

Generierung leicht dispergierbarer Inhalationspulver mittels Sprühtrocknung

Dissertation
zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach
Pharmazeutische Technologie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Claudius Weiler
geb. in Aalen

Mainz, 2008

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 2008

*„Sobald der Geist auf ein Ziel gerichtet ist,
kommt ihm vieles entgegen.“*

Johann Wolfgang von Goethe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Formulierung von Pulverinhalativa.....	1
1.2	Zielsetzung	2
2	Theoretischer Teil.....	4
2.1	Physikalische Stabilität amorpher Feststoffe	4
2.1.1	Thermodynamischer Zustand	4
2.1.2	Relaxationsverhalten und Fragilität amorpher Feststoffe.....	5
2.1.3	Glasübergang amorpher Gemische	9
2.2	Aerodynamisches Verhalten inhalierbarer Partikel.....	10
2.2.1	Partikelbeschleunigung und aerodynamische Partikelgröße	10
2.2.2	Lungendepositionsverhalten	14
2.3	Agglomeration und Deagglomeration von Mikropartikeln	18
2.3.1	Haftkräfte zwischen Feststoffpartikeln	18
2.3.2	Zugfestigkeit von Agglomeraten.....	24
2.3.3	Deagglomeration in Gasströmungen	26
2.3.4	Modell zur vollständigen Dispergierung von Agglomeraten	32
2.4	Erzeugung inhalierbarer Partikel durch Sprühtrocknung	38
2.4.1	Relevante Prozessparameter.....	38
2.4.2	Beeinflussung der aerodynamischen Partikelgröße.....	39
2.4.3	Beeinflussung der Tropfengröße einer Zweistoffdüse	42
2.4.4	Beeinflussung der Trocknungszeit	44
3	Material und Methoden.....	47
3.1	Auswahl von Wirkstoffen als Modellsubstanzen.....	47
3.2	Hilfsstoffe	48
3.2.1	Auswahl potentieller Hilfsstoffe zur Inhalation.....	48
3.2.2	Modellpartikel für Dispergierversuche	54
3.3	Sprühtrocknungsprozess	55

3.4 Methoden zur Charakterisierung des amorphen Zustandes	56
3.4.1 Bestimmung thermischer Effekte mittels TMDSC	56
3.4.2 Bestimmung der Fragilität amorpher Feststoffe	58
3.4.3 Bestimmung der Relaxationszeitkonstante τ	59
3.4.4 Wasserdampf-Sorptionsverhalten (DVS)	62
3.5 Methoden zur Pulver- und Partikelcharakterisierung	63
3.5.1 Laserdiffraktometrie	63
3.5.2 Bestimmung der spezifischen Oberfläche (BET)	65
3.5.3 Helium-Pyknometrie	67
3.5.4 Rasterelektronenmikroskopie (REM)	69
3.5.5 Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte	71
3.6 Bestimmung des Dispergierverhaltens	72
3.6.1 Dispergierung in einem Pulverinhalator (HandiHaler®)	72
3.6.2 Dispergierung in definierter Rohrströmung (Deagglomerator)	76
3.7 In-vitro-Depositionsverhalten (Kaskadenimpaktion)	80
 4 Ergebnisse und Diskussion	 85
4.1 Stabilität amorpher Hilfsstoffpartikel	85
4.1.1 Glasübergangstemperatur	85
4.1.2 Fragilität und T_0	88
4.1.3 Relaxationsverhalten	91
4.1.4 Verhalten in Feuchtatmosphäre	95
4.2 Erzeugung kristalliner Mannitolpartikel	103
4.3 Deagglomerations- und Depositionsverhalten inhalierbarer Partikel	107
4.3.1 Vergleich strahlgemahlener und sprühgetrockneter Mikropartikel	107
4.3.2 Variation der Morphologie sprühgetrockneter Partikel	115
4.3.3 Einfluss der mittleren Partikelgröße	126
4.3.4 Dispergierverhalten monodisperser SiO ₂ -Partikel	134
4.4 Modellbetrachtungen zur Stabilität von Pulveragglomeraten	136
4.4.1 Agglomeratbeanspruchung im Deagglomerator	136
4.4.2 Vergleich von Agglomeratbeanspruchung im Deagglomerator und der Dispergierspannung	148

4.5 Wirkstoffeinbettung in ausgewählte Hilfsstoffe	157
4.5.1 Thermische Charakterisierung der verwendeten Wirkstoffe	157
4.5.2 Niedrig dosierte Formulierungen mit Cyclodextrin	159
4.5.3 Hochdosis-Formulierungen mit Cyclodextrin	166
4.5.4 Einbettung in kristallines Mannitol	175
4.5.5 Schlussbetrachtungen zur Wirkstoffeinbettung	178
 5 Zusammenfassung	 181
 6 Anhang	 184
A. 1 Röntgenpulverdiffraktogramme	184
A. 2 Korrelation zwischen $Q_{(5,0)}$ und $Q_{ae(5,0)}$	188
 7 Literaturverzeichnis	 190

Lateinische Formelzeichen

A	Fläche [m ²]
A_H	Hamaker-Konstante [J]
a	Beschleunigung [m/s ²] bzw. Abstand [m]
a_0	Berührungsabstand [m]
B	Beschleunigungskonstante [m/s ²]
b	Dimensionsloser Agglomeratparameter [-]
C	Konzentration [g/cm ³]
C_C	Cunningham-Korrekturfaktor [-]
C_ε	Dissipationsbeiwert (dimensionslose Dissipationsrate) [-]
C_p	Spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck [J/(kg·K)]
C_v	Spezifische Wärmekapazität bei konstantem Volumen [J/(kg·K)]
c_w	Widerstandsbeiwert [-]
ΔC_p	Differenz von C_p zwischen Schmelze und Glaszustand [J/(kg·K)]
D	Konstante als Maß für die Fragilität (Angell-Parameter) [-]
d	Durchmesser [m]
dv/dx	Geschwindigkeitsgefälle (Schergefälle) [1/s]
E_a	Aktivierungsenergie [J]
E_{kin}	Kinetische Energie [J]
E_m	Mechanische Energie [J]
f	Bindungsfreier Flächenanteil eines Agglomerataußenschichtpartikels [-] bzw. Brennweite [mm]
FA	Flussratenabhängigkeit [%]
F_{el}	Elektrostatische Haftkraft [N]
F_g	Gewichtskraft [N]
F_H	Haftkraft [N]
$\bar{F}_H$	Mittlere Haftkraft zwischen zwei Partikeln in einem Agglomerat [N]
$F_{JKR/DMT}$	Trennkraft zweier Partikel nach dem JKR- bzw. dem DMT-Modell [N]
F_T	Trägheitskraft [N]
F_{vdW}	Van-der-Waals-Kraft [N]
F_w	Widerstandskraft [N]
F_z	Zugkraft zur Halbierung eines Modellagglomerates [N]
g	Erdbeschleunigung (9,81 m/s ²)

H	Enthalpie [J]
H_V	Verdampfungsenthalpie [J/kg]
ΔH	Enthalpiedifferenz [J]
ΔH^*	Aktivierungsenthalpie der Struktur-Relaxation [J]
ΔH_m	Schmelzenthalpie [J]
ΔH_t	Relaxationsenthalpie nach Lagerzeit t [J]
ΔH_∞	Maximal mögliche Relaxationsenthalpie [J]
K	Konstante
k	Koordinationszahl [-] bzw. Boltzmann-Konstante ($k = 1,380658 \cdot 10^{-23}$ J/K)
l_D	Längenmaßstab der Mikroturbulenz [m]
La	Mindesteinlaufänge zur Ausbildung einer vollständigen turbulenten Rohrströmung [m]
$\dot{M}_g$	Massenstrom eines Gases [kg/s]
$\dot{M}_l$	Massenstrom einer Flüssigkeit [kg/s]
M_W	Molekulargewicht [g/mol]
m	Fragilitätsparameter [-] bzw. Masse [kg]
m_P	Partikelmasse [kg]
N_A	Avogadrokonstante $N_A = 6,0221 \cdot 10^{23}$ [mol ⁻¹]
n	Anzahl
n_{ads}	Adsorbierte molare Gasmenge [mol/g]
n_m	Monoschichtkapazität [mol/g]
n_{kont}	Anzahl aller interpartikulären Kontaktstellen eines Agglomerates
n_{out}	Anzahl der Außenschichtpartikel eines Agglomerates
n_P	Anzahl aller Primärpartikel eines Agglomerates
p/p_0	Druckverhältnis Gasdruck zu Sättigungsdampfdruck [-]
Δp	Druckverlust [Pa]
q	Heizrate [K/min]
$\dot{Q}$	Wärmestrom [W]
Q_3	Volumenbezogene Summenverteilung [%]
$Q_{(5,0)}$	Volumenanteil <5,0 μm (Laserbeugungsverfahren) [%]
$Q_{ae(5,0)}$	Aerodynamischer Massenanteil <5,0 μm (Kaskadenimpaktor) [%]
R	Allgemeine Gaskonstante (8,31451 J/mol·K)
r	Radius [m]
Re	Reynoldszahl [-]
Rz	Höhe des Rauigkeitsprofils [μm]

S	Entropie [J]
S_m	Massenspezifische Oberfläche [m ² /g]
S_V	Volumenspezifische Oberfläche [m ² /cm ³]
s	Strecke [m]
T	Temperatur [K]
ΔT	Temperaturdifferenz [K]
T_0	Temperatur, bei der die Konfigurationsenthalpie gegen Null geht [K]
T_a	Gastemperatur am Ende des ersten Trocknungsabschnittes [K]
T_b	Siedetemperatur [K]
T_{in}	Gaseintrittstemperatur bei der Sprühtrocknung [K]
T_f	Fiktive Temperatur [K]
Tg	Glasübergangstemperatur [K]
$Tg_{(mix)}$	Gemeinsame Glasübergangstemperatur eines amorphen Gemisches [K]
ΔTg	Breite des Glasüberganges ($Tg_{offset} - Tg_{onset}$) [K]
T_K	Kauzmannntemperatur [K]
T_m	Schmelztemperatur [K]
T_{out}	Gemessene Austrittstemperatur bei der Sprühtrocknung [K]
T_w	Kühlgrenztemperatur [K]
t	Zeit [s]
V	Volumen [m ³]
$\dot{V}$	Volumenstrom [m ³ /s]
v	Geschwindigkeit [m/s]
v_{rel}	Relativgeschwindigkeit [m/s]
v_f	Fluidgeschwindigkeit [m/s]
v_p	Partikelgeschwindigkeit [m/s]
w	Massenanteil [0...1]
x	Längenmaß [m]
x_{ae}	Aerodynamischer Partikeldurchmesser [m]
x_{ae50}	Aerodynamischer Partikeldurchmesser (Medianwert) [m]
x_{Agg}	Agglomeratdurchmesser [m]
x_p	Partikeldurchmesser [m]
x_{Tr}	Tropfendurchmesser [m]
$x_{3,2}$	Sauterdurchmesser [m]
x_{50}	Partikeldurchmesser (Medianwert) [m]

Griechische Formelzeichen

β	Stretching-Exponent der Kohlrausch-Williams-Watts Funktion [0....1]
γ	Oberflächenenergie [J/m ²]
ε	Porosität (Hohlraumvolumenanteil) [0....1] bzw. Dissipationsrate [W/kg] oder [m ² /s ³]
ε_0	Influenzkonstante $\varepsilon_0 = 8,855 \cdot 10^{-12}$ [As/Vm]
ε_{max}	Maximale Dissipationsrate [m ² /s ³]
ε_r	Permittivitätszahl (Dielektrizitätskonstante) [0....1]
ε_{Stampf}	Porosität einer verdichteten Pulverschüttung [0....1]
η	Dynamische Viskosität [Pa·s]
λ	Wärmeleitzahl [W/(m·K)]
ν_{kin}	Kinematische Fluidviskosität [m ² /s]
$\hbar\varpi$	Lifschitz-van-der-Waals-Konstante [J]
ρ	Dichte [kg/m ³]
ρ_0	Dichte von H ₂ O [kg/m ³]
ρ_f	Fluiddichte [kg/m ³]
ρ_l	Flüssigkeitsdichte [kg/m ³]
ρ_p	Partikeldichte [kg/m ³]
ρ_{Sch}	Pulverschüttdichte [kg/m ³]
ρ_{Stampf}	Pulverstampfdichte [kg/m ³]
ρ_{wahr}	Wahre Dichte [kg/m ³]
σ_{disp}	Dispergierspannung [N/m ²]
σ_l	Oberflächenspannung einer Flüssigkeit [J/m ²]
σ_R	Spannung aufgrund von Teilchenrotation [N/m ²]
σ_V	Vergleichsspannung [N/m ²]
σ_z	Zugfestigkeit [N/m ²]
τ	Relaxationszeitkonstante [s]
τ_0	Minimal mögliche Relaxationszeit [s]
τ_{Tg}	Relaxationszeit bei T_g [s]
τ_s	Stoßspannung durch turbulente Partikelkollision [N/m ²]
τ_t	Turbulente Schubspannung [N/m ²]
φ	Flächenladungsdichte [As/m ²]
Φ	Relaxationszeit-Funktion [0....1]
Φ_{KWW}	Kohlrausch-Williams-Watts-Funktion [0....1]

Abkürzungen

CD	Cyclodextrin
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DD	Delivered dose (entspricht hier der aus dem Inhalator ausgebrachten Masse)
DPI	Dry powder inhaler (Pulverinhalator)
DSC	Differential scanning calorimetry
EtOH	Ethanol
FPD	Fine particle dose (entspricht hier der Masse, die je Inhalette im Kaskadenimpaktor unterhalb von $x_{ae} = 5\mu\text{m}$ abgeschieden wird)
FPF	Fine particle fraction (FPD/DD) [%]
FPF ₂₄	Fine particle fraction, welche bei 24 l/min ermittelt wird [%]
HP	Hydroxypropyl
NL	Normliter, entspricht Gasvolumen bei Normzustand (0°C und 101,3 kPa) Normdichte Luft: 1,2929 kg/m ³ ; Normdichte N ₂ : 1,2505 kg/m ³ Umrechnung: Masse Gas [kg] = NL · Normdichte [kg/m ³] / 1000
REM	Rasterelektronenmikroskopie
r.F.	Relative Feuchte
RT	Raumtemperatur
SD	Spray dried (sprühgetrocknet)
TMDSC	Temperaturmodulierte DSC

1 Einleitung

1.1 Formulierung von Pulverinhalativa

Inhalationspulver werden seit Anfang der 1970er Jahre hauptsächlich zur lokalen Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. Um lungengängige Feststoffpartikel zu erhalten, werden aerodynamische Partikelgrößen im Bereich von 1 bis 5 μm benötigt [1]. Die Mikronisierung der normalerweise kristallinen Wirkstoffe erfolgt meist mit Strahlmahlverfahren unter Ausnutzung der Partikel-Partikel-Impaktion. Typischerweise entstehen hierbei massive kristalline Partikel, die je nach Kristallstruktur und Härte des Mahlgutes eine quader-, plättchen- oder nadelförmige Struktur besitzen, aber häufig auch als unspezifisch oder flockenartig beschrieben werden können. Diese Partikel sind sehr kohäsiv und bilden dadurch Agglomerate. Diese Wirkstoffagglomerate sind nur schwer dispergierbar und weisen ungünstige Pulvereigenschaften bezüglich ihres Dosier- und Fließverhaltens auf. Aus diesem Grund werden üblicherweise interaktive Mischungen mit Hilfsstoffen hergestellt. Durch den Energieeintrag des Mischvorganges werden die Wirkstoffagglomerate dispergiert und auf größere Trägerpartikel aufgebracht. Während des Inhalationsvorganges erfolgt die Trennung von der Trägeroberfläche. Die Wirkstoffpartikel gelangen dabei in die Lunge, und die größeren Hilfsstoffpartikel werden in den oberen Atemwegen abgeschieden. Durch diese Vorgehensweise erhält man Formulierungen, die einen lungengängigen Anteil des eingesetzten Wirkstoffes im Bereich von etwa 9% bis 35% besitzen [2, 3, 4, 5]. Der daraus resultierende Wirkstoffverlust stellt einerseits einen unwirtschaftlichen Einsatz wertvoller Arzneistoffe dar und kann andererseits Nebenwirkungen durch Deposition im Mund- und Rachenbereich (z.B. orale Candidose bei Glukokortikoiden) oder durch Verschlucken auch unerwünschte systemische Wirkungen hervorrufen. Weiterhin ist der lungengängige Anteil dieser Formulierungen häufig stark vom Inspirationsfluss des Anwenders abhängig, so dass eine Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion bzw. bei Kindern unter vier Jahren problematisch ist. Eine optimale Dispergierung wird daher erst ab einem Atemvolumenstrom von 30 l/min angenommen [6].

Um den Einsatz inhalativer Wirkstoffe effektiver zu gestalten, werden derzeit neue Formulierungskonzepte diskutiert. Diese Konzepte haben zum Ziel, die Fließfähigkeit eines Wirkstoffmikronisates, z.B. durch Herstellung von Softpellets, zu verbessern [7] oder das Dispergierverhalten während der Pulverinhalation durch Oberflächenmodifikationen, wie z. B. Nano-Coating [8], zu optimieren.

Eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung von Oberflächeneigenschaften bildet die Sprühtrocknung. Hierbei wird eine Wirkstofflösung über eine Düse zerstäubt und getrocknet. Vorteilhaft gegenüber dem Strahlmahlverfahren ist die gute Steuerbarkeit von morphologischen und aerodynamischen Partikeleigenschaften [9]. Neben der Veränderung der Oberflächenbeschaffenheit kann durch die Erzeugung von hohlen Partikeln deren Dichte verringert und damit das aerodynamische Verhalten beeinflusst werden. Ein weiterer Vorteil einer Sprühtrocknungsformulierung besteht darin, dass auf Pulvermischverfahren verzichtet werden kann. Vor allem bei sehr niedrig dosierten Wirkstoffen oder auch bei Arzneistoffkombinationen ist eine gleichmäßige Verteilung der Wirkstoffpartikel in einem pulverförmigen Trägerhilfsstoff schwierig. Im Gegensatz dazu ist die homogene Wirkstoffverteilung in einer Sprühtrocknungsformulierung einfach zu verwirklichen, wenn alle Wirk- und Hilfsstoffkomponenten gemeinsam gelöst und anschließend sprühgetrocknet werden.

Unter den thermischen Trocknungsverfahren stellt die Sprühtrocknung ein schonendes Verfahren dar. Aufgrund der zerstäubungsbedingten Oberflächenvergrößerung werden hierbei verhältnismäßig kurze Trocknungszeiten erzielt. Allerdings wird durch die schlagartige Trocknung die Ausbildung einer kristallinen Feststoffstruktur meist verhindert, so dass üblicherweise der metastabile amorphe Feststoff erhalten wird. Bei der Formulierung von Biomolekülen wie Peptiden oder Proteinen wird dieses Verfahren eingesetzt, um die Tertiär- und Quartärstruktur dieser Moleküle in einer amorphen Matrix zu stabilisieren. Die Fortschritte auf diesem Gebiet führten im Jahre 2006 zur Zulassung des ersten sprühgetrockneten Pulverinhalates in Form von inhalierbarem Insulin [10].

Im Bereich der chemisch synthetisierten niedermolekularen Wirkstoffmoleküle wird bisher der thermodynamisch stabilere kristalline Feststoffzustand bevorzugt und die Mikronisierung mittels Mahlverfahren durchgeführt. Auch wenn bereits für einige Wirkstoffe alternative Sprühtrocknungsformulierungen beschrieben sind [11, 12, 13], und Co-Sprühtrocknungsverfahren mit weiteren Wirk- bzw. Hilfsstoffen das Potential zur Optimierung der Inhalierbarkeit erkennen lassen [14, 15], spielt diese Technik bei Marktprodukten bisher noch keine Rolle.

1.2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einerseits durch Sprühtrocknung inhalierbare Partikel mit einer hohen Dispergierbarkeit zu generieren, und andererseits Möglichkeiten für

eine ausreichende physikalische Stabilität einer Sprühtrocknungsformulierung zu entwickeln. Da bei Pulverinhalativa als Hilfsstoff hauptsächlich Lactose eingesetzt wird, ist darüber hinaus der Einsatz neuer potentieller Hilfsstoffe zu betrachten. Diese Hilfsstoffe sollen zum einen in der Lage sein, chemische Wirkstoffe in eine stabile Matrix aufzunehmen, und zum anderen die Partikelgestalt als Voraussetzung für eine gute Dispergierbarkeit liefern. Hierbei ist die Erzeugung amorpher Partikel mit ausreichender physikalischer Stabilität ebenso denkbar wie die Entwicklung von Verfahren, die eine Kristallisation während der Sprühtrocknung ermöglichen. Die Charakterisierung des thermodynamischen Zustandes und dessen physikalische Stabilität ist hierfür eine wichtige Voraussetzung.

Anhand ausgewählter Hilfsstoffe ist die Partikelmorphologie durch Sprühtrocknung gezielt zu variieren und die Inhalierbarkeit der Proben zu beurteilen. Hiermit sind das Dispergiervermögen eines Partikelkollektives in einer Luftströmung sowie das In-vitro-Depositionsverhalten der dispergierten Partikel gemeint. Der Einfluss von unterschiedlichen Partikelmorphologien, z.B. glatten oder gefalteten Oberflächen, auf das Dispergierverhalten soll einerseits mit einem Pulverinhalator, andererseits aber auch unabhängig von einem Inhalator untersucht werden. Eine Betrachtung der Kräfte, die auf ein Agglomerat wirken und zum Zerfall führen, kann Rückschlüsse auf interpartikuläre Haftkräfte liefern.

Abschließend ist die Einbettung von lungentherapeutischen Wirkstoffen in ausgewählte Hilfsstoffmatrices zu prüfen und die physikalische Stabilität dieser Formulierungen in Verbindung mit einem Pulverinhalator zu bewerten.

2 Theoretischer Teil

2.1 Physikalische Stabilität amorpher Feststoffe

2.1.1 Thermodynamischer Zustand

Im Gegensatz zu einem amorphen Feststoff besitzt ein kristalliner Feststoff aufgrund seiner Gitterstruktur einen hohen Ordnungsgrad und einen Schmelzpunkt (Abb. 2.1). Oberhalb der Schmelztemperatur T_m liegt eine Substanz als Flüssigkeit vor. Die Entstehung eines amorphen Zustandes aus dem flüssigen Zustand erfolgt immer dann, wenn eine sehr schnelle Reduzierung der Molekularbewegung eine Kristallisation verhindert. Beispiele hierfür sind das Schockgefrieren einer Lösung mit anschließender Sublimation des Lösungsmittels (Gefriertrocknung) oder das rasche Abkühlen aus der Schmelze. Im Falle der Sprühtrocknung kann die Bildung eines kristallinen Ordnungszustandes durch sehr kurze Trockenzeiten der Tropfen verhindert werden. Der Übergang in den amorphen Feststoffzustand wird hierbei als Glasübergang bezeichnet.

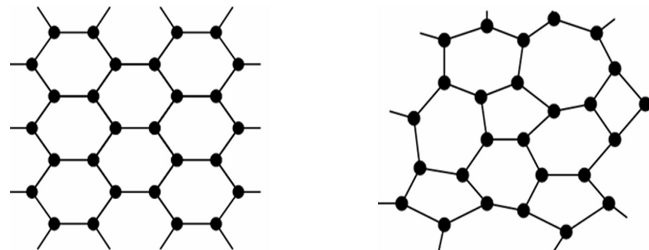


Abb. 2.1. Schematische Molekülanordnung in kristallinen (linkes Bild) und amorphen (rechtes Bild) Feststoffen.

Der Glasübergang selbst ist kein Phasenübergang, sondern ein kinetisches Ereignis. Unterhalb der Glasübergangstemperatur (T_g) befinden sich die Moleküle in einem kinetisch „eingefrorenen“ Zustand. Die Molekülstruktur ist ungeordnet und entspricht der einer Flüssigkeit. Die für Flüssigkeiten typischen Relaxationsvorgänge sind jedoch derart gehemmt, dass im endlichen Beobachtungszeitraum praktisch ein Nicht-Gleichgewichtszustand existiert. Kautzmann [16] untersuchte die temperaturabhängige Abnahme der Konfigurationsentropie des flüssigen und des kristallinen Zustandes. Durch Extrapolation zu tieferen Temperaturen (gestrichelte Linie in Abb. 2.2) wäre theoretisch für die Flüssigkeit eine kleinere Konfigurationsentropie als für den Kristall möglich (Kautzmann-Paradoxon). Im Schnittpunkt besitzen beide Zustände

bei der Kautzmann-Temperatur (T_k) den gleichen Entropiewert. Tatsächlich entgehen reale Gläser dem Paradoxon, indem ihr Entropieverlauf unterhalb von T_g flacher wird und ungefähr parallel zu der des Kristalles verläuft. Thermodynamische Eigenschaften wie Entropie (S), Enthalpie (H) oder das Volumen (V) besitzen im Glaszustand generell höhere Werte als im kristallinen Zustand. Der Glaszustand kann daher als der thermodynamisch instabilere bzw. als metastabiler Zustand bezeichnet werden.

Der von Kautzmann aus der Schmelze zu tieferen Temperaturen extrapolierte Zustand kann auch als „fiktiver Gleichgewichtszustand“ bezeichnet werden. Wird ein amorpher Feststoff einer Temperatur $T < T_g$ ausgesetzt, so wird die Temperatur auf der Gleichgewichtsgeraden als fiktive Temperatur (T_f) bezeichnet, bei der die gleichen thermodynamischen Eigenschaften existieren (Abb. 2.2, Pfeil a). Dies gilt nur für den „frisch“ erzeugten Glaszustand. Kristallisierbare Stoffe streben während der Alterung (Ageing) den stabileren Zustand des Kristalles an, während nicht kristallisierbare Stoffe den „fiktiven Gleichgewichtszustand“ einnehmen [17]. In beiden Fällen ist eine Abnahme der Enthalpie und der fiktiven Temperatur gegeben (Abb. 2.2, Pfeil b/c).

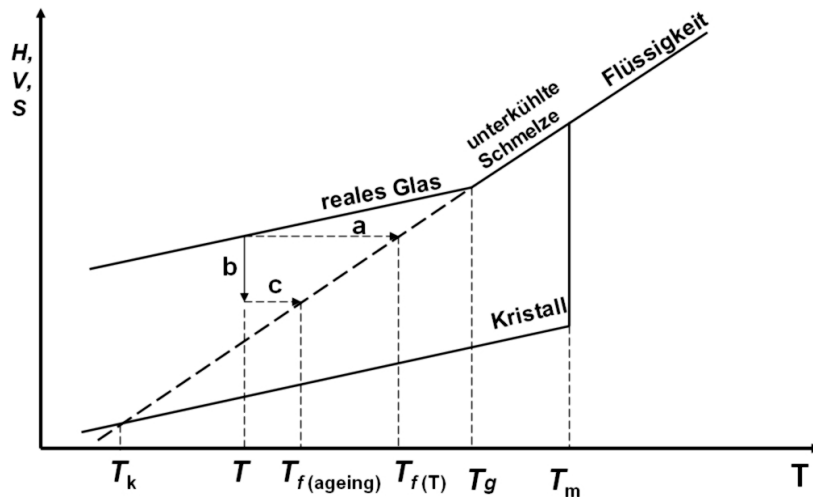


Abb. 2.2. Temperaturabhängigkeit (schematisch) von Enthalpie (H), Entropie (S) und Volumen (V) bei amorphem bzw. kristallinem Zustand unter konstantem Druck (modifiziert nach [18, 19]).

2.1.2 Relaxationsverhalten und Fragilität amorpher Feststoffe

Im amorphen Feststoff läuft die Annäherung an das thermodynamische Gleichgewicht (Relaxation) mit abnehmender Temperatur aufgrund der sinkenden Molekular-

beweglichkeit zeitlich verzögert ab. Die für den gegebenen Relaxationsprozess charakteristische Zeitkonstante τ kann für so genannte fragile Glasbildner (vorwiegend organische Stoffe) in guter Näherung für den Temperaturbereich $\geq T_g$ nach der VTF-Gleichung (Gl. 2.1 nach Vogel, Tammann und Fulcher) und für den Temperaturbereich $\leq T_g$ nach der AGV-Gleichung (Gl. 2.2 nach Adam, Gibbs und Vogel) berechnet werden [19].

$$\tau = \tau_0 e^{\left(\frac{D \cdot T_0}{(T - T_0)} \right)} \quad \text{Gl. 2.1}$$

$$\tau = \tau_0 e^{\left(\frac{D \cdot T_0}{T - (T/T_f) T_0} \right)} \quad \text{Gl. 2.2}$$

Hierbei ist τ_0 die kürzestmögliche Relaxationszeit (wird bei [20] mit ca. 10^{-14} s angegeben und entspricht der molekularen Vibrationsdauer). T_0 , auch Vogel-Fulcher-Temperatur genannt, entspricht der Temperatur, bei der die Konfigurationsentropie des Gleichgewichtszustandes den Wert Null erreicht und somit eine effektive Molekularmobilität nicht mehr gegeben ist [19, 21]. Praktisch liegen T_0 und T_K im gleichen Temperaturbereich von $T_K/T_0 \approx 1,0 \pm 0,1$ [22]. Bei bzw. unterhalb dieser Temperatur sind Rotations- und Diffusionsbewegungen auch über sehr lange Zeiträume unwahrscheinlich [19]. In Bezug auf die Stabilität von amorphen pharmazeutischen Substanzen kann T_0 als die Temperatur interpretiert werden, unterhalb der die für physikalische und chemische Veränderungen verantwortliche Molekularbewegung über die Produktlaufzeit vernachlässigt werden kann.

Die Konstante D , auch Angell-Parameter genannt, ist stoffspezifisch und hängt von der Fragilität des amorphen Systems ab. Ein amorphes System wird als fragil bezeichnet, wenn die Temperaturabhängigkeit von Strukturveränderungen wie z.B. die Viskosität oder die Relaxationszeitkonstante τ in der Arrhenius-Darstellung ein nicht-lineares Verhalten besitzt (Abb. 2.3). Starke Glasbildner verhalten sich in Bezug auf Viskosität und Relaxationszeit¹ gemäß der Arrhenius-Gleichung. Für die Relaxationszeit am Glasübergangspunkt gibt Angell eine charakteristische Zeit für alle Glasbildner von $\tau_{T_g} \approx 10^2$ s an [23].

¹ Ein direkter Zusammenhang zwischen Relaxationszeit τ und Viskosität η ist unter Einbeziehung des Schermoduls G über die Maxwell Gleichung $\tau = \eta/G$ gegeben [23].

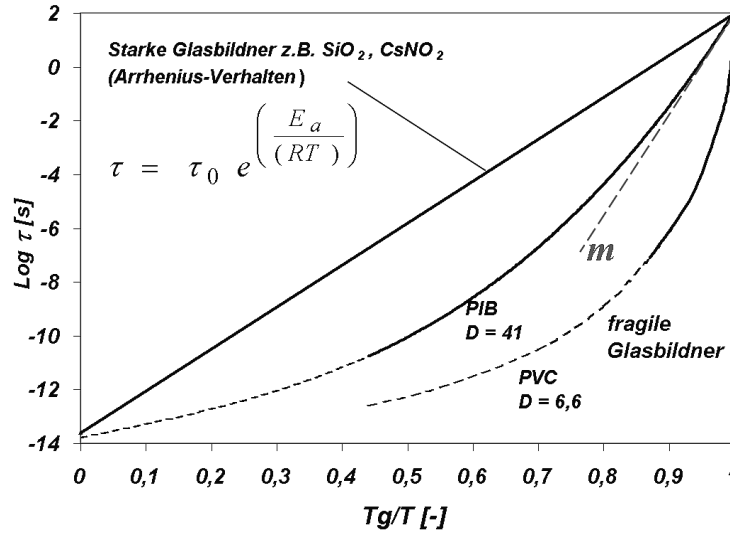


Abb. 2.3. Starke Glasbildner wie SiO_2 oder CsNO_2 weisen im Arrhenius-Plot ein lineares Verhalten auf. Fragile Glasbildner, wie z.B. organische Polymere (hier: Polyisobutylen, Polyvinylchlorid), folgen einem nicht-linearen Verhalten (modifiziert nach [24, 25]).

Je nach Fragilität unterscheiden sich die Glasbildner im $\log(\tau) - T_g/T$ Diagramm in ihrer Steigung (m), einer an den Glasübergangspunkt angelegten Tangente. Bei $\tau_0 \approx 10^{-14}\text{s}$ laufen die Funktionen wieder zusammen (Abb. 2.3). Daraus ergeben sich die Definitionen für den Fragilitätsparameter m :

$$m = \left. \frac{d \log(\tau)}{d(T_g/T)} \right|_{T=T_g} = \frac{E_{a(T_g)}}{\ln(10) R \cdot T_g} \quad \text{Gl. 2.3}$$

Für das lineare Verhalten starker Glasbildner existiert die geringste Steigung ($m_{\min}$):

$$m_{\min} = \log \left(\frac{\tau_{T_g}}{\tau_0} \right) \quad \text{Gl. 2.4}$$

Praktisch bedeutet dies, dass bei fragilen Glasbildnern der Glasübergang deutlich stärker (mit größerer Steigung) einsetzt als bei starken Glasbildnern. Die folgenden Zusammenhänge zwischen m , D und T_0 werden bei Hodge [26] angegeben und können durch Einsetzen von $\tau_{T_g} = 10^2 \text{ s}$ und $\tau_0 = 10^{-14} \text{ s}$ entsprechend vereinfacht werden:

$$T_0 = T_g \left(1 - \frac{m_{\min}}{m} \right) \quad \text{Gl. 2.5}$$

$$D = \frac{\ln(10) m_{\min}^2}{m - m_{\min}} = \frac{589,46}{m - 16} \quad \text{Gl. 2.6}$$

$$\frac{T_g}{T_0} = 1 + 0,0271 D \quad \text{Gl. 2.7}$$

Üblicherweise können amorphe pharmazeutische Feststoffe wie z. B. Hilfs- oder Wirkstoffe als fragile Glasbildner bezeichnet werden. Typische Werte für D liegen im Bereich von $D < 10$ [19, 21]. Die Relaxationszeitkonstante τ kann als Maß für die Molekularmobilität in einem amorphen System betrachtet werden. Mit abnehmender Temperatur sinkt die Molekularbewegung und die Relaxationszeit geht gegen unendlich. τ ist hierbei kein fester Wert, sondern unterliegt selbst einer zeitabhängigen Verteilung. Experimentelle Bestimmungen der Relaxationskinetik [27, 28, 29] zeigen eine gute Übereinstimmung mit der Kohlrausch-Williams-Watts-Funktion (Φ_{KWW}):

$$\phi_{KWW} = e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta} \quad \text{Gl. 2.8}$$

Hierbei ist Φ_{KWW} das Ausmaß des Relaxationsprozesses zum Zeitpunkt t für die Relaxationszeitkonstante τ bei der Temperatur T . Die Breite der Zeitverteilung von τ wird durch den Stretching-Exponenten β beschrieben. Aus Abb. 2.4 wird deutlich, dass τ die Zeit angibt, nach der 36,8%² der betrachteten Strukturveränderung noch nicht abgeschlossen sind.

Die Verteilung von τ wird durch die Fragilität des amorphen Systems beeinflusst und ist auf Unterschiede in der lokalen Strukturumgebung (dynamische Heterogenität) zurückzuführen [30]. Fragile Glasbildner mit kleinen D -Werten weisen eine höhere dynamische Heterogenität auf und besitzen daher geringere Werte für β als starke Glasbildner. Typische Werte für pharmazeutische Materialien liegen in der Größenordnung von $\beta \approx 0,4$ [31]. Untersuchungen zur Korrelation zwischen der Relaxationszeit als Maß für molekulare Mobilität und physikalisch-chemischen Veränderungen von Produkteigenschaften sind nur sehr begrenzt in der Literatur beschrieben. Bei-

² Bei $t = \tau$ ergibt sich für die KWW-Funktion: $\Phi(\tau) = 1/e = 0,368$

spielsweise sieht Hancock et al. [32] einen direkten Zusammenhang zwischen der Molekularmobilität und der chemischen Zersetzung. Duddu et al. [33] untersuchte das Aggregationsverhalten von Antikörpern und die Volumenkontraktion bei Saccharose- und Trehalose-Formulierungen und stellte signifikante Veränderungen fest, wenn die Lagerzeit ein Vielfaches von τ beträgt.

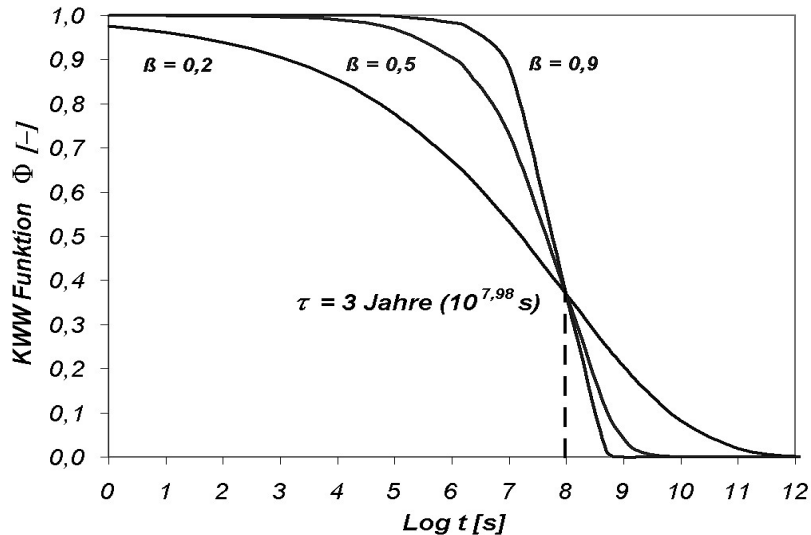


Abb. 2.4. Verlauf der KWW-Funktion mit $\tau = 3$ Jahre für unterschiedliche β -Werte.

2.1.3 Glasübergang amorpher Gemische

Bei Verwendung von mehreren Komponenten (z.B. Co-Sprühtrocknung) oder bei Anwesenheit von Adsorptionswasser stellt sich ein gemeinsamer Glasübergangspunkt ($Tg_{(mix)}$) je nach Massenanteil w und Glasübergangstemperatur Tg der beteiligten Komponenten ein. Nach Gordon und Taylor [34] gilt für ein Zweikomponentengemisch Gl. 2.9. Die Konstante K kann über die wahre Dichte ρ nach Gl. 2.10 ermittelt werden [35, 41].

$$Tg_{(mix)} = \frac{(w_1 \cdot Tg_1) + (K \cdot w_2 \cdot Tg_2)}{w_1 + (K \cdot w_2)} \quad \text{Gl. 2.9}$$

$$K = \frac{\rho_1 \cdot Tg_1}{\rho_2 \cdot Tg_2} \quad \text{Gl. 2.10}$$

Neben der Gordon-Taylor-Beziehung existieren noch weitere Modelle zur Beschreibung von T_g bei amorphen Gemischen [36, 37, 38, 39]. Die Gordon-Taylor-Gleichung wird häufig zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur in Abhängigkeit des Wassergehaltes (w_l) herangezogen [40, 41]. Für die Glasübergangstemperatur von Wasser gibt Johari et al. [42] einen Wert von $T_{g_l} = 144 \pm 1$ K (midpoint) an. In Abb. 2.5 ist der Verlauf der Gordon-Taylor-Funktion schematisch dargestellt. Durch die Wasseraufnahme ist üblicherweise eine Reduzierung der Glasübergangstemperatur und damit eine Erhöhung der Molekularmobilität einer amorphen Substanz gegeben (Kapitel 2.1.2). Im Temperaturbereich um T_g können physiko-chemische Veränderungen wie Viskositätserhöhung oder Rekristallisation auftreten.

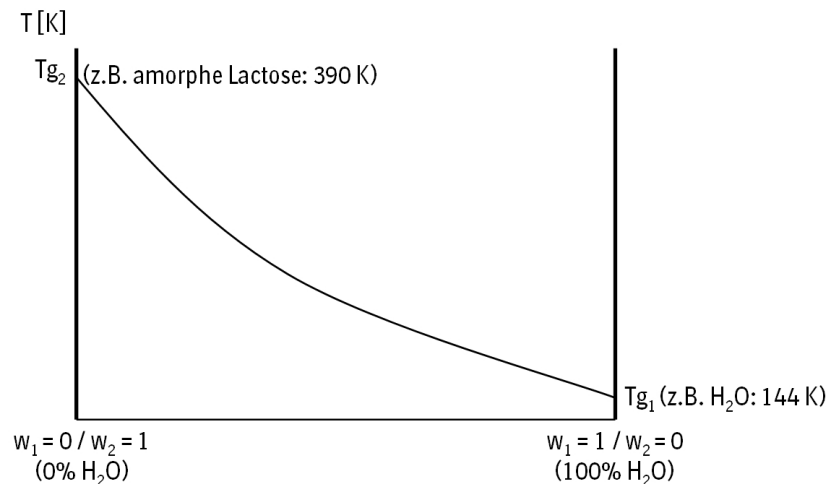


Abb. 2.5 Gordon-Taylor-Plot schematisch. Durch Feuchtlagerung stellt sich in Abhängigkeit des Wasseranteils eine gemeinsame Glasübergangstemperatur ($T_g(\text{mix})$) ein, die zwischen der Glasübergangstemperatur der wasserfreien Substanz und der des amorphen Wassers liegt.

2.2 Aerodynamisches Verhalten inhalierbarer Partikel

2.2.1 Partikelbeschleunigung und aerodynamische Partikelgröße

Wird ein Partikel einer geradlinigen Strömung ausgesetzt, wird es bis zur Annäherung an die Gasgeschwindigkeit beschleunigt. Hierbei gilt für die Widerstandskraft F_w des umströmten Partikels in Strömungsrichtung mit der angeströmten Querschnittsfläche A :

$$F_w = A \cdot \frac{\rho_f}{2} \cdot v_{rel}^2 \cdot c_w \quad \text{Gl. 2.11}$$

Zum Zeitpunkt $t = 0$ entspricht die Relativgeschwindigkeit zwischen Partikel und Gasströmung v_{rel} der Strömungsgeschwindigkeit des Gases. Die Widerstandskraft ist hierbei am größten. Der Widerstandsbeiwert c_w stellt eine Funktion der Reynoldszahl Re mit der Fluidichte ρ_f des Partikeldurchmessers x_P und der Fluidviskosität η dar:

$$Re = \frac{v_{rel} \cdot x_P \cdot \rho_f}{\eta} \quad \text{Gl. 2.12}$$

Im Falle eines kugelförmigen Partikels mit dem Durchmesser x_P kann die Näherungsformel nach Kaskas (Gl. 2.13 für $Re < 10^5$) und für den Bereich der schleichenden Umströmung ($Re < 0,5$) die analytische Lösung von Stokes (Gl. 2.14) verwendet werden [43].

$$c_w = \frac{24}{Re} + \frac{4}{Re^{0,5}} + 0,4 \quad (Re < 10^5) \quad \text{Gl. 2.13}$$

$$c_w = \frac{24}{Re} \quad (Re < 0,5) \quad \text{Gl. 2.14}$$

Für die beschleunigte bzw. verzögerte Partikelbewegung in einer geradlinigen Gasströmung ist der Strömungswiderstand eines Körpers bei Vernachlässigung weiterer äußerer Kräfte der Trägheitskraft F_T (Gl. 2.16) gleichzusetzen [44]:

$$F_w = F_T \quad \text{Gl. 2.15}$$

$$F_T = m \cdot a = m \cdot \frac{dv}{dt} \quad \text{Gl. 2.16}$$

Berücksichtigt man, dass die Relativgeschwindigkeit v_{rel} die Differenz zwischen der Gasgeschwindigkeit v_f und der Partikelgeschwindigkeit v_P ist,

$$v_{rel} = v_f - v_P = v_f \left(1 - \frac{v_P}{v_f} \right) \quad \text{Gl. 2.17}$$

erhält man durch Einsetzen von Gl. 2.11 und Gl. 2.16 in Gl. 2.15 für die Beschleunigung dv/dt eines kugelförmigen Partikels mit der Dichte ρ_P im Stokesbereich:

$$\frac{dv}{dt} = B \left(1 - \frac{v_P}{v_f} \right) \quad \text{mit} \quad B = \frac{18\eta \cdot v_f}{x_P^2 \cdot \rho_P} \quad \text{Gl. 2.18}$$

Nach einfacher Integration ergibt sich für $Re < 0,5$ die Partikelgeschwindigkeit zum Zeitpunkt t nach Gl. 2.19 und durch weitere Integration für den bis dahin zurückgelegten Weg s Gl. 2.20 [43].

$$v_P = v_f \left(1 - e^{(-B \cdot t / v_f)} \right) \quad \text{Gl. 2.19}$$

$$s = -\frac{v_f^2}{B} \left(\frac{v_P}{v_f} + \ln \left(1 - \frac{v_P}{v_f} \right) \right) \quad \text{Gl. 2.20}$$

In Abb. 2.6 ist die Partikelgeschwindigkeit über der Zeit für drei unterschiedliche kugelförmige Partikel ($x_P \leq 20 \mu\text{m}$) nach Gl. 2.19 aufgetragen, die einer geradlinigen Strömung mit $v_f = 0,1 \text{ m/s}$ ausgesetzt sind. Die Partikelbeschleunigung bis zum Erreichen der Gasgeschwindigkeit vollzieht sich danach in wenigen Millisekunden. Kleine Partikel werden aufgrund ihrer geringeren Masse schneller beschleunigt als größere Partikel mit gleicher Dichte (vgl. Partikel 1 und 2). Partikel 3 besitzt die gleiche Größe wie Partikel 1, wird aber aufgrund der größeren Querschnittsfläche schneller beschleunigt als das kleinere Partikel 2 mit gleicher Masse. Bei einer Dichte von $0,25 \text{ g/cm}^3$ würde Partikel 3 das gleiche aerodynamische Verhalten wie Partikel 2 besitzen. Diese Betrachtung gilt für Partikel mit $x_P \geq 1 \mu\text{m}$ im Stokesbereich. Für kleinere Partikelgrößen ist die Slip- bzw. Cunningham-Korrektur [45] zu berücksichtigen.

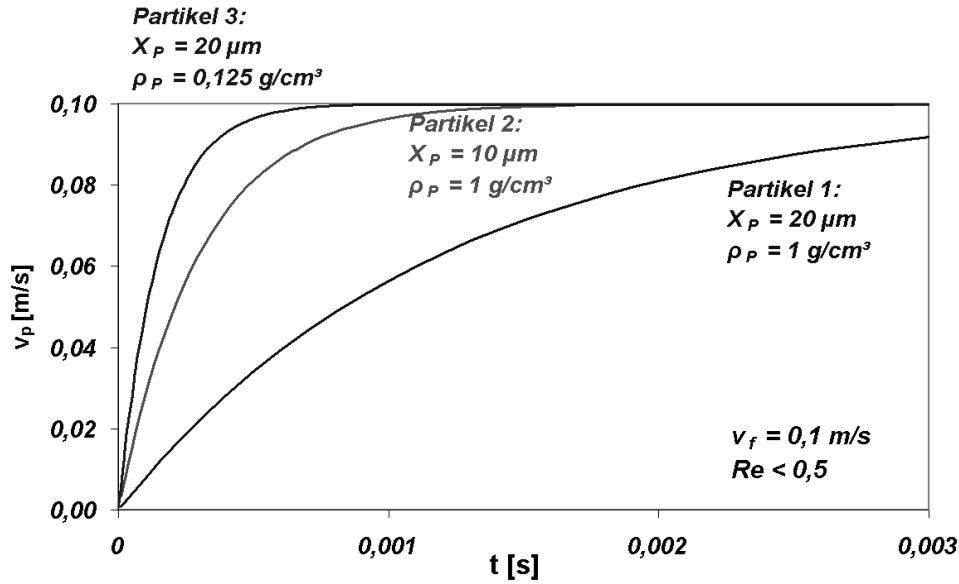


Abb. 2.6. Geschwindigkeit kugelförmiger Partikel nach Einbringen in eine geradlinige Strömung (nach Gl. 2.19).

Um den Einfluss der Teilchendichte bezüglich der aerodynamischen Partikeleigenschaften zu berücksichtigen, wird die Partikelgröße auf den Durchmesser eines Wassertropfens (Dichte: $\rho_0 = 1 \text{ g/cm}^3$) angegeben, der die gleiche Sinkgeschwindigkeit besitzt wie der betrachtete Partikel (Abb. 2.7). Diese Vergleichsgröße wird als aerodynamische Partikelgröße x_{ae} bezeichnet und leitet sich aus der Sinkgeschwindigkeit im Stokesbereich ab [45].

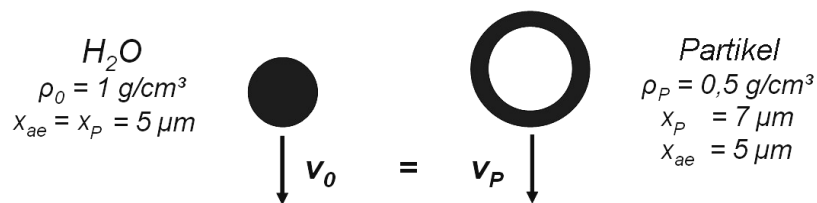


Abb. 2.7. Sinkverhalten zweier kugelförmiger Partikel mit unterschiedlicher geometrischer aber gleicher aerodynamischer Partikelgröße im Stokesbereich.

Durch Gleichsetzen der Beschleunigung (Gl. 2.18) eines beliebigen Partikels der geometrischen Größe x_p und der Partikeldichte ρ_p mit der eines Wassertropfens (x_{ae} , ρ_0) lässt sich der aerodynamische Partikeldurchmesser x_{ae} auch unter der Voraussetzung eines gleichen Beschleunigungsprofils herleiten:

$$\frac{1}{x_{ae}^2 \cdot \rho_0} = \frac{1}{x_P^2 \cdot \rho_P} \quad \text{Gl. 2.21}$$

$$x_{ae} = x_P \left(\frac{\rho_P}{\rho_0} \right)^{0,5} \quad (\text{Re} < 0,5) \quad \text{Gl. 2.22}$$

Die Standardisierung auf die aerodynamische Partikelgröße ist für die nachfolgende Betrachtung des Lungendepositionsverhaltens sinnvoll, da die wichtigsten Abscheidemechanismen überwiegend massenabhängig sind und somit durch die Partikelgröße und -dichte beeinflusst werden.

2.2.2 Lungendepositionsverhalten

Wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben wird die Bewegung eines Aerosolpartikels in einer Gasströmung vorwiegend durch das Zusammenspiel von Widerstands- und Trägheitskraft bestimmt. Während die Widerstandskraft an der Partikeloberfläche angreift und ein Partikel bei Richtungsänderung der Strömung folgen lässt, ist die Trägheitskraft proportional zur Partikelmasse und hat das Bestreben die geradlinige Bewegungsbahn fortzusetzen. Da die Trägheitskraft mit zunehmendem Partikeldurchmesser in der dritten Potenz, die Widerstandskraft im Stokesbereich jedoch nur linear wächst, gewinnt die Massenträgheit mit steigender Partikelgröße an Bedeutung. Ab einer Partikelgröße von etwa 2 -3 µm wird dadurch eine Partikelabscheidung in der Lunge aufgrund von Impaktion relevant [1]. Die Abscheidung erfolgt bei Richtungswechsel der Gasströmung in den Verzweigungen des Bronchialsystems. Partikel >10 µm deponieren bereits überwiegend an der ersten starken Richtungsänderung am Oropharynx im Mund- und Rachenbereich. Sehr kleine Partikel folgen verstärkt der Gasströmung und können auch wieder ausgeatmet werden bzw. deponieren aufgrund von Sedimentation oder Diffusion (Abb. 2.8).

Bei der Sedimentation findet die Partikelbewegung aufgrund der Schwerkraft statt und kann über die Stokes'sche Sinkgeschwindigkeit abgeschätzt werden. Unter der Berücksichtigung der Cunningham-Korrektur (C_c) ergibt sich nach Gl. 2.23 die in der Zeit t zurückgelegte Strecke S_{Sed} . Vor allem bei aerodynamischen Partikelgrößen im Bereich von 1 bis 3 µm kann dieser Abscheidemechanismus relevant werden. Noch

kleinere Partikel bewegen sich darüber hinaus aufgrund der Brownschen Molekularbewegung durch Diffusion fort. Allerdings ist diese Fortbewegung nicht geradlinig, sondern zufällig in alle Raumrichtungen verteilt. Dadurch ergibt sich für die zurückgelegte Strecke eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, deren quadratischer Mittelwert s_{Dif} nach Gl. 2.24 anhand der Boltzmann-Konstante ($k = 1,38066 \cdot 10^{-23}$ J/K) und der Temperatur T ermittelt werden kann [46].

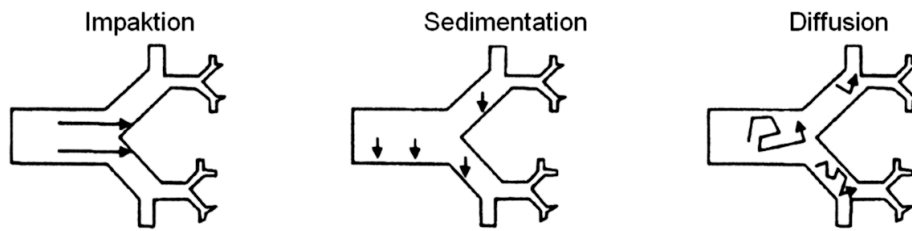


Abb. 2.8. Wichtige Abscheidemechanismen in der Lunge [47].

Vergleicht man die zurückgelegte Strecke aufgrund von Sedimentation und Diffusion, wird die Relevanz dieser beiden Abscheidemechanismen für die jeweilige Partikelgröße deutlich (Abb. 2.9).

$$s_{Sed} = \frac{x_P^2 \cdot (\rho_P - \rho_f) \cdot g \cdot t \cdot C_C}{18\eta} \quad \text{Gl. 2.23}$$

$$s_{Dif} = \left(\frac{2k \cdot T \cdot t \cdot C_C}{x_P \cdot \pi \cdot \eta} \right)^{0,5} \quad \text{Gl. 2.24}$$

mit C_C in Luft für $0,1 \mu\text{m} \leq x_P \leq 1 \mu\text{m}$:

$$C_C = 1 + \frac{0,1663}{x_P} \quad \text{Gl. 2.25}$$

Anhand der beschriebenen Abscheidemechanismen lässt sich ableiten, dass das Lungendepositionsverhalten stark von individuellen Faktoren wie der Atemwegsgeometrie oder dem Inhalationsmanöver des Anwenders abhängt. Im Gegensatz zu einer

raschen Inhalation kann ein langsames und tiefes Inhalieren die Lungendeposition aufgrund einer geringeren Abscheidung im Rachenbereich günstig beeinflussen. Auch die Abscheidung aufgrund von Sedimentation wird durch eine langsame Inhalation begünstigt bzw. kann durch eine Atempause vor der Exhalation gezielt erhöht werden.

