 2002). Schließlich gelang Larhrib *et al.* (Larhrib *et al.*, 2003b; Larhrib *et al.*, 2003a) und Zeng *et al.* (Zeng *et al.*, 2000a; Zeng *et al.*, 2000b; Zeng *et al.*, 2000c; Zeng *et al.*, 2001b) die Beeinflussung der Oberflächentopographie durch Kristallisation unter verschiedenen Bedingungen.

Trotz der überwiegenden Verwendung von  $\alpha$ -Lactose Monohydrat als Träger für Wirkstoffe zur Inhalation, besitzt  $\alpha$ -Lactose Monohydrat diverse Eigenschaften, die für die Verwendung als Trägermaterial in Pulverinhalatoren ungünstig sind. Auf Grund der reduzierenden Eigenschaften können Inkompatibilitäten mit Aminogruppen tragenden Arzneistoffen, z. B. Peptiden und Proteinen auftreten. Des Weiteren ist  $\alpha$ -Lactose Monohydrat tierischen Ursprungs und birgt die Gefahr der Übertragung der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie (TSE).

Aus technologischer Sicht besteht der größte Nachteil jedoch darin, dass  $\alpha$ -Lactose Monohydrat durch Sprühtrocknung in den amorphen Zustand überführt wird, was die Substanz auf Grund der damit verbundenen Gefahr der Lagerinstabilität für die Partikelgenerierung durch diesen Prozess ungeeignet macht. Gerade die Sprühtrocknung ist jedoch ein ideales Verfahren zur Gewinnung von Trägern für Wirkstoffe zur Inhalation, da sprühgetrocknete Produkte in aller Regel rund sind (Vehring, 2008) und im Unterschied zu Kristallen, die auf Grund ihrer unterschiedlichen Kristallflächen in den meisten Fällen eine unterschiedlich Affinität und damit interpartikuläre Wechselwirkung zu den adhärennten Wirkstoffpartikeln haben, eine bezüglich der Affinität zu adhärennten Wirkstoffpartikeln wesentlich homogenere Oberfläche besitzen. Dies ist der Grund, weshalb Wirkstoffe von Trägerkristallflächen mit hoher Affinität zum Wirkstoff bei Inhalation nicht mehr abgelöst werden können. Sie impaktieren zusammen mit dem Träger in den oberen Atemwegen und stehen für die Abscheidung am Zielort nicht mehr zur Verfügung. Dies bedeutet nicht nur den Verlust von Wirkstoff sondern auch die Gefahr des Auftretens lokaler unerwünschter

Wirkungen im Mund- und Rachenraum bzw. systemischer unerwünschter Wirkungen durch Verschlucken des Wirkstoffes.

Im Gegensatz zu  $\alpha$ -Lactose Monohydrat besitzt Mannitol, welches mittlerweile ebenfalls für die pulmonale Applikation zugelassen ist, all diese Nachteile nicht. Insbesondere fällt es bei Sprühtrocknung kristallin (Naini *et al.*, 1998) und damit lagerungsstabil an. Interessanterweise kann Mannitol für die pulmonale Applikation abhängig von der vorliegenden Partikelgröße verschiedene Funktionen erfüllen. Mit einem lungengängigen aerodynamischen Durchmesser zwischen 0,5  $\mu\text{m}$  und 5  $\mu\text{m}$  findet Mannitol aufgrund seiner osmotischen Wirkung einerseits Anwendung als Mukolytikum in der Mukoviszidose-Therapie. Der Wassergehalt des Atemwegsschleims wird erhöht und kann aufgrund der niedrigeren Viskosität leichter abtransportiert werden. Andererseits findet es Anwendung im Rahmen eines bronchialen Provokationstests zur Absicherung der Diagnose bei Verdacht auf Asthma (Anderson *et al.*, 1997; Glover *et al.*, 2006; Leuppi *et al.*, 2002). Im Gegensatz dazu ist Mannitol mit einer Partikelgröße von 50  $\mu\text{m}$  bis 150  $\mu\text{m}$  nicht lungengängig und daher interessant für Pulverinhalate als Träger feinpartikulärer Wirkstoffe. Obwohl Mannitol in der Literatur als Alternative für  $\alpha$ -Lactose Monohydrat in Betracht gezogen wird (Adi *et al.*, 2007; Harjunen *et al.*, 2003; Saint-Lorant *et al.*, 2007; Steckel und Bolzen, 2004; Tee *et al.*, 2000), existiert keine Studie, welche die für die interpartikuläre Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Träger so wichtige Oberflächentopographie sprühgetrockneten Mannitols in Abhängigkeit von den Sprühtrocknungsparametern systematisch untersucht. Auch die Möglichkeit der gezielten Einflussnahme auf die Oberflächentopographie von Mannitol durch Variation der Sprühtrocknungsparameter wird in der Literatur nicht diskutiert. Lediglich die Erzeugung unterschiedlicher Partikelgrößen in Abhängigkeit von den Sprühtrocknungsbedingungen sind bei Chew *et al.* (Chew und Chan, 1999) und Elversson *et al.* (Elversson und Millqvist-Fureby, 2005) beschrieben.

Demzufolge ist das Ziel dieser Arbeit die Untersuchung verschiedener Möglichkeiten der gezielten Einflussnahme auf die Oberflächeneigenschaften von sprühgetrockneten Trägerpartikeln. Es werden die Prozessparameter Speisekonzentration, Speisetemperatur und Auslasstemperatur sowie Lösungszustand der wässrigen Speise mit dem Versprühen einer Lösung und Suspension variiert. Die Charakterisierung der unter verschiedenen Bedingungen hergestellten Produkte erfolgt hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften, ihres Kristallisationsverhaltens und, da es sich bei Mannitol um einen polymorphen Stoff handelt (Burger *et al.*, 2000), ihres Festphasenzustandes. Der Einfluss der geänderten Oberflächenmodifikation auf die Qualität trägerbasierter Pulverinhalate, gekennzeichnet durch Dosierbarkeit und Lungengängigkeit des Wirkstoffes, wird anhand interaktiver Mischungen der unterschiedlichen sprühgetrockneten Produkte mit dem Modellarzneistoff Salbutamolsulfat untersucht.

## 2 EINFÜHRUNG

### 2.1 Anwendungsgebiete Inhalanda

Die Lunge als Applikationsort bietet als Vorteil einerseits die Applikation des Arzneistoffes am Zielort und die Umgehung des hepatischen First-pass-Effektes einer peroralen Darreichungsform, weshalb eine niedrigere Dosis verabreicht und systemische Nebenwirkungen reduziert werden können. Andererseits bietet die Lunge als Vorteil eine sehr große Resorptionsoberfläche, ungefähr 100 m<sup>2</sup>, bei einem Erwachsenen. Es können gasförmige Stoffe, z.B. Narkosegase, sowie flüssige und feste Stoffe, nach ihrer Auflösung im Lungengewebe, in Form von Aerosolen resorbiert werden. Damit bietet die Lunge interessante Voraussetzungen auch für eine systemische Therapie z.B. mit Peptidarzneistoffen, Hormonen und Antibiotika (Amidi *et al.*, 2008; Anderson, 2001; Irngartinger *et al.*, 2004; Johnson, 1997; Newman, 2004; Shoyele und Slowey, 2006; Weiner *et al.*, 2008; Wolff und Niven, 1994). Für die Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen, gekennzeichnet durch eine Verengung der Atemwege und damit einer schlechteren Sauerstoffversorgung des Patienten, stellen pulmonale Darreichungsformen die bedeutsamste Arzneiform dar und finden ihre Anwendung überwiegend in der lokalen Therapie des Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Bronchitis (Cazzola *et al.*, 2007; Hanania, 2008; Miller-Larsson und Selroos, 2006). Die lokale Anwendung bietet durch eine Reduzierung der Dosis und Nebenwirkungen sowie einen raschen Wirkungseintritt Vorteile gegenüber der systemischen Behandlung.

Grundsätzlich existiert eine Vielzahl von Atemwegserkrankungen begründet auf den unterschiedlichsten Ursachen (z.B. Allergien, Infektionen, Zerstörung des Lungengewebes, Beeinträchtigung der Blutgefäße, Verengung der Atemwege). Eine der häufigsten chronischen Erkrankungen stellt das Asthma bronchiale, vereinfacht als Asthma bezeichnet, dar. Es handelt sich um eine entzündliche Atemwegserkrankung mit dauerhaft bestehender bronchialer Überempfindlichkeit, die in allergisches und nicht-allergisches Asthma unterschieden wird. Dabei lösen Reize Entzündungsreaktionen der Bronchialschleimhaut aus, die zu einer Verengung der Bronchien führen und aufgrund der Bronchokonstriktion zu anfallsweise auftretender Luftnot. Die wiederkehrenden Anfälle schränken die physische Belastbarkeit des Patienten ein. Das allergische Asthma gehört mit Heuschnupfen und Neurodermitis zu den so genannten atopischen Erkrankungen. Dabei richtet sich das Immunsystem des Patienten gegen bestimmte Allergene. Dazu gehören Exkremate von Hausstaubmilben, Pollen, Schimmelpilzsporen, Vogelfedern und Tierhaare, Insektengiftallergene sowie beruflich verwendete Stoffe (z.B. Mehl). Das nicht-allergische Asthma wird durch verschiedenste Reize ohne allergische Ursache ausgelöst, dazu zählen z.B. Atemwegsinfektionen, Unverträglichkeiten von Medikamenten, Tabakrauch, Duftstoffe sowie verschiedenste chemische Substanzen, aber auch kalte Luft oder körperliche Anstrengung. Oftmals reagieren die Patienten auf mehrere Auslöser und es liegt eine Mischform von allergischem und nicht-allergischem Asthma vor.

Als Therapiemaßnahme wird zunächst versucht, den Anfall auslösenden Reiz zu identifizieren und den Kontakt mit ihm zu vermeiden. Die weitere medikamentöse Behandlung erfolgt grundsätzlich mit entzündungshemmenden sowie bronchienerweiternden Arzneimitteln. Die Therapie orientiert sich je nach Schweregrad der Erkrankung („Stufe“) an einem vierstufigen Schema, in dem verschiedene Arzneistoffe und Dosierungen empfohlen werden. Bei leichtem Asthma wird zu einer bedarfsorientierten Anwendung von kurzwirksamen bronchienerweiternden Arzneistoffen geraten ( $\beta_2$ -Sympathomimetika wie das Salbutamol) sowie zur Unterdrückung der ursächlichen Entzündung zu inhalativ verabreichten Glucocorticoiden. Falls nötig folgt als nächstes eine vorbeugende Gabe langwirksamer bronchienerweiternder Medikamente ( $\beta_2$ -Sympathomimetika wie das Salmeterol) oder das schwächer wirksame retardierte Theophyllin. Als weitere Therapieoptionen stehen zur Eindämmung der Entzündung Mastzellenstabilisatoren, Leukotrien-Antagonisten und systemisch wirkende Glucocorticoide zur Verfügung.

Die „chronisch obstruktive Lungenkrankheit“ („Chronic Obstructive Pulmonary Disease“, COPD) umfasst als Oberbegriff eine Gruppe von Erkrankungen, hauptsächlich die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem. Hauptursache ist Tabakrauch, aber auch andere Schadstoffe wie umweltbedingte Staubbelastungen reizen die Lunge und führen zu einer chronischen Entzündung der Atemwege, dauernder Verkrampfung der Bronchialmuskulatur sowie einer Verengung der Bronchien. Therapeutisches Ziel ist das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder aufzuhalten. Entsprechend der Asthatherapie gilt es die entsprechenden Risikofaktoren zu vermeiden und die genannten entzündungshemmenden sowie bronchienerweiternden Medikamente entsprechend des für die COPD entwickelten Stufenplans auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung zu wählen. Im Falle von Schleimretention können zusätzlich entsprechende Schleimlöser eingesetzt werden.

## 2.2 Pulmonale Applikation

Neben der Formulierung ist für die inhalative Behandlung auch das verwendete Inhalationssystem von Bedeutung (Labiris und Dolovich, 2003b; Virchow *et al.*, 2008). In der Monographie „Zubereitungen zur Inhalation – Inhalanda“ des Ph. Eur. werden diese in drei Arten eingeteilt: Inhalatoren mit Zerstäuber, Druckgas-Dosierinhalatoren und Pulver-Inhalatoren (Ph.Eur., 2005j). Um das Therapieziel nicht zu gefährden, sollte der Patient aufgrund der unterschiedlichen Inhalatorarten hinsichtlich der sachgemäßen Anwendung des verwendeten Inhalationssystems geschult sein (Duerden und Price, 2001; Hanania *et al.*, 1994).

### Inhalatoren mit Zerstäuber

Inhalatoren mit Zerstäuber, auch als Vernebler bekannt, überführen Arzneistoffsuspensionen oder -lösungen entweder durch Druckluft (Düsenvernebler) oder Ultraschallvibration (Ultraschallvernebler) in Aerosole. Je nach Ausführung bilden sie kontinuierlich oder intervallartig das Inhalat. Düsenvernebler besitzen in der Regel eine Zweistoffdüse kombiniert mit einer

Prallplatte. Über Kompressoren oder Gasflaschen wird Druckluft bereitgestellt, die durch die Zweistoffdüse strömt und aufgrund des Sogeffektes Flüssigkeit aus dem Arzneimittelreservoir mitnimmt, die dann durch Entspannung beim Verlassen der Düse in Tröpfchen zerreißt. Der Anteil feiner Teilchen folgt dem Luftstrom, während große Teilchen auf die Prallplatte treffen und entweder darauf abgeschieden oder in kleine Teilchen zerteilt werden.

Die Ultraschallvernebler erzeugen elektrische Schwingungen, die durch ein piezoelektrisches Element in mechanische Schwingungen übertragen werden und von der Oberfläche der zu vernebelnden Flüssigkeit Aerosoltröpfchen abreißen. Deren Größe hängt von der Zubereitung und der Frequenz des Ultraschalls ab.

Sowohl Düsenvernebler als auch Ultraschallvernebler erzeugen sehr feine Partikel, erzielen damit hohe lungengängige Anteile und die abgegebene Dosis kann individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Allerdings schränkt die Gerätegröße deren Mobilität ein. Diese Art der Inhalation erleichtert die pulmonale Therapie für Patienten, die Schwierigkeiten mit der Handhabung sowie der Synchronisation von Auslösen des Sprühstoßes und Einatemmanöver bei der Verwendung von Druckgas-Dosierinhalatoren haben, z.B. Säuglinge und Kleinkinder, ältere Menschen sowie Patienten mit schweren Formen von Atemwegserkrankungen.

#### Druckgas-Dosierinhalatoren

Druckgas-Dosierinhalatoren, auch als Dosieraerosole bezeichnet, stellen kompakte und portable Mehrdosenzubereitungen in Druckgaspackungen dar. Innerhalb eines Druckgasbehälters mit Dosierventil liegen die Formulierungen entweder gelöst oder suspendiert in einem flüssigen Treibmittel vor. Lösungsaerosole erzielen in der Regel eine Teilchengröße von ungefähr 1 µm gegenüber Suspensionsaerosolen mit ungefähr 4 µm bis 5 µm, aufgrund der Teilchengrößenverteilung der suspendierten Wirkstoffpartikel. Als Treibmittel werden druckverflüssigte Gase mit einer kritischen Temperatur oberhalb der Raumtemperatur eingesetzt. Innerhalb des Druckgasbehälters herrscht ein Gleichgewicht zwischen flüssiger Phase und Gasphase des Treibmittels, das auch bei zunehmender Entleerung des Druckgasbehälters einen gleichmäßigen Druck und damit eine gleichmäßige Dosierung aufrechterhält. Über das Dosierventil wird ein definiertes Volumen der Zubereitung dispergiert und damit eine definierte Menge Arzneistoff abgegeben. Aufgrund der hohen Dosiergenauigkeit und engen Teilchengrößenverteilung sowie der relativ einfachen Handhabung werden Dosieraerosole sehr häufig verordnet.

Für eine erfolgreiche Therapie muss der Patient die Auslösung des Sprühstoßes und das Atemmanöver miteinander koordinieren (Crompton, 1982; Keller, 1999). Um eine fehlerhafte Anwendung des Dosieraerosols zu vermeiden, wurden atemzuggesteuerte Geräte entwickelt, bei denen die Dosis erst durch das Einatmen des Patienten freigegeben wird. Als weitere Nachteile sind die hohe Austrittsgeschwindigkeit des Aerosols zu nennen, diese kann zu einer erhöhten Impaktion der Teilchen in der Mund- und Rachenhöhle führen, sowie der durch das Verdampfen des Treibmittels erzeugte Kältereiz, der Husten auslösen kann.

## Pulverinhalatoren

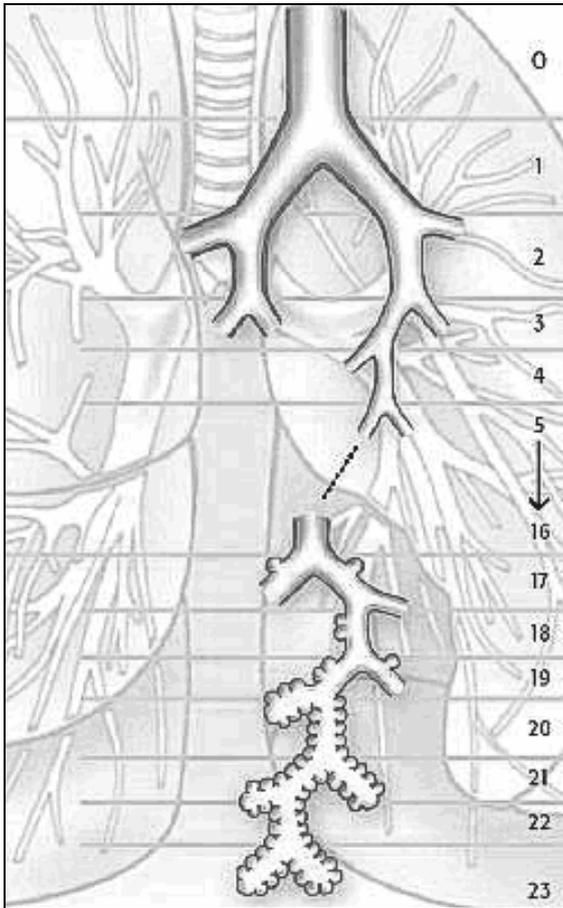
Pulverinhalatoren, auch Trockenpulverinhalatoren genannt, beinhalten Formulierungen meistens in Form interaktiver Mischungen (Hersey, 1975; Steckel, 2003) oder Softpellets (Schmidt und Weything, 2005; Steckel, 2003; Urbanetz, 2006). In interaktiven Mischungen haftet der Arzneistoff (aerodynamischer Durchmesser zwischen 0,5  $\mu\text{m}$  und 5  $\mu\text{m}$ ) auf größerem Trägermaterial (50  $\mu\text{m}$  bis 150  $\mu\text{m}$ ), während Softpellets aus gezielt hergestellten Agglomeraten des mikronisierten reinen Arzneistoffes bestehen. Die Zubereitungen liegen in kompakten und portablen Einzeldosis- oder Mehrdosenbehältnissen vor. Zu den Einzeldosisbehältnissen gehören in Kapseln gefüllte Pulverdosen oder abgeteilte Pulver in Blistern. Bei der Verwendung von Mehrdosenbehältnissen erfolgt eine volumetrische Dosierung unmittelbar vor Inhalation durch das Einfließen des Pulvers aus einem Reservoir in eine mechanische Dosiervorrichtung. Eine neuartige Variante stellt der Einsatz einer Tablette anstelle eines Pulvers dar, von der eine definierte Pulvermenge als Inhalationsdosis mechanisch von der Oberfläche dieser Tablette abgeschabt wird (Steckel, 2003).

Gegenüber den Dosieraerosolen bieten Pulverinhalatoren den Vorteil, dass sie generell über den Atemzug gesteuert funktionieren. Mit Hilfe der Dispergierhilfen innerhalb des Inhalators löst sich während der Einatmung der Arzneistoff von dem Trägermaterial der interaktiven Mischungen bzw. die Arzneistoffagglomerate der Softpellets trennen sich in die Primärpartikel. Das Trägermaterial der interaktiven Mischungen scheidet sich im Anschluss im Rachen durch Impaktion ab, der Arzneistoff gelangt in die tieferen Bereiche der Lunge (s. Folgekap. 2.3). Ebenso bietet der Verzicht auf Kältereiz auslösende Treibmittel Vorteile (Prime *et al.*, 1997). Darüber hinaus können flüssigkeitsempfindliche Arzneistoffe als Pulverinhalate formuliert werden. Pulver zur Inhalation sind gegenüber Feuchtigkeit empfindlich. Daher sollte nicht in das Gerät geatmet werden. In den Inhalator hineintransportierte Luftfeuchtigkeit kann zu einer Agglomeration des Pulvers und zu Veränderungen im lungengängigen Wirkstoffanteil führen. Die Höhe des lungengängigen Arzneistoffanteils ist neben den patientenabhängigen Einflüssen (Kap. 2.3) jedoch nicht nur abhängig von der Dosierungs- und Bauweise des verwendeten Pulverinhalators, sondern, wie in Kap. 1 beschrieben, auch von den Formulierungsbestandteilen und ihren Wechselwirkungen untereinander.

## **2.3 Partikeldeposition im Respirationstrakt**

Für eine erfolgreiche inhalative Therapie sind Kenntnisse über den anatomischen Aufbau sowie über die möglichen Abscheidungsmechanismen des Arzneistoffes innerhalb der Lunge wichtig. Nach einem von Weibel 1963 vorgestellten Modell (s. Abb. 2.1) verzweigen sich die Atemwege mit abnehmendem Durchmesser ausgehend von der Luftröhre bis zu den Alveolen in 23 Teilungsgenerationen, dabei ähnelt der Lungenaufbau dem eines Baumes (Urbanetz, 2006). Insgesamt steigt der Gesamtquerschnitt aller Äste stark an, dementsprechend nimmt

die Geschwindigkeit der Atemluft von den oberen zu den unteren Atemwegen ab und beeinflusst die Abscheidung (Deposition) inhalierter Aerosolteilchen.



**Abb. 2.1:** *Modell der Lunge nach Weibel, nach Urbanetz (Urbanetz, 2006)*

Neben patientenabhängigen Faktoren, wie dem Atemzugvolumen, dem inspiratorischen Atemfluss sowie der Atemwegsgeometrie, beeinflussen patientenunabhängige Eigenschaften wie der mittlere aerodynamische Durchmesser, die entsprechende Teilchengrößenverteilung und die Teilchenform die Deposition der Aerosolteilchen in der Lunge (Anderson, 2001; Byron, 1987; Byron und Patton, 1994; Dolovich, 1993; Heyder *et al.*, 2009; Smaldone, 2000; Stahlhofen *et al.*, 1980; Zanen *et al.*, 1992). Der aerodynamische Durchmesser ist definiert als der Durchmesser derjenigen Kugel mit einer wahren Dichte von  $1 \text{ g/cm}^3$ , die die gleichen aerodynamischen Eigenschaften hat wie das Aerosolteilchen (Stiess und Ripperger, 2008). Zu den wichtigsten Abscheidungsmechanismen zählen Impaktion, Sedimentation und Diffusion, während Interzeption und elektrostatische Abscheidung keinen großen Einfluss besitzen. Nicht in der Lunge abgeschiedene Aerosolteilchen werden wieder ausgeatmet.

Die Impaktion, auch bezeichnet als Prallabscheidung, beruht auf dem Prinzip der Trägheitsabscheidung. Das Aerosolteilchen folgt mit sich verjüngendem Durchmesser der Atemwege solange der Strömungsrichtung des Luftstroms, bis es aufgrund seiner Masseträgheit

mit der Oberfläche der Schleimhaut in Kontakt tritt und sich entsprechend seines aerodynamischen Durchmessers abscheidet. Die Deposition tritt umso eher ein, je höher die Geschwindigkeit der strömenden Atemluft ist. Durch Impaktion wird massenmäßig der größte Teil des Arzneistoffes in den oberen Atemwegen abgeschieden (Urbanetz, 2006). Während der Inhalation werden durch die erste größere Richtungsänderung des Luftstroms, dementsprechend in der Mund- und Rachenhöhle, über 90 % der Aerosolteilchen mit einem aerodynamischen Durchmesser größer als ungefähr 10  $\mu\text{m}$  abgeschieden. Bei kleineren aerodynamischen Durchmessern der Aerosolteilchen zwischen 3  $\mu\text{m}$  und 5  $\mu\text{m}$  scheiden sie sich durch Impaktion in den Bronchien ab. Es ist zu beachten, dass aufgrund des Dichtebezugs des aerodynamischen Durchmessers ein massiver und ein poröser Arzneistoffpartikel einen gleichen aerodynamischen Durchmesser bei einem unterschiedlichen geometrischen Durchmesser besitzen können. Daher können Partikel mit einem relativ großen geometrischen Durchmesser bei ausreichender Porosität relativ tief in die Atemwege gelangen (Dellamary *et al.*, 2000; Edwards *et al.*, 1997; Hirst *et al.*, 2002; Vehring, 2008). Das Prinzip der Impaktion nutzt das Ph. Eur (Ph.Eur., 2005i) für die Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung (s. Folgekap. 2.8.3.4 und Folgekap. 4.4.5).

Neben der Impaktion unterliegen Aerosolteilchen gleichzeitig der Sedimentation. Die Sedimentation ist der massenmäßig bedeutendste Abscheidemechanismus in den tiefen Bereichen der Lunge, den therapeutisch oftmals erwünschten Bereichen der mittleren und kleinen Bronchien sowie der Alveolarregion (Daniher und Zhu, 2008; Labiris und Dolovich, 2003a). Durch die Schwerkraft sinken die Teilchen entsprechend des Stokeschen Gesetzes, nach dem die Sedimentationsgeschwindigkeit mit Durchmesser und Dichte der Aerosolteilchen steigt, bis sie die Oberfläche der Lungenschleimhaut erreichen und abgeschieden werden. Dabei ist für die Deposition eine ausreichende Atemhaltezeit und damit Verweilzeit der Teilchen innerhalb der Atemwege wichtig.

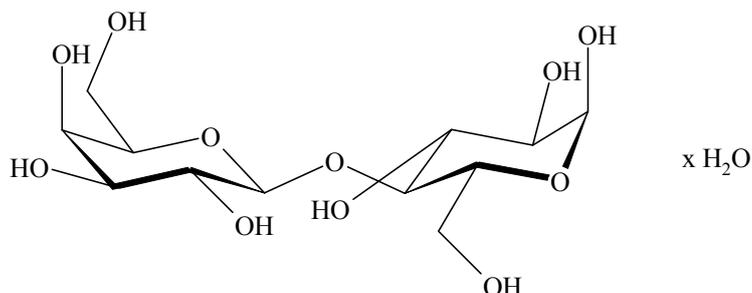
Aerosolteilchen mit einem aerodynamischen Durchmesser unter 0,5  $\mu\text{m}$  unterliegen der Brownschen Molekularbewegung und scheiden sich aufgrund ungerichteter Diffusion an den Oberflächen der Atemwege ab oder werden ausgeatmet. Entsprechend der Sedimentation erhöht sich die Abscheidungsrate der Teilchen mit der Verlängerung der Atemhaltezeit. Allerdings stellen sie durch ihre geringe Größe nur einen Bruchteil der deponierten Dosis dar und leisten damit keinen wesentlichen Beitrag zur Wirkung.

Die Interzeption beruht auf Deposition anisometrischer, insbesondere faserartiger Partikel, deren Schwerpunkt noch der Strömungsrichtung des Luftstroms folgen kann. Ein vom Schwerpunkt entfernter Teil des Partikels kann jedoch die Oberfläche der Lungenschleimhaut berühren und wird abgeschieden. Dies ist nur bei Partikeln mit einer den Atemwegen vergleichbaren Größe von Bedeutung. Die elektrostatische Abscheidung spielt möglicherweise als Depositionsmechanismus eine Rolle, ist jedoch experimentell schwer zu erfassen und wird daher in den meisten Arbeiten nicht berücksichtigt (Urbanetz, 2006). Zusammenfassend gilt, dass durch Beeinflussung des aerodynamischen Durchmessers der Aerosolteilchen der für den Arzneistoff gewünschte

Depositionsort innerhalb der Lunge erreicht und damit der Therapieerfolg erzielt werden kann (Labiris und Dolovich, 2003a).

## 2.4 Trägermaterialien für Pulverinhalate

### 2.4.1 $\alpha$ -Lactose-Monohydrat



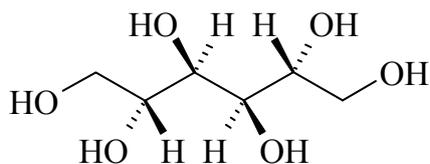
**Abb. 2.2:** Strukturformel von  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat

Lactose ist ein aus Kuhmilch gewonnenes, reduzierendes Disaccharid aus Glukose und Galactose. Dabei liegen die monomeren Einheiten als Pyranosen vor. Aufgrund zwei anomerer Formen,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose, zeigt sie in wässriger Lösung Mutarotation, mit einem Gleichgewicht bei 20 °C von 62,2 %  $\beta$ -Lactose zu 37,8 %  $\alpha$ -Lactose (Töpel, 2004). Als Feststoff existieren neben der stets wasserfrei vorkommenden  $\beta$ -Lactose, kristallisiert aus Lactoselösungen bei einer Temperatur größer 93 °C, verschiedene Formen der  $\alpha$ -Lactose (Töpel, 2004).

Pharmazeutisch findet hauptsächlich  $\alpha$ -Lactosemonohydrat Anwendung. Es wird durch Kristallisation aus einer wässrigen Lösung bei Temperaturen unter 93 °C gewonnen (Lerk *et al.*, 1984a). Aufgrund seiner gegenüber  $\beta$ -Lactose schlechteren Löslichkeit fällt  $\alpha$ -Lactosemonohydrat nach Erreichen der Sättigungskonzentration in der typischen „Tomahawk“-Form, wie auf der Abb. 4.47 zu sehen, aus (Larhrib *et al.*, 2003b; Zeng *et al.*, 2000c). Das (fast) weiße kristalline Pulver mit einer relativen Molekülmasse von 360,3 ist in Wasser leicht, jedoch langsam löslich (Ph.Eur., 2005e) und mit einer kritischen Hygroskopizität von über 93 % wenig hygroskopisch (Burger und Wachter, 1993a). Durch Trocknung des Monohydrats mit organischen Lösungsmitteln, z.B. wasserfreiem Methanol, oder mittels Erhitzen unter Vakuum erhält man wasserfreie  $\alpha$ -Lactose (Lerk *et al.*, 1984a; Töpel, 2004). Für die Verwendung z.B. als Bestandteil in Pulvermischungen, Kapselfüllmittel oder auch als Trägerstoff für Pulverinhalatoren (Steckel und Bolzen, 2004; Steckel, 2003; Zanen *et al.*, 1992) wird handelsübliches  $\alpha$ -Lactosemonohydrat durch Kristallisation und anschließender Siebung oder Mahlung gewonnen. In den Produkten können herstellungsbedingt einerseits Anteile der  $\beta$ -Form als auch aufgrund der Sieb- und Mahlprozesse amorphe Bereiche an den Oberflächen vorliegen (Hancock und Zografi, 1997; Hogan und Buckton, 2000; Lerk *et al.*, 1984b; Steckel, 2003). Dies ist für den

Einsatz als Trägermaterial interaktiver Mischungen von Bedeutung. Denn wie in Kap. 1 beschrieben, stellen unterschiedliche Kristallflächen vielfach eine unterschiedlich Affinität und damit interpartikuläre Wechselwirkung zu den adhärten Wirkstoffpartikeln dar. Für die Tablettierung wird sprühgetrocknetes  $\alpha$ -Lactosemonohydrat eingesetzt, dabei führt das Herstellungsverfahren bei Lactose zu einem (teil-) amorphen Produkt (Briggner *et al.*, 1994; Gombas *et al.*, 2003; Lehto *et al.*, 2006). Jedoch besitzt sprühgetrocknetes  $\alpha$ -Lactosemonohydrat gegenüber dem kristallinen Material verbesserte Fließeigenschaften aufgrund der runden Partikelform (Vehring, 2008). Das Problem amorpher Lactose besteht in der potentiellen Rekristallisation (Buckton *et al.*, 1998; Price und Young, 2004), wobei das Verhältnis der durch Rekristallisation gebildeten kristallinen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form abhängig ist von der Höhe der relativen Luftfeuchte und dem sich dadurch ausbildenden Mutarotationsgleichgewicht (Figura, 1993; Steckel und Bolzen, 2005). In dieser Arbeit wird einzig für Härteuntersuchungen in Form von Einkristallen (s. Folgekap.2.8.2.13)  $\alpha$ -Lactosemonohydrat verwendet und im Folgenden Lactose genannt.

#### 2.4.2 Mannitol



**Abb. 2.3:** Strukturformel von Mannitol

D-Mannitol, in der vorliegenden Arbeit als Mannitol bezeichnet, findet sich weit verbreitet im Pflanzenreich, besonders in dem eingetrockneten Saft der Manna-Esche, aber auch in Bakterien, Pilzen und Algen (Hänsel *et al.*, 1996). Allerdings wird das pharmazeutisch verwendete Mannitol nicht durch Isolierung aus Naturprodukten gewonnen, sondern industriell durch katalytische Hydrierung eines Glucose- und Fructose-Gemischs (Kommission der europäischen Gemeinschaften, 2000; Soetaert *et al.*, 1999). Der sechswertige azyklische Zuckeralkohol Mannitol mit einer relativen Molekülmasse von 182,2 ist das Stereoisomer von Sorbitol. Das (fast) weiße kristalline Pulver ist in Wasser leicht löslich (Ph.Eur., 2005f) und mit einer Wasseraufnahme von unter 0,1 % bis 90 % relativer Feuchte bei 25 °C nicht hygroskopisch (Burger und Wachter, 1993b). Bei Mannitol handelt es sich um einen polymorphen Stoff mit drei bei Raumtemperatur (RT) stabilen Modifikationen (Burger *et al.*, 2000). Der Einfluss verschiedener Prozessparameter auf die Phasenzusammensetzung sprühgetrockneter Produkte wird in separaten Kapiteln dieser Arbeit diskutiert (s. Folgekap.2.8.2.12 und Folgekap. 4.2.14).

Mannitol gilt als toxikologisch unbedenklich und zeichnet sich durch ausgezeichnete Arzneistoffkompatibilität aus. Aufgrund seiner Süßkraft dient Mannitol als Zuckeraustauschstoff

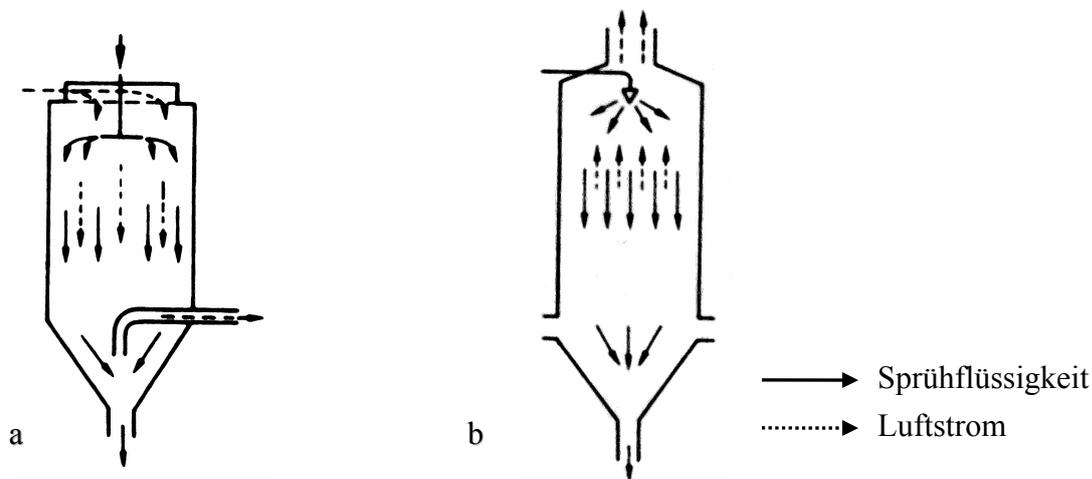
und ist durch den Insulin-unabhängigen Abbau für Diabetiker geeignet. Des Weiteren wird es technologisch als Füll- und Trockenbindemittel für orale Arzneiformen verwendet. Pulmonal wird Mannitol mit einem lungengängigen aerodynamischen Durchmesser zwischen 0,5  $\mu\text{m}$  und 5  $\mu\text{m}$  als Mukolytikum in der Mukoviszidose-Therapie sowie in Form eines bronchialen Provokationstests angewandt (s. Kap. 1). Als alternatives Trägermaterial für die Verwendung in Pulverinhalaten mit einer Partikelgröße von 50  $\mu\text{m}$  bis 150  $\mu\text{m}$  besitzt Mannitol nicht die in Kap. 1 genannten Nachteile der Lactose, insbesondere fällt es bei Sprühtrocknung kristallin (Naini *et al.*, 1998) und damit lagerungsstabil an.

### 2.5 Sprühtrocknung von Trägermaterialien

Für die Gewinnung von Trägermaterialien für die inhalative Anwendung zeigen sprühgetrocknete Partikel vorteilhafte Produkteigenschaften. Grundsätzlich besitzen sie eine runde Form (Vehring, 2008) und eine für die reproduzierbare und an allen Stellen der Oberfläche gleiche Adhäsion von Wirkstoffpartikeln wichtige homogene Oberfläche. Der Sprühtrockner gehört zur Gruppe der Konvektionstrockner wie z.B. auch der Wirbelschichttrockner, was bedeutet, dass die Trocknung über den Wärmeübergang eines umströmenden Gases an das zu trocknende Gut erfolgt. Als Gas wird üblicherweise, wie auch in der vorliegenden Arbeit, Luft verwendet, es kann aber auch ein Inertgas wie Stickstoff eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu findet bei den Kontakttrocknern z.B. bei einem Walzentrockner, die Wärmezufuhr durch Heizflächen und bei den Strahlungstrocknern über elektromagnetische Wellen statt. Hier ist als Beispiel der Mikrowellentrockner zu nennen.

Mit der Sprühtrocknung werden in einem wahlweise kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Prozess verschiedene lösungsmittelhaltige Formulierungen wie Lösungen, Suspensionen, Emulsionen und flüssige Extrakte, sie werden als Speisen bezeichnet, zu feinen Tröpfchen versprüht und zu pulverförmigen Endprodukten getrocknet. Als Lösungsmittel wird hauptsächlich Wasser eingesetzt. Der Turm eines Sprühtrockners stellt seinen Trocknungsbereich dar, in dessen oberem Teil die Zerstäubung der Speise stattfindet, die aus einem Vorratsbehälter über eine Pumpe der Sprühvorrichtung zugeführt wird. Bei der Sprühvorrichtung handelt es sich um eine Düse oder rotierende Zerstäuberscheibe, auf die im nachfolgenden Teil näher eingegangen wird. Für die Trocknung der Tröpfchen strömt die heiße Trocknungsluft (Zuluft) entweder im Gleichstromverfahren (s. Abb. 2.4a) oder im Gegenstromverfahren (s. Abb. 2.4b) und wird im Anschluss über einen Luftauslass, kurz Auslass, aus der Trocknungszone als Abluft herausgeführt. Im Gleichstromverfahren strömen Teilchen und Trocknungsluft in die gleiche Richtung. Die Teilchen durchlaufen dabei zuerst die obere heiße Zone des Turmes, geschützt durch einen noch sehr hohen Lösungsmittelanteil. Daher ist diese Variante für temperaturempfindliche Stoffe gut geeignet. Demgegenüber erfolgt die Luftverteilung bei dem Gegenstromverfahren entgegengesetzt. Die Tröpfchen erfahren nach Zerstäubung im oberen Turmteil eine niedrigere

Temperatur als in der heißen Zone des unteren Teils, in dem die Trocknungsluft zugeführt wird. Deshalb ist diese Variante für thermolabile Stoffe nicht geeignet.



**Abb. 2.4:** Schematische Darstellung zweier Sprühtrockner, der erste entsprechend dem Gleichstromverfahren mit rotierender Zerstäuberscheibe (a), der zweite mit einer Sprühdüse entsprechend dem Gegenstromverfahren (b) (Bauer et al., 2006)

Die Trocknungsluft mit einer geringen relativen Feuchte umströmt die versprühten Tröpfchen, nimmt den Lösungs- bzw. Dispersionsmitteldampf der versprühten Zubereitung auf und transportiert ihn ab. Die Verdampfung findet an der Tropfenoberfläche statt, wodurch eine deutlich geringere Produkttemperatur gegenüber der Zulufttemperatur vorliegt und die Speise einer relativ geringen thermischen Belastung ausgesetzt wird. Im Trocknungsprozess fällt der gelöste Feststoff des Tropfens an der Oberfläche aus. Es bildet sich eine für die Sprühtrocknung typische Hohlkugel aus. Die Zerstäubung der Speise in feine Tröpfchen führt zu einer erheblichen Vergrößerung der Oberfläche und damit zu relativ kurzen Trocknungszeiten, in denen die Bildung einer kristallinen Feststoffstruktur oft nicht möglich ist, und somit in der Regel amorphe Pulver entstehen.

Für die Erzeugung des Sprays wird entweder eine Düse oder eine rotierende Zerstäuberscheibe, auch als Zentrifugalzerstäuber bezeichnet, eingesetzt. Während die Düse hauptsächlich im Laborbereich verwendet wird, kommt der Zentrifugalzerstäuber aufgrund der geringeren Verstopfungsgefahr und der möglichen hohen Speisedurchsätze bei Anlagen größeren Maßstabs zum Einsatz. Die Zerstäubung der Flüssigkeit erfolgt dabei über die Zentrifugalkraft der rotierenden Zerstäuberscheibe. Die Tropfengröße wird bei einer Düse im Wesentlichen über den Zerstäubungsgasdruck und den Speisedurchsatz und bei einem Zentrifugalzerstäuber über die Umdrehungsgeschwindigkeit der rotierenden Zerstäuberscheibe und weniger über Speisemenge und Anzahl vorhandener Kanäle in der Scheibe variiert. Daneben wird die Tropfengröße über die Formulierungseigenschaften wie Viskosität, Oberflächenspannung und Dichte aber auch über

die Temperatur beeinflusst. Die Partikelgröße des Endproduktes nimmt mit steigender Tropfengröße des Sprays und Konzentration der Speise zu (Elversson *et al.*, 2003).

Nach der Zerstäubung müssen die Teilchen trocken und nicht klebend sein, bevor sie mit der Oberfläche des Sprühtrockners in Kontakt kommen. Andernfalls „backen“ sie an der Oberfläche an und verringern die Ausbeute. Aus diesem Grund muss die Tropfengröße der für den Trocknungsprozess zur Verfügung stehenden Wegstrecke und damit der Turmgeometrie angepasst werden. Außerdem muss über Kontrolle der Luftmengen an der Sprühhvorrichtung die Breite des Sprays kontrolliert werden. Eine Steigerung der Partikelgröße des Endproduktes kann den Wechsel auf eine größer dimensionierte Anlage notwendig werden lassen. Die getrockneten Partikel folgen dem Luftstrom, werden durch einen Zyklon abgeschieden und in einem Produktbehälter gesammelt. Kleine Partikel, die aufgrund ihres aerodynamischen Verhaltens über den Zyklon nicht abgeschieden werden können, folgen weiter dem Luftstrom und werden grundsätzlich in einem endständigen Abluftfilter aufgefangen.

Sprühgetrocknete Produkte besitzen viele Vorteile. Aufgrund der kurzen Kontaktzeit zwischen Speise und heißer Trocknungsluft ist das Verfahren generell für viele temperaturempfindliche Produkte geeignet, wie z.B. Proteine und Hormone. Daneben verfügen die Pulver aufgrund ihres amorphen Zustandes über gute Lösungs- und Komprimierungseigenschaften. Dies wird einerseits für die Herstellung schnelllöslicher Produkte und andererseits für einen Teil der in der Tablettierung eingesetzten Arznei- und Hilfsstoffe genutzt, zumal aufgrund der runden Partikelform im Allgemeinen eine gute Fließfähigkeit vorliegt. Jedoch birgt der metastabile amorphe Zustand der meisten sprühgetrockneten Stoffe ein Stabilitätsrisiko. Als weiteren Vorteil, im Gegensatz zu einer trockenen Mischung unterschiedlicher Substanzen, trocknen in der Sprühtrocknung verschiedene Stoffe gemeinsam innerhalb eines Tropfens, wodurch eine Entmischung der Komponenten verhindert werden kann. Dies gilt insbesondere bei niedrig dosierten Wirkstoffen. Während des Trocknungsprozesses kristallisiert der Feststoff an der Oberfläche eines zerstäubten Tropfens abhängig von den Speiseeigenschaften und den Trocknungsbedingungen aus und beeinflusst damit die Struktur der Oberfläche. Über Änderung dieser Prozessparameter besteht die Möglichkeit das Kristallisationsverhalten zu beeinflussen und damit die Oberflächen sprühgetrockneter Partikel zu modifizieren. Da Mannitol eine interessante Alternative zu Lactose als Träger für trägerbasierte Pulverinhalate darstellt, wurde in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeit der gezielten Einflussnahme auf die Oberflächentopographie durch Variation der Prozessparameter auf sprühgetrocknete Mannitolpartikel untersucht. Hierfür wurde ein nach dem Gleichstromverfahren funktionierender Sprühtrockner mit Zentrifugalzerstäuber verwendet (s. Kap. 6.2.1), und bei ansonsten unveränderten Prozessparametern die Auslasstemperatur, Speisetemperatur (RT = Raumtemperatur) und Speisekonzentration sowie der Lösungszustand durch Versprühen einer Lösung einerseits und einer Suspension andererseits variiert (s. Tab. 2.1)

**Tab. 2.1:** Lösungszustand der versprühten Speise und Werte der variierten Prozessparameter sprühgetrockneter Mannitolprodukte; miteinander verglichene Mannitolprodukte dieser Arbeit mit Änderung einer Einflussgröße sind grau hinterlegt (RT = Raumtemperatur)

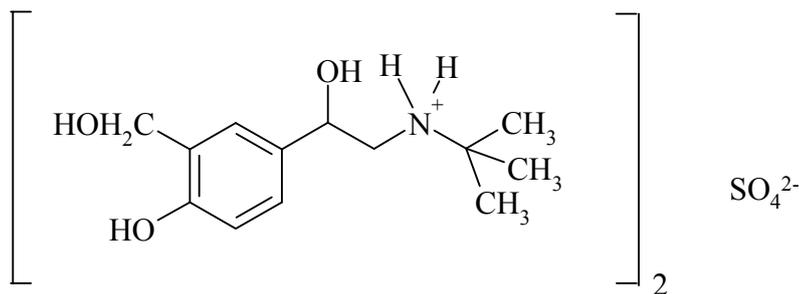
Sprühgetrocknetes Mannitolprodukt												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Speisekonzentration / %	10	15	15	15	15	15	15	15	15	15	24	24
Speisetemperatur / °C	40	RT	40	40	40	40	40	40	40	60	40	RT
Auslasstemperatur / °C	90	90	60	90	100	110	120	130	140	90	90	90
L = Lösung S = Suspension	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	S

Aufgrund der im weiteren Verlauf dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse wurden weitere Chargen mit einer Auslasstemperatur von 60 °C, 90 °C und 120 °C aus einer 15%igen Mannitollösung und einer Speisetemperatur von Raumtemperatur sprühgetrocknet. Entsprechend ihrer Auslasstemperatur werden sie im Folgenden als Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C bezeichnet.

**Tab. 2.2:** Prozessparameter sprühgetrockneter Mannitolprodukte mit einer Auslasstemperatur von 60 °C (Mannitol 60 °C), 90 °C (Mannitol 90 °C) und 120 °C (Mannitol 120 °C) aus einer 15%igen Mannitollösung und einer Speisetemperatur von Raumtemperatur

	Mannitol 60 °C	Mannitol 90 °C	Mannitol 120 °C
Speisekonzentration / %	15	15	15
Speisetemperatur / °C	RT	RT	RT
Auslasstemperatur / °C	60	90	120

## 2.6 Arzneistoff der interaktiven Mischungen



**Abb. 2.5:** Strukturformel von Salbutamolsulfat

In dieser Arbeit wurde das im Europäischen Arzneibuch monographierte Salbutamolsulfat (Ph.Eur., 2005g) als arzneilich wirksamer Bestandteil der untersuchten interaktiven Mischungen gewählt, im Folgenden auch als Modellarzneistoff bezeichnet. Das (fast) weiße, kristalline Pulver mit einer relativen Molekülmasse von 576,7 ist im Gegensatz zu seiner freien Base Salbutamol in Wasser leicht löslich. Es besitzt eine Phenylethylamin-Grundstruktur und gehört zu den kurzwirksamen, direkt wirkenden  $\beta_2$ -Sympathomimetika. Durch die Substituenten am Stickstoff wird die Wirkung auf  $\beta_1$ -Rezeptoren weitgehend zurückgedrängt (Auterhoff *et al.*, 2008) und damit die Affinität zu  $\beta_2$ -Rezeptoren erhöht (Kuschinsky *et al.*, 1999). Die Ringsubstitution entspricht nicht den Katecholaminen, dadurch wird ein Angriff der Katechol-O-methyltransferase verhindert und die Wirkdauer verlängert (Auterhoff *et al.*, 2008).

Über die höhere Affinität zu  $\beta_2$ -Rezeptoren entspannt Salbutamolsulfat die glatte Muskulatur der Bronchialmuskulatur und führt so zu einer Bronchialerweiterung. Zusätzlich verbessert es die mukoziliäre Clearance und hemmt die Freisetzung bronchokonstriktorisch wirkender Mediatoren. Aus diesen Gründen wird es in der Therapie akuter und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankungen einerseits mittels Dosieraerosolen und Trockenpulverinhalatoren inhalativ und andererseits oral oder parenteral eingesetzt. Da  $\beta_2$ -Rezeptoren ebenfalls am Uterus lokalisiert sind, können durch den Einsatz von Salbutamolsulfat aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung vorzeitige Wehen unterdrückt werden (Tokolyse). Aufgrund der schnellen Wirkungsentfaltung gehören inhalativ verabreichte  $\beta_2$ -Sympathomimetika im Falle eines akuten Asthmaanfalls zu den Mitteln der ersten Wahl.

## 2.7 Herstellung interaktiver Mischungen

Die Lungengängigkeit des Arzneistoffes von Trockenpulver-Inhalativa ist abhängig von seinem aerodynamischen Durchmesser (s. Kap. 2.3). Dieser sollte zwischen 0,5  $\mu\text{m}$  und 5  $\mu\text{m}$  betragen und bedingt damit einen kleinen geometrischen Partikeldurchmesser, der zu Kohäsivität, schlechtem Fließverhalten und dadurch zu einer unzureichenden Dosierung führt (s. Folgekap. 2.8.2.9).

Für eine Verbesserung der Dosierbarkeit werden üblicherweise interaktive Mischungen eingesetzt (s. Kap. 1). Die in dieser Arbeit verwendeten binären interaktiven Mischungen, bestehend aus Salbutamolsulfat und den bei unterschiedlichen Prozessparametern sprühgetrockneten Mannitolprodukten, wurden in einem Turbula®-Freifallmischer gemischt und anschließend hinsichtlich ihrer Mischungsgüte untersucht (s. Kap. 6.2.3 und Kap. 6.2.4).

## 2.8 Charakterisierung

### 2.8.1 Arzneistoff

#### 2.8.1.1 Partikeloberfläche und –form

Die Partikeloberfläche und –form der Formulierungsbestandteile beeinflussen die Eigenschaften der interaktiven Mischungen wie z.B. die Dosierbarkeit oder die Adhäsion des Arzneistoffes auf den Trägerpartikeln. Als bildgebendes Verfahren bietet die Rasterelektronenmikroskopie (REM) die erforderlichen Vergrößerungsmöglichkeiten für eine gute Darstellung der Partikelmorphologie. Mit einem Rasterelektronenmikroskop wird durch eine Kathode ein Elektronenstrahl im Vakuum erzeugt und aufgrund einer Potentialdifferenz durch Anlegen einer Hochspannung zwischen Anode und Kathode beschleunigt. Der Elektronenstrahl (Primärelektronenstrahl) wird auf die Probe fokussiert und mit ihm die Probenfläche abgerastert. Dabei treten Elektronen (Sekundärelektronen) aus der Probenoberfläche heraus (unelastische Wechselwirkung) oder dringen in tiefere Schichten ein und werden am Atomkern ohne Energieverlust elastisch gestreut (Rückstreuelektronen). Für die Oberflächendarstellung werden üblicherweise die Sekundärelektronen detektiert (Heine, 2003). Aufgrund der geringen Wellenlänge des Elektronenstrahls erzielt das Rasterelektronenmikroskop gegenüber einem Lichtmikroskop eine hohe Auflösung. Das Probenmaterial muss für die Messung vakuumstabil, trocken und robust gegenüber dem einwirkenden Primärelektronenstrahl sein. Handelt es sich um nicht leitfähige Substanzen, kann es zu Aufladungseffekten kommen. Bei niedriger Energie des Primärelektronenstrahls werden nur wenige Sekundärelektronen erzeugt und die Probe wird lokal negativ aufgeladen. Bei zu hoher Energie treten zu viele Sekundärelektronen aus der sich lokal positiv aufladenden Probe aus. Unabhängig vom Vorzeichen der Aufladung kommt es zu einer Ablenkung der Primärstrahlelektronen als auch der Sekundärelektronen. Zur Vermeidung dieser Aufladungseffekte kann die Leitfähigkeit der Probe durch Aufdampfen (Besputterung) einer dünnen Metallschicht erhöht werden. Zum Erhalt der Oberflächentopographie sollte die Schichtdicke sehr dünn sein.

Eine weitere Möglichkeit Aufladungseffekte zu vermeiden, ist die Gleichgewichtsherstellung zwischen ein- und ausgestrahlten Elektronen durch das Herabsetzen der Beschleunigungsspannung. Dies kann durch einen Austausch einer klassischen, z.B. Wolfram-Kathode, mit einer Feldemissionskathode erfolgen. Allerdings steigt damit der Aufwand der Vakuumbedingungen stark an, und zwar von einigen  $10^{-3}$  Pa auf bis zu  $10^{-7}$  Pa (Wetzig, 2000). Eine Feldemissionskathode besitzt einen Primärelektronenstrahl hoher Elektronendichte mit

kleinerem Querschnitt. Dies verbessert die Auflösung, und niedrige Beschleunigungsspannungen gegenüber den klassischen Kathoden sind möglich. Die REM-Aufnahmen des Arzneistoffes erfolgten an unbesputterten Proben mittels eines mit einer Feldemissionskathode ausgestatteten Rasterelektronenmikroskops (s. Kap. 4.1.1).

### 2.8.1.2 Partikelgröße und -größenverteilung

Zur Bestimmung der Partikelgröße ist eine Reihe von verschiedenen Verfahren gebräuchlich. Mit der Siebanalyse, der Bildanalyse und der Laserdiffraktometrie seien die gängigsten genannt.

Aufgrund der limitierten Anzahl einzusetzender Siebe bei der Siebanalyse erhält man eine begrenzte Anzahl von Kornklassen bei hohem Materialverbrauch und hohem manuellem Aufwand, besonders durch Vorbereitung und Reinigung. Bei der Bildanalyse handelt es sich um ein ungleich aufwendigeres Verfahren. Die Einzelpartikel müssen gut differenzierbar sein und durch eine geeignete Probenpräparation, ohne sich gegenseitig zu verdecken, vereinzelt vorliegen (Tscheuschner, 2004). Des Weiteren muss eine ausreichend hohe Partikelanzahl ausgewertet werden. Je mehr Partikel ausgewertet werden, desto repräsentativer ist das Ergebnis. Aufgrund von Agglomeratbildung sind beide Messtechniken für kohäsive Pulver nicht geeignet und Partikel kleiner  $63\ \mu\text{m}$  können in aller Regel nicht mehr trocken vermessen werden (Stiess und Ripperger, 2008). Zusätzlich kann es bei der Siebanalyse zu statischen Aufladungen kommen.

Die Laserdiffraktometrie deckt mit ihrem großen Messbereich auch Partikelgrößen im oberen Nanometerbereich ab (abhängig von der Wellenlänge des verwendeten Laserstrahls und der Auswertung nach Fraunhofer oder Mie) und ist wenig zeitaufwendig. Aufgrund der zu erwartenden geringen Partikelgröße des mikronisierten Wirkstoffes wurden die Untersuchungen der Partikelgrößenverteilung mithilfe der Laserdiffraktometrie durchgeführt (Mitchell *et al.*, 2006). Das trockene Pulver wurde mittels Druckluft dispergiert und in die Messzone gefördert. Die Messung beruht auf Interaktionen zwischen Partikeln und dem monochromatischen Licht eines Lasers. Trifft Licht auf ein Partikel, kann es zu Absorption, Brechung, Reflexion und Beugung kommen. Für die Laserdiffraktometrie wird nur die Beugung genutzt. Dabei erzeugen kleine Partikel größere Beugungswinkel, große Partikel verhalten sich umgekehrt. Die Beugungsringe werden detektiert und mittels Software unter Einbeziehung der jeweiligen Lichtintensität ausgewertet. Da in einem Kollektiv in der Regel unterschiedliche Partikelgrößen vorliegen, kommt es zu einer Überlagerung verschiedener Beugungsmuster. Die Software berechnet Interferenzmuster für verschiedene Partikelgrößenverteilungen und optimiert diese, bis das berechnete Interferenzmuster dem tatsächlich gemessenen Interferenzmuster bestmöglich entspricht. Ausgegangen wird in der Berechnung von einer sphärischen Form der Teilchen, je weiter die Form davon abweicht, desto größer ist der Fehler.

Es stehen mit der Fraunhofer- und der Mie-Theorie zwei Auswertungsvarianten zur Verfügung. Die Fraunhofer-Theorie wurde in dieser Arbeit verwendet und geht von lichtundurchlässigen

Partikeln mit einem Partikeldurchmesser deutlich größer als die Wellenlänge des Lichtes aus. Die Mie-Theorie berücksichtigt neben der Beugung die Vorgänge der Absorption, Brechung und Reflexion. Für eine sinnvolle Anwendung müssen somit Brechungs- und Absorptionsindex bekannt sein. Die Messergebnisse werden als Verteilungssummenkurve der Volumenverteilung dargestellt. Die Angabe der 10 %- und 90 %-Quantile  $d_{10}$  und  $d_{90}$  als Streumaß neben dem Median  $d_{50}$  als Lagemaß sowie die relative Spannweite  $SW$  (s. Gl. 2.1) ermöglichen Aussagen über die Lage und Breite der Partikelgrößenverteilung.

$$SW = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}} \quad \text{Gl. 2.1}$$

## 2.8.2 Trägermaterial

### 2.8.2.1 Partikeloberfläche, -form und -aufbau

Die Bewertung von Partikeloberfläche, -form und -aufbau des Trägermaterials erfolgte wie beim Arzneistoff beschrieben anhand von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (s. Kap. 2.8.1.1). Die REM-Darstellungen von den in dieser Arbeit für die Bestimmung der Härte verwendeten Lactose- und Mannitoleinkristallen wurden mit Gold besputterten Proben aufgenommen (s. Abb. 4.47). Alle weiteren REM-Aufnahmen für die Beurteilung von Partikeloberflächen und -form (s. Kap. 4.2.2 , Kap. 4.3.3.1 und Kap. 4.4.2) sowie des Trägermaterialquerschnitts für die Betrachtung des Partikelbaus (s. Kap. 4.2.3.) erfolgten unter Verwendung eines Rasterelektronenmikroskops mit Feldemissionskathode und Verzicht auf eine Besputterung.

### 2.8.2.2 Partikelgröße und -größenverteilung

Die Ermittlung der Partikelgröße des Trägermaterials erfolgte analog der des Arzneistoffes mittels Laserdiffraktometrie (s. Kap. 2.8.1.2).

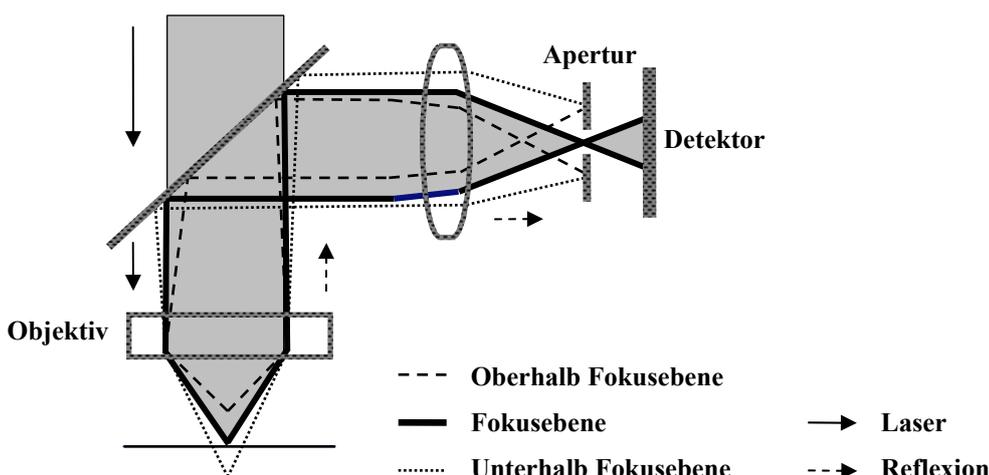
### 2.8.2.3 Simulation Oberflächenkristallisation

Durch die Kombination eines temperierbaren Heiztisches mit einem Lichtmikroskop können wärmeabhängige Prozesse mikroskopisch beobachtet werden, wie z.B. Schmelzverhalten, Kristallumwandlungen oder Zersetzungsprozesse. Die Probe wird auf einem Objektträger in einen beweglichen Rahmen des Heiztisches eingespannt und das Probenverhalten in Abhängigkeit von einem Temperaturprogramm beobachtet. In dieser Arbeit wurde der Versuchsaufbau für das Verständnis der ablaufenden Kristallisationsprozesse der sprühgetrockneten Tropfen genutzt. Tropfen einer Mannitollösung wurden bei verschiedenen Temperaturen des Heiztisches getrocknet und damit die Oberflächenkristallisation des Sprühtrocknungsprozesses verschiedener Auslasstemperaturen nachgestellt.

### 2.8.2.4 Oberflächenrauheit

Die Rauheit beschreibt die Unebenheit von Oberflächen und wird üblicherweise mit den Rauheitskennwerten  $R_a$  [ $\mu\text{m}$ ] und  $R_z$  [ $\mu\text{m}$ ] spezifiziert (Albers *et al.*, 2008; Denk, 2008). Die Bestimmung dieser Rauheitskennwerte kann entweder im Rahmen normierter taktiler Methoden (Deutsches Institut für Normung, 1998b), des Tastschnittverfahrens, erfolgen oder bildanalytisch, hierzu liegen noch keine Normen vor.

Bei der Verwendung von Tastschnittgeräten gleiten Diamantspitzen in eine Richtung über die Oberfläche. Aus der Lageänderung der Tastspitze erhält man ein zweidimensionales Profil. Dabei bleiben Oberflächenänderungen außerhalb des linearen Messverlaufs unerfasst. Durch die mechanische Abtastung kann es zu plastischen und elastischen Oberflächenverformungen kommen, was zu verfälschten und nicht reproduzierbaren Messergebnissen führt. Zusätzlich können kleinere Strukturen mit Krümmungsradien unter denen der Tastspitze nicht erfasst werden. Um dies zu vermeiden, wird in dieser Arbeit ein bildanalytisches Verfahren verwendet, und die Oberflächenrauheit mittels dreidimensionaler quantitativer Oberflächenanalyse durch ein konfokales Laser-Mikroskop bestimmt. Dieses geht auf das von Marvin Minsky entwickelte und 1961 patentierte „zweifach fokussierende Objekt-Raster-Mikroskop“ zurück. Gängig wird das Verfahren z.B. in den Materialwissenschaften, der Halbleiter- oder auch Papierindustrie eingesetzt. Neben Flächen ist es auch möglich, runde Partikel zu erfassen. Der messbare Bereich ist durch die maximal erfassbare Krümmung der Kugel limitiert. Das verwendete konfokale Laser-Mikroskop nutzt als Lichtquelle einen Laser mit einer Wellenlänge von 408 nm. Anders als z.B. bei Auflichtmikroskopen wird hier nicht das gesamte Partikel mit einer Kamera aufgenommen, sondern jedes Pixel im Bildstapel wird mittels eines Photomultipliers detektiert. Dies und eine Apertur (s. Abb. 2.6) verhindern, dass nicht im Fokus des Objektivs von der Probe reflektierte Strahlen als Streulicht zum Detektor gelangen und damit verbundene Unschärfen im Bild verursachen.



**Abb. 2.6:** Schematischer Aufbau eines konfokalen Laser-Mikroskops

Durch Abrastern der Messpunkte mit dem Laser entstehen wie nachfolgend beschrieben Intensitätsbilder der Probe der verschiedenen räumlichen Ebenen. Die Information in Raumrichtung erhält man über Objektivbewegungen in z-Richtung. Somit wird die Intensität jedes Pixels vielfach auf verschiedenen Ebenen registriert. Zeichnet man für jedes Pixel ein Diagramm z-Position gegen die Intensität am Detektor, so ergibt sich für jeden Punkt ein Intensitätsverlauf in Form einer Gaußkurve. Für die Berechnung der Rauheit wird nur der maximal reflektierende Punkt (Punkt der Partikeloberfläche) benötigt. Dieser kann als Maximum der Gauß-Verteilung berechnet werden. Die resultierenden Ebenenintensitätsbilder können im Anschluss zu einem Bild der maximalen Intensitäten zusammengesetzt werden. Um aus den ermittelten Profilen Rauheitsparameter getrennt von der Welligkeit ableiten zu können, wird das Profil gefiltert (s. Kap. 6.2.9). Bei sphärischen Partikeln stellt die Kugelkrümmung die Welligkeit und die Oberflächenstrukturierung die Rauheit dar. Welligkeit betrifft den langwelligen und periodisch auftretenden Anteil der Oberflächenunregelmäßigkeit. Die Rauheit unterliegt demgegenüber einer zufälligen Verteilung mit kleineren Wellenlängen und führt zu einer zusätzlichen Streuung des reflektierten Lichtes. Nach dieser Filterung kann die Rauheit der Oberfläche dreidimensional dargestellt werden (s. Abb. 4.14). Im Falle der Kugel ist anhand der Darstellungen ein rundes Areal zu erkennen, begrenzt durch hohe Peaks. Das runde Areal stellt den für das Objektiv erfassbaren Bereich der Kugeloberfläche (nicht die gesamte obere Kugelhälfte) dar und beinhaltet das Messfeld. Außerhalb des Krümmungsradius des Partikels, damit außerhalb des Erfassungsbereichs des Objektivs, können keine Intensitäten ermittelt werden. Jedoch wird auch hier im Rahmen der Datenauswertungsroutine das Intensitätsmaximum gesucht. Somit stellen die auffälligen Randbereiche Artefakte unterhalb der Rauschschwelle des Detektors dar.

Aufgrund des nicht normierten bildanalytischen dreidimensionalen Verfahrens wird dem Rauheitsparameter  $R_a$  der Buchstabe S vorangestellt. Die Vergleichbarkeit der Messergebnisse wird durch den identischen Messvorgang und die Datenauswertung sichergestellt. Innerhalb der klassischen taktilen Verfahren stellt der Rauheitsparameter  $R_a$  den arithmetischen Mittelwert der Beträge der Abweichungen von der Mittellinie innerhalb der Einzelmessstrecke dar (Albers *et al.*, 2008). Aufgrund des Vorteils des bildgebenden Verfahrens nicht nur eine Einzelmessstrecke sondern eine Gesamtfläche zu erfassen, wird der arithmetische Mittenrauwert  $SR_a$  als der arithmetische Mittelwert der Beträge aller Profilwerte innerhalb des Messfeldes einer Fläche angegeben. Analog dem Rauheitsparameter  $R_z$  der taktilen Methoden repräsentiert die gemittelte Rautiefe  $SR_z$  die größte Höhendifferenz des Profils. Liegen Löcher in der Partikeloberfläche vor, wechselwirkt der Laserstrahl erst unterhalb der Partikeloberfläche. Es werden sehr große Oberflächenunregelmäßigkeiten detektiert und der Rauheit zugesprochen. Um eine zu starke Gewichtung dieses Effekts zu vermeiden, wird bei einer porigen Oberfläche die Rauheit nicht mit  $SR_z$ - sondern mit  $SR_a$ -Werten angegeben.

### 2.8.2.5 Spezifische Oberfläche

Eine geänderte Oberflächentopographie von Partikeln führt zu einer Änderung der spezifischen Oberfläche. Unter der spezifischen Oberfläche versteht man die auf die Masse bezogene äußere Oberfläche eines Stoffes einschließlich aller zugänglichen Poren. Eine weit verbreitete und normierte Bestimmungsmethode ist die Ermittlung der erforderlichen Adsorbat-Monoschicht zur Bedeckung der Oberfläche (Deutsches Institut für Normung, 2003b; Waschek, 1992). Sie wird errechnet anhand der Adsorptionsisothermen über die Brunauer-Emmett-Teller (BET)-Gleichung. Eine Adsorptionsisotherme beschreibt das Verhältnis zwischen adsorbierter Gasmenge und Gleichgewichtsdampfdruck des Gases bei konstanter Temperatur. Dabei hängt der Belegungsgrad der Oberfläche mit Sorptiv von dem Gleichgewicht zwischen Adsorption und Desorption ab. Dieses Gleichgewicht wiederum ist abhängig vom Druck bzw. der Konzentration des Adsorptivs und der Temperatur.

Für die Messung sollte eine Probenpräparation mit vollständiger Entfernung der Fremdmoleküle von der Oberfläche aber ohne irreversible Veränderungen der Oberfläche selbst erfolgen, z.B. über Entgasung. Sie muss für jeden Stoff individuell angepasst werden (Urbanetz und Vrede, 2004). Vor der Aufzeichnung der Adsorptionsisothermen wird das Totvolumen bestimmt. Hierfür wird üblicherweise Helium unter der Annahme verwendet, dass es vom Feststoff nicht adsorbiert wird. Die Messung selbst erfolgt durch Stickstoff bei dessen Siedetemperatur von 77 K. Bei dieser Temperatur ist die Schwingung der Gasmoleküle gering und es kann mehr Stickstoff adsorbiert werden als bei höherer Temperatur. In einem separaten Gefäß wird während der Untersuchung der Sättigungsdampfdruck  $p_0$  gemessen. In dem Probengefäß werden zehn Relativdrücke  $p/p_0$  im Gültigkeitsbereich der BET-Theorie von 0,05 bis 0,30 eingestellt. Nach der Gleichgewichtseinstellung wird die adsorbierte Stickstoffmenge ermittelt und gegen den Relativdruck als Adsorptionsisotherme aufgetragen.

Die Auswertung erfolgt entsprechend DIN-Norm anhand der BET-Gleichung (s. Gl. 2.2) unter Verwendung des adsorbierten Gasvolumens  $V$  bei einem Druck  $p$ , dem Volumen einer monomolekularen Schicht  $V_m$  sowie des BET-Kennwertes  $C$ . Wird dieser Zusammenhang als Funktion von  $p/p_0$  in Form einer Geradengleichung dargestellt, erhält man den Achsenabschnitt  $b$  und die Steigung  $m$ , aus denen rechnerisch  $V_m$  bezogen auf die Einwaage (in mol/g) bestimmt wird (s. Gl. 2.3).

$$\frac{p}{V(p_0 - p)} = \frac{1}{V_M \cdot C} + \frac{(C - 1) \cdot p}{V_M \cdot C \cdot p_0} \quad \text{Gl. 2.2}$$

$$y = b + m \cdot \frac{p}{p_0} \quad \text{Gl. 2.3}$$

Die spezifische Oberfläche  $A_S$  resultiert dann aus dem Produkt von  $V_m$ , der Avogadro-Konstante  $N_A$  und dem mittleren Platzbedarf des Adsorptivmoleküls  $A_m$ , dieser beträgt  $0,162 \text{ nm}^2$  für Stickstoff bei  $77 \text{ K}$  (s. Gl. 2.4).

$$A_S = N_A \cdot A_m \cdot V_m \quad \text{Gl. 2.4}$$

### 2.8.2.6 Porenverteilung

Die Porosität ist definiert als der Gasanteil (Hohlraumvolumen) am Gesamtvolumen. Die Poren werden nach IUPAC in Mikroporen (kleiner  $2 \text{ nm}$ ), Mesoporen (zwischen  $2 \text{ nm}$  und  $50 \text{ nm}$ ) und Makroporen (größer als  $50 \text{ nm}$ ) unterteilt. Verschiedene Messtechniken lassen auf die Porosität in Festkörpern schließen. Dazu gehören z.B. die Gasadsorption, Dichtemessung und Röntgentomographie sowie die Quecksilber-Porosimetrie.

Mit der Gasadsorption (s. Kap. 2.8.2.5) werden für das Messgas zugängliche Hohlraumvolumina bestimmt. Für den Bereich der Mesoporen wird das Volumen des flüssigen Kondensats (Stickstoff) in Poren abhängig vom Relativdruck des gasförmigen Sorptivs über der Feststoffprobe bei konstanter Temperatur bestimmt (Deutsches Institut für Normung, 1998a). Das Mikroporenvolumen kann entweder über einen Vergleich der Gasadsorptions-Isothermen von Probe und Referenzisotherme unporösen Materials mit einer Oberfläche ähnlicher chemischer Struktur oder aufgrund verschiedener Auswertungsvarianten rechnerisch anhand von Messdaten erfolgen (Deutsches Institut für Normung, 2001). Allerdings ist der Messbereich für Porenweiten größer  $50 \text{ nm}$  eingeschränkt, das bedeutet Makroporen können nicht erfasst werden.

