

Adhäsionskräfte in interaktiven Mischungen für Pulverinhalatoren

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Maik Lohrmann
aus Bremen

Düsseldorf 2005

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

Referent: Prof. Dr. B.C. Lippold

1. Korreferent: Prof. Dr. H. Weber

2. Korreferent: Dr. N. A. Urbanetz, Juniorprofessorin

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2005

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. B. C. Lippold. Ihm danke ich für die Möglichkeit dieses interessante Thema zu bearbeiten, seine Diskussionsbereitschaft und die Flexibilität bei der Korrektur der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. N. A. Urbanetz für die sehr gute Betreuung vor Ort. Die ausführlichen Diskussionen haben zur Klärung vieler Fragen und das persönliche Arbeitsklima zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. H. Weber danke ich für die spontane Übernahme des Korreferats.

Prof. P. York, University of Bradford, gab mir die Möglichkeit an seinem Lehrstuhl IGC-Messungen durchzuführen. Für die Betreuung vor Ort gilt ein besonderer Dank Dr. Ian Grimsey.

Der Krüss AG, Hamburg danke ich für die sehr gute Kooperation und die Entwicklung der Software für die Zugspannungsmessungen.

Die rasterkraftmikroskopischen Messungen durfte ich am Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. J. Butt durchführen. Hier möchte ich mich vor allem bei Michael Kappl für seine große Unterstützung und die Beantwortung zahlreicher Fragen bedanken.

Der Zentralwerkstatt Chemie/Pharmazie der Heinrich-Heine Universität danke ich für die große Geduld und die hilfreichen Vorschläge bei diversen Sonderanfertigungen.

Ein besonderer Dank gilt Yvonne Vrede für die große Unterstützung bei der Durchführung der NGI-Messungen, Karin Matthée für die Anfertigung der DSC-Messungen und Annemarie Schmitz für die Durchführung der unzähligen HPLC-Messungen.

Abschließend möchte ich mich noch bei allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie für die sehr gute Zusammenarbeit und die gute Stimmung am Institut bedanken. Dies und die gemeinsamen Unternehmungen und Kongressfahrten haben dazu beigetragen, dass ich die Promotionszeit in guter Erinnerung behalten werde.

INHALTSVERZEICHNIS

A	EINLEITUNG	1
B	EINFÜHRUNG	4
1.	Inhalative Therapie	4
1.1	Partikelabscheidung im Respirationstrakt	4
1.2	Pulmonale Applikation	6
1.2.1	Vernebler	6
1.2.2	Dosieraerosole	7
1.2.3	Pulverinhalatoren	8
2.	Interpartikuläre Wechselwirkungen	11
2.1	Van-der-Waals Wechselwirkungen	12
2.2	Elektrostatische Wechselwirkungen	14
2.3	Wasserstoffbrückenbindungen durch Adsorptionsschichten	16
2.4	Kapillarkräfte	17
2.5	Abhängigkeit der Haftkräfte von verschiedenen Parametern	19
2.6	Reibungskräfte	24
3.	Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen	26
4.	Oberflächenenergie	29
4.1	Theorie	29
4.2	Berechnung der Adhäsionskraft aus Oberflächenenergien	30
5.	Zielsetzung	33
C	MATERIAL UND METHODEN	35
1.	Materialien	35
1.1	Trägermaterialien	35
1.1.1	α-Laktose-Monohydrat	35
1.1.2	Mannitol	36
1.2	Arzneistoffe	37
2.	Charakterisierung der Materialien	39
2.1	Partikelgröße, -form und -oberfläche	39

2.1.1	Laserbeugung	39
2.1.2	Rasterelektronenmikroskop.....	40
2.1.3	Gasadsorption	40
2.2	Wasserdampfsorption	41
2.3	Thermisches Verhalten	42
2.4	Fließverhalten	44
2.4.1	Fließwinkel	44
2.4.2	Aeroflow	45
2.4.3	Ringscherzelle.....	46
3.	Messung interpartikulärer Wechselwirkungen	50
3.1	Zugspannungsmessungen.....	50
3.2	Rasterkraftmikroskopie	52
4.	Bestimmung der Oberflächenenergie.....	57
4.1	Inverse Gas Chromatographie.....	57
4.2	Kontaktwinkelmessungen	62
5.	Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung	65
D	UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	68
1.	Trägermaterialien und ihre Charakterisierung	68
1.1	Partikelgröße, -form und -oberfläche	68
1.1.1	Partikelgröße	68
1.1.2	Partikelform	70
1.1.3	Partikeloberfläche.....	72
1.2	Wasserdampfsorption	74
1.3	Thermisches Verhalten	81
1.4	Fließverhalten	88
1.4.1	Fließwinkel	88
1.4.2	Aeroflow	89
1.4.3	Ringscherzelle.....	91
1.4.4	Zusammenfassung und Bewertung.....	94
2.	Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen	96
2.1	Zugspannungsmessungen.....	96

2.1.1	Aufbau der Messungen	96
2.1.2	Auswahl des Probenkörpers	97
2.1.3	Auswahl der Messgeschwindigkeit.....	99
2.1.4	Auswahl der Beschichtung	101
2.1.5	Messungen an losen Pulverbetten	103
2.1.6	Messungen an fixierten Pulverschichten	105
2.1.7	Einfluss der relativen Feuchte	106
2.1.8	Zusammenfassung und Bewertung	107
2.1.9	Theoretische Betrachtung	108
2.2	Rasterkraftmikroskopie	111
2.2.1	Abhängigkeit der Messwerte von der Andruckkraft	111
2.2.2	Vergleich von Laktose und Mannitol.....	112
2.2.2.1	Einfluss der chemischen Identität	112
2.2.2.2	Einfluss der Oberflächenrauigkeit.....	117
2.2.2.3	Messung des realen Systems.....	122
2.2.2.4	Einfluss der relativen Luftfeuchte.....	124
2.2.2.5	Zusammenfassung und Bewertung	129
3.	Bestimmung der Oberflächenenergie.....	132
3.1	Inverse Gaschromatographie.....	132
3.2	Kontaktwinkelmessungen	135
3.3	Zusammenfassung und Bewertung	135
4.	Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung	137
4.1	Mischungen und Mischungsgüte.....	137
4.2	Bestimmung der abgemessenen Dosis	140
4.3	Bestimmung der abgegebenen Dosis	142
4.4	Bestimmung des Feinanteils	143
4.5	Feinanteil in Abhängigkeit von der Oberflächenrauigkeit	148
4.6	Feinanteil nach Zugabe von mikronisiertem Trägermaterial	149
4.7	Feinanteil in Abhängigkeit von der Luftfeuchte	151
4.8	Zusammenfassung und Bewertung	152
4.9	Vergleich mit anderen Messmethoden.....	154

E	EXPERIMENTELLER TEIL.....	159
1.	Materialien.....	159
1.1	Trägermaterialien.....	159
1.1.1	α-Laktose-Monohydrat.....	159
1.1.2	Mannitol.....	159
1.2	Arzneistoffe.....	160
1.3	Vorbehandlung der Materialien.....	160
1.3.1	Luftstrahlmahlung.....	160
2.	Charakterisierung der Materialien.....	161
2.1	Laserbeugung.....	161
2.2	Rasterelektronenmikroskopie.....	161
2.3	Gasadsorption.....	162
2.4	Wasserdampfsorption.....	162
2.5	Differential Scanning Calorimetry (DSC).....	163
2.6	Bestimmung des Fließverhaltens.....	164
2.6.1	Fließwinkel.....	164
2.6.2	Aeroflow.....	164
2.6.3	Ringscherzelle.....	165
3.	Zugspannungsmessungen.....	166
3.1	Aufbau und Messprinzip.....	166
3.2	Messkörper.....	168
3.3	Vorbereitung der Pulverflächen.....	168
4.	Rasterkraftmikroskopie.....	170
4.1	Aufbau.....	170
4.2	Vorbereitung der Oberflächen.....	172
4.2.1	Herstellung der Auskristallisate.....	172
4.2.2	Herstellung der Presslinge.....	172
4.2.3	Aufkleben der Partikel.....	172
4.3	Ankleben der Partikel.....	173
4.4	Bestimmung der Federkonstanten.....	174
4.5	Bestimmung der Oberflächenrauigkeit.....	175
4.6	Aufnahme der Auslenkungs-Distanz bzw. Kraft-Distanz Kurven.....	176

4.7	Statistische Auswertung der Messungen	177
5.	Inverse Gaschromatographie (IGC)	178
5.1	Vorbereitung der Säulen	178
5.2	Bestimmung der Oberflächenenergie	179
6.	Kontaktwinkelmessungen	180
7.	Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung.....	181
7.1	Herstellung der interaktiven Mischung	181
7.2	Bestimmung der Mischungsgüte	181
7.3	Lagerung der interaktiven Mischung	182
7.4	Bestimmung der abgemessenen Dosis	182
7.5	Bestimmung der Schüttdichte	182
7.6	Bestimmung der Durchflussrate.....	183
7.7	Bestimmung der abgegebenen Dosis	184
7.8	Durchführung der NGI-Messungen	184
7.9	HPLC-Analytik.....	186
8.	Bezugsquellennachweis	187
9.	Abkürzungsverzeichnis	188
F	ZUSAMMENFASSUNG	190
G	LITERATURVERZEICHNIS	197

A EINLEITUNG

Die pulmonale Applikation von Arzneistoffen gewinnt in der heutigen Zeit an Bedeutung. Sie ist vorteilhaft, wenn Wirkstoffe lokal in der Lunge zur Wirkung kommen sollen, denn es lassen sich im Vergleich zur systemischen Applikation niedrigere Dosierungen einsetzen und die Nebenwirkungen reduzieren. Andererseits kann in der systemischen Therapie eine niedrige Bioverfügbarkeit durch unzureichende Resorption z.B. wegen eines First-pass Effekts nach peroraler Gabe erhöht und rascher Wirkungseintritt erzielt werden.

Die pulmonale Applikation wird zunehmend mit Pulverinhalatoren realisiert. Gegenüber druckgasbetriebenen Dosieraerosolen besitzen sie den Vorteil, dass sie kein umweltschädigendes Treibgas enthalten, die Entstehung des Aerosols atemzugsinduziert ist und dass sie auch für Arzneistoffe, die in Flüssigkeit instabil sind, eingesetzt werden können.

Sowohl der Applikationsort Lunge als auch die Formulierung und die zugehörige Applikationshilfe stellen hohe Ansprüche an den Entwickler. Der Arzneistoff muss für die Abscheidung in den tieferen Teilen der Lunge eine optimale Partikelgröße aufweisen. Sie liegt bei einem aerodynamischen Durchmesser zwischen 0,5 und 5 μm . Größere Partikel werden schon im Mund-Rachenraum abgeschieden, kleinere wieder ausgeatmet. Pulverförmige Partikel der gewünschten Größe sind stark kohäsiv, fließen schlecht und sind dadurch auch schlecht zu dosieren. Deshalb bedient man sich häufig interaktiver Mischungen, in denen der mikronisierte Arzneistoff auf grobe Trägerpartikel, meist Laktose, durch Mischen adhäsiv aufgebracht wird. Während des Einatmungsvorgangs müssen sich die Arzneistoffpartikel vom Träger separieren, um dann in den Alveolarraum zu gelangen. Dieser Dispergierprozess wird meist von der Applikationshilfe unterstützt.

Der Anteil an Arzneistoff, der sich vom Träger zu lösen vermag und als Feinanteil in die Lunge gelangt, hängt wesentlich von den Adhäsionskräften zwischen Träger und Arzneistoff der interaktiven Mischung ab. Einfluss auf die Adhäsionskräfte nehmen verschiedene Faktoren wie z.B. Partikelgröße, -form, -oberfläche und physiko-chemische Substanzeigenschaften. Die Höhe der

Wechselwirkungen muss genau angepasst sein. Zu niedrige Adhäsionskräfte können einerseits zum unvollständigen Entstehen einer interaktiven Mischung des Arzneistoffs mit dem Träger führen, es verbleiben also aufgrund der Kohäsion der Arzneistoffpartikel untereinander Agglomerate des Wirkstoffs, oder andererseits auch spätere Entmischungsprozesse zur Folge haben. Beides würde sowohl die Mischungsgüte als auch die Dosierungsgenauigkeit des Inhalates verschlechtern. Daneben können zu niedrige Adhäsionskräfte auch ein vorzeitiges Ablösen des Arzneistoffs im Inhalator verursachen und somit die abgegebene Dosis reduzieren. In zu hohen Adhäsionskräften hingegen liegt begründet, dass sich der Arzneistoff während des Einatmungsvorgangs nicht vom Träger ablöst und sich mit dem Trägerpartikel im Mund-Rachenraum des Patienten abscheidet. Sowohl zu niedrige als auch vor allem zu hohe Adhäsionskräfte verursachen Wirkstoffverluste. Diese stellen genauso wie bei Dosieraerosolen ein Problem dar, da meist nur ein Drittel der abgemessenen Dosis an ihren Wirkort gelangt.

Zur Charakterisierung der Adhäsionskräfte stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Für die Bewertung eines Partikelkollektivs dienen zum Beispiel die „Impact-Separation“-Methode, die Vibrationsmethode oder die Zentrifugalmethode, diese wurde schon in Bezug auf interaktive Mischungen für Pulverinhalatoren eingesetzt. Daneben ist die Bestimmung einzelner Partikelkontakte mit der „Spring-Balance“-Methode oder der Rasterkraftmikroskopie möglich. Letztere gewinnt immer mehr an Bedeutung, auch für die Bewertung von interaktiven Mischungen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Methoden, die zur Charakterisierung der Kohäsion zwischen Pulverpartikeln dienen, so abzuwandeln, dass sie auch für Adhäsionsmessungen eingesetzt werden können wie zum Beispiel die Zugspannungsmessungen. Diese und die Rasterkraftmikroskopie sollen hinsichtlich ihrer Handhabung und Eignung in Bezug auf die Bewertung interaktiver Mischungen getestet werden. Als zusätzliche Einflussgröße auf die Wechselwirkungen wird die Oberflächenenergie der Feststoffe beschrieben. Die inverse Gaschromatographie ermöglicht ihre Bestimmung.

Neben der Quantifizierung der Adhäsionskräfte sind verschiedene Ansätze zu deren Modifikation und damit zur Erhöhung des wirksamen Feinanteils des Pulverinhalates in der Literatur beschrieben. Die Vorschläge, von denen einige auch in dieser Arbeit getestet werden sollen, beziehen sich auf die Glättung der Träger und Zugabe eines Feinanteils an Trägermaterial [173, 174] sowie die Zugabe anderer Hilfsstoffe wie z.B. Magnesiumstearat [173]. Auch an der Veränderung der physiko-chemischen Eigenschaften der Wirkstoffpartikel durch unterschiedliche Kristallisationsverfahren [129] wird gearbeitet. Daneben werden alternative Trägermaterialien wie in dieser Arbeit Mannitol auf ihre Eignung getestet [154].

Die Entwicklung von interaktiven Mischungen erfolgt bislang über empirische Verfahren. Nach der Herstellung wird mittels aufwändiger Impaktormessungen die Performance der interaktiven Mischung in vitro, beschrieben durch die lungengängige Dosis des Arzneistoffs, die so genannte **Fine Particle Dose** (FPD), bzw. der lungengängige Anteil, die **Fine Particle Fraction** (FPF), bezogen auf die im Impaktor gefundenen Arzneistoffmenge, bestimmt. Die Charakterisierung der Adhäsionskräfte soll helfen, die Vorgänge innerhalb der interaktiven Mischung besser zu verstehen, die Adhäsionskräfte im Voraus zu quantifizieren und somit eine effektive Entwicklung von Pulverinhalaten zu ermöglichen.

B EINFÜHRUNG

1. Inhalative Therapie

Die pulmonale Applikation von Arzneistoffen hat in den vergangenen Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Überwiegend kommt sie bei der lokalen Therapie von Atemwegserkrankungen zum Einsatz, hier vor allem in der Therapie von Asthma bronchiale und anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die Arzneistoffe gelangen direkt an den Wirkort, und es kommt zu einem schnellen Wirkungseintritt. Die benötigte Dosis und das Ausmaß der Nebenwirkungen sind geringer als bei systemischer Therapie.

Zunehmend erforscht wird die pulmonale Applikation auch für die systemische Therapie, besonders von Peptidarzneistoffen, Hormonen und Antibiotika [75]. Hierbei ist vorteilhaft, dass die Lunge ein Organ mit sehr großer Oberfläche, bei einem Erwachsenen von ca. 100 m², und einer hochpermeablen Membran darstellt. Die Applikation ist einfach und schmerzfrei, und man umgeht das Problem einer ungenügenden Resorption und den First-pass-Effekt nach peroraler Applikation. Damit steigt die Bioverfügbarkeit für diese Wirkstoffe.

1.1 Partikelabscheidung im Respirationstrakt

Durch den anatomischen Aufbau der Lunge kommt es zu verschiedenen Abscheidungsmechanismen, die sowohl von physikalischen Parametern der Formulierung wie der Partikelgröße, -dichte und -form als auch von der Anatomie des Respirationstrakts und den atemphysiologischen Bedingungen wie Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Atemfluss abhängig sind [47]. Zusätzlich spielen die Art des Applikators und die Koordination zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Inspiration [85, 139] eine Rolle.

In Abbildung 1 ist eine schematische Darstellung des Atemwegssystems gegeben, die zeigt, dass der Durchmesser der einzelnen Abschnitte der Lunge sich zunehmend verjüngt. Damit steigen die Anzahl der Aufzweigungen und die Oberfläche in den einzelnen Abschnitten.

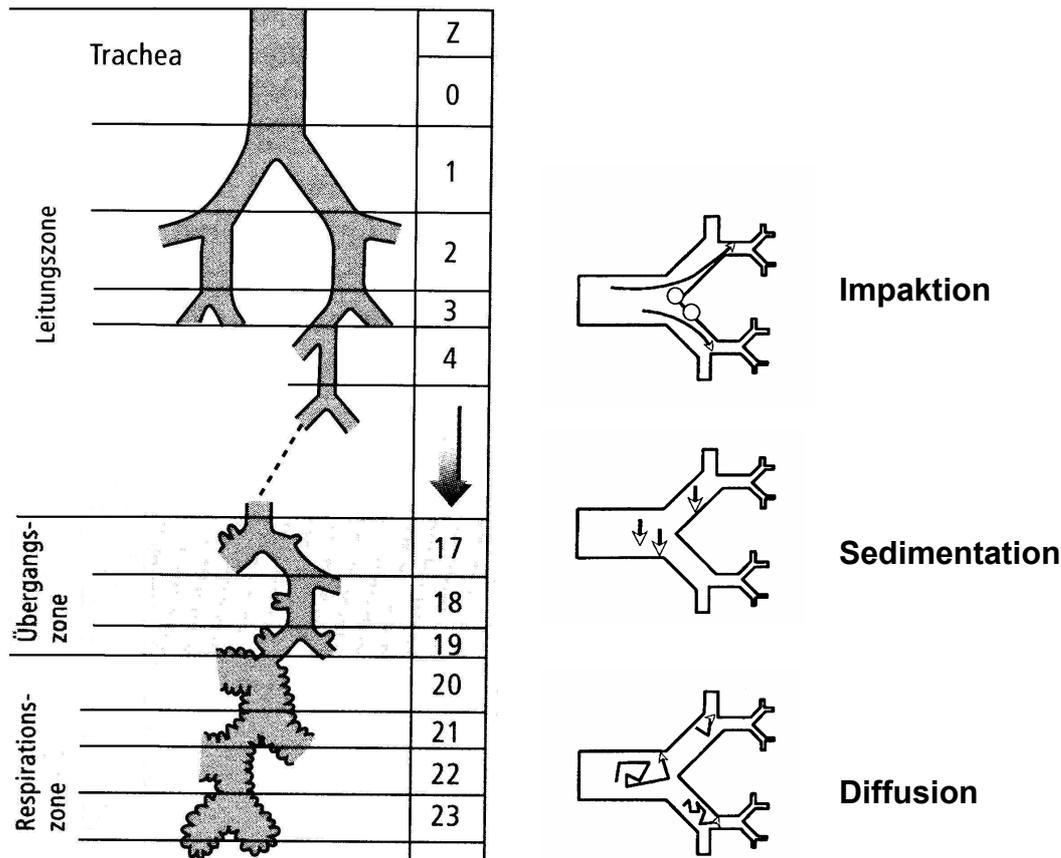


Abb. 1: Aufzweigungen des Atemwegssystems und Darstellung der Abscheidungsmechanismen [85, 159]

Als Abscheidungsmechanismen (Deposition) im menschlichen Respirationstrakt unterscheidet man Impaktion, Sedimentation und Diffusion.

Unter **Impaktion** versteht man die Abscheidung der Teilchen aufgrund ihrer Massenträgheit. Sie können der Strömungsrichtung des Luftstroms nicht folgen. Dieser Abscheidungsmechanismus findet hauptsächlich im Mund-Rachenraum und in den Bronchien statt und führt zur Deposition von Partikeln größer als $10\ \mu\text{m}$, wobei das Ausmaß der Deposition proportional zur Geschwindigkeit der Partikel im Luftstrom ist. Die Impaktion wird bei der Messung des aerodynamischen Teilchendurchmessers ausgenutzt.

Die **Sedimentation** führt überwiegend zur meist erwünschten Abscheidung von Teilchen mit einem Durchmesser von $0,5\text{-}5\ \mu\text{m}$ in den mittleren und kleinen Bronchien und der Alveolarregion. Sie ist abhängig von der Atemfrequenz und der Atemhaltezeit des Patienten. Die Sedimentationsgeschwindigkeit folgt dem

Stokes-Cunningham-Gesetz, nach dem die Sedimentationsgeschwindigkeit mit dem Quadrat des Radius der Partikel verknüpft ist.

Teilchen kleiner als $1\ \mu\text{m}$ unterliegen der durch die Brownsche Molekularbewegung hervorgerufenen **Diffusion** und können dadurch abgeschieden werden. Diese Teilchen leisten jedoch nur einen geringen Beitrag zur therapeutischen Wirkung, da sie aufgrund ihrer Größe meist nur einen geringen Teil der Dosis transportieren. Darüber hinaus können sie zwar bis in die Alveolen vordringen, werden aber zu einem großen Teil wieder ausgeatmet. Auch durch eine längere Atemhaltezeit wird hier die Masse an abgeschiedenem Arzneistoff nicht merklich erhöht.

Die optimale Partikelgröße für die pulmonale Applikation wird mit $0,5\text{-}5\ \mu\text{m}$ beschrieben. Sie ist aber zusätzlich abhängig vom Arzneistoff und dem dafür optimalen Depositionsort [82].

1.2 Pulmonale Applikation

Um eine effiziente Therapie zu gewährleisten, stehen verschiedene Systeme zur Verfügung [83]. Man unterscheidet Vernebler, Dosieraerosole und Pulverinhalatoren, jeweils in unterschiedlichen Ausführungen.

1.2.1 Vernebler

Vernebler erzeugen kontinuierlich ein Aerosol. Sie benutzen Druckluft oder Ultraschall für die Zerstäubung der Arzneistofflösungen oder -suspensionen.

Druckluftbetriebene Vernebler besitzen meist eine modifizierte Zweistoffdüse mit einer Prallplatte. Durch den Sogeffekt der durch die Düse strömenden Druckluft wird die Arzneistofflösung angesaugt und durch Entspannung beim Verlassen der Düse in Tröpfchen zerrissen. Feine Aerosoltröpfchen werden mit dem Luftstrom mitgeführt, zu große Teilchen an der Prallplatte z.T. in kleinere Teilchen zerteilt oder abgeschieden.

Die Ultraschallvernebler bedienen sich meist eines piezoelektrischen Kristalls, auf den eine oszillierende elektrische Schwingung übertragen wird. Diese Bewegung überträgt sich auf die Flüssigkeit. Die damit eingebrachte Energie

sorgt dafür, dass sich an der Oberfläche der Flüssigkeit Kapillaren ausbilden, die bei genügendem Energieeintrag in kleine Tröpfchen reißen. Je nach angelegter Frequenz und Eigenschaften der Flüssigkeit kann die Tröpfchengröße variiert werden.

Von Vorteil für beide Arten von Verneblern ist, dass die Arzneistoffzufuhr individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden kann. Nachteilig ist jedoch, dass immer nur eine sehr kleine Menge der Arzneistofflösung vernebelt wird und so die Inhalationszeit bis zum Erreichen der benötigten Dosis sehr lang sein kann. Zusätzlich kommt es durch die kontinuierliche Arbeitsweise zu hohen Arzneistoffverlusten. Diesem Nachteil wird durch neuere Entwicklungen begegnet, bei denen die Aerosolgeneration von der Inspiration bzw. vom Atmungsmuster abhängig ist.

Vernebler werden überwiegend in der inhalativen Therapie von Kleinkindern und Säuglingen oder auch älteren Menschen eingesetzt, da im Gegensatz zu den im Folgenden beschriebenen Dosieraerosolen und kein synchronisiertes Atemmanöver notwendig ist.

Neuere Entwicklungen wie z.B. der RespiMAT von Boehringer Ingelheim, bei denen die Arzneistofflösung unter hohem Druck durch ein feines Düsensystem gepresst wird, machen das Verneblungssystem noch geeigneter für die portable Anwendung und erzielen hohe lungengängige Anteile.

1.2.2 Dosieraerosole

Dosieraerosole sind kompakte und portable Mehrdosenzubereitungen in Druckgaspackungen, in denen der Arzneistoff gelöst oder suspendiert vorliegt. Sie enthalten ein flüssiges Treibmittel, das für eine gleichmäßige Dosierung des Arzneistoffs über die gesamte Verwendungsdauer sorgt. Dabei handelt es sich um druckverflüssigbare Gase, deren kritische Temperatur oberhalb der Raumtemperatur liegt. Sie lassen sich also bei Raumtemperatur unter Anwendung von Druck verflüssigen und abfüllen. In dem Aerosolbehälter baut sich dadurch ein Gleichgewicht zwischen der flüssigen Phase und der Gasphase auf, das trotz fortschreitender Entleerung der Packung für einen gleichmäßigen Druck sorgt.

Als Treibmittel wurden bis vor einigen Jahren überwiegend Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) eingesetzt, die aber aufgrund ihrer umweltschädlichen Eigenschaften in Verruf geraten sind. Nach dem heutigen Stand müssen bis zum Ende des Jahres 2005 Dosieraerosole auf alternative Treibmittel wie Hydrofluorkohlenwasserstoffe (HFKW), z.B. Tetrafluorethan und Heptafluorpropan, sowie Kohlenwasserstoffe (KW) umgestellt werden. Sie weisen gegenüber den FCKWs höhere Dampfdrücke auf, so dass höhere Drücke nötig sind, um das Treibmittel im Behälter zu verflüssigen und haben oft andere Lösungseigenschaften für den Arzneistoff.

In der Anwendung wird der Arzneistoff über ein Dosierventil dosiert, das ein definiertes Volumen der Lösung bzw. Suspension abteilt. Dadurch wird eine definierte Menge des Arzneistoffs freigegeben und je nach Düsenaufbau dispergiert. Wichtig ist, dass der Patient sein Atemmanöver mit dem Auslösen des Aerosols koordiniert. Dies stellt sich manchmal als problematisch heraus. Eine Weiterentwicklung sind atemzugsinduzierte Dosieraerosole, deren Sprühstoß durch das Einatmen des Patienten ausgelöst wird.

Ein weiterer Nachteil ist die hohe Austrittsgeschwindigkeit der Aerosolteilchen aus der Düse, die zu einer übermäßigen Abscheidung des Arzneistoffs im Mund-Rachenraum führen kann. Zusätzlich erzeugt das im Rachen verdampfende Treibmittel einen Kältereiz und löst bei einigen Patienten Husten aus.

Aufgrund der hohen Dosiergenauigkeit, enger Tröpfchen- bzw. Partikelgrößenverteilung und einer weitgehend einheitlichen und einfachen Handhabung der Druckgaspackungen sind Dosieraerosole die am meisten verordnete Darreichungsform in der Inhalationstherapie.

1.2.3 Pulverinhalatoren

Pulverinhalatoren gewinnen nach dem Verbot der FCKW-haltigen Druckgasaerosole und dem zunehmenden Wunsch nach pulmonaler Applikation von in Flüssigkeiten instabiler Arzneistoffe immer mehr an Bedeutung [92, 128]. In den meisten Pulverinhalatoren liegt der Arzneistoff als

interaktive Mischung [58] mit einem Träger oder ohne weitere Hilfsstoffe als Agglomerat vor.

Unter interaktiven Mischungen zur pulmonalen Applikation versteht man Mischungen, in denen der Arzneistoff mit einer Partikelgröße von ca. 0,5-5 µm auf größeren Trägerpartikeln mit Partikeldurchmessern von 50-200 µm durch Adhäsion haftet. Als Trägermaterial kommt meist α -Laktose-Monohydrat zum Einsatz, wobei nach alternativen Materialien gesucht wird [154]. Während des Einatmungsvorgangs lösen sich die kleineren Arzneistoffpartikel unter dem Einfluss von Dispergierhilfen vom Träger und gelangen bis in die tieferen Teile der Lunge. Der Träger scheidet sich meist im Rachen durch Impaktion ab (s. B 1.1).

Agglomerate des mikronisierten Arzneistoffs werden auch als Soft Pellets bezeichnet. Sie haben Partikelgrößen von ca. 300-500 µm. Durch Dispergiermechanismen innerhalb des Inhalators werden die Soft Pellets beim Einatmen zerstört, und der Arzneistoff liegt in einzelnen Partikeln vor. Bekanntes Beispiel für einen Inhalator, der Soft Pellets enthält, ist der Turbohaler.

Derartige Vorbehandlungen des Wirkstoffs sind nötig, da die Primärpartikel stark kohäsive Eigenschaften besitzen, die ein Fließen und dadurch die Dosierung des Arzneistoffs erschweren. Erst die Adhäsion des Arzneistoffs an große Trägerpartikel oder die Bildung von Sekundärpartikeln zu Agglomeraten des Arzneistoffs ermöglichen eine gleichmäßige Volumendosierung.

Neben der Art, wie der Arzneistoff vorliegt, unterscheidet man zwischen Einzeldosis- und Mehrdosenbehältnissen. Bei den Einzeldosen kann die Dosis in eine Kapsel abgefüllt sein, die der Patient vor der Inhalation in den Inhalator einbringen muss. Beispiele der auf dem Markt befindlichen Produkte sind Atrovent Inhaletten mit dem Inhalator M (Boehringer Ingelheim) oder Cyclocaps Budesonid mit Cyclohaler (Jenapharm) [133]. Auch die Verblisterung des Pulvers ist möglich. Die Freigabe der Dosis erfolgt nach Durchstechen des Blisters (Beispiele: Viani Diskus (GlaxoSmithKline/Cascan); Sultanol Rotadisk mit Diskhaler (GlaxoSmithKline/Schwarz Pharma)). Vorteil dieser Inhalatoren ist, dass der Arzneistoff bis kurz vor der Inhalation luftdicht verschlossen

vorliegt und somit nicht allzu großen Luftfeuchtigkeitsschwankungen ausgesetzt ist, die zu Veränderungen im lungengängigen Anteil führen würden.

Bei den Mehrdosenbehältnissen liegt der Arzneistoff in einem Reservoir vor. Aus diesem wird vor der Inhalation eine Dosis abgeteilt und dann vom Patienten inhaliert (Beispiele: Novolizer (Sofotec); Turbohaler (AstraZeneca)).

Neben der höheren Stabilität vieler Arzneistoffe in Pulverform ist ein Vorteil der Pulverinhalatoren, dass sie atemzugsinduziert sind, so dass der Patient das Atemmanöver nicht mit der Auslösung des Sprühstoßes koordinieren muss.

Ähnlich wie bei den Dosieraerosolen ist ein großes Problem der Pulverinhalatoren, dass jeweils nur ein kleiner Teil der Dosis in die Lunge gelangt [155, 162]. Der lungengängige Anteil wird u.a. durch die Inspirationsflussrate des Patienten beeinflusst, was zur Entwicklung hiervon unabhängiger Inhalatoren führte. Der für das neue inhalative Insulin entwickelte Inhalator produziert eine stehende Wolke, die dem Patienten ermöglicht, das Wirkstoffpulver in mehreren Atemzügen einzuatmen [90].

Die Performance hängt jedoch nicht nur vom Inhalator ab. Sie wird stark durch die enthaltene Pulverformulierung beeinflusst, Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und dem Trägermaterial bestimmen ihr Verhalten und die daraus resultierenden eventuellen Wirkstoffverluste. Zu hohe interpartikuläre Wechselwirkungen bewirken, dass es zu einer Abscheidung des Arzneistoffs zusammen mit dem Träger im Mund-Rachenraum des Patienten kommt. Zu niedrige Wechselwirkungen können eine vorzeitige Entmischung zur Folge haben. Deshalb wird viel Forschungsarbeit in die Entwicklung der Pulver investiert. Der lungengängige Anteil soll durch Modifizierung sowohl des Arzneistoffpulvers als auch der Trägermaterialien oder durch die Zugabe einer dritten Mischungskomponente optimiert werden [68, 69, 109, 173, 174].

2. Interpartikuläre Wechselwirkungen

Interpartikuläre Wechselwirkungen spielen für die Entwicklung von Arzneiformen eine wichtige Rolle. Sie nehmen u.a. Einfluss auf die Mischungseigenschaften und die Fließeigenschaften [124]. Bei Pulverinhalatoren sind die interpartikulären Wechselwirkungen wichtig für die Performance der Pulvermischung. Sie dürfen nicht zu groß sein, da dann der Wirkstoff während des Einatmungsvorgangs sich nicht vom Trägerpartikel löst und sich gemeinsam mit ihm im Rachen des Patienten abscheidet. Andererseits müssen sie groß genug sein, da bei unvollständiger Adhäsion des Arzneistoffs an den Träger sich Agglomerate des Arzneistoffs bilden und die Dosierungsgenauigkeit negativ beeinflusst wird. Bei zu geringen Adhäsionskräften kann sich weiterhin der Arzneistoff an den Inhalatorwänden vom Träger ablösen und im Inhalator zurück bleiben. Die Kenntnis über Adhäsions- und Reibungskräfte und ihre Einflussfaktoren ist somit wichtig für die Entwicklung von interaktiven Mischungen für Pulverinhalatoren [115].

Interpartikuläre Wechselwirkungen sind nicht nur von der Größe und dem Abstand der Wechselwirkungspartner abhängig, sondern auch von der Form einschließlich der Oberflächenrauigkeit, Verformbarkeit, der chemischen Identität und evtl. adsorbierten Fremdmolekülen [99, 120]. Die wichtigsten Anziehungskräfte oder Haftmechanismen entstehen durch van-der-Waals Kräfte, elektrostatische Wechselwirkungen und, sofern die Materialien magnetische Eigenschaften haben, durch magnetische Wechselwirkungen. Zusätzlich können interpartikuläre Kapillarkräfte auftreten. Im Folgenden werden die einzelnen Kräfte beschrieben und anschließend die Abhängigkeit der Kräfte von verschiedenen Parametern betrachtet.

Aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren und der variablen Zusammensetzung der Gesamthaftkraft aus verschiedenen Kräften ist es schwierig, die interpartikulären Wechselwirkungen zu berechnen. Nachfolgende Modelle sind Näherungen unter der Annahme einer idealen Geometrie der Wechselwirkungspartner und können sicherlich nur begrenzt für quantitative

Aussagen über Haftkräfte herangezogen werden [143]. Man sollte sich vergegenwärtigen, dass die Adhäsionskräfte nicht nur der Kraft entsprechen, mit der sich zwei Wechselwirkungspartner anziehen, sondern auch der, die aufzuwenden ist, um diese beiden Kontaktpartner zu trennen.

2.1 Van-der-Waals Wechselwirkungen

Auf **atomarer bzw. molekularer** Ebene werden unter van-der-Waals Wechselwirkungen drei verschiedene intermolekulare Wechselwirkungen zusammengefasst. Man unterscheidet zwischen der Keesom-Orientierungskraft, die die Wechselwirkung zwischen zwei permanenten Dipolen beschreibt. Die schwächere Debye-Induktionskraft beruht auf dem Zusammenwirken von einem Dipol mit einem induzierten Dipol. Die dritte und schwächste Kraft ist die London-Dispersionskraft. Sie entsteht durch die Wechselwirkung zweier induzierter Dipole und ist die am häufigsten vorkommende der van-der-Waals Kräfte, da sie zwischen allen Atomen und Molekülen wirkt. Die Höhe des Gesamtwechselwirkungspotentials (U), resultierend aus der Addition der drei einzelnen Wechselwirkungspotentiale, ist umgekehrt proportional zur sechsten Potenz des zwischenmolekularen Abstands (a_m) zwischen den Atomen bzw. Molekülen (Gl. 1).

$$U = \frac{\lambda}{a_m^6}$$

Gleichung 1

λ = London-van-der-Waals Konstante [Jm^6]

In der London-van-der-Waals Konstante sind die Terme der Berechnung der drei Wechselwirkungen zusammengefasst. Hier gehen das Dipolmoment und die Polarisierbarkeit der Moleküle sowie das Plancksche Wirkungsquantum multipliziert mit der Schwingungsfrequenz des isotropen Oszillators, den das Molekül beschreibt, und die Dielektrizitätskonstante des Vakuums ein.

Für die Berechnung der van-der-Waals Kräfte auf **partikulärer** Ebene gibt es zwei verschiedene Ansätze. Der mikroskopische Ansatz von Hamaker basiert auf der Annahme von Wechselwirkungen zwischen Atomen und Molekülen. Geht man von einer Additivität der Kräfte aus, kann die Anziehungskraft durch Integration über alle Atom- und Molekülpaare des gesamten Körpers berechnet werden. Die Berechnung erfolgt mit der Hamakerkonstanten, die sich aus der London-van-der-Waals Konstanten nach Gleichung 2 ergibt.

$$C_H = \lambda \cdot \pi^2 \cdot N_1 \cdot N_2 \quad \text{Gleichung 2}$$

C_H = Hamakerkonstante [J]

N_1, N_2 = Anzahl der Moleküle pro Volumeneinheit [m^{-3}]

Die Wechselwirkung bei der makroskopischen Betrachtung von Lifshitz berechnet sich nicht unter der Annahme der Wechselwirkungen einzelner Moleküle, sondern betrachtet die Kontaktpartner als Körper mit bestimmten optischen Eigenschaften. Die Lifshitz-van-der-Waals Konstante ($h\varpi$) lässt sich aus den komplexen frequenzabhängigen Dielektrizitätskonstanten der Körper berechnen [99, 137]. Mittels Gleichung 3 kann die Lifshitz-van-der-Waals Konstante in die Hamakerkonstante umgerechnet werden [141].

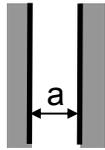
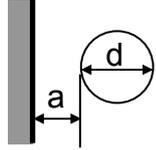
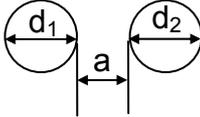
$$h\varpi = \frac{4}{3} \pi C_H \quad \text{Gleichung 3}$$

Die Hamakerkonstante hat eine Größenordnung von 10^{-20} - 10^{-18} J, bei den Lifshitz-van-der-Waals Konstanten sind Größenordnungen von 0,2-9 eV entsprechend $3,2 \times 10^{-20}$ – $1,44 \times 10^{-18}$ J ($1 \text{ eV} = 1,6 \times 10^{-19} \text{ J}$) zu finden [113].

Tabelle 1 stellt die Gleichungen zur Berechnung nach beiden Theorien für ideal glatte Modellkörper in Abhängigkeit von der Oberflächengeometrie (Modelle: Platte/Platte, Platte/Kugel, Kugel/Kugel) dar. Hierbei wird vorausgesetzt, dass diese Körper keine Verformung im Kontaktbereich erfahren. Diese Gleichungen gelten nur für Partikelabstände kleiner 100 nm, für größere Abstände sind die

van-der-Waals Kräfte wesentlich kleiner, als sich nach dieser Berechnung ergeben würde. Nach unten hin gibt es eine Begrenzung in der Annäherung, die sich in der Bornschen Abstoßung begründet. Sie liegt bei ca. 0,4 nm.

Tabelle 1: Van-der-Waals Kräfte zwischen ideal glatten, starren Modellkörpern [81, 135, 143]

Modell	Mikroskopische Berechnung	Makroskopische Berechnung
	$\frac{F_{\text{vdW}}}{A} = \frac{C_H}{6\pi a^3}$	$\frac{F_{\text{vdW}}}{A} = \frac{h\varpi}{8\pi^2 a^3}$
	$F_{\text{vdW}} = \frac{C_H d}{12a^2}$	$F_{\text{vdW}} = \frac{h\varpi d}{16\pi a^2}$
 $d = \frac{2d_1 d_2}{d_1 + d_2}$	$F_{\text{vdW}} = \frac{C_H d}{24a^2}$	$F_{\text{vdW}} = \frac{h\varpi d}{32\pi a^2}$

- F_{vdW} = van-der-Waals Kräfte
- A = Oberfläche der wechselwirkenden Partner
- a = Adhäsionsabstand
- d, d_1, d_2 = Durchmesser der Partikel
- C_H = Hamaker-van-der-Waals Konstante (J)
- $h\varpi$ = Lifshitz-van-der-Waals Konstante (eV)

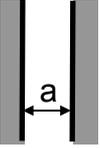
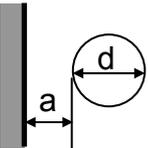
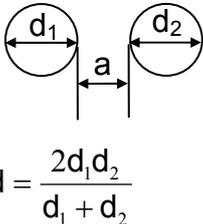
2.2 Elektrostatische Wechselwirkungen

Elektrostatische Anziehungskräfte (Coulomb-Kräfte) kommen durch Ladungen der Kontaktpartner mit unterschiedlichem Vorzeichen zustande.

Diese können vor dem eigentlichen Kontakt durch Reibungseffekte oder Kollisionen der Partikel (Triboelektrizität) entstanden sein oder bei der Berührung zweier Festkörperoberflächen aufgrund der Ausbildung eines Kontaktpotentials auftreten. Das Kontaktpotential ist im Übertritt von Elektronen aufgrund der Differenz der Elektronenaustrittsarbeiten zwischen zwei unterschiedlichen Stoffen begründet. Der Körper mit der kleineren Elektronenaustrittsarbeit gibt Elektronen an den mit der höheren Elektronenaustrittsarbeit bis zu einer Gleichgewichtseinstellung ab. Zusätzlich wird die Kontaktaufladung bei Halbleitern und Isolatoren noch stark von der elektronischen Oberflächenzustandsdichte beeinflusst.

Je nach Eigenschaft der aufeinander treffenden Stoffe (Leiter oder Isolator) und Geometrie der Kontaktfläche beschreiben Gleichungen analog denen für die van-der-Waals Kräfte die entstehenden Anziehungskräfte (Tab. 2).

Tabelle 2: Elektrostatische Adhäsionskräfte zwischen ideal glatten, starren Modellkörpern [135, 143]

Modell	Elektrischer Leiter	Elektrischer Isolator
	$\frac{F_{el}}{A} = \frac{1}{2} \epsilon_r \epsilon_0 U^2 \frac{1}{a^2}$	$\frac{F_{el}}{A} = \frac{1}{2} \frac{\sigma_1 \sigma_2}{\epsilon_r \epsilon_0}$
	$F_{el} = \pi \epsilon_r \epsilon_0 U^2 \frac{d}{2a}$	$F_{el} = \frac{\pi}{2} \frac{\sigma_1 \sigma_2}{\epsilon_r \epsilon_0} d^2$
	$F_{el} = \pi \epsilon_r \epsilon_0 U^2 \frac{d}{4a}$	$F_{el} = \frac{\pi}{8} \frac{\sigma_1 \sigma_2}{\epsilon_r \epsilon_0} \frac{d^2}{\left(1 + \frac{2a}{d_1 + d_2}\right)^2}$

F_{el} = elektrostatische Kraft

A = Oberfläche der wechselwirkenden Partner

a = Adhäsionsabstand

d, d_1, d_2 = Durchmesser der Partikel

ϵ_r = relative Dielektrizitätskonstante des Mediums zwischen den
Haftpartner

ϵ_0 = Influenzkonstante ($\epsilon_0 = 8,8542 \times 10^{-12}$ As/Vm)

U = Kontaktpotential ($U = 0,1 - 0,7$ V)

σ = Flächenladungsdichte ($\sigma_{\max} \approx 100$ e/ μm ; $1e = 1,6 \times 10^{-19}$ As)

Jedoch muss man dabei beachten, dass die genaue Verteilung der Ladungen auf der Oberfläche gewöhnlich unbekannt ist und die Kontaktaufladungen von Faktoren wie Oberflächenverunreinigungen und Adsorptionszuständen abhängen, so dass eine allgemeine Berechnung dieser Kräfte schwierig ist. Die Gleichungen für elektrische Leiter gelten für Abstände $a < d$. Für größere Abstände findet keine Ladungsverschiebung mehr statt, und dadurch kommt es zu stärkerer Abnahme der Anziehungskraft. Bei elektrischen Nichtleitern gelten die angegebenen Formeln für die Systeme Platte/Platte und Kugel/Platte, die die Unabhängigkeit der Wechselwirkungen vom Abstand beinhalten, nur bei einer Gleichverteilung der Ladungen. Diese ist aber in der Realität nicht sehr wahrscheinlich, so dass auch hier eine Abhängigkeit vom Abstand zu beobachten ist.

2.3 Wasserstoffbrückenbindungen durch Adsorptionsschichten

Molekulare Interaktionen wirken nur über eine sehr kurze Reichweite. Das heißt, dass eine genau passende räumliche Anordnung Voraussetzung für die Ausbildung dieser Bindungen ist. Da die meisten Partikel Oberflächenrauigkeit aufweisen und somit die Kontaktfläche einerseits sehr klein und andererseits der Abstand der Flächen an den meisten Stellen groß ist, sind die hervorgerufenen Haftkräfte ebenfalls klein. Handelt es sich um polare Stoffe, sorbieren sie Wasser, sobald die Luftfeuchte steigt. Dies führt in Abhängigkeit der Eigenschaften des Materials zu unterschiedlich dicken Adsorptionsschichten. Übertragen auf die van-der-Waals Wechselwirkungen und ihre Berechnung, verringern sie den Abstand zwischen den Grenzflächen. Diese

Adsorptionsschichten sind in sich beweglich. Kommen sie in Kontakt, sind sie in der Lage, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Zusätzlich kann es dazu kommen, dass an einigen Stellen der Feststoff direkt in Kontakt ist und die Adsorptionsschichten zusätzlich die Haftkraft verstärken, indem sie Zwischenräume ausfüllen [134].

Je dicker diese Adsorptionsschichten sind, umso beweglicher sind sie, und umso größer ist die Kontaktfläche zwischen diesen Adsorptionsschichten. Zusätzlich kommen dann Kohäsionskräfte zwischen den Adsorptionsschichten zum Tragen. Dies erklärt, warum in den meisten Fällen die Anziehungskraft zwischen zwei Partikeln mit steigender Luftfeuchte steigt [6, 45].

2.4 Kapillarkräfte

Kapillarkräfte bzw. die zugrunde liegenden Flüssigkeitsbrücken spielen erst ab einem gewissen Flüssigkeitsanteil eine Rolle, der es ermöglicht, diese Wechselwirkungen auszubilden. Sie entstehen durch kondensierte Flüssigkeit auf der Oberfläche und im Zwischenraum der haftenden Oberflächen. Je nach Hygroskopizität der Stoffe beginnt dies erst oberhalb einer relativen Luftfeuchte von 50 % [115].

Die Kraft (F_H), die aufgrund der Flüssigkeitsbrücken zwischen benachbarten Partikeln wirkt, setzt sich zusammen aus der sich aus dem Kapillardruck in den Flüssigkeitsbrücken ergebenden Kraft (F_p) und der Randkraft (F_R) an dem Phasenübergang zwischen fest, flüssig und gasförmig (Gl. 4).

$$F_H = F_p + F_R \quad \text{Gleichung 4}$$

F_p ergibt sich aus dem Kapillardruck p_k (Gl. 5) nach Gleichung 6.

$$p_k = \gamma_{lg} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad \text{Gleichung 5}$$

γ_{lg} = Oberflächenspannung der Flüssigkeit

R_1, R_2 = Krümmungsradien (s. Abb.2)

$$F_p = p_k \frac{\pi \cdot d_K^2}{4} \sin^2 \alpha = \gamma_{lg} \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) \frac{\pi \cdot d_K^2}{4} \sin^2 \alpha \quad \text{Gleichung 6}$$

α = Brückenwinkel (s. Abb. 2)

Solange $|1/R_1| > |1/R_2|$, leistet die F_p einen positiven Beitrag zur Haftkraft F_H .

Die Randkraft errechnet sich nach Gleichung 7:

$$F_R = \gamma_{lg} \sin(\alpha + \vartheta) \pi d_K \sin \alpha \quad \text{Gleichung 7}$$

ϑ = Randwinkel

d_K = Kugeldurchmesser

Bei Addition der Gleichung 6 und 7 ergibt sich für $\vartheta \rightarrow 0^\circ$ für die Haftkraft (Gl. 8):

$$F_H = \pi \gamma_{lg} d_K \sin^2 \alpha \left[1 + \frac{d_K}{4} \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) \right] \quad \text{Gleichung 8}$$

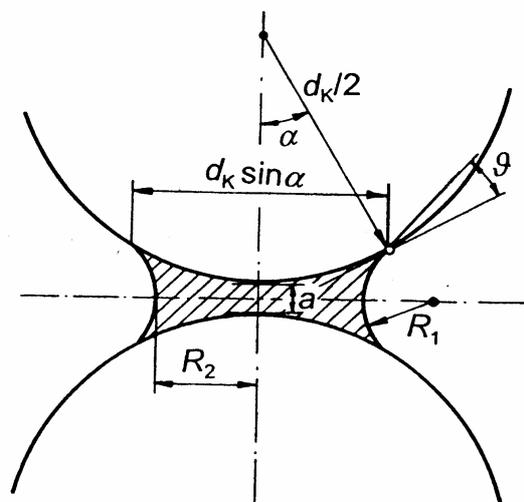


Abb. 2: Zur Erklärung der Kapillarkräfte in einer Flüssigkeitsbrücke [143], a: Abstand zwischen den Kugeln

Die Haftkraft ist also von der Geometrie der beteiligten Körper, den Benetzungseigenschaften der Flüssigkeit und den Abmessungen der Brücke abhängig (Abb. 2).

Es existieren verschiedene Ansätze zur Berechnung der Haftkräfte für das System Kugel/Kugel in Abhängigkeit von der Größe der Kugeln und auch für andere Oberflächengeometrien [142]. Für Flüssigkeitsbrücken ist ein kritischer Abstand beschrieben, der von dem Flüssigkeitsvolumen der Brücken abhängig ist. Wird dieser kritische Abstand überschritten, kommt es zum Reißen der Flüssigkeitsbrücken und damit zum Abfall der Haftkräfte.

2.5 Abhängigkeit der Haftkräfte von verschiedenen Parametern

In Abbildung 3 ist die **Abhängigkeit der Haftkräfte vom Abstand** der Partner für eine 10 μm große Kugel in Wechselwirkung mit einer Platte zu sehen.

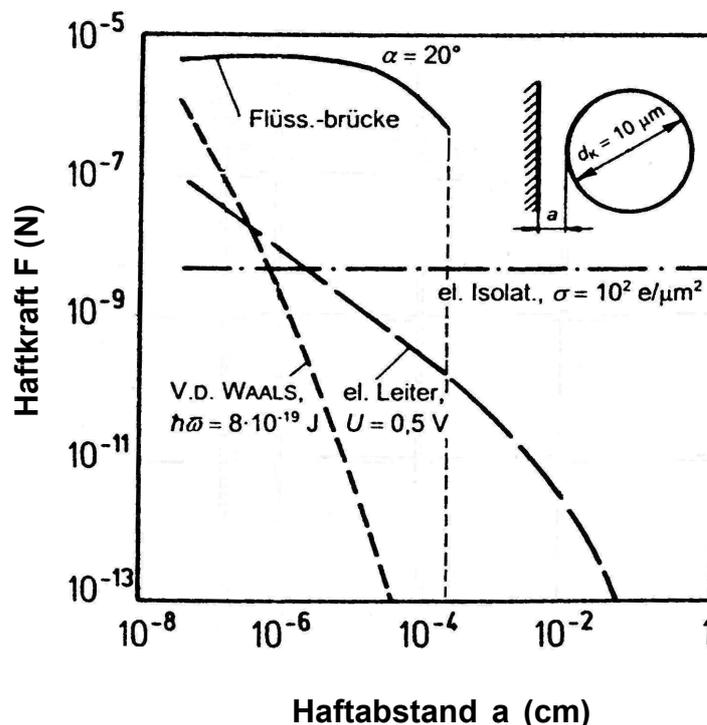


Abb. 3: Haftkräfte am Modell Platte/Kugel als Funktion des Haftabstandes (a); α : Brückenwinkel ($\gamma_{lg} = 72 \text{ mN/m}$, $\vartheta = 0^\circ$), σ : Flächenladungsdichte; $h\bar{w}$: Lifshitz-van-der-Waals-Konstante, U : Kontaktpotential, d_K : Kugeldurchmesser (aus [143])

Die van-der-Waals Wechselwirkungen fallen mit zunehmendem Abstand rasch ab. Bei einem Abstand von 10^{-5} cm überwiegen die elektrostatischen Anziehungskräfte deutlich. Hier muss man unterscheiden, wie diese elektrostatische Anziehung zustande kommt. Bei elektrischen Isolatoren kann die Ladung nicht so schnell abnehmen wie bei Leitern mit raschem Ladungsrückfluss. Die Kräfte sind bei größeren Abständen höher. Liegt hier eine exakte Gleichverteilung der Ladungen über den Halbraum, also die Platte vor, ist die Höhe der Haftkräfte praktisch unabhängig vom Abstand. Die niedrigeren Kräfte bei den elektrischen Leitern zeigen wie die van-der-Waals Kräfte eine Abhängigkeit vom Abstand, jedoch ist diese geringer ausgeprägt. Flüssigkeitsbrücken bewirken große Haftkräfte. Sie kommen aber nur zum Tragen, wenn die Flüssigkeitsbrücken bei kleinen Abständen gebildet worden sind. Bei Trennung der Haftpartner reißen sie bei einem bestimmten Quotienten von a/d ab und leisten keinen Beitrag zur Haftkraft mehr.

Der **Einfluss des Partikeldurchmessers** im idealen System Platte/Kugel ist in Abbildung 4 dargestellt.

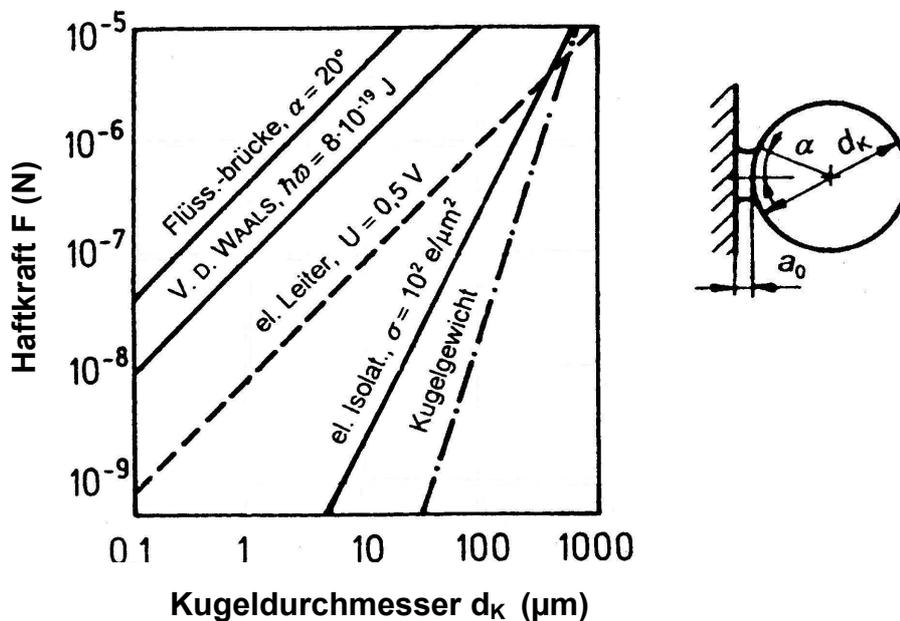


Abb. 4: Haftkräfte am Modell Platte/Kugel als Funktion des Kugeldurchmessers d_K
 α : Brückenwinkel ($\gamma_{lg} = 72 \text{ mN/m}$, $\vartheta = 0^\circ$), $h̄$: Lifshitz-van-der-Waals-Konstante,
 U : Kontaktpotential, σ : Flächenladungsdichte, Abstand $a_0 = 0,4 \text{ nm}$ (aus [143])

Bei sehr kleinen Durchmessern haben die Flüssigkeitsbrücken und die van-der-Waals Kräfte den größten Anteil an den Haftkräften. Die elektrostatischen Wechselwirkungen liegen bei elektrischen Leitern um eine Zehnerpotenz niedriger als die van-der-Waals Wechselwirkungen. Bei Leitern ist die Anziehungskraft bis zu einem Durchmesser von etwa 100 µm größer als bei Nichtleitern. Dies kommt durch das höhere Kontaktpotential zustande, da die Ladungen sich bei Leitern direkt an der Oberfläche befinden und höher sind als bei Nichtleitern [137].

Mit zunehmender Größe des Haftpartners ändert sich das Verhältnis von Haftkraft (F) zum Kugelgewicht bzw. zur Gewichtskraft (G). Dies ist besonders für das Fließverhalten entscheidend. Die Gewichtskraft berechnet sich nach Gleichung 9.

$$G = \frac{\pi}{6} \rho_s g d^3$$

Gleichung 9

ρ_s = Feststoffdichte

Das Partikelgewicht steigt mit der dritten Potenz des Durchmessers an, die Haftkräfte aber nur linear mit dem Durchmesser. Dadurch nimmt das Verhältnis von Haftkraft zu Gewichtskraft mit kleiner werdenden Partikeln zu, und das Fließen wird erschwert. Das ist ein Grund dafür, warum feine Pulver schlechter fließen als grobe.

Den **Einfluss von Oberflächenrauigkeiten** in dem Modell Platte/Kugel, wobei auf die Kugel die Oberflächenrauigkeit aufgebracht ist, zeigt die Abbildung 5.

Oberflächenrauigkeiten vergrößern den Abstand zwischen den Haftpartnern. Auf die elektrostatischen Kräfte und die Flüssigkeitsbrücken hat die Oberflächenrauigkeit einen geringeren Einfluss. Die elektrostatischen Kräfte sind bei Nichtleitern unabhängig vom Abstand und somit auch unabhängig von dem durch die Rauigkeitserhebung erzeugten Abstand. Leiter zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die van-der-Waals Kräfte, jedoch sind die

Steigungen der Kurvenabschnitte geringer. Bei Flüssigkeitsbrücken kommt es bei dieser Betrachtung u.a. auf das Brückenvolumen an. Ist dieses hoch genug, ist die Rauigkeit von der Flüssigkeit umgeben. Reicht das Volumen nicht aus, bildet sich ab einem bestimmten Radius der Rauigkeit die Flüssigkeitsbrücke zwischen der Platte und der Rauigkeit aus, und damit steigt die Haftkraft proportional zur Größe der Rauigkeit an.

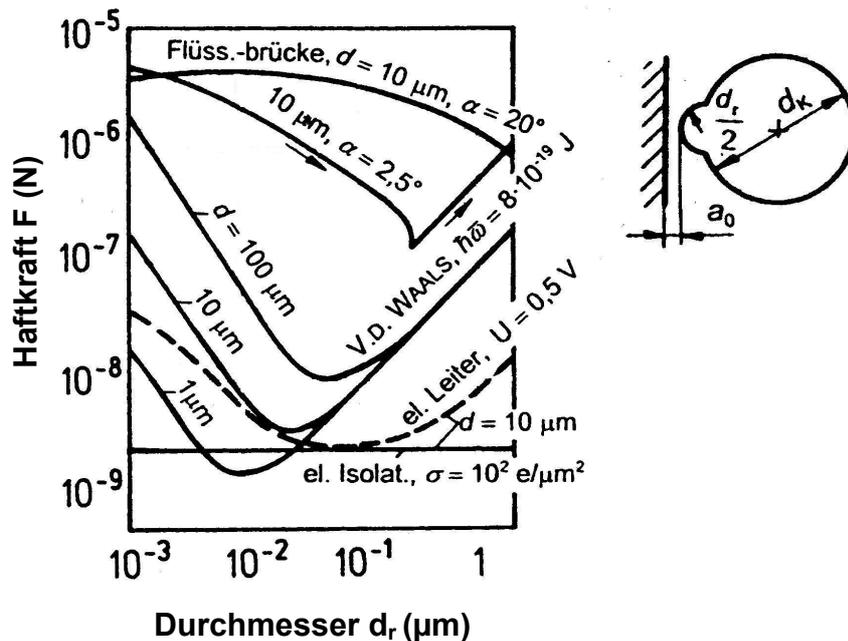


Abb. 5: Haftkräfte als Funktion des Durchmessers einer Oberflächenrauigkeit (d_r) auf einer Kugel mit Durchmesser d im Modell Platte/Kugel (Abstand $a_0=0,4$ nm)
 α : Brückenwinkel ($\gamma_{lg}=72$ mN/m, $\vartheta=0^\circ$); $h\bar{w}$: Lifshitz-van-der-Waals-Konstante,
 U : Kontaktpotential, σ : Flächenladungsdichte (aus [143])

Van-der-Waals Wechselwirkungen reagieren sehr empfindlich auf diese Abstandsvergrößerung. Sie sinken mit größer werdender Oberflächenrauigkeit stark ab, durchlaufen ein Minimum und werden wieder größer, wenn allein die Oberflächenrauigkeit für die Ausbildung der Haftkräfte verantwortlich wird. Dies wird klarer, wenn man sich überlegt, wie die Haftkraft zusammengesetzt ist. Sowohl die Oberflächenrauigkeit auf der Kugel als auch die Kugel selbst leisten ihren Beitrag zu den Wechselwirkungen. Wird die Oberflächenrauigkeit größer, sinkt der Anteil der Kugel, da ihr Abstand zur Platte wächst und der Anteil der

Oberflächenrauigkeit steigt. Dieser Zusammenhang ist für drei verschiedene Partikelgrößen in Abbildung 5 eingezeichnet, und man erkennt die Proportionalität zwischen der Haftkraft und dem Radius der Kugel. Der Beitrag, den die Oberflächenrauigkeit aufgrund ihres anwachsenden Radius liefert, wird aber immer größer, so dass es dann wieder zum Anstieg der Kräfte kommt. Diese Kurven schließlich liegen für alle Partikelradien übereinander, da hier die Kräfte nur von der Rauigkeitserhebung ausgehen und diese für alle Partikelgrößen im Diagramm den gleichen Rauigkeitsdurchmesser hat.

Gleichung 10 beschreibt die Berechnung der Haftkraft für die Kugel mit Oberflächenrauigkeit.

$$F = \frac{C_H}{6} \left(\frac{r}{a^2} + \frac{R}{(r+a)^2} \right) \quad \text{Gleichung 10}$$

- C_H = Hamaker-Konstante
- r = Radius der Rauigkeit
- R = Radius der Kugel
- a = Abstand

Dies ist eine sehr schematische Betrachtung der Verhältnisse. In der Realität liegt eine Verteilung der Rauigkeiten vor. Es ist wahrscheinlich, dass in Abhängigkeit von der Form der Partikel mehrere Rauigkeitserhebungen am Kontakt beteiligt sind, die alle zur Adhäsionskraft beitragen [111]. Hierbei kommt es auf die unterschiedlichen Durchmesser der Rauigkeitserhebungen an, da dadurch bestimmt wird, mit wie vielen Rauigkeitserhebungen das Partikel in Kontakt treten kann.

Verschiedene Autoren haben sich mit der Messung des Einflusses der Oberflächenrauigkeit auf die Haftkraft an realen Systemen beschäftigt [z.B. 70, 107]. Das betrachtete System entspricht entweder dem eben beschriebenen, bei dem die Oberflächenrauigkeit auf den adhärierenden Teilchen lokalisiert ist, oder die Rauigkeiten befinden sich auf dem Substrat. Meist wird gefunden, dass mit zunehmender Oberflächenrauigkeit auch die Adhäsionskraft sinkt. Jedoch

muss das nicht immer so sein. Es kann auch vorkommen, dass es in Abhängigkeit von der Geometrie der Oberflächenrauigkeiten und den darauf haftenden Partikeln zu einer Verstärkung der Haftkräfte kommt. Diese Vorgänge sind in Abbildung 6 verdeutlicht.

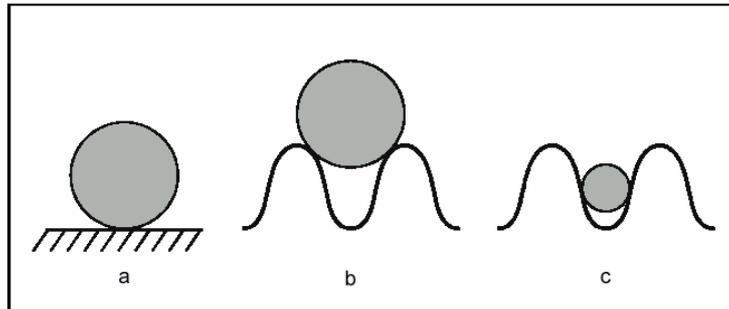


Abb. 6: Partikeladhäsion auf glatter bzw. rauen Oberflächen: a: Partikel auf glatter Oberfläche, b: Partikel größer als der Abstand der Rauigkeiten, c: Partikel kleiner als der Abstand der Rauigkeiten [176]

Ist das Partikel zu groß, um sich zwischen den Rauigkeitserhebungen einzulagern, wird die Adhäsionskraft kleiner (b). Kontaktpunkte sind nur die Spitzen der Oberflächenrauigkeiten. Die Kontaktfläche ist abhängig von ihrer Form. Diese Vorstellung entspricht den in der Literatur häufig erhobenen Befunden. Die Adhäsion aber nimmt zu, wenn die Kugel zwischen die Rauigkeitserhebungen passt und sich damit die Kontaktfläche zwischen Oberfläche und Kugel vergrößert (c).

Ähnlich wie die Rauigkeitserhebungen in Abbildung 6 b reagieren auch kleinere Partikel, die auf größere aufgebracht sind. Dieses Prinzip wird auch eingesetzt, um die Bildung von Agglomeraten zu unterdrücken oder die Fließfähigkeit von Pulvern zu erhöhen [136].