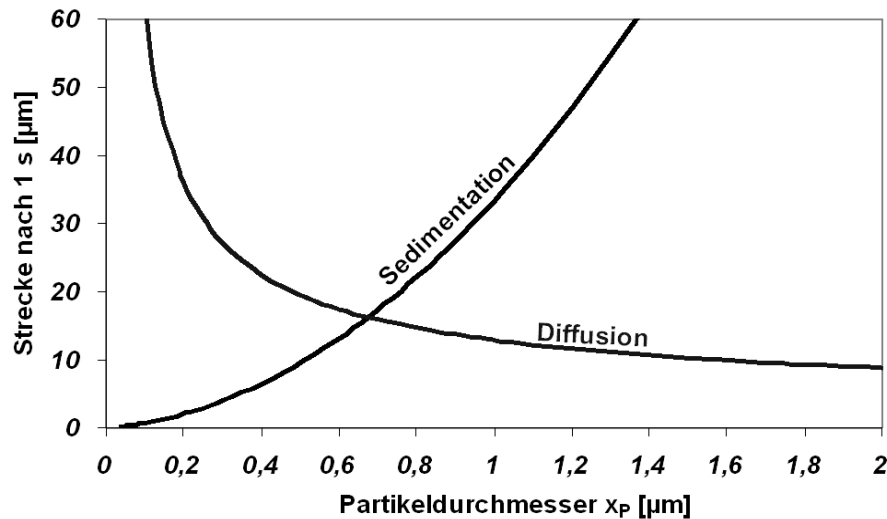


Abb. 2.9. Vergleich der nach einer Sekunde zurückgelegten Strecke in Abhängigkeit der Partikelgröße nach Gl. 2.23 und Gl. 2.24. Die Betrachtung bezieht sich auf Körpertemperatur (310 K) und den entsprechenden Daten für Luft mit $\eta = 19,1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ und $\rho_f = 1,13 \text{ kg/m}^3$.

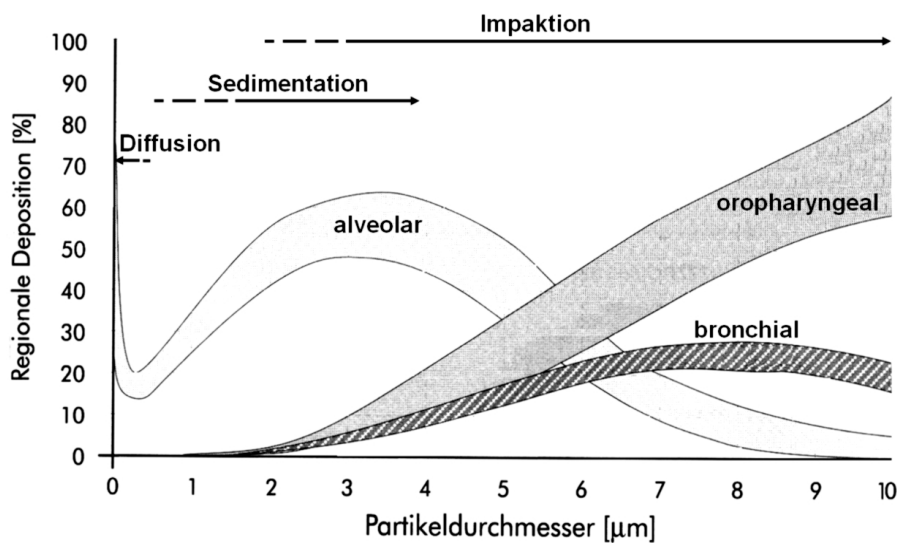


Abb. 2.10. Experimentell ermittelte Partikeldeposition in Abhängigkeit der Partikelgröße bei gesunden Probanden und Mundatmung (modifiziert nach Köhler und Fleischer [1]).

Abb. 2.10 stellt eine Zusammenfassung von Untersuchungsergebnissen unterschiedlicher Studien zur regionalen Aerosoldeposition in Abhängigkeit der Partikelgröße dar. Die abgebildete Bandbreite entspricht in etwa der Variation der individuellen Einflussfaktoren. Weiterhin sind die relevanten Abscheidemechanismen für den jeweiligen Partikelgrößenbereich eingetragen.

Die Aerosoldeposition in den Bronchien kann danach vorwiegend dem Impaktionsprinzip zugeordnet werden. Mit sinkender Partikelgröße nimmt zunächst der Einfluss der Impaktion und dann der Sedimentation ab. Das Depositionsminimum bei etwa $0,3\ \mu\text{m}$ bildet im Wesentlichen die Verhältnisse aus Abb. 2.9 ab. Partikel in diesem Größenbereich werden verstärkt ausgeatmet. Erst bei Partikelgrößen unterhalb von $0,2\ \mu\text{m}$ steigt die alveolare Deposition aufgrund der steigenden Diffusionsbewegung der Aerosolpartikel wieder an. Allerdings ist die Nutzung der Diffusionsabscheidung für therapeutische Zwecke kritisch zu bewerten. Zum einen ist die Bereitstellung derart kleiner Partikelgrößen technisch aufwendig zu realisieren, und zum anderen wird eine toxische Wirkung bei Aerosolen mit eingeschränkter Löslichkeit vermutet, die kleiner als $0,1\ \mu\text{m}$ sind [1, 48]. Daher werden aerodynamische Partikelgrößen im Bereich von etwa $1\ \mu\text{m}$ bis $5\ \mu\text{m}$ zur lokalen Behandlung von Lungenerkrankungen angestrebt, die vorwiegend aufgrund von Impaktion und Sedimentation abgeschieden werden.

In diesem Zusammenhang ist jedoch zu berücksichtigen, dass die therapeutische Bedeutung von der Masse des lokal deponierten Wirkstoffes abhängt. So können größere Partikel mit einer geringeren Depositionswahrscheinlichkeit trotzdem einen höheren Wirkstoffbeitrag im Vergleich zu kleineren Partikeln leisten, da die Partikelmasse in der dritten Potenz zur Partikelgröße wächst. Für die analytische Bestimmung des Depositionsverhaltens wird daher die Wirkstoffmasse ermittelt, die unterhalb einer aerodynamischen Grenzgröße nach dem Impaktionsprinzip abgeschieden wird (Kapitel 3.7). Weiterhin bezieht sich das betrachtete aerodynamische Verhalten vorwiegend auf Einzelpartikel. Bei Pulverinhalativa kommt es jedoch aufgrund von Haftkräften zwischen den Partikeln zur Bildung von Pulveragglomeraten. Auch der strömungsbedingte Zerfall dieser Agglomerate wird durch den Inhalationsvorgang beeinflusst und ist Gegenstand des folgenden Kapitels.

2.3 Agglomeration und Deagglomeration von Mikropartikeln

2.3.1 Haftkräfte zwischen Feststoffpartikeln

In gasförmiger Umgebung können Haftkräfte zwischen Feststoffen in Bindungsmechanismen mit und ohne Materialbrücken eingeteilt werden [49]. Bei Materialbrücken kann es sich um Sinterbrücken, kapillar gebundene Flüssigkeiten oder um erhärtete bzw. hochviskose Bindemittelbrücken handeln. Bei amorphen Materialien können durch Materialerweichung im Bereich der Glasübergangstemperatur oder durch Rekristallisation Festkörperbrücken gebildet werden. Diese würden im Falle von Pulverinhalativa die Eignung zur Inhalation stark einschränken bzw. unmöglich machen. Innerhalb von materialbrückenfreien Haftkräften unterscheidet man hauptsächlich zwischen Van-der-Waals- (F_{vdW}) und elektrostatischen (F_{el}) Kräften. Van-der-Waals-Kräfte entstehen aufgrund von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Atomen und Molekülen angrenzender Oberflächen und sind in gasförmigen Medien stets anziehend. Elektrostatische Kräfte können dagegen im Fall von gleichpoliger Ladung auch abstoßend wirken. Einen weiteren Haftmechanismus stellen formschlüssige Bindungen dar (Abb. 2.11). Diese können beispielsweise bei faserigen Materialien oder stark oberflächenstrukturierten Partikeln auftreten.

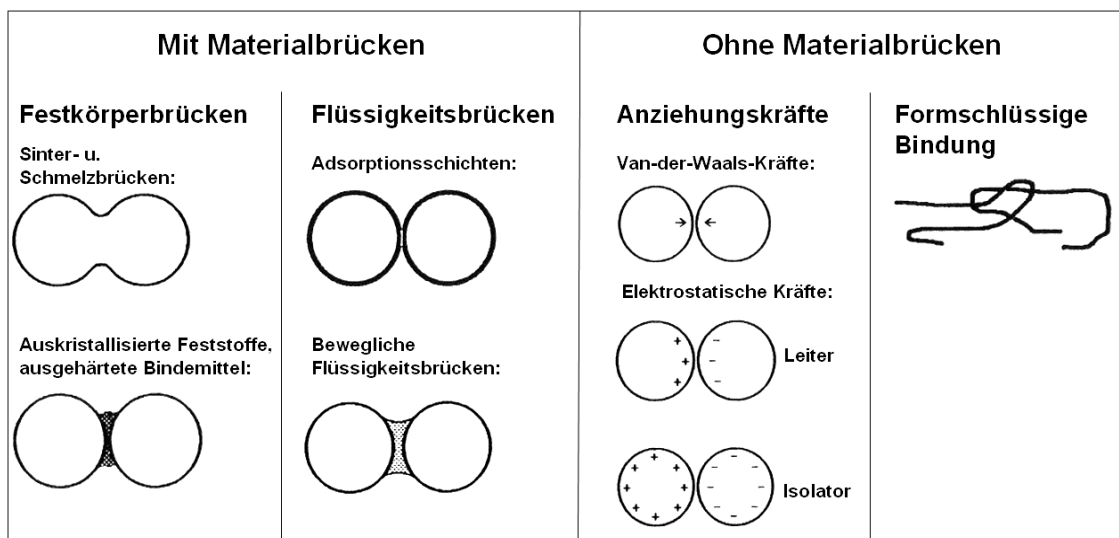


Abb. 2.11. Haftmechanismen zwischen Feststoffteilchen [115].

Da die Partikel sprühgetrocknete organische Pulver meist eine kugelförmige Gestalt besitzen, werden im Folgenden zunächst die einzelnen Haftkräfte für das Kugel-Kugel-Modell betrachtet. Unter der Voraussetzung zweier sich berührender, gleich

großer, starrer und nicht-leitender Modellkugeln lassen sich die Haftkräfte in Abhängigkeit ihres Durchmessers berechnen [49, 50]. Danach gilt für Van-der-Waals-Kräfte und elektrostatische Kräfte Gl. 2.26 bzw. Gl. 2.27. Für den Fall einer beweglichen Flüssigkeitsbrücke, die durch Kapillarkondensation aus einer annähernd flüssigkeitsgesättigten Atmosphäre entstehen kann, gilt für die kapillare Haftkraft (F_K) Gl. 2.28. Als Abstandslänge a wird im Kontaktfall üblicherweise der Berührungs- oder Adhäsionsabstand $a_0 = 0,4$ nm verwendet [51].

$$F_{vdW} = \frac{\hbar \varpi \cdot x_p}{32 \pi \cdot a^2} \quad \text{Gl. 2.26}$$

$$F_{el} = \frac{\pi}{4 \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_r} \cdot \frac{\varphi_1 \cdot \varphi_2 \cdot x_p^2}{(1 + a / x_p)^2} \quad \text{Gl. 2.27}$$

$$F_K = \pi \cdot \sigma_l \cdot x_p \quad \text{Gl. 2.28}$$

Die Materialabhängigkeit der Van-der-Waals-Kräfte wird im Rechenmodell durch die Hamaker-Konstante A_H oder die Lifschitz-Van-der-Waals-Konstante $\hbar \varpi$ berücksichtigt (Korrelation: $A_H = \frac{3}{4} \pi \cdot \hbar \varpi$). Bei organischen Materialien wie Kohlenwasserstoffverbindungen liegt $\hbar \varpi$ im Bereich von $(0,3 - 9) \cdot 10^{-20}$ J [43]. Für die folgende Modellrechnung wird ein mittlerer Wert von $\hbar \varpi = 5 \cdot 10^{-20}$ J verwendet.

Die elektrostatische Anziehung zwischen elektrischen Nichtleitern hängt vom Ladungszustand der Adhäsionspartner ab. Als „Worst-case-Betrachtung“ wird eine maximale Ladungsdichte von $\varphi_{max} = 1,6 \cdot 10^{-5}$ As/m² für beide Partikel angenommen [49]. Hierbei ist ε_0 die Influenzkonstante ($\varepsilon_0 = 8,8542 \cdot 10^{-12}$ As/Vm) und ε_r die Permittivitätszahl mit $\varepsilon_r = 1,006$ für trockene Luft [52]. Für den Fall kapillarer Haftkräfte wird die Oberflächenspannung von Wasser bei 20°C mit $\sigma_l = 72,7$ mJ/m² verwendet. In Abb. 2.12 sind die einzelnen Adhäsionskräfte im Vergleich zu der Gewichtskraft ($F_g = m \cdot g$) dargestellt.

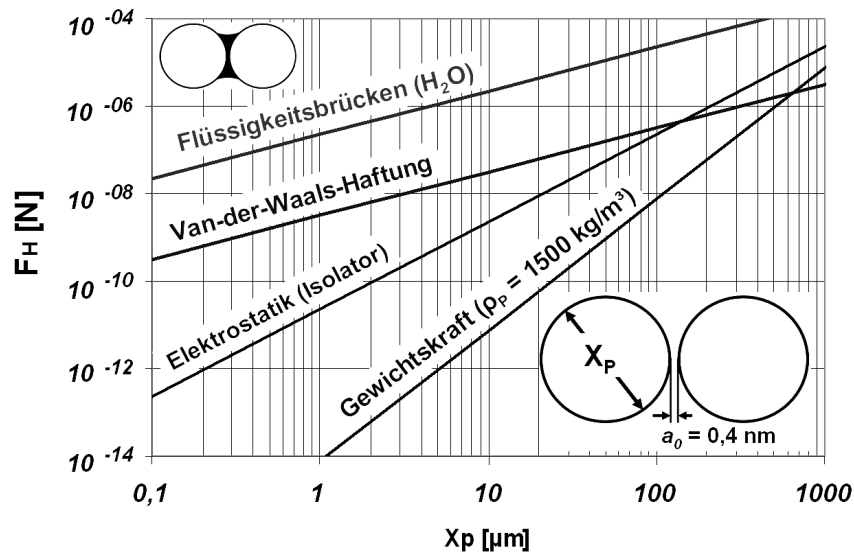


Abb. 2.12. Theoretische Haftkräfte der Bindungsarten nach Gl. 2.26 - Gl. 2.28 für zwei glatte, starre und sich berührende (Berührungsabstand $a_0 = 0,4 \text{ nm}$) Modellkugeln im Vergleich zu ihrer Gewichtskraft.

Auch wenn diese Modellbetrachtung die realen Verhältnisse nicht vollständig abbildet, liefert sie eine Aussage bezüglich der unterschiedlichen Einflussgrößen, die das Verhalten inhalierbarer Partikel in gasförmiger Umgebung beeinflussen. Flüssigkeitsbrücken bilden hierbei die stärksten Haftkräfte. Bei flüssigkeitsfreier Kontakthaftung sind Van-der-Waals-Kräfte vor allem bei Partikelgrößen unterhalb von $10 \mu\text{m}$ relevant. Selbst unter der Annahme einer maximalen elektrostatischen Ladung übersteigt die Van-der-Waals-Haftkraft die elektrostatische Anziehung bzw. Abstoßung um ein bis zwei Zehnerpotenzen. Diese Haftkraftverhältnisse liefern eine Erklärung dafür, warum ein vollständiges Dispergieren von Pulveragglomeraten durch eine gezielte gleichpolige Aufladung von Inhalationspulvern nicht möglich ist. Erst für Partikelgrößen oberhalb von etwa $100 \mu\text{m}$ wäre dies nach der betrachteten Modellrechnung möglich. Allerdings besitzen elektrostatische Kräfte eine deutlich längere Reichweite als Van-der-Waals-Kräfte. Eine Partikelabscheidung an Grenzflächen zu anderen Materialien wie beispielsweise bei einem Pulverinhalator ist dadurch bei einer gegenpoligen Aufladung aus der Strömung heraus möglich. Dieser Effekt kann einen Einfluss auf Pulverrückstände und damit auf die ausgebrachte Pulvermenge haben. Für den vollständigen Zerfall eines Pulveragglomerates, welches aus aneinander haftenden Primärpartikeln $<10 \mu\text{m}$ besteht, spielt er jedoch eine untergeordnete Rolle. Weiterhin ergibt sich aus der Modellbetrachtung, dass inhalierbare Partikel bei Berührung mehr oder weniger stabile Pulveragglomerate aufgrund der beschriebenen Haftkräfte bilden. Die Existenz dieser Pulveragglomerate lässt sich beispielsweise

unter dem Rasterelektronenmikroskop nachweisen (Abb. 2.13). Ab einer bestimmten Agglomeratgröße können elektrostatische Abstoßungen bzw. die Gewichtskraft einer weiteren Agglomeratvergrößerung entgegenwirken. Gemäß Abb. 2.12 ist dies erst oberhalb von 100 μm zu erwarten.

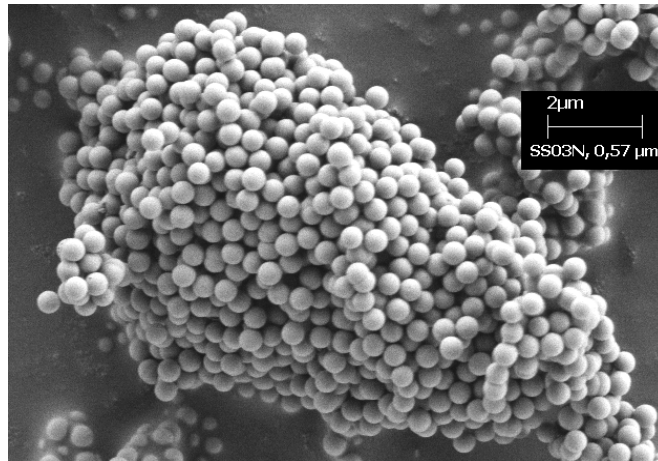


Abb. 2.13. Monodisperse Silicapartikel, die vorsichtig über einen Spatel abgeklopft wurden und auf einem Objektträger nach Abblasen noch fixiert bleiben. Agglomeratgrößen bis 100 μm können beobachtet werden. Die mittlere Primärpartikelgröße beträgt 0,57 μm [53].

Der hier durchgeführten Modellbetrachtung liegen allerdings vereinfachte Annahmen zugrunde. Im Fall von realen Partikelsystemen beeinflussen weitere Faktoren wie Materialeigenschaften, Partikelform und -größe, Oberflächenrauigkeit, klimatische Bedingungen, aber auch die Art der Kontaktentstehung und der Kontaktdauer das Zusammenspiel der beschriebenen Kräfte. Beispielsweise entspricht der angenommene Kontaktabstand $a_0 = 0,4 \text{ nm}$ in etwa der Größe der beteiligten Oberflächenmoleküle und kann nur im Fall von sehr glatten Oberflächen angenommen werden. Aufgrund der Oberflächenrauigkeit realer Partikel kann es zur Abstandsvergrößerung in der Kontaktzone zwischen den Partikeln kommen (Abb. 2.14). Dadurch werden Van-der-Waals-Kräfte mit zunehmendem Abstand gemäß Gl. 2.26 im Quadrat kleiner. Allerdings sind, je nach Materialhärte, plastische Verformungen innerhalb weniger Stunden nach Kontaktentstehung zu erwarten. Bei weichen Metallen wie Blei, Gold oder Silber kann dadurch wiederum mit einer Haftkraftzunahme um etwa Faktor 15 bzw. bei polymeren Kunststoffen um mehr als Faktor 100 gerechnet werden [45, 54].

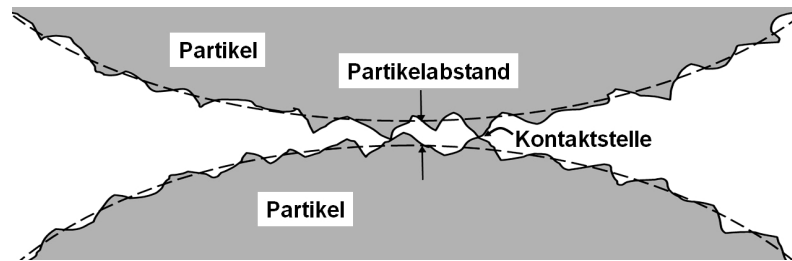


Abb. 2.14. Einfluss der Oberflächenrauigkeit auf den Kontaktabstand zweier Partikel.

Weiterhin beeinflusst die Anwesenheit von Umgebungsfeuchte die Haftverhältnisse in der Kontaktzone. Vor allem bei hydrophilen Oberflächen entstehen bei moderater Umgebungsfeuchte Wasserdampfadsorptionsschichten, die durch Überlappung die Van-der-Waals-Haftkraft ggf. auch übersteigen können [43]. Mit zunehmender Umgebungsfeuchte ist mit einer Haftkraftzunahme aufgrund von Kapillarkondensation zu rechnen [55, 56, 57, 58]. Ab einer relativen Feuchte von 40% bis 50% können durch Kapillarkondensation sehr kleine Flüssigkeitsbrücken entstehen, die schon bei sehr geringen Abstandsvergrößerungen platzen und daher eine äußerst geringe Reichweite besitzen [49]. Neuere Untersuchungen weisen darüber hinaus auf eine Kapillarkondensation an nanoskaligen Kontaktstellen auch deutlich unterhalb von 40% relativer Feuchte hin [59].

Aus den beschriebenen Einflüssen lässt sich für kugelförmige Partikel $<10\ \mu\text{m}$ ableiten, dass unter realen Bedingungen neben den Materialeigenschaften die Oberflächenrauigkeit und die Umgebungsfeuchte das Zusammenspiel von Van-der-Waals- und Kapillarkräften in der Kontaktzone bestimmen. Die aus allen Einflüssen resultierende Haftkraft zwischen zwei kugelförmigen Partikeln kann in einem Größenbereich erwartet werden, der in Abb. 2.12 zwischen der Van-der-Waals-Haftung und der Haftkraft durch Flüssigkeitsbrückenbildung liegt. Diese beiden Haftkräfte sind einfach proportional zur Partikelgröße und zeigen dadurch einen parallelen Verlauf. Experimentell können reale Haftkräfte durch die Bestimmung der zur Trennung zweier Partikel benötigten Kraft ermittelt werden. Die Abhängigkeit der Trennkraft von der Partikelgröße wird üblicherweise durch das Johnson-Kendall-Roberts- (JKR) bzw. das Derjaguin-Muller-Toporov- (DMT) Modell beschrieben [60]. Auch diese Modelle sind lineare Funktionen der Partikelgröße r , welche den reduzierten Partikelradius zweier unterschiedlich großer Kugeln der Radien r_1 und r_2 darstellt. Als weitere physikalische Größe geht die Oberflächenenergie γ ein. Weiterhin berücksichtigen diese Modelle eine gewisse Partikeldeformation. So wird das JKR-Modell überwiegend bei weicheren Partikeln mit hoher Oberflächenenergie angewandt, während das

DMT-Modell eher bei kleineren, harten Körpern mit geringerer Oberflächenenergie bevorzugt wird. Für die Trennkraft zweier kugelförmiger Partikel gilt danach:

$$F_{JKR} = 3\pi \cdot \gamma \cdot r \quad \text{Gl. 2.29}$$

$$F_{DMT} = 4\pi \cdot \gamma \cdot r \quad \text{Gl. 2.30}$$

mit

$$r = \frac{r_1 \cdot r_2}{(r_1 + r_2)} \quad \text{Gl. 2.31}$$

Bei Flüssigkeiten ist die Oberflächenenergie γ gleich der Oberflächenspannung σ_l . Im Fall von gleich großen Kugeln ($r_1 = r_2$) entspricht das DMT-Modell der Haftkraft der vollständig benetzenden Flüssigkeitsbrücke nach Gl. 2.28. Für Wasser gilt in diesem Fall $\sigma_l = \gamma = 72,7 \text{ mJ/m}^2$. Umgekehrt erhält man für die reine Van-der-Waals-Haftung (d. h. unter vollständigem Feuchtigkeitsausschluss) aus Gl. 2.28 und Gl. 2.30 die entsprechende Oberflächenenergie γ_{vdW} :

$$\gamma_{vdW} = \frac{\hbar \varpi}{32 \pi^2 \cdot a_0^2} \quad \text{Gl. 2.32}$$

Nach den am Anfang des Kapitels getroffenen Annahmen des Kugel-Kugel-Modells mit $a_0 = 0,4 \text{ nm}$ und $\hbar \varpi = 5 \cdot 10^{-20} \text{ J}$ ergibt sich ein Wert für γ_{vdW} von $1,0 \text{ mJ/m}^2$, der in etwa als minimale Oberflächenenergie von organischen Feststoffen betrachtet werden kann. Dem gegenüber kann im Fall einer Flüssigkeitsbrückenbildung die Oberflächenspannung von Wasser ($72,7 \text{ mJ/m}^2$) als Maximalwert für die Oberflächenenergie angenommen werden. Bei realen Feststoffen erfolgt die Bestimmung der Oberflächenenergie typischerweise mittels Kontaktwinkelbestimmung, Inverser Gaschromatographie (IGC) oder Rasterkraftmikroskopie (AFM). Tatsächlich liegen experimentell ermittelte Werte für viele organische Verbindungen im Bereich zwischen 1 mJ/m^2 und 73 mJ/m^2 [61]. Für kristalline Lactose existieren Messwerte im Bereich von $7 - 44 \text{ mJ/m}^2$ und für amorphe Lactose im Bereich von $30 - 57 \text{ mJ/m}^2$ [62]. Im Fall von monodispersen SiO_2 -Kugeln wurde mittels AFM nach dem DMT-Modell eine Ober-

flächenenergie von $14 \pm 2,1 \text{ mJ/m}^2$ bei 10% - 40% relativer Feuchte ermittelt [60]. Auch hierbei liegt der experimentell ermittelte Wert zwischen dem der reinen Van-der-Waals-Haftung von $\gamma_{vdW} \approx 1,8 \text{ mJ/m}^2$ (mit $\hbar\varpi_{(\text{SiO}_2)} \approx 9 \cdot 10^{-20} \text{ J}$ [43]) und der Oberflächenspannung von Wasser mit $72,7 \text{ mJ/m}^2$.

2.3.2 Zugfestigkeit von Agglomeraten

Zur Abschätzung der Festigkeit eines Agglomerates kann die Berechnung der Zugfestigkeit nach Rumpf [63] durchgeführt werden. Unter der Annahme, dass ein kugelförmiges Agglomerat aus einer Vielzahl gleichmäßig verteilter Kugeln ähnlicher Größe besteht, kann die Zugkraft F_Z berechnet werden, die zur Halbierung des Agglomerates benötigt wird (Gl. 2.33). Das Modell setzt voraus, dass alle in der Querschnittsebene vorhandenen Partikel-Partikel-Bindungen getrennt werden. Da die räumliche Ausrichtung der Bindungen zwischen den Primärpartikeln nicht zwangsläufig mit der Zugrichtung übereinstimmt, ist die zur Trennung einer Bindung benötigte Kraftkomponente in Zugrichtung F_{zi} üblicherweise größer als die Haftkraft F_H zwischen zwei Primärpartikeln (Abb. 2.15). Daher ist für die Trennung einer Bindung eine statistisch mittlere Kraft $\bar{F}_H$ anzunehmen, die unabhängig von Ort und Orientierung als gleich groß angesehen werden kann [64, 72].

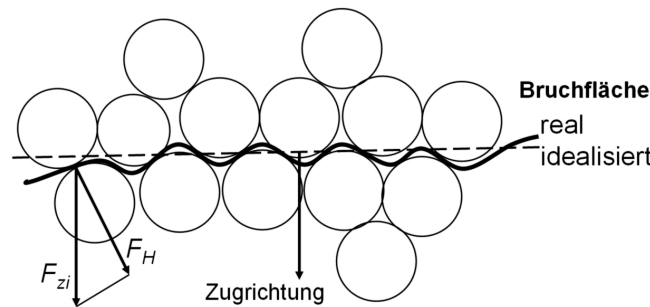


Abb. 2.15. Schematische Darstellung der Bruchfläche zur Berechnung der Zugfestigkeit (modifiziert nach Pietsch und Rumpf [64]). Die Orientierung zweier Partikel in der Querschnittsfläche kann in einem Agglomerat als zufällig und somit unabhängig von der Zugrichtung betrachtet werden. Entsprechend unterscheidet sich die zur Trennung benötigte Kraftkomponente F_{zi} von der Partikel-Partikel-Haftkraft F_H .

$$F_z = \frac{(1 - \varepsilon) \cdot k \cdot \bar{F}_H}{2} \cdot \frac{x_{Agg}^2}{x_p^2} \quad \text{Gl. 2.33}$$

Hierbei ist ε der im Agglomerat bzw. in der Querschnittsebene enthaltene Hohlraumanteil und k die mittlere Anzahl der Kontaktstellen eines Primärpartikels zu seinen Nachbarpartikeln (Koordinationszahl). Für lose Schüttungen gibt Rumpf einen Hohlraumanteil von $\varepsilon = 0,439$ und eine Koordinationszahl von $k = 7$ an. Bezieht man F_z auf die Fläche, auf welcher die Kräfte angreifen können (1/2 Oberfläche des Agglomerates), erhält man die von Rumpf [63] angegebene Zugspannung σ_z :

$$\sigma_z = \frac{(1-\varepsilon) k}{\pi} \cdot \frac{\bar{F}_H}{x_p^2} \quad \text{Gl. 2.34}$$

In Abb. 2.16 ist die Zugkraft für unterschiedliche Agglomerat- und Primärpartikelgrößen dargestellt, die zur Halbierung des Agglomerates führt. Agglomerate, die aus kleinen Primärpartikeln bestehen, sind aufgrund einer größeren Anzahl an Kontaktstellen stabiler als Agglomerate mit größeren Primärpartikeln.

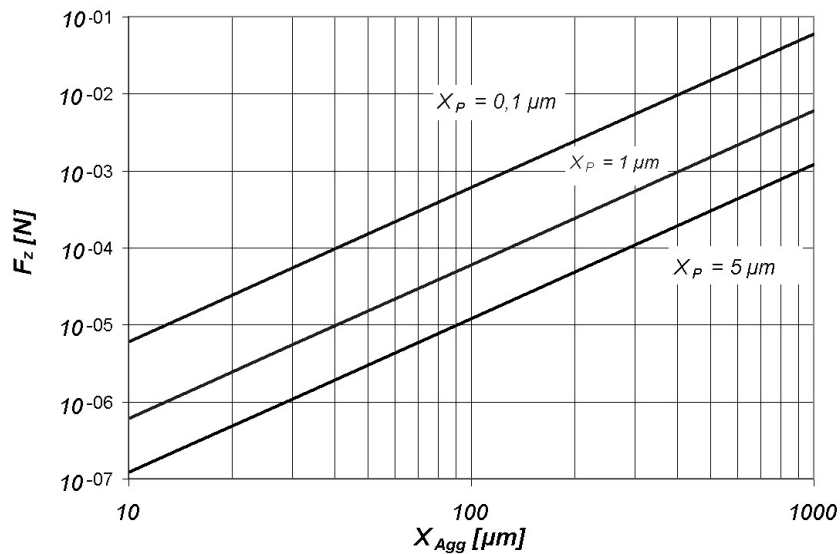


Abb. 2.16. Theoretische Festigkeitsbetrachtung von Agglomeraten in Abhängigkeit von Agglomerat- (x_{Agg}) und Primärpartikeldurchmesser (x_p) nach Gl. 2.33 mit $\varepsilon = 0,439$ und $k = 7$. Die Modellbeziehung gilt für Agglomerate mit $x_{Agg} \gg x_p$ unter der Voraussetzung, dass reine Van-der-Waals-Kontakthaftung nach Abb. 2.12 angenommen wird.

Für reale Pulveragglomerate ist die Gültigkeit von Gl. 2.34 aufgrund von ungleichmäßigen Oberflächen der Primärpartikel und der kurzen Reichweite der Haftkräfte nicht gegeben [49]. Weiterhin kommt es infolge von inhomogenen Spannungsvertei-

lungen wie „Baufehlern“ oder luftlockeren Bereichen zu bevorzugten Bruchstellen, die bei deutlich geringerer Beanspruchung zur Teilung eines Agglomerates führen [43]. Aufgrund dieser Einschränkungen wird in Kapitel 2.3.4 ein neues Modell vorgestellt, welches eine vollständige Dispergierung, wie sie im Fall von Inhalationspulvern angestrebt wird, berücksichtigt.

2.3.3 Deagglomeration in Gasströmungen

Wird ein Agglomerat in eine Gasströmung eingebracht, wirken unterschiedliche Strömungskräfte auf seine Oberfläche. Rumpf und Raasch [44] unterscheiden hierbei die Beanspruchung eines Körpers aufgrund der Widerstandskraft während der Beschleunigung und die Beanspruchung aufgrund von Schubspannung und Teilchenrotation in Scherströmungen. In Gasströmungen überwiegt hierbei eindeutig die Beanspruchung durch Teilchenrotation, so dass für eine Abschätzung der Deagglomeration in einer Scherströmung die Schubspannung vernachlässigt werden kann. In turbulenten Strömungen können jedoch Schubspannungen aufgrund von Wirbelbildung auftreten. Weiterhin treten Teilchenstöße aufgrund unterschiedlicher Relativbewegungen der Teilchen in den Turbulenzfeldern auf. Für Dispergiervorgänge von Feststoffagglomeraten in Gasströmungen können daher die in Abb. 2.17 schematisch dargestellten Deagglomerationsmechanismen (A bis D) als relevant angesehen werden. Eine genauere Beschreibung ist im Folgenden gegeben.

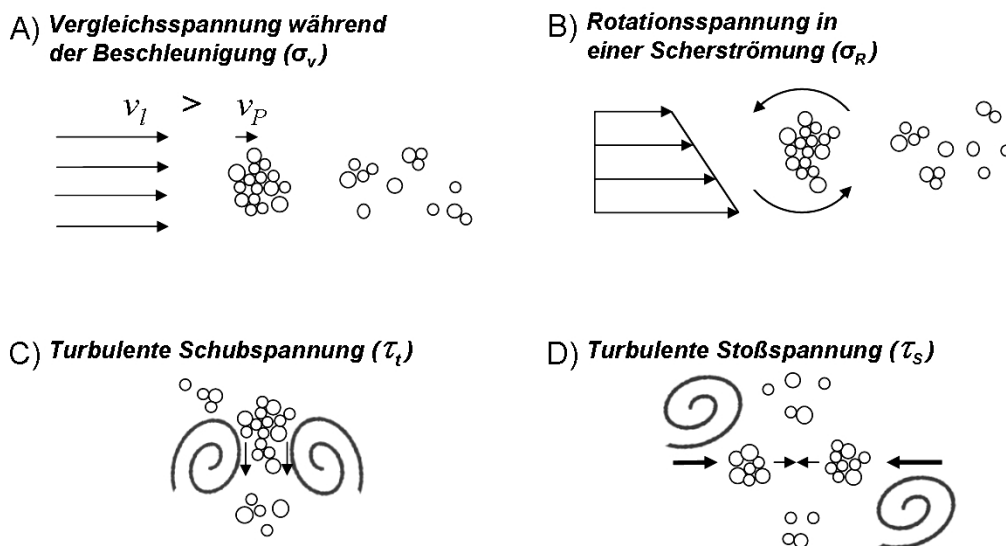


Abb. 2.17. Relevante Mechanismen der Agglomeratbelastung in einer Strömung (schematisch).

A) Vergleichsspannung während der Beschleunigung

Für die Abschätzung der Deagglomeration durch die Strömungskraft während der Beschleunigung bezieht man die auf den Körper wirkende Widerstandskraft (Gl. 2.11) auf seine Oberfläche und erhält die so genannte Vergleichsspannung σ_V :

$$\sigma_V = \frac{\rho_f}{8} \cdot v_{rel}^2 \cdot c_w \quad \text{Gl. 2.35}$$

Die maximale Belastung tritt dann auf, wenn von einem ruhenden Partikel in einer umgebenden Gasströmung ausgegangen wird. Mit einsetzender Beschleunigung nimmt die Relativgeschwindigkeit zwischen Gasströmung und Partikel (v_{rel}) und damit die Beanspruchung auf den Körper ab. Diese Beziehung gilt im Wesentlichen für eine geradlinige Anströmung, wie sie üblicherweise in laminaren Strömungen vorkommt. Für den kurzen Zeitraum, in der die maximale Vergleichsspannung gegeben ist, kann für eine Abschätzung eine momentane geradlinige Anströmung auch im Turbulenzbereich angenommen werden [65].

B) Rotationsspannung in einer Scherströmung

Die Rotationsspannung (σ_R) wird in einer Scherströmung durch Teilchenrotation verursacht. Dabei gilt nach Rumpf und Raasch [44]:

$$\sigma_R = \frac{\rho_P}{40} x_p^2 \cdot \left(\frac{dv}{dx} \right)^2 \quad \text{Gl. 2.36}$$

Hierbei ist dv/dx das Scher- oder Geschwindigkeitsgefälle. Für eine Abschätzung der Rotationsspannung soll das Schergefälle in einer turbulenten Rohrströmung betrachtet werden. Die Geschwindigkeitsverteilung in einer Rohrströmung wird durch das universelle Geschwindigkeitsverteilungsgesetz [66] beschrieben:

$$v_{(x)} = v_{\tau 0} \left(2,5 \ln \frac{x \cdot v_{\tau 0}}{v_{kin}} + 5,5 \right) \quad \text{Gl. 2.37}$$

$v_{(x)}$ ist hierbei die Fluidgeschwindigkeit an der Position x des Rohrradius (Abb. 2.18) und v_{kin} die kinematische Viskosität des Fluides. Bei einer ausgebildeten Strömung der mittleren Geschwindigkeit $\bar{v}$ ergibt sich für glatte Rohre im Turbulenzbereich $3000 \leq Re \leq 10^5$ folgende Schubspannungsgeschwindigkeit $v_{\tau 0}$ [66]:

$$v_{\tau 0} = \frac{0,1989 \cdot \bar{v}}{\text{Re}^{1/8}} \quad \text{Gl. 2.38}$$

Die Ableitung von Gl. 2.37 nach der Position x liefert die Verteilung des Geschwindigkeitsgefälles über den Rohrradius (Abb. 2.18):

$$\frac{dv}{dx} = v_{\tau 0} \cdot \frac{2,5}{x} \quad \text{Gl. 2.39}$$

Wie aus Abb. 2.18 hervorgeht, existiert im wandnahen Bereich das höchste Geschwindigkeitsgefälle. Für die folgende Abschätzung der Rotationsspannung wird angenommen, dass in einer partikelbeladenen Luftströmung nur vernachlässigbar wenige Teilchen in extreme Wandnähe gelangen können. Als Maximalwert soll daher das Schergefälle am Rand einer breiten Kernströmung, bei der Position eines Zehntel des Radius ($x = 0,1 r$) betrachtet werden. Für die Bestimmung eines „mittleren“ Schergefälles wird die Position des halben Rohrradius ($x = 0,5 r$) angenommen.

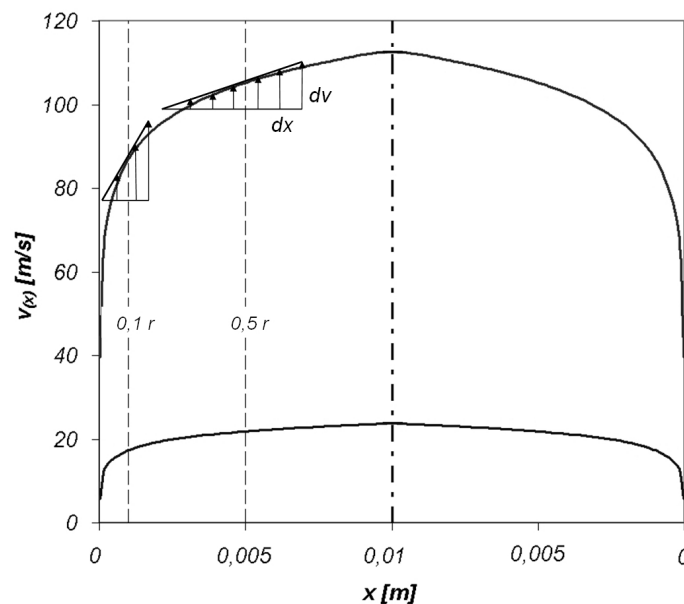


Abb. 2.18. Geschwindigkeitsverteilung in einer turbulenten Rohrströmung (Radius: $r = 0,01 \text{ m}$) für mittlere Gasgeschwindigkeiten von $\bar{v} = 20 \text{ m/s}$ ($\text{Re} = 2,8 \cdot 10^4$) und $\bar{v} = 100 \text{ m/s}$ ($\text{Re} = 1,4 \cdot 10^5$). Aufgrund des Geschwindigkeitsgefälles dv/dx werden Agglomerate in Rotation versetzt. Zur Abschätzung der Rotationsspannung wird ein „mittleres“ Schergefälle an der Position des halben Rohrradius und ein randnahes Schergefälle an der Position $x = 0,1 r$ betrachtet.

C) Turbulente Schubspannung

Die Beanspruchungen von Agglomeraten in turbulenten Strömungen erfolgt aufgrund von Schubspannungen, die hauptsächlich durch Wirbel der gleichen Größenordnung erzeugt werden [43]. Diese sog. Mikroturbulenz entsteht durch den Zerfall großer energiereicher Wirbel (Makromaßstab) und wird anschließend in Wärme umgewandelt (Dissipation). Die Intensität der Mikroturbulenz hängt nur von der Fluidviskosität, der Wirbelgröße und der Dissipationsrate ε ab [67]. Die Dissipationsrate entspricht der kinetischen Energie der Wirbel, die pro Zeit und Fluidmasse in Wärme umgewandelt wird. In durchströmten Kanälen oder Apparaten mit dem Volumen V und bei gegebenem Volumenstrom $\dot{V}$ kann die mittlere Dissipationsrate $\bar{\varepsilon}$ anhand des Druckverlustes Δp ermittelt werden, da in der Regel dieser Leistungseintrag vollständig in Wärme umgewandelt wird [43]:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta p \cdot \dot{V}}{\rho_f \cdot V} \quad \text{Gl. 2.40}$$

Für ein durchströmtes Rohr mit dem Durchmesser d , der Rohrreibungszahl λ und der Fluidgeschwindigkeit v_f gilt danach:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\lambda}{2} \cdot \frac{v_f^3}{d} \quad \text{Gl. 2.41}$$

Bei einer ausgebildeten turbulenten Strömung in glatten Rohren kann λ im Bereich von $3000 \leq \text{Re} \leq 10^5$ nach Blasius berechnet werden [66]:

$$\lambda = \frac{0,3164}{\text{Re}^{0,25}} \quad \text{Gl. 2.42}$$

Allerdings ist die Dissipationsrate innerhalb einer Strömung ortsabhängig. So treten in der Nähe von Turbulenzerzeugern oder in Randbereichen von Strahlkernen maximale Dissipationsraten auf. Für die Ermittlung der maximalen Dissipationsrate $\varepsilon_{\max}$ in turbulenten Strömungen gilt:

$$\varepsilon_{\max} = C_\varepsilon \frac{v_f^3}{d} \quad \text{Gl. 2.43}$$

Hierbei ist C_ε der Dissipationsbeiwert. Dieser hängt von der Art der Turbulenzerzeugung ab. Für stationäre, isotrope Turbulenzströmungen wird $C_\varepsilon \approx 0,5$ schon ab einer Taylor-Reynoldszahl von $Re_\lambda > 100$ (entspricht ca. $Re > 625$ [68, 69]). Für den Düsenaustritt ergibt sich für den runden Freistrah im Mindestabstand des sieben- bis neunfachen Düsendurchmessers ein Wert von $C_\varepsilon \approx 0,1$ [43].

Aus der Dissipationsrate und der kinematischen Fluidviskosität ν_{kin} resultiert die Größe der kleinsten noch existenzfähigen Wirbel. Diese Wirbelgröße ist proportional zum Längenmaßstab der Mikroturbulenz l_D (Kolmogorov-Maßstab):

$$l_D = \left(\frac{\nu_{kin}^3}{\varepsilon} \right)^{1/4} \quad \text{Gl. 2.44}$$

Anhand des Kolmogorov-Maßstabes wird die Mikroturbulenz in mehrere Bereiche unterteilt. Relativ große Wirbel ($> 58 l_D$) fließen hierbei turbulent, während kleine Wirbel ($< 3 l_D$) laminar fließen. Der dazwischen liegende Übergangsbereich ist für die Beanspruchung der Agglomerate besonders wichtig, da in diesem Bereich hauptsächlich die oberen Agglomeratgrößen zu erwarten sind [67]. Danach gelten für die Ermittlung der turbulenten Schubspannung τ_t in Abhängigkeit der Agglomeratgröße die in Tab. 2.1 angegebenen Beziehungen.

Tab. 2.1. Berechnung der turbulenten Schubspannung für unterschiedliche Gültigkeitsbereiche des Kolmogorov-Maßstabes [67].

$x_{Agg} < 3 l_D$	$\tau_t = 0,26 \rho_f \cdot (\varepsilon \cdot \nu_{kin})^{1/2}$	Gl. 2.45
$3 l_D \leq x_{Agg} \leq 7 l_D$	$\tau_t = 0,068 \rho_f \cdot (\varepsilon / \nu_{kin}) \cdot x_{Agg}^2$	Gl. 2.46
$7 l_D \leq x_{Agg} \leq 58 l_D$	$\tau_t = 0,49 \rho_f \cdot (\varepsilon^3 / \nu_{kin})^{1/4} \cdot x_{Agg}$	Gl. 2.47
$x_{Agg} > 58 l_D$	$\tau_t = 1,9 \rho_f \cdot (\varepsilon \cdot x_{Agg})^{2/3}$	Gl. 2.48

D) Turbulente Stoßspannung

Die Gesetze der Mikroturbulenz können auch auf die Berechnung der Stoßkraft durch Partikelkollisionen angewandt werden, da auch hierbei die kollidierenden Teilchen vorrangig durch Wirbel der gleichen Größenordnung bewegt werden [70]. Bezieht man die Partikelstoßkraft auf die Agglomeratoberfläche, erhält man die Stoß-

spannung durch turbulente Partikelkollision τ_s (Gl. 2.49). Diese Beziehung liefert in etwa nur 1/10 des Betrages von Gl. 2.47 und spielt daher bei der Betrachtung der turbulenten Strömungen eine untergeordnete Rolle.

$$\tau_s = 0,051 \rho_f \cdot \left(\frac{\varepsilon^3}{v_{kin}} \right)^{1/4} \cdot x_{Agg} \quad \text{Gl. 2.49}$$

Ein Vergleich der abgeschätzten Agglomeratbelastung in einer turbulenten Rohrströmung ist in Abb. 2.19 dargestellt. Nach diesem Beispiel werden Agglomerate mit einer Größe von $\leq 100 \mu\text{m}$ durch die Vergleichsspannung (σ_V) am stärksten beansprucht. Diese ist selbst gegenüber der maximal anzunehmenden turbulenten Schubspannung $\tau_t(\varepsilon_{\max})$ um ein Vielfaches größer und gewinnt für kleinere Agglomerate an Bedeutung.

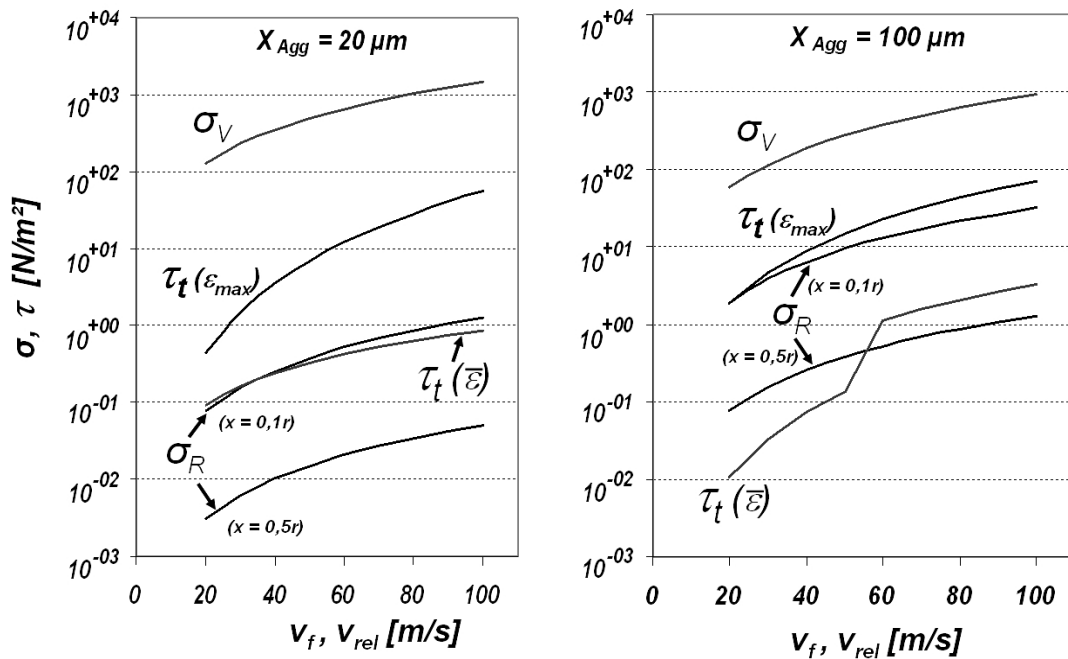


Abb. 2.19. Abschätzung der Agglomeratspannung in einer angenommenen turbulenten Rohrströmung (Radius: $r = 0,01\text{m}$, Luftgeschwindigkeit $v_f = 20 - 100 \text{ m/s}$, $\text{Re}_{(\text{Rohr})} \approx 10^4 - 10^5$) für zwei unterschiedliche Agglomeratgrößen. σ_V : Vergleichsspannung nach Gl. 2.35, $\tau_t(\varepsilon_{\max})$: Turbulente Schubspannung bei maximaler Dissipationsrate (Gl. 2.43) für $x_{Agg} = 20 \mu\text{m}$ nach Gl. 2.46 und für $x_{Agg} = 100 \mu\text{m}$ nach Gl. 2.47, $\tau_t(\bar{\varepsilon})$: Turbulente Schubspannung bei mittlerer Dissipationsrate (Gl. 2.41) für $x_{Agg} = 20 \mu\text{m}$ nach Gl. 2.45 und für $x_{Agg} = 100 \mu\text{m}$ nach Gl. 2.46 und Gl. 2.47 (der sprunghafte Anstieg von $\tau_t(\bar{\varepsilon})$ ist aufgrund eines Wechsels des Gültigkeitsbereiches nach Tab. 2.1 gegeben). σ_R : Rotationsspannung in Wandnähe ($x = 0,1 r$) und am halben Rohrradius ($x = 0,5 r$) nach Gl. 2.36.

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die hier betrachtete maximale Vergleichsspannung nur dann für einen kurzen Zeitraum auftritt, wenn ein Agglomerat aus der Ruhe heraus der Gasströmung ausgesetzt wird. Mit zunehmender Beschleunigung nimmt die Vergleichsspannung sehr schnell ab.

2.3.4 Modell zur vollständigen Dispergierung von Agglomeraten

Im Gegensatz zu den von Rumpf [63] angestellten Stabilitätsbetrachtungen zur Zugfestigkeit von Agglomeraten (Kapitel 2.3) ist bei der Pulverinhalation nicht der Bruch eines Granulates in zwei Hälften, sondern die Desintegration eines Agglomerates in alle seine Primärpartikel von entscheidender Bedeutung. Folglich sind für eine Stabilitätsbetrachtung alle vorhandenen Bindungen zwischen den Primärpartikeln zu erfassen (Abb. 2.20). Inhomogenitäten wie Baufehler oder luftlockere Bereiche haben damit keine übergeordnete Bedeutung, sondern werden in den mittleren Werten der Koordinationszahl und der Porosität berücksichtigt [53].

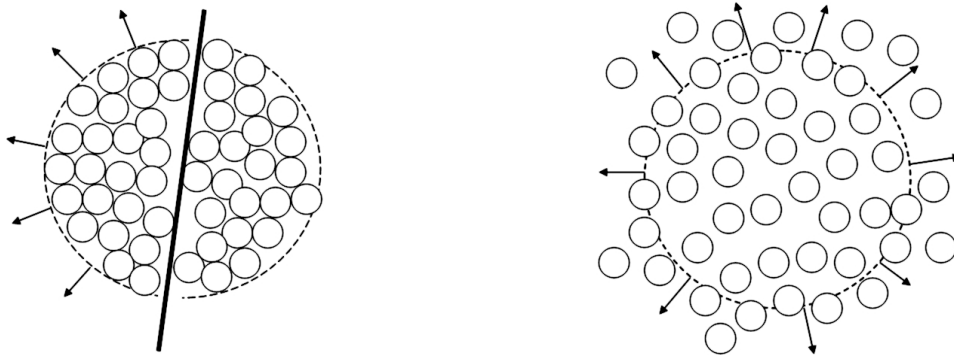


Abb. 2.20. Schematischer Modellvergleich zur Abschätzung der Stabilität von Agglomeraten. Nach Rumpf (linkes Bild) wird die Kraft ermittelt, die zur Halbierung eines Agglomerates führt. Die Kräfte greifen hierbei an der Oberfläche einer Agglomerathälfte an. In dem hier vorgestellten Modell zur vollständigen Dispergierung (rechtes Bild) greifen die Kräfte auf der kompletten Agglomeratoberfläche an und führen zu einer vollständigen Trennung aller vorhandenen Bindungen.

Für das in dieser Arbeit entwickelte Modell werden folgende Annahmen getroffen:

- Der Zerfall eines Agglomerates verläuft durch die an der gesamten kugelförmigen Agglomeratoberfläche angreifenden Kräfte. Dies kann für Kräfte angenommen

werden, die in einer Strömung auf ein Agglomerat wirken (Kapitel 2.3.3).