Mit Hilfe der Dichtebestimmung (s. Folgekap. 2.8.2.7) kann die Partikeldichte eines Stoffes bestimmt werden. Werden alle Hohlräume des Feststoffes von dem Messgas erreicht, entspricht die Partikeldichte der wahren Dichte. Ansonsten können über Mikronisierung des Feststoffes geschlossene Poren dem Messgas zugänglich gemacht werden und im Anschluss die wahre Dichte analysiert werden. Die Ermittlung der Partikelporosität  $\varepsilon_P$  erfolgt nach Gl. 2.5 über die Partikeldichte  $\rho_{\text{Partikel}}$  und die wahre Dichte  $\rho_{\text{Wahr}}$  (Bathen und Breitbach, 2008). Aus der Schüttdichte und der wahren Dichte lässt sich die Zwischenraumporosität  $\varepsilon_Z$  als Volumenanteil der Partikelzwischenräume berechnen (s. Gl. 2.6).

$$\varepsilon_P = \left( 1 - \frac{\rho_{\text{Partikel}}}{\rho_{\text{Wahr}}} \right) \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 2.5}$$

$$\varepsilon_Z = \left( 1 - \frac{\rho_{\text{Schütt}}}{\rho_{\text{Wahr}}} \right) \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 2.6}$$

Die Röntgentomographie ist ein bildgebendes Verfahren. Es werden Querschnittsbilder (Tomogramme) der Probe erzeugt und durch das anschließende Zusammensetzen der Tomogramme

dann die komplette dreidimensionale Struktur erzeugt. Aufgrund des hohen apparativen und zeitlichen Aufwandes ist die Methode kein Routineverfahren.

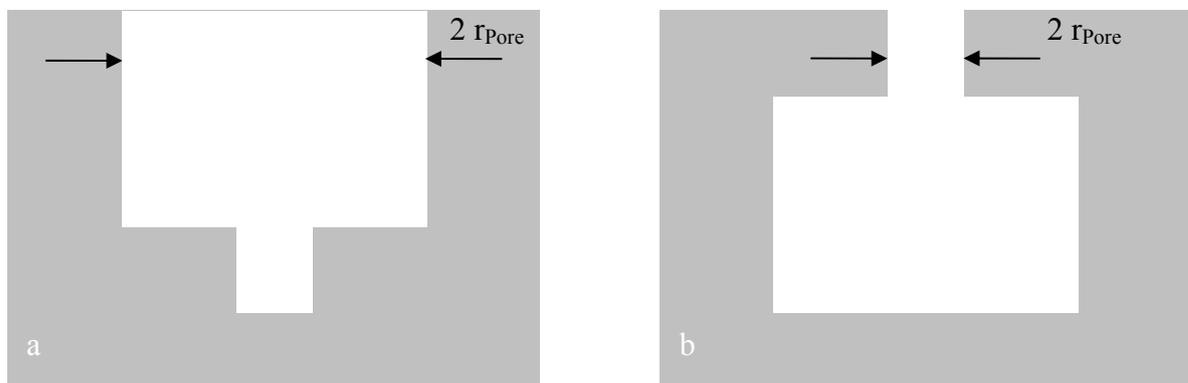
Die von Ritter und Drake (Ritter und Drake, 1945) entwickelte Quecksilber-Pososimetrie ist die gebräuchlichste Methode zur Bestimmung der Porosität, auch aufgrund eines großen Messbereichs von mittleren Porenradien kleiner 10 nm bis ungefähr 100  $\mu\text{m}$  bei 400 MPa-Geräten. Diese Methode beruht auf der Messung eines in einen porösen Feststoff intrudierten Quecksilbervolumens (Deutsches Institut für Normung, 1993). Das verwendete Quecksilber benetzt aufgrund seiner hohen Oberflächenspannung die meisten Proben sehr schlecht (Kontaktwinkel ist deutlich größer als  $90^\circ$ ), daher ist ein äußerer Druck für die Intrusion in Poren kleiner 100  $\mu\text{m}$  notwendig. Nach Einbringen in das Probengefäß, Dilatometer, wird das Probenmaterial im Vakuum mit Quecksilber überschichtet. Aufgrund anschließender Druckerhöhung innerhalb des Dilatometers dringt das Quecksilber in die Poren ein. Die Füllung der Poren ist abhängig vom angewandten Druck, welcher zur Intrusion in die Poren aufgebracht werden muss. Je höher der angewandte Druck, desto kleinere Poren können erfasst werden. Anhand der kapazitiven Messung der Längenänderung der Quecksilbersäule erhält man in Abhängigkeit vom Druck die Porenverteilung. Der anzuwendende Druck ist umgekehrt proportional zum kreisförmigen Porenquerschnitt. Der Zusammenhang ist durch die Washburn- Gleichung (Washburn, 1921) gegeben (s. Gl. 2.7). Sie leitet sich ab aus dem Kräftegleichgewicht des äußeren angewandten Druckes auf die Kontaktfläche und der Kraft des aus der Pore herausgedrückten Quecksilbers aufgrund der schlechten Benetzbarkeit. Der Porenradius  $r_{\text{Pore}}$  wird berechnet über die Oberflächenspannung des Quecksilbers  $\sigma_{\text{Hg}}$  (ca. 480 mN/m), den Kontaktwinkel zwischen Quecksilber und Feststoff  $\theta_K$  und dem angewandten Druck  $p$ .

$$r_{\text{Pore}} = \frac{2 \cdot \sigma_{\text{Hg}} \cdot \cos \theta_K}{p} \quad \text{Gl. 2.7}$$

Die Berechnungen beruhen in der Quecksilber-Pososimetrie aus praktischen Gesichtspunkten auf der Annahme zylindrischer Poren. In der Realität liegen Poren allerdings in vielfältiger Form vor, z.B. aufgrund von Vernetzungen, Einschnürungen oder Erweiterungen. Dann bestimmt der das Gesamtsystem begrenzende geringste Porendurchmesser den anzuwendenden Druck. Das intrudierte Volumen wird dann dieser Porengröße zugesprochen. Liegt z.B. eine sich verengende Pore vor, dringt das Quecksilber zuerst in den breiten Teil ein, um dann bei weiterer Druckerhöhung ebenfalls den engen Teil auszufüllen (s. Abb. 2.7 a). Bei Druckabnahme erfolgt der Prozess umgekehrt.

Liegt demgegenüber eine sich erweiternde Pore vor, wird erst bei ausreichendem Druck der enge Porenhals und dann sofort der sich anschließende Porenraum gefüllt (s. Abb. 2.7 b). Wird im Messverlauf nun der Druck wieder gesenkt, zieht sich das Quecksilber aus dem Porenhals der sich erweiternden Pore zurück. Bei weiterer Druckabsenkung bleibt jedoch häufig der Innenraum der Pore gefüllt, da der Druck für das Passieren des Quecksilbers durch den engen Hals nicht mehr

ausreicht. Somit wird insgesamt bei einer solchen „Tintenfass-Pore“ in der Regel der Porenhalsradius bestimmt. Für die Bewertung der Porosimetriedaten ist daher die parallele (elektronen-) mikroskopische Begutachtung des Probenmaterials sinnvoll, um eine Fehlzuordnung der Porenradien zu vermeiden (Dullien und Dhawan, 1974; Dullien und Dhawan, 1975).



**Abb. 2.7:** Schematische Darstellung einer sich verengenden Pore (a) und einer sich erweiternden „Tintenfass-Pore“ (b)

Aus dem schrittweise stattfindenden Druckaufbau und dem anschließenden –abbau resultieren Intrusions- und Extrusionskurven als Summenkurven. Aus ihrer ersten Ableitung ergibt sich die Verteilungsfunktion einer Porenraumgröße.

Bei Schüttgütern wird in interpartikuläre (Zwischenraumporosität) und intrapartikuläre Poren (Partikelporosität) unterschieden. Beide Poren werden durch Quecksilberporosimetrie erfasst. Die Zwischenraumporosität variiert je nach Verdichtungsgrad des Pulvers, während die Partikelporosität intakter Partikel sich konstant verhält. Die Berechnung der Porosität erfolgt über die Schüttdichte  $\rho_{\text{Schütt}}$  sowie das kumulierte Quecksilbervolumen  $V_{\text{Hg}}$  (s. Gl. 2.8).

$$\text{Porosität} = \frac{\rho_{\text{Schütt}} \cdot V_{\text{Hg}}}{10} \quad \text{Gl. 2.8}$$

### 2.8.2.7 Pulverdichte

Die Dichte ist definiert als der Quotient aus Masse und Volumen eines Stoffes bzw. Körpers (Deutsches Institut für Normung, 1994). Es existieren verschiedene Verfahren für die Dichtebestimmung. Gebräuchlich sind Pyknometer, Aräometer und hydrostatische Waagen. Je nach Erscheinungsbild der Probe werden unterschiedliche Dichten definiert. Die wahre Dichte  $\rho_{\text{Wahr}}$  basiert auf dem stofflichen Teil eines Körpers, d.h. dem Feststoffvolumen ohne Porenvolumina. Die Partikeldichte  $\rho_{\text{Partikel}}$ , berücksichtigt die nichtzugänglichen Porenräume.

Für die drei bei Raumtemperatur stabilen Formen des Mannitols betragen die wahren Dichten für Modifikation I  $1,490 \text{ g/cm}^3$ , für Modifikation II  $1,468 \text{ g/cm}^3$  und für Modifikation III  $1,501 \text{ g/cm}^3$  (Burger *et al.*, 2000). Die Dichte des sprühgetrockneten Materials wurde in dieser Arbeit mit einem Gaspyknometer ermittelt. Hierbei wird die Volumenverdrängung einer Probe in einer gasgefüllten Kammer gemessen. Helium wird unter der Annahme verwendet, nicht zu adsorbieren. Es dringt grundsätzlich in alle zugänglichen Poren größer  $0,1 \text{ nm}$  ein (Ph.Eur., 2005a). Daher kann für Partikel ohne geschlossene Poren von einer guten Annäherung des Ergebnisses an die wahre Dichte ausgegangen werden. Zur Untersuchung wird die Probe von bekannter Masse und einem Volumen  $V_P$  in die Messkammer mit dem Volumen  $V_K$  eingesetzt und durch Helium mit einem Druck  $p_2$  beaufschlagt. Die Messkammer ist über ein Magnetventil mit einer zweiten Kammer, der Referenzkammer mit dem Volumen  $V_R$  verbunden. Durch Öffnen des Magnetventils verringert sich der Gasdruck  $p_2$  auf den Wert  $p_3$ . Das unbekannte Volumen  $V_P$  lässt sich nun anhand des aufgeführten Zusammenhangs berechnen (s. Gl. 2.9). Dieser Zusammenhang beruht auf dem Boyle-Mariott-Gasgesetz. Es besagt, dass das Produkt aus Gasdruck und Gasvolumen einer definierten Gasmenge idealer Gase bei konstanter Temperatur konstant bleibt. Die Dichte ist der Quotient aus der Masse und dem Volumen  $V_P$  der eingesetzten Probe.

$$V_P = \frac{V_K + V_R}{1 - (p_2 / p_3)} \quad \text{Gl. 2.9}$$

### 2.8.2.8 Scheinbare Dichte und daraus abgeleitete Kenngrößen

Haufwerke werden über die Schütt- und Stampfdichte sowie die daraus abgeleiteten Kenngrößen beschrieben. Die Bulk- oder scheinbare Dichte beschreibt die Dichte eines Haufwerks unter Einbeziehung aller Porenräume in das Volumen. Sie wird unterteilt in Schütt- und Stampfdichte. Die Bulk-Dichten sind ein wichtiges Charakteristikum für die Beurteilung der Volumendosierung z.B. für die Matrizenfüllung einer Tablettiermaschine.

Die Stampfdichte  $\rho_{\text{Stampf}}$  beschreibt die Dichte der Pulverpackung nach deren Verdichtung durch Erschütterungen z.B. durch Transport oder Maschinenvibrationen während des Herstellungsprozesses. Die Schüttdichte ergibt sich aus dem Verhältnis von Einwaage und Schüttvolumen. Im Europäischen Arzneibuch ist das Verfahren für die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichten beschrieben (Ph.Eur., 2005b). Hierbei wird die Schüttdichte über das von einer bekannten Masse eingenommene Volumen nach Einfüllen in einen Messzylinder berechnet. Anschließend wird das Pulver in einem Stampfvolumeter durch Hubbewegungen verdichtet. Das verdichtete Volumen wird abgelesen und mit Bezug auf die Einwaage die Stampfdichte berechnet. Der Quotient aus Stampf- und Schüttdichte heißt Hausner-Faktor. Er ist ein Maß für die Fließfähigkeit eines Pulvers (Grey und Beddow, 1969). Ebenfalls ein Maß für die Fließfähigkeit ist der Carr- oder auch Kompressibilitätsindex (Ph.Eur., 2005b), der ebenfalls über Stampfdichte und Schüttdichte ermittelt wird (s. Gl. 2.10). Gut fließende Pulver ordnen sich in der dichtesten

Kugelpackung an und nehmen ein kleines Schütt- und Stampfvolumen ein (Abdullah und Geldart, 1999). Ein guter Hausner-Faktor z.B. für die Tablettierung aber auch für die Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts volumendosierter Arzneiformen ist kleiner als ca. 1,16 (entsprechend einem Carr-Index von ca. 12 bis 16). Liegt er über ungefähr 1,5 (Carr-Index größer 33), ist die Fließfähigkeit sehr schlecht (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

$$\text{Carr-Index} = \frac{\rho_{\text{Stampf}} - \rho_{\text{Schütt}}}{\rho_{\text{Stampf}}} \cdot 100 \quad \text{Gl. 2.10}$$

### 2.8.2.9 Fließverhalten und Dosierbarkeit

Eine gute Fließfähigkeit ist grundlegend für viele Aspekte der pharmazeutischen Praxis wie z.B. Sieben, Mischen, Granulieren und Abfüllen. Sie ist entscheidend für eine gute Dosierungsgenauigkeit in der Herstellung oder Anwendung volumendosierter Arzneiformen, wozu auch Trockenpulver-Inhalativa gehören (Hickey und Concessio, 1996).

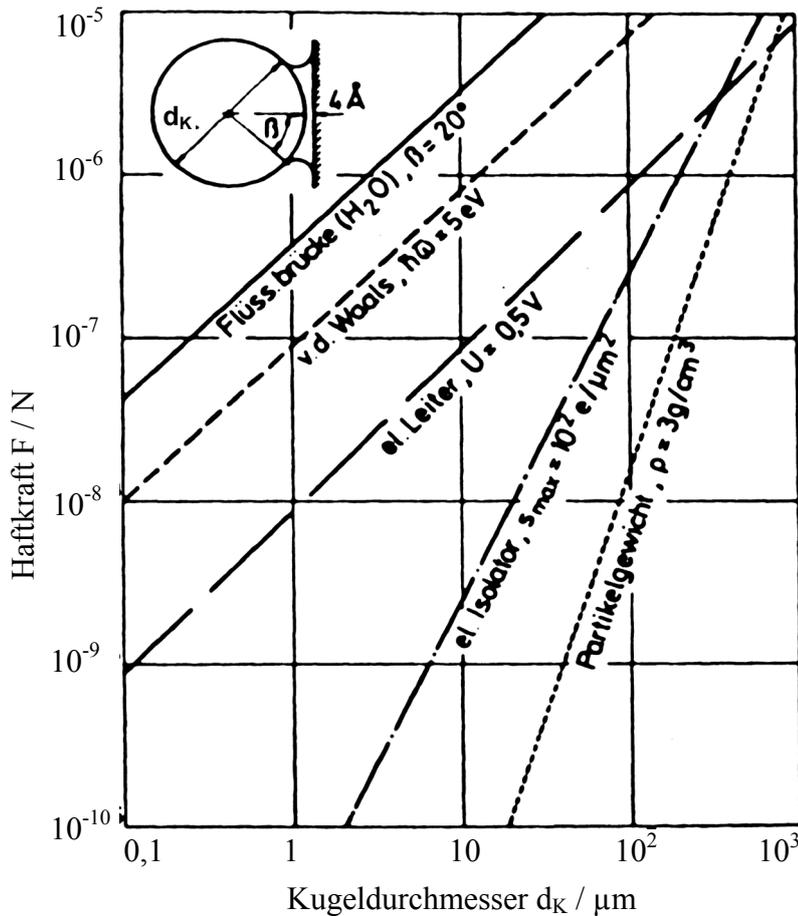
Pulver treten mit verschiedenen Wechselwirkungspartnern in Kontakt. Für die Betrachtung der Haftkräfte wird von folgenden idealisierten Modellsystemen unelastischer Partner ausgegangen. Das System Kugel/Kugel beschreibt den Partikelkontakt untereinander und das System Platte/Kugel den Partikelkontakt mit z.B. einer Behälterwand. Die interpartikulären Haftkräfte hängen ab von der Stärke und Reichweite der Kräfte zwischen den Partnern sowie der Größe der Kontaktfläche.

Haufwerke lassen sich generell einteilen in nicht fließend, kohäsiv und frei fließend (Jenike, 1964). Das Fließverhalten ist abhängig vom Verhältnis der interpartikulären Haftkräfte zur Gravitationskraft. Dabei wird die Gewichtskraft  $G$  eines sphärischen Teilchens mit dem Durchmesser  $d$  und der wahren Dichte  $\rho_{\text{Wahr}}$  durch Gl. 2.11 wiedergegeben.

$$G = \frac{\pi}{6} \cdot \rho_{\text{Wahr}} \cdot g \cdot d^3 \quad \text{Gl. 2.11}$$

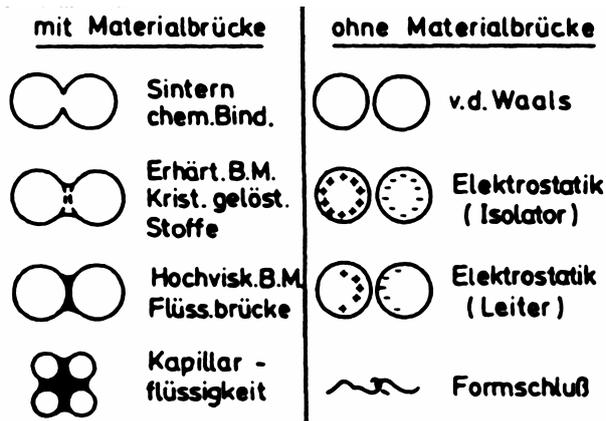
$g = \text{Gravitationskonstante}$

Mit Ausnahme der quadratisch steigenden elektrostatischen Haftkraft, nehmen die Haftkräfte linear bzw. quadratisch mit der Partikelgröße zu (Schwister, 2007), die Gewichtskraft steigt allerdings mit der dritten Potenz des Durchmessers. Sie steigt somit sehr viel stärker und dominiert ab einer bestimmten Partikelgröße (Schulze, 2009). So fließen gröbere trockene Produkte im Allgemeinen gut. Haftkräfte wie van-der-Waals-Wechselwirkungen, Flüssigkeitsbrücken und elektrostatische Wechselwirkungen werden vernachlässigbar gering (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002; Schulze, 2009). Daher ist ein feines Pulver kohäsiv, die Haftkräfte sind stärker und überwiegen die Gewichtskraft (s. Abb. 2.8).



**Abb. 2.8:** Darstellung der verschiedenen Haftkräfte in Abhängigkeit vom Kugeldurchmesser (Kugel-Platte Modell, Kontaktabstand  $a_0 = 0,4 \text{ nm}$ ; Flüssigkeitsbrücke bei vollständiger Benetzung mit Randwinkel  $\delta = 0^\circ$  und Brückenwinkel  $\beta = 20^\circ$ ; elektrischer Isolator mit max. Flächenladung  $\varphi_{\max} = 100 \text{ e}/\mu\text{m}^2$ ; Lifshitz-van-der-Waals-Konstante  $h\omega = 5 \text{ eV}$ , el. Leiter Kontaktpotential  $U = 0,5 \text{ V}$ ) nach Rumpf (Rumpf, 1974)

Zusätzlich beeinflussen weitere Größen die Kohäsivität. Dazu zählen Partikelgrößenverteilung, -form (Danjo *et al.*, 1989; Mullins *et al.*, 1992), -morphologie, chemische Identität (Podczek *et al.*, 1996), Deformation, Kristallinität, Feuchtigkeit (Iqbal und Fitzpatrick, 2006; Pilpel, 1970; Teunou und Fitzpatrick, 1999; Tomas und Schubert, 1982) und Temperatur (Iqbal und Fitzpatrick, 2006; Teunou und Fitzpatrick, 1999). Einen Überblick der wichtigsten Haftmechanismen vermittelt Schubert und unterteilt dabei in Bindungen mit und ohne Materialbrücken (Schubert, 1974).



**Abb. 2.9:** Schematische Darstellung wichtiger Bindungsmechanismen in Agglomeraten (Schubert, 1974)

Im Folgenden werden die Haftmechanismen ohne Materialbrücke diskutiert, da diese für Trockenpulver-Inhalativa von Bedeutung sind. Die im Folgenden aufgeführten Haftkräfte sind vom Abstand zwischen den Haftpartnern abhängig, einen Überblick hierzu gibt Abb. 2.11.

Die van-der-Waals-Kräfte beruhen auf Dipol-Wechselwirkungen (permanent oder induziert), und fallen mit zunehmender Distanz rasch ab. Sie besitzen nur eine geringe Reichweite von weniger als 1  $\mu\text{m}$  (Rumpf, 1974; Schulze, 2009) und treten damit bei einem direkten Kontakt in Erscheinung.

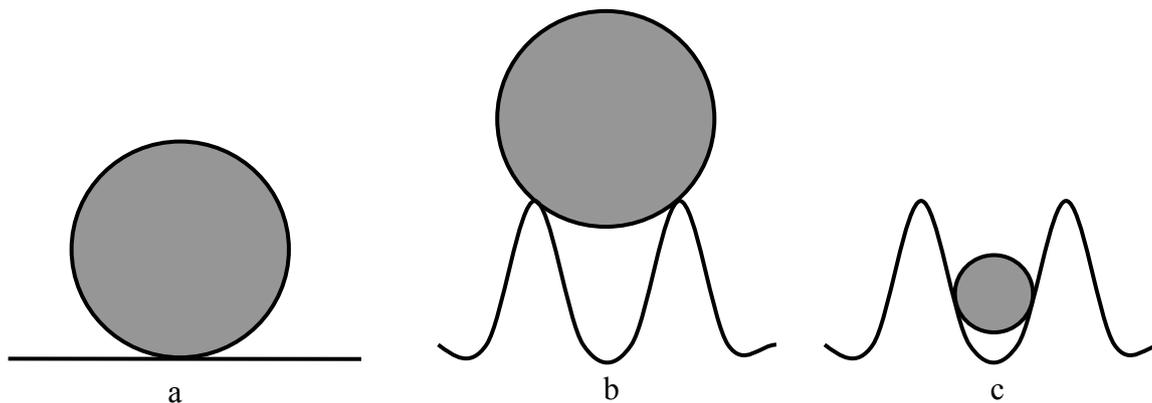
Bei einem Abstand von mehr als 100 nm überwiegen die elektrostatischen Wechselwirkungen, Coulomb-Kräfte (Rumpf, 1974; Schulze, 2009). Ihre Stärke richtet sich nach der Anwesenheit freier Ladungsträger und unterscheidet sich demzufolge bei Leitern und Isolatoren. Im Gegensatz zu einem Leiter sind bei einem Isolator die Elektronen nicht frei beweglich und die Ladungen werden nur geringfügig gegeneinander verschoben (Eichler, 2007).

Polare Stoffgruppen des Materials können bei erhöhter Luftfeuchtigkeit Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Liegt das Pulver bis zum Feuchtigkeitsanstieg trocken vor, kommt es mit der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu neuen chemischen Wechselwirkungen und einer Änderung der Qualität der Kontaktfläche. Im Gegensatz zu anderen Haftmechanismen ist die Einhaltung einer räumlichen Anordnung für die Interaktion nicht nötig, da es sich um eine bewegliche Adsorptionsschicht handelt. Mit steigender Dicke der Adsorptionsschicht vergrößert sich die Kontaktfläche der beiden Partner. Diese Änderung der Kontaktfläche und die Kohäsion der Adsorptionsschichten erhöhen die Anziehungskraft mit steigender Luftfeuchtigkeit. Davon sind gerade sehr hygroskopische Stoffe betroffen. Allerdings kann eine geringfügig erhöhte Luftfeuchte auch die elektrostatischen Wechselwirkungen trockener Pulver und damit die Adhäsion herabsetzen. Sehr hohe Feuchten führen schließlich zur Kondensation von Wasser und damit zu Flüssigkeitsbrücken. Diese interpartikulären Kapillarkräfte stellen große Haftkräfte dar (Pilpel, 1970; Tomas und Schubert, 1982). Sie sind allerdings durch einen maximalen Abstand begrenzt, abhängig von den Flüssigkeitseigenschaften

wie der Oberflächenspannung aber auch von der Flüssigkeitsmenge. Wird der Abstand zu groß, reißen die Flüssigkeitsbrücken ab (Schubert, 1974).

Daneben übt die Oberflächenstruktur einen Einfluss auf interpartikuläre Wechselwirkungen aus. In vielen Fällen verringern Unebenheiten auf der Oberfläche die Kontaktfläche, vergrößern den Abstand zu der Kugeloberfläche des Partners und setzen damit die Haftkräfte herab (Fuller und Tabor, 1975; Rabinovich *et al.*, 2000; Rumpf, 1974; Tabor, 1977). Die Unebenheiten bergen jedoch auch die Gefahr formschlüssiger Bindungen. Der Einfluss hängt ab von Anzahl, Lage, Verteilung, Durchmesser und Form der Oberflächenrauheiten. Eine Vorhersage zu den Auswirkungen der Rauheit ist daher schwer zu treffen (Iida *et al.*, 1993).

Im Folgenden werden verschiedene Möglichkeiten des Kontaktes eines mikronisierten Wirkstoffes als Kugel auf der Fläche eines Trägerpartikels schematisch betrachtet (s. Abb. 2.10 a bis c). Im ersten Fall ist der Kugeldurchmesser größer als die Unebenheiten und liegt auf deren Spitzen auf (b). Die Kontaktfläche und die resultierende Adhäsion sind in der Regel geringer als bei Kontakt mit einer glatten Oberfläche (a). Kann sich der Wirkstoffpartikel allerdings in ein Tal der unebenen Oberfläche einlagern, vergrößert sich die Kontaktfläche und damit die interpartikulären Wechselwirkungen (c).

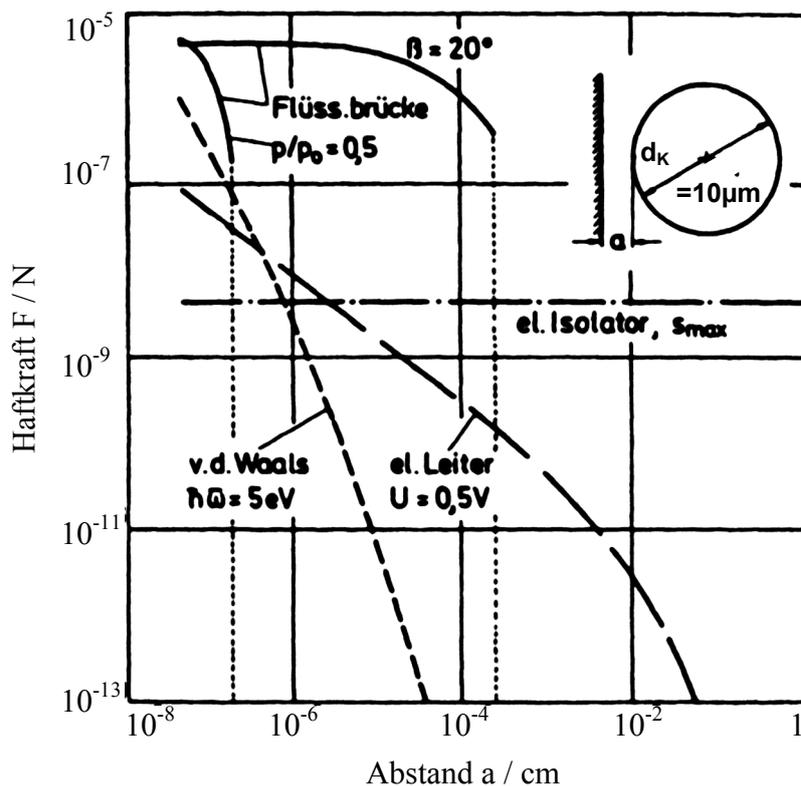


**Abb. 2.10:** Partikeladhäsion auf einer glatten (a) bzw. rauhen Oberfläche, Partikel größer als Unebenheit (b) und Partikel kleiner als Unebenheit (c), modifiziert nach Zimon (Zimon, 1992)

Durch den Zusatz feiner Partikel zu einem Haufwerk größerer Partikel erreicht man eine mit der Rauheit vergleichbare Änderung der Oberflächentopographie durch Adhäsion der feinen Partikel auf der Oberfläche der groben. Dies führt zu einer Haftkraftminderung und erhöht deutlich die Fließfähigkeit (Rumpf, 1974). Ein Beispiel hierfür ist der Einsatz sogenannter Fließregulierungsmittel bei Misch- und Tablettierprozessen. Dabei kann es sich um eigenen Feinanteil oder den Zusatz einer Fremdsubstanz handeln.

Insgesamt beeinflussen die vielfältigen interpartikulären Wechselwirkungen das Fließverhalten. Jedoch sind quantitative Vorhersagen über die Fließeigenschaften anhand interpartikulärer Wechselwirkungen schwierig zu formulieren, zumal die verschiedenen Modelle von idealen Geometrien der Wechselwirkungspartner sowie vom Überwiegen einer bestimmten Art der Wechselwirkung wie z.B. der van-der-Waals-Wechselwirkung ausgehen.

Bei Pulvern liegen die Partikel in engem Kontakt zueinander vor, sodass für sie Wechselwirkungen im Nahbereich entscheidend sind. In der Abb. 2.11 ist die theoretische Anziehungskraft, Haftkraft  $F_{Haft}$ , der verschiedenen Haftmechanismen in Abhängigkeit vom Abstand  $a$  einer Kugel zu einer Wand dargestellt. Dabei treten die größten Anziehungskräfte in Form der Flüssigkeitsbrücken und der van-der-Waals-Kräfte im direkten Kontakt der Wechselwirkungspartner auf. Bei den Flüssigkeitsbrücken muss zwischen großen und kleinen, durch Kapillarkondensation entstandenen Brücken, unterschieden werden. Relativ große Brücken reißen gegenüber kleinen Brücken erst bei einem größeren Abstand zwischen den Wechselwirkungspartnern ab (Rumpf, 1974; Schubert, 1974). Vergrößert sich der Abstand über  $1 \mu\text{m}$  hinaus, besitzen praktisch nur noch die Coulomb-Kräfte einen Einfluss.



**Abb. 2.11:** Haftkraft verschiedener Haftmechanismen zwischen einer  $10 \mu\text{m}$  Kugel und einer Wand in Abhängigkeit vom Abstand  $a$  (große Flüssigkeitsbrücke bei vollständiger Benetzung mit Randwinkel  $\delta = 0^\circ$  und Brückenwinkel  $\beta = 20^\circ$ ; kleine Brücke durch Kapillarkondensation bei  $rF = 50\%$ ; elektrischer Isolator mit max. Flächenladung  $\varphi_{max} = 100 \text{ e}/\mu\text{m}^2$ ; Lifshitz-van-der-Waals-Konstante  $h\omega = 5 \text{ eV}$ , el. Leiter Kontaktpotential  $U = 0,5 \text{ V}$ ) nach Rumpf (Rumpf, 1974)

Die beschriebenen Wechselwirkungen betrachten die interagierenden Partner als starre Körper ohne den gleichzeitigen Einfluss möglicher Deformation. Es existieren jedoch zahlreiche Möglichkeiten der Einflussnahme auf interpartikuläre Wechselwirkungen durch Deformation. Hertz z.B. betrachtet zwei elastische Kugeln ohne Berücksichtigung möglicher Anziehungskräfte (Hertz, 1881). Während einer äußeren Krafteinwirkung kommt es zu einer Deformation und nach Entlastung zu einer Trennung der Kugeln. Das nächste Modell von Johnson, Kendall und Roberts beschreibt die Aneinanderhaftung zweier Körper ohne äußere Krafteinwirkung sondern lediglich aufgrund ihrer Oberflächenenergie unter Deformation und Vergrößerung der Kontaktfläche (Johnson *et al.*, 1971). Für die wirkenden interpartikulären Wechselwirkungen wird die gemeinsame direkte Kontaktfläche betrachtet. Derjaguin, Müller und Toporov berücksichtigen neben der direkten Kontaktfläche auch die Anziehungskräfte außerhalb des direkten Kontaktes aufgrund der beschriebenen Reichweiten der verschiedenen Wechselwirkungskräfte (Derjaguin *et al.*, 1975).

Die interpartikulären Wechselwirkungen bestimmen das Fließverhalten und damit die Dosierungsgenauigkeit von Trockenpulver-Inhalativa. Aus diesem Grund werden die Fließeigenschaften der verschiedenen sprühgetrockneten Produkte in dieser Arbeit untersucht. Das Europäische Arzneibuch führt die am häufigsten zitierten Methoden zur Bestimmung des Fließverhaltens auf (Ph.Eur., 2005c). Dazu gehören die Bestimmung des Böschungswinkels eines Schüttkegels und die Durchflussrate eines Pulvers durch eine Öffnung (z.B. einen Trichter). Ebenfalls gibt das unterschiedliche Verdichtungsverhalten Aufschluss über das Fließverhalten, dafür werden Carr- Index und Hausner-Faktors ermittelt (s. Kap. 2.8.2.8). Kennwerte im Sinne einer physikalisch definierten Größe erhält man über die von Jenike entwickelte Scherzelle (Jenike, 1964) und deren Weiterentwicklungen, z.B. die Ringscherzelle.

In jedem Falle ist es ratsam, eine Messmethode zu verwenden, die der tatsächlichen Anwendung weitestgehend entspricht (Schulze, 1995). Für die Bewertung von Trockenpulver-Inhalativa sind weniger die Fließeigenschaften direkt von Interesse, sondern vielmehr die durch sie unmittelbar beeinflusste reproduzierbare Dosisabgabe der Einzeldosen (abgemessene Dosis) aus einem Mehrdosenbehälter. Eine gute Fließfähigkeit lässt auf eine gute Dosierbarkeit schließen. Daher wurde in dieser Arbeit, neben der Bestimmung der Fließeigenschaften über den Carr-Index und den Hausner-Faktor, für die Interpretation der Dosierbarkeit die Streuung der abgemessenen Dosis eines volumendosierenden Pulverinhalators (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3 und Kap. 6.2.14) genutzt. Im Gegensatz zu vordosierten Systemen, in denen die abgemessenen Dosen z.B. in Form von mit interaktiver Mischung gefüllten Kapseln definiert über die Einwaage vorliegen (s. Kap. 2.2), muss für die Dosisabgabe aus einem Mehrdosenbehälter die Masse der Einzelabgabe für die jeweilige Formulierung ermittelt werden. Gemäß der Monographie „Zubereitung zur Inhalation – Inhalanda“ des Abschnittes „Pulver zur Inhalation“ des Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) kann die abgemessene Dosis entweder durch Addition der im Inhalator verbliebenen Menge zur abgegebenen Menge berechnet werden oder, wie in dieser Arbeit angewandt, direkt ermittelt werden. Dabei fließt das Pulver aus einem Mehrdosenbehälter in einen Dosierschlitten. Es werden mehrere Einzeldosen abgegeben und die Masse jeder Einzeldosis über Rückwiegung des Mehrdosenbehälters sowie die Streuung der

Einzeldosen um den Mittelwert bestimmt. Das Verfahren bietet im Gegensatz zu den gängigen Verfahren zur Beurteilung des Fließverhaltens darüber hinaus den Vorteil geringer benötigter Probenmengen. Die Kenntnis über Fließeigenschaften und der mittleren abgemessenen Dosis der Pulver ermöglicht abschließend eine Bewertung der Dosierbarkeit.

### 2.8.2.10 Thermische Eigenschaften

Sprühgetrocknete Pulver liegen üblicherweise aufgrund der sehr kurzen Trocknungszeiten der zerstäubten feinen Tröpfchen amorph vor (s. Kap. 2.5), wobei für sprühgetrocknetes Mannitol kristalline Endprodukte beschrieben werden (Naini *et al.*, 1998). Um den Kristallinitätsgrad der in dieser Arbeit sprühgetrockneten Mannitolprodukte zu ermitteln, werden sie unter anderem thermoanalytisch untersucht. Die thermische Analyse umfasst Methoden, die physikalische oder chemische Eigenschaften einer Probe als Funktion der Temperatur oder Zeit während eines kontrollierten Temperaturprogramms ermitteln (Deutsches Institut für Normung, 2005). Daher stellt die thermische Analyse einen Oberbegriff für eine Gruppe von verschiedenen Messtechniken dar, von denen mit der Differenz-Thermoanalyse (DTA), der Dynamischen-Differenzkalorimetrie (DDK) und der Thermogravimetrischen Analyse (TGA) die wichtigsten genannt sein sollen. Für die TGA-Messung wird die Probe in eine Waage eingebracht und Massenänderungen in Abhängigkeit von der Temperatur ermittelt. Die DTA detektiert aufgrund endo- bzw. exothermer Effekte des Probenmaterials entstehende Temperaturdifferenzen zwischen der Probe und einer Referenz. Für die Dynamische-Differenzkalorimetrie (DDK) hat sich die englische Bezeichnung Differential-Scanning-Calorimetry (DSC) durchgesetzt. Die Probe durchläuft während der Messung ein Temperaturprogramm, und je nach ablaufender Reaktion werden exo- bzw. endotherme Wärmeströme ermittelt, die Rückschlüsse auf die physikochemischen Eigenschaften einer Substanz zulassen. Endotherm verlaufen z.B. Schmelz-, Verdampfungs-, Sublimations- sowie Desolvatationsprozesse während Kristallisations-, Kondensations-, Resublimations-, Chemisorptions- und Polymerisationsvorgänge exotherm ablaufen. Der Wärmestrom wird als Funktion der Temperatur in einem Thermogramm aufgezeichnet und die Enthalpieänderung der Probe durch Integration der Peakflächen bestimmt. Den Glasübergang einer amorphen Substanz kennzeichnet im Gegensatz zu den aufgezählten Prozessen kein Peak sondern eine Stufe in der Wärmestromkurve. Die Dynamische-Differenzkalorimetrie (DDK) beinhaltet mit der Dynamischen Leistungs-Differenzkalorimetrie (DLDK) und der Dynamischen Wärmestrom-Differenzkalorimetrie (DWDK) zwei unterschiedliche Versuchsanordnungen. Bei der DLDK befinden sich Probe und Referenz in zwei verschiedenen Öfen. Entstehenden Temperaturdifferenzen aufgrund endo- bzw. exothermer Ereignisse der Probe wird zur Aufrechthaltung der Temperaturgleichheit entgegengesteuert. Die dafür notwendigen Heizleistungsveränderungen werden als Wärmestrom direkt bestimmt. Für die in dieser Arbeit verwendete DWDK stehen der Proben- und ein leerer Referenzaluminiumtiegel in einem Ofen auf einer wärmeleitenden Oberfläche, unter der sich Temperaturfühler befinden. Entsprechend dem

Temperaturprogramm strömt die Wärme vom Ofen in die Tiegel und es wird eine konstante Temperaturdifferenz zwischen Probe und Tiegel gemessen. Ist der thermische Widerstand der Messzelle bekannt, lässt sich über die Temperaturdifferenz der Wärmestrom berechnen. Ohne endo- bzw. exotherme Ereignisse bleibt die Temperaturdifferenz konstant und ist abhängig von der Wärmekapazität der Probe. Ein endo- bzw. exothermer Effekt führt allerdings bis zum Abschluss des entsprechenden Prozesses zu einer Änderung der Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenz. Die daraus berechnete Wärmestromdifferenz liefert Informationen über die freigewordene oder verbrauchte Energie. Die Probe unterliegt innerhalb der DDK Änderungen in Abhängigkeit von der Temperatur. Eine Aussage über den Zustand ohne Einwirkung von Wärme kann nicht getroffen werden, daher werden Methoden der thermischen Analyse häufig in Kombination mit der Pulver-Röntgendiffraktometrie oder spektroskopischen Verfahren angewandt (s. Kap. 2.8.2.12).

#### **2.8.2.11 Sorptionsverhalten**

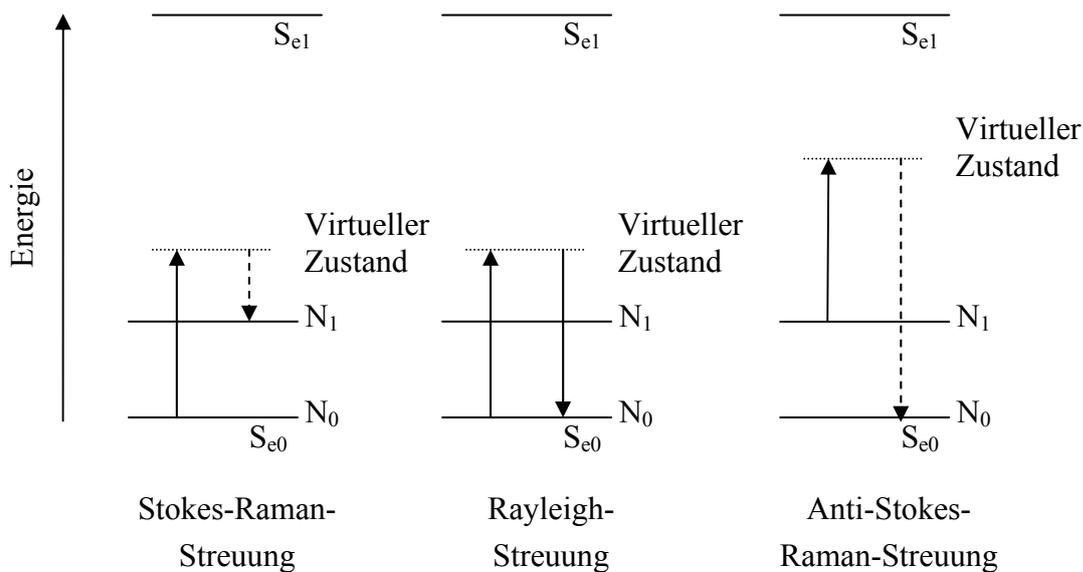
Interaktionen eines Stoffes mit Feuchtigkeit können zu Änderungen der Materialeigenschaften führen. Der Wassergehalt eines Stoffes ist abhängig von seiner Hygroskopizität und der relativen Umgebungsluftfeuchte, daher lassen sich aus den Sorptionsisothermen wichtige Informationen mit den daraus folgenden Konsequenzen für seine Verarbeitung und Lagerung ableiten. Das Verfahren der Wasserdampfsorption ermittelt Massenzunahmen in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte,  $rF$ . Anhand des für die verschiedenen Feuchten ermittelten Massenzuwachses werden Sorptionsisotherme und kritische Hygroskopizität bestimmt. Unmittelbar im Anschluss kann noch ein weiterer Messzyklus durchgeführt werden. Ein geändertes Sorptions- bzw. Desorptionsverhalten lässt Rückschlüsse über feuchtebedingte Veränderungen zu. Hierzu zählen z.B. Rekristallisation, Einlagerung von Hydratwasser und Änderung des amorphen Anteils. Die Sprühtrocknung erzeugt üblicherweise Partikel mit amorphen Anteilen (s. Kap. 2.5), die aufgrund der verschiedenen Trocknungsbedingungen in unterschiedlicher Höhe ausfallen können. Um mögliche amorphe Anteile der unterschiedlich sprühtrockneten Mannitolprodukte zu ermitteln, werden sie mittels Wasserdampfsorption untersucht.

#### **2.8.2.12 Phasenzusammensetzung**

Im Allgemeinen werden zur Identifizierung und Charakterisierung von Feststoffen die Pulver-Röntgendiffraktometrie (XRPD), sowie Infrarot- (IR) und Raman- (RAMAN) Spektroskopie angewandt. Da polymorphe Formen untereinander kristallstrukturelle Unterschiede aufweisen, gilt die XRPD als Goldstandard, sie liefert ein genaues räumliches Abbild der Elementarzelle. Die Unterschiede im Kristallgitter haben üblicherweise Auswirkungen auf IR-Spektren, da sich im Allgemeinen auch die unmittelbare Umgebung IR-aktiver Stellen der Moleküle ändert (Burger, 1999). Zuweilen handelt es sich jedoch nur um geringe Unterschiede. Ein Vorteil der Raman- gegenüber der IR-Spektroskopie liegt in der für die Feststoffcharakterisierung Erfassung wichtiger

Gitterschwingungen unterhalb  $300\text{ cm}^{-1}$  (Reichenbacher und Popp, 2007). Bei der XRPD liegen potentielle Schwierigkeiten der quantitativen Gehaltsbestimmung in möglicher Vorzugsorientierung der Kristalle im Rahmen der Probenvorbereitung und davon abhängig variierenden Peakintensitäten (Jenkins und Snyder, 1998). Daher stellen spektroskopische Methoden eine sinnvolle Ergänzung dar (Auer *et al.*, 2003). Die IR-Spektroskopie, insbesondere im nahen Infrarotbereich (NIR), ist sicherlich eine weitverbreitete Technik, wobei die Anzahl der Publikationen mit der Anwendung der Ramanspektroskopie stetig zunimmt. RAMAN bietet gegenüber anderen spektroskopischen Verfahren einige Vorteile. Dazu gehören die einfache Probenvorbereitung, die Aufnahme von Spektren während chemischer Prozesse oder in geschlossenen Behältern sowie die Unempfindlichkeit bezüglich der Probenpartikelgröße gegenüber der NIR-Spektroskopie. Zudem zeigen Raman- im Vergleich zu NIR-Spektren eine höhere Anzahl und schärfere Banden. Der damit verbundene höhere Informationsgehalt kann für die Auswertung genutzt werden.

Die Ramanspektroskopie beruht auf dem im Jahr 1928 von dem Physiker Chandrasekhara Venkata Raman experimentell nachgewiesenen Raman-Effekt der inelastischen Streuung von Licht (Raman und Krishnan, 1998). Im Gegensatz zur IR-Spektroskopie wird bei der Ramanspektroskopie nicht die Absorption sondern die Streustrahlung detektiert. Bei der Bestrahlung einer Probe mit monochromatischem Licht können folgende Effekte auftreten. Ein Teil der Strahlung passiert im Rahmen der Transmission ungehindert die Probe. Ein weiterer, jedoch geringerer Teil, trifft auf Probenmoleküle und wird in alle Raumrichtungen gestreut. Dabei tritt die Strahlung entweder als Rayleigh-Streuung elastisch, ohne messbaren Energieverlust und Änderung des Molekülenergiezustandes oder in Form der Raman-Strahlung inelastisch mit den Molekülen in Wechselwirkung. Bei der Raman-Streuung mit extrem geringer Intensität wird die Wechselwirkung von Photonen mit Molekülen in Stokes und Anti-Stokes-Streuung unterschieden (s. Abb. 2.12). Die Energiegehaltsänderung der Strahlung gegenüber dem Anregungslicht entspricht dabei der Energieniveaudifferenz einer Molekülschwingung. In Wechselwirkung mit der Strahlung wird das Molekül auf einen virtuellen Energiezustand angehoben. Dieser liegt zwischen Grundzustand und angeregtem Zustand. Besitzt das Molekül nach dem Stoß eine höhere Schwingungsenergie, wird das Streulicht energieärmer mit niedrigerer Frequenz. Im Spektrum werden sie als Stokes-Linien erfasst. Im umgekehrten Fall verfügt das Molekül über eine niedrigere Schwingungsenergie, das Streulicht mit höherer Frequenz ist energiereicher und zeigt sich im Spektrum mit höheren Wellenzahlen in Form der blau verschobenen Anti-Stokes-Banden.



**Abb. 2.12:** Energieniveauschema der Raleigh-, Stokes- und Anti-Stokes-Streuung.  $S_0$  bzw.  $N_0$  stehen für den Grundzustand sowie  $S_1$  bzw.  $N_1$  für den angeregten Zustand ( $S_e$  = elektronischer Zustand,  $N$  = Zustand der Molekülschwingung)

Die meisten Moleküle befinden sich bei Raumtemperatur in einem Schwingungsgrundzustand. Aufgrund dessen ergeben sich in der Regel höhere Intensitäten der Stokes- gegenüber der Anti-Stokes-Streuung. Die Wellenzahlen des Ramanspektrums stellen die relative Verschiebung der Stokes- und Anti-Stokes-Linien gegenüber der Rayleigh-Linie dar (Findlay und Bugay, 1998). Eine Änderung der Polarisierbarkeit, als Maß der Deformierbarkeit der Elektronenhülle in Bezug auf den Atomkern während des Schwingungsvorganges eines Moleküls, ist die wesentliche Voraussetzung für das Auftreten des Raman-Effektes. Wie beschrieben stellt der Energiegehalt der Raman-Streuung nur einen extrem geringen Bruchteil der eingesetzten Anregungsstrahlung dar. Zur Vermeidung störender Einflüsse durch das intensive Anregungslicht wird um  $90^\circ$  oder  $180^\circ$  versetzt zu dessen Strahlengang gemessen und zusätzlich die Rayleigh-Streuung herausgefiltert.

In den sprühtrockneten Produkten können die drei bekannten Modifikationen des Mannitols nebeneinander vorliegen. Anhand univariater Auswertungsverfahren kann allerdings jeweils nur eine Variable isoliert betrachtet werden. Für die Bestimmung der Phasenzusammensetzung müssen demnach für jede Modifikation von anderen Modifikationen unabhängige und zur Quantifizierung ausreichende Peaks vorliegen. Daher versagt die univariate Analyse oft bei der simultanen Gehaltsbestimmung von drei oder mehr vorliegenden polymorphen Formen. Die in dieser Arbeit verwendete Kombination der Ramanspektroskopie gepaart mit den Vorteilen der multivariaten Datenanalyse stellt somit eine optimale Variante für die Quantifizierung von Mischungen dar. Generell gewinnen multivariate statistische Verfahren immer mehr an Bedeutung in verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen für die Analyse, Bewertung und das Verständnis großer, variablenreicher Datensätze. Der überwiegende Teil der Anwendungen sind chemische

Fragestellungen, wobei die Zahl auf dem Gebiet der Feststoffcharakterisierung (Aaltonen *et al.*, 2008), wie die Bestimmung der Festphasenform von Wirkstoffen innerhalb einer Formulierung in Bezug auf Polymorphie, Hydrat- bzw. Solvatbildung sowie amorpher Formen, zunimmt.

Es existieren verschiedene multivariate Algorithmen, darunter wurde in zahlreichen Arbeiten die Anwendbarkeit und Möglichkeiten der „Partial Least Squares“- (PLS-) Regression (Martens und Naes, 2007) kombiniert mit Spektroskopie für die Quantifizierung von polymorphen Pulvermischungen demonstriert. Unter anderem charakterisierten Poellaenen *et al.* die polymorphe Zusammensetzung des Sulfathiazols (Pöllänen *et al.*, 2005), McGoverin *et al.* quantifizierten mit NIR-Spektroskopie binäre polymorphe Mischungen des Ranitidin-Hydrochlorids (McGoverin *et al.*, 2006) und Kachrimanis *et al.* mittels FT-Ramanspektroskopie und PLS-Regression die Polymorphe des Paracetamols in Pulvermischungen (Kachrimanis *et al.*, 2007). Für die bestmögliche Vorhersage des multivariaten Kalibrierungsmodells ist eine sorgfältige Rohdatenvorbereitung wichtig. Dabei gilt es, Daten, die nicht mit der Konzentration korrelieren, zu beseitigen (Wold *et al.*, 1998).

Die Charakterisierung des D-Mannitol-Festphasenzustandes war Ziel zahlreicher Studien. Burger *et al.* fassten diese zusammen und beschrieben darüber hinaus die Festphasen- einschließlich Komprimierungseigenschaften des Zuckeralkohols sowie die thermodynamische Stabilität der festen Phasen (Burger *et al.*, 2000). Die Modifikation I, die stabilste Form bei Raumtemperatur, und Modifikation II verhalten sich energetisch sehr ähnlich und enantiotrop gegenüber der Modifikation III, die instabilste Form bei und über Raumtemperatur. Die Modifikation III (Schmelzpunkt  $T_s = 155\text{ °C}$ ) schmilzt  $11\text{ °C}$  unterhalb des Schmelzpunktes der beiden anderen Formen ( $T_s = 166\text{ °C}$ ). Ein besonderes Merkmal dieses polymorphen Systems ist die hohe kinetische Stabilität der metastabilen Formen, Modifikationen II und III. Untersuchte Proben der genannten Formen wiesen nach einer Lagerung bei Umgebungsbedingungen von mehr als zehn Jahren praktisch keine Veränderungen auf (s. Kap. 4.2.14.1). Des Weiteren neigen die drei Modifikationen des D-Mannitols dazu, gleichzeitig zu kristallisieren, was die Herstellung der reinen Phasen erschwert. Handelsprodukte beinhalten meist Mischungen der verschiedenen Modifikationen. Über das Verhalten der Kristallisation der Mannitolmodifikationen berichteten Lian Yu und Mitarbeiter (Yu *et al.*, 1999). Der gleiche Autor beschrieb auch das durch Gefriertrocknung entstehende Hemihydrat. Das Hydrat zeigt sich allerdings wenig stabil und setzt sich unter Erwärmung in Modifikation I und III um. Kristallstruktur und weitere Informationen über das Festphasenverhalten des Hemihydrat beschrieben Nunes *et al.*, Fronczek *et al.* gab eine Übersicht über die Strukturen der drei Mannitolmodifikationen (Fronczek *et al.*, 2003; Nunes *et al.*, 2004).

Für die Untersuchung der Phasenzusammensetzung der verschiedenen sprühgetrockneten Produkte galt es in dieser Arbeit, eine geeignete Gehaltsbestimmungsmethode zu finden. In Kooperation mit der Universität Innsbruck, Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie wurde eine Methode unter Verwendung von FT-Ramanspektroskopie und multivariater Datenauswertung für die simultane Quantifizierung ternärer Mischung von Mannitolmodifikationen entwickelt

(Braun *et al.*, 2009). In einigen der bisherigen Studien wurden univariate Methoden für binäre Mischungen der Modifikationen I und III angewandt, z. B. in den Studien von Campbell Roberts *et al.* entweder mittels FT-Ramanspektroskopie (Roberts *et al.*, 2002a) oder mit der Pulver-Röntgendiffraktometrie (Roberts *et al.*, 2002b). Eine multivariate Kalibrierungsmethode mit der Anwendung von PLS-Regression und Ramanspektroskopie der Modifikationen I und III wurde von Auer *et al.* angewandt (Auer *et al.*, 2003). Jedoch sind bisher in keinen Studien alle drei polymorphen Formen in einem Kalibrierungssatz enthalten gewesen.

Da keine Phasenänderungen während Misch- und Reibprozessen stattfinden, wurden keine Probleme in der Probenvorbereitung erwartet. Aufgrund der geringen Lagerstabilität des Hemihydrates (Yu *et al.*, 1999) wurden ausschließlich die drei stabilsten Modifikationen I, II und III untersucht. Es wird in dieser Arbeit die gleiche Systematik wie bei Burger *et al.* entsprechend der Reihenfolge der abnehmenden Schmelzpunkte verwendet (Burger *et al.*, 2000). Im Anschluss wurde die Phasenzusammensetzung des sprühgetrockneten Mannitols sowohl mit dieser Ramanspektroskopie-Methode als auch mit der Pulver-Röntgendiffraktometrie quantifiziert und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Bei der Röntgendiffraktometrie wird mit kurzweiliger elektromagnetischer Röntgenstrahlung gearbeitet, die durch das Auftreffen und Abbremsen hochbeschleunigter Elektronen auf Materie innerhalb einer Röntgenröhre entsteht. Die Elektronen treten aus einer Glühkathode aus, werden durch die angelegte Hochspannung beschleunigt und treffen auf die Anode. Dabei wird sowohl eine kontinuierliche Strahlung, als auch eine diese überlagernde, für das Anodenmaterial charakteristische Röntgenstrahlung erzeugt, welche durch definierte Elektronenübergänge generiert wird ( $K\alpha_1$ ,  $K\alpha_2$ ,  $K\beta$ ). Da für die Beugungsexperimente die starke  $K\alpha$ -Strahlung verwendet wird, muss die störende  $K\beta$ -Strahlung mittels Nickelfilter eliminiert werden. Grundlage der Messungen ist das durch Bragg beschriebene Modell (s. Gl. 2.12) der Beugung der Röntgenstrahlung an den einzelnen Netzebenen mit parallelem Kristallebenenaufbau und konstantem Netzebenenabstand  $d_{\text{Netz}}$ . Treffen Strahlen auf die Probe, und liegt eine Kristallgitterebene mit dem Gitterabstand  $d_{\text{Gitter}}$  bei der Wellenlänge  $\lambda$  oder eines ganzzahligen Vielfachen  $n$  der Wellenlänge im Winkel  $\theta$  zum Strahl, so findet Röntgenbeugung, auch Reflexion genannt, nach der Bragg'schen Reflexionsbedingung statt.

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \theta$$

**Gl. 2.12**

Informationen über den Gitteraufbau liefern die resultierenden Diffraktogramme mit den Interferenzmaxima bei verschiedenen Winkeln. Im Diffraktogramm liegen Interferenzen aller enthaltenen kristallinen Phasen vor. Über die Intensität der Linien, proportional zu dem jeweiligen Mengenanteil, kann eine Quantifizierung der kristallinen Komponenten vorgenommen werden. Amorphe Anteile erzeugen im Diffraktogramm keine scharfen Peaks, sondern ein oder mehrere breite Halos. Der Kristallinitätsgrad von Mannitol beträgt nach dem Sprühtrocknungsprozess 100 % (Naini *et al.*, 1998). Dies wird im Rahmen dieser Arbeit experimentell anhand seines thermischen-

und Sorptionsverhaltens sowie der Pulver-Röntgendiffraktometrie und der Ramanspektroskopie nachgewiesen (s. Kap. 4.2.12, Kap. 4.2.13 und Kap. 4.2.14). Daher kann auf die Bewertung amorpher Anteile verzichtet werden. Für die Quantifizierung von Mehrkomponentenmischungen stehen verschiedene Auswertungsmöglichkeiten wie die Absorptions-Diffraktionsmethode, die Methode des internen und externen Standards sowie das „whole pattern fitting“ zur Verfügung. Bis auf Auswertungen nach der letztgenannten Methode benötigen Mehrkomponentenmischungen mindestens einen aufgelösten Peak je Komponente. Jedoch treten in der Regel bei Gemischen Reflexüberschneidungen auf. Hier liegt der Vorteil des verwendeten „whole pattern fitting“. Es kann auf zwei Arten angewandt werden: Entweder werden die Überschneidungen mittels Profilanpassung in die jeweiligen Intensitätsbeiträge zerlegt und über deren Zuordnung die Einzelkomponenten bestimmt oder das gesamte Diffraktogramm wird ausgewertet. Im Rahmen der Profilanpassung werden die Reflexe als mathematisch definierte Funktionen, in dieser Arbeit als Pseudo-Voigt Funktion, angegeben und alle Messpunkte innerhalb eines Reflexes durch die Methode der kleinsten Quadrate an die Funktionen angepasst. Für die Betrachtung des gesamten Pulverdiffraktogramms liegt die mathematische Verfeinerung nach Rietveld zugrunde. Aufgrund der vorhandenen Strukturdaten der Einzelkomponenten können die Anteile quantitativ bestimmt werden. Grundlage hierfür sind die aus den Kristallstrukturen berechneten Diffraktogramme, welche so lange kombiniert werden, bis das gemessene Diffraktogramm des Gemisches optimal beschrieben wird und eine minimale Summe der Abweichungsquadrate vorliegt. Bestimmte Aspekte müssen bei der Versuchsdurchführung beachtet werden. Die Partikel sollten eine bestimmte Größe nicht überschreiten, um eine zufällige Kristallitorientierung im Pulverbett zu gewährleisten. Werden die Partikel zu groß oder besitzen eine besondere Partikelform, z.B. nadelförmig, nehmen sie aufgrund der Form häufig eine Vorzugsorientierung im Proben­träger ein. Dabei kommen einige Netzebenen häufiger in Reflexionsstellung und Intensitäten werden nicht mehr richtig ermittelt.

### 2.8.2.13 Härte

Die Härte beschreibt den mechanischen Widerstand, den ein Körper dem Eindringen eines anderen, härteren Körpers entgegensetzt. Dabei muss zwischen Härte und Bruchfestigkeit (kurz Festigkeit) unterschieden werden. Beide beschreiben den Widerstand eines Körpers gegen Formänderung. Allerdings wird bei der Härtewertbestimmung keine Materialtrennung betrachtet. Dagegen handelt es sich bei der Bruchfestigkeit um die von einem Werkstoff maximal ertragbare mechanische Spannung, höhere Belastungen führen zum Bruch. Sie wird meist als Zugfestigkeit angegeben (Gobrecht und Rumpler, 2006). Neben dieser statischen Festigkeit existiert noch die Schwingungsfestigkeit, d.h. das Material bricht unter einer dynamischen Belastung. Bei der Härteprüfung wird demnach eine Verformung an der Oberfläche bewertet, während die Festigkeit den Widerstand gegen eine Formänderung im Volumen betrachtet (Kollenberg, 2008). Das Ziel der Untersuchungen dieser Arbeit ist die normierte Bestimmung der Eindringhärte als ein Maß für den

Widerstand gegen eine bleibende Verformung oder Schädigung der Oberfläche des konventionellen Trägers Lactose- und des alternativen Materials Mannitol (s. Abb. 4.47) mittels Nanoindentierung (Deutsches Institut für Normung, 2003a).

Allen Härtemessverfahren ist gemeinsam, dass ein Prüfkörper mit einer definierten Prüfkraft senkrecht zur Oberfläche in ein Prüfstück eingedrückt wird. Dies bezeichnet man als Indentierung. Im Allgemeinen durchläuft das Material dabei zwei Stadien: Nach erster Prüfkraftaufbringung ergibt sich eine reversible elastische Verformung (durch weitere Verstärkung der Prüfkraft kann das Material den Zustand nicht mehr aufrechterhalten), ab einer bestimmten kritischen Kraft erfolgt der Übergang zur nichtreversiblen elastisch-plastischen Deformation. Eine Vergleichbarkeit der Härtemessergebnisse ist nur innerhalb eines Verfahrens möglich. Hierzu sind Angaben über die Härtewertdefinition, Eindringkörpergeometrie und -werkstoff sowie Größe, Einwirkdauer, Art der Prüfkraftaufbringung und abschließend Informationen über die Probenbeschaffenheit nötig. Hinsichtlich des Prüfkörpers existieren historisch verschiedene Verfahren, die in der Industrie zum Teil noch angewandt werden, da man eine Vergleichbarkeit zu früheren Messungen sucht. Zu den klassischen Verfahren gehört die Härteprüfung nach Brinell, 1900 (Deutsches Institut für Normung, 2006a). Dabei wird der verbleibende Eindruck einer Hartmetallkugel als Eindringkörper bei definierter Prüfkraft und festgelegter Einwirkdauer gemessen. Bei dem Verfahren nach Vickers, 1925, wird anstelle der Hartmetallkugel eine vierseitige Diamantpyramide verwendet (Deutsches Institut für Normung, 2006b). Somit können auch härtere Materialien untersucht werden. Die Standardisierung beschreibt für die Härteprüfung den Makrobereich bei einer Kraftaufbringung zwischen 2 N und 30 000 N, den Mikrobereich mit weniger als 2 N und schließlich den Nanobereich mit einer Eindringtiefe kleiner 200 nm (Deutsches Institut für Normung, 2003a). Messungen im Nanobereich erzeugen nicht mehr sichtbare, sehr kleine Indentierungsflächen. Für die Bestimmung der Härte im Nanobereich wurden in den letzten zwanzig Jahren die klassischen Methoden modifiziert. Die resultierende, aktuelle und in dieser Arbeit verwendete Härteuntersuchungsmethode ist die registrierende Härtemessung (Deutsches Institut für Normung, 2003a). Die davor genutzten Verfahren (Martens-Härte-Prüfung HM und Universalhärteprüfung HU) verwendeten für die Auswertung die Eindringtiefe unter Last (elastischer und plastischer Anteil). Im Gegensatz dazu bestimmt die registrierende Härteprüfung nur den plastischen Anteil der Verformung durch einen Fit an die Entlastungskurve und erreicht damit eine bessere Vergleichbarkeit zu den klassischen Methoden der Härtemessung.

Die registrierende Härtemessung berechnet die Kontaktfläche über die automatisierte Aufzeichnung von Prüfkraft und Eindringtiefe der Indentierung, wobei in der Regel die einwirkende Prüfkraft vorgegeben und die resultierende Eindringtiefe gemessen wird. Die Ermittlung der Materialkennwerte findet mit der in die DIN-Norm übernommene Methode nach Oliver und G.M.Pharr statt (Oliver und Pharr, 1992). Dieses Auswerteverfahren stellt eine Erweiterung gegenüber vorangegangener Arbeiten dar, die sich auf den Einsatz stempelförmiger Eindringkörper beschränkten (Doerner und Nix, 1986; Loubet *et al.*, 1984). Es nutzt Parameter der Entlastungskurve und bietet viele Vorteile. Eine zusätzliche optische Messung der Kontaktfläche

des Härteeindruckes ist nicht mehr nötig, der Elastizitätsmodul als Beschreibung der elastischen Eigenschaften kann zusätzlich berechnet werden, und Messungen im Nanobereich sind möglich.

Der Elastizitätsmodul, E-Modul  $E$ , wird konventionell im Rahmen des Zugversuchs ermittelt. Er stellt die Steigung innerhalb des linearen Elastizitätsbereichs, dem reversiblen Bereich der Verformung, des Graphen im Spannungs-Dehnungs-Diagramm dar. Im Versuch wird mittels Zugkraft auf die Probe bei konstanter Verformungsgeschwindigkeit eingewirkt und Kraft- und Längenänderung gemessen. Gl. 2.13 beschreibt die elastischen Eigenschaften mit dem Elastizitätsmodul  $E$  als Quotient der mechanischen Spannung  $\sigma_z$  und der Dehnung  $\varepsilon_D$ .

$$E = \frac{d\sigma_z}{d\varepsilon_D} \quad \text{Gl. 2.13}$$

Neben dem Zugversuch werden üblicherweise noch die Drei-Punkt-Biegung, das Resonanzverfahren, das Eigenresonanzverfahren und das Ultraschallverfahren angewandt. Je nach Methode wird hierbei der statische E-Modul durch Biegung oder der geringfügig abweichende dynamische E-Modul über die Schallgeschwindigkeit im Material bestimmt.

Im Rahmen der Nanoindentierung wird eine Diamantspitze senkrecht mit definierter Kraft in die Probe gedrückt (s. Abb. 2.15). Zwei Indenterformen sind als Standard beschrieben, die Vickers- und die Berkovich-Pyramide (Deutsches Institut für Normung, 2003a). Die Herstellung einer vierseitigen Vickers-Spitze kann zu einer Kante in der Spitze führen, dies wird beim Berkovich-Indenter vermieden, die dreiseitige Form läuft zu einem definierten Punkt zusammen. Aus diesem Grund fand für die Experimente eine Berkovich-Diamantspitze Verwendung.

In den klassischen Verfahren wird die resultierende Kontaktfläche  $A_c$  der Diamantspitze nach Indentierung optisch vermessen. Die Information der elastischen Rückverformung ist somit nicht mehr detektierbar. Der Härtewert  $H$ , der plastisch verformte Teil, wird berechnet (s. Gl. 2.14) aus dem Verhältnis der aufbrachten Prüfkraft  $F$  und der damit erzeugten Kontaktfläche  $A_c$ .

$$H = \frac{F}{A_c} \quad \text{Gl. 2.14}$$

Die Martens Härte  $HM$  beinhaltet Härte- sowie Elastizitätseigenschaften der Proben. Sie wird berechnet über den Belastungsabschnitt der Kraft-Eindringtiefe-Kurve und ist definiert als der Quotient aus der Prüfkraft  $F$  und der aus der Eindringtiefe  $h_E$  berechneten Oberfläche  $A_s(h)$  des Eindringkörpers (s. Gl. 2.15). Die Geometriekonstante  $k$  der benutzten pyramidalen Indenterform berechnet sich über deren Oberfläche.

$$HM = \frac{F}{A_s(h)} = \frac{F}{k \cdot h_E^2}$$

Gl. 2.15

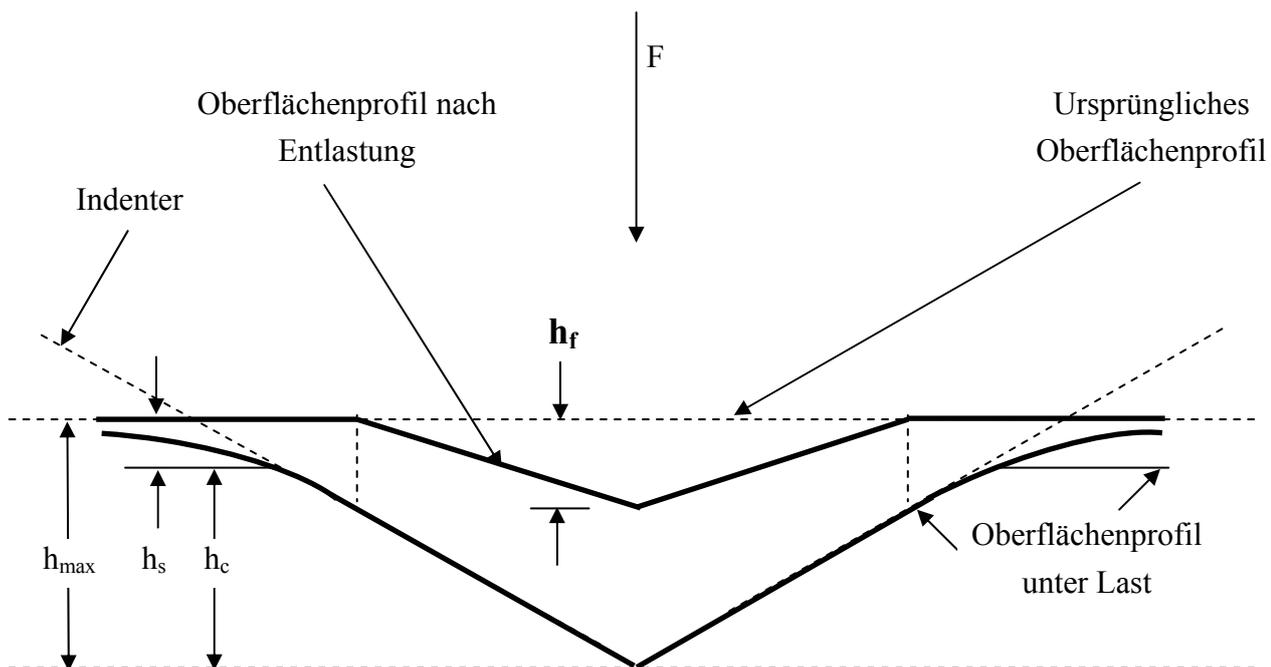
$k$  = Geometriekonstante:

für Vickers-Eindringkörper = 26,43

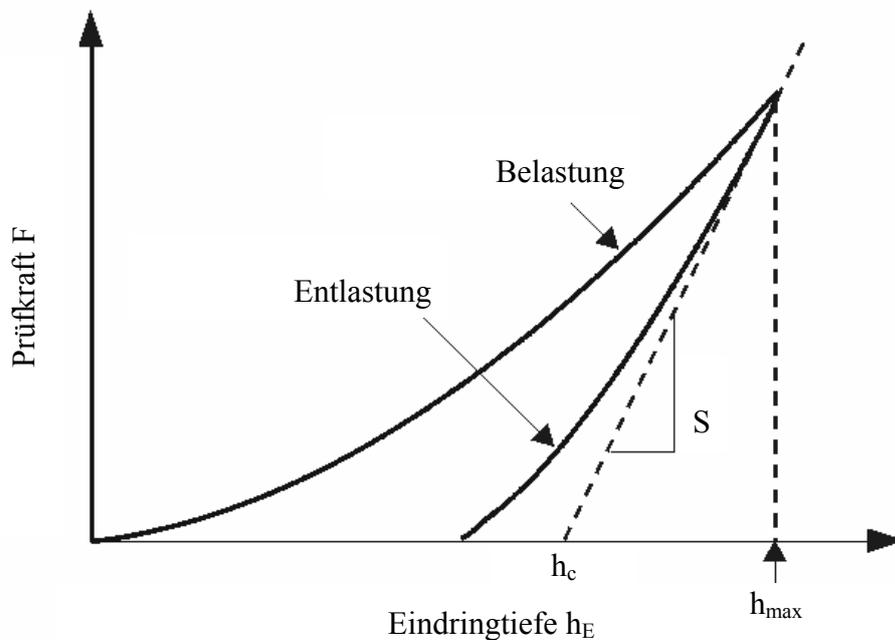
für Berkovich-Eindringkörper = 24,5

Die Beschreibung geht von einer idealen Indenterform aus, das heißt die Flächenfunktion folgt bis zum letzten Atom einer Pyramidenform. Es liegt allerdings eine Spitzenverrundung des Indenters vor, begründet auf dem Herstellungsprozess oder durch Verschleißerscheinungen nach Messungen. Insbesondere bei Messungen im Nanobereich muss vor einem Versuch der Eindringkörper an Standardmaterialien kalibriert werden.