2.6 Reibungskräfte

Beim Ablösen der Partikel in tangentialer Richtung kommt es zu Reibungseffekten. Die Reibungskraft ist die Kraft, die der tangentialen Verschiebung zweier Oberflächen entgegen wirkt. Sie manifestiert sich erst

dann, wenn diese Gegenstände gegeneinander verschoben werden, wie z.B. Arzneistoffteilchen auf einer Trägerteilchenoberfläche oder der Oberfläche des Inhalatormaterials. Man unterscheidet eine statische Reibungskraft (Haftreibung), die aufgebracht werden muss, um eine Bewegung in Gang zu setzen und eine dynamische Reibungskraft (Gleitreibung), die aufgebracht werden muss, um die Bewegung aufrecht zu halten. Die Reibungskraft (F_R) ist proportional über den Reibungskoeffizienten μ mit der Normalkraft (F_N) verknüpft, die die beiden Kontaktpartner verbindet und ist u. a. abhängig von der Art und Größe der Kontaktfläche.

$$F_R = \mu \cdot F_N$$

Gleichung 11

Beim Ablösen eines Partikels wirken verschiedene Kräfte. Auftrieb (F_l) und Partikelmasse (P) sind gegenläufig. Adhäsions- und Reibungskräfte wirken der Zugkraft (F_d) entgegen, die vom Luftstrom erzeugt werden muss, um ein Partikel abzulösen. Für kleine Partikel können Auftrieb und Partikelmasse vernachlässigt werden, so dass die Kräfte, die beim Ablösen der Teilchen durch den Luftstrom überwunden werden müssen, sich nach Gleichung 11 errechnen. Es muss also gelten: $F_d > F_R$ [115, 176].

3. Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen

Die Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen kann mit unterschiedlichen Methoden und nach unterschiedlichen Prinzipien erfolgen. Rückschlüsse auf interpartikuläre Wechselwirkungen können sicherlich aus dem **Fließverhalten** des Bulks gezogen werden. Methoden wie die Bestimmung des *Böschungswinkels* oder der *Ausflussgeschwindigkeit* aus einem Trichter stellen Konventionsmethoden dar und lassen nur vergleichende Aussagen. Mittels der Beurteilung des Lawinenabbruchverhaltens der Pulverbetten mit dem *Aeroflow*, findet eine Beurteilung des fließenden Pulverbettes statt. Messungen mit unterschiedlich aufgebauten *Scherzellen* ermöglichen eine quantitative Aussage über die Fließfähigkeit, jedoch findet hier immer eine Verdichtung des Pulvers statt. Um interpartikuläre Wechselwirkungen in unverdichteten Pulverbetten zu messen, werden *Zugspannungstester* verwendet, die die Kraft registrieren, die zum Trennen von zwei Pulverflächen gebraucht wird. Andere Methoden bestimmen auf partikulärer Ebene die **Kräfte während des Ablösens der Partikel** von einer Oberfläche. Mit diesen Methoden können sowohl Kohäsions- als auch Adhäsionskräfte gemessen werden. Eine gut etablierte Methode ist die *Zentrifugalmethode*, bei der die Partikel, deren Adhäsionskraft gemessen werden soll, auf einer Oberfläche oder anderen Partikeln haften. Sie beruht auf dem Prinzip, dass die resultierende Kraft aus der Winkelgeschwindigkeit eines Partikels mit definierter Masse in einem festgelegten Abstand zum Rotationsmittelpunkt ab einer bestimmten Umdrehungsgeschwindigkeit größer wird als die Adhäsionskraft dieses Partikels zur Fläche, auf der es haftet. Bei dieser kritischen Umdrehungsgeschwindigkeit werden die Partikel von der Oberfläche geschleudert [126]. Je nach Stellung der Oberfläche zur einwirkenden Zentrifugalkraft kann neben der Adhäsionskraft auch die Reibungskraft gemessen werden [124]. Mehrere Veröffentlichungen von Podczec et al. [116, 119, 125] beschreiben die Relevanz dieser Methode in Bezug auf die Entwicklung von interaktiven Mischungen in Pulverinhalatoren. In den meisten

davon werden die Wechselwirkungen zwischen Salmeterol in Form der Base oder des Salzes oder Salbutamolsulfat als Arzneistoff und α -Laktose-Monohydrat als Träger betrachtet. Hierbei wird auch der Einfluss der Eigenschaften des Trägermaterials wie z.B. Partikelgrößenverteilung und Oberflächenrauigkeit untersucht. Nicht nur die Interaktion zwischen den Materialien, sondern auch die Adhäsion der Materialien zu sich selbst (Autoadhäsion) [121, 122] und anderen pharmazeutisch relevanten Materialien werden in diesen Veröffentlichungen behandelt [117, 123]. Die Wechselwirkungen werden sowohl gegen die Materialien in Pulverform als auch als Presslinge betrachtet und mit Bestimmungen des lungengängigen Anteils entsprechender interaktiver Mischungen verglichen [114].

Nach einem ähnlichen Prinzip funktioniert die „*Impact-Separation*“-Methode von Otsuka et al. [106-108]. Hier wird durch einen Hammer eine Kraft auf eine Fläche ausgeübt, an der die zu untersuchenden Partikel haften. Über die Beschleunigung des Hammers und somit die Kraft, die im Moment des Auftreffens auf die Teilchen einwirkt, die Partikeldichte und dem Partikeldurchmesser kann die aufzuwendende Kraft für die Separation berechnet werden [70].

Bei der „*Spring-Balance*“-Methode wird ein Partikel an einer Feder befestigt, gegen eine Oberfläche gebracht und die Dehnung der Feder beim Ablösen der Partikels von der Oberfläche gemessen.

Daneben existieren noch die *Vibrationsmethode*, bei der die Beschleunigung der Partikel durch mechanische Vibration erreicht wird, und die *aerodynamische bzw. hydrodynamische Methode*, bei der die Fließgeschwindigkeit der Luft bzw. einer Flüssigkeit bestimmt wird, bei der sich die Partikel ablösen.

Aufnahme von Kraft-Abstands-Kurven, bei denen sowohl die Kräfte bei der Annäherung als auch bei der Separation aufgezeichnet werden können, ermöglicht das *Rasterkraftmikroskop*. Hierbei wird die Auslenkung einer kleinen Spitze, die an einem Federhebel (Cantilever) befestigt ist, kontinuierlich gemessen. Die Probenoberfläche, gegen die die Adhäsionskraft bestimmt werden soll, wird angenähert und wieder entfernt. Je nach Auslenkung des Cantilevers in Abhängigkeit von der Bewegung der Probenoberfläche lässt sich

die Kraft über die Federkonstante des Cantilevers berechnen. Durch die Einführung der Colloid Probe Technique, bei der einzelne Partikel an die Spitze des Cantilevers angeklebt werden, lassen sich mit dieser Methode Wechselwirkungen zwischen beliebigen Substanzen messen.

Die Auswahl der Messmethoden zur Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen ist vielfältig. Vor dem Einsatz der Methoden sollte geprüft werden, welche der Methoden die für den jeweiligen Verwendungszweck aussagekräftigste ist.

4. Oberflächenenergie

4.1 Theorie

Die Kenntnis der Oberflächenenergie von Feststoffen ist für viele Gebiete wichtig. Sie beeinflusst alle Vorgänge, bei denen ein Feststoff mit einem anderen Feststoff, einer Flüssigkeit oder einem Gas in Kontakt kommt. Beispiele für derartige Wechselwirkungen sind die Feuchtgranulation, das Filmcoating, das Spreiten von Flüssigkeiten auf Feststoffen und das Mischen und Lösen von Feststoffen.

Analog der Oberflächenspannung von Flüssigkeiten kann sie als die Energie betrachtet werden, die nötig ist, um die Oberfläche des Feststoffs um eine Flächeneinheit zu vergrößern. Man beachte, dass sich die hier beschriebene Oberflächenenergie bzw. Grenzflächenenergie immer auf eine Flächeneinheit bezieht und somit die Einheit J/m^2 hat.

Die Ermittlung der Oberflächenenergie erfolgt meist über die Untersuchung der Grenzflächenenergie. Nach Fowkes [44] berechnet sich die Grenzflächenenergie (γ_{12}) bei Wechselwirkungspartnern, die überwiegend dispersive Wechselwirkungen zeigen aus den Oberflächenenergien (γ_1, γ_2) bzw. deren dispersiven Komponenten (γ_1^d, γ_2^d) (Gl.12).

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - 2\sqrt{\gamma_1^d \gamma_2^d} \quad \text{Gleichung 12}$$

Er beschrieb, dass sich die Oberflächenenergie jedoch aus der dispersiven Komponente (γ^d), die sich auf die unspezifischen unpolaren Wechselwirkungen bezieht, und zum anderen aus der polaren Komponente (γ^p), die von Wasserstoffbrückenbindungen und Säure-Base-Wechselwirkungen hervorgerufen wird, zusammensetzt (Gl. 13).

$$\gamma = \gamma^d + \gamma^p \quad \text{Gleichung 13}$$

Unter Berücksichtigung der Gleichung 13, und da immer nur die gleichen Energiekomponenten miteinander wechselwirken können, kommt man zur Berechnung der Grenzflächenenergie nach Gleichung 14:

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - 2(\sqrt{\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d} + \sqrt{\gamma_1^p \cdot \gamma_2^p}) \quad \text{Gleichung 14}$$

Man kann auch statt des geometrischen Mittels das harmonische Mittel der Berechnung zugrunde legen (Gl. 15):

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - 4\left(\frac{\gamma_1^d \gamma_2^d}{\gamma_1^d + \gamma_2^d} + \frac{\gamma_1^p \gamma_2^p}{\gamma_1^p + \gamma_2^p}\right) \quad \text{Gleichung 15}$$

Zur Ermittlung der Oberflächenenergie können verschiedene Verfahren wie die inverse Gaschromatographie oder Kontaktwinkelmessungen eingesetzt werden (s. B 5.3).

4.2 Berechnung der Adhäsionskraft aus Oberflächenenergien

Die Adhäsionskraft, die zur Trennung von zwei Körpern, in diesem Fall Kugel und Platte, notwendig ist, lässt sich nach der Theorie von Bradley berechnen [81]. Er ermittelt diese Adhäsionskraft über die Adhäsionsarbeit, die sich aus der Oberflächenenergie bzw. der Grenzflächenenergie der Feststoffe ergibt (Gl. 16).

$$F_{\text{ad}} = 2\pi R \Delta\gamma \quad \text{Gleichung 16}$$

F_{ad} = Adhäsionskraft

R = Radius der Kugel

$$\Delta\gamma = \gamma_1 + \gamma_2 - \gamma_{12} \quad \text{Gleichung 17}$$

$\Delta\gamma$ = Adhäsionsarbeit (J/m²)

γ_1, γ_2 = Oberflächenenergie (J/m²)

γ_{12} = Grenzflächenenergie (J/m²)

Gleichung 17 wird auch als Dupré-Gleichung bezeichnet. Die Grenzflächenenergie wird nach Gleichung 12 berechnet.

Die bisher beschriebenen Modelle und Berechnungen der einzelnen Arten der Wechselwirkungen beziehen sich auf Systeme, in denen die Kontaktpartner nicht deformiert werden. Betrachtet man diese Systeme unter **Einbeziehung der Deformation**, muss beachtet werden, dass die Körper jeweils unterschiedliches Verhalten aufweisen. Neben elastischer ist auch viskoelastische Verformung denkbar. Zusätzlich hängt das Ausmaß der Deformation von Oberflächenrauigkeiten, von den Wechselwirkungen zwischen den Kontaktpartnern und von außen angreifenden Kräften wie zusätzliches Andrücken des Partikels ab [65].

In verschiedenen Theorien, von denen drei vorgestellt werden, werden Deformation und sich ausbildende Haftkräfte unterschiedlich berücksichtigt. Hertz beschreibt in seiner Theorie rein elastisch verformbare Kugeln [59]. Während eine äußere Kraft anliegt, verformen sich die Kugeln. Sobald diese Kraft entfällt, kommt es zur Trennung der Kugeln. Zwischen den Kugeln existieren in dem Modell keine Anziehungskräfte.

Nach der Theorie von Johnson, Kendall und Roberts (JKR) haften die beiden Körper aufgrund ihrer definierten Oberflächenenergie aneinander [65]. Dies führt zu einer Deformation der Kontaktpartner und somit zu einer größeren Kontaktfläche als nach der Theorie von Hertz, da auch ohne die Zufuhr äußerer Kräfte die Verformung erhalten bleibt. Anziehungskräfte zwischen den beiden Körpern wirken nur direkt in der Kontaktfläche. Die Kraft, die zur Trennung notwendig ist, berechnet sich nach Gleichung 18:

$$F_{\text{ad}} = \frac{3}{2} \pi R \Delta \gamma$$

Gleichung 18

F_{ad} wird auch als Pull-off-Force bezeichnet und ist nur abhängig von der Größe der aneinander haftenden Teilchen und ihren Oberflächen- bzw. Grenzflächenenergien.

Im Gegensatz zur JKR-Theorie berücksichtigt die Theorie von Derjaguin, Müller und Toporov (DMT), dass die Adhäsionskräfte eine endliche Reichweite haben. Dadurch entstehen Anziehungskräfte nicht nur in der direkten Kontaktfläche wie bei Johnson, Kendall und Roberts, sondern wirken auch außerhalb der Kontaktfläche, dort wo die beteiligten Körper bereits einen geringen Abstand zueinander haben [27]. Diese Kräfte bewirken, dass es auch ohne äußere Krafteinwirkung ein Kontakt bestehen bleibt. Die maximale Adhäsionskraft, die kurz vor Reißen des Kontakts auftritt, berechnet sich nach Gleichung 19.

$$F_{\text{ad}} = 2\pi R\Delta\gamma$$

Gleichung 19

Diese Kraft entspricht den Berechnungen für starre Körper von Bradley (Vgl. Gleichung 16), da im Moment des Abreißen die Kontaktpartner an der Kontaktfläche nicht mehr deformiert sind [65].

Je nach Materialeigenschaften sollte man die passende Berechnungsmethode auswählen, z.B. trifft bei starren, nicht deformierbaren Körpern die Theorie nach Bradley zu. Die Theorie von Hertz sollte man auf elastische Materialien mit sehr niedriger Adhäsion anwenden.

5. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit evaluiert Methoden zur Quantifizierung der Adhäsionskräfte zwischen Arzneistoff und Trägermaterial in interaktiven Mischungen für Pulverinhalatoren und beurteilt Einflussfaktoren auf das Verhalten interaktiver Mischungen. Dies soll helfen, die Vorgänge innerhalb der interaktiven Mischung besser zu verstehen, um somit eine effektive Entwicklung dieser Arzneiform zu ermöglichen.

Es findet einerseits eine Charakterisierung verschiedener Träger hinsichtlich Adhäsionskraft beeinflussender Eigenschaften statt, andererseits sollen die interpartikulären Wechselwirkungen direkt und indirekt bestimmt werden. Als Träger kommen Laktose als etabliertes Trägermaterial und Mannitol zur Testung eines alternativen Trägermaterials zum Einsatz, als Arzneistoffe Salbutamolsulfat und seine freie Base.

Die Träger werden mittels unterschiedlicher Methoden hinsichtlich ihrer Partikelgröße, -form und -oberfläche, Wasserdampfsorption und Kristallinität untersucht. Zur Charakterisierung der interpartikulären Wechselwirkungen auf der Ebene der Träger kommen Fließfähigkeitsuntersuchungen zur Anwendung, wobei unterschiedliche Verfahren wie der Ausflusstrichter nach Pfrengle, der Aeroflow und die Ringscherzelle darauf getestet werden, ob sie auch kleine Unterschiede in der Fließfähigkeit erkennen lassen.

Neben den Untersuchungen, die allein auf die Eigenschaften der Träger abzielen, werden Verfahren getestet, die direkt oder indirekt die Wechselwirkung zwischen dem Arzneistoff und dem Trägerpartikel beschreiben. Mit modifizierten Zugspannungsmessungen sollen Wechselwirkungen eines größeren Partikelkollektivs ermittelt werden. Zur Bestimmung der Wechselwirkung einzelner Partikelpaare Arzneistoff/Träger wird die Rasterkraftmikroskopie herangezogen. Der indirekten Bestimmung der Wechselwirkungen dient die Inverse Gaschromatographie, die eine Aussage über Oberflächenenergien der Partner ermöglicht.

Ziel des Einsatzes der verschiedenen Methoden zur Messung interpartikulärer Wechselwirkungen ist die Beurteilung ihrer Möglichkeiten und Grenzen. Insbesondere soll eine Einschätzung darüber stattfinden, inwieweit die Methoden geeignet sind, eine Vorhersage über die Performance der interaktiven Mischung zu ermöglichen, wobei Bestimmungen des Feinanteils mittels Next Generation Impactor als Vergleichskriterium dienen.

C MATERIAL UND METHODEN

1. Materialien

1.1 Trägermaterialien

1.1.1 α -Laktose-Monohydrat

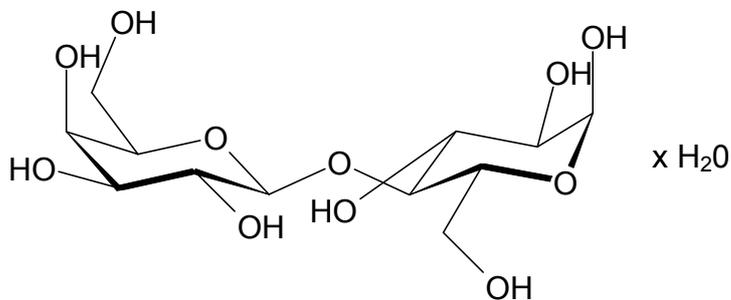


Abb. 7: Strukturformel α -Laktose-Monohydrat

α -Laktose-Monohydrat wird aus Kuhmilch gewonnen. Es handelt sich um ein reduzierendes Disaccharid aus Glukose und Galaktose, die beide als Pyranosen vorliegen.

Das Haupteinsatzgebiet des weißen, kristallinen Pulvers ist die Verwendung als Hilfsstoff bei der Tablettierung. Zusätzlich ist es das meist verwendete Trägermaterial für interaktive Mischungen in Pulverinhalatoren [153]. In älteren Präparaten kommt daneben auch Glukose zum Einsatz. α -Laktose-Monohydrat hat einige Vorteile, die es für diesen Zweck prädestinieren. Seine Toxikologie ist für die pulmonale Anwendung getestet und zugelassen. α -Laktose-Monohydrat ist wenig hygroskopisch, seine kritische Hygroskopizität liegt über 93 % [66], so dass es gegenüber klimatischen Veränderungen bezüglich der Stabilität der interaktiven Mischung wenig anfällig ist.

Nachteil des α -Laktose-Monohydrat ist u.a., dass es als reduzierender Zucker die Maillard-Reaktion eingehen kann, wodurch es zum Einsatz mit Proteinen

unbrauchbar wird. Zusätzlich handelt es sich bei α -Laktose-Monohydrat um ein Produkt tierischen Ursprungs. Kontamination mit dem Überträger von Krankheiten wie Transmissible Spongiforme Enzephalopathie (TSE) kann nicht völlig ausgeschlossen werden.

Laktose hat zwei optische Isomere: α - und β -Laktose. In Lösung zeigt sie Mutarotation, und es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen diesen beiden ein. Als Feststoff kann Laktose in mehreren Formen vorkommen. Neben α -Laktose-Monohydrat, das durch Kristallisation aus einer wässrigen Lösung bei Temperaturen unter 93 °C entsteht, existieren wasserfreie α - und β -Laktose. Erstere kommt als stabile Form z.B. nach Trocknung des Monohydrats mit organischen Lösungsmitteln wie wasserfreiem Methanol oder als instabile Form bei Gewinnung durch Erhitzen des α -Laktose-Monohydrats meist unter Vakuum vor [88]. β -Laktose bildet sich durch Kristallisation aus Laktoselösungen bei Temperaturen > 93 °C.

Problematisch bei der Gewinnung von Laktose ist, dass sie durch den Herstellungsprozess meist noch einen Restgehalt an amorphen Anteilen enthält, die während der Lagerung rekristallisieren können und dadurch Änderungen im Verhalten der Substanz zur Folge haben. Die Herstellung durch Sprühtrocknung führt meist zu einer vollständig amorphen Substanz [61].

1.1.2 Mannitol

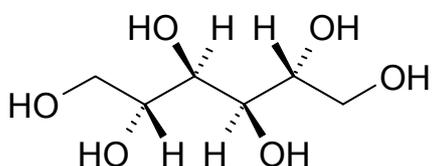


Abb. 8: Strukturformel Mannitol

Mannitol ist das Stereoisomer von Sorbitol und ein sechswertiger Zuckeralkohol, der in der pharmazeutischen Produktion ebenfalls als Füllstoff für Tabletten und Kapseln verwendet wird. Gegenüber α -Laktose-Monohydrat

besitzt es einige Vorteile. Als Zuckeralkohol wirkt es nicht reduzierend. Es kann keine tierischen Erreger übertragen, da es sich um ein halbsynthetisches, pflanzliches Produkt handelt, und zusätzlich neigt es nicht dazu, in amorpher Form vorzuliegen. Selbst durch Sprühtrocknung wird ein vollständig kristallines Produkt gewonnen [100, 165].

Mannitol nimmt wie Laktose nur sehr wenig Wasser auf und ist über einen breiten Feuchtebereich stabil. Für die pulmonale Anwendung hat sich Mannitol als toxikologisch unbedenklich erwiesen, so dass es eine gute Alternative als Träger in interaktiven Mischungen darstellen könnte [154]. Jedoch ist es für diese Anwendung noch nicht zugelassen.

1.2 Arzneistoffe

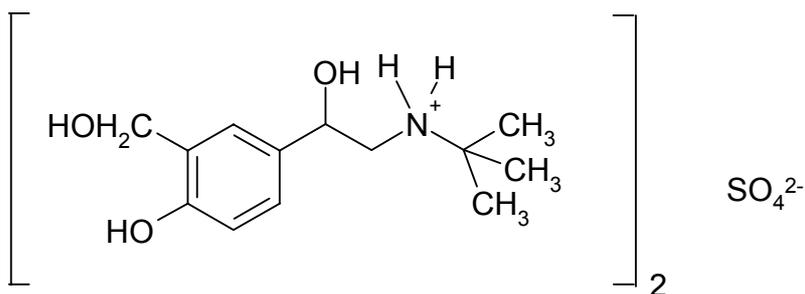


Abb. 9: Strukturformel Salbutamolsulfat

Salbutamol und sein Salz Salbutamolsulfat sind Substanzen des Arzneibuchs. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Salbutamolsulfat, da dieses als besser lösliches Salz meistens zum Einsatz kommt. Es handelt sich dabei um ein direktes β_2 -Sympathomimetikum mit typischer Phenylethylamin-Grundstruktur. Die Substitution am Stickstoff erhöht die Affinität zu den β -Rezeptoren. Die zusätzliche Substitution des Phenylringes schützt das Molekül vor dem Abbau durch Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT).

Über eine bevorzugte Erregung der β_2 -Rezeptoren führt Salbutamolsulfat zur sofortigen Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und damit zur Erweiterung der Bronchien (Bronchodilatation). Es wird zur Behandlung akuter und chronisch

obstruktiver Atemwegserkrankungen eingesetzt und kann inhalativ, oral oder parenteral gegeben werden. Neben der Bronchodilatation bewirkt es eine Vasodilatation der Gefäße der Skelettmuskulatur und eine Erschlaffung des Uterus (Tokolyse). Die Steigerung der mukoziliären Clearance und die gehemmte Freisetzung von bronchokonstriktorisch wirkenden Mediatoren bieten eine zusätzliche Unterstützung bei Einsatz von Salbutamolsulfat gegen Asthma bronchiale. Salbutamolsulfat kommt für die inhalative Anwendung sowohl in Dosieraerosolen als auch in Pulverinhalatoren zum Einsatz. Beispiele für Fertigarzneimittel sind Apsomol (Farmasan), Sultanol (GlaxoSmithKline/Schwarz Pharma) und Ventilastin Novolizer (Viatris).

2. Charakterisierung der Materialien

2.1 Partikelgröße, -form und -oberfläche

2.1.1 Laserbeugung

Die Bestimmung der Partikelgröße erfolgt mittels Laserlichtbeugungsmessung. Das Messprinzip beruht auf der Interaktion von monochromatischem, kohärentem Laserlicht mit den zu vermessenden Partikeln. Hierbei können beim Auftreffen des Laserstrahls auf die Partikel verschiedene Erscheinungen auftreten wie Brechung, Absorption, Reflexion und Beugung. Nur das gebeugte Licht wird zur Auswertung der Partikelgröße herangezogen, abgebildet durch eine Sammellinse auf einen lichtempfindlichen Detektor. Große Partikel beugen dabei das Licht weniger als kleine. Aus dem erhaltenen Beugungsmuster und der jeweiligen Lichtintensität kann über mathematische Auswerteverfahren nach der Fraunhofer Theorie auf die Teilchengrößenverteilung der Proben geschlossen werden. Ein zweites Auswerteverfahren nach der Mie-Theorie berücksichtigt zusätzlich absorbiertes, gebrochenes und reflektiertes Licht. Hierzu muss der Brechungsindex der zu vermessenden Substanz bekannt sein. Mit dieser Theorie ist es nicht möglich, Pulvermischungen zu charakterisieren. Die Partikelgrößenverteilung stellt den Volumenanteil der einzelnen Partikelgrößenklassen am Gesamtvolumen dar. Die Ergebnisse werden durch die Angabe der 10, 50 und 90 %-Quantile (x_{10} , x_{50} = Median, x_{90}) dargestellt. Da die Berechnung der Teilchengröße über den Äquivalentdurchmesser einer volumengleichen Kugel erfolgt, ist das Messprinzip optimal für runde Teilchen geeignet. Je stärker die Partikelform von der Kugelgestalt abweicht, desto größer ist der entstehende Fehler.

Die Probenvorbereitung kann durch Nassdispergierung in einem Nichtlösungsmittel für die zu vermessende Substanz oder durch Trockendispergierung wie in dieser Arbeit erfolgen. Dabei wird die Substanz mittels Druckluft durch eine Venturi-Düse desagglomeriert und in den

Messbereich gebracht, so dass die Größe der Primärpartikel vermessen werden kann.

2.1.2 Rasterelektronenmikroskop

Das Rasterelektronenmikroskop erzeugt Oberflächenabbildungen, indem ein Elektronenstrahl die zu untersuchende Fläche abrastert. Beim Auftreffen der Elektronen auf das Objekt werden Sekundärelektronen erzeugt, die zum Signal führen, aus dem das Bild entsteht. Die Auflösung ist aufgrund der geringeren Wellenlänge der Elektronen deutlich besser als bei der Lichtmikroskopie und erlaubt eine über 300.000-fache Vergrößerung der Objekte.

Voraussetzung für die Durchführung ist, dass sich die Probe unter dem Elektronenbeschuss nicht verändert und den Elektronenstrom leitet. Ist Letzteres nicht der Fall, wird auf die Probe eine dünne metallische Schicht aufgedampft. Die Rasterelektronenmikroskopie dient zur Abbildung der Form und Oberfläche der Partikel.

2.1.3 Gasadsorption

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche findet mit Hilfe der Gasadsorptionsmethode statt. Diese Messung beruht auf der Physisorption eines inerten Gases an der Oberfläche der zu untersuchenden Probe. In der Regel kommt Stickstoff, für sehr kleine Oberflächen auch Krypton oder Argon zum Einsatz. Die Menge an Adsorbat wird bestimmt, die die äußere Oberfläche und die Oberflächen offener Poren bedeckt.

Die so genannte Monoschichtkapazität kann mit Hilfe der Gleichung von Brunauer, Emmet und Teller (BET) aus der Adsorptionsisotherme berechnet werden [30]. Diese Gleichung beschreibt eine Adsorptionsisotherme mit multimolekularer Adsorptionsschicht.

Als Vorbereitung auf die Messung müssen die Proben so konditioniert sein, dass keine Fremdmoleküle mehr auf der Oberfläche vorhanden sind. Das Verfahren, um dies zu erreichen, muss für jede zu untersuchende Substanz individuell getestet werden.

Bei der Messung wird die Probe auf die Siedetemperatur von flüssigem Stickstoff (77,3 K) abgekühlt und gasförmiges Adsorptiv zugeführt. Dadurch erfolgt Adsorption des im Probengefäß befindlichen Stickstoffs an der Oberfläche der Probe. Die aufgenommenen Adsorbatmengen werden im Gleichgewicht mit dem Gasdruck des Adsorptivs (p) gemessen. Aus der Auftragung der adsorbierten Gasmenge (V), gemessen im Gleichgewicht mit dem Gasdruck des Adsorptivs, gegen den Relativdruck (p/p_0 ; p_0 =Sättigungsdampfdruck des eingesetzten Adsorptivs) bei konstanter Temperatur ergibt sich die Adsorptionsisotherme.

$$\frac{p}{V(p_0 - p)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{(C - 1) \cdot p}{V_m C \cdot p_0} \quad \text{Gleichung 20}$$

C = BET Konstante des Adsorbats

Mit Hilfe der BET-Gleichung (Gl. 20) kann man eine spezifische Monoschichtkapazität (V_m) bezogen auf die Einwaage (in mol/g) errechnen. Diese, multipliziert mit dem mittleren Platzbedarf des Adsorptivs (für Stickstoff: 0,162 nm²) und der Avogadro-Konstante (N_A), ergibt die spezifische Oberfläche (O_{sp}) der Probe (Gl. 21).

$$O_{sp} = N_A \cdot A \cdot V_m \quad \text{Gleichung 21}$$

2.2 Wasserdampfsorption

Die Wasserdampfsorption dient der Charakterisierung des Verhaltens von Materialien bei unterschiedlichen Luftfeuchten. Wasser kann durch unterschiedliche Prozesse wie Adsorption, Absorption, Kapillarkondensation, Komplexierung und auch chemische Reaktionen aufgenommen werden.

Die genaue Kenntnis der Wechselwirkung der Materialien mit Wasserdampf ist wichtig für die Lagerung und Verarbeitung, um damit zusammenhängende Probleme wie z.B. Instabilitäten oder andere Veränderungen zu vermeiden.

Der Wassergehalt als ein Parameter zur Beschreibung einer Substanz ist abhängig von der relativen Luftfeuchte. Dementsprechend liefern die Messung von Sorptionsisothermen, d.h. die Bestimmung des Wassergehaltes in Abhängigkeit von der relativen Feuchte sowie die Bestimmung der kritischen Hygroskopizität wichtige Informationen zum Verhalten der Substanz bei verschiedenen klimatischen Bedingungen.

Die relative Feuchte wird bei konstanter Temperatur in vorgewählten Stufen erhöht und die Masse der Probe kontinuierlich gemessen. Die nächste Feuchtestufe wird erst bei Erreichen einer Massenkonstanz eingestellt.

Dadurch, dass Rekristallisation und andere physikalische Eigenschaftsveränderungen auch eine Änderung im Wassergehalt und damit in der Masse bewirken können, macht die kontinuierliche Messung der Masse es teilweise auch möglich, Rekristallisation in Abhängigkeit von der relativen Feuchte zu beobachten. Die Wasserdampfsorption kann somit auch zur Bestimmung amorpher Anteile in teilmorphen Substanzen eingesetzt werden [94].

2.3 Thermisches Verhalten

Die **Differential Scanning Calorimetry (DSC)** ist ein thermisches Analyseverfahren, mit dem man diverse physikalische Eigenschaften einer Substanz in Abhängigkeit von der Temperatur ermitteln kann. Die Messung der Wärmeaufnahme oder -abgabe der Probe, während sie ein Temperatur-Zeit-Programm durchläuft, lässt auf Eigenschaften wie Schmelz- und Erstarrungspunkt, Siede- und Taupunkt sowie Rekristallisation oder Modifikationsänderungen schließen.

Generell unterscheidet man Leistungskompensations-DSC und Wärmestrom-DSC. Bei der Leistungskompensations-DSC befinden sich Probe und Referenz in zwei separaten Öfen. Mit Hilfe eines Temperaturreglers werden Probe und Referenz aufgeheizt und immer auf der gleichen Temperatur gehalten. Um dieses zu gewährleisten, ist bei Phasenübergängen der Probe mehr oder

weniger Energie notwendig als bei der Referenz. Dabei wird direkt die Wärmestromdifferenz bestimmt.

Bei der im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Wärmestrom-DSC befinden sich Probe und Referenz in einem Ofen, und die Temperaturdifferenz zwischen ihnen wird bestimmt. Ist der thermische Widerstand der Messzelle bekannt, lässt sich über die Temperaturdifferenz der Wärmestrom berechnen. Solange in der Probe keine Phasenänderungen stattfinden, ist diese Temperaturdifferenz konstant und abhängig von der Wärmekapazität der Probe. Findet jedoch ein Phasenübergang statt, dann ändert sich die Temperaturdifferenz, die Temperatur der Probe folgt solange nicht weiter dem eingestellten Temperaturprogramm der DSC, bis der Phasenübergang abgeschlossen ist.

Bei Zustandsänderungen der Probe gibt die Wärmestromdifferenz Auskunft über die freigewordene oder verbrauchte Energie. In den DSC-Thermogrammen ist der differentielle Wärmestrom gegen die Temperatur dargestellt. Ein positiver Wärmestrom bedeutet, dass die Probe mehr Wärme aufnimmt als die Referenz (endothymes Ereignis). Dieses ist z.B. bei Schmelzvorgängen der Fall. Bei einem negativen Wärmestrom, wie er bei Kristallisationsvorgängen zu beobachten ist, gibt die Probe Wärme ab (exothermer Peak). Bei diesen Phasenumwandlungen kann durch die Integration des Wärmestroms über die Zeit die Enthalpieänderung der Probe berechnet werden.

Man sollte allerdings beachten, dass die DSC ein dynamisches Verfahren ist, gut dafür geeignet, um Aufschlüsse über Änderungen während des Aufheizverfahrens zu gewinnen. Jedoch wird es in einigen Fällen schwierig sein, eine genaue Beschreibung des Ist-Zustands der Probe zu gewinnen.

2.4 Fließverhalten

Die Fließeigenschaften sind beeinflusst durch verschiedene Eigenschaften des Pulvers wie Partikeloberfläche, Partikelform, Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und der Chemie der Partikel, die sich auf das Verhältnis der interpartikulären Haftkräfte zur Gewichtskraft der Partikel auswirken. Zusätzlich spielen äußere Bedingungen wie Temperatur und Luftfeuchte eine Rolle [5]. Das Fließverhalten ist wichtig für die Handhabung des Pulvers, wie z.B. Transport, Abfüllung und Mischungseigenschaften [60]. Die Fließfähigkeit bestimmt unter anderem die Dosierungsgenauigkeit, was für alle volumendosierten Systeme, bezogen auf Inhalativa, also bei der Kapselfüllung und bei verschiedenen Mehrdoseninhalatoren von Bedeutung ist. Die Charakterisierung des Fließverhaltens ist schwierig, da das Ergebnis stark von der Messmethode beeinflusst wird [147]. Im Folgenden sollen die drei verwendeten Methoden beschrieben werden.

2.4.1 Fließwinkel

Die Arzneibuchmethode zur Bestimmung der Fließfähigkeit ist die Messung der Zeit, in der eine bestimmte Menge Substanz aus einem Trichter fließt. Die Fließfähigkeit wird ausgedrückt in Sekunden oder Zehntelsekunden bezogen auf 100 g Substanz. Ebenfalls mit Hilfe eines Trichters wird der Böschungswinkel bestimmt. Bei dieser Methode wird eine bestimmte Menge Pulver in den Trichter gegeben und daraus auf eine Platte mit einem Durchmesser von 10 cm rieseln gelassen. Dies entspricht der DIN-Vorschrift 53916: Bestimmung der Rieselfähigkeit von Pulvern und Granulaten, Verfahren nach Pfrengle. Man misst die Höhe (h) des sich auf der Platte ergebenden Pulverkegels, da man den Radius der Platte kennt, kann man über Gleichung 22 den Böschungswinkel bestimmen.

$$\tan \varphi = \frac{2h}{100} = \frac{h}{50}$$

Gleichung 22

2.4.2 Aeroflow

Nach einem anderen Prinzip funktioniert der Aeroflow. Basierend auf der Chaostheorie und Fraktalgeometrie gelang es Kaye [77], das Lawinenverhalten von Pulvern zur Charakterisierung des Fließverhaltens auszunutzen. Bei dieser Methode wird die Substanz in eine Trommel gegeben und diese um die eigene Achse bewegt. In der Trommel kommt es durch die Drehbewegung zu Pulverlawinen, d.h. Abbruchreaktionen im Pulverbett, die mit Hilfe eines Detektors bestimmt werden. Wird das Pulver in der Trommel durch die Bewegung mitgenommen, kommt es zu einer Verringerung des Signals. Beim Abrutschen einer Lawine nimmt es dann wieder schlagartig zu. Es wird die Zeit zwischen zwei Pulverlawinen gemessen und ihr Mittelwert als Maß für die Fließfähigkeit herangezogen. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand der Auftragung der Zeitdauer zwischen der Pulverlawine n und $n+1$ (Zeit $n+1$) gegen die Zeitdauer zwischen der Pulverlawine $n-1$ und n (Zeit n).

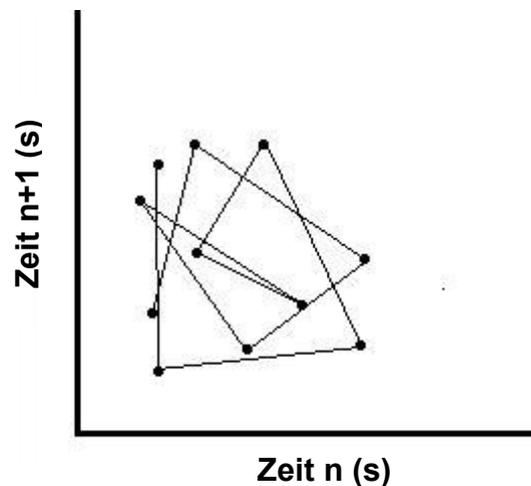


Abb. 10: Auswertungendiagramm der Aeroflow-Messungen

Die entstehende Graphik wird als „Strange attractor plot“ bezeichnet, aus der die Fließfähigkeit abgelesen werden kann. Je besser die Fließfähigkeit des Pulvers, umso geringer die Zeitdauer bis zur nächsten Abbruchreaktion, und umso näher wird das Zentrum der Messpunkte („Attractor Point“) am

Koordinatenursprung liegen. Als Maß für die Kohäsivität der Pulver wird der „Scatter“ herangezogen, der dem mittleren Abstand der Messpunkte vom Schwerpunkt zu den Messpunkten entspricht [78].

2.4.3 Ringscherzelle

Mit der Ringscherzelle wird die Fließfähigkeit (ff_c) bestimmt. Diese quantitative Beschreibung des Fließverhaltens geht auf Jenike [74] zurück und wird vorwiegend in der Verfahrenstechnik zur Berechnung von Siloauslegungen verwendet. Die Ringscherzelle stellt eine Weiterentwicklung der Jenike Translationsscherzelle dar und bietet ihr gegenüber den Vorteil eines unbegrenzten Scherweges.

Die Fließfähigkeit berechnet sich aus dem Verhältnis der Verfestigungsspannung (σ_1) zur Schüttgutfestigkeit (σ_c) (Gl. 23).

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c}$$

Gleichung 23

Je größer ff_c ist, d.h. je kleiner die Schüttgutfestigkeit im Verhältnis zur Verfestigungsspannung, desto besser fließt die Probe.

Man teilt die Pulver wie folgt ein:

$ff_c < 1$	nicht fließend
$1 < ff_c < 2$	sehr kohäsiv
$2 < ff_c < 4$	kohäsiv
$4 < ff_c < 10$	leicht fließend
$10 < ff_c$	frei fließend

Zur Ermittlung dieses Verhältnisses bedient man sich der Mohrschen Spannungskreise, die mit Hilfe des einachsigen Druckversuches erklärt werden können. Bei diesem stellt man sich vor, dass in einem Zylinder das Pulver mit einer bestimmten Spannung, der Verfestigungsspannung, verdichtet und

verfestigt wird. Anschließend wird angenommen, dass die Seitenteile des Zylinders entfernt werden und die Schüttgutprobe erneut von oben mit einem bestimmten Druck belastet wird. Der Druck, der zum Bruch der Probe führt, wird als Schüttgutfestigkeit bezeichnet [147]. Das Brechen der Probe wird auch mit dem Begriff des beginnenden Fließens der Probe umschrieben. Führt man diesen Versuch bei unterschiedlichen Verfestigungsspannungen durch, kann man eine Fließfunktion ($\sigma_1(\sigma_c)$) ermitteln, die die Abhängigkeit der Schüttgutfestigkeit von der Verfestigungsspannung beschreibt.

Um die Spannung in der Bruchebene, also dort, wo das Pulver anfängt zu fließen, zu berechnen, geht man von folgender Annahme aus: Es wirken sowohl an der Ober- und Unterseite als auch an den Seitenwänden des Zylinders keine Schubspannungen. Das bedeutet, dass nur senkrecht auf die Ebenen gerichtete Normalspannungen wirken. Betrachtet man einen Volumenausschnitt, der aus dem Schüttgutelement herausgeschnitten wird (Abb. 11), kann man sowohl die Normalspannung als auch die Schubspannung in der Ebene berechnen (Gl. 24 und 25).

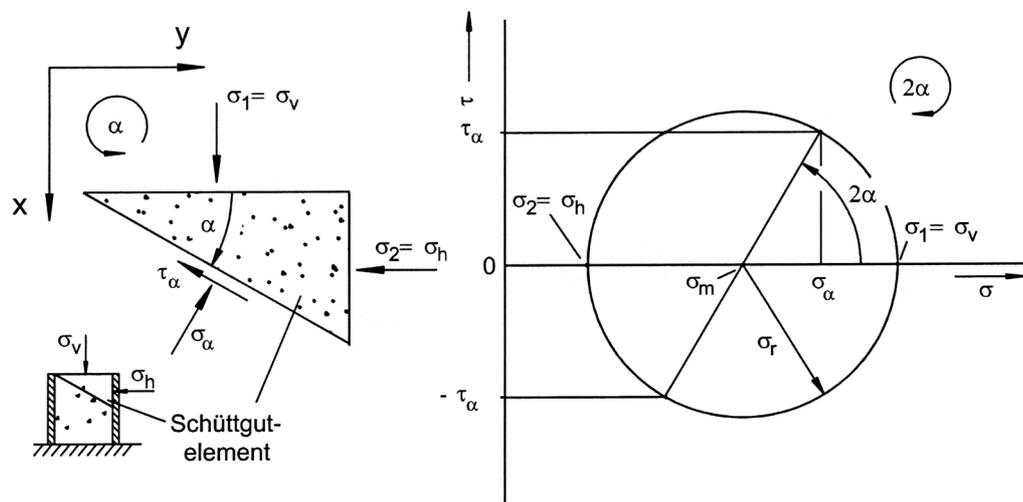


Abb. 11: Vorstellung zur Berechnung der Mohrschen Spannungskreise [146]

$$\sigma_{\alpha} = \frac{\sigma_v + \sigma_h}{2} + \frac{\sigma_v - \sigma_h}{2} \cos(2\alpha)$$

Gleichung 24

$$\tau_{\alpha} = \frac{\sigma_v - \sigma_h}{2} \sin(2\alpha)$$

Gleichung 25

Trägt man die berechneten Werte für alle möglichen Winkel (α) in ein Diagramm ein, in dem die Schubspannung (τ) gegen die Normalspannung (σ) aufgetragen ist, ergibt sich ein Kreis (Abb. 11). Dieser Kreis wird als Mohrscher Spannungskreis bezeichnet mit dem Mittelpunkt $\sigma_m = (\sigma_v + \sigma_h)/2$ auf der Abszisse und dem Radius $\sigma_r = (\sigma_v - \sigma_h)/2$. Er repräsentiert die Spannungen in allen Bruchebenen des Schüttgutes. Die beiden Spannungen $\sigma_1 = \sigma_h$ und $\sigma_2 = \sigma_v$, die aus den Schnittpunkten des Kreises mit der Abszisse abzulesen sind, werden als Hauptspannungen bezeichnet. Die größere der beiden ist die Verfestigungsspannung σ_v , da sie der Spannung des vertikalen Krafteintrags beim einachsigen Druckversuch entspricht.

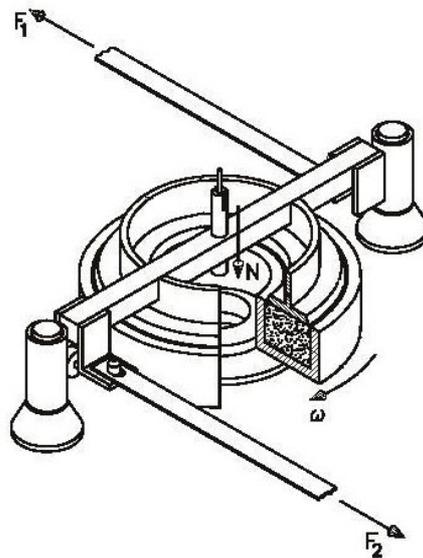


Abb. 12: Skizze der Ringscherzelle [146]

Für die Bestimmung der Fließfähigkeit wird die Probe in die Ringscherzelle (Abb. 12) eingefüllt. Es folgt die Belastung mit einer definierten Normalkraft (N). Der gefüllte Ring wird mit definierter Winkelgeschwindigkeit (ω) gedreht, und

der Deckel bleibt in der Ausgangsposition. Somit findet eine Scherung statt, die mittels der mit dem Deckel verbundenen Kraftaufnehmer F_1 und F_2 bestimmt wird. Bleibt die Scherspannung bei weiterem Drehen der Scherzelle konstant, spricht man vom stationären Fließen („Anscheren“) (Abb. 13). Anschließend erfolgt Anlegen einer niedrigeren Normalspannung und die Bestimmung der Schubspannung, bei der ein Bruch des Pulverbettes stattfindet („Abscheren“). Diesen Vorgang führt man bei unterschiedlichen Abscherspannungen durch, um so die Fließgrenze bzw. den Fließort festzulegen.

Die Fließgrenze wird benötigt, um die Mohrschen Spannungskreise zu konstruieren, aus denen man die für die Berechnung der Fließfähigkeit benötigten Werte σ_c und σ_1 ablesen kann.

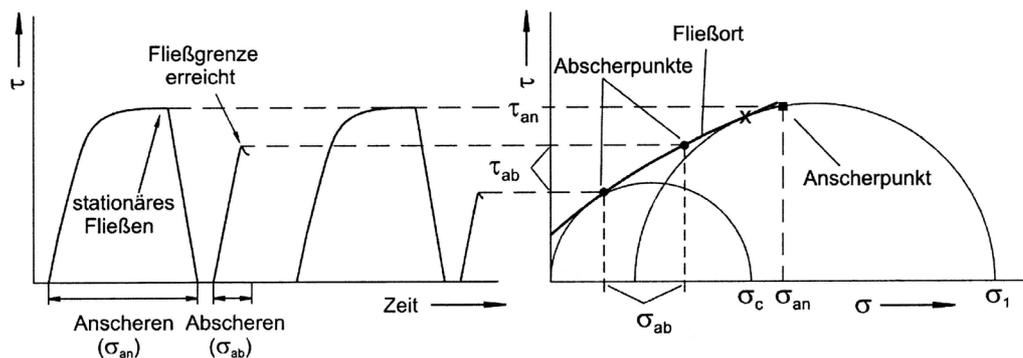


Abb. 13: Prinzip der Bestimmung der Schüttgutfestigkeit und der Verfestigungsspannung zur Berechnung der Fließfähigkeit [146]

Die **Schüttgutfestigkeit** (σ_c) wird aus dem Mohrschen Spannungskreis, der eine Tangente an die Fließgrenze aufweist und durch den Ursprung geht, bestimmt (Abb. 13). Sie muss auf der Abzisse abzulesen sein, da beim Erzeugen des Bruchs keine horizontale Spannung auf das Gut ausgeübt wird (Vergleich einachsiger Druckversuch). Zur Ermittlung der **Verfestigungsspannung** (σ_1) konstruiert man einen Mohrschen Spannungskreis, der durch den Anscherpunkt geht und dessen Tangente an die Fließgrenze bei kleinerer Spannung als der Anscherpunkt selbst liegt.

3. Messung interpartikulärer Wechselwirkungen

3.1 Zugspannungsmessungen

Die Messung der Zugspannung von Pulvern kann zur Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen in Pulverbetten eingesetzt werden. Sie wird überwiegend für **Kohäsionsmessungen** verwendet. Hierbei wird die Kraft bestimmt, die nötig ist, um zwei Pulverschichten voneinander zu trennen. Frühere Arbeiten haben dieses mit einer „split-cell“ gemessen, bei der das Pulver in eine geteilte Probenzelle eingefüllt und verdichtet wird. Die beiden Hälften werden dann auseinander gezogen und die gemessenen Kräfte registriert [144]. Aus der gemessenen Kraft dividiert durch die Fläche der Messzelle kann die Zugspannung berechnet werden. Eine Möglichkeit, die Zugspannung ohne Vorverdichtung des Pulvers zu messen, wurde von Fukuzawa entwickelt. Er verwendete ein Tensiometer nach Du Noüy mit Torsionswaage und ersetzte den Ring zur Messung der Oberflächenspannung mit einer mit Vaseline beschichteten Scheibe. Der Probenstisch mit dem losen Pulverbett wird gegen die Scheibe gebracht. Beim Hinunterfahren bleibt die oberste Pulverschicht am Probenkörper durch das Kleben an der Vaselineschicht hängen. Die maximale Kraft, die durch die Trennung der aneinander haftenden Pulverpartikel auftritt, abzüglich der um das anhaftende Pulver erhöhten Gewichtskraft des Probenkörpers, ist die auftretende Kohäsionskraft. Fukuoka [46] und Schmidt und Walter [140, 169] verwendeten nach dem gleichen Prinzip ein elektronisches Tensiometer und ersetzten die Scheibe durch ein Uhrglas. Nach dem Vorbild des Tensiometers baut Schweiger [148] einen Zugspannungstester aus einzelnen Komponenten. Die wichtigsten Bestandteile sind Wägezelle und Linearpositionierer zur Bewegung des Probenstisches. Mit dem Aufbau wird u.a. der Einfluss von Fließregulierungsmitteln auf die Kohäsion von Pulvern getestet [2, 3]. Die Zugspannung ergibt sich aus der Kraft, die zur Trennung der Pulverschichten benötigt wird, zur Messfläche.

Das Prinzip der Messmethode ist in Abbildung 14 dargestellt.

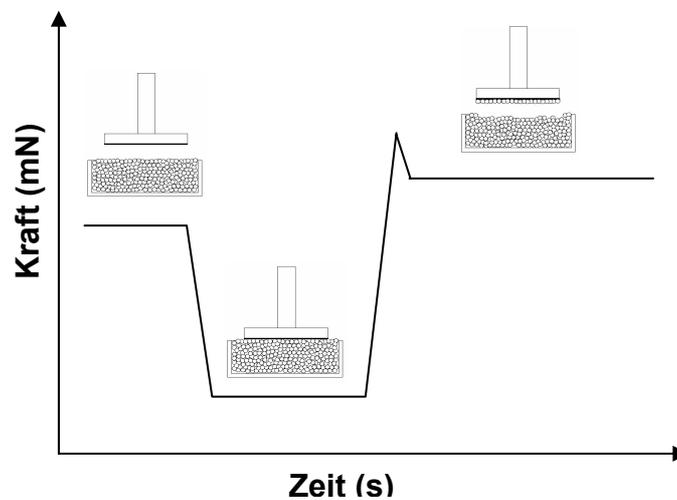


Abb. 14: Prinzip der Kohäsionsmessungen

Walter verwendete die Methode nicht nur zur Messung der Kohäsion, sondern auch für **Adhäsionsmessungen** [140]. Hierzu wird der Probenkörper schon vor der Messung mit einem der beiden Pulver beschichtet und anschließend mit dem losen Pulverbett des zweiten Pulvers in Kontakt gebracht. Beim Hinunterfahren des Probenkörpers wird die obere Pulverschicht wieder abgehoben und als Maximalkraft die Adhäsion gemessen. Übersteigt jedoch die Adhäsion die Kohäsion, besteht hier sicherlich, vor allem bei kleineren Partikeln, deren Gewichtskraft nicht so hoch ist, das Problem, dass sie an der Pulverschicht des Probenkörpers haften bleiben, und so nicht die Adhäsion, sondern die Kohäsion der Partikel des losen Pulverbettes gemessen wird. In dieser Arbeit soll die Messmethode für den Einsatz bei Adhäsionskraftmessungen optimiert werden. Jedoch kommen nicht lose Pulverbetten zum Einsatz. Sowohl am Messkörper als auch auf dem Messtisch befindet sich eine fixierte Pulverschicht. So ist die Trennschicht zwischen den beiden Substanzen klar definiert.

3.2 Rasterkraftmikroskopie

Der Vorläufer der Rasterkraftmikroskops, das Rastertunnelmikroskop, wurde von Binnig und Rohrer [11] eingeführt. Es nutzt den Tunneleffekt von Elektronen zwischen einer sehr feinen Spitze und einer Oberfläche, um topographische Informationen zu erhalten. Binnig und Rohrer erhielten dafür 1986 den Nobelpreis für Physik.

Das Rasterkraftmikroskop (**A**tomic **F**orce **M**icroscope = AFM) misst die Wechselwirkung zwischen einer sehr kleinen Spitze mit einer Oberfläche sowohl in Luft, Vakuum oder auch Flüssigkeit. Es dient für Messungen der Oberflächentopographie im Nanometerbereich und kann bei geeigneten Proben sogar atomare Auflösung möglich machen. Haupteinsatzgebiet ist die Analyse der Oberfläche, z.B. von Polymeren [93] oder biologischen Membranen [36, 71, 138]. Zunehmend findet die Rasterkraftmikroskopie auch in der Erforschung von Adhäsionskräften Verwendung.

Als Messkörper dient ein kleiner Federbalken (Cantilever) mit einer Länge von etwa 100 μm , der am vorderen Ende über eine scharfe Messspitze verfügt (Durchmesser ca. 1-200 nm). Ein Laserstrahl wird auf diesen Cantilever fokussiert, dort reflektiert und als Messsignal über ein optisches Detektionsverfahren detektiert. Der Piezo Scanner ist in allen drei Raumrichtungen beweglich und bewegt so die Probe unter dem Cantilever.

Eine Skizze des Aufbaus ist in Abbildung 15 zu sehen.

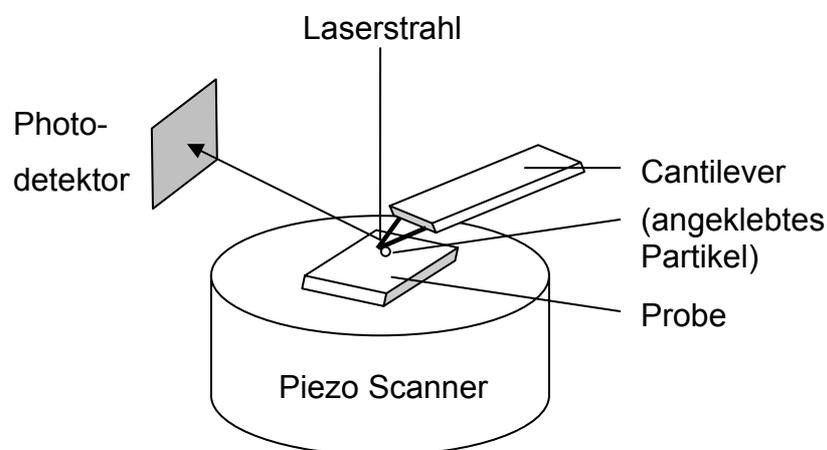


Abb. 15: Messprinzip der Rasterkraftmikroskopie

Die Messung der Oberflächentopographie kann mit unterschiedlichen Methoden stattfinden. Im **Contact mode** ist die Spitze in direktem Kontakt mit der Probe und rastert diese zeilenweise ab. Eine Auslenkung des Cantilevers wird vom Photodetektor registriert und führt in einem Regelkreis zur Änderung der z-Position des Scanners. Die Andruckkraft der Spitze wird konstant gehalten („constant force mode“). Die Messung kann aber auch ohne Nachregelung der Probe erfolgen. In diesem Fall wird ebenfalls das Höhenprofil und gleichzeitig die Reibung der Spitze auf der Probe registriert („constant height mode“). Wichtig ist hierbei, dass die Probe sich nicht unter der Andruckkraft des Cantilevers verändert.

Für empfindlichere Materialien wird der **Non contact mode** verwendet. Die Cantileverspitze wird mit ihrer Resonanzfrequenz angeregt und in einem Abstand von 50-150 nm über die Probe geführt. Die attraktiven Kräfte der Probe verändern die effektive Federkonstante der Cantilevers und somit die Resonanzfrequenz. Diese Messmethode wird für sehr weiche oder flüssige Proben eingesetzt, da Probe und Spitze praktisch nicht in Kontakt sind. Ebenfalls für empfindliche Materialien und bei lose auflagernden Partikeln kann der **Tapping mode** eingesetzt werden, da hier im Gegensatz zum Contact Mode nur geringe Reibungskräfte auftreten. Der Cantilever oszilliert nahe seiner Resonanzfrequenz und steht in intermittierendem Kontakt mit der Probe. Je nach Abstand zwischen Probe und Cantilever ändert sich die Amplitude des Cantilevers. Sie wird über einen Regelkreis durch die vertikale Verschiebung der Probe mittels Piezo-Scanner konstant gehalten und so die Oberflächentopographie bestimmt. Beim Tapping Mode kann neben der Amplitudenänderung auch noch die Phasenverschiebung zwischen der anregenden Eingangsschwingung des Piezokristalls und der des Cantilevers registriert werden. Diesen Betriebsmodus bezeichnet man als **Phase Imaging**. Die Phasenverschiebung ist materialspezifisch und so können weitere Informationen über Zusammensetzung, Adhäsion, Reibung sowie viskoelastische Eigenschaften des Materials gewonnen werden.

In dieser Arbeit werden die Messungen zur Bestimmung der Rauigkeit der bei den Adhäsionsmessungen verwendeten Oberflächen im Contact Mode durchgeführt.

Die Rasterkraftmikroskopie lässt sich nicht nur zur Charakterisierung der Oberflächenstruktur, sondern auch zur **Bestimmung von Adhäsionskräften** heranziehen. Hierbei wird der Piezo Scanner kontinuierlich auf und ab bewegt und die Auslenkung des Cantilevers in Abhängigkeit von der Position des Piezo Scanners detektiert. Die daraus resultierende Kurve ist in Abbildung 16 dargestellt.

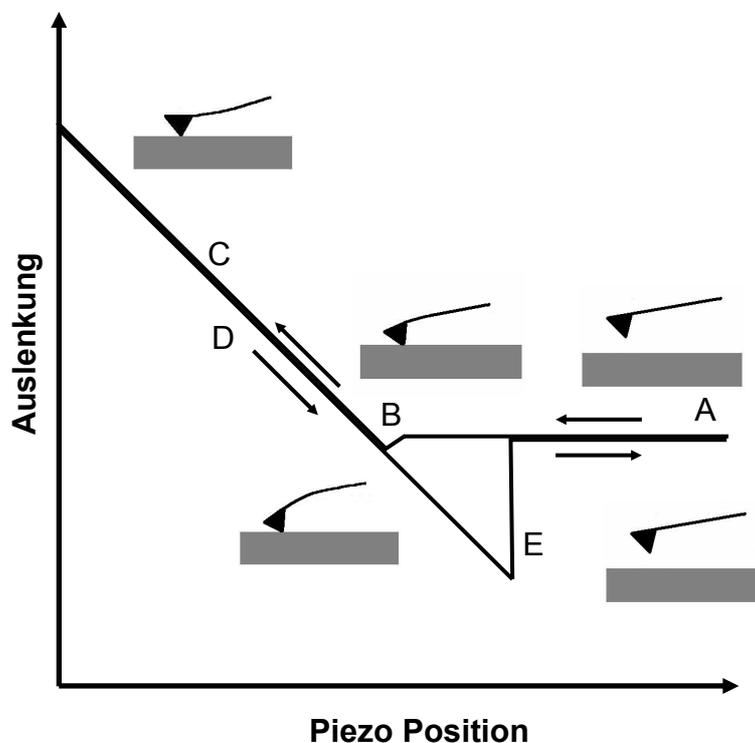


Abb. 16: Cantilerverauslenkung in Abhängigkeit von der Piezo Position

Zuerst ist der Abstand zwischen Cantilever und Probe noch so groß, dass sich beide nicht gegenseitig beeinflussen (Strecke A). Bei weiterer Annäherung kommen sie soweit in Kontakt, dass die Federkraft des Cantilevers überwunden wird und es zum Einspringen des Cantilevers auf die Probe kommt („jump-in-

contact“) (B). Bei weiterem Hochfahren des Piezos kommt es zur Auslenkung des Cantilevers (C). Beim Herunterfahren der Probe bleiben Cantilever und Probe so lange in Kontakt (D) bis die Rückstellkraft des Cantilevers die Adhäsionskraft übersteigt und der Cantilever springt in seine Ausgangslage zurück („pull-off-force“) (E).

Die Auslenkung (δ_C) kann bei bekannter Federkonstante des Cantilevers (k) mittels des Hookschen Gesetzes (Gl. 26) in eine Kraft (F) umgewandelt werden.

$$F = -k \cdot \delta_C \quad \text{Gleichung 26}$$

Es ist zu beachten, dass nicht der tatsächliche Abstand (D) von der Probe und dem Cantilever dargestellt wird, sondern die Position des z-Scanners (Z). Diese beiden sind nur identisch, wenn sich weder der Cantilever noch die Probe verformen. Ist dieses aber der Fall, muss nach Capella [23] der tatsächliche Abstand korrigiert werden (Gl. 27).

$$D = Z - (\delta_C + \delta_P) \quad \text{Gleichung 27}$$

δ_C = Auslenkung des Cantilevers

δ_P = Deformation der Probe

Nach diesen Umformungen erhält man die **Kraft-Distanz Kurven**.

Die Messung der Abstandskurven gegen die Cantileverspitze bringt aber das Problem mit sich, dass die Spitzengeometrie nicht exakt bekannt ist. Abhilfe für dieses Problem bringt die so genannte **Colloid Probe Technique**, zuerst angewandt von Ducker [35] und Butt [21], bei der ein Partikel exakter Geometrie an die Spitze des Cantilevers geklebt wird und damit die Adhäsionsmessungen durchgeführt werden [76]. Es ist jedoch auch möglich, Arzneistoffpartikel an die Spitze des Cantilevers zu kleben, um die Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und einem anderen Material zu untersuchen [9, 41].

In der Pharmazie finden Adhäsionsmessungen z.B. Verwendung zur Untersuchung von Fließregulierungsmitteln auf partikulärer Ebene [2, 149] und verschiedener Einflussfaktoren auf die interpartikulären Wechselwirkungen, wie Kontaktfläche oder Oberflächenrauigkeit [63]. Bezogen auf Pulverinhalatoren richtet sich das Augenmerk der Untersuchungen auf die Wechselwirkung zwischen dem Arzneistoff und unterschiedlichen Trägern oder dem Inhalator- oder Kapselmaterial [8, 41, 91, 169]. Weiterhin werden Einflussfaktoren wie die relative Feuchte oder der Zusatz von Feinanteil der Trägermaterialien bewertet [7, 9, 10, 127, 170, 171].

4. Bestimmung der Oberflächenenergie

4.1 Inverse Gas Chromatographie

Die Bestimmung der Oberflächenenergie von Feststoffen ist mit der inversen Gaschromatographie möglich. Das Prinzip der inversen Gaschromatographie (IGC) ist das Gleiche wie das der konventionellen Gaschromatographie, nur dass hier, wie der Name schon sagt, die beiden Phasen vertauscht sind. Die zu analysierende Phase ist in diesem Fall die feste Phase, die sonst dazu dient, das zu untersuchende Gas- bzw. Flüssigkeitsgemisch aufzutrennen (Abb. 17).

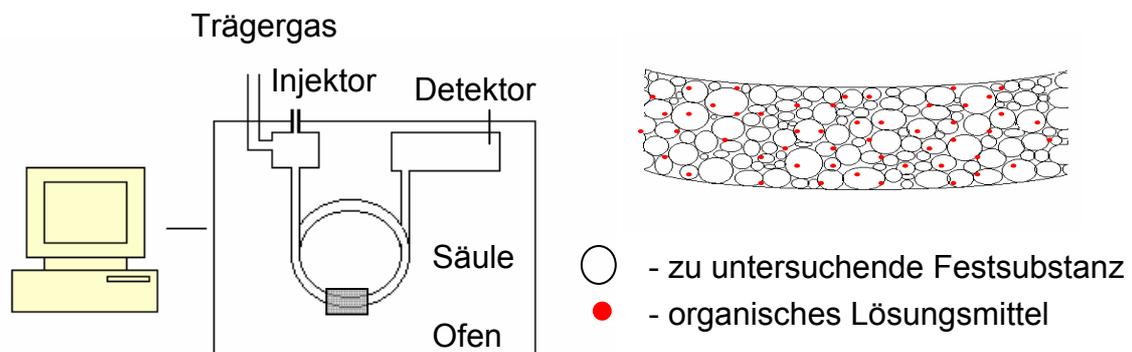


Abb. 17: Aufbau und Prinzip der inversen Gaschromatographie

Über die feste Phase, die in eine Säule integriert wird, werden mittels Stickstoff als Trägergas unterschiedliche Gase geleitet. Um sowohl die dispersive als auch die polaren Komponenten der Oberflächenenergie zu erfassen, werden unpolare Gase wie Alkane und polare Gase wie z.B. Chloroform eingesetzt. Sie müssen in unendlicher Verdünnung vorliegen, damit Wechselwirkungen zwischen den Gasmolekülen ausgeschlossen werden können, und das Gas bevorzugt mit den Stellen höchster Energie des Feststoffs reagiert. Die Retentionszeit der Gase (t_r) dient als Maß für die Interaktion des Gases mit der stationären Phase. Sie wird mit Hilfe von Gleichung 28 in das, für die spätere Berechnung benötigte Retentionsvolumen umgewandelt. Dazu muss die Totzeit

(t_0), also die Zeit bekannt sein, die ein Gas ohne jegliche Wechselwirkung mit dem Material bräuchte, um die Säule zu passieren [56].

$$V_N = (t_r - t_0) \cdot F \cdot J \quad \text{Gleichung 28}$$

t_r = Retentionszeit (min)

t_0 = Totzeit (min)

F = Flussrate des Trägergases (ml/min)

J = Korrekturfaktor, berechnet den Druckabfall über die Säule (Gl. 29)

$$J = \frac{3[(P_i / P_0)^2 - 1]}{2[(P_i / P_0)^3 - 1]} \quad \text{Gleichung 29}$$

P_i = Injektordruck (psi)

P_0 = Atmosphärendruck (psi)

Nach dem Vorschlag von Schultz und Lavielle [145] kann sowohl die dispersive Komponente der Oberflächenenergie mit Hilfe der Retentionsvolumina von n-Alkanen als auch die polare Komponente mit Hilfe von polaren Gasen bestimmt werden. Das Nettoretentionsvolumen V_N steht mit der freien Enthalpie der Desorption (ΔG_D^0) bzw. Adsorption ($-\Delta G_A^0$) analog Gleichung 30 in Verbindung.

$$\Delta G_D^0 = -\Delta G_A^0 = RT \ln V_N + C \quad \text{Gleichung 30}$$

R = absolute Gaskonstante

T = absolute Temperatur (K)

C = Konstante

Die freie Enthalpie kann auch aus der Adhäsionsarbeit ($\Delta\gamma$ in J/m²) berechnet werden (Gl. 31):

$$\Delta G^0 = N_A a \Delta\gamma \quad \text{Gleichung 31}$$

- N_A = Avogadro-Konstante (mol^{-1})
 a = Größe der Kontaktfläche eines Gasmoleküls (nm^2)

Laut Fowkes [44] setzt sich der dispersive Anteil der Adhäsionsarbeit $\Delta\gamma$ wie folgt zusammen (Gl. 32):

$$\Delta\gamma = 2\sqrt{\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d} \quad \text{Gleichung 32}$$

Setzt man diese Gleichungen miteinander in Verbindung, kommt man zu folgender Gleichung für die Berechnung der dispersiven Oberflächenenergie [J/m^2] des Feststoffs [z.B. 51]:

$$RT \ln V_N = 2N_A a (\gamma_l^d)^{1/2} (\gamma_s^d)^{1/2} + \text{const.} \quad \text{Gleichung 33}$$

- γ_l^d = dispersiver Anteil der Oberflächenspannung der Flüssigkeit
 γ_s^d = dispersiver Anteil der Oberflächenenergie des Feststoffes

Für die n-Alkane ergibt sich aus der Auftragung von Gleichung 33 in der Form $RT \ln V_N = a(\gamma_l^d)^{1/2} 2N_A (\gamma_s^d)^{1/2} + \text{const.}$ eine Gerade mit $x=a(\gamma_l^d)^{1/2}$ und der Steigung $2N(\gamma_s^d)^{1/2}$, aus der sich die dispersive Oberflächenenergie der Feststoffe berechnen lässt. Da sich die Oberflächenenergie aus der dispersiven und der polaren bzw. spezifischen Komponente zusammensetzt, ist es notwendig, auch die polare Komponente der Oberflächenenergien (ΔG^p) zu ermitteln. Hierzu setzt man polare Gase wie z.B. Tetrahydrofuran und Chloroform ein, die sowohl mit dispersiven als auch mit polaren Komponenten wechselwirken. Der polare Anteil ergibt sich dann aus der Differenz von ermittelter Gesamtenergie und dispersivem Anteil der Oberflächenenergie (Abb. 18).