- Es wird ein kompletter und schlagartiger Zerfall vorausgesetzt. Die an der Oberfläche angreifenden Kräfte sind gerade so groß, dass sie eine Vereinzelung aller Primärpartikel bewirken. Ein derartiger Zerfall kann bei einer schlagartigen Agglomeratbeschleunigung durch die nur sehr kurze Zeit wirkende Vergleichsspannung (Kapitel 2.3.3) oder durch Expansions- bzw. Schockwellendispersierender [71] hervorgerufen werden.
- Analog zu den Annahmen von Rumpf sind die Bindungen im Mittel gleichmäßig in den Raumrichtungen verteilt, so dass durch eine statistische Betrachtungsweise eine mittlere Trennkraft je Bindung, unabhängig von der Raumorientierung, angenommen wird [64, 72]. Weiterhin werden monodisperse kugelförmige Primärpartikel und Äquivalenz von Flächen- und Volumenporosität vorausgesetzt [63].

Zur Betrachtung der vollständigen Deagglomeration wird die zur Trennung aller Bindungen benötigte Kraft, bezogen auf die Agglomeratoberfläche, ermittelt und als Dispersierspannung σ_{disp} bezeichnet. Hierzu wird zunächst die Anzahl an Primärpartikeln (n_p) in einem kugelförmigen Agglomerat mit der Porosität ε berechnet:

$$n_p = (1 - \varepsilon) \frac{x_{Agg}^3}{x_p^3} \quad \text{Gl. 2.50}$$

Für jedes Primärteilchen, welches bei vollständiger Dispersierung aus dem Agglomerat entfernt wird, werden entsprechend seiner Anzahl an Kontaktstellen (k) im Mittel $k/2$ Verbindungen getrennt. Vernachlässigt man, dass die Primärpartikel der äußersten Agglomeratschicht nicht vollständig mit Kontaktstellen gesättigt sind, ergibt sich die Dispersierspannung in erster Näherung aus dem Produkt der Kontaktstellen und der mittleren Partikel-Partikel-Haftkraft ($\bar{F}_H$) bezogen auf die Agglomeratoberfläche:

$$\sigma_{disp} = \frac{\bar{F}_H (1 - \varepsilon) k}{2\pi} \cdot \frac{x_{Agg}}{x_p^3} \quad \text{Gl. 2.51}$$

Für kugelförmige Agglomerate mit $x_{Agg} \gg x_p$ ist die Gültigkeit dieser Modellbeziehung aufgrund des geringen Anteils von Außenschichtpartikeln an der Gesamtpartikelanzahl des Agglomerates ausreichend erfüllt. Mit abnehmender Agglomeratgröße erhöht sich der Anteil an nicht vollständig gebundenen Außenschichtpartikeln

und muss entsprechend berücksichtigt werden. Die Anzahl der Außenschichtpartikel (n_{out}) in einem kugelförmigen Agglomerat beträgt:

$$n_{out} = 4(1 - \varepsilon) \cdot \frac{(x_{Agg} - x_P)^2}{x_P^2} \quad \text{Gl. 2.52}$$

Im Fall eines Außenschichtpartikels existieren keine nach außen gerichteten Bindungen. Für Agglomerate mit $x_{Agg} \gg x_P$ kann hierbei mit einem bindungsfreien Flächenanteil eines Außenschichtpartikels von 50% ($f = 0,5$) gerechnet werden. In diesem Fall werden bei der Entfernung eines äußeren Partikels im Mittel $0,5 k/2$ Bindungen getrennt. Mit abnehmender Primärpartikelanzahl reduziert sich der Agglomeratdurchmesser und damit auch dessen Krümmungsradius. Im Mittel sind dadurch weniger Kontaktstellen zu den Partikeln im Inneren des Agglomerates vorhanden und der bindungsfreie Flächenanteil der äußeren Primärpartikel wird größer (Abb. 2.21).

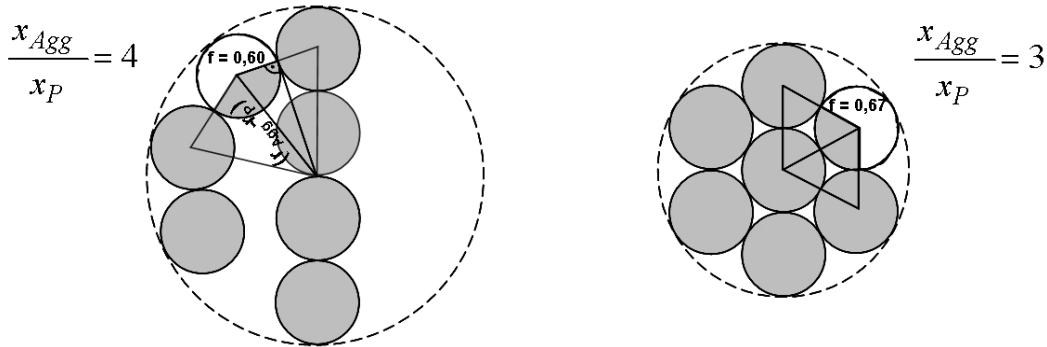


Abb. 2.21. Mit abnehmendem Krümmungsradius der kugelförmigen Modellagglomerate vergrößert sich der bindungsfreie Flächenanteil f eines Außenschichtpartikels. So beträgt f für ein Außenschichtpartikel 60%, wenn der Agglomeratdurchmesser dem vierfachen Primärpartikeldurchmesser entspricht und 67% bei dreifachem Primärpartikeldurchmesser. Der bindungsfreie Flächenanteil f kann anhand der Winkelfunktionen nach Gl. 2.56 ermittelt werden.

Da die Möglichkeit zur Kontaktausbildung für ein Außenschichtpartikel um den Faktor f reduziert ist, sind bei der Ermittlung aller Kontaktstellen in einem Agglomerat (n_{kont}) die nicht belegten Kontaktstellen aller Außenschichtpartikel entsprechend abzuziehen:

$$n_{kont} = \frac{k}{2} (n_P - f \cdot n_{out}) \quad \text{Gl. 2.53}$$

Durch Einsetzen von Gl. 2.50 und Gl. 2.52 in Gl. 2.53 sowie unter Einbeziehen der mittleren Partikel-Partikel-Haftkraft ($\bar{F}_H$) und der Agglomeratoberfläche ergibt sich die zur vollständigen Dispergierung eines Agglomerates benötigte Dispergierspannung

$$\sigma_{disp} = \frac{\bar{F}_H (1 - \varepsilon) k}{2\pi \cdot x_{Agg}^2} \cdot \left(\frac{x_{Agg}^3}{x_P^3} - \frac{4f}{b^2} \right) \quad \text{Gl. 2.54}$$

mit den beiden dimensionslosen Größen:

$$b = \frac{x_P}{(x_{Agg} - x_P)} \quad \text{Gl. 2.55}$$

$$f = 1 - \frac{\arccos(b)}{180^\circ} \quad \text{Gl. 2.56}$$

Durch die Berücksichtigung der unvollständig belegten Außenschichtpartikel reduziert sich das Verhältnis von Agglomeratvolumen zu Primärpartikelvolumen um den Betrag $4f/b^2$. Ohne diese Korrektur erhält man Gl. 2.51. In Abb. 2.22 ist die Dispergierspannung beider Modellgleichungen für Agglomerate im Größenbereich des dreifachen Primärpartikeldurchmessers bis $100 \mu\text{m}$ ersichtlich. Diese Agglomeratgrößen können typischerweise bei trockenen Feststoffpartikeln aufgrund von Van-der-Waals-Kräften entstehen (Kapitel 2.3). Daraus ergibt sich, dass im Fall von lungengängigen Primärpartikeln ($x_P \approx 1 - 5 \mu\text{m}$) die Berücksichtigung der unvollständig belegten Außenschichtpartikel relevant für die Bestimmung der Dispergierspannung ist. So würde bei einer Berechnung nach Gl. 2.51 mit $x_P = 5 \mu\text{m}$ die Abweichung zu der korrigierten Dispergierspannung (Gl. 2.54) für Agglomeratgrößen erst oberhalb von $100 \mu\text{m}$ kleiner als 10% werden. Ab einem Größenverhältnis von $x_{Agg}/x_P > 50$ wird die Abweichung zwischen beiden Modellrechnungen $< 4\%$, so dass praktischerweise mit Gl. 2.51 gerechnet werden kann. Dies ist im Wesentlichen für Van-der-Waals-Agglomerate, welche aus Nanopartikeln bestehen, zu erwarten. Van-der-Waals-Agglomerate, die aus Mikropartikeln bestehen, sind dagegen weniger stabil und zerfallen schon bei geringerer Beanspruchung in kleinere Agglomerate mit einem Größenverhältnis von $x_{Agg}/x_P < 50$. In diesem Fall ist Gl. 2.54 anzuwenden.

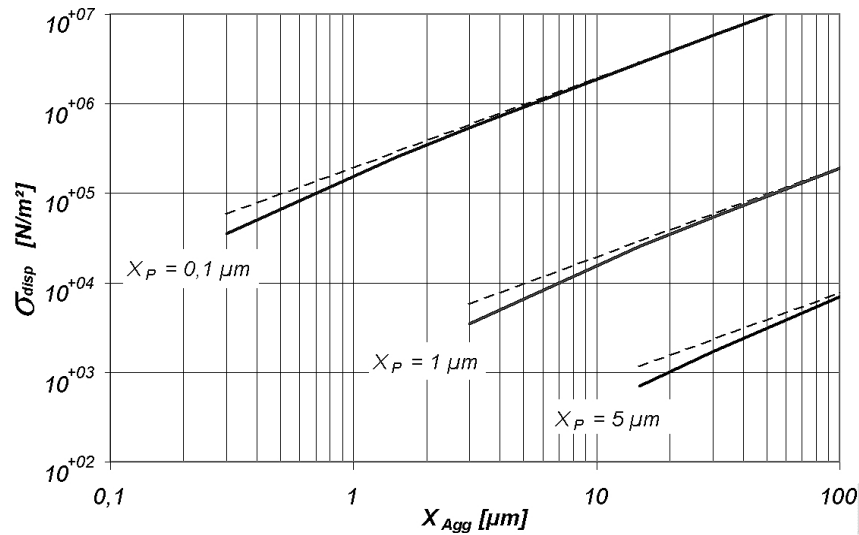


Abb. 2.22. Theoretische Dispergierspannung, die zu einer vollständigen Desintegration von Modellagglomeraten nach Gl. 2.51 (gestrichelte Linie) und Gl. 2.54 (durchgezogene Linie) führt mit $\varepsilon = 0,439$ und $k = 7$. Für die Modellrechnung wurde reine Van-der-Waals-Haftung gemäß Abb. 2.12 angenommen.

In Abb. 2.23 sind Beispiele für derartige Agglomerate mit Primärpartikelgrößen im Bereich von etwa 1 bis 10 μm abgebildet. Es handelt sich hierbei um Agglomerate von sprühgetrockneten Substanzen, die nach Abklopfen von einem Objektträger noch stabil vorliegen. Derartige Agglomerate sind beim Einsatz von sprühgetrockneten Inhalationspulvern zu erwarten. Die Modellannahme von kugelförmigen Primärpartikeln ist für diesen Fall überwiegend gegeben. Eine vollständige Dispergierung ist Voraussetzung für eine effektive Inhalation und erfolgt typischerweise in einem Pulverinhalator unter Ausnutzung der in Kapitel 2.3.3 beschriebenen Strömungskräfte. Die Annahme von kugelförmigen Agglomeraten und monodispersen Primärpartikeln entspricht jedoch einer Modellvereinfachung. Unter praktischen Bedingungen kann hierbei mit einer mittleren Primärpartikelgröße wie dem Medianwert x_{50} oder dem Sauterdurchmesser $x_{3,2}$ gerechnet werden. Die mittlere Partikel-Partikel-Haftkraft $\bar{F}_H$ kann im Falle von reiner Van-der-Waals-Haftung in erster Näherung nach Gl. 2.26 bzw. mit der entsprechenden Oberflächenenergie γ nach Gl. 2.30 abgeschätzt werden (Kapitel 2.3.1). Dieser Wert entspricht jedoch der effektivsten Art, zwei Partikel voneinander zu trennen, indem die entgegengesetzte Zugrichtung gewählt wird. Im Fall der angenommenen Deagglomeration greifen die Kräfte an der Agglomeratoberfläche an und wirken innerhalb des Agglomerates als vektorielle Größen, deren Betrag von der Zugrichtung abhängig ist (Abb. 2.15). Diese werden in der Modellrechnung als mittlere Haftkraft $\bar{F}_H$ bezeichnet und stellen einen statistischen Mittelwert aus der vollständigen Zerlegung in alle Primärpartikel dar.

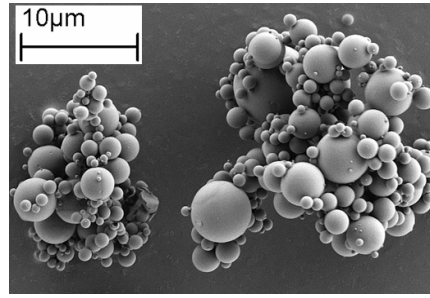


Abb. 2.23. Beispiel für trockene Pulveragglomerate, die nach Abklopfen von einem Objektträger stabil vorliegen.

Weiterhin können folgende Vereinfachungen zur Bestimmung der mittleren Koordinationszahl k und der Porosität ε gemacht werden. Aus Versuchen mit Kugelmodellen [63] ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$\varepsilon \cdot k \approx \pi \quad \text{Gl. 2.57}$$

Dadurch kann die Koordinationszahl aus den Modellgleichungen eliminiert werden und Gl. 2.54 vereinfacht sich gemäß Gl. 2.58. Weiterhin kann angenommen werden, dass die Porosität einer ladungsfreien, verdichteten Pulverschüttung in etwa der Porosität eines trockenen Pulveragglomerates entspricht, so dass aus der Stampfdichte ρ_{Stampf} und der Partikeldichte ρ_P die Porosität ε nach Gl. 2.59 abgeschätzt werden kann.

$$\sigma_{\text{disp}} \approx \frac{\bar{F}_H}{2 x_{\text{Agg}}^2} \cdot \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \left(\frac{x_{\text{Agg}}^3}{x_P^3} - \frac{4f}{b^2} \right) \quad \text{Gl. 2.58}$$

$$\varepsilon \approx 1 - \frac{\rho_{\text{Stampf}}}{\rho_P} \quad \text{Gl. 2.59}$$

2.4 Erzeugung inhalierbarer Partikel durch Sprühtrocknung

2.4.1 Relevante Prozessparameter

Bei der Sprühtrocknung wird mit Hilfe eines Zerstäubers (z.B. einer Düse) aus einer Flüssigkeit ein Spray erzeugt. Die dadurch entstandenen Tröpfchen werden durch einen zugeführten Trockengasstrom getrocknet und als Feststoffpartikel über einen Filter oder einen Zyklon abgeschieden (Abb. 2.24).

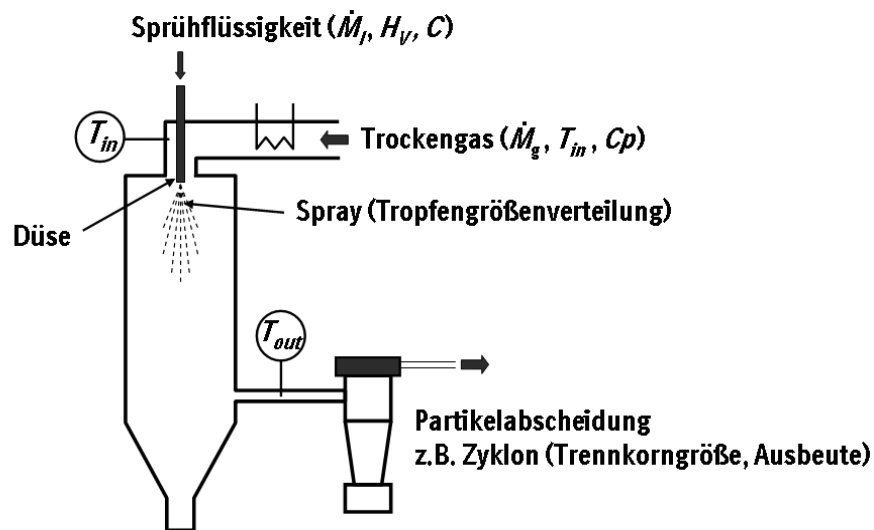


Abb. 2.24. Schematische Darstellung eines Sprühtrocknungsprozesses nach dem Gleichstromprinzip.

Die Sprühflüssigkeit ist im Wesentlichen durch den zugeführten Massenstrom $\dot{M}_l$, die Verdampfungsenthalpie H_V und die Feststoffkonzentration C gekennzeichnet. Um das zerstäubte Lösungsmittel vollständig zu verdampfen wird Energie über das Trockengas mit dem Massenstrom $\dot{M}_g$, der Eintrittstemperatur T_{in} und der spezifischen Wärmekapazität Cp zugeführt. Nach vollständiger Verdampfung kühlt sich das Trockengas auf die Temperatur T_a ab. Unter der Voraussetzung, dass die zur vollständigen Verdampfung eines Lösungsmittels benötigte Energie seiner Verdampfungsenthalpie H_V entspricht und verlustfrei durch das Trockengas eingebracht wird, kann T_a nach Gl. 2.60 theoretisch ermittelt werden. T_a kann daher als die Ausgangstemperatur interpretiert werden, die bei einer reinen „Lösungsmitteltrocknung“ in einem adiabatischen Sprühtrockner gemessen werden könnte. Unter praktischen Bedingungen liegt die gemessene Ausgangstemperatur T_{out} unterhalb von T_a , da eine Wärmeabgabe über die Oberfläche des Sprühtrockners an die Umgebung stattfindet.

$$T_a = T_{in} - \frac{\dot{M}_l \cdot H_V}{\dot{M}_g \cdot C_p} \quad \text{Gl. 2.60}$$

Aus Gl. 2.60 lassen sich die Abhängigkeiten zur Regulierung der Ausgangstemperatur ableiten. Beispielsweise kann diese durch Erhöhung von Eintrittstemperatur und Trockengaszufuhr bzw. durch eine Reduzierung der Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Auch eine Verwendung eines Lösungsmittels mit geringerer Verdampfungsenthalpie (z.B. Ethanol statt H_2O) führt zu einer Erhöhung der Austrittstemperatur. Eine beliebige Regulierung von T_a bzw. der gemessenen Ausgangstemperatur während der Sprühtrocknung ist unter praktischen Bedingungen jedoch nicht immer möglich. So können zu hohe Werte eine thermische Belastung des Produktes zur Folge haben, während eine zu niedrige Ausgangstemperatur eine unvollständige Trocknung bedeuten kann. Durch die Wahl von Eintritts- und Austrittstemperatur wird hauptsächlich die Trocknungsgeschwindigkeit und zum Teil auch die Partikelmorphologie beeinflusst (Kapitel 2.4.4). Als weitere relevante Kenngrößen sind das Tropfengrößenspektrum des Sprays sowie die Effektivität der Abscheidung inhalierbarer Partikel aus einer Gasströmung zu betrachten. Derart kleine Partikel lassen sich nur unvollständig aus einem Filter rückgewinnen oder können der Gasströmung durch einen Zyklon hindurch folgen, ohne dabei abgeschieden zu werden. Die Grenzkorngröße eines Zyklons hängt dabei vorwiegend von dessen Geometrie und der durchgesetzten Gasmenge ab. Eine möglichst kleine Trennkorngröße, d.h. eine gute Abscheidung ist für hohe Gasgeschwindigkeiten bzw. hohe Gasdurchsätze und eine „schlanke“ Zyklonbauweise zu erwarten [73]. Eine genaue Beschreibung der Sprühparameter zur Steuerung der aerodynamischen Partikelgröße ist in den nachfolgenden Kapiteln gegeben.

2.4.2 Beeinflussung der aerodynamischen Partikelgröße

Bei der Sprühtrocknung findet zunächst die Zerstäubung einer Flüssigkeit mit definierter Feststoffkonzentration C statt. Durch Zuführung eines Wärmestroms ($\dot{Q}$) wird den gebildeten Tropfen das Lösungsmittel entzogen, so dass am Ende der Trocknung Feststoffpartikel vorliegen (Abb. 2.25).

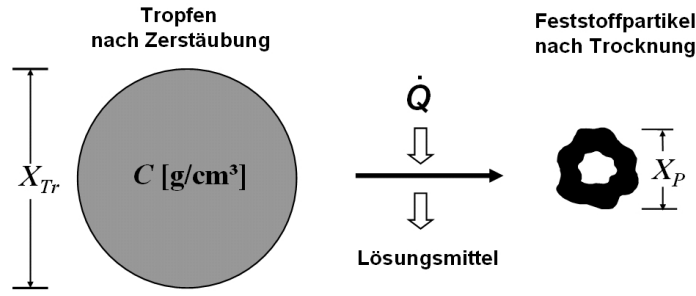


Abb. 2.25. Schematische Darstellung der Entstehung eines Feststoffpartikels während der Sprühtrocknung.

Unter der Annahme, dass während der Trocknung ein vollständiger Lösungsmittelentzug stattfindet, kann aus der Feststoffkonzentration C eines Tropfens mit dem Durchmesser x_{Tr} die Masse m_P des getrockneten Feststoffpartikels berechnet werden:

$$m_P = C \cdot \frac{4}{3} \pi \cdot \left(\frac{x_{Tr}}{2} \right)^3 \quad \text{Gl. 2.61}$$

Ist weiterhin die geometrische Größe des Feststoffpartikels x_P nach Sprühtrocknung bekannt, gilt für dessen Partikeldichte ρ_P :

$$\rho_P = C \cdot \left(\frac{x_{Tr}}{x_P} \right)^3 \quad \text{Gl. 2.62}$$

Durch Auflösen nach x_P und Einsetzen in Gl. 2.22 erhält man für die aerodynamische Partikelgröße x_{ae} eines sprühgetrockneten Partikels Gl. 2.63. Hierbei ist ρ_0 die Dichte von Wasser. Wird für C , ρ_0 und ρ_P als Einheit g/cm^3 gewählt, kann für ρ_0 als Wert eins eingesetzt werden. Weiterhin kann der Einfluss der Partikeldichte aufgrund des sehr kleinen Exponenten von $1/6$ praktisch vernachlässigt werden, so dass für viele Anwendungen auch für $\rho_P^{1/6} \approx 1$ angenommen werden kann. Diese Vereinfachung verursacht beispielsweise für Partikeldichten im Bereich von $0,6 \text{ g/cm}^3$ bis $1,8 \text{ g/cm}^3$ eine Abweichung von maximal 10%.

$$x_{ae} = x_{Tr} \cdot C^{1/3} \cdot \overbrace{\rho_P^{1/6}}^{\approx 1} \cdot \overbrace{\rho_0^{-1/2}}^{=1} \quad \text{Gl. 2.63}$$

Daraus ergibt sich eine vereinfachte Beziehung zur Abschätzung der aerodynamischen Partikelgröße x_{ae} , in der lediglich die Tropfengröße x_{Tr} und die Feststoffkonzentration der Sprühlösung C in g/ml eingehen:

$$x_{ae} \approx x_{Tr} \cdot C^{1/3} \quad \text{Gl. 2.64}$$

Dieser Zusammenhang gibt die wesentlichen Einflussfaktoren zur Steuerung der aerodynamischen Partikelgröße x_{ae} für den Sprühtrocknungsprozess wieder. Eine Beeinflussung von x_{ae} lässt sich danach am effektivsten durch die Variation der Tropfengröße erzielen. Weiterhin kann anhand der Feststoffkonzentration der Sprühlösung die aerodynamische Partikelgröße beeinflusst werden. Dieser Effekt geht im Vergleich zu Veränderung der Tropfengröße jedoch nur in der dritten Wurzel ein. In Abb. 2.26 ist der Zusammenhang zwischen der Feststoffkonzentration der Sprühlösung C , der Tropfengröße nach Zerstäubung x_{Tr} und der aerodynamischen Größe der Partikel nach Sprühtrocknung x_{ae} gemäß Gl. 2.64 wiedergegeben. Danach werden im Fall einer 1%igen Sprühlösung ($C = 0,01 \text{ g/cm}^3$) Tropfengrößen im Bereich von 5 - 23 μm benötigt, um Feststoffpartikel mit einer aerodynamischen Größe zwischen 1 und 5 μm zu erhalten. Bei einer 10%igen Lösung sind hierfür Tropfengrößen von etwa 2 – 11 μm notwendig.

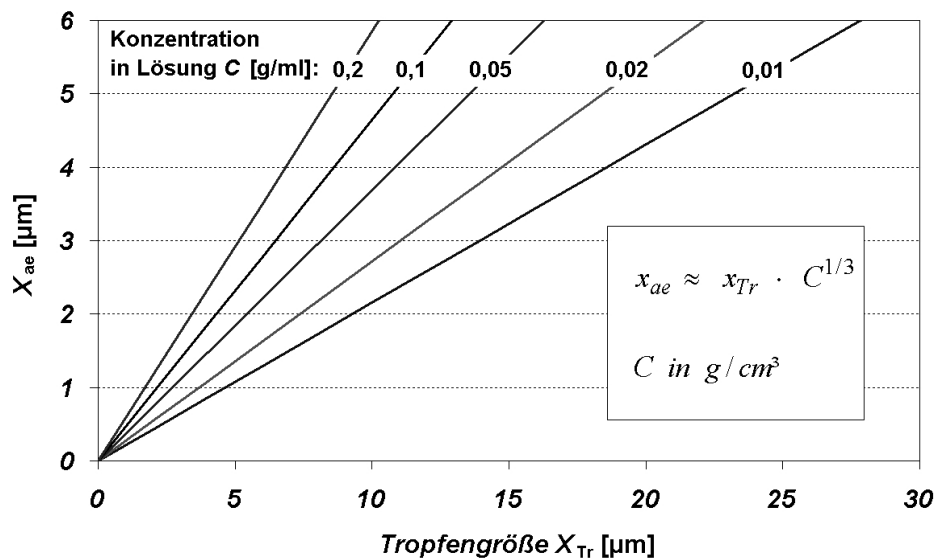


Abb. 2.26. Zusammenhang zwischen Tropfengröße x_{Tr} , Lösungskonzentration C und der aerodynamischen Partikelgröße der sprühtrockneten Partikel x_{ae} nach Gl. 2.64.

Aus wirtschaftlichen Gründen ist es sinnvoll, möglichst hohe Konzentrationen in der Sprühlösung zu verwenden, was die Erzeugung entsprechend kleiner Tropfengrößen notwendig macht. Hierzu werden in der Praxis bevorzugt Zweistoffdüsen eingesetzt [77]. Die Steuerung der Tropfengröße erfolgt bei dem hier verwendeten Sprühtrockner über eine Zweistoffdüse mit äußerer Mischung und ist im nachfolgenden Kapitel beschrieben.

2.4.3 Beeinflussung der Tropfengröße einer Zweistoffdüse

Häufig werden zur Erzeugung sehr kleiner Tropfengrößen Zweistoffdüsen mit äußerer Mischung eingesetzt. Hierbei wird die Flüssigkeit durch ein Zentralrohr gefördert. Das Druckgas durchströmt einen Ringspalt und trifft am Düsenaustritt auf die Flüssigkeit (Abb. 2.27). Neben der Düsengeometrie haben das Verhältnis aus dem Massenstrom der Flüssigkeit und dem Massenstrom des Gases $\dot{M}_l / \dot{M}_g$ sowie die Stoffeigenschaften dieser Fluide Einfluss auf die Größe der gebildeten Tropfen.

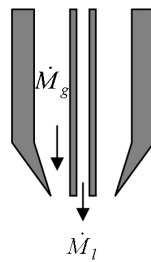


Abb. 2.27. Schematischer Querschnitt einer außenmischenden Zweistoffdüse.

In der Literatur sind unterschiedliche Berechnungsmodelle beschrieben, die in Verbindung mit experimentellen Daten eine Ermittlung der Tropfengröße zulassen [74, 75, 76, 77]. Da die Erzeugung sehr kleiner Tropfen eine wichtige Voraussetzung für die Sprühtrocknung von inhalierbaren Pulvern ist, werden im Folgenden prinzipielle Einflussfaktoren zur Steuerung der Tropfengröße betrachtet. Hierzu soll zunächst vorausgesetzt werden, dass die Zerstäubung der Flüssigkeit durch den kinetischen Energieeintrag der Gasmoleküle erfolgt. Anhand der Geschwindigkeit der aus der Düse austretenden Gasmoleküle v_g und des Massenstromes des Gases $\dot{M}_g$ lässt sich die kinetische Energie je Zeiteinheit Δt wie folgt beschreiben:

$$\frac{E_{kin}}{\Delta t} = \frac{1}{2} v_g^2 \cdot \dot{M}_g \quad \text{Gl. 2.65}$$

Die mechanische Energie, die für eine Oberflächenvergrößerung einer Flüssigkeit benötigt wird, ist lediglich abhängig von deren Oberflächenspannung σ_l und der neu geschaffenen Oberfläche $A_2 - A_1$:

$$E_m = \sigma_l (A_2 - A_1) \quad \text{Gl. 2.66}$$

Da die Oberfläche des erzeugten Sprays deutlich größer ist als die Oberfläche der aus dem Zentralrohr austretenden Flüssigkeitssäule ($A_2 \gg A_1$), kann A_1 hierbei vernachlässigt werden:

$$E_m \approx \sigma_l \cdot A_2 \quad \text{Gl. 2.67}$$

Die volumenspezifische Oberfläche S_v des Sprays entspricht dem Verhältnis aus Tropfenoberfläche A_2 und Tropfenvolumen. Das Tropfenvolumen ergibt sich wiederum aus dem Quotienten von Tropfenmasse m und Dichte der Flüssigkeit ρ_l , so dass für die volumenspezifische Oberfläche des Sprays gilt:

$$S_v = \frac{A_2}{V} = \frac{A_2 \cdot \rho_l}{m} \quad \text{Gl. 2.68}$$

Unter Einbeziehen des Sauterdurchmessers $x_{3,2}$ (Gl. 3.8) kann aus Gl. 2.67 und Gl. 2.68 die mechanische Leistung ($E_m/\Delta t$) berechnet werden, die zum Zerstäuben eines Flüssigkeitsmassenstromes $\dot{M}_l$ notwendig ist, um Tropfengrößen von $x_{3,2}$ zu erhalten:

$$\frac{E_m}{\Delta t} = \frac{6 \sigma_l \cdot \dot{M}_l}{\rho_l \cdot x_{3,2}} \quad \text{Gl. 2.69}$$

Setzt man nun voraus, dass die kinetische Leistung der Gasmoleküle (Gl. 2.65) vollständig in die benötigte Zerstäubungsleistung (Gl. 2.69) umgewandelt wird, erhält man durch Gleichsetzen den Sauterdurchmesser der zu erwartenden Tropfengröße:

$$x_{3,2} = \frac{12 \sigma_l}{v_{rel}^2 \cdot \rho_l} \cdot \frac{\dot{M}_l}{\dot{M}_g} \quad \text{Gl. 2.70}$$

Hierbei ist v_{rel} die Relativgeschwindigkeit zwischen Gas und Flüssigkeit. Tatsächlich kann hierbei nicht von einer 100%igen Leistungsumwandlung ausgegangen werden, so dass Gl. 2.70 den theoretisch minimal möglichen Sauterdurchmesser darstellt. Verluste sind beispielsweise dadurch zu erwarten, dass kein vollständiger Austausch zwischen den Gasmolekülen und der Flüssigkeit stattfindet oder auch Flüssigkeitstropfen eine Beschleunigung erfahren. Allgemein lässt sich jedoch aus Gl. 2.70 ableiten, dass sehr kleine Tropfengrößen durch eine geringe Förderung der Sprühlösung bei einem möglichst hohen Düsengasdurchsatz erzeugt werden können. Eine Erhöhung des Düsengasdurchsatzes hat darüber hinaus auch eine Steigerung der Relativgeschwindigkeit zwischen Gas und Flüssigkeit zur Folge. Da v_{rel} quadratisch in Gl. 2.70 eingeht, kann die Variation des Düsengasdurchsatzes als der effektive Parameter zur Steuerung der Tropfengröße und damit auch der aerodynamischen Partikelgröße (Gl. 2.64) betrachtet werden.

2.4.4 Beeinflussung der Trocknungszeit

Die Temperaturwahl und damit die Trocknungszeit spielen bei der Sprühtrocknung eine bedeutende Rolle. Sie beeinflussen häufig die morphologische Partikelgestalt oder die Entstehung von amorphen oder kristallinen Feststoffanteilen [78, 79, 80]. In diesem Kapitel wird der Zusammenhang zwischen der Tropfentrocknungszeit und den Sprühtrocknungsparametern erläutert, welche diese beeinflussen. Generell sind aufgrund der zerstäubungsbedingten Oberflächenvergrößerung, vor allem bei Tropfengrößen im unteren Mikrometerbereich, relativ kurze Trocknungszeiten zu erwarten. Eine genaue Bestimmung der Trocknungszeit ist hierbei jedoch schwierig, da sich die vollständige Produkttrocknung im Allgemeinen mit abnehmendem Lösungsmittelgehalt in drei Trocknungsabschnitte unterteilt. Im ersten Trocknungsabschnitt findet vorwiegend die Verdampfung des ungebundenen Lösungsmittels statt. Die hierzu nötige Trocknungsenergie entspricht in erster Näherung der Verdampfungsenthalpie des Lösungsmittels. Im zweiten und dritten Trocknungsabschnitt wird das über Haft- und Kapillarkräfte gebundene sowie das in die amorphe Struktur eingelagerte Lösungsmittel entfernt. Hierbei hängt der Energie- und Zeitbedarf von unterschiedlichen Einflüssen des gesamten Stoffsystems ab und ist daher allgemein schwierig zu beschreiben. Da die Feststoffkonzentrationen bei der Sprühtrocknung üblicherweise relativ gering sind, wird die Trocknungszeit hauptsächlich durch die Verdampfung des Lösungsmittels innerhalb des ersten Trocknungsabschnittes bestimmt. Für eine Abschätzung der Trocknungszeit bietet sich daher die Betrachtung

der Trockenzeit des reinen Lösungsmittels an. Unter Vernachlässigung der Relativgeschwindigkeit zwischen Tropfen und Trockengas kann die Berechnung der Verdunstungszeit t eines Tropfens nach Marshall und Selzer erfolgen [81, 82]:

$$t = \frac{\rho_l \cdot H_V \cdot x_{Tr}^2}{8\lambda \cdot \Delta T} \quad \text{Gl. 2.71}$$

Hierbei entspricht H_V der Verdampfungsenthalpie der Flüssigkeit und x_{Tr} dem Anfangsdurchmesser des Tropfens. Für die Berechnung von ΔT ist es sinnvoll, die mittlere logarithmische Temperaturdifferenz (Gl. 2.72) zu verwenden [83]. Hierbei ist T_{in} die Eingangstemperatur des Trockengases und T_a die Gastemperatur am Ende des ersten Trocknungsabschnittes. Die Kühlgrenztemperatur T_w entspricht der Temperatur, die sich während der Verdampfung an der Oberfläche der entsprechenden Flüssigkeit einstellt. Im Fall von Wasser kann T_w dem Mollier-Diagramm entnommen werden bzw. auch für andere Flüssigkeiten (mit der Siedetemperatur T_b) nach der empirischen Beziehung gemäß Gl. 2.73 abgeschätzt werden [84]. Für die temperaturabhängige Wärmeleitzahl λ des Trockengases ist der Wert bei der mittleren Temperatur von $T_m = T_w + \Delta T$ beispielsweise aus [133] zu wählen.

$$\Delta T = \frac{T_{in} - T_a}{\ln \left(\frac{T_{in} - T_w}{T_a - T_w} \right)} \quad \text{Gl. 2.72}$$

$$T_w = 137 \cdot \left(\frac{T_b}{373,15} \right)^{0,68} \cdot \log(T_{in}) - 45 \quad \text{Gl. 2.73}$$

In Abb. 2.28 ist die Zeit zur vollständigen Verdampfung eines Wassertropfens mit einem Durchmesser von 10 μm für unterschiedliche Eingangstemperaturen (T_{in}) und in Abhängigkeit von T_a dargestellt. Daraus lässt sich ableiten, dass kurze Trocknungszeiten durch eine hohe Eingangstemperatur und eine kleine Temperaturdifferenz ($T_{in}-T_a$) erzielt werden. Eine Erhöhung der Ausgangstemperatur kann nach Gl. 2.60 durch eine Reduzierung der Lösungsmittelzufuhr, einer Erhöhung des Trockengasmassenstromes oder durch die Verwendung eines anderen Lösungsmittels mit

geringerer Verdampfungsenthalpie erzielt werden. Beispielsweise beträgt diese im Fall von Ethanol nur etwa ein Drittel der Verdampfungsenthalpie von Wasser. Werden diese Einflussgrößen in umgekehrter Weise verändert, lässt sich die Ausgangstemperatur verringern, woraus ein Anstieg der Trocknungszeit resultiert. Praktische Berechnungsbeispiele sind hierzu in Kapitel 4.2 im Zusammenhang mit der Sprühtrocknung kristalliner Mannitolpartikel aufgeführt.

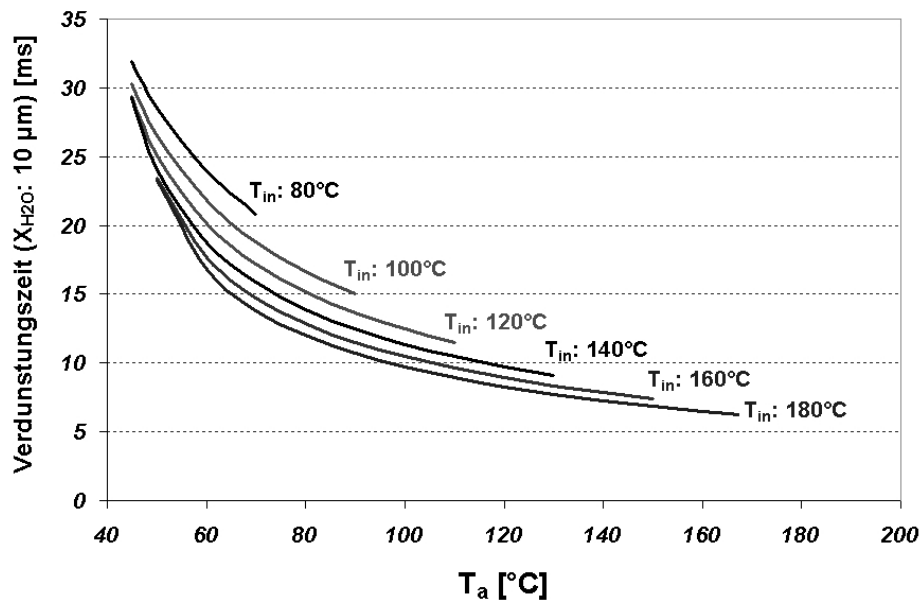


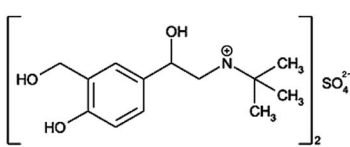
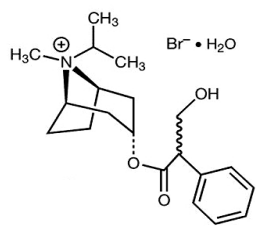
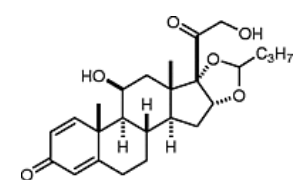
Abb. 2.28. Verdunstungszeit eines 10 µm großen Wassertropfens nach Gl. 2.71 bis Gl. 2.60 mit $H_{v(H_2O)} = 2260$ kJ/kg, $\rho_{l(H_2O)} = 1000$ kg/m³. Die Kühlgrenztemperatur wurde für jede Eingangstemperatur dem Mollierdiagramm und λ bei $T_m = T_w + \Delta T$ dem VDI-Wärmeatlas [133] entnommen.

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl von Wirkstoffen als Modellsubstanzen

Um eine universelle Betrachtung möglicher Formulierungssysteme abzudecken, wurden drei Modellsubstanzen ausgewählt, die typischerweise zur pulmonalen Anwendung eingesetzt werden, sich aber grundlegend in ihrer Chemie, in der Löslichkeit und im Wirkmechanismus unterscheiden (Tab. 3.1). Die maximale Dosis pro Anwendung liegt hierbei bei ca. 0,5 mg. Im Falle einer Sprüheinbettung in einen Hilfsstoff würde die maximale Wirkstoffkonzentration in einem Pulverinhalativum in der Größenordnung von 10% liegen, wenn eine Pulvermasse im Inhalator von 5 mg angenommen wird. Salbutamolsulfat und Ipratropiumbromid Monohydrat wurden von Boehringer Ingelheim und Budesonid von Cipla, Indien bezogen.

Tab. 3.1. Typische Merkmale ausgewählter Modellsubstanzen [85, 86].

	Salbutamol-sulfat	Ipratropimbromid Monohydrat	Budesonid
Strukturformel	 $2(\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3^+) \text{SO}_4^{2-}$	 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_3^+ \text{Br}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$	 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$
Mw [g/mol]	576,7	430,4	430,5
Löslichkeit	Leicht löslich in H ₂ O, schwer löslich in Ethanol	Leicht löslich in H ₂ O und Ethanol	Leicht löslich in Dichlormethan u. Aceton, wenig löslich in Ethanol, praktisch unlöslich in H ₂ O
Wirkstoffklasse	β ₂ -Sympatomimetikum (β ₂ -Mimetikum)	Anticholinergikum / Parasympatholytikum	Steroid / Glucocorticoid
Wirkung	Bronchospasmolyse	Bronchospasmolyse	entzündungshemmend
Fertigarzneimittel	Cyclocaps® Salbutamol	Atrovent®	Pulmicort®
Dosis (Pulver zur Inhalation)	240 - 480 µg (entspricht 200 -400 µg Salbutamol)	200 µg	200 µg – 400 µg

β₂-Mimetika wie Salbutamol sind insbesondere in der Therapie von Asthma weltweit am meisten verbreitet. Die pharmakologische Wirkung basiert auf der Stimulation der β₂-Adrenorezeptoren, die sowohl die glatte als auch die quergestreifte Muskulatur

beeinflussen und eine Relaxation der Bronchialmuskulatur auslösen. Dadurch lassen sich bei Asthma unspezifische Umweltreize wie kalte Luft oder Rauch aber auch Allergene in ihrer bronchokonstriktorischen Wirkung abschwächen bzw. blockieren. Inhalativ werden β_2 -Mimetika vorwiegend zur Anfallsprophylaxe, z. B. vor einer zu erwartenden Provokation, aber auch bei Bedarf zur Anfallsbekämpfung eingesetzt.

Die Wirkung von Anticholinergika wie Ipratropium beruht auf der Hemmung der cholinergen bronchokonstriktorisch wirkenden Nervenfasern. Zur Inhalation werden Anticholinergika vorwiegend bei COPD, aber auch bei Asthma eingesetzt. Der bronchodilatatorische Effekt ist unabhängig von der Wirkungsweise der β_2 -Mimetika und scheint insbesondere bei der COPD einen additiven Nutzen zu haben. Die Kombination aus Anticholinergika und β_2 -Mimetika ist dadurch besonders günstig und in Form von Kombinationsformulierungen wie Berodual[®] erhältlich [1].

Inhalative Steroide induzieren über den Steroidrezeptor die Produktion des Proteins Lipomodulin. Dieses hemmt das Schlüsselenzym Phospholipase A₂ des Arachidonsäurestoffwechsels und reduziert dadurch die Bildung von bronchokonstriktorischen und entzündungsfördernden Mediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen. In der Asthmatherapie werden inhalative Steroide vor allem zur Dauerbehandlung eingesetzt. Der Wirkungseintritt findet erst nach mehreren Wochen statt und äußert sich durch eine dauerhafte Besserung der Obstruktion und einem Rückgang der Asthmaanfälle. Da ein Soforteffekt hierbei für den Patienten nicht spürbar ist, sind Kombinationen mit β_2 -Mimetika oder Anticholinergika hilfreich, um die Akzeptanz (Compliance) zu verbessern [1].

3.2 Hilfsstoffe

3.2.1 Auswahl potentieller Hilfsstoffe zur Inhalation

Der Einsatz von Trägerhilfsstoffen bei Pulverinhalatoren beschränkt sich hauptsächlich auf Lactose und mit wenigen Ausnahmen auf Glucose [87]. Werden diese Hilfsstoffe für eine Sprüheinbettung verwendet, ist aufgrund von kurzen Trocknungszeiten mit der Entstehung des metastabilen amorphen Zustandes zu rechnen. Die relativ geringen Glasübergangstemperaturen in Verbindung mit dem hygroskopischen Verhalten führen zu einem hohen Stabilitätsrisiko (Kapitel 2.1). Die Betrachtung neuer, zur Inhalation geeigneter Hilfsstoffe, die auch im amorphen Zustand entsprechend günstige physiko-chemische Eigenschaften zur Stabilisierung eines Wirkstoffes besitzen, erscheint daher sinnvoll. Idealerweise sollte ein derartiger Hilfsstoff aus lun-

gentoxikologischer Sicht unbedenklich sein und über eine ausreichende physikochemische Stabilität verfügen, d.h. eine hohe Glasübergangstemperatur sowie eine geringe Hygroskopizität aufweisen. Für Sprühtrocknungsformulierungen sind darüber hinaus möglichst gute Lösungseigenschaften in unterschiedlichen Lösungsmitteln von Vorteil.

Im Zusammenhang mit Sprüheinbettungen wird der Einsatz alternativer Hilfsstoffe zur Inhalation vorwiegend bei der Formulierung von Biomolekülen wie Proteinen oder Peptiden diskutiert [88, 89]. Die Wirksamkeit dieser Biomoleküle hängt meist von deren Tertiär- bzw. Quartärstruktur ab. In Pulverformulierungen wird diese Struktur durch Einbettung in eine amorphe Matrix weitestgehend erhalten. Dabei werden vorzugsweise kleinere Moleküle mit ausreichend Hydroxylgruppen wie Mono- oder Disaccharide verwendet, um eine flexible Anlagerung um die Biomolekülstruktur zu erzielen. Makromolekulare Hilfsstoffe wie Polymere erweisen sich hierbei aufgrund ihrer langkettigen Struktur als weniger geeignet. Auch eine kristalline Matrixstruktur ist aufgrund ihrer hohen Ordnung ungeeignet, Biomoleküle flexibel zu umlagern. Im Fall von klassischen chemisch synthetisierten Molekülen bzw. für Formulierungen von so genannten „new chemical entities“ (NCEs) erscheint eine Sprüheinbettung in eine amorphe makromolekulare oder auch in eine kristalline Matrix denkbar. Makromolekulare Hilfsstoffe besitzen üblicherweise relativ hohe Glasübergangstemperaturen. Bei oligo- bzw. polymeren Substanzen ist mit zunehmendem Molekulargewicht eine Zunahme der Glasübergangstemperatur gegeben. Aus lungen-toxikologischer Sicht können hierbei auf Stärke basierende Hilfsstoffe, z. B. Dextrine oder Dextrane, interessant sein. Im Bereich des Arbeitsschutzes wird beispielsweise eine durchschnittliche tägliche Staubbelastrung von 10 mg Stärke pro m³ Luft für eine 8-Stunden-Schicht und eine 40-Stunden-Woche als langfristig unbedenklich betrachtet [90]. Allerdings werden wasserlösliche Makromoleküle mit steigendem Molekulargewicht auch langsamer aus der Lunge abtransportiert [91]. Ab einem Molekulargewicht >40000 g/mol findet die Resorption dieser Moleküle nach Inhalation nur langsam statt, und es treten höhere Konzentrationen im Lymphsystem der Lunge auf [92]. Daher erscheinen Oligomere bzw. relativ kurzkettige Polymere aufgrund einer schnelleren Clearance als vorteilhaft gegenüber höhermolekularen Hilfsstoffen. In dieser Arbeit werden deshalb unterschiedliche Oligosaccharide bzw. kurzkettige Polysaccharide ausgewählt, die aus Einfachzuckern als monomere Einheit aufgebaut sind und ein Molekulargewicht von 10.000 g/mol nicht überschreiten. Im Vergleich dazu wird Lactose als der zugelassene Hilfsstoffstandard für Pulverinhalativa betrachtet. Da Mannitol auch nach der Sprühtrocknung in kristalliner Form vorliegen kann und generell als Hilfsstoff für Pulverinhalativa diskutiert wird [96], soll weiter-

hin eine Sprüheinbettung in eine kristalline Matrix als Vergleich zu den amorphen Systemen betrachtet werden. Daten bezüglich der Lungenresorption von Dextranen und Mannitol im Vergleich zu Saccharose sind in Abb. 3.1 dargestellt. Eine Übersicht der zur Sprüheinbettung verwendeten Hilfsstoffe ist in Tab. 3.2 aufgelistet.

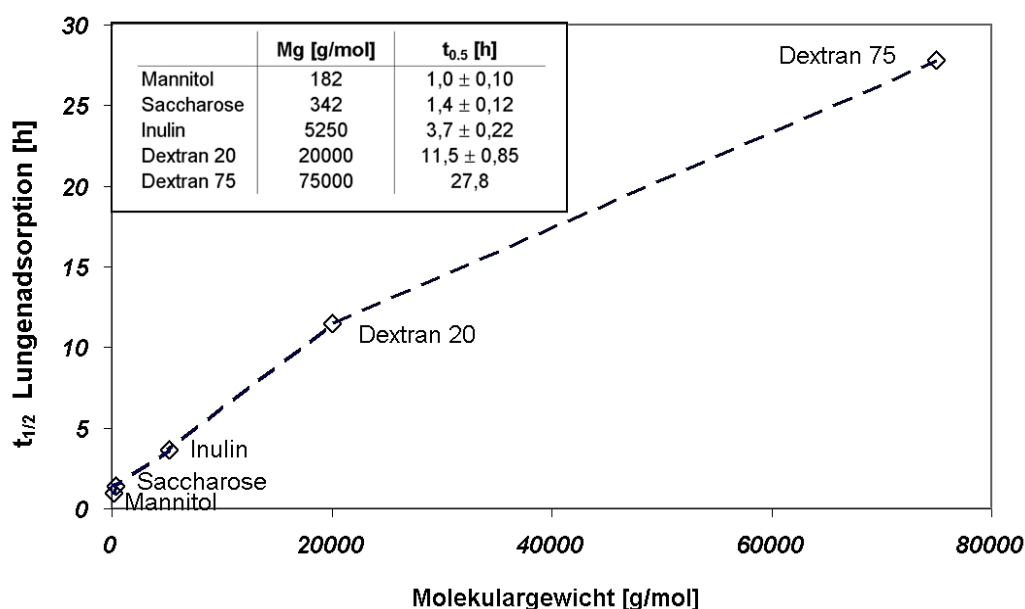


Abb. 3.1. Halbwertszeit der Lungenadsorption $t_{1/2}$ in Abhängigkeit des Molekulargewichtes einiger wasserlöslicher Moleküle [93, 94, 95].

Tab. 3.2. Hilfsstoffauswahl zur Sprüheinbettung von Wirkstoffen. Die substanzspezifischen Angaben wurden der Literatur [85, 96, 97] bzw. Herstellerangaben entnommen.

Substanzklasse	Hilfsstoff	M _w [g/mol]	Anzahl Monomere
Zuckeralkohol	Mannitol	182	1
Disaccharid	Lactose	360	2
Trisaccharid	Raffinose	504	3
Cyclodextrine	Methyl-β-CD	1310	7
	Hydroxypropyl-β-CD	1400	7
Dextrane	Dextran 1	1003	5 – 6
	Dextran 3.5	3884	ca. 22
	Dextran 6	6061	ca. 34
	Dextran 10	9878	ca. 55

3.2.1.1 Mannitol

Seit der Zulassung von inhalierbarem Insulin (Exubera) Anfang 2006 ist Mannitol, welches hierbei in geringer Menge eingesetzt wird, auch als inhalativer Hilfsstoff von Interesse. Mannitol wird in relativ hohen Dosierungen auch als Pulverinhalativum zur Bronchoprovokation eingesetzt [98, 99]. Bei Asthmapatienten wurde hierbei ein Abfall des forcierten expiratorischen Volumens (FEV₁) von 15% erst ab einer Dosierung von etwa 60 mg festgestellt. Eine signifikante Provokation von Husten wurde nicht beobachtet. Der Einsatz von Mannitol als Hilfsstoff zur Inhalation ist daher bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen als kritisch zu betrachten, kann aber bei Pulverinhalativa trotzdem von Interesse sein, da hierbei geringere Pulvermengen (üblicherweise <20 mg) eingesetzt werden. Mannitol ist ein Zuckeralkohol (Abb. 3.2) und im amorphen Zustand bei Raumtemperatur wegen seiner relativ geringen Glasübergangstemperatur von ca. 13°C [100] instabil. Aufgrund einer entsprechend schnellen Kristallisationskinetik ist mit einer Entstehung des kristallinen Zustandes während der Sprühtrocknung zu rechnen [101, 102]. Eine Wirkstoffeinbettung in eine kristalline Matrix ist dadurch denkbar. In dieser Arbeit wird Mannitol der Firma Roquette, Lestrem / Frankreich eingesetzt.

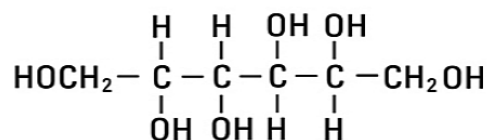


Abb. 3.2. Strukturformel von Mannitol.

3.2.1.2 Lactose

Aufgrund der Zulassung als inhalativer Hilfsstoff ist α -Lactose-Monohydrat (Abb. 3.3) üblicherweise der Hauptbestandteil von Pulverinhalativa. α -Lactose-Monohydrat ist ein Disaccharid bestehend aus D-Galaktose und D-Glukose (β -1,4-glykosidisch verbunden). Oberhalb von 120°C gibt α -Lactose-Monohydrat das im Kristall vorhandene Mol Wasser ab und schmilzt als Anhydrat ab etwa 200°C. Durch Sprüh- oder Gefriertrocknung aus wässriger Lösung erhält man typischerweise amorphe Lactose, die in Feuchtatmosphäre durch Kristallisation wiederum α -Lactose-Monohydrat bildet. Als Ausgangsmaterial für Sprühtrocknungsversuche und als Vergleichspartikel zu Sprühtrocknungsformulierungen wird in dieser Arbeit luftstrahlgemahlenes α -Lactose-Monohydrat der Firma Boehringer Ingelheim eingesetzt.

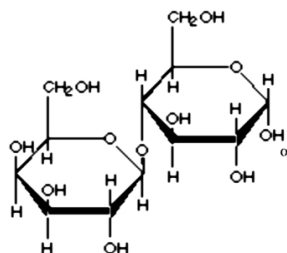


Abb. 3.3. Strukturformel von α -Lactose.