Die Ermittlung der Eindringhärte  $H_E$  erfolgt bei der registrierenden Härtemessung über den Entlastungsabschnitt der Kraft-Eindringtiefe-Kurve (s. Abb. 2.14) und wird anhand der schematischen Darstellung eines Indentereindrucks unter der Prüfkraft  $F$  (s. Abb. 2.13) deutlich.



**Abb. 2.13:** Schematische Darstellung eines Indentereindrucks, modifiziert nach Oliver und Pharr (Oliver und Pharr, 1992)



**Abb. 2.14:** Schematische Darstellung einer Kraft-Eindringtiefekurve, modifiziert nach Oliver und Pharr (Oliver und Pharr, 1992)

Die Abb. 2.13 zeigt die maximale Eindringtiefe  $h_{max}$  als Summe des elastischen Anteils unter Belastung  $h_s$ , und des plastischen Anteils unter Belastung  $h_c$  sowie die bleibende Eindringtiefe  $h_f$  nach dem Eindruckversuch. Liegen keine elastischen Anteile vor, kann zur Berechnung der plastischen Härte die Kontakttiefe  $h_c$  anstelle der maximalen Eindringtiefe  $h_{max}$  verwendet werden (s. auch Abb. 2.15). Die maximale Eindringtiefe  $h_{max}$  wird während des Versuchs aufgezeichnet und  $h_s$  über den Quotienten der maximalen Prüfkraft  $F_{max}$  und der maximalen Steifigkeit  $S_{max}$ , Steifigkeit bei maximaler Eindringtiefe, berechnet (s. Gl. 2.16). Steifigkeit ist die Steigung des oberen linearen Teils der Entlastungskurve (s. Abb. 2.14 und Gl. 2.17). In diesem Fall steht  $\varepsilon$  für eine geometrische Konstante und in keinem Zusammenhang zum Elastizitätsmodul. Bei der Verwendung des Berkovich-Prüfkörpers beträgt für  $\varepsilon$  der Wert 0,72. Die Eindringtiefe  $h_c$  wird im Folgenden errechnet über die Differenz von  $h_{max}$  und  $h_s$  (s. Gl. 2.18). Nun kann die plastische Härte, Eindringhärte  $H_E$ , als Quotient der maximalen Prüfkraft  $F_{max}$  und der Kontaktfläche unter Belastung  $A_c$  berechnet werden (s. Gl. 2.19). Die Kontaktfläche  $A_{cB}$  wird bestimmt über die Geometrie des Indenters sowie der Höhe des plastischen Parts  $h_c$ .

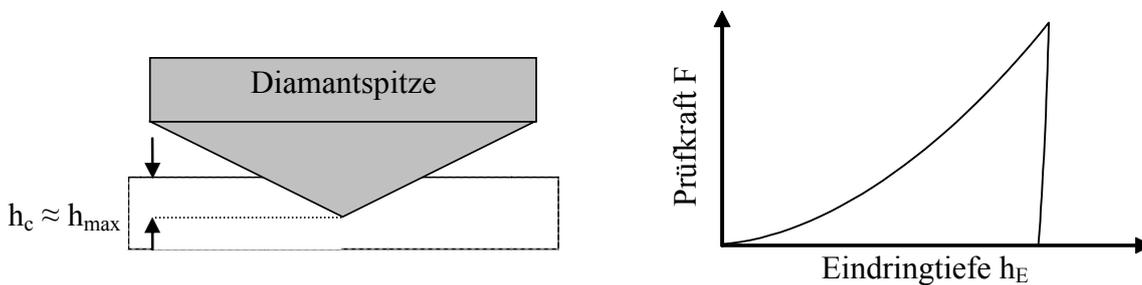
$$h_s = \varepsilon \cdot \frac{F_{max}}{S_{max}} \quad \text{Gl. 2.16}$$

$$S = \frac{dF}{dh} \quad \text{Gl. 2.17}$$

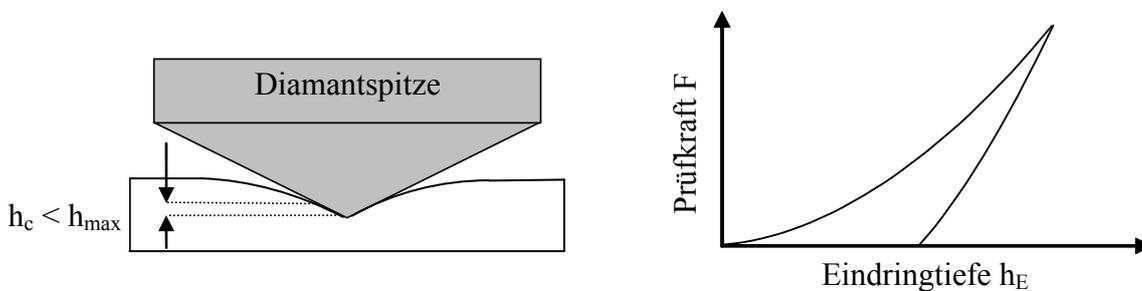
$$h_{\max} = h_c + h_s \quad \text{Gl. 2.18}$$

$$H_E = \frac{F_{\max}}{A_{cB}} \quad \text{Gl. 2.19}$$

Stoffe besitzen ein unterschiedliches plastisch-elastisches Verhalten. Zum Beispiel besitzt Aluminium als weiches Metall annähernd ideale plastische Eigenschaften und die Entlastungskurve präsentiert kaum elastische Rückverformung (s. Abb. 2.15). Auf der anderen Seite zeigt z.B. Quarz elastisch-plastisches Verhalten. Man erkennt deutlich den Einfluss der elastischen Oberflächendeformation an der Entlastungskurve (s. Abb. 2.16).



**Abb. 2.15:** Schematische Darstellung der Indentierung eines nahezu ideal-plastischen Körpers und resultierende Entlastungskurve



**Abb. 2.16:** Schematische Darstellung der Indentierung eines elastisch-plastischen Körpers und resultierende Entlastungskurve

Die Berechnung des Elastizitätsmoduls  $E^*$  (s. Gl. 2.20) erfolgt auf Grundlage der Gleichung nach Sneddon (Sneddon, 1965) und beschreibt das elastische Verhalten unter Verwendung eines konischen Indenters für die Messung. Schlüsselparameter hierfür sind  $F_{\max}$ , das dazugehörige  $h_{\max}$  sowie die maximale Steifigkeit  $S_{\max}$ .

$$E^* = \frac{1}{2} \cdot \frac{S_{\max} \cdot \sqrt{\pi}}{\sqrt{A}}; \quad S = (dF / dh)_{h_{\max}} \quad \text{Gl. 2.20}$$

Die Gleichung wurde für konische Indenter von Sneddon entwickelt. Für die Verwendung von Vickers- oder Berkovich-Typen führten Oliver, Pharr und Brotzen den Korrekturfaktor  $\beta$  ein (Pharr *et al.*, 1992), und es ergibt sich die allgemeine Form (s. Gl. 2.21).

$$E^* = \frac{1}{\beta} \cdot \frac{S_{\max} \cdot \sqrt{\pi}}{2\sqrt{A}}; \quad \text{Gl. 2.21}$$

$\beta = 1$  für alle Indenter mit kreisförmiger Kontaktfläche

$\beta = 1,012$  für Indenter vom Vickers-Typ

$\beta = 1,012$  für Indenter vom Berkovich-Typ

Messvarianten („Partial Unload-Load-Function“) ermöglichen es, während der Indentierung einer Probenstelle durch wiederholtes Be- und Entlasten des Prüfkörpers mit steigenden Prüfkräften mehrere Entlastungskurven verschiedener Eindringtiefen zu erzeugen. Während bei der bisher beschriebenen Methode nur ein Eindringhärte- und E-Modulwert aufgrund nur einer Entlastungskurve ermittelt werden konnte, ermöglicht die modifizierte Messvariante die Berechnung mehrerer Eindringhärte- und E-Modulwerte entsprechend der Anzahl der aus Be- und Entlastungen resultierenden Entlastungskurven. Nach jeder erneuten Prüfkraftaufbringung wird die Kraft kurzzeitig konstant auf die Probe ausgeübt. Diese Haltephasen erlauben, dass ein eventuelles Kriechen des Materials vor dem Entlasten abklingt. Kriechen beschreibt eine zeitabhängige plastische Verformung unter konstanter Belastung durch Versetzungen. Dabei handelt es sich um Gitterstörungen in einer ansonsten gleichförmigen Kristallstruktur. Sie erst ermöglichen eine plastische Verformung, da ein versetzungsfreier Kristall über eine sehr hohe Festigkeit verfügt, aber vollständig spröde ist. Für die Indentierung bedeutet dies eine Zunahme der Eindringtiefe bei konstanter Prüfkraftaufbringung. Die Überlagerung von Kriechen und Entlastung könnte ohne Haltephase zu einer falschen Messung der Steigung der Entlastungskurve und damit der elastischen Eigenschaften führen. Diese Messvariante wurde in dieser Arbeit verwendet.

Generelle Probleme der Indentierung liegen in den so genannten Wallbildungen, Einsinkeffekten und Rissbildungen. Wallbildung beschreibt Materialaufwerfungen während der Indentierung, besonders bei plastisch verformbaren Materialien. Um weiter einzudringen, benötigt der Prüfkörper mehr Kraft, es resultieren höhere Eindringhärtewerte. Genau der umgekehrte Fall tritt bei dem Einsinkeffekt ein. Der Indenter dringt ein, und das Material beginnt zu fließen mit dem Ergebnis geringerer Eindringhärtewerte. Des Weiteren kann es aufgrund Einwirkens zu hoher Prüfkräften auf einen Punkt der Oberfläche spröder Festkörper zu einer Rissbildung kommen.

Im Nanobereich haben Partikel, Staub und Rauheit zusätzlichen Einfluss auf die Erfassung der Eindringtiefe. Um diese Oberflächeneffekte zu vermeiden, sollten Daten geringer Eindringtiefen

nicht interpretiert werden. Grundvoraussetzung für ein reproduzierbares Messergebnis ist, dass Proben mit einer möglichst glatten Oberfläche unter der Diamantspitze fixiert werden (Zugner *et al.*, 2006). Die Lösungsmittelanfälligkeit von Lactose und Mannitol schränkt die Wahl der Probenvorbereitungsmöglichkeiten ein, z.B. sind verschiedene Schleif- und Poliertechniken mittels Suspensionen ausgeschlossen. Um eine glatte Oberfläche zu erhalten, wurde in dieser Arbeit eine Kalteinbettung in Epoxidharz gewählt mit anschließendem Zuschnitt mithilfe eines Ultramikrotoms. Aufgrund der Nadelform der Mannitolkristalle (s. Abb. 4.47) wurde der Indenter sowohl senkrecht als auch horizontal zur Längsachse der Kristallnadel platziert. Lactose kristallisiert in einer „Tomahawk“-Form aus (s. Abb. 4.47). Aufgrund dieser annähernd isometrischen Form konnte keine Vorzugsrichtung festgestellt werden.

### **2.8.3 Interaktive Mischungen**

#### **2.8.3.1 Morphologie**

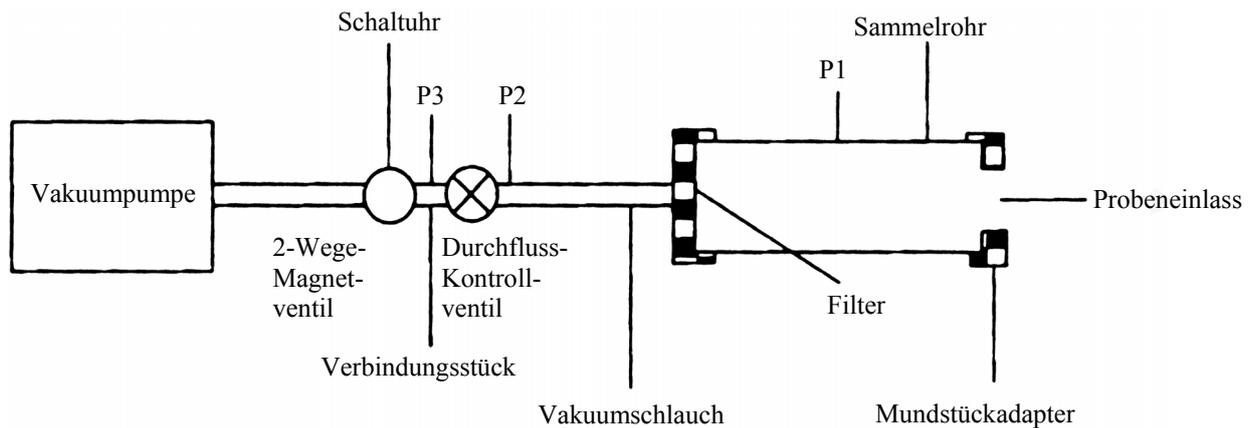
Die REM-Aufnahmen für die Betrachtung der Partikeloberfläche und –form der interaktiven Mischungen (s. Kap. 4.4.2) wurden unter Verwendung eines Rasterelektronenmikroskops mit Feldemissionskathode und Verzicht auf eine Besputterung aufgenommen (s. Kap. 2.8.1.1).

#### **2.8.3.2 Abgemessene Dosis**

Eine reproduzierbare Dosierung ist die Grundvoraussetzung für die Verwendung von Pulvern zur Inhalation. Entgegen der Dosisabgabe aus einem Pulverinhalator mit vordosierten Systemen, z.B. gefüllten Kapseln (s. Kap. 2.2), muss bei einer volumetrischen Dosierung durch Einfließen des Pulvers in eine Dosiervorrichtung eines Mehrdoseninhalators, wie in dieser Arbeit verwendet (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3), die abgemessene Dosis für die jeweilige Formulierung ermittelt werden. Die Bestimmung der Dosierbarkeit erfolgte analog der des Trägermaterials (s. Kap. 2.8.2.9).

#### **2.8.3.3 Abgegebene Dosis**

Die abgegebene Dosis ist die Dosis, die vom Inhalator an den Patienten abgegeben wird. Sie wird entsprechend der Monographie „Zubereitung zur Inhalation – Inhalanda“ des Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) gemäß der Prüfung auf „Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis“ im Rahmen der Reinheitsprüfung als die gefundene Dosis in einem Sammelrohr (repräsentiert den Patienten) bestimmt (s. Abb. 2.17).



**Abb. 2.17:** Apparatur zum Ermitteln der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis von Pulver-Inhalatoren nach Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j)

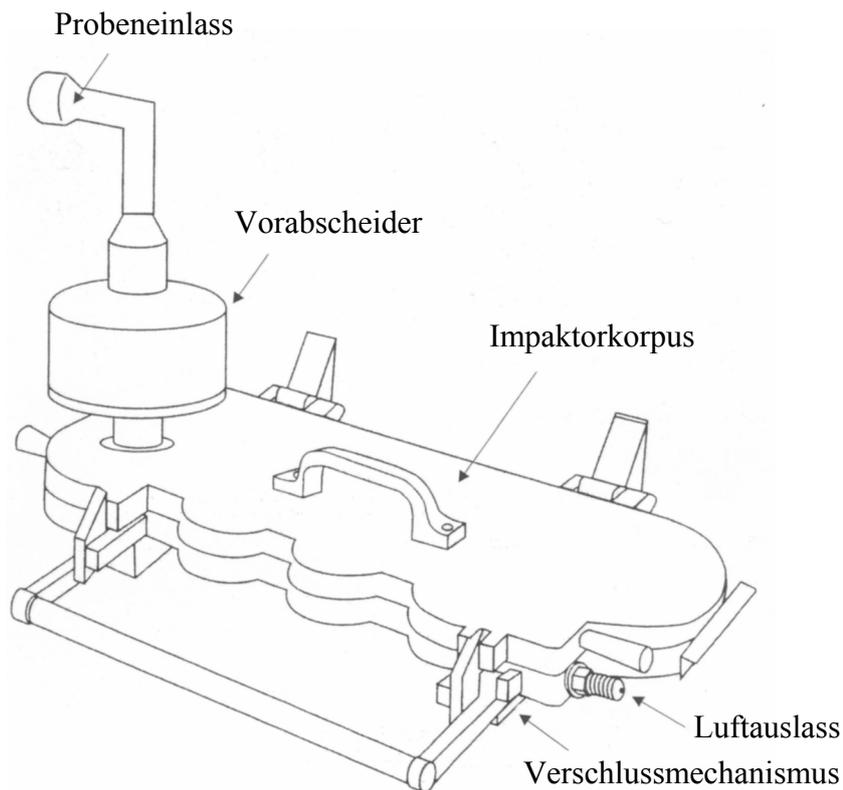
Für die Untersuchungen in dieser Arbeit kam ein volumendosierender Pulverinhalator mit Mehrfachdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) zum Einsatz. Je abgegebene Dosis wurden fünf Hübe des Trockenpulverinhalators ausgelöst, womit sich eine analytisch gut detektierbare Dosis des Arzneistoffes im Sammelrohr befand. Abweichend von der Vorschrift für mehrfach dosierende Systeme mit Vorratsbehältern wurden direkt aufeinanderfolgende abgegebene Dosen untersucht. Im Rahmen der Auswertung wurde die Wiederfindung im Impaktor bestimmt. Die Wiederfindung stellt die im Sammelrohr gefundene Gesamtmasse Arzneistoff im Verhältnis zu der in der abgemessenen Dosis der interaktiven Mischung enthaltenen Arzneistoffmenge dar. Für die Bestimmung der abgemessenen Dosis wurde die jeweilige Masse der mittels Trockenpulverinhalator abgegebenen Dosis über Rückwiegung des Mehrfachdosenbehälters bestimmt und anhand des bekannten Arzneistoffgehalts aus der Bestimmung der Homogenität der Mischungen der enthaltene Arzneistoffanteil berechnet. Eine Wiederfindung von unter 100 %, ist begründet auf Arzneistoffmengen die den Innenraum des beschriebenen Sammelrohrs nicht erreichen. Dazu gehören im Trockenpulverinhalator sowie am Mundstückadapter und äußeren Rand des Probeneinlasses verbliebene Arzneistoffmengen.

#### 2.8.3.4 Feinanteil der Dosis

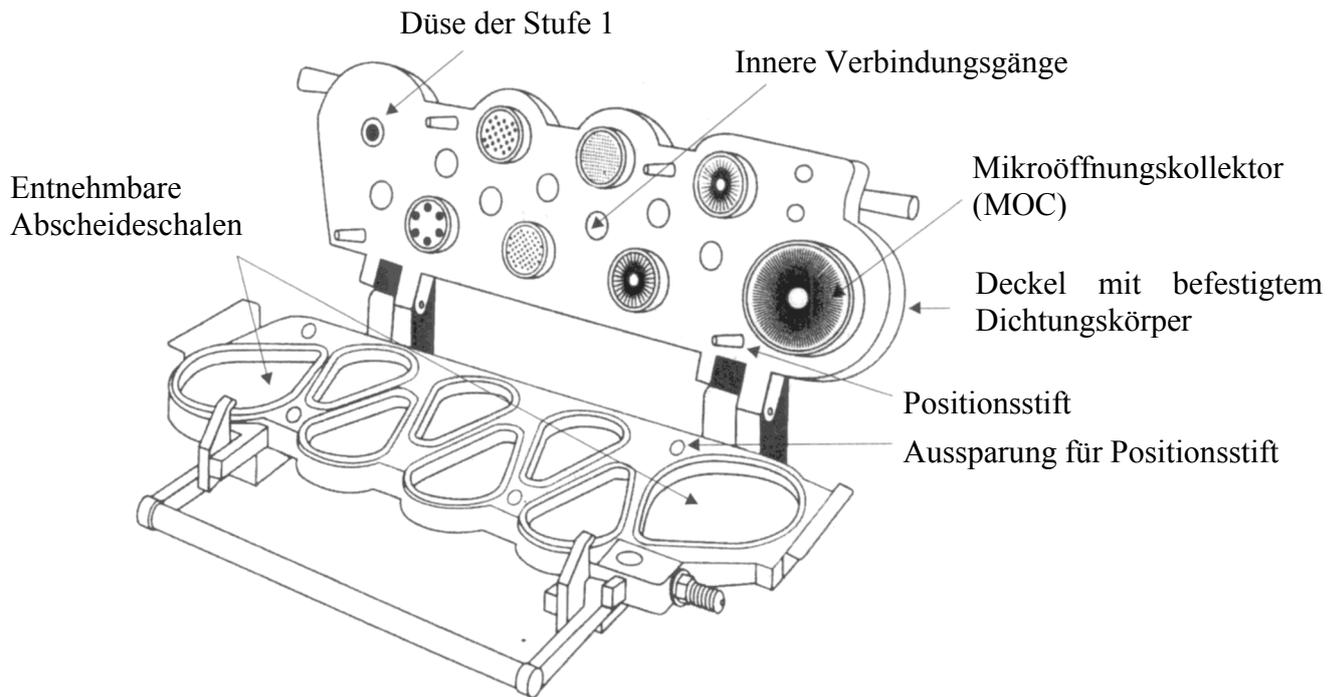
In der inhalativen Therapie ist eine hohe Lungengängigkeit des Wirkstoffes von enormer Bedeutung. Neben den patientenspezifischen Faktoren (Atemzugvolumen, inspiratorischer Atemfluss und Atemwegsgeometrie) ist die Lungengängigkeit des Wirkstoffes abhängig von der aerodynamischen Eigenschaft der Wirkstoffpartikel (s. Kap. 2.3). Diese wird über den aerodynamischen Durchmesser der Partikel beschrieben und setzt sich zusammen aus dem geometrischen Durchmesser, der Form sowie der Dichte der Teilchen. Er ist definiert als der Durchmesser derjenigen Kugel mit einer wahren Dichte von  $1 \text{ g/cm}^3$ , die die gleichen aerodynamischen Eigenschaften hat wie der betrachtete Partikel (Stiess und Ripperger, 2008). Die

Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung nach Ph. Eur. erfolgt entsprechend der Monographie „Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen“ (Ph.Eur., 2005i) und beruht auf dem Prinzip der Trägheitsabscheidung (Impaktion) mittels Impaktoren.

Das Ph. Eur. führt unterschiedliche Prüfgeräte auf, dabei stellt der Next Generation Impactor (NGI) die neueste Entwicklung dar und fand daher in dieser Arbeit Verwendung (Marple *et al.*, 2003; Mitchell und Nagel, 2003). Dieser beinhaltet sieben über Verbindungsgänge miteinander verbundene Trennstufen, die aus einer (Düse der Stufe 1) oder mehreren Düsen (Mehrfachdüsenstufen) mit nachfolgender Aufprallfläche bestehen sowie einem endständigen Mikroöffnungskollektor (MOC = Micro-Orifice Collector), der den Endfilter anderer Impaktoren ersetzt (s. Abb. 2.18 und Abb. 2.19). Der Basisrahmen trägt das Schalentablett mit den entnehmbaren Abscheideschalen, deren Probenteller die Aufprallflächen darstellen. Diese können für die einzelnen Messungen ausgetauscht werden und ermöglichen damit einen schnelleren Messablauf. Für die Gewährleistung eines definierten, konstanten Luftstroms während des Versuchs wird der Deckel mit den Dichtungskörpern über die Positionsstifte passgenau mit dem Basisrahmen verbunden.

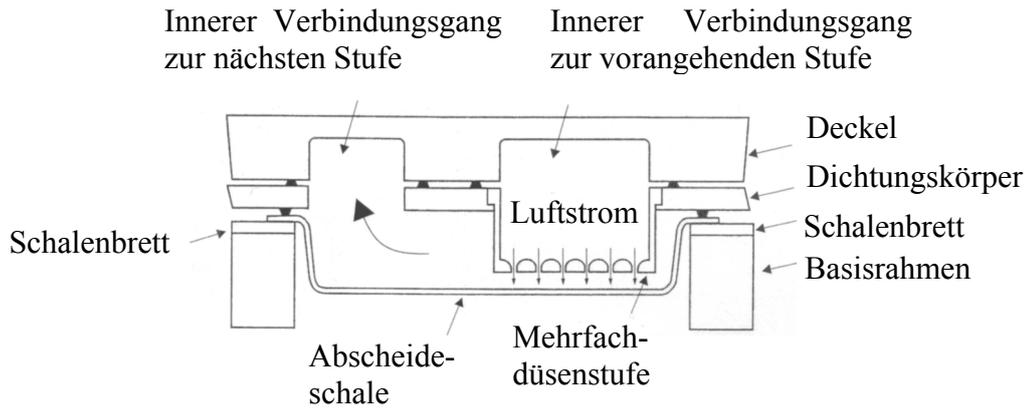


**Abb. 2.18:** Für die Messung geschlossener Next Generation Impactor mit aufgesetztem Vorabscheider und Probeneinlass nach Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j)



**Abb. 2.19:** Geöffneter Next Generation Impactor mit Übersicht über die einzelnen Bauteile nach Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j)

Für die Messung werden die Einzeldosen über einen volumendosierenden Pulverinhalator mit Mehrfachdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) über einen Mundstückadapter am Probeneinlass abgegeben und mithilfe eines konstanten Luftstroms, erzeugt mit einer Vakuumpumpe, innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls über den Vorabscheider durch den Impaktor befördert. Dabei passieren die Partikel die Trennstufen mit kleiner werdendem Durchmesser, auf denen sich Partikel entsprechend ihres aerodynamischen Durchmessers abscheiden oder weiter der Richtungsänderung des Luftstroms folgen (s. Abb. 2.20). Je nach Morphologie des Wirkstoffes (porös oder massiv) können die Partikel aufgrund des Dichtebezugs einen gleichen aerodynamischen Durchmesser bei einem unterschiedlichen geometrischen Durchmesser besitzen (Dellamary *et al.*, 2000; Edwards *et al.*, 1997; Hirst *et al.*, 2002; Vehring, 2008) und scheiden auf der gleichen Trennstufe ab. Im Anschluss an die Dosisabgaben werden die auf den Abscheideschalen gesammelten Pulverproben gehaltsanalytisch untersucht.



**Abb. 2.20:** Querschnitt des Next Generation Impactor nach Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j)

Für eine optimale Lungengängigkeit sollte der aerodynamische Durchmesser in einem Bereich von  $0,5\ \mu\text{m}$  bis  $5\ \mu\text{m}$  liegen (s Kap. 2.3). Daher wird der Anteil feiner Teilchen mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner  $5\ \mu\text{m}$  bestimmt und als Dosis feiner Teilchen (Feinpartikeldosis, FPD) oder als Anteil feiner Teilchen (Feinpartikelfraktion, FPF) angegeben. Dabei ist die Feinpartikelfraktion definiert als das Verhältnis des Wirkstoffanteils mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner  $5\ \mu\text{m}$  (FPD) und dem nachgewiesenen Gesamtarzneistoff im Impaktor. Die ermittelte FPF dient dem Vergleich oder der Neuentwicklung von inhalativen Formulierungen und einer Abschätzung der Erreichbarkeit der tiefen Atemwege des Wirkstoffes. Eine Übertragung auf physiologische Verhältnisse ist aufgrund des modellhaften Versuchsaufbaus nicht möglich. So beeinflussen z.B. Mechanismen wie Sedimentation und Diffusion, die Feuchtigkeitsverhältnisse des Lungengewebes, anatomische Größenunterschiede des Rachens und der Atemwege sowie ein diskontinuierlicher Atemfluss des Patienten die Abscheidung der Partikel unter realen Bedingungen.

### **3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT**

Das Ziel dieser Arbeit ist die systematische Untersuchung der Einflüsse unterschiedlicher Prozessparameter auf die Oberflächenmodifikation von sprühgetrocknetem Mannitol als Trägermaterial für Pulverinhalate und damit die Steuerung der Qualität trägerbasierter Pulverinhalate.

Es ist bekannt, dass während der Sprühtrocknung der Feststoff an der Oberfläche eines zerstäubten Tropfens abhängig von den Speiseeigenschaften und den Trocknungsbedingungen auskristallisiert und damit die Struktur der Oberfläche beeinflusst. Die Arbeit untersucht die Möglichkeiten der gezielten Einflussnahme auf die Oberflächeneigenschaften von sprühgetrockneten Trägerpartikeln durch Variation der Prozessparameter von Speisekonzentration, Speisetemperatur und Auslasstemperatur sowie des Lösungszustandes der wässrigen Speise mit dem Versprühen einer Lösung und Suspension. Die Sprühtrocknung liefert üblicherweise runde Partikel mit einer homogenen Oberfläche, die bei trägerbasierten Systemen dem Arzneistoff für die Adhäsion zur Verfügung steht. Somit wird bei einer Modifikation der Trägeroberfläche eine Beeinflussung der interpartikulären Wechselwirkungen zwischen Träger und Arzneistoff und damit eine Änderung der Qualität trägerbasierter Pulverinhalate erwartet. Das als alternatives Trägermaterial diskutierte Mannitol fällt sprühgetrocknet im Gegensatz zu dem klassisch verwendeten Träger Lactose kristallin und damit lagerungsstabil an. Daher ist es für die Herstellung sprühgetrockneter Träger optimal geeignet.

Die physikalischen Eigenschaften des Trägers beeinflussen das Verhalten der daraus hergestellten interaktiven Mischungen. Daher wird ein Schwerpunkt der Arbeit die Charakterisierung der unter verschiedenen Bedingungen sprühgetrockneten Produkte mittels unterschiedlicher Methoden hinsichtlich Partikeloberfläche, -form und -aufbau, Partikelgröße und -größenverteilung, Oberflächenrauheit, spezifischer Oberfläche, Porenverteilung, Pulverdichte sowie scheinbarer Dichte der Haufwerke als auch Fließverhalten und Dosierbarkeit der Pulver sein.

Bei Mannitol handelt es sich um einen polymorphen Stoff mit drei bei Raumtemperatur stabilen Modifikationen, so dass eine Variation der Sprühtrocknungsbedingungen ein unterschiedliches Kristallisationsverhalten der zerstäubten Tropfen und damit möglicherweise eine Änderung des Festphasenzustandes hervorruft. Dies wird mittels thermoanalytischer Analyse, Wasserdampfsorption, Ramanspektroskopie und Pulver-Röntgendiffraktometrie untersucht.

Pulverinhalate unterliegen mechanischer Belastungen durch Erschütterungen sowie Schüttel- und Stoßbewegungen z.B. durch Transport oder täglichen Umgang in der Therapie. Hierbei stoßen die Partikel mit ihren Oberflächen gegeneinander, dies kann abhängig von dem Deformierungsverhalten der Träger die Kontaktflächen und damit die Interaktionen mit den

Arzneistoffpartikeln beeinflussen. Die Härte beschreibt das Deformationsverhalten von Oberflächen und wird in einem direkten Vergleich von Lactose gegenüber Mannitol mittels Nanoindentierung anhand von Einkristallen zusammen mit den elastischen Stoffeigenschaften bestimmt. Auch während der Herstellung interaktiver Mischungen erfolgt mechanische Beanspruchung z.B. durch Mischungsprozesse.

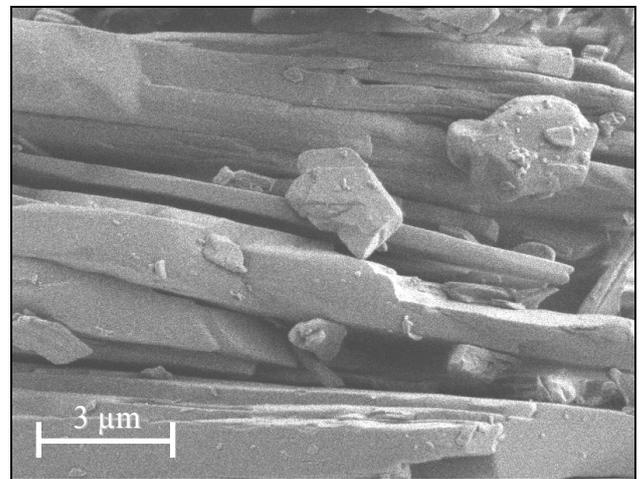
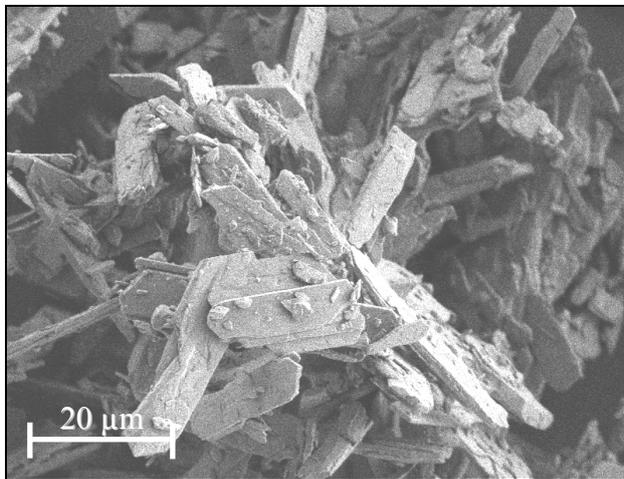
Entscheidend für die Qualität eines Pulverinhalates sind eine gute Dosierbarkeit, basierend auf den Fließeigenschaften des Trägers, und eine hohe Lungengängigkeit. Für die Beurteilung des Einflusses einer geänderten Oberflächentopographie des Trägers auf die Qualität trägerbasierter Pulverinhalate werden interaktive Mischungen bestehend aus den jeweils unter verschiedenen Bedingungen sprühgetrockneten Trägern und mikronisiertem Salbutamolsulfat als Modellarzneistoff hergestellt. Im Anschluss erfolgt gemäß den Arzneibuchvorgaben die Bestimmung der Dosierbarkeit, der abgegebenen Dosis und der Lungengängigkeit.

## 4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

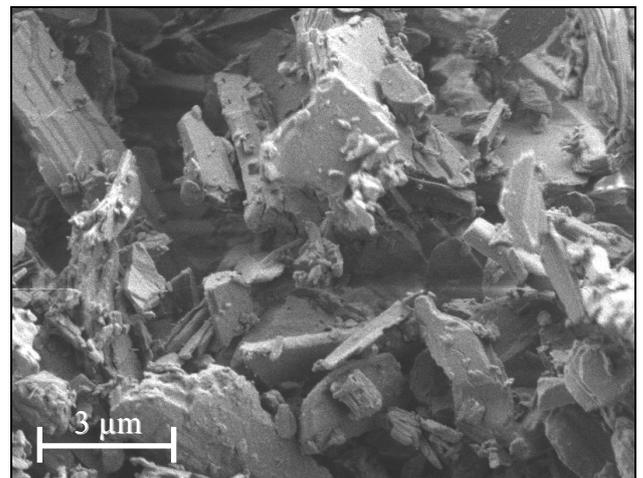
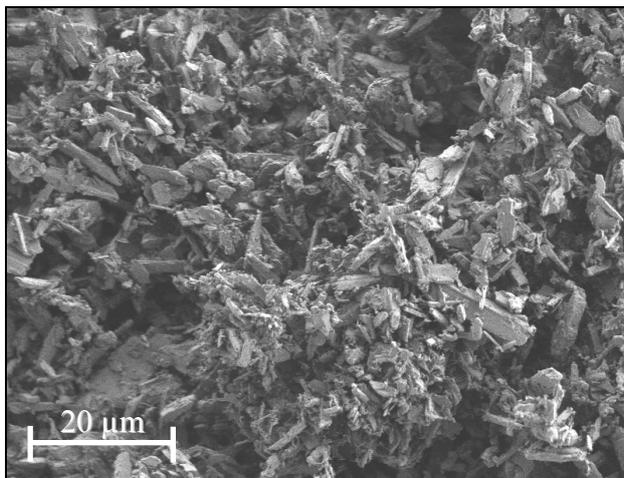
### 4.1 Arzneistoff

#### 4.1.1 Partikeloberfläche und -form

Um eine Lungengängigkeit des Arzneistoffes der interaktiven Mischungen zu gewährleisten, wird er in der Regel mikronisiert eingesetzt. Das in dieser Arbeit als Modellarzneistoff verwendete Salbutamol-sulfat wurde mittels Luftstrahlmühle mikronisiert (s. Kap. 6.2.2). Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen des Rohstoffes sowie des mikronisierten Arzneistoffes wurden ohne Besputterung unter Vakuum aufgenommen (s. Kap. 2.8.1.1 und Kap. 6.2.6). Der unbehandelte Arzneistoff besteht aus länglichen Kristallen (s. Abb. 4.1). Die Mikronisierung zerkleinert den Rohstoff unter Erhalt seiner ursprünglichen länglichen Form (s. Abb. 4.2).



**Abb. 4.1:** REM-Aufnahmen des unbehandelten Arzneistoffes Salbutamolsulfat



**Abb. 4.2:** REM-Aufnahmen des Arzneistoffes Salbutamolsulfat nach Mikronisierung mittels Luftstrahlmühle

### 4.1.2 Partikelgröße und -größenverteilung

Die Partikelgröße des unbehandelten sowie des für die interaktiven Mischungen eingesetzten mikronisierten Arzneistoffes Salbutamolsulfat (s. Kap. 2.6) wurde mittels Laserdiffraktometrie (s. Kap. 2.8.1.2 und Kap. 6.2.7) ermittelt. Der unbehandelte Arzneistoff weist einen Median der Partikelgrößenverteilung von  $6,70 \mu\text{m}$  auf ( $x_{10} = 1,27 \mu\text{m} \pm 0,16 \mu\text{m}$ ;  $x_{50} = 6,70 \mu\text{m} \pm 0,64 \mu\text{m}$ ;  $x_{90} = 25,47 \mu\text{m} \pm 1,41 \mu\text{m}$ ). Nach Mikronisierung (s. Kap. 2.6 und Kap. 6.2.2) liegt der Median bei  $1,82 \mu\text{m}$  ( $x_{10} = 0,65 \mu\text{m} \pm 0,02 \mu\text{m}$ ;  $x_{50} = 1,82 \mu\text{m} \pm 0,02 \mu\text{m}$ ;  $x_{90} = 5,07 \mu\text{m} \pm 0,22 \mu\text{m}$ ).

## 4.2 Trägermaterial

### 4.2.1 Einleitung

Die bei variierenden Prozessbedingungen gewonnenen sprühgetrockneten Mannitolprodukte (s. Kap. 2.5) werden nachfolgend hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften untersucht. Ziel der Herstellung ist die Gewinnung von Produkten mit unterschiedlichen Oberflächenmerkmalen bei einheitlicher Partikelgröße und -form. Im Anschluss wird das temperaturabhängige Kristallisationsverhalten von Tropfen einer Mannitollösung anhand heiztischmikroskopischer Beobachtungen untersucht sowie eine mögliche Abhängigkeit des Festphasenzustandes der Produkte von den unterschiedlichen Sprühtrocknungsparametern.

### 4.2.2 Partikeloberfläche und -form

Die Auswirkungen der Variation der Sprühtrocknungsparameter wie der Auslasstemperatur, Speisekonzentration und -temperatur sowie das Versprühen einer Lösung bzw. einer Suspension (s. Tab. 2.1) auf die Partikelform und -oberfläche wird im Folgenden anhand rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen der unter den jeweiligen Herstellungsbedingungen erzielten Produkte anhand je einer Charge ohne Bespatterung unter Vakuum untersucht (s. Kap. 2.8.1.1 und Kap. 6.2.6). Für die Ergebnisdarstellung wurde ein Übersichtsausschnitt bei geringer Vergrößerung mit einer möglichst hohen Partikelanzahl gewählt (800fache Vergrößerung) und für die Dokumentation der Oberflächenstruktur jeweils ein Partikel stark vergrößert aufgenommen (5000fache Vergrößerung). Zum Teil sind in den REM-Aufnahmen der Einzelpartikel ineinander liegende rechteckige Rahmen als Artefakte der Messmethode zu sehen (z.B. Abb. 4.3 d und e).

Grundsätzlich kristallisiert Mannitol nadelförmig aus (s. Abb. 4.47 b), jedoch werden im Sprühtrocknungsverfahren (s. Kap. 2.5) Tropfen einer Lösung oder Suspension versprüht, die typischerweise als runde Hohlpartikel anfallen. Mit der sphärischen Form sind vorteilhafte Produkteigenschaften für Pulver wie verbesserte Fließeigenschaften verbunden, weiterhin eine reproduzierbare Wirkstoffadhäsion und -ablösung aufgrund der einheitlichen Form. Die sprühgetrockneten Partikel besitzen grundsätzlich diese runde Form mit Ausnahme der Fraktion kleiner Partikel ab einer Auslasstemperatur von  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  (s. Abb. 4.3 bis Abb. 4.9). Durch den

aufgrund des Herstellungsverfahrens möglichen Verzicht auf Siebschritte sind alle Produkte praktisch frei von Abrieb und damit von aufgelagertem Feinanteil. Vereinzelt Bruchstücke deuten auf ein Zerschneiden weniger Hohlkugeln sowie auf mögliche, in das Produkt gelangte auskristallisierte Rückstände von der Zerstäuberscheibe oder des Innenmantels des Sprühtrockners hin. Es handelt sich bei allen Produkten um Einzelpartikel, frei von über Feststoffbrücken miteinander verwachsenen Aggregaten.

Mit der Variation der Auslasstemperatur von 60°C über 90°C zu 120°C zeigen die sprühgetrockneten Partikel aus einer 15%igen Mannitollösung bei 40°C Speisetemperatur eine deutliche Änderung der Oberflächentopographie (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9). Bei einer Auslasstemperatur von 60°C besitzen alle Partikel eine glatte, geschlossene Oberfläche mit einer Einstülpung. Dies deutet entweder auf massive Partikel oder geschlossene Hohlkugeln hin, letzteres erscheint aufgrund schalenförmiger Bruchstücke wahrscheinlicher (s. Abb. 4.3 a) und wird im nachfolgenden Kapitel 4.2.3 anhand von Partikelquerschnitten untersucht werden.

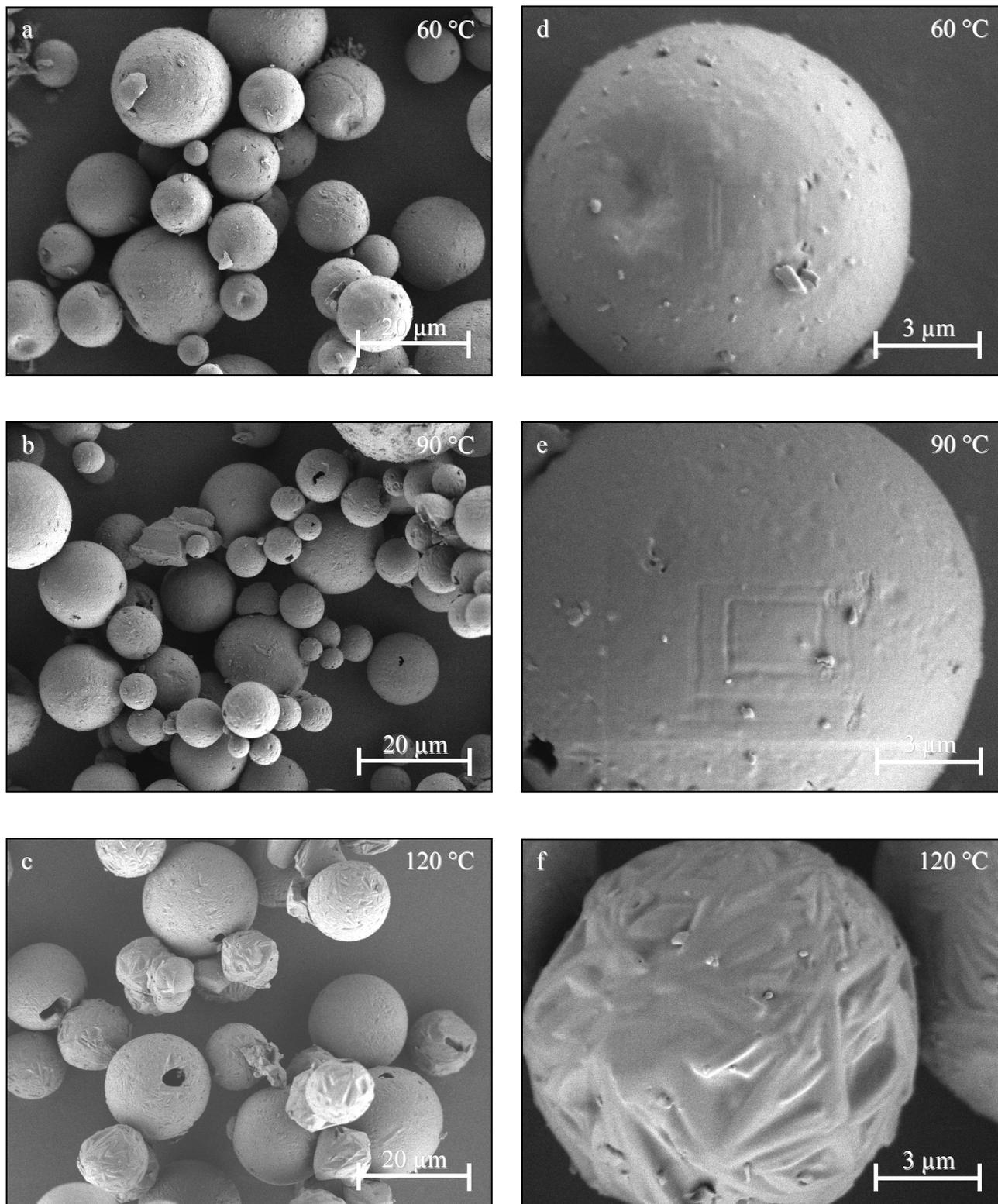
Mit Erhöhung der Auslasstemperatur auf 90°C zeigen sich die Partikel mit einer Öffnung in ihren Hüllen als Hohlkugeln mit einer ansonsten glatten Oberfläche. Eine Ausnahme bildet eine Fraktion großer Partikel. Anstelle der Öffnungen besitzen sie deutlich ausgeprägtere Einstülpungen der Hüllen gegenüber den bei 60°C sprühgetrockneten Produkten. Aufgrund ihrer Größe können sich kleinere Produktpartikel in sie einlagern (s. Abb. 4.4).

Die weitere Anhebung der Auslasstemperatur auf 120°C führt zu einer kompletten Änderung von einer glatten zu einer rauen Oberfläche. Es liegen dabei zwei Partikelfractionen vor. Der Anteil größerer Partikel zeigt gegenüber den bei 90°C sprühgetrockneten Hohlkugeln den Unterschied in der wesentlich rauerer Oberfläche. Der Anteil kleinerer Partikel stellt sich allerdings nicht als Hohlkugeln sondern als massive Partikel mit ebenfalls rauer Oberfläche dar. In der Oberflächenstruktur sind die typisch nadelförmigen Kristallstrukturen des Mannitols zu erkennen, die die Oberflächenunebenheiten hervorrufen.

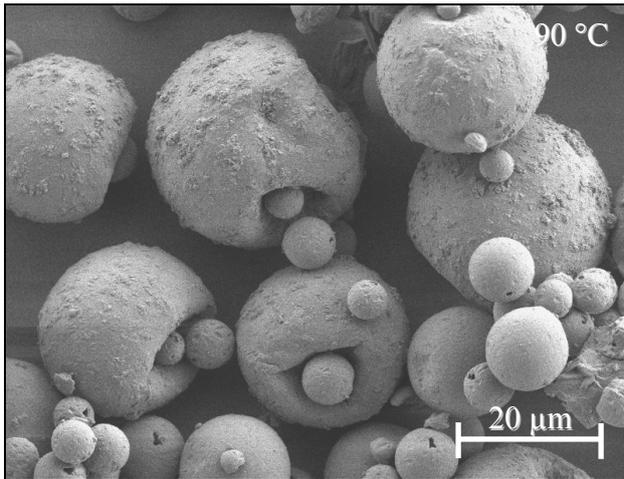
Mit Erhöhung der Auslasstemperatur auf 140°C überwiegt im Gesamtprodukt die Fraktion massiver Partikel, vergleichbar mit der Struktur bei 120°C getrockneter kleiner Partikeln (s. Abb. 4.5). Dabei verliert das Produkt zunehmend seine typisch sphärische Form.

Überraschenderweise sind bei höheren Sprühtrocknungstemperaturen große Mannitolkristalle in der Partikeloberfläche zu finden, obwohl aufgrund der beschleunigten Lösungsmittelverdampfung die Zeit für ein mögliches Kristallwachstum gegenüber niedrigeren Trocknungstemperaturen kürzer ist. Dieses Phänomen wird gemeinsam mit den unterschiedlichen Oberflächenstrukturen von Mannitol 60°C und Mannitol 90°C anhand der Simulation der Oberflächenkristallisation aufgeklärt werden (s. Folgekapitel 4.2.5).

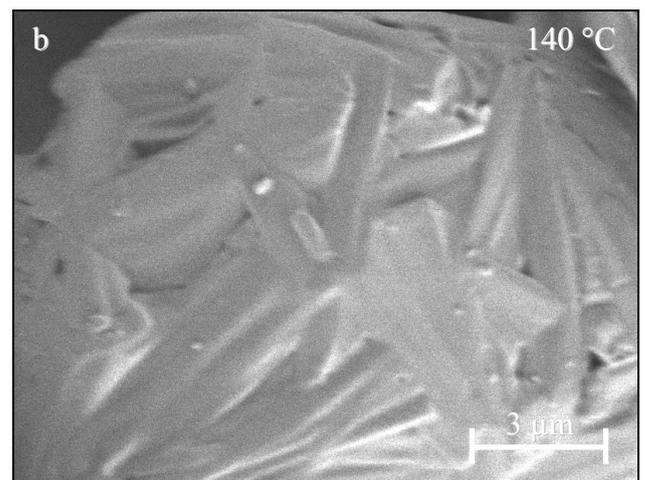
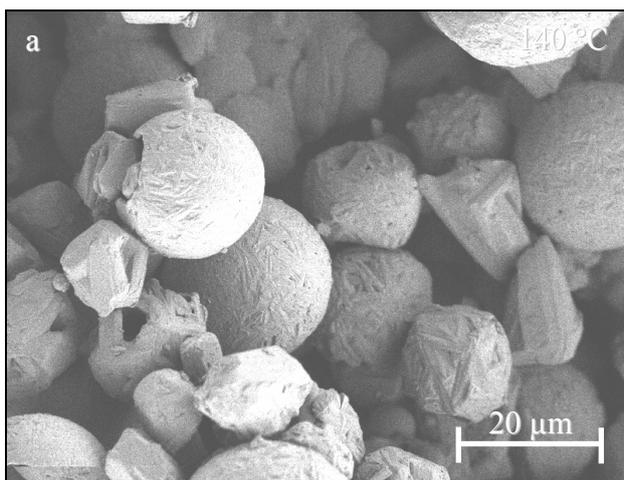
Es fällt für alle Produkte auf, dass die Morphologie kleiner Partikel, die bei niedrigen Auslasstemperaturen gewonnen werden, der der großen Partikel bei hohen Auslasstemperaturen ähnlich ist. Sie unterliegen demnach aufgrund ihrer kleineren Tropfengröße vergleichbaren Trocknungsbedingungen wie große Tropfen bei höherer Sprühtrocknungstemperatur.



**Abb. 4.3:** *REM-Aufnahmen sprühgetrocknetes Mannitol, 40 °C Speisetemperatur, 15 % Speisekonzentration, 60 °C Auslasstemperatur (a und d), 90 °C Auslasstemperatur (b und e), 120 °C Auslasstemperatur (c und f)*



**Abb. 4.4:** REM-Aufnahme der in die Oberflächen großer Partikel eingelagerten kleinen Partikel sprühgetrockneten Mannitols, 40 °C Speisetemperatur, 15 % Speisekonzentration, 90 °C Auslasstemperatur



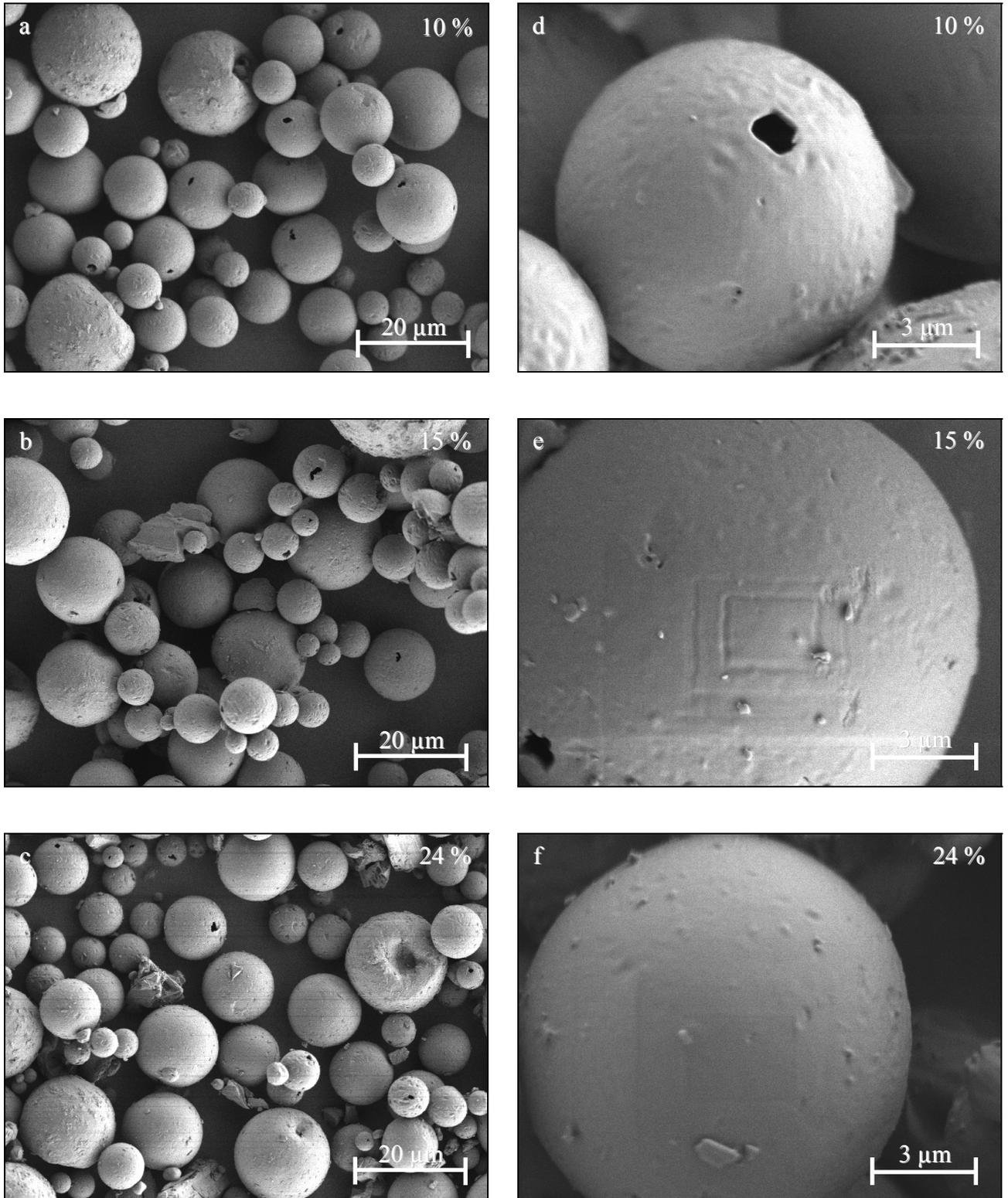
**Abb. 4.5:** REM-Aufnahmen sprühgetrocknetes Mannitol, 40 °C Speisetemperatur, 15 % Speisekonzentration, 140 °C Auslasstemperatur (a und b)

Die weiteren REM-Aufnahmen zeigen die sprühgetrockneten Produkte bei einer Speisetemperatur von 40 °C und unterschiedlicher Speisekonzentration von 10 %, 15 % und 24 % (s. Abb. 4.6). Im Anschluss folgt die Darstellung der Produkte bei Änderung der Speisetemperatur von Raumtemperatur auf 40 °C und 60 °C (s. Abb. 4.7) im Sprühtrocknungsprozess. Die für die Variation der Speisekonzentration verwendete höchste Konzentration von 24 % entspricht einer klaren Mannitollösung bei 40 °C Speisetemperatur und ermöglicht den späteren Vergleich mit einer Suspension identischer Konzentration von Raumtemperatur (s. Abb. 4.8).

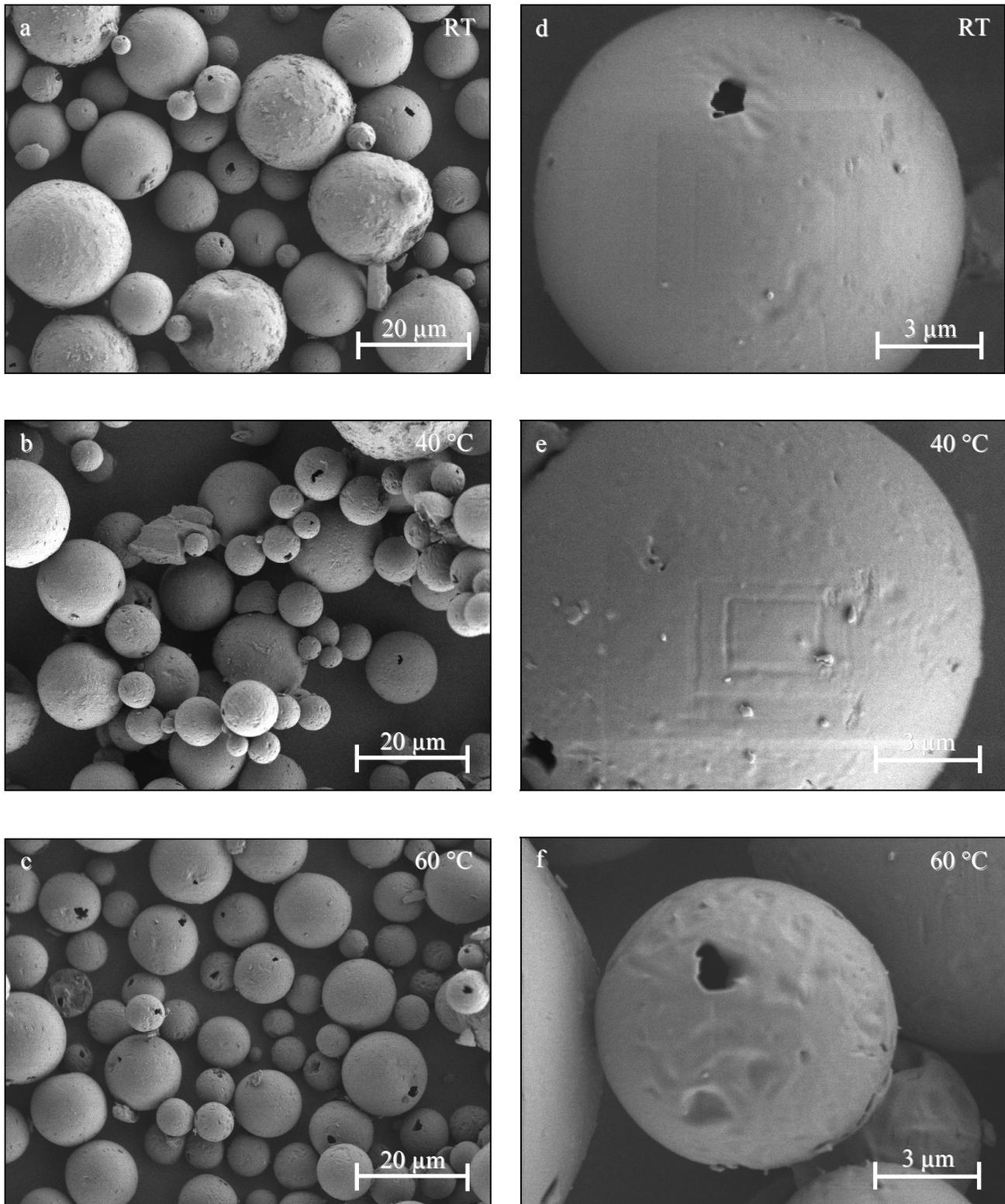
Sämtliche Produkte wurden bei einer Auslasstemperatur von 90 °C hergestellt und besitzen aufgrund dessen eine Öffnung in ihren Hüllen als Hohlkugeln sowie eine ansonsten glatte

Oberfläche. Eine Fraktion großer Partikel mit anstelle der Öffnungen deutlich ausgeprägten Einstülpungen der Hüllen (s. Abb. 4.6, Abb. 4.7 und Abb. 4.8) ist sichtbar. Bei sprühgetrockneten Partikeln aus einer Suspension (s. Abb. 4.8) wäre eine raue Oberfläche zu erwarten, da der suspendierte Feststoffanteil die Bildung von Kristallkeimen für ein Kristallwachstum unterstützt. Dies ist nicht der Fall, weshalb das Phänomen ebenfalls mit der Simulation der Oberflächenkristallisation aufgeklärt werden (s. Folgekapitel 4.2.5). Insgesamt belegen die REM-Abbildungen, dass die Variation der Speisekonzentration und –temperatur sowie das Versprühen einer Lösung oder Suspension gegenüber der Änderung der Auslasstemperatur nur einen geringfügigen Einfluss ausüben.

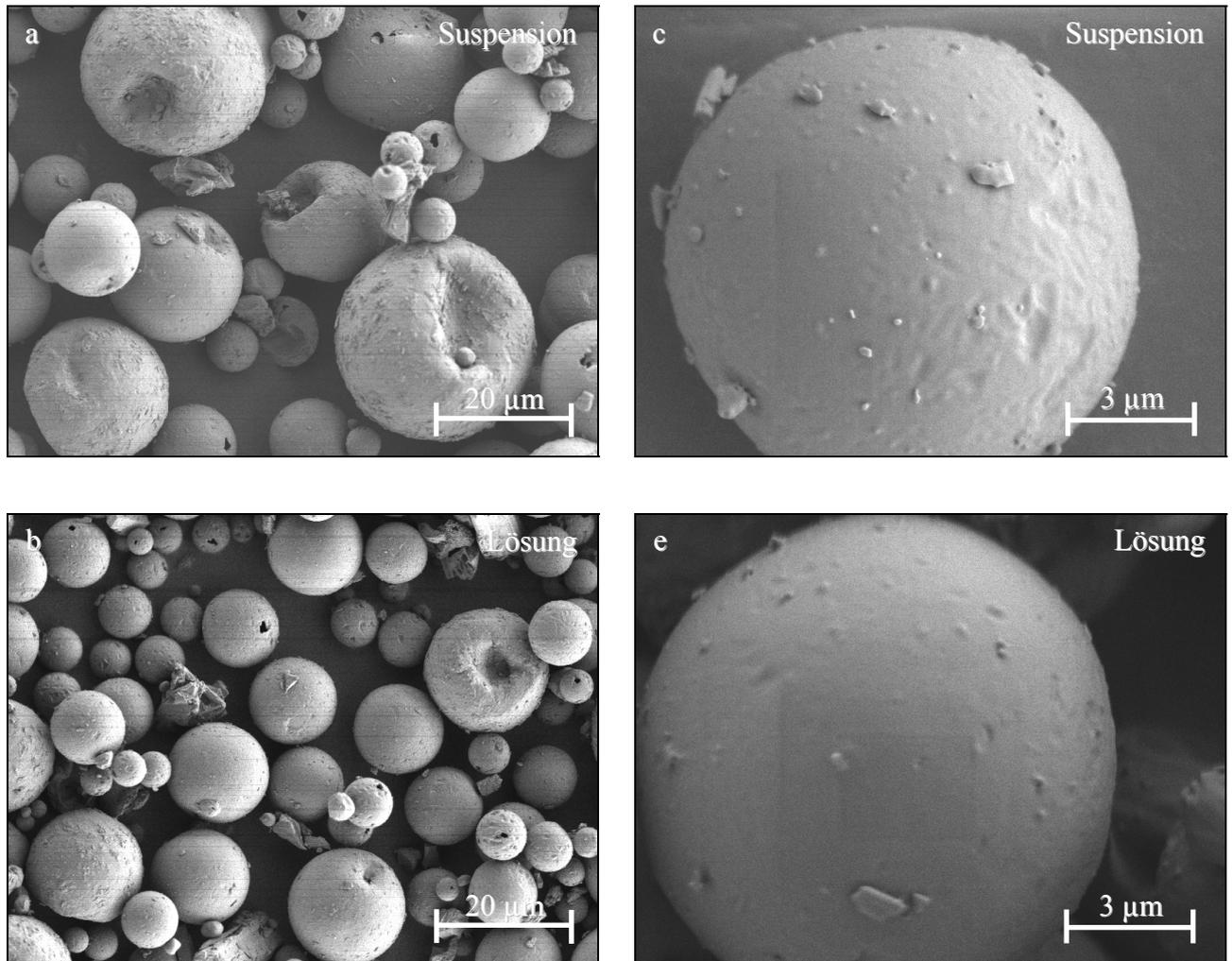
Für eine Ergebnisabsicherung wurden anhand der REM-Aufnahmen unterschiedlicher Auslasstemperatur (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.5) mit 60 °C, 90 °C und 120 °C drei Auslasstemperaturen für eine erneute Herstellung sprühgetrockneter Träger gewählt. Anschließend erfolgte die Herstellung von drei Chargen je genannter Auslasstemperatur aus einer 15%igen Mannitollösung bei einer Speisetemperatur von Raumtemperatur anstelle von 40 °C, aufgrund des nicht zu erkennenden Einflusses der Speisetemperatur auf die Oberflächenstruktur (s. Tab. 2.2). Die Änderung der Oberflächentopographie in Abhängigkeit von der Auslasstemperatur wurde anhand von REM-Aufnahmen dieser Chargen bestätigt. Diese Produkte, im Folgenden Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C genannt, wurden für die weiteren Charakterisierungen der vorliegenden Arbeit verwendet. Die Darstellung von Einzelmessergebnissen erfolgt mit den Chargen  $M_{\text{unbehandelt } 60\text{ °C}}$ ,  $M_{\text{unbehandelt } 90\text{ °C}}$  und  $M_{\text{unbehandelt } 120\text{ °C}}$  (s. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis) dabei anhand jeweils einer festgelegten Charge dieser Produkte unterschiedlicher Auslasstemperatur (s. Abb. 4.9).



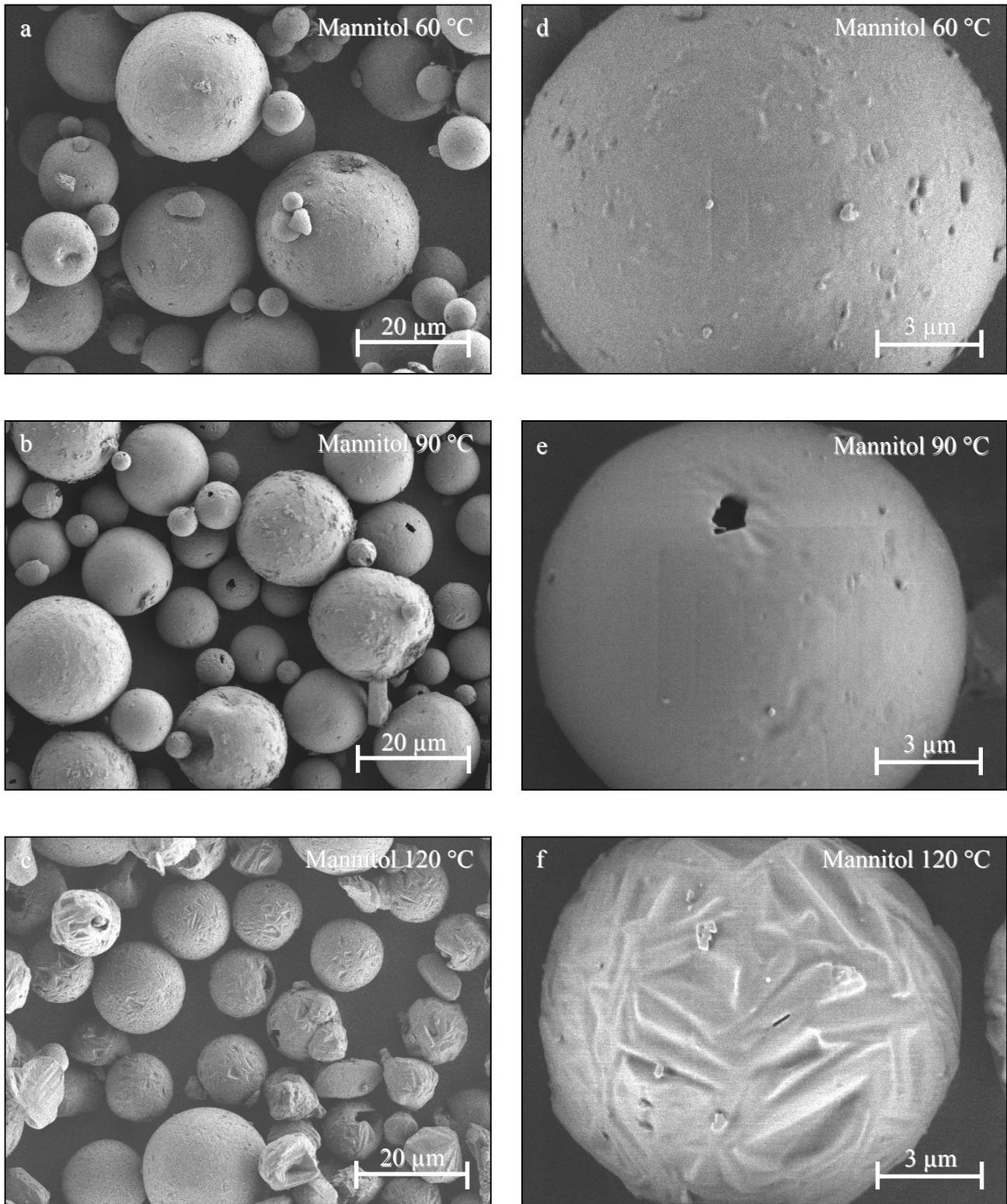
**Abb. 4.6:** REM-Aufnahmen sprühgetrocknetes Mannitol, 40 °C Speisetemperatur, 90 °C Auslasstemperatur, 10 % Speisekonzentration (a und d), 15 % Speisekonzentration (b und e entsprechen Abb. 4.3 b und e), 24 % Speisekonzentration (c und f)



**Abb. 4.7:** *REM-Aufnahmen sprühtrocknetes Mannitol, 15 % Speisekonzentration, 90 °C Auslasstemperatur, RT Speisetemperatur (a und d), 40 °C Speisetemperatur (b und e entsprechen Abb. 4.3 b und e sowie Abb. 4.6 b und e), 60 °C Speisetemperatur (c und f)*



**Abb. 4.8:** REM-Aufnahmen sprühgetrocknetes Mannitol, 24 % Speisekonzentration, 90 °C Auslasstemperatur, Speisetemperatur von Raumtemperatur (a und c), 40°C Speisetemperatur (b und d)

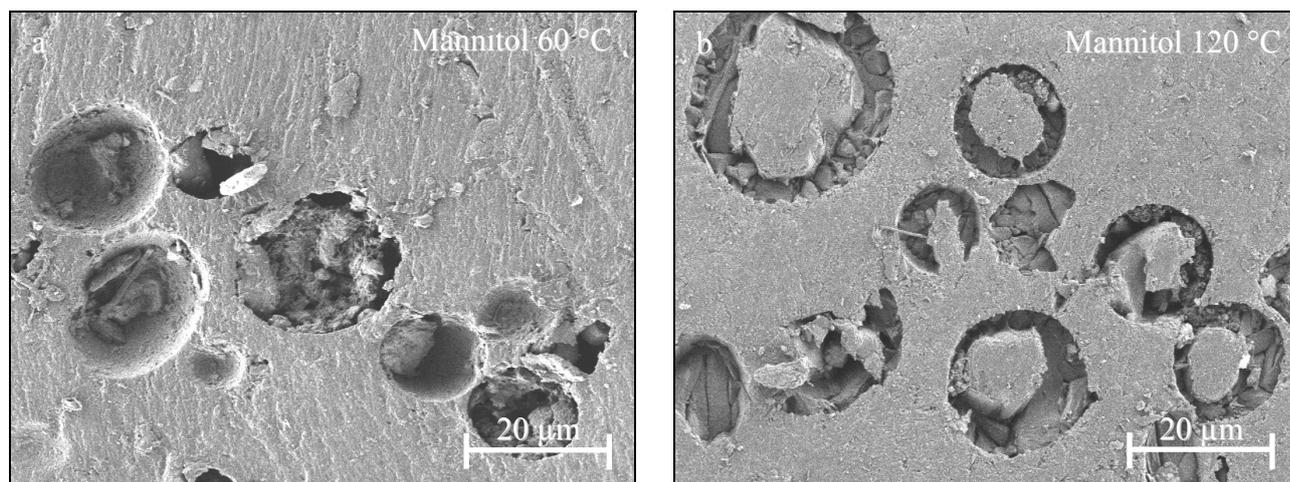


**Abb. 4.9:** *REM-Aufnahmen von Mannitol 60 °C ( $M_{unbehandelt}$  60 °C, a und d), Mannitol 90 °C ( $M_{unbehandelt}$  90 °C, b und e) und Mannitol 120 °C ( $M_{unbehandelt}$  120 °C, c und f)*

### 4.2.3 Partikel Aufbau

Anhand der REM-Aufnahmen der sprühgetrockneten Produkte verschiedener Auslasstemperaturen (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9) sind für Mannitol 60 °C geschlossene runde Partikel gegenüber Mannitol 120 °C mit offenen Hohlkugeln neben massiven Partikeln zu erkennen. Ein mögliches Vorliegen von Hohlkörpern auch bei Mannitol 60 °C wird mithilfe von Querschnitten in Epoxidharz eingebetteter Partikel und anschließender rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen der Proben ohne Bespatterung unter Vakuum untersucht (s. Kap. 2.8.1.1 und Kap. 6.2.6).