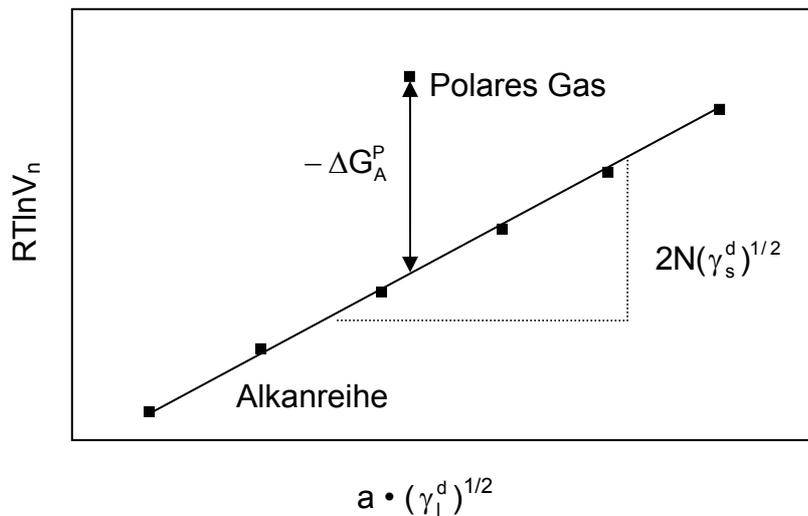


Abb. 18: Schematische Darstellung der Bestimmung der polaren Komponente der Oberflächenenergie

Die Polarität der Gase setzt sich aus basischen (Elektronendonator-) und aziden (Elektronenakzeptor-) Eigenschaften zusammen. Es sollten unterschiedliche Gase Verwendung finden, um die verschiedenen Eigenschaften der Oberfläche zu erfassen. Tetrahydrofuran z.B. ist selbst ein Elektronendonator und interagiert hauptsächlich mit den sauren Strukturen der Substanzen. Chloroform ist eine schwache Säure und reagiert deshalb vorwiegend mit den basischen Strukturen. So kann man Aussagen über die basischen und sauren Eigenschaften der Oberfläche treffen. Aus den freien Enthalpien ist es möglich, mit Hilfe der von Gutmann und Drago [33, 54, 131] vorgeschlagenen Nummern, die die Elektronendonator und -akzeptor Eigenschaften der Gase beschreiben, Säure- und Basekonstanten zu berechnen.

Die inverse Gaschromatographie misst die Wechselwirkung zwischen den Gasen und dem Feststoff. Um nun eine Aussage über die Wechselwirkung zwischen zwei Feststoffen machen zu können, schlagen Cline und Dalby [25] einen Interaktionsparameter vor, der ursprünglich für die Grenzflächenspannung zwischen zwei Flüssigkeiten eingesetzt wird [167]. Der Interaktionsparameter (IAP) berechnet sich analog der Gleichung 17 für die

Adhäsionsarbeit mit dem Unterschied, dass nicht nur die Wechselwirkungen zwischen den dispersiven, sondern auch den sauren (K^A) und basischen (K^B) Anteilen eingehen.

$$IAP = 2(\gamma_1^d \gamma_2^d)^{1/2} + 2(K_1^A K_2^B)^{1/2} + 2(K_1^B K_2^A)^{1/2} \quad \text{Gleichung 34}$$

Die Indizes 1 und 2 stehen jeweils für eine der zwei an der Wechselwirkung beteiligten Substanz.

Die Parameter K^A und K^B werden aus den freien Enthalpien von Tetrahydrofuran und Chloroform berechnet. Damit sie die gleiche Einheit wie der disperse Anteil haben (J/m^2) und dadurch die Addition möglich wird, werden die Enthalpien durch die Avogadrokonstante ($6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$) und die Fläche pro Gasmolekül des Testgases dividiert. Die Autoren verwenden diesen Interaktionsparameter für die Berechnung von Wechselwirkungen in interaktiven Mischungen für Pulverinhalatoren und korrelieren die Werte mittels Impaktor bestimmter Feinanteile der Mischungen.

Man sollte sich jedoch der Schwächen dieses Ansatzes bewusst sein [24]. Er setzt die freie Enthalpie, bestimmt mit IGC, mit der in der ursprünglichen Gleichung von van Oss verwendeten Oberflächenspannung gleich. Die freie Enthalpie der Adsorption setzt sich aber sowohl aus den Eigenschaften des Gases als auch des Feststoffs zusammen und ist kein reines Maß für den Feststoff, wohingegen die Oberflächenspannung oder auch der mit der inversen Gaschromatographie bestimmte disperse Anteil der Oberflächenenergie sich nur auf den Feststoff bezieht. Bei der Umwandlung der Einheit ist es kritisch, die Gesamtfläche des Gasmoleküls einzusetzen, da dieses neben den polaren auch disperse Wechselwirkungen einght. Der Interaktionsparameter bieten eine Ansatz die möglichen Wechselwirkungen in einem Wert zusammen zu fassen, er findet aber aufgrund der beschriebenen Schwächen in dieser Arbeit keine weitere Verwendung.

Die IGC wird bei diversen Fragestellungen in Bezug auf Charakterisierung von Oberflächen [32, 37, 112] eingesetzt. Als empfindliche Methode zur Bestimmung von Oberflächenenergien soll sie u.a. Aufschluss darüber geben,

inwiefern unterschiedliche Herstellungs- oder Weiterverarbeitungsprozesse Einfluss auf die Oberflächeneigenschaften nehmen [16, 19, 42] bzw. wie unterschiedliche Oberflächeneigenschaften den weiteren Verarbeitungsprozess verändern [15, 160, 161]. Mit neueren Geräten ist es auch möglich, hier z.B. statt der Gase Luft bestimmter relativer Feuchte einzusetzen, um die Veränderungen der Substanz in Abhängigkeit von der Feuchte zu messen [17, 102]. Erhöht man während der Messung den Partialdruck des Eluenten, kann man aus den gemessenen Werten Informationen über die Oberflächenheterogenität bezüglich der Energieverteilung gewinnen [95].

4.2 Kontaktwinkelmessungen

Die Messung des Kontaktwinkels dient zur Untersuchung der Benetzung eines Feststoffs mit einer Flüssigkeit und kann Aussagen darüber machen, inwieweit diese beiden Substanzen miteinander wechselwirken. Im Gegensatz zur inversen Gaschromatographie, die nur die energiereichsten Stellen der Oberfläche erfasst, bestimmt die Energieverteilung der gesamten Oberfläche den Kontaktwinkel.

Klassischerweise findet die Messung des Kontaktwinkels Θ am liegenden Tropfen statt. Hierzu wird ein Tropfen auf eine glatte Fläche des zu untersuchenden Stoffes gegeben und der Randwinkel bestimmt. Die zugrunde liegende Gleichung ist die Youngsche Gleichung (Gl. 35), in die die Oberflächenspannung der Flüssigkeit (γ_l) und des Feststoffs (γ_s) sowie die Grenzflächenspannung (γ_{sl}) eingehen.

$$\gamma_s = \gamma_{sl} + \gamma_l \cdot \cos \Theta \quad \text{Gleichung 35}$$

Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass man bei der Erzeugung der glatten Fläche, wenn es sich um ein Pulver handelt, die Oberflächeneigenschaften des Pulvers verändert [105].

Abhilfe schafft hier die Steighöhenmethode. Das Pulver wird in möglichst gut definierter Menge und Schüttdichte in ein Röhrchen gefüllt, das nach unten mit

einer Fritte verschlossen ist. Diese wird in Kontakt mit einer Flüssigkeit gebracht und die Gewichtszunahme durch die aufsteigende Flüssigkeit pro Zeiteinheit detektiert. Mit Hilfe der modifizierten Washburn-Gleichung kann der Kontaktwinkel (θ) quantifiziert werden.

Die wichtigste Gleichung für diese Methode ist:

$$\cos \theta = \frac{m^2}{t} \cdot \frac{\eta}{\rho^2 \cdot \gamma_l \cdot c} \quad \text{Gleichung 36}$$

mit

$$c = \frac{1}{2} \pi^2 r^5 n_k^2 \quad \text{Gleichung 37}$$

- m = Masse der Flüssigkeit
- t = Zeit
- η = Viskosität der Flüssigkeit
- ρ = Dichte der Flüssigkeit
- γ_l = Oberflächenspannung der Flüssigkeit
- c = Materialkonstante
- r = Radius der Kapillaren
- n_k = Anzahl der Kapillaren

c wird jedoch nicht berechnet, sondern experimentell bestimmt, indem man die Messung mit einer vollständig benetzenden Flüssigkeit durchführt und die Werte in Gleichung 36, aufgelöst nach c, einsetzt. Nachteil dieser Methode ist, dass die Partikelgröße, die Packung der Partikel und die Geometrie der Kapillaren einen Einfluss auf das Ergebnis der Messung haben [14, 20, 80].

Um aus den Kontaktwinkelmessungen die freie Grenzflächenenergie zu ermitteln, führt man Messungen mit unterschiedlichen Flüssigkeiten von bekannter Oberflächenspannung durch. Ihre Zusammensetzung muss sich

hinsichtlich der dispersiven und polaren Komponente unterscheiden. Die Berechnung des dispersiven und polaren Anteils der Oberflächenenergie der Feststoffe erfolgt nach unterschiedlichen Verfahren, die jeweils für unterschiedliche Materialien geeignet sind [44]. Das Verfahren von Owens, Wendt, Rabel und Kaelble wird vorwiegend für niederenergetische Oberflächen eingesetzt. Es kombiniert die Youngsche Gleichung mit der Gleichung 14, in die für die Berechnung der Grenzflächenspannung, in diesem Fall zwischen Feststoff und Flüssigkeit, sowohl der dispersive als auch der polare Anteil der Oberflächenenergie eingehen. Nach Auftragung von $y = 1 + \cos \Theta / 2 \cdot \gamma_l / \sqrt{\gamma_l^d}$ gegen $x = \sqrt{\gamma_l^p / \gamma_l^d}$ erhält man eine Geraden-gleichung mit der Steigung $\sqrt{\gamma_s^p}$ und dem Ordinatenabschnitt $\sqrt{\gamma_s^d}$, wobei die hochgestellten Indizes jeweils für den dispersiven (d) bzw. polaren (p) Anteil der Oberflächenspannung der Flüssigkeit bzw. Oberflächenenergie des Feststoffs stehen. Zu beachten ist, dass der polare Anteil, bestimmt mittels Kontaktwinkelmessungen, nicht den polaren Anteilen, bestimmt mit der IGC, entspricht, da bei dem ersteren der polare Anteil an der Oberflächenenergie in mJ/m^2 und beim anderen die freie Enthalpie der Adsorption der Gase in J/mol berechnet wird.

5. Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung

Die aerodynamische Partikelgrößenverteilung spielt für die Lungengängigkeit von Inhalativa eine große Rolle, da sie ein entscheidender Faktor für die Wirkstoffdeposition in der Lunge ist.

Bei der Partikelgrößenbestimmung von Aerosolen wird der aerodynamische Durchmesser der Teilchen bestimmt. Dieser ist definiert als der Durchmesser eines Partikels, den ein kugelförmiges Teilchen der Dichte 1g/cm^3 mit gleichem Flugverhalten wie das betrachtete Teilchen hat.

Den Methoden des Arzneibuchs zur Bestimmung des aerodynamischen Durchmessers liegt die Trägheitsabscheidung (Impaktion) zugrunde. Das Prinzip ist in Abbildung 19 dargestellt.

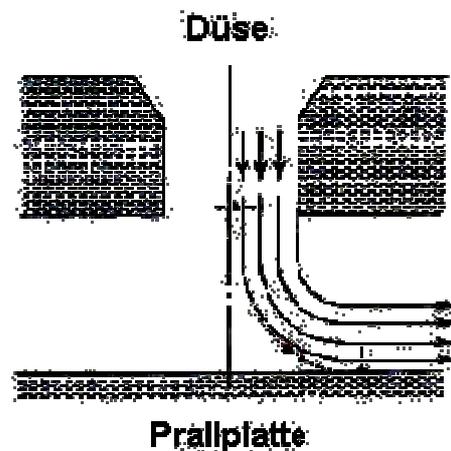


Abb. 19: Prinzip der Impaktion

Kleinere Partikel folgen den Strömungslinien des Luftstroms, während größere Partikel, bedingt durch die Massenträgheit, der Richtungsänderung des Luftstroms nicht folgen können und auf Prallplatten abgeschieden werden. Die Größe der Partikel, die sich auf einer Prallplatte abscheiden, hängt vom Düsendurchmesser ab. In den Impaktoren, die eine Aussage über die Partikelgrößenverteilung der inhalierten Partikel ermöglichen, sind mehrere dieser Düsen mit dazugehöriger Prallplatte hintereinander angeordnet. Der

Düsendurchmesser nimmt dabei ab, so dass sich immer kleinere Partikel abscheiden.

Die Impaktormessungen dienen der Bestimmung des Feinanteils der Inhalate, also dem Anteil der Dosis, deren Partikelgrößen $<5 \mu\text{m}$ ist und die in die tieferen Teile der Lunge vordringen können und dort zur Wirkung kommen. Die Angabe des Ergebnisses kann als „Dosis feiner Teilchen“ bzw. „Fine Particle Dose“ (FPD) oder als „Anteil feiner Teilchen“ bzw. „Fine Particle Fraction“ (FPF) erfolgen. Die FPD wird in Mikrogramm und die FPF in Prozent angegeben und bezieht sich auf „Abgegebene Dosis“ bzw. „Delivered Dose“ also die Menge, die im Impaktor wieder gefunden wird.

Das Europäische Arzneibuch unterscheidet grundsätzlich zwischen Impaktoren und Impingern. Bei Impaktoren wie dem Inhalationsprüfgerät B (Inhalationsprüfgerät aus Metall) und dem Inhalationsprüfgerät D (Andersen Kaskaden Impaktor) findet die Partikelabscheidung auf festen Prallplatten statt. Bei Impingern, dem Inhalationsprüfgerät A (Inhalationsprüfgerät aus Glas), und dem Inhalationsprüfgerät C (Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor) werden die Partikel auf Flüssigkeitsoberflächen abgeschieden. Für die genauere Beschreibung wird auf die Arzneibuchmonographie (Ph.Eur. 4. Ausgabe, Allgemeine Methoden der Technologie, 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen) verwiesen.

Ein neuer Aufbau zur Bestimmung des aerodynamischen Durchmessers ist der **Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI)** [96].

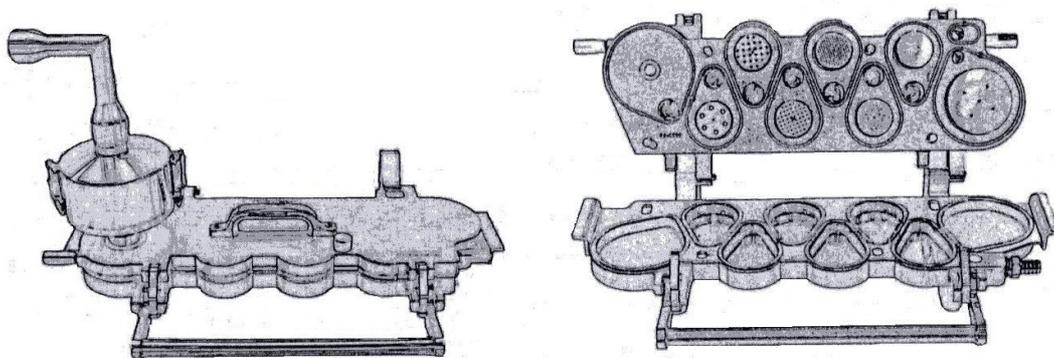


Abb. 20: Next Generation Impactor

Dieser entstand in Zusammenarbeit eines Zusammenschlusses von Vertretern aus pharmazeutischer Industrie und Hochschule, die sich zur Aufgabe gemacht haben, die Teilchengrößenbestimmung in Aerosolen zu erleichtern. Auch hier beruht die Partikelabscheidung auf der Impaktion. Vorteil ist, dass die Partikel in kleinen Schalen abgeschieden werden, die zur weiteren Analyse auf einem Tablett aus dem Gerät herausgenommen und weiterbehandelt werden können. Für die nächste Messung ist es möglich, einen zweiten Satz der Schälchen zu verwenden. Dies verkürzt die Untersuchungszeit, da sich sofort die nächste Messung durchführen lässt. Die Aufbereitung der Proben kann automatisch erfolgen. Mit sieben Abscheidungsstufen und dem „Micro-Orifice Collector“ (MOC), der sehr kleine Partikel abscheidet und mit dem Endfilter anderer Impaktoren vergleichbar ist, liefert der NGI detaillierte Aussagen über die aerodynamische Partikelgrößenverteilung des Inhalates. Der Impaktor ist auf eine Benutzung bei Durchflussraten von 30-100 l/min ausgelegt, so dass eine individuelle Anpassung der Flussrate an den Inhalator möglich ist. Eine genauere Beschreibung des Impaktors liefern das Handbuch oder Marple et al. [96]. Im Rahmen dieser Arbeit wird mit dem Next Generation Impactor der Feinanteil der interaktiven Mischungen bestimmt.

D UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

1. Trägermaterialien und ihre Charakterisierung

Für die vorliegenden Untersuchungen werden α -Laktose-Monohydrat, im Folgenden Laktose genannt, als etabliertes und meist eingesetztes und Mannitol als alternatives Trägermaterial ausgewählt. Bei Laktose kommen ausschließlich kristallisierte Substanzen in verschiedenen Partikelgrößen von zwei unterschiedlichen Herstellern zum Einsatz. Bei allen Qualitäten handelt es sich um speziell für den Einsatz in Pulverinhalatoren vertriebene Laktose.

Da im Gegensatz zu Laktose bei Mannitol nicht das Problem der Amorphisierung durch Sprühtrocknung besteht, werden hier ein sprühgetrocknetes und ein kristallisiertes Produkt ausgesucht.

Zusätzlich kommen diese Träger in mikronisierter Form zum Einsatz. Die Mikronisierung wird durch Luftstrahlmahlung erreicht.

1.1 Partikelgröße, -form und -oberfläche

1.1.1 Partikelgröße

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung erfolgt mittels Laserbeugung (Vgl. 4.1.1). Durch Trockendispergierung bei 2 bar wird das Pulver in seine Primärpartikel zerteilt und die Volumenverteilung bestimmt. In Tabelle 3 wird als Lagemaß der Partikelgrößenverteilung der Median (x_{50}), als Streumaß die 10 %- und 90 %-Quantile (x_{10} bzw. x_{90}) und als Maß für die Breite der Verteilung die relative Spannweite ($SW = (x_{90}-x_{10})/x_{50}$) angegeben (Tab. 3). Bei Laktose 1 und 2 handelt es sich um zwei Laktosen, die dem gleichen Herstellungsprozess entstammen. Sie sind durch Kristallisation entstanden. In einem anschließenden Arbeitsgang werden die entsprechenden Partikelgrößen abgesiebt. Laktose 1 hat einen Median von 190 μm , Laktose 2 ist mit einem Median von 98 μm nur etwa halb so groß ist. Die relative Spannweite, gebildet aus den oben angegebenen Werten beider Produkte liegen mit 1,15 bzw. 0,93

dicht beieinander. Der Median der Laktose 3 liegt zwischen den beiden anderen bei 110 μm . Hier ist die Spannweite mit 1,57 größer als bei den beiden vorhergehenden Produkten. Das Gleiche trifft auf die Mannitolqualitäten zu. Der Median von Mannitol 1 beträgt 142 μm und die relative Spannweite 1,75. Mannitol 2 ist mit 50 μm kleiner als die anderen Substanzen und weist mit einer relativen Spannweite von 2,98 die breiteste Verteilung auf.

Tabelle 3: Partikelgrößenverteilung der unbehandelten Träger; Mittelwerte (SD), n=3

Substanz	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	SW
Laktose 1	92,25 (1,82)	189,76 (2,21)	310,25 (6,02)	1,15
Laktose 2	52,76 (0,01)	97,52 (0,07)	143,70 (0,08)	0,93
Laktose 3	41,61 (0,64)	110,46 (1,35)	214,84 (2,92)	1,57
Mannitol 1	16,49 (0,25)	141,57 (2,99)	264,34 (5,93)	1,75
Mannitol 2	7,76 (0,52)	50,19 (0,93)	157,55 (1,75)	2,98

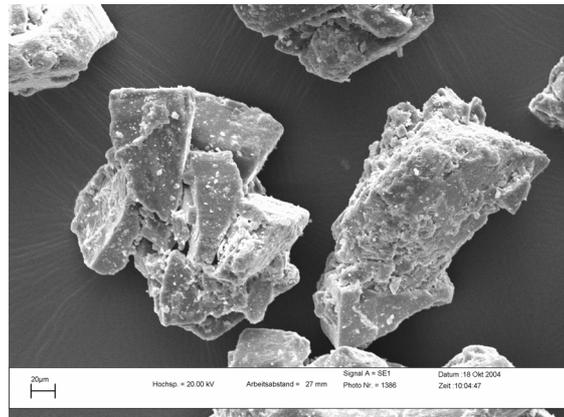
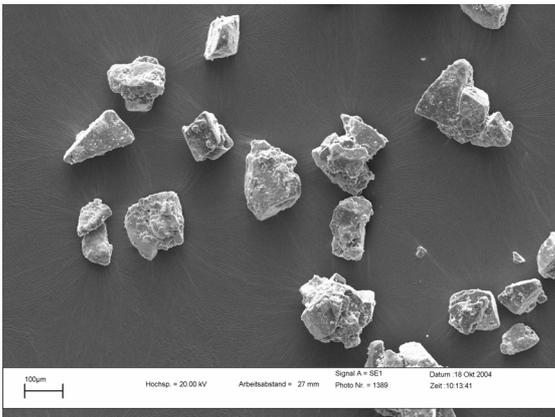
Nach dem Mikronisieren ist keine Abhängigkeit der Partikelgrößen von der Ausgangsgröße der Substanzen zu erkennen (Tab. 4). Alle Produkte haben einen Median von unter 5 μm . Auffällig ist, dass Mannitol 1 und 2 kleiner sind als Laktose 1, 2 und 3, was auf unterschiedliche Mahleigenschaften zurückzuführen sein muss.

Tabelle 4: Partikelgrößenverteilung der mikronisierten Träger; Mittelwert (SD), n=3

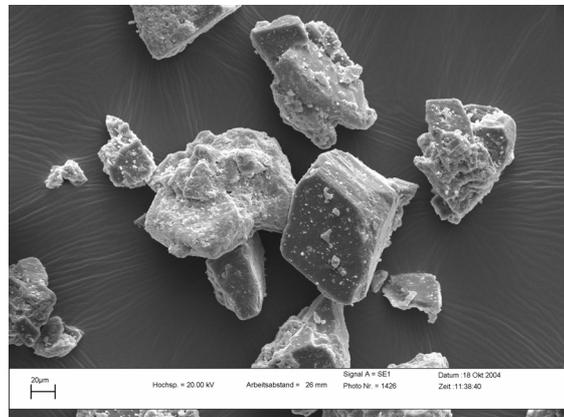
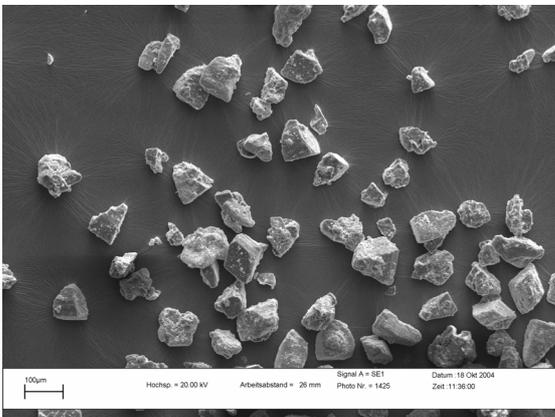
Substanz	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
Laktose 1	0,65 (0,01)	2,63 (0,05)	6,41 (0,15)
Laktose 2	0,74 (0,01)	3,43 (0,14)	7,99 (0,36)
Laktose 3	0,80 (0,01)	4,07 (0,02)	8,96 (0,07)
Mannitol 1	0,57 (0,01)	1,59 (0,01)	4,11 (0,10)
Mannitol 2	0,57 (0,01)	1,59 (0,01)	3,86 (0,02)

1.1.2 Partikelform

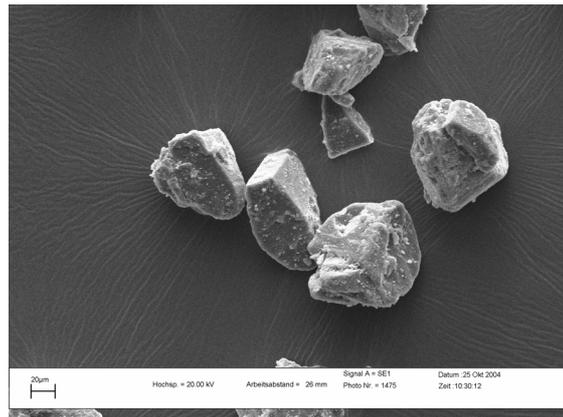
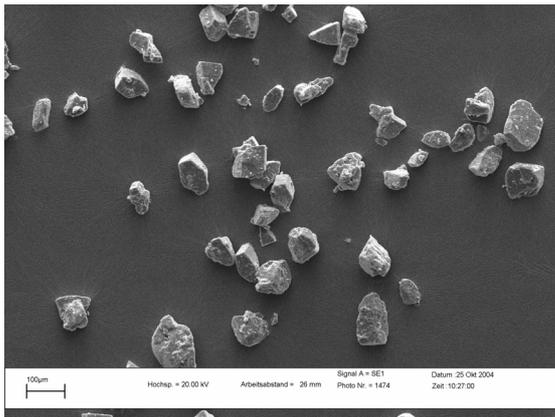
Die rasterelektronenmikroskopischen Abbildungen (REM) (Vgl. B 4.1.2) dienen der Darstellung der Partikelform der Träger sowie einer Abschätzung der Oberflächenrauigkeit. In den folgenden Abbildungen ist jeweils eine 80-fache und 250-fache Vergrößerung der Ausgangssubstanzen dargestellt. Dadurch erhält man einerseits eine Vorstellung über das Partikelkollektiv, andererseits über die Details der Oberflächenstruktur.



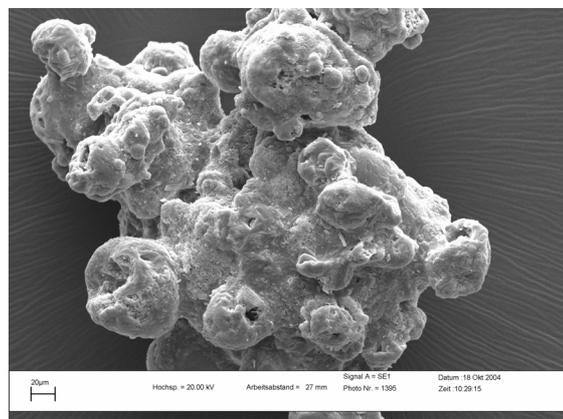
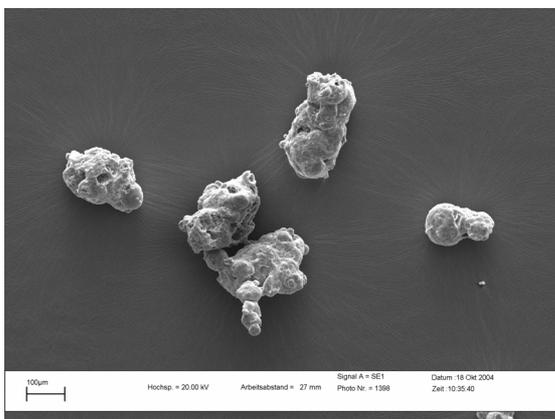
a



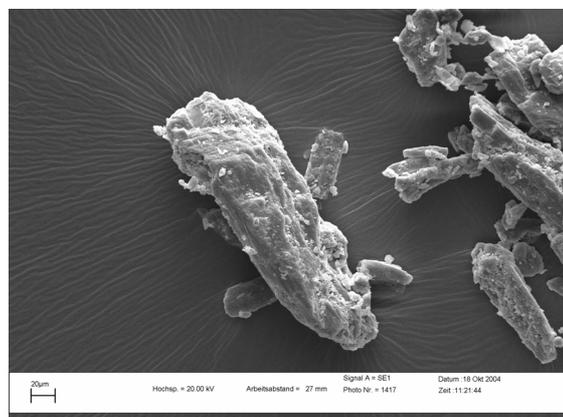
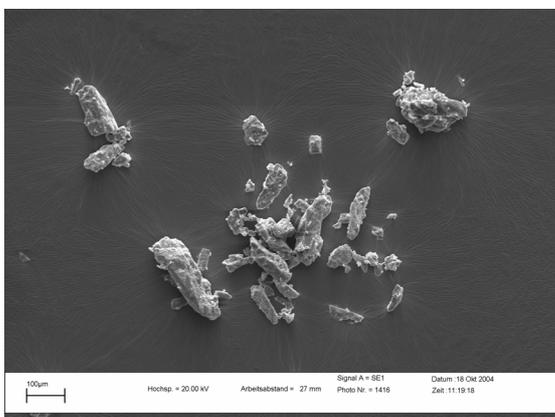
b



c



d



e

Abb. 21: REM-Aufnahmen der Träger in 80-facher (li.) bzw. 250-facher (re.) Vergrößerung a) Laktose 1, b) Laktose 2, c) Laktose 3, d) Mannitol 1, e) Mannitol 2

Die Abbildungen 21 a und b zeigen, dass Laktose 1 und 2 sehr ähnliche Kristallformen aufweisen. Dies liegt im gemeinsamen Herstellungsgang

begründet. Die Kristalle der Laktose 3 scheinen überwiegend glatter. Das ist auch die Eigenschaft, mit der der Hersteller wirbt. Er bezeichnet das Produkt als Monokristalle, die eine gleichmäßige Partikelform und glatte Oberfläche aufweisen. Dieses ist jedoch nicht bei allen Kristallen eindeutig. Einige sind, vergleichbar mit Laktose 1 und 2, Zusammenlagerungen mehrerer Kristalle.

Mannitol 1 ist als sprühgetrocknetes Produkt deutlich an der Hohlkugelform der Partikel zu erkennen. Bei den größeren Partikeln sieht man, dass es sich nicht um einzelne Hohlkugeln handelt, sondern dass sich mehrere zusammen gelagert haben. Zusätzlich ist an der unebenen Oberfläche der Partikel zu erkennen, dass das Produkt einer Sprühtrocknung aus einer Suspension entstammt. Mannitol 2, aus einem Kristallisationsprozess entstammend, hat eine eher längliche Kristallform und unebene Oberfläche.

1.1.3 Partikeloberfläche

Zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche kommt die Gasadsorptionsmethode zum Einsatz (Vgl. B 4.1.3). Es ist wichtig, eine Methode der Probenvorbereitung zu finden, die zu einer vollständigen Beseitigung von Fremdmolekülen auf der Oberfläche führt. Nur mit einer optimalen Vorbereitung kann auch die tatsächliche Oberflächengröße detektiert werden. Um dies zu verdeutlichen, sind die Werte nach 4 h und 24 h Probenvorbereitung dargestellt. Es zeigt sich für alle Substanzen, dass die Oberfläche nach 24 h größer ist (Tab. 5). Bei noch längerer Probenvorbereitungszeit bleibt in Vorversuchen die Größe der Oberfläche im Vergleich zur 24-stündigen Probenvorbereitung konstant [166]. Für Laktose wird eine schonende Art der Vorbereitung, nämlich Stickstoffbegasung bei 50 °C, gewählt. Die Entgasung von Mannitol findet im Vakuum bei 40 °C statt. Diese effektivere Methode führt bei Laktose zur Abgabe des Hydratwassers und kann deshalb nicht angewandt werden. Laktose 1 und 2 folgen der Regel: je kleiner die Partikelgröße, umso größer die Oberfläche. Erstaunlich ist die geringfügig kleinere Oberfläche von Laktose 3 im Vergleich zu Laktose 1, trotz des niedrigeren Medians von Laktose 3. Dies liegt wahrscheinlich in der Partikelstruktur bedingt. Die großen Partikel bei Laktose 1 sind überwiegend

durch Zusammenlagerung kleiner Partikel entstanden und haben mehr aufgelagerten Feinanteil (Vgl. REM-Aufnahmen), woraus die größere Oberfläche gegenüber den meist als Monokristall vorliegenden Partikeln der Laktose 3 resultiert. Die große spezifische Oberfläche des Mannitol 1 ist durch seinen Herstellungsprozess (Sprühtrocknung) und die dabei entstehende Hohlkugelform bedingt. Die größere spezifische Oberfläche von Mannitol 2 gegenüber der Laktose ist aufgrund des kleineren Medians erwartet.

Tabelle 5: Spezifische Oberfläche der verschiedenen Trägermaterialien nach 4 bzw. 24 h Probenvorbereitung, Mittelwerte (SD), n=3

Substanz	O_{sp} (m ² /g)	
	4 h	24 h
Laktose 1	0,1253 (0,0031)	0,1442 (0,0032)
Laktose 2	0,1557 (0,0023)	0,1639 (0,0037)
Laktose 3	0,1284 (0,0009)	0,1383 (0,0023)
Mannitol 1	0,4295 (0,0032)	0,4390 (0,0029)
Mannitol 2	0,2391 (0,0024)	0,2398 (0,0037)

Die mikronisierten Substanzen (Tab. 6) zeigen entsprechend ihrer geringeren Partikelgröße eine deutlich größere spezifische Oberfläche. Der Wert für Mannitol 2 ist höher als der der Laktosen. Auffällig ist der auch gegenüber Mannitol 2 mit ähnlicher Partikelgrößenverteilung hohe Wert für Mannitol 1.

Tabelle 6: Spezifische Oberfläche der mikronisierten Trägermaterialien nach 24 h Probenvorbereitung, Mittelwerte (SD), n=3

Substanz	O_{sp} (m ² /g)
Laktose 1	4,8801 (0,0608)
Laktose 2	3,7992 (0,1950)
Laktose 3	4,2350 (0,1078)
Mannitol 1	7,1055 (0,0387)
Mannitol 2	5,0874 (0,0826)

1.2 Wasserdampfsorption

Bei den Wasserdampfsorptionsuntersuchungen wird die prozentuale Massenzunahme der Pulver in Abhängigkeit von der relativen Feuchte ermittelt. Aus der kontinuierlichen Wägung der Proben und automatischer Einstellung unterschiedlicher Feuchten mit einem Sorptionsprüfsystem ergeben sich die Sorptionsisothermen aus den Gleichgewichtsfeuchten der Substanzen (Vgl. C 2.2). Es wird sowohl Sorption als auch Desorption mit Luftfeuchten von 0-98 % relative Feuchte (rF) bei 25 °C registriert. Im Anschluss an diesen ersten Zyklus folgt ein zweiter mit demgleichen Feuchteprogramm. Aus den Ergebnissen kann eine Abschätzung des Einflusses der relativen Feuchte auf das Material stattfinden sowie eventuelle Veränderung der Substanzen in Abhängigkeit von der relativen Feuchte untersucht werden.

In den Abbildungen 22 und 23 ist der erste Zyklus, also Sorptions- und Desorptionskurve der unbehandelten Trägermaterialien, Laktose und Mannitol, dargestellt.

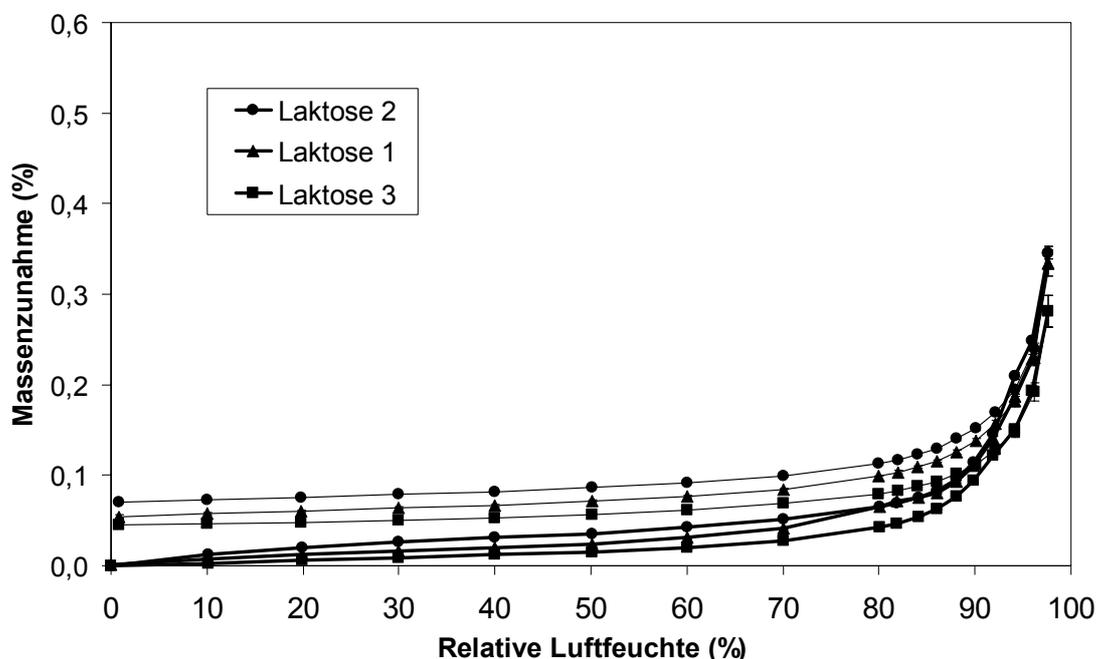


Abb. 22: Sorptionsisothermen (1. Zyklus) der unbehandelten Laktosequalitäten, 0-98 % rF, 25 °C, Mittelwert, Standardabweichungen verbergen sich hinter den Symbolen, n=3 (dicke Linie: Sorption, dünne Linie: Desorption)

Die Massenzunahme der Laktoseprodukte ist sehr gering. Selbst bei relativen Luftfeuchten von 90 % liegt die Massenzunahme nur bei ca. 0,1 %. Dies spricht für eine geringe Hygroskopizität der Laktose in Abhängigkeit von der relativen Feuchte. Untereinander unterscheiden sich die drei Laktosequalitäten nur wenig. Mannitol zeigt eine höhere Wasseraufnahme. Bei 90 % rF beträgt die Massenzunahme bei Mannitol 1 ca. 1 % und bei Mannitol 2 ca. 0,3 %.

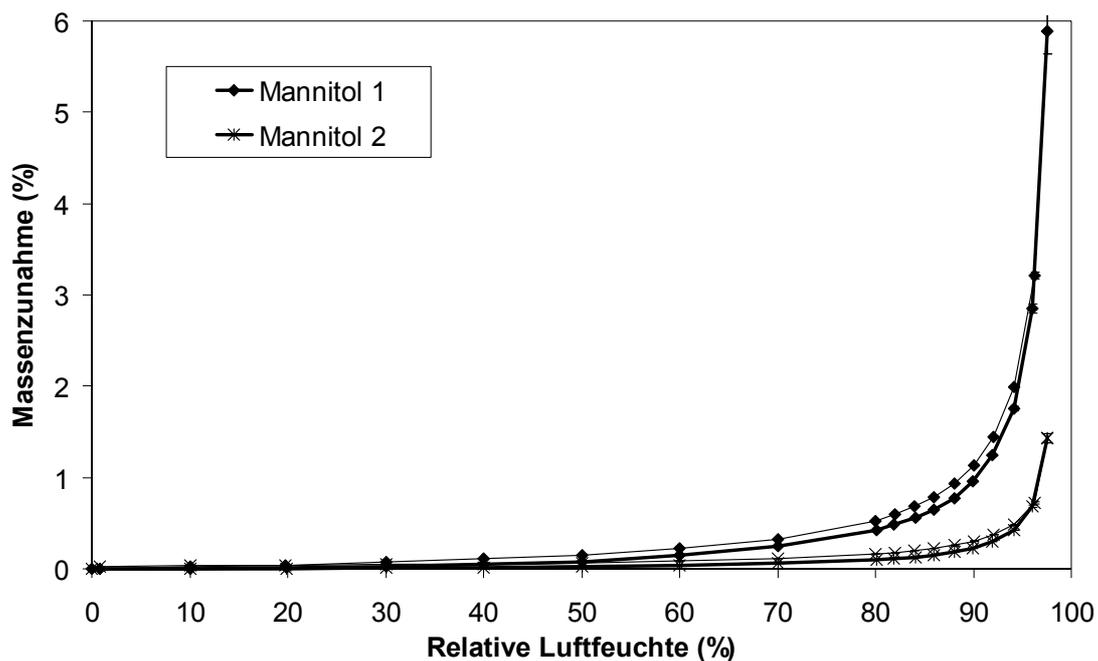


Abb. 23: Sorptionsisothermen (1. Zyklus) der unbehandelten Mannitolqualitäten, 0-98 % rF, 25 °C, Mittelwert, Standardabweichungen verbergen sich hinter den Symbolen, n=3, (dicke Linie: Sorption, dünne Linie: Desorption)

Zusätzlich ist es möglich, die kritische Hygroskopizität oder den kritischen Punkt der Substanzen abzulesen. Das ist der Punkt der Isotherme, bei der die Substanz anfängt, viel Wasser aufzunehmen bzw. sich zu verflüssigen. Sie ist durch einen starken Anstieg der Isotherme gekennzeichnet und kann graphisch aus dem Schnittpunkt einer Tangente an den aufsteigenden Ast der Isotherme mit der Abszisse ermittelt werden [130]. Die kritische Hygroskopizität liegt bei beiden Stoffen oberhalb von 90 % rF und damit sehr hoch.

Bei allen Substanzen unterscheiden sich Sorptions- und Desorptionskurve. Bemerkenswert ist, dass die Desorptionskurven nicht auf Null zurückkehren.

Dieses kann einen Grund in der Messapparatur haben, da die relative Luftfeuchte im Moment der Gleichgewichtseinstellung nur auf 0,8 % und nicht auf 0 % rF abgesenkt war. Die im Vergleich zu Mannitol höhere Differenz zwischen Anfangswert der Sorption und Endwert der Desorption bei Laktose lässt eine Veränderung der Substanz vermuten.

Beim Verlauf der Sorptionsisotherme der mikronisierten Träger (Abb. 24) ist auffällig, dass es im Anfangsbereich der Sorptionskurve für Laktose bei relativen Feuchten bis ca. 30 % zu einem sehr starken Anstieg kommt. Danach verlaufen die Kurven beinahe parallel zur x-Achse, um dann bei Erreichen der höheren relativen Feuchten (ca. 80 % rF) und des kritischen Punktes, vergleichbar mit den unbehandelten Trägern, wieder stärker anzusteigen. Die Gewichts- differenz zwischen Ausgangswert und Endwert der Isotherme des ersten Zyklus ist etwa zehn Mal höher als für die unbehandelten Träger.

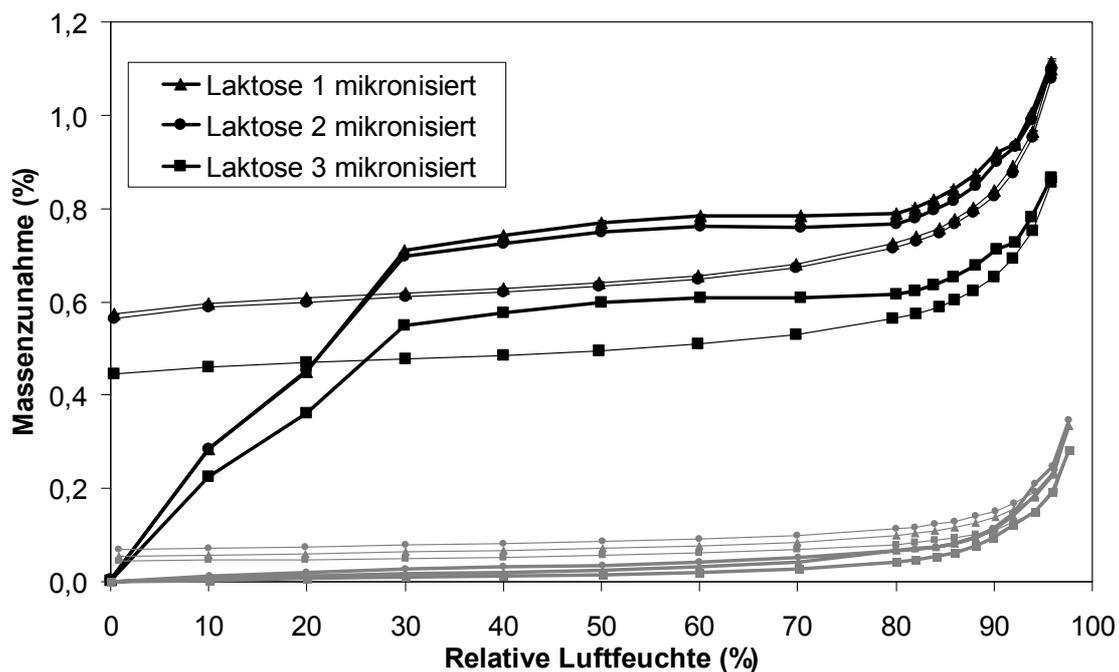


Abb. 24: Sorptionsisothermen (1.Zyklus) der mikronisierten Laktosequalitäten, 0-98 % rF, 25 °C, Mittelwert, Standardabweichungen verbergen sich hinter den Symbolen, n=3, (dicke Linie: Sorption, dünne Linie: Desorption; grau: Sorptionsisotherme der unbehandelten Träger zum Vergleich)

Bei Mannitol findet für die mikronisierten Substanzen kein stärkerer Anstieg im Anfangsbereich statt (Abb. 25), und auch die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert des ersten Zyklus ist nicht größer. Auffällig ist, dass der Endwert der Sorption mit 2,8 % beim mikronisierten Mannitol 1 geringer ist als beim unbehandelten Träger (5,9 %), jedoch ist auch die Feuchte, bei der dieser Wert aufgenommen wurde, geringer. Bei vergleichbarer relativer Feuchte des Endwertes des mikronisierten Mannitols beträgt auch die Massenzunahme des unbehandelten Trägers 2,8 %.

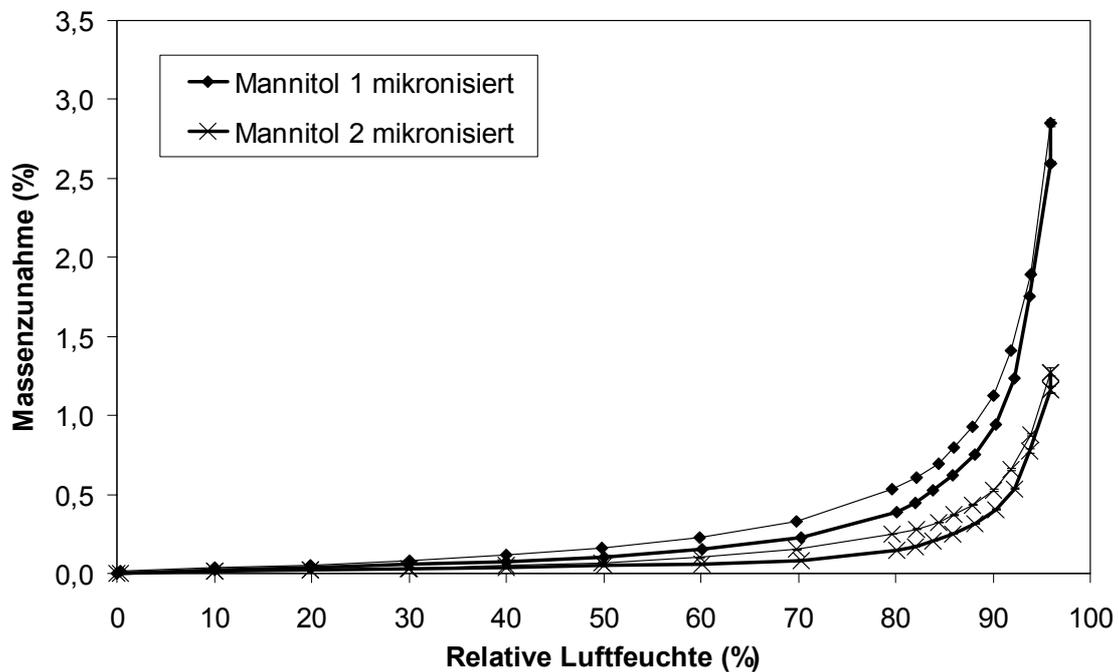


Abb. 25: Sorptionsisothermen (1. Zyklus) der mikronisierten Mannitolqualitäten, 0-98 % rF, 25 °C, Mittelwert, Standardabweichungen verbergen sich hinter den Symbolen, n=3, (dicke Linie: Sorption, dünne Linie: Desorption)

Als Grund für die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert der Isotherme des ersten Zyklus wird im Fall der Laktose eine Umwandlung der Substanz angenommen, was sich bei der Betrachtung der weiteren Abbildungen und durch DSC-Messungen (s. D 1.3) bestätigt. Beispielhaft sind beide Sorptions- und Desorptionszyklen für mikronisierte Laktose 1 in Abbildung 26 dargestellt. Nachdem sich, wie beschrieben, beim ersten Zyklus Sorption und Desorption stark unterscheiden, ist dieses beim zweiten nicht mehr der Fall. Auf- und

Abwärtskurve stimmen mit der Desorptionskurve des ersten Zyklus überein, und es ist keine Massendifferenz zu beobachten. Die Umwandlung der Substanz ist nach dem ersten Zyklus offensichtlich abgeschlossen.

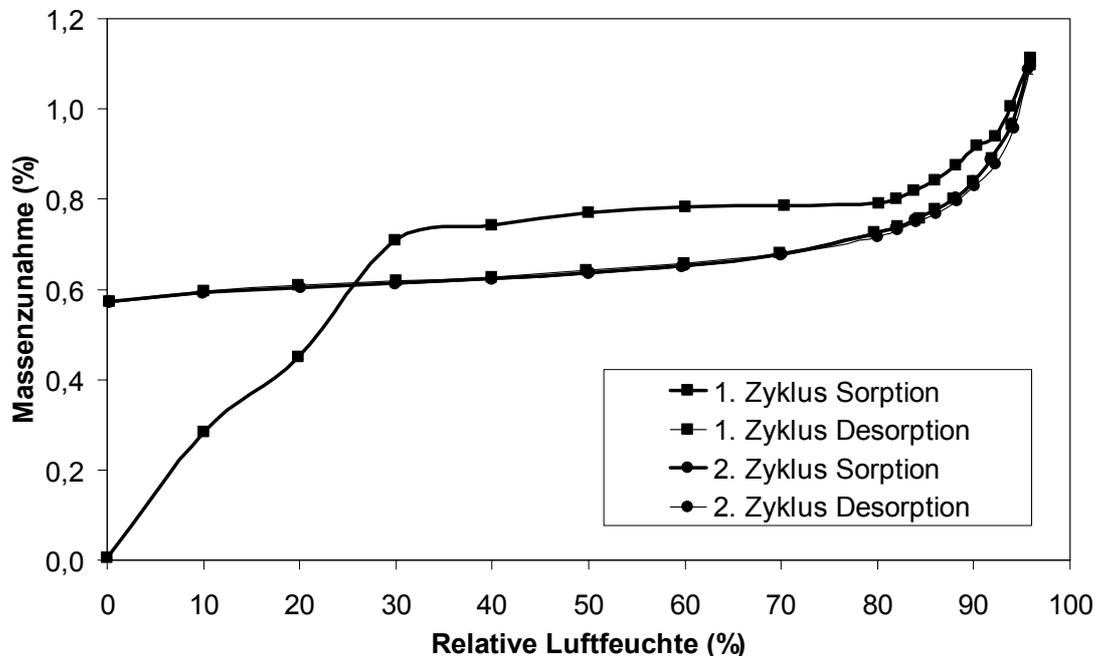


Abb. 26: Zwei Sorptions- und Desorptionszyklen von mikronisierter Laktose 1, 0-98 % rF, 25 °C, Mittelwert, Standardabweichungen verbergen sich hinter den Symbolen, n=3

Während der Wasseraufnahme im ersten Sorptionszyklus muss demnach etwas mit den Laktosekristallen geschehen, das bewirkt, dass die Wasserabgabe beim Absenken der Luftfeuchte vermindert ist.

Betrachtet man die Massenzunahme in Abhängigkeit von der Zeit (Abb. 27), sieht man, dass ab 40 % relative Feuchte die Masse auf den einzelnen Stufen erst deutlich ansteigt, um anschließend wieder unter Wasserabgabe auf einen Gleichgewichtswert für diese Luftfeuchte zurückzufallen. Für Mannitol ist dieses Phänomen nicht zu beobachten. Der in Abbildung 28 am Beispiel von mikronisiertem Mannitol gezeigte Verlauf entspricht einem Graphen für Substanzen ohne Veränderungen während der Wasseraufnahme.

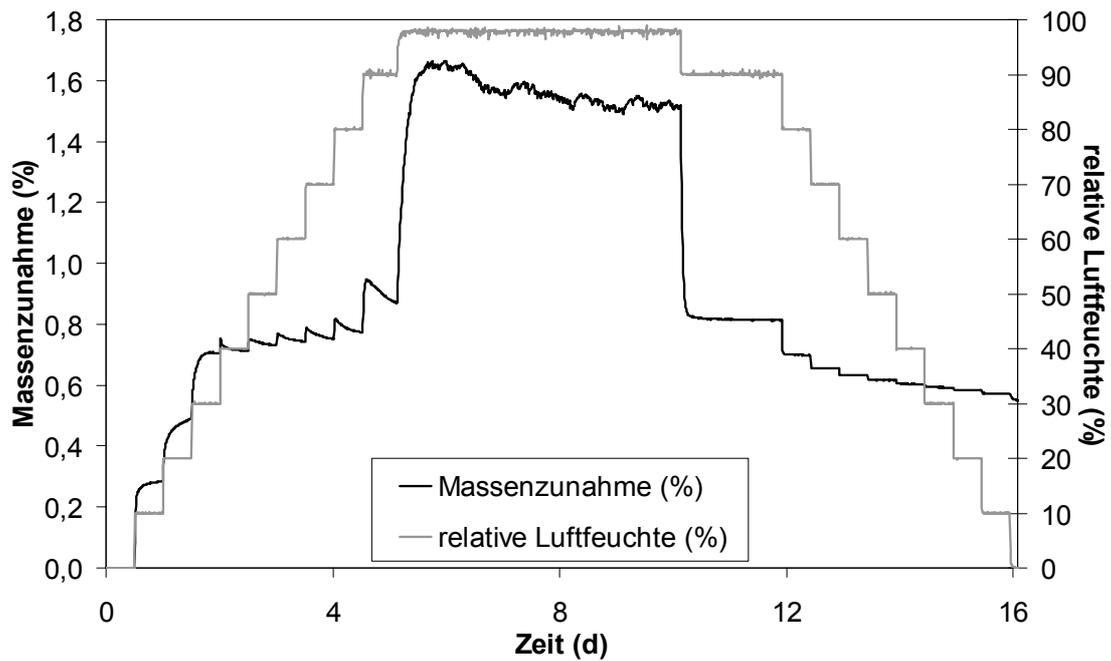


Abb. 27: Sorptionsverlauf Laktose 1 mikronisiert, 0-98 % rF, 25 °C

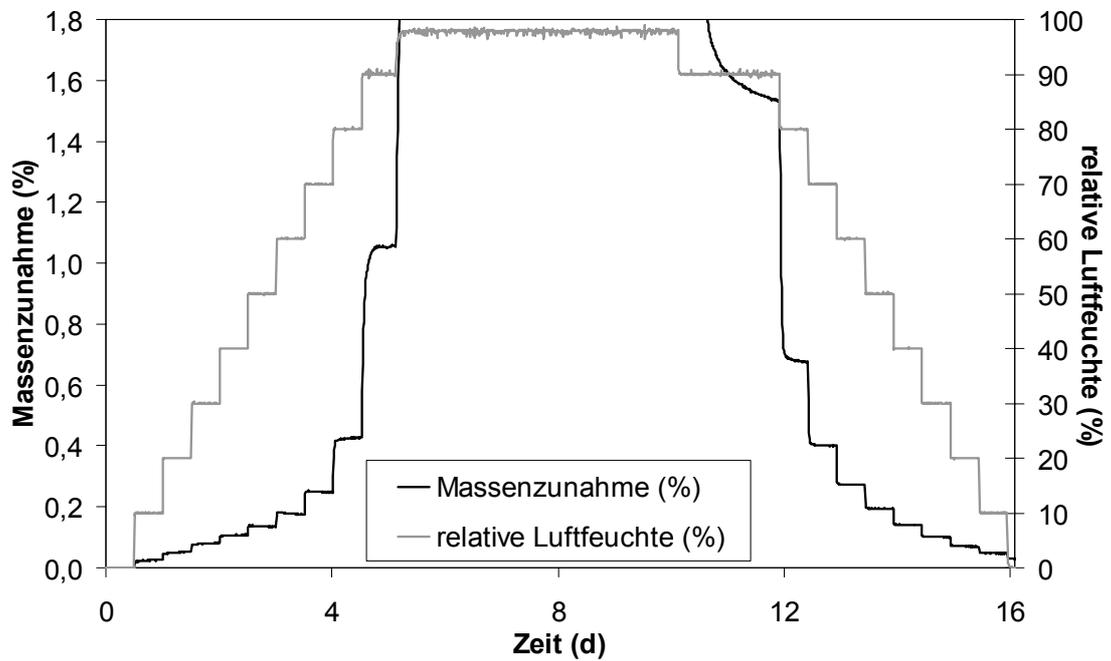


Abb. 28: Sorptionsverlauf Mannitol 1 mikronisiert, 0-98 % rF, 25 °C, Massenzunahme bei maximaler Feuchte (98 % rF) aufgrund des ungünstigen Maßstabs für Massenzunahme bei niedrigeren relativen Feuchten nicht dargestellt

Am Beispiel der mikronisierten Laktose ist gut zu erkennen, dass die mechanische Behandlung der Substanzen dazu führen kann, dass sich Kristalldefekte bilden und vor allem auf der Oberfläche Amorphisierung eintritt [55, 61, 89]. Die amorphen Anteile vermögen größere Mengen Wasser einzulagern. Durch einen höheren Wassergehalt der Substanz, bedingt durch steigende relative Feuchte in der Umgebung, kommt es zu einem Absenken der Glasübergangstemperatur (T_g), was den Übergang der amorphen Substanz aus einem glasartigen in den gummielastischen Zustand bewirkt. Die dadurch steigende Mobilität der Moleküle ermöglicht eine Rekristallisation [38]. Im vorliegenden Fall ist diese für Laktose ab einer relativen Feuchte von 40 % und 25 °C zu beobachten. Amorphe Laktose rekristallisiert zum großen Teil zu α -Laktose-Monohydrat. Durch das in seiner Kristallstruktur enthaltene Hydratwasser ist der Wassergehalt nach vollständiger Trocknung bei Raumtemperatur entsprechend höher als bei amorpher Laktose, und es kommt zur Massendifferenz zwischen Anfangs- und Endwert des ersten Zyklus. Je größer die Differenz, umso höher der amorphe Anteil. Daraus kann man schließen, dass die amorphen Anteile bei den unbehandelten Trägern in der Reihenfolge Laktose 2, Laktose 1 und Laktose 3 abfallen, jedoch alle sehr gering sind. Durch den hohen Energieeintrag beim Zerkleinern mit der Luftstrahlmühle [13] sind die amorphen Anteile der mikronisierten Substanzen wie erwartet deutlich höher, die Reihenfolge bleibt die gleiche. Bemerkenswert ist der größere Abstand der Differenz von Laktose 3 zu den anderen beiden, der vielleicht durch eine geringere Zerstörung des Kristallgitters bei den Monokristallen zustande kommt. Für die Ermittlung der Höhe der amorphen Anteile sind in der Literatur zwei Ansätze vorgeschlagen, einerseits die Bestimmung über eine Kalibriergerade [62, 95], andererseits ein rechnerischer Ansatz [18]. Bei diesem geht man davon aus, dass die amorphe Substanz wasserfrei vorliegt. Sie hat dann ein Molekulargewicht von 342 g/mol. Kommt es durch die Kristallisation zum Laktose-Monohydrat mit einem Molekulargewicht von 360 g/mol resultiert daraus eine Massenzunahme von 5,26 %. Berechnet man daraus den enthaltenen amorphen Anteil, ergibt sich für die unbehandelten Träger ca. 1 % und für die mikronisierten Materialien

ca. 10 %. Der Vorgang der Rekristallisation ließe sich durch weitere Methoden wie z.B. NIR-Spektroskopie oder die folgende DSC detaillierter aufklären [84].

1.3 Thermisches Verhalten

Zur Bestimmung des thermischen Verhaltens werden DSC-Untersuchungen durchgeführt (Vgl. C 2.3). Diese finden sowohl mit den unbehandelten und mikronisierten Substanzen als auch, begründet durch die Ergebnisse der Wasserdampfsorption, nach Lagerung bei verschiedenen Feuchten statt. Eingelagert werden die unbehandelten Substanzen bei Feuchten von 60, 80 und 98 % relativer Feuchte. Niedrigere Luftfeuchten wurden nicht betrachtet, da die Vorgeschichte der Substanzen unbekannt war und vermutet wurde, dass aufgrund von nicht konditionierter Lagerung, die Substanzen Luftfeuchten bis zu einem Prozentsatz von 50 % schon vorher ausgesetzt waren.

Die Thermogramme der drei unbehandelten Laktosen unterscheiden sich kaum (Abb. 29).

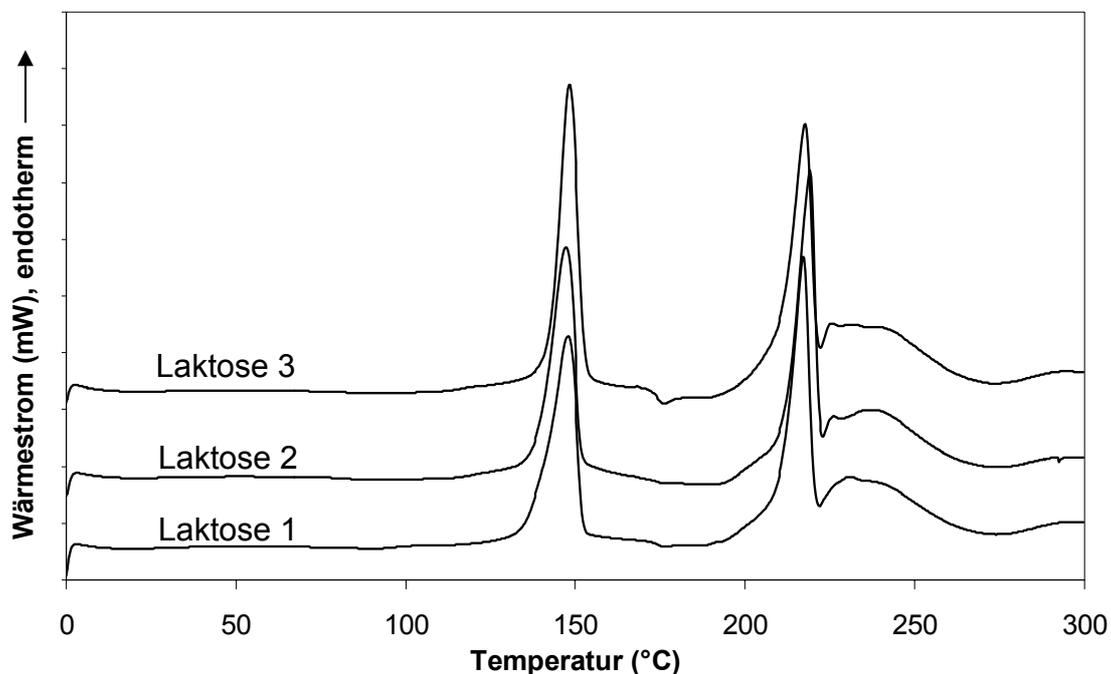


Abb. 29: Thermogramme Laktose 1, 2 und 3, Temperaturbereich: 0-300 °C, Aufheizrate: 10 °C/min, N₂-Durchfluss=50 ml/min, Ordinate: 1 Teilstrich=2 mW

Der endotherme Peak bei 148 °C ist dem Kristallwasserverlust des Monohydrats zuzuordnen. Anschließend kommt es zu einer Neuorientierung der entstandenen wasserfreien Laktose, was sich in einem sehr kleinen, oft nicht detektierbaren exothermen Peak bemerkbar macht, am Besten zu sehen bei Laktose 3. Bei 216 °C schmilzt die Substanz. Der angedeutete Peak bei 230 °C gehört zum Schmelzen von β -Laktose und weist auf geringe Gehalte dieser Laktoseform hin. An dem sich anschließenden Buckel ist eine Degradation der Substanz zu erkennen. Diese Werte entsprechen Werten aus der Literatur [34].