3.2.1.3 Raffinose

Raffinose ist ein Trisaccharid, welches aus den Monomeren D-Galactose, D-Glucose und D-Fructose besteht (Abb. 3.4). Es ist in Zuckerrüben enthalten und kann bei der Raffination von Saccharose als Nebenprodukt gewonnen werden. Als pharmazeutischer Hilfsstoff findet Raffinose u. a. Verwendung als Stabilisator bei Lyophilisaten [96]. In kristalliner Form existiert es als Anhydrat ($T_m \approx 118^\circ\text{C}$) und als Pentahydrat ($T_m \approx 80^\circ\text{C}$). Im amorphen Zustand liegt der Glasübergangspunkt bei etwa 115°C [128]. Als Ausgangssubstanz für Sprühtrocknungsversuche wird D-(+)-Raffinose-Pentahydrat für Mikrobiologie der Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs / Schweiz mit einer Reinheit $\geq 99,0\%$ eingesetzt.

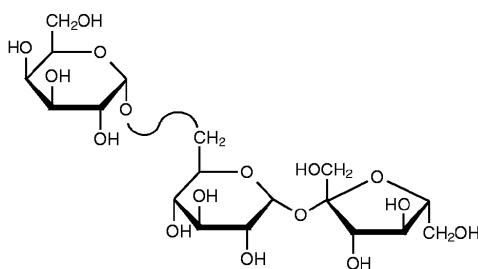


Abb. 3.4. Strukturformel von Raffinose.

3.2.1.4 β -Cyclodextrine

Cyclodextrine bestehen aus 1,4-glykosidisch verknüpften Glucosemolekülen, wobei sechs (α), sieben (β) oder acht (γ) Moleküle im Ringschluss angeordnet sind. Sie sind natürlichen Ursprungs, werden jedoch enzymatisch beim Stärkeabbau gewonnen. Bei den hier verwendeten β -Cyclodextrinen (Wacker Chemie AG, München) handelt es sich um Derivate, die teilweise an den freien OH-Gruppen methyliert (Ca-

vasol W7 M Pharma) bzw. hydroxypropyliert (Cavasol W7 HP Pharma) wurden (Abb. 3.5). Durch diese Derivatisierung ergeben sich leicht wasserlösliche Substanzen mit solubilisierenden Eigenschaften [97]. Generell gelten β -Cyclodextrine als nicht-reizend nach Haut- und Augenkontakt sowie nach Inhalation. Sie sind Bestandteil der „FDA Inactive Ingredients“ für intravenöse und intramuskuläre Anwendungen. Darüber hinaus wird 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin nicht in Verbindung mit Nephrotoxizität gebracht und gilt als sicher für parenterale Anwendungen [96].

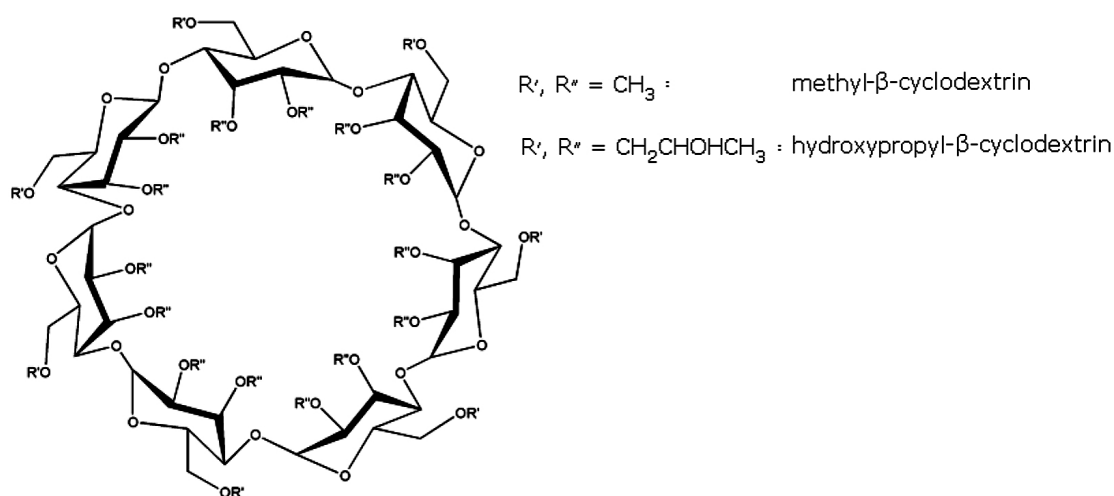


Abb. 3.5. Strukturformel der eingesetzten β -Cyclodextrinderivate.

3.2.1.5 Dextran

Dextrane besitzen überwiegend 1,6-glykosidische Bindungen, wie sie beispielsweise in dem Stärkebestandteil Amylopektin vorkommen. Weiterhin existieren zu etwa 5% 1,3-verknüpfte Verzweigungen, die meist aus nur ein bis zwei Glucoseeinheiten bestehen (Abb. 3.6). Die Herstellung erfolgt enzymatisch aus Saccharose oder Glucose durch Bakterien der Gattung *Leuconostoc mesenteroides* [85, 103, 104]. Dextrane sind kommerziell in eng fraktionierten Molekulargewichten erhältlich und werden beispielsweise als Plasmaersatzmittel eingesetzt. In dieser Arbeit wurden die Dextrane T1, T3.5, T6 und T10 (Tab. 3.2) der Firma Pharmacosmos A/S, Holbaek / Dänemark verwendet.

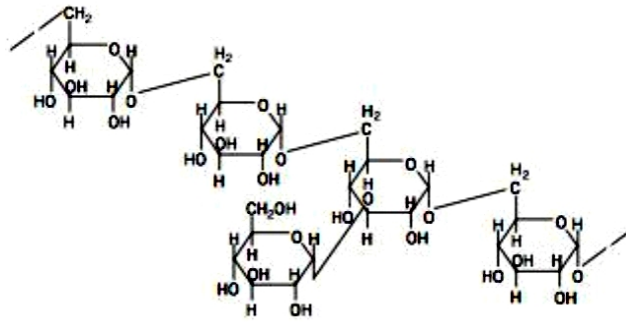


Abb. 3.6. Beispiel für einen Strukturausschnitt von Dextranen.

3.2.2 Modellpartikel für Dispergierversuche

Neben der Untersuchung von kugelförmigen sprühtrockneten Partikeln werden darüber hinaus auch Dispergierversuche an Modellpartikeln durchgeführt. Hierzu werden monodisperse SiO_2 -Kugeln (Uniform Silica Microspheres) der Firma Bangs Laboratories, USA eingesetzt. Anhand von AFM-Messungen liegen für diese Produkte Daten bezüglich der Partikeltrennkraft vor (Abb. 3.7). Entsprechend dem DMT-Modell (Gl. 2.30) konnte eine Oberflächenenergie von $\gamma = 14 \pm 2,1 \text{ mJ/m}^2$ bei Umgebungsfeuchte von 10% - 40% rel. ermittelt werden [60].

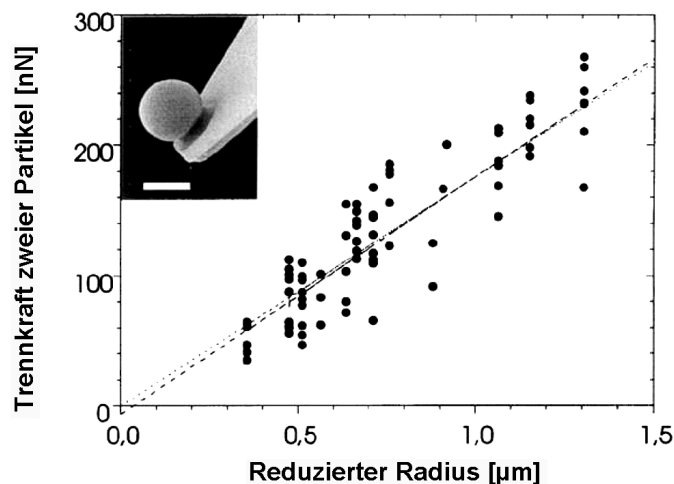


Abb. 3.7. Experimentell ermittelte Partikeltrennkraft von SiO_2 -Partikeln (Bangs Laboratories, Inc, USA) in Abhängigkeit des reduzierten Radius r mittels AFM [60]. Für gleichgroße Partikel mit dem Durchmesser x_p gilt $x_p = 4r$ (Gl. 2.31).

In Tab. 3.3 sind die in dieser Arbeit verwendeten Proben aufgelistet. Gemäß Herstellerspezifikation sind diese Partikel frei von Poren und besitzen eine Dichte von $2,0 \text{ g/cm}^3$.

Tab. 3.3. Herstellerangaben zur Partikelgröße von monodispersen SiO_2 -Kugeln.

Bezeichnung	Partikeldurchmesser [μm]	Messprinzip
SS03N	0,97	Dynamic light scatterig
SS04N	$2,47 \pm 0,27$	Coulter Principle
SS06N	$5,08 \pm 0,54$	Coulter Principle

3.3 Sprühtrocknungsprozess

Die Sprühtrocknung erfolgt mit einem modifizierten Büchi B-191 Laborsprühtrockner in Verbindung mit einer modifizierten 0,5-mm-Zwei-Stoff-Düse und unter der ausschließlichen Verwendung von Stickstoff als Prozess- und Düsengas. Im Wesentlichen wurden hierbei alle Glasteile des kommerziell erhältlichen Gerätes durch Metallteile ersetzt und das Prozessgasgebläse (Aspirator) entfernt (Abb. 3.8). An dessen Stelle wird Stickstoff als Trockengas der Prozessgasheizung zugeführt (ca. $35 \text{ m}^3/\text{h}$). Das Gerät wird somit im Überdruckbereich durchströmt. Weiterhin wurde der Filter hinter dem Zyklon entfernt und das austretende Gas in einen Abzug mit Absolutfilter geleitet. Durch den Ausschluss von Sauerstoff ist die Verwendung von brennbaren Lösungsmitteln möglich. Über einen Sauerstoffsensor wird der Sauerstoffgehalt der Abluft überwacht und im Fall von $\text{O}_2 > 2\%$ die Lösungszufuhr automatisch gestoppt. Die Zweistoffdüse wurde aus Edelstahl gefertigt, wobei die 0,5-mm-Düsenkappe mit Mischnadel und Düsenüberwurfmutter als zentrale Zerstäubungseinheit beibehalten wurde. Da der Düsengasdurchsatz als wichtigster Parameter zur Steuerung der Tropfengröße betrachtet wird, wurde der ursprüngliche Büchi-Schwebekörperdurchflussmesser entkoppelt und durch einen digitalen Massendurchflussmesser (DSM212-C4FD25L, Kobold Messring GmbH, Hofheim/Ts.) ersetzt. Dadurch ist ein deutlich höherer Düsengasdurchsatz im Bereich bis 100 NL/min (statt 15 l/min) mit einer Genauigkeit von $\pm 1 \text{ NL/min}$ und einer Reproduzierbarkeit von $\pm 0,2 \text{ NL/min}$ messbar. Nach Sprühtrocknung wird das als Pulver anfallende Produkt aus dem Auffangbehälter entnommen und umgehend unter Ausschluss von Feuchtigkeit in einem Ex-

sikkator mit Trockenmittel (Molekularsieb Tri-Sorb[®], Südchemie AG, München) gelagert.

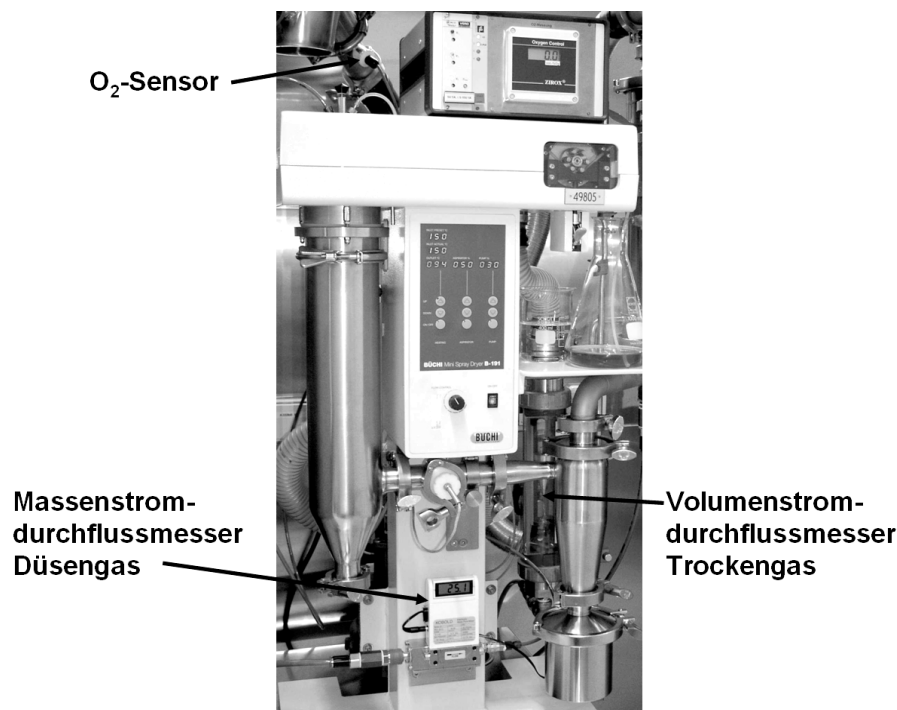


Abb. 3.8. Modifizierter Laborsprühtrockner Büchi - B191.

3.4 Methoden zur Charakterisierung des amorphen Zustandes

3.4.1 Bestimmung thermischer Effekte mittels TMDSC

Bei der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) wird der Differenzwärmestrom zwischen einer Probe und einer Referenz während des Durchlaufens eines linearen Temperatur-Zeit-Programmes ermittelt. Thermische Effekte wie Schmelzen, Kristallisieren oder auch der Glasübergang können anhand von Wärmestromdifferenzen detektiert werden. Die temperaturmodulierte DSC (TMDSC) bietet zusätzlich die Möglichkeit, den gemessenen Wärmestrom in eine wärmekapazitive Komponente und eine kinetische Komponente zu zerlegen. Dies wird durch Überlagerung der linearen Heizrate mit einer modulierten (sinusförmigen) Heizrate erzielt (Abb. 3.9). Die für einen Glasübergang (T_g) charakteristische Erhöhung der Wärmekapazität (C_p) kann dann direkt aus der wärmekapazitiven (oder reversen) Komponente ermittelt

werden. Kinetische Effekte wie die Enthalpierrelexation amorpher Systeme lassen sich direkt aus der kinetischen (oder non-reversen) Komponente bestimmen (Kapitel 3.4.3). Geeignete Vorgehensweisen für thermische Analysen mittels TMDSC sind in der Literatur für die Bestimmung der Glasübergangstemperatur [40, 105, 106, 107] und die Bestimmung von Enthalpie-Relaxationsdaten [27, 108] diskutiert.

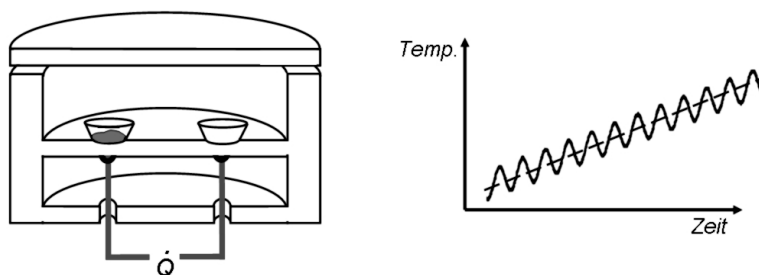


Abb. 3.9. Prinzip der temperaturmodulierten DSC (TMDSC). Probe und Referenztiegel durchlaufen in einem Ofen (linkes Bild) eine temperaturmodulierte Heizrate (rechtes Bild). Typische sinusförmige Heizraten liegen im Bereich von 1 bis 5 °C/min mit einer Amplitude von etwa 0,1 bis 1°C und einer Periode von 30 bis 90 s. Durch die Modulierung wird pro Periode eine Vielzahl von unterschiedlichen Heizraten durchlaufen. Aus dem gemessenen Wärmestrom ($\dot{Q}$) lassen sich dadurch kinetische Effekte von Veränderungen in der Wärmekapazität einer Probe trennen.

In dieser Arbeit wird eine temperaturmodulierte DSC (Q1000, TA Instruments, New Castle / USA) unter Verwendung von nicht-hermetischen Tiegeln und einer Modulation von $\pm 0,212^\circ\text{C}$ über 40 s bei $2^\circ\text{C}/\text{min}$ (heat-iso) verwendet. Der Tiegeldeckel wird vor Verwendung mit einer Nadel gelocht, um eventuell vorhandenes Restlösemittel entweichen zu lassen. Zur Charakterisierung des Glasübergangsbereiches wird eine Substanzeinwaage von 11 ± 2 mg vorgenommen. Anschließend erfolgt die Trocknung des gelochten Tiegels bei 40°C unter Vakuum über mindestens 12 Stunden (Ausheizstation VacPrep, Micromeritics Germany GmbH, Mönchengladbach). Danach wird der Tiegel zur exakten Ermittlung der wasserfreien Nettoeinwaage zurückgewogen (Ultramikrowaage UMX2, Mettler Toledo, Gießen) und anschließend die Analyse mittels TMDSC durchgeführt. Die Auswertung zur Charakterisierung des Glasüberganges geschieht aus dem reversen wärmekapazitiven Signal, wie in Abb. 3.10 dargestellt. Hierbei wird die Glasübergangstemperatur T_g als Mittelpunkt der C_p -Stufe ermittelt. Die Breite der Glasstufe ΔT_g entspricht der Temperaturdifferenz zwischen On- und Offset und die Höhe der Glasstufe ΔC_p entspricht der Änderung der Wärmekapazität zwischen On- und Offset.

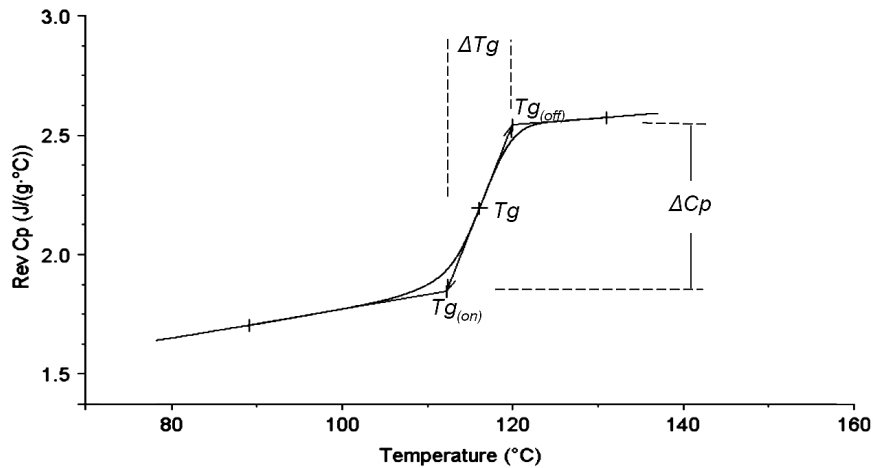


Abb. 3.10. Charakterisierung des Glasüberganges mittels TMDSC aus dem reversen C_p -Signal.

3.4.2 Bestimmung der Fragilität amorpher Feststoffe

Die Fragilität eines amorphen Systems beeinflusst die Temperaturabhängigkeit von Strukturveränderungen wie z.B. Änderungen der Viskosität und ist ein Maß für die Abweichung des bei starken Glasbildnern typischen Arrheniusverhaltens (Kapitel 2.1.2). Die Bestimmung der Fragilitätsparameter m und D erfolgt in dieser Arbeit durch die Ermittlung der Heizratenabhängigkeit der Glasübergangstemperatur mittels DSC [109, 110]. Zur Erzeugung eines „frischen“ amorphen Zustandes wird eine Probe von 5 – 10 mg in einem gelochten, nicht-hermetischen Aluminiumtiegel kurzzeitig auf etwa 20 K über ihre Glasübergangstemperatur erwärmt und nach Abkühlen (mit 20 K/min auf mindestens 50 K unterhalb von T_g) mit unterschiedlichen Heizraten ($\frac{1}{2}$, 2, 5, 10, 40 K/min) analysiert (DSC Q1000, TA Instruments). Zur Bestimmung der Heizratenabhängigkeit wird die Glasübergangstemperatur als Onset der Glasstufe aus dem Wärmesignal (total heat flow) ermittelt. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Heizraten wird eine Temperaturkalibrierung mit Indium für jede Heizrate durchgeführt. Die Abhängigkeit der Heizrate q von der Glasübergangstemperatur T_g ergibt im $\ln(q) - 1/T_g$ -Diagramm eine Gerade (Abb. 3.11). Die Steigung der Geraden entspricht dem Quotienten der Aktivierungsenthalpie für die Strukturrelaxation ΔH^* und der allgemeinen Gaskonstanten R [111]:

$$\frac{\Delta H^*}{R} = - \frac{d \ln(q)}{d(1/T_g)}$$

Gl. 3.1

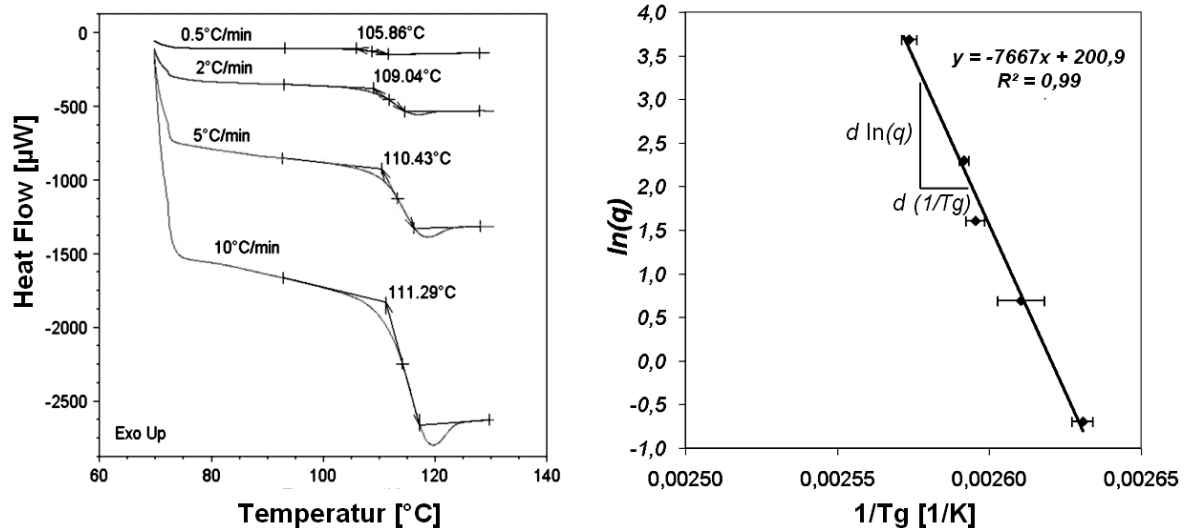


Abb. 3.11. Abhängigkeit der DSC-Heizrate q von der Glasübergangstemperatur T_g am Beispiel amorpher Lactose. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens 3 Proben.

Der Fragilitätsparameter m kann dann analog zu Gl. 2.3 wie folgt ermittelt werden:

$$m = \frac{\Delta H^*}{R} \cdot \frac{1}{\ln(10) \cdot T_g} \quad \text{Gl. 3.2}$$

Mittels m lässt sich der Angellparameter D , wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, ermitteln:

$$D = \frac{589,46}{m-16} \quad \text{Gl. 3.3}$$

3.4.3 Bestimmung der Relaxationszeitkonstante τ

Zur Bestimmung der Relaxationsenthalpie wird eine amorphe Probe (11 ± 2 mg) in einem gelochten Tiegel zunächst unter Vakuum bei 40°C >12 Stunden lang getrocknet, gewogen und anschließend im TMDSC-Gerät (siehe Kapitel 3.4.1) bis ca. 20°C über ihre Glasübergangstemperatur (T_g) erhitzt und umgehend mit $20^\circ\text{C}/\text{min}$ wieder unterhalb von T_g abgekühlt. Durch diese Vorgehensweise entsteht zunächst ein „frischer“ amorpher Zustand. Die Probe verbleibt dort bei konstanter Lagertemperatur T für mehrere Stunden. Mit zunehmender Lagerzeit sinkt die Enthalpie der Probe aufgrund der Annäherung an das thermodynamische Gleichgewicht (Rela-

xation). Anschließend erfolgt ein TMDSC-Scan mit $2^\circ\text{C}/\text{min}$ (Modulation: $\pm 0,212^\circ\text{C}$ über 40 s) über den Glasübergangspunkt. Im Bereich des Glasübergangspunktes erfolgt die Rückbildung in den Gleichgewichtszustand. Der damit verbundene Enthalpieanstieg kann als endothermer Peak aus dem nicht-reversen Signal ermittelt werden (Abb. 3.12).

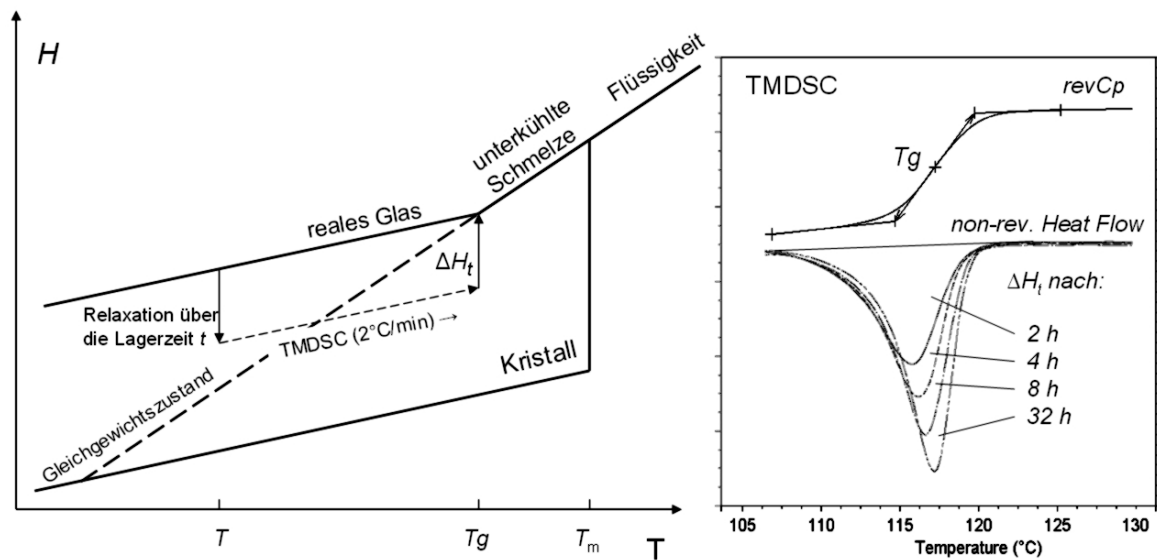


Abb. 3.12. Bestimmung der Relaxationsenthalpie nach Lagerung unterhalb der Glasübergangstemperatur. Im H-T-Diagramm (linkes Bild) entspricht die Relaxation der Enthalpieabsenkung bei der Temperatur T , die mit der Zeit zunimmt (Kapitel 2.1.1). Wird nach der Relaxation die Probe mittels TMDSC vermessen (rechtes Bild), kann aus dem reversen Signal der Glasübergang als C_p -Stufe und aus dem non-reversen Signal ein Relaxationspeak ermittelt werden, dessen Fläche der Relaxationsenthalpie ΔH_t entspricht.

Da hierbei auch für die Lagerzeit $t = 0$ eine gewisse Relaxationsenthalpie gemessen werden kann, wird diese als Blindwert von den Proben mit $t > 0$ entsprechend abgezogen. Aus dem wärmekapazitiven (reversen) Signal wird der Anstieg der Wärmekapazität während des Glasüberganges (ΔC_p) und die Glasübergangstemperatur (T_g) als Mittelpunkt der Glasstufe ermittelt. Es werden mindestens drei Proben untersucht. Die maximal mögliche Relaxationsenthalpie ΔH_∞ ist durch Erreichen des Gleichgewichtszustandes (Abb. 3.12, links) gegeben und kann in guter Näherung wie folgt berechnet werden [108]:

$$\Delta H_\infty = \Delta C_p (T_g - T)$$

Gl. 3.4

Bezieht man die bei einer Temperatur T für unterschiedliche Lagerzeiten t gemessene Relaxationsenthalpiewerte ΔH_t auf den Maximalwert ΔH_∞ und trägt diese als Differenz zu 1 über t auf, ergibt sich eine experimentell ermittelte Relaxationsfunktion Φ . Im Zusammenhang mit der Bestimmung von Relaxationskinetiken wird diese Vorgehensweise nach Cowie und Ferguson als CF-Modell bezeichnet [112].

$$\phi_{(t)} = 1 - \frac{\Delta H_t}{\Delta H_\infty} \quad \text{Gl. 3.5}$$

Durch Angleichen der KWW-Funktion Φ_{KWW} (Gl. 2.8) an die experimentell ermittelten Werte nach Gl. 3.5 können die Relaxationszeit τ und der Stretching-Exponent β ermittelt werden. Durch zweimaliges Logarithmieren der KWW-Funktion erhält man deren lineare Form (Gl. 3.6). Trägt man die experimentell bestimmten Werte für Φ als $\ln(-\ln\Phi)$ über $\ln t$ auf, entspricht β direkt der Steigung der Geraden und τ kann aus dem Achsenabschnitt nach Gl. 3.7 ermittelt werden:

$$\ln(-\ln\phi_{KWW}) = \beta \ln t - \beta \ln \tau \quad \text{Gl. 3.6}$$

$$\tau = e^{-\left(\frac{\text{Achsenabschnitt}}{\beta}\right)} \quad \text{Gl. 3.7}$$

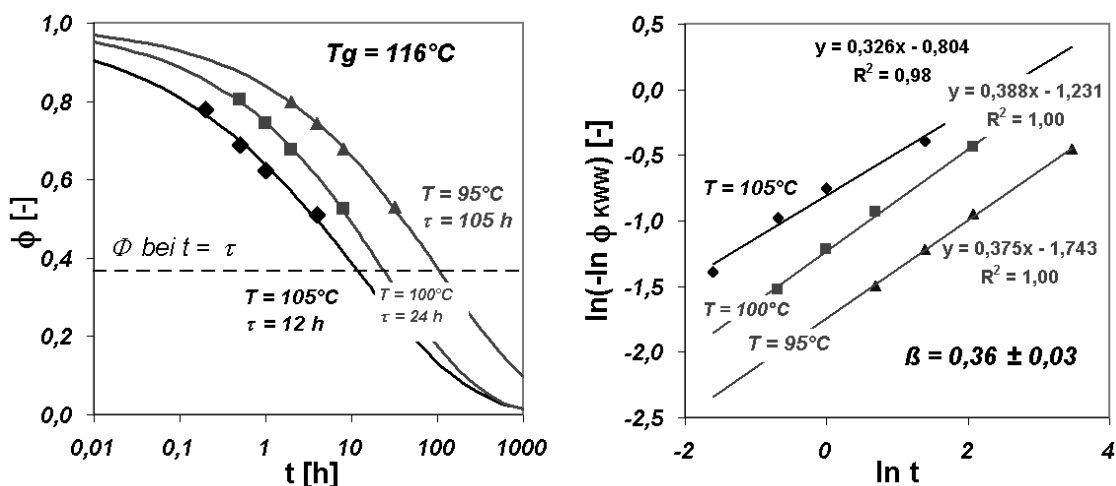


Abb. 3.13. Angleichen der KWW-Funktion an experimentell ermittelte Relaxationszeiten zur Bestimmung von β und τ am Beispiel amorpher Lactose. Die Relaxationszeitkonstante τ entspricht gemäß Gl. 2.8 dem Schnittpunkt bei $t = \tau$ (linkes Bild). Durch Linearisieren dieser Funktion (rechtes Bild) ergeben sich die Werte für β und τ aus der Steigung bzw. dem Achsenabschnitt gemäß Gl. 3.6 und Gl. 3.7.

3.4.4 Wasserdampf-Sorptionsverhalten (DVS)

Amorphe Feststoffe adsorbieren Wassermoleküle nicht nur an ihrer Oberfläche, sondern ermöglichen auch (im Gegensatz zu kristallinen Feststoffen) deren Absorption in ihre amorphe Struktur. Je nach Wasseranteil stellt sich eine gemeinsame Glasübergangstemperatur ein (Kapitel 2.1.3). Zur Bestimmung der Wasseraufnahme in Abhängigkeit der relativen Umgebungsfeuchte wird in dieser Arbeit eine Sorptionswaage (Dynamic Vapor Sorption, DVS) verwendet. Das System (SGA-100, VTI-Corporation, Florida / USA) besteht aus einer digitalen Cahn-D200-Mikro-Balkenwaage mit einer Auflösung von $0,1 \mu\text{g}$. Die beiden Waagschalen mit Probe bzw. Gegengewicht befinden sich in einer thermisch isolierten Zone, die über ein geregeltes Wasserbad auf $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ isotherm gehalten wird. Die relative Umgebungsfeuchte kann im Bereich von 2% bis 98% variiert werden und wird über ein Taupunkthygrometer ermittelt. Für die Bestimmung des Wasserdampf-Sorptionsverhaltens wird die Probe zunächst in einem Exsikkator über einem Trockenmittel (Molekularsieb Tri-Sorb[®], Südchemie AG, München) mindestens drei Tage getrocknet. Nach Einwaage von $25 \pm 3 \text{ mg}$ Substanz beginnt eine weitere Trocknung in der Sorptionswaage bei 0% Umgebungsfeuchte. Danach erfolgt eine schrittweise Erhöhung der relativen Feuchte von 10% auf 80%. Alle 30 Sekunden wird die Masse der Probe ermittelt und die Gewichtszunahme als prozentualer Wassergehalt erfasst. Steht die Probe mit der herrschenden Umgebungsfeuchte im Gleichgewicht (Gleichgewichtskriterium: Massenänderung $<0,001\%$ über 10 min), wird die aufgenommene Wassermenge zur Erstellung einer Wasserdampfsorptionsisothermen verwendet (Abb. 3.14).

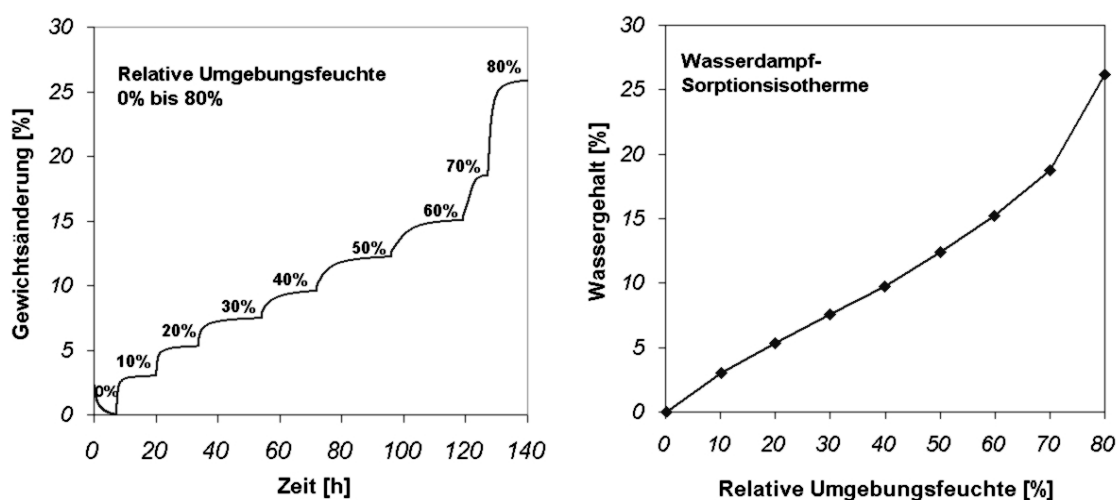


Abb. 3.14. Bestimmung des Wasserdampfsorptionsverhaltens. Durch schrittweise Erhöhung der relativen Umgebungsfeuchte wird die Gewichtsänderung der Probe über die Zeit ermittelt (linkes Bild). Steht die Probe mit der Umgebung im Gleichgewicht, wird die aufgenommene Wassermenge zur Erstellung einer Sorptionsisotherme verwendet (rechtes Bild).

3.5 Methoden zur Pulver- und Partikelcharakterisierung

3.5.1 Laserdiffraktometrie

Die Bestimmung der geometrischen Partikelgrößenverteilung erfolgt mit dem Laserdiffraktometer HELOS (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) nach ISO 13320-1 [113]. Das Messprinzip der Laserbeugung beruht auf der Wechselwirkung von Licht mit Partikeln und ist in Abb. 3.15 erläutert. Mathematisch lässt sich die Lichtbeugung an Mikropartikeln mit der Mie- oder der Fraunhofer-Theorie beschreiben [114].

Die Dispergierung von Feststoffpartikeln erfolgt in Verbindung mit der Sympatec-Trockendispergiereinheit RODOS bei einem Überdruck von 3 bar. Hierbei wird im Fall von lockeren Pulveragglomeraten von einer vollständigen Deagglomeration in alle Primärpartikel ausgegangen. Das zu untersuchende Pulver wird über eine Vibrationsrinne der Dispergiereinheit zugeführt. Dabei wird auf eine gleichmäßige Förderate geachtet. Übliche Probengrößen liegen im Bereich von 100 mg und werden in einem Zeitraum von 4 – 6 Sekunden der Dispergiereinheit zugeführt.

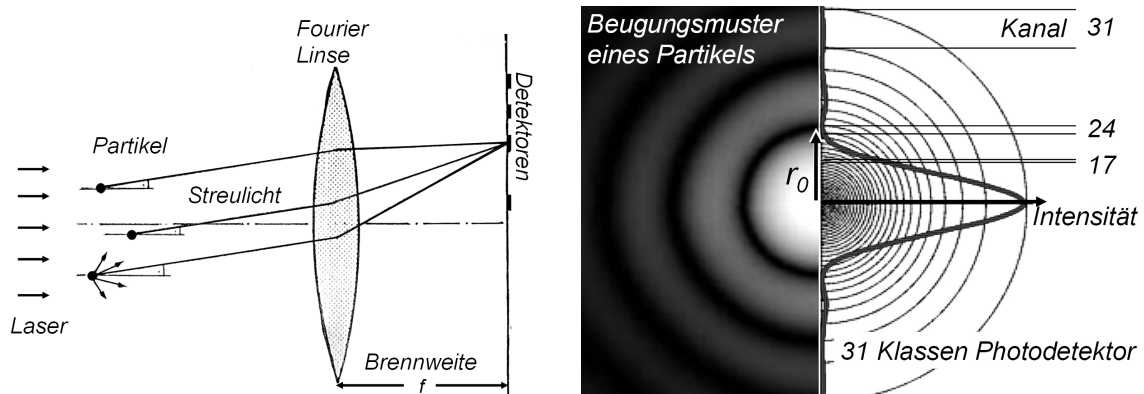


Abb. 3.15. Messprinzip der Laserdiffraktometrie. Paralleles Laserlicht wird an Partikeln, die sich in der Messzone befinden, gebeugt. Der Beugungswinkel ist proportional zur Partikelgröße. Über eine Fourierlinse trifft das gebeugte Licht einer bestimmten Partikelgröße unabhängig von der Position eines Partikels auf den entsprechenden Detektor (linkes Bild). Ein einzelnes sphärisches Partikel zeigt eine typische Ringstruktur (rechtes Bild). Der Abstand r_0 des ersten Intensitätsminimums dieses Beugungsmusters ist abhängig von der Partikelgröße. Aus der gleichzeitigen Beugung unterschiedlich großer Partikel resultiert eine Überlagerung der Beugungsmuster, wodurch mit einem bestimmten Algorithmus eine Partikelgrößenverteilung ermittelt werden kann.

Für die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung von inhalierbaren Partikeln wird je nach Anforderung eine Brennweite von $f = 50$ (Messbereich: $0,45 - 87,5 \mu\text{m}$) oder $f = 100 \text{ mm}$ (Messbereich: $0,9 - 175 \mu\text{m}$) gewählt. Die Auswertung erfolgt im hoch-

auflösenden Modus (Fraunhofer HRLD, Softwareversion WINDOX 4.1.2.0) unter der Annahme des Kugelmodells (Formfaktor = 1). Als charakteristische Kenngrößen der volumenbezogenen Summenverteilung Q_3 (Abb. 3.16) werden der Medianwert x_{50} , die spezifische Oberfläche S_V und der Sauterdurchmesser $x_{3,2}$ angegeben. Die Verwendung der Volumenverteilung hat bei der Untersuchung von Inhalativa den Vorteil, dass sie (bei größenunabhängiger Partikeldichte) der Massenverteilung entspricht. Dadurch ist eine Korrelation zu dem Depositionsverhalten eines Wirkstoffes, welcher üblicherweise massenbezogen dosiert wird, besser gegeben als bei einer Anzahl- oder Flächenverteilung.

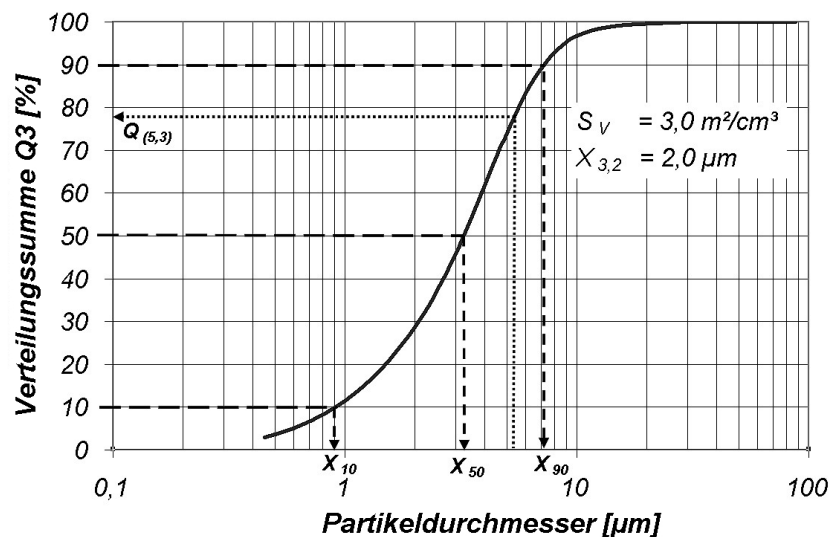


Abb. 3.16. Volumenbezogene Summenverteilung und charakteristische Kenngrößen zur Beschreibung der Partikelgröße. In diesem Beispiel liegen 10% des Partikelvolumens unterhalb von $0,9 \mu\text{m}$ (x_{10}), 50% unterhalb von $3,3 \mu\text{m}$ (x_{50}) und 90% unterhalb von $7,3 \mu\text{m}$ (x_{90}). Der Volumenanteil $<5,3 \mu\text{m}$ beträgt 78%. Unter der Annahme kugelförmiger Partikel beträgt die volumenspezifische Oberfläche $3,0 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ (S_V) und der Sauterdurchmesser $2,0 \mu\text{m}$ ($x_{3,2}$).

Der Medianwert x_{50} gibt den Partikeldurchmesser an, bei welchem 50% des Volumens kleiner dieser Größe ist. Analog hierzu entspricht die Partikelgröße x_{10} und x_{90} dem Partikeldurchmesser, unterhalb dessen 10% bzw. 90% des Teilchenvolumens liegen (Abb. 3.16). Die volumenspezifische Oberfläche S_V entspricht der volumenbezogenen Oberfläche der gesamten Verteilung. Da ein Formfaktor von 1 vorausgesetzt wird, entspricht der angegebene Wert der Oberfläche von geometrisch exakten Kugeln, welche die gleiche Partikelgrößenverteilung wie das gemessene Pulver besitzen. Der Sauterdurchmesser $x_{3,2}$ stellt die der spezifischen Oberfläche des gesamten Kol-

lektivs entsprechende mittlere Teilchengröße dar. Würde man das Volumen des betrachteten Stoffes so in gleichgroße Kugeln aufteilen, dass ihre Oberfläche genauso groß wäre wie die des Kollektivs, dann hätten diese Kugeln $x_{3,2}$ als Durchmesser [115]. Unter der Annahme kugelförmiger Partikel ergibt sich der Sauterdurchmesser zu:

$$x_{3,2} = \frac{6}{S_V} \quad \text{Gl. 3.8}$$

3.5.2 Bestimmung der spezifischen Oberfläche (BET)

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt mittels Gasadsorptionsverfahren. Das Prinzip beruht auf der Adsorption von Gasmolekülen an Feststoffoberflächen. Hierbei wird die adsorbierte Gasmenge ermittelt, bei der die Oberfläche von einer vollständigen Gasmolekülschicht (Monoschicht) überzogen ist (Abb. 3.17, mittleres Bild). Anhand des Flächenbedarfes des adsorbierten Gasmoleküles und der Probenmasse kann dann die massenspezifische Oberfläche S_m beispielsweise in m^2/g ermittelt werden.

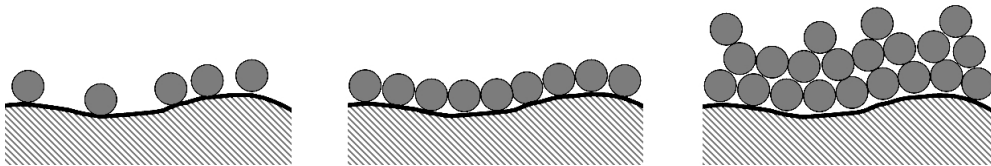


Abb. 3.17. Modellvorstellung zur Adsorption von Gasmolekülen auf Feststoffoberflächen. Mit steigendem Druckverhältnis aus dem über der Probe gemessenen Gasdruck p und dem Sättigungsdampfdruck des Gases bei Messtemperatur p_0 findet eine zunehmende Anlagerung der Gasmoleküle statt.

Das hier verwendete System (TriStar 3000, Micromeritics Germany GmbH, Mönchengladbach) arbeitet mit Stickstoff als Adsorbtiv (Flächenbedarf N_2 : $0,162 \text{ nm}^2$). Die Proben (Einwaage $>0,5 \text{ g}$) werden zunächst bei 40°C unter Vakuum mindestens 12 Stunden getrocknet (Ausheizstation Micromeritics VacPrep 061). Im Analysengerät findet eine weitere Evakuierung bei Raumtemperatur statt. Danach wird das Totvolumen im Probengefäß mit Helium pyknometrisch ermittelt. Zur Variierung des relativen N_2 -Druckes p/p_0 befindet sich das Probengefäß in flüssigem Stickstoff

($T = 77 \text{ K}$). Die Zuführung von gasförmigem Stickstoff erfolgt über ein Referenzgefäß, in welchem eine definierte Gasmenge vorgelegt wird. Die Gasmenge ist über Volumen, Druck und Temperatur gemäß der allgemeinen Gasgleichung bekannt. Nach Öffnung des Ventils zum Probengefäß werden N_2 -Moleküle an der Probenoberfläche adsorbiert. Die Menge an adsorbiertem Stickstoff wird über den dadurch erzeugten zusätzlichen Druckabfall ermittelt. Insgesamt werden acht Messpunkte im Bereich von $p/p_0 = 0,05$ bis $p/p_0 = 0,12$ angesteuert und die dabei von der Probe adsorbierte molare Gasmenge n_{ads} bestimmt. Aus den gemessenen Wertepaaren von p/p_0 und n_{ads} wird nach der Modellvorstellung von Brunauer, Emmet und Teller die sog. Monoschichtkapazität n_m mit Hilfe der BET-Gleichung (Gl. 3.9) ermittelt [115]. Hierbei ist die Monoschichtkapazität n_m die molare Gasmenge, die je Gramm Probe zur Bildung einer monomolekularen Oberflächenschicht benötigt wird. Da die BET-Gleichung einer Geradengleichung vom Typ $y = a + bx$ entspricht, lassen sich die unbekannten Größen anhand des Achsenabschnittes bzw. der Steigung ermitteln:

$$\overbrace{\frac{p/p_0}{n_{ads}(1-p/p_0)}}^y = \overbrace{\frac{1}{n_m \cdot K}}^a + \overbrace{\frac{K-1}{n_m \cdot K} \cdot p/p_0}^{b \cdot x} \quad \text{Gl. 3.9}$$

Trägt man die ermittelten y -Werte über p/p_0 auf, können aus dem Achsenabschnitt $a = 1/(n_m \cdot K)$ und der Steigung $b = (K-1)/(n_m \cdot K)$ die Monoschichtkapazität n_m und die Konstante K ermittelt werden:

$$n_m = \frac{1}{a + b} \quad \text{Gl. 3.10}$$

$$K = \frac{b}{a} + 1 \quad \text{Gl. 3.11}$$

Die massenspezifische Oberfläche S_m ergibt sich dann aus dem Flächenbedarf eines Gasmoleküles A , der Avogadro-Konstanten N_A und der ermittelten Monoschichtkapazität n_m zu:

$$S_m = n_m \cdot A \cdot N_A \quad \text{Gl. 3.12}$$

Für die Ergebnisdarstellung werden generell der Mittelwert sowie die Abweichung zum Mittelwert aus einer Doppelbestimmung angegeben.

3.5.3 Helium-Pyknometrie

Die Dichte von pulverförmigen Feststoffen wird üblicherweise mittels Gas-Pyknometrie bestimmt. Das Prinzip beruht auf der Verdrängung des Gases durch das Volumen der Probe. Über den dadurch verursachten Druckanstieg kann bei bekannter Probenmasse die Feststoffdichte bestimmt werden (Abb. 3.18). Als inertes Prüfgas bietet sich hierbei Helium an, da es unter den Edelgasen das kleinste Atom besitzt. Extrem kleine Poren im Bereich von 0,1 nm werden dadurch belegt, so dass die Bestimmung der sog. wahren Dichte (porenfreie bzw. reine Substanzdichte) möglich ist.

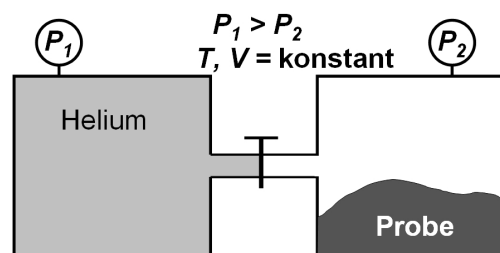


Abb. 3.18. Messprinzip der Helium-Pyknometrie. Durch Öffnen des Ventils zwischen Referenz- und Probenkammer stellt sich ein gemeinsamer Druck ein, der von dem vorhandenen Probenvolumen abhängt. Bei konstanter Temperatur sind Druck und Volumen zueinander proportional. Dadurch kann bei bekanntem Kammervolumen das Volumen der Probe ermittelt werden. Der Quotient aus eingewogener Probenmasse und ermitteltem Probenvolumen ergibt die wahre (porenfreie) Dichte.

Für die Bestimmung der wahren Dichte wird das Gas-Pyknometer Pycnomatic ATC (Fa. Porotec) mit dem 4-cm³-Probengefäß bei einer Messtemperatur von 20°C verwendet. Um den Einfluss von Feuchtigkeit nach Möglichkeit auszuschließen, werden die Proben in einem Exsikkator mit Trockenmittel mindestens 24 Stunden gelagert, umgehend eingewogen und im Messgerät mit Helium zehnmal jeweils fünf Sekunden „gespült“ (Spülzyklen). Danach folgen 10 - 20 Messzyklen, aus denen der Mittelwert als Endergebnis gewertet wird, sobald eine Standardabweichung <0,3% vorliegt.

Da die Genauigkeit der Messung mit steigendem Probenvolumen zunimmt, wird das Probengefäß mindestens zu 80% seines Volumens befüllt und die Probe zusätzlich mit einem Löffel komprimiert. Trotz dieser Vorgehensweise kann bei inhalierbaren

Pulvern ein entsprechend großes Hohlraumvolumen vorliegen, so dass minimale Stampfdichten im Bereich von $0,15 \text{ g/cm}^3$ auftreten können. Bei einer Pulverfüllung von 80% würde in diesem Fall das reine Feststoffvolumen lediglich 12% des Probengefäßvolumens betragen. Um die Messunsicherheit in Abhängigkeit des Probenvolumens zu bestimmen, wurden unterschiedlich große Modellzylinder aus massivem Aluminium gefertigt und deren Volumen geometrisch ermittelt. Nach der Volumenkalibrierung mittels Referenzkugel des Pyknometers wurden 6 Messungen über mehrere Tage mit den Aluminiumzylindern und der Referenzkugel durchgeführt. Die Abweichung des gemessenen Wertes vom geometrisch ermittelten Wert ist in Abb. 3.19 über dem Anteil des prozentualen Probenvolumens am Probengefäßvolumen aufgetragen.

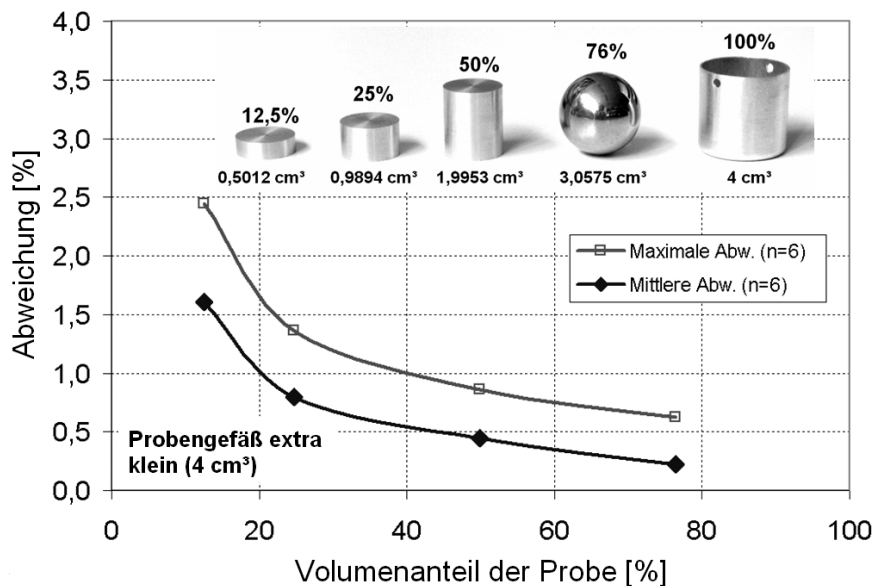


Abb. 3.19. Abweichung des mittels He-Pyknometer gemessenen Volumens vom geometrisch ermittelten Volumen unterschiedlich großer Modellkörper bei Verwendung des 4-cm³-Probengefäßes.

Die Wiederfindung der Referenzkugel liegt danach im Mittel zwischen 99,8 und 100,2% und bei der schlechtesten Einzelmessung bei 99,4%. Die maximale Abweichung einer Einzelmessung für das kleinste Probenvolumen von 12,5% beträgt 2,5%. Diese Abweichung wird als maximale Messunsicherheit dieser Methode betrachtet und im Zusammenhang mit dem Ergebnis der wahren Dichte angegeben. Beispielsweise entspricht dies bei einer wahren Dichte von $1,50 \text{ g/cm}^3$ einer Abweichung von $\pm 0,04 \text{ g/cm}^3$.