Die Abb. 4.10 zeigt an den das jeweilige Produkt vertretenden, festgelegten Chargen (s. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis), dass es sich bei allen Partikeln um Hohlkugeln handelt. Das Epoxidharz dringt während der Probenvorbereitung durch die vorhandene Öffnung in den Partikelhüllen vor der Polymerisation in die Partikel des Mannitol 120 °C ein. Es kleidet aufgrund seiner Viskosität und fehlender Benetzbarkeit nicht den gesamten Innenraum aus. Mannitol 60 °C enthält im Inneren aufgrund der geschlossenen Partikelhülle kein Epoxidharz sondern poröses, nicht für die Wandbildung genutztes Mannitol.



**Abb. 4.10:** REM-Aufnahmen von Partikelquerschnitten des in Epoxidharz eingebettetem Mannitol 60 °C ( $M_{unbehandelt}$  60 °C, a) und Mannitol 120 °C ( $M_{unbehandelt}$  120 °C, b)

### 4.2.4 Partikelgröße und -größenverteilung

Die Partikelgrößenbestimmung des Trägermaterials Mannitol erfolgte mittels Laserdiffraktometrie (s. Kap. 2.8.2.2 und Kap. 6.2.7). Es wurden je sprühgetrocknetem Produkt drei Chargen mit jeweils einer Probe untersucht und der Median ermittelt. Im Anschluss wurden der Mittelwert der drei Mediane je Produkt verschiedener Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet.

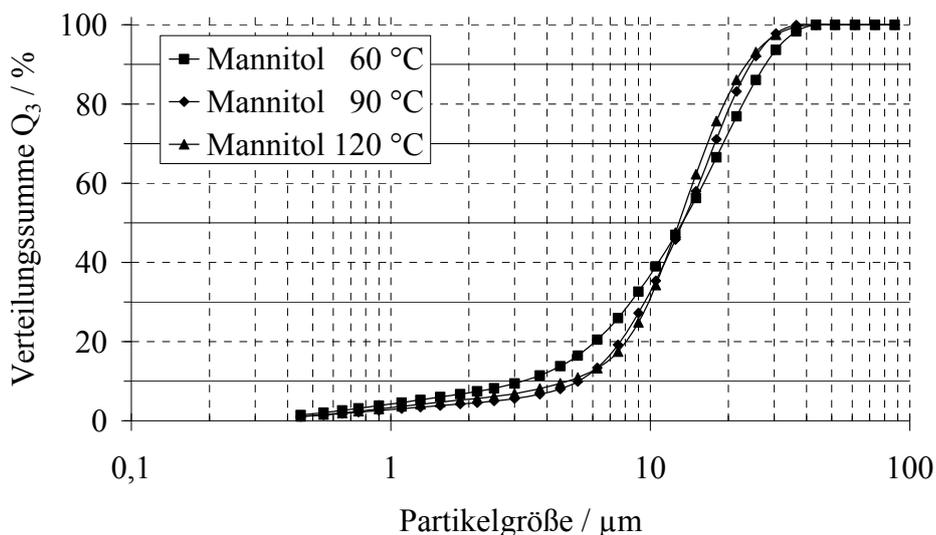
Diese Mittelwerte der Mediane der Partikelgrößenverteilungen von Mannitol 60 °C ( $x_{50} = 13,53 \mu\text{m} \pm 0,28 \mu\text{m}$ ), Mannitol 90 °C ( $x_{50} = 13,59 \mu\text{m} \pm 0,19 \mu\text{m}$ ) und Mannitol 120 °C ( $x_{50} = 13,19 \mu\text{m} \pm 0,35 \mu\text{m}$ ;) unterscheiden sich nicht signifikant. Das unterschiedliche

Kristallisationsverhalten (s. Folgekap. 4.2.5) wirkt sich somit nicht auf den Median der Partikelgrößenverteilung aus. Dieser und der jeweilige Mittelwert des 10 %-Quantils und 90 %-Quantils sind in Tab. 4.1 dargestellt.

**Tab. 4.1:** *Mittelwerte der Mediane, der 10 %-Quantile und 90 %-Quantile der laserdiffraktometrisch ermittelten Partikelgrößenverteilungen des Trägermaterials Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C*  
( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

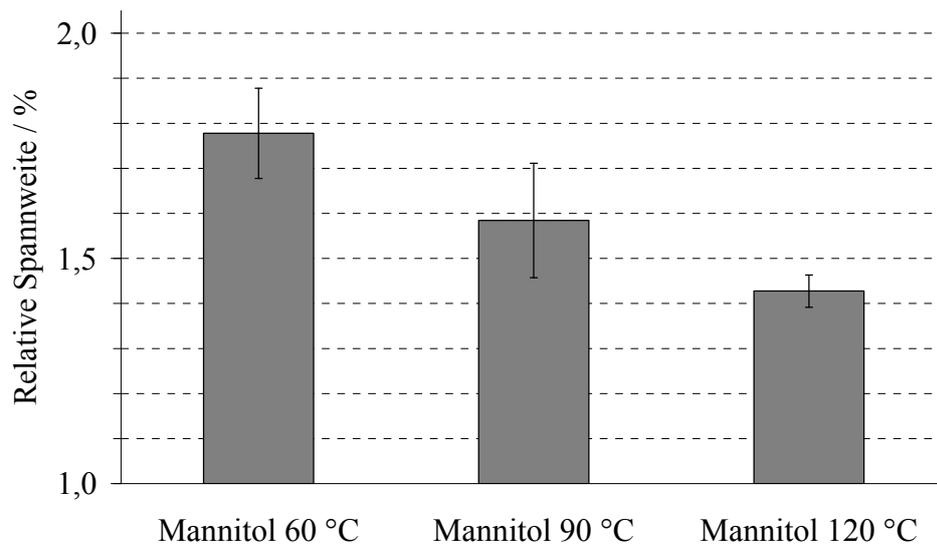
	Mannitol 60 °C	Mannitol 90 °C	Mannitol 120 °C
$x_{10} / \mu\text{m}$	$3,73 \pm 0,50$	$4,93 \pm 0,35$	$4,89 \pm 0,16$
$x_{50} / \mu\text{m}$	$13,53 \pm 0,28$	$13,59 \pm 0,19$	$13,19 \pm 0,35$
$x_{90} / \mu\text{m}$	$27,77 \pm 1,04$	$26,48 \pm 1,69$	$23,71 \pm 0,12$

Die zugehörigen Verteilungssummenkurven der das jeweilige Produkt vertretenden, festgelegten Chargen (s. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis) sind in Abb. 4.11 dargestellt. Die sprühgetrockneten Produkte dieser Arbeit stellen aufgrund des Labormaßstabs der Sprühtrocknungsanlage modellhafte Trägermaterialien dar. Handelsübliche Trägermaterialien für Trockenpulver-Inhalativa sollten eine typische Partikelgröße von 50  $\mu\text{m}$  bis 150  $\mu\text{m}$  aufweisen (s. Kap. 1). Dies kann durch eine Vergrößerung der Sprühtrocknungsanlage erreicht werden (s. Kap. 2.5).



**Abb. 4.11:** *Laserdiffraktogramme Mannitol 60 °C ( $M_{\text{unbehandelt 60 °C}}$ ), Mannitol 90 °C ( $M_{\text{unbehandelt 90 °C}}$ ) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{unbehandelt 120 °C}}$ ), kumulative Volumenverteilung ( $n = 1$ )*

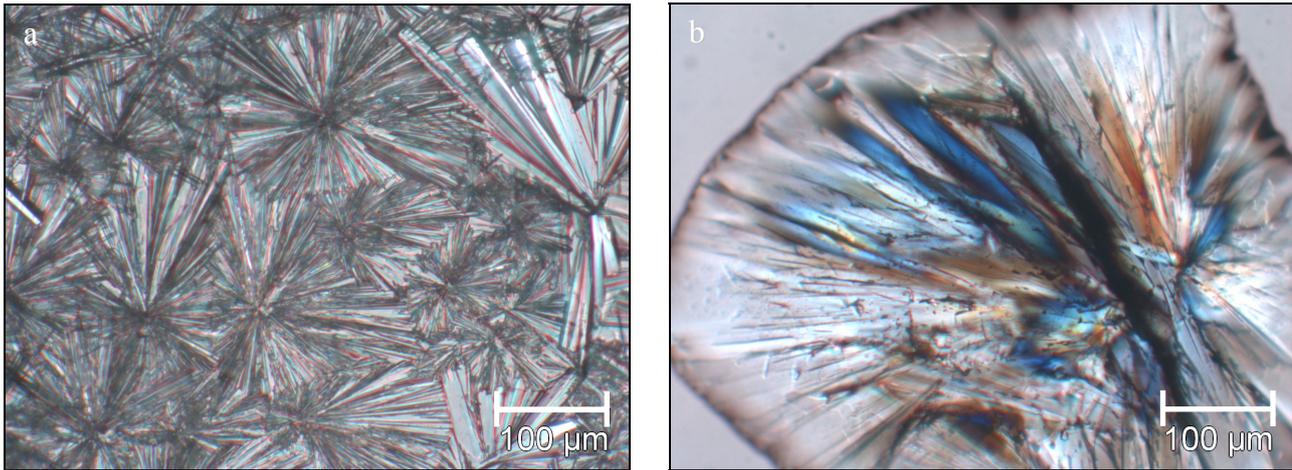
Bei Mannitol 120 °C liegt lediglich eine geringfügig schmalere Partikelgrößenverteilung, vermutlich aufgrund eines anderen Kristallisationsverhaltens (s. Folgekap. 4.2.5), gegenüber Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C vor. Die Differenz der relativen Spannweiten von Mannitol 120 °C und Mannitol 90 °C als Maß der Verteilungsbreite ist geringer als zwischen Mannitol 120 °C und Mannitol 60 °C, so dass nur mit letzterem ein signifikanter Unterschied besteht. Die relativen Spannweiten (s. Gl. 2.1) liegen mit 1,78 für die bei 60 °C, mit 1,58 für die bei 90 °C und mit 1,43 für die bei 120 °C sprühgetrockneten Produkte eng zusammen, sodass die Unterschiede als gering zu bezeichnen sind.



**Abb. 4.12:** *Relative Spannweiten der mittels Laserdiffraktometrie bestimmten Partikelgrößenverteilungen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)*

#### 4.2.5 Simulation Oberflächenkristallisation

Die REM-Aufnahmen (s. Kap. 4.2.2) belegen die Auslasstemperatur als Schlüsselfaktor für die Morphologie der Partikeloberfläche. Zur Klärung des Phänomens der Ausbildung unterschiedlicher Oberflächentopografien wurde die Trocknung eines Tropfens einer Mannitollösung mit einem Heitzschmikroskop beobachtet (s. Kap. 2.8.2.3 und Kap. 6.2.8). Die folgenden Abbildungen (s. Abb. 4.13 a und b) zeigen den Rückstand je eines Tropfens nach der Trocknung bei 60 °C und 120 °C.



**Abb. 4.13:** *Heitzschmikroskopbilder eines bei 60 °C (a) und 120 °C (b) getrockneten Tropfens einer Mannitollösung*

Bei 60 °C Trocknungstemperatur besteht der Rückstand aus vielen feinen Nadelbüscheln. Dem entgegen ist bei 120 °C Trocknungstemperatur nur ein Kristallbüschel zu sehen. Dies ist erstaunlich, da bei hoher Trocknungstemperatur durch die schnellere Verdampfung des Lösungsmittels die Zeit für das Kristallwachstum im Vergleich zu niedrigen Trocknungstemperaturen kürzer ist.

Bei den bei 60 °C getrockneten Proben erfolgt eine allmähliche Verdunstung des Lösungsmittels mit anschließender vielfacher Kristallkeimbildung. Im Gegensatz dazu verliert der Tropfen bei 120 °C das Wasser sehr schnell und die Viskosität der Mannitollösung erhöht sich. Dabei findet keine sichtbare Kristallkeimbildung statt. Erst bei Herabsetzen der Temperatur formt sich schlagartig ein Kristallkeim in der hochkonzentrierten Lösung oder wasserfreien amorphen Masse aus und wächst in alle Richtungen. Möglicherweise ist die Ausbildung weiterer Kristallkeime aufgrund der hohen Viskosität der Flüssigkeit nicht begünstigt. Verantwortlich für die Unterschiede der Oberflächentopografie sind somit zwei verschiedene Kristallisationsprozesse abhängig von der Trocknungstemperatur. Wendet man diese Beobachtungen auf die Partikelbildung an, lassen sich folgende Abläufe ableiten:

Bei einer niedrigen Sprühtrocknungstemperatur verdunstet das Wasser langsam an der Oberfläche des Tropfens, bis sich durch Übersättigung und infolge dessen Kristallisation des gelösten Stoffes

an der Tropfenoberfläche eine kristalline Hülle bildet. Bei Mannitol 120 °C findet ein anderer Kristallisationsprozess statt. Aufgrund der hohen Temperaturen verdampft das Wasser an der Oberfläche sehr schnell und führt zu einer übersättigten viskosen Lösung oder wasserfreien amorphen Masse. Bedingt durch die hohe Viskosität kommt es zur Bildung lediglich weniger Kristallkeime, die zu großen Kristallen wachsen können, welche die Hülle bilden.

Allerdings kann nicht das gesamte Wasser nach außen diffundieren, bevor die Hülle sich bildet. Aufgrund der hohen Trocknungstemperatur des Mannitol 120 °C steigt der Druck des im Tropfeninneren verbliebenen Restlösungsmittels an, welches schließlich die bereits gebildete Hülle durchbricht und dort ein Loch hinterlässt (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9). Kleine Tropfen dagegen kristallisieren ohne Bildung eines Hohlpartikels aus und bilden massive Partikel. Ein weitaus geringerer Druckanstieg innerhalb der Hohlkugeln wird sich aufgrund der niedrigen Sprühtrocknungstemperaturen bei Mannitol 60 °C ergeben. Dadurch wird vermutlich ein kleineres Loch in der Hülle für einen Druckausgleich benötigt. Im Verlauf der Trocknung nehmen Restlösungsmittelmenge und damit der Innendruck immer weiter ab. Die Ränder des Lochs fallen zusammen, das Loch wächst aufgrund seiner geringen Größe und unterstützt durch Auskristallisieren der in Lösung verbliebenen Mannitolmenge unter Ausbildung einer Einstülpung zusammen.

Wird die Auslasstemperatur von 120 °C auf 140 °C weiter angehoben, dominieren massive Partikel (s. Abb. 4.5). Bei höheren Sprühtrocknungstemperaturen wird den Tropfen das Wasser entzogen bevor es von einer Hülle eingeschlossen werden kann. In diesem Zustand als praktisch wasserfreie, viskose Tropfen kristallisieren sie dann als massive Partikel aus. Das Produkt verliert seine für die Sprühtrocknung typische runde Form.

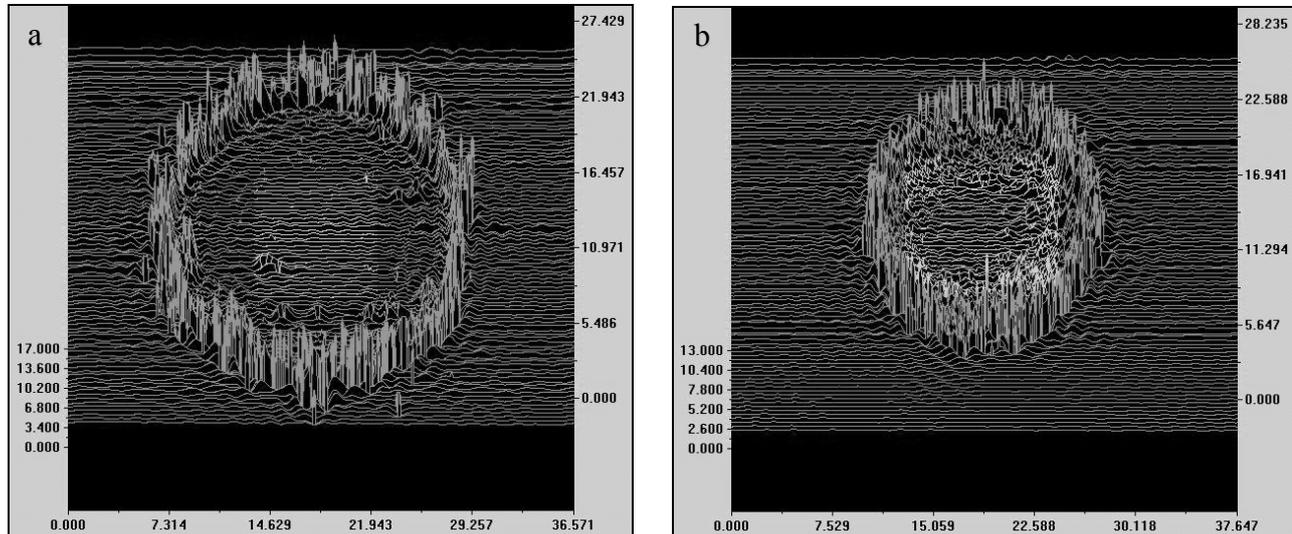
Sprühgetrocknetes Produkt einer 24%igen Mannitolsuspension mit einer Speisetemperatur von Raumtemperatur sowie einer Auslasstemperatur von 90 °C zeigt analog Mannitol 60 °C eine glatte Partikeloberfläche (s. Abb. 4.8 a). Der ungelöste Feststoffanteil der Suspension stellt damit vermutlich einen Teil der Kristallkeime für den weiteren Kristallisationsablauf entsprechend der bei niedrigen Temperaturen sprühgetrockneten Partikeln dar.

#### **4.2.6 Oberflächenrauheit**

Die Bestimmung der Oberflächenrauheit erfolgt bildanalytisch unter Verwendung eines konfokalen Laser-Mikroskops (s. Kap. 2.8.2.4 und Kap. 6.2.9). Zwei extrem unterschiedliche Oberflächenstrukturen wurden anhand von REM-Aufnahmen (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9) bei Mannitol 60 °C und Mannitol 120°C festgestellt. Aus diesem Grund wurden je drei Chargen dieser beiden Produkte untersucht.

Im Folgenden sind die Topografien beider Produkte (s. Abb. 4.14) dargestellt. Das Messfeld liegt jeweils in dem für das Objektiv erfassbaren Kugelausschnitt. Dieses runde Areal wird durch Artefakte des Detektorsignals begrenzt, die als hohe Peaks auftreten (s. Kap.2.8.2.4). Bei den bei 60 °C sprühgetrockneten Partikeln liegen vereinzelt Unebenheiten neben einer sonst durchweg

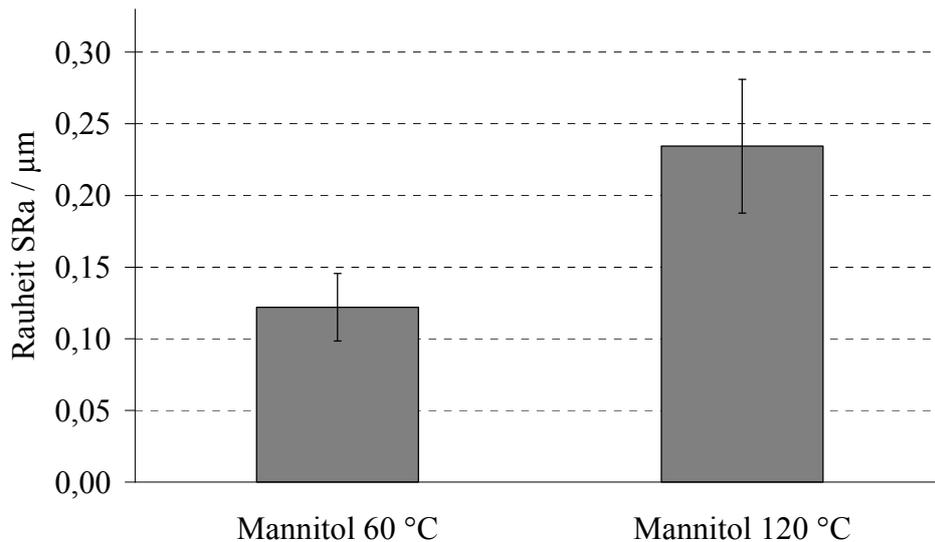
glatten Oberfläche vor. Im Gegensatz dazu sind diese Unregelmäßigkeiten bei Mannitol 120 °C wesentlich stärker ausgeprägt. Für die Auswertung wurden nur erkennbar geschlossene Teiloberflächen verwendet, um Einflüsse der bei Mannitol 120 °C auftretenden Löcher zu vermeiden.



**Abb. 4.14:** Darstellung der mittels konfokalen Laser-Mikroskops ermittelten Topografie von Mannitol 60 °C ( $M_{\text{unbehandelt 60 °C}}$ , a) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{unbehandelt 120 °C}}$ , b), Skalenwerte in  $\mu\text{m}$

Die Messungen wurden an drei Proben je Charge durchgeführt und der jeweilige Mittelwert des Rauheitswertes S<sub>Ra</sub> berechnet. Für den Vergleich der beiden Produkte wurden anschließend der Mittelwert der drei Chargen und die Standardabweichung verwendet.

Obwohl zwischen den Einzelmessungen innerhalb der beiden Produkte aufgrund des geringen Messumfangs große Streuungen vorliegen, unterscheiden sich die resultierenden Rauheiten signifikant (s. Abb. 4.15). Im Einklang mit den REM-Bildern (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9) wird für bei 120 °C sprühgetrocknete Mannitolprodukte eine größere Rauheit als für bei 60 °C sprühgetrocknete Produkte quantifiziert. Der ermittelte Rauheitswert S<sub>Ra</sub> beträgt 0,12  $\mu\text{m}$  für Mannitol 60 °C und 0,23  $\mu\text{m}$  für Mannitol 120 °C.



**Abb. 4.15:** Mit einem konfokalen Laser-Mikroskop ermittelte Oberflächenrauheit von Mannitol 60 °C im Vergleich zu Manitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

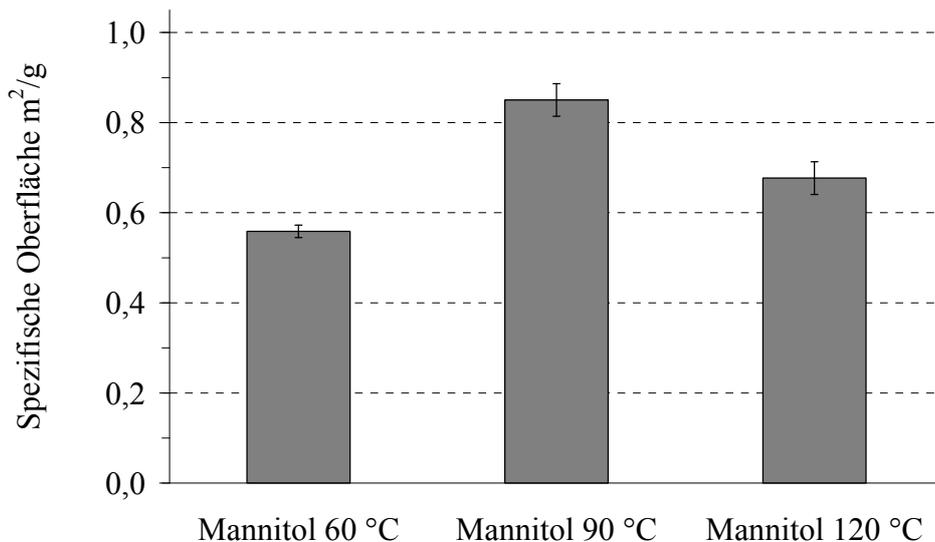
#### 4.2.7 Spezifische Oberfläche

Die unterschiedliche Oberflächenrauheit der sprühgetrockneten Partikel führt zu Unterschieden der spezifischen Oberfläche, die mittels Gasadsorptionsmethode (s. Kap. 2.8.2.5 sowie Kap. 6.2.10) quantifiziert werden kann. Die spezifische Oberfläche stellt die für das Gas erreichbare Oberfläche bezogen auf die Masse dar. Die Untersuchungen wurden an drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur durchgeführt und anschließend der Mittelwert der drei Chargen und die Standardabweichung berechnet. Die signifikant unterschiedlichen Werte der spezifischen Oberflächen betragen für Mannitol 60 °C  $0,559 \text{ m}^2/\text{g}$ , Mannitol 90 °C  $0,850 \text{ m}^2/\text{g}$  und für Mannitol 120 °C  $0,677 \text{ m}^2/\text{g}$  (s. Abb. 4.16). Die untersuchten Partikel weisen zwar unterschiedliche Oberflächenrauheit, aber nicht signifikant unterschiedliche Mediane der Partikelgrößenverteilungen (s. Kap. 4.2.4) auf, so dass es zunächst überraschend ist, dass Mannitol 90 °C die größte Oberfläche besitzt. Dies lässt sich anhand der REM- Bilder erklären (s. Kap. 4.2.2).

Die Partikel des bei 60 °C sprühgetrockneten Produkts besitzen Einstülpungen, jedoch keine Öffnungen in den Oberflächen. Diese Oberfläche der geschlossenen Hohlkugeln ist, gänzlich oder teilweise, für Stickstoff nicht durchlässig. Mit Erhöhung der Auslasstemperatur auf 90 °C besitzen die Partikel Öffnungen in der Partikeloberfläche, mit Ausnahme des Anteils großer Partikel, wodurch der Hohlraum für das Gas zugänglich ist und damit die erreichbare Fläche zunimmt. Die Bilder des bei 120 °C sprühgetrockneten Produkts zeigen Oberflächenrauheiten und Öffnungen in den Partikelhüllen, die zwar zu einer Erhöhung der Oberfläche beitragen, aber andererseits besitzt diese Fraktion auch Teilchen mit massiver Struktur, deren fehlende Hohlräume die

Oberfläche herabsetzen. Dieser Umstand führt insgesamt zu einer geringeren spezifischen Oberfläche gegenüber Mannitol 90 °C.

Damit erfasst die Gasadsorptionsmethode als spezifische Oberfläche neben der für die interpartikulären Wechselwirkungen entscheidenden Außenoberfläche der sprühgetrockneten Partikel auch die Innenraumoberfläche der Hohlkugeln. Eine Abgrenzung zwischen diesen beiden Oberflächen ist nicht möglich, daher kann keine Quantifizierung der Rauheit der Außenoberfläche erfolgen.



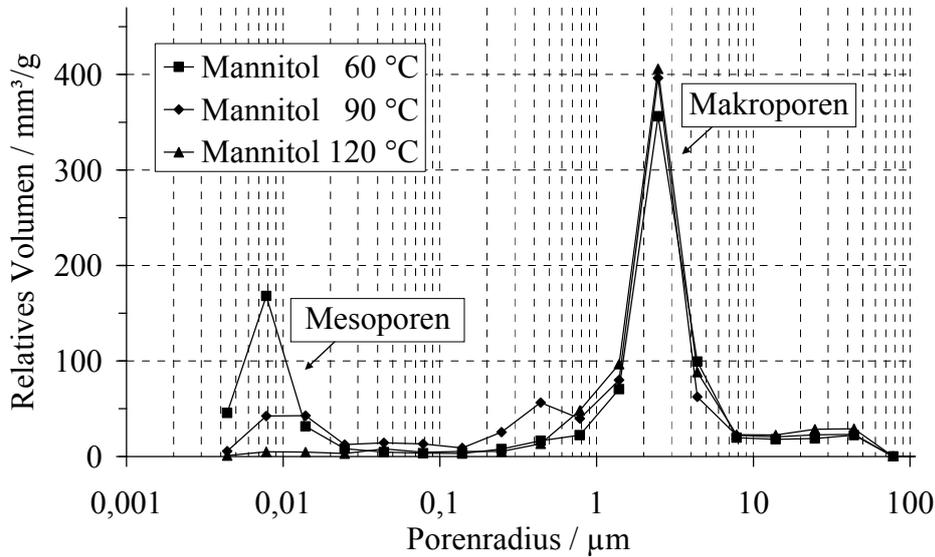
**Abb. 4.16:** *Spezifische Oberfläche von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C bestimmt mittels Gasadsorption nach Brunauer, Emmet und Teller nach 24-stündiger Probenvorbereitung bei 40 °C unter Vakuum (n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)*

#### 4.2.8 Porenverteilung

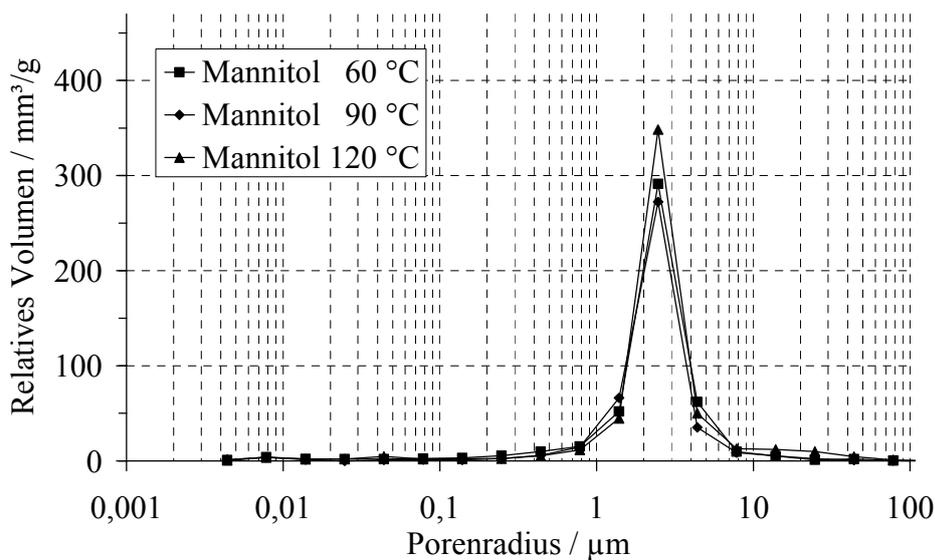
Die Querschnitte verschiedener Mannitolprodukte zeigen sie als Hohlkugeln (s. Kap. 4.2.3). Zur Bestätigung dieses Ergebnisses werden die unterschiedlichen Produkte mittels Quecksilber- Porosimetrie untersucht. Liegen sprühgetrocknete Partikel als Hohlkugeln vor, bieten sie Quecksilber die Möglichkeit in die Hohlräume zu intrudieren und werden als Poren erfasst. Dies bietet die Möglichkeit Hohlkugeln neben massiven Partikeln verschiedener Träger zu identifizieren. Mit einem Quecksilber- Porosimeter wurde jeweils eine Probe der verschiedenen Auslasstemperaturbereiche untersucht und zwei Messläufe je Probe bis zu einem Maximaldruck von 200 MPa durchgeführt (s. Kap. 2.8.2.6 und Kap. 6.2.11).

Anhand der Porenvolumenverteilungen erkennt man auffällige Unterschiede, besonders im Mesoporenbereich der Porosimetriemessungen des ersten Laufs (s. Abb. 4.17), die im zweiten (s. Abb. 4.18) fehlen. Demnach zeigt Mannitol 60 °C mit etwa 170 mm<sup>3</sup>/g deutlich mehr Poren in

diesem Bereich als Mannitol 90 °C mit rund 40 mm<sup>3</sup>/g und Mannitol 120 °C mit rund 5 mm<sup>3</sup>/g. Als weiterer Unterschied zwischen erstem und zweitem Messlauf werden bei einem berechneten mittleren Porenradius von ungefähr 2,4 µm zusätzliche Volumina beim ersten Messlauf bei allen Proben gemessen. Darüber hinaus liefert Mannitol 90 °C einen Peak bei 0,4 µm mit 56 mm<sup>3</sup>/g (s. Abb. 4.17) im ersten Lauf.



**Abb. 4.17:** Durch Quecksilber-Pososimetrie ermittelte Porenvolumenverteilung nach erstem Messlauf je einer Probe Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C



**Abb. 4.18:** Durch Quecksilber-Pososimetrie ermittelte Porenvolumenverteilung nach zweitem Messlauf je einer Probe Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C

Eine Erklärung liefert der jeweilige Verlauf der Quecksilber-Intrusion sowie der -Extrusion sowohl im ersten (s. Abb. 4.19) als auch im zweiten Messlauf (s. Abb. 4.20) unter Beachtung der REM-Aufnahmen der sprühgetrockneten Produkte (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9). Zu Beginn des ersten Messlaufs steigt die Quecksilber-Intrusion mit Erhöhung des Druckes langsam an und füllt den zwischenpartikulären Raum aller Proben. Hier können noch keine nennenswerten Unterschiede festgestellt werden. Ab einem Druck von ca. 0,2 MPa - entsprechend einem mittleren Porenradius von ungefähr 2,4  $\mu\text{m}$  - steigt die Quecksilber-Intrusion aller Proben deutlich an. Es wird postuliert, dass neben dem interpartikulären Zwischenraum offene und dem steigenden Druck nicht standhaltende Hohlkugeln mit Quecksilber gefüllt werden. Eine strenge Trennung in die inter- und intrapartikuläre Intrusion ist nicht möglich. Ab einem Druck von 50 MPa (entsprechend einem mittleren Porendurchmesser von 0,025  $\mu\text{m}$ ) werden allerdings Unterschiede im Intrusionsverhalten zwischen den Produkten variierender Auslasstemperatur sichtbar.

#### Partikel mit 60 °C Sprühtrocknungstemperatur

Das intrudierte Quecksilbervolumen des 60 °C-Materials liegt bis dahin deutlich unter den beiden anderen Proben, steigt aber dann mit weiterer Druckerhöhung im Mesoporenbereich erneut an. Die intakte Hülle der 60°C-Mannitol-Partikel (s. Abb. 4.3, Abb. 4.9 und Abb. 4.10) ist je nach Stabilität nicht nur für Gas (s. Kap. 4.2.7) sondern auch für die Quecksilber-Intrusion eine Barriere, aber mit fortwährender Druckerhöhung bricht die Hülle und der dabei entstehende Hohlraum wird mit Quecksilber gefüllt.

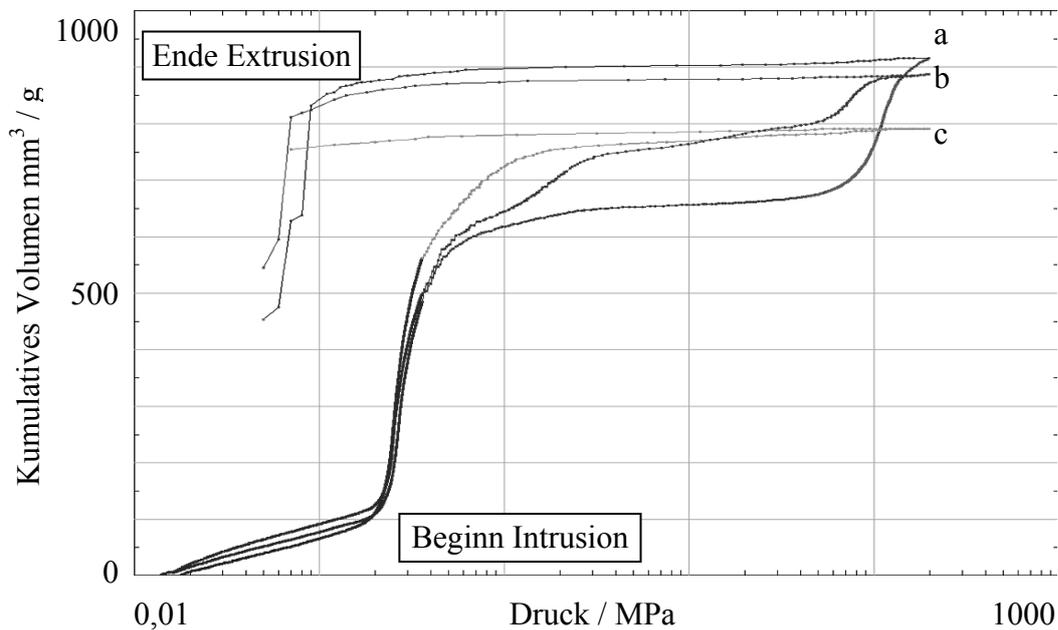
#### Partikel mit 90 °C Sprühtrocknungstemperatur

Entsprechend der REM-Analyse (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9) zeigen alle Partikel Öffnungen in den Hüllen, mit Ausnahme der Partikel sehr großen Umfangs. Dieser zugängliche Hohlraum kann je nach Resistenz (durch Wandstärke und Öffnungsdurchmesser der Hülle) gegenüber der Quecksilber-Intrusion über den gesamten Druckverlauf gefüllt werden. Zusätzlich kommt es durch den sich aufbauenden Druck zum Eindringen geschlossener Partikelhüllen der großen Partikel. Dies könnte der Grund sein für die lokalen Maxima bei Drücken im Bereich von 1 MPa bis 2 MPa (entsprechend mittleren Porenradien von 0,3  $\mu\text{m}$  bis 0,4  $\mu\text{m}$ ) sowie einem Druck von 50 MPa (entsprechend einem mittleren Porendurchmesser von 0,025  $\mu\text{m}$ ).

#### Partikel mit 120 °C Sprühtrocknungstemperatur

Die Füllung der bei 120 °C sprühgetrockneten Partikel verläuft ungehindert und ist bei einem relativ niedrigen Druck von 1,3 MPa annähernd abgeschlossen. Die REM-Aufnahmen (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9) zeigen offene Hohlkugeln neben kleinen, massiven Partikeln. Die Hohlkugeln können schon bei niedrigen Drücken mit Quecksilber gefüllt werden. Die geringere spezifische Oberfläche gegenüber Mannitol 90 °C (s. Kap. 4.2.7) lässt auf ein geringeres Hohlraumvolumen schließen. Dies bedeutet insgesamt, dass neben den offenen Hohlkugeln mit den kleinen massiven Partikeln keine weiteren geschlossenen Porenvolumina vorliegen und diese auch nicht bei höheren

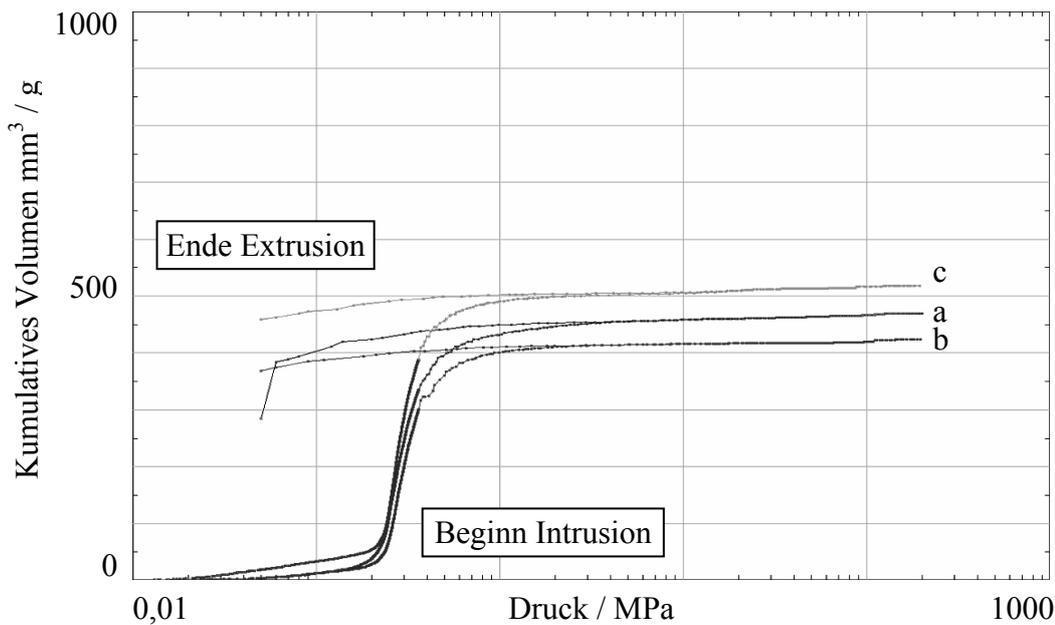
Drücken mit Quecksilber gefüllt werden können. Möglicherweise ist dies der Grund für das geringste intrudierte Quecksilbervolumen der Messreihe.



**Abb. 4.19:** Verlauf der Quecksilber-Intrusion und Extrusion des ersten Messlaufs je einer Probe Mannitol 60 °C (a), Mannitol 90 °C (b), Mannitol 120 °C (c)

Im Verlauf der Extrusion (s. Abb. 4.19) erkennt man, dass das Quecksilber aus den Poren nicht in demselben Maß extrudiert wird, wie es intrudiert wurde. Möglicherweise verbleibt ein Teil des Quecksilbers in den Poren zurück. Die Porenvolumenverteilungen (s. Abb. 4.17 und Abb. 4.18) zeigen sowohl eine Differenz bei einem mittleren Porenradius von ca. 2,4  $\mu\text{m}$  als auch in dem Bereich von 8  $\mu\text{m}$  bis 100  $\mu\text{m}$  der relativen Volumina zwischen erstem und zweitem Messlauf. Das deutet ebenfalls auf verbliebene Quecksilbermengen während der Extrusion im Zwischenraum und in nicht vollständig entleerten Makroporen hin. Dies trifft auch auf die Mesoporenhohlräume aller gemessenen Chargen zu.

Im anschließenden zweiten Messlauf (s. Abb. 4.20) ist anhand der Kurven die erneute Füllung des Zwischenraumvolumens und der vom ersten Messlauf nicht mehr gefüllten Makroporen ab 0,2 MPa erkennbar. Des Weiteren zeigt der weitere Messverlauf, dass die Mesoporen noch vom ersten Messlauf gefüllt sind, da kein weiteres Volumen im Mesoporenbereich detektiert wird. In beiden Messläufen kann der interpartikuläre nicht klar von dem intrapartikulären Raum abgegrenzt werden.



**Abb. 4.20:** *Verlauf der Quecksilber-Intrusion und Extrusion des zweiten Messlaufs je einer Probe Mannitol 60 °C (a), Mannitol 90 °C (b), Mannitol 120 °C (c)*

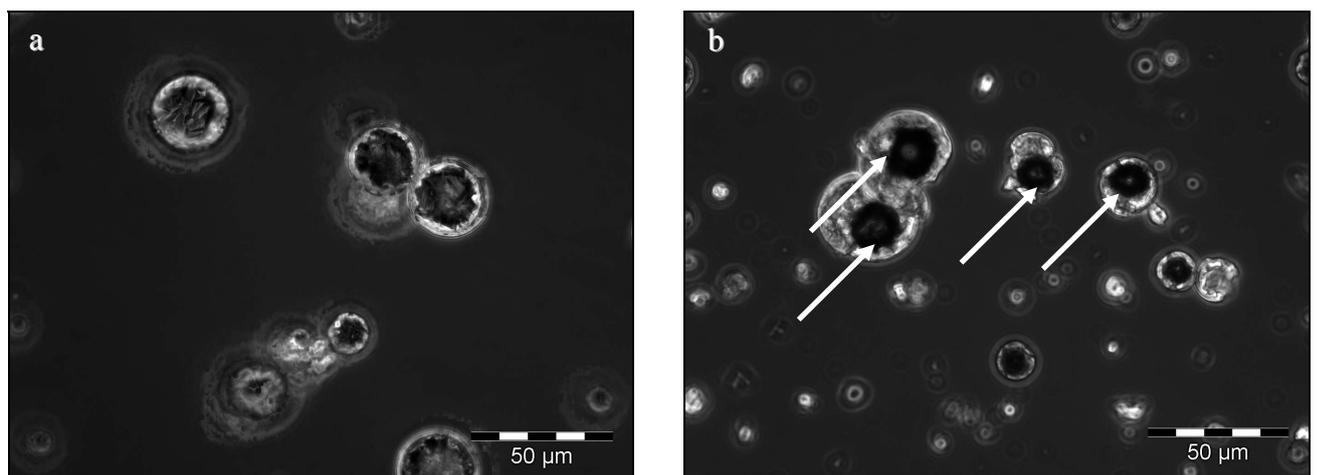
Die ermittelte Porosität ist als Gesamtporosität (alle erfassten inter- und intrapartikuläre Poren) zu verstehen (s. Tab. 4.2). Die Differenz zwischen der Gesamtporosität des ersten und zweiten Messlaufs begründet sich auf die (teil-)gefüllten Hohlpartikel nach dem ersten Messlauf. Die Porosität liegt auch im zweiten Messlauf mit mindestens 30,6 % über einer theoretisch angenommenen Zwischenraumporosität von 26 %. Das theoretische Zwischenraumvolumen leitet sich aus der Keplerschen Vermutung des Jahres 1611 ab, sie wurde 1998 durch Hales mathematisch beschrieben (Hales, 2005). Sie beschreibt einen Idealzustand identischer Kugeln und besagt, dass bei der dichtesten Kugelpackung der ungenutzte Raum 26 % beträgt. Haufwerke weisen in der Regel unterschiedliche Partikelgrößen auf und damit eine höhere Porosität, auch wenn gegebenenfalls kleinere Partikel diesen ungenutzten Raum besetzen können. Zusätzlich beinhalten die Porositäten des zweiten Messlaufs auch zusätzliches intrapartikuläres Porenvolumen der teilgefüllten Hohlpartikel des ersten Messlaufs. Die Porositäten von Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C liegen im ersten Lauf über der von Mannitol 120 °C, im zweiten darunter. Mögliche Ursache hierfür ist der Anteil kleiner Partikel. Diese sind bei niedrigeren Sprühtrocknungstemperaturen unter hohem Druck für Quecksilber zugänglich entgegen den massiven Partikeln von Mannitol 120 °C.

**Tab. 4.2:** Mit der Quecksilber-Pososimetrie gefundene Porositäten von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (n=1)

	Mannitol 60 °C	Mannitol 90 °C	Mannitol 120 °C
Erster Messlauf, Porosität / %	54,5	56,3	51,6
Zweiter Messlauf, Porosität / %	30,9	30,6	37,9

Aus der Gesamtbetrachtung lässt sich schlussfolgern, dass bei Mannitol 60 °C das relativ hohe Porenvolumen im Mesoporenbereich von einem Zusammenbrechen oder Aufbrechen der äußeren Struktur instabiler Hohlkörper verursacht wird. Dies trifft in einem geringeren Maße auch auf Mannitol 90 °C zu. Mannitol 120 °C ist bei diesem hohen Quecksilberdruck sicherlich nicht stabiler als die anderen Produkte, mit Ausnahme der kleinen massiven Partikel. Vielmehr wurden die hohlen Partikel (s. Abb. 4.3, Abb. 4.9) schon bei niederem Druck gefüllt.

Einen Hinweis für das in den Hohlräumen verbliebene Quecksilber liefert die mikroskopische Betrachtung von unbehandeltem und porosimetrisch vermessenem Mannitol 60 °C (s. Abb. 4.21 a und b). Die Mikropartikel präsentieren sich als Hohlkugeln mit dünnem Mantel analog den Untersuchungen zum Partikel Aufbau (s. Abb. 4.10). Die Aufnahmen nach der Quecksilber-Pososimetrie zeigen nach wie vor runde Mikropartikel. Vor allem größere Partikel wurden während der Pososimetrie aufgebrochen. Einzelne Fragmente ordnen sich hier offensichtlich um die verbliebenen Quecksilbertröpfchen an. Eine Aussage über die Menge entstandener Fragmente neben den unbeschädigten Mikropartikeln kann nicht getroffen werden.



**Abb. 4.21:** Mikroskopieaufnahmen von Mannitol 60 °C vor (a) und nach der Quecksilber-Pososimetrie (Pfeile zeigen Quecksilbertröpfchen an, b)

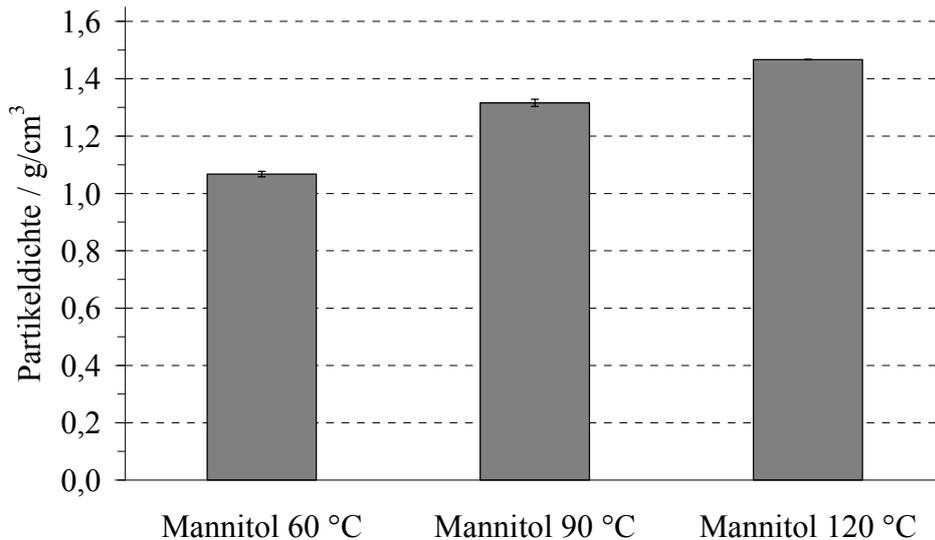
Zusätzlich wurde zu porosimetrisch vermessenem Probenmaterial seitlich tropfenweise Wasser hinzugegeben. Das wurde von den Partikeln eingezogen, die Mannitolhülle löste sich und die Quecksilbertröpfchen wurden freigegeben. Neben der mikroskopischen Betrachtung und der Querschnittsmessungen (s. Kap. 4.2.3) wurde somit ebenfalls das Vorhandensein von Hohlkugeln belegt.

#### 4.2.9 Pulverdichte

In der Literatur wird die wahre Dichte von Mannitol ohne Berücksichtigung der Phasenzusammensetzung mit  $1,48 \text{ g/cm}^3$  angegeben (Armstrong *et al.*, 1994). Die wahre Dichte für Modifikation I beträgt  $1,490 \text{ g/cm}^3$ , für Modifikation II  $1,468 \text{ g/cm}^3$  und für Modifikation III  $1,501 \text{ g/cm}^3$  (Burger *et al.*, 2000). Für die in diesem Kapitel enthaltenen Berechnungen wird die wahre Dichte von  $1,48 \text{ g/cm}^3$  ohne Berücksichtigung eventuell unterschiedlicher Modifikationen verwendet. Die Phasenzusammensetzungen der sprühgetrockneten Produkte werden im weiteren Verlauf der Arbeit diskutiert (s. Folgekap. 4.2.14). Die Dichten der sprühgetrockneten Produkte werden als Partikelkennzahl mit dem Helium-Pyknometer ermittelt (s. Kap. 2.8.2.7 und Kap. 6.2.12). Sie steigen signifikant mit der Auslasstemperatur. Mannitol  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  besitzt eine Dichte von  $1,067 \text{ g/cm}^3$ , Mannitol  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  eine Dichte von  $1,316 \text{ g/cm}^3$  und Mannitol  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  eine Dichte von  $1,467 \text{ g/cm}^3$ . Die Messungen wurden an einer Probe je Charge durchgeführt und anschließend wurde der Mittelwert der drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet (s. Abb. 4.22).

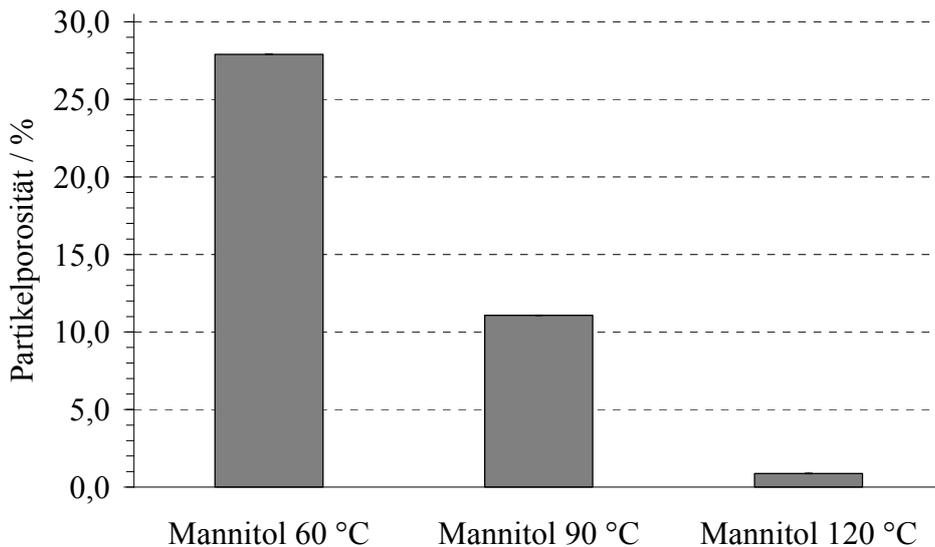
Analog der Bestimmung der spezifischen Oberfläche (s. Kap. 2.8.2.5) beeinflusst die (teilweise) Nichtpermeabilität von Hohlkugeln gegenüber Helium auch die Bestimmung der Dichte. Der Anteil für Helium nicht zugänglicher Hohlkugeln liegt bei Mannitol  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  deutlich höher im Vergleich zu Mannitol  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  und damit wird eine geringere Dichte gemessen.

Die gemessenen Dichten für Mannitol  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  und Mannitol  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  stellen somit keine wahren sondern Partikeldichten dar. Bei Mannitol  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  liegen aufgrund der guten Annäherung an die wahre Dichte keine oder nur wenige geschlossene Poren vor. Dies ist auch anhand der REM-Aufnahmen zu bestätigen (s. Kap. 4.2.2). Entweder liegen für Helium zugängliche Hohlkugeln vor oder massive Partikel. Die gemessene Partikeldichte entspricht daher annähernd der wahren Dichte. Dies erklärt auch die geringe Standardabweichung innerhalb der drei Chargen.



**Abb. 4.22:** Mittels Helium-Pyknometer ermittelte Partikeldichten von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Die Partikelporosität  $\varepsilon_P$  wird über die pyknometrisch ermittelte Partikeldichte und den Literaturwert der wahren Dichte mit  $1,48 \text{ g/cm}^3$  berechnet und stellt den Anteil für Helium nicht zugänglicher Hohlporen am Gesamtvolumen der Probe dar. Sie beträgt für Mannitol 60 °C 27,9 %, für Mannitol 90 °C 11,1 %, und für Mannitol 120 °C 0,9 % (s. Abb. 4.23). Die Standardabweichungen betragen unter 0,02 % und sind in der Abbildung nicht erkennbar. Erwartungsgemäß zeigt Mannitol 60 °C aufgrund der für Helium (teilweise) nichtpermeablen Hohlkugeln eine größere Partikelporosität gegenüber Mannitol 90 °C mit einem geringeren Anteil entsprechender Partikel. Bei Mannitol 120 °C sind aufgrund der offenen Hohlkugeln und der massiven Partikeln nahezu alle Poren für Helium zugänglich, es liegt praktisch kein Hohlraumvolumen vor und es resultiert eine sehr geringe Partikelporosität. Die über die Dichte berechneten Partikelporositäten sind mit denen der Quecksilber-Porosimetrie nicht zu vergleichen. Die bestimmten Porositäten mittels Quecksilber-Porosimetrie lassen bis zu einem mittleren Porenradius kleiner  $0,3 \mu\text{m}$  hinab keine Trennung in inter- und intrapartikuläre Poren zu (s. Kap.4.2.8). Aus diesem Grund könnte die Partikelporosität nur für den Bereich eines mittleren Porenradius kleiner  $0,3 \mu\text{m}$  ermittelt werden und intrapartikuläre Poren mit darüberliegenden Radien blieben unerfasst. Im Gegensatz dazu kann über die Dichte die Partikelporositätsberechnung uneingeschränkt erfolgen.

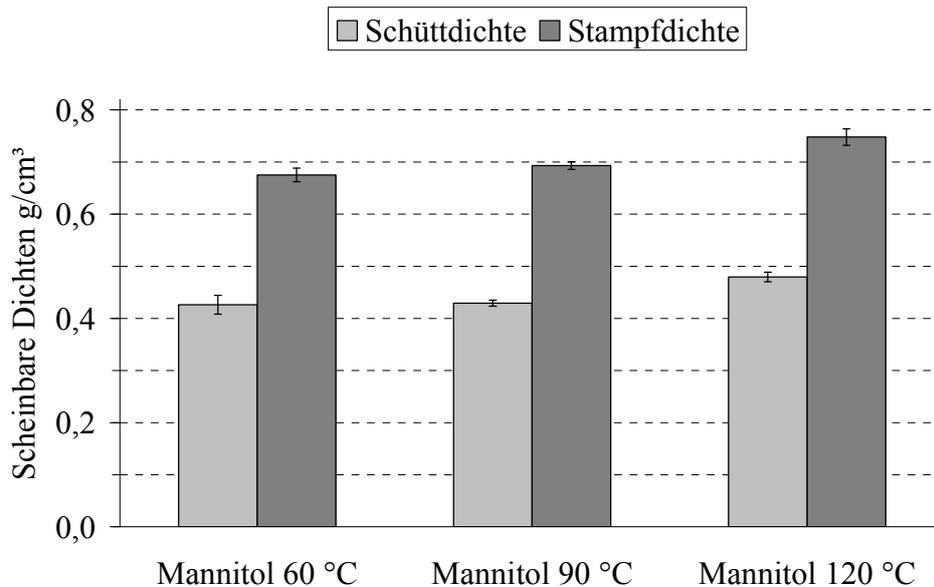


**Abb. 4.23:** *Partikelporosität als Anteil nicht zugänglicher Hohlporen am Gesamtvolumen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C, berechnet über die mittels Helium-Pyknometer bestimmte Dichte (n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)*

#### 4.2.10 Scheinbare Dichte

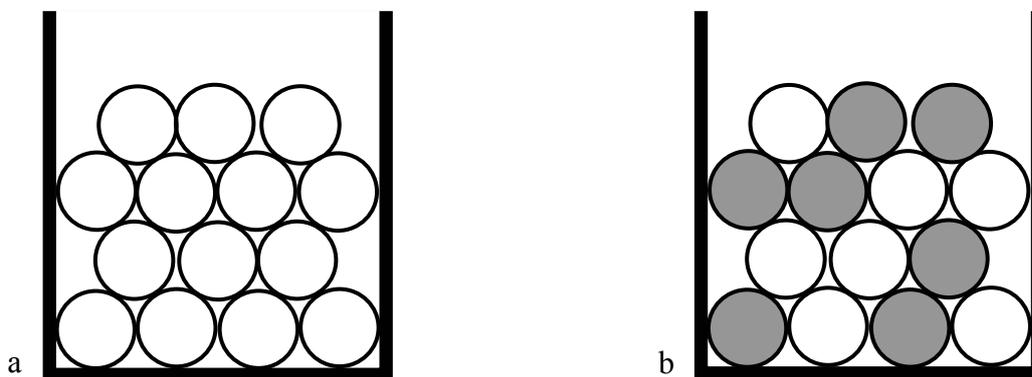
Die scheinbaren Dichten sind ein wichtiges Charakteristikum für die Beurteilung volumendosierter Arzneiformen, wozu auch Trockenpulver-Inhalativa gehören. Für die Bestimmung der scheinbaren Dichten (s. Kap. 2.8.2.8 und Kap. 6.2.13) des sprühgetrockneten Mannitols wurden drei Chargen je Auslasstemperatur mit jeweils einer Probe untersucht und der Mittelwert ermittelt. Im Anschluss wurden der Mittelwert je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet.

Die Schüttdichte mit  $\rho_{\text{Schütt}} = 0,48 \text{ g/cm}^3$  und Stampfdichte mit  $\rho_{\text{Stampf}} = 0,75 \text{ g/cm}^3$  von Mannitol 120 °C unterscheiden sich signifikant von den Schüttdichten mit  $\rho_{\text{Schütt}} = 0,43 \text{ g/cm}^3$  des Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C bzw. den Stampfdichten mit  $\rho_{\text{Stampf}} = 0,68 \text{ g/cm}^3$  für Mannitol 60 °C und  $\rho_{\text{Stampf}} = 0,69 \text{ g/cm}^3$  für Mannitol 90 °C (s. Abb. 4.24).



**Abb. 4.24:** Schütt- und Stampfdichten (Stampfdichte nach 1250 Hieben) von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Grundsätzlich besitzen gut fließende Pulver ein kleineres Schüttvolumen und damit eine höhere Schüttdichte. Daraus könnte man schließen, dass Mannitol 120 °C auch ein besseres Fließverhalten gegenüber Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C besitzt. Dieser Rückschluss darf allerdings nur erfolgen, wenn die Produkte eine vergleichbare Partikelgröße, -form und Dichte aufweisen. Die REM-Aufnahmen (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9) belegen für Mannitol 120 °C neben den Hohlpartikeln eine Fraktion massiver Partikel hoher Dichte (schematisch dargestellt s. Abb. 4.25 b). Demgegenüber stellen Partikel von Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C Hohlkugeln dar (schematisch dargestellt s. Abb. 4.25 a).



**Abb. 4.25:** Schematische Darstellung eingenommener Schüttvolumina von Hohlkugeln (weiß, a) und einer Mischung aus Hohl- und Massivkugeln (weiß und grau, b)

Die Hohlkugeln und die Mischung aus Hohl- und Massivkugeln nehmen bei gleicher Partikelanzahl das gleiche Volumen ein. Jedoch führt die höhere Dichte der Massivkugeln zu einer höheren Schüttdichte ohne Einfluss auf die Zwischenraumporosität. Aus diesem Grund wäre für einen Vergleich der sprühtrockneten Produkte auch eine Berechnung der Zwischenraumporositäten über die Schüttdichten fehlerbehaftet (s. Gl. 2.6). Demnach können die scheinbaren Dichten von Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C aufgrund der massiven Partikel des Mannitol 120 °C nicht mit jenem verglichen werden.

#### 4.2.11 Fließverhalten und Dosierbarkeit

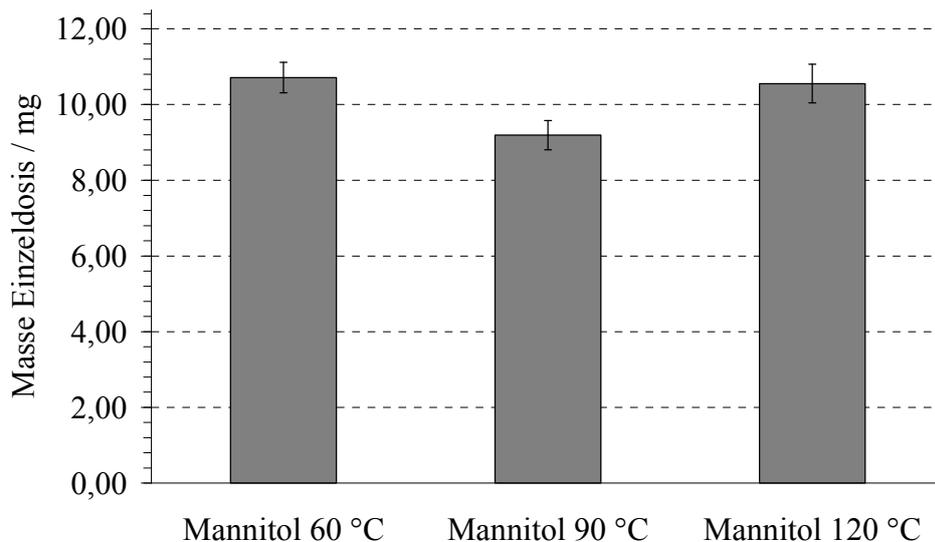
Für das Fließverhalten und damit auch für die Dosierbarkeit ist das Verhältnis von Haftkraft zu Gewichtskraft entscheidend. Als Maß für die Fließfähigkeit wurden anhand der scheinbaren Dichten (s. Kap. 4.2.10) der Hausner-Faktor mit Werten größer 1,5 und der Carr-Index mit Werten größer 34 von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ohne signifikante Unterschiede abgeleitet. Sie belegen für alle Produkte aufgrund der Kohäsivität ein sehr schlechtes Fließverhalten (s. Kap. 2.8.2.8 und s. Tab. 4.3).

**Tab. 4.3:** *Ermittelte scheinbare Dichten und die darüber berechneten Werte für Hausner-Faktor und Carr-Index des Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)*

	Mannitol 60 °C	Mannitol 90 °C	Mannitol 120 °C
Schüttdichte g/cm <sup>3</sup>	0,43 ± 0,02	0,43 ± 0,01	0,48 ± 0,01
Stampfdichte g/cm <sup>3</sup>	0,68 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,75 ± 0,02
Hausner-Faktor	1,59 ± 0,04	1,62 ± 0,02	1,56 ± 0,03
Carr-Index	36,90 ± 1,53	38,08 ± 0,72	35,86 ± 1,30

Die Untersuchung der Dosierbarkeit erfolgte in Anlehnung an die spätere Anwendung entsprechend der Monographie „Zubereitung zur Inhalation – Inhalanda“ des Abschnittes „Pulver zur Inhalation“ des Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) anhand der abgemessenen Dosis (s. Kap. 2.8.2.9 und Kap 6.2.14). Es wurden je Charge innerhalb einer Messreihe hintereinander 50 Einzeldosen aus einem Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegeben und deren Massen über Rückwiegung des Mehrdosenbehälters einzeln bestimmt. Vor der Bewertung der Streuung der Einzeldosen als Maß für die Dosierbarkeit an je drei Chargen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C wurde die abgemessene Dosis als mittlere Masse der 50 Einzeldosen ermittelt. Im Anschluss wurden der Mittelwert der mittleren Masse der drei Chargen je Produkt verschiedener Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet.

Unterschiede in den ermittelten mittleren Massen der Einzeldosen werden aufgrund der Unterschiede in den scheinbaren Dichten von Mannitol 120 °C gegenüber den beiden anderen Produkten erwartet. Überraschenderweise liegt die abgegebene mittlere Masse der Einzeldosen von Mannitol 90 °C mit 9,2 mg signifikant unter der von Mannitol 60 °C mit 10,7 mg bzw. Mannitol 120 °C mit 10,6 mg (s. Abb. 4.26), sodass die gemessene höhere scheinbare Dichte des Mannitol 120 °C nicht zu der erwarteten höchsten mittleren Masse der Einzeldosen bei Mannitol 120 °C führt.



**Abb. 4.26:** Über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebene mittlere Massen von 50 Einzeldosen des unbehandelten Trägermaterials Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Nach Beendigung jeder Messreihe war nach dem Öffnen des Mehrdosenbehälters ein trichterförmiges Loch im Pulverbett des Mannitol 60 °C, 90 °C und 120 °C, unabhängig vom Produkt, zu sehen. Das Pulver kann anfänglich frei in den Dosierschlitten fließen. Durch die folgende Handhabung des Inhalators kommt es nun zur Trichterbildung. Das Material fließt, entlang der Trichterwände nicht ausreichend nach. Dies verringert die Austragsleistung des Dosierschlittens und führt nach Abgabe der ersten Dosis zu niedrigeren abgemessenen Dosen. Damit wird die mittlere Masse nicht allein durch die scheinbaren Dichten der Pulver sondern auch durch das Fließen der Partikel entlang der Trichterwand beeinflusst. Legte man als Maß für die Fließfähigkeit entlang der Trichterwand den Hausner-Faktor bzw. den Carr-Index zugrunde, welche für die drei Produkte Mannitol 60 °C, 90 °C und 120 °C nicht signifikant unterschiedlich sind, wäre somit eine reduzierte, aber immer noch eine mit den Ergebnissen der scheinbaren Dichten in Einklang stehende mittlere Masse zu erwarten.

Allerdings geht in die Berechnung des Hausner-Faktors und des Carr-Index die Stampfdichte ein, bei deren Bestimmung das Fließen des Pulvers durch Stampfen forciert wird. Dies ist beim Vorgang des Abmessens der Dosis, bei dem die Partikel entlang der Trichterwand ohne Erschütterung rollen, nicht der Fall. Das Fließen des Pulvers entlang der Trichterwand wird dementsprechend durch die Fließfähigkeit, die durch den Hausner-Faktor und den Carr-Index bestimmt wird, nicht adäquat beschrieben. Bei der Mehrfachabgabe aus einem Trockenpulverinhalator wirken weniger starke Kräfte auf die Pulver ein. Daher sind auch geringe Unterschiede im Fließverhalten sowie ihre Auswirkungen auf die mittlere Masse und die Dosierbarkeit zu sehen. Dies ist ein typisches Beispiel, dass für die Bewertung von Pulvereigenschaften wie dem Fließverhalten oder der Dosierbarkeit eine praxisnahe Messmethode gewählt werden sollte. Ein Rückschluss anhand der ermittelten scheinbaren Dichten auf die mittlere Dosis und die im Weiteren ermittelte Dosierbarkeit wäre damit aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit des Versuchsprinzips ein Fehler.

Aufgrund der gleichen scheinbaren Dichte (s. Kap. 4.2.10) ist die mittlere Masse von Mannitol 60 °C mit der von Mannitol 90 °C vergleichbar. Die Unterschiede sind somit nicht auf der scheinbaren Dichte begründet, sondern liegen in einem unterschiedlichen Fließverhalten, so dass die mittlere Masse des Mannitol 90 °C gegenüber Mannitol 60 °C durch ein schlechteres Fließen entlang der Trichterwand herabgesetzt ist. Mannitol 120°C besitzt eine höhere scheinbare Dichte als Mannitol 60 °C und 90 °C. Da aber die mittlere Masse sowohl von der Fließfähigkeit als auch von der scheinbaren Dichte bestimmt wird, kann die im Vergleich zu Mannitol 90 °C erhöhte mittlere Masse des Mannitol 120 °C nicht auf ein verbessertes Fließen zurückgeführt werden. Ebenfalls bedeutet eine im Vergleich zu Mannitol 60 °C unveränderte mittlere Masse nicht, dass die Fließeigenschaften der beiden Produkte vergleichbar wären. Vielmehr kann sich dieses Ergebnis zufällig ergeben haben, z. B. dadurch dass sich die Effekte der höheren scheinbaren Dichte und der durch die raue Oberfläche des Mannitol 120°C veränderten Fließeigenschaften gerade aufheben.

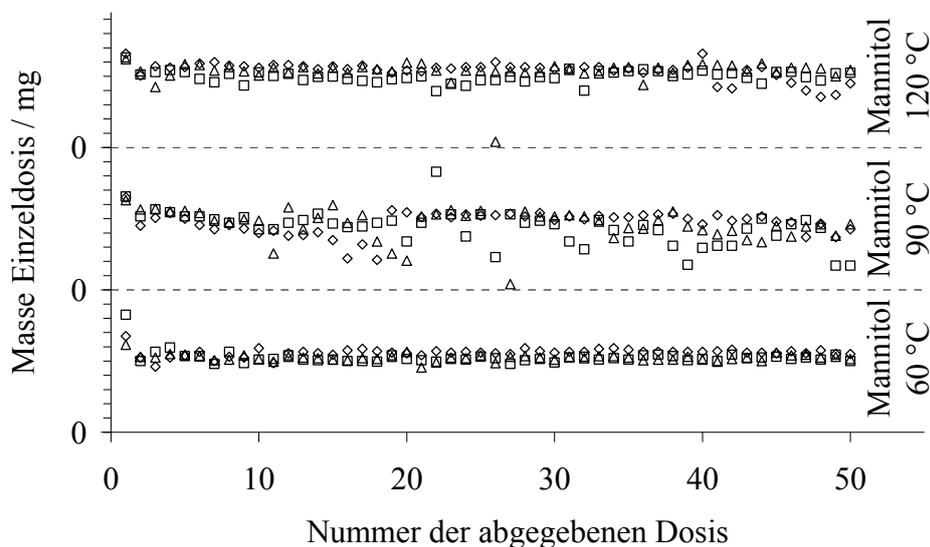
Im Folgenden wird die Dosierbarkeit anhand der Streuung der Einzeldosen bewertet. Aufgrund des unbehinderten Fließens vor der Trichterbildung des Pulvers werden bei der ersten Dosisabgabe für alle Produkte hohe Massen detektiert, während nachfolgende Partikel entlang der Trichterwände rollen und zu niedrigeren Massen führen (s. Abb. 4.27).

Mannitol 60 °C zeigt im Anschluss dieser ersten Abgabe eine gleichmäßige Dosierbarkeit im gesamten weiteren Messverlauf. Diese lässt sich auf die einheitlich glatte Partikeloberfläche (s. Kap. 4.2.2) zurückführen, was mit einem gleichmäßigen Fließverhalten verbunden ist.