In Abbildung 30 sind exemplarisch die Thermogramme der Laktose 1 nach Lagerung bei verschiedenen Luftfeuchten dargestellt.

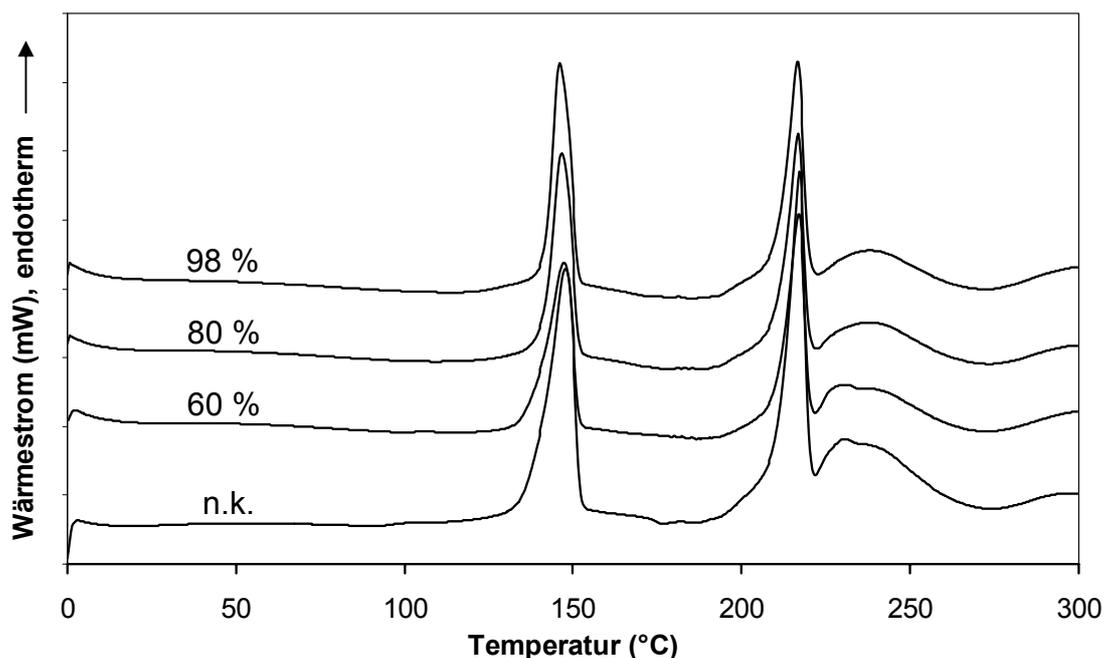


Abb. 30: Thermogramme Laktose 1 nicht konditioniert (n.k.) und nach Lagerung bei verschiedenen Luftfeuchten, Temperaturbereich: 0-300 °C, Aufheizrate: 10 °C/min, N₂-Durchfluss=50 ml/min, Ordinate: 1 Teilstrich=2 mW

Bei den Thermogrammen, der bei verschiedenen Feuchten gelagerten Laktose 1, ist nur bei der nicht konditionierten Laktose das exotherme Ereignis

bei ca. 170 °C erkennbar. Ebenfalls hier und nach 60 % relativer Lagerungsfeuchte ist der β -Schmelzpeak zu erkennen. Beide Ereignisse sind nach Lagerung bei höheren Feuchten nicht mehr detektierbar, da hier während der Lagerung eine Umlagerung zu α -Laktose-Monohydrat stattgefunden hat. Bei Mannitol stimmen nicht nur die Thermogramme der zwei unterschiedlichen Substanzen (nicht gezeigt), sondern auch die der unterschiedlich konditionierten Substanzen überein (Abb. 31). Bei allen ist ein scharfer Schmelzpeak mit einem Maximum von 168 °C und einer Schmelzenthalpie von ca. 300 mJ/mg zu erkennen.

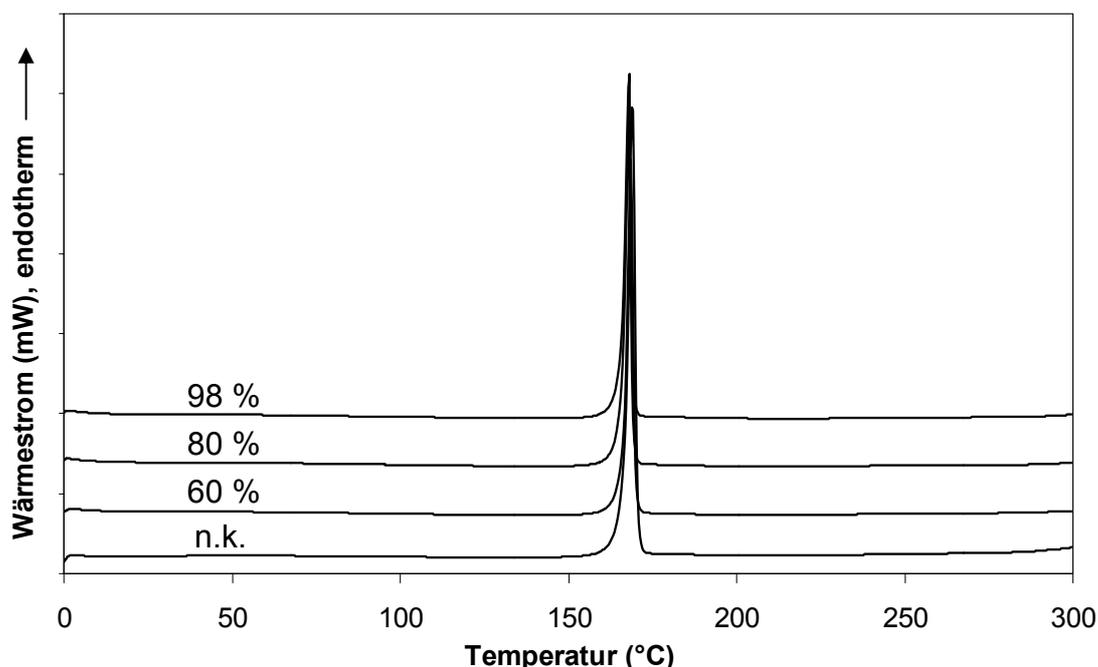


Abb. 31: Thermogramme Mannitol 1 nicht konditioniert (n.k.) und nach Lagerung bei verschiedenen Luftfeuchten, Temperaturbereich: 0-300 °C, Aufheizrate: 10 °C/min, N₂-Durchfluss=50 ml/min, Ordinate: 1 Teilstrich=10 mW

Variabler zeigt sich das Ergebnis bei mikronisierter Laktose. Auch hier stimmen die Thermogramme der Substanzen untereinander weitgehend überein (Abb. 32). Jedoch sind deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der Lagerung zu erkennen (Abb. 33). Die mikronisierten Substanzen werden bei ca. 8 % (über Kieselgel), 20, 40, 50, 60, 80 und 98 % rF konditioniert. Alle Substanzen zeigen,

anfangend bei ca. 100 °C, einen endothermen Buckel. Bei der kleinen Teilchengröße von ca. 3 µm ist eine Wasserabgabe aufgrund der großen Oberfläche im Vergleich zu den unbehandelten Trägern erleichtert. Sie setzt früher ein und zieht sich über einen längeren Bereich hin. Wahrscheinlich findet eine Abgabe von unterschiedlich fest gebundenem Wasser sowohl aus amorphen als auch kristallinen Bereichen statt. Es folgen Ereignisse unterschiedlicher Wärmetönung, die in der Literatur als Umlagerung instabiler α -Laktose oder Rekristallisation amorpher Laktose beschrieben sind [48, 73]. Diese Ereignisse sind nach Lagerung bei niedrigeren Luftfeuchten deutlich ausgeprägter. Die Lagerung bei höheren Luftfeuchten führt schon früher zu Umlagerungen und Rekristallisation, deshalb sind diese Ereignisse dort weniger ausgeprägt. Die zwei folgenden endothermen Peaks sind dem Schmelzen von α -Laktose-Monohydrat ($211,8 \pm 1,8$ °C) und β -Laktose ($219,3 \pm 1,0$ °C) zuzuordnen, wobei beide Temperaturen aufgrund des besseren Kontakts der Substanz zum Aluminiumtiegel und damit zur Heizquelle niedriger als bei den nicht mikronisierten Trägern sind. Das Verhältnis zwischen den beiden Peaks verschiebt sich mit zunehmender Lagerungsfeuchte immer mehr zugunsten des α -Laktose-Monohydrats. Während bei der über Kieselgel und bei 20 % rF gelagerten Substanz der β -Laktose-Schmelzpeak deutlich größer ist als der α -Laktose-Monohydrat-Schmelzpeak, sind nach 40 % rF etwa beide gleich groß. Ab 50 % überwiegt der α -Schmelzpeak, ab 60 % ist der β -Anteil kaum noch zu erkennen und bei den beiden höheren Luftfeuchten ganz verschwunden. Bei Mahlung des α -Laktose-Monohydrats kommt es durch den hohen Energieeintrag zur teilweisen Amorphisierung der Substanz. Anschließend kann es zur Umwandlung der α -Laktose in die β -Form kommen [1, 109, 110]. Bei hohen Luftfeuchten findet die Rekristallisation zum stabilen α -Laktose-Monohydrat statt [100].

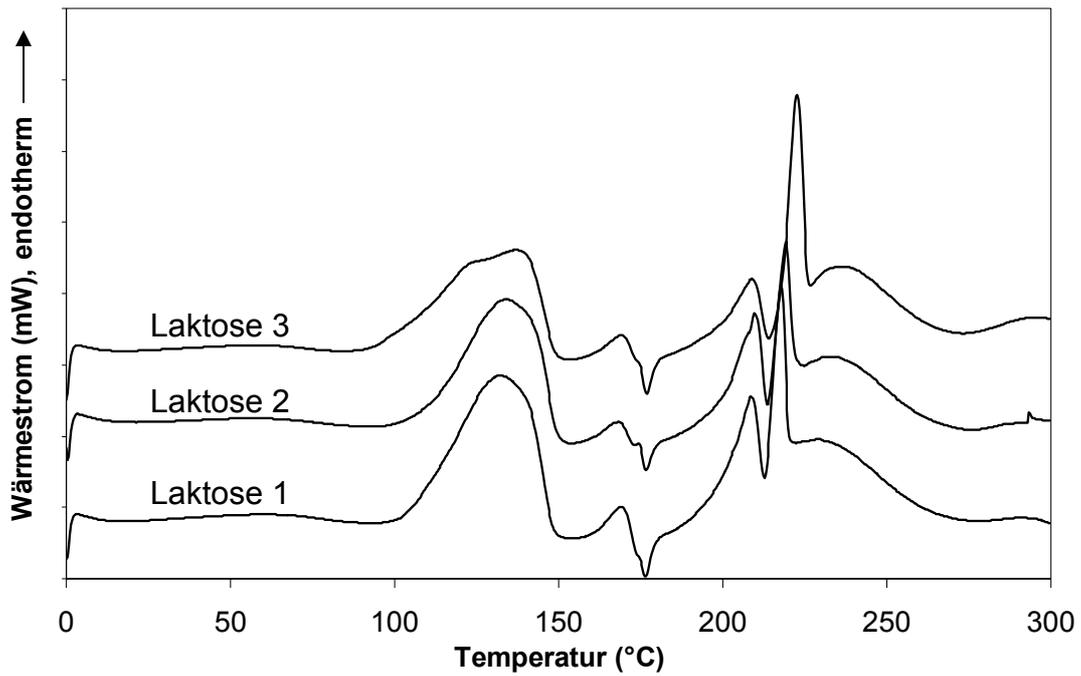


Abb. 32: Thermogramme Laktose 1, 2 und 3 mikronisiert, Temperaturbereich: 0-300 °C, Aufheizrate: 10 °C/min, N₂-Durchfluss=50 ml/min, Ordinate: 1 Teilstrich=2 mW

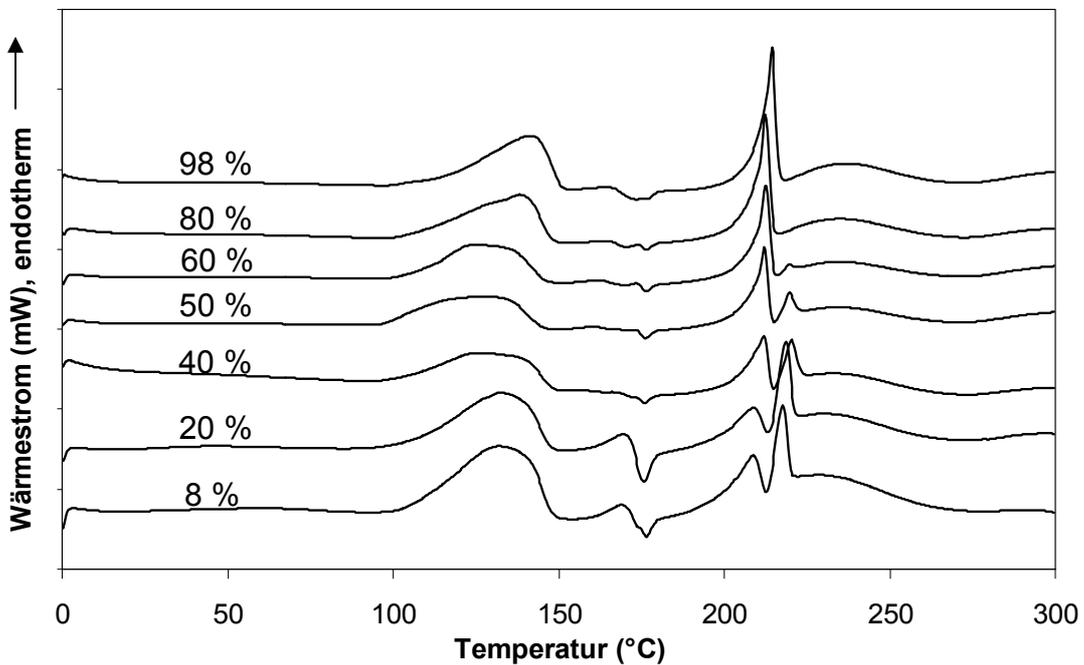


Abb. 33: Thermogramme Laktose 1 mikronisiert, Lagerung bei verschiedenen Luftfeuchten, Temperaturbereich: 0-300 °C, Aufheizrate: 10 °C/min, N₂-Durchfluss=50 ml/min, Ordinate: 1 Teilstrich=2 mW

Für die mikronisierten Substanzen des Mannitol sind Aussagen äquivalent denen für die unbehandelten Materialien zu treffen. Weder die Thermogramme der beiden Substanzen untereinander (nicht gezeigt) noch die Thermogramme nach Lagerung bei verschiedenen Luftfeuchten unterscheiden sich (Abb. 34).

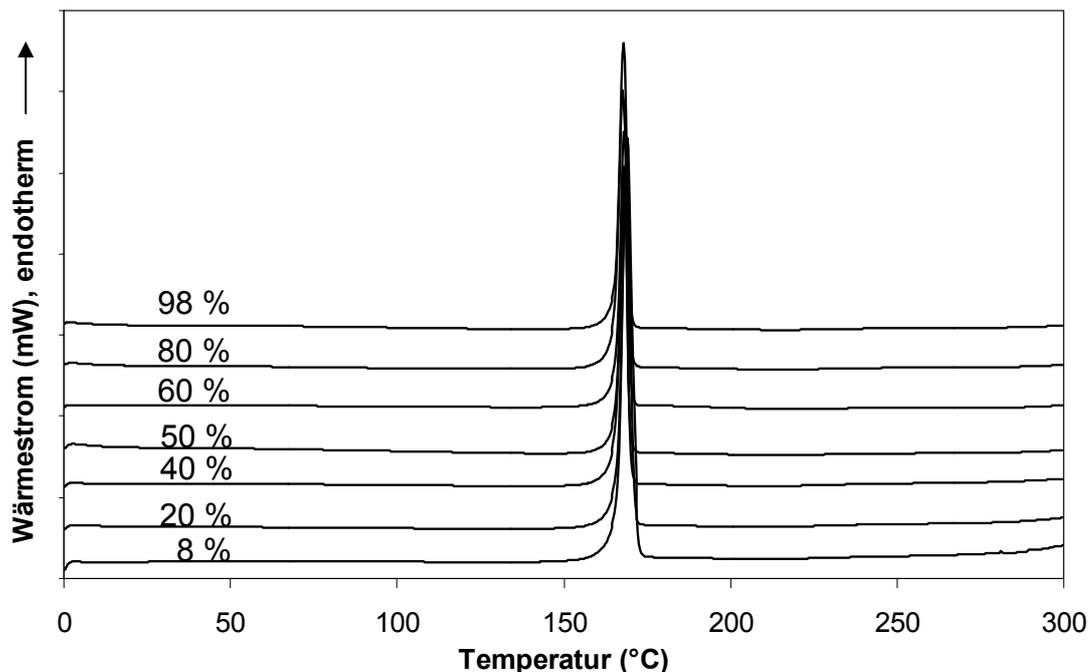


Abb. 34: Thermogramme Mannitol 1 mikronisiert, Lagerung bei verschiedenen Luftfeuchten, Temperaturbereich: 0-300 °C, Aufheizrate: 10 °C/min, N₂-Durchfluss=50 ml/min, Ordinate: 1 Teilstrich=10 mW

An Laktose wird der Einfluss von Verarbeitungsprozessen auf die Substanzeigenschaften deutlich. Sowohl bei der unbehandelten Laktose als auch vor allem bei der mikronisierten Laktose ist das Vorliegen von amorphen Anteilen nachzuweisen, die sich wahrscheinlich überwiegend auf der Oberfläche befinden. Durch Behandlung mit unterschiedlichen relativen Feuchten, die auch mit unterschiedlichen Lagerungsbedingungen während der Herstellung oder Anwendung verglichen werden können, kommt es zur Rekristallisation zu β -Laktose oder α -Laktose-Monohydrat, die unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften aufweisen und deren Verhalten voraussichtlich auch in Bezug auf Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

wie in einer interaktiven Mischung zu Veränderungen führen können. Im Gegensatz zu Laktose sind bei Mannitol keine Veränderungen nachzuweisen. Seine Kristallstruktur scheint gegenüber Prozessen, die einen Energieeintrag mit sich bringen wie in diesem Fall der Luftstrahlmahlung weniger empfindlich. Dadurch ist damit zu rechnen, dass auch weniger Veränderungen aufgrund unterschiedlicher Lagerungsbedingungen stattfinden und somit die Produkteigenschaften konstant bleiben.

1.4 Fließverhalten

Die Fließfähigkeit der fünf Träger wird mit drei unterschiedlichen Methoden untersucht, die unterschiedliche Größen zur Beurteilung der Fließeigenschaften verwenden.

1.4.1 Fließwinkel

Die gebräuchlichste Methode ist die Bestimmung des Böschungs- bzw. Fließ- oder Randwinkels mit dem Pulvertrichter nach Dr. Pfrengle (Vgl. C 2.4.1). Das Pulver fließt aus einem Trichter auf eine runde Platte mit einem Durchmesser von 10 cm. Der Tangens des Fließwinkels ergibt sich aus der Höhe des Pulverkegels dividiert durch den Radius. Die Höhe des Schüttkegels wird für jedes Material fünfmal bestimmt und daraus der Fließwinkel berechnet (Tab. 7). Die Materialien kommen nach Lagerung bei 40 % rF zum Einsatz, da dieses einer in dieser Region üblichen Luftfeuchte entspricht.

Tabelle 7: Fließwinkel bestimmt mit dem Pulvertrichter nach Dr. Pfrengle, Mittelwert (SD), n=5

Substanz	Fließwinkel φ (°)
Laktose 1	30,5 (0,9)
Laktose 2	29,9 (0,4)
Laktose 3	31,5 (0,8)
Mannitol 1	31,3 (0,5)
Mannitol 2	55,0 (0,4)

Die Ergebnisse zeigen, dass die drei Laktosen und das sprühgetrocknete Mannitol 1 ähnliche Schüttkegel aufweisen. Sie fließen problemlos aus dem Trichter heraus und weisen Böschungswinkel von ca. 30 ° auf. Anders verhält sich Mannitol 2. Es fließt nur unter Benutzung der Rührapparatur aus dem Trichter und sein Schüttkegel ist deutlich höher, resultierend in einem Fließwinkel von 55 °.

1.4.2 Aeroflow

Der Aeroflow untersucht das Lawinenabbruchverhalten eines Pulverbettes in einer rotierenden Trommel (Vgl. C 2.4.2). Mittels eines Detektors wird die Zeitspanne zwischen 2 Lawinen bestimmt. Als Parameter zur Bewertung der Fließfähigkeit dient der Mittelwert dieser Zeitspannen und für die Kohäsion die mittlere Abweichung der Zeitspannen vom Mittelwert (Scatter). Zur Untersuchung der fünf Trägermaterialien werden jeweils 50 ml Pulver herangezogen und bei drei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten gemessen. Die Pulver werden vor der Verwendung bei 40 % rF gelagert.

Die Auftragung der Ergebnisse erfolgt als Zeitdauer zwischen der Pulverlawine n und $n+1$ (Zeit $n+1$) gegen die Zeitdauer zwischen der Pulverlawine $n-1$ und n (Zeit n). Die sich daraus ergebende Grafik wird als „strange attractor plot“ bezeichnet. Aus ihm ist abzulesen, ob die Substanz gut oder schlecht fließt.

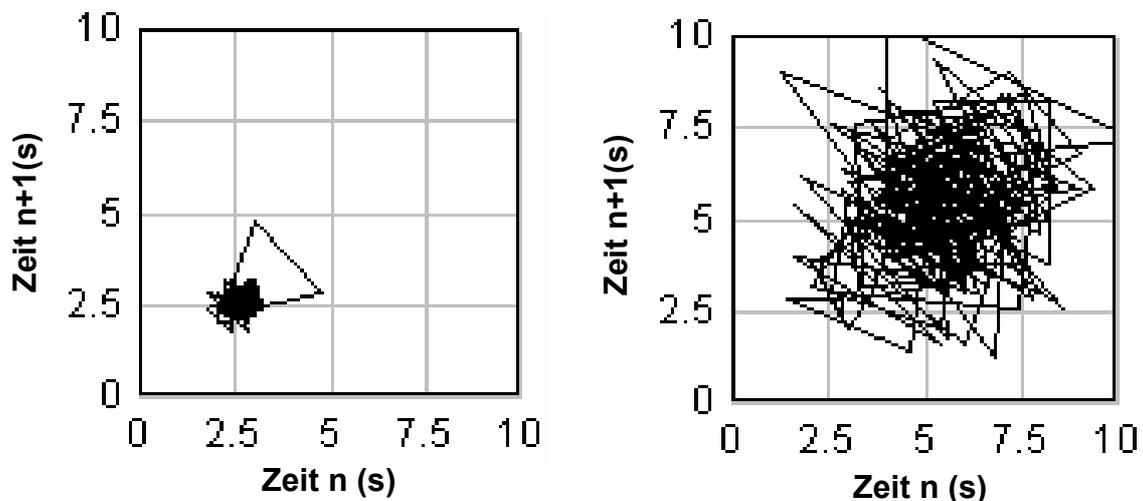


Abb. 35: Strange Attractor Plot (Originaldaten) für Laktose 1 und Mannitol 2, Dauer pro Rotation: 100 s/rot

Substanzen mit einer guten Fließfähigkeit zeigen den Mittelpunkt der Werte nahe dem Ursprung und eine geringe Streuung der Werte. Dies ist auf dem linken Bild bei Laktose 1 zu erkennen (Abb. 35). Bei den beiden Extrema handelt es sich wahrscheinlich um die ersten Messwerte, da hier das Pulverbett noch nicht kontinuierlich fließt. Das rechte Bild von Abbildung 35 stellt die

schlecht fließende Substanz Mannitol 2 dar. Es wird deutlich, dass der Mittelwert der Messwerte weiter vom Ursprung des Koordinatensystems entfernt ist und die Werte streuen.

Abbildung 36 zeigt die Mittelwerte der Zeitspannen für die fünf Substanzen bei drei unterschiedlichen Umdrehungsgeschwindigkeiten bzw. Rotationsdauern.

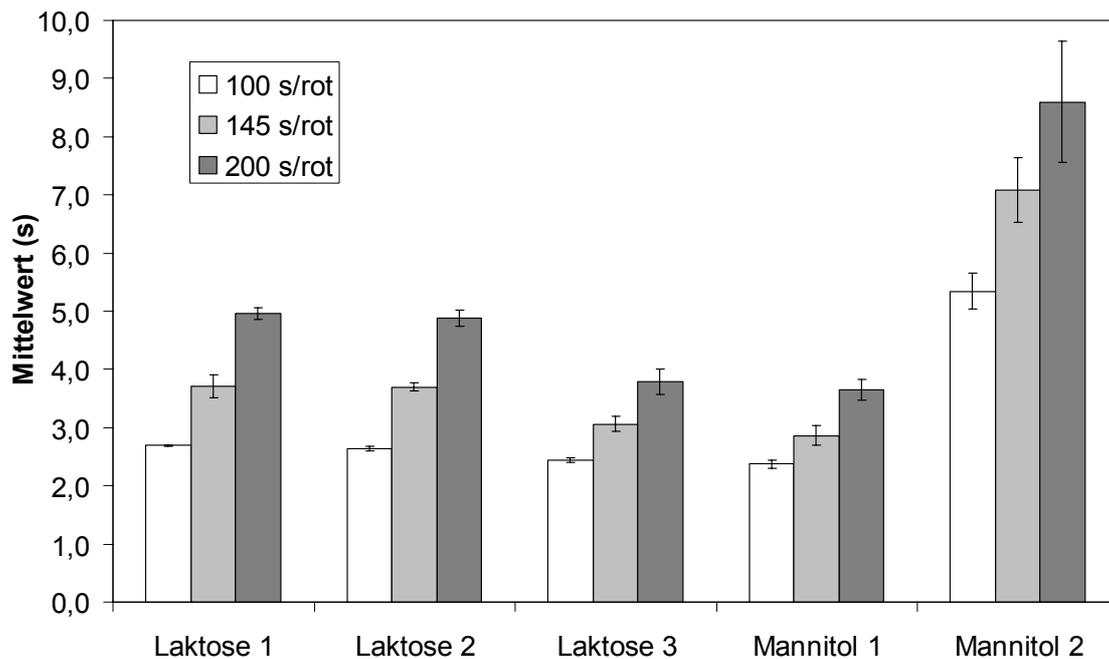


Abb. 36: Mittlere Zeitspanne zwischen den Pulverlawinen bei drei Rotationsdauern (s/rot), Mittelwert, SD, n=3

Die unterschiedlichen Rotationsdauern ergeben zwar tendenziell das gleiche Ergebnis, jedoch kommt es mit langsamerer Messgeschwindigkeit zu einer stärkeren Differenzierung zwischen den Substanzen. Bei 100 s pro Umdrehung (100 s/rot) liegen die Werte für die Laktosen und Mannitol 1 sehr dicht beieinander. Je niedriger die Umdrehungsgeschwindigkeit, umso größer wird der Unterschied zwischen Laktose 1 und 2 einerseits und Laktose 3 und Mannitol 1 andererseits. Mannitol 2 ist erneut als Substanz mit der schlechtesten Fließfähigkeit deutlich zu erkennen. Betrachtet man den Mittelwert als Kriterium für gute Fließfähigkeit, ist sie bei Laktose 3 und Mannitol 1 am Besten.

Der berechnete Scatter (mittlere Abweichung) für die Substanzen gibt ein etwas anderes Bild (Abb. 37).

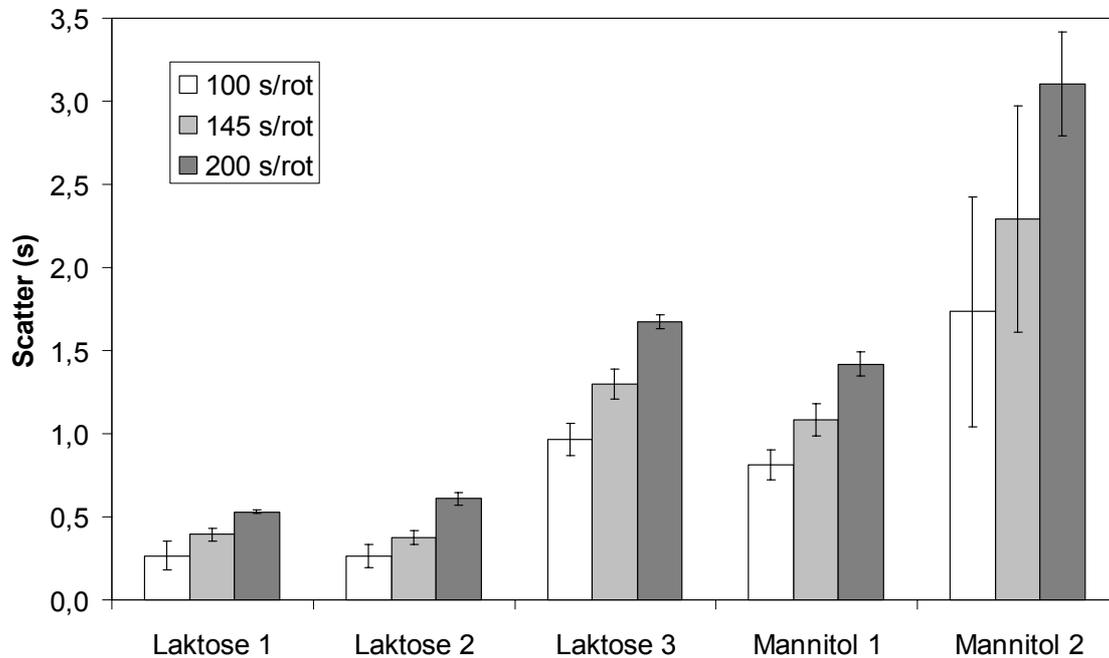


Abb. 37: Mittlere Abweichung vom Mittelwert (Scatter) bei drei Rotationsdauern (s/rot), Mittelwert, SD, n=3

Der Scatter erlaubt bei den drei Umdrehungsgeschwindigkeiten eine Differenzierung. Laktose 1 und 2 weisen eine deutlich kleinere Abweichung als Mannitol 1 auf und dies einen kleineren Wert als Laktose 3. Mannitol 2 zeigt erneut die höchste Abweichung. Aus dem Scatter kann man einerseits die Gleichmäßigkeit des Fließens erkennen, und andererseits ist er ein Maß für die Kohäsion. Die Kohäsion steigt also von Laktose 1 über Laktose 2, Mannitol 1 und Laktose 3 an. Den stärksten Zusammenhalt zwischen den Partikeln zeigt Mannitol 2.

1.4.3 Ringscherzelle

Mit der Ringscherzelle wird die Fließfähigkeit als Quotient aus Verfestigungsspannung und Schüttgutfestigkeit über die Mohrschen

Spannungskreise bestimmt (Vgl. C 2.4.3). Die Verdichtung des Pulverbettes findet zuerst bei einer Anscherspannung von 5000 Pa statt, und bei den Abscherspannungen von 1000, 2000, 3000 und 4000 Pa wird der Fließort gemessen. Unter diesen Bedingungen ist keine Differenzierung zwischen den Trägersubstanzen möglich. Für die anschließenden Versuche wird eine niedrigere Anscherspannung gewählt, da sich dadurch niedrigere Werte für den Quotienten und damit die Fließfähigkeit ergeben und gut fließende Substanzen besser differenziert werden können. Die verwendete Anscherspannung beträgt 500 Pa und die Abscherspannungen 50, 167, 283 und 400 Pa. Mit Hilfe der Geradenabschnitte zwischen den gemessenen Fließorten konstruiert man die Fließkurve. Die Untersuchungen finden mit Trägersubstanzen, die bei ca. 8 % bzw. über Kieselgel, 40 % und 75 % rF vorkonditioniert wurden, statt, um zusätzlich den Einfluss der Luftfeuchte auf das Fließverhalten zu untersuchen. Abbildung 38 zeigt die Originalabbildungen zur Konstruktion der Mohrschen Spannungskreise. Aus ihnen kann Verfestigungsspannung und Schüttgutfestigkeit abgelesen werden, um die Fließfähigkeit zu berechnen. Dargestellt ist jeweils die erste Messung (a) der bei drei verschiedenen Luftfeuchten vorkonditionierten Laktose 1 und Laktose 3.

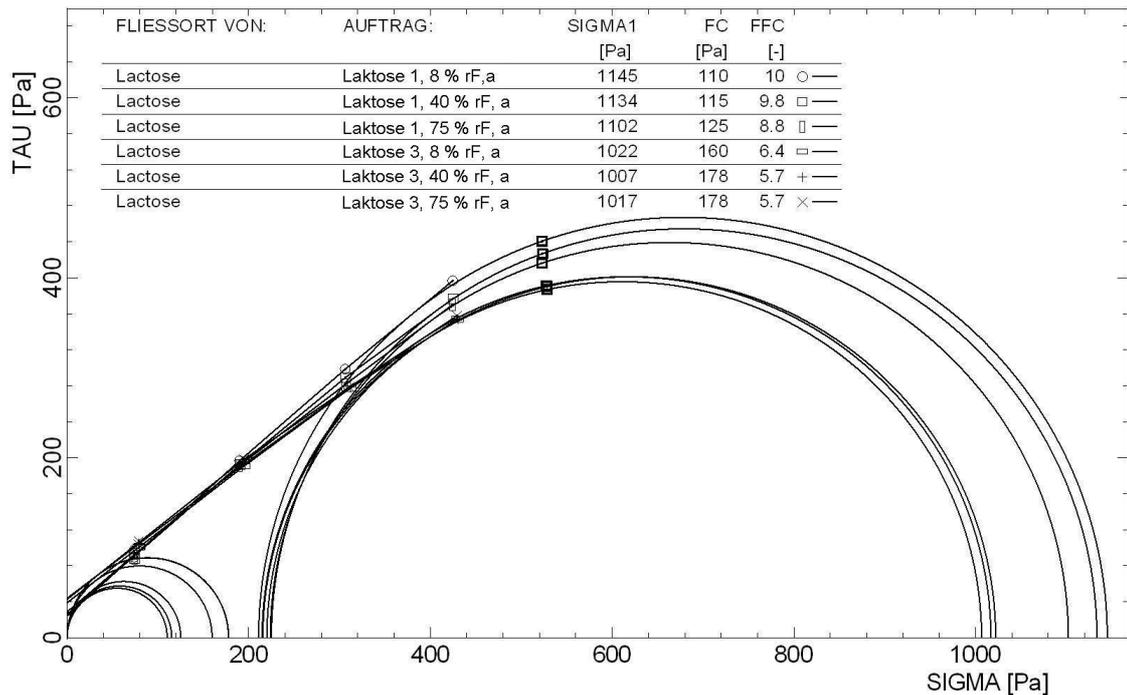


Abb. 38: Mohrsche Spannungskreise (Originalabbildung der Software) für Laktose 1 und Laktose 3 nach Vorkonditionierung bei drei relativen Feuchten (ca. 8 %, 40 % und 75% rF), a: Bezeichnung für erste Messung

Die Messungen bei unterschiedlichen Luftfeuchten werden pro Substanz jeweils dreimal wiederholt. In Abbildung 39 sind die Ergebnisse für die fünf Substanzen dargestellt. Die beste Fließfähigkeit ergibt sich für Laktose 1. Mit einem Mittelwert von $10,6 \pm 0,85$ wird es nach der Einordnung von Jenike (Vgl. B 4.4.3) als „frei fließend“ bezeichnet. Als „gut fließend“ werden Laktose 2, 3 und Mannitol 1 eingeordnet, wobei Laktose 2 einen etwas höheren Wert aufweist, als die beiden anderen Produkte. Mannitol 2 zeigt erneut die schlechteste Fließfähigkeit.

Der Einfluss der Luftfeuchte äußert sich bei allen Substanzen gleichermaßen. Mit zunehmender Lagerungsfeuchte wird die Fließfähigkeit tendenziell schlechter. Dies liegt an den Wasserstoffbrückenbindungen, die aufgrund der Adsorptionsschichten ausgebildet werden können und Kapillarkräften, die durch die höhere Luftfeuchte zwischen den Partikeln wirken.

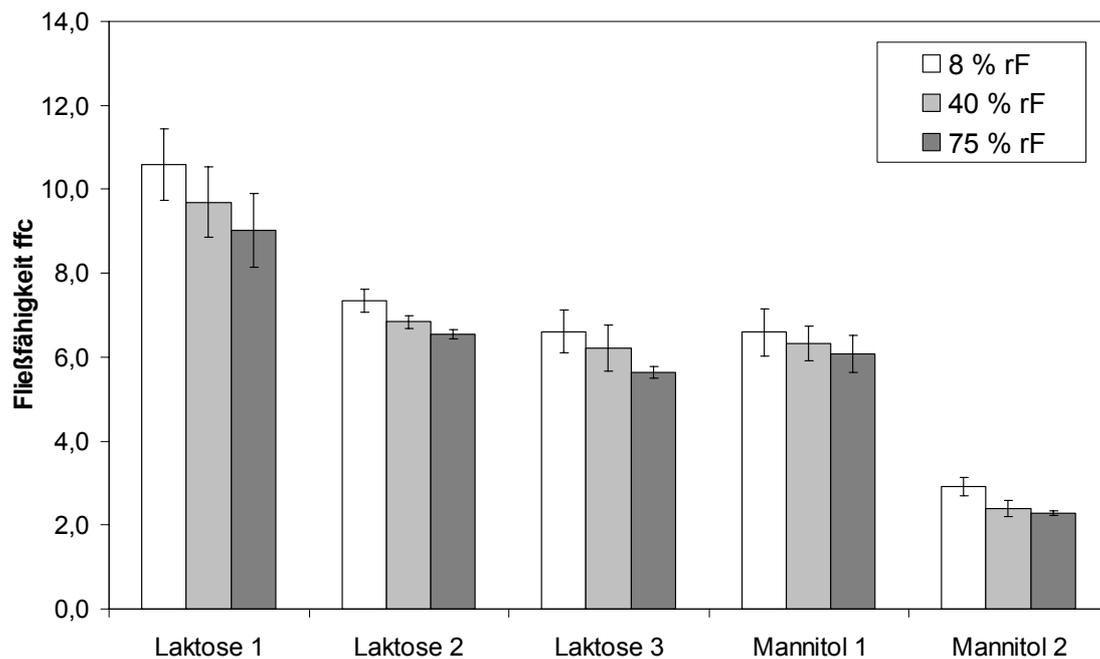


Abb. 39: Fließfähigkeit der 5 Substanzen nach Vorkonditionierung bei 3 relativen Feuchten (ca. 8 %, 40 %, 75 % rF), Mittelwert (SD), n=3

1.4.4 Zusammenfassung und Bewertung

Mannitol 2 zeigt bei allen Messmethoden mit Abstand die schlechteste Fließfähigkeit. Dies liegt in der breiten Partikelgrößenverteilung, der anisometrischen Partikelform und der Oberflächenstruktur begründet.

Beim Vergleich der Ergebnisse der drei Methoden zur Bestimmung der Fließfähigkeit ist zu erkennen, dass die verschiedenen Methoden bezüglich der gut fließenden Produkte zu etwas unterschiedlichen Aussagen führen. Während mit der Bestimmung des Böschungswinkels keine Differenzierung zwischen den vier gut fließenden Trägersubstanzen möglich ist, zeigen die Substanzen bei den anderen Messmethoden Unterschiede. Betrachtet man beim Aeroflow den Mittelwert der Zeitspannen zwischen den Abbruchreaktionen als Maß für die Fließfähigkeit, fließen demnach Laktose 3 und Mannitol 1 besser als Laktose 1 und 2. Bei den Ringscherzellmessungen ergibt sich jedoch für Laktose 1 der höchste Wert für die Fließfähigkeit, und die anderen drei Substanzen unterscheiden sich kaum. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Methoden sind

durch den unterschiedlichen Messaufbau bedingt. Die dynamische Methode des Aeroflows betrachtet die Rollreibung des Pulvers, während in der Ringscherzelle ein aneinander vorbei Gleiten des Pulvers also die innere Reibung erzwungen und bestimmt wird. Aus den verschiedenen Prinzipien ist ersichtlich, dass unterschiedliche Werte resultieren können.

Die Messung der Fließfähigkeit ist wichtig für die späteren Verarbeitungsprozesse wie Mischen und die Dosierung der Pulver. Stellt man Unterschiede fest, sollte man betrachten, ob sich diese Unterschiede in diesen Prozessen auswirken und welche Methode bessere Vorhersagen für das spätere Verhalten liefert.

2. Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen

2.1 Zugspannungsmessungen

Zugspannungsmessungen werden üblicherweise zur Messung der Kohäsion von festen Körpern und Pulvern eingesetzt. In dieser Arbeit sollen nach dem Vorbild der Zugspannungsmessungen Adhäsionskraftmessungen durchgeführt werden (Vgl. C 3.1).

2.1.1 Aufbau der Messungen

Die Zugspannung wird mit einem elektronischen Tensiometer gemessen. Eine Skizze des Aufbaus ist im Experimentellen Teil (E 3.1) dargestellt. Für Kohäsionsmessungen befindet sich am Probenkörper eine Klebeschicht, die in ein loses Pulverbett eingetaucht wird. An der Klebeschicht bleiben Pulverpartikel hängen. Beim Abheben des Messkörpers kommt es zur Trennung der am Messkörper haftenden Partikel und einer Pulverschicht des Pulverbetts, wodurch es möglich ist, die Kohäsion zwischen Pulverpartikel zu messen.

Für Adhäsionsmessungen sind sowohl am Messkörper als auch auf der Gegenseite fixierte Pulverschichten vorhanden. Die untere Pulverschicht ist mit doppelseitigem Klebeband auf einer Metallplatte aufgebracht, die auf dem Messtisch aufliegt. Die fixierten Pulverschichten dienen dazu, die Trenngrenze festzulegen. Würde man Adhäsionskraftmessungen mit einer fixierten Pulverschicht am Messkörper, aber mit einem losen unteren Pulverbett durchführen, würde die Trenngrenze durch das Verhältnis von Adhäsion und Kohäsion und die Gewichtskraft der unteren Pulverpartikel bestimmt werden. Sobald die Adhäsion die Kohäsion übersteigt, besteht die Gefahr, Kohäsionskräfte zu bestimmen.

Der Messvorgang verläuft prinzipiell nach dem gleichen Schema wie bei der Messung der Oberflächenspannung nach der Ring-Abriss-Methode. Wichtig ist,

dass die Software ein kontinuierliches Auslesen der Waagenwerte ermöglicht, um so den Verlauf der Kurve möglichst lückenlos zu erfassen. Die ersten Versuche fanden mit der Standardsoftware Labdesk 2.5 der Firma Krüss (D-Hamburg) für Messungen der Oberflächenspannung mit der Ring-Abriss-Methode statt. Die Aufnahme der Waagenwerte erfolgt Weg gesteuert. Die dadurch gewonnene Anzahl an Messwerten ist für Zugspannungsmessungen nicht ausreichend. Stattdessen wird eine neu von der Firma Krüss für die Pulvermessungen entwickelte Software verwendet, die es ermöglicht, 20 Massenwerte pro Sekunde aufzunehmen.

2.1.2 Auswahl des Probenkörpers

Für die Kohäsionsmessungen findet in den meisten Publikationen ein gewölbtes Uhrglas, aufgehängt an drei Fäden, Verwendung. Ein ebener Probenkörper wird bei Anstett [2] eingesetzt. Bis dahin beschreiben die Autoren die Messungen mit einer Platte als wenig reproduzierbar, da nur schwierig zu gewährleisten ist, dass die beiden Kontaktflächen parallel zueinander ausgerichtet sind und damit auch parallel aufeinander treffen bzw. auseinander gezogen werden [168]. Anstett entwickelte eine Platte mit starrer Aufhängung, da es durch die lose Befestigung an den Fäden zum Verkippen des Probenkörpers kommt und damit zu schlechter Reproduzierbarkeit. Für die geplanten Adhäsionsmessungen, bei denen zwei fixierte Pulverschichten aufeinander treffen sollen, ist es unverzichtbar, einen ebenen Probenkörper zu verwenden.

Die ersten Versuche werden mit einem quadratischen Probenkörper (Abb. 40 a) mit 30 mm Seitenlänge und starrer Verbindung zur Waage durchgeführt. Durch die starre Verbindung ist eine parallele Ausrichtung des evtl. durch ungleichmäßige Pulverbeladung schief hängenden Probenkörpers erschwert. Auch ein runder Probenkörper, mit dem ein Verkanten durch Auftreffen des Probenkörpers an den Ecken des Quadrats verhindert werden soll, bringt nicht den gewünschten Erfolg. Es musste ein Messkörper entwickelt werden, der in der Lage ist, sich der gegenüberliegenden Fläche anzupassen. Dazu wird eine Kugelaufhängung entworfen (Abb. 40 b). Die Kugel hat zunächst einen

Durchmesser von 1,6 mm und verschwindet in der Aussparung ($d=2$ mm) der runden Metallplatte ($d=40$ mm, $h=4$ mm). Der untere Rand des Bohrlochs dient als Auflagefläche für den Probenkörper auf der Kugel. Die Kontaktfläche und damit die Reibung zwischen Probenkörper und Kugel sind jedoch so beschaffen, dass es beim Abheben des Probenkörpers zum Kippen desselben kommt. Erst die Konstruktion mit einer größeren Kugel ($d=10$ mm) und einem größeren Bohrloch (Abb. 40 c) bringt Vorteile. Im Moment des Auftreffens auf die gegenüberliegende Oberfläche kann sich der Probenkörper parallel ausrichten. Beim Abheben wird er von der Kugel in genau dieser Stellung hochgehoben, so dass es zur Trennung der Oberflächen über die gesamte Fläche in einem einzigen Moment kommt und die Kurven gut auswertbar sind.

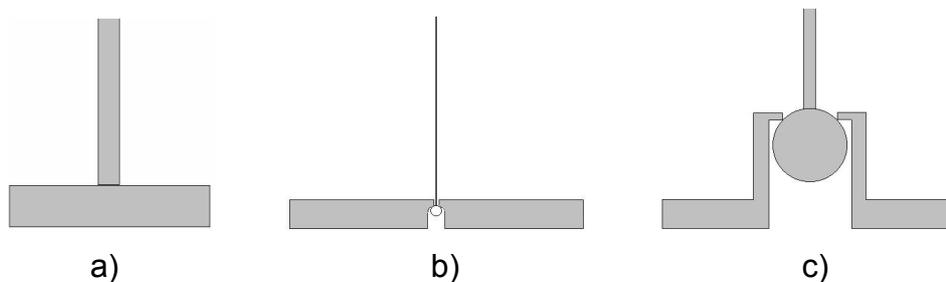


Abb. 40: Probenkörper für Adhäsionskraftmessungen (Querschnitt)

Für die Adhäsionskraftmessungen wird eine weitere Abwandlung des Messkörpers erprobt, um sicherzugehen, dass nicht ein Unterdruckeffekt (Vergleich 2.1.3) verantwortlich für die erhaltenen Messwerte ist. Ein gefurchter Messkörper mit kleineren Einzelflächen, aber gleicher Gesamtfläche wie der Messkörper c wird gebaut (Abb. 41).

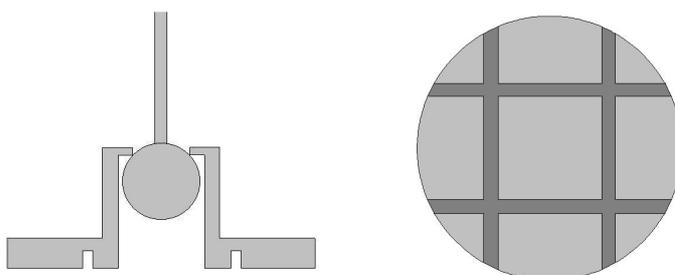


Abb. 41: Messkörper mit Furchen; Querschnitt und Ansicht von unten

Dadurch ist der Luftzutritt zu den Einzelflächen im Vergleich zur Gesamtfläche erleichtert. Die Messungen mit diesem Probenkörper sind jedoch wesentlich schlechter reproduzierbar. Zusätzlich ist das Phänomen des unregelmäßigen Abhebens bzw. Kippens des Messkörpers häufiger zu beobachten als beim ungefurchten Messkörper. Problematisch ist hier sicherlich, dass durch mehrere kleine Klebeflächen das gleichmäßige Aufbringen des Klebebands erschwert wird und die längere Randstrecke negative Einflüsse auf das Messergebnis hat. Für die weiteren Messungen wird deshalb der Messkörper ohne Furchen eingesetzt.

2.1.3 Auswahl der Messgeschwindigkeit

Um eine Idee von der Abhängigkeit der Messwerte von der Messgeschwindigkeit zu bekommen, werden Messungen der Haftkräfte zwischen nicht mit Pulver beladenen Metallplatten bei unterschiedlichen Messgeschwindigkeiten durchgeführt (Abb. 42).

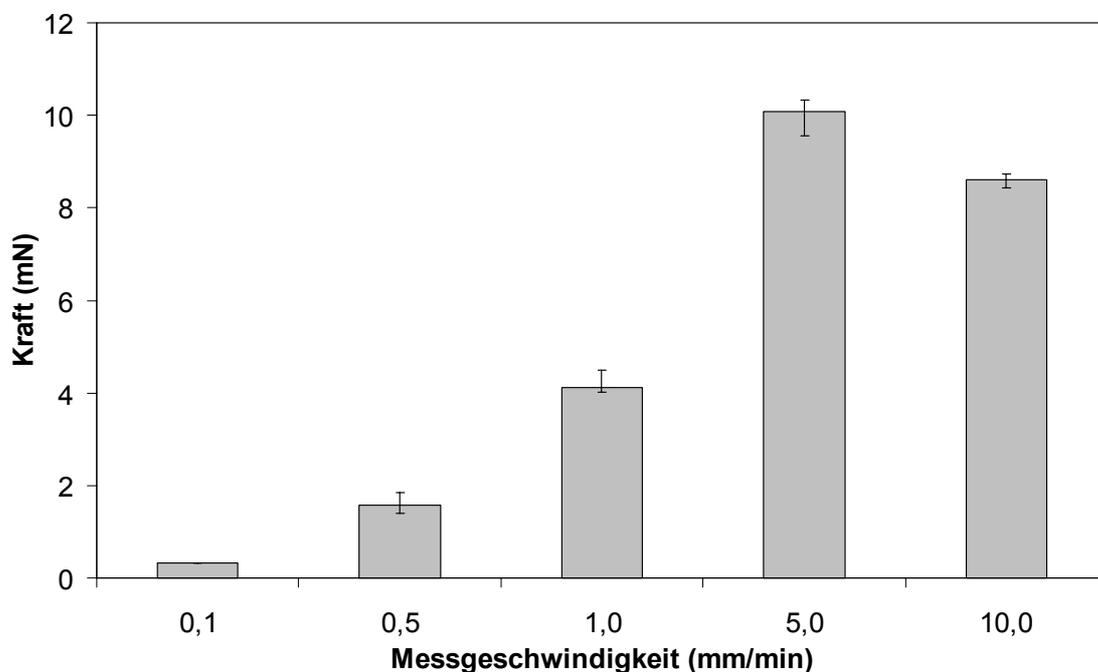


Abb. 42: Abhängigkeit der Haftkräfte von der Messgeschwindigkeit, Messungen Metall unten gegen Metall oben (unbeklebter Probenkörper), Median, 25, 75 %-Quantile, n=6

Aufgrund des starken Anstiegs der gemessenen Kräfte mit zunehmender Messgeschwindigkeit wird vermutet, dass die Kräfte durch einen Unterdruck zustande kommen, der sich im Moment des Ablösens des Probenkörpers aufbaut und dadurch den Probenkörper „festhält“. Dieser Effekt führt bis zu einer Messgeschwindigkeit von 5 mm/min zu einer Erhöhung der Haftkräfte. Er tritt aber nur in einem sehr kurzen Moment auf, so dass der niedrigere Wert bei 10 mm/min Messgeschwindigkeit wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass die maximale Haftkraft zwischen zwei aufgenommenen Massenwerten auftritt und damit nicht detektiert wird. Es wird vermutet, dass er bei den Kohäsionsmessungen nicht auftritt, da durch die Hohlräume im Pulverbett genug Luft an der Messfläche zur Verfügung steht. Kritischer sind in dieser Hinsicht sicherlich die Adhäsionskraftmessungen zu bewerten, da hier und im Vergleich zu den Kohäsionsmessungen die Porosität des losen Pulverbettes wegfällt. Eine Messreihe bei fünf verschiedenen Geschwindigkeiten zwischen 0,1-1 mm/min soll zeigen, ob sich auch hier eine Abhängigkeit von der Messgeschwindigkeit und somit ein Unterdruckeffekt zeigt oder ob die Luftzufuhr ausreicht (Abb. 43). Für Messgeschwindigkeiten zwischen 0,1-1 mm/min ist keine Abhängigkeit von der Messgeschwindigkeit zu erkennen. Diese Geschwindigkeiten sind prinzipiell möglich. Für 0,1 mm/min jedoch ist das Maximum schlecht ausgebildet und bei mehreren Messungen schlecht auswertbar. Deshalb wird vermutet, dass sich bei 0,1 mm/min die einzelnen Partikelkontakte zu unterschiedlichen Zeitpunkten voneinander trennen und somit kein ausgeprägtes Maximum im Kurvenverlauf erscheint. Mit steigender Messgeschwindigkeit ist das Maximum besser zu detektieren.

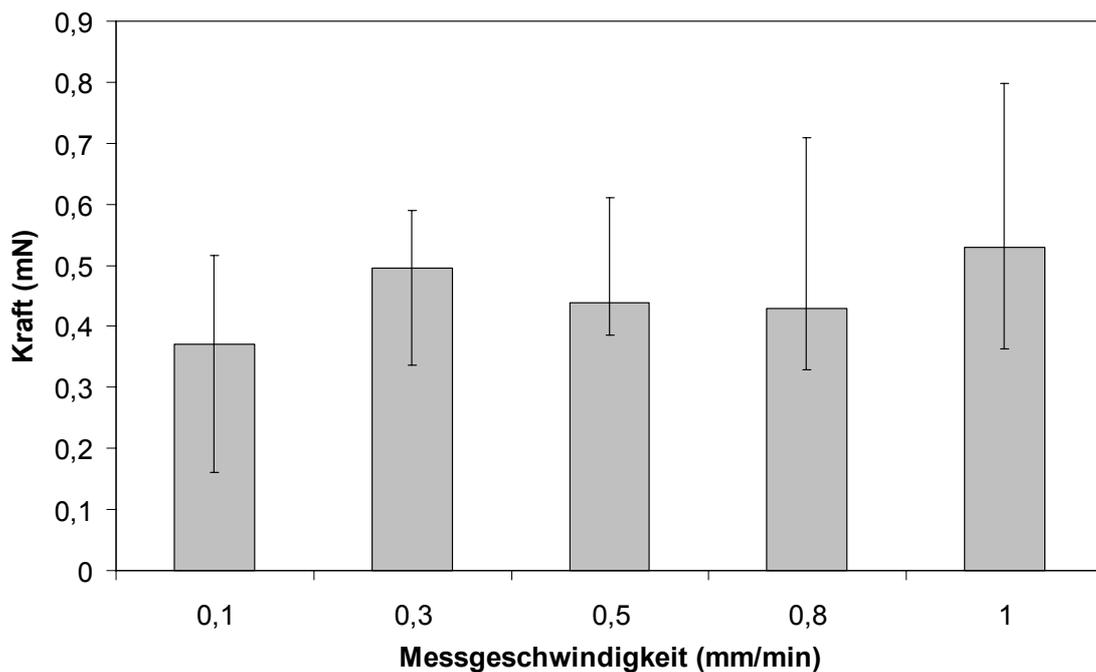


Abb. 43: Messungen bei unterschiedlichen Messgeschwindigkeiten, Laktose 1 unbehandelt unten und Laktose 1 mikronisiert am Probenkörper, Median, 25, 75 %-Quantile, n=18

Als Kompromiss zwischen schwieriger Erkennung des Maximums und dem evtl. auftretenden beschriebenen Unterdruckeffekts werden die weiteren Untersuchungen bei einer Messgeschwindigkeit von 0,5 mm/min durchgeführt.

2.1.4 Auswahl der Beschichtung

Um das Haften des Pulvers am Probenkörper zu bewirken, wurde in den bisherigen Arbeiten Vaseline als Beschichtung für Kohäsionsmessungen verwendet. Durch Auftragen aus einer 5 %igen Lösung mit Petrolether erhält man eine gleichmäßige Klebefläche. Die Vaseline erweist sich für die Beschichtung des Messkörpers mit der oberen Pulverschicht und der Metallplatte mit der unteren Pulverschicht als ungeeignet, da es durch die Vaseline zu Verklumpungen insbesondere des mikronisierten Pulvers kommt, wenn es auf den Probenkörper aufgetragen wird. Daher findet hierfür ein doppelseitiges Klebeband Verwendung. Bei dem zunächst eingesetzten doppelseitigen Teppichklebeband erscheinen die gemessenen Adhäsionskräfte

sehr hoch. Deshalb wird vermutet, dass in die Messwerte die Klebewirkung des Klebebands einget. Ist dieses der Fall, sollte das Klebeband durch zusätzliche Pulverschichten abzusättigen sein. Es werden nacheinander durch erneutes mehrmaliges Eintauchen des Probenkörpers in loses Pulver acht Pulverschichten aufgetragen. In Abbildung 44 ist zu erkennen, dass sich mit zunehmender Anzahl an Pulverschichten die Adhäsionskraft einem Grenzwert nähert.

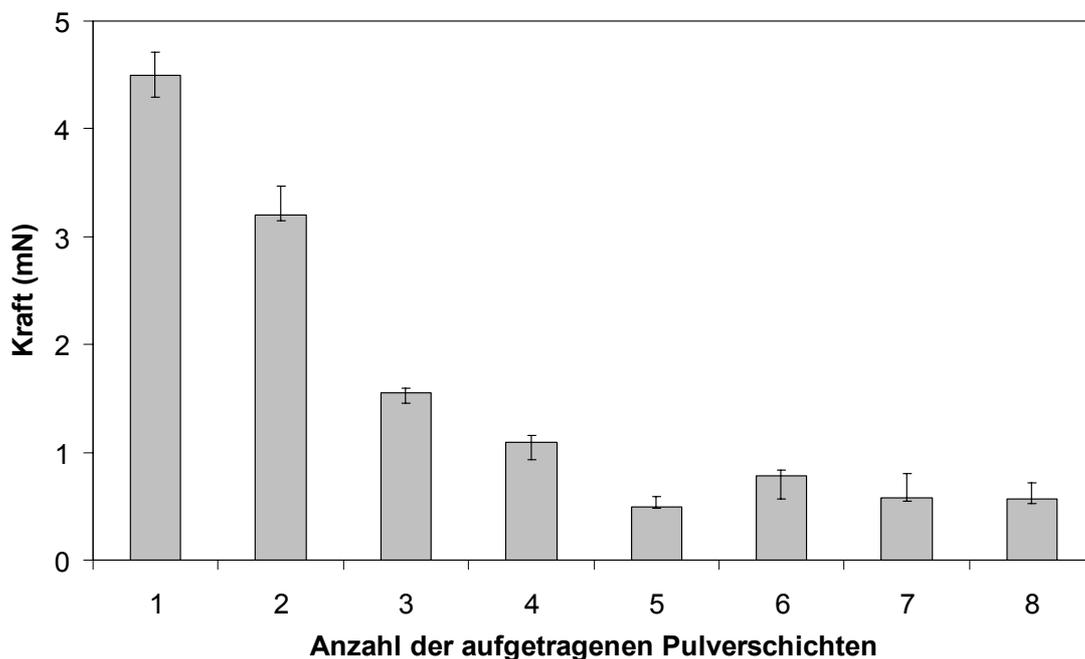


Abb. 44: Messungen in Abhängigkeit von aufgetragenen Pulverschichten, Messung von Laktose 1 unten gegen Laktose 1 mikronisiert am Probenkörper, Median, 25, 75 %-Quantile, $n \geq 3$

Da es sich bei dem Teppichklebeband um ein sehr dickes Klebeband ($190 \mu\text{m}$) handelt, wird mit einem dünneren schwarzen Kohleklebeband ($110 \mu\text{m}$), das normalerweise in der Rasterelektronenmikroskopie zur Befestigung der Objekte eingesetzt wird, der gleiche Test durchgeführt. Durch die dünnere Klebeschicht ist hier die Gefahr des Einsinkens der Partikel in die Klebeschicht nicht so groß. Bei diesem Klebeband ist keine Abhängigkeit von der Pulverbeladung festzustellen. Nach Auftrag einer Pulverschicht des mikronisierten Pulvers, also

mehrmaliges Eintauchen des Probenkörpers in ein loses Pulverbett und Abblasen des losen Pulvers, ist die minimale Adhäsionskraft erreicht.

In den folgenden Untersuchungen wird nur noch das dünne schwarze Klebeband eingesetzt und vor jeder Messung eine mehrmalige Belegung des Probenkörpers mit Pulver durchgeführt.

2.1.5 Messungen an losen Pulverbetten

Die Kohäsionskraftmessungen werden durchgeführt, um zu testen, ob die Messmethode mit diesem Aufbau dazu geeignet ist, Unterschiede in der Kohäsion bzw. Autoadhäsion der Träger zu erkennen. Dazu werden die Pulver nach einem Siebprozess (350) unverdichtet in eine Petrischale gefüllt und die Oberfläche glatt gestrichen. Am Messkörper befindet sich schwarzes Klebeband. Nach der Messung findet auf der Unterseite des Messkörpers mittels Kontrastanalyse, also Unterteilung der Messfläche in weiße (Pulver) und schwarze (unbelegtes Klebeband) Bereiche, die Ermittlung des Belegungsgrades der Messfläche statt. Er unterscheidet sich von Träger zu Träger, da diese unterschiedliche Partikelgrößen haben und somit auch die Gleichmäßigkeit der obersten Pulverschicht, die die Kontaktstellen des Pulvers mit dem Klebeband beeinflusst, unterschiedlich ist. Mittels des Belegungsgrades ist es möglich, die gemessene Kraft auf die Trennfläche zu beziehen. Man sollte allerdings beachten, dass dieser Wert sich auf eine glatte Fläche bezieht und Rauigkeiten und die wahren Kontaktflächen der Pulverpartikel nicht berücksichtigt und deshalb sicherlich nur einen Anhaltspunkt liefern kann. Um auszuschließen, dass zusätzlich eine Adhäsion zwischen Klebeband und den Partikeln auftritt, wird dieser Versuch mit einem mit roter Vaseline (angefärbt mit Sudanrot) beschichteten Messkörper durchgeführt. Auf den Trägerpartikeln ist nach der Messung keine rote Färbung zu erkennen, woraus geschlossen wird, dass die Partikel, die nicht an der Vaselineschicht hängen, nicht mit dieser in Berührung gekommen sind. Tabelle 8 stellt die Kraft im Moment des Abreißens, den Belegungsgrad und die sich daraus berechnende Zugspannung dar.

Tabelle 8: Ergebnisse der Kohäsionskraftmessungen, Mittelwert (SD), n=6

Substanz	Kraft (mN)	Belegungsgrad (%)	Zugspannung (Pa)
Laktose 1	0,274 (0,048)	22,6 (2,1)	0,977 (0,210)
Laktose 2	0,539 (0,111)	39,8 (3,5)	1,093 (0,282)
Laktose 3	0,511 (0,102)	44,7 (4,5)	0,916 (0,194)
Mannitol 1	0,553 (0,077)	29,0 (2,6)	1,535 (0,304)
Mannitol 2	6,933 (1,760)	49,0 (1,9)	11,347 (3,312)

Die Trennung der Pulverschichten bei Laktose 1 erfordert die geringste Kraft. Für Laktose 2 und 3 und Mannitol 1 ist sie etwa doppelt so hoch und gleich groß. Mannitol 2 zeigt mit Abstand den höchsten Wert. Unter Einbeziehung des Belegungsgrads verschiebt sich z.T. das Bild. Die Belegung der Klebefläche ist bei Laktose 1 aufgrund seiner großen Partikel und damit den größten Unebenheiten in der Kontaktfläche zwischen Klebeband und Pulverbett am niedrigsten. Die berechnete Zugspannung als Kraft pro Fläche wird dadurch vergleichbar mit den beiden anderen Laktosen. Die Zugspannung für Mannitol 1 ist etwas höher als für Laktose und für Mannitol 2 deutlich höher. Hier wird nicht nur die höchste Kraft zum Abheben gemessen, sondern auch der Belegungsgrad ist am höchsten. Aufgrund der kleinen Partikel und breiten Partikelgrößenverteilung sind hier die Kontaktstellen untereinander und auch zum Klebeband häufiger. Im Vergleich zu den Messungen der Fließeigenschaften fällt auf, dass sich die Ergebnisse für Mannitol 2 bestätigen. Die Substanz mit der schlechtesten Fließfähigkeit zeigt auch in diesen Messungen den stärksten Partikelzusammenhalt. Bei den Kohäsionsmessungen zeigt sich eine bessere Reproduzierbarkeit als bei den folgenden Adhäsionskraftmessungen, auch wenn sie mit relativen Standardabweichungen von ca. 20 % immer noch nicht befriedigend ist.

2.1.6 Messungen an fixierten Pulverschichten

Die Ergebnisse der Adhäsionskraftmessungen zwischen den Trägern fixiert als untere Pulverschicht und mikronisiertem Salbutamolsulfat am Messkörper sind in Abbildung 45 dargestellt.