3.5.4 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Die mikroskopische Charakterisierung der Morphologie inhalierbarer Partikel erfordert sehr hohe Vergrößerungen um mindestens Faktor 10.000. Mit Hilfe der klassischen Lichtmikroskopie lassen sich die mikro- und nanostrukturierten Partikeloberflächen nicht vollständig auflösen, da die Wellenlänge des Lichtes etwa im selben Größenbereich (400 – 800 nm) liegt. Aufgrund der deutlich kürzeren Wellenlänge der Elektronenstrahlen (0,001 bis 0,01 nm) sind heute mit der Rasterelektronenmikroskopie Vergrößerungen im Bereich bis Faktor 100.000 und auch darüber möglich. Hierbei werden üblicherweise im Hochvakuum Elektronen durch Erhitzen eines kathodischen Wolframfadens erzeugt und über eine Potentialdifferenz von etwa 5 - 50 kV beschleunigt (Beschleunigungsspannung). Über Magnetfelder (magnetische Linsen) wird der Elektronenstrahl gebündelt auf die Probenoberfläche fokussiert. Das Abrastern der Probe erfolgt über ein weiteres Magnetfeld der sog. Ablenkspule. Diese ist mit dem Beobachtungsmonitor synchronisiert (Abb. 3.20). Bei nichtleitenden Proben ist es notwendig, eine dünne Metallschicht zur Abführung der Elektronen aufzubringen (Sputtern). Dadurch können Artefakte, die durch das Aufladen der Probenoberfläche entstehen, verhindert werden.

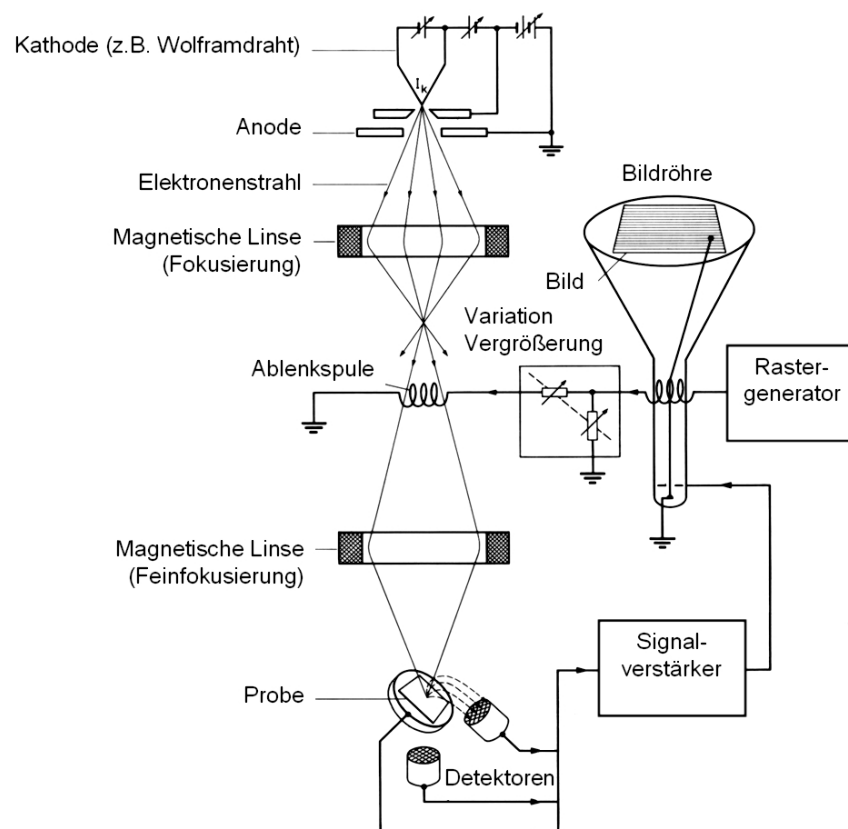


Abb. 3.20. Schematischer Aufbau eines Rasterelektronenmikroskopes [116].

Die Wechselwirkung des Elektronenstrahls mit der Probe führt zur Entstehung unterschiedlicher Sekundärsignale. Hierbei werden Primärelektronen, die in tiefere Schichten eindringen und lediglich an Atomkernen gestreut werden, als Rückstreu-elektronen (RE oder BSE, „backscattered electron“) bezeichnet. Sie behalten im Wesentlichen ihre kinetische Energie, werden aber in ihrer Richtung abgelenkt (elastische Wechselwirkung). Bei senkrechtem Einfall der Primärelektronen verlässt der größte Teil der Rückstreu-elektronen die Oberfläche auch senkrecht, so dass diese über den RE-Detektor erfasst werden können (Abb. 3.21). Da schwerere Elemente eine stärkere Rückstreuung besitzen, können diese über eine BSE-Analyse von leichteren Elementen unterschieden werden [117].

Weiterhin können energiereiche Primärelektronen Elektronen aus den kernnahen Schalen der Atome des Probenmaterials herausschlagen. Die Bindungsenergie dieser Elektronen liegt im keV-Bereich, so dass beim Nachrücken äußerer Elektronen Röntgenstrahlen emittiert werden [118]. Entsprechend der Ordnungszahl ist die Wellenlänge der Röntgenstrahlung charakteristisch für jedes Element. Über einen Röntgen-detektor kann dadurch eine Identifizierung der Elementarzusammensetzung (EDX, „energy dispersive X-Ray analysis“) erfolgen.

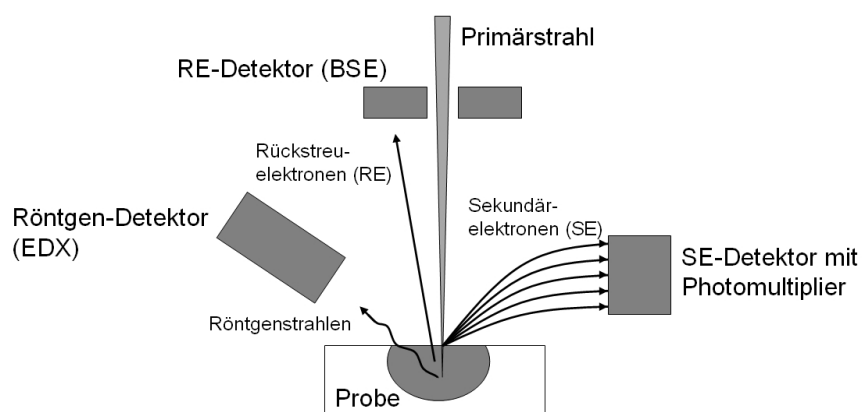


Abb. 3.21. Wechselwirkung des Elektronenstrahls mit der Probe und Detektion der dabei entstandenen Elektronen (schematisch nach [118]).

Für die Erzeugung der typischen elektronenmikroskopischen Aufnahme werden vorwiegend die sog. Sekundärelektronen (SE) verwendet. Diese entstehen durch das Herausschlagen von Elektronen aus den Atomen der Festkörperoberfläche (unelastische Wechselwirkung). Da die Sekundärelektronen mit deutlich geringerer Energie aus der Oberfläche austreten, können sie nahezu vollständig über eine Spannungsdif-

ferenz zwischen Probe und Kollektor vom SE-Detektor abgesaugt werden. Je nach Oberflächenneigung werden mehr oder weniger Sekundärelektronen emittiert und deren Anzahl an jedem abgerasterten Punkt erfasst. Innerhalb des SE-Detektors werden die Elektronen durch eine weitere Spannungsdifferenz beschleunigt. Infolge der Beschleunigung entstehen durch Lumineszenz Photonen, die über einen Photomultiplier erfasst und in ein elektrisches Signal transferiert werden. Nach einer Signalverstärkung entspricht das elektrische Signal dem Helligkeitswert eines Bildpunktes und ergibt nach vollständigem Abrastern ein räumliches Schwarz-Weiß-Bild.

In dieser Arbeit wird das Rasterelektronenmikroskop Supra 55 VP (Zeiss, Oberkochen) eingesetzt. Hierbei wird anstelle der Wolframkathode eine Feldemissionskathode sowie ein spezielles elektronen-optisches System verwendet, um mit verhältnismäßig niedrigen Beschleunigungsspannungen arbeiten zu können. Diese liegen bei den hier zu untersuchenden Proben im Bereich von 0,5 -1,5 kV und erfordern dadurch keine Metallbeschichtung (Sputtern).

3.5.5 Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte

Die Kenntnis von Schütt- und Stampfdichte (ρ_{Sch} , ρ_{Stampf}) liefert eine Abschätzung bezüglich der Pulver- und Partikeleigenschaften eines Schüttgutes. Ist die wahre Dichte ρ_{wahr} (reine Materialdichte) der verwendeten Substanz bekannt, lässt sich daraus die Porosität ε eines Schüttgutes berechnen. Die Porosität entspricht dem Hohlraumanteil einer Pulverschüttung. Bei massiven Partikeln ist dies der Volumenanteil, der zwischen den Partikeln in der Pulverschicht vorhanden ist. Sind zusätzliche Hohlräume innerhalb der Partikel vorhanden, z. B. bei sprühgetrockneten Hohlpartikeln, ist die Porosität dadurch entsprechend größer. Die Ermittlung von ε in einer verdichteten Pulverschüttung mit der Stampfdichte ρ_{Stampf} kann somit nach Gl. 3.13 ermittelt werden.

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{Stampf}}{\rho_{wahr}} \quad \text{Gl. 3.13}$$

Die Bestimmung der Stampfdichte erfolgt in dieser Arbeit mit dem Stampfvolumeter Jel Stav 2003. Um auch relativ kleine Pulvermengen analysieren zu können, wird hierbei kein Messzylinder verwendet, sondern ein Glastrichter (Innendurchmesser 6,0 mm), der direkt in den Stampfkolben eingelassen ist und mittels Spanngummi

fixiert wird (Abb. 3.22). Der Auslass des Trichters ist mit einem plan aufliegenden Aluminiumdeckel verschlossen. Zur Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte wird das Pulver lose mit Hilfe eines Spatels auf eine Füllhöhe von 5,0 – 5,5 cm eingefüllt und die Masse mit einer Analysenwaage auf $\pm 0,1$ mg genau bestimmt. Die Füllhöhe wird mittels Messschieber auf $\pm 0,5$ mm genau vor und nach dem Stampfvorgang (1000 Hube) gemessen. Der Quotient aus Masse und gefülltem Volumen im Trichterrohr entspricht direkt nach dem Einfüllen der Schüttdichte (ρ_{Sch}) und nach dem Stampfvorgang der Stampfdichte (ρ_{Stampf}). Es werden jeweils zwei Bestimmungen durchgeführt und der Mittelwert sowie die maximale Abweichung zum Mittelwert angegeben.



Abb. 3.22. Modifizierung des Stampfvolumeteraufsatzes zur Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte kleiner Mengen.

3.6 Bestimmung des Dispergierverhaltens

3.6.1 Dispergierung in einem Pulverinhalator (HandiHaler®)

Die Dispergierung von Inhalationspulvern ist eine wichtige Voraussetzung, um haftkraftbedingte Agglomerate in lungengängige Primärpartikel zu zerlegen (Kapitel 2.3). Bei Inhalationspulvern wird dieser Vorgang von einem Pulverinhalator übernommen. In dieser Arbeit wird der HandiHaler® mit den dazugehörigen PE-Inhaletten der Firma Boehringer Ingelheim [119] verwendet (Abb. 3.23). Das Dispergiereprinzip ist in Abb. 3.24 beschrieben. Die Befüllung der Inhaletten erfolgt hierbei von Hand mittels Spatel und Analysenwaage zu 20 ± 2 mg. Da die Strömungsgeschwindigkeit einen entscheidenden Einfluss auf das Dispergierverhalten von Pulveragglomeraten besitzt (Kapitel 2.3.3), wird zur Bestimmung des Dispergierverhaltens die Flussrate variiert und die Partikelgröße am Austritt des HandiHalers® gemessen. Als

geringste Flussrate werden 20 l/min gewählt. Dieser Wert stellt den unteren Arbeitsbereich des HandiHalers[®] gemäß Herstellerangaben dar [119]. Als obere Grenze wird eine Flussrate von 60 l/min gewählt. Dieser Wert liegt im Bereich dessen, was von Asthmatikern und COPD-Patienten noch erzielt werden kann [120]. Die mittlere Flussrate beträgt 39 l/min und entspricht dem Wert, bei welchem auch die Bestimmung des In-vitro-Depositionsverhaltens (Kapitel 3.7) erfolgt.

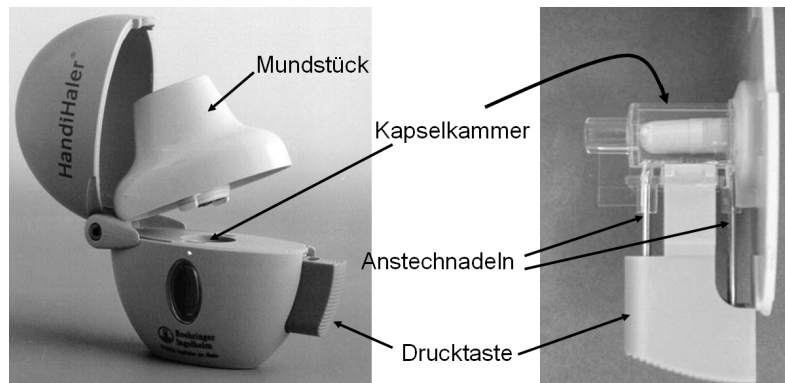


Abb. 3.23. Aufbau des Pulverinhalators HandiHaler[®] [119]. Das Inhalationspulver befindet sich in einer Kapsel (Kapselgröße 3), die vor der Anwendung in die Kapselkammer eingelegt wird. Nach Verschließen des Mundstückes wird die Drucktaste betätigt, um die Kapsel an zwei Stellen zu lochen. Durch Inhalation über das Mundstück wird das Inhalationspulver der Lunge ateminduziert zugeführt.

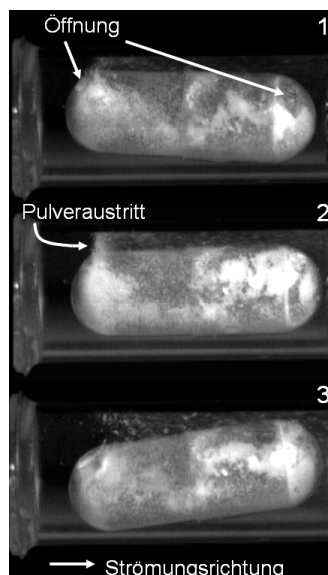


Abb. 3.24. Dispergierprinzip im HandiHaler[®] [119]. Durch die ateminduzierte Strömung vibriert die gelochte Kapsel in der Kapselkammer, wodurch Inhalationspulver aufgerüttelt wird. Pulver, welches sich in der Nähe der Austrittsöffnung befindet, wird aufgrund der strömungsbedingten Druckdifferenz (Venturiprinzip) aus der Kapsel gesaugt und den Strömungskraften in der Kapselkammer ausgesetzt.

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung erfolgt im Abstand von $2 \pm 0,5$ cm hinter dem Pulveraustritt mittels HELOS-Laserdiffraktometer (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld). Der experimentelle Aufbau ist schematisch aus Abb. 3.25 ersichtlich. Die Brennweite der Laserdiffraktometrie wird im Falle der Dispergierversuche mit $f = 100$ mm (Messbereich: $0,9 - 175 \mu\text{m}$) gewählt, um ggf. auch größere Agglomerate erfassen zu können. Die Auswertung erfolgt im hochauflösenden Modus (Fraunhofer HRLD, Softwareversion WINDOX 4.1.2.0) unter der Annahme des Kugelmodells (Formfaktor = 1). Für die Pulverausbringung wird der HandiHaler[®] über einen Gasanschluss an der Eintrittsöffnung der Kapselkammer mit Druckluft betrieben. Da im Druckluftbetrieb kein unterschiedliches Verhalten bezüglich der Kapselvibration zu beobachten ist, kann diese Vorgehensweise für die hier beschriebene Analysenmethode als vergleichbar mit dem sonst üblichen Ansaugverfahren angenommen werden. Die Flussrate wird über ein Kontrollventil variiert und über einen Massendurchflussmesser (Kobold DMS-614C3FD23L) ermittelt. Die Regelung der Ausbringungsdauer erfolgt über einen Timer und beträgt für alle Flussraten 10 s. Die Durchführung der Messung findet in klimatisierten Räumen bei $22 \pm 3^\circ\text{C}$ und einer relativen Feuchte von $50 \pm 10\%$ statt, wobei zur Durchströmung des Inhalators trockene Druckluft ($<10\%$ r.F.) verwendet wird. Das Inhalationspulver wird sowohl vor als auch nach der Befüllung der Kapseln gut verschlossen zusammen mit einem Trockenmittel (Tri-Sorb[®], Südchemie AG) gelagert und ist lediglich für den Zeitraum der Analyse (<5 Minuten) den Raumbedingungen ausgesetzt.

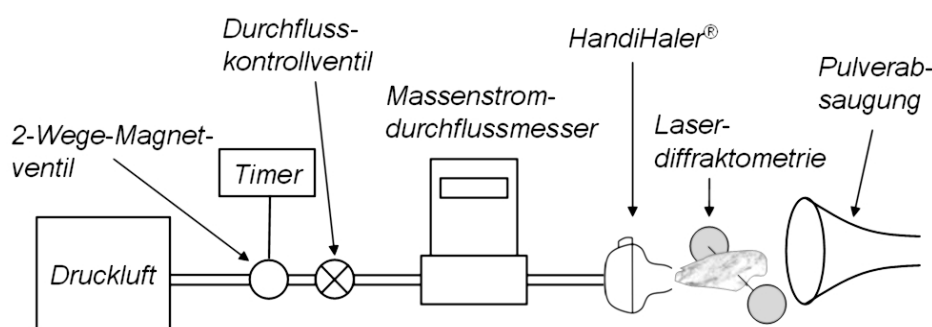


Abb. 3.25. Schematische Anordnung zur Bestimmung der flussabhängigen Partikelgrößenverteilung mittels HandiHaler[®].

Zur Bestimmung des Dispergierverhaltens wird als charakteristische Partikelgröße der Medianwert x_{50} für alle drei Flussraten ermittelt. Im Vergleich hierzu wird eine Partikelgrößenanalyse mit der Sympatec-Trockendispergiereinheit RODOS bei 3 bar

Überdruck (Kapitel 3.5.1) durchgeführt. Hierbei wird im Falle von lockeren Pulveragglomeraten von einer vollständigen Deagglomeration ausgegangen. Das Ausmaß der Dispergierung wird in dieser Arbeit aus dem Verhältnis der Medianwerte von RODOS- und Inhalator-Dispergierung gebildet und als Dispergiergrad bezeichnet:

$$\text{Dispergiergrad} = \frac{x_{50} \text{ RODOS-Dispergierung } [\mu\text{m}]}{x_{50} \text{ Inhalator-Dispergierung } [\mu\text{m}]} \quad \text{Gl. 3.14}$$

Sind beide Medianwerte identisch, kann von einer vollständigen Dispergierung durch den Inhalator ausgegangen werden. Der Dispergiergrad beträgt in diesem Fall eins. In Abb. 3.26 sind die Partikelgrößenverteilungen am Beispiel sprühgetrockneter Lactose dargestellt, welche mittels Inhalator und RODOS-Dispergierer deagglomert wurden. Nach Gl. 3.14 lässt sich aus den Medianwerten der Verteilungen der Dispergiergrad in Abhängigkeit der Flussrate ermitteln (Abb. 3.27).

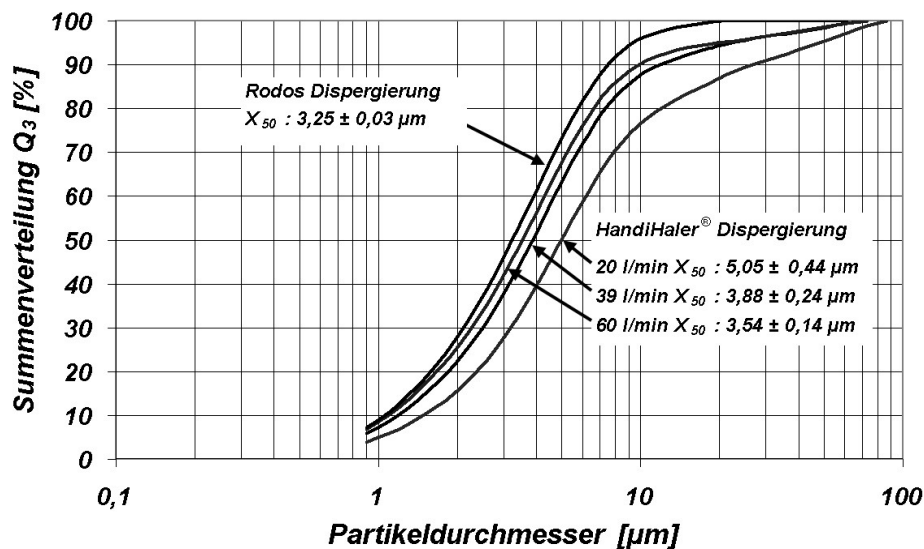


Abb. 3.26. Partikelgrößenverteilungen, die mittels Inhalator bei unterschiedlichen Flussraten im Vergleich zu der Trockendispergiereinheit RODOS ausgebracht wurden.

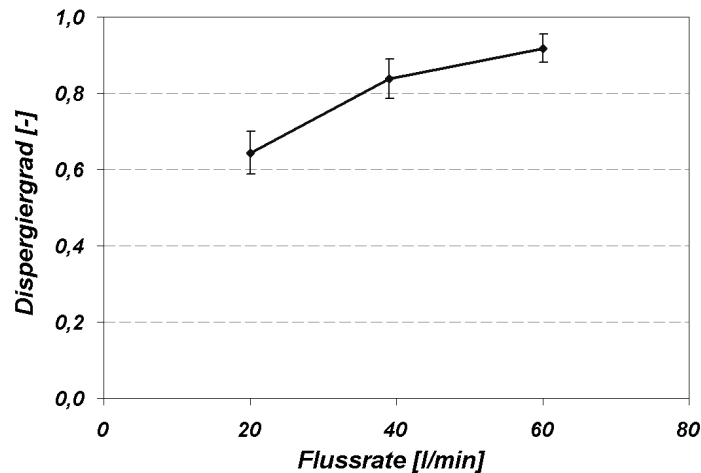


Abb. 3.27. Dispergiertgrad in Abhängigkeit der Flussrate nach Gl. 3.14 am Beispiel sprühgetrockneter Lactose.

3.6.2 Dispergierung in definierter Rohrströmung (Deagglomerator)

Während in Kapitel 3.6.1 die Bestimmung des Dispergierverhaltens durch ein Pulverinhalationssystem (Pulver + Inhalator) beschrieben ist, wird im Folgenden das Deagglomerationsverhalten unabhängig von einem Inhalator betrachtet. Hierzu soll eine definierte Rohrströmung entwickelt werden, in die sich kontinuierlich Pulveragglomerate einbringen lassen. In Kapitel 2.3.3 sind die in einer Rohrströmung wirkenden Deagglomerationsmechanismen beschrieben. Der dabei durchgeführte Vergleich lässt eine verstärkte Deagglomeration bei plötzlicher Agglomeratbeschleunigung durch die Vergleichsspannung σ_V sowie aufgrund von turbulenter Schubspannung τ_t erkennen (Abb. 2.19). Die wichtigsten Anforderungen an eine zur Deagglomeration geeignete Stromröhre wurden hieraus wie folgt abgeleitet:

- Neben den turbulenzbedingten Deagglomerationsmechanismen soll eine schlagartige Partikelbeschleunigung in Strömungsrichtung zur Erzeugung hoher Vergleichsspannungen gegeben sein.
- Die Einlauflänge (L_a) der Stromröhre soll ausreichend lang sein, um eine vollständige turbulente Strömung bis zum Erreichen der Deagglomerationszone auszubilden.
- Die Pulverzuführung soll kontinuierlich, gleichmäßig und unter möglichst geringer mechanischer Belastung der Pulveragglomerate im Bereich von etwa 10 mg/s erfolgen.
- Es soll eine möglichst vollständige Dispergierung erzielt werden.

Für die Gestaltung einer entsprechenden Stromröhre wird ein Glasrohr mit einem Innendurchmesser von $d = 4,3 \text{ mm}$ als zentrale Einheit verwendet. Die Mindesteinlauflänge La zur Ausbildung einer vollständig turbulenten Rohrströmung lässt sich für diesen Rohrquerschnitt nach Gl. 3.15 ermitteln [66]. Wird eine maximale Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Schallgeschwindigkeit (v : 330 m/s) angenommen, ergibt sich für die Reynoldszahl 10^5 und für die Einlaufänge zur vollständigen Turbulenzausbildung 9 cm . Weiterhin wurde das Rauigkeitsprofil des Glasrohres mittels Rauigkeitsperthometer (Grant H1/PFM) zu $Rz = 0,04 \text{ }\mu\text{m}$ bestimmt.

$$La = 5,2 \cdot Re^{0,12} \cdot d$$

Gl. 3.15

Für die kontinuierliche Zuführung geringer Pulvermengen wird eine Vibrationsrinne eingesetzt. Gegenüber rotierenden Dosiersystemen (z. B. Schneckendosierer) kann hierbei eine Pulverkomprimierung praktisch vernachlässigt werden. Ausgehend von diesen Randbedingungen erfolgte die Entwicklung möglicher Bauformen zunächst theoretisch mittels CAD-Software (SolidWorks® 2007, SP3.1). Die Charakterisierung und Beurteilung der sich ausbildenden Strömungsprofile wird hierbei mit Hilfe kommerziell erhältlicher Strömungssimulationssoftware (COSMOS FloWorks® 2007, PE SP3.0) durchgeführt. COSMOS-Flowworks liefert unter anderem die Berechnung der Geschwindigkeitskomponenten v_x , v_y , v_z nach dem sog. k- ϵ -Modell.

Um innerhalb einer geometrisch kleinen Zone eine schlagartige Agglomeratbeschleunigung in Strömungsrichtung zu erzielen, wird ein Trichter in den zentralen Bereich der Rohrströmung eingelassen. Die Geometrie bzw. die Trichteraustrittsöffnung wird hierbei derart dimensioniert, dass nur ein geringes Ansaugen der Pulveragglomerate nach dem Venturiprinzip gegeben ist (Abb. 3.28).

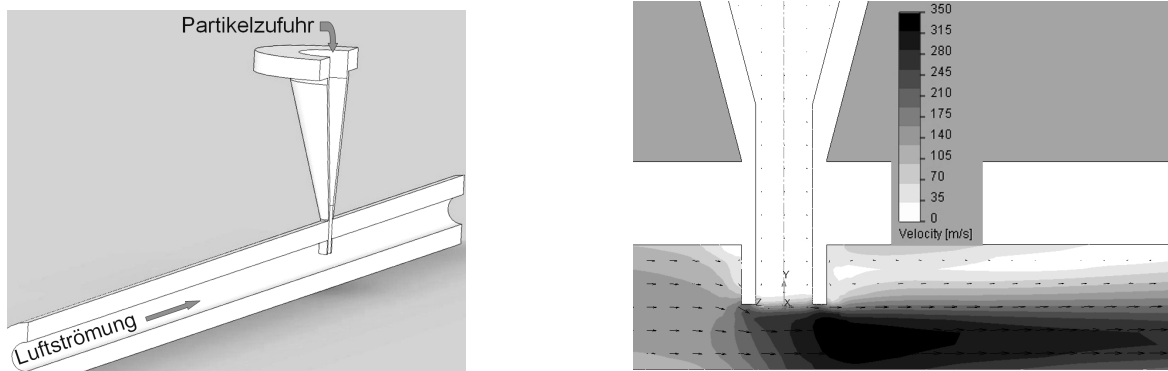


Abb. 3.28. Favorisierte Bauform einer zur Dispergierung von Pulveragglomeraten geeigneten Rohrströmung.

Die praktische Umsetzung der favorisierten Stromröhrengometrie erfolgt durch die Einbettung der Glasröhre ($d = 4,3 \text{ mm}$) in ein transparentes Acrylglasgehäuse (Polymethylmethacrylat 1.2610). Dadurch ist es möglich, einen Gasanschluss sowie die Pulverzuführung über einen Trichtereinsatz zu realisieren. Der Acrylglasblock besteht aus zwei miteinander verschraubten Längshälften und lässt sich für Reinigungszwecke vollständig zerlegen. Der Trichtereinsatz ist wie das Glasrohr formschlüssig eingearbeitet und reicht bis in die zentrale Strömungsebene (Abb. 3.29). Das Verhältnis aus Rohrrinnendurchmesser und Trichterauslassöffnung beträgt 2,15. Die Gaseinlauflänge bis zur Partikelzuführung entspricht einer Länge von 195 mm. Nach weiteren 85 mm verlassen die Partikel das Glasrohr, welches um 4 mm aus dem Acrylglasgehäuse heraussteht.

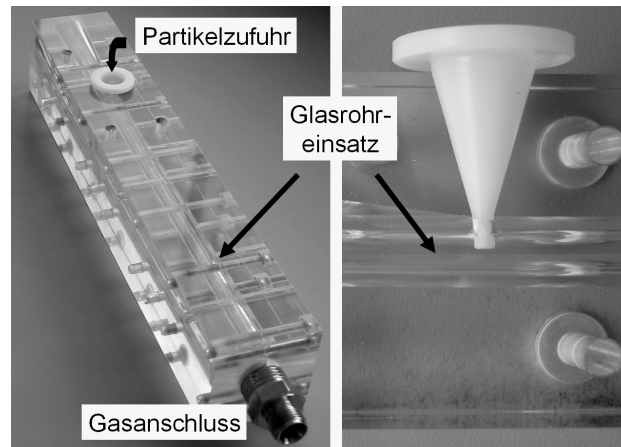


Abb. 3.29. Apparatur zur Bestimmung des Deagglomerationsverhaltens in einer definierten Rohrströmung.

Analog zur Bestimmung des Deagglomerationsverhaltens mittels Pulverinhalator (Kapitel 3.6.1) wird auch hierbei die Partikelgrößenverteilung im Abstand von $2 \pm 0,5 \text{ cm}$ hinter dem Pulveraustritt mittels HELOS-Laserdiffraktometer ermittelt (Abb. 3.30). Der Messbereich beträgt $0,9 - 175 \text{ }\mu\text{m}$. Die Auswertung erfolgt unter der Annahme des Kugelmodells (Formfaktor = 1) im hochauflösenden Modus (Fraunhofer HRLD, Softwareversion WINDOX 4.1.2.0). Die Partikel werden über eine Vibrationsdosierrinne (Sympatec Vibri HDD200 mit V-Profilrinne) zugeführt. Vor der Messung werden etwa 20 mg Pulver direkt auf den vorderen Bereich der Dosierrinne über eine Länge von 5 – 10 cm verteilt. Da sich die zu untersuchenden Pulver bezüglich ihres Fließ- und Dosierverhaltens teilweise stark unterscheiden, wird die Vibrationsleistung der Dosierrinne manuell gesteuert, um eine annähernd

konstante Pulverförderrate zu erhalten. Als Richtwert kann eine gleichmäßige Zuführung von 10 mg Pulver pro Sekunde angegeben werden. Als objektiver Kontrollwert wird nach jeder Messung die optische Konzentration (c_{opt}) betrachtet, die im Messfeld der Laserbeugung während der Messung registriert wurde. Der von dem System ausgegebene Wert für c_{opt} muss im Bereich von 0,2% - 1,0% liegen, um als erfolgreiche Messung gewertet zu werden. Es werden mindestens drei Proben nach diesen Kriterien vermessen und die mittlere Partikelgröße x_{50} als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Auch wenn diese Vorgehensweise etwas Übung erfordert, hat sie sich in der Praxis bewährt und liefert eine ausreichende Reproduzierbarkeit (Standardabweichungen aus drei Messungen liegen typischerweise unterhalb von $\pm 0,3 \mu\text{m}$).

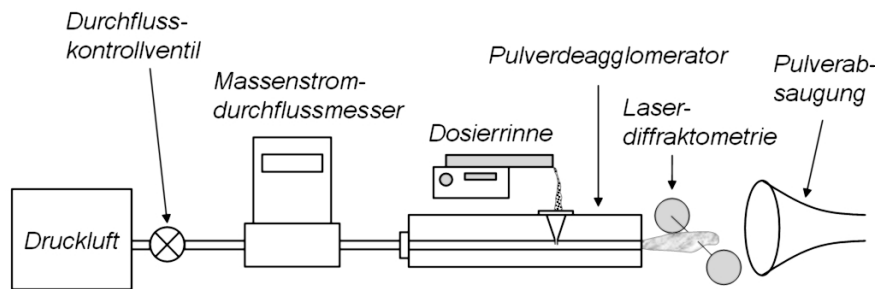


Abb. 3.30. Schematische Anordnung zur Bestimmung der flussabhängigen Partikelgrößenverteilung am Austritt einer definierten Rohrströmung (Deagglomerator).

Die Flussrate wird über ein Kontrollventil im Bereich von 25 – 200 Normliter/min variiert und über einen Massenstromdurchflussmesser (Kobold DMS-614C3FD23L) mit einer Genauigkeit von $\pm 1 \text{ NL/min}$ ermittelt. Die Durchführung der Messung findet in klimatisierten Räumen bei $22 \pm 3^\circ\text{C}$ und einer relativen Feuchte von $50 \pm 10\%$ statt. Das Inhalationspulver wird vor der Analyse gut verschlossen zusammen mit einem Trockenmittel (Tri-Sorb[®], Südchemie AG) gelagert und ist nur für den Zeitraum der Analyse (< 10 Minuten) den Raumbedingungen ausgesetzt.

Zur Bestimmung des Dispergierverhaltens wird als charakteristische Partikelgröße der Medianwert x_{50} bei 25, 50, 100, 150 und 200 NL/min ermittelt. Im Vergleich hierzu wird eine Partikelgrößenanalyse mit der Trockendispergiereinheit RODOS bei 3 bar Überdruck (Kapitel 3.5.1) durchgeführt. Hierbei wird von einer vollständigen Deagglomeration ausgegangen. Als Maß für die Dispergierung wird das Verhältnis der Medianwerte von RODOS- und Deagglomerator-Dispergierung gebildet und als Dispergiergrad bezeichnet:

$$\text{Dispergiertgrad} = \frac{x_{50} \text{ RODOS} - \text{Dispergierung} [\mu\text{m}]}{x_{50} \text{ Deagglomerator} - \text{Dispergierung} [\mu\text{m}]} \quad \text{Gl. 3.16}$$

3.7 In-vitro-Depositionsverhalten (Kaskadenimpaktion)

Die analytische Bestimmung des lungengängigen Anteils eines Inhalationspulvers findet, vergleichbar zu den Abscheidemechanismen in der Lunge, vorwiegend durch Impaktion statt (Kapitel 2.2.2). Unterschiedliche Impaktoren und deren Handhabung sind in den entsprechenden Arzneibüchern [121, 122] beschrieben. In dieser Arbeit wird ein Andersen-Kaskadenimpaktor mit Präseparator (1ACFM Mark II) verwendet. Das Prinzip der Partikelabscheidung ist in Abb. 3.31 erläutert. Ein Vergleich der einzelnen Trenngrößen der Kaskaden mit den entsprechenden Depositionsbereichen der Lunge ist in Abb. 3.32 dargestellt.

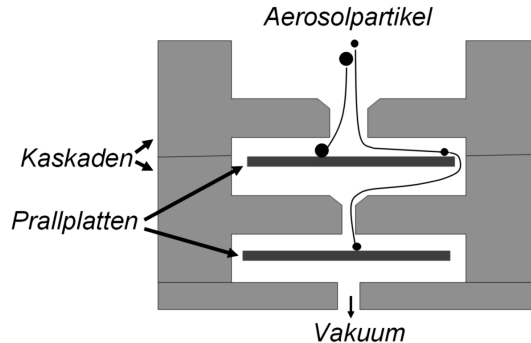


Abb. 3.31. Prinzip der Partikelabscheidung in einem Kaskadenimpaktor. In Strömungsrichtung werden die Öffnungen der Kaskaden kleiner, wodurch Partikel beim Durchtritt zunehmend beschleunigt werden. Aerodynamisch größere Partikel impaktieren dadurch auf den oberen Prallplatten, während kleinere Partikel der Strömung um die Prallplatte herum folgen und weiter unten abgeschieden werden.

Partikel, die eine aerodynamische Größe $<5 \mu\text{m}$ besitzen, werden allgemein als lungengängig betrachtet [123]. Bei der Ermittlung der aerodynamischen Teilchengrößenverteilung mittels Kaskadenimpaktor wird die Wirkstoffmasse, die unterhalb der Grenzgröße $5 \mu\text{m}$ abgeschieden wird, daher als Anteil feiner Partikel (FPD: „fine particle dose“) bezeichnet [121]. Die Bestimmung erfolgt in dieser Arbeit in Anlehnung an die Arzneibuchmethoden:

Als Pulverinhalator wird der HandiHaler[®] der Firma Boehringer Ingelheim (Kapitel 3.6.1) verwendet. Die Inhaletten werden mit einem Spatel von Hand befüllt und die Füllmenge mittels Analysenwaage genau ermittelt. Bei der Pulverausbringung aus dem Inhalator ist die Flussrate derart zu wählen, dass ein Druckabfall am Inhalator von 4 kPa gegeben ist [122]. Für den HandiHaler[®] inklusive Kapsel ist dies bei einer Flussrate von 39 l/min der Fall [124]. Daher erfolgt die Bestimmung der FPD auch bei 39 l/min. Da sich die im Arzneibuch angegebenen Abscheidegrenzen des Kaskadenimpaktors auf 28,3 l/min beziehen, sind diese für die höhere Flussrate entsprechend anzupassen. Basierend auf Kalibrierdaten von Nichols [126] liegt die 5- μm -Abscheidegrenze in etwa auf der Kaskade 1. Die Partikelmasse, welche unterhalb von Kaskade 1 abgeschieden wird, entspricht in dieser Arbeit der inhalierbaren Dosis und wird als FPD (in mg bei einer Flussrate von 39 l/min) bezeichnet.

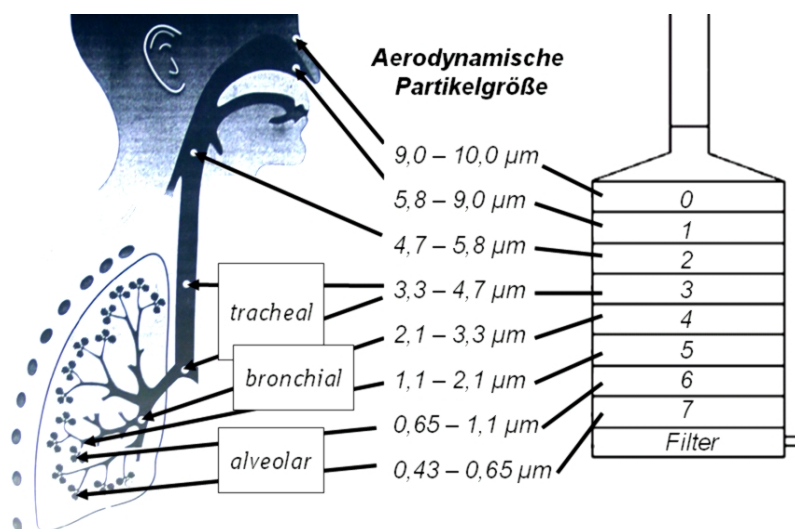


Abb. 3.32. Vergleich der Depositionsbereiche in der Lunge und im Andersen-Kaskadenimpaktor (Angaben des Herstellers bei einer Flussrate von 28,3 l/min [125]).

Durch Herausnehmen der Prallplatten 2 bis 7 wird diese Fraktion direkt auf dem Filter des Andersen-Kaskadenimpaktors abgeschieden (Abb. 3.33). Die aufgefangene Wirkstoffmenge wird gravimetrisch durch Differenzwägung des Filters mittels Analysenwaage bestimmt. Bezieht man die auf dem Filter abgeschiedene Pulvermasse auf die aus dem Inhalator ausgebrachte Masse, erhält man den prozentualen „inhalierbaren Anteil“ FPF (fine particle fraction bei einer Flussrate von 39 l/min).

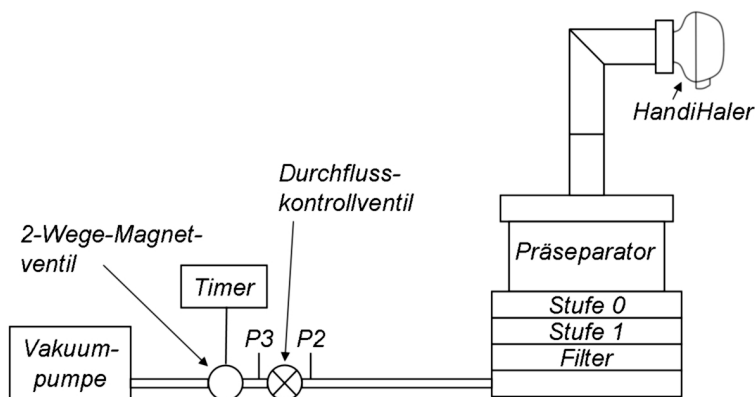


Abb. 3.33. Schematische Anordnung zur In-vitro-Bestimmung des „inhalierbaren Anteils“.

Zur Vorbereitung der Analyse werden der Präseparator und die beiden Prallplatten mit einem Beschichtungsreagenz (83% Glycerin, 14% EtOH, 3% Brij 35) überzogen, um ein wirksames Abscheiden der Partikel zu gewährleisten. Der Filter und der mit der Inhalette bestückte HandiHaler[®] werden mittels Analysenwaage gewogen und der Impaktor zusammengebaut. Anstelle des Impaktors wird zunächst ein Durchflussmessgerät (Flügelrad FAR·Di, Höntzsch GmbH, Waiblingen) angeschlossen und über das Durchflusskontrollventil (Abb. 3.33) eine Flussrate von $39 \pm 0,5$ l/min eingestellt. Anschließend erfolgt der Anschluss des Kaskadenimpaktors. Die Inhalette wird durch Betätigung der Drucktaste gelocht und der HandiHaler[®] an das Mundstück des Kaskadenimpaktors angeschlossen. Das Magnetventil wird geöffnet und nach 6,15 s über den Timer wieder geschlossen. Das durchgesetzte Luftvolumen entspricht somit den vorgeschriebenen 4 Litern. Anschließend werden der Filter, der HandiHaler[®] mit der entleerten Inhalette und die entleerte Inhalette separat zurückgewogen.

Die aus dem HandiHaler[®] ausgebrachte Dosis DD („delivered dose“) ergibt sich hierbei aus der Massendifferenz des Inhalators einschließlich Inhalette vor und nach der Bestimmung. Die als inhalierbar betrachtete Dosis FPD entspricht der Massendifferenz des Filters vor und nach der Bestimmung. Daraus ergibt sich der als inhalierbar betrachtete prozentuale Anteil der „fine particle fraction“ (FPF) zu:

$$FPF [\%] = \frac{FPD [mg]}{DD [mg]} \cdot 100 \quad \text{Gl. 3.17}$$

Da das Deagglomerationsverhalten von der Strömungsgeschwindigkeit und damit von der Flussrate abhängt (Kapitel 2.3.3), ist bei der Ermittlung des In-vitro-Depositionsverhaltens der Einfluss der Flussrate zu berücksichtigen. Gerade im Falle von

lungenerkrankten Patienten kann mit einer geringeren Flussrate aufgrund eines reduzierten Atemvolumens gerechnet werden. Daher wird in dieser Arbeit zusätzlich der aerodynamische Teilchenanteil $<5\mu\text{m}$ ermittelt, der bei einer Flussrate von nur 24 l/min abgeschieden wird. Bei dieser Flussrate ergibt sich die gleiche aerodynamische Grenzpartikelgröße unterhalb von Prallplatte 2, die sich bei 39 l/min unterhalb von Prallplatte 1 ergibt (Abb. 3.34).

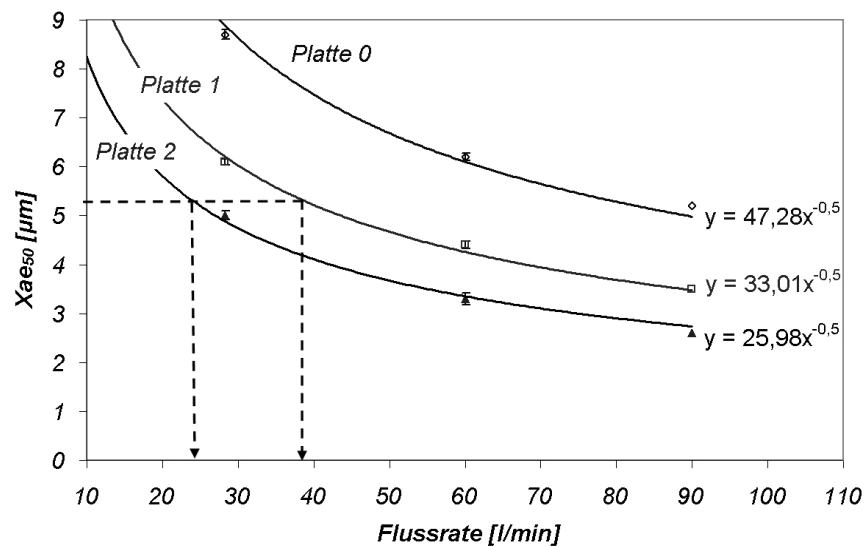


Abb. 3.34. Flussabhängigkeit der mittleren aerodynamischen Partikelgröße (x_{ae50}), welche auf den Prallplatten 0 bis 2 des Andersen-Kaskadenimpaktors abgeschieden wird. Nach Nichols [126] ist die mittlere aerodynamische Partikelgröße proportional zur Flussrate^{-0,5}. Durch Anpassen (fitting) an Kalibrierdaten, die Nichols an bis zu 37 Andersen-Kaskadenimpaktoren ermittelt hat, wurden die entsprechenden Proportionalitätskonstanten dieser Funktion für Prallplatte 0 bis 2 ermittelt. Danach ergibt sich die gleiche Grenzpartikelgröße auf Prallplatte 2 bei 24 l/min wie auf Prallplatte 1 bei 39 l/min.

Die praktische Bestimmung erfolgt analog zu der Bestimmung bei 39 l/min, wobei zusätzlich Kaskade 2 eingesetzt wird und die Ausbringung bei $24 \pm 0,5$ l/min über 10 s erfolgt (durchgesetztes Luftvolumen = 4 Liter). Die auf dem Filter deponierte Pulvermasse wird ermittelt und auf die aus dem HandiHaler[®] ausgebrachte Dosis (DD) bezogen. Der hierbei erhaltene Wert für die „fine particle fraction“ bei 24 l/min wird als FPF_{24} bezeichnet. Durch die Variation der Flussrate ist somit eine Aussage über die Flussratenabhängigkeit einer Pulverformulierung möglich. Für ein leicht dispergierbares Pulver, welches bei 24 l/min schon vollständig deagglomeriert wird, ist keine signifikante Abweichung zwischen FPF und FPF_{24} zu erwarten. Liegen höhere interpartikuläre Bindungskräfte vor, ist mit einer Erhöhung der Flussrate auch

eine verstärkte Deagglomeration bei 39 l/min und damit auch ein signifikant höherer FPF zu erwarten. Um ein direktes Maß für die Flussratenabhängigkeit einer Formulierung zu erhalten, wird in dieser Arbeit der Parameter Flussratenabhängigkeit (FA) wie folgt definiert:

$$FA[\%] = \frac{(FPF - FPF_{24})}{FPF} \cdot 100 \quad \text{Gl. 3.18}$$

Somit entspricht die Flussratenabhängigkeit FA dem prozentualen Rückgang der „fine particle fraction“, wenn die Flussrate von 39 auf 24 l/min reduziert wird.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Stabilität amorpher Hilfsstoffpartikel

4.1.1 Glasübergangstemperatur

Für die Stabilisierung eines Wirkstoffes in einer amorphen Feststoffmatrix ist die Verwendung von Hilfsstoffen mit möglichst hohen Glasübergangstemperaturen von Vorteil (Kapitel 3.2.1). Daher wurden zunächst nur die reinen Hilfsstoffe sprühgetrocknet und die Glasübergangstemperatur (T_g) der amorph vorliegenden Substanzen betrachtet (Abb. 4.1).

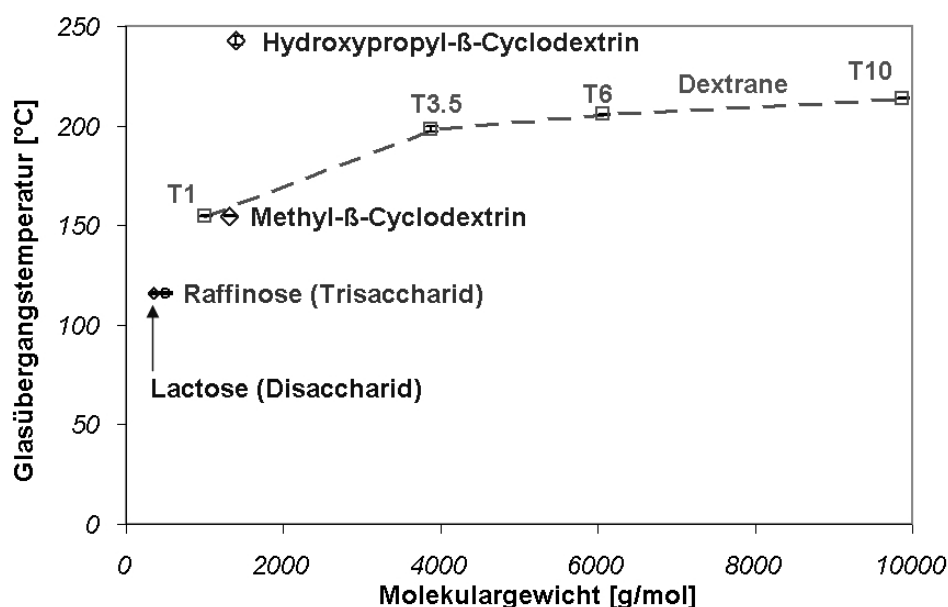


Abb. 4.1. Glasübergangstemperaturen sprühgetrockneter amorpher Hilfsstoffe in Abhängigkeit ihres Molekulargewichtes. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

Die hier verwendeten Saccharide unterscheiden sich unter anderem in der Anzahl ihrer Monomere. Erwartungsgemäß steigt die Glasübergangstemperatur mit zunehmendem Molekulargewicht tendenziell an. Eine Ausnahme bildet hierbei das hydroxypropylierte β -Cyclodextrin. Mit einem Molekulargewicht von $M_w = 1400$ g/mol besitzt es eine um etwa 30°C höhere Glasübergangstemperatur als das Dextran 10 ($M_w = 10.000$ g/mol) und eine um 90°C höhere T_g als das methylierte β -Cyclodextrin mit einem ähnlichen Molekulargewicht ($M_w = 1310$ g/mol). Der Grund für den relativ hohen Glasübergangspunkt liegt möglicherweise in der Hydroxypropylierung des

β -Cyclodextrins. Eine Anlagerung von Substituenten an ein Makromolekül kann dessen Beweglichkeit reduzieren und dadurch die Glasübergangstemperatur erhöhen [127].

Im Falle der Dextrane ist die Erhöhung der Glasübergangstemperatur mit steigendem Molekulargewicht auf die geringere Beweglichkeit der Moleküle bei zunehmender Kettenlänge zurückzuführen. Allerdings scheint die Glasübergangstemperatur oberhalb von Dextranen >10.000 g/mol (ca. 60 Monomere) ein Plateau zu erreichen (gestrichelte Linie in Abb. 4.1). Tatsächlich kann bei linearen Polymeren schon ab relativ kleinen Kettengliederzahlen von >90 die Glasübergangstemperatur einen konstanten Wert erreichen [127]. Eine Verwendung von deutlich länger-kettigen Dextranen würde demnach keine weitere T_g -Steigerung erwarten lassen, jedoch den Nachteil einer verlängerten Clearance in der Lunge bedeuten (Abb. 3.1). Das Trisaccharid Raffinose besitzt keine signifikant höhere Glasübergangstemperatur als das für Inhalativa typischerweise eingesetzte Disaccharid Lactose.

Die mittels TMDSC ermittelten Glasstufen sind in Abb. 4.2 als charakteristische Erhöhung der Wärmekapazität (C_p) ersichtlich. Die Glasübergangstemperaturen (T_g) sind zusammen mit den Werten für die Breite (dT_g) und die Höhe (dC_p) der Glasstufen in Tab. 4.1 aufgelistet. Die im unteren Bereich angegebenen Literaturwerte für T_g fallen hauptsächlich aufgrund der größeren Heizraten etwas höher aus, liegen aber prinzipiell in einem vergleichbaren Bereich mit den hier ermittelten Werten.

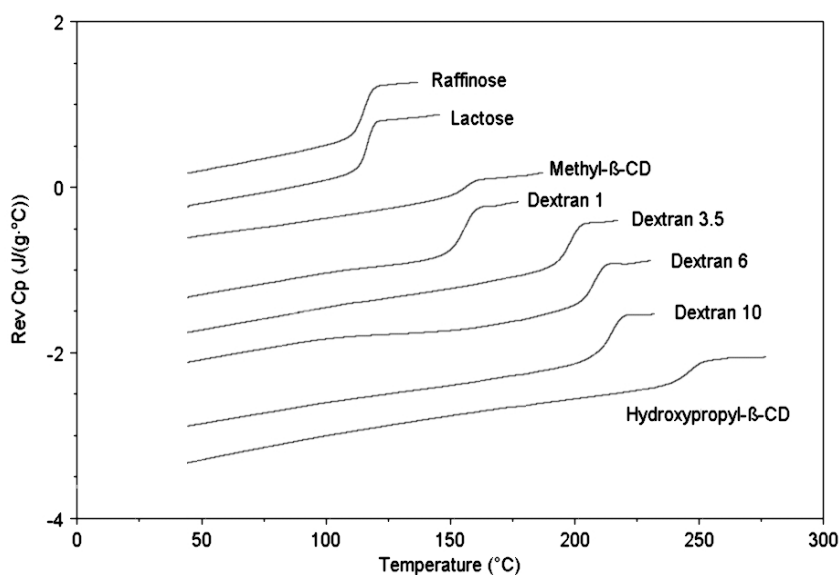


Abb. 4.2. Glasstufen unterschiedlicher amorpher Hilfsstoffe mittels TMDSC als charakteristische Erhöhung der Wärmekapazität ermittelt (Skalierung für RevCp stellt keine absoluten Werte der Wärmekapazität dar, sondern entspricht nur der relativen C_p -Änderung in Abhängigkeit der Temperatur).

Tab. 4.1. Glasübergangstemperatur (T_g) sowie Breite (dT_g) und Höhe (dC_p) der Glasstufen amorpher sprühtrockneter Hilfsstoffe. Die Bestimmung erfolgte mittels TMDSC von wasserfreien Proben bei einer Heizrate von 2 K/min (Kapitel 3.4.1). Angegeben sind die Mittelwerte aus mindestens drei gemessenen Proben $\pm$ Standardabweichung.