Bei Mannitol 90 °C streuen die Einzeldosen im Vergleich zu den anderen beiden Produkten stärker. Die REM-Aufnahmen (s. Kap. 4.2.2) zeigen für Mannitol 90 °C eine mit Mannitol 60 °C vergleichbar glatte Oberfläche, allerdings sind die Einstülpungen in der Partikelhülle großer Partikel sehr viel stärker ausgeprägt. An dieser Stelle können sich die großen Partikel ineinander verkanten und damit das Fließverhalten verschlechtern. Zusätzlich können sich kleine Partikel des sprühgetrockneten Produktes in den Einstülpungen einlagern. Je nach Anzahl und Größe dieser Partikel befinden sie sich nicht gänzlich innerhalb der Einstülpung sondern ragen teilweise mit ihrer Oberfläche aus der Oberfläche des großen Partikels heraus und können zu mechanischen

Verhakungen führen, was ein schlechteres Fließverhalten hervorruft (s. Abb. 4.4 sowie Kap. 4.2.2). Anstelle der Einstülpungen der großen Partikel zeigen die kleineren Partikel Löcher in den Oberflächen, diese fehlen bei den Partikeln des Mannitol 60 °C. Diese Löcher in den Oberflächen kleiner Partikel können ebenfalls dazu beitragen, aufgrund von mechanischen Verhakungen die Dosierbarkeit herabzusetzen.

Mannitol 120 °C zeigt eine mit Mannitol 60 °C vergleichbare Dosierbarkeit. Dies ist aufgrund der ermittelten wesentlich raueren Oberfläche des Mannitol 120 °C erstaunlich. Der Kugeldurchmesser der Hohlkugeln ist größer als die Rauheit der Oberfläche. Daher sollte die Kontaktfläche und die resultierende Kohäsion im Vergleich zu Mannitol 60 °C geringer ausfallen (s. Abb. 2.10 b). Auf der anderen Seite treten bei den kleinen, massiven Partikeln die Kanten der Kristalle in der Oberfläche aufgrund des geringen Kugeldurchmessers deutlich heraus. Sie sind möglicherweise in der Lage, formschlüssige Verbindungen einzugehen und die interpartikulären Wechselwirkungen zu erhöhen, was guter Fließfähigkeit und Dosierbarkeit entgegenwirkt.

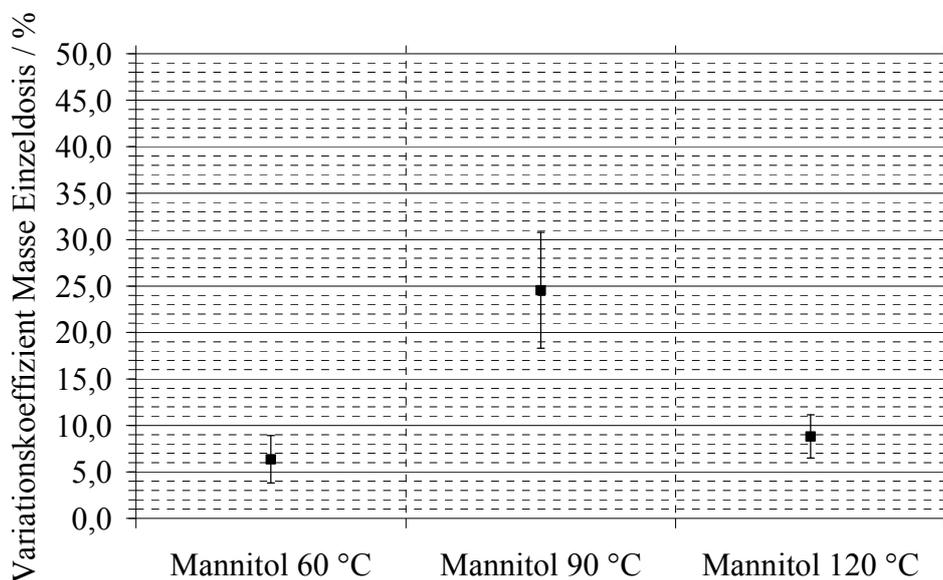


**Abb. 4.27:** Für die Bestimmung der Dosierbarkeit über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebene 50 dosierte Einzelmassen des ungemischten Trägermaterials Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (1 Teilstrich der Ordinate entsprechen 2 mg,  $n = 50$ )

Mit Hilfe des Trendtest nach Neumann (Sachs, 2003) wird untersucht, ob die Masse der Einzeldosis von der Anzahl der abgegebenen Dosen abhängt (s. Kap. 6.2.27). Von besonderem Interesse ist das Vorliegen eines Trends über den gesamten Verlauf einer Messreihe mit 50 Einzeldosen, z.B. aufgrund des Füllgrads des Mehrdosenbehälters. Liegt ein Trend innerhalb einer Messreihe vor, erhält man eine große Standardabweichung für den Vergleich verschiedener Messreihen. Aber die Abweichungen benachbarter Werte voneinander sind oftmals geringer als vom Mittelwert. Grundsätzlich werden aufeinanderfolgende steigende oder fallende Massen als Trend gewertet.

Darunter fallen auch lokale Trends mit verschiedener Richtung, z.B. durch Agglomeratbildung. Durch einen Vergleich der zu dem Trend gehörigen Messdaten mit den Daten in ihrer Nachbarschaft können diese lokalen Trends von einem Gesamttrend unterschieden werden.

Mit wiederholter Abgabe der Einzeldosen kommt es zu Verschiebungen im Haufwerk. Dabei können sich Partikelbrücken bilden (Verschlechterung des Fließverhaltens und Senkung der abgegebenen Massen) oder zusammenbrechen (Steigerung der abgegebenen Massen). Dies führt zu lokalen Trends, jedoch liegt bei keinem der untersuchten Produkte ein Gesamttrend über den gesamten Messverlauf vor. Für die Bewertung der Streuung innerhalb einer Messreihe wurde der Variationskoeffizient der 50 abgegebenen Einzeldosen je Charge bestimmt und im Anschluss der Mittelwert der drei Variationskoeffizienten je Produkt verschiedener Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet (s. Abb. 4.28). Den Ergebnissen und Ausführungen der mittleren Masse entsprechend zeigt sich eine verschlechterte Dosierbarkeit des Mannitol 90 °C mit einem deutlich höheren Variationskoeffizienten von 24,6 % im Vergleich zu Mannitol 60 °C mit 6,4 % und Mannitol 120 °C mit 8,8 %. Die geringere abgegebene mittlere Masse von Mannitol 90 °C gegenüber Mannitol 60 °C (s. Abb. 4.26) sowie die hohe Streuung der abgemessenen Dosis kann bei gleicher scheinbarer Dichte auf die verschlechterte Fließfähigkeit des Mannitol 90 °C aufgrund der Einstülpungen und Löcher in den Oberflächen der Hohlkugeln zurückgeführt werden. Wie oben beschrieben ist ein Vergleich der abgegebenen mittleren Masse von Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C mit Mannitol 120 °C aufgrund der Fraktion massiver Partikel hoher Dichte von Mannitol 120 °C nicht möglich.

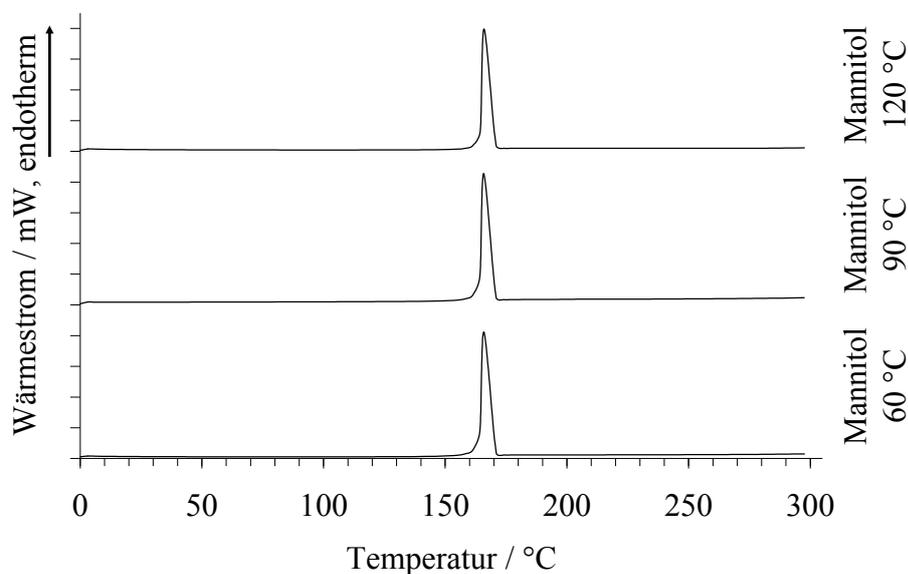


**Abb. 4.28:** Für die Bestimmung der Dosierbarkeit ermittelte Variationskoeffizienten der über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebenen 50 dosierten Einzelmassen des ungemischten Trägermaterials Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

#### 4.2.12 Thermische Eigenschaften

Sprühgetrocknete Partikel weisen in aller Regel amorphe Anteile auf (s. Kap. 2.5), die aufgrund der variierten Trocknungsbedingungen in unterschiedlicher Höhe ausfallen können. Mittels thermoanalytischen Untersuchungen, wie der Dynamischer Differenzkalorimetrie (DDK) können Aussagen zu dem kristallinen Zustand eines Stoffes getroffen werden.

Die DDK-Messungen (s. Kap. 2.8.2.10 und Kap. 6.2.15) wurden an drei Chargen je Produkt verschiedener Auslasstemperatur durchgeführt und belegen, dass es sich bei Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C um rein kristallines Pulver handelt. Anhand der Thermogramme ist neben dem reinen Schmelzpeak des Mannitols kein Glasübergang als Zeichen für amorphe Anteile oder Verunreinigungen nachzuweisen (s. Abb. 4.29). Der ermittelte Schmelzpunkt bei 166 °C und die Schmelzenthalpie bleiben unverändert gegenüber steigenden Sprühtrocknungstemperaturen und entsprechen den von Burger *et al.* angegebenen Werten für die Modifikation I und die Modifikation II (Burger *et al.*, 2000). Es existieren keine Anzeichen für die Anwesenheit der Modifikation III mit einem Schmelzpunkt von ungefähr 155 °C. Die Schmelzenthalpien betragen für die sprühgetrockneten Produkte Mannitol 60 °C 51,7 kJ/Mol  $\pm$  0,6 kJ/Mol, Mannitol 90 °C 52,3 kJ/Mol  $\pm$  1,0 kJ/Mol und Mannitol 120 °C 51,0 kJ/Mol  $\pm$  0,5 kJ/Mol und entsprechen damit den Literaturwerten.

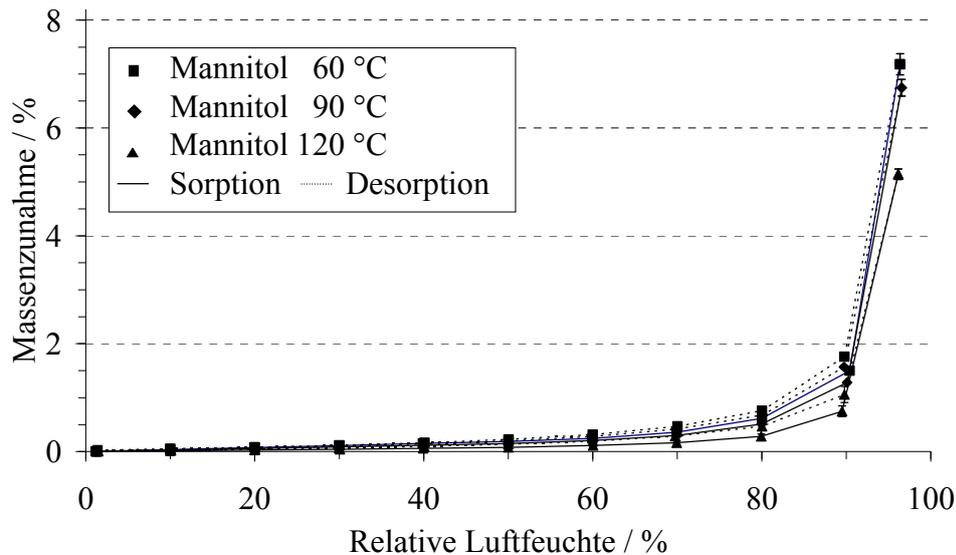


**Abb. 4.29:** DDK-Kurven der jeweils ersten von zwei Messungen von Mannitol 60 °C ( $M_{\text{unbehandelt}} 60\text{ °C}$ ), Mannitol 90 °C ( $M_{\text{unbehandelt}} 90\text{ °C}$ ) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{unbehandelt}} 120\text{ °C}$ ) normiert auf eine Masse von 3 mg (1 Teilstrich der Ordinate entsprechen 10 mW)

#### 4.2.13 Sorptionsverhalten

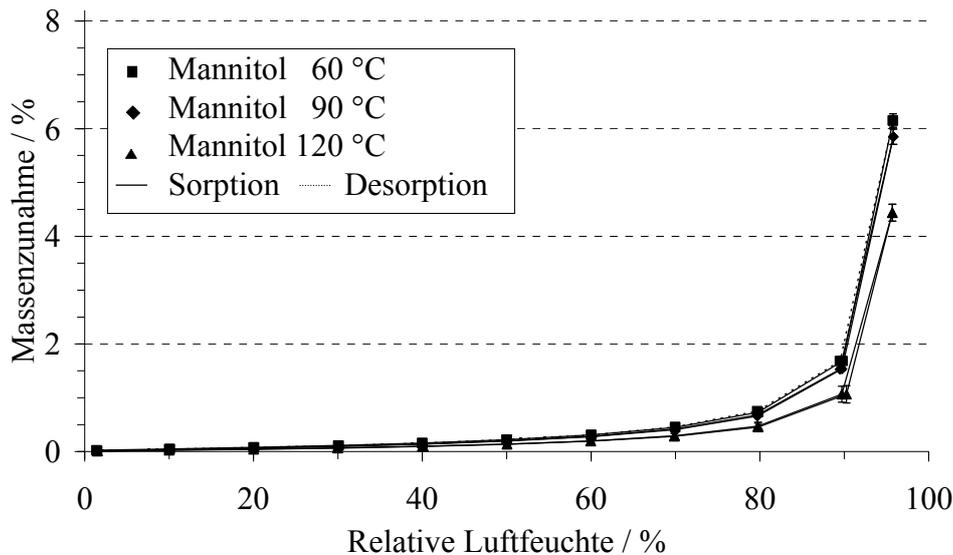
Mögliche Wechselwirkungen der sprühgetrockneten Träger mit Feuchtigkeit können zu Änderungen der Materialeigenschaften führen, dabei ist der Wassergehalt der verschiedenen Produkte abhängig von seiner Hygroskopizität und der relativen Umgebungsluftfeuchte. Sorptionsisothermen lassen somit Rückschlüsse auf mögliche Einflüsse durch aufgenommenes Wasser auf die interpartikulären Wechselwirkungen und damit auf die Fließfähigkeit, Dosierbarkeit sowie die Lungengängigkeit zu.

Die Sorptionsisothermen und kritische Hygroskopizität sprühgetrockneter Produkte wurden mittels Wasserdampfsorption (s. Kap. 2.8.2.11 und Kap. 6.2.13) für den Bereich von 0 % bis 96 % relativer Luftfeuchte bei einer Messtemperatur von 25 °C ermittelt. Die Messung erfolgte an jeweils drei Chargen je Träger Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C mit anschließender Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen. Die Sorptionskurve des ersten Zyklus zeigt einen gemäßigten Massenanstieg (s. Abb. 4.30). Bei 90 % rF beträgt dieser für Mannitol 60 °C 1,5 %, für Mannitol 90 °C 1,3 % und Mannitol 120 °C 0,8 %. Wird die relative Feuchte weiter erhöht, steigt der Massenzuwachs sprunghaft an. Die höchste Wasseraufnahme der drei Produkte unterschiedlicher Auslasstemperatur wird bei 96 % rF mit Werten für Mannitol 60 °C von 7,2 %, für Mannitol 90 °C von 6,8 % und Mannitol 120 °C von 5,1 % erreicht. Die kritische Hygroskopizität liegt für die genannten Produkte mit dem Bereich von 85 % rF und 90 % rF sehr hoch. Die Sorptionsisothermen des ersten Laufs der drei sprühgetrockneten Produkte verschiedener Auslasstemperatur belegen eine geringe Hysterese. Die Desorptionskurven liegen in dem Bereich zwischen 50 % rF und 90 % rF mit einer maximal 0,3 % höheren Masse geringfügig über denen der Sorption. Die Hysterese der Sorptionsisotherme kommt vor allem dadurch zustande, dass zum Füllen der offenen Hohlkugeln ein höherer Wasserdampfpartialdruck benötigt wird als zu ihrer Entleerung (Figura, 2004; Heiss und Eichner, 2001). Unter 50 % rF verlaufen Sorptions- und Desorptionskurven deckungsgleich. Das Gewicht aller Proben entspricht am Ende des ersten Zyklus dem am Anfang. Bei der anlagebedingten minimal möglichen Luftfeuchte von 1,4 % rF beträgt die Massenzunahme am Ende des ersten Zyklus Null, damit kann eine feuchteinduzierte Stoffänderung nicht festgestellt werden.



**Abb. 4.30:** Mittels Wasserdampfsorption bestimmte Sorptionsisothermen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C des ersten Zyklus bei einer Messtemperatur von 25 °C und einem Luftfeuchtgradienten von 0 % rF bis 96 % rF ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Der zweite Zyklus unter analogen Testbedingungen belegt eine vergleichbare Sorption bis 90 % rF (s. Abb. 4.31). Auch der anschließende sprunghafte Anstieg des Massenzuwachses entspricht dem ersten Zyklus. Allerdings fällt die maximale Zunahme bei 96 % rF für alle Produkte signifikant geringer aus. Sie beträgt für Mannitol 60 °C 6,2 %, für Mannitol 90 °C 5,9 % und für Mannitol 120 °C 4,5 %. Dies ist begründet durch die hohen relativen Feuchten des ersten Laufs. Es kommt zur Anlösung der Probenoberfläche und die Probe agglomeriert aufgrund der feuchten Luft. Während der Desorption bilden sich Festkörperbrücken nach Anlösen an den Kontaktstellen aus (Schulze, 2009). Im zweiten Lauf ist die spezifische Oberfläche des Pulvers kleiner und es kommt zu einem verminderten Massenzuwachs. Die Desorptionskurve verhält sich im zweiten Lauf deckungsgleich zu der Sorptionskurve. Entsprechend dem ersten Zyklus liegen keine Unterschiede im Anfangs- und Endgewicht des zweiten Zyklus vor. Die untersuchten Proben erfahren auch durch den zweiten Zyklus keine feuchteinduzierte Stoffänderungen.



**Abb. 4.31:** *Mittels Wasserdampfsorption bestimmte Sorptionsisothermen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C des zweiten Zyklus bei einer Messtemperatur von 25 °C und einem Luftfeuchtgradienten von 0 % rF bis 96 % rF (n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)*

Insgesamt ist deutlich bei beiden Zyklen der höhere Massenzuwachs des Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C gegenüber Mannitol 120 °C zu erkennen. Dies überrascht, da die für die Wasserdampfsorption zur Verfügung stehende Feststoffoberfläche der spezifischen Oberfläche entspricht, jedoch die Ergebnisse der Wasserdampfsorption sich von denen der Bestimmung der spezifischen Oberfläche unterscheiden (s. Kap. 4.2.7). Allerdings erfährt das wasserlösliche Mannitol entgegen der Methode der Wasserdampfsorption durch die Untersuchung mittels Gasadsorption keine Veränderung. Mit Erhöhung der relativen Feuchte im ersten Lauf kommt es möglicherweise bei den geschlossenen Hohlpartikeln des Mannitol 60 °C zu einem Anlösen der Probenoberfläche und das Wasser kann daraufhin in die Hohlräume diffundieren. Damit steht für die Wasserdampfsorption eine mit Mannitol 90 °C vergleichbare Feststoffoberfläche zur Verfügung, die entsprechende Massenzunahme hervorruft. Gemäß der Bestimmung der spezifischen Oberfläche steht der Wasserdampfsorption aufgrund der Fraktion massiver Partikel neben den Hohlkugeln des Mannitol 120 °C eine geringere Feststoffoberfläche als bei Mannitol 60 °C und Mannitol 120 °C zur Verfügung. Es kann weniger Wasserdampf adsorbieren und damit werden geringere Massenzuwächse detektiert.

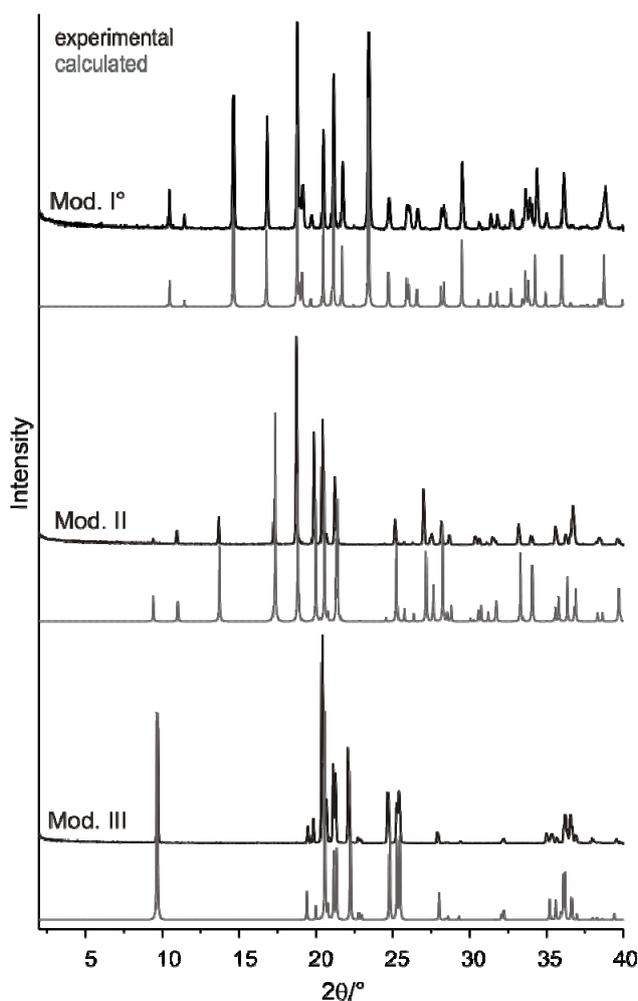
Die Messungen zum Wasserdampfsorptionsverhalten ergeben für die Produkte eine sehr geringe Wasseraufnahme. Die kritische Hygroskopizität liegt für die genannten Produkte mit einem Bereich von 85 % rF und 90 % rF sehr hoch. Sie unterbindet mögliche Auswirkungen auf die interpartikulären Wechselwirkungen durch aufgenommenes Wasser und damit auf die Fließfähigkeit, Dosierbarkeit sowie die Lungengängigkeit.

## 4.2.14 Phasenzusammensetzung

### 4.2.14.1 Charakterisierung der reinen polymorphen Formen und deren Mischungen

Bei Mannitol handelt es sich um einen polymorphen Stoff mit drei bei Raumtemperatur stabilen Modifikationen. Eine Variation der Sprühtrocknungsbedingungen kann ein unterschiedliches Kristallisationsverhalten der zerstäubten Tropfen und damit möglicherweise eine Änderung des Festphasenzustandes hervorrufen. Aus diesem Grund werden die unterschiedlich sprühgetrockneten Träger hinsichtlich ihres Festphasenzustandes im Folgenden mittels Ramanspektroskopie und Pulver-Röntgendiffraktometrie untersucht.

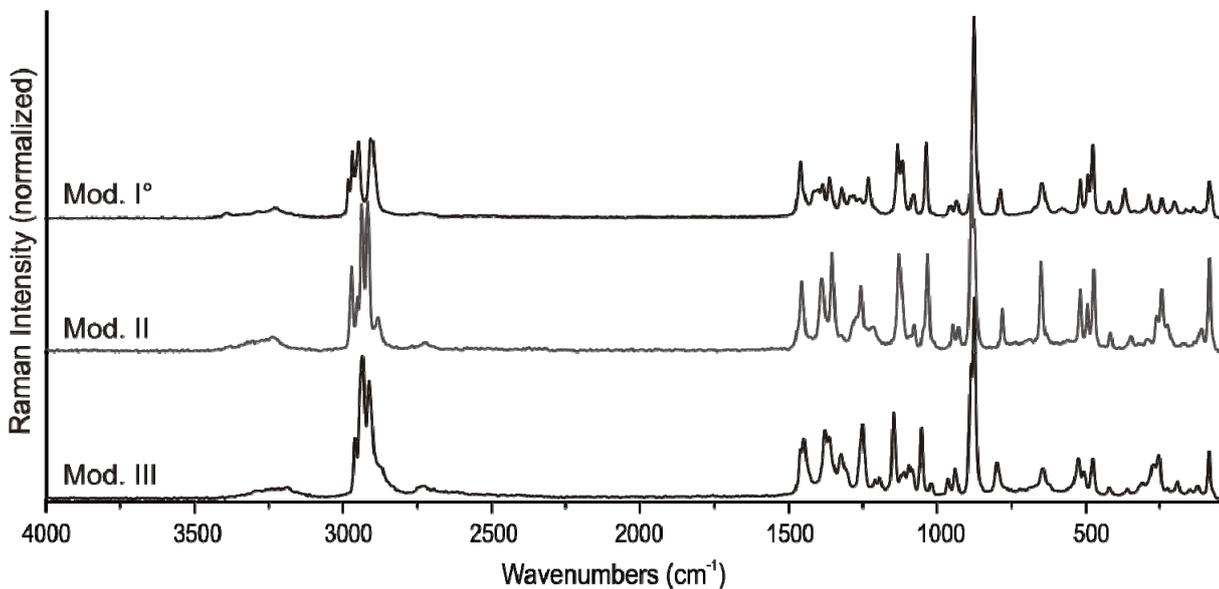
Die Phasenreinheit der drei für die Untersuchung der Phasenzusammensetzung der sprühgetrockneten Partikel verwendeten Mannitolmodifikationen (s. Kap. 6.2.17) und ihren Mischungen (s. Kap. 6.2.18) wurde mittels Pulver-Röntgendiffraktometrie (s. Kap. 2.8.2.12 und Kap. 6.2.20) belegt. Jede Modifikation zeigt charakteristische Einzelpeakpositionen. Die folgende Abbildung (s. Abb. 4.32) zeigt die experimentellen und berechneten Pulver-Pattern der drei Modifikationen.



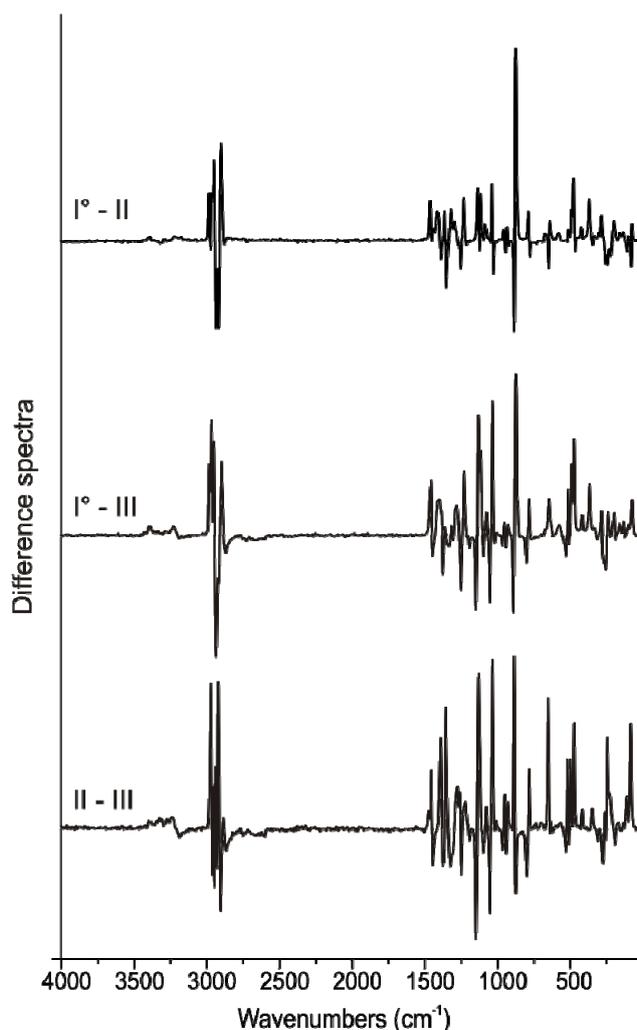
**Abb. 4.32:** Experimentelle und berechnete XRPD-Pattern der drei Mannitolmodifikationen

Die theoretischen XRPD-Pattern, berechnet über die veröffentlichten Kristallstrukturdaten (Berman *et al.*, 1968; Fronczek *et al.*, 2003), decken sich mit den experimentell bestimmten Pattern. Allerdings erkennt man, obwohl die Mannitolproben vor den Messungen mit Mörser und Pistill zerkleinert wurden, aufgrund der kaum vermeidbaren Vorzugsorientierung der nadelförmigen Mannitolkristalle Intensitätsunterschiede zwischen den experimentellen und berechneten Pattern. Dieses typische Mannitolproblem wurde bereits in der Literatur beschrieben (Roberts *et al.*, 2002b), daher stellen spektroskopische Untersuchungen, wie die in dieser Arbeit verwendete Ramanspektroskopie (s. Kap. 2.8.2.12 und Kap. 6.2.19), Vorteile für die Quantifizierung dar.

Die Ramanspektren der reinen Modifikationen (s. Abb. 4.33) sowie die Differenzspektren (s. Abb. 4.34) stehen in guter Übereinstimmung mit den veröffentlichten von Burger *et al.* (Burger *et al.*, 2000). Die drei Modifikationen zeigen deutliche Unterschiede in fast dem gesamten Spektrum. Die größten Unterschiede liegen innerhalb der symmetrischen und asymmetrischen Streckschwingungen der R-CH<sub>2</sub>-R'- und CH(R)<sub>3</sub>-Gruppen, 3000 cm<sup>-1</sup> – 2850 cm<sup>-1</sup>, der „Out-Of-Phase“ C-C-O Streckschwingungen, 115 cm<sup>-1</sup> – 1000 cm<sup>-1</sup>, und der „In-Phase“ C-C-O Streckschwingungen, 900 cm<sup>-1</sup> – 800 cm<sup>-1</sup>, der primären und sekundären Alkoholgruppen. Für eine gleichzeitige Quantifizierung aller drei Modifikationen erscheinen jedoch keine geeigneten, sich nicht überlappenden Einzelpeaks hoher Intensität, und damit fehlt die Grundlage einer univariaten Auswertung von Peakintensität oder -fläche. Aufgrund dessen sind multivariate Modelle für die quantitative Erfassung von ternären Modifikationsmischungen über die Ramanspektroskopie notwendig.



**Abb. 4.33:** FT-Ramanspektren der reinen Mannitolmodifikationen I, II und III



**Abb. 4.34:** FT-Raman-Differenzspektren (Mod. I - Mod. II, Mod. I - Mod. III und Mod. II - Mod. III)

Es wurde eine Methode basierend auf der FT-Ramanspektroskopie und multivariater Datenanalyse im Rahmen der „Partial Least Squares“- , PLS-, Regression entwickelt (Braun *et al.*, 2009). Für die Berechnung der PLS-Komponenten wurde die „Leave-One-Out“-Methode verwendet. Um herauszufinden, welche Datenvorbereitung die besten Ergebnisse zeigt, wurden verschiedene Spektrenvorbereitungen miteinander verglichen, darunter die im Anschluss verwendete „Orthogonal Signal Correction“, OSC. Tabellarisch aufgelistet (Tab. 4.4) sind neben der Anzahl der PLS-Komponenten die verschiedenen „Root Mean Squared Error-“, RMSE-, Werte. Mit Ausnahme des Modells ohne Datenvorbehandlung wurden zwei signifikante PLS-Komponenten gefunden. Ohne Datenvorbereitung liegt der mittlere Vorhersagefehler (RMSEP) für das PLS-Modell zwischen 3,4 % und 4,2 %. Die alleinige Verwendung der ersten Ableitung hebt den Vorhersagefehler gegenüber den Rohdaten, wohingegen die reine OSC-Vorbehandlung diesen auf 0,7 % bis 1,5 % senkt. Jedoch belegen die Ergebnisse die effektivste Vorbehandlung durch Kombination der ersten Ableitung mit der „Orthogonal Signal Correction“ (Wold *et al.*, 1998), wobei die OSC einen entscheidenden Schritt für die Qualität des Modells darstellt. Um ein

mögliches Überfitten des Modells zu erkennen, wurde es anhand eines externen Testset validiert. Das Test-Validierungsset enthielt Proben, die nicht für die Modellerstellung verwendet wurden (s. Kap. 6.2.19). Die „Root Mean Squared Error“-Werte der Kreuzvalidierung (RMSECV), Kalibrierung (RMSEC) und Vorhersage (RMSEP) sind auf einem vergleichbaren Niveau und zeigen damit keine Anzeichen für ein mögliches Überfitten des besten Modells, der Kombination aus erster Ableitung und OSC. Für die Gehaltsbestimmung unter Verwendung dieses Modells beträgt die Nachweisgrenze („Limit of detection“, LOD) für Modifikation I 0,5% sowie für Modifikation II und III jeweils 1 % und die Bestimmungsgrenze („Limit of quantitation“, LOQ) für Modifikation I 1,5% und für Modifikation II und III je 3 % (International Conference on Harmonization, 1996).

**Tab. 4.4:** *Vergleich „Root Mean Squared Error“ der Kreuzvalidierung (RMSECV), Kalibrierung (RMSEC) und Vorhersage (RMSEP) der verschiedenen Datenvorbehandlungen des PLS-Modells*

<b>Datenvorbehandlung</b>	<b>Anzahl PLS-Komponenten</b>	<b>RMSECV / %</b>	<b>RMSEC / %</b>	<b>RMSEP / %</b>
<i>Modifikation I</i>				
ohne Datenvorbehandlung	4	2.817	3.068	4.187
Erste Ableitung	2	3.687	4.063	6.830
OSC	2	1.270	1.524	0.875
Erste Ableitung und OSC	2	0.545	0.426	0.440
<i>Modifikation II</i>				
ohne Datenvorbehandlung	4	3.685	4.253	3.367
Erste Ableitung	2	3.806	4.282	8.466
OSC	2	0.855	1.051	0.737
Erste Ableitung und OSC	2	0.269	0.249	0.376
<i>Modifikation III</i>				
ohne Datenvorbehandlung	4	1.902	2.014	3.520
Erste Ableitung	2	2.614	3.020	5.009
OSC	2	2.076	2.538	1.507
Erste Ableitung und OSC	2	0.426	0.452	0.360

Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Studien wurde die Kalibrierung anhand ternärer Mischungen der drei Modifikationen durchgeführt (s. Kap. 2.8.2.12). Tab. 4.5 enthält die Gehälter der Mannitolmodifikationen der unterschiedlichen Mischungen (s. Tab. 6.3) gegenübergestellt den vorhergesagten Werten des multivariaten PLS-Modells. Die entsprechenden RMSEP-Werte zeigt Tab. 4.6 gemeinsam mit Parametern der linearen Regression im Vergleich zu den vorhergesagten Konzentrationen.

**Tab. 4.5:** *Gehalt der drei Mannitol Modifikationen unterschiedlicher Mischungen (s. Tab. 6.3) und Vorhersagewerte der multivariaten „Partial Least Squares“- , PLS-, Regression. Spektrenvorbereitung über die erste Ableitung und „Orthogonal Signal Correction“, OSC.*

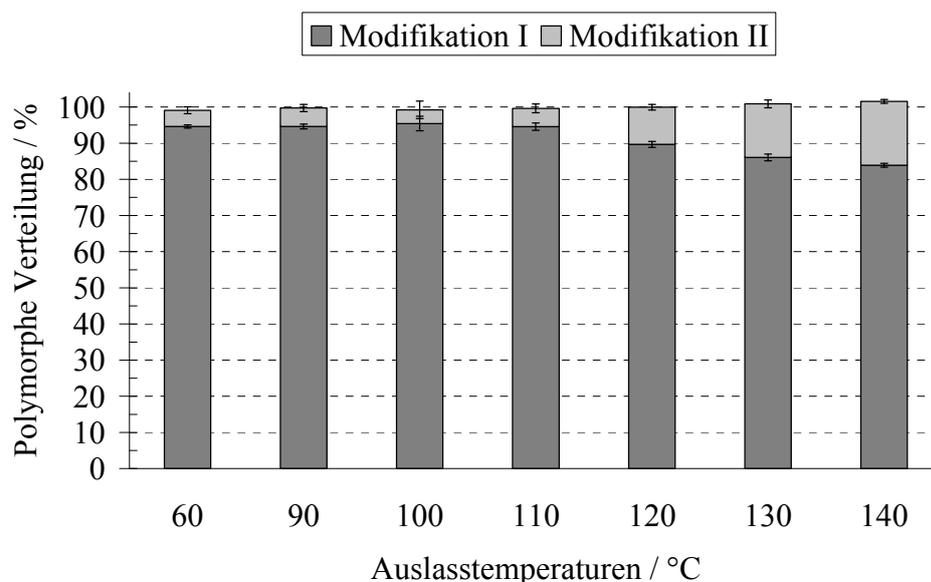
Modifikation I		Modifikation II		Modifikation III	
Gehalt / %	Vorhergesagter Gehalt / %	Gehalt / %	Vorhergesagter Gehalt / %	Gehalt / %	Vorhergesagter Gehalt / %
0,5	0,7	0,0	0,0	0,0	0,6
1,0	1,1	0,5	0,9	0,5	1,0
1,5	1,7	0,5	0,5	1,0	1,5
2,0	2,6	1,5	1,3	2,0	1,9
6,0	5,4	6,0	6,2	8,0	8,1
8,0	8,0	12,0	12,0	12,0	11,9
24,0	23,4	24,0	24,2	32,0	32,1
32,0	31,5	32,0	31,9	32,0	32,2
36,0	36,4	36,0	36,3	52,0	51,9
76,0	76,6	84,0	84,0	88,0	88,7
99,0	98,5	96,0	95,3	97,0	97,1
100,0	99,7	98,0	97,1	99,0	98,3

**Tab. 4.6:** „Root Mean Squared Error“ der Vorhersage-“, RMSEP-Werte mit den Parametern der linearen Regression im Vergleich zu den vorhergesagten Konzentrationen (Bestimmtheitsmaß, Steigung und Achsenabschnitt). Spektrenvorbereitung über die erste Ableitung und „Orthogonal Signal Correction“, OSC.

RMSEP / %	R <sup>2</sup>	Steigung	y-Achsenabschnitt
<i>Modifikation I</i>			
0.440	0.9999	1.002	0.041
<i>Modifikation II</i>			
0.376	0.9999	1.007	-0.158
<i>Modifikation III</i>			
0.360	0.9999	1.001	-0.127

#### 4.2.14.2 Ramanspektroskopie

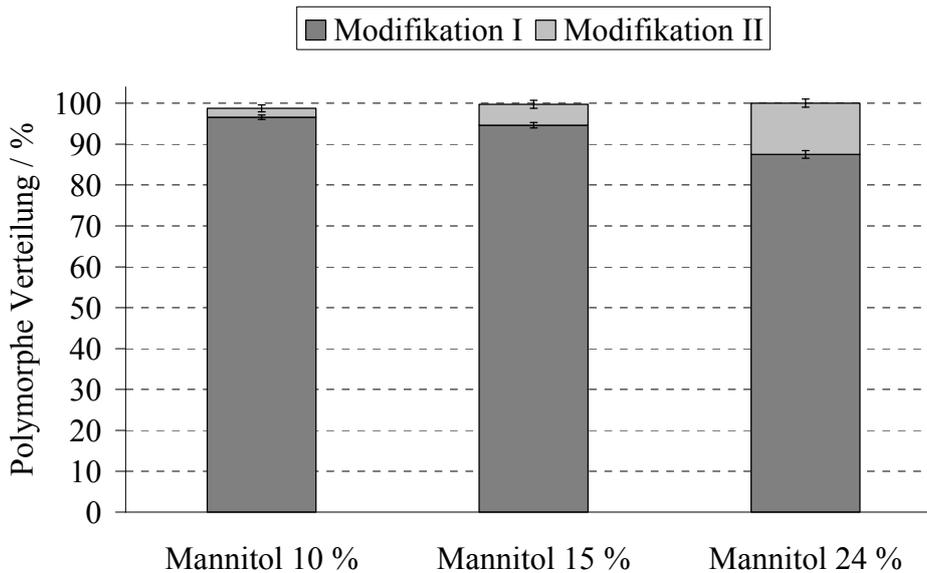
Die Variation der Auslasstemperatur wurde als entscheidender Einflussfaktor für die Ausprägung einer unterschiedlichen Oberflächenstruktur identifiziert (s. Kap. 4.2.2). Die Änderung von Speisekonzentration und Speisetemperatur sowie das Versprühen als Suspension zeigten dagegen keinen Effekt auf die Oberfläche. Daher wurde im ersten Schritt der Einfluss der Sprühtrocknungstemperatur auf die Phasenzusammensetzung für sieben verschiedene Auslasstemperaturen zwischen 60 °C und 140 °C mit der Ramanspektroskopie untersucht (s. Kap. 2.8.2.12 und Kap. 6.2.19). Die Versuche wurden an jeweils einer Charge sprühgetrocknet aus 15%iger Mannitollösung bei einer Speisetemperatur von 40 °C durchgeführt. Die Ergebnisse dokumentieren eine unveränderte Phasenzusammensetzung mit 95 % Modifikation I bis einschließlich einer Auslasstemperatur von 110 °C. Wird diese darüber hinaus erhöht, reduziert sich der Modifikation I-Anteil stetig signifikant von 95 % bis auf 84 % bei einer Auslasstemperatur von 140 °C (s. Abb. 4.35). Spiegelbildlich hierzu verhält sich der Anteil der Modifikation II. Dieser beträgt im Temperaturbereich bis 110 °C 5 %, steigt dann signifikant bis 18 % bei 140 °C Auslasstemperatur an. Die Modifikation III wird mit bis 1,6 % detektiert, liegt jedoch damit unterhalb der Bestimmungsgrenze von 3 % und ist somit nicht quantifizierbar. In der Summe ergänzen sich somit im Temperaturbereich von 60 °C bis 140 °C Modifikation I und II annähernd zu 100 %. In der Abb. 4.35 ist der Anstieg des Anteils der Modifikation II gegenüber Modifikation I mit der Erhöhung der Auslasstemperatur ab 110 °C erkennbar.



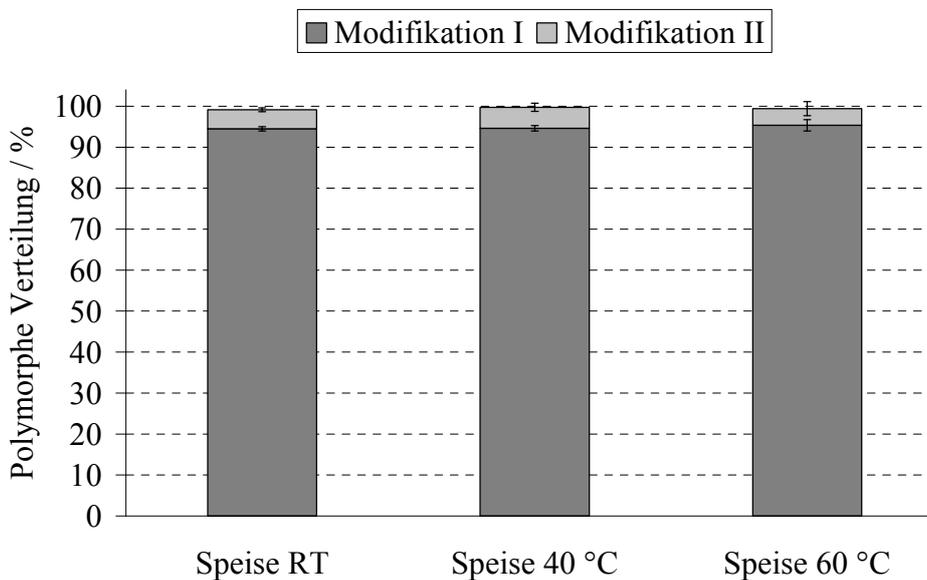
**Abb. 4.35:** *FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II abhängig von der Auslasstemperatur von 60 °C bis 140 °C des Sprühtrocknungsprozesses bei 40 °C Speisetemperatur und 15 % Speisekonzentration, Modifikation III nicht quantifizierbar ( $n = 5$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)*

Im zweiten Schritt wurde der Einfluss unterschiedlicher Speisekonzentrationen in Höhe von 10 % bis 24 % je einer Charge sprühtrockneter Mannitolprodukte bei einer Speisetemperatur von 40 °C und einer Auslasstemperatur von 90 °C untersucht (s. Abb. 4.36). Auffällig ist die signifikante stetige Erhöhung des Modifikation II-Anteils mit steigender Speisekonzentration von Mannitol 10 % mit 2 % Modifikation II, über Mannitol 15 % mit 5 % Modifikation II bis zu Mannitol 24 % mit 12 % Modifikation II. Der Modifikation I-Wert erreicht mit 88 % bei einer 24%igen Lösung einen vergleichbaren Wert gegenüber einer 15%igen Mannitollösung sprühtrocknet bei gleicher Speisetemperatur und einer Auslasstemperatur von 120 °C (89 % Modifikation I) (s. Abb. 4.35). Der Modifikation III-Anteil liegt unterhalb der Bestimmungsgrenze und ist daher mit 1,8 % nicht quantifizierbar. Die quantifizierten Anteile der Modifikation I und II ergeben in der Summe annähernd 100 %.

Im Folgenden wurden sprühtrocknete Produkte je einer Charge aus einer 15%igen Mannitollösung sowie einer Auslasstemperatur von 90 °C bei einer unterschiedlichen Speisetemperatur von Raumtemperatur bis 60 °C untersucht (s. Abb. 4.37). Sie zeigen keine Änderungen in ihrer Phasenzusammensetzung über den genannten Temperaturbereich mit einem Modifikation I-Anteil in Höhe von 95 %  $\pm$  0,5 %. Die Modifikation III wurde unterhalb der Bestimmungsgrenze mit 1,3 % detektiert und damit im nicht quantifizierbaren Bereich erfasst. Entsprechend den vorhergegangenen Untersuchungen bilden die jeweils quantifizierten Anteile der Modifikation I und II in der Summe annähernd 100 %.

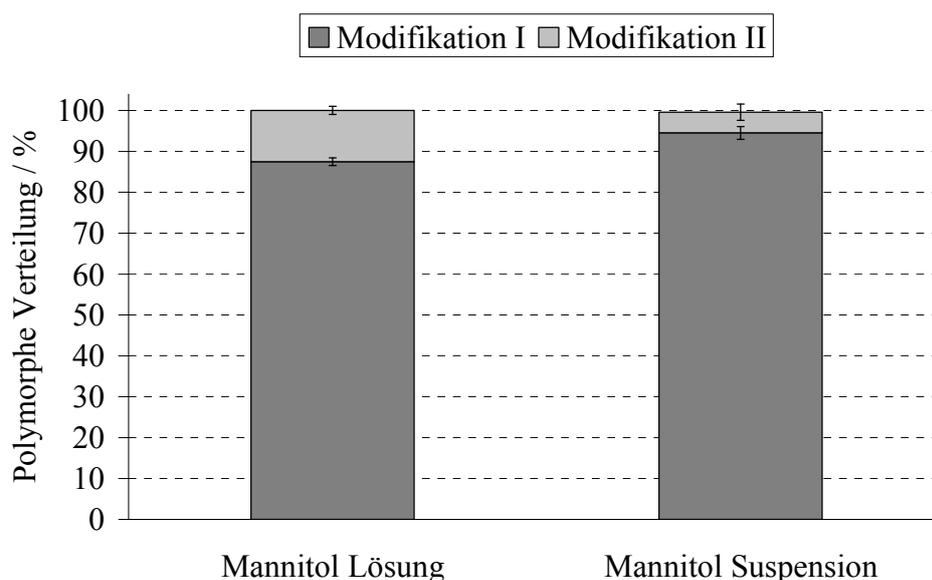


**Abb. 4.36:** *FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II abhängig von der Speisekonzentration von 10 %, 15 % und 24 % des Sprühtrocknungsprozesses bei 40 °C Speisetemperatur und 90 °C Auslasstemperatur (n = 5, Mittelwert ± Standardabweichung)*



**Abb. 4.37:** *FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II abhängig von der Speisetemperatur von Raumtemperatur (RT), 40 °C und 60 °C des Sprühtrocknungsprozesses bei 15 % Speisekonzentration und 90 °C Auslasstemperatur (n = 5, Mittelwert ± Standardabweichung)*

Abschließend wurde an je einer Charge untersucht, ob das Vorliegen einer Suspension (Speisetemperatur RT) im Vergleich zu einer Lösung (Speisetemperatur 40 °C) sprühgetrocknet aus einer 24%igen Mannitollösung bei einer Auslasstemperatur von 90°C die Phasenzusammensetzung ändert (s. Abb. 4.38). Für die Lösung beträgt der Anteil der Modifikation I 88 % und unterscheidet sich signifikant von dem Anteil der Modifikation I der Suspension mit 95 %, dies entspricht der Phasenzusammensetzung sprühgetrockneter Lösungen mit einer Auslasstemperatur von 60 °C bis 110 °C (s. Abb. 4.35). Die Modifikation III kann mit einem detektierten Anteil von 1,0 % unterhalb der Nachweisgrenze nicht quantifiziert werden. Analog der bisherigen Messungen ergänzen sich die quantifizierten Anteile der Modifikation I und II zu annähernd 100 %.

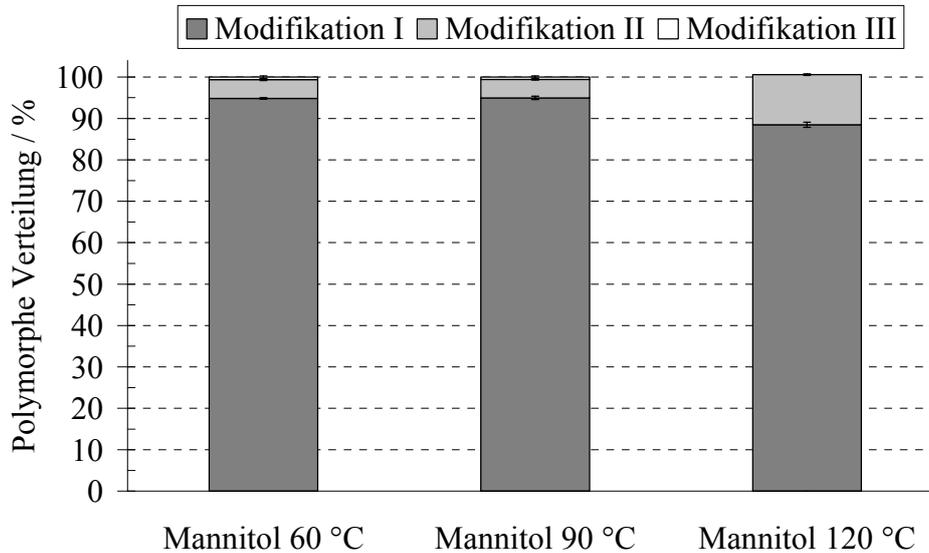


**Abb. 4.38:** *FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II einer bei 90°C sprühgetrockneten 24%igen Mannitollösung mit 40 °C Speisetemperatur sowie einer Suspension bei Raumtemperatur (n = 5, Mittelwert ± Standardabweichung)*

Aufgrund des beobachteten Einflusses der Auslasstemperatur auf die Oberfläche (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9) wurde die Untersuchung der Phasenzusammensetzung von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C durchgeführt (s. Abb. 4.39). Es wurden drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur mit jeweils einer Probe gemessen und der Mittelwert ermittelt. Anschließend erfolgte die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung der drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur.

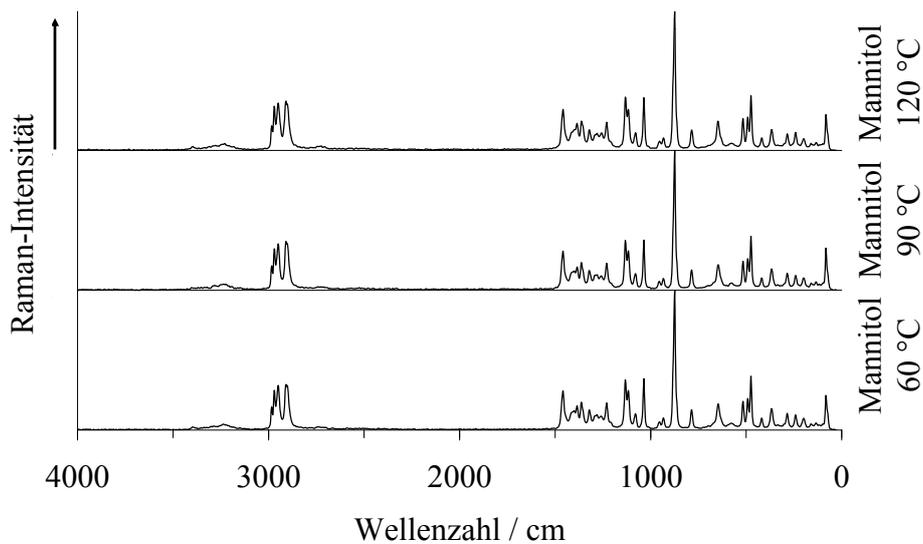
Die Ergebnisse stimmen mit denen der oben beschriebenen Produkte des erweiterten Auslasstemperaturbereiches zwischen 60°C und 140 °C (s. Abb. 4.35) überein. Die ermittelten Anteile der Modifikation I betragen für Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C 95 % und für Mannitol 120 °C 89 %. Die Modifikation III wurde bei den Produkten unterschiedlicher Auslasstemperatur mit einem maximalen Anteil von 0,6 % unterhalb der Bestimmungsgrenze

detektiert und lag damit im nicht quantifizierbaren Bereich. Insgesamt betragen die quantifizierten Anteile der Modifikation I und II auch hier annähernd 100 %.



**Abb. 4.39:** *FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (n = 5, Mittelwert ± Standardabweichung)*

Die folgende Abb. 4.40 zeigt exemplarisch an je einer für das jeweilige Produkt festgelegten Charge die FT-Ramanspektren des sprühtrockneten Trägers.



**Abb. 4.40:** *FT-Ramanspektren von Mannitol 60 °C ( $M_{\text{unbehandelt}} 60\text{ °C}$ ), Mannitol 90 °C ( $M_{\text{unbehandelt}} 90\text{ °C}$ ) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{unbehandelt}} 120\text{ °C}$ ) (n = 1)*

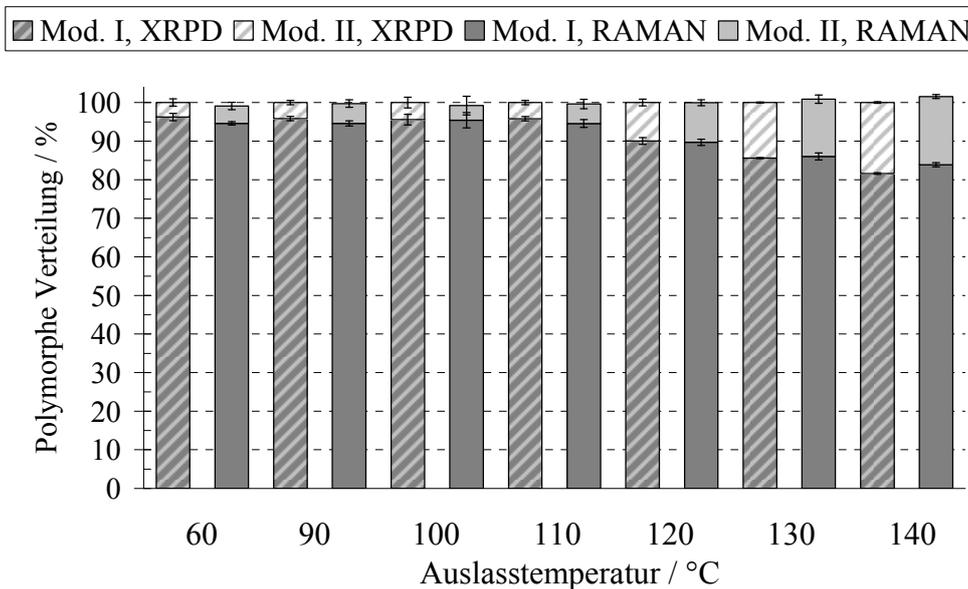
Die mittels Ramanspektroskopie ermittelten Ergebnisse der Phasenzusammensetzung deuten darauf hin, dass die die Kristallkeimbildung fördernde Trocknungsbedingungen zu einem erhöhten Modifikation I-Anteil führen. Mit der Simulation der Oberflächenkristallisation konnte die vielfache Kristallkeimbildung aufgrund allmählicher Verdunstung des Lösungsmittels bei niedrigen Auslasstemperaturen bereits gezeigt werden (s. Kap. 4.2.5). Dies ist generell erstaunlich, da bei hoher Trocknungstemperatur durch die schnellere Verdampfung des Lösungsmittels die Zeit für das Kristallwachstum im Vergleich zu niedrigen Trocknungstemperaturen kürzer ist. Jedoch erfolgt die Kristallisation bei hohen Temperaturen entsprechend der simulierten Oberflächenkristallisation aus einer übersättigten viskosen Lösung oder wasserfreien amorphen Masse ohne multiple Kristallkeimbildung mit der Ausbildung einer rauen Oberflächenstruktur (s. Abb. 4.3 und Abb. 4.9). Aufgrund dieser beobachteten Prozesse kommt es widererwartend bei Proben niedriger Auslasstemperaturen zu einer ausgeprägten Kristallkeimbildung mit einem hohen Anteil an Modifikation I oder es liegen Kristallkeime zu Beginn der Sprühtrocknung aufgrund des ungelösten Feststoffanteils einer Suspension vor, die die Ausbildung der Modifikation I begünstigen.

Dies belegen die quantifizierten Modifikation I-Anteile von 95 % der sprühgetrockneten Chargen bei einer Auslasstemperatur von 60 °C bis 110 °C (s. Abb. 4.35 und Abb. 4.39) sowie von 95% bei Versprühen einer 24%igen Suspension (s. Abb. 4.38). Die Erhöhung der Auslasstemperatur über 110 °C (s. Abb. 4.35 und Abb. 4.39) sowie die Erhöhung der Speisekonzentration (s. Abb. 4.36) führen dagegen zu einem gesteigerten Anteil der Modifikation II. Der Anstieg des Modifikation II-Anteils mit Erhöhung der Speisekonzentration ist möglicherweise auf eine Erhöhung der Viskosität der Mannitollösung zurückzuführen. Die erhöhte Viskosität kann die Kristallkeimbildung behindern und zu Verhältnissen führen, die hohen Trocknungstemperaturen mit fehlender Kristallkeimbildung gleich kommt. Jedoch führt die Erhöhung der Speisekonzentration von 10 % auf 24 % zu keiner Änderung der Oberflächentopografie (s. Abb. 4.6). Die Oberflächenstruktur ist somit nicht direkt abhängig von der Phasenzusammensetzung der sprühgetrockneten Mannitolprodukte.

Eine Änderung der Speisetemperatur von Raumtemperatur auf 60 °C übt keinen Einfluss auf die Phasenzusammensetzung aus (s. Abb. 4.33). Eventuell kann eine weitere Erhöhung der Speisetemperatur zu einer Änderung führen, allerdings erleichtert die Unabhängigkeit von dem Parameter der Speisetemperatur das Sprühtrocknungsverfahren. Die Einhaltung einer konstanten, von der Raumtemperatur abweichenden, Speisetemperatur ist in der praktischen Durchführung beschwerlich, da neben dem Vorratsgefäß auch die Zuführung zu der Zerstäuberscheibe bzw. der Sprühdüse temperiert werden müssten.

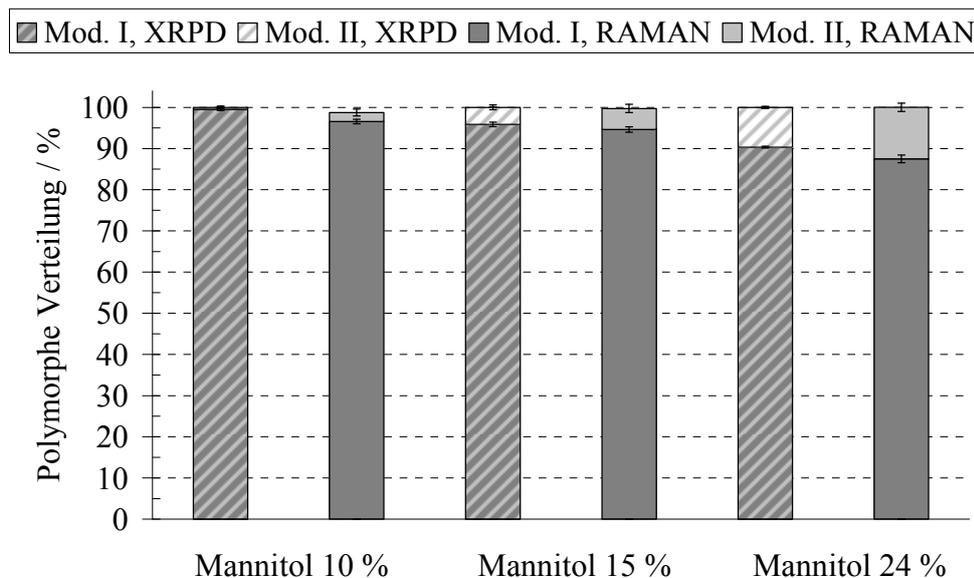
4.2.14.3 Röntgendiffraktometrie

Das für die Raman-Untersuchungen verwendete Probenmaterial (s. Kap. 4.2.14.2) wurde unter identischen Gesichtspunkten mit der Pulver-Röntgendiffraktometrie als Referenzmethode analysiert (s. Kap. 2.8.2.12 und Kap. 6.2.20). Die Modifikation III konnte analog zu RAMAN in keiner der sprühtrockneten Produkte bestimmt werden. Beginnend mit der Untersuchung des Auslasstemperatureinflusses wurde je eine Probe der im Diagramm aufgeführten Temperaturen gemessen (s. Abb. 4.41). Die Messungen zeigen einen den Raman-Untersuchungen entsprechenden Verlauf mit einer Änderung der Phasenzusammensetzung ab 110 °C zu Gunsten der Modifikation II. Von 60 °C bis einschließlich 110 °C Auslasstemperatur ermittelt XRPD sich nicht signifikant unterscheidende Anteile der Modifikation I von 94 % bis 97 %. Eine weitere Erhöhung der Auslasstemperatur senkt signifikant den Gehalt an Modifikation I fortlaufend auf bis zu 82 % bei einer Auslasstemperatur von 140 °C. Der dementsprechend schon bei RAMAN gezeigte steigende Anteil der Modifikation II ab 110 °C mit steigender Auslasstemperatur wird auch mit XRPD ermittelt und ergänzt die Phasenzusammensetzung aufgrund nicht quantifizierbaren Anteils an Modifikation III auf 100 %. In der folgenden Darstellung (s. Abb. 4.41) sind die XRPD und RAMAN gemessenen Proben unterschiedlicher Auslasstemperaturen aufgeführt. Die über beide Verfahren ermittelte signifikante Änderung der Modifikationsverteilung der sprühtrockneten Produkte ab einer Auslasstemperatur von 110 °C ist eindeutig.



**Abb. 4.41:** Röntgendiffraktometrisch und FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II abhängig von der Auslasstemperatur von 60 °C bis 140 °C des Sprühtrocknungsprozesses bei 40 °C Speisetemperatur und 15 % Speisekonzentration, , Modifikation III nicht quantifizierbar (RAMAN n = 5, XRPD n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)

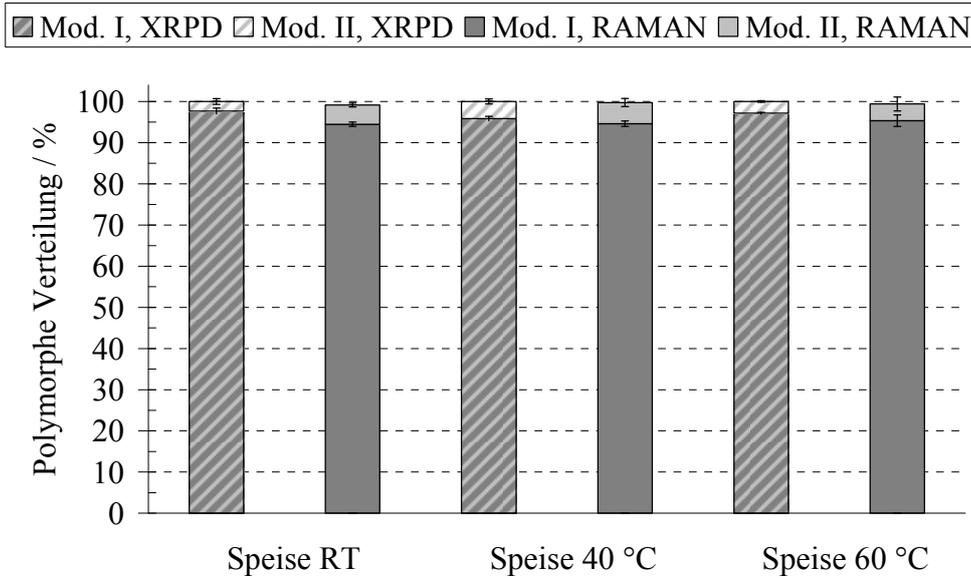
Die weiteren Messungen wurden an Proben je einer Charge verschiedener Speisekonzentration von 10 % bis 24 % sprühgetrocknet bei einer Speisetemperatur von 40 °C und einer Auslasstemperatur von 90°C durchgeführt. Die Ramanspektroskopie zeigt signifikante Erhöhung des Modifikation II-Anteils mit steigender Konzentration (s. Abb. 4.36). Die Pulver-Röntgendiffraktometrie bestätigt das Ergebnis mit signifikant steigenden Werten bei Erhöhung der Speisekonzentration von praktisch keinem Modifikation II-Anteil des Mannitol 10 % bis zu einem Modifikation II-Anteil von 9 % des Mannitol 24 % (s. Abb. 4.42).



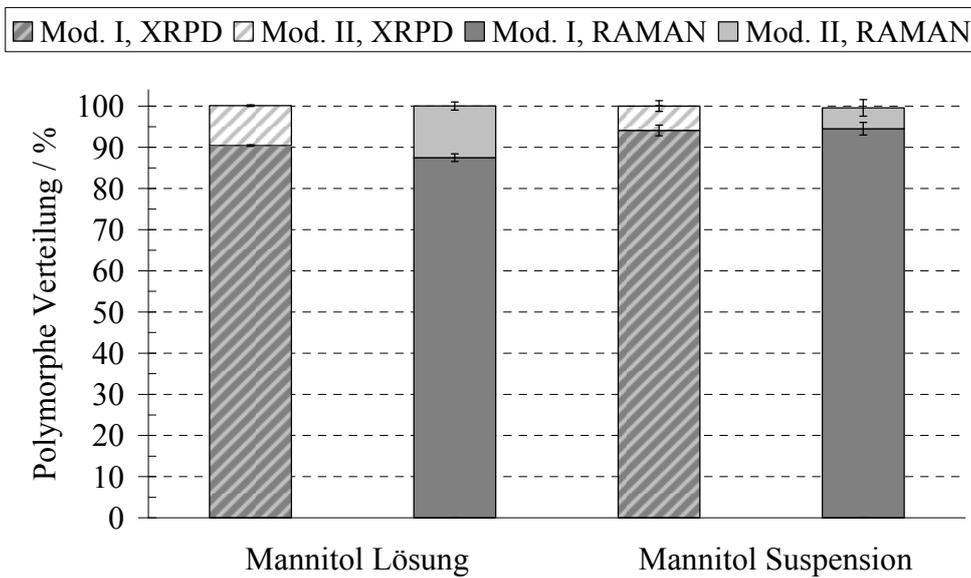
**Abb. 4.42:** Röntgendiffraktometrisch und FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II abhängig von der Speisekonzentration von 10 %, 15 % und 24 % des Sprühtrocknungsprozesses bei 40 °C Speisetemperatur und 90 °C Auslasstemperatur (RAMAN  $n = 5$ , XRPD  $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Entsprechend den RAMAN-Ergebnissen kann keine Änderungen der Phasenzusammensetzung aufgrund verschiedener Speisetemperaturen dokumentiert werden (s. Abb. 4.43).

Analog den Messungen mittels Ramanspektroskopie (s. Abb. 4.38) wird im Folgenden die Phasenzusammensetzung einer Lösung gegenüber einer Suspension gleicher Konzentration mit der Pulver-Röntgendiffraktometrie untersucht und das Ergebnis des signifikant höheren Modifikation I-Anteils der Suspension mit 94 % gegenüber der Lösung mit 90 % bestätigt (s. Abb. 4.44).

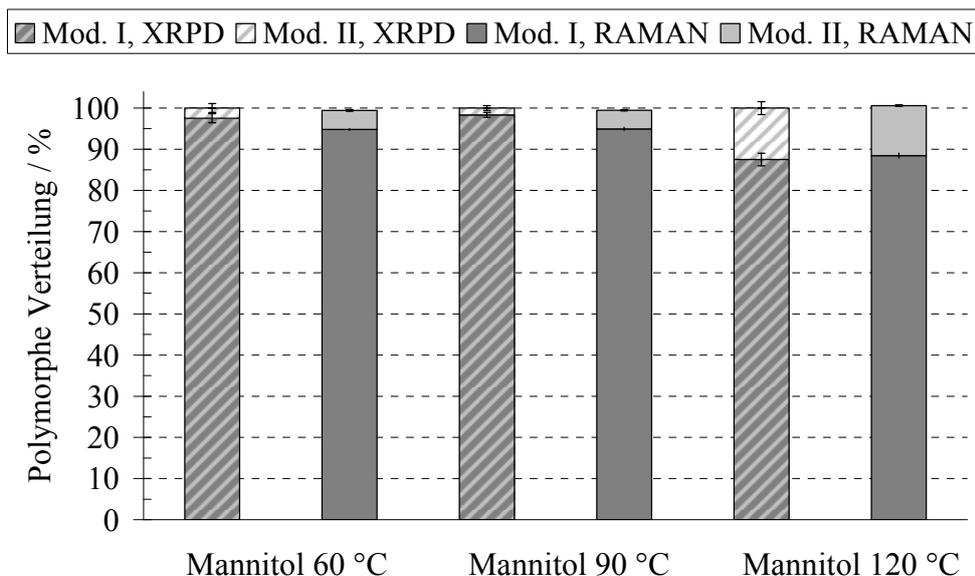


**Abb. 4.43:** Röntgendiffraktometrisch und FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II abhängig von der Speisetemperatur von Raumtemperatur (RT), 40 °C und 60 °C des Sprühtrocknungsprozesses bei 15 % Speisekonzentration und 90 °C Auslasstemperatur (RAMAN n = 5, XRPD n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)



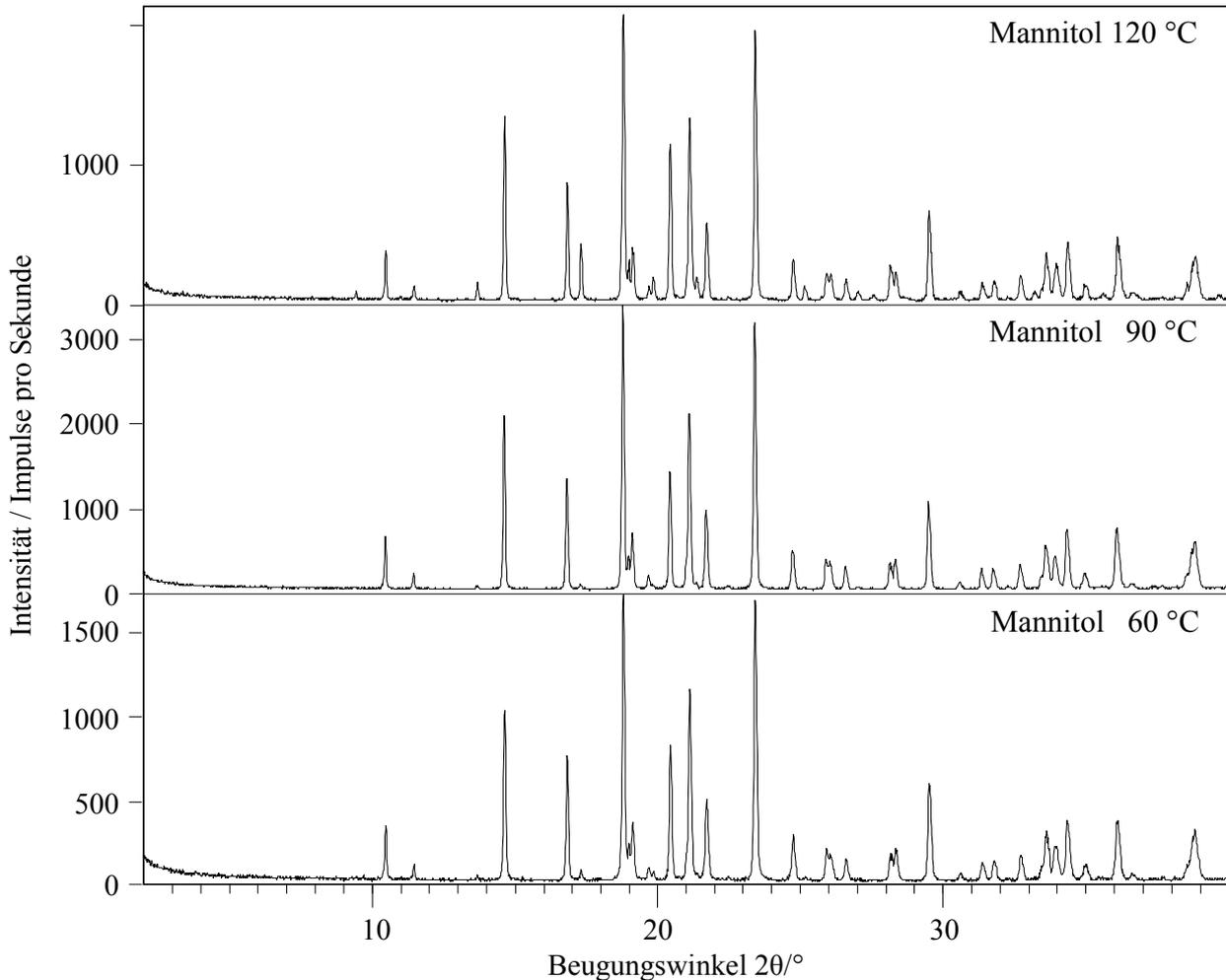
**Abb. 4.44:** Röntgendiffraktometrisch und FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II abhängig vom Lösungszustand der Speise des Sprühtrocknungsprozesses bei 24 % Speisekonzentration und 90 °C Auslasstemperatur, einmal einer Mannitollösung bei 40 °C Speisetemperatur sowie einer Suspension bei Raumtemperatur (RAMAN n = 5, XRPD n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)

Gemäß den Untersuchungen mittels RAMAN wurden abschließend Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C charakterisiert. Die Bestimmung erfolgte je Produkt variierender Auslasstemperatur anhand von drei Chargen. Im Anschluss wurden der Mittelwert der drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet. Die gemessenen Anteile der Modifikation I betragen für Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C 98 % und für Mannitol 120 °C 88 %. Sowohl XRPD als auch RAMAN (s. Abb. 4.39) belegen damit die signifikante Erhöhung des Modifikation II-Anteils bei einer Auslasstemperatur von 120 °C gegenüber Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C.