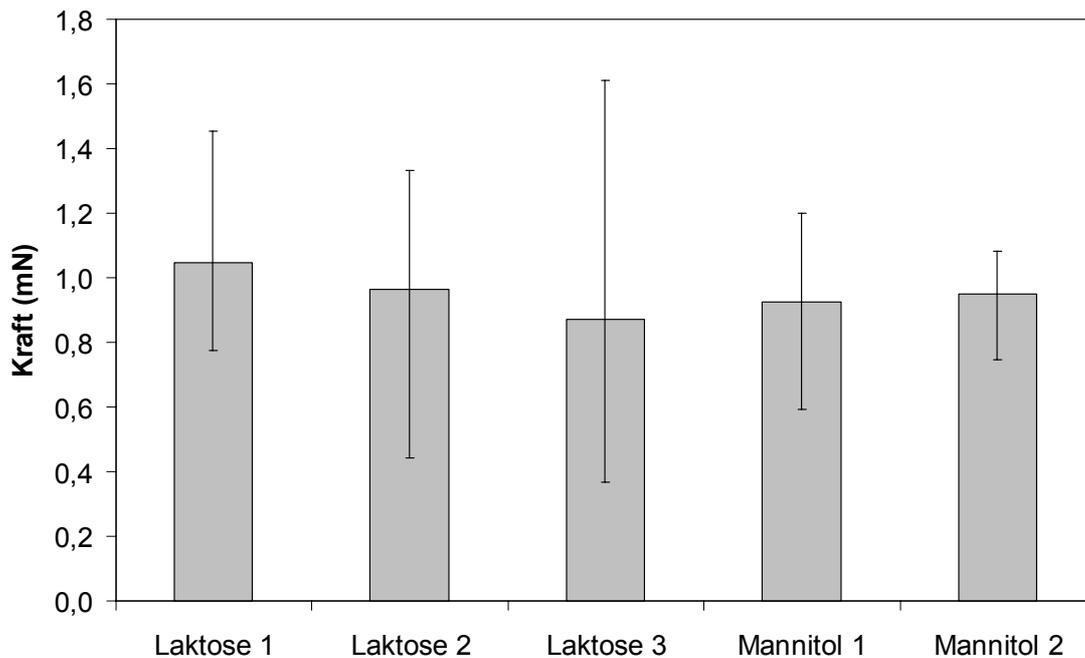


Abb. 45: Messungen der Träger unten gegen mikronisiertes Salbutamolsulfat am Probenkörper, Median, 25, 75 %-Quantile, $n \geq 12$

Es werden keine Unterschiede in den gemessenen Kräften gefunden. Wie man an der großen Quantilsbreite erkennen kann, ist die Reproduzierbarkeit der Messwerte schlecht. Die Messungen sind anscheinend stark davon beeinflusst, wie der Messkörper auf die Probenfläche auftrifft und welche Kontaktstellen zwischen der oberen Pulverschicht, die aufgrund des mikronisierten Arzneistoffs nur eine geringe Rauigkeit aufweist, und der unteren Pulverschicht, die aufgrund der Partikelgrößenverteilungen des Trägers sehr uneben ist, entstehen und welche Kontaktfläche daraus resultiert. Weiterhin ist zu erwarten, dass auch die Vorgänge beim Abheben einen Einfluss haben, da schon eine minimale Neigung des Messkörpers bereits dazu führt, dass sich die

Partikelkontakte nicht gleichzeitig trennen. Bei einigen wenigen Messungen kann aus der Form der Messungen geschlossen werden, dass es zum Verkippen des Probenkörpers während des Abhebens gekommen sein musste. Diese Messungen werden von der Auswertung ausgeschlossen.

Zusätzlich wird am Beispiel von Laktose 1 getestet, ob es möglich ist, zwei fixierte Pulverschichten des unbehandelten Trägers gegeneinander zu messen. Die erhaltenen Messwerte sind zu klein, um aussagefähig zu sein. Anscheinend berühren sich durch die Rauigkeit beider Pulverflächen die Teilchen nur an wenigen Stellen. Aufgrund der kleinen Kontaktfläche können nur sehr geringe Kräfte detektiert werden.

2.1.7 Einfluss der relativen Feuchte

Der Einfluss der relativen Feuchte wird an zwei Beispielen untersucht. Untersuchungen zwischen Laktose 1 bzw. Mannitol 1 und mikronisiertem Salbutamolsulfat sollen zeigen, ob sich eine Erhöhung der Luftfeuchte von 30 auf 75 % rF auf die Adhäsionskräfte auswirkt (Abb. 46).

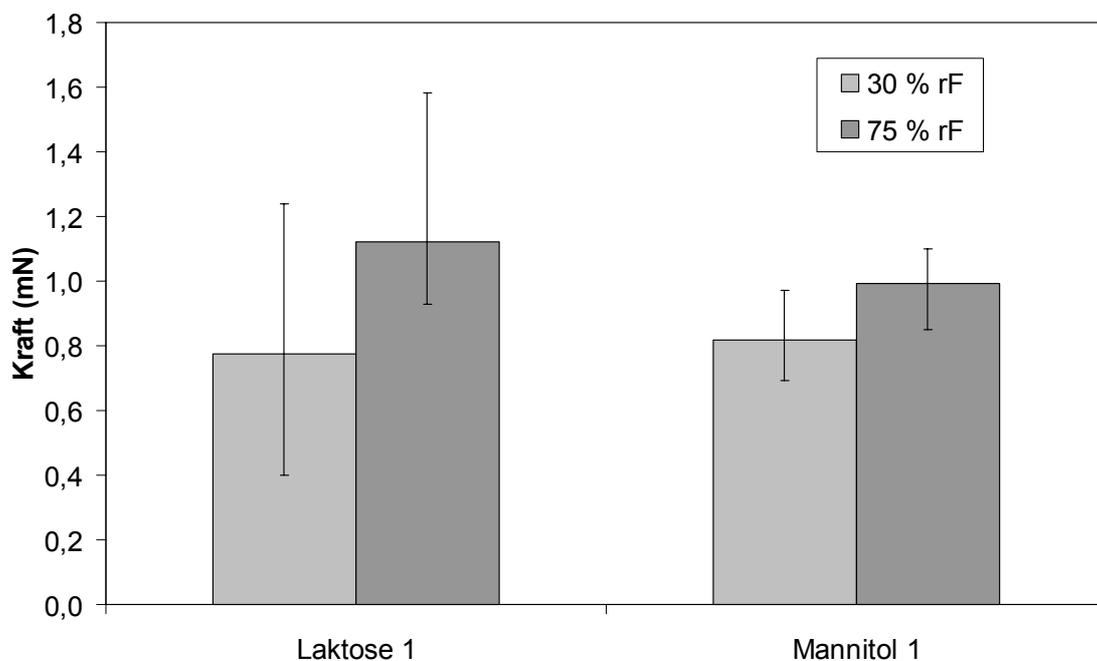


Abb. 46: Adhäsionskraftmessungen von Laktose 1 und Mannitol 1 bei zwei relativen Feuchten (30, 75 % rF), Median, 25, 75 % Quantile, n=12

Aufgrund großer Streubreiten kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen bei den zwei verschiedenen Luftfeuchten gefunden werden, jedoch sind bei beiden Trägern die Mediane höher bei der höheren Luftfeuchte, so dass man von einem Trend sprechen kann.

2.1.8 Zusammenfassung und Bewertung

Kohäsionsmessungen an losen Pulverbetten sind in der Lage, Unterschiede in der Kohäsion zwischen den verschiedenen Trägern zu finden. Wie bei den Fließfähigkeitsuntersuchungen stellt sich erneut Mannitol 2 als der Träger mit den größten interpartikulären Wechselwirkungen heraus, was sicherlich in der Partikelgröße und der breiten Partikelgrößenverteilung begründet liegt.

Bei Adhäsionskraftmessungen können keine Unterschiede in der Adhäsion zwischen Salbutamolsulfat und den verschiedenen Trägern gefunden werden. Dies ist erstaunlich, da zu erwarten ist, dass sich durch die unterschiedliche Partikelgröße und -form der Trägermaterialien sehr unterschiedlich aufgebaute Pulverschichten ergeben, die sich in unterschiedlichen Kontaktflächen äußern sollten und somit auch in unterschiedlicher Haftkraft. Auch für den Einfluss der relativen Feuchte kann nur ein Trend zu höheren Kräften ermittelt werden. Die Streuung der Messwerte ist sehr hoch.

Bei den Kohäsionsmessungen sind die Haftkräfte aufgrund der sich zufällig bzw. freiwillig ausbildenden Kontaktstellen im losen Pulverbett begründet und entsprechen so den Haftkräften in der Bulkware des Pulvers. Dagegen wird bei den Adhäsionskraftmessungen durch die fixierten Pulverschichten die Kontaktfläche durch den Messaufbau diktiert. Die Kontaktpunkte zwischen der Pulverschicht am Messkörper, also den Arzneistoffpartikeln, und der unteren Pulverschicht, also den Trägerpartikeln, liegen immer nur an den obersten Stellen der fixierten Pulverschicht. Diese Schicht ist aufgrund der Partikelgrößenverteilung des Trägers meist sehr uneben (Abb. 47).



Abb. 47: Schematische Darstellung des Aufbaus der unteren Pulverschicht

Die Kontaktstellen zwischen dem Arzneistoff und dem Träger können sich also nicht wie z.B. beim Mischvorgang zufällig ausbilden. Einflussgrößen, die im realen System für die Bildung von Kontaktstellen und die Qualität, Quantität und Größe der Kontaktstellen eine Rolle spielen, wie Oberflächenrauigkeiten der Träger oder unterschiedliche Energieverteilungen, bleiben unberücksichtigt. Zusätzlich sind die Messungen mit fixierten Pulverschichten durch den Fehler behaftet, der sich bereits durch geringe Änderungen der Ausrichtung des Messkörpers gegenüber der unteren Pulverschicht ergibt.

Aufgrund dieser Nachteile sind Zugspannungsmessungen an fixierten Pulverschichten im Vergleich zu losen Pulverbetten problematisch.

2.1.9 Theoretische Betrachtung

Um zu evaluieren, ob bei unterschiedlichen Größen der Träger auch Unterschiede in der Adhäsionskraft zu erwarten sind, wird die Bestimmung dieser Adhäsionskräfte nach der in der Einleitung beschriebenen Berechnung der van-der-Waals Kräfte für ideale Systeme durchgeführt. Es wird einerseits das Modell Kugel/Platte kalkuliert, in der Annahme, dass es sich bei der Pulverschicht am Messkörper um eine annähernd glatte Schicht handelt und sie deshalb als Platte angesehen werden kann. Bei der anderen Betrachtung wird davon ausgegangen, dass jeweils Partikel-Partikel-Kontakte bestehen, so dass immer ein Partikel der unteren Schicht mit einem der oberen Schicht interagiert. Dieser Auswertung liegt das Modell Kugel/Kugel zugrunde. Als Partikelgrößen werden jeweils die mittels Laserbeugung bestimmten Mediane eingesetzt.

Bei der Berechnung der Belegung der unteren Pulverschicht wird die dichteste Kugelpackung angenommen. Diese berechnet sich aus dem Verhältnis eines Halbkreises mit dem Radius r zum gleichseitigen Dreieck mit der Seitenlänge $2 r$, dabei ergibt sich ein Belegungsgrad von 90,69 %. Dieses wird mit der

Fläche des Messkörpers multipliziert und durch die Fläche pro Partikel dividiert. Daraus ergibt sich die Anzahl der möglichen Kontakte. Für die Berechnung wird eine imaginäre Hamakerkonstante von 10^{-19} J und ein minimaler Abstand zwischen den Kontaktpartnern von 0,4 nm angenommen. Nach den Gleichungen in Tabelle 1 in der Einführung ergeben sich daraus für die mikroskopische Theorie die in Tabelle 9 dargestellten Haftkräfte pro Partikelkontakt und die auf die Gesamtfläche bezogene Gesamtkraft für die verschiedenen Trägermaterialien.

Tabelle 9: Kraft F_{vdW} pro Partikelkontakt zwischen Arzneistoff und Träger für das Modell Kugel/Platte bzw. Kugel/Kugel und die nach Multiplikation mit der Anzahl der Partikel auf der Fläche des Messkörpers erhaltene Gesamtkraft F_{ges} für beide Modelle (Annahmen: Hamaker-Konstante: 10^{-19} J, Abstand zwischen den Kontaktpartnern: 0,4 nm)

Substanz	F_{vdW} (nN)	F_{vdW} (nN)	Anzahl	F_{ges} (mN)	F_{ges} (mN)
	Kugel/Platte	Kugel/Kugel		Kugel/Platte	Kugel/Kugel
Laktose 1	9883	106	40297	398,27	4,26
Laktose 2	5079	105	152578	774,97	15,96
Laktose 3	5753	105	118924	684,19	12,47
Mannitol 1	7373	105	72400	533,84	7,62
Mannitol 2	2614	103	576031	1505,78	59,09

Die Haftkräfte, berechnet nach dem Modell Kugel/Platte, sind deutlich höher als nach dem Modell Kugel/Kugel, da bei ersterem die am Kontakt beteiligte Fläche größer ist. Dadurch ist es auch nicht erstaunlich, dass bei der Berechnung mit dem Modell Kugel/Platte große Unterschiede zwischen den Haftkräften pro Partikelkontakt bestehen und beim Modell Kugel/Kugel die Größe der Träger nur eine geringe Rolle spielt. Entscheidend ist hier die Größe des Arzneistoffs. Nicht einberechnet wird die Tatsache, dass gerade bei großen Trägerpartikeln mehrere Arzneistoffpartikel mit einem Partikel des Trägers in Kontakt kommen können.

Im betrachteten idealen Modell wird als Maß für die Anzahl der Partikelkontakte die dichteste Kugelpackung angenommen, so dass sich, je kleiner die

Trägerpartikel sind, umso mehr Partikelkontakte ergeben. Dadurch ergibt sich sowohl beim Kugel/Platte-Modell als auch beim Kugel/Kugel-Modell eine Haftkraft, die sich gegenläufig zur Partikelgröße verhält. Die kleinste Partikelgröße führt zur höchsten Haftkraft. Geht man davon aus, dass das Modell Kugel/Kugel eher den realen Verhältnissen entspricht und dass während der Messungen die gleiche Anzahl an Kontakten zwischen einem Trägerpartikel und einem Arzneistoffpartikel entsteht, also im Extremfall sich 3 Partikelkontakte ausbilden, um die Auflagefläche des Messkörpers zu definieren, ist es nicht erstaunlich, dass die gleiche Kraft detektiert wird. Jedoch sollte man annehmen, dass je größer die Anzahl der Partikel, umso größer die Wahrscheinlichkeit, dass die Partikel die richtige Größe haben, um mit der Gegenseite in Kontakt zu kommen, also dass immer ein bestimmter Prozentsatz der auf der Fläche befindlichen Trägerpartikel eine Wechselwirkung eingeht. Somit ergibt sich beim Modell Kugel/Kugel die oben beschriebene Relation, also größere Haftkraft mit kleinerer Partikelgröße, und damit ist nach dieser sehr schematischen und stark vereinfachten Betrachtung der Verhältnisse das experimentelle Ergebnis, bei dem die Haftung des Arzneistoffs am Messkörper auf den Pulverflächen der verschiedenen Träger einander entspricht, erstaunlich.

2.2 Rasterkraftmikroskopie

Das Rasterkraftmikroskop (**A**tomic **F**orce **M**icroscope = AFM) dient nicht nur der Untersuchung der Oberflächenstruktur, sondern auch der Bewertung interpartikulärer Kräfte zwischen einzelnen Partikeln (Vgl. C 3.2). Ersteres wird in dieser Arbeit zur Charakterisierung der Oberflächenrauigkeit und letzteres zur Messung interpartikulärer Kräfte und ihrer Einflussfaktoren eingesetzt. Bei der Messung der Oberflächenrauigkeit wird mit einer kleinen Spitze am Cantilever die Oberfläche abgerastert und die Auslenkung des Cantilevers bestimmt. Die Bestimmung der Adhäsionskraft auf einer Oberfläche kann mit der Spitze des Cantilevers oder einem angeklebten Partikel am Cantilever stattfinden. Der Piezoscanner bewegt die Probe, gegen die die Adhäsionskraft gemessen werden soll, in vertikaler Richtung. Aus der Auslenkung des Cantilevers in Abhängigkeit von der Piezoverschiebung kann die Adhäsionskraft berechnet werden.

2.2.1 Abhängigkeit der Messwerte von der Andruckkraft

Alle Messungen mit einem Cantilever werden bei konstanter Andruckkraft durchgeführt. Jedoch ist es interessant, inwieweit eine Abhängigkeit der Adhäsionskraft von der Andruckkraft besteht, da darüber Aussagen über eine Verformung der Oberflächen während der Messungen gemacht werden können. Dazu finden Messungen an einer Stelle mit unterschiedlicher Andruckkraft statt. Als Ergebnis kann keine Abhängigkeit von der Kraft gefunden werden. Es kommt in einigen Fällen zu Veränderungen der gemessenen Adhäsionskraft bei unterschiedlichen Andruckkräften. Dies könnte auf eine druckinduzierte Veränderung der Kontaktfläche zurückzuführen sein, beispielsweise durch Abrutschen des Partikels an einer Unebenheit. Es ist jedoch mit steigender Andruckkraft kein Trend zu höheren Adhäsionskräften erkennbar. In anderen Fällen bleibt die Adhäsionskraft konstant, was auf eine sehr glatte Messstelle schließen lässt, da hier diese Veränderungen nicht

auftreten. In Abbildung 48 ist am Beispiel von Salbutamolsulfat am Cantilever, gemessen gegen Mannitol Kristallinat, dieses Verhalten dargestellt.

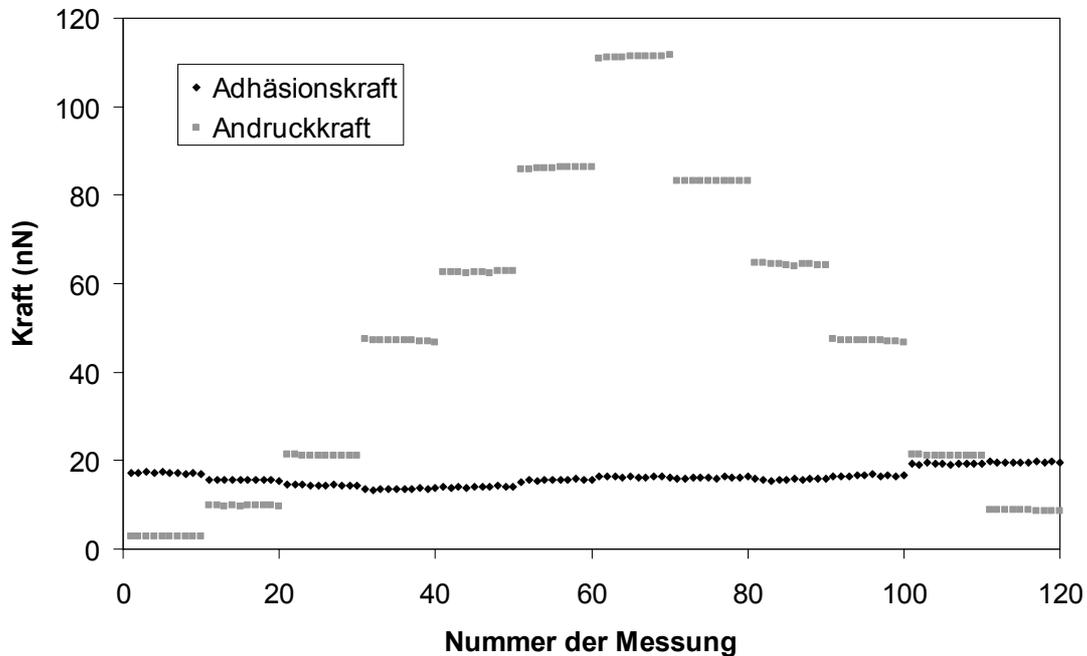


Abb. 48: Bestimmung der Abhängigkeit der Adhäsionskraft von der Andruckkraft am Beispiel von Salbutamolsulfat am Cantilever gegen Mannitol Kristallinat

2.2.2 Vergleich von Laktose und Mannitol

2.2.2.1 Einfluss der chemischen Identität

Um den Vergleich zwischen der Adhäsionskraft der Arzneistoffe zu den beiden Trägermaterialien Laktose und Mannitol ohne störende Einflüsse wie den der Oberflächenrauigkeit zu ermöglichen, werden glatte Oberflächen erzeugt. Die verwendete Methode, die Kristallisation auf Siliciumwafern (s. E 4.2.1), ergibt jedoch Proben, die nur an wenigen Stellen glatt sind, so dass diese vor den Messungen mit einer Kamera gesucht und ihre Oberflächenrauigkeiten getestet werden müssen. Entspricht diese den Anforderungen, findet die Stelle für weitere Messungen Verwendung. Alternativen zur Herstellung glatter Oberflächen sind in der Literatur beschrieben [8, 40, 97].

Die Messungen der Cantilever-Auslenkung in Abhängigkeit von der Piezo-Verschiebung erfolgen auf einem Quadrat von $8 \times 8 \mu\text{m}$. Es finden an 25 Messstellen jeweils 20 Messungen, also insgesamt 500 Messungen, statt.

Tests, ob sich die Adhäsionskraft innerhalb der 20 Messungen an einer Messstelle ändert, was bedeuten würde, dass sich der Partikel am Cantilever während der Messungen verändert, lassen keinen Trend in den Messungen erkennen.

In Abbildung 49 ist die Adhäsionskraft von Salbutamolsulfat gegen Kristallisate von Laktose und Mannitol gezeigt. Es sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen, gebildet aus den 500 Einzelmesswerten, dargestellt.

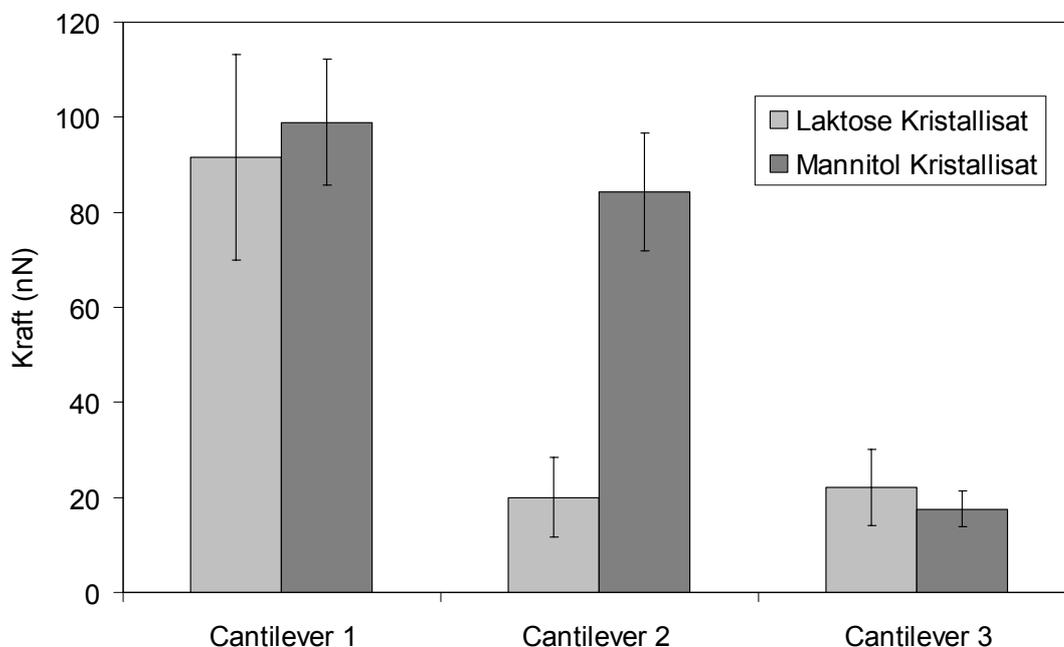


Abb. 49: Messungen von Salbutamolsulfat am Cantilever gegen Laktose und Mannitol als Kristallisat (glatte Oberfläche) drei verschiedene Cantilever, Mittelwert, SD, n=500

Die Auswertung der Messungen ergeben für einen Cantilever einen großen Unterschied und für die anderen keinen signifikanten Unterschied. Es ist kein Trend zu höheren Adhäsionskräften des Salbutamolsulfats zu dem einen oder anderen Trägermaterial zu erkennen.

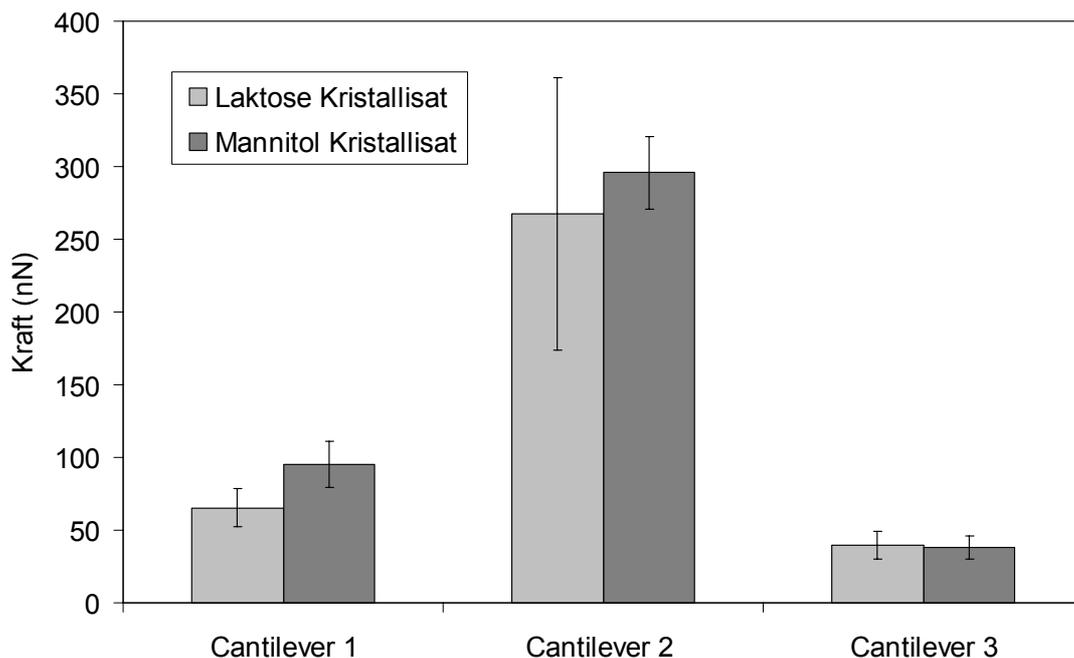


Abb. 50: Messungen von Salbutamol am Cantilever gegen Laktose und Mannitol als Auskristallinat (glatte Oberfläche) drei verschiedene Cantilever, Mittelwert, SD, n=500

Für Salbutamol am Cantilever gegen die beiden Trägermaterialien ist kein signifikanter Unterschied ($p=0,3171$) in der Adhäsionskraft zu finden (Abb. 50).

Es fällt auf, dass die gemessene Adhäsionskraft in Abhängigkeit vom Cantilever stark variiert. Hierfür ist die Kontaktfläche verantwortlich, die sich je nach Form des angeklebten Partikels und Art des Auftreffens auf die Probenfläche unterscheidet. Das ist auch der Grund dafür, dass es nur schwer möglich ist, die Adhäsionskraft unterschiedlicher Cantilever mit unterschiedlichem Partikel miteinander zu vergleichen. So verbietet sich auch die Gegenüberstellung der Adhäsionskräfte von Salbutamolsulfat am Cantilever auf den Trägern (Abb. 49) mit denen des Salbutamols (Abb. 50).

Eine Möglichkeit zum Vergleich unterschiedlicher Cantilever bietet der jüngst von Begat [7, 8] eingeführte CAB-Wert (Cohesion-Adhesion-Balance), der sich aus der Steigung der Auftragung der Kohäsionskraft gegen die Adhäsionskraft eines Cantilevers ergibt und so für jeden Cantilever einen Kennwert darstellt.

In Abbildung 51 sind exemplarisch zwei der für die Messungen verwendeten Cantilever mit angeklebtem Partikel dargestellt. Diese Abbildung dient vor allem der Kontrolle, ob während der Messungen ein Partikel am Cantilever vorhanden war. Zusätzlich ist es möglich, einen Eindruck von der Kontaktfläche zu gewinnen.

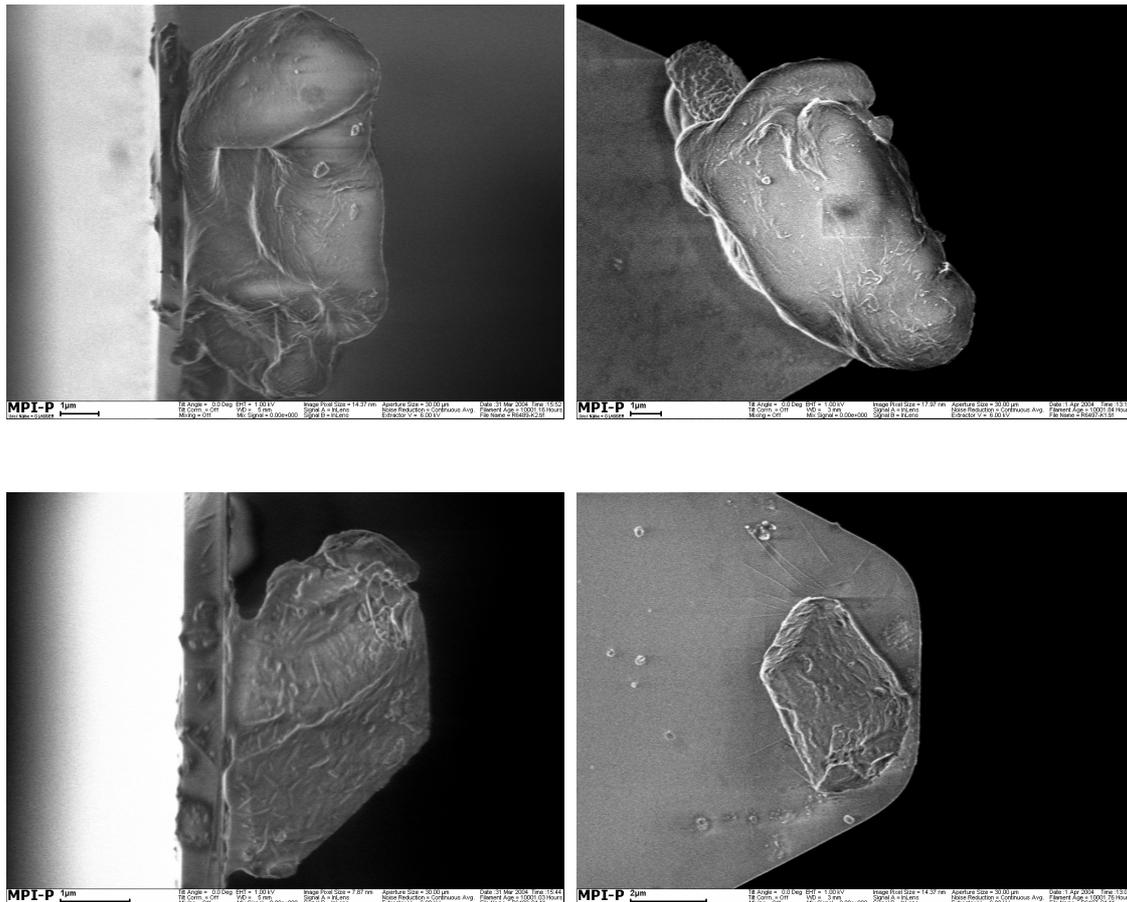


Abb. 51: REM-Aufnahmen zweier Cantilever nach den Messungen, Seitenansicht (li.), Aufsicht (re.)

Eine weitere Möglichkeit, sich neben den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen ein Bild über die Struktur des angeklebten Partikels zu machen, wäre die Abbildung des Partikel mittels AFM [63, 101]. Doch auch aus diesen Messungen geht nicht exakt hervor, welche Kontaktfläche während der Messungen tatsächlich wirksam wird. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, mit demselben Cantilever bzw. mit demselben Partikel am Cantilever beide

Oberflächen vermessen zu müssen. Dadurch kann es zu Kontamination des Partikels am Cantilever kommen. Dies sollte bei sich deutlich unterscheidenden Adhäsionskräften an einem Trend zu erkennen sein. Sollte also die Adhäsionskraft zu der zuerst gemessenen Substanz höher sein als zur zweiten, müsste während der Messungen eine Abnahme der Adhäsionskräfte zu beobachten sein, da durch die Messungen auf der zweiten Substanz, die eventuelle Kontamination mit der ersten sich reduzieren müsste. Dies wird nicht gefunden. Die Möglichkeit, die Substanzen im Wechsel zu vermessen, um die Kontamination zu kontrollieren, ist begrenzt. Hier müsste ein Austausch der Oberflächen zwischen den Messungen stattfinden, wonach es schwierig ist, dieselbe Stelle auf der ersten Oberfläche wieder zu finden. Da bei nicht ideal glatten Oberflächen die Adhäsionskraft von der Messstelle abhängt, kann eine Änderung der Adhäsionskraft nicht zwingend auf die chemische Identität zurückgeführt werden.

Die beiden unterschiedlichen Materialien Laktose und Mannitol ergeben also keine Unterschiede. Wahrscheinlich sind sie zu ähnlich in ihrem chemischen Aufbau. Deshalb wird ein Versuch mit Materialien durchgeführt, die sich stark hinsichtlich ihrer chemischen Identität und Polarität unterscheiden. Polystyrol wird als Vergleichssubstanz zu den beiden Trägern eingesetzt. Auf einem Quadrat von $8 \times 8 \mu\text{m}$ finden „Force-Volume Plots“ mit einer Messungsanzahl von 32 Messungen in einer Reihe und davon 32 Reihen also insgesamt 1024 Messungen auf dem Quadrat statt. Durch diese hohe Anzahl Messungen, die in vielen Arbeiten sogar noch höher liegt, also bei 64×64 entsprechend 4096 Messungen, ist es neben der Information über die Verteilung der Adhäsionskräfte auch noch möglich Informationen über die Oberflächentopographie zu erhalten und dadurch einzelne Messungen auch in Verbindung zu dieser zu bringen [2].

Als Cantilever werden Contact Mode Cantilever mit Spitze, also ohne angeklebtes Partikel, verwendet. Dies soll verhindern, dass nachträglich Messungen aufgrund dessen aussortiert werden müssen, dass kein Partikel nachgewiesen werden kann. Dennoch sollte sich die unterschiedliche Polarität der Materialien in unterschiedlichen Adhäsionskräften der Spitze zu den

Oberflächen bemerkbar machen. Die Oberflächenrauigkeitsbestimmung für Polystyrol ergibt einen Rauigkeitsparameter (R_q) von ca. 5 nm, abhängig vom gemessenen Quadrat. Eine Stelle ähnlicher Rauigkeit ist schwer auf den anderen Materialien zu finden. Dort finden Messstellen mit Rauigkeitsparametern von 2–8 nm Verwendung. Zusätzlich ist die Oberflächenrauigkeit bei Polystyrol sehr gleichmäßig wie eine Textur aufgebaut, während bei den Kristallisaten die Oberflächenrauigkeit eher in zufällig angeordnete einzelne Erhebungen oder Kanten besteht, so dass die Vergleichbarkeit selbst bei gleichem R_q -Wert fraglich ist. Dies ist vielleicht auch ein Grund, warum auch hier keine eindeutig wiederholende Reihenfolge in den Höhen der Adhäsionskräfte der verschiedenen Substanzen gefunden wird.

Tabelle 10: Adhäsionskraft F_{ad} bestimmt mittels Force-Volume Plots gegen Kristallisate von Laktose und Mannitol sowie Polystyrol, Mittelwert (SD), n=1024

	Adhäsionskraft F_{ad} (nN)		
	Laktose	Mannitol	Polystyrol
Cantilever 1	17,9 (0,7)	32,8 (0,4)	13,2 (2,0)
Cantilever 2	20,1 (1,4)	12,5 (0,2)	30,3 (2,8)
Cantilever 3	31,2 (0,7)	27,5 (0,2)	11,8 (1,0)
Cantilever 4	12,9 (0,2)	10,8 (0,6)	13,3 (2,3)

Der starke Einfluss der Oberflächenrauigkeit und der Beschaffenheit der Messstelle auf die Adhäsionskraft wird im folgenden Kapitel dargestellt.

2.2.2.2 Einfluss der Oberflächenrauigkeit

Zur Bestimmung des Einflusses der Oberflächenrauigkeit werden Adhäsionskraftmessungen gegen die oben beschriebenen glatten Oberflächen im Vergleich zu Messungen gegen Presslinge der Substanzen durchgeführt. Obwohl die Oberfläche der Presslinge makroskopisch glatt aussieht, ergibt sich bei den AFM-Untersuchungen ein anderes Bild. Abbildung 52 zeigt die

Aufnahme der glatten (Kristallisat) und rauen Oberflächen (Pressling) von Mannitol im Vergleich.

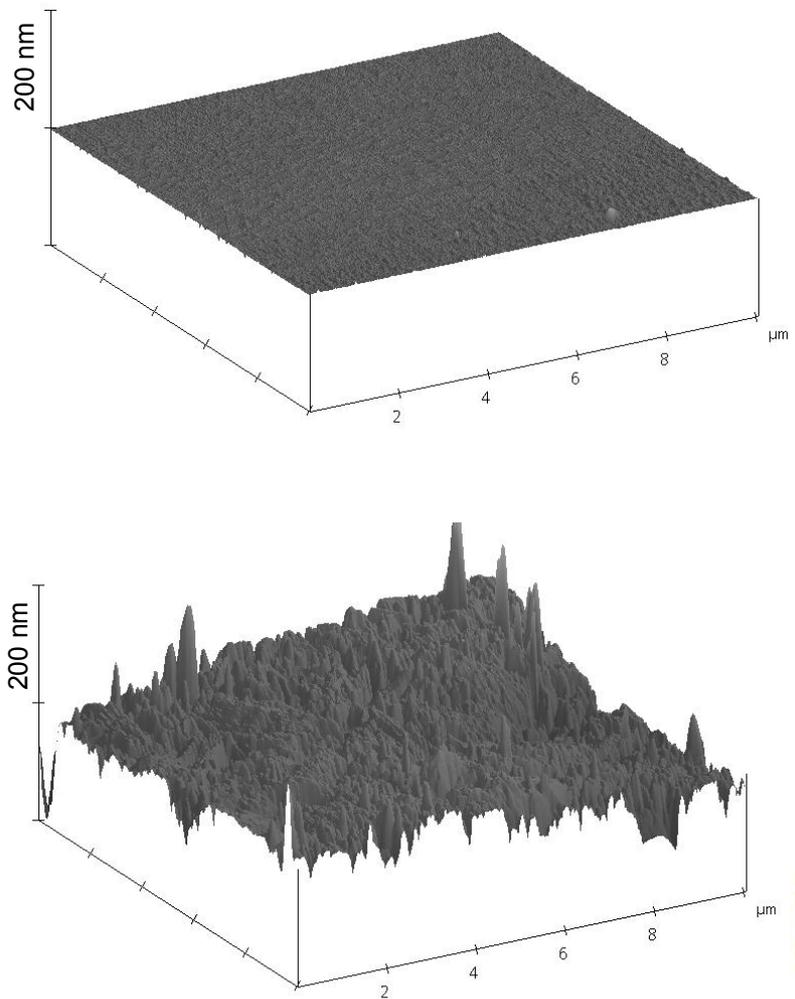


Abb. 52: Oberflächentopographie-Bestimmung mittels AFM des Mannitol Kristallisats (oben) und des Presslings (unten)

Die Rauigkeitsuntersuchungen ergeben für das Mannitol Kristallisat einen Rauigkeitsparameter von 1,3 nm und für den Pressling 25,6 nm.

Bei den Adhäsionskraftmessungen ist deutlich zu erkennen (Abb. 53), dass die Kräfte zwischen dem Partikel am Cantilever zur glatten Oberfläche signifikant höher sind als zur rauen Oberfläche ($p < 0,0001$).

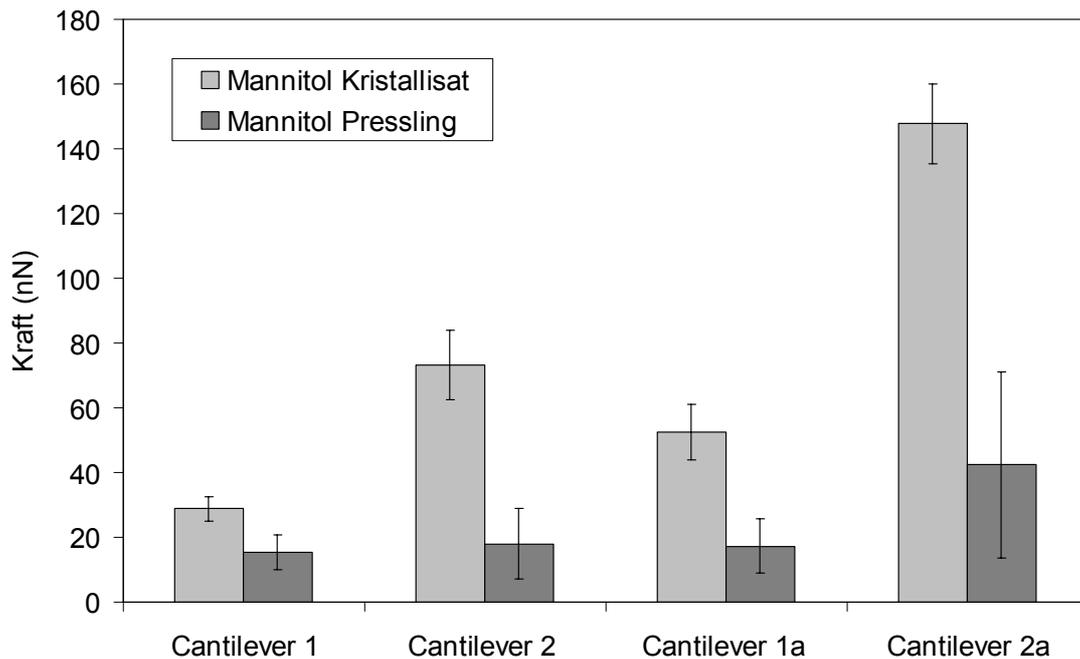


Abb. 53: Vergleich der Adhäsionskraft von Salbutamolsulfat (Cantilever 1 und 2) und Salbutamol (Cantilever 1a und 2a) gemessen gegen Mannitol Kristallinat und Pressling, Mittelwert, SD, n=500

Betrachtet man die Aufnahmen der rauen Oberfläche, wird der Unterschied schnell verständlich. Das Partikel trifft in den meisten Fällen auf die Spitzen der Oberflächenrauigkeiten. Dadurch wird die Kontaktfläche kleiner, und die gemessene Adhäsionskraft sinkt. Zusätzlich ist zu beobachten, dass sich die relativen Standardabweichungen an einer Stelle zwischen den Messungen auf der glatten und der rauen Oberfläche unterscheiden (Abb. 54). Die Streuung der Messwerte ist auf der rauen Oberfläche stärker. Es kommt also selbst an ein und derselben Stelle stark darauf an, wie der Partikel auftrifft, da schon eine minimale Abweichung von der Messstelle z.B. durch Abrutschen des Partikels an einer Unebenheit zu Veränderungen führen kann.

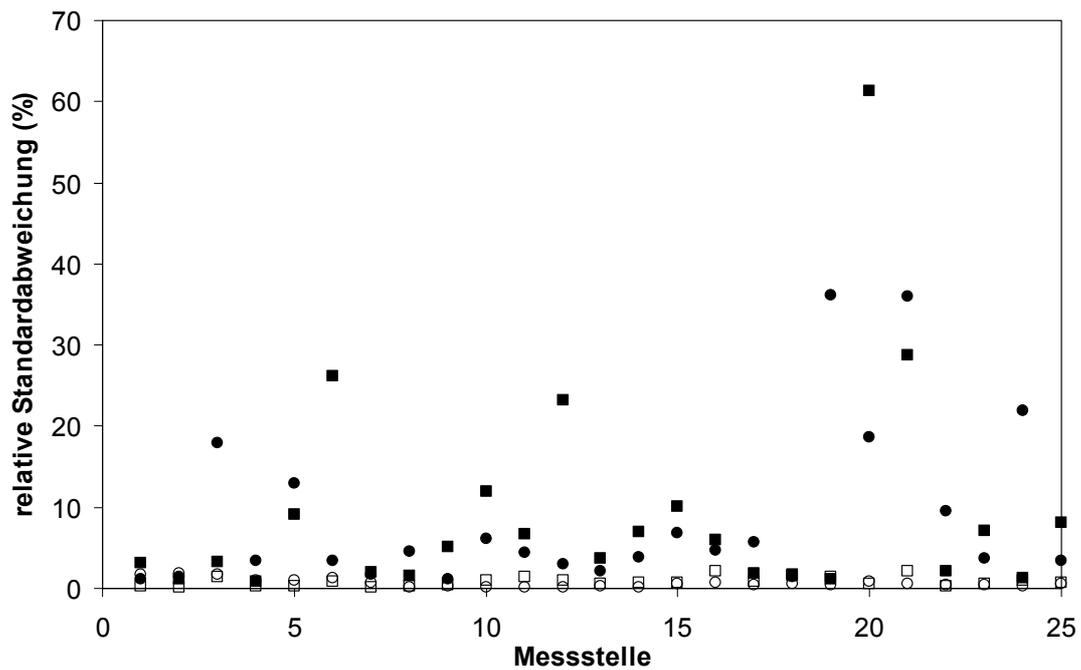
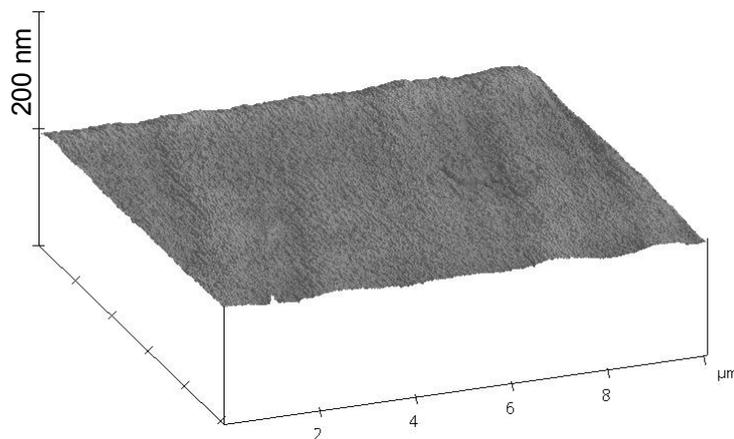


Abb. 54: Vergleich der relativen Standardabweichungen der 20 Messungen pro Stelle an den 25 Messstellen der von Cantilever Salbutamolsulfat 1 (●) und Salbutamol 2 (■) gegen Kristallisat (offene Symbole) und Pressling (ausgefüllte Symbole)

Für Laktose ergibt sich das gleiche Bild. Die Oberflächenanalyse zeigt ebenfalls große Unterschiede zwischen dem Kristallisat und dem Pressling (Abb. 55).



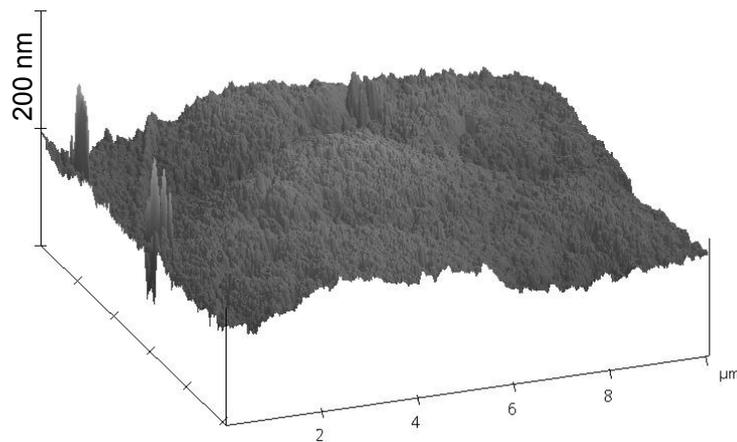


Abb. 55: Oberflächentopographie-Bestimmung mittels AFM des Laktose Kristallisats (oben) und des Presslings (unten)

Bei den Spitzen an der linken Seite des unteren Bildes in Abbildung 55 handelt es sich um Artefakte in der Bildaufnahme. Stellvertretend für beide Arzneistoffe werden die Messungen von Salbutamolsulfat gegen die glatte und raue Oberfläche der Laktose dargestellt (Abb. 56).

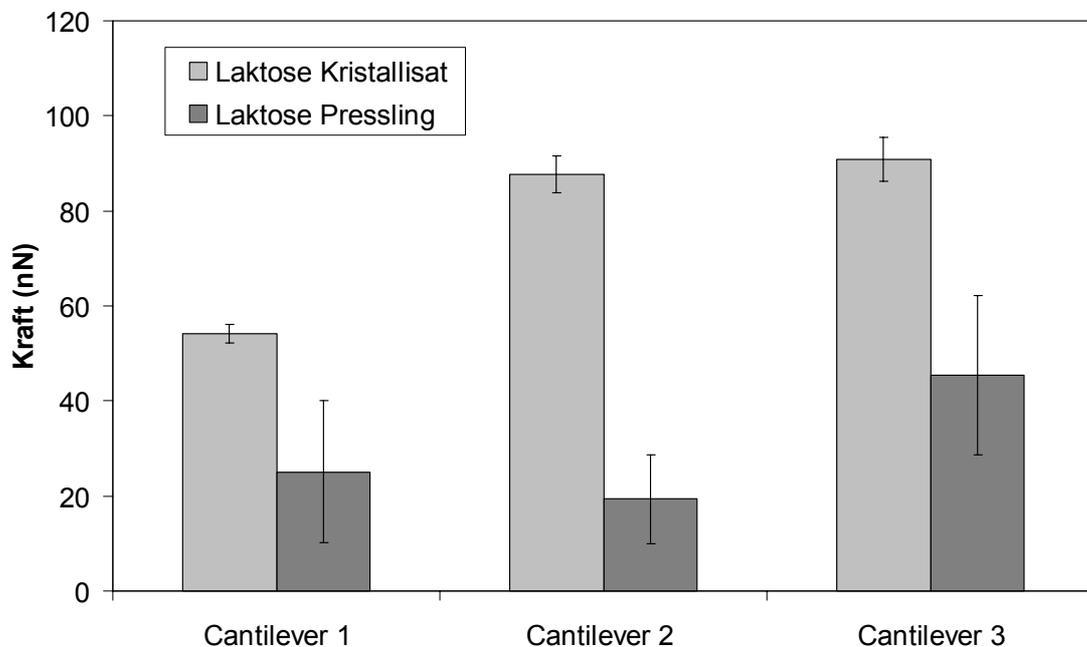


Abb. 56: Vergleich der Adhäsionskraft von Salbutamolsulfat gemessen gegen Laktose Kristallisat und Pressling, Mittelwert, SD, n=500

Auch hier ergeben die Messungen auf dem Kristallinat signifikant höhere Adhäsionskräfte als auf dem Pressling ($p < 0,0001$). Hier ist deutlich zu erkennen, dass die relative Standardabweichung bei den Messungen auf der glatten Oberfläche kleiner ist als bei den Messungen gegen den Pressling, begründet durch die stärkere Variation in der Kontaktfläche durch die größere Rauigkeit.

2.2.2.3 Messung des realen Systems

Die Messungen des realen Systems finden zwischen auf einem Glasplättchen aufgeklebten Trägerpartikel und dem angeklebten Arzneistoffpartikel am Cantilever statt. Durch die größeren Unebenheiten und gelegentlich lose auflagernde Partikel des Trägers ist nicht nur die Bestimmung der Oberflächenrauigkeit kaum möglich, sondern es ist auch schwierig, eine geeignete Stelle auf dem Trägerpartikel für Adhäsionskraftmessungen zu finden. Die am Cantilever angeklebten Arzneistoffpartikel haben aufgrund ihrer Größe nur eine geringe Tiefe, d.h. die Kontaktfläche des Partikels mit dem Träger ist in den meisten Fällen nicht weit von der Oberfläche der Cantileverspitze entfernt. Rauigkeitserhebungen auf den Trägerpartikeln können dazu führen, dass nicht der Arzneistoff mit dem Trägerpartikel in Kontakt kommt, sondern der Cantilever. Dies ist auch durch Kontrolle der verwendeten Partikel mittels REM-Aufnahmen (Abb. 57) nicht auszuschließen.

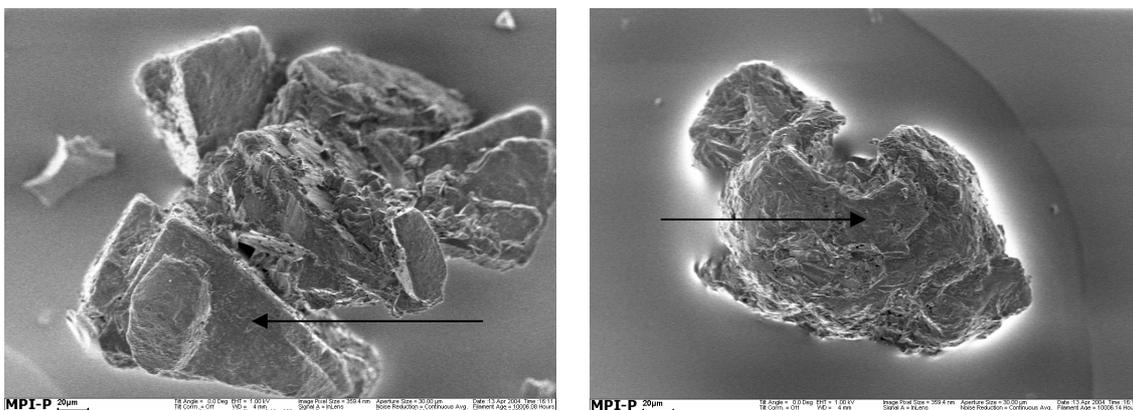


Abb. 57: Partikel, auf denen die Adhäsionskraftmessungen stattgefunden haben, Messstellen ungefähr mit Pfeil gekennzeichnet, Laktose 1 (li.), Mannitol 1 (re.)

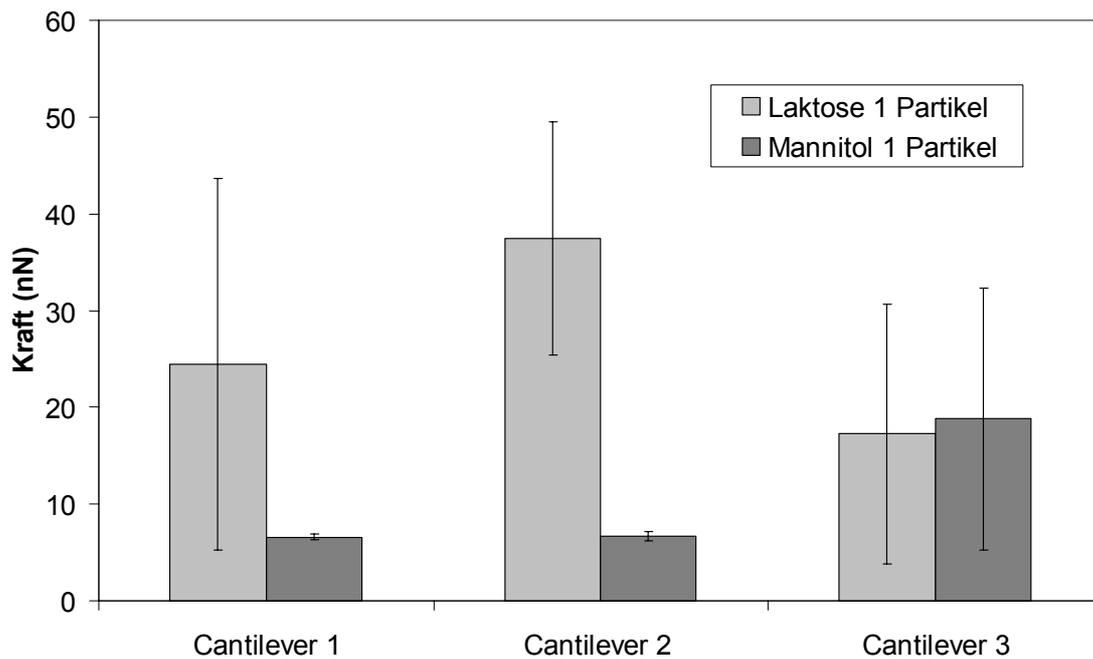


Abb. 58: Messungen von Salbutamolsulfat am Cantilever gegen Partikel von Laktose 1 und Mannitol 1, Mittelwert, SD, n=500

Ähnlich wie bei den anderen Messungen ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse für die unterschiedlichen Cantilever, gemessen gegen Laktose 1 Partikel und Mannitol 1 Partikel (Abb. 58). Während bei Cantilever 2 die Adhäsion gegen Laktose größer ist, ist bei Cantilever 1 und 3 kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Wie bei den Messungen gegen raue Oberflächen zeigt sich, in diesem Fall vor allem bei Laktose, dass die Abweichungen zwischen den Messungen sehr hoch sind. Eher ungewöhnlich sind die kleinen Standardabweichungen bei Mannitol 1, Cantilever 1 und 2. Da hier die gemessene Kraft im Vergleich sehr klein und bei beiden Cantilevern ähnlich ist, lag während der Messungen in diesem Fall vielleicht das oben beschriebene Problem vor. Die gezeigten Ergebnisse resultieren alle aus Messungen an möglichst derselben Stelle. In Abbildung 59 sind die Messergebnisse auf anderen Partikeln der Träger dargestellt.

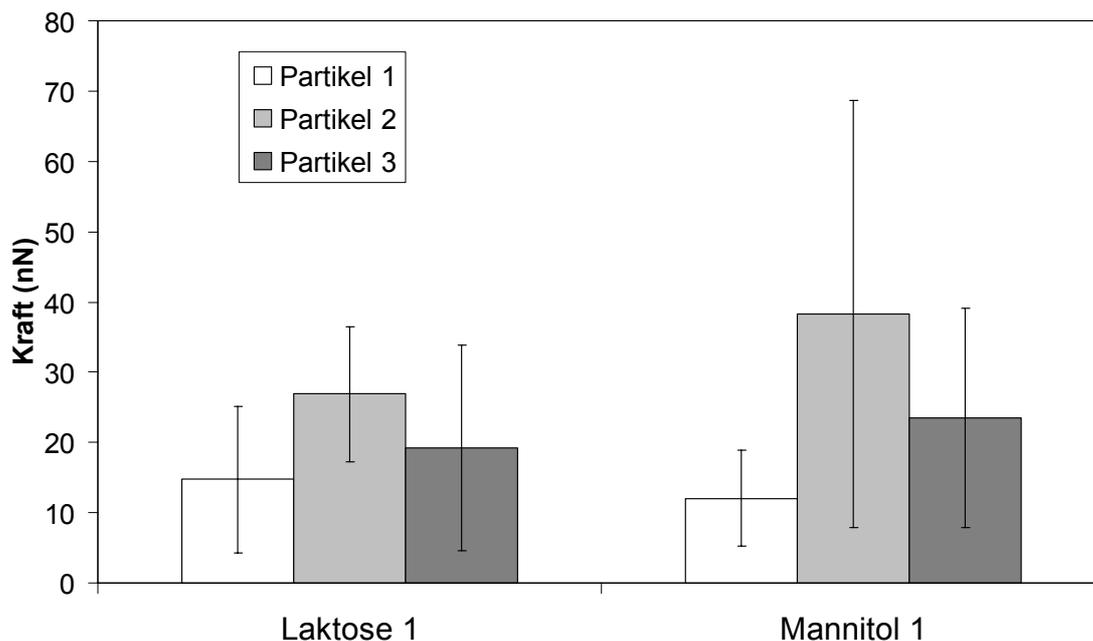


Abb. 59: Messungen des Cantilever1 mit Salbutamolsulfat gegen 3 verschiedene Partikel Laktose 1 bzw. Mannitol 1 Mittelwert, SD, n=120

Es wird deutlich, dass die Mittelwerte der Messungen, in diesem Fall vor allem bei Mannitol 1, sich unterscheiden können und dass das gemessene Ergebnis von der Messstelle abhängt. Vor allem aber sind die Streuungen zwischen den Messungen so hoch, dass damit eventuell vorhandene Unterschiede überdeckt werden würden. Daraus lässt sich schließen, dass eine große Anzahl von Messungen mit unterschiedlichen Partikeln nötig wäre, um die Streuung der Messwerte zu verkleinern und gesicherte Aussagen über das reale System machen zu können.

2.2.2.4 Einfluss der relativen Luftfeuchte

Zur Bestimmung des Einflusses der relativen Feuchte auf die Adhäsionskraft werden auf den Kristalliten der Substanzen bei unterschiedlichen Luftfeuchten durchgeführt. Die finden in diesem Fall nicht als Einzelmessungen statt, sondern als Force-Volume Plots mit 32 x 32 also 1024 Messungen statt. Die Messungen finden in einer Flüssigkeitszelle statt, durch die Luft bestimmter Feuchte, gemischt aus mit Wasserdampf gesättigter Luft und Stickstoff, geleitet

wird. Vor der Messung wird der Raum der Flüssigkeitszelle 15 min bei der entsprechenden Luftfeuchte konditioniert. Diese kurze Zeit sollte aufgrund des kleinen Volumens der Flüssigkeitszelle ausreichend sein. Die Messungen werden einerseits mit einem Arzneistoffpartikel am Cantilever durchgeführt, andererseits mit einer Glaskugel mit einem Durchmesser von 5 μm . Vorteil der Glaskugel ist nicht nur eine einheitliche Oberflächengeometrie, sondern auch, dass sie sich während der Messungen nicht verformen kann und somit die Kontaktfläche konstant bleibt. Zusätzlich ist das Ankleben an den Cantilever deutlich einfacher, da sich bei den Glaskugeln im Gegensatz zu den Arzneistoffpartikeln keine Agglomerate bilden.

Die Ergebnisse der Force-Volume Plots sind in den folgenden Abbildungen (Abb. 60 und 61) dargestellt. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Messungen sind hier alle Einzelmessungen unabhängig voneinander, da sie alle an unterschiedlichen Stellen stattgefunden haben; deshalb wird die Darstellung der Summenhäufigkeit gewählt. Es werden die Adhäsionskräfte bei drei verschiedenen Luftfeuchten, und zwar 10 %, 45 % und 75 % rF bestimmt. Diese finden auch bei den später vorgestellten Messungen des lungengängigen Feinanteils der interaktiven Mischungen Verwendung. Die Messung wird für alle vier Kombinationen, also Messungen sowohl der Glaskugel als auch des Salbutamolsulfatpartikels am Cantilever, gegen die Kristallisate von Laktose 1 und Mannitol 1 durchgeführt.

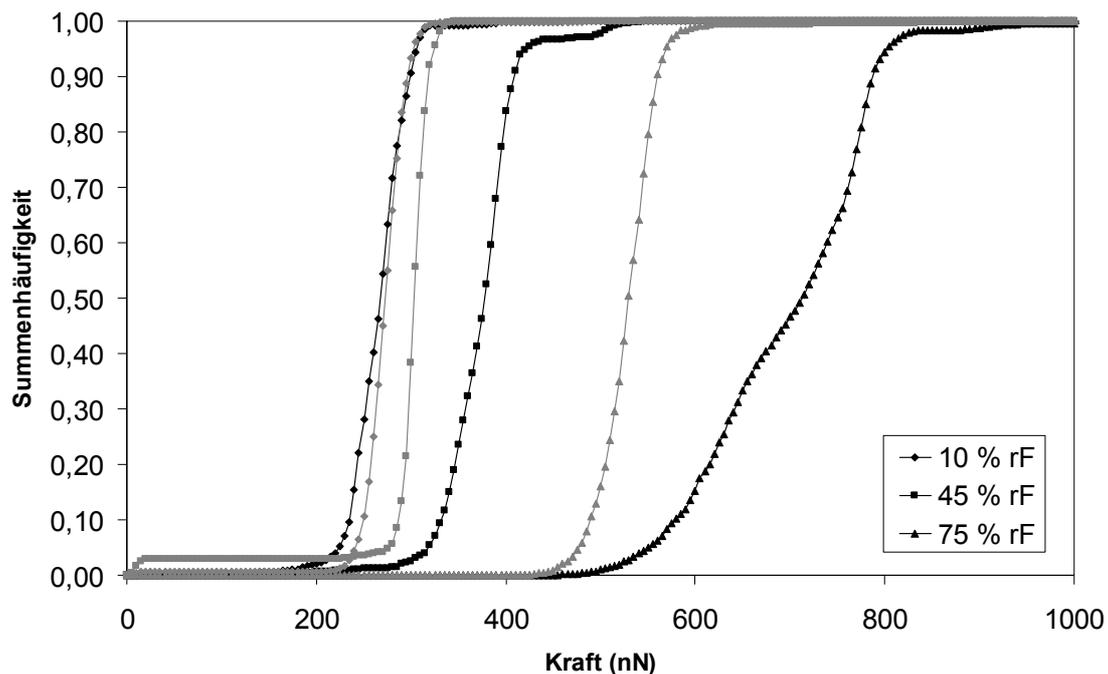


Abb. 60: Messungen mit Salbutamolsulfat (grau) bzw. Glaskugel (schwarz) am Cantilever gegen Laktose 1 Kristallinat bei drei verschiedenen Luftfeuchten (10 %, 45 %, 75 %), Mittelwert der Summenhäufigkeit, $n=3$

Im Fall von Laktose (Abb. 60) ist bei Betrachtung der Summenhäufigkeiten ist klarer Anstieg der Adhäsionskräfte in Abhängigkeit von der Luftfeuchte zu erkennen. Der Unterschied zwischen 10 % und 45 % rF ist kleiner als zu 75 % rF. In den höheren Luftfeuchtebereichen bilden sich Adsorptionsschichten und vielleicht auch Flüssigkeitsbrücken aus, die zu einer deutlichen Erhöhung der Adhäsion führen.

Bei Mannitol ist ebenfalls zu erkennen, dass die Adhäsionskräfte mit steigender Luftfeuchte zunehmen (Abb. 61). Für die Glaskugel ist wie bei Laktose der Unterschied der Adhäsionskraft zwischen 10 und 45 % kleiner als zu 75 %.

Für die Messung mit dem Partikel liegt eine breite Verteilung der Messwerte vor. Das ist wahrscheinlich durch die Oberflächenrauigkeit der Messstelle begründet. Auf dem Kristallinat von Mannitol ist es auch nach längerem Probieren nicht möglich, ein Quadrat mit einem kleineren Rauigkeitsparameter als 2,7 nm zu finden, während der Rauigkeitsparameter für Laktose kleiner 1,5 nm ist. Durch die Streuung der Messwerte ist der Vergleich zwischen den

Messwerten erschwert. Es ist nicht festzustellen, ob der Unterschied zwischen der Adhäsionskraft bei 10 und 45 % rF bzw. der Unterschied der Messungen bei 45 und 75 % rF größer ist.