Substanzklasse	Amorphe Substanz	T_g [°C]	dT_g [K]	dC_p [J/(g·K)]
Disaccharid	Lactose ¹	115,9 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,3	0,69 $\pm$ 0,02
Trisaccharid	Raffinose ²	115,8 $\pm$ 0,5	5,8 $\pm$ 0,3	0,65 $\pm$ 0,02
Cyclodextrin	Methyl- β -CD	154,7 $\pm$ 0,4	9,7 $\pm$ 0,4	0,27 $\pm$ 0,02
	Hydroxypropyl- β -CD	243,3 $\pm$ 2,1	11,3 $\pm$ 0,8	0,28 $\pm$ 0,02
Dextran	Dextran 1 ³	154,8 $\pm$ 0,3	10,1 $\pm$ 0,5	0,66 $\pm$ 0,02
	Dextran 3.5	198,3 $\pm$ 1,3	10,7 $\pm$ 0,3	0,56 $\pm$ 0,02
	Dextran 6	205,6 $\pm$ 0,3	10,5 $\pm$ 0,6	0,55 $\pm$ 0,01
	Dextran 10	213,8 $\pm$ 0,5	9,4 $\pm$ 0,5	0,54 $\pm$ 0,01

Literaturwerte:

¹ Lactose T_g : 117,7°C, dT_g : 5,4 K bei 10 K/min [128]

² Raffinose T_g : 115,4°C, dT_g : 5,3 K bei 10 K/min [128]

³ Dextran 1 T_g : 167°C bei 20 K/min [129]

Betrachtet man ausschließlich die Temperatur des Glasüberganges als Maß für die physikalische Stabilität eines wasserfreien amorphen Feststoffes, sind die länger-kettigen Dextrane und das Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin zur Einbettung von Wirkstoffen zu favorisieren. Als Richtwert wird angenommen, dass bei einer Lagertemperatur, die mindestens 50°C unterhalb von T_g liegt, keine unerwünschten Veränderungen über die Produktlaufzeit zu erwarten sind [130]. Bei einer angenommenen Lagertemperatur von 40°C wären danach keine signifikanten physikochemischen Veränderungen für alle Hilfsstoffpartikel zu erwarten, solange der Einfluss von Feuchtigkeit ausgeschlossen werden kann.

Eine genauere Betrachtung der physikalischen Stabilität setzt jedoch die Berücksichtigung des Relaxationsverhaltens amorpher Feststoffe voraus (Kapitel 2.1.2). Hierbei spielt neben der Glasübergangstemperatur auch die Fragilität einer Substanz eine wichtige Rolle. Sind beide Größen bekannt, kann die Grenztemperatur T_0 ermittelt werden, unterhalb der keine effektive Molekularmobilität als Ursache für relevante Veränderungen auftritt. Eine entsprechende Untersuchung der Fragilität und des Relaxationsverhaltens ist für das Di- und Trisaccharid sowie für ein Cyclodextrin und ein Dextran aus Tab. 4.1 im nachfolgenden Kapitel beschrieben.

4.1.2 Fragilität und T_0

Die Fragilität eines amorphen Stoffes beschreibt die Temperaturabhängigkeit von Strukturveränderungen, wie sie im Bereich der Glasübergangstemperatur auftreten (Kapitel 2.1.2). Bei fragilen Glasbildnern genügt schon eine geringe thermische Anregung, um den Zusammenbruch der Struktur am Glasübergang auszulösen. Starke Glasbildner besitzen einen größeren Widerstand gegenüber strukturellen Veränderungen [23]. Mittels DSC lässt sich dieses unterschiedliche Verhalten durch die Bestimmung der Glasübergangstemperatur in Abhängigkeit der Heizrate ermitteln. Eine fragile Substanz weist hierbei eine geringere Heizratenabhängigkeit im Vergleich zu einem starken Glasbildner auf. Dies kann dadurch erklärt werden, dass ein starker Glasbildner die Strukturveränderungen am Glasübergang mit zunehmender Heizrate hinauszuzögern vermag, während ein fragiler Glasbildner einen raschen Strukturverlust auch bei höheren Heizraten erfährt. Der Zusammenhang zwischen der Heizrate q und der Glasübergangstemperatur T_g beschreibt in der $\ln(q) - 1/T_g$ -Darstellung eine Gerade, aus deren Steigung die Fragilitätsparameter m und D ermittelt werden können (Kapitel 3.4.2). In Abb. 4.3 ist dies für vier unterschiedliche Hilfsstoffe dargestellt. Mit einem Regressionskoeffizienten von $R^2 \geq 0,98$ kann hierbei von einer guten Übereinstimmung mit dem beschriebenen Modell ausgegangen werden.

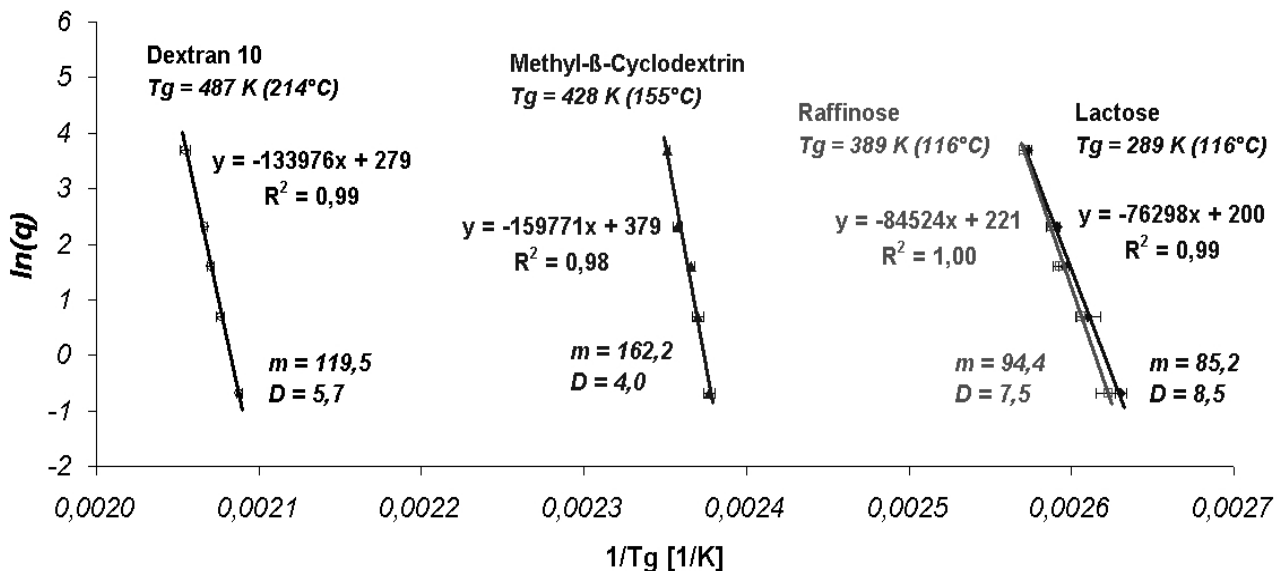


Abb. 4.3. Abhängigkeit der mittels DSC gemessenen Glasübergangstemperatur T_g (onset) von der Heizrate q . Die Fehlerbalken kennzeichnen die Standardabweichung aus mindestens drei gemessenen Proben. Aus der Steigung der Geraden ist eine Ermittlung der Fragilitätsparameter m (Gl. 3.2) und D (Gl. 3.3) möglich.

Der nach Gl. 3.3 ermittelte Angellparameter D liegt für alle Substanzen im Bereich von $D < 10$ und weist damit auf fragile Glaseigenschaften hin, wie sie im Falle von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen als typisch betrachtet werden [19, 21]. Leider existieren wenige Literaturwerte zur Fragilität pharmazeutischer Hilfsstoffe. Beispielsweise gibt Hatley [21] für Trehalose einen Wert von $D = 7,0$ und für Saccharose einen Werte von $D = 8,6$ an. Damit liegen diese Disaccharide im gleichen Größenbereich wie das hier untersuchte Disaccharid Lactose mit $D = 8,5$ (Tab. 4.2).

Tab. 4.2. Ermittlung des Fragilitätsparameters D (Gl. 3.3) sowie der Vogel-Fulcher-Temperatur T_0 (Gl. 2.7) aus der Heizratenabhängigkeit des Glasüberganges (Gl. 3.1, Gl. 3.2). Angaben für T_g und D beziehen sich auf die Mittelwerte aus mindestens drei gemessenen Proben $\pm$ Standardabweichung.

Substanz	T_g [°C]*	D [-]	T_0 [°C]*	$T_g - T_0$ [K]
Lactose	$115,9 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,5$	43	73
Raffinose	$115,8 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,8$	50	66
Methyl- β -CD	$154,7 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,7$	113	42
Dextran 10	$213,8 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,4$	149	65

*) Für Berechnungen werden Temperaturwerte stets in Kelvin verwendet.

Aufgrund der Standardabweichung von D lässt sich eine Aussage bezüglich signifikanter Fragilitätsunterschiede der betrachteten Substanzen treffen. Während kein signifikanter Unterschied zwischen dem Disaccharid Lactose und dem Trisaccharid Raffinose besteht, grenzen sich das zyklische Oligosaccharid Methyl- β -Cyclodextrin und das Polymer Dextran 10 mit einer signifikant geringeren Fragilität davon ab. Aus D lässt sich wiederum die Vogel-Fulcher-Temperatur T_0 nach Gl. 2.7 ermitteln. T_0 entspricht der Temperatur, bei der die Konfigurationsentropie den Wert Null erreicht und somit keine effektive Molekularmobilität mehr gegeben ist (Kapitel 2.1.2). Unterhalb dieser Temperatur ist somit mit einer ausreichenden physikalischen Stabilität des wasserfreien amorphen Feststoffzustandes zu rechnen. Würde man wiederum eine maximale Lagertemperatur von 40°C voraussetzen, wäre auch noch im Falle von Lactose ($T_0 = 43^\circ\text{C}$) eine ausreichende Stabilität denkbar. Berücksichtigt man jedoch, dass diese Hilfsstoffe als stabilisierende amorphe Matrix auch einen Wirkstoff mit ggf. deutlich geringerer Glasübergangstemperatur integrieren sollen und die Anwesenheit von Wasser nie völlig auszuschließen ist, erscheint ein Einsatz von Lactose und Raffinose hierfür fraglich. In beiden Fällen ist eine Absenkung von T_g und damit auch von T_0 die Folge (Kapitel 2.1.3).

Bei Betrachtung der Temperaturdifferenz $T_g - T_0$ in Tab. 4.2 stellt man fest, dass diese Werte etwa im Bereich der Lagerempfehlung von etwa 50 K unterhalb von T_g liegen. Es gibt jedoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Während Methyl- β -Cyclodextrin schon bei 42 K unterhalb von T_g eine zu vernachlässigende Molekularmobilität aufweist, ist dies im Falle von Lactose erst ab 73 K unterhalb von T_g gegeben. Dies ist auf die unterschiedliche Fragilität zurückzuführen. Abb. 4.4 stellt den Zusammenhang zwischen der Temperaturdifferenz $T_g - T_0$ und dem Fragilitätsparameter D nach Gl. 2.7 für $T_g = 100^\circ\text{C}$ und $T_g = 200^\circ\text{C}$ dar. Daraus ergibt sich, dass mit abnehmender Fragilität die Temperaturdifferenz $T_g - T_0$ kleiner wird und somit eine entsprechend geringe Molekularmobilität auch bei Temperaturen < 50 K unterhalb von T_g möglich ist. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass eine hohe Fragilität (geringer D -Wert) sich günstig auf die Stabilität eines amorphen Feststoffes auswirkt. Der Begriff „fragil“ (zerbrechlich) deutet hierbei nicht auf einen besonders instabilen Zustand hin, sondern bezieht sich auf einen schlagartigen Strukturverlust am Glasübergang. Für eine fragile Substanz heißt das, dass sie bei Abkühlung aus der unterkühlten Schmelze eine stärkere Viskositäts- bzw. Relaxationszeiterhöhung am Glasübergang erfährt als ein starker Glasbildner. Eine höhere Viskosität bzw. Relaxationszeit ist Folge einer geringeren Molekularmobilität, und dies wirkt sich wiederum auf eine geringere Temperaturdifferenz zwischen T_0 und T_g aus.

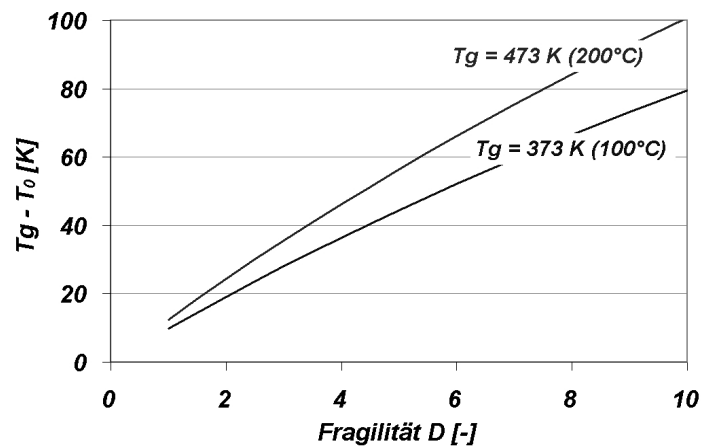


Abb. 4.4. Einfluss der Fragilität auf die Temperaturdifferenz $T_g - T_0$ für $T_g = 100^\circ\text{C}$ und $T_g = 200^\circ\text{C}$. Die Funktionen wurden aus Gl. 2.7 erstellt.

Die oben getroffenen Annahmen gelten streng genommen nur für einen idealen Glaszustand, wie er beispielsweise oberhalb von T_g als unterkühlte Schmelze vorliegt. Reale Gläser verlassen unterhalb von T_g den Gleichgewichtszustand und befinden sich in einem kinetisch „eingefrorenen“ Zustand (Kapitel 2.1.1). T_0 leitet sich, ver-

gleichbar der Kautzmanntemperatur T_K , aus dem Gleichgewichtszustand durch Extrapolation zu tieferen Temperaturen ab. Für die Ermittlung von T_0 nach Gl. 2.5 oder Gl. 2.7 wird neben der Glasübergangstemperatur T_g lediglich die Fragilität benötigt. Diese entspricht wiederum einer Strukturveränderung, die direkt am Glasübergang und nicht im Bereich der Lagertemperatur bestimmt wird. Im Falle von amorphen Feststoffen wie pharmazeutischen Formulierungen, die üblicherweise unterhalb ihres Glasüberganges gelagert werden, kann T_0 daher nur als Richtgröße betrachtet werden. Eine Interpretation der Vogel-Fulcher-Temperatur T_0 in Bezug auf eine Stabilitätsaussage für reale Gläser wird bei Shamblin et al. [19] wie folgt getroffen: Während bei idealen Gläsern T_0 die Temperatur ist, unterhalb der eine Molekularbeweglichkeit über einen beliebig langen Zeitraum vernachlässigt werden kann, stellt T_0 im Falle von realen Gläsern die Temperatur dar, unterhalb der nur noch eine sehr geringe Molekularbeweglichkeit vorliegt und strukturelle Relaxationsvorgänge im Zeitraum von Jahren ablaufen. Die Konfigurationsmobilität ist hierbei jedoch nicht Null.

Um ein Maß für die Molekularbeweglichkeit realer Glasbildner zu erhalten, ist eine experimentelle Bestimmung der Relaxationszeitkonstante unterhalb von T_g notwendig. Eine entsprechende Untersuchung ist im nachstehenden Kapitel für die vier hier betrachteten amorphen Hilfsstoffe beschrieben.

4.1.3 Relaxationsverhalten

Unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g befinden sich die Moleküle eines amorphen Feststoffes in einem metastabilen oder auch Nicht-Gleichgewichtszustand. Die Annäherung an das thermodynamische Gleichgewicht verläuft temperaturabhängig und wird als Relaxation bezeichnet. Der kinetische Verlauf eines Relaxationsprozesses wird üblicherweise durch die Kohlrausch-Williams-Watts-Funktion Φ_{KWW} beschrieben (Kapitel 2.1). Mittels TMDSC wurde für die in Tab. 4.2 aufgelisteten Substanzen die Relaxationsenthalpie im Temperaturbereich von 10 bis 25 K unterhalb von T_g bestimmt und die KWW-Funktion den experimentellen Werten angepasst (Kapitel 3.4.3). Als charakteristische Größe wird die Relaxationszeitkonstante τ im logarithmischen Maßstab am Wendepunkt der Funktion bestimmt (Abb. 4.5). Die gemessenen Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit der angeglichenen KWW-Funktion. So beträgt der Regressionskoeffizient der linearisierten Form (Gl. 3.6) für jede gemessene Funktion $R^2 \geq 0,98$. Die Werte für den Stretchingexponenten β liegen im Bereich von $0,4 \pm 0,1$, was wiederum auf die Eigenschaft von fragilen Glasbildnern hindeutet [31].

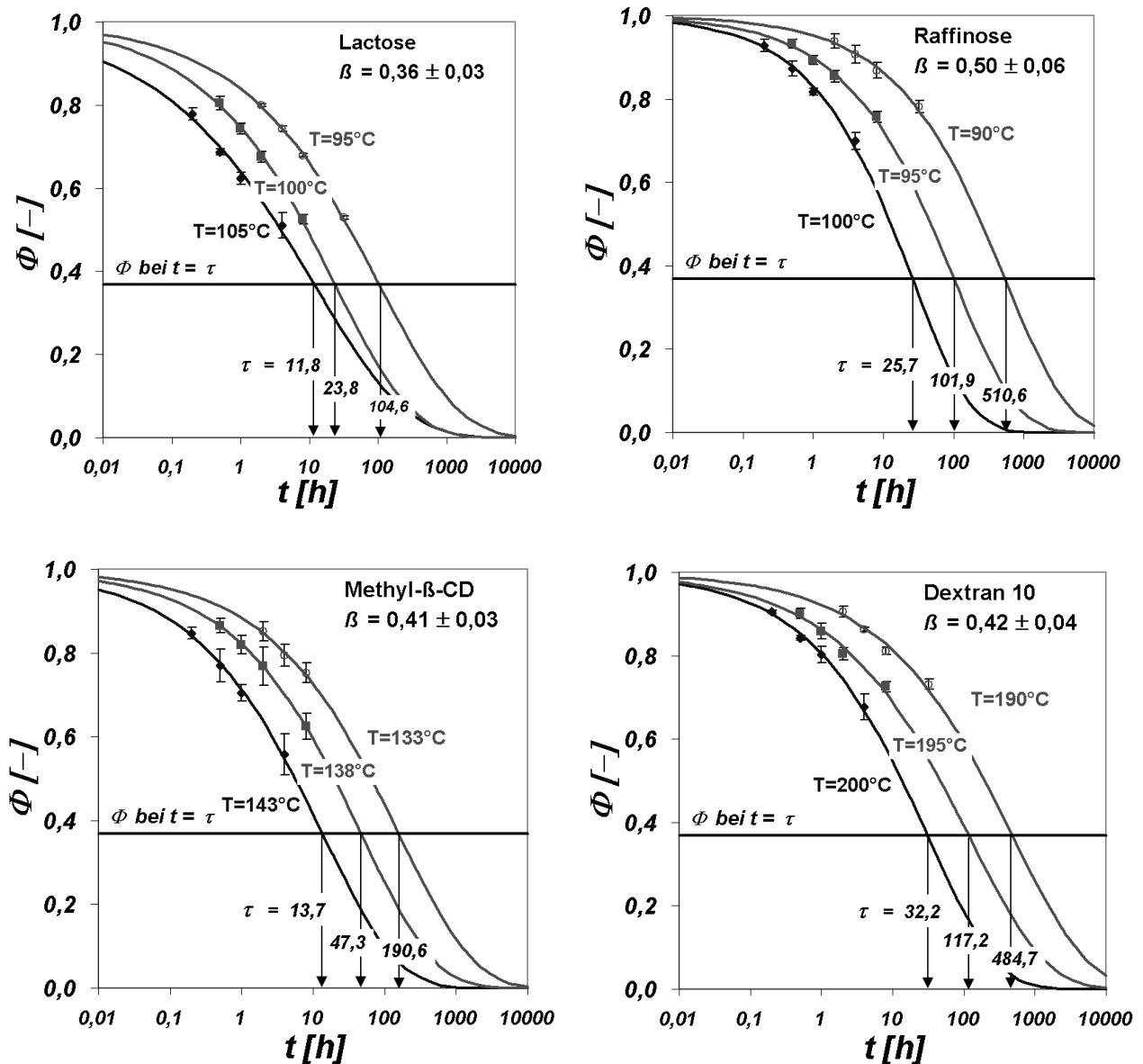


Abb. 4.5. Experimentelle Bestimmung der Relaxationszeitkonstante τ für unterschiedliche amorphe Hilfsstoffe nach dem CF-Modell (Kapitel 3.4.3). Durch Angleichen der KWW-Funktion (Gl. 2.8) an experimentell bestimmte Werte (Gl. 3.5) erhält man τ im logarithmischen Maßstab am Wendepunkt (bei $\Phi = 0,368$) der Funktion. Die Fehlerbalken sowie die $\pm$ Angaben des Stretchingexponenten β kennzeichnen die Standardabweichung aus mindestens drei gemessenen Proben.

In Abb. 4.6 sind die experimentell ermittelten Werte für die Relaxationszeitkonstante τ über T_g/T aufgetragen. Oberhalb von T_g (im Diagramm bei $T_g/T < 1$) entspricht diese Darstellung dem Angell-Plot aus Kapitel 2.1.2 für Glasbildner mit unterschiedlicher Fragilität. Der Verlauf der Relaxationszeitkonstanten wurde hierbei nach der VTF-Gleichung (Gl. 2.1) mit den ermittelten Werten D und T_0 aus Tab. 4.2 berechnet. Unterhalb des Glasüberganges ($T_g/T > 1$) sind die experimentell bestimmten

Relaxationszeitkonstanten deutlich kürzer als die nach der VTF-Gleichung ermittelten Funktion (1). Ihr Verlauf entspricht im Wesentlichen dem linearen Adam-Gibbs-Verhalten (Gl. 2.2) entlang von Funktion (2). Der Grund hierfür liegt in der Eigenschaft von realen Gläsern, den Gleichgewichtszustand unterhalb von T_g zu verlassen und den thermodynamisch metastabilen Zustand anzunehmen. Die Konfigurationsentropie hängt damit vielmehr von dem bestehenden „eingefrorenen“ Zustand als vom Gleichgewichtszustand ab [131]. Dieses Relaxationsverhalten kann im Fall von amorphen Feststoffen, wie sie beispielsweise im pharmazeutischen Bereich eingesetzt werden, als typisch beschrieben werden und steht in Übereinstimmung mit literaturbekannten Untersuchungen [109, 131, 132].

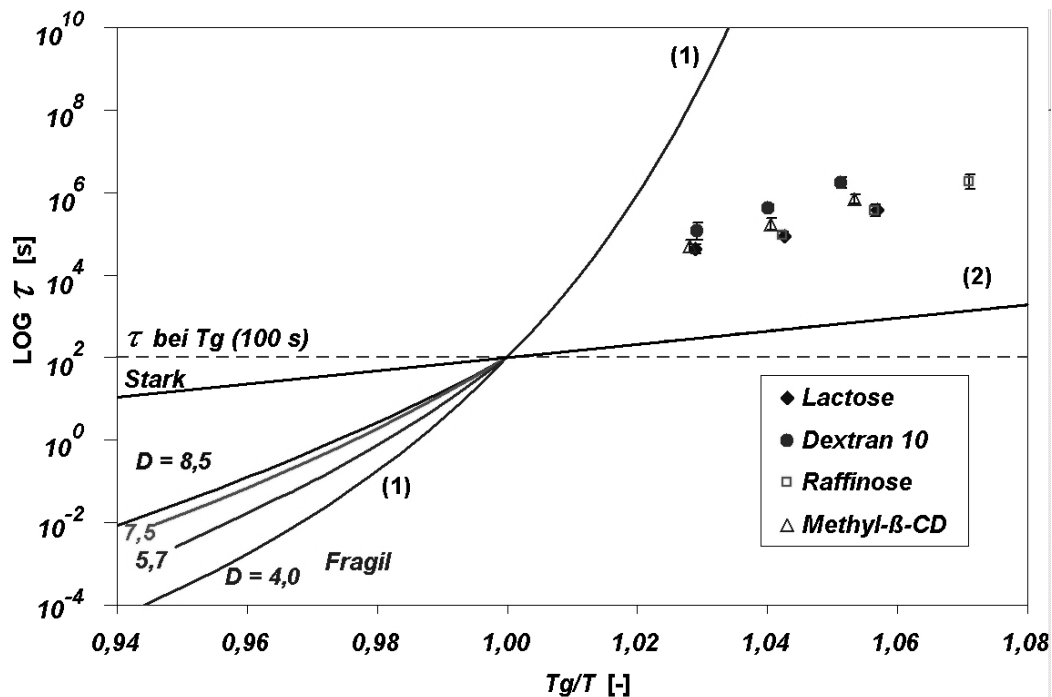


Abb. 4.6. Angell-Plot mit experimentell ermittelten Relaxationszeitkonstanten für unterschiedliche amorphe Hilfsstoffe im Vergleich zu Relaxationszeitberechnungen. Kurve (1) stellt hierbei die Relaxationszeit für den Gleichgewichtszustand gemäß der VTF-Gleichung (Gl. 2.1) für Methyl- β -CD dar. Kurve (2) entspricht dem für reale Gläser relevanten Nicht-Gleichgewichtszustand nach der AGV-Gleichung (Gl. 2.2) für den Fall $T_f = T_g$.

Betrachtet man die Messwerte für die Relaxationszeitkonstante τ im Angell-Plot (Abb. 4.6), ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für die niedermolekularen Saccharide. Für das Polymer Dextran 10 können tendenziell etwas höhere Relaxationszeitkonstanten festgestellt werden. Unter der Berücksichtigung, dass τ selbst

einen Mittelwert der KWW-Funktion mit entsprechender Streuung darstellt (Kapitel 2.1.2), erscheint eine Aussage bezüglich einer Stabilitätsprognose, vor allem auch für den Temperaturbereich deutlich unterhalb von T_g , schwierig. Da sich die hier betrachteten amorphen Feststoffe teilweise deutlich in ihrer Glasübergangstemperatur unterscheiden und die typischen Lagertemperaturen für pharmazeutische Substanzen üblicherweise im Bereich von $\leq 40^\circ\text{C}$ liegen, ist eine Darstellung über den relevanten linearen Temperaturbereich gemäß Abb. 4.7 sinnvoll.

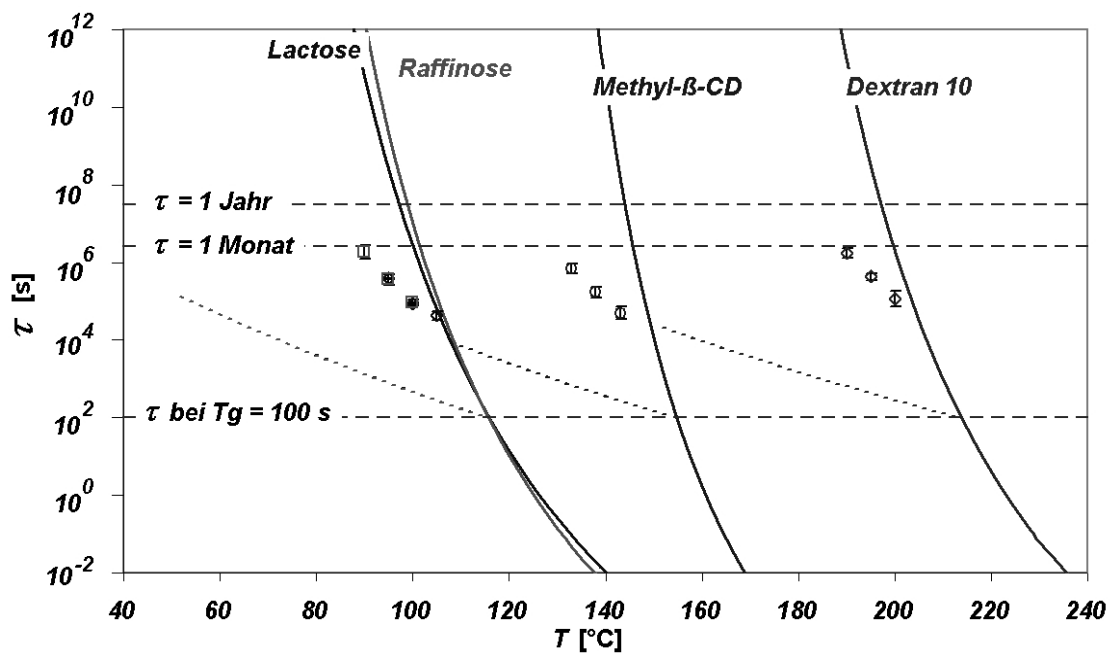


Abb. 4.7. Experimentell ermittelte Relaxationszeitkonstanten im Vergleich zu Relaxationszeitberechnungen gemäß der VTF-Gleichung (durchgezogene Linie) und der AGV-Gleichung für $T_f = T_g$ (gestrichelte Linie).

Unterscheiden sich die betrachteten Substanzen nur unwesentlich in ihrem Relaxationsverhalten (in allen Fällen beträgt τ bei 25 K unterhalb von T_g etwa einen Monat), ist die Glasübergangstemperatur als Maß für eine Stabilitätsbeurteilung zu betrachten. Je höher die Glasübergangstemperatur, umso geringer ist die Molekularmobilität bei einer betrachteten Lagertemperatur. Beträgt diese wiederum 40°C , entspricht die Temperaturdifferenz zu T_g für das Dextran etwa 175 K und für Lactose nur etwa 75 K. Die Relaxationszeit bei 40°C ist hierbei für das Dextran um einige Zehnerpotenzen höher als bei Lactose. Dies wird deutlich, wenn man den Verlauf der gemessenen Relaxationszeitkonstanten in Abb. 4.7 in Richtung tieferer Temperatur bis $T = 40^\circ\text{C}$ extrapoliert.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen aus den durchgeführten Untersuchungen: Die physikalische Stabilität eines amorphen Systems wird durch die Beweglichkeit der Moleküle bestimmt. Unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g nimmt die Molekularbeweglichkeit realer Glasbildner mit sinkender Temperatur so weit ab, bis sie praktisch vernachlässigt werden kann. Um eine ausreichende Stabilität amorpher pharmazeutischer Formulierungen zu erreichen, ist eine Lagertemperatur unterhalb der Vogel-Fulcher-Temperatur T_0 anzustreben. In diesem Temperaturbereich laufen Relaxationsvorgänge im Zeitraum von Jahren ab, so dass unerwünschte Produkteigenschaften über den Haltbarkeitszeitraum nicht relevant werden. Andererseits lassen sich dadurch Relaxationsvorgänge nicht mit thermischen Methoden in einem sinnvollen Beobachtungszeitraum ermitteln. Daher wurden die beschriebenen Messungen zur Bestimmung der Relaxationszeitkonstante τ im Temperaturbereich von 10 bis 25 K unterhalb von T_g durchgeführt. τ ist ein Maß für die Molekularbeweglichkeit, wobei hohe τ -Werte einer geringen Molekularbeweglichkeit und damit einer hohen physikalischen Stabilität entsprechen. Für die betrachteten Substanzen wird unterhalb von T_g ein ähnlicher Verlauf der Relaxationszeitkonstante beobachtet. Dieses vergleichbare Verhalten kann anhand von charakteristischen Kenngrößen mit einer ähnlichen Fragilität ($D < 10$ und $\beta = 0,4 \pm 0,1$) erklärt werden. Weiterhin ergibt sich daraus, dass bei vergleichbarer Fragilität die Kenntnis der Glasübergangstemperatur zur Abschätzung der physikalischen Stabilität ausreichend ist. Je höher T_g , umso größer ist der Temperaturabstand zur Lagertemperatur. Aufgrund des vergleichbaren τ -Verlaufes ergibt sich somit die größte Relaxationszeitkonstante und damit die geringste Molekularmobilität für das amorphe System mit der höchsten Glasübergangstemperatur. Von den betrachteten Substanzen aus Abb. 4.1 ist dies für das hydroxypropylierte Cyclodextrin mit $T_g = 243^\circ\text{C}$ zu erwarten.

4.1.4 Verhalten in Feuchtatmosphäre

Die amorphen sprühgetrockneten Substanzen zeigen im Vergleich zu kristallinem Lactose-Monohydrat eine deutlich stärkere Wasseraufnahme (Abb. 4.8). Mit Ausnahme der Cyclodextrine liegt der Wassergehalt bei typischen Raumbedingungen von 25°C und 60% r.F. bei etwa 14% - 15%. Die Cyclodextrine zeigen hierbei eine geringere Wasseraufnahme von etwa 9% (Metyl- β -Cyclodextrin) und 12% (HP- β -Cyclodextrin).

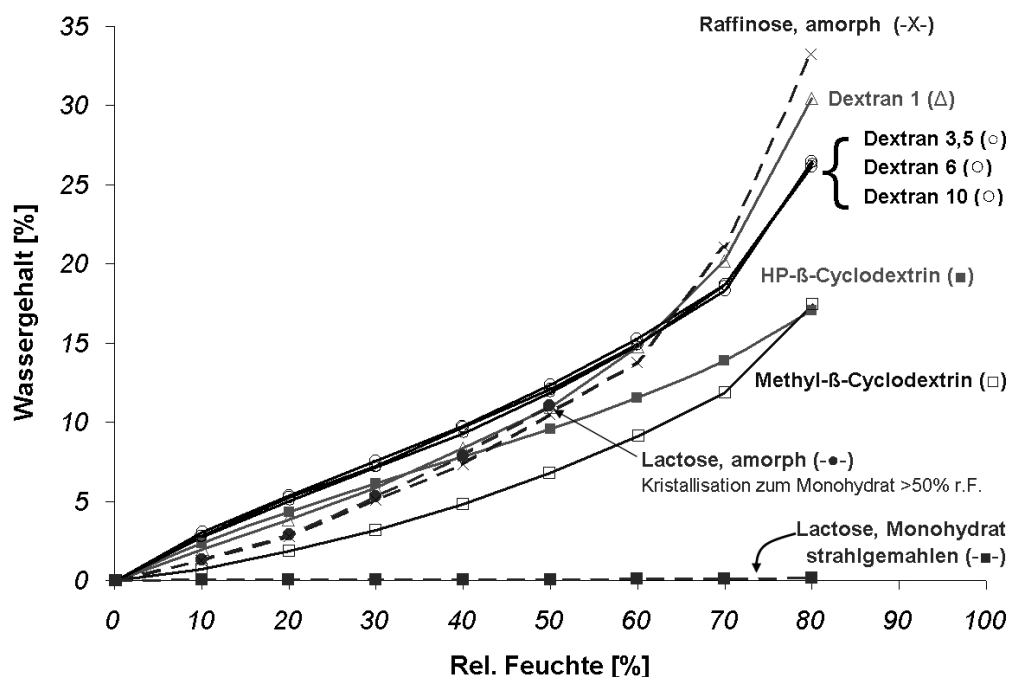


Abb. 4.8. Wasserdampf-Sorptionsisothermen amorpher Hilfsstoffe im Vergleich zu kristallinem Lactose-Monohydrat ($T: 25 \pm 0,5^\circ\text{C}$).

Dieses hygroskopische Verhalten hydrophiler amorpher Feststoffe kann dadurch erklärt werden, dass Wassermoleküle in die amorphe Molekularstruktur absorbiert werden, während bei kristallinen Feststoffen vorwiegend nur eine Adsorption an der Oberfläche stattfindet (Abb. 4.9). Es liegt somit eine Art amorphe Feststoffmischung vor, die aufgrund der geringen Glasübergangstemperatur von Wasser ($T_g \approx 144\text{ K}$) eine Absenkung der gemeinsamen Glasübergangstemperatur entsprechend der Gordon-Taylor-Beziehung erfährt (Kapitel 2.1.3). Dies hat wiederum eine Erhöhung der Molekularbeweglichkeit und des freien Volumens zur Folge, was letztlich den Weichmachereffekt von Wasser erklärt. Mit steigender relativer Umgebungsfeuchte sinkt die Glasübergangstemperatur (T_g) aufgrund der zunehmenden Wasserdampfaufnahme in den amorphen Feststoff. Erreicht T_g den Bereich der Umgebungstemperatur, sind aufgrund der erhöhten Molekularmobilität Veränderungen zu erwarten, die in einem beobachtbaren Zeitraum (von wenigen Stunden oder Tagen) liegen können. Der Zusammenhang zwischen dem aufgenommenen Wasseranteil und der Glasübergangstemperatur ist für die betrachteten amorphen Feststoffe in Abb. 4.10 entsprechend der Gordon-Taylor-Gleichung (Gl. 2.9) dargestellt. Für die Berechnung wurden die Werte für T_{g2} der amorphen Substanzen im wasserfreien Zustand aus Tab. 4.1 in Kelvin und für amorphes Wasser der Literaturwert für T_{g1} von 144 K verwen-

det [42]. Die Ermittlung von K erfolgt nach Gl. 2.10. Für die amorphen Hilfsstoffe wird die wahre Dichte mittels Helium-Pyknometrie ermittelt (Tab. 4.4) und im Fall von Wasser ein Wert von 1 g/cm^3 verwendet [40, 41].

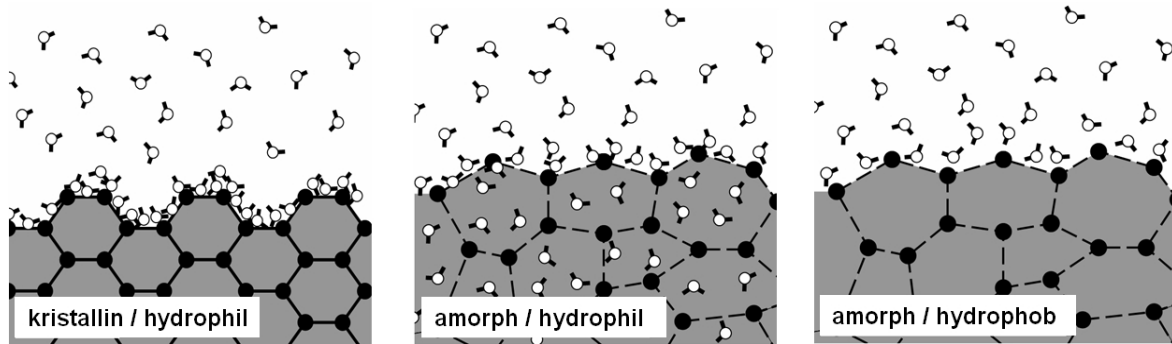


Abb. 4.9. Modellvorstellung zum hygroskopischen Verhalten kristalliner und amorpher Feststoffe. Kristalline hydrophile Feststoffe adsorbieren Wassermoleküle aus der Umgebung vorwiegend an ihrer Oberfläche (linkes Bild), während amorphe hydrophile Feststoffe eine Aufnahme der Wassermoleküle in die „ungeordnete“ Molekülstruktur zulassen (mittleres Bild). Im Gegensatz dazu besitzen hydrophobe Substanzen aufgrund der geringen Affinität zu Wasser kein hygroskopisches Verhalten (rechtes Bild).

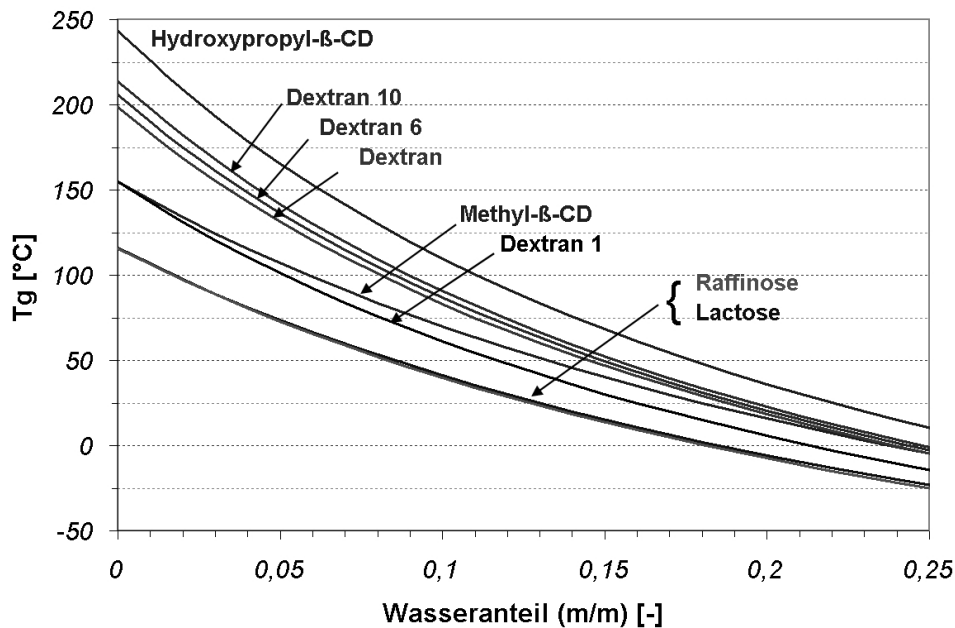


Abb. 4.10. Gordon-Taylor-Plot amorpher Hilfsstoffe nach Gl. 2.9. Die Werte für ρ_{wahr} und Tg_2 entsprechen den Messwerten aus Tab. 4.4. Für amorphes Wasser wurde für Tg_1 144 K und für ρ_{wahr} 1 g/cm^3 angenommen.

Die im Bereich der Glasübergangstemperatur auftretenden Veränderungen sind von physikalischen und chemischen Eigenschaften des Stoffes abhängig. Da es sich bei den betrachteten Substanzen um amorphe Feststoffe handelt, ist zunächst eine Abnahme der Viskosität aufgrund einer erhöhten Molekularmobilität zu erwarten. Bei kristallisierbaren Substanzen kann dies die Umordnung in ein Kristallgitter (Rekristallisation) bedeuten. Um diese Veränderungen charakterisieren zu können, wurden die erzeugten amorphen Sprühtrocknungspartikel zunächst in einem Exsikkator mit Trockenmittel (Molekularsieb Tri-Sorb[®], Südchemie AG, München) über mehrere Tage getrocknet und dann bei 30%, 61% und 75% r.F. über eine Woche bei Raumtemperatur gelagert (Tab. 4.3). Eine Abschätzung der zu erwartenden Glasübergangstemperaturen bei diesen Bedingungen ist in Tab. 4.4 aufgelistet.

Tab. 4.3. Gleichgewichtsfeuchte über gesättigten Salzlösungen bei $T = 22 \pm 2^\circ\text{C}$.

Gesättigte Salzlösung	Gleichgewichtsfeuchte	
	Literatur [133]	Gemessen*
$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	30 %	$31 \pm 2\%$
NH_4NO_3	61 %	$61 \pm 2\%$
NaCl	75 %	$73 \pm 2\%$

*) Feuchte- und Temperaturlogger EBI-2TH (Ebro Electronic GmbH & Co KG, Ingolstadt)

Tab. 4.4. Abschätzung der Glasübergangstemperatur T_g für unterschiedliche relative Umgebungsfeuchten nach Gl. 2.9. Die Werte für T_{g2} entsprechen den Messwerten aus Tab. 4.1. Für die Berechnungen wurden Temperaturwerte stets in Kelvin verwendet. Der Wassergehalt wurde aus den Sorptionsisothermen (Abb. 4.8) entnommen und die wahre Dichte ρ_{wahr} mittels He-Pyknometrie (Kapitel 3.5.3) bestimmt.

Amorphe Substanz	ρ_{wahr} [g/cm ³]	Tg ₂ 0% H_2O	30% r.F.		61% r.F.		75% r.F.	
		(Tab. 4.1) [°C]	H_2O [%]	Tg [°C]	H_2O [%]	Tg [°C]	H_2O [%]	Tg [°C]
Lactose	1,46	115,9	5,5	70	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
Raffinose	1,51	115,8	5,0	73	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
M- β -Cyclodextrin	1,29	154,7	3,0	124	10,0	70	14,5	43
HP- β -Cyclodextrin	1,40	243,3	6,0	153	12,0	92	15,5	65
Dextran 1	1,49	154,8	6,0	92	16,0	25	25,0	-15
Dextran 3,5	1,49	198,3	7,5	106	16,0	40	22,5	6
Dextran 6	1,49 ²	205,6	7,5	110	16,0	43	22,5	8
Dextran 10	1,49 ²	213,8	7,5	114	16,0	46	22,5	10

¹⁾ Nicht mehr amorph aufgrund von Kristallisation.

²⁾ Wurde als identisch mit Dextran 1 und Dextran 3,5 angenommen.

In Tab. 4.4 sind die Werte für T_g hervorgehoben, die im Bereich der Raumtemperatur oder darunter liegen und damit Veränderungen innerhalb weniger Tage erwarten lassen. Die Charakterisierung der Proben erfolgt nach einer Woche Feuchtlagerung durch das Anfertigen von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen. Danach ist für die amorphen Substanzen Lactose, Raffinose und Dextran 1 bei 30% relativer Umgebungsfeuchte ($T_g \geq 70^\circ\text{C}$) kein morphologischer Unterschied erkennbar. Bei 61% r.F. treten erkennbare Veränderungen auf (Abb. 4.11). Lactose und Raffinose zeigen hierbei die Morphologie von kristallinen Partikeln. Das Vorliegen einer kristallinen Modifikation konnte mittels DSC durch Schmelzpeaks bei ca. 80°C (Raffinose Pentahydrat) und ca. 220°C (Lactose) bestätigt werden. Bei Dextran 1 ist dagegen ein Zusammenfließen der amorphen Partikel aufgrund einer Viskositätsverringerung (Verflüssigung) zu beobachten. Die Glasübergangstemperatur liegt hierbei im Bereich der Raumtemperatur bei etwa 25°C (Tab. 4.4).

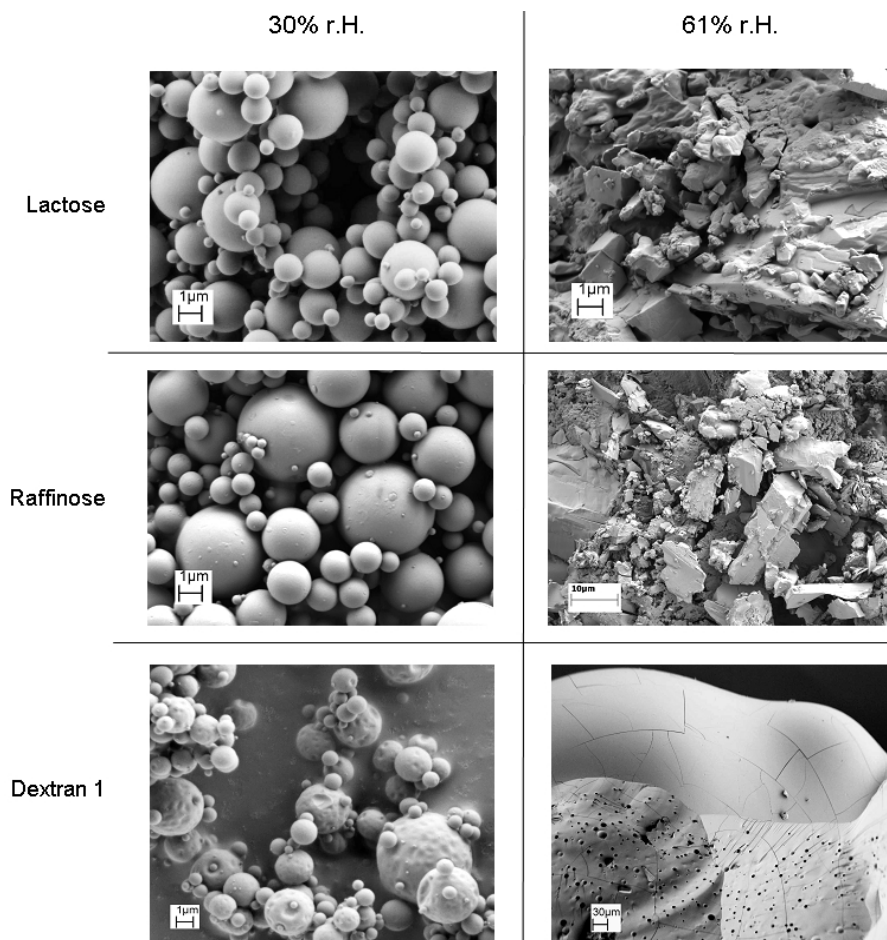


Abb. 4.11. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von sprühgetrockneter Lactose, Raffinose und Dextran 1 nach einwöchiger Lagerung bei 30% und 61% r.F. ($T: 22 \pm 2^\circ\text{C}$).

Besonders gut lässt sich die Kristallisation von Lactose während der Ermittlung der Sorptionsisothermen beobachten. In Abb. 4.12 ist die Gewichtszunahme von amorpher Lactose bei stufenweiser Erhöhung der Umgebungsfeuchte dargestellt. Bis 50% r.F. findet die Absorption von Wasserdampf in die hydrophile amorphe Matrix von Lactose statt. Bei der Erhöhung auf 60% r.F. ist eine schlagartige Gewichtsabnahme zu beobachten. Hierbei bildet sich aufgrund der erhöhten Molekularbeweglichkeit die kristalline Form von Lactose-Monohydrat. Da diese Form nicht hygroskopisch ist, wird bei der Kristallisation lediglich ein Mol Wasser in die Kristallstruktur eingebaut und der Rest wieder an die Umgebung abgegeben.

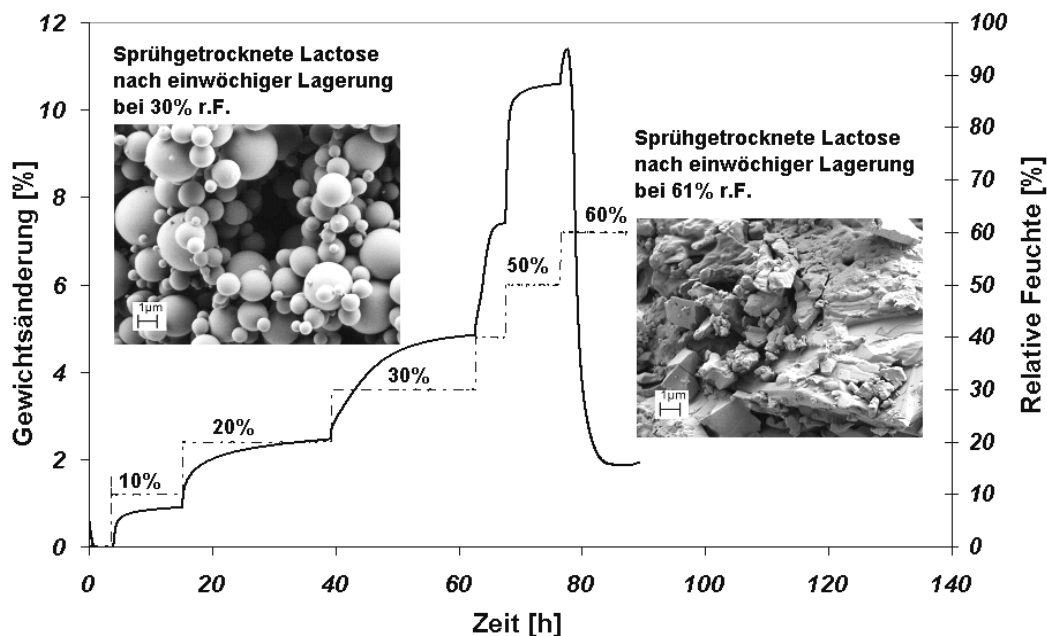


Abb. 4.12. Wasserdampf-Sorptionsverhalten von amorpher Lactose ($T: 25 \pm 0,5^\circ\text{C}$). Oberhalb von 50% r.F. bildet sich unter Wasserabgabe Lactose-Monohydrat.

Die Kristallisationskinetik amorpher Lactose ist abhängig von Temperatur und Umgebungsfeuchte. Nach entsprechend langer Lagerzeit kann auch unterhalb von 50% r.F. eine Kristallisation eintreten [134]. Da Lactose als zugelassener Hilfsstoff für Pulverinhalativa eine wichtige Rolle spielt, wurde weiterhin eine Langzeitlagerung über 6 Monate bei 30% r.F. und eine Kurzzeitlagerung bei 75% r.F. durchgeführt. Im Gegensatz zu der einwöchigen Lagerung ist nach 6 Monaten bei 30% r.F. ein Verschmelzen der kugelförmigen Partikel an ihren Kontaktstellen erkennbar (Abb. 4.13). Diese morphologischen Veränderungen stellen ein gutes Beispiel für den Beobachtungszeitraum von Relaxationsvorgängen amorpher Feststoffe dar. Im Fall

einer Kurzzeitlagerung bei 75% r.F. (z.B. tropische Klimazone) kann es innerhalb von zwei Stunden zum Zusammenfließen der Partikel und darüber hinaus zur Bildung von Kristallisationsbereichen kommen (Abb. 4.13 C, kleines Bild).

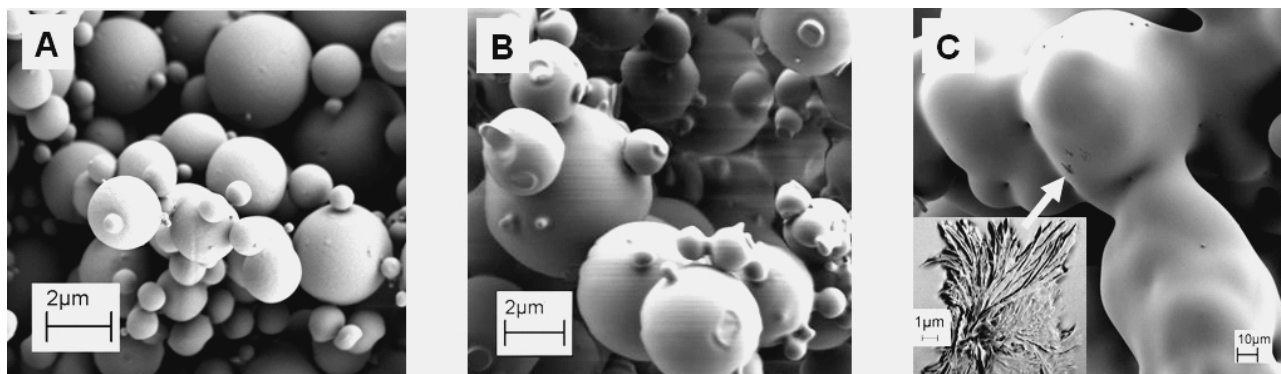


Abb. 4.13. Unterschiedlich gelagerte amorphe Lactosepartikel bei Raumtemperatur (Temperatur: $22 \pm 3^\circ\text{C}$). A: Direkt nach Sprühtrocknung. B: Lagerung über 6 Monate bei 30% r.F. C: Lagerung über 2 Stunden bei 75% r.F.