**Abb. 4.45:** Röntgendiffraktometrisch und FT-Ramanspektroskopisch ermittelte Anteile der Modifikationen I und II Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (RAMAN  $n = 5$ , XRPD  $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Die Abb. 4.46 zeigt beispielhaft an je einer für das jeweilige Produkt festgelegten Charge die Pulver-Pattern des sprühgetrockneten Trägers.



**Abb. 4.46:** XRPD-Pattern von Mannitol 60 °C ( $M_{\text{unbehandelt 60 °C}}$ ), Mannitol 90 °C ( $M_{\text{unbehandelt 90 °C}}$ ) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{unbehandelt 120 °C}}$ ) ( $n = 1$ )

#### 4.2.15 Zusammenfassung

Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse der durchgeführten Messungen an den verschiedenen sprühgetrockneten Trägern mit einem möglichen Einfluss auf das Verhalten der daraus hergestellten interaktiven Mischungen zusammengefasst. Die Untersuchungen der kristallinen und wenig hygroskopischen Mannitolprodukte belegen eine Änderung der Oberflächentopografie aufgrund zwei unterschiedlich ablaufender Kristallisationsprozesse der Tropfen durch Variation der Auslasstemperatur während der Sprühtrocknung. Die unterschiedliche Auslasstemperatur beeinflusst ebenfalls die polymorphe Verteilung der drei bekannten Formen des Mannitols der Produkte. Dabei ergänzen sich die Anteile der Modifikationen I, mit mindestens 82 %, und Modifikation II durch die Abwesenheit der relativ instabilen polymorphen Form III auf 100 %. Allerdings kann keine Abhängigkeit der Oberflächentopografie von der Phasenzusammensetzung festgestellt werden. Für die weiteren Charakterisierungen der

vorliegenden Arbeit wurden die bei unterschiedlichen Auslasstemperaturen sprühgetrockneten Produkte Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C verwendet.

Den Partikeln liegen eine runde Partikelform sowie gleiche Mediane bei vergleichbaren Partikelgrößenverteilungen zugrunde. Die bei einer Auslasstemperatur von 60 °C sprühgetrockneten Partikel besitzen eine glatte, geschlossene Oberfläche mit einer Einstülpung. Mit Erhöhung der Temperatur auf 90 °C ersetzt eine Öffnung die Einstülpungen in der Partikelhülle mit Ausnahme einer Fraktion großer Partikel mit deutlich größeren Einstülpungen gegenüber Mannitol 60 °C, in diese können sich aufgrund ihrer Größe kleinere Partikel einlagern. Partikel hergestellt bei einer Auslasstemperatur von 120 °C besitzen ein Loch in der Hülle, jedoch anstelle einer glatten eine messbar deutlich rauere Oberfläche. Eine Besonderheit zeigt die Fraktion kleiner Partikel des Mannitol 120 °C mit einer massiven Struktur gegenüber den anderen Partikeln, die analog Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C als Hohlkugeln vorliegen. Die hohe Partikeldichte dieser Fraktion kleiner, massiver Partikel beeinflusst maßgeblich die Schütt- und Stampfdichte des gesamten Produktes Mannitol 120 °C. Aus diesem Grund ist eine Vergleichbarkeit der scheinbaren Dichten sowie der daraus abgeleiteten Kennwerte für das Fließverhalten gegenüber den als Hohlkugeln vorliegenden Produkte niedriger Auslasstemperatur nicht möglich.

Aufgrund der einheitlich glatten Partikeloberfläche zeigt Mannitol 60 °C ein gleichmäßiges Fließverhalten, das zu einer reproduzierbaren Dosierbarkeit führt. Demgegenüber steht eine eingeschränkte Dosierbarkeit von Mannitol 90 °C, da durch die ausgeprägten Einstülpungen der Oberflächen großer Partikel sich kleine Partikel des sprühgetrockneten Produktes darin einlagern und zu mechanischen Verhakungen führen können oder sich große Partikel ineinander verkanten können und damit das Fließverhalten herabsetzen. Ebenfalls kann der Anteil kleiner Partikel mit Löchern in der Oberfläche zu einer verschlechterten Dosierbarkeit beitragen. Die mit Mannitol 60 °C vergleichbare gleichmäßige Dosierbarkeit des Mannitol 120 °C ist aufgrund der gemessenen wesentlich raueren Oberfläche gegenüber des bei 60 °C sprühgetrockneten Produktes überraschend, aufgrund der Oberflächenrauheit werden einerseits die Kontaktfläche und damit die interpartikulären Haftkräfte verringert, andererseits bietet die Fraktion kleiner, massiver nicht sphärischer Partikeln mit den aus der Oberfläche heraustretenden Kanten aber die Möglichkeit, formschlüssige Verbindungen einzugehen und damit die Fließfähigkeit herabzusetzen.

## **4.3 Mechanische Belastbarkeit der Trägermaterialien**

### **4.3.1 Einleitung**

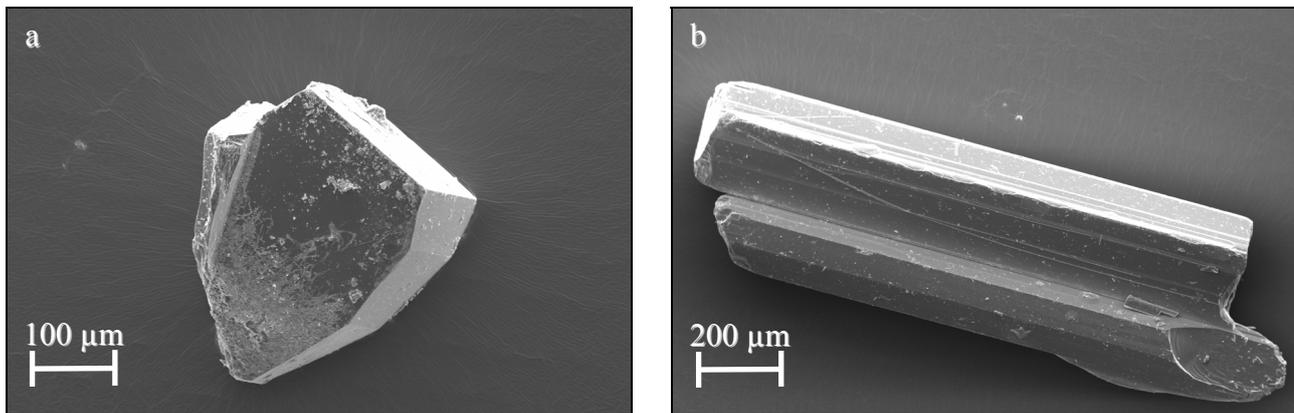
Nach der Herstellung interaktiver Mischungen sind Träger und Arzneistoff in Kontakt und sind mechanischem Stress ausgesetzt, wie Erschütterungen sowie Schüttel- und Stoßbewegungen. Die Partikel prallen aneinander und abhängig von den Deformationseigenschaften des Trägers kann dies die Kontaktflächen verändern und somit die interpartikulären Wechselwirkungen zwischen Träger und Wirkstoff beeinflussen. Als Maß für die Deformationseigenschaften von Oberflächen wird im nächsten Abschnitt der Arbeit die Härte, die zusammen mit den elastischen Eigenschaften eines

Materials mittels Nanoindentierung ermittelt wird, für einen direkten Vergleich der beiden Trägerstoffe Lactose und Mannitol gemessen. Im zweiten Schritt wird nach erfolgtem Mischprozess ohne Arzneistoffzugabe geprüft, ob die während des Mischens auftretende interpartikuläre Reibung zu einem Abrieb oder einer Zerstörung von Hohlpartikeln führt. Hierfür werden Partikeloberfläche, -form, -größe und -verteilung sowie die Dosierbarkeit der verschiedenen Produkte untersucht.

#### 4.3.2 Härte

Für die normierte Bestimmung (Deutsches Institut für Normung, 2003a) der Eindringhärten und Elastizitätsmoduln (E-Moduln) mittels Nanoindentierung (s. Kap. 2.8.2.13 und Kap. 6.2.22) wurden Lactose- und Mannitoleinkristalle verwendet (s. Kap. 6.2.21), um einen möglichen Einfluss von Kristalllücken in Polykristallen zu vermeiden. Die Unversehrtheit der Einkristalle, die Tatsache, dass keine Verwachsungen oder Risse vorliegen, wurde mit einem Polarisationsmikroskop sichergestellt. Sie zeigen Doppelbrechung (Interferenzfarben).

Anhand der REM- Bilder (s. Abb. 4.47) erkennt man die typischen Kristallformen. Lactose kristallisiert in einer „Tomahawk“- und Mannitol in einer Nadelform aus. Die Phasenzusammensetzung (s. Kap. 2.8.2.12) der Mannitoleinkristalle wurde mittels RAMAN und XRPD (s. Kap. 2.8.2.12, Kap. 6.2.19 und Kap. 6.2.20) mit mindestens 97,3 % Modifikation I und einem zu 100 % ergänzenden Modifikation II-Anteil identifiziert. Der Anteil Modifikation III lag für beide Verfahren in einem nicht quantifizierbaren Bereich. Dieses Verhältnis ist vergleichbar mit dem der bei einem Auslasstemperaturbereich von 60 °C bis 110 °C sprühtrockneten Produkte aus einer 15%igen Mannitollösung (s. Kap. 4.2.14).

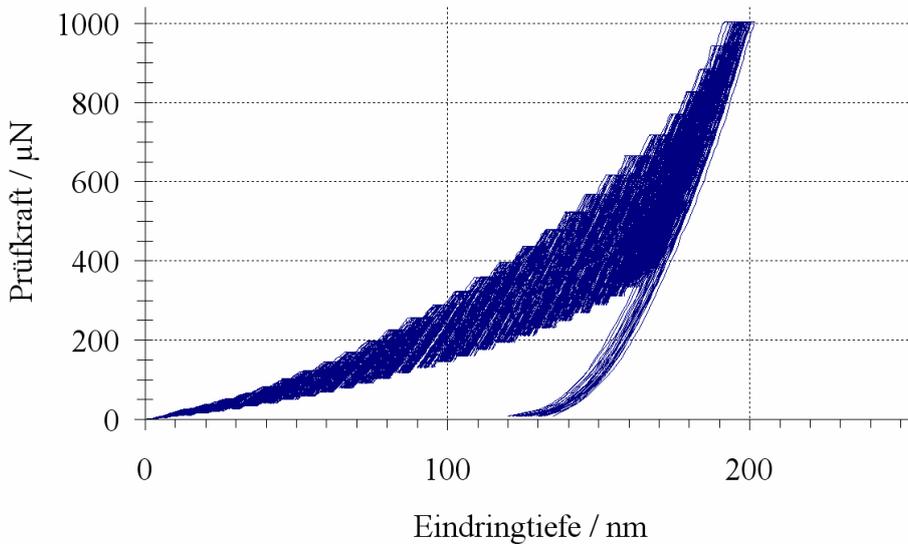


**Abb. 4.47:** REM-Aufnahmen von Lactose (a) und Mannitol (b) in Form von Einkristallen

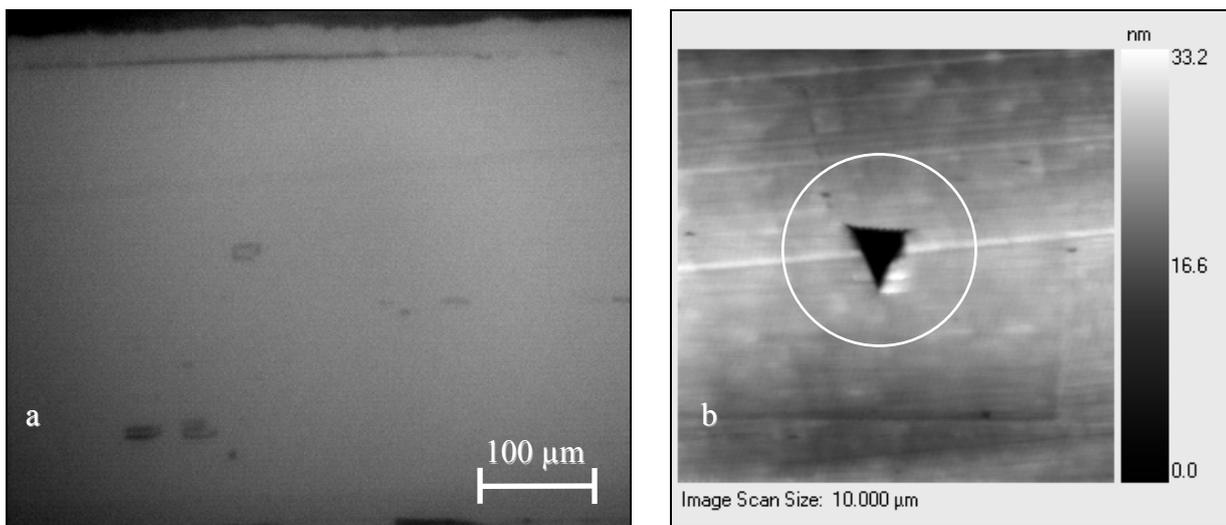
Die Untersuchungen an Mannitol wurden aufgrund seiner länglichen Nadelform noch einmal unterteilt. Die Eindrücke wurden sowohl senkrecht zur Längsachse, bezeichnet mit „Mannitol Seite“, als auch parallel zur Längsachse der Kristallnadel, im Weiteren „Mannitol Spitze“ genannt, vorgenommen. Dadurch ergaben sich mit Lactose drei verschiedene Probenarten, von denen je drei Kristalle mit jeweils 25 Indents (Eindrücken) gemessen wurden. Mit

Hilfe eines Berkovich-Eindringkörpers wurde die maximale Prüfkraft von 1 mN in 33 Schritten an einer Messstelle (Eindruck) aufgebracht (entsprechend der modifizierten Messvariante „Partial Unload-Load-Function“, s. Kap. 2.8.2.13). Dabei entsprechen die jeweiligen Entlastungen 50 % der aufbrachten Prüfkraft. Insgesamt wurden damit je Indent 33 Be- und Entlastungen erhalten und aus den einzelnen Entlastungsteilen 33 Eindringhärte- sowie E-Modulwerte unterschiedlicher Eindringtiefe ermittelt. Die Darstellung der einzelnen Kraft-Eindringtiefekurven der insgesamt 25 Indents je Kristall erfolgte durch Bildung von Mittelwert und Standardabweichung der berechneten Eindringhärte- bzw. E-Modulwerte je Eindringtiefe. Zur Vermeidung von Messfehlern durch Oberflächeneffekte (wie z.B. Fremdpartikel oder geringe Unebenheiten), der Wallbildung (zu höheren Eindringhärtewerten führende Materialaufwerfungen während der Indentierung) und möglicher Rissbildung (deren Wahrscheinlichkeit steigt mit zunehmender Eindringtiefe) wurde für die weitere Auswertung ein Messausschnitt konstant verlaufender Eindringhärte im Messverlauf betrachtet. Dieser Ausschnitt beinhaltet zunehmende Eindringtiefen ab einschließlich 100 nm und die darauf folgenden 11 Eindringtiefen (insgesamt 12 Werte). Für die Bestimmung der Eindringhärte und E-Module des einzelnen Kristalls (Einzelkristallmessung) wurde der Mittelwert der 12 berechneten Werte steigender Eindringtiefe des beschriebenen Messausschnitts je Indent gebildet und im Anschluss daraus der Mittelwert der insgesamt 25 Indents ermittelt und die Standardabweichung. Die Angabe der Eindringhärte- und E-Modulwerte der jeweiligen Probenart erfolgte über Bildung des Mittelwerts und der Standardabweichung der drei verwendeten Kristalle. Die Festlegung der Prüffläche der Eindrücke erfolgte mikroskopisch.

Die resultierenden Kraft-Eindringtiefekurven der einzelnen Indents des Materials Mannitol Seite zeigen einen einheitlichen Verlauf mit sehr geringen Abweichungen innerhalb der einzelnen Eindruckmanöver (s. Abb. 4.48). Der Mittelwert der maximalen Eindringtiefe aller drei Kristalle bei einer maximalen Prüfkraft von 1 mN liegt bei rund 190 nm. Nach Abschluss der Indentierung wurde die Probenoberfläche auf Auffälligkeiten nach Belastung begutachtet. Die Aufsicht auf die quer liegende Mannitolnadel für die Indenter-Positionierung vor der Messung zeigt eine glatte Kristalloberfläche ohne Rauheiten und Risse (s. Abb. 4.49 a). Die beprobte Fläche weist ebenfalls keine Auffälligkeiten auf, man erkennt sehr deutlich den zurückgebliebenen pyramidalen Eindruck der Diamantspitze (s. Abb. 4.49b). Es sind optisch weder Wallbildung oder Einsinkeffekte noch eine Rissbildung erkennbar.



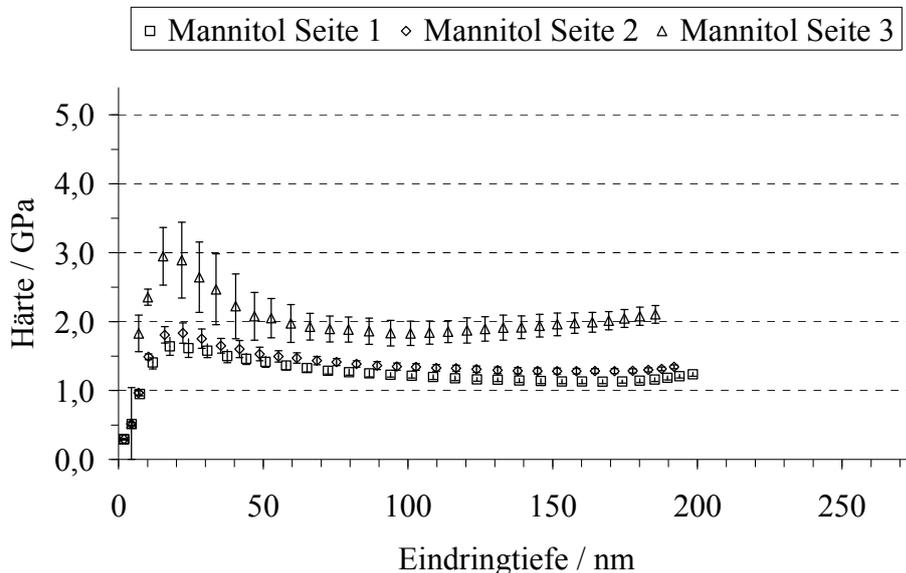
**Abb. 4.48:** Mittels Nanoindentierung ermittelte Kraft-Eindringtiefekurven der 25 Indents des ersten von drei Kristallen Mannitol Seite mit wiederholtem Be- und Entlasten des Prüfkörpers (Aufbringung der Prüfkraft von 1 mN in 33 Schritten)



**Abb. 4.49:** Lichtmikroskopische Übersichtsaufnahme auf die längsseitige Probenoberfläche der ersten von drei Kristallnadeln Mannitol Seite vor Nanoindentierung (a) und topografische Aufnahme nach Nanoindentierung eines verbliebenen Härteeindruck (b) mittels Tastmodus (Führung des Prüfkörpers über die Probenoberfläche)

Wie aufgrund der eng verteilten Kraft-Eindringtiefekurven vermutet, besitzen die resultierenden Eindringhärtewerte der jeweils 25 Indents pro Kristall bei der jeweiligen Prüfkraftaufbringung (s. Abb. 4.50) sehr geringe Standardabweichungen. Des Weiteren sind die Werte des oben beschriebenen Messausschnitts bei Mannitol Seite 1 und Mannitol Seite 2 nahezu deckungsgleich.

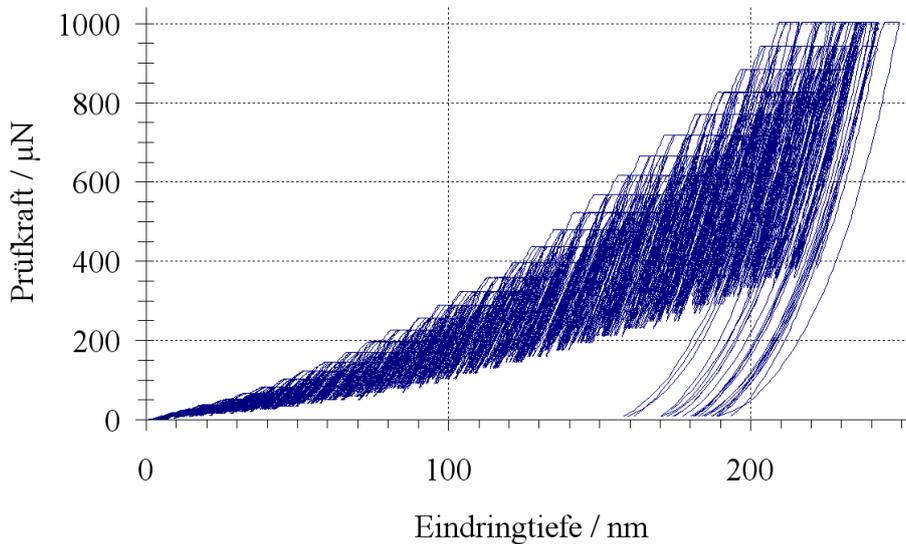
Der Mittelwert der Eindringhärte von Mannitol Seite 3 ist um 0,6 GPa gegenüber Mannitol Seite 1 und um 0,7 GPa gegenüber Mannitol Seite 2 nach oben verschoben, dadurch ergibt sich eine verringerte Eindringtiefe. Dies ist vermutlich auf eine nicht senkrecht zur Prüfkraft ausgerichtete Kristalloberfläche unter dem Indenter zurückzuführen. Schieflagen der Prüffläche können sich abhängig vom Kristallaufbau unterschiedlich auf die Erfassung der Eindringtiefe und somit auf den Eindringhärtewert auswirken. Es ist also davon auszugehen, dass die orthorhombische Kristallstruktur aufgrund der schwierigen Positionierung unter der Indenterspitze verantwortlich ist für die Erhöhung der Eindringhärtewerte von Mannitol Seite 3. Aufgrund dessen kann für Mannitol Seite der Eindringhärtewert von 1,5 GPa entgegen der geringen Standardabweichungen der jeweiligen Einzelkristallmessungen nur mit einer relativ hohen Standardabweichung von 0,4 GPa der Mittelwerte der Einzelkristallmessungen der drei Kristalle Mannitol Seite angegeben werden.



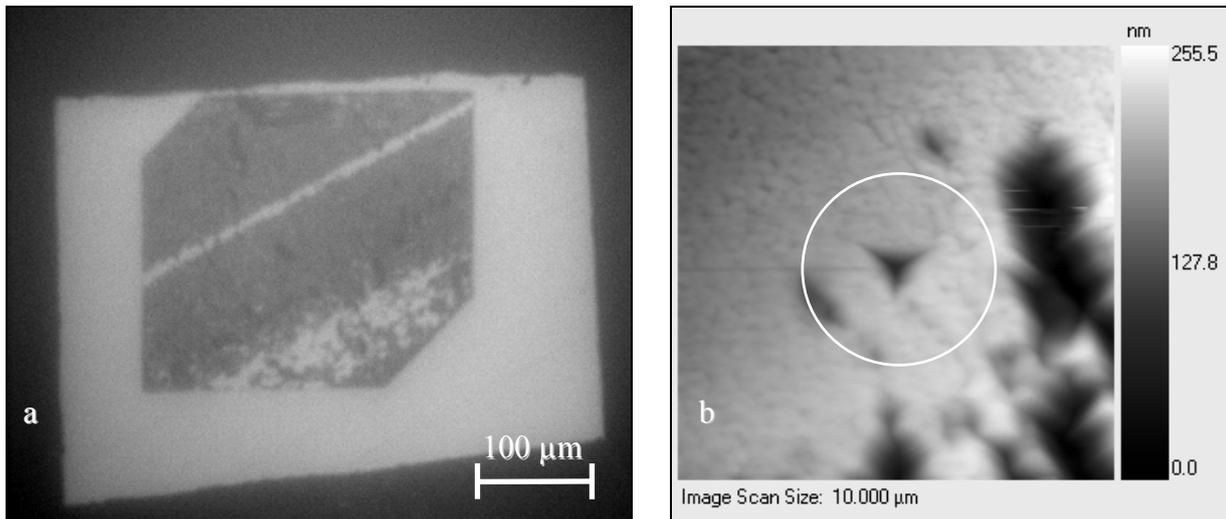
**Abb. 4.50:** Mit einem Nanoindenter ermittelte Eindringhärtewerte in Abhängigkeit der Eindringtiefen des ersten von drei Kristallen Mannitol Seite ( $n = 25$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Die im Anschluss untersuchten Indents der Proben Mannitol Spitze besitzen, erkennbar an den Kraft- Eindringkurven, eine deutlich größere Streuung (s. Abb. 4.51). Ursächlich hierfür sind präparationsbedingte Furchen in den Prüfflächen, die sich besonders bei Mannitol Spitze 1 und Mannitol Spitze 2 bemerkbar machen (s. Abb. 4.52 b). Jedoch konnte auch durch verschiedenste Probenvorbereitung entgegen der Kristallachse (z.B. Trockenschleifen, Schleifen mit öliger Diamantsuspension, Schneiden sowie Fräsen) keine für die Messung verbesserte Prüffläche geschaffen werden. Anders als im Vergleich dazu bei den Mannitol Seite-Proben, die eine glatte Oberfläche nach einem Schnitt aufweisen. Aufgrund der mechanischen Beanspruchung brechen die Stücke an den Spitzen sprödebrüchig und es resultieren Defekte in der Schnittfläche. Das begründet

die hohen Standardabweichungen der jeweiligen Einzelkristallmessungen, so dass sich, mit einem Mittelwert von 240 nm, die maximalen Eindringtiefen zwischen 214 nm und 269 nm bewegen. Anhand des Kristallnadelquerschnitts und der topografischen Abbildung des Indents (s. Abb. 4.52) erkennt man die Defekte in der Schnittfläche. Dennoch sind auch hier im Bereich des Eindruckes weder Wallbildung oder Einsinkeffekte noch Rissbildung zu erkennen (s. Abb. 4.52 b).

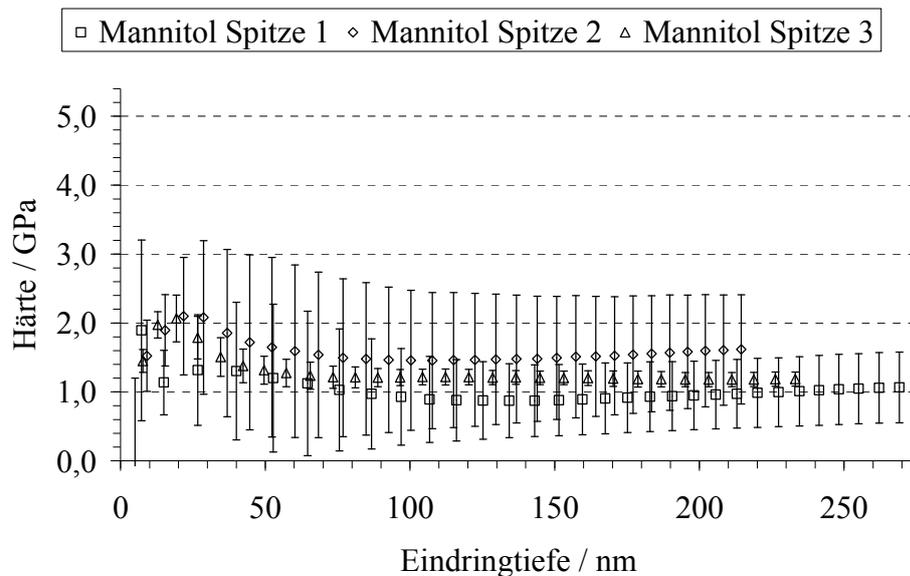


**Abb. 4.51:** *Mittels Nanoindentierung ermittelte Kraft-Eindringtiefekurven der 25 Indents des ersten von drei Kristallen Mannitol Spitze mit wiederholtem Be- und Entlasten des Prüfkörpers (Aufbringung der Prüfkraft von 1 mN in 33 Schritten)*



**Abb. 4.52:** *Lichtmikroskopische Übersichtsaufnahme auf den Kristallnadelquerschnitt des ersten von drei Kristallen Mannitol Seite vor Nanoindentierung (a) und topografische Aufnahme nach Nanoindentierung eines verbliebenen Härteeindruck (b) mittels Tastmodus (Führung des Prüfkörpers über die Probenoberfläche)*

Die Eindringhärtewerte bei verschiedenen Eindringtiefen (s. Abb. 4.53) liegen für die untersuchten Kristalle nah beieinander, obwohl bei Mannitol Spitze 1 und Mannitol Spitze 2 eine hohe Streuung der Messwerte zu beobachten ist. Mannitol Spitze 1 fällt gegenüber Mannitol Spitze 2 und Mannitol Spitze 3 darüber hinaus mit einer hohen Eindringtiefe bei gleicher Prüfkraft auf. Wahrscheinlich ist der Indenter seitlich einer Oberflächenerhebung eingedrückt worden, benötigte deshalb weniger Kraft und konnte einen längeren Weg zurücklegen. Insgesamt sind die Mittelwerte der Einzelproben enger verteilt gegenüber Mannitol Seite-Proben.

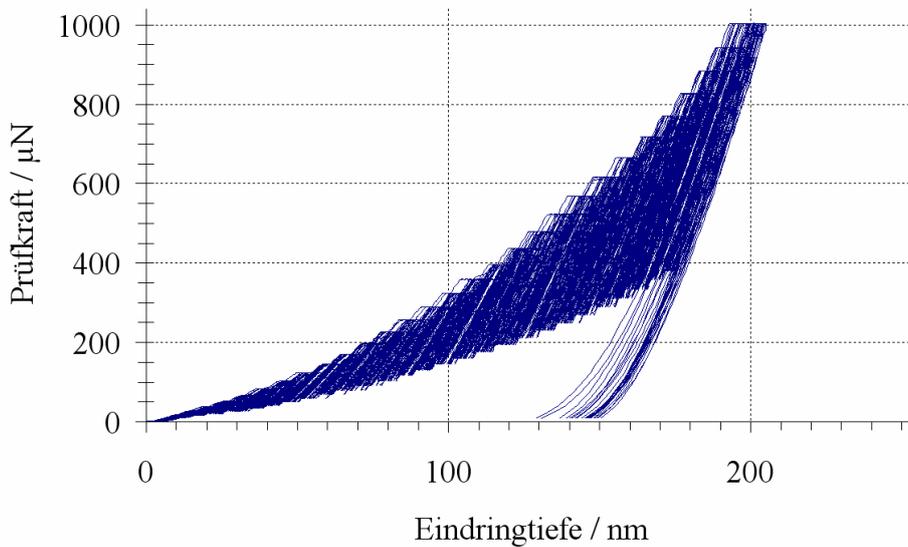


**Abb. 4.53:** Mit einem Nanoindenter ermittelte Eindringhärtewerte in Abhängigkeit der Eindringtiefen des ersten von drei Kristallen Mannitol Spitze ( $n = 25$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

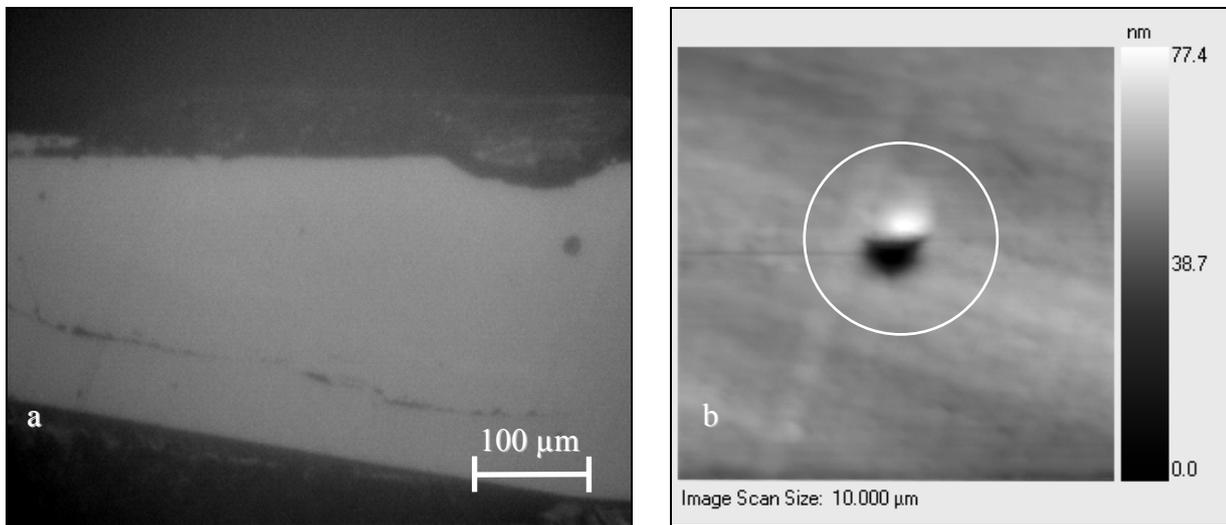
Die Eindringhärte beträgt 1,2 GPa mit einer Standardabweichung von 0,3 GPa. Damit entspricht die Standardabweichung der Eindringhärte von Mannitol Spitze der von Mannitol Seite, jedoch begründet sie sich hier auf die Standardabweichung der jeweiligen Einzelkristallmessungen und nicht auf einen größeren Abstand zwischen den Mittelwerten der drei Einzelkristallmessungen Mannitol Spitze.

Für den Vergleich zum Alternativmaterial Mannitol wurde der klassische Träger Lactose untersucht. Ähnlich gegenüber Mannitol Seite liegen die einzelnen Kraft-Eindringtiefekurven eng beieinander (s. Abb. 4.54). Der Mittelwert der maximalen Eindringtiefen der Proben beträgt annähernd 200 nm. Die Probenoberfläche weist keine Auffälligkeiten auf, es sind keine Wallbildung, Einsinkeffekte oder eine Rissbildung durch den Indentierungsversuch erkennbar (Abb. 4.55). Jedoch ist in diesem Fall kein scharf begrenzter Eindruck der Diamantspitze sichtbar. Dies ist ein Hinweis auf ein anderes Verformungsverhalten gegenüber Mannitol, wobei das Ergebnis der Eindringhärtebestimmung dadurch nicht beeinflusst wird. Dies belegen die enge

Verteilung der Kraft-Eindringtiefekurven sowie die geringe Standardabweichung der jeweiligen Einzelkristallmessungen als auch die geringe Streuung der Mittelwerte Einzelkristallmessungen.

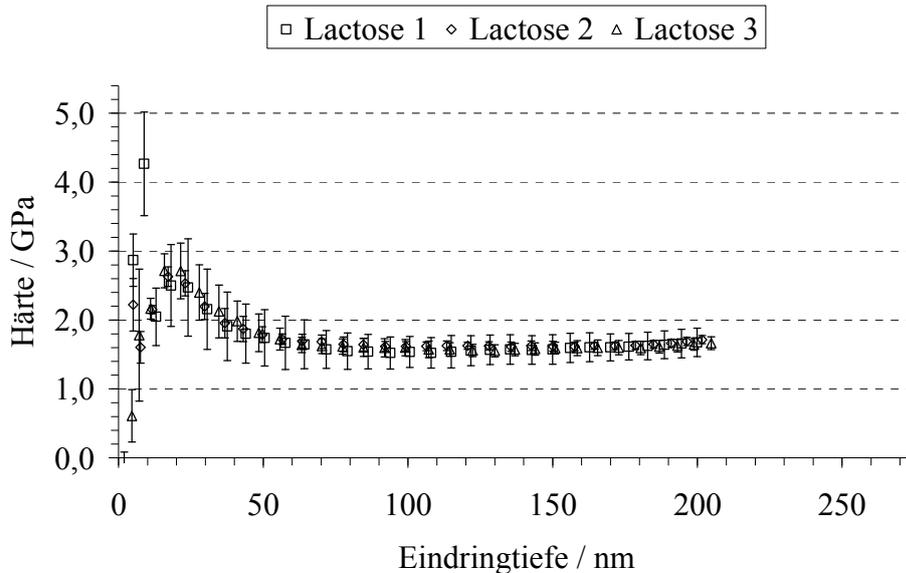


**Abb. 4.54:** Mittels Nanoindentierung ermittelte Kraft-Eindringtiefekurven der 25 Indents des ersten von drei Kristallen Lactose mit wiederholtem Be- und Entlasten des Prüfkörpers (Aufbringung der Prüfkraft von 1 mN in 33 Schritten)



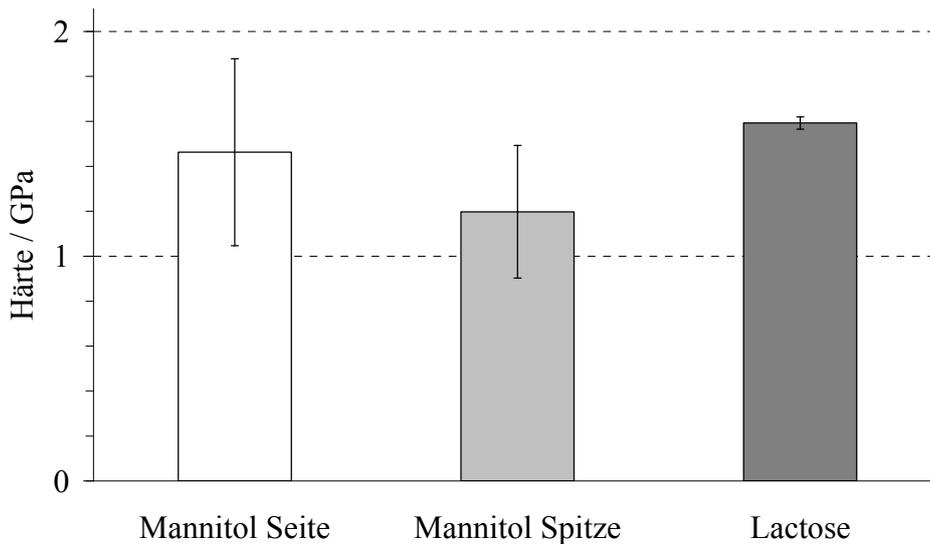
**Abb. 4.55:** Lichtmikroskopische Übersichtsaufnahme auf die Probenoberfläche des ersten von drei Kristallen Lactose vor Nanoindentierung (a) und topografische Aufnahme nach Nanoindentierung eines verbliebenen Härteeindruck (b) mittels Tastmodus (Führung des Prüfkörpers über die Probenoberfläche)

Die Lactose zeigt sich bezüglich der Eindringhärtebestimmung unempfindlich gegenüber einer Ausrichtung der Kristallstruktur unter dem Indenter. Dies führt wie angesprochen sowohl zu einer geringen Standardabweichung innerhalb der Einzelkristallmessungen als auch zu gering voneinander abweichenden Mittelwerten (s. Abb. 4.56). Die Eindringhärtewerte der unterschiedlichen Eindringtiefen weisen innerhalb des Messausschnitts nahezu keine Schwankungen auf. Der Eindringhärtewert wird mit 1,6 GPa und einer geringen Standardabweichung von 0,03 GPa gegenüber den gesamten Mannitolproben gemessen.



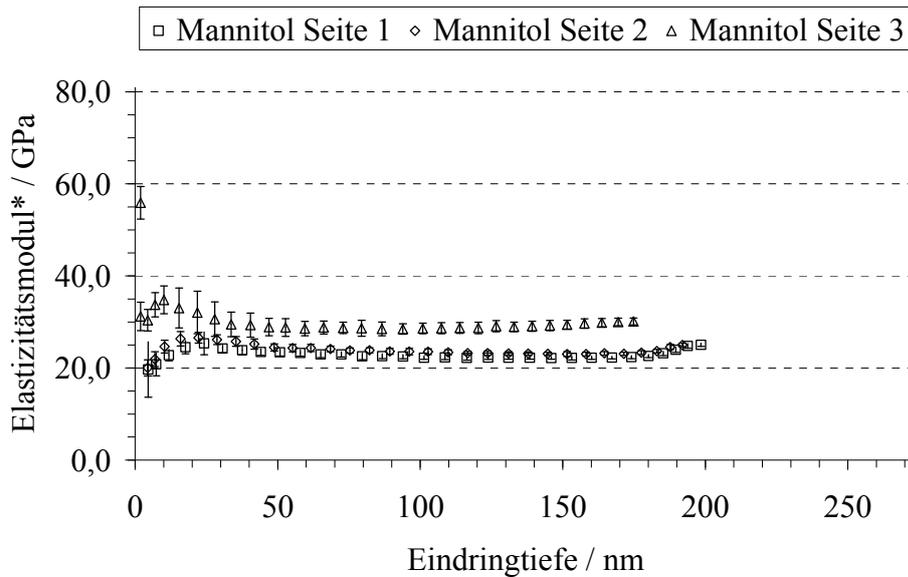
**Abb. 4.56:** Mit einem Nanoindenter ermittelte Eindringhärtewerte in Abhängigkeit der Eindringtiefen des ersten von drei Kristallen Lactose ( $n = 25$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Vermutlich aufgrund der ähnlichen chemischen Struktur von Lactose und Mannitol unterscheiden sich die gemessenen Eindringhärte für Mannitol Seite, Mannitol Spitze und Lactose nicht signifikant (s. Abb. 4.57).

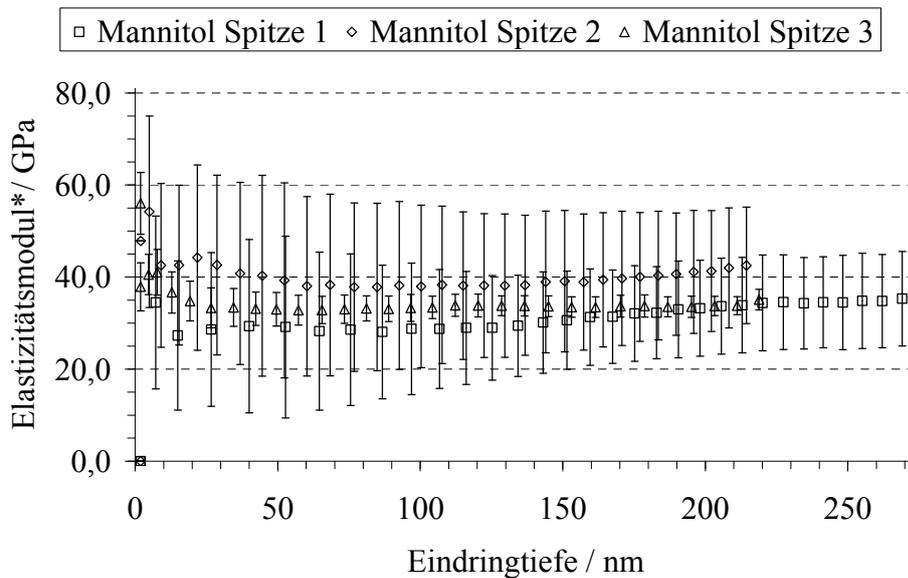


**Abb. 4.57:** *Mittels Nanoindentierung ermittelte Eindringhärte­werte der Einkristallproben Mannitol Seite, Mannitol Spitze und Lactose ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)*

Im Rahmen der Nanoindentierung können, wie beschrieben (s. Kap. 2.8.2.13), neben der Eindringhärte auch die elastischen Eigenschaften anhand der erhobenen Daten berechnet werden. Daher entsprechen die einzelnen Kraft-Eindringtiefe­kurven denen der Eindringhärtebestimmung (s. Abb. 4.48, Abb. 4.51 und Abb. 4.54). Die Auswertung erfolgte entsprechend der zu Beginn des Kapitels erläuterten Vorgehensweise analog der Eindringhärtebestimmung. Der E-Modul von Mannitol Seite beträgt  $24,8 \text{ GPa} \pm 3,66 \text{ GPa}$  (s. Abb. 4.58). Entsprechend der Eindringhärte­wertermittlung führt auch bei der Bestimmung der E-Moduln der höhere Mittelwert von Mannitol Seite 3 zu einer höheren Standardabweichung der Einzelkristallmessungen der drei Kristalle von Mannitol Seite gegenüber der jeweiligen Einzelkristallmessung. Die Verschiebung des Mittelwertes beträgt gegenüber Mannitol Seite 1  $6,7 \text{ GPa}$  und gegenüber Mannitol Seite 2  $5,8 \text{ GPa}$ . Das Probenmaterial Mannitol Spitze verhält sich bezüglich der Streuung der Messergebnisse für die Bestimmung der E-Moduln analog der der Eindringhärte­werte. Aufgrund der präparationsbedingten Furchen in den Prüfflächen werden höhere Standardabweichungen der Einzelkristallmessungen festgestellt, obwohl die Mittelwerte der Einzelkristallmessungen der drei Kristalle enger aneinander liegen. Der resultierende E-Modul beträgt  $34,3 \text{ GPa} \pm 4,2 \text{ GPa}$ .

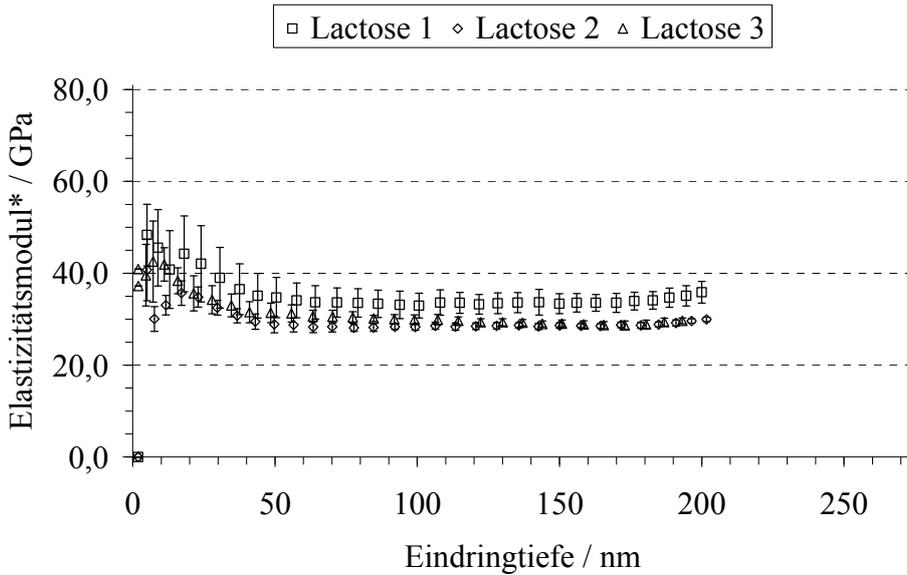


**Abb. 4.58:** Mit einem Nanoindenter ermittelte Elastizitätsmoduln in Abhängigkeit der Eindringtiefen des ersten von drei Kristallen Mannitol Seite ( $n = 25$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)



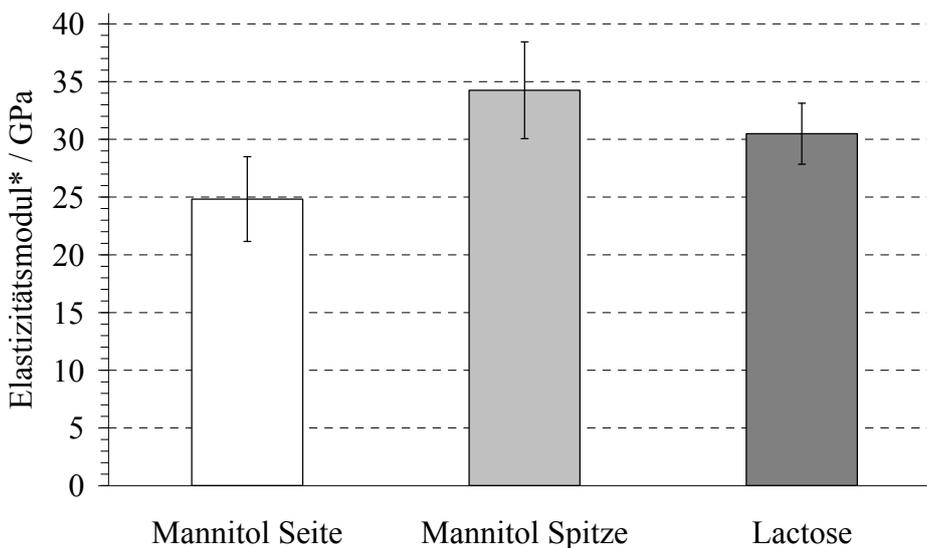
**Abb. 4.59:** Mit einem Nanoindenter ermittelte Elastizitätsmoduln in Abhängigkeit der Eindringtiefen des ersten von drei Kristallen Mannitol Spitze ( $n = 25$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Betrachtet man im Gegensatz dazu die Lactose E-Moduln über den gesamten Messverlauf, zeigen diese ebenso wie die Eindringhärten eine geringe Streuung. Dementsprechend kann der E-Modul von 30,5 GPa mit einer geringen Standardabweichung von 2,7 GPa angegeben werden.



**Abb. 4.60:** Mit einem Nanoindenter ermittelte Elastizitätsmoduln in Abhängigkeit der Eindringtiefen des ersten von drei Kristallen Lactose ( $n = 25$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Abschließend werden die Elastizitätsmoduln miteinander verglichen (s. Abb. 4.61). Auch diese unterscheiden sich nicht signifikant. Die E-Moduln liegen in den Bereichen für Mannitol Seite von 22,3 GPa bis 29,0 GPa, Mannitol Spitze von 30,5 GPa bis 38,8 GPa und Lactose in einem engeren Intervall von 28,5 GPa bis 33,5 GPa.



**Abb. 4.61:** Mittels Nanoindentierung ermittelte Elastizitätsmoduln der Einkristallproben Mannitol Seite, Mannitol Spitze und Lactose ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Insgesamt fallen deutlich für das gesamte Messverfahren die geringeren Standardabweichungen der jeweiligen Einzelkristallmessungen von Lactose als auch die geringe Streuung der Mittelwerte der Einzelkristallmessungen der drei Kristalle auf. Dies ist auf die Unempfindlichkeit der Probe gegenüber der Lage zu dem Eindringkörper und damit auf ein annähernd isotropes Verhalten der Kristalle zurückzuführen. Im Unterschied dazu reagiert die orthorombische Kristallstruktur des Mannitols äußerst empfindlich auf die Lage zu der Indenterspitze und zeigt anisotropes Verhalten. Dies ist besonders gut bei Mannitol Seite 3 erkennbar. Obwohl eine glatte Oberfläche vorliegt, kommt es zu einer Erhöhung der resultierenden Eindringhärte- und E-Modulwerte gegenüber den beiden weiteren Kristallen Mannitol Seite.

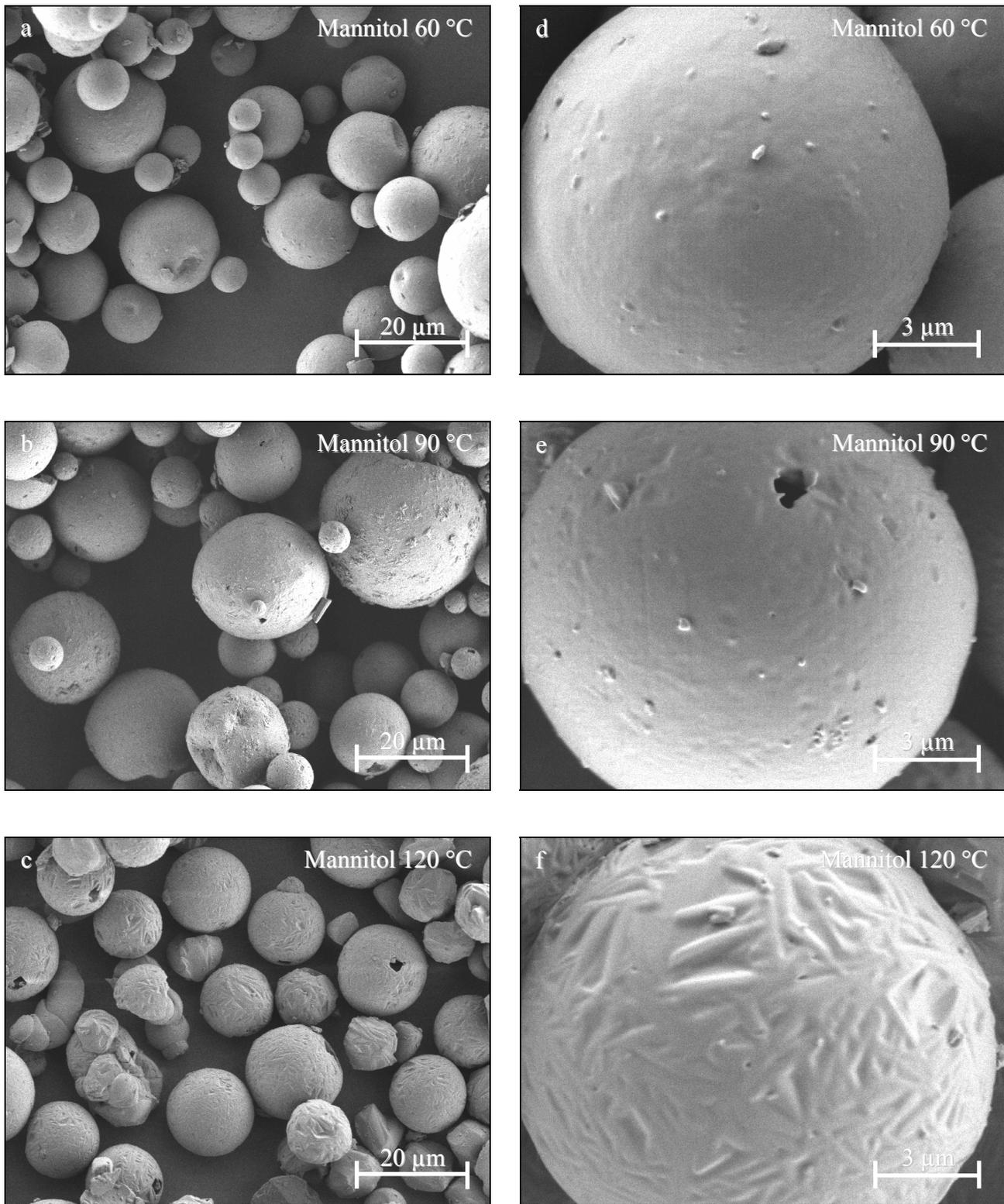
Die gemessene Eindringhärte- und E-Moduln von Lactose und Mannitol, unabhängig der Ausrichtung senkrecht oder horizontal zur Längsachse der Kristallnadel, zeigen keine signifikanten Unterschiede vermutlich aufgrund der ähnlichen chemischen Struktur. Daher wird von einem vergleichbaren Widerstand gegenüber einer bleibenden Verformung oder Schädigung der Oberfläche des konventionellen Trägers Lactose- und des alternativen Trägermaterials Mannitol ausgegangen.

### **4.3.3 Einfluss mechanischer Beanspruchung durch den Mischprozess**

#### **4.3.3.1 Partikeloberfläche und -form**

Die optische Bewertung des Einflusses eines 90 Minuten dauernden Mischprozesses auf die Partikeloberfläche und -form der sprühgetrockneten Produkte erfolgte mittels REM-Aufnahmen unbespatterter Proben anhand von drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur (s. Kap. 2.8.1.1 und Kap. 6.2.6). Entsprechend den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen des reinen Trägermaterials (s. Kap. 4.2.2) wurden beispielhaft an je einer für das gemischte Trägermaterial festgelegten Chargen REM-Darstellungen mit einem schwach vergrößerten Bildauschnitt mit möglichst hoher Partikelanzahl (800fache Vergrößerung) sowie einer starken Vergrößerung eines einzelnen Partikels gewählt (5000fache Vergrößerung). Der Mischvorgang entsprach dem der in dieser Arbeit verwendeten interaktiven Mischungen, allerdings ohne Wirkstoffzusatz (s. Kap. 2.7 und Kap. 6.2.3).

Die drei gemischten Produkte (s. Abb. 4.62) zeigen gegenüber dem unbehandelten Material optisch keine Unterschiede (s. Abb. 4.9). Die Hohlkugeln sind stabil gegenüber den bei der Mischung auftretenden Kräften, da weder zusätzlich aufgelagerter Feinanteil auf den Oberflächen noch Bruchstücke zu erkennen sind.



**Abb. 4.62:** REM-Aufnahmen von Trägermaterial nach 90 minütigem Mischen ohne Fremdstoffzusatz, Mannitol 60 °C ( $M_{\text{gemischt}} 60$  °C, a und d), Mannitol 90 °C ( $M_{\text{gemischt}} 90$  °C, b und e) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{gemischt}} 120$  °C, c und f)

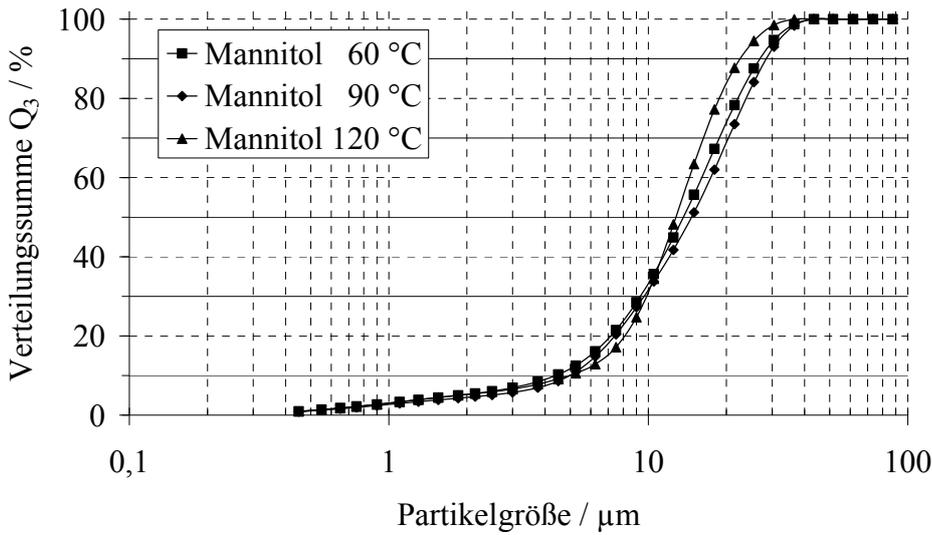
#### 4.3.3.2 Partikelgröße und -größenverteilung

Die Partikelgröße der sprühgetrockneten Träger wurde nach dem Mischungsvorgang mit der Laserdiffraktometrie (s. Kap. 2.8.2.2 und Kap. 6.2.7) untersucht. Analog zu der Bestimmung des unbehandelten, d.h. des ungemischten Trägermaterials (s. Kap. 4.2.4), wurden drei Chargen mit jeweils einer Probe je Produkt verschiedener Auslasstemperatur gemessen und der Median ermittelt. Danach wurde der Mittelwert der drei Mediane je Produkt verschiedener Auslasstemperatur und die Standardabweichung bestimmt. Eine Gegenüberstellung der Mittelwerte der Mediane, der 10 %-Quantile und 90 %-Quantile der Partikelgrößenverteilungen des Trägermaterials vor und nach dem Mischungsvorgang, zeigt keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 4.7). Der Mischprozess zeigt sich für die sprühgetrockneten Partikel als nicht bzw. wenig zerstörend und abriebsfrei bzw. abriebsarm, da der Feinanteil der Mischungen gegenüber dem Rohmaterial unverändert bleibt.

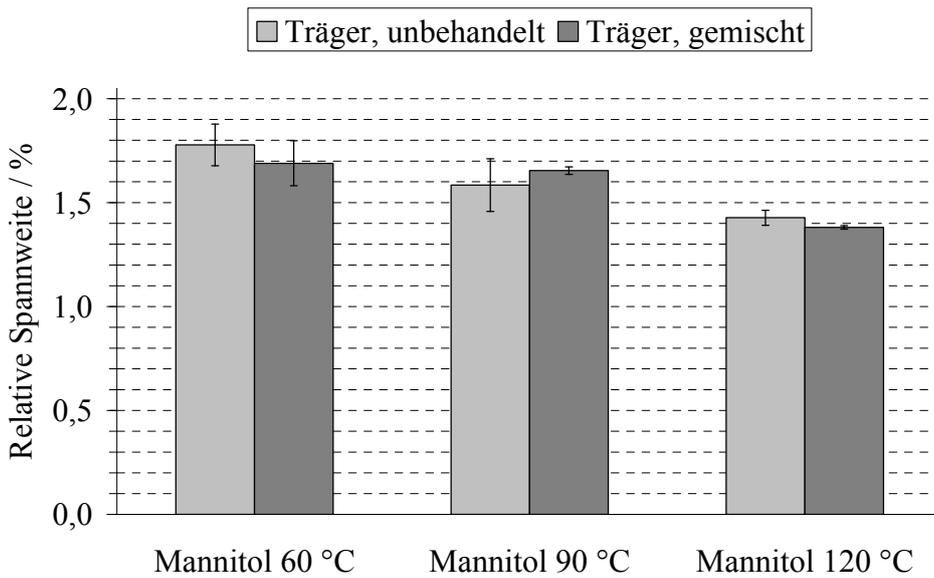
**Tab. 4.7:** *Mittelwerte der Mediane, der 10 %-Quantile und 90 %-Quantile der laserdiffraktometrisch ermittelten Partikelgrößenverteilungen des Trägermaterials Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C vor und nach dem Mischungsvorgang ohne Fremdstoffzusatz (n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)*

	Mannitol 60 °C	Mannitol 90 °C	Mannitol 120 °C
<i>Vor dem Mischungsvorgang</i>			
$x_{10} / \mu\text{m}$	3,73 ± 0,50	4,93 ± 0,35	4,89 ± 0,16
$x_{50} / \mu\text{m}$	13,53 ± 0,28	13,59 ± 0,19	13,19 ± 0,35
$x_{90} / \mu\text{m}$	27,77 ± 1,04	26,48 ± 1,69	23,71 ± 0,12
<i>Nach dem Mischungsvorgang</i>			
$x_{10} / \mu\text{m}$	4,42 ± 0,16	4,62 ± 0,14	5,26 ± 0,14
$x_{50} / \mu\text{m}$	13,25 ± 0,34	13,96 ± 0,70	13,08 ± 0,22
$x_{90} / \mu\text{m}$	26,78 ± 0,69	27,71 ± 1,19	23,33 ± 0,51

Die folgende Abbildung (s. Abb. 4.63) zeigt beispielhaft an je einer für das jeweilige Produkt festgelegten Charge (s. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis) die Verteilungssummenkurven des gemischten Trägermaterials. Abschließend sind die relativen Spannbreiten der Produkte dargestellt (s. Abb. 4.64). Sie unterscheiden sich nicht im Vergleich zu dem unbehandelten Träger.



**Abb. 4.63:** Laserdiffraktogramme nach 90 minütigem Mischen ohne Fremdstoffzusatz des Trägermaterials Mannitol 60 °C ( $M_{\text{gemischt}} 60 \text{ °C}$ ), Mannitol 90 °C ( $M_{\text{gemischt}} 90 \text{ °C}$ ) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{gemischt}} 120 \text{ °C}$ ), kumulative Volumenverteilung ( $n = 1$ )

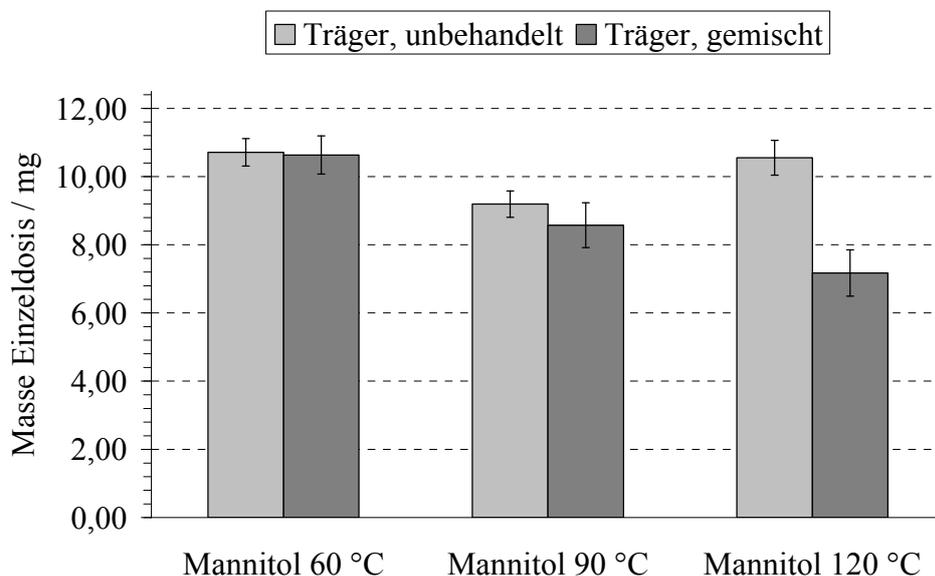


**Abb. 4.64:** Mittels Laserdiffraktometrie bestimmte relative Spannweiten der Partikelgrößenverteilungen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C des unbehandelten und des gemischten Trägers ohne Fremdstoffzusatz ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

### 4.3.3.3 Dosierbarkeit

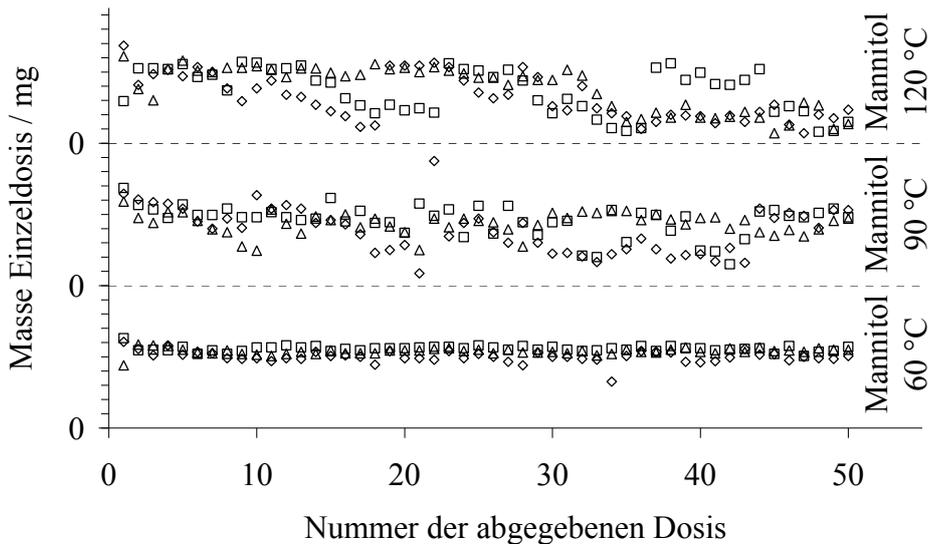
Analog dem unbehandelten Trägermaterial (s. Kap. 4.2.11) wird die Dosierbarkeit nach dem Mischungsvorgang vor einem Wirkstoffzusatz gemäß der Monographie „Zubereitung zur Inhalation – Inhalanda“ des Teils „Pulver zur Inhalation“ des Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) anhand der abgemessenen Dosis beurteilt (s. Kap. 2.8.2.9 und Kap 6.2.14). Hierfür wurden je Charge innerhalb Messreihe 50 Einzeldosen über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegeben und die resultierenden Massen über Rückwiegung des Mehrdosenbehälters einzeln bestimmt. Zunächst wurde die abgemessene Dosis als mittlere Masse der 50 Einzeldosen ermittelt. Die Messungen wurden an drei Chargen Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C durchgeführt und der jeweilige Mittelwert bestimmt. Anschließend erfolgte die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung der drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur.

In der folgende Abbildung (s. Abb. 4.65) sind die mittleren Massen der drei sprühgetrockneten Produkte zu sehen. Die abgegebenen mittleren Massen sinken signifikant mit steigender Auslasstemperatur von Mannitol 60 °C mit 10,6 mg, Mannitol 90 °C 8,6 mg sowie Mannitol 120 °C 7,2 mg. Während der Mischprozess keinen Einfluss hinsichtlich der mittleren Masse der Einzeldosen von Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C ausübt, liegen bei Mannitol 120 °C signifikante Unterschiede gegenüber dem unbehandelten Material vor.



**Abb. 4.65:** Über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebene mittlere Massen von 50 Einzeldosen des unbehandelten gegenüber des gemischten Trägermaterials Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

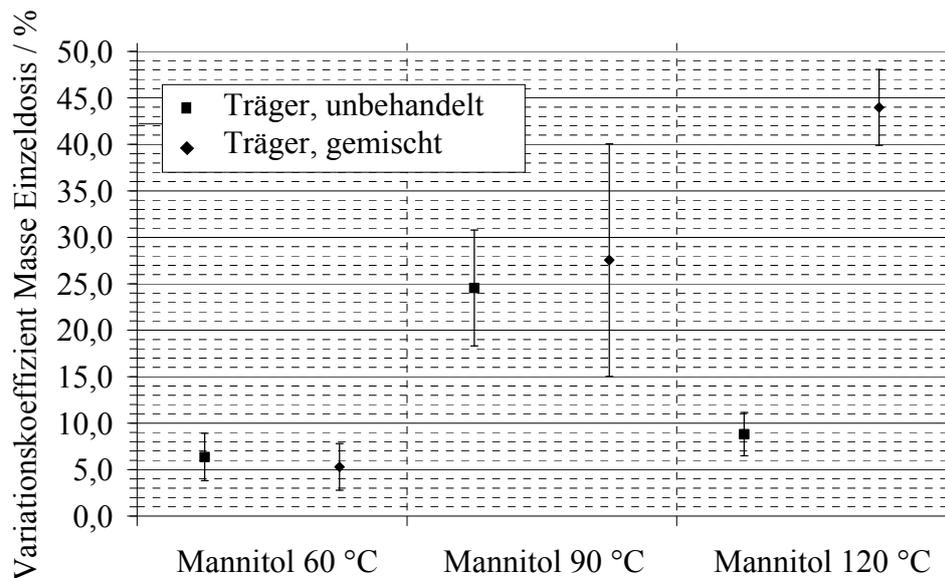
Die REM-Aufnahmen sowie die Partikelgrößenverteilung belegen für die drei Produkte unterschiedlicher Auslasstemperatur keine nachhaltigen Änderungen der Pulverbestandteile aufgrund des Mischprozesses wie z.B. erhöhter Feinanteil oder irreversible Agglomeratbildung (s. Abb. 4.62). Möglicherweise erhöht die Durchmischung des Pulvers die Wahrscheinlichkeit, dass Partikel aufeinander treffen, die geeignet sind formschlüssige Verbindungen zu bilden. Dies trifft insbesondere für die kleinen, massiven, kantigen Partikel des Mannitol 120 °C zu, was schließlich zu einer verschlechterten Fließfähigkeit und zu einer verringerten mittleren Dosis führt.



**Abb. 4.66:** Für die Bestimmung der Dosierbarkeit über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebene 50 dosierten Einzelmassen des gemischten Trägermaterials Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (1 Teilstrich der Ordinate entsprechen 2 mg,  $n = 50$ )

Weiterhin wurden für die einzelnen Chargen der Variationskoeffizient der abgegebenen Massen der einzelnen Messreihen ( $n = 50$ ) berechnet und im Anschluss wurden der Mittelwert der drei Variationskoeffizienten der Masse der Einzeldosen für die sprühgetrockneten Produkte unterschiedlicher Auslasstemperatur und die Standardabweichung ermittelt (s. Abb. 4.67).