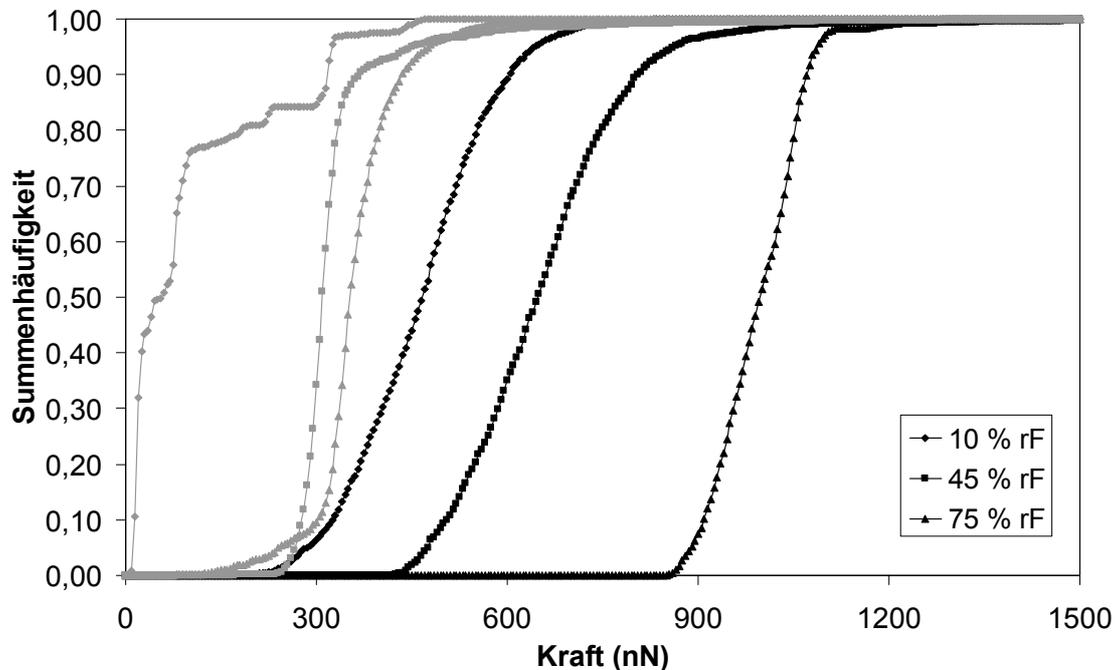


Abb. 61: Messungen mit Salbutamolsulfat (grau) bzw. Glaskugel (schwarz) am Cantilever gegen Mannitol 1 Kristallinat bei drei verschiedenen Luftfeuchten (10 %, 45 %, 75 %), Mittelwerte der Summenhäufigkeiten, n=3

Während für die Force-Volume Plots definierte Luftfechtigkeiten eingestellt werden und dem System Gelegenheit gegeben wird, sich bei diesen Bedingungen zu equilibrieren, finden zusätzlich Messungen an einer Stelle sowohl auf den Trägerpartikeln als auch auf den Kristallisaten unter kontinuierlicher langsamer Erhöhung und Absenkung der Luftfeuchte statt (nicht abgebildet). Da die Variation der Messwerte an einer Stelle groß ist, kann aus diesen Messungen bestenfalls der Trend zu höheren Kräften bei steigender Feuchte entnommen werden. Z.T. kommt es nach einem Teil der Messungen zu einer starken Änderung der Adhäsionskraft, die nicht auf eine Erhöhung der Luftfeuchte zurückzuführen ist, sondern auf eine Änderung der Messstelle und somit der Kontaktfläche. Betrachtet man die Einzelkurven (Abb. 62), so ist bei

sehr niedrigen Luftfeuchten oft eine Kurvenform zu erkennen, die auf elektrostatische Aufladung schließen lässt. Der Cantilever erfährt durch die weiterreichenden elektrostatischen Wechselwirkungen bei größeren Abständen eine Anziehung, was sich in einem frühzeitigen Senken der Cantileverspitze bemerkbar macht. Bei höheren Luftfeuchten oder durch Zuführen von Ladungsträgern mittels eines Ionentischgebläses verschwindet dieses Phänomen.

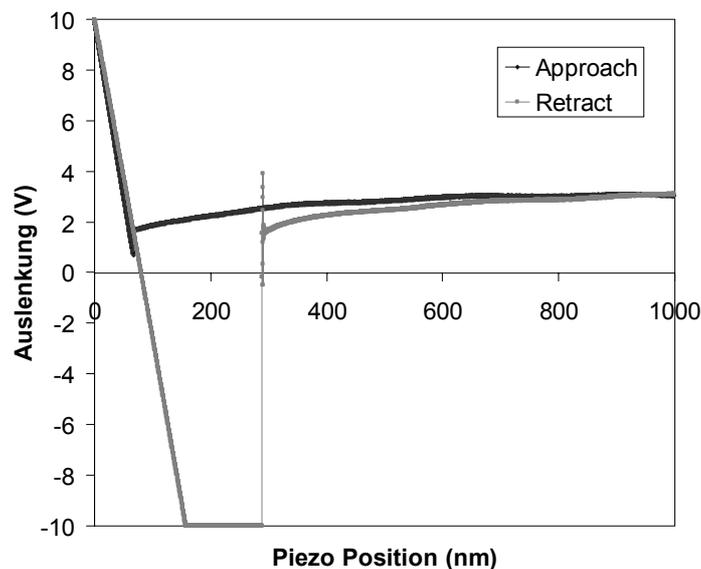


Abb. 62: Auslenkung in Abhängigkeit von der Piezo Position; Messungen zwischen Salbutamolsulfat am Cantilever und Mannitol 1 Partikel; Kontaktpartner elektrostatisch aufgeladen, rF =ca. 5 %

Eine weitere Besonderheit bei den Kurven ist, dass bei hohen Luftfeuchten bei den Messungen gegen Mannitol ein ausgeprägtes Einspringen beobachtet werden kann (Abb. 64), das wahrscheinlich durch Adsorptionsschichten hervorgerufen wird [28]. Der Partikel am Cantilever kommt in die Nähe der Oberfläche, die Adsorptionsschichten überlappen sich, und durch die sich ausbildenden Kapillarkräfte wird das Einspringen hervorgerufen.

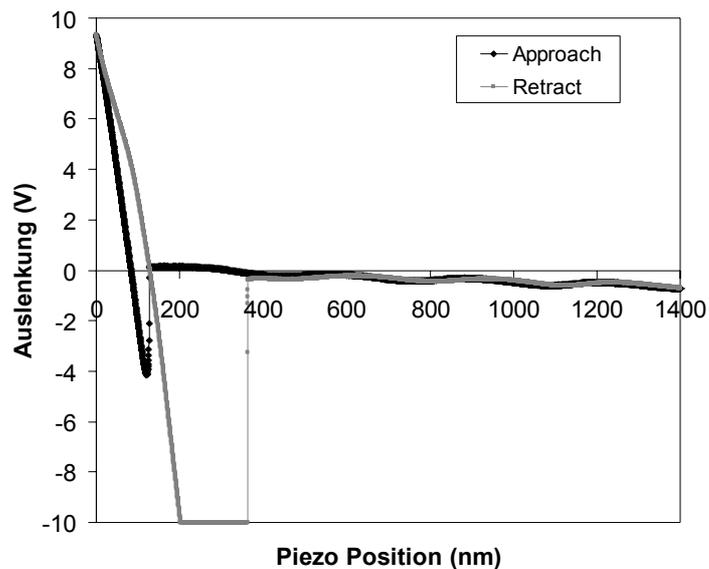


Abb. 63: Auslenkung in Abhängigkeit von der Piezo Position; Messungen zwischen Salbutamolsulfat am Cantilever und Mannitol 1 Kristallisat; $rF=ca. 98 \%$

2.2.2.5 Zusammenfassung und Bewertung

Bei den Untersuchungen von Salbutamolsulfat sowie seiner freien Base gegen Kristallisate der beiden Trägermaterialien Laktose und Mannitol kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Messungen sollten Aufschluss darüber geben, ob die chemische Identität der Trägermaterialien Auswirkungen auf die Adhäsionskraft hat. Der direkte Vergleich zwischen der Adhäsionskraft von Salbutamolsulfat und Salbutamol gegen die beiden Träger, um den Einfluss der Polarität des Arzneistoffs zu bewerten, ist nicht möglich, da die Kontaktfläche einen großen Einfluss auf die gemessenen Kräfte hat und somit Messungen mit unterschiedlichen Partikeln am Cantilever nicht vergleichbar sind. Die Kontaktfläche wird jedoch nicht nur von der Form des Partikels am Cantilever bestimmt, sondern auch vom Substrat. Dies kann in Messungen gegen die erzeugte glatte Oberfläche im Vergleich zu Messungen gegen Presslinge der Substanz gezeigt werden. Mittels Oberflächentopographie-Messung wird zuerst die Rauigkeit der Messstellen bestimmt, ausgedrückt als R_q also die mittlere Rauigkeit. Die anschließenden Kraftmessungen ergeben eine signifikant höhere Adhäsionskraft der Arzneistoffpartikel am Cantilever auf

den glatten Oberflächen als auf den rauen, also den Oberflächen der Presslinge.

Messungen gegen Trägerpartikel sind in der Durchführung durch den undefinierten Partikel Aufbau und die unebene Partikelstruktur erschwert. Die Messstelle sollte so beschaffen sein, dass sichergestellt ist, dass der Arzneistoffpartikel und nicht der Cantilever mit dem Substrat in Kontakt kommt. Bei den Messungen gegen die unbehandelten Trägerpartikel zeigt sich, dass die Messungen großen Streuungen in der Adhäsionskraft in Abhängigkeit von der Messstelle unterlegen sind. Dies kann durch unterschiedliche Oberflächenrauigkeiten, aber auch unterschiedliche Oberflächenenergieverteilungen auf der Oberfläche begründet sein, die besonders für Laktose bekannt sind [58, 151]. Erneut wird deutlich, dass die Geometrie und die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Messstelle einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben. Es ist daher eine große Anzahl von Messungen auf verschiedenen Messstellen erforderlich, um verlässliche Aussagen zu treffen.

Bei der Beurteilung der Adhäsionskräfte in Abhängigkeit von der Luftfeuchte wird gefunden, dass die Kräfte mit steigender Feuchte deutlich ansteigen. Dieser Anstieg ist beim Vergleich von 45 % zu 75 % ausgeprägter als beim Vergleich von 10 % und 45 %. Aufgrund steigender relativer Luftfeuchte steigt die Wahrscheinlichkeit für Kapillarkräfte, die hohe interpartikuläre Kräfte hervorrufen.

In Bezug auf die praktische Handhabung sollte nicht unerwähnt bleiben, dass das Ankleben des Partikels an die Spitze des Cantilevers relativ aufwändig und schwierig ist. Gerade bei mikronisierten Partikeln kann es dazu kommen, dass mehrere Partikel haften bleiben. Zusätzlich kann es während der Messungen zu Veränderungen oder Abbrechen des Partikels kommen, so dass Messungen nach Kontrolle des Cantilevers verworfen werden müssen, da kein Partikel mehr nachzuweisen ist und nicht zu bestimmen ist, wann es abgefallen ist.

Insgesamt ist die Rasterkraftmikroskopie zwar eine gute Methode, um sensitiv interpartikuläre Wechselwirkungen zu bestimmen. Sie ist vor allem bei

idealisierten Systemen, bei denen die Eigenschaften über einen großen Bereich ähnlich sind, sehr gut geeignet, um verschiedene Einflussfaktoren zu bewerten. Problematisch für reale Systeme ist aber sicherlich, dass die Kräfte nur auf einem kleinen Ausschnitt der Flächen oder Partikel bestimmt werden können. Unterschiedliche Energieverteilungen und Adhäsionskräfte an Stellen unterschiedlicher Geometrie und damit unterschiedlicher Kontaktfläche, die im realen System vorhanden sind, könnten nicht repräsentiert sein bzw. nur durch eine extrem große Anzahl an Messungen und dadurch mit großem Zeitaufwand verlässliche Daten erfasst würden. Daneben ist der Kontakt zwischen den Wechselwirkungspartnern vom Messaufbau diktiert. Dies entspricht nicht den realen Verhältnissen, bei denen sich die Arzneistoffpartikel beim Vorgang des Mischens zufällig auf dem Träger anordnen.

Aufgrund der vielseitigen Einflussfaktoren auf die Wechselwirkungen und vor allem die Performance der interaktiven Mischung und aufgrund der genannten Limitationen, die diese Methode beinhaltet, kann sollte es trotz viel versprechender Ansätze, in denen eine Korrelation zwischen den Adhäsionskräften und der FPF gefunden wurde [64], wird es allein aus AFM-Messungen voraussichtlich nicht möglich sein, verlässliche Schlussfolgerungen auf das Verhalten des realen Systems zu ziehen [132].

3. Bestimmung der Oberflächenenergie

3.1 Inverse Gaschromatographie

Die Inverse Gaschromatographie dient der Bestimmung der Oberflächenenergie der Substanzen (Vgl. C 4.1). Die Oberflächenenergie wird als indirektes Maß für interpartikuläre Wechselwirkungen herangezogen. Mittels unpolarer Gase wie Kohlenwasserstoffen lässt sich der dispersive Anteil, mittels polarer Gase wie Tetrahydrofuran (THF), Ethylacetat (EtAc) und Chloroform (CHCl_3), die unterschiedlich saure und basische Eigenschaften besitzen, der polare Anteil der Oberflächenenergie bestimmen. Ein Beispiel für die Auswertung durch graphische Auftragung der Ergebnisse ist anhand von Laktose 3 in Abbildung 64 dargestellt.

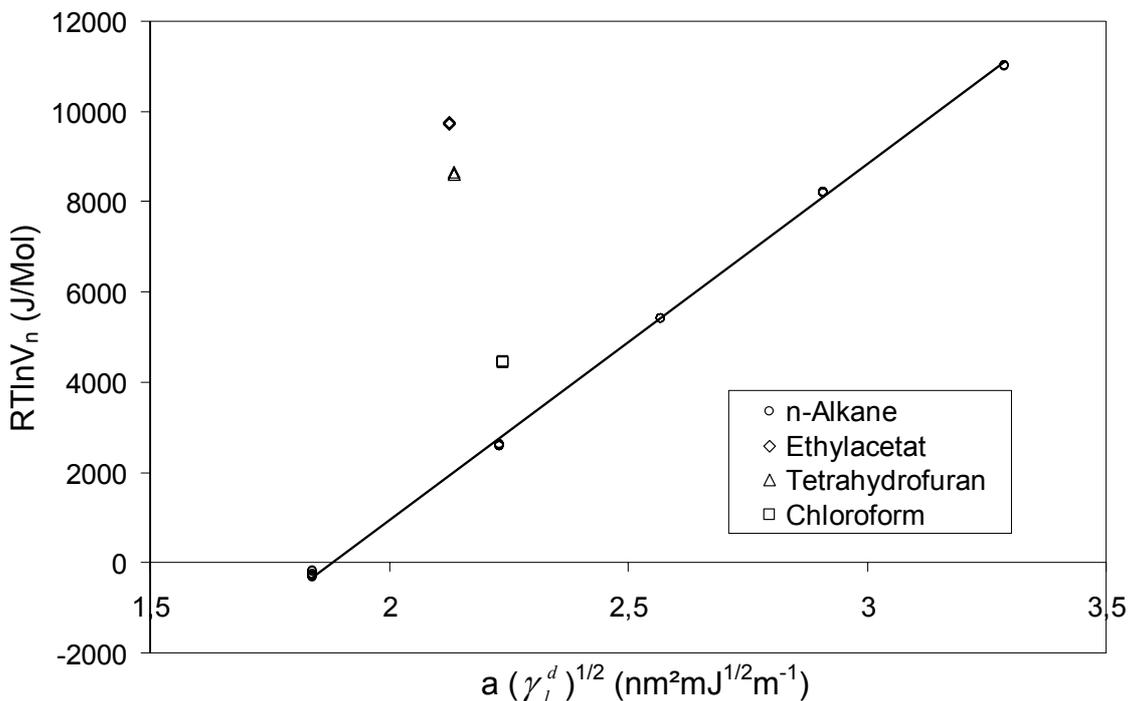


Abb. 64: Darstellung der graphischen Bestimmung des dispersiven und polaren Anteils der Oberflächenenergie aus den Retentionsvolumina (V_n) verschiedener organischer Lösungsmittel, $n=6$

Aus der Steigung der Regressionsgeraden und den Differenzen der Werte für die polaren Substanzen zur Gerade lassen sich die in Tabelle 11 dargestellten Parameter berechnen. Der dispersive Anteil der Oberflächenenergie (γ_s^d) stimmt für die unterschiedlichen Laktosen weitgehend überein. Es wird nur eine Säule vermessen. Da erfahrungsgemäß von einer interkolumnären Abweichung von ca. 2 % ausgegangen werden kann [50], ist auch bei Versuchswiederholung kein Unterschied zwischen den Laktosequalitäten zu erwarten. Der dispersive Anteil von Mannitol ist deutlich höher als von Laktose, jedoch sind auch die beiden Mannitolqualitäten untereinander nicht unterschiedlich. Die ermittelten Werte für Laktose und Mannitol stimmen mit Werten aus der Literatur überein [53, 161]. Trotz ähnlicher chemischer Struktur ist also die Anordnung der Moleküle im Kristall und vor allem an der Oberfläche so unterschiedlich, dass es zu diesen Differenzen kommt. Ein Versuch, die Anordnung der Moleküle an der Oberfläche und damit die Oberflächenenergie zu erklären, ist die Simulation der Kristallebenen mittels Molecular Modelling [52, 53].

Die polaren Eigenschaften setzen sich aus basischen (Elektronendonator-) und aziden (Elektronenakzeptor-) Eigenschaften zusammen. Tetrahydrofuran ist selbst ein Elektronendonator und interagiert mit den sauren Strukturen der Substanzen. Chloroform ist selbst eine schwache Säure und reagiert deshalb mit den basischen Strukturen. Ethylacetat verhält sich überwiegend als Elektronendonator, hat aber auch Elektronenakzeptor Eigenschaften und reagiert mit beiden. In weitere Betrachtungen wird es deshalb nicht mit einbezogen. Die polaren Anteile sind bei Laktose 1 und 2 höher als bei Laktose 3. Die sauren Anteile, beschrieben über die freie Enthalpie der Reaktion mit THF, überwiegen bei allen dreien deutlich die basischen, entsprechend der freien Enthalpie der Wechselwirkung mit CHCl_3 . Auch bei den Mannitolqualitäten überwiegen die sauren Anteile die basischen. Letztere sind jedoch kleiner als bei Laktose.

Tabelle 11: Dispersiver Anteil der Oberflächenenergie (γ_s^d in mJ/m²) und polarer Anteil der freien Enthalpie (ΔG_A^P in kJ/mol) der unbehandelten Trägermaterialien (ausgewählte Lösungsmittel), Mittelwert (SD), n=6

Substanz	γ_s^d	ΔG_A^P		
		THF	EtAc	CHCl ₃
Laktose 1	45,88	7,69 (0,02)	8,78 (0,01)	1,92 (0,10)
Laktose 2	44,76	7,83 (0,02)	8,88 (0,04)	1,85 (0,02)
Laktose 3	43,96	6,42 (0,02)	7,62 (0,02)	1,41 (0,02)
Mannitol 1	71,90	6,23 (0,02)	8,21 (0,05)	0,55 (0,06)
Mannitol 2	70,08	6,24 (0,01)	7,00 (0,01)	0,54 (0,02)

Die Betrachtung der mikronisierten Substanzen (Tab. 12) zeigt, dass sowohl bei Laktose 1 und 3 als auch bei Mannitol 1 eine Erhöhung im dispersiven Anteil eingetreten ist.

Tabelle 12: Dispersiver Anteil der Oberflächenenergie (γ_s^d in mJ/m²) und polarer Anteil der freien Enthalpie (ΔG_A^P in kJ/mol) der mikronisierten Trägermaterialien und des mikronisierten Arzneistoffs (ausgewählte Lösungsmittel), Mittelwert (SD), n=6

Substanz	γ_s^d	ΔG_A^P		
		THF	EtAc	CHCl ₃
Laktose 1	51,69	7,44 (0,01)	8,58 (0,02)	1,81 (0,01)
Laktose 3	50,83	8,04 (0,03)	9,03 (0,07)	1,76 (0,07)
Mannitol 1	73,35	7,51 (0,02)	8,24 (0,11)	0,39 (0,11)
Salbutamolsulfat	59,24	9,07 (0,03)	9,48 (0,04)	4,19 (0,02)

Durch den Energieeintrag und die Zerkleinerung werden die Oberflächeneigenschaften verändert. Die Orientierung der Moleküle an den neugebildeten Oberflächen unterscheidet sich vom ursprünglichen Zustand [103]. Zusätzlich kommt es bei diesem Prozess durch den hohen Energieeintrag bei Laktose zu Teilamorphisierung auf der Oberfläche (Vergleich

D 1.2). Amorphe Anteile sind instabil und haben einen höheren Energieinhalt. Das mag der Grund dafür sein, dass die Erhöhung bei Laktose deutlicher ist als bei Mannitol.

Der Wert für den dispersiven Anteil der Oberflächenenergie vom Arzneistoff Salbutamolsulfat liegt zwischen dem für Laktose und Mannitol. Daneben hat Salbutamolsulfat erwartungsgemäß relativ hohe polare Anteile. Die Elektronenakzeptorfunktionen überwiegen die Elektronendonatorfunktionen.

3.2 Kontaktwinkelmessungen

Die Washburn-Methode zur Bestimmung des Kontaktwinkels an Pulvern wird mit dem Ziel getestet, aus den bestimmten Kontaktwinkeln Oberflächenenergien zu berechnen. Die Ergebnisse sind nicht zufriedenstellend. Trotz normierter Vorbereitung des Pulverbettes durch eine neu entwickelte Stampfvorrichtung kam es zu großen Streuungen in den gemessenen Kontaktwinkeln eines Produktes. Für Laktose 3 z.B. ergibt sich mit Wasser ein Kontaktwinkel von $29,9^\circ \pm 5,7^\circ$, für Dichlormethan $34,8^\circ \pm 6,4^\circ$ bei sechs Messungen. Aufgrund der hohen Streuungen scheint es nicht sinnvoll, diese Methode weiter zu verfolgen. Es ist zu erwarten, dass sich die daraus zu berechnenden Oberflächenenergien der Produkte gleicher chemischer Identität nur minimal unterscheiden. Daher wird diese Methode, die Unterschiede, die für die Qualität der interaktiven Mischung verantwortlich sind, nicht aufdecken kann, verlassen.

3.3 Zusammenfassung und Bewertung

Die Charakterisierung der dispersiven und polaren Anteile der Oberflächenenergie, die einen Einfluss auf die Wechselwirkung zwischen den Materialien haben, ist mit diversen Methoden möglich.

Die inverse Gaschromatographie zeigt sich als empfindliche Methode, die in der Lage ist, Unterschiede bei Laktose aus verschiedenen Herstellungsprozessen festzustellen und die Oberflächenenergien der beiden Trägermaterialien zu

differenzieren. Mannitol zeigt einen deutlich höheren dispersiven Anteil der Oberflächenenergie als Laktose. Veränderungen der Oberflächenbeschaffenheit bzw. unterschiedliche Orientierung der Moleküle auf der Oberfläche, hervorgerufen durch unterschiedliche Verarbeitungsprozesse wie z.B. Mahlprozesse, können mit der IGC detektiert werden. Die Höhe des dispersiven Anteils der Oberflächenenergie von Salbutamolsulfat liegt zwischen denen der Trägermaterialien, die polaren Anteile sind höher. Mit der IGC werden jedoch die beiden potenziellen Wechselwirkungspartner einzeln charakterisiert. Ob sich aus den gemessenen Oberflächenenergien, resultierend aus der Wechselwirkung von Gasen mit den zu untersuchenden Feststoffen, Schlüsse auf die Wechselwirkung zwischen zwei Feststoffen ziehen lassen, ist fraglich. Versuche, die möglichen Wechselwirkungen, also zwischen den dispersiven, sauren und basischen Anteilen in einem Wert zusammen zu fassen, sind bislang noch mit Fehlern behaftet. Man sollte beachten, dass bei der Wechselwirkung von Feststoffen auch die makroskopischen Eigenschaften wie z.B. Oberflächenrauigkeit über die Größe der Kontaktfläche einen Einfluss auf die Wechselwirkung haben. Zusätzlich reagiert das Gas bei unendlicher Verdünnung bevorzugt mit den energiereichsten Stellen. Ob das auch den Stellen entspricht, mit denen der Feststoff reagiert, ist abhängig von den Massenanteilen in einer interaktiven Mischung. Es gibt jedoch die Möglichkeit auch die Oberflächenheterogenität der Feststoffe mittels IGC über eine Erhöhung der Gaskonzentration zu untersuchen [95].

In die Bestimmung des Kontaktwinkels ginge zwar die gesamte Energieverteilung ein, die Washburn-Methode als Methode zur Bestimmung von Kontaktwinkeln an Pulvern und die sich daraus ergebende weitere mögliche Methode zur Bestimmung der Oberflächenenergie hat sich bei diesen Untersuchungen als nicht geeignet erwiesen.

4. Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung

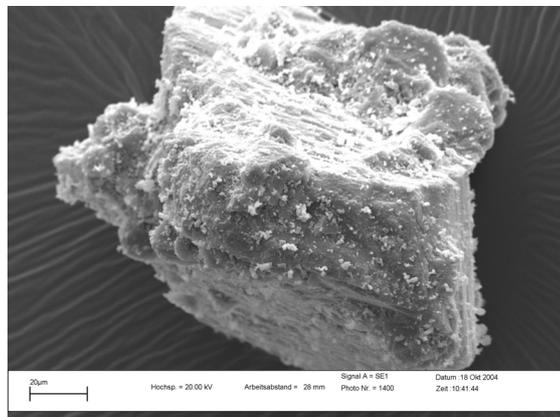
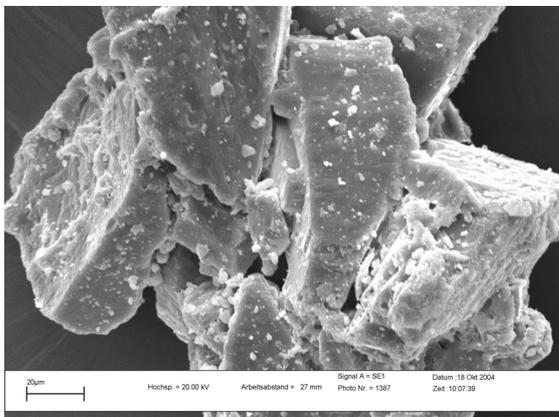
Die Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung erfolgt mit dem Next Generation Impactor (NGI). Sie wird mit einem Einzeldosisinhalator und mit einem Mehrdosisinhalator untersucht, um die unterschiedlichen Dispergiereigenschaften zu testen. Es werden interaktive Mischungen aus den Trägern und dem Modellarzneistoff Salbutamolsulfat hergestellt und gemessen. Zusätzlich werden Möglichkeiten zur Verbesserung der Performance der interaktiven Mischung geprüft, indem die Oberfläche des Trägers durch hohe relative Luftfeuchten geglättet und als andere Möglichkeit eine bestimmte Menge mikronisierter Träger der Mischung zugegeben wird. Daneben findet an zwei Beispielen die Bestimmung des abgegebenen Feinanteils nach Einlagerung bei unterschiedlichen Luftfeuchten statt.

4.1 Mischungen und Mischungsgüte

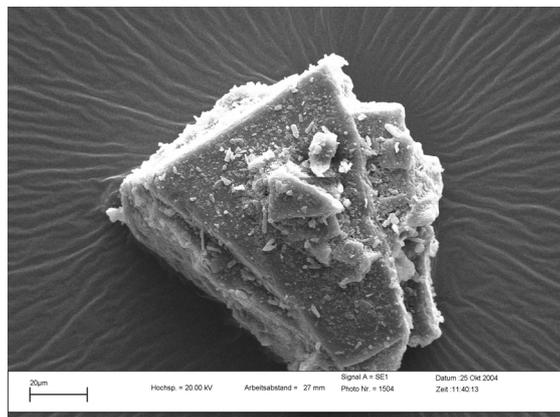
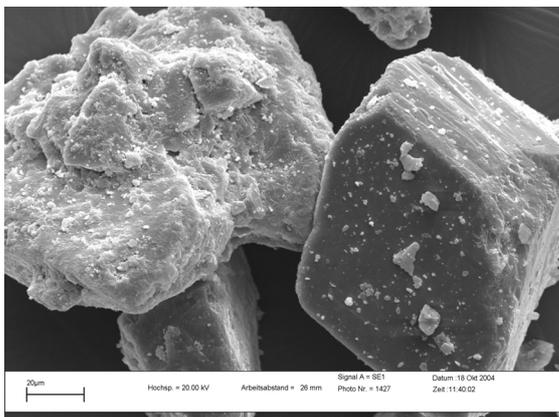
Das Mischungsverhältnis bei den Mischungen beträgt 1 Teil mikronisierter Arzneistoff zu 99 Teilen Träger. Die Herstellung der Mischungen erfolgt im Turbula-Mischer. Im Mischgefäß wird zunächst die Hälfte des Trägers vorgelegt, der Arzneistoff zugegeben und anschließend die andere Hälfte des Trägers zugefügt, um eine gute Verteilung des Arzneistoffs zu erreichen. Als optimale Mischungsdauer stellen sich in Vorversuchen 90 min heraus. Die Mischungsgüte wird anhand von zwölf direkt aus dem Mischgefäß entnommenen Proben bewertet. Ihr Arzneistoffgehalt wird mittels HPLC untersucht. Für weitere Untersuchungen werden nur Mischungen verwendet, bei denen die relativen Standardabweichungen der Gehalte der 12 Proben kleiner als 5 % sind. Dies erweist sich für Mannitol 2 als problematisch, da nur wenige Mischungen dieses Kriterium erfüllen. Die Mischungsgüte ist für die spätere exakte Dosierung der interaktiven Mischung wichtig.

In den folgenden REM-Aufnahmen (Abb. 65) sind neben den unbehandelten Trägern die interaktiven Mischungen der verschiedenen Träger dargestellt, um ein Bild von der Anlagerung des Arzneistoffs zu bekommen. Die Aufnahmen

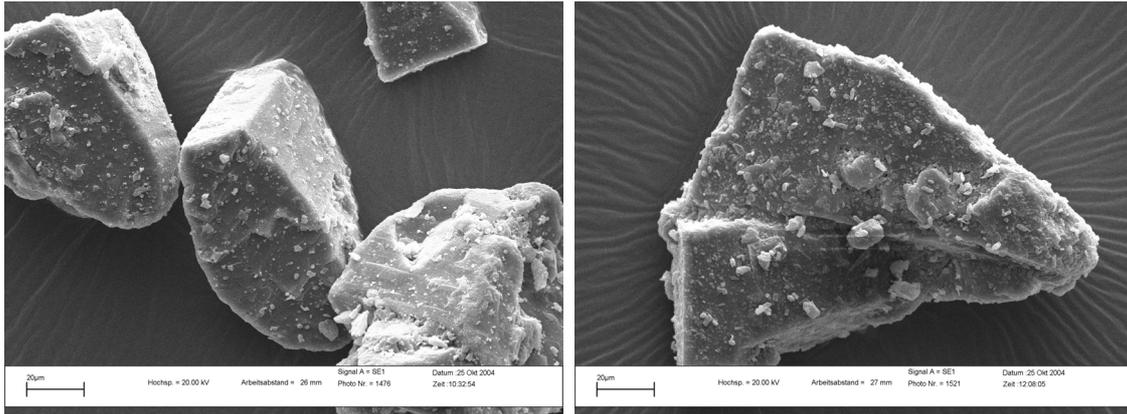
unterscheiden sich aufgrund des geringen Belegungsgrades kaum voneinander. Auch auf den Trägern ohne Zusätze sind aufgelagerte Feinanteile zu erkennen, die aus dem Trägermaterial selbst bestehen. Wenn man in den interaktiven Mischungen nach nadelförmigen Arzneistoffpartikeln sucht, kann man einige Partikel des Feinanteils dem Arzneistoff zuordnen. Bei Mannitol 1 fällt auf, dass sich anscheinend Arzneistoffpartikel in der Hohlkugel des sprühgetrockneten Produktes befinden (in Abb. 65 d mit Pfeil gekennzeichnet). Hier ist fraglich, ob solche Partikel während des Dispergiervorgangs dort wieder herauskommen können.



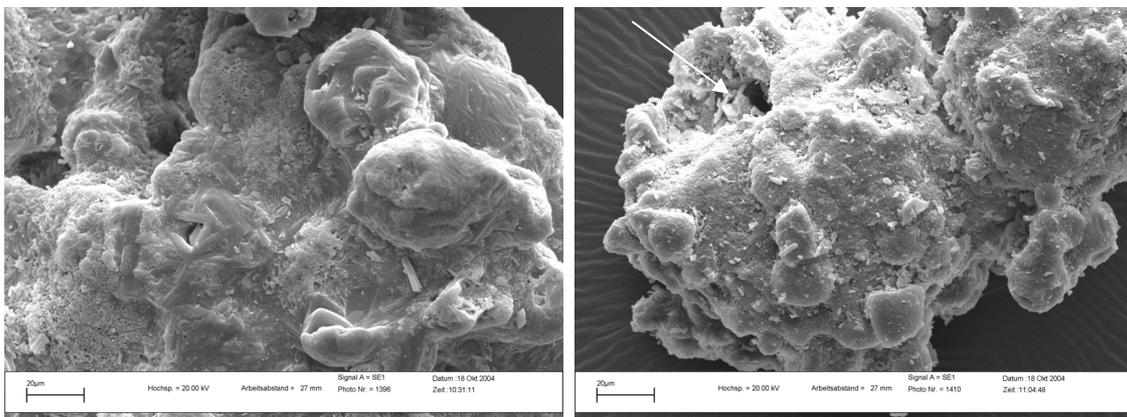
a



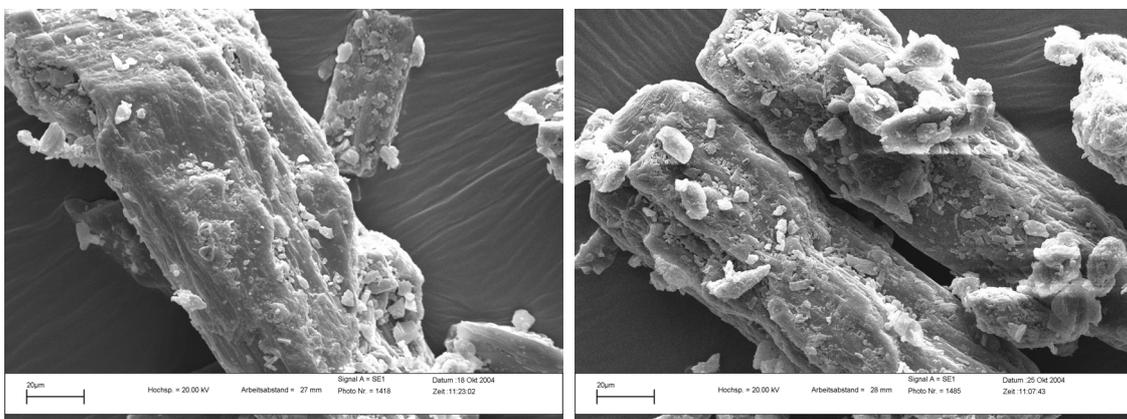
b



c



d



e

Abb. 65: REM-Aufnahmen der Träger (li.) und der daraus hergestellten interaktiven Mischung mit Salbutamolsulfat (re.); 600-fache Vergrößerung (a: Laktose 1; b: Laktose 2; c: Laktose 3; d: Mannitol 1; e: Mannitol 2)

4.2 Bestimmung der abgemessenen Dosis

Die abgemessene Dosis kann laut Europäischem Arzneibuch 4.04 (Zubereitung zur Inhalation, Pulver zur Inhalation) durch Addition der im Inhalator verbliebenen Menge zur abgegebenen Menge berechnet werden oder, wie hier angewandt, direkt ermittelt werden. Für die Applikation der interaktiven Mischung in den Impaktor kommen zwei verschiedene, auf dem Markt befindliche Inhalatoren mit unterschiedlichen Dispergiereigenschaften und -prinzipien zum Einsatz. Verwendung finden ein Einzeldoseneinhalator (Cyclohaler), bei dem die interaktive Mischung vorher in Kapseln abgefüllt wird, und ein Mehrdosengerät, der Novolizer, bei dem sich die interaktive Mischung in einem Reservoir befindet. Beim Ersten kann die Dosis manuell abgewogen werden. Die abgemessene Dosis entspricht hier also der Einwaage. Um bei dem Mehrdosenbehältnis die Masse der Dosis festzustellen, werden Vorversuche durchgeführt. Hierzu wird die aus dem Vorratsgefäß abgegebene interaktive Mischung gewogen. Der Mittelwert aus 50 Wägungen dient der Bestimmung der abgegebenen Dosis. Aus Abbildung 66 ist die Gleichmäßigkeit der Dosierung zu entnehmen.

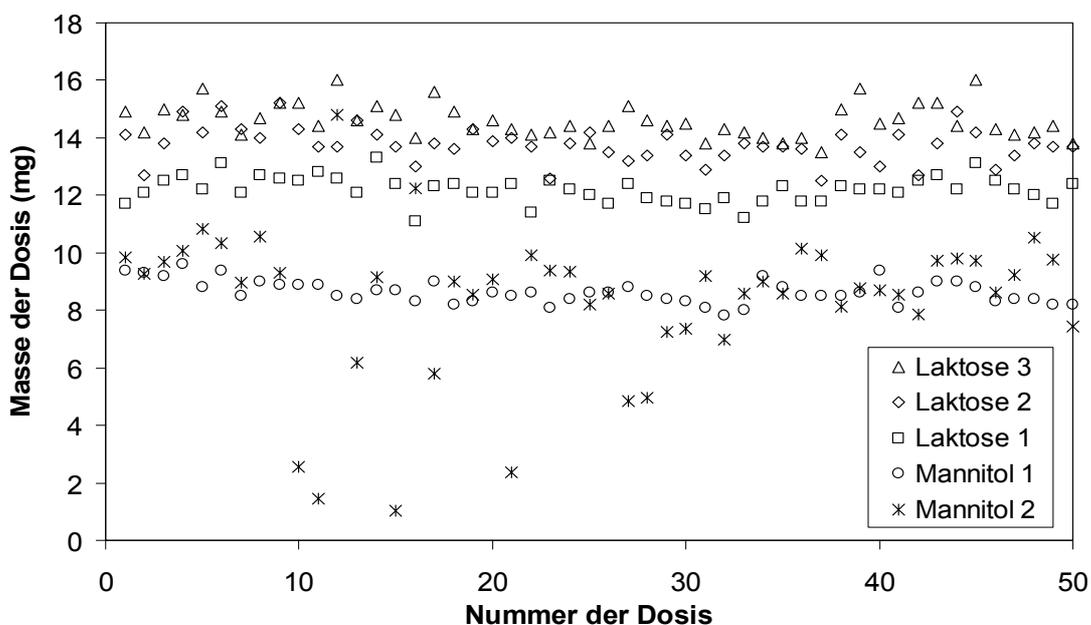


Abb. 66: Darstellung der Gleichmäßigkeit der Dosierung mittels Auftragung der Masse der Dosis gegen die Nummer der Dosis

Wie erwartet, zeigt die interaktive Mischung mit Mannitol 2 die schlechteste Dosierbarkeit, d.h. die schlechteste Gleichmäßigkeit beim Ausfließen aus dem Reservoir. Die Prüfung auf Varianzenhomogenität (F-Test) ergibt für alle anderen Träger im Vergleich zu Mannitol 2 einen signifikanten Unterschied. Der Grund für diese starken Schwankungen in der Dosierung ist die schlechte Fließfähigkeit von Mannitol 2 bzw. der interaktiven Mischung. Die anderen Träger weisen gute Fließfähigkeit auf und zeigen dadurch niedrigere Abweichungen.

Um zu untersuchen, ob eine Abhängigkeit der Masse der Dosis von der Anzahl der ausgelösten Dosen besteht, wird ein einfacher Trendtest anhand der Dispersion zeitlich aufeinander folgender Stichprobenwerte durchgeführt. Er basiert auf dem Vergleich von Varianz und sukzessiver Differenzstreuung, die sich aus dem mittleren Quadrat der n-1 Differenzen aufeinander folgender Werte ergibt. Danach zeigt sich nur für Laktose 3 und Mannitol 2 ein Trend zu niedrigeren Werten, der darauf schließen lässt, dass die Dosierungen nicht voneinander unabhängig sind, sondern z.B. vom Füllungsgrad des Vorratsbehälters des Pulvers beeinflusst werden.

Die Differenzen in den mittleren Massen der Dosen der verschiedenen Träger sind auf unterschiedliche Schüttdichten und diese z.T. auch auf unterschiedliche wahre Dichten zurückzuführen (Literaturwerte: Mannitol 1,48 mg/ml [4], Laktose 1,54 mg/ml [49]). Die mittlere Masse der Dosis steigt analog den Schüttdichten an (Tab. 13).

Tabelle 13: Schüttdichten der Träger und mittlere Dosis der interaktiven Mischung beim Novolizer, Mittelwert (SD), geordnet nach fallender Schüttdichte

Substanz	Schüttdichte (g/ml)	Mittlere Dosis (mg)
Laktose 3	0,73 (0,01)	14,60 (0,59)
Laktose 2	0,67 (0,01)	13,77 (0,61)
Laktose 1	0,62 (0,00)	12,20 (0,45)
Mannitol 2	0,50 (0,00)	8,40 (2,54)
Mannitol 1	0,49 (0,00)	8,64 (0,40)

Zusätzlich wird der Einfluss der relativen Feuchte auf die Dosierbarkeit untersucht, jedoch keiner festgestellt (Abb. 67).

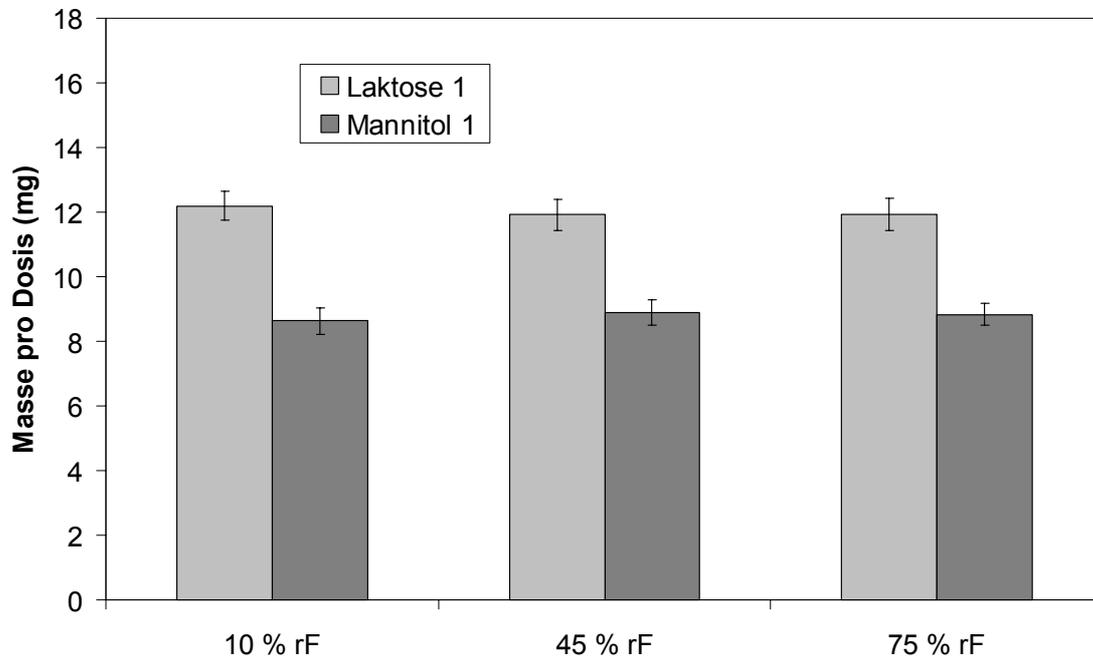


Abb. 67: Mittlere Masse pro Dosis nach Einlagerung bei drei verschiedenen Feuchten (10, 45, 75 %), Mittelwert, SD, n=50

Sowohl die Masse als auch die Standardabweichungen der Dosierungen zeigen keine signifikanten Veränderungen. Die geringe Verschlechterung der Fließfähigkeit in Abhängigkeit von der Luftfeuchte (Vgl. D 1.4.3) wirkt sich nicht auf die Dosierungseigenschaften aus.

4.3 Bestimmung der abgegebenen Dosis

Die abgegebene Dosis ist die Dosis, die vom Inhalator an den Patienten abgegeben wird und bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis (Europäisches Arzneibuch, Ausgabe 4.04, Zubereitungen zur Inhalation) im Sammelrohr gefunden wird. Die Bestimmung der abgegebenen Dosis erfolgt an zwei Beispielen pro Applikationssystem, um die detektierte Arzneistoffmenge im Impaktor zu überprüfen. Beim Cyclohaler werden Laktose 1 und Mannitol 1

ausgewählt, um ein Beispiel pro Substanz zu haben. Für den Novolizer werden Laktose 1 mit guter und Mannitol 2 mit sehr schlechter Wiederfindung in Bezug auf die abgemessene Dosis bei den Impaktorversuchen ausgesucht. Die Wiederfindung beschreibt die Gesamtmasse an Arzneistoff, die im Impaktor sowie im Mundstückadapter und Probeneinlass detektiert wird, bezogen auf die in der abgemessenen Menge der interaktiven Mischung enthaltenen Arzneistoffmenge. Es wird analog der Prüfung auf Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis des Arzneibuchs vorgegangen (E 7.7), jedoch, abweichend von der Vorschrift für mehrfach dosierende Systeme mit Vorratsbehältern, die Messungen mit aufeinander folgenden Dosen durchgeführt. Für die Untersuchungen wird beim Cyclohaler jeweils eine Kapsel eingesetzt, aus dem Novolizer vier Dosen freigegeben. Die detektierten Arzneistoffmengen im Sammelrohr entsprechen für Laktose 1 und Mannitol 1 den nachgewiesenen Mengen im Impaktor. Sie betragen für Laktose 1 für beide Dosiersysteme ca. 75 % der abgemessenen Dosis, für Mannitol 1 ca. 84 % der abgemessenen Dosis. Die Einzelmessungen weichen um maximal 20 % vom Mittelwert ab. Dies entspricht den Arzneibuchanforderungen. Bei Mannitol 2 ist eine starke Abweichung zwischen den ermittelten Massen zu erkennen. Sie liegen im Mittel bei ca. 50 % der abgemessenen Dosis, schwanken jedoch zwischen 8 und 145 % bezogen auf den Mittelwert der einzelnen Messungen. Dies ist jedoch aufgrund der Ergebnisse der Dosierungsversuche nicht erstaunlich, da die abgemessene Dosis ebenfalls stark streut, wobei die relative Standardabweichung der Dosierungsversuche niedriger ist. Die Wiederfindung des Arzneistoffs im Impaktor bezogen auf die abgemessenen Dosis ist mit 25 % noch einmal deutlich kleiner.

4.4 Bestimmung des Feinanteils

Um den Feinanteil der interaktiven Mischungen zu bestimmen, wird eine Analyse der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung mittels NGI durchgeführt. Mit dem Cyclohaler als Gerät zur Applikation in den NGI werden 10 Kapseln eingesetzt, beim Novolizer 40 bzw. 50 Dosen freigegeben. Dies entspricht einer Arzneistoffmenge von ca. 4 mg. Die ermittelte Durchflussrate

bei einem Druckabfall von 4 kPa im Inhalator beträgt für den Novolizer 79,3 l/min. Die Durchflussrate für den Cyclohaler betrage nach Arzneibuch 100 l/min. Da die Durchflussrate in den betrachteten Beispielen keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse hat (Vgl. Tab. 14), werden zur besseren Vergleichbarkeit der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung die Versuche ebenfalls bei 79,3 l/min durchgeführt.

Tabelle 14: Feinanteil in Abhängigkeit von der Durchflussrate für Laktose 1 und Mannitol 1 bestimmt mit dem Cyclohaler, Mittelwert (SD), n=3

Substanz	Durchflussrate (l/min)	
	79,3	100
Feinanteil (%)		
Laktose 1	9,83 (0,20)	9,59 (1,08)
Mannitol 1	10,73 (0,80)	10,53 (1,12)

Aus einer Durchflussrate von 79,3 l/min ergeben sich Abscheidungsdurchmesser, also „Cut-Offs“, die in Tabelle 15 (E 7.8, s. 186) beschrieben sind. Die Arzneistoffmassen auf den einzelnen Stufen werden mittels HPLC ausgewertet. Abbildung 68 zeigt die Massen des Arzneistoffs auf den einzelnen Stufen des NGI mit dem Cyclohaler als Aufgabegerät. In der mit „Preseparator“ betitelten Stufe sind die Massen im Mundstückadapter, Probeneinlass und Preseparator zusammengefasst. Hier scheidet sich der meiste Arzneistoff ab. Die Arzneistoffmassen, die sich auf den weiteren Stufen befinden, sind deutlich geringer. Auf dem MOC (micro-orifice collector), der dem Endfilter bei anderen Impaktoren entspricht und der Abscheidung kleinster Teilchen dient, sind nur sehr kleine Arzneistoffmengen nachweisbar. Abbildung 69 zeigt die gleiche Auswertung für den Novolizer als Aufgabegerät.

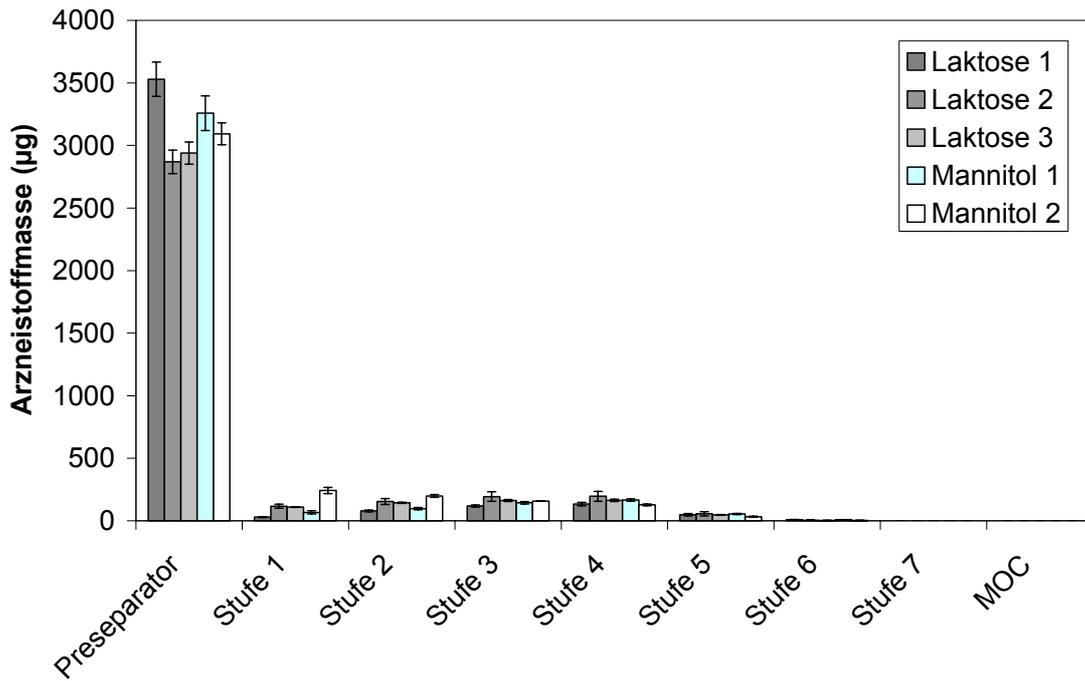


Abb. 68: Abscheidungsprofil des Salbutamolsulfats auf den Stufen des NGI; Aufgabegerät: Cyclohaler, Mittelwert, SD, n=3

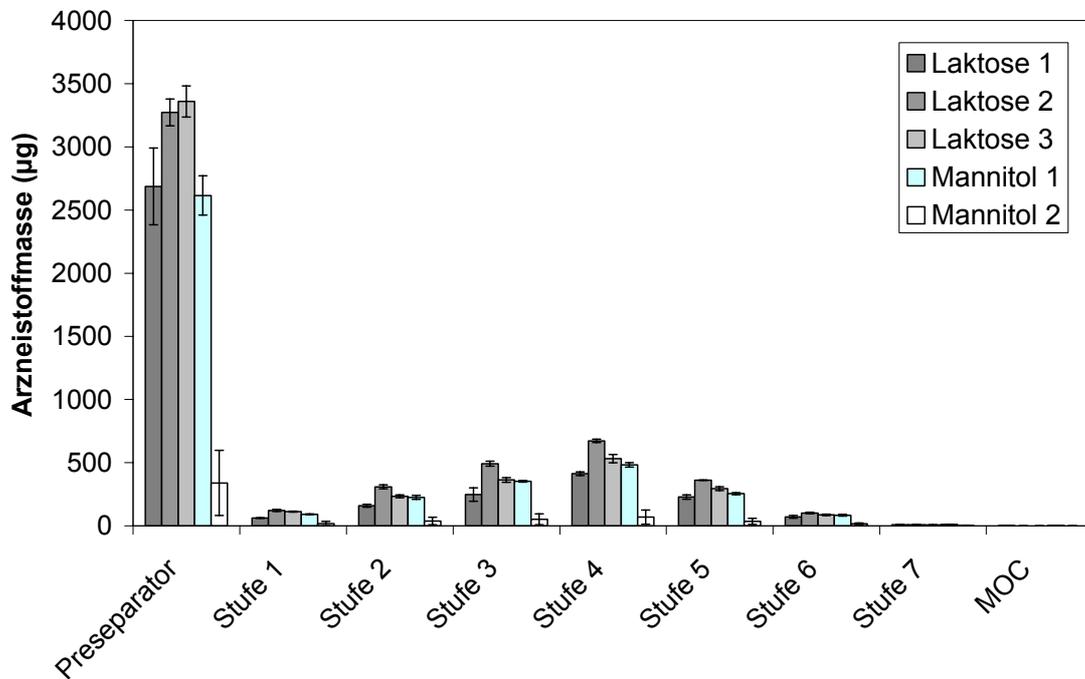


Abb. 69: Abscheidungsprofil des Salbutamolsulfats auf den Stufen des NGI; Aufgabegerät: Novolizer, Mittelwert, SD, n=3

Der direkte Vergleich der interaktiven Mischungen untereinander ist anhand dieser Abbildung schwierig, da die abgemessenen Dosen unterschiedlich sind. Beim Novolizer ist gegenüber dem Cyclohaler auch bei ähnlicher Dosis die Masse auf den Stufen deutlich höher. Bei Mannitol 1 z.B. beträgt die mittlere abgemessene Dosis 420,3 mg beim Cyclohaler und 431,8 mg beim Novolizer. Davon befinden sich nach Applikation mit dem Cyclohaler 3,26 mg Arzneistoff im Preseparator, wohingegen es beim Novolizer nur 2,61 mg sind. Da bei beiden eine ähnliche Wiederfindung in Bezug auf die abgemessene Dosis zu beobachten ist, ist die Arzneistoffmenge auf den Stufen beim Novolizer höher. Mannitol 2 sticht durch eine sehr geringe Menge wiedergefundenen Arzneistoffs heraus. Dieses Material ist aufgrund schlechter Dosierungseigenschaften nicht für Mehrdosenbehältnisse geeignet.

Zur Berechnung des Anteils feiner Teilchen oder Fine Particle Dose (FPD) wird die Arzneistoffmasse der Partikel kleiner als 5 μm herangezogen. Hierzu trägt man die kumulierte Masse als Funktion des Grenzdurchmessers der betreffenden Stufe auf. Durch Interpolation wird die Wirkstoffmasse der Teilchen kleiner als 5 μm ermittelt. Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit wird im Folgenden nur der Anteil feiner Teilchen, bezogen auf die im gesamten Impaktor wieder gefundene Menge, als Feinanteil bzw. Fine Particle Fraction (FPF) bezeichnet, betrachtet. Abbildung 70 zeigt die Ergebnisse für die interaktiven Mischungen von Salbutamolsulfat mit den verschiedenen Trägern für beide Aufgabegeräte.

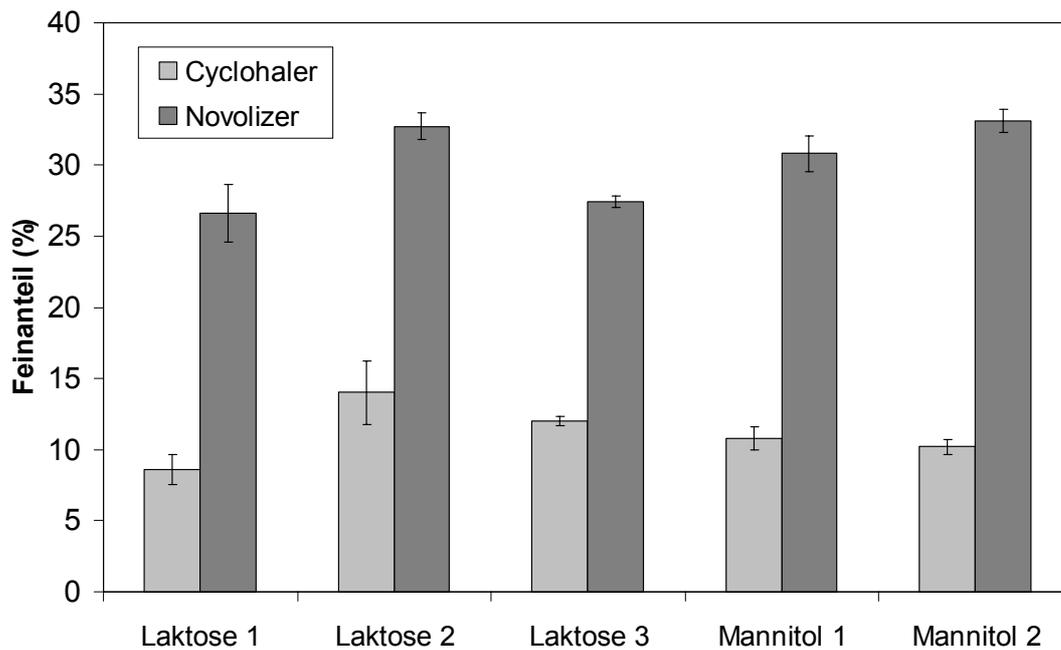


Abb. 70: Feinanteile der interaktiven Mischungen der fünf Träger mit Salbutamolsulfat, Applikation mit Cyclohaler und Novolizer, Mittelwert, SD, n=3

Auffällig ist, dass die beiden Inhalatoren sehr unterschiedliche Dispergiereigenschaften besitzen. Die Feinanteile, erzeugt durch den Novolizer, sind deutlich höher als mit dem Cyclohaler. Dies liegt wahrscheinlich am unterschiedlichen Aufbau der Inhalatoren. Der Novolizer hat einen Inhalationskanal mit Prallplatte, die eine Dispergierung forciert. Beim Cyclohaler kommt es zur Dispergierung aufgrund turbulenter Scherkräfte.

Auch die Reihenfolge in der Höhe der Feinanteile bei unterschiedlichen Trägern ändert sich. Daraus lässt sich schließen, dass nicht nur die Adhäsionskräfte zwischen Arzneistoff und Träger den Feinanteil beeinflussen, sondern auch die Art der Dispergierung der jeweiligen interaktiven Mischung. Jedoch zeigt Laktose 1 bei beiden Systemen den niedrigsten Feinanteil. Laktose 2 mit ähnlicher Partikelform, jedoch kleinerer mittlerer Partikelgröße weist den höchsten Feinanteil auf. Der Feinanteil von Laktose 3 ist beim Novolizer etwa so hoch wie der von Laktose 1, beim Cyclohaler höher. Bei Mannitol 2 ist der lungengängige Anteil beim Novolizer etwa so hoch wie von Laktose 2, beim Cyclohaler niedriger. Die Auftragung des prozentualen Anteils kann jedoch über

eine niedrige Wiederfindung, also niedrige detektierte Arzneistoffmenge, bezogen auf die abgemessene Dosis und damit auch selbst bei hoher FPF niedrige FPD hinweg täuschen. Dies ist der Fall bei Mannitol 2. Die hohe FPF von Mannitol 2 verdeckt, dass nur eine geringe Arzneistoffmenge mit dem Mehrdoseninhalator Novolizer als Applikationsgerät die Lunge erreicht. Dennoch ist die Performance der interaktiven Mischung hinsichtlich der Redispergierung des Arzneistoffs nicht schlechter. Da diese Größe beurteilt werden soll, ist der Einsatz des prozentualen Feinanteils gerechtfertigt. Das sieht man auch daran, dass sich beim Cyclohaler, bei dem die Dosen im Labormaßstab manuell in die Kapseln eingewogen werden, die Wiederfindung als nicht problematisch darstellt. Die wiedergefundene Arzneistoffmenge bezogen auf die abgemessene Dosis beträgt wie bei den anderen Trägern auch ca. 75 % und höher.

4.5 Feinanteil in Abhängigkeit von der Oberflächenrauigkeit

Die REM-Aufnahmen (Abb. 71) der bei 98 % gelagerten Laktose aus den Einlagerungsversuchen für die DSC-Messungen ergeben ein glatteres Aussehen der Oberfläche als beim unbehandelten Träger. Es sind nur noch größere aufgelagerte Partikel zu erkennen, die kleineren wurden eventuell durch die hohe Luftfeuchte angelöst und haben sich danach mit dem großen Partikel verbunden.

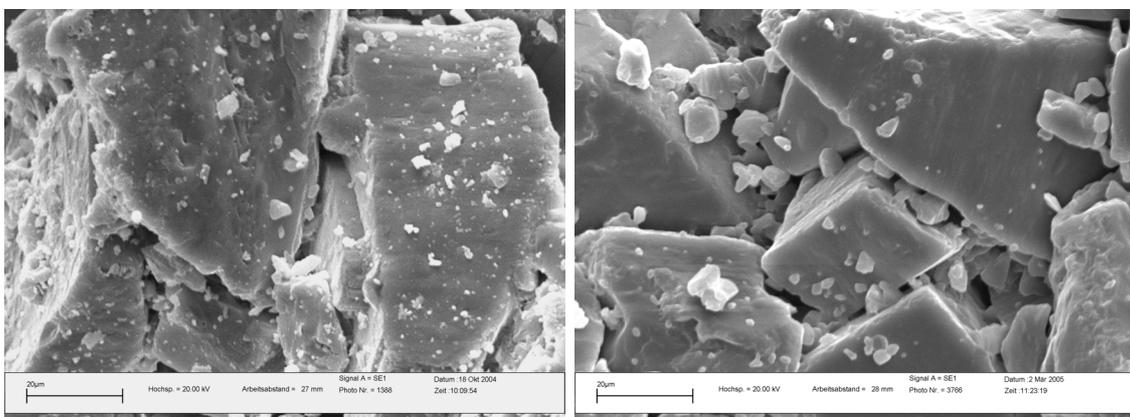


Abb. 71: REM-Aufnahmen der Laktose 1 unbehandelt (li.) und der für 1 Woche bei 98 % gelagerten Laktose 1 (re.); 1000-fache Vergrößerung

Aufgrund dieser Erkenntnis wird mit dieser Substanz als Träger versuchsweise eine Bestimmung des Feinanteils durchgeführt, um eine Idee des Einflusses der Glättung zu bekommen. Der Feinanteil der interaktiven Mischung mit unbehandeltem Träger ergibt in NGI-Untersuchungen mit dem Cyclohaler als Inhalator einen Mittelwert von $8,59 \pm 1,08$ %. Die gleichen Versuche mit gelagertem Träger ergeben einen Feinanteil von $22,64 \pm 1,56$ %. Der Feinanteil für die Mischung mit dem gelagerten Träger ist im Vergleich zum unbehandelten Träger etwa 2,5-mal so groß. Dies kann daran liegen, dass amorphe Anteile des Trägers rekristallisiert sind (s.a. D 1.3). Amorphe Anteile besitzen einen höheren Energieinhalt und bewirken dadurch wahrscheinlich eine stärkere Haftung des Arzneistoffs. Zusätzlich werden durch die Glättung der Oberfläche Furchen und Partikelkanten minimiert, in denen sich der Arzneistoff beim unbehandelten Träger z.T. befinden dürfte. Arzneistoffpartikel, die in diese Furchen eingelagert sind, haben eine größere Kontaktfläche zum Träger, und dadurch steigt auch die Adhäsion. Zusätzlich kann der Arzneistoff aus diesen Furchen schlechter redispergiert werden. Auf der glatten Oberfläche kann die dispergierende Luft besser angreifen.

4.6 Feinanteil nach Zugabe von mikronisiertem Trägermaterial

Eine weitere Art der Erhöhung des Arzneistofffeinanteils ist die Zugabe mikronisierten Trägermaterials. Die mikronisierte Trägersubstanz soll dazu dienen, die aktiven Stellen auf dem Träger abzusättigen und somit die Adhäsionskraft zwischen Arzneistoff und Träger zu reduzieren und den abgegebenen Feinanteil zu steigern. Hierbei wird eine Vormischung mit einem bestimmten Anteil, in diesem Fall 5 % des mikronisierten Trägermaterials, hergestellt und dann erst die Mischung mit dem Arzneistoff realisiert.

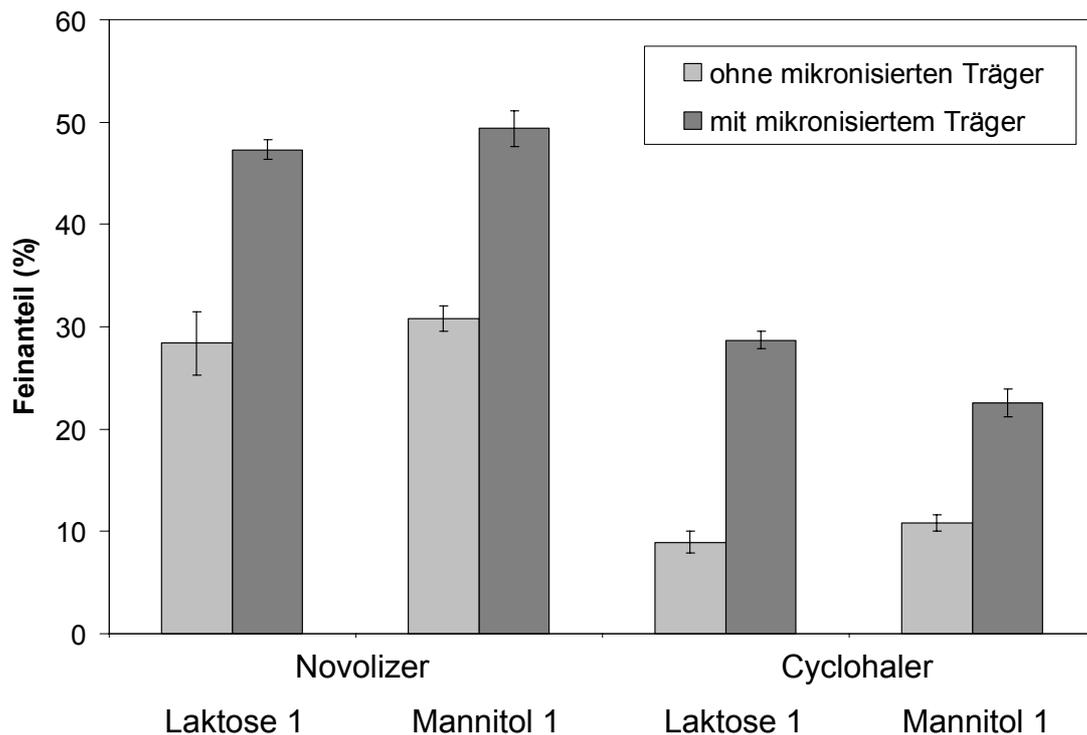


Abb. 72: Feinanteil der interaktiven Mischungen ohne und mit Zugabe 5 % des mikronisierten Trägers, Mittelwert, SD, n=3

Die Erhöhung des abgegebenen Feinanteils ist deutlich (Abb. 72). Sogar für den Novolizer, der eine sehr gute Dispergierwirkung zeigt, ist durch die Zugabe des mikronisierten Trägers der Feinanteil noch zu steigern. Betrachtet man die REM-Aufnahmen (Abb. 73), ist bei Laktose 1 zu erkennen, dass sich der Feinanteil des Trägers sowohl auf den Flächen, aber auch vor allem in den Spalten z.B. an Neuansätzen von weiteren Kristallauflagerungen anordnet. Bei Mannitol 1 ist vorstellbar, dass sich der Feinanteil u.a. in den Hohlraum der Hohlkugeln einlagert und dadurch verhindert, dass Arzneistoff in diese eindringt und für die weitere Dispergierung nicht mehr zur Verfügung steht.