Für die Dextrane 3,5 bis 10 sind keine morphologischen Veränderungen nach einer Woche bei 61% r.F. ($T_g \geq 40^\circ\text{C}$) und Raumtemperatur im Vergleich zu den trocken gelagerten Sprühtrocknungspartikeln zu erkennen. Bei 75% r.F. kommt es bei Dextran 3,5 und Dextran 6 zum Zusammenfließen der Partikel (Abb. 4.14). Der Grad des Zusammenfließens kann hierbei in Abhängigkeit der Kettenlänge bzw. der Glasübergangstemperatur beobachtet werden. Während bei dem kurzkettigen Dextran 3,5 ein großflächiges Ineinanderfließen beobachtet werden kann, sind bei Dextran 6 noch einzelne zusammenhängende Partikel erkennbar. Dagegen sind keine Veränderungen bei Dextran 10 erkennbar, auch wenn die Glasübergangstemperatur gemäß der Gordon-Taylor-Abschätzung bei etwa 10°C liegt (Tab. 4.4). Offenbar ist der Zeitraum von einer Woche nicht ausreichend, um signifikante morphologische Veränderungen zu bewirken. Bei 40°C und 75% r.F. konnte ein deutliches Zusammenfließen des Pulvers beobachtet werden.

Die beiden untersuchten β -Cyclodextrine lassen keine Veränderungen nach einwöchiger Lagerung bei Raumtemperatur und 75% r.F. erkennen. Die Glasübergangstemperaturen liegen bei $T_g \geq 43^\circ\text{C}$. Eine zusätzliche Untersuchung nach einwöchiger Lagerung bei 40°C und 75% r.F. zeigt ein Zusammenfließen der Partikel von Methyl- β -Cyclodextrin. T_g liegt hierbei im Bereich von 40°C . Im Fall von Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin sind keine Veränderungen zu beobachten (Abb. 4.15). Auch hierbei ist das stabilere Verhalten auf die höhere Glasübergangstemperatur von $T_g \approx 65^\circ\text{C}$ bei 75% r.F. bzw. $T_g = 243^\circ\text{C}$ im wasserfreien Zustand zurückzuführen.

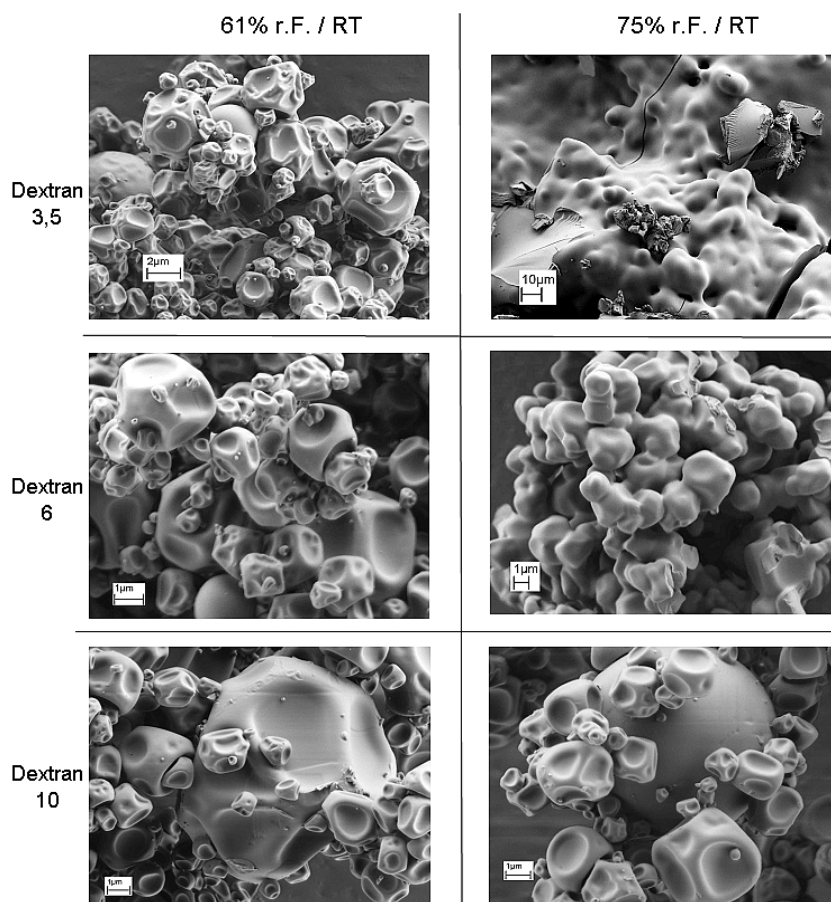


Abb. 4.14. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen sprühgetrockneter Dextrane nach einwöchiger Lagerung bei 61% und 75% relativer Luftfeuchte und Raumtemperatur ($T: 22 \pm 3^\circ\text{C}$).

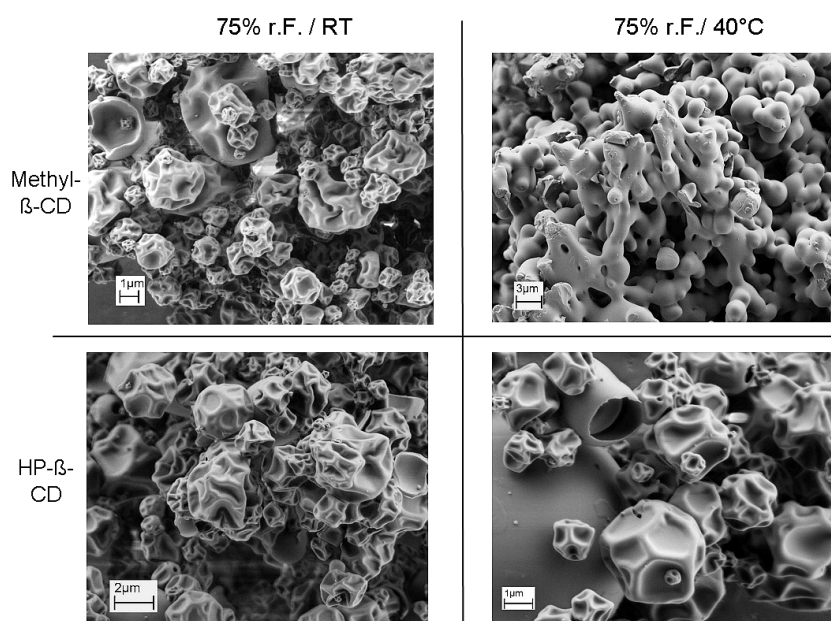


Abb. 4.15. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen sprühgetrockneter β -Cyclodextrine nach einwöchiger Lagerung bei 75% r.F. bei Raumtemperatur ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) und 40°C .

Die durchgeführten Versuche machen deutlich, dass neben der Glasübergangstemperatur die Hygroskopizität einen bedeutenden Einfluss auf die physikalische Stabilität wasserlöslicher amorpher Feststoffe hat. Diese Substanzen können generell als hygroskopisch betrachtet werden. In Feuchtatmosphäre findet eine Reduzierung der Glasübergangstemperatur und damit eine Erhöhung der Molekularmobilität statt. Dies führt zunächst zu einer Viskositätsabsenkung. Bei kristallisierbaren Feststoffen kann weiterhin eine Kristallisation erfolgen. Die Charakterisierung morphologischer Veränderungen mittels Rasterelektronenmikroskopie stellt hierbei eine gute Methode zur Erfassung von viskositäts- oder kristallisationsbedingten Veränderungen dar. Langzeiteffekte lassen sich dadurch gut beobachten und in Korrelation mit weiteren Materialeigenschaften, wie der Glasübergangstemperatur setzen. Allerdings sind Veränderungen erst ab einem Zustand erkennbar, der die Eignung zur Pulverinhalation ausschließt. Bevor Kristallisationsvorgänge ablaufen oder sich interpartikuläre Materialbrücken bilden, können weitere physikochemische Veränderungen, wie z. B. Wirkstoffzersetzung auftreten. Generell ist eine möglichst trockene Handhabung und Lagerung empfehlenswert, z. B. durch den Einsatz von Trockenmitteln, um die Molekularbeweglichkeit im amorphen Feststoff so gering wie möglich zu halten.

Von den untersuchten Substanzen bietet sich vor allem Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin aufgrund der relativ hohen Glasübergangstemperatur von $T_g = 243^\circ\text{C}$ (wasserfrei) als stabilisierende Matrix für Wirkstoffeinschlüsse an. Eine Abschätzung nach der Gordon-Taylor-Beziehung ergibt bei einem Wasseranteil von 22,5% (Lagerung bei 75% r.F.) einen Wert von $T_g \approx 65^\circ\text{C}$. Morphologische Veränderungen können hierbei mittels Rasterelektronenmikroskopie im Zeitraum von einer Woche nicht beobachtet werden. Beispiele für Wirkstoffeinbettung in Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin sind in Kapitel 4.5.2 beschrieben.

4.2 Erzeugung kristalliner Mannitolpartikel

Aufgrund der geordneten Gitterstruktur eines kristallinen Feststoffes besitzt dieser im Allgemeinen einen thermodynamisch stabileren Zustand gegenüber einem amorphen Feststoff (Kapitel 2.1.1). Für die Wirkstoffeinbettung chemisch synthetisierter Moleküle kann daher eine kristalline Matrix Stabilitätsvorteile besitzen. Mannitol bietet sich hierbei aufgrund seiner schnellen Kristallisationskinetik als möglicher Hilfsstoff für Co-Sprühtrocknungspartikel an (Kapitel 3.2.1). In diesem Kapitel werden die Sprühtrocknungsparameter betrachtet, die eine Erzeugung von kristallinen Mannitolpartikeln im lungengängigen Größenbereich ermöglichen. Hierbei hat die

Trocknungszeit einen wichtigen Einfluss (Kapitel 2.4.4). Während eine schnelle Trocknung die Bildung einer kristallinen Ordnung verhindert, kann eine verhältnismäßig langsame Trocknung eine Kristallisation begünstigen.

In Tab. 4.5 sind drei Sprühtrocknungsversuche wiedergegeben, bei denen die Trocknungszeit durch die Variation von Eingangs- und Ausgangstemperatur verlängert wurde. Der Mannitolgehalt in der Lösung beträgt bei allen Versuchen 10%. Als Maß für die Trocknungszeit wird die Verdunstungszeit des Lösungsmittels für einen 10 μm großen Wassertropfen betrachtet. Diese variiert bei den gewählten Sprühparametern zwischen 7,3 und 10,7 Millisekunden.

Tab. 4.5. Sprühtrocknungsparameter* und die daraus resultierenden Verdunstungszeiten eines 10 μm großen Wassertropfens (ρ_l : 1000 kg/m³, H_v : 2260 kJ/kg) unter idealisierten Bedingungen (Kapitel 2.4.4).

	Mannitol T_{out} : 116°C	Mannitol T_{out} : 96°C	Mannitol T_{out} : 82°C
Sprühtrocknungsparameter			
Trockengasdurchsatz $\dot{M}_g$ [kg/h]	44 $\pm$ 2	44 $\pm$ 2	31 $\pm$ 2
Lösungsdurchsatz $\dot{M}_l$ [kg/h]	0,54 $\pm$ 0,04	0,72 $\pm$ 0,04	0,72 $\pm$ 0,04
Eintrittstemperatur T_{in} [°C]	170 $\pm$ 2	150 $\pm$ 2	150 $\pm$ 2
Austrittstemperatur [°C]	116 $\pm$ 2	96 $\pm$ 2	82 $\pm$ 2
Ermittlung der Verdunstungszeit eines 10 μm Wassertropfens			
T_a (Gl. 2.60 mit $C_p = 1,05 \text{ J/(g}\cdot\text{K)}$) [°C]	144	115	100
T_w bei T_{in} (Mollierdiagramm) [°C]	42,8	40,2	40,2
ΔT (Gl. 2.72) [°C]	113	91	82
$T_m = T_w + \Delta T$ [°C]	156	131	122
λ bei T_m [133] [W/(m·K)]	0,0341	0,0326	0,0321
Verdunstungszeit X_{H_2O} : 10 μm (Gl. 2.71) [ms]	7,3	9,5	10,7

*) Konstante Parameter: Konzentration der Lösung: 10 g Mannitol in 90 g H₂O; Düsengasdurchsatz: 39 $\pm$ 2 NL/min; Düsengasüberdruck: 5,5 $\pm$ 0,2 bar.

Obwohl der Düsengasdurchsatz als Hauptparameter zur Steuerung der Tropfengröße konstant gehalten wurde, ergeben sich signifikante Unterschiede in der Größe der getrockneten Partikel. In Abhängigkeit der Verdunstungszeit ist dabei eine Abnahme der Partikelgröße gegeben (Abb. 4.16). Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie kann der Grund hierfür auf eine zunehmende Verklumpung von Primärpartikeln mit abnehmender Trocknungszeit zurückgeführt werden. Offensichtlich kristallisieren diese Partikel nicht vollständig aus, solange sie sich in der Strömung des Sprühtrockners befinden. Die Bildung von metastabilen amorphen Bereichen ist hierbei

aufgrund der relativ kurzen Trocknungszeiten denkbar, die erst dann rekristallisieren, wenn die Partikel bereits im Sammelbehälter miteinander in Kontakt stehen. Überwiegend frei vorliegende Primärpartikel können lediglich bei der Probe mit einer Ausgangstemperatur von 82°C und damit der längsten Trocknungszeit festgestellt werden (Abb. 4.17).

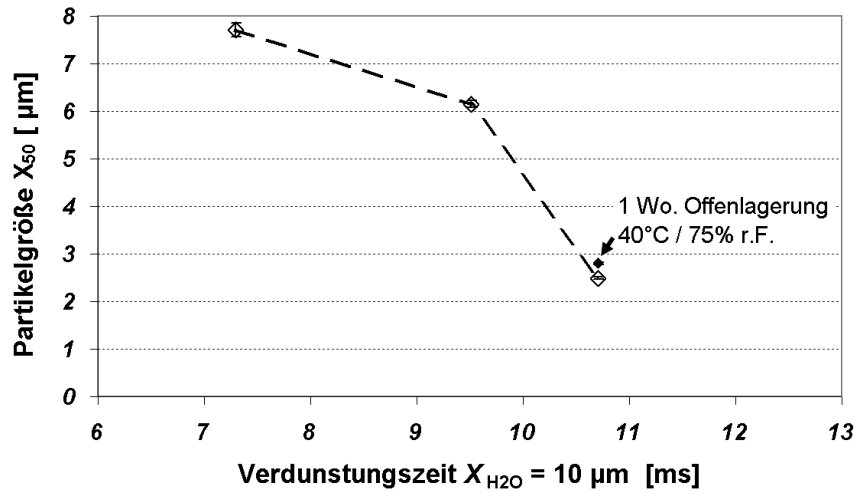


Abb. 4.16. Partikelgröße x_{50} sprühgetrockneter Mannitolpartikel in Abhängigkeit der theoretischen Verdunstungszeit eines 10 μm großen Wassertropfens bei gleichen Sprühtrocknungsparametern nach Gl. 2.71.

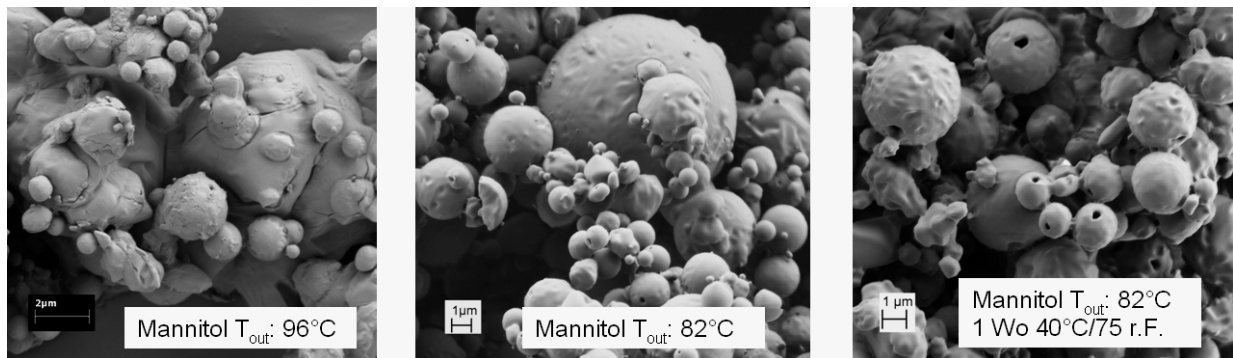


Abb. 4.17. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen sprühgetrockneter Mannitolpartikel.

Die Größe der Partikel der Probe mit $T_{out} = 82^\circ C$ liegt mit $x_{50} = 2,5 \mu m$ in einem für die gewählten Sprühparameter typischen Größenbereich. Die Dauer der Trocknung ist hier offenbar ausreichend, um eine überwiegend vollständige Kristallisation der

strömungsgetragenen Partikel zu ermöglichen. Allerdings wird durch eine einwöchige Offenlagerung bei 40°C und 75% relativer Feuchte ein mittleres Partikelwachstum um 0,3 μm auf $x_{50} = 2,8 \mu\text{m}$ beobachtet. Signifikante Veränderungen können von REM-Aufnahmen nicht abgeleitet werden. Die strukturierte Oberfläche dieser Partikel kann ein Hinweis auf eine Kristallstruktur sein, wie sie beispielsweise von Chew und Chang beobachtet wurde [102]. Weitere Untersuchungen dieser Probe mittels Röntgenpulverdiffraktometrie weisen auf die bei Raumtemperatur thermodynamisch stabilste Modifikation I von D-Mannitol hin [135]. Dabei sind keine deutlichen Unterschiede zwischen dem Ausgangsmaterial, der sprühgetrockneten Probe und der bei 40°C und 75% r.F. gelagerten Probe erkennbar (Anhang, Abb. 6.6). Im Vergleich hierzu weist die Probe mit der kürzesten Trocknungszeit (Mannitol $T_{\text{out}} = 116^\circ\text{C}$) neben Modifikation I auch Reflexe der Modifikation II auf (Anhang Abb. 6.7).

Auch anhand der TMDSC-Analysen sind keine Unterschiede zu der gelagerten Probe von Mannitol $T_{\text{out}} = 82^\circ\text{C}$ erkennbar (Abb. 4.18). Hinweise auf amorphe Anteile aufgrund einer Glasstufe aus dem reversen Signal (RevCp) oder exothermen Kristallisationseffekten aus dem Wärmestromsignal (Heat Flow) sind hierbei nicht gegeben. Der endotherme Schmelzpeak (onset) liegt bei allen drei Proben bei 165°C (Heizrate: 2 K/min) und ist charakteristisch für D-Mannitol der Modifikation I und II [135]. Möglicherweise ist das lagerungsbedingte Partikelwachstum auf geringe amorphe Anteile zurückzuführen, die analytisch zwar nicht detektierbar sind, aber durch Rekristallisation messbare Veränderungen in der Partikelgröße verursachen.

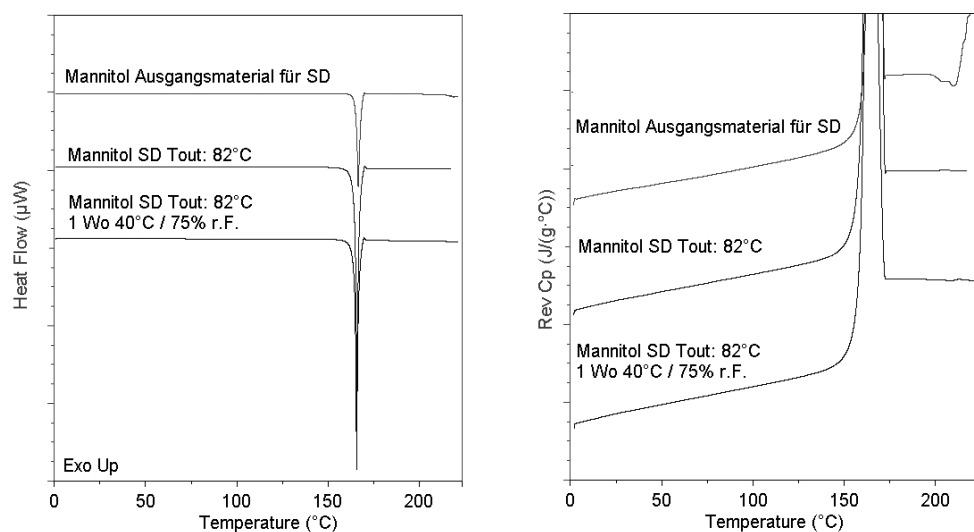


Abb. 4.18. DSC-Wärmestromsignal (links) und RevCp-Signal (rechts) von Mannitol $T_{\text{out}} = 82^\circ\text{C}$ im Vergleich zu dem bei der Sprühtrocknung eingesetzten Mannitol (Heizrate: 2 K/min).

Aufgrund der durchgeführten Versuche erscheint eine Erzeugung stabiler kristalliner Mannitolpartikel im lungengängigen Größenbereich möglich. Lange Trocknungszeiten werden hierbei als günstig betrachtet, um die stabile Kristallmodifikation I und eine überwiegend vollständige Kristallisation der luftgetragenen Partikel vor deren Abscheidung im Produktbehälter des Sprühtrockners zu ermöglichen. Eine Verlängerung der Trocknungszeit wird hauptsächlich durch Verringern der Ausgangstemperatur erzielt. Dies ist wiederum durch eine Erhöhung des Lösungsdurchsatzes bzw. durch eine Reduzierung des Trockengasdurchsatzes möglich. Ggf. ist durch eine weitere Steigerung der Trocknungszeit das lagerungsbedingte Partikelwachstum zu vermeiden. Dagegen kann ein sprüheingebetteter Wirkstoff durch eine Kristallisationsverzögerung wiederum ein Partikelwachstum fördern. Untersuchungen hierzu sind in Kapitel 4.5.4 beschrieben.

4.3 Deagglomerations- und Depositionsverhalten inhalierbarer Partikel

4.3.1 Vergleich strahlgemahlener und sprühgetrockneter Mikropartikel

Im Folgenden werden inhalierbare Partikel eines Sprühtrocknungsverfahrens mit mikronisierten Partikeln aus dem Standardverfahren der Luftstrahlmahlung verglichen. Hierbei sollen prinzipielle Unterschiede bezüglich der aerodynamischen Eigenschaften und des Dispergierverhaltens betrachtet werden, die im Wesentlichen auf das morphologische Erscheinungsbild der Partikel zurückzuführen sind. Pulvermischungen mit Trägerstoffen werden daher nicht betrachtet. Als Beispiel für einen Hilfsstoff wird Lactose und als Beispiel für einen Wirkstoff Salbutamolsulfat ausgewählt. Die strahlgemahlenen Substanzen wurden von Boehringer Ingelheim als α -Lactose-Monohydrat und kristallines Salbutamolsulfat bezogen. Für die Generierung der Sprühtrocknungspartikel werden die Parameter so gewählt, dass eine vergleichbare geometrische Partikelgrößenverteilung zu den strahlgemahlenen Proben vorliegt (Abb. 4.19). Die entsprechenden Sprühtrocknungsparameter sind in Tab. 4.6 wiedergegeben. Nach der Sprühtrocknung liegen die Substanzen in ihrem amorphen Feststoffzustand vor und weisen im Röntgenpulverdiffraktogramm nicht mehr die für kristalline Feststoffe typischen Reflexe auf (Anhang Abb. 6.1 und Abb. 6.2). Weiterhin wurden die strahlgemahlenen und sprühgetrockneten Proben bezüglich ihrer Morphologie (Abb. 4.20) und weiterer Pulver- und Partikeleigenschaften (Tab. 4.7) gegenübergestellt.

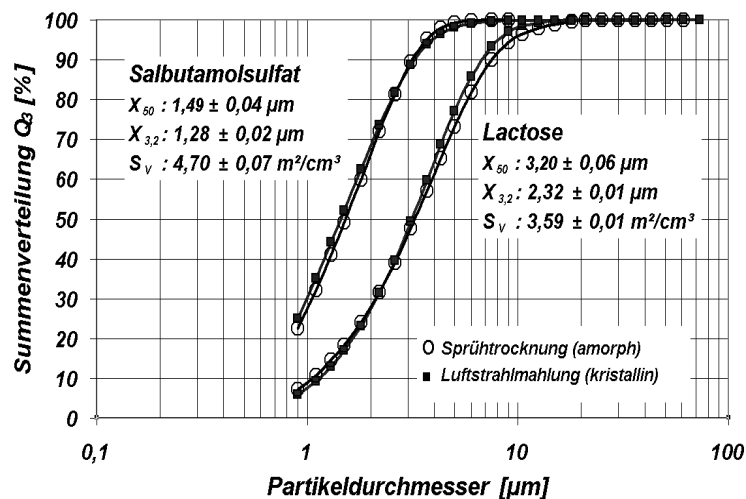


Abb. 4.19. Vergleichbare Partikelgrößenverteilungen von strahlgemahlenem und sprühgetrocknetem Salbutamolsulfat (linke Kurven) und Lactose (rechte Kurven). Die Werte entsprechen dem Mittelwert $\pm$ der Abweichung zwischen der jeweils sprühgetrockneten und strahlgemahlenen Probe (Sympatec-Rodos-Dispergierung, $f = 100$ mm).

Tab. 4.6. Sprühtrocknungsparameter (Büchi B-191, modifiziert) zur Erzeugung von vergleichbaren geometrischen Partikelgrößen der strahlgemahlenen Substanzen.

Parameter	Lactose SD	Salbutamolsulfat SD
Lösung	10%, wässrig	3,1%, wässrig
Trockengasdurchsatz N_2 [m^3/h]	34 ± 3	38 ± 3
Düsengasdurchsatz N_2 [NL/min]	17 ± 1	41 ± 1
Düsengasüberdruck N_2 [bar]	$1,5 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,2$
Lösungsdurchsatz [ml/min]	25 ± 2	18 ± 2
Eintrittstemperatur [$^\circ\text{C}$]	150 ± 2	150 ± 2
Austrittstemperatur [$^\circ\text{C}$]	83 ± 3	99 ± 3

Anhand der REM-Aufnahmen können die strahlgemahlenen Substanzen als massive, eckige und kantige Partikel beschrieben werden. Die sprühgetrockneten Proben besitzen eine kugelförmige Gestalt, wobei die Lactosepartikel eine glatte und die Salbutamolsulfatpartikel eine nach innen gewölbte Oberfläche besitzen. Im Wesentlichen entspricht die Partikelmorphologie den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen [136, 137]. Die partiell kollabierte Oberfläche der sprühgetrockneten Salbutamolsulfatpartikel könnte ein Hinweis auf einen Hohlraumanteil sein. In diesem Fall ist mit einer geringeren Partikeldichte im Vergleich zu der strahlgemahlenen Probe zu rechnen. Einen weiteren Hinweis auf das Vorhandensein von Hohlpartikeln liefert die Porosität einer verdichteten Pulverschüttung $\varepsilon_{\text{Stampf}}$ (Tab. 4.7).

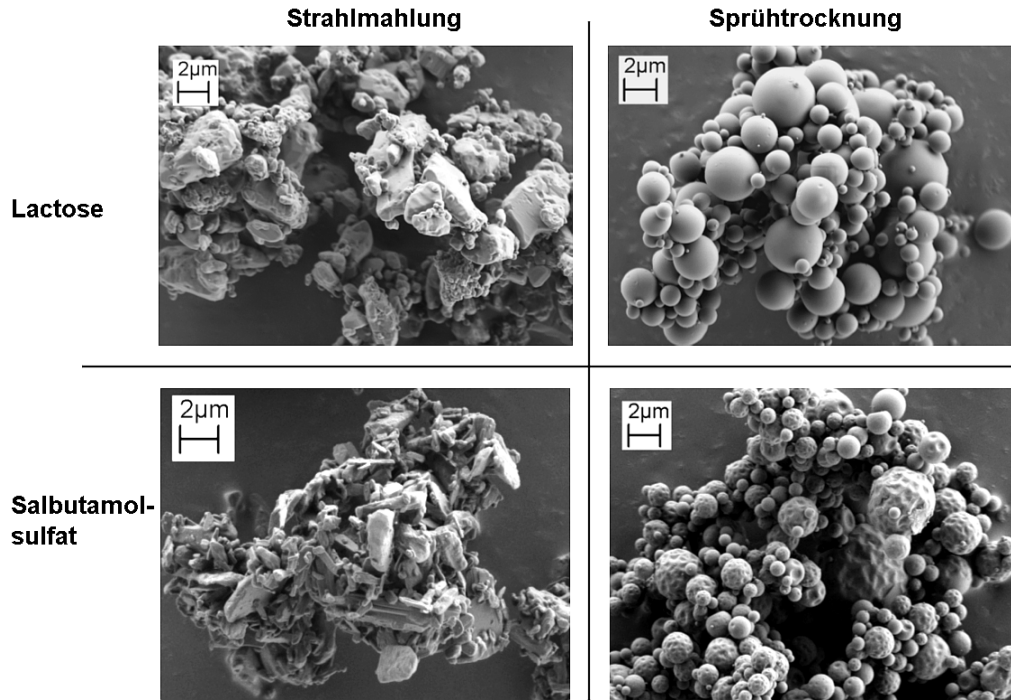


Abb. 4.20. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen strahlgemahlener und sprühgetrockneter Mikropartikel.

Tab. 4.7. Pulvercharakterisierung strahlgemahlener und sprühgetrockneter Substanzen mit vergleichbarer geometrischer Partikelgrößenverteilung (Methoden gemäß Kapitel 3.5).

Lactose	Strahlmahlung	Sprühtrocknung
Mediandurchmesser X_{50} [μm]	$3,14 \pm 0,01$	$3,25 \pm 0,03$
Volumenspez. Oberfläche S_v [m^2/cm^3]	$2,58 \pm 0,01$	$2,60 \pm 0,03$
Massenspez. Oberfläche S_m [m^2/g]	$2,07 \pm 0,01$	$1,28 \pm 0,02$
Wahre Dichte ρ_{wahr} [g/cm^3]	$1,55 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,04$
Stampfdichte ρ_{Stampf} [g/cm^3]	$0,34 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01$
Porosität Pulverbett $\varepsilon_{\text{Stampf}}$ [-]	$0,78 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$
Salbutamolsulfat	Strahlmahlung	Sprühtrocknung
Mediandurchmesser X_{50} [μm]	$1,45 \pm 0,01$	$1,53 \pm 0,02$
Volumenspez. Oberfläche S_v [m^2/cm^3]	$4,77 \pm 0,01$	$4,63 \pm 0,05$
Massenspez. Oberfläche S_m [m^2/g]	$5,67 \pm 0,09$	$2,87 \pm 0,01$
Wahre Dichte ρ_{wahr} [g/cm^3]	$1,33 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,03$
Stampfdichte ρ_{Stampf} [g/cm^3]	$0,22 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$
Porosität Pulverbett $\varepsilon_{\text{Stampf}}$ [-]	$0,84 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,01$

Ein zusätzliches Porenvolumen von hohlen Sprühtrocknungspartikeln würde eine höhere Porosität (bzw. eine geringere Stampfdichte) in der verdichteten Pulver-

schüttung erwarten lassen. Tatsächlich wird eine etwas geringere Porosität im Vergleich zu den strahlgemahlenen Partikeln gemessen. Offensichtlich lagern sich die kugelförmigen Partikel im Stampfvolumeter zu einer etwas dichteren Packung zusammen und verfügen über kein oder nur ein geringes Hohlraumvolumen. Um eine weitere Aufklärung der Partikeldichte dieser sprühgetrockneten Proben zu erhalten, wird etwas Pulver zusammen mit tiefkaltem Flüssigstickstoff in einem Mörser verrieben. Die dabei aufgebrochenen Partikel zeigen auf rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen hauptsächlich eine massive Struktur (Abb. 4.21).

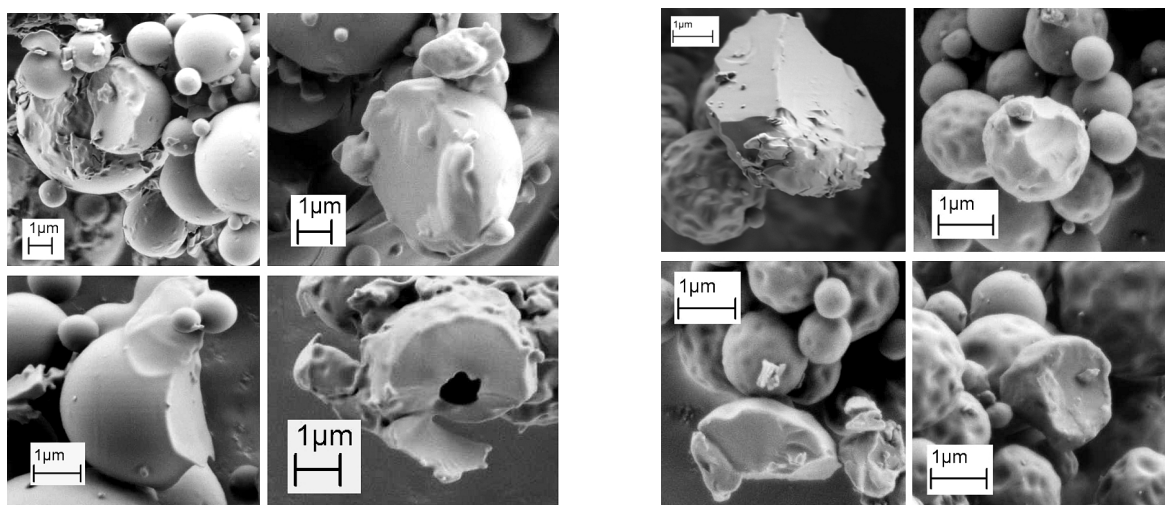


Abb. 4.21. Beispiele für aufgebrochene Sprühtrocknungspartikel von Lactose (linke Bilder) und Salbutamolsulfat (rechte Bilder) nach Mörsern mit Flüssigstickstoff. Bei Lactose kommen neben überwiegend massiven Partikeln selten auch Partikel mit Hohlraumanteil vor.

Die wahre Dichte $\varepsilon_{\text{wahr}}$ der Substanzen ist im amorphen Feststoffzustand etwas geringer als im kristallinen Feststoff. Aufgrund der „ungeordneten“ Molekülstruktur ist das Volumen amorpher Feststoffe typischerweise größer als bei der geordneten Kristallstruktur (Abb. 2.2). Literaturwerte für Lactose stehen in guter Übereinstimmung mit den hier ermittelten Werten aus Tab. 4.7 (Lactose-Monohydrat: 1,545 g/cm³ [96], amorphe Lactose: 1,48 g/cm³ [138]).

In Abb. 4.22 ist das mittels Kaskadenimpaktor ermittelte In-vitro-Depositionsverhalten dargestellt. Als Maß für den inhalierbaren Anteil (FPF) wird hierbei der Massenanteil bestimmt, der aerodynamisch <5µm ist (Kapitel 3.7). Die Füllmenge der Inhaletten beträgt hierbei 20 ± 2 mg des jeweiligen Pulvers (keine Pulvermischung). In allen Fällen zeigen die sprühgetrockneten Proben einen signifikant höheren FPF-Wert als die strahlgemahlenen Proben. Die generell höheren Werte für Salbutamol-

sulfat sind hauptsächlich mit der geringeren geometrischen Partikelgröße (x_{50} : 1,5 μm) gegenüber Lactose (x_{50} : 3,2 μm) zu erklären.

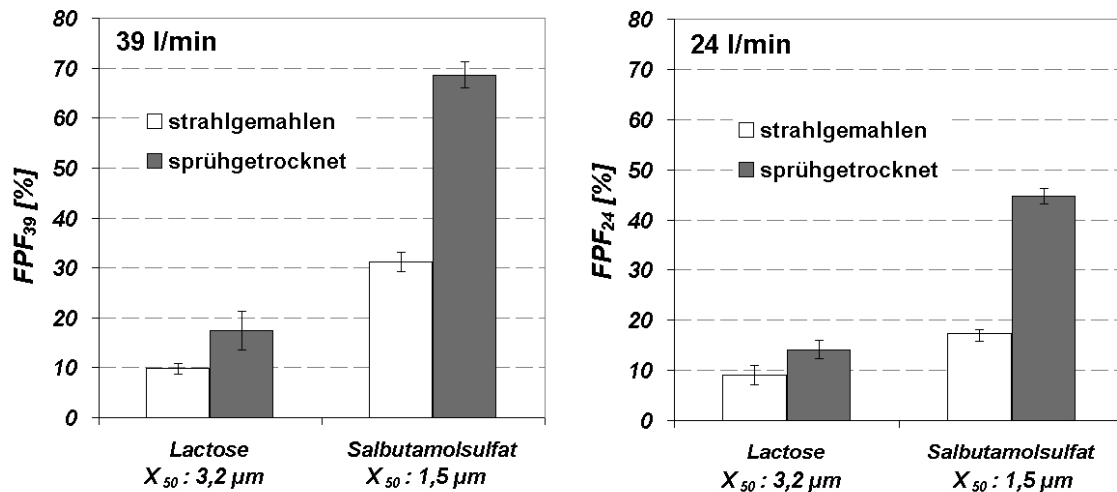


Abb. 4.22. Vergleich der Fine Particle Fraction (FPF) bei 39 l/min und 24 l/min von strahlgemahlenen und sprühgetrockneten Substanzen. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens 3 Proben.

Die hier verglichenen Partikel besitzen aufgrund ihrer massiven Struktur eine vergleichbare Partikeldichte. Da auch eine vergleichbare geometrische Partikelgröße gegeben ist (Abb. 4.19), kann auch von einer vergleichbaren aerodynamischen Partikelgröße ausgegangen werden (Gl. 2.22). Die höheren FPF-Werte der sprühgetrockneten Partikel lassen sich somit vorwiegend auf eine effektivere Deagglomeration zurückführen. Offensichtlich werden die strahlgemahlenen Pulveragglomerate aufgrund stärkerer interpartikulärer Haftung nicht derart vollständig in ihre Primärpartikel zerlegt wie die sprühgetrockneten Proben. Dieser Effekt einer unvollständigen Dispergierung erklärt auch den Rückgang der Fine Particle Fraction bei der geringeren Flussrate von 24 l/min in Abb. 4.22.

Die Untersuchung des Deagglomerationsverhaltens erfolgt zunächst in Verbindung mit einem Pulverinhalator (Kapitel 3.6.1). Der hierbei ermittelte Dispergiergrad entspricht dem Verhältnis der Partikelgröße x_{50} , welche mittels eines analytischen Pulverdispergierers bei 3 bar Überdruck ermittelt wird, zu dem x_{50} -Wert, der am Austritt des Inhalators gemessen wird. Beträgt der Dispergiergrad eins, kann von einer überwiegend vollständigen Dispergierung durch den Pulverinhalator ausgegangen werden. In Abb. 4.23 ist der Dispergiergrad in Abhängigkeit der Flussrate abgebildet.

Mit steigender Flussrate ist eine Zunahme der am Agglomerat angreifenden Strömungskräfte und damit auch des Dispergiergrades zu verzeichnen. Die sprühgetrockneten Proben weisen hierbei einen signifikant höheren Dispergiergrad als die strahlgemahlenen Proben auf. Bei der Standardflussrate des Pulverinhalators (HandiHaler[®]) von 39 l/min liegt der Dispergiergrad im Bereich von $\geq 80\%$. Die strahlgemahlenen Partikel erreichen selbst bei einer Flussrate von 60 l/min einen Dispergiergrad von lediglich 60%, ein Grund weshalb bei der Formulierung von Pulverinhalaten üblicherweise ein Trägerstoff zur Optimierung der Deagglomeration eingesetzt wird (Kapitel 1.1).

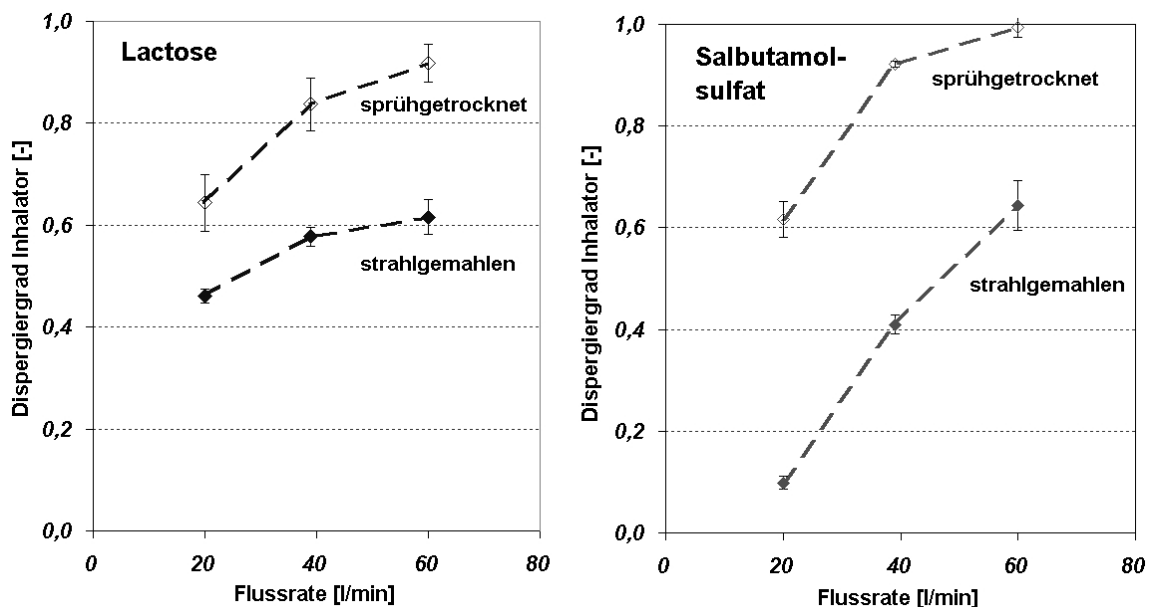


Abb. 4.23. Dispergiergrad sprühgetrockneter und strahlgemahlener Partikel durch ein Inhalationssystem bestehend aus dem HandiHaler[®] mit 20-mg-Inhaletten. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

Des Weiteren wurde der Dispergiergrad unabhängig von einem Inhalator in einer definierten Rohrströmung untersucht (Kapitel 3.6.2). Auch hierbei ist prinzipiell ein signifikant höherer Dispergiergrad der sprühgetrockneten Partikel gegenüber den strahlgemahlenen Partikeln erkennbar (Abb. 4.24). Aufgrund der verschiedenen Bau- und Funktionsweisen der beiden Dispergiermethoden lassen sich auch Unterschiede im Verlauf des Dispergiergrades erkennen. So werden beispielsweise bei der Dispergierung durch den Deagglomerator deutlich höhere Gasdurchsätze benötigt, um vergleichbare Dispergiergrade zu erzielen. Weiterhin scheint der HandiHaler[®] die sprühgetrocknete Salbutamolsulfatprobe etwas vollständiger zu dispergieren, während der

Deagglomerator einen höheren Dispergiergrad im Fall von strahlgemahlener Lactose erzielt.

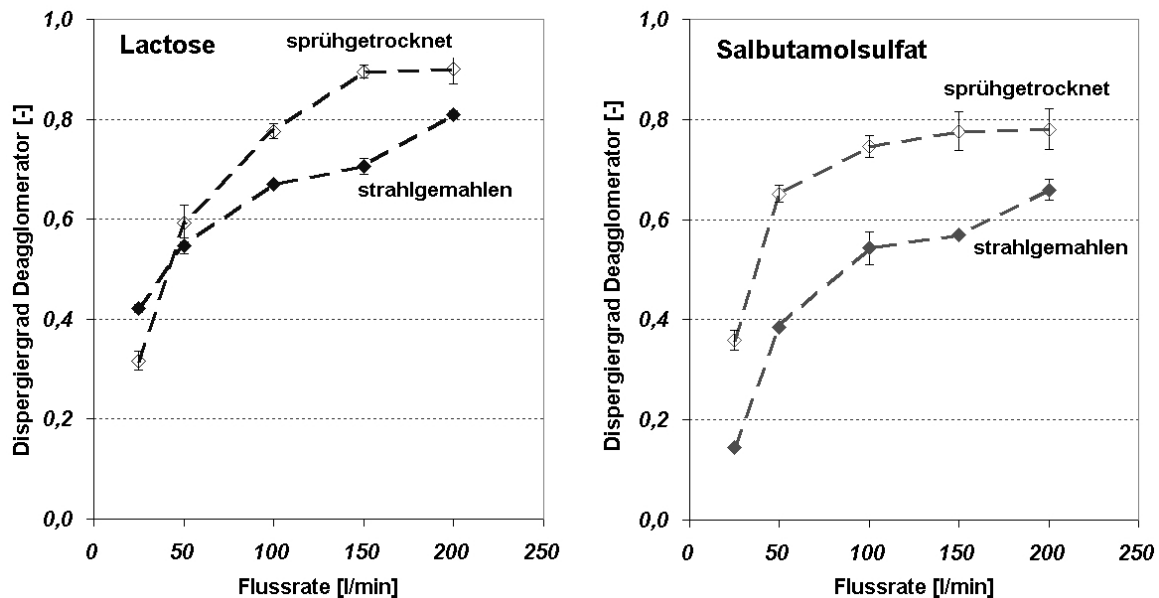


Abb. 4.24. Dispergiergrad sprühgetrockneter und strahlgemahlener Partikel durch eine definierte Rohrströmung (Deagglomerator). Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

Abschließend kann anhand des durchgeführten Vergleiches festgestellt werden, dass der höhere „inhalierbare“ Anteil (FPF) der sprühgetrockneten Proben hauptsächlich auf eine deutlich vollständigere Deagglomeration zurückzuführen ist. Diese ist wiederum mit geringeren Haftkräften zwischen den einzelnen Partikeln zu erklären. Um mögliche Ursachen für das unterschiedliche Verhalten erörtern zu können, sollen an dieser Stelle nochmals die wichtigsten Einflussgrößen betrachtet werden:

Da die Stabilität von Agglomeraten von der Primärpartikelgröße beeinflusst wird (Kapitel 2.3.4), wurden strahlgemahlene und sprühgetrocknete Pulver mit einer vergleichbare geometrische Partikelgrößenverteilung hergestellt. Auch wenn aufgrund der unterschiedlichen Partikelgestalt eine gewisse Abweichung bei der Bestimmung mittels Laserbeugung möglich ist, kann der Einfluss einer unterschiedlichen Primärpartikelgröße in erster Näherung vernachlässigt werden.

Weiterhin wird die Stabilität von Agglomeraten durch die Haftkräfte der sich berührenden Partikel bestimmt. Bei Pulveragglomeraten mit einer Primärpartikelgröße von $<10\ \mu\text{m}$ können elektrostatische Anziehung bzw. Abstoßung sowie der Einfluss der Schwerkraft weitestgehend vernachlässigt werden. Die Hauptanziehungskraft wird

bei Kontakthaftung im Wesentlichen durch Van-der-Waals-Kräfte und durch Adsorptions- und Kondensationseffekte entsprechend der klimatischen Bedingungen in der Kontaktzone bestimmt (Kapitel 2.3.1). Für die sprühgetrockneten Proben ist jedoch zu berücksichtigen, dass die höhere Molekularmobilität des amorphen Zustandes eine plastische Verformung im Kontaktbereich begünstigen kann (Kapitel 4.1.4). Dabei wäre mit einer Haftkraftverstärkung aufgrund einer größeren Kontaktfläche bzw. einer reduzierten Oberflächenrauigkeit zu rechnen. Tatsächlich wird auch für amorphe Lactose mittels AFM eine höhere Oberflächenenergie ($\gamma = 57,4 \text{ J/m}^2$) im Vergleich zu kristalliner Lactose ($\gamma = 23,3 \text{ J/m}^2$) gemessen [62]. Eine zwei- bis dreifach höhere Haftkraft wäre dadurch zwischen kugelförmigen Partikeln gemäß dem JKR- bzw. DMT-Modell zu erwarten (Kapitel 2.3.1). Dieser Effekt ist jedoch aufgrund einer deutlich besseren Dispergierbarkeit der sprühgetrockneten amorphen Proben nicht erkennbar bzw. überlagert.

Der Hauptunterschied zwischen den Partikeln der beiden Herstellverfahren liegt in der völlig unterschiedlichen Partikelmorphologie. Während sich die kugelförmigen Primärpartikel der Sprühtrocknung überwiegend punktförmig berühren, können zwischen den kantigen Partikeln aus der Strahlmahlung ebene Berührungsflächen entstehen (Abb. 4.25).

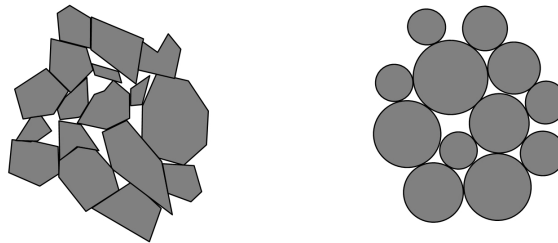


Abb. 4.25. Ausbildung von Kontaktstellen innerhalb eines Agglomerates im Fall von kantigen und kugelförmigen Primärpartikeln (schematisch).

Zur Abschätzung der Haftkräfte bei Flächenkontakt werden in Abb. 4.26 zwei würfelförmige Partikel mit der Kantenlänge x unter der Annahme reiner Van-der-Waals-Haftung betrachtet. Im Vergleich dazu ist die Van-der-Waals-Haftkraft zwischen zwei Kugeln mit dem Durchmesser x angegeben. Im Fall einer Partikelgröße von $x \approx 3 \mu\text{m}$ ist danach die Van-der-Waals-Haftung für das Würfelmodell um etwa Faktor 10^4 größer als bei dem Kugelmodell. Dieses Beispiel veranschaulicht die Relevanz der morphologischen Eigenschaften bezüglich der Stabilität und des Dispergier-

verhaltens von Pulveragglomeraten. Kugelförmige Partikel, wie sie z. B. mittels Sprühtrocknung erzeugt werden, besitzen innerhalb eines Agglomerates sehr kleine Berührungsflächen. Dadurch sind eine geringere Haftkraft und eine effektivere Deagglomeration gegenüber Partikeln mit Flächenkontakt gegeben.

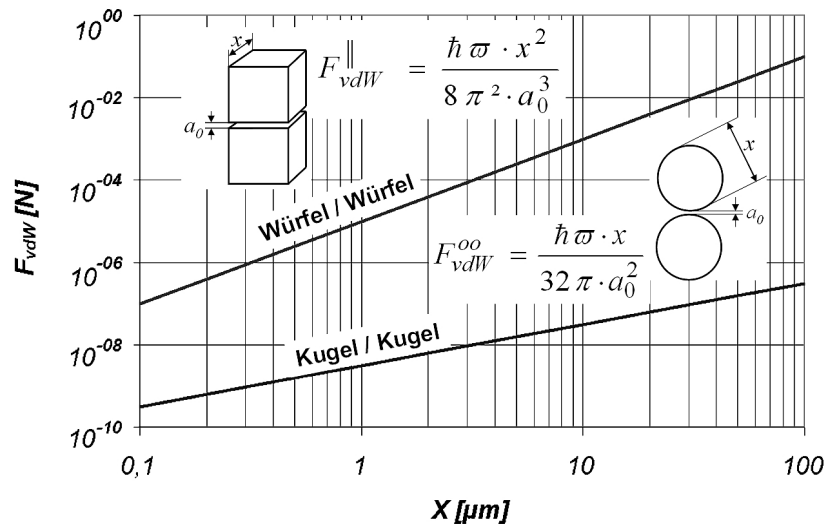


Abb. 4.26. Theoretische Van-der-Waals-Haftkraft F_{vdW} für würfel- und kugelförmige Partikel. Für die Berechnung der angegebenen Gleichungen [115] wird eine Lifschitz-van-der-Waals-Konstante von $\hbar\pi = 5 \cdot 10^{-20}$ J und ein Berührungsabstand von $a_0 = 0,4$ nm (Kapitel 2.3.1) angenommen.

4.3.2 Variation der Morphologie sprühtrockneter Partikel

Wie im vorherigen Kapitel gezeigt wurde, können mittels Sprühtrocknung Partikel erzeugt werden, die aufgrund ihrer sphärischen Morphologie eine verringerte Partikel-Partikel-Haftkraft gegenüber kantigen Partikeln besitzen. Eine zusätzliche Verringerung der Kontakthaftung ist durch eine weitere Variation der Partikelmorphologie durch die Sprühtrocknungstechnik denkbar. Hierzu werden in diesem Kapitel sprühtrocknete Partikel betrachtet, die sich in ihrer Oberflächenmorphologie unterscheiden. Um vor allem den Einfluss der Partikelmorphologie auf das Dispergierverhalten beurteilen zu können, werden auch hierbei wieder Proben hergestellt, die eine vergleichbare geometrische Partikelgrößenverteilung besitzen (Abb. 4.27).

Für die Sprühtrocknung werden hierfür Dextrane mit unterschiedlichem Molekulargewicht verwendet. Dadurch lässt sich der Grad der Faltung variieren (Abb. 4.28). Dieser Effekt lässt sich damit erklären, dass mit steigendem Molekulargewicht die Viskosität der Sprühlösung zunimmt. Für eine hochmolekulare Substanz bedeutet

dies, dass während der Tropfentrocknung eine weitere Viskositätserhöhung aufgrund des Lösungsmittelentzuges zur Bildung einer flexiblen Polymerhülle führt. Diese kann im weiteren Trocknungsverlauf kollabieren und Feststoffpartikel mit einer Faltenstruktur bilden. Im Gegensatz dazu findet bei einer niedermolekularen, gut löslichen Substanz die Konzentrierung des Tropfens bis zur vollständigen Lösungsmittelabgabe ohne die Bildung einer hochviskosen Hülle statt. In diesem Fall können massive kugelförmige Partikel entstehen.