Einen vergleichbaren mittleren Variationskoeffizienten der Masse der Einzeldosen des gemischten gegenüber dem ungemischtem Material aufgrund zeigen Mannitol 60 °C mit einem Wert von 5,3 % und Mannitol 90 °C mit einem Wert von 27,5 %. Demgegenüber besitzt Mannitol 120 °C aufgrund herabgesetzter Fließfähigkeit durch den Mischprozess eine hohe Streuung der Einzeldosen resultierend in einem mittleren Variationskoeffizienten der Masse der Einzeldosen von 44,0 %. Die verschlechterte Fließfähigkeit, vermutlich aufgrund Bildung formschlüssiger Verbindungen des gemischten gegenüber dem ungemischtem Mannitol 120 °C, führt zu einer insgesamt geringeren mittleren abgegebenen Dosis (s. Abb. 4.65) sowie zu einer verschlechterten Dosierbarkeit.



**Abb. 4.67:** Für die Bestimmung der Dosierbarkeit ermittelte Variationskoeffizienten der über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebenen 50 dosierten Einzelmassen des ungemischten gegenüber dem gemischten Trägermaterial Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

#### 4.3.4 Zusammenfassung

Die durchgeführten Untersuchungen mittels Nanoindentierung belegen keine Unterschiede in der Härte und den elastischen Eigenschaften zwischen Lactose und Mannitol, so dass hinsichtlich mechanischer Beanspruchung des Trägermaterials keine Gründe für die Lactose und damit gegen den Einsatz von Mannitol als Träger vorliegen. Ebenfalls sind anhand der Oberfläche und Form der Partikel keine Unterschiede zwischen dem unbehandelten und dem gemischten Träger ohne Wirkstoffzusatz zu erkennen. Dies trifft auch auf Partikelgröße und -größenverteilungen des Trägermaterials vor und nach dem Mischvorgang zu. Während der Mischprozess keinen Einfluss auf die Dosierbarkeit von Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C ausübt, erhöht er bei Mannitol 120 °C die Wahrscheinlichkeit, dass Partikel aufeinander treffen, die in der Lage sind formschlüssige Verbindungen einzugehen; insbesondere trifft dies auf die kleinen, massiven, kantigen Partikel des Mannitol 120 °C zu. Daraus resultiert eine verschlechterte Dosierbarkeit.

## 4.4 Interaktive Mischungen

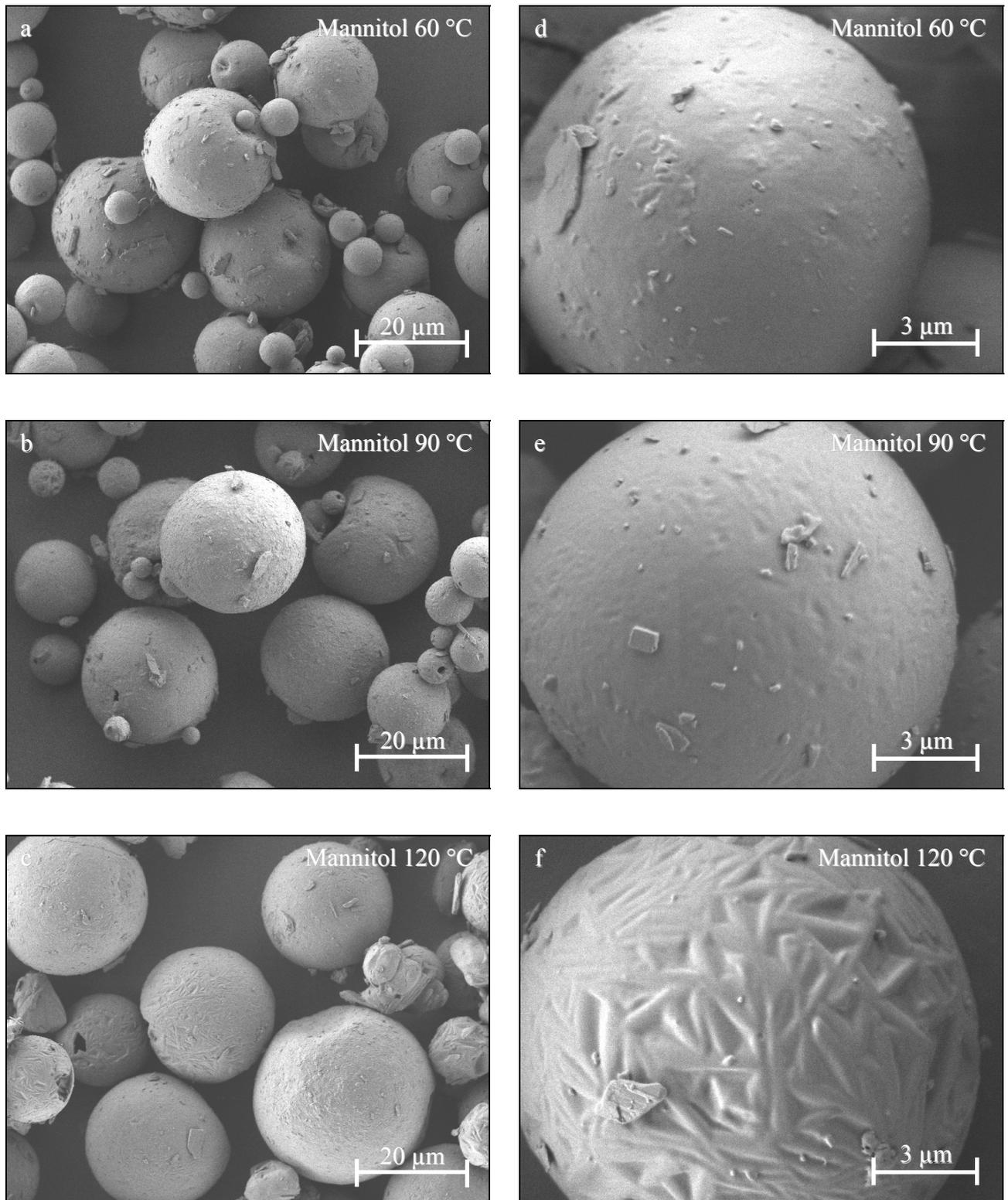
### 4.4.1 Einleitung

Im folgenden Teil dieser Arbeit wird die Morphologie interaktiver Mischungen bestehend aus den bei variierten Auslasstemperaturen sprühgetrockneten Mannitolprodukten und dem Modellarzneistoff Salbutamolsulfat begutachtet. Im Anschluss erfolgt die Untersuchung des Einflusses der geänderten Oberflächentopographie unterschiedlicher Träger als Bestandteil interaktiver Mischungen auf die Gleichförmigkeit der abgemessenen sowie der abgegebenen Dosis und auf die Lungengängigkeit.

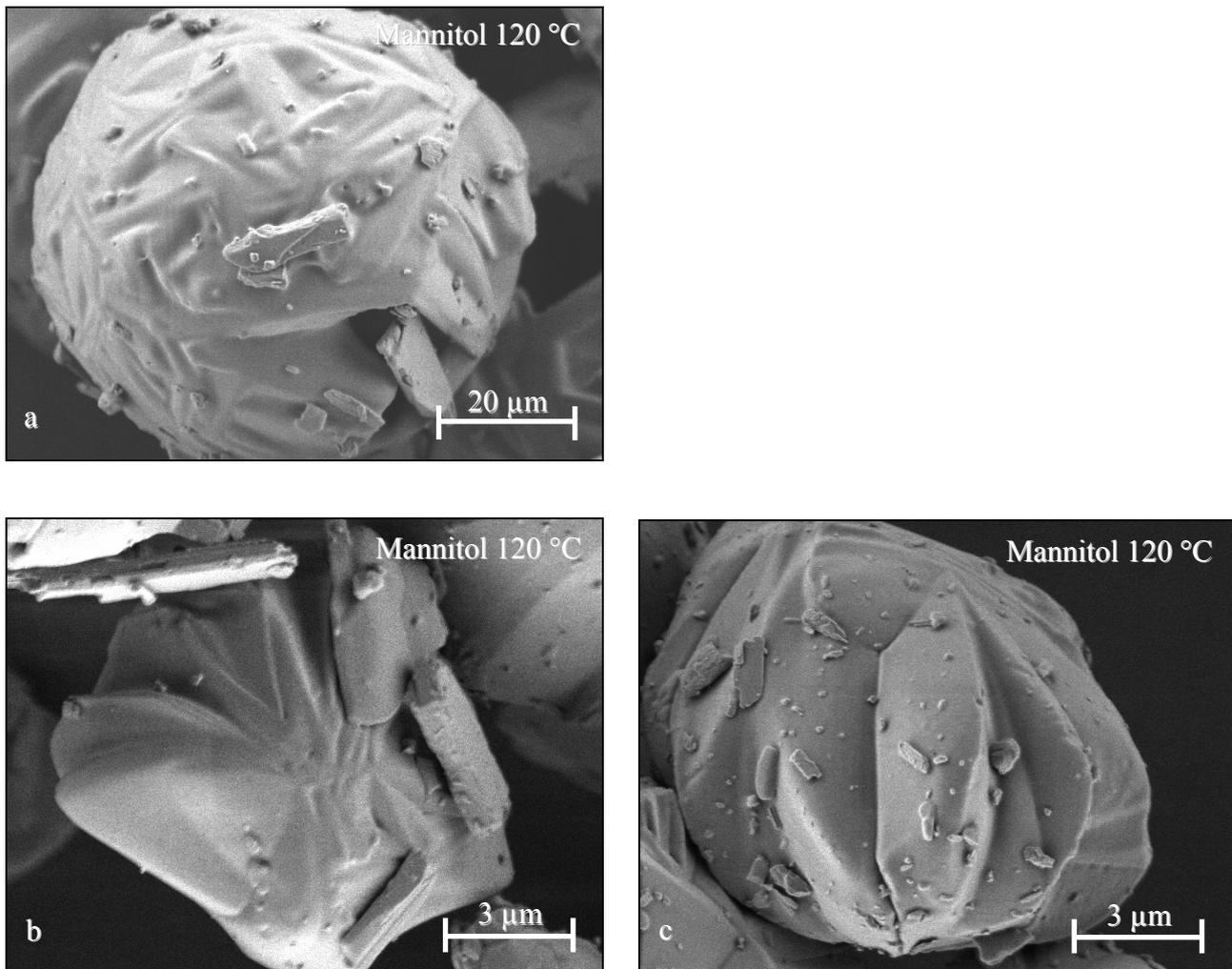
### 4.4.2 Morphologie

Die Belegung der Trägerpartikeloberflächen aufgrund des einprozentigen Arzneistoffzusatzes der interaktiven Mischungen (s. Kap. 2.7 und Kap. 6.2.3) wurde optisch anhand von REM-Aufnahmen an unbesputterten Proben mittels drei Chargen je Produkt variierender Auslasstemperatur untersucht (s. Kap. 2.8.1.1 und Kap. 6.2.6). Die Auswertung erfolgte analog der des ungemischten und des gemischten Trägermaterials ohne Wirkstoffzusatz (s. Kap. 4.2.2 und Kap. 4.3.3.1).

Der Mischprozess ohne Wirkstoffzusatz zeigte optisch keinen Einfluss auf die Mannitoloberflächen. Daher und aufgrund ihrer Morphologie (s. Abb. 4.2) sind die auf dem Träger befindlichen feinen Teilchen der interaktiven Mischungen dem Wirkstoff zuzuordnen (s. Abb. 4.68 und Abb. 4.69). Bei Mannitol 60 °C findet die Adhäsion des Arzneistoffes an den glatten Trägerpartikeloberflächen statt, von der dieser im Luftstrom sicherlich gut gelöst werden kann (s. Abb. 4.68a und d). Demgegenüber ist eine erschwerte Dispergierbarkeit des Arzneistoffes von den Trägerpartikeln bei Produkten höherer Auslasstemperatur aufgrund nachfolgender Beobachtungen zu erwarten. Mannitol 90 °C bietet eine Fraktion großer Partikel mit Einstülpungen sowie Löchern in den Hüllen der Hohlkugeln und damit die Möglichkeit zu einer Einlagerung des Arzneistoffes (s. Abb. 4.68b und e). Bei Mannitol 120 °C erfolgt die Adhäsion aufgrund der geringen Arzneistoffpartikelgröße in den Tälern der Trägeroberfläche mit Erhöhung der Kontaktfläche und damit mit einer Steigerung der interpartikulären Wechselwirkung (s. Abb. 4.68c und f und Abb. 4.69b und c). Darüber hinaus findet eine gut erkennbare Einlagerung in die Löcher der Hohlkugeloberflächen statt, die eine Dispergierung solcher Wirkstoffpartikel während eines Inhalationsmanövers unwahrscheinlich erscheinen lassen (Abb. 4.69a).



**Abb. 4.68:** REM-Aufnahmen interaktiver Mischungen von Mannitol 60 °C ( $M_{\text{int. Mischung}} 60\text{ °C}$ , a und d), Mannitol 90 °C ( $M_{\text{int. Mischung}} 90\text{ °C}$ , b und e) und Mannitol 120 °C ( $M_{\text{int. Mischung}} 120\text{ °C}$ , c und f)



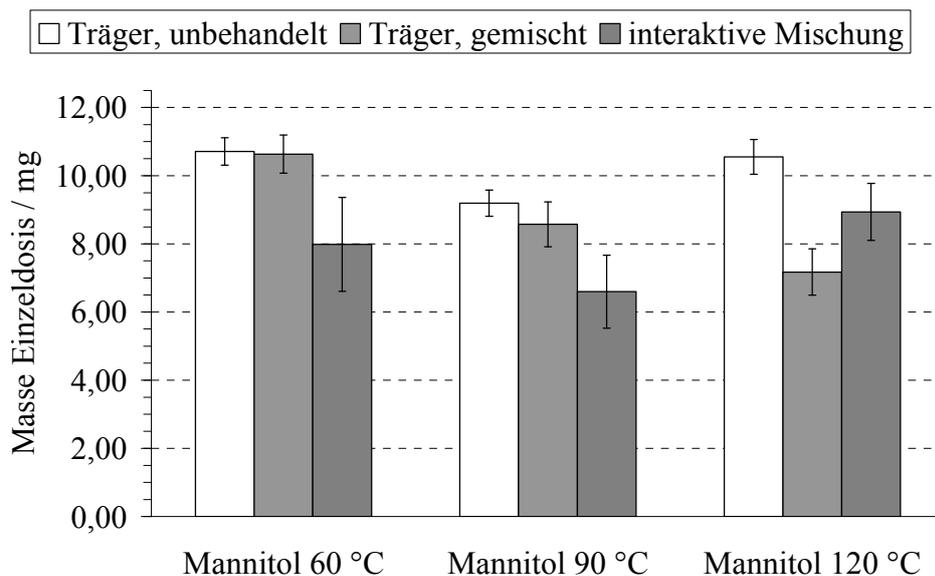
**Abb. 4.69:** REM-Aufnahmen der an den rauen Trägerpartikeloberflächen adhärennten Arzneistoffpartikel interaktiver Mischungen von Mannitol 120 °C

#### 4.4.3 Abgemessene Dosis

Die Bestimmung der Dosierbarkeit der interaktiven Mischung erfolgt analog der Bestimmung des unbehandelten Trägermaterials sowie dessen Mischungen ohne Wirkstoff (s. Kap. 4.2.11 und Kap. 4.3.3.3) gemäß der Monographie „Zubereitung zur Inhalation – Inhalanda“ des Abschnittes „Pulver zur Inhalation“ des Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) anhand der abgemessenen Dosis (s. Kap. 2.8.2.9 und Kap 6.2.14).

Mit Hilfe eines Trockenpulverinhalators mit Mehrdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) wurden innerhalb einer Messreihe 50 Einzeldosen abgegeben und deren Massen einzeln über Rückwiegung des Mehrdosenbehälters ermittelt. Im ersten Schritt wird die abgemessene Dosis als mittlere Masse der 50 Einzeldosen bestimmt. Hierfür werden drei Chargen Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C untersucht und der jeweilige Mittelwert berechnet. Danach werden der Mittelwert der drei Chargen je Produkt variierender Auslasstemperatur und die Standardabweichung gebildet.

Die folgende Darstellung zeigt, dass der Arzneistoffzusatz die mittlere abgemessene Masse signifikant von Mannitol 60 °C mit 8,0 mg und Mannitol 90 °C mit 6,6 mg senkt. Erstaunlicherweise bewirkt der Arzneistoff in der Mannitol 120 °C-Mischung eine signifikante Steigerung der mittleren abgemessenen Masse auf 8,9 mg gegenüber der wirkstofffreien Mischung. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Produkten verschiedener Auslasstemperaturen vor. Entsprechend der Untersuchungen des unbehandelten Trägermaterials (s. Kap. 4.2.11) sowie des gemischten Trägermaterials (s. Kap. 4.3.3.3) sind die ermittelten mittleren Massen und die Dosierbarkeit abhängig von dem Fließverhalten der Pulver. Dieses wird anhand der Dosierbarkeitsergebnisse diskutiert.

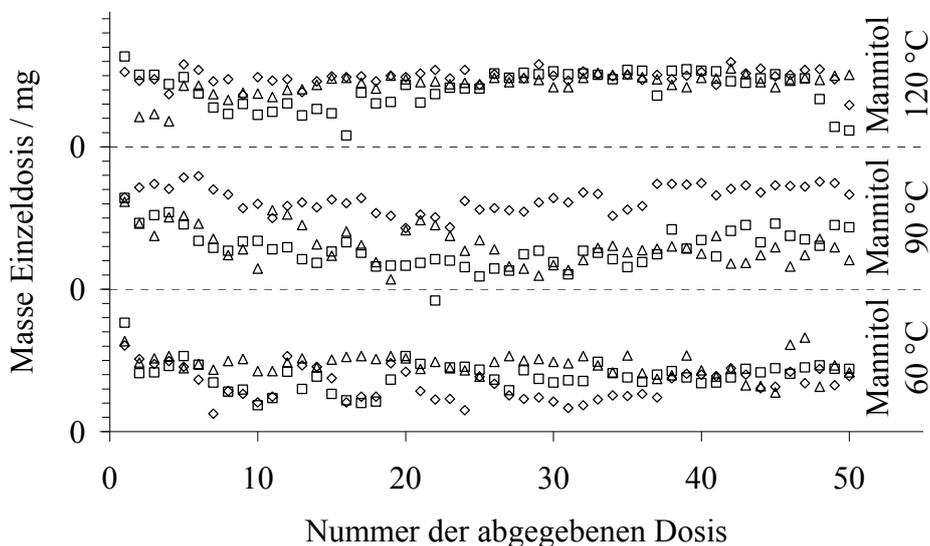


**Abb. 4.70:** Über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer®, s. Kap. 6.1.3) abgegebene mittlere Massen von 50 Einzeldosen des unbehandelten und des gemischten Trägermaterials sowie der interaktiven Mischungen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Die Probenvorbereitung der interaktiven Mischung erfolgte analog den Untersuchungen des unbehandelten sowie des gemischten Trägermaterials (s. Kap 6.2.14). Entsprechend diesen Messungen war ebenfalls nach Beendigung der Messreihen ein trichterförmiges Loch im Pulverbett des Mannitol 60 °C, 90 °C und 120 °C, unabhängig vom Produkt, zu erkennen (s. Kap. 4.2.11 und Kap. 4.3.3.3). Sowohl bei dem unbehandelten als auch bei dem gemischten Trägermaterial wurden bei der ersten Dosisabgabe für alle Produkte aufgrund des freien Fließens hohe Massen detektiert. Im Anschluss erfolgte durch die Trichterbildung ein eingeschränktes Fließen der Partikel entlang der Trichterwand resultierend in niedrigen Massen. Bei den interaktiven Mischungen ist dies

aufgrund der Streuung der Einzelmassen über den gesamten Messverlauf sämtlicher untersuchter Chargen nicht zu erkennen. (s. Abb. 4.71).

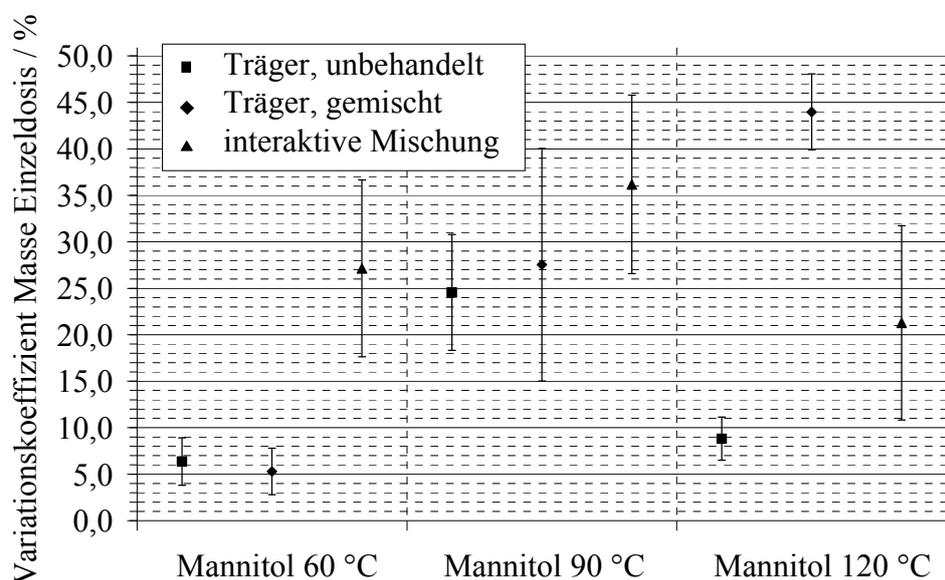
Ohne Wirkstoffzusatz gewährleisten die glatten Partikeloberflächen von Mannitol 60 °C (s. Abb. 4.3, Abb. 4.9 und Abb. 4.62) das reproduzierbare Einfließen in den Dosierschlitten des Inhalators. In der interaktiven Mischung (s. Abb. 4.68) lagern sich die Arzneistoffpartikel an die Trägerpartikel an und verschlechtern aufgrund ihrer Stäbchenform (s. Abb. 4.2) das Fließverhalten, und damit die Dosierbarkeit der runden sprühgetrockneten Mannitolpartikel. Der gleiche Effekt liegt auch bei Mannitol 90 °C vor. Das verschlechterte Fließverhalten von Mannitol 60 °C und 90 °C aufgrund des Arzneistoffzusatzes führt einerseits zu einer höheren Streuung der Einzeldosen und andererseits zu einer Senkung der mittleren Masse aufgrund der Verringerung der generellen Austragsleistung des Dosierschlittens (s. Abb. 4.70). Überraschenderweise fließt die Wirkstoffmischung von Mannitol 120 °C besser als die reine Trägermischung. Der Wirkstoff adhärirt entsprechend Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C ebenfalls an den Oberflächen der Partikel (s. Abb. 4.68 und Abb. 4.69). Jedoch besitzt das mikronisierte Salbutamolsulfat gegenüber den Rauheiten der Partikel eine größtenteils geringere Partikelgröße. Es kann sich in Täler der Unebenheiten einlagern, schließt oder überdeckt die Rauheiten und reduziert die Möglichkeit, formschlüssige Verbindungen zu bilden. Damit steigert der Arzneistoff auf diese Weise das Fließverhalten und führt zu einer gleichmäßigeren Dosierbarkeit. Das verbesserte Fließverhalten erhöht die Austragsleistung des Dosierschlittens und damit die mittlere Masse (s. Abb. 4.70).



**Abb. 4.71:** Für die Bestimmung der Dosierbarkeit über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebene 50 dosierten Einzelmassen der interaktiven Mischungen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C (1 Teilstrich der Ordinate entsprechen 2 mg, n = 50)

Im Folgenden wurde für die Betrachtung der Streuung innerhalb einer Messreihe für jede Charge der Variationskoeffizient der 50 abgegebene Einzeldosen ermittelt und anschließend der Mittelwert der drei Variationskoeffizienten je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet (s. Abb. 4.72).

Der ermittelte mittlere Variationskoeffizient der Masse der Einzeldosen beträgt für Mannitol 60°C 27,1 % und gibt die schlechtere Dosierbarkeit gegenüber dem unbehandelten und gemischten Trägermaterial aufgrund des Arzneistoffzusatzes wieder. Für Mannitol 90 °C belegen die jeweiligen mittleren Variationskoeffizienten für das ungemischte und das gemischte Trägermaterial sowie für die interaktiven Mischungen mit einem Wert von 36,2 % eine schlechte Dosierbarkeit. Demgegenüber zeigt der mittlere Variationskoeffizient von Mannitol 120 °C mit einem Wert von 21,3 %, dass der Einfluss der Arzneistoffzugabe zu einer verbesserten Dosierbarkeit gegenüber dem gemischten Trägermaterial führt.

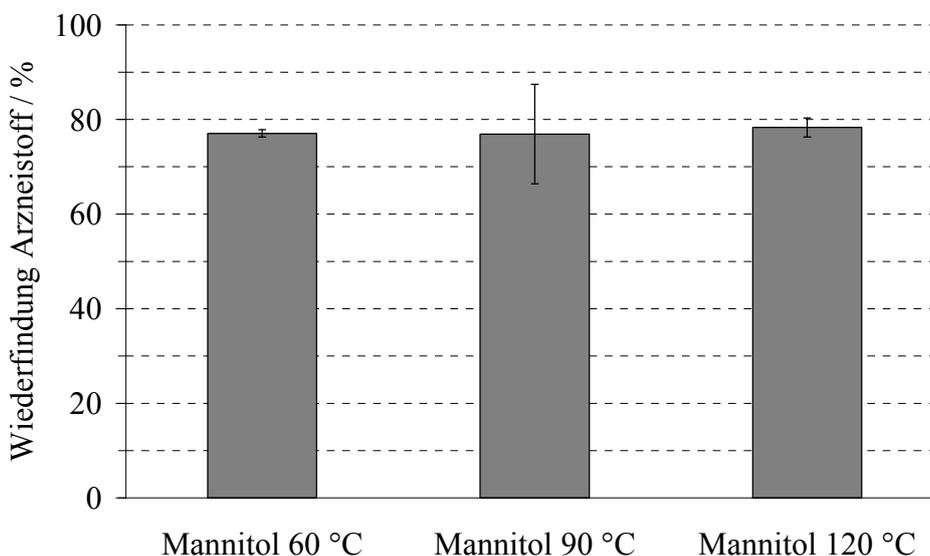


**Abb. 4.72:** Für die Bestimmung der Dosierbarkeit ermittelte Variationskoeffizienten der über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebenen 50 dosierten Einzelmassen der Einzeldosen des unbehandelten und des gemischten Trägermaterials sowie der interaktiven Mischungen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

#### 4.4.4 Abgegebene Dosis

Die Bestimmung der abgegebenen Dosis der interaktiven Mischungen erfolgte in Anlehnung an die Monographie „Zubereitung zur Inhalation – Inhalanda“ des Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) entsprechend der Prüfung auf die „Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis“ im Rahmen der Reinheitsprüfung (s. Kap. 2.8.3.3). Abweichend von der Vorschrift für mehrfach dosierende Systeme mit Vorratsbehältern werden direkt aufeinanderfolgende abgegebene Dosen untersucht.

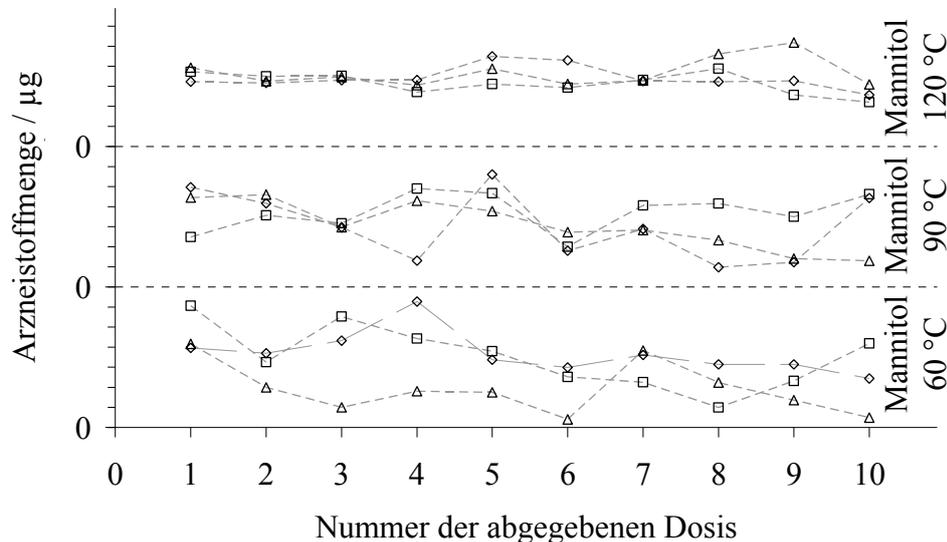
Die abgegebene Dosis ist definiert als die Arzneistoffdosis die vom Inhalator an den Patienten abgegeben wird (Ph.Eur., 2005j) und wird im Rahmen der Messung als die gefundene Arzneistoffdosis in einem Sammelrohr ermittelt (s. Abb. 2.17). Für die einzelne abgegebene Dosis wurden je fünf Hübe des Trockenpulverinhalators mit Mehrdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) ausgelöst, um eine gute Detektierbarkeit des Arzneistoffes zu erzielen. Für die Untersuchung einer Charge wurden aus einem Pulverinhalator innerhalb einer Messreihe 10 Dosen (zehnmal fünf Hübe) in ein Sammelrohr abgegeben. Die Bestimmung erfolgte an drei Chargen je Produkt unterschiedlicher Auslasstemperatur. Für einen Vergleich der drei Produkte variierender Auslasstemperatur wurden der Mittelwert der drei Chargen und die Standardabweichung ermittelt. Vor der Beurteilung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis wurde die Wiederfindung als die im Sammelrohr detektierte Gesamtmasse Arzneistoff bezogen auf die in der abgemessenen Dosis enthaltene Arzneistoffmasse ermittelt. Unter der Voraussetzung, dass die Pulververluste im Trockenpulverinhalator für alle sprühgetrockneten Träger vergleichbar sind, liegen aufgrund der gleichen abgemessenen Dosis der interaktiven Mischungen (s. Kap. 4.4.3) erwartungsgemäß keine Unterschiede in der Wiederfindung des Arzneistoffes vor. Sie beträgt für Mannitol 60 °C sowie Mannitol 90 °C 77 % und für Mannitol 120 °C 78 % (s. Abb. 4.73). Aufgrund von im Trockenpulverinhalator, am Mundstückadapter und am äußeren Rand des Probeneinlasses verbliebene Arzneistoffmengen betragen die Werte der Wiederfindung unter 100 %.



**Abb. 4.73:** *Wiederfindung des Arzneistoffes aus interaktiven Mischungen mit Mannitol 60, Mannitol 90 und Mannitol 120 (n = 3, Mittelwert ± Standardabweichung)*

Die Beurteilung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis erfolgte anhand der Streuung der abgegebenen Dosen (s. Abb. 4.74), wobei eine Dosis aus fünf abgegebenen Hüben des Inhalators erhalten wurde. Für die Bewertung der Streuung innerhalb einer Messreihe wurde der

Variationskoeffizient der 10 abgegebenen Dosen je Charge bestimmt und im Anschluss der Mittelwert der drei Variationskoeffizienten je Produkt verschiedener Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet (s. Abb. 4.75).

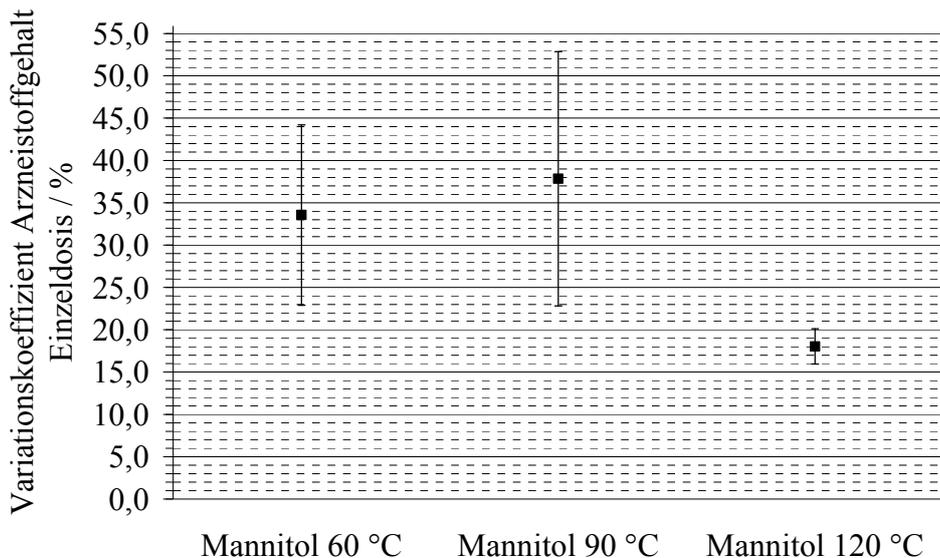


**Abb. 4.74:** Darstellung der über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) 10 abgegebenen Dosen der interaktiven Mischungen für die Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis von Mischungen mit Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C, Mannitol 120 °C (1 Teilstrich der Ordinate entspricht 50 mg, n = 10)

Unter der Voraussetzung homogener interaktiver Mischungen (s. Kap. 6.2.4) und gleicher Pulververluste im Trockenpulverinhalator für alle interaktiven Mischungen ist zu erwarten, dass der Variationskoeffizient der abgegebenen Dosis dem der abgemessenen Dosis (entspricht der abgemessenen Masse der Formulierung, s. Kap. 4.4.3) entspricht, was auch mit den Ergebnisse übereinstimmt.

Die mittleren Variationskoeffizienten der abgegebenen Dosen der interaktiven Mischungen unterscheiden sich nicht signifikant und betragen für Mannitol 60 °C 33,6 %, Mannitol 90 °C 37,8 % und Mannitol 120 °C 18,0 %. Die hohen Werte belegen für die unterschiedlichen Produkte eine unzureichende Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis. Sämtliche Zubereitungen entsprechen nicht den Anforderungen des Ph. Eur., mit Ausnahme einer Charge des Mannitol<sup>°</sup>60 °C und zwei Chargen des Mannitol<sup>°</sup>120 °C, die mit ihren Werten nah der maximal zulässigen Grenze zwischen 65 % und 135 % bezogen auf den Mittelwert der abgegebenen Dosis liegen. Die Ursache, dass sie so stark abweichen liegt in der starken Streuung der abgemessenen Dosis aufgrund der schlechten Fließeigenschaften der Träger. Für die schlechten Fließeigenschaften ist die kleine Partikelgröße der im Labormaßstab sprühgetrockneten Produkte verantwortlich. Der mittlere Durchmesser liegt unter

dem der üblicherweise in Pulverinhalaten verwendeten Träger. Die Erfüllung der Anforderungen an Trägermaterial für Pulverinhalate mit einer Partikelgröße von 50 µm bis 150 µm (s. Kap. 1) erfordert eine Vergrößerung der Sprühtrocknungsanlage. Die Partikelvergrößerung führt zu verbesserten Fließeigenschaften aufgrund der Steigerung der Gewichtskraft gegenüber der Haftkräfte (s. Kap. 2.8.2.9), sodass bei größeren Partikeln mit einer besseren Dosierbarkeit und damit mit der Einhaltung der Anforderungen des Ph. Eur. hinsichtlich der abgegebenen Dosis zu rechnen ist.

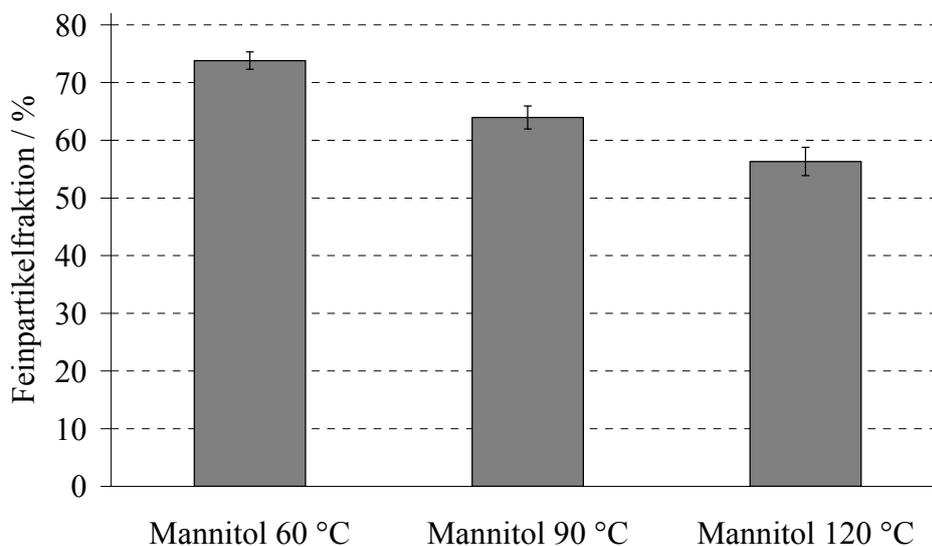


**Abb. 4.75:** Für die Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis ermittelte Variationskoeffizienten der über einen Trockenpulverinhalator mit Mehrdosenbehältnis (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) abgegebenen Dosen der interaktiven Mischungen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C, Mannitol 120 °C ( $n = 10$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

#### 4.4.5 Feinanteil der Dosis

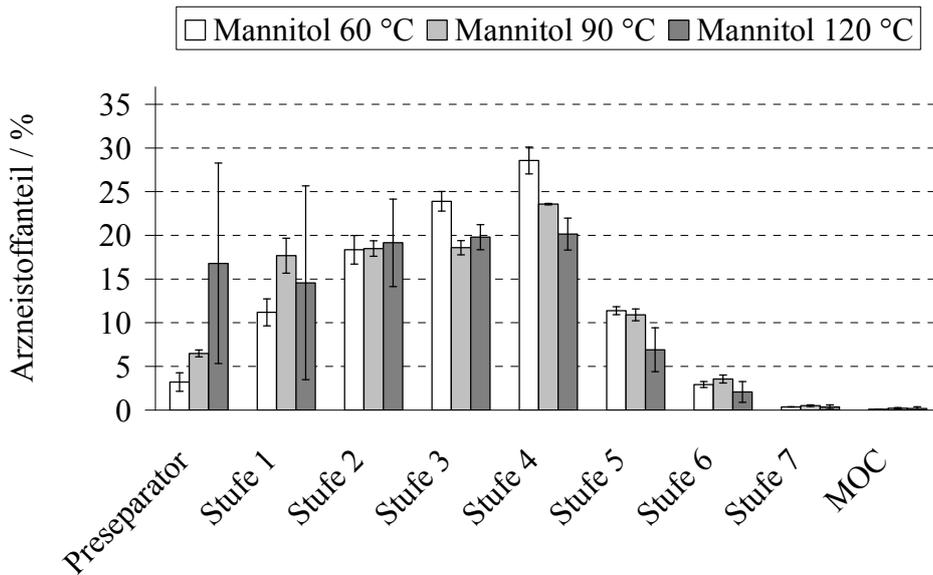
Die aerodynamische Beurteilung des Feinanteils der Dosis der interaktiven Mischungen wurde entsprechend der Monographie des Ph. Eur. „Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen“ (Kap. 2.8.3.4 und Kap. 6.2.25) durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte je Produkt variierender Auslasstemperatur anhand von drei Chargen und der Bildung des jeweiligen Mittelwerts. Im Anschluss wurden der Mittelwert der drei Chargen je Produkt verschiedener Auslasstemperatur und die Standardabweichung berechnet. Je Charge wurden 50 Einzeldosen entsprechend einer Arzneistoffmenge von ca. 4 mg (s. Kap. 6.2.25) über den Inhalator in den Impaktor abgegeben, und im Anschluss die auf den Abscheideschalen gesammelten Pulverproben auf ihren Arzneistoffgehalt untersucht sowie die Feinpartikelfraktion (FPF) bestimmt. Die FPF ist definiert als der Quotient des Wirkstoffanteils mit einem aerodynamischen

Durchmesser kleiner  $5\ \mu\text{m}$  (FPD) und der im Impaktor gefundenen Gesamtmenge des Arzneistoffes. Sie beinhaltet die Arzneistoffpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner  $5\ \mu\text{m}$  als Summe der auf den Stufen 3-7, MOC sowie durch Interpolation der auf Stufe 2 gefundenen Wirkstoffmassen begründet auf den errechneten Grenzdurchmessern der Trennstufen. Während die Produkte unterschiedlicher Auslasstemperatur bezüglich der Dosierbarkeit und abgegebenen Dosis keine signifikanten Unterschiede aufweisen (s. Kap. 4.4.3 und Kap. 4.4.4), unterscheiden sich die gemessene FPF der einzelnen Produkte signifikant mit Werten bei Mannitol  $60\ \text{°C}$  von 73,8 %, Mannitol  $90\ \text{°C}$  von 64,0 %, und Mannitol  $120\ \text{°C}$  von 56,3 % (s. Abb. 4.76).



**Abb. 4.76:** *Mit dem Next Generation Impactor gefundene Feinpartikelfraktion (FPF) interaktiver Mischungen bestehend aus Salbutamolsulfat und sprühgetrocknetem Mannitol unterschiedlicher Auslasstemperatur (n = 3, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)*

Eine Erklärung liefert die Betrachtung der Abscheidungsprofile des Salbutamolsulfats auf den einzelnen Trennstufen des Next Generation Impactor (s. Abb. 4.77). Für die untersuchten Chargen findet der überwiegende Anteil der Partikelabscheidung zwischen dem Preseparator und der Stufe 6 statt. Die restlichen impaktierten Arzneistoffmengen betragen für die Stufe 7 lediglich 0,4 % und 0,5 % sowie unter 0,2 % für den MOC. Auffällig ist die jeweils unterschiedliche aerodynamische Partikelgrößenverteilung von Mannitol  $60\ \text{°C}$ ,  $90\ \text{°C}$  und  $120\ \text{°C}$  bis Stufe 6.



**Abb. 4.77:** Abscheidungsprofile des Salbutamolsulfats der interaktiver Mischungen von Mannitol 60 °C, Mannitol 90 °C und Mannitol 120 °C auf den Trennstufen des Next Generation Impactor ( $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Der Arzneistoff verschlechtert die Dosierbarkeit des Mannitol 60 °C (s. Kap. 4.4.3), jedoch wird das Salbutamolsulfat im Luftstrom gut von der glatten Trägeroberfläche gelöst und führt somit zu einer hohen FPF (s. Abb. 4.76). Demgegenüber ermöglichen die Einstülpungen und Öffnungen in der Hülle des Mannitol 90 °C die Ablagerung von Wirkstoff, der sich dann zum Teil nicht mehr aus der Vertiefung befreien kann und mit einem aerodynamischen Durchmesser größer 5  $\mu\text{m}$  auf den Trennstufen abscheidet. Für die erschwerte Dispergierbarkeit des Arzneistoffes von den Trägerpartikeln des Mannitol 120 °C und damit für die geringste FPF der Produkte unterschiedlicher Auslasstemperatur gibt es zwei Gründe: Einerseits kommt es aufgrund der Einlagerung des Arzneistoffes in die Täler der rauen Trägeroberfläche und über die diskutierte erhöhte Kontaktfläche (s. Kap. 4.4.3) zu einer Erhöhung der interpartikulären Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Träger und andererseits sind die Arzneistoffpartikel in den Tälern der Trägeroberfläche vor dem Angriff des Luftstroms geschützt, so dass sich der Arzneistoff mit einem aerodynamischen Durchmesser größer 5  $\mu\text{m}$  auf den Trennstufen abscheidet.

#### 4.4.6 Zusammenfassung

Die interaktiven Mischungen bestehend aus den bei unterschiedlicher Auslasstemperatur sprühgetrockneten Trägern und Salbutamolsulfat zeigen einerseits keine Unterschiede hinsichtlich der Gleichförmigkeit der abgemessenen und der abgegebenen Dosis andererseits jedoch deutliche Unterschiede bezüglich des lungengängigen Anteils. Die höchste Feinpartikelfraktion zeigt Mannitol 60 °C aufgrund der guten Dispergierbarkeit des Arzneistoffes von der glatten Trägeroberfläche. Demgegenüber erschweren bei Mannitol 90 °C die Einstülpungen in der Hülle

großer Partikel und bei Mannitol 120 °C, mit der geringsten Feinpartikelfraktion, die raue Oberfläche eine Ablösung des Wirkstoffes. Die beiden letztgenannten Produkte beinhalten darüber hinaus jeweils eine Fraktion Partikel mit Löchern in den Oberflächen, in die sich der Arzneistoff zusätzlich einlagern und damit einer Dispergierung während des Inhalationsmanövers entgegenwirken kann.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

### 5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Die pulmonale Anwendung erfordert üblicherweise eine Partikelgröße des Wirkstoffes zwischen 0,5  $\mu\text{m}$  und 5  $\mu\text{m}$ . Partikel dieser Größe sind jedoch kohäsiv, fließen unzureichend und sind daher schlecht dosierbar. Aus diesem Grund wird üblicherweise der feinpartikuläre Wirkstoff durch einen Mischprozess auf einen grobpartikulären Träger (50  $\mu\text{m}$  bis 150  $\mu\text{m}$ ) aufgebracht. Die entstehende Mischung nennt man interaktive Mischung. Während der Inhalation muss der Wirkstoff, um die Lunge zu erreichen, sich wieder vom Träger lösen. Dementsprechend bedarf es interpartikulärer Wechselwirkungen, die einerseits groß genug sind für die Haftung des Wirkstoffes auf den Trägern während der Herstellung und der Abteilung der Dosis, andererseits klein genug sind für die Ablösung des Wirkstoffes während der Inhalation von der Trägeroberfläche. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Oberflächentopographie unter allen Faktoren, die die interpartikulären Wechselwirkungen beeinflussen, der wesentliche Parameter ist. Die Optimierung dieser Wechselwirkungen besitzt entscheidende Bedeutung für die Qualität eines Pulverinhalates.

Grundlegend für eine reproduzierbare Adhäsion von Wirkstoffpartikeln sind eine runde Form des Trägers und eine homogene Trägeroberfläche, die über Sprühtrocknung erzielt werden können. Als Trägermaterial besitzt Mannitol zahlreiche Vorteile, insbesondere da es im Gegensatz zu der klassisch verwendeten Lactose als sprühgetrocknetes Produkt kristallin und damit lagerungsstabil anfällt. Durch die Variation verschiedener Prozessparameter gelang in dieser Arbeit die Oberflächenmodifizierung des Mannitols mittels Sprühtrocknung.

Als Schlüsselfaktor für die Morphologie der Partikeloberfläche sprühgetrockneten Mannitols belegen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen die Auslasstemperatur. Partikel, sprühgetrocknet bei einer Auslasstemperatur von 60 °C, besitzen eine glatte, geschlossene Oberfläche mit einer Einstülpung, die bei Erhöhung der Auslasstemperatur auf 90 °C durch Löcher ersetzt wird. Sprühgetrocknete Partikel, die bei einer Auslasstemperatur von 120 °C sprühgetrocknet wurden, besitzen ebenfalls ein Loch in der Hülle, jedoch anstelle einer glatten eine deutlich rauere Oberfläche. Die unterschiedliche Rauheit wurde mittels konfokaler Lasermikroskopie quantifiziert. Heitzschmikroskopische Beobachtungen lassen als Ursache für die verschiedene Oberflächenstruktur auf zwei unterschiedlich ablaufende Kristallisationsprozesse der Tropfen während der Sprühtrocknung schließen. Die im Labormaßstab sprühgetrockneten Produkte besitzen eine über Laserbeugung bestimmte, gleiche mittlere Partikelgröße zwischen 13  $\mu\text{m}$  und 14  $\mu\text{m}$  bei vergleichbaren Partikelgrößenverteilungen. Der mittlere Durchmesser liegt damit unter dem der üblicherweise in Pulverinhalaten verwendeten Träger. Für eine spätere Verwendung in trägerbasierten Pulverinhalaten könnte ein Übertrag auf eine größere Sprühtrocknungsanlage erfolgen.

Die Beurteilung der von dem Fließverhalten abhängigen Dosierbarkeit erfolgte in der vorliegenden Arbeit unter Verwendung eines Trockenpulverinhalators mit Mehrdosenbehälter (Novolizer®). Die einheitlich glatte Partikeloberfläche von Mannitol 60 °C führt zu einem gleichmäßigen Fließverhalten und damit zu einer guten Dosierbarkeit im Gegensatz zu Mannitol 90 °C mit herabgesetztem Fließverhalten und schlechter Dosierbarkeit. Grund hierfür sind die ausgeprägten Einstülpungen in den Oberflächen großer Partikel, die sich an dieser Stelle ineinander verkanten können. Zusätzlich können sich kleine Partikel des sprühgetrockneten Produktes in ihnen einlagern. Je nach Anzahl und Größe dieser Partikel befinden sie sich nicht gänzlich innerhalb der Einstülpung sondern ragen teilweise mit ihrer Oberfläche aus der Oberfläche des großen Partikels heraus und können ebenfalls zu Verkantungen führen. Auch die Löcher in der Partikeloberfläche können aufgrund der nicht glatten Ränder zu mechanischen Verhakungen und damit zu einer verschlechterten Dosierbarkeit beitragen. Die gleichmäßige Dosierbarkeit des Mannitol 120 °C ist das Resultat der verringerten Haftkräfte aufgrund der Oberflächenrauheit der Partikel.

Der Mischprozess zur Herstellung einer interaktiven Mischung kann zu Abrieb oder zu einer Zerstörung von Partikeln führen, weshalb die Eigenschaften der reinen Träger, nachdem sie einem Mischprozess unterworfen worden waren, untersucht wurden. Die gemischten Träger ohne Wirkstoffzusatz zeigen anhand rasterelektronenmikroskopischer Bilder keine Änderungen der Partikeloberfläche und -form. Auch die Laserdiffraktometrie ermittelt keine Unterschiede der Partikelgröße und -größenverteilung vor und nach dem Mischungsvorgang. Obwohl diese Eigenschaften unbeeinflusst bleiben, ändert sich die Dosierbarkeit von Mannitol 120 °C im Gegensatz zu Mannitol 60 °C und Mannitol 90 °C. Möglicherweise können die Partikel aufgrund der Gutbewegung innerhalb des Mischprozesses immer wieder in Kontakt treten und aufgrund ihrer rauen Oberfläche formschlüssige Verbindungen eingehen. Dies führt zu einer Herabsetzung von Fließeigenschaften und damit zu einer Verschlechterung der Dosierbarkeit.

Der Einfluss der geänderten Oberflächentopographie auf die Qualität trägerbasierter Pulverinhalate wird anhand interaktiver Mischungen untersucht. Diese bestehen aus mikronisiertem Salbutamolsulfat als Modellarzneistoff und den jeweils bei unterschiedlicher Auslasstemperatur sprühgetrockneten Produkten. Sie unterscheiden sich nicht bezüglich Gleichförmigkeit der abgemessenen und der abgegebenen Dosis, jedoch in der Höhe des lungengängigen Anteils. Mannitol 60 °C erzielt aufgrund guter Ablösung des Wirkstoffes von der glatten Trägeroberfläche den höchsten lungengängigen Anteil. Demgegenüber wird bei Mannitol 90 °C durch die in den Einstülpungen des Trägers abgelagerten Arzneistoffpartikeln die Ablösung des Arzneistoffes erschwert. Bei Mannitol 120 °C führt die Einlagerung des Arzneistoffes in die Täler der rauen Oberfläche zu einer verminderten Ablösung des Arzneistoffes vom Träger. Hier liegt die geringste Feinpartikelfraktion vor.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass mit Mannitol eine sehr gute Alternative als Träger für Pulverinhalate zur Verfügung steht. Es besitzt nicht die in der Literatur vielfach beschriebenen Nachteile der Lactose und darüber hinaus den Vorteil im Gegensatz zu der Lactose als sprühgetrocknetes Produkt kristallin und damit lagerungsstabil vorzuliegen.

Es wurde gezeigt, dass über die Steuerung der Oberflächenmodifizierung des Trägers Mannitol mittels Sprühtrocknung die interpartikulären Wechselwirkungen und in Folge dessen die Qualität eines Pulverinhalates optimiert werden können. Vergleichbare Studien mit dem Ziel der Oberflächenmodifizierung der Lactose mittels Sprühtrocknung existieren hingegen nicht.

## **5.2 Zusammenfassung in englischer Sprache**

The pulmonale application requires typically particle sizes of the active substance between 0.5  $\mu\text{m}$  and 5  $\mu\text{m}$ . Particles of this size are cohesive, have a poor flowability and will not allow reproducible dosing. Therefore the active substance consisting of fine particles is usually attached to a carrier substance consisting of larger particles (50 $\mu\text{m}$  to 150 $\mu\text{m}$ ) in a mixing process. The resulting mixture is called interactive mixture. During the inhalation the active substance has to be detached from the carrier in order to reach the deep parts of the lungs. Therefore a type of particle interactions between the active substance and the carrier is required that is strong enough in order to ensure that the active substance adheres to the carrier within the production process and during dosing, but weak enough in order to allow drug detachment from the carrier during inhalation. From the literature it is known, that surface topography determines the interaction between the particles. The optimization of this interaction is essential for the quality of the dry powder inhalate.

A spherical shape of the carrier and a homogeneous carrier surface that can be achieved by spray drying of spherical particles is fundamental for a reproducible adhesion of the active substance. As a carrier material Mannitol has numerous benefits especially because it can be produced as crystalline and therefore as well storable product in a spray drying process which is not the case for lactose that is widely used as carrier for powder inhalates. By variation of several process parameters a surface modification of Mannitol was achieved in this work.

The outlet air temperature was proven to be the key factor for the morphology of the particle surface of spray dried Mannitol by scanning electron microscope images. Particles that were spray dried with an outlet air temperature of 60 °C have a closed smooth surface with an inversion that is formed to a hole in the shell if the temperature is increased to 90 °C. Spray dried particles of 120 °C have also a hole in the wall of the particles but a significantly rougher surface. The difference in roughness was quantified by confocal laser scanning microscopy. Observations with a hot stage microscope lead to the conclusion that the different surface structures were caused by two different crystallization processes of the droplets during spray drying. The products that were spray dried in a lab scale were determined by laser diffraction to have a medium particle size between

13 µm and 14 µm with a comparable size distribution. The average diameter is well below the size of the carrier particles usually used in powder inhalates. For a later usage in carrier based powder inhalates the process could be scaled up for larger spray drying equipment.

The evaluation of the flowability dependent dosing reproducibility was carried out in this study using a dry powder inhalator with a multi-dose container (Novolizer<sup>®</sup>). The uniform smooth particle surface of Mannitol 60 °C leads to steady flow behaviour and therefore to a good dosability in comparison to Mannitol 90 °C with reduced flowability and poor dosability. The reason for this are the bigger inversions in the surfaces of large particles leading to mechanical interlocking. In addition smaller particles of the spray dried product can be captured inside the inversions. Depending on number and size of these particles they are not completely embedded inside the inversion but partly stick out of the larger particles and can also cause particles to mechanically interact. Also the holes inside the particle surface can contribute to a poor dosability by mechanical interlocking. The uniform dosability of Mannitol 120 °C is a result of the reduced adhesion force caused by the surface roughness of the particles.

The mixing process used for the preparation of interactive mixtures can lead to abrasion or destruction of particles. Therefore the properties of the pure carriers after having gone through a mixing process were analyzed. The mixed carriers without an active substance attached did not show a change of particle surface and shape on scanning electron microscope images. Also laser diffraction could not reveal any differences in particle size and distribution before and after the mixing process. Even though these properties are not influenced Mannitol 120 °C changes the dosability. It is assumed that the particles get in contact repeatedly due to the movement of the batch during the mixing process and interlock to each other on their rough surface. This leads to a reduction of flowability and dosability.

The influence of the modified surface topography on the quality of carrier based powder inhalates is analyzed on interactive mixtures. These consist of micronized salbutamol sulphate as a model for the active substance and the products spray dried at different outlet air temperatures. They do not vary regarding the uniformity of the metered and released dose but regarding the respirable fraction. Mannitol 60 °C achieves the highest respirable fraction due to the good separation of the active substance from the smooth surface. Mannitol 90 °C in comparison hampers the release of the active substance due to particles being captured inside the inversions of the surface. Particles being captured inside the grooves of the rough surface of Mannitol 120 °C lead to a reduced detachment from the carrier. Therefore Mannitol 120 °C shows the lowest fine particle fraction.

The results of this work show that with Mannitol a very good alternative as a carrier for powder inhalates is available. It does not have the drawbacks of lactose described in literature many times and instead has the benefit of being stable for storage due to a crystalline product after spray drying. It is shown that by controlling the surface modification of the carrier Mannitol by means of spray

drying the particle interactions and consequently the quality of the powder inhalate can be optimized. Comparable studies covering the surface modification by spray drying of lactose on the contrary do not exist.

## 6 EXPERIMENTELLER TEIL

### 6.1 Materialien

#### 6.1.1 Arznei- und Hilfsstoffe

Der verwendete Arzneistoff sowie die Hilfsstoffe Mannitol und Lactose sind in Tab. 6.1 aufgeführt. Eine Beschreibung der jeweiligen Stoffe findet sich in den Kapiteln (s. Kap. 2.4.1, Kap. 2.4.2 und Kap. 2.6).

**Tab. 6.1:** *Verwendeter Arzneistoff und Hilfsstoffe sowie deren Bezugsquelle*

Hilfsstoff	Qualität	Hersteller
Lactose	Ph. Eur.	Meggle
Mannitol	Ph. Eur.	Roquette, FR-Lestrem
Mannitol, purris.	p. a.	Riedel-de Haen, DE-Seelze
Salbutamolsulfat	USP 25	Selectchemie, CH-Zürich

#### 6.1.2 Weitere Substanzen

Die in Tab. 6.2 aufgelisteten Substanzen wurden als Hilfsstoffe genutzt.

**Tab. 6.2:** *Weitere verwendete Substanzen sowie deren Bezugsquelle*

Hilfsstoff	Qualität	Hersteller
2-Propanol	Ph. Eur, HPLC-Qualität	Merck, DE-Darmstadt
Acetonitril	Ph. Eur, HPLC-Qualität	Merck, DE-Darmstadt
EpoFix		Struers, DE-Willich
Essigsäure, verdünnt, pH 3	HPLC-Qualität	2,5 g Essigsäure ad 1000,0 mL mit bidestilliertem Wasser
Essigsäure, wasserfrei	Ph. Eur, HPLC-Qualität	Merck, DE-Darmstadt
Glycerol, wasserfrei		Caelo, DE-Hilden
Kaliumhydrogenphosphat	Ph. Eur, HPLC-Qualität	Merck, DE-Darmstadt

Polyoxyethylen-20-cetylether		Uniquema, BE-Everberg
Wasser	demineralisiert	Hauseigene Umkehrosroseanlage
Wasser	bidestilliert	Hauseigene Destillationsanlage

---

### 6.1.3 Inhalationssystem

Zur Applikation der interaktiven Mischungen diente der marktübliche Pulverinhalator (Novolizer<sup>®</sup>, Viatris, DE-Bad Homburg). Dabei handelt es sich um Mehrdosensystem mit volumetrischer Dosisabgabe. Die Handhabung entsprach der Beschreibung für Fertigpräparate.

## 6.2 Methoden

### 6.2.1 Sprühtrocknung der Trägermaterialien

In demineralisiertem Wasser gelöstes bzw. suspendiertes Mannitol wurde mit einer Förderrate von 14 mL/min über eine Schlauchpumpe aus Glasbehälter in einen nach dem Gleichstromverfahren funktionierenden Laborsprühtrockner (Niro Atomizer, Niro, DK-Copenhagen) eingespeist und mittels einer Zerstäuberscheibe in der Decke des Trocknungsturms mit 27 500 U/min in kleine Tröpfchen versprüht. Bei ansonsten unveränderten Prozessparametern gemäß Tab. 2.1 wurden über Änderung der Zulufttemperatur die Auslasstemperatur (entsprach der Produkttemperatur vor Abscheidung durch den Zyklon und wurde am Ende der Trocknungskammer gemessen), Speisetemperatur (der speisehaltige Glasbehälter wurde wahlweise mittels einer Heizplatte und Thermometer kontrolliert temperiert) sowie Speisekonzentration variiert. Die anfallenden Produkte wurden unmittelbar nach Prozessende für die weitere Verwendung über Silicagel in Exsikkatoren gelagert. Die verwendete Zerstäuberscheibe verfügte bei einem Durchmesser von 50 mm über 24 Kanäle (6 mm hoch, 3 mm breit) und wurde bei 4,9 bar mittels Turbine angetrieben. Die Höhe des Sprühtrocknerturmes betrug 615 mm im zylindrischen sowie 700 mm im konischen Teil und der Durchmesser des zylindrischer Teils 800 mm. Bis auf den Produktsammelbehälter aus Braunglas bestanden alle produktberührenden Teile inklusive der Zerstäuberscheibe aus Edelstahl. Die Reinigung erfolgte nach jeder produzierten Charge mit demineralisiertem Wasser.

### 6.2.2 Mikronisierung des Arzneistoffes

Die Mikronisierung des Salbutamolsulfat erfolgte mit einer Luftstrahlmühle (50 AS, Hosokawa Alpine, DE-Augsburg). Der Injektordruck betrug 6 bar, der Mahldruck 2 bar und die Förderrate des Arzneistoffes zur Mahlkammer 1 g/min.

Das Produkt zeigt einen mittleren Partikeldurchmesser von  $1,80 \mu\text{m}$  ( $x_{10} = 0,65 \mu\text{m} \pm 0,02 \mu\text{m}$ ;  $x_{50} = 1,82 \mu\text{m} \pm 0,02 \mu\text{m}$ ;  $x_{90} = 5,07 \mu\text{m} \pm 0,22 \mu\text{m}$ ). Die Partikelgrößenverteilung wurde mittels Laserdiffraktometrie (s. Kap. 6.2.7) ermittelt.

### 6.2.3 Herstellung interaktiver Mischungen

Es wurden 8 g Chargen interaktiver Mischungen der jeweils sprühgetrockneten Träger und des mikronisierten Arzneistoffes im Verhältnis 99:1 hergestellt. Die Hälfte des Trägermaterials wurde in ein zylindrisches Edelmischgefäß (Höhe inklusive Deckel 3,2 cm, Durchmesser 5,2 cm breit) eingewogen, dann Salbutamolsulfat hinzugegeben und abschließend mit der zweiten Hälfte des Trägers ergänzt. Das Pulver wurde in einem Mischer (Turbula<sup>®</sup> T2C, Bachofen, CH-Muttenz) bei 65 U/min für 90 Minuten gemischt und zwei Stunden auf einer Edelstahlplatte zur Ableitung elektrostatischer Ladungen stehen gelassen.

### 6.2.4 Mischungsgüte

Die Prüfung auf Mischungsgüte erfolgte gemäß der Monographie „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ des Ph. Eur (Ph.Eur., 2005d). Hierfür wurden je interaktiver Mischung drei Proben der oberen, vier der mittleren und drei der unteren Schicht des Pulverbettes mit einem Probennehmer aus dem Edelmischgefäß entnommen. Der Probenzug der mittleren Schicht erfolgte versetzt zu den Probennahmeorten der oberen und unteren Schicht. Die einzelnen Probenmassen, ca. 50 mg, wurden genau in einen 50,0 mL Messkolben eingewogen, und nach Lösen in einer Mischung aus Acetonitril, und 0,02 mol/L Kaliumhydrogenphosphatlösung, im Verhältnis 5:95 erfolgte die Bestimmung des Arzneistoffgehaltes dieser zehn Proben mittels HPLC-Analytik (s. Kap. 6.2.26). Im Anschluss wurde je Probe der Akzeptanzwert (AV), wie in der Ph. Eur. Monographie unter „Gleichförmigkeit des Gehaltes“ beschrieben, berechnet. Die Anforderungen der Prüfung „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ sind erfüllt, wenn der Akzeptanzwert der zehn untersuchten Proben kleiner oder gleich 15,0 (L1) ist. Wenn der Akzeptanzwert größer als 15,0 (L1) ist, werden weitere 20 Proben untersucht und der Akzeptanzwert wird berechnet. Die Anforderungen sind erfüllt, wenn der endgültige Akzeptanzwert der 30 Einheiten kleiner oder gleich 25,0 (L2) ist, und kein Einzelgehalt außerhalb der Grenzen des Ph. Eur. liegt. Für die weiteren Untersuchungen wurden nur diesen Anforderungen entsprechende interaktive Mischungen verwendet.

### 6.2.5 Lagerung

Alle verwendeten Träger, Arzneistoffe und interaktiven Mischungen wurden aufgrund möglicher Luftfeuchteinflüsse bis zur Verwendung über Silicagel in Exsikkatoren gelagert.

### 6.2.6 Rasterelektronenmikroskopie

Mit Ausnahme der für die Nanoindentierung verwendeten Lactose- und Mannitoleinkristalle (s. Abb. 4.47) wurden alle Proben ohne Besputterung mit einem Hochvakuum-Rasterelektronenmikroskop (Hitachi H-S4500 FEG, Hitachi High-Technologies Europe, DE-Krefeld) unter Vakuum von ca.  $10^{-7}$  mbar bei einer Beschleunigungsspannung von 1 kV und einer Emissionsstromstärke von  $10 \mu\text{A}$  untersucht. Die Proben für die Aufnahmen des Partikelbaus wurden vor der Messung in Epoxidharz eingebettet und nach der Polymerisation die Querschnitte mit einem Ultramikrotom (Jung Rm2055, Leica, DE-Wetzlar) angefertigt.

Die Aufnahmen der Lactose- und Mannitoleinkristalle (s. Abb. 4.47) erfolgten mit einem Rasterelektronenmikroskop anderen Typs (Leo 1430 VP, Leo Elektron Microscopy, GB-Cambridge) bei einer Arbeitsspannung von 16 kV. Das Probenmaterial lagerte vor der Goldbesputterung, 180 Sekunden Argonatmosphäre, (Agar Manual Sputter Coater B7340, Agar Scientific, GB-Stansted) mindestens 48 Stunden über Silicagel.

### 6.2.7 Laserdiffraktometrie

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilungen von Mannitol und Salbutamolsulfat erfolgte durch Laserdiffraktometrie mittels Laserbeugungsgerät (Helos/KF-Magic, Sympatec, DE-Clausthal-Zellerfeld) bei einem Messbereich bis zu  $87,5 \mu\text{m}$ . Das Probenmaterial wurde mit einer Vibrationsdosiereinheit (Vibri, Sympatec, DE-Clausthal-Zellerfeld) über einen Pulvertrichter in die Trockendispergiereinheit (Rodas, Sympatec, DE-Clausthal-Zellerfeld) gefördert. Der Dispergierdruck betrug 2,1 bar mit einem Unterdruck von 71 mbar bei den Mannitolproben und 2,5 bar mit einem Unterdruck von 80 mbar bei Salbutamolsulfat. Die Auswertung erfolgte mittels geräteeigener Software (Windox 4, Sympatec, DE-Clausthal-Zellerfeld).

### 6.2.8 Heiztischmikroskopie

Die Oberflächenkristallisation von Tropfen wässriger Mannitollösungen wurde mit einem Polarisationsmikroskop (BH2, Olympus Optical, AT-Wien), ausgestattet mit einem Kofler Heiztisch (Reichert Thermovar, AT-Vienna), bei  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  simuliert und beobachtet. Die Bilder wurden mit einer CCD Kamera aufgenommen und per Software gespeichert (ColorView III und Cell-D Software, Olympus Optical, AT-Wien).

### 6.2.9 Konfokale Laser-Mikroskopie

Die Ermittlung der Oberflächenrauheit erfolgte mit einem konfokalen Laser-Mikroskop (LEXT OLS3100, Olympus, DE-Hamburg) und geräteeigener Software (LEXT OLS, Olympus, JP-Tokio). Die Ansteuerung der unbehandelten Proben erfolgte mittels motorisierten Objektstisch (OLS30-CS150AS, Olympus, DE-Hamburg). Die verwendete Wellenlänge des Diodenlasers betrug  $408 \text{ nm}$  bei einer maximalen Leistung von ca.  $900 \mu\text{W}$ . Die laterale Auflösung betrug  $120 \text{ nm}$ , die

minimal ermittelbare Rauheit 10 nm. Es wurde je Probe ein Raster mit 1024 x 768 Punkten abgetastet. Die Höheninformation wurde mittels Objektivbewegung in z-Richtung in 50 nm Schritten ermittelt. Nach Erfassung der Intensitätsbilder wurden Intensitäten kleiner 147 counts als Schwellenwert auf Null gesetzt. Mittels Fourier-Transformation wurden Welligkeit, niedrige Frequenzen, und Rauheit, hohe Frequenzen, getrennt.

### **6.2.10 Gasadsorption**

Die spezifische Oberfläche wurde mit einem Gasadsorptionsgerät (TriStar 3000, Micromeritics, DE-Mönchengladbach) ermittelt. Adsorbierte Fremdstoffe wurden im Rahmen der Probenvorbereitung entfernt. Nach der Einwaage in die einzelnen Probengefäße wurde an diesen über 24 Stunden bei 40 °C ein Vakuum angelegt (VacPrep 061, Micromeritics, DE-Mönchengladbach). Um die von Fremdstoffen befreite Masse zu ermitteln, wurden die Proben erneut gewogen und anschließend in das Gasadsorptionsgerät eingebracht. Das Totvolumen wurde mittels Helium und der Sättigungsdampfdruck in einer separaten Kammer gemessen. Es folgte eine Evakuierung und die Absenkung der Temperatur der Probengefäße mit flüssigem Stickstoff (77 K).

Die Untersuchung wurde als Mehrpunktmessung bei 10 Relativdrücken zwischen 0,05 bis 0,30 mit der Bestimmung der adsorbierten Stickstoffmenge durchgeführt. Mittels Software (Win3000, Micromeritics, DE-Mönchengladbach) erfolgte die Auswertung entsprechend den einschlägigen Normen (Deutsches Institut für Normung, 2003b) basierend auf der Brunauer-Emmet-Teller-Gleichung.

### **6.2.11 Quecksilber-Porosimetrie**

Die Proben wurden vor der Messung 30 Minuten mittels Vakuum entgast. Für den Druckaufbau und Druckabbau im Niederdruckbereich (Pascal 140, Thermo Fisher Scientific, I-Milano) wurde eine mittlere Geschwindigkeit gewählt ( $dP=7$ ;  $dN=7$ ). Die Proben wurden im Vakuum (0.01 kPa) mit Quecksilber überschichtet und das Dilatometer wurde langsam belüftet bis zu einem Enddruck von 350 kPa. Aus der kapazitiven Messung der Längenänderung der Quecksilbersäule erhält man in Abhängigkeit vom Druck die Makroporenverteilung für Porendurchmesser größer als 3,8  $\mu\text{m}$ . Die anschließenden Hochdruckmessungen von 0,1 MPa bis 200 MPa wurden mit folgenden Parametern durchgeführt: Step wise time = 3 sec; Decrease = 3 bar/sec; Pumpspeed = 2 entsprechend einer mittleren Geschwindigkeit. Das Probengefäß wurde in den Autoklaven des Quecksilber-Porosimeters (Porosimeter 2000, Thermo Fisher Scientific, I-Milano) gegeben und mit Hydraulikflüssigkeit überschichtet. Dank eines Druckwandlers wurde mithilfe der Hydraulikflüssigkeit das Quecksilber schrittweise in das Porensystem gepresst. Je höher der Druck ist, umso kleinere Poren werden ermittelt. Mit dem bei der Apparatur maximalen möglichen Druck von 200 MPa werden minimal Porendurchmesser von 7,5 nm erfasst. Das Volumen wird ebenfalls anhand der Längenänderung der Quecksilbersäule kapazitiv gemessen (Auflösung: 0.1  $\text{mm}^3$ ).

Jede Probe wurde sowohl im Niederdruckbereich als auch im Hochdruckbereich zweimal hintereinander vermessen. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Washburn-Gleichung (Washburn, 1921). Mannitol 60 °C wurde nach der Quecksilber- porosimetrie isoliert und im Vergleich zu unbehandeltem Probenmaterial mikroskopisch (Zeiss Axioplan, Zess, D-Jena) untersucht. Die Bilder wurden mit einer CCD Kamera aufgenommen und per Software gespeichert (F-ViewII und Cell-F Software, Olympus Optical, AT-Wien).

### **6.2.12 Helium-Pyknometrie**

Für die Ermittlung der Partikeldichte des sprühgetrocknetem Mannitol wurde ein Helium-Pyknometer verwendet (AccuPyc, Micromeritics, DE-Moenchengladbach). Die Proben wurden in eine 1 cm<sup>3</sup>-Messkammer mit einem Füllgrad von ungefähr zwei Dritteln des Kammervolumens eingewogen. Die Untersuchungen wurden bei einem Spül- und Fülldruck von 134,55 kPa, einem Gleichgewichtsdruck von 0,01 kPa sowie einer Messtemperatur von 25,0 ± 0,1 °C durchgeführt.

### **6.2.13 Schüttdichten, Stampfdichten**

Die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichten erfolgte in Anlehnung an die Monographie des Ph. Eur. „Schütt- und Stampfvolumen“ (Ph.Eur., 2005h). Das Arzneibuch erlaubt die Verwendung kleinerer Mengen und Volumina für den Versuchsaufbau. Aufgrund des begrenzten Probenmaterials wurde abweichend ein 25 mL Messzylinder für die Dreifachbestimmung verwendet. Die Pulverprobe wurde ohne Verdichtung des Materials bei einer minimalen Füllung von 80 % in den Messzylinder überführt und die Schüttdichte als Quotient von Masse und eingenommenem Probenvolumen bestimmt.