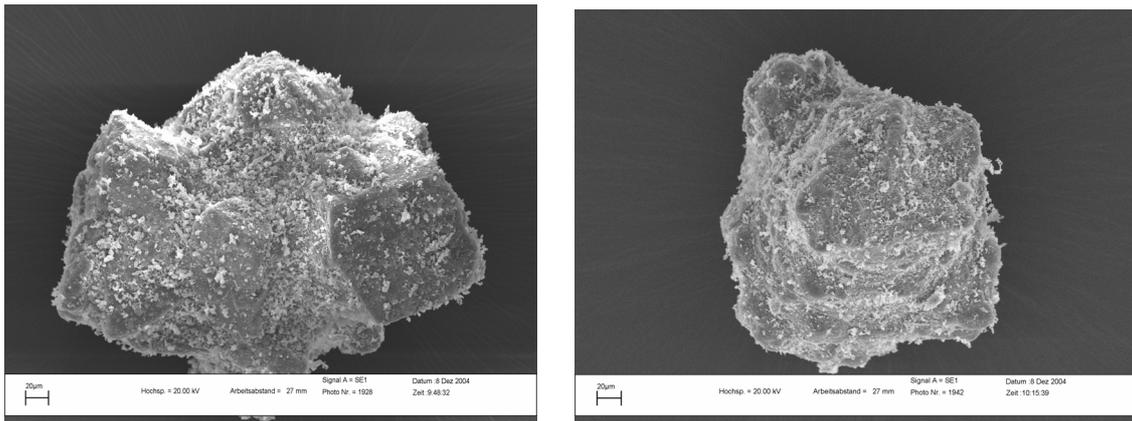


Abb. 73: REM-Aufnahmen der interaktiven Mischungen von Laktose 1 und Mannitol 1 mit 5 % mikronisiertem Träger und 1 % Salbutamolsulfat

Ein zusätzlicher Effekt kann auch sein, dass der Arzneistoff Agglomerate mit dem mikronisierten Träger bildet und somit das Ablösen des gesamten Agglomerats erleichtert ist [92].

4.7 Feinanteil in Abhängigkeit von der Luftfeuchte

An zwei Beispielen soll der Feinanteil in Abhängigkeit von der Luftfeuchte gezeigt werden. Ausgesucht werden die interaktiven Mischungen von Laktose 1 und Mannitol 1, um zu untersuchen, ob die Sensibilität der interaktiven Mischung gegenüber Luftfeuchte von der chemischen Identität des Trägers abhängt. Die Einlagerung der Mischungen findet bei ca. 10 % (über Kieselgel), bei 45 % und 75 % rF für drei Monate statt. Die Mischungen werden nach 1 Woche und nach drei Monaten vermessen. Es werden REM-Aufnahmen gemacht, um zu sehen, ob Festkörperbrücken durch teilweises Anlösen der Substanzen entstanden sind. Die Abbildungen lassen jedoch keinen Einfluss der Luftfeuchte auf das Aussehen der interaktiven Mischung erkennen. Ein anderes Bild ergibt sich bei der Betrachtung der Feinanteile.

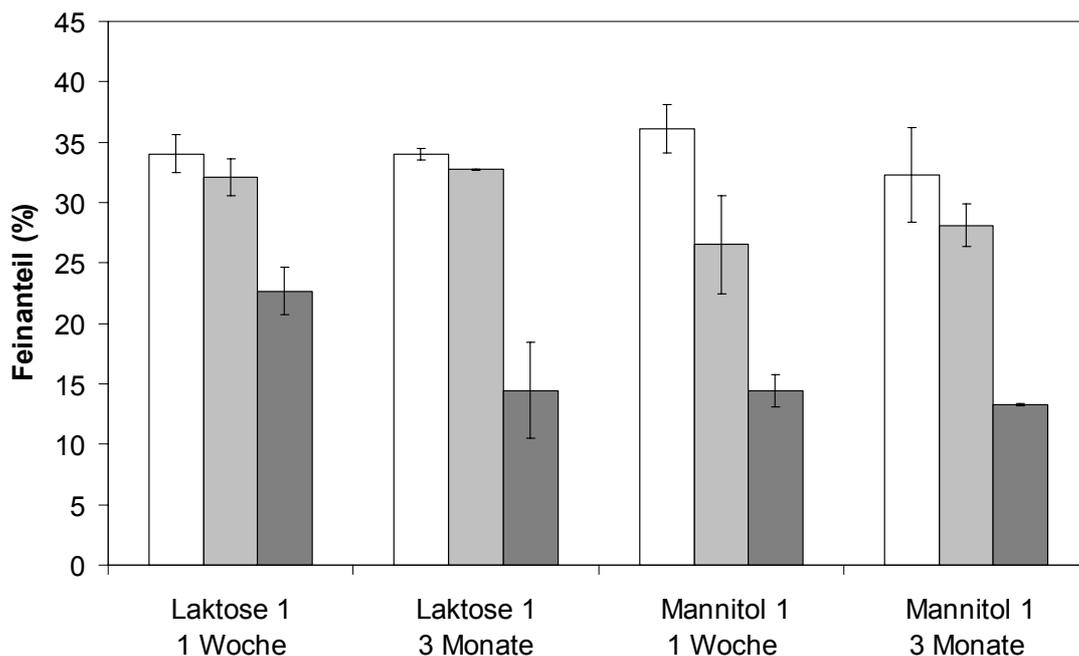


Abb. 74: Feinanteile der interaktiven Mischungen gelagert bei ca. 8 % rF (□), 45 % rF (▤), und 75 % rF (■), vermessen nach einer Woche und drei Monaten Lagerdauer, Mittelwert, SD, n=3

Es wird deutlich, dass der Feinanteil mit höheren Luftfeuchten sinkt (Abb. 74). Bei 75 % rF ist er signifikant kleiner im Vergleich zum Feinanteil nach Lagerung bei 10 und 45 % rF. Diese Feinanteile unterscheiden sich nur bei Laktose 1 nach 3 Monaten und bei Mannitol 1 nach 1 Woche signifikant voneinander.

4.8 Zusammenfassung und Bewertung

Bei diesen Untersuchungen werden die Feinanteile der interaktiven Mischungen mit Laktose und Mannitol als Trägermaterialien nach Aufgabe mit zwei verschiedenen Aufgabesystemen, Cyclohaler und Novolizer, bestimmt. Die Mischungen zeigen nur geringe Unterschiede im Feinanteil. Auffällig ist jedoch der Unterschied zwischen Laktose 1 und 2, den Produkten gleicher Herstellung, aber unterschiedlicher Partikelgröße, wobei die Qualität mit der kleineren Partikelgröße einen höheren Feinanteil aufweist. Dies entspricht Ergebnissen aus der Literatur [156]. Ausgeprägt ist der Unterschied in den Feinanteilen, erzeugt durch die zwei Applikationssysteme. Der Novolizer zeigt für alle Träger

eine deutlich stärkere Dispergierwirkung und damit höheren Feinanteil als der Cyclohaler.

Durch Lagerung bei hohen Luftfeuchten kommt es bei Laktose 1 zu einer Glättung der Oberfläche. Der Feinanteil der interaktiven Mischung aus dieser Substanz ist etwa 2,5-mal so hoch wie der des unbehandelten Trägers. Eine Erklärung dafür ist, dass mit glatter werdender Oberfläche die Furchen und somit auch die aktiven Stellen, in die sich der Arzneistoff einlagern kann, reduziert werden und das Ablösen erleichtert ist [39, 151]. Diese Tatsache wird auch bei der Entwicklung neuer Trägermaterialien bzw. modifizierter Laktose ausgenutzt. Durch unterschiedliche Kristallisationsbedingungen [86, 172] oder nachträgliche Oberflächenbehandlung [68, 69] wird ein Glätten der Oberfläche erreicht und damit der Feinanteil, der mit diesen Trägern hergestellten interaktiven Mischungen, gesteigert.

Eine andere Möglichkeit zur Erhöhung des Feinanteils, neben der Beseitigung der aktiven Stellen bzw. Furchen durch die Glättung der Oberfläche, ist die Zugabe dritter, meist mikronisierter Substanzen. Dies kann für interaktive Mischungen mit beiden Trägermaterialien gezeigt werden. Nach Zugabe von mikronisierter Laktose bzw. Mannitol kann der Feinanteil mit beiden Aufgabegeräten signifikant gesteigert werden. Aus der Zugabe der mikronisierten Substanz vor dem Mischvorgang mit dem Arzneistoff resultiert eine Absättigung von Stellen hoher Aktivität und damit hoher Haftung. Der anschließend zugegebene Arzneistoff lagert sich nur noch an energieärmere Stellen an. Die Adhäsionskraft zwischen dem Arzneistoff und dem Träger sinkt, der Arzneistoff kann leichter abgelöst werden, und dadurch steigt der Feinanteil. Dies entspricht Ergebnissen aus der Literatur mit anderen Trägermaterialien und unterschiedlichen Anteilen an mikronisiertem Träger oder weiteren Substanzen [158, 173, 174]. Ebenfalls konnte in früheren Arbeiten gezeigt werden, dass eine bestimmte Menge Feinanteil des Trägers, die nach der Herstellung erfahrungsgemäß auf den Trägern verbleibt, wichtig für die Performance der interaktiven Mischung ist [109]. Wie in der Literatur beschrieben, ist auch in den vorliegenden Untersuchungen die Zugabe eines Feinanteils der Glättung der Oberfläche überlegen, bringt jedoch das Problem

mit sich, dass der Feinanteil des mikronisierten Trägers, hier vor allem bei Laktose, meist hohe amorphe Anteile aufweist (Vergleich Ergebnisse der Wasserdampfsorptionsuntersuchungen) und somit Veränderungen während der Lagerung unterliegt [175].

Die Lagerung der interaktiven Mischungen bei höheren Luftfeuchten führt zur Reduktion des Feinanteils. Bei 45 % rF ist der Unterschied zu trocken gelagerter Substanz noch gering, 75 % rF führen zu einer starken Abnahme des lungengängigen Anteils. Durch die Ausbildung von Adsorptionsschichten und evtl. Kapillarkräften, jeweils zwischen dem Arzneistoff und den Trägermaterialien, erhöht sich die Haftung des Arzneistoffs auf dem Träger und somit ist der Feinanteil vermindert. Dies ist bei höheren Luftfeuchten stärker ausgeprägt.

4.9 Vergleich mit anderen Messmethoden

Für ein besseres Verständnis des Verhaltens der interaktiven Mischungen und um eine effektive Entwicklung neuer modifizierter Trägerpartikel durchzuführen, ist es wichtig, Kenntnisse über die interpartikulären Wechselwirkungen zu haben. Beim Vergleich der etablierten Impaktormessungen mit den drei Methoden, die zur direkten bzw. indirekten Bestimmung der Wechselwirkungen (Zugspannungsmessungen, Rasterkraftmikroskopie, inverse Gaschromatographie) herangezogen werden, entsteht folgendes Bild.

Bei der Betrachtung des **Einflusses der chemischen Identität** der Trägermaterialien auf die Bestimmung des Feinanteils (FPF) der interaktiven Mischungen ergibt sich kein Unterschied zwischen den interaktiven Mischungen mit Laktose und Mannitol. Mannitol erweist sich also bei diesen Versuchen als gut geeignetes Trägermaterial. Auch bei den Zugspannungsmessungen mit dem elektronischen Tensiometer lassen sich die Kräfte von Salbutamolsulfat gegen Mannitol und Laktose nicht differenzieren. Bei beiden Bestimmungen gehen allerdings neben der chemischen Identität auch noch andere Faktoren in die Messungen mit ein. Nur mit der Rasterkraftmikroskopie ist es möglich, durch

die Herstellung glatter Oberflächen allein diesen Parameter zu betrachten. Hier lässt sich ebenfalls bei den Messungen von Salbutamolsulfat gegen die Trägerkristallisate kein Trend zu höheren Adhäsionskräften für das eine oder andere Trägermaterial erkennen. Die Bewertung des Einflusses der chemischen Identität des Arzneistoffs, also der Vergleich zwischen der Adhäsion von Salbutamolsulfat und Salbutamol auf den Trägern, ist wegen der mangelnden Vergleichbarkeit von Messungen mit unterschiedlichen Cantilevern aufgrund der Variation der Kontaktfläche, mit diesen Versuchen nicht möglich. In Veröffentlichungen konnte allerdings gezeigt werden, dass unterschiedliche Salze des Salbutamols unterschiedliche Adhäsionskräfte zu Laktose aufweisen und diese Unterschiede konnten auch mit dem Feinanteil der interaktiven Mischung korreliert werden [157].

Zum **Einfluss der Oberflächenrauigkeit** wird bei den Impaktormessungen ein Versuch mit Partikeln von Laktose 1 mit glatter und rauer Oberfläche durchgeführt. Aus der interaktiven Mischung mit den glatten Trägerpartikeln resultiert ein höherer Feinanteil. Die AFM-Messungen haben aber eine höhere Adhäsionskraft auf den glatten Kristallisaten der Substanzen als auf den rauen Presslingen gemessen. Danach sollte man annehmen, dass die Adhäsionskraft gegen die glatteren Partikel ansteigt und somit sich die Partikel während des Dispergiervorgangs schlechter wieder ablösen. Es ist jedoch das Gegenteil der Fall. Dies stimmt mit Ergebnissen aus der Literatur überein [69]. Eine Erklärung dafür ist, dass mit glatter werdender Oberfläche auch die Furchen und somit auch die aktiven Stellen, in die sich der Arzneistoff einlagern kann, reduziert werden und somit auch das Ablösen erleichtert ist [39]. Mittels AFM kann diese Einlagerung des Arzneistoffs in die Furchen kaum nachvollzogen werden, da hier die Kontaktfläche durch den Messaufbau diktiert wird und nicht wie bei der Herstellung der Mischung sich der Arzneistoff freiwillig und damit bevorzugt in die Furchen [152] erfolgt. Zusätzlich kommt es auf die Art der Oberflächenrauigkeiten, d.h. deren Größe und Verteilung an.

Eine andere Manipulation der Träger ist die Zugabe mikronisierter Trägersubstanz. Hierdurch wird die Oberfläche rauer. Als Grund für den

steigenden Feinanteil wird jedoch nicht die steigende Oberflächenrauigkeit, sondern eine Absättigung der aktiven Stellen angenommen, da die Oberflächenrauigkeiten, hervorgerufen durch den mikronisierten Träger, in der gleichen Größenordnung vorliegen.

Die inverse Gaschromatographie ist in der Lage, die Träger im unbehandelten Zustand zu charakterisieren. Es gehen also Faktoren die eben beschriebenen Faktoren chemische Identität und unterschiedliche Energien, z.B. bedingt durch Oberflächenrauigkeiten, ins Ergebnis ein. Mit dieser Methode lassen sich Unterschiede zwischen den zwei Materialien und auch Trägern gleicher chemischer Identität erkennen. Doch es ist schwierig, aus den gemessenen Werten für die einzelnen Substanzen einen Parameter für die Interaktion zwischen Arzneistoff und Träger zu bestimmen. Unter anderem deshalb, da in die Bestimmung der Oberflächenenergie mittels inverser Gaschromatographie bei unendlicher Verdünnung des Gases überwiegend die Stellen höchster Oberflächenenergie in die Messung eingehen.

Eine neue Methode mit Verwendung ansteigender Eluentenkonzentrationen zur Bestimmung der Energieverteilungen bzw. Oberflächenheterogenität scheint viel versprechende Ansätze für den Vergleich der Eignung unterschiedlicher Chargen zu bieten [95].

Der **Einfluss der relativen Feuchte** wird mit mehreren Messmethoden untersucht. Bei den Impaktormessungen zeigt sich, dass für beide verwendeten Träger mit einer Erhöhung der Luftfeuchte von 10 über 45 % auf 75 % eine deutliche Abnahme des Feinanteils einhergeht. Die Messungen der Zugspannungen haben ebenfalls einen Trend hin zu höheren Kräften beim Vergleich der Kräfte bei 30 und 75 % rF ergeben. Auch bei den Adhäsionskraftmessungen mittels Rasterkraftmikroskop kann für Laktose und Mannitol mit steigender Luftfeuchte eine Erhöhung der Adhäsionskraft beobachtet werden. Die Differenz zwischen den gemessenen Adhäsionskräften bei 10 und 45 % rF ist in drei der vier gemessenen Fälle kleiner als zwischen 45 und 75 %. Mit höher werdender Luftfeuchte wird ein Ansteigen der

Adhäsionskraft durch die Ausbildung von Kapillarkräften erwartet. Ein Unterschied im Verhalten der beiden Trägermaterialien ist mit diesen Messungen nicht festzustellen.

Als Qualitätsparameter für die interaktiven Mischungen wird die Bestimmung des Feinanteils herangezogen. In einer großen Anzahl von Publikationen zu diesem Thema werden die verschiedenen Einflussfaktoren auf den Feinanteil der interaktiven Mischung getestet. Es wird beschrieben, dass dieser Feinanteil von diversen Faktoren wie Partikelgröße, -form und -oberfläche [z.B. 43, 57, 72, 87, 118, 119, 125, 156] abhängt und durch Veränderung der Trägeroberfläche oder Zugabe einer dritten Komponente zur Mischung erhöht werden kann. Daneben sind in der Literatur noch weitere Einflussgrößen wie die Arzneistoffbeladung der Träger oder Mischzeit beschrieben [29]. Zusätzlich spielen das Applikationsgerät und der Luftstrom eine Rolle. Der Feinanteil hängt also von vielfältigen Parametern ab [26]. Die verwendeten Methoden zur Messung der Adhäsion können nur eingeschränkte Informationen über die Wechselwirkung geben. Bei beiden Methoden zur direkten Bestimmung der Wechselwirkungen, also sowohl bei den Zugspannungsmessungen an fixierten Pulverschichten als auch bei den rasterkraftmikroskopischen Messungen, sind die Kontaktflächen durch den Messaufbau diktiert. Die Kontakte zwischen dem Arzneistoff und dem Träger können sich also nicht so aufbauen, wie es beim Mischprozess der Fall wäre. Bei den Zugspannungsmessungen liegen die Kontaktstellen immer nur an den obersten Stellen der unteren Pulverschicht. Einflussgrößen wie Oberflächenrauigkeit oder unterschiedliche Energieverteilungen bleiben unberücksichtigt. Während bei den Zugspannungsmessungen mehrere Partikelkontakte gleichzeitig gemessen werden, liegt der Messung einer Kraft-Distanz-Kurve mit dem AFM nur ein Partikelkontakt zugrunde. Selbst durch eine hohe Anzahl von Messungen wird nur ein kleiner Ausschnitt, der für die Wechselwirkung zur Verfügung stehenden Fläche, untersucht. Die Werte sind durch die Kontaktfläche beeinflusst, die einerseits von der Form des Partikels am Cantilever, andererseits von Oberflächenrauigkeiten und unterschiedlichen Energieverteilungen auf der

Messfläche abhängt. Nur bei ideal glatten Oberflächen kann daraus auf größere Flächen und für idealisierte Träger auch teilweise auf ein späteres Verhalten geschlossen werden. Bei realen Systemen wird es nur unter sehr hohem Zeitaufwand möglich sein, repräsentative Aussagen für das gesamte Partikelkollektiv zu erhalten.

Auch bei der inversen Gaschromatographie werden Informationen über definierte Stellen, in diesem Fall die Stellen höchster Energie, gewonnen. Es findet eine Charakterisierung der einzelnen Substanzen statt. Inwieweit aus den Werten, resultierend aus der Wechselwirkung zwischen Gas und Feststoff, auf die Wechselwirkung zwischen zwei Feststoffen geschlossen werden kann, ist fraglich.

Für einzelne Einflussfaktoren wie die relative Feuchte stimmen die Ergebnisse der Adhäsionskraftmessungen mit den Impaktormessungen überein. Aufgrund der Vielfalt der beschriebenen Einflussparameter auf die Performance der interaktiven Mischung und den beschriebenen Limitationen, denen die vorgestellten Methoden unterliegen, wird es jedoch nicht möglich sein, allein aus Ergebnissen der Adhäsionskraftmessungen auf den Feinanteil einer interaktiven Mischung zu schließen.

E EXPERIMENTELLER TEIL

1. Materialien

1.1 Trägermaterialien

1.1.1 α -Laktose-Monohydrat

Als Beispiele für α -Laktose-Monohydrat kommen die Handelspräparate InhaLac 70 (Laktose 1) und InhaLac 230 (Laktose 2), beide Meggle GmbH, D-Wasserburg, mit unterschiedlicher Partikelgrößenverteilung sowie Lactohale LH 100 (Laktose 3), Borculo Domo, NL-Zwolle, zum Einsatz. Die beiden InhaLac Qualitäten stammen aus dem gleichen Kristallisationsprozess. Nach der Kristallisation wird die gewünschte Partikelgröße abgeseibt, wobei das InhaLac 70 im Vergleich zum InhaLac 230 das Produkt mit den größeren Partikeln ist. Auch das Lactohale LH 100 ist ein kristallisiertes Produkt mit einer Partikelgröße, die zwischen InhaLac 70 und 230 liegt. Der Hersteller wirbt damit, dass es sich überwiegend um Monokristalle handelt, die eine sehr gleichmäßige Kristallform ohne Kavitäten aufweisen. Wie aus den Namen ersichtlich, sind alle 3 Qualitäten für die Inhalation vorgesehen.

1.1.2 Mannitol

Mannitol wird in zwei verschiedenen Qualitäten eingesetzt. Das sprühgetrocknete Produkt Pearlitol 200 SD (Roquette, F-Lestrem) (Mannitol 1), das auch die typische aus dem Herstellungsprozess resultierende Hohlkugelform aufweist, und Pearlitol 160 C (Roquette, F-Lestrem) (Mannitol 2), ein kristallisiertes Produkt. Der Herstellungsprozess geht aus den Namen hervor, denn SD steht für „spray dried“ und C für „crystalline“.

1.2 Arzneistoffe

Als ein Beispielarzneistoff dient Salbutamolsulfat (Stada, D-Bad Vilbel). Der Median der Partikelgrößenverteilung der Ausgangssubstanz beträgt $18,05 \mu\text{m}$ ($x_{10}=3,48 \mu\text{m}$; $x_{90}=70,92 \mu\text{m}$). Für die weitere Verarbeitung wird der Arzneistoff mit der Luftstrahlmühle (s. D 2.1) mikronisiert und liegt dann in einer mittleren Partikelgröße von $x_{50}=2,05 \mu\text{m}$ ($x_{10}=0,67 \mu\text{m}$; $x_{90}=5,68 \mu\text{m}$) vor (bestimmt mittels Laserbeugung s. D 3.1). Daneben kommt seine freie Base zum Einsatz. Salbutamol (Cipla, IND-Bombay) wird mikronisiert bezogen ($x_{10}=0,70 \mu\text{m}$; $x_{50}=1,41 \mu\text{m}$; $x_{90}=2,56 \mu\text{m}$).

1.3 Vorbehandlung der Materialien

1.3.1 Luftstrahlmahlung

Das Vermahlen des Salbutamolsulfats und eines Teils der Trägermaterialien erfolgt mit der Luftstrahlmühle 50 AS (Hosokawa Alpine, D-Augsburg). Die Förderrate der Substanzen zur Mahlkammer wird auf ca. 1 g/min eingestellt. Der Injektordruck beträgt 4 bar , als Mahldruck werden 2 bar gewählt, damit ein Unterdruck in der Kammer herrscht. Vor Entleeren des Probensackes wird dieser mindestens 12 h stehengelassen, damit elektrostatische Aufladungen abgeleitet werden können und somit das Abfüllen einfacher ist.

2. Charakterisierung der Materialien

2.1 Laserbeugung

Die Partikelgrößenbestimmung findet mit dem Laserbeugungsgerät vom Typ Helos H1402/KF-Magic (Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld) statt. Dazu wird das Pulver auf die Rinne der Vibri-Fördereinheit (ebenfalls Sympatec GmbH) aufgebracht und von dort in den Pulvertrichter der Trockendispergiereinheit Rodos (s.o.) transportiert. Diese ermöglicht die Trockendispergierung der Substanz über Druckluft. Der Druck ist auf 2,0 bar mit einem Unterdruck von ca. 60 mbar eingestellt. Der Messbereich beträgt 0,25/0,45 bis 87,5 μm bzw. 0,5/4,5 bis 875 μm , je nach erwarteter Größe des Materials. Die Ergebnisse in Form einer Volumenverteilung werden mit der Gerätesoftware Windox 4.0 ausgewertet. Zur Charakterisierung der durchschnittlichen Partikelgröße eines Pulvers findet im Rahmen dieser Arbeit der x_{50} -Wert (Median) Verwendung, der die Partikelgröße bei 50 % der Verteilungssumme darstellt. Um eine Aussage über die Breite der Partikelgrößenverteilung machen zu können, werden zusätzlich die 10 %- und 90 %-Quantile (x_{10} bzw. x_{90}) angegeben, die entsprechend die Partikelgrößen bei 10 bzw. 90 % der Verteilungssumme ausdrücken.

2.2 Rasterelektronenmikroskopie

Zur Charakterisierung von Partikelform und -oberfläche wird die Rasterelektronenmikroskopie eingesetzt. Die Aufnahmen werden mit dem Rasterelektronenmikroskop LEO VP 1430 (Carl Zeiss NTS GmbH, D-Oberkochen) erstellt. Die erzielbare Vergrößerung ist abhängig von der Höhe der angelegten Spannung, die 20 kV beträgt. Die Aufnahmen werden bei 80-, 250-, 600-, 1000-facher Vergrößerung durchgeführt. Die Vorbereitung der Proben erfolgt auf einer beidseitig klebenden, elektrisch leitenden Folie, fixiert auf einem Aluminium-Probenteller. Das so angefertigte Präparat wird in einem

Agar Sputter Coater B7340 (Agar Scientific Ltd., UK-Essex) unter Argonspülung für 140 Sekunden mit Gold beschichtet. Der angelegte Strom für die Kathodenzerstäubung des Goldes beträgt ca. 35 mA, der Arbeitsabstand zur Kathode beträgt 25-30 mm.

2.3 Gasadsorption

Zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche kommt das Gasadsorptionsgerät TriStar 3000 (Micromeritics GmbH, D-Mönchengladbach) zum Einsatz. Die Proben werden in Probengefäße eingewogen und das Gewicht genau bestimmt. Die Probenvorbereitung im VacPrep 061 (ebenfalls Micromeritics GmbH) dient dem Entfernen des Wassers und anderer adsorbierter Stoffe von der Oberfläche. Sie erfolgt für α -Laktose-Monohydrat 24 h bei 50 °C unter Stickstoffbegasung im Durchflussverfahren, für Mannitol 24 h bei 40 °C unter Vakuum. Die unterschiedlichen Vorbereitungen liegen in den unterschiedlichen Empfindlichkeiten der Substanzen begründet. Anschließend werden die Proben in das Gerät eingebracht, evakuiert und mit flüssigem Stickstoff stark abgekühlt. Hierbei ist es wichtig, dass der Meniskus des Stickstoffbades nicht stark absinkt. Die Bestimmung des Totvolumens erfolgt mit Helium. Der Sättigungsdampfdruck (p_0) wird ständig in einem gesonderten Gefäß gemessen. Anschließend werden über eine Dosierkammer zehn Relativdrücke (p/p_0) im Bereich von 0,05 bis 0,30 im Probenraum eingestellt und die adsorbierte Stickstoffmenge nach Gleichgewichtseinstellung bestimmt. Nach abgeschlossenem Messvorgang werden die Proben erneut gewogen. Der Mittelwert der Masse der Probe vor und nach der Messung dient für die weitere Kalkulation. Die Berechnung der spezifischen Oberfläche erfolgt nach der Gleichung von Brunauer, Emmet und Teller (BET).

2.4 Wasserdampfsorption

Die Untersuchungen zur Wasserdampfsorption der Trägersubstanzen erfolgt mit Hilfe der SPS-11 (Projekt Messtechnik, D-Ulm). Die Sorptions- und Desorptionsisothermen werden mittels der dazugehörigen Gerätesoftware

Release 2.2.8 (Projekt Messtechnik) aufgenommen. Die relative Feuchte wird stufenweise zwischen 0 und 80 % in 10 %-Schritten, weiter bis 98 % rF in 2 %-Schritten erhöht. Die Desorption erfolgt bei den gleichen relativen Feuchten, allerdings in umgekehrter Reihenfolge. Der beschriebene Messzyklus wird zweimal durchlaufen. Die Probeneinwaage beträgt ca. 2 g. Vor Beginn der Messung werden die Proben mindestens 48 h bei 0 % rF im Gerät vorkonditioniert und dadurch getrocknet. Nach dem Start der Messung findet die Wägung der Proben alle 5 min statt. Sobald die Massenabweichung aller 11 Proben kleiner 0,01 % über 60 min ist, wird zur nächsten Stufe gewechselt. Dies erfolgt jedoch spätestens nach 120 h.

2.5 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Die thermoanalytische Charakterisierung der Substanzen erfolgt mit der DSC 821e (Mettler Toledo GmbH, D-Gießen). Als Referenz dient ein leerer Aluminiumtiegel. Die Kalibrierung der Temperatur und des Wärmeflusses erfolgt routinemäßig mit Indium. Für die Untersuchungen kommen verschließbare 40 µl Standardaluminiumtiegel mit gelochtem Deckel zum Einsatz. Die Messzelle wird während der Messung mit Stickstoff mit einer Durchflussrate von 50 ml/min gespült. Die Probenmenge beträgt ca. 3 mg. Die Aufzeichnung der Thermogramme findet im Temperaturintervall von 0 - 300 °C mit einer Aufheizrate von 10 °C/min statt. Die Messungen werden jeweils dreimal wiederholt. Zur Auswertung der Ergebnisse wird die Gerätesoftware STARe-Software Version 6.01 (Mettler Toledo GmbH) verwendet.

Die **Einlagerungsversuche** zur Charakterisierung der Veränderung in Abhängigkeit von der Lagerungsfeuchte finden im Gerät zur Bestimmung der Wasserdampfsorption (SPS11, Projekt-Messtechnik) statt. Die Proben werden jeweils eine Woche bei unterschiedlichen Luftfeuchten (0, 20, 40, 50, 60, 80, 98 % rF) eingelagert und vor der weiteren Untersuchung mindestens 48 h über Kieselgel aufbewahrt.

2.6 Bestimmung des Fließverhaltens

Für alle Messungen zur Bestimmung der Fließeigenschaften werden die Proben vor der Messung mindestens 48 h bei 40 % rF konditioniert. Dies erfolgt in einem Hygrostatenbad mit gesättigter Natriumiodid-Lösung (p.a.). Für die Ringscherzellmessungen findet zusätzlich eine Konditionierung über Kieselgel und bei 75 % rF (gesättigte Natriumchlorid-Lösung) statt [104]. Die Substanzen werden in Petrischalen in die Hygrostaten eingebracht, um eine große Oberfläche und kurze Diffusionswege zu garantieren.

2.6.1 Fließwinkel

Die Bestimmung des Fließ- bzw. Schüttwinkels erfolgt nach der DIN ISO 4324. Es gilt: „Als Schüttwinkel wird derjenige Winkel am Fuß des Kegels angegeben, der durch Auslaufen einer Probe unter den festgelegten Bedingungen erhalten wird“ [31]. Unter den festgelegten Bedingungen versteht man, dass das Pulver aus einem speziellen Trichter aus vorgegebener Höhe auf eine vollständig flache, runde Platte mit einem Durchmesser von 10 cm ausfließt. Der Trichterausfluss befindet sich über der Mitte der Platte. Von dem erhaltenen Kegel wird die Höhe (h) bestimmt. Aus dem Quotienten aus dieser und dem Radius der Platte (r) kann man über den inversen Tangens den Fließwinkel φ nach der Formel $\tan \varphi = h/r$ berechnen.

2.6.2 Aeroflow

Für die Messungen mit dem Aeroflow (API, USA-Amherst) werden 50 ml Pulver in die Trommel eingefüllt, und bei drei Umdrehungsgeschwindigkeiten mit einer Dauer pro Umdrehung von 100, 145 und 200 s entsprechend (36, 25 und 18 Umdrehungen pro Stunde) jeweils drei Messungen durchgeführt. Die Messdauer beträgt 1200 s. Das Gerät misst die Zeitspanne bis zur nächsten Lawinenbildung. Die Auswertung erfolgt anhand von zwei Parametern; der mittleren Zeit bis zur Lawinenbildung und dem „Scatter“, der dem mittleren Abstand vom Zentrum zum äußersten Messpunkt entspricht.

2.6.3 Ringscherzelle

Die dritte Methode zur Bestimmung der Fließfähigkeit der Träger ist die Messung mit der Ringscherzelle (Dr. Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik, D-Wolfenbüttel). Für die Messungen findet die Zelle Typ MV10, v1.1 mit einem Innenvolumen von 267,04 cm³, mit Waffelboden und Mitnehmern am Deckel Verwendung. Das Pulver wird möglichst unverdichtet in die Ringscherzelle eingefüllt, gewogen und die Messung gestartet. Die Normallast beim Anscheren beträgt 500 Pa. Abscheren findet bei Spannungen von 50, 167, 283 und 400 Pa statt. Die gemessenen Abscherspannungen dienen der Bestimmung des Fließortes, der mittels Geradenabschnitten zwischen den Messpunkten ermittelt wird. Die Auswertung erfolgt mit der Software RST-Control 95, Version 1.0 (ebenfalls Dr. Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik).

3. Zugspannungsmessungen

3.1 Aufbau und Messprinzip

Für die Messung der Zugspannung und die Adhäsionskraftmessungen wird das Tensiometer K 100 (Krüss GmbH, D-Hamburg) verwendet.

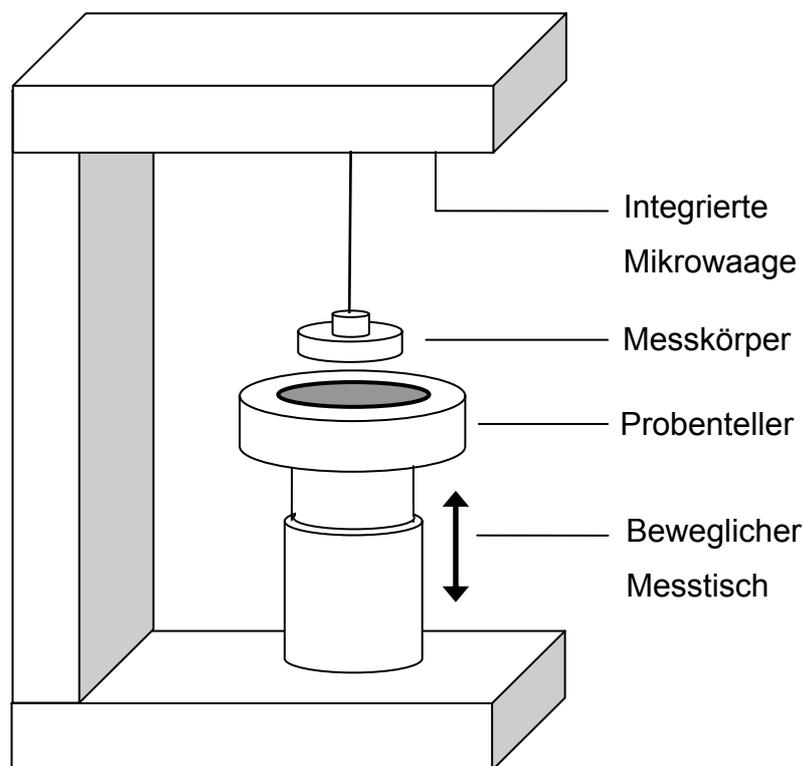


Abb. 75: Skizze des Messaufbaus bei den Zugspannungs- bzw. Adhäsionskraftmessungen

Der Messvorgang ist vergleichbar mit einer Messung der Oberflächenspannung von Flüssigkeiten mit der Ringabrissmethode. Für die Kohäsionsmessungen befindet sich unten ein loses Pulverbett und am Probenkörper doppelseitiges Klebeband. Bei den Adhäsionskraftmessungen werden zwei auf Klebeband fixierte Pulverflächen gegeneinander gemessen.

Das Pulverbett bzw. die untere Pulverfläche mit einer Geschwindigkeit von 6 mm/min dem Messkörper angenähert. Bei Berührung kommt es zunächst zur Entlastung der Waage. Sobald die Entlastung 0,10 bzw. 0,05 g überschreitet (Detektionspunkt), bewegt sich der Probenstisch um 2 mm nach oben, um einen vollständigen Kontakt zwischen beiden Flächen zu gewährleisten. Nach einer Verweilzeit von 30 s wird der Probenstisch mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/min bis 1 mm oberhalb des Detektionspunkts heruntergefahren. Ab da startet die Messung. Die Messgeschwindigkeit beträgt, wenn nicht anders angegeben, 0,5 mm/min. Die Messdauer ist auf max. 300 s festgelegt. Die Masse des Messkörpers wird während der Messung kontinuierlich ausgelesen. Die Gewichtskraft (in mN) wird gegen die Zeit (in s) aufgetragen (s. Abb. 76).

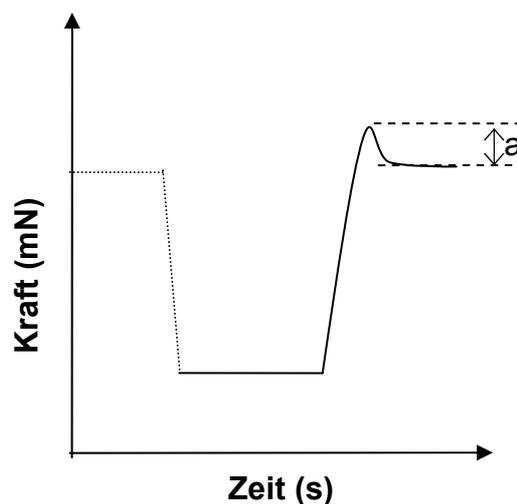


Abb. 76: Messverlauf der Haftkraftmessungen mit dem Tensiometer

Der Wert der Kohäsions- bzw. Adhäsionskraft berechnet sich aus der Differenz des Maximums und dem Endwert der Kurve (Strecke a). Die Versuche werden zwischen 3- und 20-mal wiederholt (s. Angaben bei den Messreihen). Für jede Messung findet bei den Kohäsionsmessungen ein neues Pulverbett Verwendung. Bei den Adhäsionskraftmessungen wird durch Verschieben der unteren Pulverschicht auf dem Messtisch für jede Messung eine neue Kontaktfläche verwendet. Der beschriebene Messvorgang wird mittels der

eigens für die Pulvermessungen entwickelten Software erfasst und ausgewertet.

3.2 Messkörper

Die Messkörper für die Zugspannungsmessungen bestehen aus Aluminium. Der ungefurchte Messkörper hat einen Durchmesser von 40 mm und wiegt 15,67 g (Abb. 77). Der gefurchte Messkörper hat einen Durchmesser von 45 mm und wiegt 18,12 g. Durch die Furchen auf der Messfläche wird die gleiche Fläche erreicht wie beim ungefurchten Messkörper. Beide Messkörper liegen auf einer Stahlkugel (Durchmesser 10 mm) auf, die sie über einen Metallstab mit der Waage verbindet. Durch freie Aufhängung des Messkörpers kann ein nicht planares Aufeinandertreffen der Messflächen ausgeglichen werden.

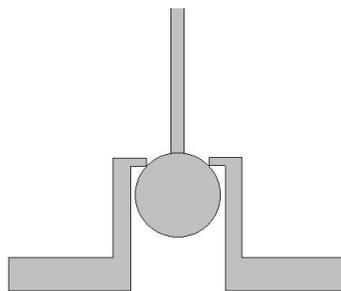


Abb. 77: Querschnitt des Messkörpers

3.3 Vorbereitung der Pulverflächen

Für die **Messungen der Kohäsion** wird für die untere Pulverfläche das Pulver unverdichtet in eine Petrischale mit einem Durchmesser von 7 cm und einer Höhe von 3,8 cm eingefüllt. Am Messkörper, also der oberen Messfläche, wird ein schwarzes doppelseitiges Klebeband (Plano GmbH, D-Wetzlar) aufgeklebt.

Die **Messungen der Adhäsion** erfordern zwei fixierte Pulverschichten. Für die untere Pulverschicht wird ein Teppichklebeband (Beiersdorf AG, D-Hamburg) auf eine Metallplatte aufgeklebt, das Pulver in einer etwa 0,3 cm dicken Schicht aufgebracht und mit einem Gewicht von 500 g für 30 s fest gedrückt. Überschüssiges Pulver entfernt man mit Hilfe von Druckluft (5 bar), so dass

keine losen Pulverpartikel mehr vorhanden sind. Diese Pulverschicht wird erneut mit 500 g Masse belastet und überschüssiges Pulver abgeblasen. Die Platte wird auf den Probentisch des Tensiometers gelegt. Für die obere Pulverfläche, also die Pulverfläche am Messkörper, kommt zuerst das Teppichklebeband zum Einsatz und anschließend das schwarze doppelseitige Klebeband. Die Klebefläche wird in einen Pulverhaufen eingetaucht und angedrückt; anschließend überschüssiges Pulver abgepinselt. Nach mehrfacher Wiederholung des Vorgangs wird überschüssiges Pulver mit Druckluft (5 bar) abgeblasen.

Bei den Kohäsionsmessungen bildet sich die Pulverfläche am Messkörper erst während der Messung. Sie ist meist nicht vollständig. Die Auswertung des Belegungsgrades erfolgt mittels Kontrastanalyse mit einem Stereomikroskop Leica MZ 7₅ (Leica, D-Bensberg). Von der Pulverfläche werden sechs Bilder aufgenommen und der Anteil weiß (Pulver) gegen den Anteil schwarz (schwarzes Klebeband) mit Hilfe der Software Leica QWin ausgewertet. Aus dem Mittel der prozentualen Anteile, multipliziert mit der Gesamtfläche des Probenkörpers, errechnet sich die Kontaktfläche.

4. Rasterkraftmikroskopie

4.1 Aufbau

Die rasterkraftmikroskopischen Messungen werden mit dem Rasterkraftmikroskop (Atomic Force Microscope = AFM) Multimode Nanoscope (Digital Instruments, USA-Santa Barbara) durchgeführt, das mit einem Nanoscope III a Controller (ebenfalls Digital Instruments) gesteuert und mit der Software Version 5.12r5 (s.o.) bedient wird. Das Mikroskop steht zum Schutz gegen äußere Vibrationseinflüsse auf einer aktiven Vibrationsisolation TS-150 (Table Stable Ltd., CH-Zwillikon). Oberhalb des Mikroskops ist eine CCD-Camera, verbunden mit einem Nikon Objektiv, angebracht. Dies ermöglicht die Beobachtung von Messstelle und Cantilever. Das Mikroskop steht auf einem x,y-Verstellisch, der eine Bewegung des Mikroskops unter der Kamera erlaubt. Das Rasterkraftmikroskop (AFM) besteht aus mehreren Komponenten. Auf der Basis befindet sich der Scanner. Es kommt ein AS 130 Scanner („J“-Scanner, Digital Instruments) zum Einsatz. Sein Scanbereich beträgt in x,y-Richtung 125 μm und in vertikaler Richtung 5 μm . Der Scanner wird in regelmäßigen Abständen mit Hilfe der Kalibriergitter des Herstellers kalibriert. Die Befestigung der Probe auf dem Scanner erfolgt über eine magnetische Fläche auf der Piezoröhre. Der Scanner kann über einen Schrittmotor nach oben und unten gefahren werden. Neben dieser Grobeinstellung kann eine Feineinstellung des Abstandes zwischen Probe und Cantilever auch über die spannungsabhängige Ausdehnung des Piezoelementes erfolgen. Auf dem Scanner liegt der Kopf des AFMs, in den der Cantileverhalter eingesetzt wird. Zusätzlich befinden sich darin Laser, Spiegel und Photodiodendetektor. Der Cantilever wird in seinen Halter eingesetzt und mit einer Blattfeder befestigt. Die Fläche, auf der der Cantilever aufliegt, ist um 11° gekippt. Das Rasterkraftmikroskop steht in einem klimatisierten Raum mit 22 °C und 40 % rF.

Für die Oberflächenanalysen bzw. Rauigkeitsbestimmungen finden V-förmige Siliziumnitrid-Cantilever (NP-S, Veeco, USA-Santa Barbara) Verwendung. Der für die Messungen zum Einsatz kommende V-förmige Federbalken hat eine nominelle Breite von $41\ \mu\text{m}$ und nominelle Länge von $96\ \mu\text{m}$. Die Federkonstante wird vom Hersteller mit $0,12\ \text{N/m}$ angegeben. Am Ende des Federbalkens befindet sich eine pyramidenförmige Spitze mit einem Radius von $30\ \text{nm}$. Um eine Reflexion des Laserstrahls zu gewährleisten, sind die Cantilever mit Gold beschichtet. Für die Kraftmessungen kommen die gleichen Cantilever, jedoch ohne die Spitze, zum Einsatz.

Die Messungen der Adhäsionskraft in Abhängigkeit von der Luftfeuchte finden mit Cantilevern höherer Federkonstanten statt. Hierbei handelt es sich um rechteckige Cantilever aus Siliziumdioxid. Sie sind $210\ \mu\text{m}$ lang und $52,5\ \mu\text{m}$ breit und haben eine nominelle Federkonstante von $0,68\ \text{N/m}$. Vor der Verwendung werden sie in einer Beschichtungsanlage (Baltec med 020, Baltec GmbH, D-Witten) mit einer $50\ \text{nm}$ dicken Goldschicht beschichtet. Für die Messungen wird statt des Cantileverhalters eine Flüssigkeitszelle verwendet. Eine Skizze ist in Abbildung 78 zu sehen.

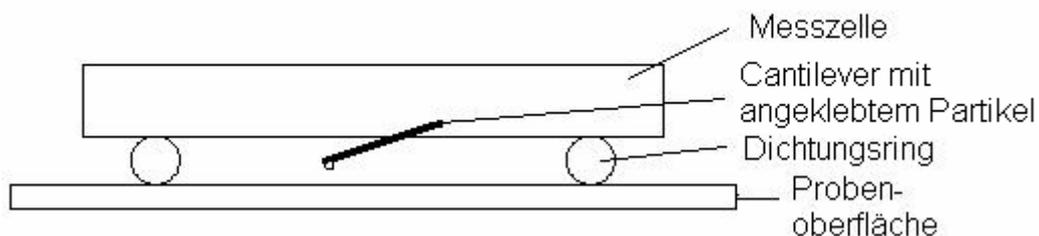


Abb. 78: Querschnitt Flüssigkeitszelle

Mit Hilfe eines Dichtungsringes der Flüssigkeitszelle wird der Messraum geschlossen. Anschließend wird Luft unterschiedlicher relativer Feuchte durch den Probenraum geführt und die Probe mindestens $15\ \text{min}$ bei der entsprechenden Luftfeuchte äquilibriert. Die Feuchte wird mit zwei Volumendurchflussreglern (Mass Flow Controller GFC, Aalborg, USA-Orangeburg) reguliert. Über den einen wird reiner Stickstoff in die Zelle gelassen, der andere transportiert gesättigten Wasserdampf. Durch unterschiedliche Kombination der

Durchflüsse kann jede beliebige Luftfeuchte eingestellt werden. Die relative Feuchte wird am Ausgang der Zelle registriert.

Bei zu starker elektrostatischer Aufladung der Proben wird die Ladung über das Minion Ionentischgebläse (Simco, USA-Hatfield) entladen. Es erzeugt einen Elektronenfluss, der die Ladung der Oberfläche abträgt.

4.2 Vorbereitung der Oberflächen

4.2.1 Herstellung der Auskristallisate

Die Auskristallisate werden durch Kristallisation nach Verdunsten des Wassers bei Raumtemperatur aus 10 %igen Lösungen der Substanzen auf einem Siliziumwaver hergestellt. Auf das Kristallisat wird ein Metallplättchen mit Zwei-Komponenten Epoxidharz-Kleber (UHU GmbH, D-Bühl) aufgebracht. Mit Hilfe des Plättchens entfernt man die auskristallisierte Substanz vom Siliziumwaver. Die ehemalige Kontaktfläche des Kristallisats mit dem Waver wird für die Messungen verwendet.

4.2.2 Herstellung der Presslinge

Die Herstellung der Presslinge erfolgt mit einer Hydraulischen Presse (Perkin-Elmer, D-Rodgau-Jügesheim). Die Probeneinwaage beträgt 0,5 g. Diese Probenmenge wird mit einer Presskraft von 10 kN auf 1,13 cm² und einer Haltezeit von 20 s verpresst.

4.2.3 Aufkleben der Partikel

Um die Trägerpartikel für die Messungen zu fixieren, werden sie mit Hilfe des Zwei-Komponenten Epoxidharz-Klebers auf ein Glasplättchen geklebt.

4.3 Ankleben der Partikel

Die Partikel werden mit Hilfe eines Mikromanipulators (3-D ölhdraulischer Manipulator MMO-203, Narishige Group, USA-New York) an die Spitze des Cantilevers geklebt. Hierzu wird ein Cantilever mit Hilfe von doppelseitigem Klebeband auf dem Halter des Mikromanipulators so befestigt, dass die Spitze des Cantilevers nach oben zeigt. Auf ein rundes Deckgläschen werden einige Partikel der Substanz gestreut. Alle Partikel, die zu groß sind und nicht über Adhäsionskräfte an dem Deckgläschen anhaften, werden abgeschüttelt. Auf eine Stelle des Deckglases, an der sich keine Partikel befinden, wird ein Tropfen Zwei-Komponenten Epoxidharz-Kleber aufgebracht. Dieses Gläschen wird in einen Teflonring eingespannt (s. Abb. 79), der auf das Objektiv des Mikroskops (Axiotech Vario, Carl-Zeiss AG, D-Oberkochen) aufgesteckt wird. Die Partikel werden in die Fokusebene gebracht. Durch das Mikroskop blickend, tippt man nun mit dem Cantilever, den man über den Mikromanipulator bewegen kann, zuerst in den Klebertropfen, anschließend wird ein Partikel der Substanz aufgenommen.

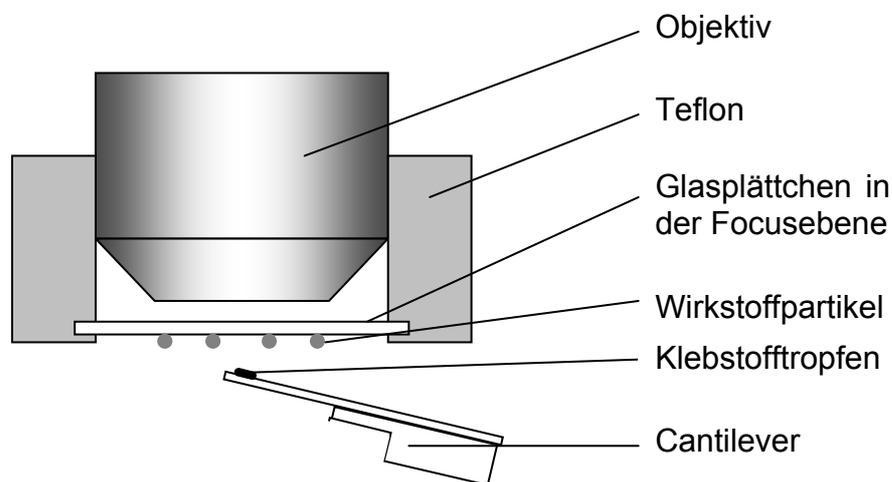


Abb. 79: Schematische Darstellung des Aufbaus beim Ankleben des Partikels

Es werden entweder Partikel des mikronisierten Arzneistoffes oder Borosilicat-Glaskugeln mit einem mittleren Durchmesser von 5 μm (Duke Scientific

Corporation, USA-Palo Alto) angeklebt. Das Ankleben der Glaskugeln erfolgt durch Aufstreuen der Glaskugeln auf einen Objektträger und gleiches Vorgehen wie oben, jedoch durch Eintauchen des Cantilevers in den Kleber sowie die Aufnahme der Kugel von oben.

Um zu kontrollieren, ob während der Messung ein Partikel am Cantilever geklebt hat und um eine Vorstellung über die Form und damit auch die Kontaktfläche der Partikel zu erhalten, werden nach den Messungen REM-Aufnahmen der Cantilever mit dem Feldemissions-Rasterelektronenmikroskop LEO 1530 Gemini (Carl Zeiss NTS GmbH, D-Oberkochen) erstellt.

4.4 Bestimmung der Federkonstanten

Die Bestimmung der Federkonstanten ist ein kritischer Prozess, da der Wert für die Federkonstante in alle Messergebnisse eingeht. Die verschiedenen in der Literatur und z. T. im Folgenden beschriebenen Verfahren sind mit einem Fehler von 10-20 % behaftet [12].

Man kann bei rechteckigen Cantilevern die Federkonstanten über ihre Geometrie nach Gleichung 38 berechnen.

$$k = \frac{Ewd^3}{4 \cdot l^3}$$

Gleichung 38

Die Länge (l) und die Breite (w) können exakt mikroskopisch ermittelt werden. Das Elastizitätsmodul (E) und die Dicke (d) lassen sich allerdings nur mit einem Fehler von 10-15 % bestimmen.

In dieser Arbeit finden zwei Verfahren zur Bestimmung der Federkonstanten Verwendung. Für Cantilever ohne Partikel wird die Federkonstante über ihr thermisches Rauschen bestimmt [22, 67]. Hierbei nutzt man aus, dass es sich bei Cantilevern um harmonische Oszillatoren handelt, die bei genügend großem Abstand zu anderen Oberflächen allein durch thermische Schwankungen in Schwingungen versetzt werden. Aus dem mittleren Auslenungsquadrat der Schwingung kann nach dem Äquipartitionsprinzip die Federkonstante berechnet

werden. Die mittlere Auslenkung wird mit dem Molecular Force Probe (Asylum Research, USA-Santa Barbara) bestimmt. Von den mittels der beschriebenen Methode charakterisierten Cantilevern wird einer als Referenzcantilever für die Bestimmung der Cantilever mit angeklebtem Partikel verwendet [163, 164]. Bei dieser Methode werden Kraftkurven auf dem Referenzcantilever und einer festen Unterlage aufgenommen. Aus den Steigungen der linearen Bereiche der Kraftkurven lässt sich die unbekannte Federkonstante berechnen. Hierbei muss man darauf achten, dass der Punkt, an dem die Cantilever aufeinander treffen, wichtig für das Ergebnis ist, da der Cantilever zum Ursprung hin steifer wird und sich somit die berechnete Federkonstante ändert.

4.5 Bestimmung der Oberflächenrauigkeit

Für die Bestimmung der Adhäsionskräfte wird mit Hilfe der Kamera eine möglichst eben aussehende Stelle ausgesucht. Die Bestimmung der Oberflächenrauigkeit dieser Stelle erfolgt, indem Oberfläche und Cantilever in Kontakt gebracht werden und die Probe im „Contact mode“ mit konstanter Andruckkraft abgerastert wird. Es werden Bilder der Größe 10 x 10 μm mit einer Geschwindigkeit von 2 Hz aufgenommen.

Vor der Auswertung wird das Bild zwei nacheinander geschalteten Prozessen unterzogen, die Artefakte eliminieren sollen. Ursachen dieser Artefakte können u.a. nicht exakt horizontal liegende Oberflächen, Erschütterungen während der Messung oder optische Interferenzen im Detektionssystem sein. Zusätzlich kann es durch Temperaturschwankungen zu einer Drift der Messwerte kommen. Zuerst wird in x- und y-Richtung ein „Planefit 1. Ordnung“ durchgeführt. Dieser beinhaltet, dass von allen Messwerten die Ebene abgezogen wird, die die kleinsten Abweichungsquadrate zum Mittelwert aller Datenreihen aufweist. Anschließend wird ein „Flatten 1. Ordnung“ durchgeführt, bei dem die Mittelwerte der Linien auf eine Höhe gebracht werden.

Die Software gibt einen Rauigkeitsparameter (R_q) an, der für einen Vergleich der Oberflächenrauigkeiten herangezogen wird [79]. Er berechnet sich nach Gleichung 39.

$$R_q = \sqrt{\frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (h_{ij} - \bar{h})^2}$$

Gleichung 39

R_q = Rauigkeitsparameter (nm)

$h_{i,j}$ = Höhenwert (Abstand zur mittleren Höhe \bar{h}) (nm)

N = Anzahl der Höhenwerte.

Es werden verschiedene Stellen abgerastert. Die Rauigkeitsparameter R_q der Stelle, die für die Aufnahme der Kraft-Distanz-Kurven bei glatten Oberflächen verwendet wird, soll kleiner als 2 nm sein.

4.6 Aufnahme der Auslenkungs-Distanz bzw. Kraft-Distanz Kurven

Bei der Aufnahme der Kraft-Distanz Kurven erfolgt eine kontinuierliche Auf- und Ab-Bewegung des Probenstückes. Dies erfolgt mit Hilfe eines Piezoelementes, auf das unterschiedliche Spannungen aufgegeben werden. Die Probe kommt dabei mit dem Cantilever in Kontakt und die aus dieser Bewegung resultierende Cantileverauslenkung, die mittels Photodetektor als Spannungssignal in [V] erfasst, wird als Funktion der Piezo Position in [nm] aufgetragen.

Diese Kurven werden zum einen durch Einzelmessungen, zum anderen durch Force-Volume Plots aufgenommen. Die Einzelmessungen finden auf einer Fläche von 8 x 8 μm statt. An einer Stelle finden jeweils 20 Messungen nacheinander durch manuelles Auslösen der Aufnahme statt. Anschließend bewegt man den Probenstück um 2 μm zur Seite auf die nächste Messfläche. Es werden 25 Messstellen gemessen.

Bei der Aufnahme von Force-Volume Plots werden nacheinander 32 Messungen in einer Reihe und davon 32 Messungen also insgesamt 1024 Messungen auf einem Quadrat von 8 x 8 μm ausgenommen. Die Messung eines Quadrats erfolgt jeweils dreimal.

Um die Andruckkraft während der Messungen konstant zu halten, wird ein relativer Trigger eingestellt. Der Piezoscanner wird jeweils soweit nach oben verschoben, bis die Cantileverauslenkung einen vorgegebenen Wert erreicht.

Die Geschwindigkeit der Piezobewegung beträgt bei den Einzelmessungen 1 Hz und bei den Force-Volume Plots 5 Hz.

Die Auswertung der Kurven erfolgt mit einer selbst geschriebenen Software (M. Kappl, Max Planck Institut für Polymerforschung, D-Mainz). Jede Kurve wird einzeln eingelesen, kalibriert und die Auslenkung des Cantilevers (δ_C) im Moment des Zurückspringens nach dem Hookschen Gesetz mit Hilfe der Federkonstanten (k) in die Adhäsionskraft (F_A) umgerechnet (Gl.40).

$$F_A = k \cdot \delta_C \quad \text{Gleichung 40}$$

Die Ausgangskurve, in der die Auslenkung in Abhängigkeit von der Piezo-Position aufgetragen ist und die kalibrierte Kurve, die Kraft-Distanz-Kurve, in der die Piezo-Position in die Distanz umgerechnet ist, ist in Abbildung 80 dargestellt (Vgl. C 3.2).

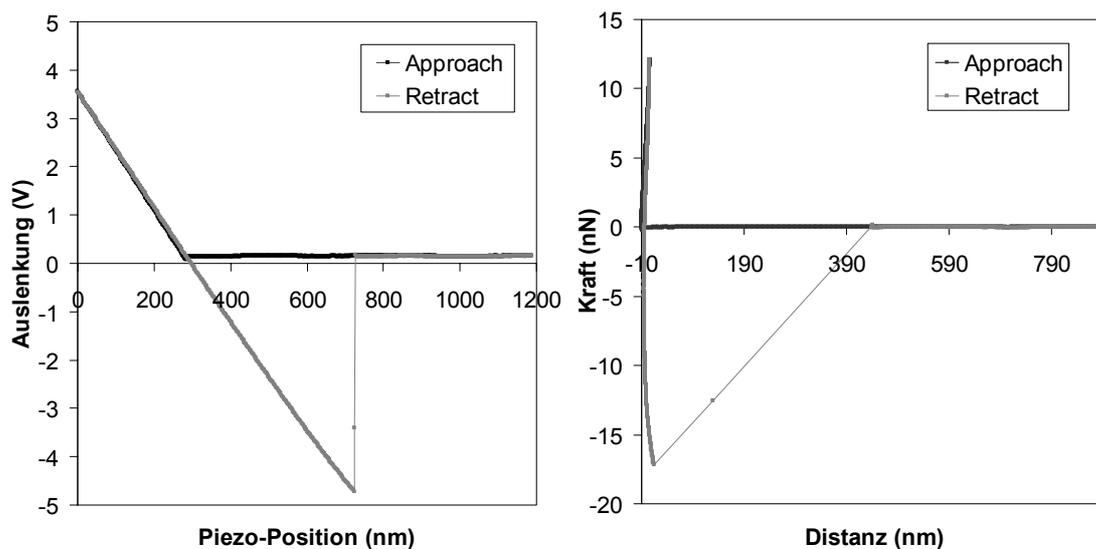


Abb. 80: Abbildung der erhaltenen Kurve aus der Messung von Salbutamolsulfat am Cantilever gegen Kristallinat Laktose 1, links: Auslenkung gegen Piezo Position, rechts: kalibrierte Kraft-Distanz-Kurve

4.7 Statistische Auswertung der Messungen

Die statistische Auswertung der rasterkraftmikroskopischen Einzelmessungen erfolgt mittels einer balancierten ANOVA mit dem Statistikprogramm SAS Version 8.2.

5. Inverse Gaschromatographie (IGC)

5.1 Vorbereitung der Säulen

Die Glassäulen, in die die zu vermessende Substanz für die IGC-Messungen eingefüllt wird, müssen vor Gebrauch silikonisiert werden. Hierzu spült man die Säulen zunächst mit Methanol und anschließend mit Toluol. Dann werden sie mit einer Mischung von 5 % Dichlordimethylsilan in Toluol befüllt und mindestens 24 h stehen gelassen. Nach diesem Zeitraum werden sie erst mit Toluol und schließlich mit Methanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet [98].

Für das Befüllen der Säule wird ein Ende mit Glaswolle verschlossen, so dass das Pulver nicht mehr aus der Säule herausrieseln kann. An diesem Ende wird Vakuum angelegt und die Säule mit dem zu vermessenden Pulver befüllt. Wichtig ist, dass keine Hohlräume in der Packung entstehen, die zu Veränderungen des Pulverbettes während der Messung führen können. Um dieses zu gewährleisten, wird mit Hilfe eines Ultraschallstabs das Pulver in Vibration versetzt und so zum Weiterrutschen bewegt. Nach vollständiger Befüllung wird auch die andere Seite der Säule mit Glaswolle verschlossen. Die Länge der Glassäule richtet sich nach der spezifischen Oberfläche und dementsprechend bei gleichem Material nach der Partikelgröße des Pulvers. Für die unbehandelten Träger werden Säulen mit einer Länge von ca. 2,5 m und einem Innendurchmesser von ca. 3 mm eingesetzt. Die Säulen für die mikronisierten Materialien sind ca. 40 cm lang und haben einen Innendurchmesser von 2 mm. Die Probeneinwaage beträgt für die unbehandelten Träger zwischen 15 und 20 g, für mikronisierte Träger und mikronisiertes Salbutamolsulfat ca. 0,5 g.

5.2 Bestimmung der Oberflächenenergie

Die Bestimmung der Oberflächenenergie mittels inverser Gaschromatographie erfolgt mit einem modifizierten Gaschromatographen (Autosystem Gaschromatograph mit Autosampler, Perkin Elmer, UK-Beaconsfield).

Vor Beginn der Messung wird die Probe unter Stickstoffbegasung mit einer Flussrate von 10 ml/min für 24 h äquiliibriert. Anschließend wird die Messung gestartet. Die zu injizierenden Flüssigkeiten befinden sich in geschlossenen Behältnissen. Über der Flüssigkeit herrscht ein gewisser Dampfdruck. Die Menge Gas, die sich beim Eintauchen in den Gasraum der Behältnisse durch Kondensation an der Nadel niederschlägt, entsprechend ca. 10^{-5} μ l, wird injiziert. Ein Flammenionisationsdetektor detektiert die Zeit, nach der das Gas wieder austritt. Als Gase werden für die Messung des dispersiven Anteils unpolare n-Alkane (C₅-C₁₀) eingesetzt. Als polare Gase zur Bestimmung des polaren Anteils der Oberflächenenergie kommen Aceton, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform und Ethylacetat zum Einsatz. Alle Flüssigkeiten haben HPLC-Qualität. Die Ofentemperatur beträgt während der Messung 30 °C, die Injektortemperatur 100 °C, die Detektortemperatur 150 °C. Die Zeit zwischen den Injektionen wird für den ersten Durchgang auf 30 min festgelegt und für die weiteren Durchgänge je nach Retentionszeit der Gase variiert. Die Gase werden jeweils sechsmal in zufälliger Reihenfolge vermessen. Als Trägergas während der Messung dient Stickstoff (sauerstofffrei), dessen Flussrate genau mittels eines Blasenflowmeters (Eigenbau University of Bradford, UK-Bradford) gemessen wird. Die Messungen werden in einem klimatisierten Raum mit Umgebungsbedingungen von 21 °C und ca. 40 % rF durchgeführt.

Für die Auswertung wird zunächst die Totzeit der Säule errechnet. Dazu werden die Retentionszeiten der eingesetzten Alkane gegen die Anzahl der Kohlenstoff-Atome aufgetragen. Der y-Achsenabschnitt der Regressionsgerade bildet den Wert für die Totzeit des Systems [150].

Für die weitere Berechnung sei auf die Beschreibung der inversen Gaschromatographie im Kapitel C 4.1 verwiesen.

6. Kontaktwinkelmessungen

Zur Messung des Kontaktwinkels nach der Steighöhenmethode findet ein elektronisches Tensiometer K 100 (Krüss GmbH, D-Hamburg) mit zugehöriger Software LabDesk 2.5 Verwendung. Vor der Messung werden ca. 3 g des zu vermessenden Pulvers in die sechs vorhandenen Glasröhrchen gefüllt, deren Fritte mit einem Filterpapier abgedeckt ist. Die Glasröhrchen werden in eine speziell entwickelte Halterung gestellt, die auf dem Stampfvolumeter (Engelmann, D-Ludwigshafen) fixiert wird. Nach 3000 Stampfungen werden die Röhrchen entnommen und nacheinander vermessen. Die Geschwindigkeit der Oberflächendetektion beträgt 6 mm/min, die Empfindlichkeit 0,01 g. Die maximale Messdauer wird auf 120 s festgelegt. Zur Bestimmung der Kapillaritätskonstante findet Hexan als Messflüssigkeit Verwendung. Daneben werden dem. Wasser, Ethylenglycol, Dichlormethan und Octanol als Flüssigkeiten eingesetzt. Nach Eingabe der Kapillaritätskonstanten (Mittelwert aus sechs Messungen) in das Programm errechnet dieses aus der gemessenen Massenzunahme in Abhängigkeit von der Zeit den Randwinkel. Zwischen den Messungen werden die Röhrchen mit Wasser ausgespült, um dann Pulver zu entfernen, und anschließend mit Aceton und Wasser gespült und 1 h bei 100 °C im Trockenschrank getrocknet.

7. Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung

Die Bestimmung des aerodynamischen Durchmessers erfolgt mit dem Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) (Copley Scientific, UK-Nottingham). Als Aufgabegeräte werden zwei handelsübliche Inhalatoren verwendet; der Novolizer (Sofotec, D-Frankfurt) als Mehrdosensystem und der Cyclohaler (Jenapharm, D-Jena), bei dem die interaktive Mischung in einer Kapsel abgefüllt vorliegt.

7.1 Herstellung der interaktiven Mischung

In den interaktiven Mischungen beträgt das Verhältnis von Arzneistoff zu Träger 1:99. Bei der Herstellung werden zuerst 3,96 g (genau gewogen) Trägermaterial in ein Edelstahlgefäß mit einem Durchmesser von 5,2 cm und einer Höhe von 3,2 cm mit Deckel gegeben, anschließend 0,080 g des Arzneistoffs zugesetzt und schließlich die andere Hälfte des Trägers (3,96 g) ergänzt. Diese Mischung wird 90 min im Turbulamischer (T2C, Bachofen AG, CH-Basel) gemischt und vor der weiteren Verarbeitung mindestens 2 h stehengelassen.

Die Herstellung der interaktiven Mischungen mit 5 % Feinanteil bezogen auf den Trägeranteil erfolgt in zwei Schritten. Zuerst wird nach dem oben beschriebenen Verfahren eine Vormischung des Trägers mit seinem Feinanteil hergestellt. Zu dieser Vormischung wird dann ebenfalls, analog der Herstellung der interaktiven Mischung, Arzneistoff zugemischt. Alle interaktiven Mischungen werden über Kieselgel gelagert.

7.2 Bestimmung der Mischungsgüte

Die Bestimmung der Mischungsgüte erfolgt direkt aus dem Mischgefäß mit einem speziellen Probennehmer, mit dem 6 Proben mit einem Probengewicht von ca. 50 mg gleichzeitig entnommen werden können. Dieser Vorgang wird wiederholt, so dass die Probenanzahl für die Bestimmung der Mischungsgüte

n=12 beträgt. Die Proben werden genau gewogen und nach Lösen in verdünnter Essigsäure (pH-3), mittels HPLC der Arzneistoffgehalt, bestimmt. Die verdünnte Essigsäure besteht aus 2,5 g Essigsäure (100 %) ergänzt auf 1000 ml mit destilliertem Wasser aus hauseigener Destillationsapparatur.

Für weitere Messungen werden nur interaktive Mischungen mit einer relativen Standardabweichung der Einzelgehalte des Arzneistoffs < 5 % verwendet.

7.3 Lagerung der interaktiven Mischung

Allgemein findet die Lagerung der interaktiven Mischungen über Kieselgel statt. Für die Messungen in Abhängigkeit von der relativen Feuchte werden die interaktiven Mischungen bei definierter Luftfeuchte eingelagert. Dies findet für 45 % rF, 21 °C in einem Klimaraum und für 75 % rF über gesättigter Natriumchlorid-Lösung statt.

7.4 Bestimmung der abgemessenen Dosis

Die eingesetzte Menge beim Novolizer wird durch Wägung der durch das Dosiersystem des Novolizers abgegebenen Dosen bestimmt. Dieser Vorgang wird 50-mal wiederholt und der Mittelwert der Massen dieser 50 Dosen für weitere Berechnungen eingesetzt. Für die Versuche mit dem Cyclohaler werden Hartgelatine kapseln der Größe 3 verwendet. Je ca. 40 mg der interaktiven Mischung wird in die Kapseln genau eingewogen.

7.5 Bestimmung der Schüttdichte

Die Ermittlung der Schüttdichte erfolgt durch Einfüllen von ca. 30 g Pulver in einen 250 ml Messzylinder. Der Quotient aus Einwaage und Volumen ergibt die Schüttdichte.

7.6 Bestimmung der Durchflussrate

Die Bestimmung der Durchflussrate, die sowohl für die Bestimmung der abgegebenen Dosis als auch für die Messungen mit dem NGI verwendet wird, erfolgt analog der Monographie Zubereitungen zur Inhalation (Inhalanda), Europäisches Arzneibuch, Ausgabe 4.04, Prüfung auf Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis.

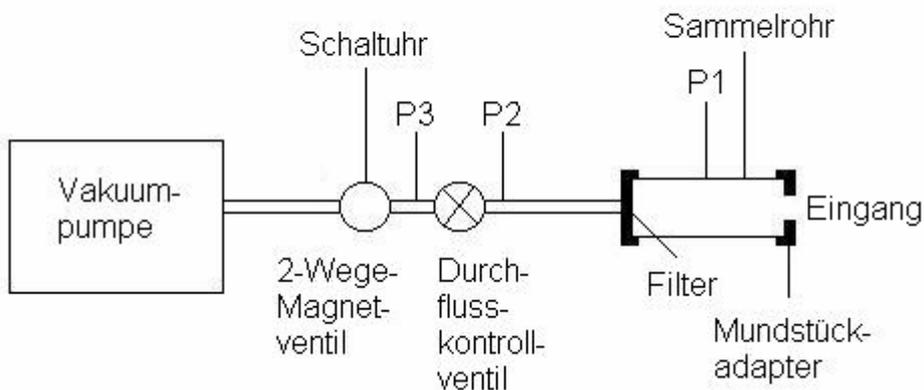


Abb. 81: Apparatur zur Ermittlung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis von Pulverinhalatoren

Der Inhalator wird über einen Mundstückadapter an das Sammelrohr angeschlossen und die Durchflussrate so eingestellt, dass der erzeugte Unterdruck im Inhalator, gemessen an P1, 4,0 kPa beträgt. Anschließend wird der Inhalator durch ein Durchflussmessgerät (Electronic Digital Flowmeter, Model DFM, Copley Scientific) ersetzt und die Flussrate bestimmt. Ist diese Flussrate größer als 100 l/min, führt man die folgenden Versuche bei 100 ± 5 l/min durch. Dies ist für den Cyclohaler der Fall. Die Messungen werden jedoch wie beim Novolizer bei einer Durchflussrate von 79,3 l/min durchgeführt. Für die Messungen mit dem Novolizer ergibt sich eine Durchflussrate von 79,3 l/min. Das Druckverhältnis zwischen P3 und P2 ist kleiner als 0,5. Dadurch wird ein kritischer Fluss sichergestellt. Die beiden in Abbildung 81 dargestellten Ventile sowie die Druckmessungen und die Schaltuhr sind im Critical Flow Controller Model TPK (Copley Scientific) zusammengefasst.

7.7 Bestimmung der abgegebenen Dosis

Der Versuchsaufbau ist analog der Beschreibung zur Bestimmung der Durchflussrate. Vor jeder neuen Messung wird die Dichtigkeit des Systems überprüft. Dabei wird der Einlass des Sammelrohrs mit einem Stopfen verschlossen und ein Unterdruck durch Ziehen von Vakuum in dem Gerät erzeugt. Anschließend wird ein geschlossenes System durch Schließen des Durchflusskontrollventils hergestellt. Der Druckabfall, gemessen an der P2-Messstelle des Durchflusskontrollventils, darf 0,5 Pa/min nicht überschreiten. Für die Bestimmung der abgegebenen Dosis aus dem Novolizer werden jeweils 4 Sprühstöße ausgelöst, um auf eine Dosis von 400 µg Arzneistoff zu kommen. Bei dem Cyclohaler wird eine Kapsel freigesetzt, was ebenfalls einer Dosis von 400 µg entspricht. Die in das Sammelrohr zur Aufnahme dieser Dosis abgegebene Menge der interaktiven Mischung wird mit verdünnter Essigsäure (pH 3) ausgespült und im Messkolben zu 100,0 ml ergänzt. Anschließend wird die Arzneistoffmenge mittels HPLC-Messung bestimmt.

7.8 Durchführung der NGI-Messungen

Der Aufbau für die NGI-Messungen ist analog der Abbildung 81, wobei das Sammelrohr durch den Impaktor (s. Abb. 20, C 5.) ersetzt ist.

Bei der Durchführung der NGI-Messungen wird zuerst das Netzmittel zur besseren Haftung der Partikel auf die Probensteller aufgebracht. Dieses besteht aus einer 5%igen Lösung aus 95 Teilen Glycerol (wasserfrei) und 5 Teilen Polyoxyethylen-20-cetylother in Isopropanol. Auf die kleinen Schalen wird jeweils ein Milliliter des Netzmittels gegeben, auf die großen zwei Milliliter. Nachdem das Isopropanol verdunstet ist, werden die Schälchen in den NGI eingebracht. In den Preseparator werden 15 ml der verdünnten Essigsäure (pH-3) gegeben und das Gerät verschlossen.

Vor jeder neuen Messung wird der NGI, wie unter E 7.7 beschrieben, auf seine Dichtigkeit überprüft. Für die Messungen wird der Inhalator mit einem passenden Mundstück an der Kehle des NGI befestigt. Über die unter E 7.6 bestimmte Durchflussrate wird die Dauer der Öffnung des Durchflussventils

berechnet. Die durch den Inhalator strömende Luftmenge soll 4 l betragen. Das entspricht bei einer Flussrate von 79,3 l/min einer Öffnungsdauer von 3 s. Die Berechnung des Abscheidungsdurchmessers auf den einzelnen Stufen des Impaktors erfolgt nach der Formel:

$$d_Q = d_{60} \cdot \sqrt{\frac{60}{Q}} \quad \text{Gleichung 41}$$

d_Q = Abscheidungsdurchmesser bei der Flussrate Q

d_{60} = kalibrierter Abscheidungsdurchmesser bei Flussrate von 60 l/min

Q = eingestellte Flussrate (l/min)

Die Abscheidungsdurchmesser für eine Durchflussrate von 79,3 l/min sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Abscheidungsdurchmesser (AD) bei einer Durchflussrate von 79,3 l/min, MOC = Micro-Orifice Collector

Stufe	Preseparator	1	2	3	4	5	6	7	MOC
AD (µm)	11,31	6,78	4,00	2,35	1,39	0,84	0,5	0,29	0,11

Eine bestimmte Anzahl von Dosen wird in den Impaktor abgegeben (Novolizer: 40 Dosen, Cyclohaler: 10 Dosen). Die Vorgehensweise beim Auslösen des Inhalators erfolgt wie für Fertigpräparate beschrieben.

Nach Aufbringen der Dosen wird der Impaktor geöffnet. In die Schalen werden jeweils 20,0 ml der verdünnten Essigsäure (pH 3) gegeben. Nach 10-minütigem Schütteln werden die Lösungen abgefüllt und in der HPLC vermessen. Der Preseparator wird mit dem oben beschriebenen Lösungsmittel abgespült und die Lösung im Messkolben zu 50,0 ml ergänzt.

Aus den Ergebnissen der HPLC berechnet sich die Fine Particle Dose (FPD) als die Menge des Arzneistoffs mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner als 5 µm aus der Addition der Mengen auf den Stufen 3-7 und dem MOC einschließlich der Menge an Arzneistoff, die durch Interpolation der Menge auf

Stufe 2 gewonnen wird. Die Fine Particle Fraction (FPF) ergibt sich aus der FPD, bezogen auf die im gesamten Impaktor wiedergefundene Arzneistoffmenge.

7.9 HPLC-Analytik

Die Konzentrationsbestimmungen des Salbutamolsulfats in den einzelnen Lösungen auf den Stufen des NGI werden mit einer HPLC-Anlage (LC 6A Shimadzu, D-Duisburg) mit den folgenden Komponenten durchgeführt. Die Proben werden mittels Autoinjektor (SIL-6B, Shimadzu) eingespritzt. Zur Auftrennung wird die Gravity-Säule Nucleodur C 18, 5µm, 250/4 mit Vorsäule (Machery u. Nagel, D-Düren) eingesetzt. Die Detektion der Probenmenge erfolgt mit einem UV/VIS-Detektor (SPD-6AV, Shimadzu) bei einer Wellenlänge von 276 nm. Für die Auswertung wird ein Integrator (C-R4AX Chromatopac, Shimadzu) eingesetzt. Die Säule wird während der Messung mit einem Säulenofen (Thermasphere TS-430, Phenomex, D-Aschaffenburg) auf 35 °C temperiert.

Als Fließmittel findet ein Gemisch aus Eluent A: Acetonitril und Eluent B: 2,5 g Essigsäure (100%) in 1000 ml destilliertem Wasser aus hauseigener Destillationsanlage, eingestellt auf pH 3,0, im Verhältnis 52:48 Verwendung. Die Flussrate beträgt 0,45 ml/min.

Vor jeder Messreihe, die jeweils der Auswertung der drei Impaktorversuche einer interaktiven Mischung entspricht, werden drei eingewogene Konzentrationen des Analyten zur Bestimmung der Linearität vermessen und diese für die Auswertung herangezogen. Jede Probe wird viermal vermessen. Das eingespritzte Probenvolumen beträgt 10 µl. Während der Messreihe wird jeweils nach 10 Proben ein Standard vermessen, um den reibungslosen Ablauf der Messungen zu überprüfen.

8. Bezugsquellennachweis

Aceton	Sigma Aldrich Laborchem., Seelze, D
Acetonitril	Rotisolv, Carl Roth GmbH & Co, Karlsruhe, D
Chloroform	Sigma Aldrich Co Ltd., Poole, UK
n-Decan	Aldrich Chem. Co., Milwaukee, USA
Dichlormethan	Fisher Scientific, Loughborough, UK
Essigsäure (100 %)	Rotipuran, Carl Roth GmbH & Co, Karlsruhe, D
Ethylacetat	Sigma Aldrich Co Ltd., Poole, UK
Glycerol (wasserfrei)	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, D
n-Heptan	Sigma Aldrich Co Ltd., Poole, UK
n-Hexan	Sigma Aldrich Co Ltd., Poole, UK
InhaLac 70	Meggle AG, Wasserburg, D
InhaLac 230	Meggle AG, Wasserburg, D
Isopropanol	Chromasolv, Riedel-de-Haen, Seelze, D
Kaliumsulfat	Riedel-de-Haen, Seelze, D
Lactohale LH 100	Borculo Domo, Zwolle, NL
Natriumchlorid	KMF Laborchemie Handels GmbH, Lohmar, D
Natriumiodid (p.a.)	Merck KG, Darmstadt, D
n-Nonan	Aldrich Chem. Co., Milwaukee, USA
n-Octan	Aldrich Chem. Co., Milwaukee, USA
Pearlitol 160 C	Roquette, Lestrem, F
Pearlitol 200 SD	Roquette, Lestrem, F
n-Pentan	BDH, Poole, UK
Polyoxyethylen-20-cetylether (Brij 59)	Uniquema, Everberg, B
Salbutamolsulfat	Stada Arzneimittel AG, Bad Vilbel, D
Salbutamol	Cipla, Bombay, IND
Toluol	Aldrich Chem. Co., Milwaukee, USA

9. Abkürzungsverzeichnis

Häufig verwendete Abkürzungen:

A	Fläche
a	Abstand
Abb.	Abbildung
AFM	Atomic Force Microscope
ANOVA	Analysis of Variance
BET	Brunauer, Emmet, Teller
bzw.	beziehungsweise
d	Durchmesser
DIN	Deutsches Institut für Normung
DSC	Differential Scanning Calorimetry
F	Kraft
FPD	Fine Particle Dose
FPF	Fine Particle Fraction
Gl.	Gleichung
h	Höhe
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
IGC	Inverse Gaschromatographie
Kap.	Kapitel
li.	links
MOC	Micro-Orifice Collector
n	Stichprobenumfang bzw. Anzahl der Messungen
N ₂	Stickstoff
NGI	Next Generation Impactor
NIR	Nah-Infrarot
n.k.	nicht konditioniert
O _{sp}	spezifische Oberfläche
p.a.	pro analysi

re.	rechts
rF	relative Feuchte
REM	Rasterelektronenmikroskop
rot	Rotation
R_q	Rauigkeitsparameter
SD	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
Tab.	Tabelle
T_g	Glasübergangstemperatur
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
x_{10}, x_{90}	10 bzw. 90 %-Quantile
x_{50}	Median
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

F ZUSAMMENFASSUNG

Pulverinhalatoren gewinnen in der heutigen Arzneimitteltherapie immer mehr an Bedeutung. Der mikronisierte Arzneistoff liegt meist als interaktive Mischung mit einem größeren Träger vor. Wissen einerseits über die Trägermaterialien und andererseits vor allem über die Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und dem Trägermaterial ist wichtig, um eine effektive Entwicklung dieser interaktiven Mischungen durchzuführen. In der vorliegenden Arbeit werden, nach einer Charakterisierung verschiedener Qualitäten des üblichen Trägers Laktose (α -Laktose-Monohydrat) und des alternativen Trägers Mannitol, verschiedene Methoden zur Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen getestet und bewertet.

Bei der **Charakterisierung der Träger** hinsichtlich der Faktoren, die interpartikuläre Wechselwirkungen beeinflussen, werden sowohl Partikelgröße, -form und -oberfläche betrachtet. Untersuchungen zum Wasserdampfsorptionsverhalten ergeben für beide Trägermaterialien eine sehr geringe Wasseraufnahme über einen breiten Feuchtebereich. Bei Laktose ist eine Veränderung der Substanz in Abhängigkeit von der Wasseraufnahme zu erkennen. Es kommt während der Sorption ab einer relativen Feuchte von ca. 40 % zur Rekristallisation amorpher Anteile, die beim Produktionsprozess durch unvollständige Kristallisation verbleiben oder bei Weiterverarbeitungsprozessen wie Sieben entstehen. Durch den energiereichen Prozess der Luftstrahlmahlung werden diese Anteile stark erhöht. Bei Mannitol ist dieses Phänomen nicht zu beobachten.

In den anschließenden DSC-Untersuchungen der bei unterschiedlichen Feuchten gelagerten Substanzen ergibt sich bei Laktose eine Veränderung der Thermogramme in Abhängigkeit von der Lagerungsfeuchte. Mannitol ist gegenüber den Feuchteinflüssen stabil. Dies deutet darauf hin, dass bei Laktose die Eigenschaften durch die Vorgeschichte der Substanz geprägt sind und sich damit auch das Verhalten hinsichtlich der Adhäsion des Arzneistoffs

davon abhängig ändern kann. Zusätzlich sind dadurch Veränderungen während der Lagerung der interaktiven Mischung zu erwarten.

Aus der Fließfähigkeit der Träger kann auf die Kohäsion als Maß für die Gleichmäßigkeit bei Abfüllung und Dosierung geschlossen werden, auch wenn man bedenken sollte, dass die Fließfähigkeit durch die Zugabe des mikronisierten Arzneistoffs bzw. anderer Mischungskomponenten beeinflusst werden kann. Die drei verwendeten Methoden, also die Bestimmung des Böschungswinkels, der Aeroflow und die Ringscherzelle, erkennen alle das Kristallinat Mannitol 2, bedingt durch die breite Partikelgrößenverteilung ($x_{10}=7,76$, $x_{50}=50,19$, $x_{90}=157,55$) und anisometrische Partikelform, als die am schlechtesten fließende Substanz. Die anderen Träger sind nicht eindeutig zu differenzieren. Beides bestätigt sich bei den Dosierungsversuchen mit dem Mehrdoseninhalator Novolizer. Mannitol 2 erweist sich für Mehrdosenbehältnisse als ungeeignet, da hier Streuungen beim Einwiegen der einzelnen Dosen von 30 % auftreten. Bei den anderen vier Trägern sind die relativen Standardabweichungen deutlich niedriger und mit ca. 4 % vergleichbar.

Die Bewertung der interpartikulären Wechselwirkungen findet mit drei Methoden statt. Zugspannungsmessungen ermöglichen die Beurteilung eines größeren Partikelkollektivs. Die Rasterkraftmikroskopie dient der Charakterisierung einzelner Partikelkontakte und bei der inversen Gaschromatographie soll über den Wert der Oberflächenenergie der einzelnen Substanzen auf potentielle Wechselwirkungen geschlossen werden.

Für die Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen mittels **Zugspannungsmessungen** wird mit Hilfe eines elektronischen Tensiometers ein Aufbau konstruiert, der es ermöglicht, Messungen an losen und fixierten Pulverschichten durchzuführen. Messungen an losen Pulverbetten dienen der Bewertung der Kohäsion. Der Messkörper wird mit einer Klebeschicht beschichtet, in das Pulverbett eingetaucht und die Kraft im Moment der Trennung der Pulverschicht, die am Messkörper haftet und der, die

zurückbleibt, gemessen. Die Kraft dividiert durch die mit Pulver belegte Fläche ergibt die Zugspannung, die sich für die verschiedenen Träger teilweise unterscheidet. Wie bei den Fließfähigkeitsuntersuchungen fällt Mannitol 2 auf, es zeigt die höchste Zugspannung.

Bei Adhäsionskraftmessungen treffen zwei fixierte Pulverschichten aufeinander. Auf dem Messtisch befindet sich eine Pulverschicht des Trägers, am Messkörper mikronisiertes Salbutamolsulfat. Da sich ein planes Aufeinandertreffen und vor allem Abheben der Flächen als Grundvoraussetzung für die Messungen herausstellt, wird als erstes ein Probenkörper entwickelt, der durch eine Kugelaufhängung dieses ermöglicht. Als zweites wird die Beschichtung zur Fixierung des Pulvers vor allem am Messkörper getestet. Die Art der Fixierung der unteren Pulverschicht stellt sich als unkritisch heraus, da hier durch die Größe der Trägerpartikel der Abstand groß genug ist, als dass die Fixierschicht Einfluss nähme. Für die obere Schicht ist sie wichtiger, da hier der mikronisierte Arzneistoff zum Einsatz kommt und gewährleisten soll, dass Adhäsion zwischen Arzneistoff und Träger und nicht der Klebeschicht gemessen wird. Hier stellt sich ein dünnes doppelseitiges Klebeband als optimal heraus, das vor der Messung mit mehreren Pulverschichten belegt wird. Nach Optimierung der Messmethode lassen sich keine Unterschiede in der Adhäsionskraft zwischen den verschiedenen Trägern zu Salbutamolsulfat bestimmen. Dies ist erstaunlich, da allein aufgrund der unterschiedlichen Partikelgröße und -form der Träger die Kontaktflächen verschieden sind und daraus Differenzen in den Adhäsionskräften resultieren sollten. Jedoch sind die Abweichungen zwischen den Messungen derselben Substanzpaarung, bedingt durch den Messaufbau und die Empfindlichkeit gegenüber den sich daraus ergebenden Störeinflüssen wie einem geringen Neigen des Messkörpers beim Abheben, hoch, und somit muss der Unterschied zwischen den Adhäsionskräften ebenfalls hoch sein, um festgestellt werden zu können. Insgesamt werden die Zugspannungsmessungen zur Bestimmung der Adhäsion an fixierten Pulverschichten als nicht geeignet eingeschätzt.

Die zweite Methode zur Bestimmung interpartikulärer Wechselwirkungen ist die **Rasterkraftmikroskopie**. Hier werden nach dem Vorbild der Colloid-Probetechnique Adhäsionskräfte einzelner Partikel gegen unterschiedliche Oberflächen gemessen. Zur Bestimmung des Einflusses der chemischen Identität ohne störende Einflüsse wie Oberflächenrauigkeit werden Kristallisate, also glatte Oberflächen, der beiden Trägermaterialien Laktose und Mannitol hergestellt. Bei den Messungen von Salbutamol und Salbutamolsulfat am Cantilever gegen diese Oberflächen lassen sich keine signifikanten Unterschiede auffinden. Die Vermutung, dass diese Oberflächen aufgrund sich weitgehend entsprechendem chemischen Aufbaus zu ähnlich sind, um Unterschiede zu ergeben, sollte in Messungen gegen Polystyrol als Substanz mit definitiv anderer Polarität als die Trägermaterialien verifiziert werden. Diese ist jedoch wegen unterschiedlicher Oberflächenrauigkeiten der Flächen erschwert, und auch hier kann keine Reihenfolge in der Höhe der Adhäsionskräfte festgestellt werden. Ein Vergleich der Arzneistoffe untereinander ist nicht möglich, da in Abhängigkeit von der Partikelform der Partikel am Cantilever die Kontaktfläche zum Substrat variiert und somit nicht zuzuordnen ist woraus ein Unterschied resultiert. Die Kontaktfläche wird einerseits durch den Partikel, andererseits durch das Substrat bestimmt. Letzteres wird bei Messungen der Arzneistoffpartikel gegen das Kristallisat im Vergleich zu Messungen gegen den Pressling der Trägersubstanz zur Bestimmung des Einflusses der Oberflächenrauigkeit bestätigt: Die Adhäsionskraft gegen die glatten Oberflächen ist signifikant höher als gegen die rauen. Zusätzlich ist festzustellen, dass sich auf den rauen Oberflächen größere Streuungen zwischen den gemessenen Kräften ergeben, da die Variationen in der Größe der Kontaktfläche größer sind. Messungen gegen die unbehandelten Trägerpartikel sind durch unregelmäßigen Partikel Aufbau erschwert. Sie ergeben hohe Streuungen an einer Messstelle und zwischen Messungen auf unterschiedlichen Partikeln. Der Einfluss der relativen Feuchte macht sich bei den zwei untersuchten Trägern gleich bemerkbar. Mit steigender relativer Feuchte steigt auch die Adhäsionskraft zwischen den Materialien, was an Messungen bei 10, 45 und 75 % rF gezeigt werden kann.

Bezüglich der praktischen Durchführung erfordert das Ankleben der Partikel Übung. Gerade bei mikronisierten Partikeln kommt es oft dazu, dass sich mehrere Partikel an der Spitze befinden.

Insgesamt sind Adhäsionskraftmessungen mittels Rasterkraftmikroskopie geeignet, um Informationen über den Einfluss der chemischen Identität an idealen Systemen oder Einflussfaktoren wie z.B. Oberflächenrauigkeit und relative Feuchte zu erhalten und ein besseres Verständnis für die interpartikulären Wechselwirkungen zu entwickeln. Die Streuungen zwischen den Messungen sind jedoch gerade bei nicht idealen Systemen hoch. Zusätzlich wird jeweils nur ein kleiner Ausschnitt der Oberflächen gemessen und dadurch könnten Faktoren, die die Adhäsion an anderen Stellen beeinflussen, wie unterschiedliche Energieverteilungen oder die schon erwähnte Oberflächenrauigkeit, nicht repräsentiert sein.

Die **inverse Gaschromatographie (IGC)** dient zur Charakterisierung der Oberflächenenergie der Feststoffe. Für die Produkte einer Substanz lassen sich in den dispersiven Anteilen keine in den polaren geringe Unterschiede finden. Der dispersive Anteil der Oberflächenenergie von Laktose ist mit ca. 44 mJ/m^2 niedriger als der von Mannitol (ca. 71 mJ/m^2). Bestimmungen der Oberflächenenergien der mikronisierten Materialien zeigen einen Anstieg in den dispersiven Anteilen, bei Laktose auf ca. 50 mJ/m^2 . Aus dem Mahlprozess resultieren also Oberflächen mit veränderter Anordnung der Moleküle. Der Arzneistoff liegt hinsichtlich seiner dispersiven Anteile zwischen den beiden Trägermaterialien, die polaren Anteile sind höher als bei den Trägern. Bei der verwendeten Methode, der Messungen mit unendlicher Verdünnung des Gases, werden bevorzugt die energiereichsten Stellen erfasst. Sie liefert keine Aussage über die Energieverteilungen auf der Oberfläche.

Die IGC ermöglicht es, die Substanzen einzeln zu untersuchen und ist auch in der Lage, geringe Unterschiede zwischen den Substanzen festzustellen. Inwieweit daraus auf die Wechselwirkung zwischen zwei Feststoffen geschlossen werden kann ist fraglich, da hier noch makroskopische Eigenschaften wie die Partikelgröße oder -form und auch die sterische

Anordnung funktioneller Gruppen auf der Oberfläche, die die Interaktion eingehen, die Wechselwirkung beeinflussen.

Das Ziel der **aerodynamischen Beurteilung der Partikelgrößenverteilung** mittels des Next Generation Impactors (NGI) ist es, den Feinanteil, also den lungengängigen Anteil, der interaktiven Mischungen zu bestimmen. Die Mischungen des mikronisiertem Salbutamolsulfats mit den fünf Trägern zeigen nur geringe Unterschiede. Mannitol erweist sich also gegenüber Laktose nicht als schlechteres Trägermaterial. Verschiedene Feinanteile in Abhängigkeit vom eingesetzten Applikationsgerät sind auf unterschiedliche Dispergiermechanismen zurückzuführen. Während der Einzeldosisinhalator Cyclohaler eine geringe Dispergierung des Pulvers bewirkt und daraus nur Feinanteile zwischen ca. 9 und 14 % resultieren, bewirkt der Novolizer eine stärkere Separierung des Arzneistoffs, wodurch Feinanteile zwischen 27 und 34 % erreicht werden. Die Manipulation des Trägermaterials durch Einlagerung bei hohen Luftfeuchten und daraus folgende Glättung der Oberfläche oder durch Zugabe mikronisiertem Trägermaterials führen zur Steigerung des Feinanteils. Für Laktose 1 findet eine Steigerung von einem Feinanteil von ca. 9 % für die Mischung mit dem unbehandelten Träger, über ca. 23 % bei der Mischung mit dem glatten Träger und ca. 29 % nach Zugabe des mikronisierten Trägermaterials statt. In Analogie zu den Adhäsionskraftmessungen mittels Zugspannungsmessungen und Rasterkraftmikroskopie wird die Adhäsion bei steigender Luftfeuchte erhöht und damit der Feinanteil durch die Lagerung der interaktiven Mischungen bei höheren Luftfeuchten reduziert.

Die Messungen der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung zeigen die vielseitigen Einflussfaktoren auf den Feinanteil der interaktiven Mischungen und machen es möglich diese Einflussfaktoren in einer Bestimmung zu beurteilen. Neben den Adhäsionskräften spielen zusätzlich Reibungskräfte und auch unterschiedliche Dispergiereigenschaften der Applikationshilfen eine Rolle. Mit den vorgestellten Methoden ist es nicht möglich diese Einflussfaktoren gleichzeitig zu untersuchen. Darüber hinaus ist selbst die Bewertung der

Adhäsionskraft schwierig. Bei beiden vorgestellten Methoden zur Messung der Adhäsionskraft sind die Kontaktflächen durch den Messaufbau diktiert, sie entstehen nur selten an den Stellen, wo sich der Arzneistoff bei freiwilliger Anordnung wie beispielsweise während des Mischprozesses angelagert hätte. Bei den Zugspannungsmessungen liegen sie nur an den obersten Stellen der Pulverpartikel der unteren Pulverschicht, dadurch gehen unterschiedliche Energieverteilungen auf der Oberfläche oder Rauigkeiten nicht ins Ergebnis ein. Bei den rasterkraftmikroskopischen Messungen hängt der Kontakt zwischen den Wechselwirkungspartnern einerseits vom an den Cantilever angeklebten Partikel, andererseits von der Stelle ab, wo und wie der Partikel dort auftritt. Die Untersuchungen können immer nur einen kleinen Teil der Oberfläche erfassen. Nur bei ideal glatten Flächen lässt sich das Ergebnis auf einen größeren Ausschnitt übertragen. Bei realen Systemen sind diese Werte für das Partikelkollektiv nicht repräsentativ. Um ein umfassendes Bild der Adhäsionskräfte zu gewinnen, sind hier viele Messungen an unterschiedlichen Stellen und mit unterschiedlichen Partikeln am Cantilever nötig. Dadurch bietet die Rasterkraftmikroskopie keinen zeitlichen Vorteil gegenüber den aerodynamischen Bestimmungen. Die inverse Gaschromatographie liefert bei der verwendeten Methode ebenfalls nur Informationen über einen Teilbereich der Oberfläche und zwar nur über die energiereichsten Stellen. Ob diese auch die Stellen der Wechselwirkung darstellen, hängt u.a. vom Massenverhältnis zwischen Träger und Arzneistoff ab. Daneben werden hier die Substanzen einzeln charakterisiert und dadurch der Rückschluss auf die Wechselwirkung erschwert.

Adhäsionskraftmessungen mittels Rasterkraftmikroskopie und die Bestimmung der Oberflächenenergie dienen dem Verständnis der interpartikulären Wechselwirkungen und ihrer Einflussgrößen. Insgesamt wird es jedoch aufgrund der beschriebenen Limitationen, die diese Messungen aufweisen, und aufgrund der vielseitigen Einflussfaktoren, die für die Performance der interaktiven Mischung eine Rolle spielen, nicht möglich sein, allein mit diesen Messungen Voraussagen über den Feinanteil realer Systeme zu treffen.

G LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Angberg M.: Lactose and thermal analysis with special emphasis on microcalorimetry; *Thermochim. Acta* **248**, 161-176 (1995)
- [2] Anstett I.: Untersuchung zur Wirkung von Fließregulierungsmittels auf partikulärer Ebene; Dissertation, Würzburg 2001
- [3] Anstett I., Zimmermann I.: Tensile Strength measurements of powder mixtures; Proceedings of the 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 37-38 (2000)
- [4] Armstrong N.A., Reier G.E., Wadke D.A.: Mannitol; in Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington 1994
- [5] Asmussen B., Sucker H.: Das Fließverhalten von Haufwerken - Ursachen und Meßmethoden; *Pharm. Ind.* **35**, 438-442 (1973)
- [6] Batel W.: Über die Haftfähigkeit trockener feinkörniger Stoffe; *Chem.-Ing.-Tech.* **31**, 343-345 (1959)
- [7] Begat P., Morton D.A.V., Staniforth J.N., Price R.: The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulation; *Pharm. Res.* **21**, 1826-1833 (2004)
- [8] Begat P., Morton D.A.V., Staniforth J.N., Price R.: The Cohesive-Adhesive Balances in Dry Powder Inhaler Formulation I: Direct Quantification by Atomic Force Microscopy; *Pharm. Res.* **21**, 1591-1597 (2004)

- [9] Bérard V., *et al.*: Affinity scale between a carrier and a drug in DPI studied by atomic force microscopy; *Int. J. Pharm.* **247**, 127-137 (2002)

- [10] Bérard V., *et al.*: Dry Powder inhaler: influence of humidity on topology and adhesion studied by AFM; *Int. J. Pharm.* **232**, 213-224 (2002)

- [11] Binnig G., Quate C.F., Gerber C.: Atomic Force Microscope; *Phys. Rev. Lett.* **56**, 930-933 (1986)

- [12] Bonaccurso E.: Investigation of electrokinetic forces on single particles; Dissertation, Siegen 2001

- [13] Briggner L.-E., Buckton G., Bystrom K., Darcy P.: The use of isothermal microcalorimetry in the study of changes in crystallinity induced during the processing of powders; *Int. J. Pharm.* **105**, 125-135 (1994)

- [14] Buckton G.: The assessment and pharmaceutical importance, of the solid/liquid and the solid/vapour interface: a review with respect to powders; *Int. J. Pharm.* **44**, 1-8 (1988)

- [15] Buckton G.: Surface characterization: Understanding sources of variability in the production and use of pharmaceuticals; *J. Pharm. Pharmacol.* **47**, 265-275 (1995)

- [16] Buckton G.: Characterisation of small changes in the physical properties of powders of significance for dry powder inhaler formulations; *Adv. Drug Delivery Rev.* **26**, 17-27 (1997)

- [17] Buckton G., Ambarkhane A., Pincott K.: The Use of Inverse Gas Chromatography to Study the Glass Transition Temperature of a Powder Surface; *Pharm. Res.* **21**, 1554-1557 (2004)

- [18] Buckton G., Darcy P.: The use of gravimetric studies to assess the degree of crystallinity of predominantly crystalline powders; *Int. J. Pharm.* **123**, 265-271 (1995)
- [19] Buckton G., Dove J.W., Davies P.: Isothermal microcalorimetry and inverse Phase gas chromatography to study small changes in powder surface properties; *Int. J. Pharm.* **193**, 13-19 (1999)
- [20] Buckton G., Newton J.M.: Assessment of the wettability and surface energy of a pharmaceutical powder by liquid penetration; *J. Pharm. Pharmacol.* **37**, 605-609 (1985)
- [21] Butt H.J.: Measuring electrostatic, van der Waals, and hydration forces in electrolyte solutions with an atomic force microscope; *Biophys. J.* **60**, 1438-1444 (1991)
- [22] Butt H.-J., Jaschke M.: Calculation of thermal noise in atomic force microscopy; *Nanotechnology* **6**, 1-7 (1995)
- [23] Capella B., Dietler G.: Force-distance curves by atomic force microscopy; *Surf. Sci. Rep.* **34**, 1-104 (1999)
- [24] Chow A.H.L., Tong H.H.Y., Shekunov B.Y., York P.: The Use of Inverse Gaschromatography to determine the Surface Energy and Surface area of Powdered Materials; *Pharm. Res.* **21**, 1718-1720 (2004)
- [25] Cline D., Dalby R.: Predicting the Quality of Powders for Inhalation from Surface Energy and Area; *Pharm. Res.* **19**, 1274-1277 (2002)
- [26] de Boer A.H., *et al.*: A critical evaluation of the relevant parameters for drug redispersion from adhesive mixtures during inhalation; *Int. J. Pharm.* **294**, 173-184 (2005)

- [27] Derjaguin B.V., Muller V.M., Topotov Y.P.: Effect of Contact Deformations on the Adhesion of Particles; *J. Colloid Interface Sci.* **53**, 314-326 (1975)
- [28] Dey F.K., Cleaver J.A., Zhdan P.A.: Atomic force microscopy study of adsorbed moisture on lactose particles; *Adv. Powder Technol.* **11**, 401-413 (2000)
- [29] Dickhoff B.H.J., de Boer A.H., Lambregts D., Frijlink H.W.: The effect of carrier surface and bulk properties on drug particle detachment from crystalline lactose carrier particles during inhalation, as function of carrier payload and mixing time; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **56**, 291-302 (2003)
- [30] DIN 66131: Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Gasadsorption nach Brunauer, Emmet und Teller (BET) (1993)
- [31] DIN ISO 4324: Bestimmung des Schüttwinkels (1983)
- [32] Dorris G.M., Gray D.G.: Adsorption of n-Alkanes at Zero Surface Coverage on Cellulose Paper and Wood Fibers; *J. Colloid Interface Sci.* **77**, 353-362 (1980)
- [33] Drago R.S., Vogel G.C., Needham T.E.: A four parameter equation for predicting enthalpies of adduct formation; *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6014-6026 (1971)
- [34] Drapier-Beche N., Fanni J., Parmentier M.: Physical and Chemical Properties of Molecular Compounds of Lactose; *J. Dairy Sci.* **82**, 2558-2563 (1999)
- [35] Ducker W.A.S., et al., Pashley, R.M.: Direct measurement of colloidal forces using an atomic force microscope; *Nature* **353**, 239-241 (1991)

- [36] Dufrêne Y.L., Lee U.F.: Advances in characterization of supported lipid films with atomic force microscope; *Biochim. Biophys. Acta* **1509**, 14-41 (2000)
- [37] Ehler K.F., Bernhard R.A., Nickerson T.A.: Heats of Adsorption of Small Molecules on Various Forms of Lactose, Sucrose, and Glucose; *J. Agric. Food Chem.* **27**, 921-927 (1979)
- [38] Elamin A.A., Sebhatu T., Ahlneck C.: The use of amorphous model substances to study mechanically activated materials in the solid state; *Int. J. Pharm.* **119**, 25-36 (1995)
- [39] El-Sabawi D., Young P.M., Edge S., Price R.: Novel temperature controlled surface etching of excipient particles for carrier based DPI formulations; *AAPS Pharm Sci* **5**, Abstract T3251 (2003)
- [40] Ester G.R., Price R., Halfpenny P.J.: An atomic force microscopic investigation of surface degradation of potassium hydrogen phthalate (KAP) crystals caused by removal from solution; *J. Cryst. Growth* **182**, 95-102 (1997)
- [41] Eve J.K., Patel N., Luk S.Y., Ebbens S.J., Roberts C.J.: A study of single particle adhesion interactions using atomic force microscopy; *Int. J. Pharm.* **238**, 17-27 (2002)
- [42] Feeley J.C., York P., Sumby B.S., Dicks H.: Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulfate, before and after micronisation; *Int. J. Pharm.* **172**, 89-96 (1998)
- [43] Flament M.-P., Leterme P., Gayot A.: The influence of carrier roughness on adhesion, content uniformity and the in vitro deposition of terbutaline sulphate from dry powder inhalers; *Int. J. Pharm.* **275**, 201-209 (2004)

- [44] Fowkes F.M.: Attractive Forces at Interfaces; Ind. Eng. Chem. **56**, 40-52 (1964)
- [45] Führer C.: Interparticulate Attraction Mechanisms; in Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1996
- [46] Fukuoka E., Kimura S., Yamazaki M., Tanaka T.: Cohesion of Particulate Solids. VI. Improvement of Apparatus and Application to Measurement of Cohesiveness at Various Levels of Humidity; Chem. Pharm. Bull. **31**, 221-229 (1983)
- [47] Gebhardt J., Heyder J., Stahlhofen W.: Deposition von Aerosolteilchen im menschlichen Atemtrakt bei therapeutischer Applikation von Aerosolen; Atemwegs-Lungenkrankh. **4**, 384-386 (1978)
- [48] Gombás Á., Szabó-Révész P., Kata M., Regdon Jr. G., Erös I.: Quantitative Determination of Crystallinity of α -Lactose Monohydrate by DSC; J. Therm. Anal. Cal. **68**, 503-510 (2002)
- [49] Goodhart F.W.: Lactose; in Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Society, Washington 1994
- [50] Grimsey I.: Intercolumn deviation of the dispersive energy determined with iGC, personal communication (2004)
- [51] Grimsey I.M., Feeley J.C., York P.: Analysis of the surface Energy of Pharmaceutical Powders by Inverse Gas Chromatography; J. Pharm. Sci. **91**, 571-583 (2001)

- [52] Grimsey I.M., Osborn J.C., Dorty S.W., York P., Rowe R.C.: The application of molecular modelling data to the interpretation of inverse chromatography data; *J. Chrom. A* **969**, 49-57 (2002)
- [53] Grimsey I.M., Sunkersett M., Osborn J.C., York P., Rowe R.C.: Interpretation of the differences in the surface energetics of two optical forms of mannitol by inverse gas chromatography and molecular modelling; *Int. J. Pharm.* **191**, 43-50 (1999)
- [54] Gutmann V.: The donor acceptor approach to molecular interactions, Plenum Press, New York 1978
- [55] Hancock B.C., Zografi G.: Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems; *J. Pharm. Sci.* **86**, 1-11 (1997)
- [56] Hegedus C.R., Kamel I.L.: A Review of Inverse Gas Chromatography Theory used in The Thermodynamic Analysis Of Pigment and Polymer Surfaces; *J. Coat. Techn.* **65**, 23-30 (1993)
- [57] Heng W.S., Chan L.W., Lim L.T.: Quantification of the Surface Morphologies of Lactose Carriers and Their Effect on the in Vitro Deposition of Salbutamol Sulphate; *Chem. Pharm. Bull.* **48**, 393-398 (2000)
- [58] Hersey J.A.: Ordered Mixing: A new Concept in Powder Mixing Practice; *Powder Technol.* **11**, 41-44 (1975)
- [59] Hertz H.: Ueber die Berührung fester elastischer Körper; *Journal für die Reine angewandte Mathematik* **92**, 156-171 (1881)

- [60] Hickey A.J., Concessio N.M.: Chaos in Rotating Lactose Powder Beds; Part. Sci. Technol. **14**, 15-25 (1996)
- [61] Hogan S.E., Buckton G.: The quantification of small degrees of disorder in lactose using solution calorimetry; Int. J. Pharm. **207**, 57-64 (2000)
- [62] Hogan S.E., Buckton G.: The Application of Near Infrared Spectroscopy and Dynamic Vapor Sorption to Quantify Low Amorphous Contents of Crystalline Lactose; Pharm. Res. **18**, 112-116 (2001)
- [63] Hooton J.C., *et al.*: Characterization of Particle-Interactions by Atomic Force Microscopy: Effect of Contact Area; Pharm. Res. **20**, 508-514 (2003)
- [64] Hooton J.C., Jones M.D., Price R.: The Application of Cohesive Adhesive Balances to the Prediction of Fine Particle Fraction of Novel Sugar Carriers in Dry Powder Inhaler Formulations, Drug Delivery to the Lungs 15 (2004). London, Aerosol Society.
- [65] Horn R.G., Isrealachvili J.N., Pribac F.: Measurement of the Deformation and Adhesion of Solids in Contact; J. Colloid Interface Sci. **115**, 480-492 (1987)
- [66] Hunnius C., Burger A.: Hunnius` pharmazeutisches Wörterbuch, Walter de Gruyter, Berlin, New York 1993
- [67] Hutter J.L., Bechhoefer J.: Calibration of atomic-force microscope tips; Rev. Sci. Instrum. **64**, 1868-1873 (1993)
- [68] Iida K.: Effect of Surface Layering Time of Lactose Carrier Particles on Dry Powder Inhalation Properties of Salbutamol Sulfate; Chem. Pharm. Bull. **52**, 350-353 (2004)

- [69] Iida K., Hayakawa Y., Okamoto H., Danjo K., Leuenberger H.: Preparation of Dry Powder Inhalation by Surface treatment of Lactose Carrier Particles; Chem. Pharm. Bull. **51**, 1-5 (2003)
- [70] Iida K., Otsuka A., Danjo K., Sunada H.: Measurements 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; Chem. Pharm. Bull. **41**, 1621-1625 (1993)
- [71] Ikai A., Afrin R.: Toward Mechanical Manipulations of Cell Membranes and Membrane Proteins Using an Atomic Force Microscope: An Invited Review; Cell Biochem. Biophys. **39**, 257-278 (2003)
- [72] Islam N., Stewart P., Larson I., Hartley P.: Effect of Carrier Size on the Dispersion of Salmeterol Xinafoate from Interactive Mixtures; J. Pharm. Sci. **93**, 1030-1038 (2004)
- [73] Itoh T., Satoh M., Adachi S.: Differential Thermal Analysis of α -Lactose-Monohydrat; J. Dairy Sci. **60**, 1230-1235 (1977)
- [74] Jenike A.W.: Gravity Flow of Bulk Solids; Engineering Experiment Station, University of Utah, Bulletin 108 (1961)
- [75] Johnson K.A.: Preparation of peptide and protein powders for inhalation; Adv. Drug Del. Rev. **26**, 3-15 (1997)
- [76] Kappl M., Butt H.J.: The Colloidal probe Technique and its Application to Adhesion Force Measurements; Part. Part. Syst. Charact. **19**, 129-143 (2002)

- [77] Kaye B.H., Gratton-Liimatainen J., Faddis N.: Studying the Avalanching Behaviour of a Powder in a Rotating Disc; Part. Part. Syst. Charact. **12**, 232-236 (1995)
- [78] Kaye B.H., Paquette L.C.: Characterizing Powder Flow by Studying the Avalanching Behaviour of Powders Moving in a Rotating Disc; TSI Inc, Application Note (1996)
- [79] Kiely J.D., Bonnell D.A.: Quantification of topographic structure by scanning probe microscopy; J. Vac. Sci. Techn. B **15**, 1483-1493 (1997)
- [80] Kiesvaara J., Yliruusi J.: The use of the Washburn method in determining the contact angles of lactose powder (B); Int. J. Pharm. **92**, 81-88 (1993)
- [81] Krupp H.: Particle Adhesion Theory and Experiment; Adv. Colloid and Interface Sci. **1**, 111-239 (1967)
- [82] Labiris N.R., Dolovich M.B.: Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications; Br. J. Clin. Pharmacol. **56**, 588-599 (2003)
- [83] Labiris N.R., Dolovich M.B.: Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications; Br. J. Clin. Pharmacol. **56**, 600-612 (2003)
- [84] Lane R.A., Buckton G.: The novel Combination of dynamic vapour sorption gravimetric analysis and near infra-red spectroscopy as a hyphenated technique; Int. J. Pharm. **207**, 49-56 (2000)
- [85] Langguth P., Fricker G., Wunderli-Allenspach H.: Biopharmazie, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2004

- [86] Larhrib H., Martin G.P., Marriott C., Prime D.: The Influence of carrier and Drug morphology on drug delivery from dry powder formulations; *Int. J. Pharm.* **257**, 283-296 (2003)
- [87] Larhrib H., martin G.P., Prime D., Marriott C.: Characteristaion and depositon studies of engineered lactose crystals with potential for use as a carrier for aerosolised salbutamol sulfate from dry powder inhalers; *Eur. J. Pharm. Sci.* **19**, 211-221 (2003)
- [88] Lerk C.F., *et al.*: Alterations of α -lactose During Differential Scanning Calorimetry; *J. Pharm. Sci.* **73**, 856-857 (1984)
- [89] Lerk C.F., *et al.*: Transitions of Lactoses by Mechanical and Thermal Treatment; *J. Pharm. Sci.* **73**, 857-859 (1984)
- [90] listed n.a.: Insulin Inhalation - Pfizer/nektar Therapeutics: HMR 4006, inhaled PEG-insulin-Nektar, PEGylated insulin-Nektar; *Drugs in R&D* **5**, 166-170 (2004)
- [91] Louey M.D., Mulvaney P., Stewart P.J.: Characterisation of adhesional properties of lactose carriers using atomic force microscopy; *Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutical analysis* **25**, 559-567 (2001)
- [92] Lucas P., Anderson K., Staniforth J.N.: Protein Deposition from Dry Powder Inhalers: Fine Particle Multiplets as Performance Modifiers; *Pharm. Res.* **15**, 562-569 (1998)
- [93] Magonov S.N., Reneker D.H.: Characterization of polymer surfaces with atomic force microscopy; *Annual Review of Material Science* **27**, 175-222 (1997)

- [94] Markefka P.: Assessment of low levels of amorphous content in lactose by DVS and isothermal microcalorimetry; *Archiv der Pharmazie, Pharmaceutical and Medical Chemistry* **335**, 116 (2002)
- [95] Markefka P.: Oberflächeneigenschaften von Laktose als Hilfsstoff in der pulmonalen Applikation; Dissertation, Kiel 2004
- [96] Marple V.A., *et al.*: Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design; *J. Aerosol Med.* **16**, 283-299 (2003)
- [97] Meier M., Peukert W. AFM-Haftkraftmessungen auf unterschiedlichen Flächen organischer Kristalle am Beispiel Lactose. in FA-Sitzung "Agglomerations- und Schüttguttechnik". 2005. Tübingen.
- [98] Mohammad H.A.H., Fell J.T.: Contact angles of powder mixtures consisting of spherical particles; *Int. J. Pharm.* **11**, 149-154 (1982)
- [99] Mullins M.E.M., L.P.; Menon, V.; Locke, B.; Ranade, M.B.: Effect of geometry on particle adhesion; *Aerosol Sci. Technol.* **15**, 105-118 (1992)
- [100] Naini V., Byron P.R., 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 Dev. Ind. Pharm.* **24**, 895-909 (1998)
- [101] Neto C., Craig V.S.J.: Colloid probe characterization: radius and roughness determination; *Langmuir* **17**, 2097-2099 (2001)
- [102] Newell H.E., Buckton G., Butler D.A., Thielmann F., Williams D.R.: The use of inverse gas chromatography to study the change of surface energy of amorphous lactose as a function of relative humidity and the

- processes of collapse and crystallisation; Int. J. Pharm. **217**, 45-56 (2001)
- [103] Newell H.E., Buckton G., Butler D.A., Thielmann F., Williams D.R.: The Use of Inverse Phase Gas Chromatography to Measure the Surface Energy of Crystalline, Amorphous, and Recently Milled Lactose; Pharm. Res. **18**, 662-666 (2001)
- [104] Nyqvist H.: Saturated Salt Solutions for Maintaining Specified Relative Humidities; Int. J. Pharm. Technol. Product Manuf. **4**, 47-48 (1983)
- [105] Ohm A.: Untersuchung zur Benetzung und Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln; Dissertation, Düsseldorf 1984
- [106] Otsuka A., Iida K., Danjo K., Sunada H.: Measurements of the Adhesive Force between Particles of Powdered Organic Substances and a Glass Substrate by Means of the Impact Separation Method. II. Effect of Addition of Light Anhydrous Silicic Acid on the Adhesive Force of Potato Starch; Chem. Pharm. Bull. **33**, 4054-4056 (1985)
- [107] Otsuka A., Iida K., Danjo K., Sunada H.: Measurements of the Adhesive Force between Particles of Powdered Materials and a Glass Substrate by Means of the Impact Separation Method. III. Effect of Particle Shape and Surface Asperity; Chem. Pharm. Bull. **36**, 741-749 (1988)
- [108] Otsuka A.I., K.; Danjo, K.; Sunada, H.: Measurement of the Adhesive force between particles of powdered organic substances and a glass substrate by means of the impact separation method. I. Effect of temperature; Chem. Pharm. Bull. **31(12)**, 4483-4488 (1983)

- [109] Otsuka M., Ohtani H., Kaninewa N., Higuchi S.: Isomerization of Lactose in Solid-state by Mechanical Stress During Grinding; J. Pharm. Pharmacol. **43**, 148-153 (1991)
- [110] Otsuka M., Ohtani H., Otsuka K., Kaneniwa N.: Effect of Humidity on Solid-state Isomerization of Various Kinds of Lactose During Grinding; J. Pharm. Pharmacol. **45**, 2-5 (1993)
- [111] Pahl M.H., Wicke R.: Haftkräfte in kompaktierten Schüttgütern; Aufbereitungstechnik **7**, 371-380 (1988)
- [112] Papirer E., Balard H., Vidal A.: Inverse Gas Chromatography: A Valuable Method for the Surface Characterization of Fillers For Polymers (Glass Fibres and Silicas); Eur. Polymer J. **24**, 783-790 (1988)
- [113] Pietsch W.: Size Enlargement by Agglomeration;
- [114] Podczek F.: Optimization of the operation conditions of an Andersen-Cascade impactor and the relationship to centrifugal adhesion measurements to aid the development of dry powder inhalations; Int. J. Pharm. **149**, 51-61 (1997)
- [115] Podczek F.: Pulveraerosole zur Inhalation; Dtsch. Apoth. Ztg. **137**, 73-79 (1997)
- [116] Podczek F.: The relationship between particulate properties of carrier materials and the adhesion force of drug particles in interactive powder mixtures; J. Adhesion Sci. Technol. **11**, 1089-1104 (1997)
- [117] Podczek F.: Evaluation of the Adhesion Properties of Salbutamol Sulphate to Inhaler Materials; Pharm. Res. **15**, 806-808 (1998)

- [118] Podczeck F.: The relationship between physical properties of lactose monohydrate and the aerodynamic behaviour of adhered drug particles; *Int. J. Pharm.* **160**, 119-130 (1998)
- [119] Podczeck 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**, 301-321 (1999)
- [120] Podczeck F., Newton J.M.: The Influence of chemical structure on the friction properties between particles and compacted powder surfaces; *J. Material Sci.* **31**, 2213-2219 (1996)
- [121] Podczeck F., Newton J.M., James M.B.: Assessment of adhesion and autoadhesion forces between particles and surfaces: I. The investigation of autoadhesion phenomena of salmeterol xinafoate and lactose monohydrate particles using compacted powder surfaces; *J. Adhesion Sci. Technol.* **8**, 1459-1472 (1994)
- [122] Podczeck F., Newton J.M., James M.B.: Assessment of adhesion and autoadhesion forces between particles and surfaces: I. The investigation of autoadhesion phenomena of salmeterol xinafoate and lactose monohydrate particles in particle -an-particle and particle -on-surface contact; *J. Adhesion Sci. Technol.* **9**, 475-486 (1995)
- [123] Podczeck F., Newton J.M., James M.B.: The adhesion force of micronized Salmeterol Xinafoate particles to pharmaceutically relevant surface materials; *J. Physics* **29**, 1878-1884 (1996)
- [124] Podczeck F., Newton M.: The Development of an Ultracentrifuge Technique to determine the adhesion and friction properties between particles and surfaces; *J. Pharm. Sci.* **84**, 1067-1071 (1995)

- [125] Podzcek F.: Adhesion forces in interactive powder mixtures of a micronized drug and carrier particles of various particle size distributions; J. Adhesion Sci. Technol. **12**, 1323-1339 (1998)
- [126] Polke R.: Zur Haftung zwischen Festkörpern bei erhöhten Temperaturen; Dissertation 1-52 (1971)
- [127] Price R., Young P., Edge S., Staniforth J.N.: The influence of relative humidity on particulate interactions in carrier-based dry powder inhaler formulations; Int. J. Pharm. **246**, 47-59 (2002)
- [128] Prime D., Atkins P.J., Slater A., Sumbly B.: Review of Dry Powder Inhalers; Adv. Drug Delivery Rev. **26**, 51-58 (1997)
- [129] Rasenack N., Steckel H., Müller B.W.: Micronization of anti-inflammatory drugs for pulmonary delivery by a controlled crystallization process; J. Pharm. Sci. **92**, 35-44 (2003)
- [130] Renner M.: Gelatinefilme als Arzneistoffträger; Dissertation, Düsseldorf 2004
- [131] Riddle F.L., Fowkes F.M.: Spectral shifts in acid-base chemistry. Van der Waals Contributions to acceptor numbers; J. Am. Chem. Soc. **112**, 3259-3264 (1989)
- [132] Roberts C.J.: What can we learn from atomic force microscopy adhesion measurements with single drug particles; Eur. J. Pharm. Sci. **24**, 153-157 (2005)
- [133] Rote Liste 2004, ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2004

- [134] Rumpf H.: Grundlagen und Methoden des Granulierens; Chem.-Ing.-Tech. **30**, 144-157 (1958)
- [135] Rumpf H.: Haftung und Festigkeit von Agglomeraten - Vergleich zwischen Modellrechnung und Experiment; Pharm. Ind. **34**, 270-281 (1972)
- [136] Rumpf H.: Die Wissenschaft des Agglomerierens; Chem.-Ing.-Tech. **1**, 1-46 (1974)
- [137] Rumpf H.: Mechanische Verfahrenstechnik, Hanser, 1975
- [138] Scanning, Force Microscopy of Artificial Membranes: Chembiochem **2**, 798-808 (2001)
- [139] Scheuch G. Physiological lung parameters determining pulmonary drug delivery. in Pulmonary Drug Delivery. 2002. APV Kurs, Köln
- [140] Schmidt P.C.W., R.: Investigation of the cohesion behaviour of powders and their adhesion to a carrier by an electronic tensiometer; Pharmazie **49**, 183-187 (1994)
- [141] Schubert H.: Kapillardruck und Zugfestigkeit in feuchten Haufwerken aus körnigen Stoffen; Chem.-Ing.-Tech. **45**, 396- (396)
- [142] Schubert H.: Haftung zwischen Feststoffteilchen aufgrund von Flüssigkeitsbrücken; Chem.-Ing.-Tech. **46**, 333-224 (1974)
- [143] Schubert H.: Handbuch der Mechanischen Verfahrenstechnik, Wiley-VCH, Weinheim 2003

- [144] Schubert H., Wibowo W.: Zur experimentellen Bestimmung der Zugfestigkeit von gering verdichteten Schüttgütern; Chem.-Ing.-Tech. **42**, 541-545 (1970)
- [145] Schultz J., Lavielle L.: Interfacial properties of carbon fibre-epoxy matrix composites; in Inverse gas chromatography characterisation of polymers and other materials, American Chemical Society, Washington DC 1989
- [146] Schulze D.: Grundlagen der Fließeigenschaften von Schüttgütern; Einführungsseminar zur Ringscherzelle, Universität Düsseldorf 2004
- [147] Schulze D.: Zur Fließfähigkeit von Schüttgütern - Definition und Meßverfahren; Chem.-Ing.-Tech. **67**, 60-68 (1995)
- [148] Schweiger A., Zimmermann I.: A new approach for the measurement of the tensile strength of powders; Powder Technol. **101**, 7-15 (1999)
- [149] Sindel U., Zimmermann I., Schaefer D.M., Reifenberger R. Direct Measurement of Interparticulate Forces in Particulate Solids using an Atomic Force Microscope. in World Congress on Particle Technology. 1998. Brighton, UK.
- [150] Smith R.J., Haken J.K., Wainwright M.S.: Evaluation of mathematical procedures for the calculation of dead time; J. Chromatography **147**, 65-73 (1978)
- [151] Staniforth J.N.: Order out of Chaos; Journal of Pharm. Pharmacol. **39**, 329-334 (1987)
- [152] Staniforth J.N., Rees J.E., Lai F.K., Hersey J.A.: Interparticulate forces in binary and ternary ordered powder mixes; J. Pharm. Pharmacol. **34**, 141-145 (1982)

- [153] Steckel H.: Inhalationspulver - Neuere Entwicklungen bei Pulverinhalatoren; PZ Prisma **10**, 145-157 (2003)
- [154] Steckel H., Bolzen N.: Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalation; Int. J. Pharm. **270**, 297-306 (2004)
- [155] Steckel H., Müller B.W.: In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices; Int. J. Pharm. **154**, 19-29 (1997)
- [156] Steckel H., Müller B.W.: In vitro evaluation of dry powder inhalers II: influence of carrier particle size and concentration on in vitro deposition; Int. J. Pharm. **154**, 31-37 (1997)
- [157] Taylor G., et al. Investigations into the aerosolisation performance of three salbutamol salts using conventional in vitro studies in combination with atomic force microscopy. in Respiratory Drug Delivery IX. 2004. Palm Desert, California: Davis Healthcare Int'l Publishing, Illinois.
- [158] Tee S.K., Marriott C., Zeng X.M., Martin G.P.: The use of different sugars as fine and coarse carriers for aerosolised salbutamol sulphate; Int. J. Pharm. **208**, 111-123 (2000)
- [159] Thews G., Mutschler E., Vaupel P.: Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1991
- [160] Ticehurst M.D., Rowe R.C., York P.: Determination of the surface properties of two batches of salbutamol sulphate by inverse gas chromatography; Int. J. Pharm. **111**, 241-249 (1994)
- [161] Ticehurst M.D., York P., Rowe R.C., Dwivedi S.K.: Characterisation of the surface properties of lactose monohydrate with inverse gas

- chromatography, used to detect batch variation; *Int. J. Pharm.* **141**, 93-99 (1996)
- [162] Timsina M.P., Martin G.P., Marriott C., Ganderton D., Yianneskis M.: Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers; *Int. J. Pharm.* **101**, 1-13 (1994)
- [163] Torii A., Sasaki M., Hane K., Okuma S.: A method for determining the spring constant of cantilevers for atomic force microscopy; *Meas. Sci. Technol.* **7**, 179-184 (1996)
- [164] Tortonese M., Kirk M.: Characterization of application specific probes for SPMs; *Proc. SPIE* **3009**, 53-60 (1997)
- [165] Urbanetz N.A. Mannitol - an adequate Alternative in Exchange for Lactose as Carrier in Dry Powder Aerosols? in *Proc. 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology.* 8-11 April 2002. Florence.
- [166] Urbanetz N.A., Vrede Y. Does sample preparation determine BET Surface Measurements? in *Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology.* 2004. Nuremberg, 15 - 18 March 2004.
- [167] van Oss C.: *Interfacial Forces in Aqueous Media*, Marcel Dekker, New York 1994
- [168] Walter R.: *Haftkraft- und Adsorptionsmessungen pharmazeutischer Pulvergemische*; Dissertation 1-144 (1989)
- [169] Willing G.A., Burk T.R., Etzler F.M., Neuman R.D.: Adhesion of pharmaceutical particles to gelatin capsules having variable surface

- physicochemical properties: evaluation using a combination of scanning probe microscopy techniques; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **193**, 117-127 (2001)
- [170] Young P.M., Price R., Tobyn M.J., Buttrum M., Dey F.: Investigation into the Effect of Humidity on Drug-Drug Interactions Using the Atomic Force Microscope; *J. Pharm. Sci.* **92**, 815-822 (2003)
- [171] Young P.M., Price R., Tobyn M.J., Buttrum M., Dey F.: The Influence of Relative Humidity on the Cohesion Properties of Micronized Drugs Used in Inhalation Therapy; *J. Pharm. Sci.* **93**, 753-761 (2004)
- [172] Zeng X.M., Martin G.P., Marriott C., Pritchard J.: The Influence of Crystallization Conditions on the morphology of Lactose Intended for Use as a Carrier for Dry Powder Aerosols; *J. Pharm. Pharmacol.* **52**, 633-643 (2000)
- [173] Zeng X.M., Martin G.P., Tee S., Marriott C.: The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulphate in an air stream in vitro; *Int. J. Pharm.* **176**, 99-110 (1998)
- [174] Zeng X.M., Martin G.P., Tee S.-K., Ghoush A.A., Marriott C.: Effects of Particle Size and adding sequence of fine lactose on the deposition of salbutamol sulphate from a dry powder formulation; *Int. J. Pharm.* **182**, 133-144 (1999)
- [175] Zeng X.-M., Martin G.P., Marroitt C.M., Pritchard J.: Lactose as a Carrier in Dry Powder Formulations: The Influence of Surface Characteristics on Drug Delivery; *J. Pharm. Sci.* **90**, 1424-1434 (2001)
- [176] Zimon A.: *Adhesion of Dust and Powder*, Consultants Bureau, New York 1982