Im Anschluss wurde der Messzylinder in ein Stampfvolumeter (Engelmann, DE-Ludwigshafen) eingesetzt und die entsprechenden Volumina nach 10 Hüben, 500 Hüben sowie 1250 Hüben abgelesen. Die maximalen Differenzen zwischen V500 und V1250 betragen 0,05 mL, daher wurde auf eine Wiederholung mit weiteren 1250 Hüben verzichtet. Diese findet bei einem 250 mL Messzylinder ab einer Differenz größer als 2 mL statt. Die angegebenen Stampfvolumina errechneten sich aus dem Verhältnis der Massen und dem Volumen nach 1250 Hüben. Abschließend wurden Hausner-Faktor und Carr-Index berechnet.

### **6.2.14 Fließverhalten und Dosierbarkeit**

Die Bewertung der Fließeigenschaften erfolgte gemäß Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005b) über die Ermittlung von Hausner-Faktor und Carr-Index (s. Kap.2.8.2.8 und Kap. 6.2.13), die Dosierbarkeit über die Streuung der abgemessenen Dosis. Nach Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) wird die abgemessene Dosis durch Addieren der im Pulverinhalator verbliebenen Menge zur abgegebenen Menge berechnet oder, wie durchgeführt, direkt ermittelt. Die zu untersuchenden Pulver wurden in die Mehrdosenbehälter des Pulverinhalators direkt eingewogen und ohne weitere mechanische

Behandlung (Schüttel- oder Stampfbewegungen) verschlossen in den Trockenpulverinhalator mit Mehrfachdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) eingesetzt. Die Dosierung erfolgte volumetrisch durch Einfließen des Pulvers in einen Dosierschlitten. 50 Einzeldosen wurden, wie unter dem Versuchsaufbau zur aerodynamischen Beurteilung des Feinanteils beschrieben (s. Kap. 6.2.25), durch den Pulverinhalator abgegeben und die Masse jeder Einzeldosis über Rückwiegung des Mehrdosenbehälters bestimmt. Alle Vorratsbehälter wurden mit vergleichbarem Volumen von ungefähr 80 % gefüllt, um einen möglichen Einfluss des Füllungsgrads zu minimieren. Die Dosierbarkeit wurde anhand des Streuungsmaßes der Einzelmassen bewertet.

### 6.2.15 Dynamische-Differenzkalorimetrie

Das thermische Verhalten wurde mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DDK) an ca. 3 mg Proben bei einer Aufheizrate von 10 °C/min untersucht (DSC 821e, Mettler-Toledo, DE-Gießen). Als Proben- und Referenzgefäße kamen Aluminiumtiegel mit perforiertem Deckel zum Einsatz. Die Messzelle wurde bei einer Durchflussrate von 50 mL/min mit Stickstoff gespült. Es wurden jeweils zwei Messungen durchgeführt. Die erhaltenen Thermogramme wurden mittels Gerätesoftware aufgezeichnet (STARe-Software, Mettler-Toledo, DE-Gießen). Die DDK-Kurven wurden auf eine Masse von 3 mg normiert.

### 6.2.16 Dynamische Wasserdampfsorption

Die Wasserdampfsorption wurde bei einer konstanten Messtemperatur von 25 °C und einer stufenweisen Änderung der relativen Feuchten in zwei hintereinander ablaufenden Messzyklen registriert (SPS-11, Projekt Messtechnik, DE-Ulm). Für die Sorption erfolgte eine Erhöhung der relativen Feuchten in 10 % Schritten von 0 % rF bis 90 % rF und bis 96 % in einem 6 % Schritt, für die Desorption galt der gleiche Ablauf in umgekehrter Reihenfolge. In 5 Minuten Abständen wurden die Proben automatisch gewogen, und ab einer Gewichtsänderung von kleiner 0,01 % über 60 Minuten, spätestens jedoch 120 Stunden nach der vorherigen Wägung, wurde auf die nächste Feuchtestufe gewechselt. Vor den Messreihen fand eine Trocknung der Proben von 24 Stunden bei 40 °C und 0 % rF im Gerät statt. Die Einwaage betrug ca. 1,5 g, genau gewogen.

### 6.2.17 Polymorphieuntersuchungen reiner Mannitolmodifikationen

Die reinen Mannitolmodifikationen wurden zur Verfügung gestellt von der Universität Innsbruck, Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie im Rahmen einer Kooperation mit dem Ziel, eine Methode für die simultane Quantifizierung ternärer Mischung von Mannitolmodifikationen zu finden (Braun *et al.*, 2009). Das Handelsprodukt der Fa. Apoka enthält die reine Modifikation I (Apoka, ACM, Österreich) und wurde für die Quantifizierung verwendet. Die Mod. II wurde durch das Lösen von 50 g D-Mannitol in 450 g 70 % Ethanol unter Erhitzen und anschließender langsamer Abkühlung der heißen, nicht gesättigten Lösung erhalten. Nach acht

Stunden fielen Nadeln reiner Mod. II aus. Diese wurden gefiltert und bei 40 °C getrocknet. Entsprechend Burger *et al.* wurde Mod. III hergestellt, indem eine heiße gesättigte wässrige Lösung schnell mit einem Eisbad auf 0°C abgekühlt wurde (Burger *et al.*, 2000). Die einzelnen Modifikationen wurden bevor sie für Mischungen eingesetzt wurden in einer Schlagkreuzmühle zerkleinert (Primax, Troisdorf, Deutschland), gesiebt und Teilchen größer 300 µm verworfen. Die Phasenreinheit der reinen Mannitolmodifikationen wurde mittels Pulverdiffraktometrie (s. Kap. 2.8.2.12 und Kap. 6.2.19) durch den Vergleich der experimentell erhaltenen und den aus den Kristallstrukturen berechneten Diffraktogrammen bestätigt (s. Abb. 4.32).

### **6.2.18 Polymorphieuntersuchungen an Mischungen verschiedener Mannitolmodifikationen**

Beginnend durch Mischen eine Startmischung (36:32:32) und einer reinen Form oder einer zweiten Mischung wurden insgesamt drei Gruppen (jede enthielt elf ternäre Mischungen) mit folgenden Massenverhältnissen für jede Modifikation hergestellt: 36:32:32, 52:24:24, 68:16:16, 76:12:12, 84:8:8, 88:6:6, 92:4:4, 96:2:2, 97:1,5:1,5, 98:1:1 und 99:0,5:0,5 (s. Tab. 6.3). Insgesamt wurde einschließlich der drei reinen Polymorphen (Mod. I, Mod. II und Mod. III) ein Set mit 36 verschiedenen Proben erstellt. Die Bestandteile mit einer Gesamtmasse von 1000 mg wurden mindestens 15 Minuten in einer Porzellanschale, wobei der Prozess durch elektrostatische Aufladung von Anteilen der Modifikation II erschwert wurde. Die Mischungshomogenität wurde mittels FT-Ramanspektroskopie überprüft. Die RMSEP-Werte betragen für die Modifikationen I, II und III 0,440%, 0,376% und 0,360%. Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Studien wurde die Kalibrierung anhand ternärer Mischungen der drei Modifikationen durchgeführt (s. Kap 2.8.2.12).

**Tab. 6.3:** Mischungen der reinen Mannitolmodifikationen I, II und III, Bezeichnung (Bez.) der Mischungen gibt die Konzentration des vorherrschenden polymorphen Anteils an

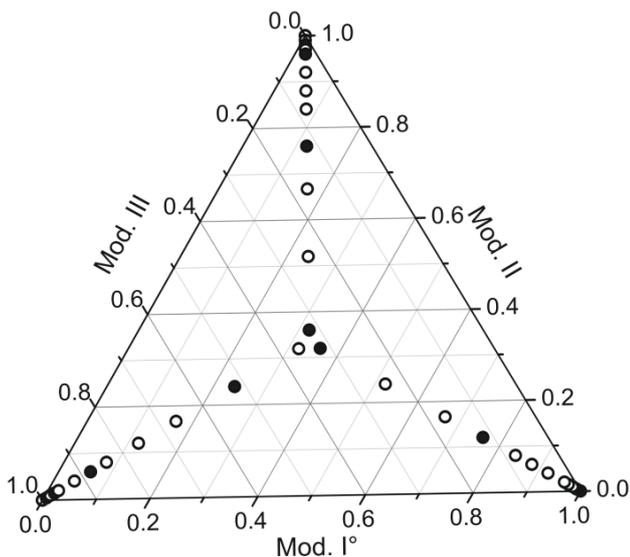
Bez.	Modifikation / %			Bez.	Modifikation / %			Bez.	Modifikation / %		
	I	II	III		I	II	III		I	II	III
I 100	100,0	0,0	0,0	II 100	0,0	100,0	0,0	III 100	0,0	0,0	100,0
I 99	99,0	0,5	0,5	II 99	0,5	99,0	0,5	III 99	0,5	0,5	99,0
I 98	98,0	1,0	1,0	II 98	1,0	98,0	1,0	III 98	1,0	1,0	98,0
I 97	97,0	1,5	1,5	II 97	1,5	97,0	1,5	III 97	1,5	1,5	97,0
I 96	96,0	2,0	2,0	II 96	2,0	96,0	2,0	III 96	2,0	2,0	96,0
I 92	92,0	4,0	4,0	II 92	4,0	92,0	4,0	III 92	4,0	4,0	92,0
I 88	88,0	6,0	6,0	II 88	6,0	88,0	6,0	III 88	6,0	6,0	88,0
I 84	84,0	8,0	8,0	II 84	8,0	84,0	8,0	III 84	8,0	8,0	84,0
I 76	76,0	12,0	12,0	II 76	12,0	76,0	12,0	III 76	12,0	12,0	76,0
I 68	68,0	16,0	16,0	II 68	16,0	68,0	16,0	III 68	16,0	16,0	68,0
I 52	52,0	24,0	24,0	II 52	24,0	52,0	24,0	III 52	24,0	24,0	52,0
I 36	36,0	32,0	32,0	II 36	32,0	36,0	32,0	III 36	32,0	32,0	36,0

### 6.2.19 Ramanspektroskopie

Es existieren mit den Modifikationen I, II und III drei bekannte polymorphe Formen des D-Mannitols (Burger *et al.*, 2000). Für die simultane Quantifizierung dieser Modifikationen in den sprühgetrockneten Produkten wurde die Ramanspektroskopie verwendet und die Messergebnisse multivariat ausgewertet. Das verwendete FT-Ramanspektrometer (RFS 100, Bruker Optik, Version 4.0, DE-Ettlingen) besaß als Anregungsquelle ein Nd:YAG-Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 1064 nm und einen stickstoffgekühlten hoch sensitiven GE-Detektor (Bruker Optik, DE-Ettlingen). Das Probenmaterial, wenige Milligramm, wurde in Aluminiumprobenhaltern vermessen. Jedes Spektrum wurde mit 128 Scans bei einer Auflösung von  $4 \text{ cm}^{-1}$  im Bereich von  $30 \text{ cm}^{-1}$  bis  $4000 \text{ cm}^{-1}$  aufgenommen. Ein Blackman-Harris B4-Term wurde zur Apodisation verwendet. Im ersten Schritt der Datenvorbereitung wurde das gesamte Spektrum von  $30 \text{ cm}^{-1}$  bis  $4000 \text{ cm}^{-1}$  für eine multivariate Kalibrierung genutzt. Um Inhomogenitäten durch die Probenvorbereitung zu entfernen, wurden die Rohdaten mittels Software (Opus, Bruker Optik, DE-Ettlingen) Min-Max normalisiert. Zur Datenvorbereitung wurden des Weiteren die verschiedene Algorithmen „Standard

Normal Variate Transformation“, SNV (Barnes *et al.*, 1989), „Multiplicative Signal Correction“, MSC (Geladi *et al.*, 1985), erste und zweite Ableitung, und „Orthogonal Signal Correction“ OSC (Wold *et al.*, 1998) entweder alleine oder in Kombination eingesetzt. Alle Schritte zur Datenvorbehandlung, mit Ausnahme der Berechnung der Ableitungen (Opus, Bruker Optik, DE-Ettingen), erfolgten mit einer Software zur Multivariaten Datenanalyse (Simca P, Version 11.0, Umetrics, SE-Umeå). Zur Ermittlung des besten Modells wurde die „Leave-One-Out“-Methode verwendet. Die „Orthogonal Signal Correction -“ (OSC-) Methode ist eine PLS-basierte Methode und entfernt X-Daten Variationen die in keinem Zusammenhang zum Y-Vektor, den Konzentrationen, stehen (Wold *et al.*, 1998). Für jedes angepaßte Modell wurden zwei OSC-Komponenten berechnet.

Zwei Spektrenregionen wurden zur Vermeidung einer Überanpassung nicht in den Datensatz aufgenommen. Der erste Teil beinhaltet die symmetrischen und asymmetrischen Streckenschwingungen der R-CH<sub>2</sub>-R und CH(R)<sub>3</sub> Gruppen (2947 cm<sup>-1</sup> bis 2939 cm<sup>-1</sup>), der zweite, die Bandbreite von 951 cm<sup>-1</sup> bis 777 cm<sup>-1</sup>, enthält unter anderem in der C-C-O Sequenz die Streckenschwingungen der OH-Gruppen. Außerdem wurde die Region des Laser-Primärlichtstrahls von 89 cm<sup>-1</sup> bis 30 cm<sup>-1</sup> ausgeschlossen. Der abschließende Datensatz enthielt 1935 x-Variablen, die Wellenzahlen, und drei y-Variablen, die Konzentration der jeweiligen Modifikationen. Der Datensatz wurde aufgeteilt in ein Trainings- mit 24 Proben bzw. Test-Validierungsset mit 12 Proben in Anlehnung an das Kennard-Stone Design (Kennard und Stone, 1969). Das Validierungsset enthielt folgende Mischungen: I 36, I 76, I 99, I 100, II 36, II 84, II 96, II 98, III 52, III 88, III 97, III 99 (s. Tab. 6.3). Die Zahlenwerte repräsentieren die Konzentration des vorherrschenden polymorphen Anteils, auch veranschaulicht im Mischungsdreieck (s. Abb. 6.1).



**Abb. 6.1:** Mischungsdreieck mit Aufteilung des Trainingskalibrierungs- (nicht ausgefüllte Kreise) und des Test-Teilsets (ausgefüllte Kreise)

Die „Partial Least Squares“- oder PLS-Regression wurde mittels multivariater Software durchgeführt (Simca P, Version 11.0, Umetrics, SE-Umeå). Die optimale Anzahl der PLS-Komponenten wurde automatisch über die „Leave-One-Out“-Kreuzvalidierung (Wold, 1978), den „Predicted Residual Error of Sum-of-Squares“-Wert kurz PRESS, ermittelt. In jedem Kalibrierungsmodell wurde je ein Einzelmodell der drei Modifikationen entwickelt.

Alle Berechnungen erfolgten auf einem PC mit dem Betriebssystem MS Windows XP, ausgestattet mit einem AMD Turion64 2 GHz Prozessor und 2 GB RAM Arbeitsspeicher. Die Vorhersagegenauigkeit wurde berechnet (s. Gl. 6.1) auf Basis des „Root Mean Square Error“ der Kreuzvalidierung (RMSECV), der Kalibrierung (RMSEC) und der Vorhersage (RMSEP).

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2}{n}}$$

Gl. 6.1

### 6.2.20 Röntgendiffraktometrie

Die Pulverdiffraktometriedaten zur Quantifizierung der Mannitolmischungen aus den Modifikationen I, II und III wurden mit einem Transmissions-Röntgendiffraktometer (X'Pert PRO, PANalytical, NL-Almelo) gemessen.

Das Diffraktometer war ausgestattet mit einem Theta/Theta Goniometer, einer Cu-K $\alpha$ 1,2 Röntgenröhre (Wellenlänge 0,15419 nm) mit einem fokussierendem Spiegel, einer 0,5° Divergenzblende und einem 0,02° Soller-Kollimator seitens des einfallenden Strahls sowie einer 2 mm Anti-Scattering-Blende und einem 0,02° Soller-Kollimator auf der Seite des gebeugten Strahls.

Die Detektion erfolgte über einen Festphasendetektor (PIXcel, PANalytical, NL-Almelo). Die Proben befanden sich während der Messung auf einer 3  $\mu$ m starken Kunststoffolie im Probenhalter und wurden mit einem programmgesteuerten Probenstisch bewegt. Die Untersuchungen fanden bei Raumtemperatur, einer Röhrenspannung von 40 kV und einem Röhrenstrom von 40 mA statt. Der gemessene Winkelbereich betrug 2° 2 $\theta$  bis 40° 2 $\theta$  bei einer Schrittweite von 0,013° 2 $\theta$  und einer Belichtungszeit von 40 s je Schritt.

Die Auswertungen sowie die Rietvelddatenanalyse erfolgten mittels Software (X'Pert HighScore Plus PW3212, Version 2.2c PANalytical B.V. 2007, NL-Almelo). Für die Profilanpassung wurde die Pseudo-Voigt Funktion verwendet. Der Untergrund wurde durch lineare Interpolation zwischen Punkten ohne oder niedriger Bragg-Intensität unter Verwendung eines Polynoms vierter Ordnung angepasst. Die Kristallstrukturen DMANTL, DMANTL08 sowie DMANTL10 wurden der Cambridge-Strukturdatenbank entnommen (Berman *et al.*, 1968; Fronczek *et al.*, 2003). Die Atompositionen wurden bei den Rietveldanalysen nicht verfeinert. Ebenfalls wurden in den Rietveldanalysen keine Korrekturen der Messtemperaturen der Kristallstrukturen vorgenommen.

Folgende Parameter wurden verfeinert: der Skalierungsfaktor, die Nullpunktverschiebung, sechs Untergrundparameter, die Gitterparameter, vier Peakprofilparameter sowie ein isotroper Debye-Waller Faktor für alle Phasen. Eine Korrektur hinsichtlich einer möglichen Vorzugsorientierung war aufgrund der sphärischen Partikelform nicht notwendig.

### **6.2.21 Kristallisation der Einzelkristalle für die Härtemessung**

33 g Lactose wurde entsprechend Zeng et al. (Zeng *et al.*, 2000c) in 100 mL bidestilliertem Wasser bei 80 °C gelöst, durch einen Whatman Filter (kleiner 0,45 µm) filtriert und in ein 150 mL Becherglas überführt. Die Temperatur der Lösung wurde mithilfe eines Wasserbades auf 40°C gehalten und die Lösung mit einem 4-Blattrührer bei 500 U/min über 24 Stunden gerührt. Die anfallenden Kristalle wurden abfiltriert und über Silicagel gelagert. Die Kristallisation des Mannitols erfolgte aus einer Lösung von 20g Mannitol in 100 mL bidestilliertem Wasser. Sobald Kristalle in der mittels Wasserbad auf 30°C temperierten Lösung sichtbar waren, wurden diese abfiltriert und über Silicagel gelagert.

### **6.2.22 Nanoindentierung**

Für die Ermittlung der Eindringhärte- und E-Modulwerte wurde ein Nanoindentersystem (Triboindenter, Hysitron, US- Minneapolis) bei Umgebungstemperatur verwendet, ausgerüstet mit einem Messkopf (Transducer, Hysitron, US- Minneapolis), an dem der Indenter (Berkovich-Diamantspitze) befestigt war. Zur Vermeidung von Messfehlern aufgrund von Spitzenverrundungen des Indenters, wurde der Eindringkörper unmittelbar vor der Messung an Standardmaterialien kalibriert und die Proben direkt hintereinander gemessen. Die maximal aufgebrachte Prüfkraft betrug 1 mN, die Eindringtiefe wurde mit einer Genauigkeit von 0,2 nm registriert. Während der Indentierung eines Probenpunktes wurden durch wiederholtes Be- und Entlasten des Prüfkörpers schrittweise mehrere Entlastungskurven steigender Prüfkraft erzeugt und die damit verbundenen Härte- und E-Modulwerte verschiedener Eindringtiefen berechnet (s. Abb. 4.48, Abb. 4.51 und Abb. 4.54). Mit diesem „Partial Unload-Load-function“-Verfahren“ wurden insgesamt 33 Belastungen, Haltesegmente (Dauer 1s) und Entlastungen an einer Messstelle (Eindruck) durchgeführt. Jeweils drei Kristalle mit je 25 Eindrücken wurden vermessen. Zur Vermeidung von Interaktionen war der Abstand zwischen den Eindrücken größer 5 µm. Da Oberflächeneffekte (z.B. Fremdpartikel, geringe Unebenheiten, Wallbildung und Rissbildung) die Eindringhärte- und E-Modulwertbestimmungen stören können, wurde für die Auswertung ein Messausschnitt konstant verlaufender Eindringhärte- und E-Modulwerte verwendet. Dieser Ausschnitt beinhaltet zunehmende Eindringtiefen ab einschließlich 100 nm und die darauffolgenden 11 Eindringtiefen (insgesamt 12 Werte). Im Rahmen der Probenvorbereitung wurden die lösungsmittlempfindlichen Kristalle in Epoxidharz eingebettet. Die Polymerisation betrug 24 Stunden bei 60 °C. Um glatte Oberflächen zu erhalten, wurden die Proben mit einem Ultramikrotom zugeschnitten. Aufgrund der Nadelform des Mannitols wurden die Proben sowohl senkrecht als auch horizontal zur Längsachse der

Kristallnadel geschnitten. Aufgrund der isometrischen Form der Lactoseeinkristalle konnten keine Vorzugsrichtungen festgestellt werden. Die Positionierung des Indenters erfolgte mittels lichtmikroskopischen Oberflächenaufnahmen (s. Abb. 4.49, Abb. 4.52 und Abb. 4.55). Für die topografischen Aufnahmen wurde der Indenter nach abgeschlossener Messung über die Oberfläche geführt (In-situ imaging mode). Eine geräteeigene Software (Triboscan, Hysitron, US-Minneapolis) wurde für die Testdurchführung und Datenanalyse benutzt. Die Auswertung erfolgte gemäß den einschlägigen Normen (Deutsches Institut für Normung, 2003a) nach der Oliver Pharr Methode (Oliver und Pharr, 1992).

### **6.2.23 Bestimmung der Durchflussrate**

Als Grundlage für die aerodynamische Beurteilung des Feinanteils der Dosis sowie für die Beurteilung der abgegebenen Dosis wurde die Durchflussrate gemäß der Monographie „Zubereitung zur Inhalation – Inhalanda“ des Ph. Eur. (Ph.Eur., 2005j) bestimmt. Der Inhalator wurde über einen geeigneten Mundstückadapter mit dem Sammelrohr verbunden und über die Durchflussrate ein Unterdruck im Inhalator, gemessen an dem Druckmesspunkt P1, von 4,0 kPa eingestellt (s. Abb. 2.17). Für die Bestimmung der resultierenden Durchflussmenge von 79,3 L/min wurde der Inhalator durch ein Durchflussmessgerät ersetzt (Electronic Digital Flowmeter, Model DFM, Copley Scientific, GB-Nottingham). Der kritische Durchfluss wurde durch das Druckverhältnis kleiner 0,5 zwischen P3 und P2 sichergestellt. Die beiden Ventile, die Druckmesspunkte P2 und P3 sowie die Schaltuhr bildeten eine Geräteinheit (Critical Flow Controller, Model TPK, Copley Scientific, UK-Nottingham).

### **6.2.24 Bestimmung der abgegebenen Dosis**

Die Versuchsanordnung entsprach der Anordnung für die Bestimmung der Durchflussrate (s. Kap. 6.2.23 und Abb. 2.17). Die Dichtigkeit des Systems wurde vor jeder Messung kontrolliert, indem das Sammelrohr mit einem Stopfen verschlossen und ein Unterdruck durch Anlegen von Vakuum erzeugt wurde. Im Anschluss wurde das Durchfluss-Kontrollventil gesperrt und ein geschlossenes System erhalten, dessen Druckabfall 0,5 Pa/min an der P2-Messstelle des Durchfluss-Kontrollventils nicht überschreiten durfte.

Für die Untersuchungen wurde ein volumendosierender Pulverinhalator mit Mehrfachdosenbehälter (Novolizer<sup>®</sup>, s. Kap. 6.1.3) mit einem Füllgrad des Mehrfachdosenbehälters von einheitlich ungefähr 80 % verwendet. Je abgegebene Dosis wurden fünf Hübe des Trockenpulverinhalators ausgelöst, womit sich eine analytisch gut detektierbare Masse des Arzneistoffes im Sammelrohr befand, diese mit insgesamt 100,0 mL verdünnter Essigsäure (pH 3) ausgespült und mit dem eingesetzten Filter in einen 300,0 mL Erlenmeyerkolben überführt.

Um eventuell anhaftende Arzneistoffmengen des Filters zu erhalten, wurde die Lösung 5 Minuten im Ultraschallbad behandelt und die Arzneistoffmenge mittels HPLC-Messung (s. Kap. 6.2.26)

bestimmt. Dieser Vorgang wurde zehnmal je untersuchte Charge wiederholt. Zusätzlich wurden die Massen der Einzeldosen für die Berechnung der Wiederfindung bestimmt.

**6.2.25 Aerodynamische Beurteilung des Feinanteils der Dosis**

Die aerodynamische Beurteilung des Feinanteils der Dosis (s. Kap. 2.8.3.4 und Kap. 4.4.5) erfolgte analog den Prüfungen des Ph. Eur. „Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen“ (Ph.Eur., 2005i) mit einem Next Generation Impactor (NGI) (Copley Scientific, GB-Nottingham). Die Versuchsanordnung entsprach der Bestimmung der Durchflussrate (s. Kap. 6.2.23), wobei, das Sammelrohr durch den NGI (s. Abb. 2.17) ersetzt wurde. Für eine bessere Partikelhaftung wurden auf die Probenteller der kleinen Abscheideschalen des Impaktors 2 mL Netzmittel und auf die großen 4 mL aufgetragen. Das Netzmittel bestand aus einer 5%igen Lösung aus 95 Teilen wasserfreiem Glycerol und 5 Teilen Polyoxyethylen-20-cetylether in 2-Propanol. Nach Abdampfen des 2-Propanols wurden in den Vorabscheider 15 mL verdünnte Essigsäure (pH 3) gegeben und der Impaktor verschlossen. Die Prüfung auf Dichtigkeit des Systems wurde vor jeder Messung analog der Bestimmung der abgegebenen Dosis (s. Kap. 6.2.24) vorgenommen. Anhand der bestimmten Durchflussrate (s. Kap. 6.2.23) von 79,3 L/min und unter der Vorgabe des Ph. Eur., dass die durch den Inhalator strömende Luftmenge 4 L betragen sollte, ergab sich eine Öffnungsdauer des Durchflusskontrollventils von 3 s. Anhand Gl. 6.2 berechneten sich die jeweiligen Grenzdurchmesser  $d_Q$  der bei der Messung verwendeten Durchflussrate  $Q$  über den kalibrierten Grenzdurchmesser bei einer Durchflussrate von 60 L/min  $d_{60}$ :

$$d_Q = d_{60} \cdot \sqrt{\frac{60}{Q}} \tag{Gl. 6.2}$$

Die Resultate der Grenzdurchmesser der einzelnen Trennstufen 1 bis 7 sowie des Mikroöffnungskollektors (MOC = Micro-Orifice Collector) bei einer Durchflussrate von 79,3 L/min sind in Tab. 6.4 dargestellt. Der Preseparator stellt die Einheit aus Mundstückadapter, Probeneinlass und Vorabscheider dar.

**Tab. 6.4:** Grenzdurchmesser  $d_Q$  der einzelnen Trennstufen des Next Generation Impactor bei einer Durchflussrate von 79,3 L/min

Stufe	Preseparator	1	2	3	4	5	6	7	MOC
$d_Q / \mu\text{m}$	11,31	6,78	4,00	2,35	1,39	0,84	0,50	0,29	0,11

Für die Versuche wurde ein Inhalator mittels passenden Mundstückadapters an den NGI angeschlossen. Es erfolgte die Abgabe von 50 Einzeldosen entsprechend einer Arzneistoffmenge

von ca. 4 mg (berechnet anhand der bekannten Masse der abgemessenen Dosis und des ermittelten Arzneistoffgehalts aus der Bestimmung der Homogenität der Mischungen) über den Inhalator in den Impaktor. Im Anschluss wurden die auf den Abscheideschalen gesammelten Pulverproben in 20,0 mL verdünnter Essigsäure (pH 3) unter 10 minütigem Schütteln gelöst. Der Preseparator wurde mit 50,0 mL verdünnter Essigsäure (pH-3) portionsweise gewaschen und im Verhältnis 1:5 mit dem gleichen Lösungsmittel verdünnt. Abschließend wurden die Arzneistoffmengen HPLC-analytisch bestimmt (s. Kap. 6.2.26). Die Arzneistoffpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner 5 µm als Summe der auf den Stufen 3-7, MOC sowie durch Interpolation der auf Stufe 2 gefundenen Wirkstoffmassen repräsentieren die Feinpartikeldosis (FPD). Die Feinpartikelfraktion (FPF) ist definiert als der Quotient der Feinpartikeldosis und der im Impaktor gefundenen Gesamtmenge des Arzneistoffes.

### **6.2.26 HPLC-Analytik**

Der Arzneistoffgehalt wurden unter Verwendung eines Niederdruck-Flüssigchromatographen mit Autosampler (ASI 100, Dionex, DE-Idstein), Pumpe (P680 ND, Dionex, DE-Idstein) und einer Nucleodur C 18 Säule, 5µm, 125/4 (LiChrospher 60 RP select B, Bischoff, DE-Leonberg) untersucht. Die Temperatur des Säulenofens (STH 585, Dionex, DE-Idstein) betrug 20 °C. Der Wirkstoff wurde mit einem UV/Vis Detektor (UVD 340U, Dionex, DE-Idstein) bei einer Wellenlänge von 225 nm detektiert. Die Peakintegration wurde mittels Chromatographie-Software (chromeleon, Version 6.8, Dionex, DE-Idstein) vorgenommen. Die mobile Phase war eine Mischung aus Acetonitril und 0,02 mol/L Kaliumhydrogenphosphatlösung, im Verhältnis 5:95. Die Flussrate betrug 1,0 mL/min. Vor der Arzneistoffgehaltbestimmung wurde eine Kalibrierkurve erstellt und auf Linearität geprüft. Jede Probe wurde dreimal vermessen.

### **6.2.27 Statistische Methoden**

Für den Vergleich verschiedener, aus mehreren Chargen bestehender Produkte werden für die Darstellung der Messergebnisse identische Chargen verwendet (s. . Abkürzungs- und Symbolverzeichnis). Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte unter Zuhilfenahme des Computerprogramms SigmaStat (Systat Software, Version 3.5, Inc., US-Richmond). Die Daten wurden auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und Varianzhomogenität geprüft. Signifikante Unterschiede zweier Mittelwerte wurden anhand des t-Tests nach Student ermittelt. Aufgrund von überwiegend mehr als zwei zu vergleichenden unabhängigen Datengruppen in dieser Arbeit, erfolgen dann die Mittelwertvergleiche anhand einfaktorieller Varianzanalyse, ANOVA (Analysis Of Variance). Zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurde nachfolgend, zur Feststellung welche Gruppen sich unterschieden, der post hoc Test nach der Holm-Sidak Methode durchgeführt.

Systematische Trends wurden mit dem Verfahren nach Neumann (Sachs, 2003) untersucht. Dieses ist sinnvoll ab einem Stichprobenumfang von  $n = 6$ . Man erhält eine große Standardabweichung für

den Vergleich verschiedener Messserien bei Vorliegen eines Trends. Aber die Abweichungen benachbarter Werte voneinander sind oftmals geringer als vom Mittelwert. Eine Betrachtung der gesamten Messreihe ist sinnvoll, denn zeigen Trends innerhalb der Stichprobe in verschiedene Richtungen wird dies ebenfalls als (lokaler) Trend gewertet. Durch einen Vergleich der zu dem Trend gehörigen Messdaten mit den Daten in ihrer Nachbarschaft können diese lokalen Trends von einem Gesamttrend unterschieden werden. Die Signifikanzgrenze wurde einheitlich bei  $p$  kleiner 0,05 festgelegt.

## **7 DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich bei allen Mitmenschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit in jeglicher Form, sei es durch praktische und theoretische sowie moralische Hilfe, unterstützt haben.

Frau Professor Dr. N. Urbanetz danke ich für die herzliche Aufnahme in ihrem Arbeitskreis und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung während meiner Promotionszeit. Ich bedanke mich für die mir überlassenen Freiräume in Planung und Durchführung der Dissertation, bei der sie mir jederzeit mit wertvollen Ratschlägen und einer unermüdlichen Diskussionsbereitschaft zur Seite stand.

Herrn Professor Dr. P. Kleinebudde gebührt mein Dank für die freundliche Aufnahme am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Universität Düsseldorf und seine konstruktiven Ratschläge. Für die Übernahme des Koreferats der vorliegenden Arbeit danke ich herzlich Herrn Professor Dr. P. Proksch.

Besonders dankbar bin ich Herrn Professor Dr. U. Griesser der Universität Innsbruck, Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie, für das freundschaftliche Arbeitsklima vor Ort und der im Rahmen einer Kooperation geschaffenen Möglichkeit, den Phasenzusammensetzungen und den porösen Eigenschaften des sprühgetrockneten Mannitols auf die Spur zu kommen. Neben seinen wissenschaftlichen Anregungen für meine Arbeit ermöglichte es seine Idee, Tropfen von Mannitollösungen während der Trocknung auf einem Heiztischmikroskop zu beobachten und damit die Oberflächenkristallisation sprühgetrockneten Mannitols zu erklären.

Ein herzliches Dankeschön gilt der tatkräftigen und fachlichen Unterstützung sowie der konstruktiven Kritik der nachfolgend genannten Mitglieder der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. U. Griesser; auf sie konnte ich jederzeit zählen. Frau Dr. N. Zencirci danke ich für die praktische Unterstützung bei der Herstellung scheinbar unendlich vieler Mischungen der reinen Mannitolmodifikationen. Mein Dank gebührt Frau Dr. D. Braun für die anschließende gemeinsame Durchführung der ramanspektroskopischen Untersuchungen und ihrer Erstellung des multivariaten Modells sowie der anschließenden Spektrenauswertung. Herr Dr. C. Langels führte die Untersuchungen und Auswertungen der Pulver-Röntgendiffraktometrie und Herr M. Noisternig die der Quecksilber-Porosimetrie durch, dafür an beide meinen verbindlichsten Dank.

In hohem Maß haben mich mit der Anfertigung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der in dieser Arbeit verwendeten Lactose- und Mannitoleinkristalle Frau D. Eikeler, beschäftigt am Düsseldorfer Institut, und mit der Anfertigung der weiteren Abbildungen Frau M. Meuris, tätig am Lehrstuhl Biomaterialien und Polymerwissenschaften, Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen der Technischen Universität Dortmund, unterstützt.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen aus Düsseldorf für die Zusammenarbeit und fachlichen Diskussionen, die so zu dem Gelingen meiner Promotion beigetragen haben. Insbesondere gilt mein Dank Frau K. Matthée für die Durchführung der thermoanalytischen Untersuchungen sowie Frau A. Schmitz für ihre Anregungen bezüglich der Gehaltsbestimmung von Salbutamolsulfat.

Bedanken möchte ich mich für die gemeinsame Durchführung der Messungen von Oberflächenrauheit mittels konfokalen Lasermikroskops bei Herrn Dr. C. Deusen der Firma Olympus und der Messung der Eindringhärte mithilfe eines Nanoindenters bei Herrn Dr. U. Hangen der Firma Hysitron sowie für ihre Hilfestellung in allen Fragen, die das jeweilige Messsystem betrafen.

Für die ersten Versuche eines Übertrags von dem Labor- in den Produktionsmaßstab in der Schlussphase dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. P. Walzel und seinem Team, insbesondere Herrn G. Schaldach am Lehrstuhl Mechanische Verfahrenstechnik, Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen der Technischen Universität Dortmund.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich ausdrücklich der Firma Lindopharm und allen Firmen die durch großzügige Materialspenden das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben. Bei Herrn Dr. O. Häusler der Firma Roquette bedanke ich mich für die stete Mannitolversorgung und dem Interesse an meiner Arbeit.

Zum Schluss gilt ein besonderer Dank Frau Professor Dr. N. Urbanetz und Herrn S. Walz als Geschäftsführer der Lindopharm für die Möglichkeit, parallel diese Dissertation zu erstellen und Aufgaben sowie Projekte in der pharmazeutischen Industrie zu leiten. Besonders möchte ich in diesem Zusammenhang die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit mit Frau V. Schlotmann und Herrn Dr. K. Ruepp hervorheben, aufgrund der es zu keinem Zeitpunkt zu Konflikten zwischen den beiden Tätigkeitsbereichen kam, herzlichen Dank hierfür.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- Aaltonen, J., Gordon, K.C., Strachan, C.J. and Rades, T., *Perspectives in the use of spectroscopy to characterise pharmaceutical solids*, International Journal of Pharmaceutics, 364 (2008), 159-169.
- Abdullah, E.C. and Geldart, D., *The use of bulk density measurements as flowability indicators*, Powder Technology, 102 (1999), 151-165.
- Adi, H., Larson, I., Chiou, H., Young, P., Traini, D. and Stewart, P., *Agglomerate strength and dispersion of salmeterol xinafoate from powder mixtures for inhalation*, Pharmaceutical Research, 23 (2006), 2556-2565.
- Adi, H., Larson, I. and Stewart, P.J., *Adhesion and redistribution of salmeterol xinafoate particles in sugar-based mixtures for inhalation*, International Journal of Pharmaceutics, 337 (2007), 229-238.
- Albers, A., Deters, L., Feldhusen, J., Leidich, E., Sauer, B., Wallaschek, J., Linke, H. und Poll, G., *Oberflächenkennwerte*, in: Konstruktionselemente des Maschinenbaus 1: Grundlagen der Berechnung und Gestaltung von Maschinenelementen, Springer, 7. Auflage, Berlin (2008), 55-80.
- Amidi, M., Pellikaan, H.C., de Boer, A.H., Crommelin, D.J.A., Hennink, W.E. and Jiskoot, W., *Preparation and physicochemical characterization of supercritically dried insulin-loaded microparticles for pulmonary delivery*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 68 (2008), 191-200.
- Anderson, P.J., *Delivery options and devices for aerosolized therapeutics*, Chest, 120 (2001), 89-93.
- Anderson, S.D., Brannan, J., Spring, J., Spalding, N., Rodwell, L.T., Chan, K., Gonda, I., Walsh, A. and Clark, A.R., *A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 156 (1997), 758-765.
- Armstrong, N.A., Reier, G.E. und Wadke, D.A., *Mannitol*, in: Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington (1994).
- Auer, M.E., Griesser, U.J. and Sawatzki, J., *Qualitative and quantitative study of polymorphic forms in drug formulations by near infrared FT-Raman spectroscopy*, Journal of Molecular Structure, 661 (2003), 307-317.
- Auterhoff, H., Knabe, J. und Höltje, H.-D., *Antiasthmatika*, in: Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 14. Auflage, Stuttgart (2008), 575-576.
- Barnes, R.J., Dhanoa, M.S. and Lister, S.J., *Standard Normal Variate Transformation and De-Trending of Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectra*, Applied Spectroscopy, 43 (1989), 772-777.

- Bathen, D. und Breitbach, M., *Porosität*, in: Adsorptionstechnik, Springer, 7. Auflage, Berlin (2008), 17-17.
- Bauer, K.H., Frömming, K. und Führer, K.-H., *Verfahren und Grundoperationen*, in: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 8. Auflage, Stuttgart (2006), 130-130.
- Berman, H.M., Jeffrey, G.A. and ROSENSTE.RD, *Crystal Structures of Alpha' and Beta Forms of D-Mannitol*, Acta Crystallographica Section B-Structural Crystallography and Crystal Chemistry, B 24 (1968), 442-442
- Braun, D.E., Maas, S.G., Zencirci, N., Langes, C., Urbanetz, N.A. and Griesser, U.J., *Simultaneous quantitative analysis of ternary mixtures of mannitol polymorphs by FT-Raman spectroscopy and multivariate calibration models*, International Journal of Pharmaceutics, (eingereicht 2009).
- Briggner, L.E., Buckton, G., Bystrom, K. and Darcy, P., *The Use of Isothermal Microcalorimetry in the Study of Changes in Crystallinity Induced During the Processing of Powders*, International Journal of Pharmaceutics, 105 (1994), 125-135.
- Buckton, G., Yonemochi, E., Hammond, J. and Moffat, A., *The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose*, International Journal of Pharmaceutics, 168 (1998), 231-241.
- Burger, A., *Morphologie*, in: Herzfeldt, C.-D. (Hrsg.), Grundlagen der Arzneiformenlehre: Galenik 2, Springer, Berlin (1999), 39-56.
- Burger, A., Henck, J.O., Hetz, S., Rollinger, J.M., Weissnicht, A.A. and Stottner, H., *Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 89 (2000), 457-468.
- Burger, A. und Wachter, H., *Lactose*, in: Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch, de Gruyter, 7. Auflage, Berlin (1993a), 827-827.
- Burger, A. und Wachter, H., *Mannitol*, in: Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch, de Gruyter, 7. Auflage, Berlin (1993b), 882-882.
- Byron, P.R., *Pulmonary targeting with aerosols*, Journal of Pharmacy Technology, 11 (1987), 42-56.
- Byron, P.R. and Patton, J.S., *Drug delivery via the respiratory tract*, Journal of Aerosol Medicine, (1994), 49-75.
- Cazzola, M., Donner, C.F. and Hanania, N.A., *One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*, Respiratory Medicine, 101 (2007), 1049-1065.
- Chan, L.W., Lim, L.T. and Heng, P.W.S., *Immobilization of fine particles on lactose carrier by precision coating and its effect on the performance of dry powder formulations*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 92 (2003), 975-984.

- Chew, N.Y.K. and Chan, H.K., *Influence of particle size, air flow, and inhaler device on the dispersion of mannitol powders as aerosols*, *Pharmaceutical Research*, 16 (1999), 1098-1103.
- Crompton, G.K., *Problems Patients Have Using Pressurized Aerosol Inhalers*, *European Journal of Respiratory Diseases*, 63 (1982), 101-104.
- Daniher, D.I. and Zhu, J., *Dry powder platform for pulmonary drug delivery*, *Particuology*, 6 (2008), 225-238.
- Danjo, K., Kinoshita, K., Kitagawa, K., Iida, K., Sunada, H. and Otsuka, A., *Effect of Particle-Shape on the Compaction and Flow Properties of Powders*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 37 (1989), 3070-3073.
- Dellamary, L.A., Tarara, T.E., Smith, D.J., Woelk, C.H., Adractas, A., Costello, M.L., Gill, H. and Weers, J.G., *Hollow porous particles in metered dose inhalers*, *Pharmaceutical Research*, 17 (2000), 168-174.
- Denk, R., *Produktberührende Oberflächen*, in: Maas, A., Peither, B. und Peither, T. (Hrsg.), *GMP-Berater*, Maas & Peither AG - GMP-Verlag, Loseblattsammlung inkl. Aktualisierungs- und Ergänzungslieferung 1-16, Schopfheim (2008), 575-576.
- Derjaguin, B.V., Muller, V.M. and Toporov, Y.P., *Effect of Contact Deformations on Adhesion of Particles*, *Journal of Colloid and Interface Science*, 53 (1975), 314-326.
- Deutsches Institut für Normung, *DIN 66133: Bestimmung der Porenvolumenverteilung und der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Quecksilberintrusion (1993-06)*, Beuth, Berlin (1993).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN 1306:1984-06: Dichte; Begriffe, Angaben (1984-06)*, Beuth, Berlin (1994).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN 66134: Bestimmung der Porengrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche mesoporöser Feststoffe durch Stickstoffsorption Verfahren nach Barrett, Joyner und Halenda (BJH)*, Beuth, Berlin (1998a).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN EN ISO 4287: Geometrische Produktspezifikationen (GPS) Oberflächenbeschaffenheit: Tastschnittverfahren Benennungen, Definitionen und Kenngrößen der Oberflächenbeschaffenheit (EN ISO 4287:1998)*, Beuth, Berlin (1998b).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN 66135-1 bis DIN 66135-4: Partikelmesstechnik Mikroporenanalyse mittels Gasadsorption*, Beuth, Berlin (2001).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN EN ISO 14577-1: Metallische Werkstoffe, Instrumentierte Eindringprüfung zur Bestimmung der Härte und anderer Werkstoffparameter Teil 1: Prüfverfahren (ISO 14577-1:2002)*, Beuth, Berlin (2003a).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN ISO 9277: Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Gasadsorption nach dem BET-Verfahren (ISO 9277:1995)*, Beuth, Berlin (2003b).

- Deutsches Institut für Normung, *DIN 51005: Thermische Analyse (TA) - Begriffe (2005-08)*, Beuth, Berlin (2005).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN EN ISO 6506-1: Metallische Werkstoffe – Härteprüfung nach Brinell – Teil 1: Prüfverfahren (ISO 6506-1:2005)*, Beuth, Berlin (2006a).
- Deutsches Institut für Normung, *DIN EN ISO 6507-1: Metallische Werkstoffe - Härteprüfung nach Vickers - Teil 1: Prüfverfahren (ISO 6507-1:2005)*, Beuth, Berlin (2006b).
- Dickhoff, B.H.J., de Boer, A.H., Lambregts, D. and Frijlink, H.W., *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.
- Doerner, M.F. and Nix, W.D., *A method for interpreting the data from depth-sensing indentation instruments*, Journal of Materials Research, (1986), 601-609.
- Dolovich, M., *Lung Dose, Distribution, and Clinical-Response to Therapeutic Aerosols*, Aerosol Science and Technology, 18 (1993), 230-240.
- Duerden, M. and Price, D., *Training issues in the use of inhalers*, Disease Management & Health Outcomes, 9 (2001), 75-87.
- Dullien, F.A.L. and Dhawan, G.K., *Characterization of Pore Structure by A Combination of Quantitative Photomicrography and Mercury Porosimetry*, Journal of Colloid and Interface Science, 47 (1974), 337-349.
- Dullien, F.A.L. and Dhawan, G.K., *Bivariate Pore-Size Distributions of Some Sandstones*, Journal of Colloid and Interface Science, 52 (1975), 129-135.
- Edwards, D.A., Hanes, J., Caponetti, G., Hrkach, J., BenJebria, A., Eskew, M.L., Mintzes, J., Deaver, D., Lotan, N. and Langer, R., *Large porous particles for pulmonary drug delivery*, Science, 276 (1997), 1868-1871.
- Eichler, J., *Elektrische Polarisierung*, in: Physik Grundlagen für das Ingenieurstudium, kurz und prägnant, Vieweg und Teubner, 3. Auflage, Wiesbaden (2007), 148-149.
- El-Sabawi, D., Edge, S., Price, R. and Young, P.M., *Continued investigation into the influence of loaded dose on the performance of dry powder inhalers: Surface smoothing effects*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 32 (2006a), 1135-1138.
- El-Sabawi, D., Price, R., Edge, S. and Young, P.M., *Novel temperature controlled surface dissolution of excipient particles for carrier based dry powder inhaler formulations*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 32 (2006b), 243-251.
- Elversson, J. and Millqvist-Fureby, A., *Particle size and density in spray drying - Effects of carbohydrate properties*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 94 (2005), 2049-2060.
- Elversson, J., Millqvist-Fureby, A., Alderborn, G. and Elofsson, U., *Droplet and particle size relationship and shell thickness of inhalable lactose particles during spray drying*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 92 (2003), 900-910.

- F**errari, F., Cocconi, D., Bettini, R., Giordano, F., Santi, P., Tobbyn, M., Price, R., Young, P., Caramella, C. and Colombo, P., *The surface roughness of lactose particles can be modulated by wet-smoothing using a high-shear mixer*, Aaps Pharmscitech, 5 (2004).
- Figura, L.O., *The Physical Modification of Lactose and Its Thermoanalytical Identification*, Thermochemica Acta, 222 (1993), 187-194.
- Figura, L. O., *Lebensmittelphysik: Physikalische Kenngrößen - Messung und Anwendung*, Springer, 4. Auflage, Berlin (2004), 6-7.
- Findlay, W.P. and Bugay, D.E., *Utilization of Fourier transform Raman spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 16 (1998), 921-930.
- Fronczek, F.R., Kamel, H.N. and Slattery, M., *Three polymorphs (alpha, beta and delta) of D-mannitol at 100 K*, Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications, 59 (2003), O567-O570.
- Fuller, K.N.G. and Tabor, D., *Effect of Surface-Roughness on Adhesion of Elastic Solids*, Proceedings of the Royal Society of London Series A-Mathematical Physical and Engineering Sciences, 345 (1975), 327-342.
- G**eladi, P., Macdougall, D. and Martens, H., *Linearization and Scatter-Correction for Near-Infrared Reflectance Spectra of Meat*, Applied Spectroscopy, 39 (1985), 491-500.
- Glover, W., Chan, H.K., Eberl, S., Daviskas, E. and Anderson, S., *Lung deposition of mannitol powder aerosol in healthy subjects*, Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung, 19 (2006), 522-532.
- Gobrecht, J. und Rumpler, E., *Festigkeit und Festigkeitslehre*, in: Werkstofftechnik- Metalle, Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2. Auflage, München (2006), 31-34.
- Gombas, A., Antal, I., Szabo-Revesz, P., Marton, S. and Eros, I., *Quantitative determination of crystallinity of alpha-lactose monohydrate by Near Infrared Spectroscopy (NIRS)*, International Journal of Pharmaceutics, 256 (2003), 25-32.
- Grey, R.O. and Beddow, J.K., *On Hausner Ratio and Its Relationship to Some Properties of Metal Powders*, Powder Technology, 2 (1969), 323-323.
- Guchardi, R., Frei, M., John, E. and Kaerger, J.S., *Influence of fine lactose and magnesium stearate on low dose dry powder inhaler formulations*, International Journal of Pharmaceutics, 348 (2008), 10-17.
- H**ales, T.C., *A proof of the Kepler conjecture*, Annals of Mathematics, 162 (2005), 1065-1185.
- Hanania, N.A., *Targeting airway inflammation in asthma - Current and future therapies*, Chest, 133 (2008), 989-998.
- Hanania, N.A., Wittman, R., Kesten, S. and Chapman, K.R., *Medical Personnels Knowledge of and Ability to Use Inhaling Devices - Metered-Dose Inhalers, Spacing Chambers, and Breath-Actuated Dry Powder Inhalers*, Chest, 105 (1994), 111-116.

- Hancock, B.C. and Zografi, G., *Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 86 (1997), 1-12.
- Hänsel, R., Ax, W. und Hölzl, J., *Kohlenhydrate*, in: Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie, Springer, Berlin (1996), 25-25.
- Harjunen, P., Lankinen, T., Salonen, H., Lehto, V.P. and Jarvinen, K., *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.
- Heine, B., *Rasterelektronenmikroskop*, in: Werkstoffprüfung: Ermittlung von Werkstoffeigenschaften, Hanser, München (2003), 88-90.
- Heiss, R. and Eichner, K., *Haltbarmachen von Lebensmitteln: Chemische, physikalische und mikrobiologische Grundlagen der Qualitätserhaltung*, Springer, 4. Auflage, Berlin (2001), 34-36.
- Hersey, J.A., *Ordered Mixing - New Concept in Powder Mixing Practice*, Powder Technology, 11 (1975), 41-44.
- Hertz, H., *Über die Berührung fester elastischer Körper*, Journal für reine und angewandte Mathematik, 92 (1881), 156-171.
- Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C.F. and Stahlhofen, W., *Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15  $\mu\text{m}$* , Journal of Aerosol Science, 17 (2009), 811-825.
- Hickey, A.J. and Concessio, N.M., *Chaos in rotating lactose powder beds*, Particulate Science and Technology, 14 (1996), 15-25.
- Hirst, P.H., Pitcairn, G.R., Weers, J.G., Tarara, T.E., Clark, A.R., Dellamary, L.A., Hall, G., Shorr, J. and Newman, S.P., *In vivo lung deposition of hollow porous particles from a pressurized metered dose inhaler*, Pharmaceutical Research, 19 (2002), 258-264.
- Hogan, S.E. and Buckton, G., *The quantification of small degrees of disorder in lactose using solution calorimetry*, International Journal of Pharmaceutics, 207 (2000), 57-64.
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K. and Leuenberger, H., *Evaluation of flow properties of dry powder inhalation of salbutamol sulfate with lactose carrier*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 49 (2001), 1326-1330.
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K. and Leuenberger, H., *Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 51 (2003a), 1-5.
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K. and Luenberger, H., *Effect of surface covering of lactose carrier particles on dry powder inhalation properties of salbutamol sulfate*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 51 (2003b), 1455-1457.
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K. and Luenberger, H., *Influence of storage humidity on the in vitro inhalation properties of salbutamol sulfate dry powder with surface covered lactose carrier*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 52 (2004a), 444-446.

- Iida, K., Inagaki, Y., Todo, H., Okamoto, H., Danjo, K. and Luenberger, H., *Effects of surface processing of lactose carrier particles on dry powder inhalation properties of salbutamol sulfate*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 52 (2004b), 938-942.
- Iida, K., Otsuka, A., Danjo, K. and Sunada, H., *Measurement of the Adhesive Force Between Particles and A Substrate by Means of the Impact Separation Method - Effect of the Surface-Roughness and Type of Material of the Substrate*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 41 (1993), 1621-1625.
- Iida, K., Todo, H., Okamoto, H., Danjo, K. and Leuenberger, H., *Preparation of dry powder inhalation with lactose carrier particles surface-coated using a Wurster fluidized bed*, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 53 (2005), 431-434.
- International Conference on Harmonization, *Q2B: Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology*, (1996).
- Iqbal, T. and Fitzpatrick, J.J., *Effect of storage conditions on the wall friction characteristics of three food powders*, Journal of Food Engineering, 72 (2006), 273-280.
- Irgartinger, M., Camuglia, V., Damm, M., Goede, J. and Frijlink, H.W., *Pulmonary delivery of therapeutic peptides via dry powder inhalation: effects of micronisation and manufacturing*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58 (2004), 7-14.
- Islam, N., Stewart, P., Larson, I. and Hartley, P., *Effect of carrier size on the dispersion of salmeterol xinafoate from interactive mixtures*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 93 (2004a), 1030-1038.
- Islam, N., Stewart, P., Larson, I. and Hartley, P., *Lactose surface modification by decantation: Are drug-fine lactose ratios the key to better dispersion of salmeterol xinafoate from lactose-interactive mixtures?*, Pharmaceutical Research, 21 (2004b), 492-499.
- Islam, N., Stewart, P., Larson, I. and Hartley, P., *Surface roughness contribution to the adhesion force distribution of salmeterol xinafoate on lactose carriers by atomic force microscopy*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 94 (2005), 1500-1511.
- Jenike, A.W., *Storage and Flow of Solids*, Utah Engineering Experimental Station Bulletin, 123 (1964).
- Jenkins, R. and Snyder, R., *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, Wiley, NewYork (1998).
- Johnson, K.A., *Preparation of peptide and protein powders for inhalation*, Advanced Drug Delivery Reviews, 26 (1997), 3-15.
- Johnson, K.L., Kendall, K. and Roberts, A.D., *Surface Energy and Contact of Elastic Solids*, Proceedings of the Royal Society of London Series A-Mathematical and Physical Sciences, 324 (1971), 301-313.

- Kachrimanis, K., Braun, D.E. and Griesser, U.J., *Quantitative analysis of paracetamol polymorphs in powder mixtures by FT-Raman spectroscopy and PLS regression*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 43 (2007), 407-412.
- Keller, M., *Innovations and perspectives of metered dose inhalers in pulmonary drug delivery*, International Journal of Pharmaceutics, 186 (1999), 81-90.
- Kennard, R.W. and Stone, L.A., *Computer Aided Design of Experiments*, Technometrics, 11 (1969), 137-148.
- Kollenberg, W., *Härte*, in: Technische Keramik: Grundlagen, Werkstoffe und Verfahrenstechnik, Vulkan,(2008), 68-86.
- Kommission der europäischen Gemeinschaften, *Richtlinie 2000/51/EG zur Änderung der Richtlinie 95/31/EG zur Festlegung spezifischer Reinheitskriterien für Süßungsmittel, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen*, (2000).
- Kuschinsky, G., Lüllmann, H. und Mohr, K., *Sympathisches System*, in: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Springer, 13. Auflage, Berlin (1999), 95-102.
- Labiris, N.R. and Dolovich, M.B., *Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications*, British Journal of Clinical Pharmacology, 56 (2003a), 588-599.
- Labiris, N.R. and Dolovich, M.B., *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 (2003b), 600-612.
- Larhrib, H., Martin, G.P., Marriott, C. and Prime, D., *The influence of carrier and drug morphology on drug delivery from dry powder formulations*, International Journal of Pharmaceutics, 257 (2003a), 283-296.
- Larhrib, H., Martin, G.P., Prime, D. and Marriott, C., *Characterisation and deposition studies of engineered lactose crystals with potential for use as a carrier for aerosolised salbutamol sulfate from dry powder inhalers*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 19 (2003b), 211-221.
- Lehto, V.P., Tenho, M., Vaha-Heikkilä, K., Harjunen, P., Paallysaho, M., Valissaari, J., Niemela, P. and Jarvinen, K., *The comparison of seven different methods to quantify the amorphous content of spray dried lactose*, Powder Technology, 167 (2006), 85-93.
- Lerk, C.F., Andreae, A.C., Deboer, A.H., Dehoog, P., Kussendrager, K. and Vanleverink, J., *Alterations of Alpha-Lactose During Differential Scanning Calorimetry*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 73 (1984a), 856-857.
- Lerk, C.F., Andreae, A.C., Deboer, A.H., Dehoog, P., Kussendrager, K. and Vanleverink, J., *Transitions of Lactoses by Mechanical and Thermal-Treatment*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 73 (1984b), 857-859.
- Leuppi, J.D., Brannan, J.D. and Anderson, S.D., *Bronchial provocation tests: The rationale for using inhaled mannitol as a test for airway hyperresponsiveness*, Swiss Medical Weekly, 132 (2002), 151-158.

- Loubet, J.L., Georges, J.M., Marchesini, O. and Meille, G., *Vickers Indentation Curves of Magnesium-Oxide (Mgo)*, Journal of Tribology-Transactions of the Asme, 106 (1984), 43-48.
- Louey, M.D., Razia, S. and Stewart, P.J., *Influence of physico-chemical carrier properties on the in vitro aerosol deposition from interactive mixtures*, International Journal of Pharmaceutics, 252 (2003), 87-98.
- Louey, M.D. and Stewart, P.J., *Particle interactions involved in aerosol dispersion of ternary interactive mixtures*, Pharmaceutical Research, 19 (2002), 1524-1531.
- M**arple, V.A., Roberts, D.L., Romay, F.J., Miller, N.C., Truman, K.G., Holroyd, M.J., Mitchell, J.P. and Hochrainer, D., *Next generation pharmaceutical impactor (A new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design*, Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung, 16 (2003), 283-299.
- Martens, H. und Naes, T., *Multivariate Calibration*, in: Taschenbuch der Verfahrenstechnik, Wiley, 3. Auflage, Chichester (2007), 94-94.
- McGoverin, C.M., Ho, L.C.H., Zeitler, J.A., Strachan, C.J., Gordon, K.C. and Rades, T., *Quantification of binary polymorphic mixtures of ranitidine hydrochloride using NIR spectroscopy*, Vibrational Spectroscopy, 41 (2006), 225-231.
- Miller-Larsson, A. and Selroos, O., *Advances in asthma and COPD treatment: Combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta(2)-agonists*, Current Pharmaceutical Design, 12 (2006), 3261-3279.
- Mitchell, J.P. and Nagel, M.W., *Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: Their uses and limitations*, Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung, 16 (2003), 341-+.
- Mitchell, J.P., Nagel, M.W., Nichols, S. and Nerbrink, O., *Laser diffractometry as a technique for the rapid assessment of aerosol particle size from inhalers*, Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung, 19 (2006), 409-433.
- Mullins, M.E., Michaels, L.P., Menon, V., Locke, B. and Ranade, M.B., *Effect of Geometry on Particle Adhesion*, Aerosol Science and Technology, 17 (1992), 105-118.
- N**aini, V., Byron, P.R. and Phillips, E.M., *Physicochemical stability of crystalline sugars and their spray-dried forms: Dependence upon relative humidity and suitability for use in powder inhalers*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 24 (1998), 895-909.
- Newman, S.P., *Dry powder inhalers for optimal drug delivery*, Expert Opinion on Biological Therapy, 4 (2004), 23-33.
- Nunes, C., Suryanarayanan, R., Botez, C.E. and Stephens, P.W., *Characterization and crystal structure of D-mannitol hemihydrate*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 93 (2004), 2800-2809.
- O**liver, W.C. and Pharr, G.M., *An Improved Technique for Determining Hardness and Elastic-Modulus Using Load and Displacement Sensing Indentation Experiments*, Journal of Materials Research, 7 (1992), 1564-1583.

- Ph.Eur., *Bestimmung der Dichte von Feststoffen mit Hilfe von Pyknometern*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, Stuttgart (2005a), 319-320.
- Ph.Eur., *Dichte von Feststoffen*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, Stuttgart (2005b), 80-81.
- Ph.Eur., *Fließverhalten*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, Stuttgart (2005c), 301-302.
- Ph.Eur., *Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, 2. Nachtrag, Stuttgart (2005d), 4107-4110.
- Ph.Eur., *Lactose-Monohydrat*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, Stuttgart (2005e), 2558-2559.
- Ph.Eur., *Mannitol*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, Stuttgart (2005f), 2688-2689.
- Ph.Eur., *Salbutamolsulfat*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, Stuttgart (2005g), 3285-3287.
- Ph.Eur., *Schütt- und Stampfvolumen*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, Stuttgart (2005h), 301-301.
- Ph.Eur., *Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, 1. Nachtrag, Stuttgart (2005i), 3737-3750.
- Ph.Eur., *Zubereitungen zur Inhalation: Inhalanda*, in: Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, 5. Ausgabe, 1. Nachtrag, Stuttgart (2005j), 3790-3795.
- Pharr, G.M., Oliver, W.C. and Brotzen, F.R., *On the Generality of the Relationship Among Contact Stiffness, Contact Area, and Elastic-Modulus During Indentation*, Journal of Materials Research, 7 (1992), 613-617.
- Pilpel, N., *Some Effects of Moisture on Flow and Cohesiveness of Powders*, Manufacturing Chemist, 41 (1970), 19-22.
- Podczek, F., *The influence of particle size distribution and surface roughness of carrier particles on the in vitro properties of dry powder inhalations*, Aerosol Science and Technology, 31 (1999), 301-321.
- Podczek, F., Newton, J.M. and James, M.B., *The influence of chemical structure on the friction properties between particles and compacted powder surfaces*, Journal of Materials Science, 31 (1996), 2213-2219.
- Pöllänen, K., Häkkinen, A., Huhtanen, M., Reinikainen, S.-P., Karjalainen, M., Rantanen, J., Louhi-Kultanen, M. and Nyström, L., *DRIFT-IR for quantitative characterization of polymorphic composition of sulfathiazole*, Analytica Chimica Acta, 544 (2005), 108-117.
- Price, R. and Young, P.M., *Visualization of the crystallization of lactose from the amorphous state*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 93 (2004), 155-164.

- Prime, D., Atkins, P.J., Slater, A. and Sumbly, B., *Review of dry powder inhalers*, Advanced Drug Delivery Reviews, 26 (1997), 51-58.
- R**abinovich, Y.I., Adler, J.J., Ata, A., Singh, R.K. and Moudgil, B.M., *Adhesion between nanoscale rough surfaces - I. Role of asperity geometry*, Journal of Colloid and Interface Science, 232 (2000), 10-16.
- Raman, C.V. and Krishnan, K.S., *A new type of secondary radiation (Reprinted from Nature, vol 121, pg 501-502, 1928)*, Current Science, 74 (1998), 381-381.
- Reichenbächer, M. und Popp, J., *Finger-print-Bereich*, in: Strukturanalytik organischer und anorganischer Verbindungen, Springer, Berlin (2007), 84-85.
- Ritschel, W.A. und Bauer-Brandl, A., *Schüttvolumen, Schüttdichte, Stampfvolumen, Stampfdichte*, in: Die Tablette, Editio Cantor, 2. Auflage, Aulendorf (2002), 353-356.
- Ritter, H.L. and Drake, L.C., *Pore-Size Distribution in Porous Materials .I. Pressure Porosimeter and Determination of Complete Macropore-Size Distributions*, Industrial and Engineering Chemistry-Analytical Edition, 17 (1945), 782-786.
- Roberts, S.N.C., Williams, A.C., Grimsey, I.M. and Booth, S.W., *Quantitative analysis of mannitol polymorphs. FT-Raman spectroscopy*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 28 (2002a), 1135-1147.
- Roberts, S.N.C., Williams, A.C., Grimsey, I.M. and Booth, S.W., *Quantitative analysis of mannitol polymorphs. X-ray powder diffractometry - exploring preferred orientation effects*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 28 (2002b), 1149-1159.
- Rumpf, H., *Die Wissenschaft des Agglomerierens*, Chemie Ingenieur Technik, 46 (1974), 1-11.
- S**achs, L., *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*, Springer, Berlin (2003), 482-483.
- Saint-Lorant, G., Leterme, P., Gayot, A. and Flament, M.P., *Influence of carrier on the performance of dry powder inhalers*, International Journal of Pharmaceutics, 334 (2007), 85-91.
- Schmidt, P.C. and Weything, K., *Pulverinhalate aus der Nähe betrachtet*, Deutsche Apotheker Zeitung, 145 (2005), 68-75.
- Schubert, H., *Grundlagen des Agglomerierens*, Chemie Ingenieur Technik, 51 (1974), 266-277.
- Schulze, D., *Zur Fließfähigkeit von Schüttgütern - Definition und Meßverfahren*, Chemie Ingenieur Technik, 67 (1995), 60-68.
- Schulze, D., *Grundlagen - Haftkräfte*, in: Pulver und Schüttgüter, Springer, 2. Auflage, Berlin (2009), 24-34.
- Schwister, K., *Haftkräfte*, in: Taschenbuch der Verfahrenstechnik, Hanser, 3. Auflage, München (2007), 94-94.

- Shoyele, S.A. and Slowey, A., *Prospects of formulating proteins/peptides as aerosols for pulmonary drug delivery*, International Journal of Pharmaceutics, 314 (2006), 1-8.
- Smaldone, G.C., *Physiological and pathological considerations for aerosol deposition: Expiration and models of deposition*, Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung, 13 (2000), 387-391.
- Sneddon, I.N., *The relation between load and penetration in the axisymmetric boussinesq problem for a punch of arbitrary profile*, International Journal of Engineering Science, 3 (1965), 47-57.
- Soetaert, W., Vanhooren, P.T. und Vandamme, E.J., *The production of mannitol by fermentation*, in: Bucke, C. (Hrsg.), *Methods in biotechnology*, Humana Press, 10. Ausgabe, Totowa New Jersey (1999), 261-275.
- Stahlhofen, W., Gebhart, J. and Heyder, J., *Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract*, American Industrial Hygiene Association Journal, 41 (1980), 385-398.
- Steckel, H. and Bolzen, N., *Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations*, International Journal of Pharmaceutics, 270 (2004), 297-306.
- Steckel, H. and Bolzen, N., *Calorimetric study on amorphous lactose during and after recrystallization at different relative humidity*, Pharmazeutische Industrie, 67 (2005), 709-712.
- Steckel, H., Markefka, P., teWierik, H. and Kammelar, R., *Effect of milling and sieving on functionality of dry powder inhalation products*, International Journal of Pharmaceutics, 309 (2006), 51-59.
- Steckel, H., *Inhalationspulver - Neuere Entwicklungen bei Pulverinhalatoren*, Pharmazeutische Zeitung PZ Prisma, 10 (2003), 145-157.
- Stiess, M. und Ripperger, S., *Partikelmesstechnik*, in: *Mechanische Verfahrenstechnik - Partikeltechnologie 1*, Springer, Berlin (2008), 161-257.
- Tabor, D., *Surface Forces and Surface Interactions*, Journal of Colloid and Interface Science, 58 (1977), 2-13.
- Tee, S.K., Marriott, C., Zeng, X.M. and Martin, G.P., *The use of different sugars as fine and coarse carriers for aerosolised salbutamol sulphate*, International Journal of Pharmaceutics, 208 (2000), 111-123.
- Teunou, E. and Fitzpatrick, J.J., *Effect of relative humidity and temperature on food powder flowability*, Journal of Food Engineering, 42 (1999), 109-116.
- Tomas, J. and Schubert, H., *About Modeling of the Strength and the Flow Properties of Moist and Soluble Mineral Bulk Materials .1. Bulk Materials with Liquid Bridges Bonding*, Chemische Technik, 34 (1982), 130-134.
- Töpel, A., *Lactose*, in: *Chemie und Physik der Milch: Naturstoff- Rohstoff- Lebensmittel*, Behr's, 3. Auflage, Hamburg (2004), 94-94.

- Tscheuschner, H.-D., *Partikelgrößenverteilung*, in: Grundzüge der Lebensmitteltechnik, Behr's, 3. Auflage, Hamburg (2004), 120-125.
- Urbanetz, N.A., *Physikalische Einflüsse steuern die pulmonale Deposition*, Pharmazeutische Zeitung, 151 (2006), 16-23.
- Urbanetz, N.A. und Vrede, Y., *Does Sample Preparation Determine BET Surface Measurements*, in: Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Pharmaceutical Technology, Nuremberg 15 – 18 March 2004,(2004), 139-140.
- Vehring, R., *Pharmaceutical particle engineering via spray drying*, Pharmaceutical Research, 25 (2008), 999-1022.
- Virchow, J.C., Crompton, G.K., Dal Negro, R., Pedersen, S., Magnan, A., Seidenbergf, J. and Barnes, P.J., *Importance of inhaler devices in the management of airway disease*, Respiratory Medicine, 102 (2008), 10-19.
- Waschek, A., *Gasadsorption und Oberflächenmeßtechnik*, Labor Praxis, 10 (1992).
- Washburn, E.W., *Note on a Method of Determining the Distribution of Pore Sizes in a Porous Material*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 7 (1921), 115-116.
- Weiner, J.R., Toy, E.L., Sacco, P. and Duh, M.S., *Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature*, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 9 (2008), 751-766.
- Wetzig, K., *Elektronenstrahlerzeuger*, in: Günzler, H. (Hrsg.), Analytiker-Taschenbuch 21, Springer, 1. Auflage, Berlin (2000), 78-80.
- Wold, S., *Cross-Validatory Estimation of Number of Components in Factor and Principal Components Models*, Technometrics, 20 (1978), 397-405.
- Wold, S., Antti, H., Lindgren, F. and Ohman, J., *Orthogonal signal correction of near-infrared spectra*, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 44 (1998), 175-185.
- Wolff, R.K. and Niven, R.W., *Generation of Aerosolized Drugs*, Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung, 7 (1994), 89-106.
- Young, P.M., Cocconi, D., Colombo, P., Bettini, R., Price, R., Steele, D.F. and Tobyn, M.J., *Characterization of a surface modified dry powder inhalation carrier prepared by "particle smoothing"*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 54 (2002), 1339-1344.
- Yu, L., Milton, N., Groleau, E.G., Mishra, D.S. and Vansickle, R.E., *Existence of a mannitol hydrate during freeze-drying and practical implications*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 88 (1999), 196-198.
- Zanen, P., Vanspiegel, P.I., Vanderkolk, H., Tushuizen, E. and Enthoven, R., *The Effect of the Inhalation Flow on the Performance of A Dry Powder Inhalation System*, International Journal of Pharmaceutics, 81 (1992), 199-203.

- Zeng, X.M., Martin, G.P., Marriott, C. and Pritchard, J., *The effects of carrier size and morphology on the dispersion of salbutamol sulphate after aerosolization at different flow rates*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52 (2000a), 1211-1221.
- Zeng, X.M., Martin, G.P., Marriott, C. and Pritchard, J., *The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers*, *International Journal of Pharmaceutics*, 200 (2000b), 93-106.
- Zeng, X.M., Martin, G.P., Marriott, C. and Pritchard, J., *The influence of crystallization conditions on the morphology of lactose intended for use as a carrier for dry powder aerosols*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52 (2000c), 633-643.
- Zeng, X.M., Martin, G.P., Marriott, C. and Pritchard, J., *Lactose as a carrier in dry powder formulations: The influence of surface characteristics on drug delivery*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90 (2001a), 1424-1434.
- Zeng, X.M., Martin, G.P., Marriott, C. and Pritchard, J., *The use of lactose recrystallised from carbopol gels as a carrier for aerosolised salbutamol sulphate*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 51 (2001b), 55-62.
- Zeng, X.M., Martin, G.P., Tee, S.K., bu Ghoush, A. and Marriott, C., *Effects of particle size and adding sequence of fine lactose on the deposition of salbutamol sulphate from a dry powder formulation*, *International Journal of Pharmaceutics*, 182 (1999), 133-144.
- Zeng, X.M., Martin, G.P., Tee, S.K. and Marriott, C., *The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulphate in an air stream in vitro*, *International Journal of Pharmaceutics*, 176 (1998), 99-110.
- Zimon, A. D., *Adhesion of Dust and Powder*, Consultants Bureau, 2. Auflage, New York (1992).
- Zugner, S., Marquardt, K. and Zimmermann, I., *Influence of nanomechanical crystal properties on the comminution process of particulate solids in spiral jet mills*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 62 (2006), 194-201.