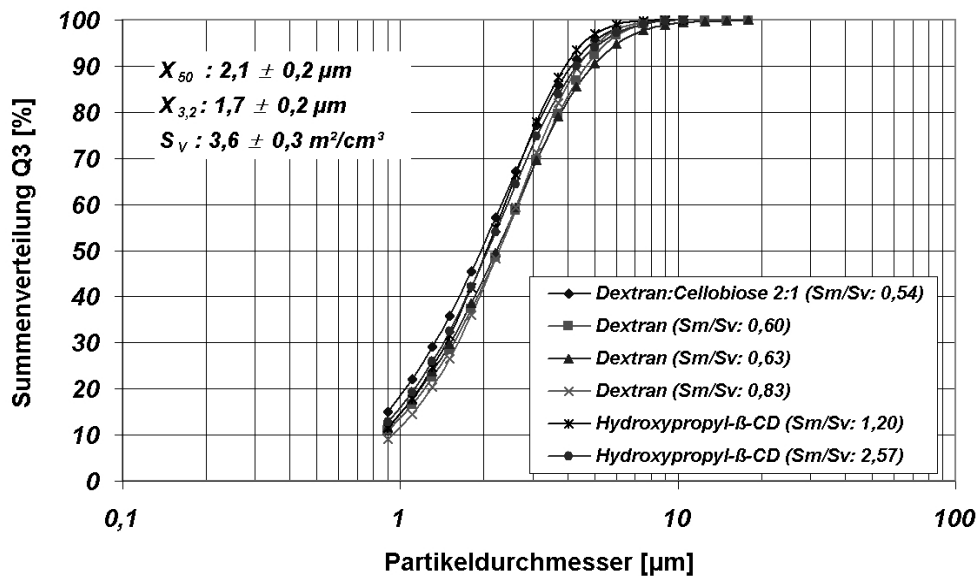


Abb. 4.27. Partikelgrößenverteilungen von Partikeln unterschiedlicher Morphologie (Sympatec-Rodos-Dispergierung, $f=100$ mm).

Zur Erzeugung kugelförmiger Dextranpartikel wurde der Sprühlösung mit dem Oligosaccharid Dextran 1 noch das Disaccharid D-Cellobiose (analytical grade No. 16400, Serva GmbH, Heidelberg) zugesetzt, da reines Dextran 1 nach Sprühtrocknung leicht eingedellte Partikel bildet (Abb. 4.11). Die Abstufung des Faltungsgrades erfolgte durch Sprühtrocknung aus Lösungen mit Dextran 1 und Dextran 3,5 im Mischungsverhältnis von 9:1 und 1:1 sowie durch ausschließliche Verwendung von Dextran 3,5. Weiterhin wurde Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin aus wässriger und ethanolischer Lösung sprühgetrocknet. Aus den rasterelektronischen Aufnahmen ist hierbei eine deutlich stärkere Kollabierung der Partikel aus ethanolischer Lösung erkennbar (Abb. 4.28). Offensichtlich bildet sich hier schon am Anfang der Tropfentrocknung eine relativ dünnwandige Hülle, welche durch Kollabieren eine stark gefaltete Partikelmorphologie verursacht. Die detaillierten Parameter des Sprühtrocknungsprozesses sind in Tab. 4.8 wiedergegeben.

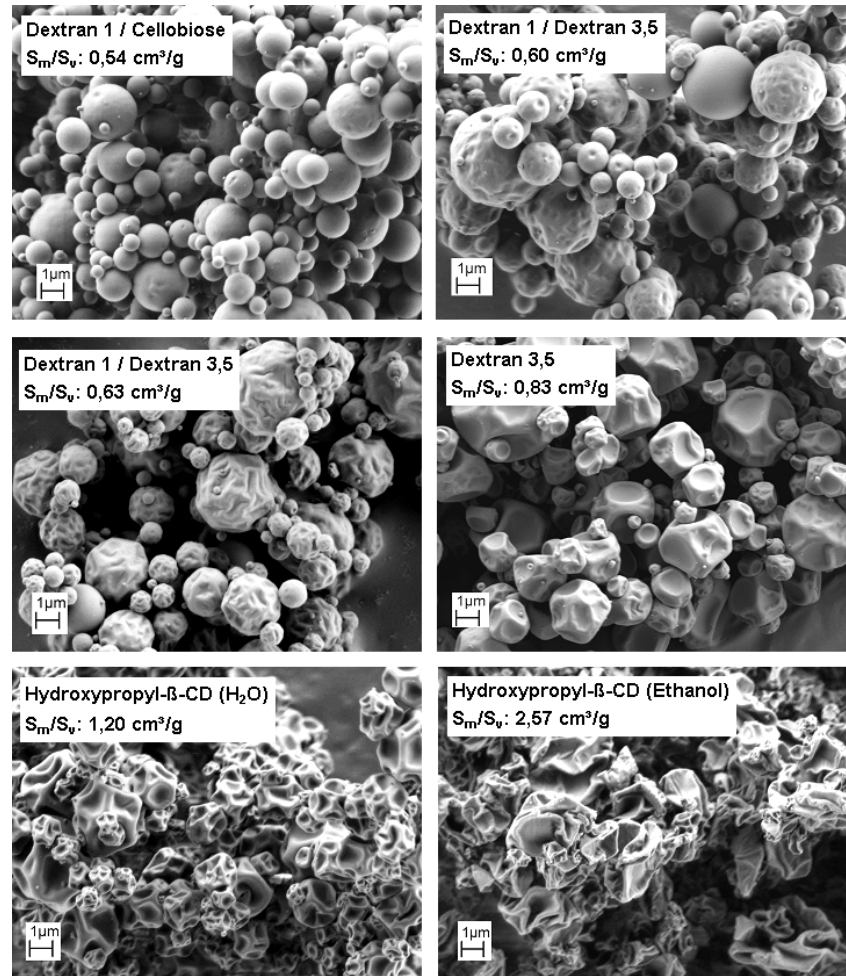


Abb. 4.28. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen sprühgetrockneter Partikel mit unterschiedlicher Oberflächenmorphologie bei vergleichbarer geometrischer Partikelgrößenverteilung. Als Maß für die Faltung wird der Quotient aus massenspezifischer Oberfläche S_m (BET-Oberfläche) und volumenspezifischer Oberfläche unter Annahme des Kugelmodells S_v (Laserbeugung) angegeben.

Tab. 4.8. Sprühtrocknungsparameter* (Büchi B-191, modifiziert) zur Erzeugung unterschiedlich gefalteter Partikel mit vergleichbarer Partikelgröße (x_{50} : $2,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$).

Probe	Feststoffe	Feststoffkonz. in Sprühlösung	T_{out} [°C]
Dextran 1 / Cellobiose S_m/S_v : 0,54	Dextran 1:Cellobiose (2:1)	10% in H_2O	91 ± 3
Dextran 1 / Dextran 3,5 S_m/S_v : 0,60	Dextran 1:Dextran 3,5 (9:1)	10% in H_2O	91 ± 3
Dextran 1 / Dextran 3,5 S_m/S_v : 0,63	Dextran 1:Dextran 3,5 (1:1)	10% in H_2O	91 ± 3
Dextran 3,5 S_m/S_v : 0,83	Dextran 3,5	10% in H_2O	103 ± 3
Hydroxypropyl-β-CD S_m/S_v : 1,20	Hydroxypropyl-β-CD	3,5% in H_2O	$91 \pm 3^\circ\text{C}$
Hydroxypropyl-β-CD S_m/S_v : 2,57	Hydroxypropyl-β-CD	5% in Ethanol	$101 \pm 3^\circ\text{C}$

*) Konstante Parameter: Trockengasdurchsatz: $35 \pm 4 \text{ m}^3/\text{h}$; Düsengasdurchsatz: $39 \pm 2 \text{ NL}/\text{min}$; Düsengasüberdruck: 5,5 – 6 bar; Lösungsdurchsatz: $12 \pm 2 \text{ ml}/\text{min}$, T_{in} : $150 \pm 2^\circ\text{C}$.

Neben der morphologischen Charakterisierung mittels Rasterelektronenmikroskopie kann darüber hinaus der Quotient aus der massenspezifischen Oberfläche S_m (BET-Oberfläche) und der volumenspezifischen Oberfläche S_v (Laserbeugung unter Annahme des Kugelmodells) als Maß für die Oberflächenfaltung betrachtet werden (Tab. 4.9). Für Partikel gleicher Dichte ist mit zunehmendem Verhältnis von S_m/S_v auch eine Zunahme der Partikeloberfläche gegeben. Da die Partikeldichte der Proben nicht bekannt ist, kann dieser Wert nur als Richtwert verstanden werden. Für die Dextrane mit $S_m/S_v \leq 0,63$ kann aufgrund einer ähnlichen Pulverstampfdichte ρ_{Stampf} eine starke Abweichung der Partikeldichte als unwahrscheinlich angenommen werden (Tab. 4.9). Im Vergleich zu den Dextranen ist bei den Hydroxypropyl- β -Cyclodextrinproben aufgrund einer deutlich geringeren Pulverstampfdichte mit einer geringeren Partikeldichte zu rechnen.

Tab. 4.9. Pulvercharakterisierung (Kapitel 3.5) sprühgetrockneter Substanzen mit vergleichbarer geometrischer Partikelgröße (x_{50} : $2,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$) und unterschiedlicher Partikelmorphologie.

Dextrane	Dextran 1 / Cellobiose S_m/S_v : 0,54	Dextran 1 / Dextran 3,5 S_m/S_v : 0,60	Dextran 1 / Dextran 3,5 S_m/S_v : 0,63	Dextran 3,5 S_m/S_v : 0,83
Mediandurchmesser X_{50} [μm]	$1,96 \pm 0,01$	$2,26 \pm 0,03$	$2,22 \pm 0,03$	$2,26 \pm 0,01$
Volumenspez. Oberfl. S_v [m^2/cm^3]	$3,84 \pm 0,02$	$3,40 \pm 0,04$	$3,45 \pm 0,04$	$3,32 \pm 0,02$
Massenspez. Oberfl. S_m [m^2/g]	$2,09 \pm 0,01$	$2,03 \pm 0,01$	$2,18 \pm 0,01$	$2,77 \pm 0,02$
Wahre Dichte ρ_{wahr} [g/cm^3]	$1,48 \pm 0,04$	$1,49 \pm 0,04$	$1,49 \pm 0,04$	$1,49 \pm 0,04$
Stampfdichte ρ_{Stampf} [g/cm^3]	$0,48 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,01$
Porosität Pulverbett $\varepsilon_{\text{Stampf}}$ [-]	$0,67 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,01$	$0,67 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,01$
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	HP- β -CD S_m/S_v : 1,20	HP- β -CD S_m/S_v : 2,57		
Mediandurchmesser X_{50} [μm]	$2,05 \pm 0,01$	$2,06 \pm 0,05$		
Volumenspez. Oberfl. S_v [m^2/cm^3]	$3,63 \pm 0,01$	$3,65 \pm 0,08$		
Massenspez. Oberfl. S_m [m^2/g]	$4,35 \pm 0,05$	$9,37 \pm 0,04$		
Wahre Dichte ρ_{wahr} [g/cm^3]	$1,40 \pm 0,04$	$1,40 \pm 0,04$		
Stampfdichte ρ_{Stampf} [g/cm^3]	$0,31 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$		
Porosität Pulverbett $\varepsilon_{\text{Stampf}}$ [-]	$0,78 \pm 0,01$	$0,88 \pm 0,01$		

In Abb. 4.29 ist das Dispergierverhalten in Verbindung mit einem Pulverinhalator (Kapitel 3.6.1) dargestellt. Für die Dextrane ist danach eine Zunahme der Dispergierbarkeit mit zunehmender Partikelfaltung bei einer Flussrate von 20 l/min (unterer Arbeitsbereich des HandiHaler[®]) erkennbar. Bei der Standardflussrate des Inhalators von 39 l/min bzw. bei höheren Flussraten ist von einer überwiegend vollständigen

Dispergierung der Dextranproben auszugehen. Zur genaueren Beurteilung des Dispergierverhaltens bei 20 l/min zeigt Abb. 4.30 die Partikelgrößenverteilungen, die am Austritt des Inhalators gemessen wurden. Danach ist ein signifikanter Unterschied vor allem im Volumenanteil von Agglomeraten $>10\mu\text{m}$ erkennbar. Während die gefalteten Partikel von Dextran 3,5 (S_m/S_v : 0,83) praktisch keine Agglomerate $>10\mu\text{m}$ besitzen, beträgt im Falle der glatten, kugelförmigen Partikel (S_m/S_v : 0,54) der Volumenanteil $>10\mu\text{m}$ etwa 40%.

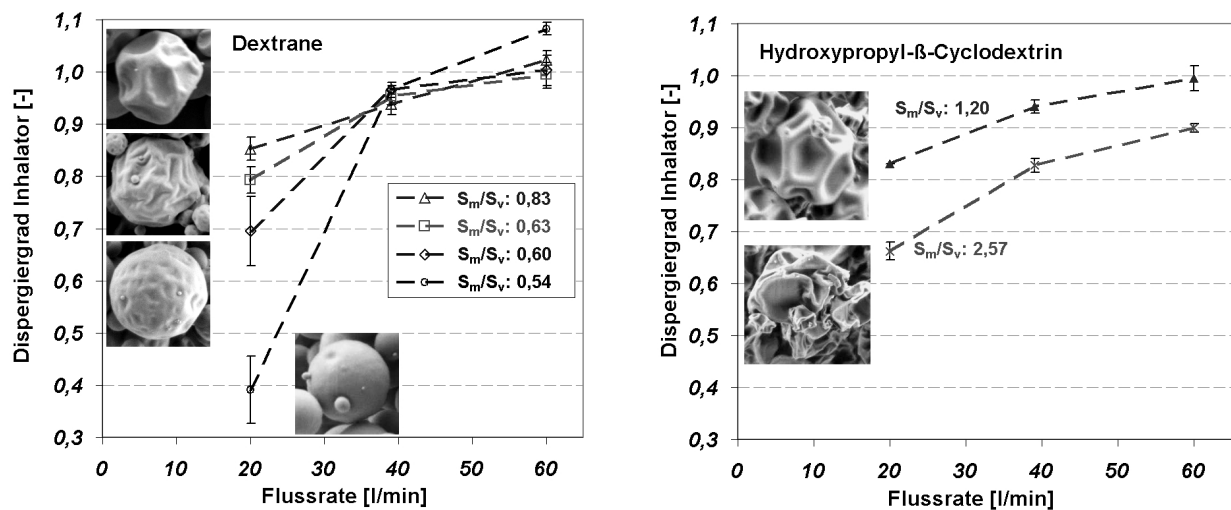


Abb. 4.29. Dispergiergrad sprühgetrockneter Partikel unterschiedlicher Morphologie durch ein Inhalationssystem bestehend aus dem HandiHaler[®] und einer 20-mg-Inhalette. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

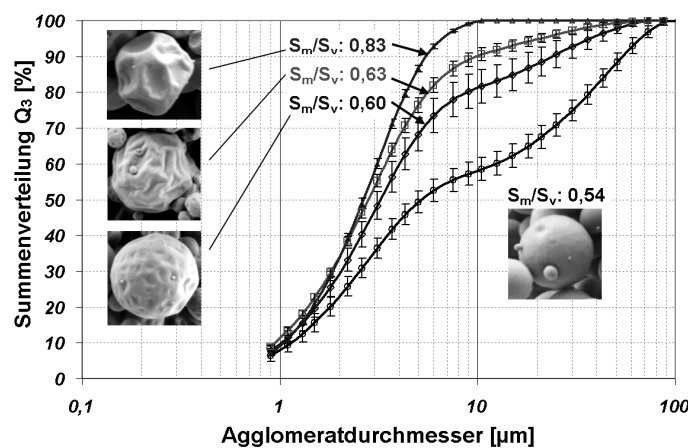


Abb. 4.30. Kumulative Volumenverteilung unterschiedlicher Dextranpartikel, die am Austritt des Inhalators bei einer Flussrate von 20 l/min mittels Laserbeugungsverfahren (Kapitel 3.6.1) ermittelt wurden. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

Für die beiden Hydroxypropyl- β -Cyclodextrinproben ist ein signifikanter Unterschied im Dispergierverhalten für alle betrachteten Flussraten messbar (Abb. 4.29, rechtes Bild). Der Verlauf des Dispergiertgrades der weniger stark gefalteten Probe (S_m/S_v : 1,20) entspricht in etwa dem Verlauf von Dextran 3,5 (S_m/S_v : 0,83). Im Gegensatz dazu ist eine geringere Dispergierung bei dem sehr stark gefalteten Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (S_m/S_v : 2,57) erkennbar.

Weiterhin wurde der Dispergiertgrad unabhängig von einem Inhalationssystem in einer definierten Rohrströmung untersucht (Kapitel 3.6.2). Auch hierbei ist eine Unterscheidung zwischen den Hydroxypropyl- β -Cyclodextrinproben möglich. Im Vergleich zu der Inhalator-Dispergierung ist dieser Unterschied weniger stark ausgeprägt, er kann jedoch aufgrund der ermittelten Standardabweichungen (Fehlerbalken) als signifikant bezeichnet werden (Abb. 4.31, rechtes Bild). Dem gegenüber ist keine signifikante Unterscheidung bei den Dextranproben aufgrund einer verhältnismäßig großen Streuung der Messwerte erkennbar. Vermutlich ist diese höhere Streuung auf ein schlechteres Förderverhalten bei der Pulverzuführung in den Deagglomerator zurückzuführen, welches lediglich bei den Dextranen beobachtet wurde.

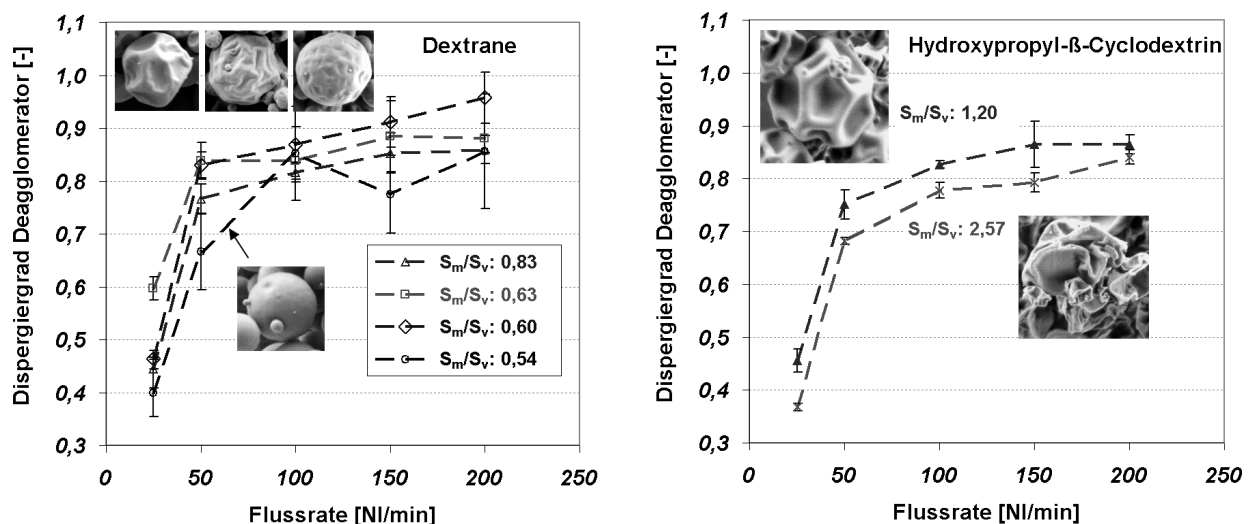


Abb. 4.31. Dispergiertgrad sprühtrockneter Partikel unterschiedlicher Morphologie durch eine definierte Rohrströmung (Deagglomerator). Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

In Abb. 4.32 ist das In-vitro-Depositionsverhalten, welches mittels Kaskadenimpaktor ermittelt wurde, dargestellt. Als Maß für den inhalierbaren Anteil (FPF) ist der Massenanteil angegeben, der unterhalb der aerodynamischen Partikelgröße von 5 μm

abgeschieden wird (Kapitel 3.7). Die Proben wurden hierbei bei 39 und 24 l/min mit dem HandiHaler® bei einer Inhalettenfüllmasse von 20 ± 2 mg ausgebracht. Im Wesentlichen wird der FPF-Wert von der Dispergierbarkeit der Proben und von der aerodynamischen Größe der dispergierten Partikel beeinflusst.

Im Falle der Dextrane tritt bei 24 l/min eine signifikante Erhöhung des FPF-Wertes mit zunehmender Partikelfaltung auf. Dieser Effekt wurde bereits bei der Sprühtrocknung von Biomolekülen beobachtet und im Zusammenhang mit einer verbesserten Dispergierbarkeit diskutiert [139, 140, 141, 142, 143]. Anhand der hier gemessenen Partikelgrößenverteilung am Austritt des Inhalators (Abb. 4.29, Abb. 4.30) kann die Zunahme der „Fine Particle Fraction“ direkt einer verbesserten Dispergierbarkeit aufgrund von Partikelfaltung zugeordnet werden. Bei 39 l/min ist lediglich eine tendenzielle FPF-Zunahme messbar. Da bei dieser Flussrate kein Unterschied im Dispergierverhalten beobachtet wird, kann als Ursache hierfür eine tendenzielle Abnahme der Partikeldichte und damit auch der aerodynamischen Partikelgröße mit zunehmender Partikelfaltung vermutet werden. Eine Differenzierung der Dextranproben mit $S_m/S_v = 0,63$ und $S_m/S_v = 0,83$ ist weder bei 24 l/min noch bei 39 l/min möglich. Offensichtlich sind hierbei Unterschiede bezüglich der Partikeldichte und des Dispergierverhaltens zu gering, um eine signifikant messbare Auswirkung auf die „Fine Particle Fraction“ zu verursachen. Bei beiden Dextranproben liegen die FPF-Werte für 39 l/min bei etwa 40% und für 24 l/min bei etwa 25%.

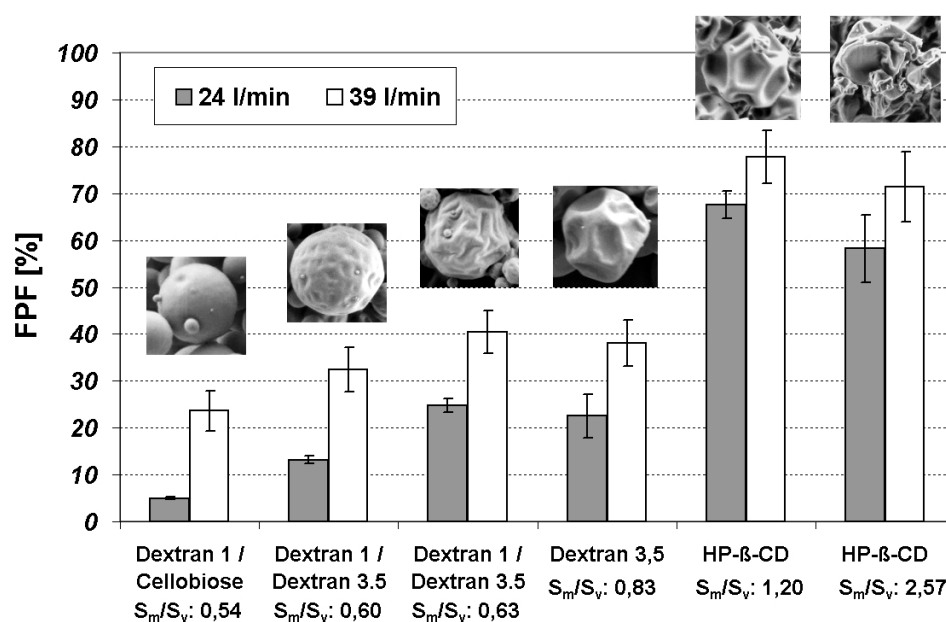


Abb. 4.32. Fine Particle Fraction (FPF) bei 39 l/min und 24 l/min von Dextran- und Hydroxypropyl-β-Cyclodextrinpartikeln mit unterschiedlicher Oberflächenmorphologie. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

Im Vergleich zu den Dextranpartikeln besitzen die Proben der Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine deutlich höhere FPF-Werte, die im Bereich von 50% bis 80% liegen. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Proben ist hierbei nicht messbar. Tendenziell weist das aus Ethanol sprühgetrocknete Muster ($S_m/S_v = 2,57$) etwas kleinere Werte auf, welche mit der geringeren Dispergierbarkeit aus Abb. 4.29 erklärt werden können. Die deutlich höheren Werte für die “Fine Particle Fraction“ sind mit einer geringeren aerodynamischen Partikelgröße aufgrund einer kleineren Partikeldichte zu erklären. Setzt man voraus, dass die ähnlichen Sprühparameter der wässrigen Dextran- bzw. Cyclodextrin-Proben (Tab. 4.8) vergleichbare Tropfengrößen liefern, ist aufgrund der geringeren Lösungskonzentration des Cyclodextrins (3,5% statt 10%) mit einer kleineren aerodynamischen Größe nach Gl. 2.64 zu rechnen. Ein weiterer Hinweis auf eine geringere Partikeldichte kann aus der kleineren Pulverstampfdichte der Cyclodextrine gegenüber den Dextranen (Tab. 4.9) und aus der Korrelationsbetrachtung in Anhang A.2 abgeleitet werden.

Die verbesserte Dispergierbarkeit gefalteter Partikel gegenüber kugelförmigen Partikeln kann auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden. Obwohl gefaltete Partikel eine relativ große Oberfläche besitzen, steht diese aufgrund der nach innen gerichteten Wölbung nicht vollständig als Kontaktfläche zur Verfügung. Dadurch ist einerseits eine geringere Koordinationszahl (Kontakte zu Nachbarpartikeln) denkbar, andererseits werden sich angrenzende Partikel verstärkt an den nach außen gewölbten Falten anlagern. Diese Kontaktstellen besitzen einen geringen Krümmungsradius im Vergleich zu ihrem Partikelradius (Abb. 4.33). Dadurch ist eine Verringerung der Haftkräfte zwischen den Partikeln in der lokalen Kontaktzone zu erwarten (Kapitel 2.3.1).

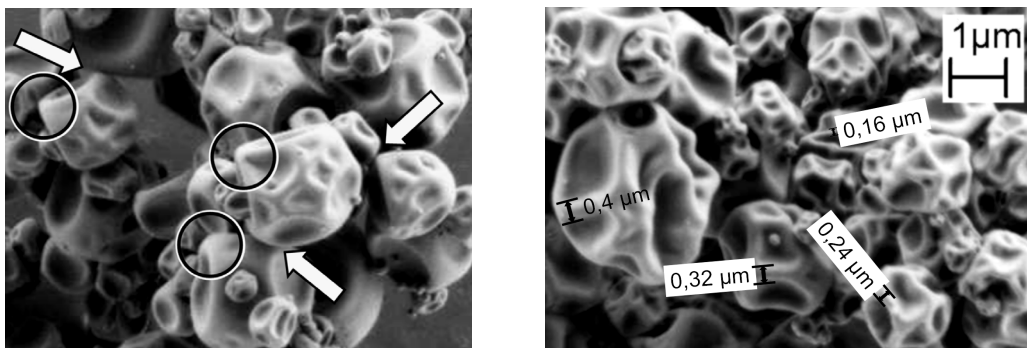
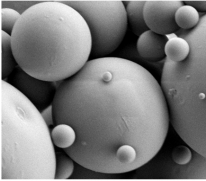
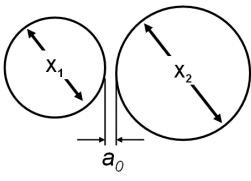
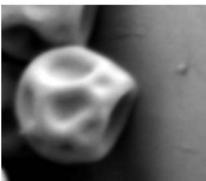
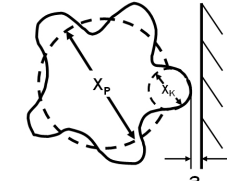
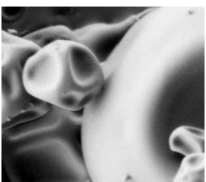
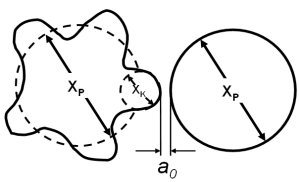
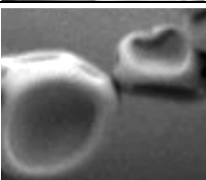
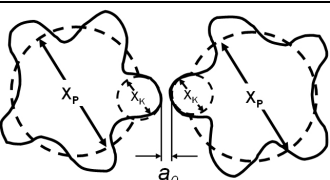
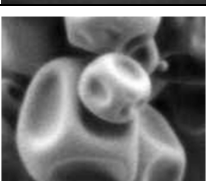
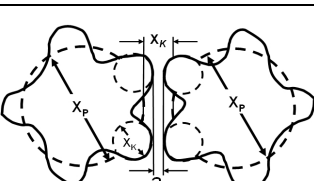
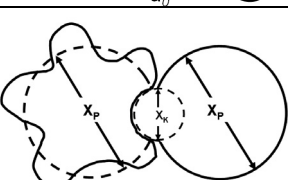


Abb. 4.33. Gefaltete Partikel besitzen an ihrer Oberfläche stark gekrümmte Bereiche (eingekreist). Kontakte, die sich an diesen Stellen ausbilden (Pfeile), lassen eine verminderte Van-der-Waals-Haftung aufgrund eines geringen Krümmungsradius erwarten. Das Verhältnis aus Partikeldurchmesser zu Faltendurchmesser x_p/x_k liegt für das HP- β -Cyclodextrinmuster mit $S_m/S_v = 1,20$ im Bereich von 0,1 bis 0,15 (rechtes Bild).

Dieser Effekt wird in Verbindung mit der Reduzierung der Van-der-Waals-Haftung aufgrund von Oberflächenrauigkeit oder in Verbindung mit Fließhilfsmitteln beschrieben [49, 144, 145] und soll im Folgenden auf unterschiedliche Kontaktmöglichkeiten zwischen gefalteten Partikel angewandt werden.

Tab. 4.10. Partikelmodelle zur Abschätzung der Van-der-Waals-Haftkraft bei unterschiedlichen Kontaktmöglichkeiten.

		1) Kugel / Kugel	$F_{vdW} = \frac{\hbar \varpi \cdot x}{32 \pi \cdot a_0^2} \quad ; \quad x = \frac{2x_1 x_2}{(x_1 + x_2)}$	Gl. 4.1
		2) Krümmung / Wand	$F_{vdW} = \frac{\hbar \varpi}{16 \pi} \left(\frac{x_k}{a_0^2} + \frac{x_P}{(a_0 + x_k/2)^2} \right)$	Gl. 4.2
		3) Krümmung / Kugel	$F_{vdW} = \frac{\hbar \varpi \cdot x_P}{32 \pi} \left(\frac{2x_k}{a_0^2(x_k + x_P)} + \frac{1}{(a_0 + x_k/2)^2} \right)$	Gl. 4.3
		4) Krümmung / Krümmung	$F_{vdW} = \frac{\hbar \varpi}{32 \pi} \left(\frac{x_k}{a_0^2} + \frac{x_P}{(a_0 + x_k)^2} \right)$	Gl. 4.4
		5) 2x Krümmung / Krümmung	$F_{vdW} = \frac{\hbar \varpi}{32 \pi} \left(\frac{x_P}{x_k^2} + \frac{2x_k}{a_0^2} \right)$	Gl. 4.5
		6) Kontakthaftung	$F_{vdW} = \frac{\hbar \varpi}{8 \pi a_0^2} \left(\frac{x_P}{4} + \frac{x_k^2}{2 a_0} \right)$	Gl. 4.6

In Tab. 4.10 sind unterschiedliche Berührungszustände für die Van-der-Waals-Haftung abgebildet. Diese entsprechen den Rumpf-Modellen Kugel / Kugel und Kugel mit Rauigkeitserhebung / Wand (Gl. 4.1 u. Gl. 4.2) bzw. lassen sich daraus ableiten (Gl. 4.3 bis Gl. 4.6). Auch wenn diese Modelle die realen Verhältnisse für

trockene Pulver nicht vollständig abbilden, lassen sich daran prinzipielle Abhängigkeiten für die Kontakthaftung gefalteter Partikel erkennen. In Abb. 4.34 ist die Van-der-Waals-Haftkraft für Partikel der Größe $x_P = 2 \mu\text{m}$ nach den Modellen aus Tab. 4.10 in Abhängigkeit des Verhältnisses von Krümmungs- zu Partikeldurchmesser x_k/x_P ersichtlich.

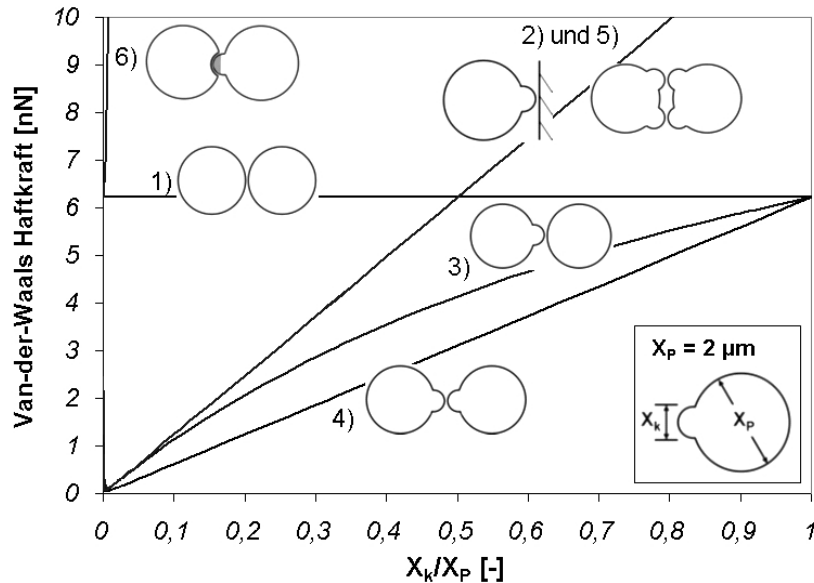


Abb. 4.34. Van-der-Waals-Haftkraft für unterschiedliche Kontaktzustände bei gefalteten Partikeln nach den Modellvorstellungen aus Tab. 4.10. Für die Berechnung werden, wie in Kapitel 2.3.1, eine Lifschitz-Van-der-Waals-Konstante von $\hbar\omega = 5 \cdot 10^{-20} \text{ J}$, ein Berührungsabstand von $a_0 = 0,4 \text{ nm}$ sowie eine mittlere Partikelgröße von $x_P = 2 \mu\text{m}$ angenommen. Im Modellfall 6 wird vorausgesetzt, dass die gesamte einbeschriebene Oberfläche der Halbkugel Flächenkontakt besitzt.

Den Idealzustand zur Reduzierung der Partikelhaftkraft stellt hierbei Fall 4 dar. Treten zwei Bereiche in Kontakt, bei denen der Krümmungsradius kleiner als der Partikelradius ist, kommt es zu einer Reduzierung der Van-der-Waals-Kontakthaftkraft im Vergleich zum Kugel / Kugel-Modell (Fall 1). Ähnliches gilt für das Modell Krümmung / Kugel (Fall 3), wobei hier keine lineare Abnahme der Van-der-Waals-Haftung zu x_k/x_P gegeben ist. Für die Berührungszustände 2 und 5 findet oberhalb von $x_k/x_P = 0,5$ eine Zunahme und unterhalb davon eine Abnahme der Van-der-Waals-Haftkraft statt. Diese Abnahme lässt sich für die betrachteten Modelle 2 bis 5 allerdings nicht beliebig fortsetzen, da mit kleiner werdendem Krümmungsradius die Oberflächen der Hauptpartikel sich annähern und eine Zunahme der Van-der-Waals-

Kräfte bewirken. In Abb. 4.34 ist daher ein drastischer Anstieg der Van-der-Waals-Haftkraft unterhalb von $x_k/x_P = 0,005$ erkennbar. Dieser Effekt muss im Fall von gefalteten Oberflächen nicht zwangsläufig auftreten. Eine nach außen gewölbte Falte kann aufgrund ihrer länglichen Ausdehnung einen größeren Abstand zu ihrem Hauptpartikel ausbilden, als es bei Betrachtung der Oberflächenrauigkeit durch eine aufgesetzte Halbkugel der Fall wäre. Auf der anderen Seite ist das Auftreten von Falten mit einem Krümmungsdurchmesser von $x_k < 10$ nm bei einem 2- μ m-Partikel unwahrscheinlich.

Für das leicht dispergierbare HP- β -Cyclodextrin lässt sich aus Abb. 4.33 (rechtes Bild) ein Verhältnis von Krümmungs- zu Partikeldurchmesser x_k/x_P im Bereich von 0,1 bis 0,15 abschätzen. Für die Berührungszustände 2 bis 5 würde hierbei die Van-der-Waals-Haftkraft auf 1/5 bis 1/10 der Partikel-Partikel-Haftkraft des Kugelmodells gesenkt werden. Treten dagegen Bindungen mit Flächenkontakt auf (Fall 6), ist mit einem exponentiellen Anstieg der Van-der-Waals-Haftkraft zu rechnen. Dies kann beispielsweise durch formschlüssige Partikeleinlagerung in die nach innen gewölbte Oberfläche oder durch Kontaktflächenbildung bei sehr stark gefalteten Partikeln auftreten.

Die hier durchgeführten Haftkraftbetrachtungen beziehen sich ausschließlich auf Van-der-Waals-Kräfte. Wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, spielen diese für trockene Partikel < 10 μ m eine bedeutende Rolle, werden aber von weiteren Faktoren wie Materialeigenschaften oder klimatischen Bedingungen beeinflusst. Unter realen Bedingungen sind die zu erwartenden Haftkräfte um etwa ein bis zwei Zehnerpotenzen größer. Sie verhalten sich jedoch linear proportional zur Van-der-Waals-Haftkraft. Eine Haftkraftbetrachtung unter Einbeziehung der experimentell ermittelten Oberflächenenergie nach Gl. 2.30 für unterschiedliche Krümmungsradien r_1 und r_2 würde ähnliche Verhältnisse wie in Abb. 4.34 liefern. Allerdings bleibt die Distanzabhängigkeit der Haftkraft bei diesem Modell unberücksichtigt.

Zusammenfassend lässt sich anhand der durchgeführten Versuche ableiten, dass mittels Sprühtrocknungstechnik eine Beeinflussung der Partikelmorphologie und damit auch der aerodynamischen Eigenschaften eines Inhalationspulvers möglich ist. Mit zunehmender Partikelfaltung ergibt sich eine signifikant verbesserte Dispergierbarkeit und dadurch auch eine Erhöhung der „Fine Particle Fraktion“. Für das betrachtete Inhalationssystem (HandiHaler[®] mit Pulverinhalette) wurden diese Beobachtungen nur bei relativ geringen Flussraten gemacht. In diesem Fall kann mit steigender Oberflächenfaltung auch von einer Reduzierung der Flussratenabhängigkeit ausgegangen werden.

Die höhere Dispergierbarkeit gefalteter Partikel kann unterschiedliche Ursachen haben. Im Wesentlichen hängt die Stabilität eines Agglomerates von der Anzahl der vorhandenen Partikel-Partikel Kontakte und der dazwischen herrschenden Haftkraft ab (Kapitel 2.3.4). Aufgrund der Oberflächenfaltung steht die nach innen gewölbte Oberfläche nicht vollständig als Kontaktfläche für benachbarte Partikel zur Verfügung. Inwieweit dies die Anzahl der Kontaktmöglichkeiten zu Nachbarpartikeln einschränkt (geringere Koordinationszahl k), kann aus den durchgeführten Versuchen nicht abgeleitet, aber auch nicht ausgeschlossen werden. Eine Reduzierung der Partikel-Partikel-Haftkraft ist jedoch zu erwarten, wenn eine Partikelanlagerung bevorzugt an den nach außen stehenden Falten stattfindet. Diese besitzen einen geringeren Krümmungsradius und reduzieren dadurch die Haftkräfte innerhalb der Kontaktzone. Oberflächen- und Massenkräfte, welche eine Deagglomeration bewirken, greifen an der gesamten Oberfläche des Partikels bzw. an seiner Masse an und können dagegen uneingeschränkt wirken (Abb. 4.41). Allerdings sind bei gefalteten Partikeln auch formschlüssige Bindungen oder Verzahnungen möglich. Je nach Art und Intensität der Faltung sind diese Bindungsarten innerhalb eines Agglomerates nur vereinzelt zu erwarten und beeinflussen dadurch nur unwesentlich den Deagglomerationsprozess. Bei sehr stark gefalteten bzw. vollständig kollabierten Partikeln konnte jedoch ein Rückgang der Dispergierbarkeit beobachtet werden, der durch ein zunehmendes Auftreten dieser stabileren Bindungsarten begründet werden kann.

4.3.3 Einfluss der mittleren Partikelgröße

Wie in Kapitel 2.2 und 2.3 gezeigt wurde, beeinflusst die Primärpartikelgröße eines Inhalationspulvers einerseits das Lungendepositionsverhalten und andererseits das Dispergierverhalten der gebildeten Pulveragglomerate. So bilden relativ große Partikel eher leicht dispergierbare Agglomerate, besitzen allerdings eine erhöhte Depositionswahrscheinlichkeit im Mund- und Rachenbereich. Demgegenüber sind kleinere Partikel prinzipiell gut lungengängig, bilden aber stabilere Agglomerate, die ebenso schon oberhalb der Bronchien deponieren können. In diesem Kapitel wird der Einfluss der Partikelgröße auf das Dispergierverhalten und das In-vitro-Depositionsverhalten genauer betrachtet. Hierzu wurden mittels Sprühtrocknung jeweils drei unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen von soliden, kugelförmigen Lactosepartikeln und gefalteten Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin-Partikeln hergestellt. Die Beeinflussung der Partikelgröße erfolgte hierbei nach den in Kapitel 3.3 beschriebenen Möglichkeiten durch die Variation des Düsengasdurchsatzes und der Feststoffkon-

zentration der Sprühlösung. Die erhaltenen Partikelgrößenverteilungen sind in Abb. 4.35 wiedergegeben.

Tab. 4.11. Sprühtrocknungsparameter* (Büchi B-191, modifiziert) zur Erzeugung unterschiedlicher Partikelgrößen bei Lactose und Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin.

Probe	Feststoffkonz. in Sprühlösung	Lösungs- durchsatz [ml/min]	Düsengas- durchsatz [NL/min]	T _{out} [°C]
Lactose (1,2 μm)	2% in H ₂ O	20 $\pm$ 2	47 $\pm$ 2	81 $\pm$ 3
Lactose (3,3 μm)	10% in H ₂ O	25 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2	83 $\pm$ 3
Lactose (6,0 μm)	10% in H ₂ O	28 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	83 $\pm$ 3
Hydroxypropyl- β -CD (1,3 μm)	1% in H ₂ O	12 $\pm$ 2	47 $\pm$ 2	94 $\pm$ 3
Hydroxypropyl- β -CD (2,1 μm)	3,5% in H ₂ O	12 $\pm$ 2	41 $\pm$ 2	91 $\pm$ 3
Hydroxypropyl- β -CD (5,7 μm)	10% in H ₂ O	12 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	95 $\pm$ 3

*) Konstante Parameter: Trockengasdurchsatz: $35 \pm 4 \text{ m}^3/\text{h}$; T_{in}: $150 \pm 2^\circ\text{C}$

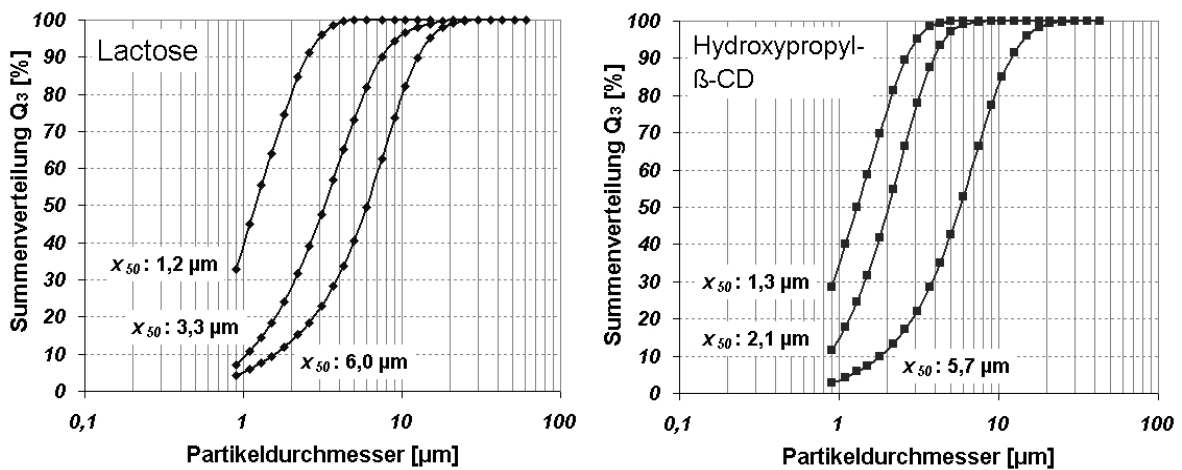


Abb. 4.35. Variation der Partikelgrößenverteilungen durch Sprühtrocknung von Lactose und Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (Sympatec-Rodos-Dispergierung, $f=100 \text{ mm}$).

Die REM-Aufnahmen der Lactose-Proben zeigen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Partikelmorphologie (Abb. 4.36). Auch die HP- β -Cyclodextrin-Partikel weisen eine vergleichbare Morphologie auf, wobei innerhalb der 5,7- μm -Probe auch aufgebrochene Partikel und deren Schalenfragmente beobachtet werden können. Wie zu erwarten nehmen mit abnehmender Partikelgröße die spezifischen Oberflächen S_m und S_V zu (Tab. 4.12). Das Verhältnis aus beiden Größen ist für die gefalteten M- β -CD-Partikel aufgrund einer größeren Oberfläche und einer geringeren Partikeldichte größer als bei den massiven kugelförmigen Lactosepartikeln. Innerhalb einer gewis-

sen Streuung kann S_m/S_V für die jeweilige Substanz als konstant angenommen werden (Lactose: $S_m/S_V = 0,49 \pm 0,05$ und Hydroxypropyl- β -CD: $S_m/S_V = 1,2 \pm 0,1$). Dies bedeutet, dass bei vergleichbarer Oberflächenrauigkeit auch eine vergleichbare Partikeldichte gegeben ist. Diese Aussage wird auch im Fall der Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin-Proben durch eine vergleichbare Pulverporosität gestützt ($\varepsilon_{\text{Stampf}} = 0,29 \pm 0,02$).

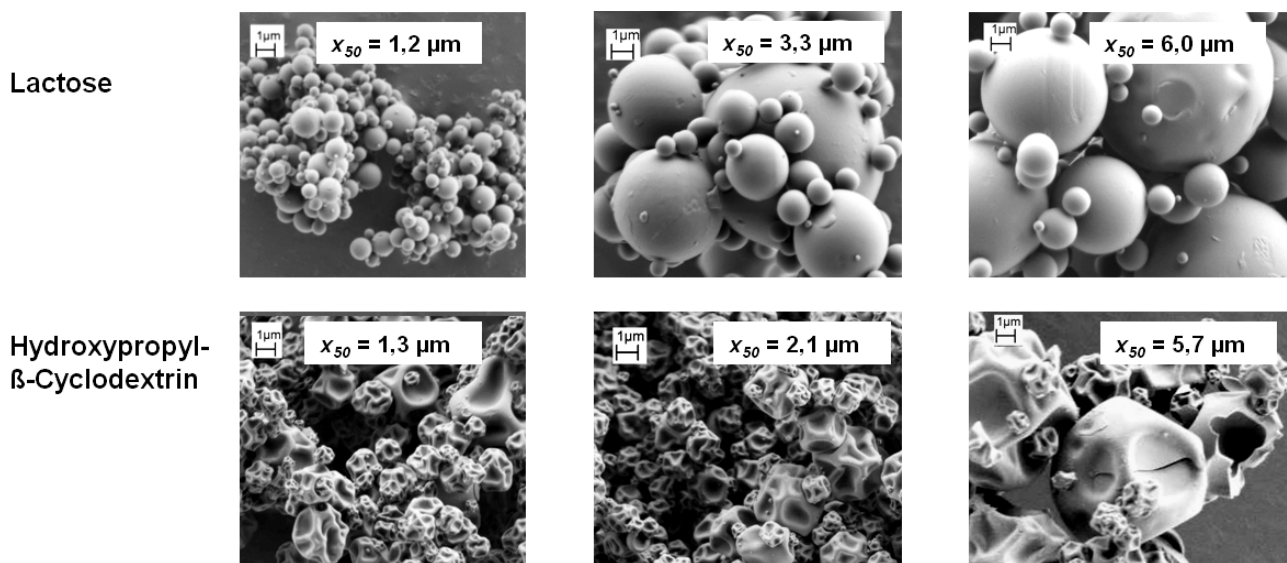


Abb. 4.36. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen unterschiedlich großer Lactose- und Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin-Partikel bei gleicher Vergrößerung.

Tab. 4.12. Pulvercharakterisierung sprühtrockneter Substanzen mit variiert Partikelgrößenverteilung (Methoden gemäß Kapitel 3.5).

Lactose	$x_{50} = 1,2 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,3 \mu\text{m}$	$x_{50} = 6,0 \mu\text{m}$
Mediandurchmesser $X_{50} [\mu\text{m}]$	$1,20 \pm 0,02$	$3,25 \pm 0,03$	$6,04 \pm 0,15$
Volumenspez. Oberfl. $S_V [\text{m}^2/\text{cm}^3]$	$5,45 \pm 0,02$	$2,60 \pm 0,03$	$1,68 \pm 0,10$
Massenspez. Oberfl. $S_m [\text{m}^2/\text{g}]$	$2,93 \pm 0,03$	$1,28 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,02$
$S_m/S_V [\text{cm}^3/\text{g}]$	0,54	0,49	0,44
Stampfdichte $\rho_{\text{Stampf}} [\text{g}/\text{cm}^3]$	$0,36 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01$
Porosität Pulverbett $\varepsilon_{\text{Stampf}} [-]$	$0,76 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,01$
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin	$X_{50} = 1,3 \mu\text{m}$	$X_{50} = 2,1 \mu\text{m}$	$x_{50} = 5,7 \mu\text{m}$
Mediandurchmesser $X_{50} [\mu\text{m}]$	$1,30 \pm 0,01$	$2,05 \pm 0,01$	$5,72 \pm 0,07$
Volumenspez. Oberfl. $S_V [\text{m}^2/\text{cm}^3]$	$5,16 \pm 0,02$	$3,63 \pm 0,01$	$1,60 \pm 0,02$
Massenspez. Oberfl. $S_m [\text{m}^2/\text{g}]$	$5,66 \pm 0,02$	$4,35 \pm 0,05$	$2,04 \pm 0,06$
$S_m/S_V [\text{cm}^3/\text{g}]$	1,10	1,20	1,28
Stampfdichte $\rho_{\text{Stampf}} [\text{g}/\text{cm}^3]$	$0,28 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,01$
Porosität Pulverbett $\varepsilon_{\text{Stampf}} [-]$	$0,80 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,01$	$0,80 \pm 0,01$

Dagegen ist bei der Lactose-Probe mit den kleinsten Partikeln (x_{50} : 1,2 μm) eine signifikant größere Pulverporosität ($\varepsilon_{\text{Stampf}} = 0,76$) im Vergleich zu den beiden anderen Lactose-Proben ($\varepsilon_{\text{Stampf}} = 0,67 \pm 0,01$) gegeben. Dieser höhere Hohlraumanteil innerhalb der verdichteten Pulverschicht lässt sich damit erklären, dass die beim Stampfen wirkenden Massenkräfte nicht ausreichen, um das Pulver entsprechend zu verdichten. Da mit zunehmendem Partikeldurchmesser die Massenkräfte mit der dritten Potenz ansteigen, lassen sich Haftkräfte zwischen größeren Partikeln durch den Stampfvorgang leichter überwinden und begünstigen dadurch eine Umordnung zu einer höheren Packungsdichte. Dass dieser Effekt bei den Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin-Proben nicht beobachtet werden kann, lässt sich durch die geringeren Haftkräfte zwischen gefalteten Partikeln erklären (Kapitel 4.3.2).

In Abb. 4.37 ist das mittels Kaskadenimpaktor ermittelte In-vitro-Depositionsverhalten (Kapitel 3.7) über der geometrischen Partikelgröße x_{50} aufgetragen. Die höchsten Werte für die „Fine Particle Fraction“ ergeben sich bei 39 l/min für die Proben der Partikelgrößen von $x_{50} \leq 3,3 \mu\text{m}$. Die Lactose-Proben besitzen hierbei FPF-Werte im Bereich von 15 – 20% und die Hydroxypropyl- β -CD-Proben im Bereich um 80%.

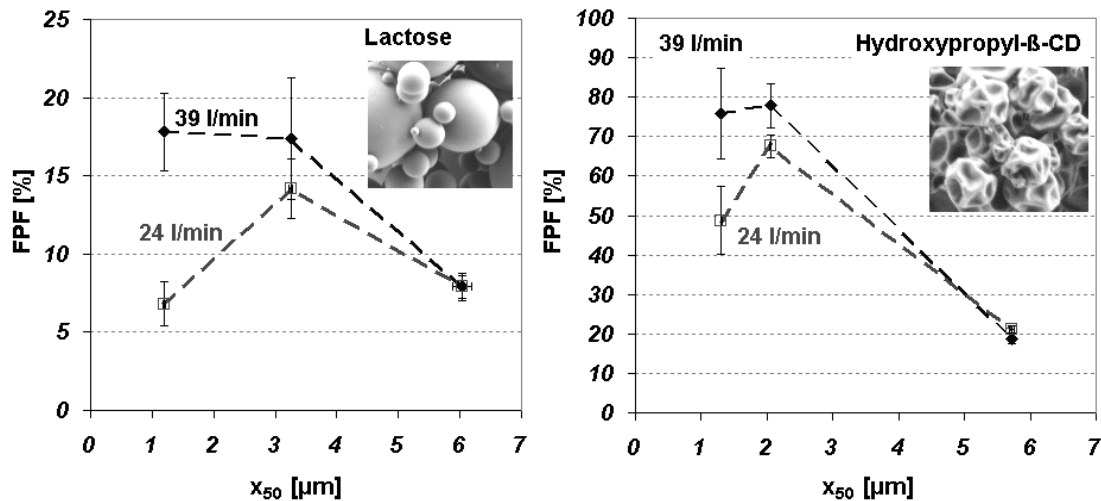


Abb. 4.37. Fine Particle Fraction bei Flussraten von 24 und 39 l/min in Abhängigkeit der mittleren geometrischen Partikelgröße für Lactose (linkes Bild) und Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (rechtes Bild).

Die größten Partikel beider Substanzen ($x_{50} \approx 6 \mu\text{m}$) weisen eine deutlich geringere „Fine Particle Fraction“ auf (FPF_{Lactose}: 8%, FPF_{HP- β -CD}: 20%). Diese Werte zeigen keine Flussratenabhängigkeit. Weiterhin besitzen die Proben des mittleren Größenbereiches ($x_{50} \approx 2 - 3 \mu\text{m}$) bei 24 l/min den höchsten FPF-Wert. Dieser fällt für die

kleinsten Partikel ($x_{50} \approx 1 \mu\text{m}$) wieder ab und liegt im Fall der Lactose sogar unterhalb des Wertes der 6- μm -Partikel. Da die Differenz der „Fine Particle Fraction“ zwischen der Bestimmung bei 24 l/min und 39 l/min mit sinkender Partikelgröße zunimmt, ergeben sich für die Flussratenabhängigkeit nach Gl. 3.18 die in Abb. 4.38 dargestellten Funktionen.

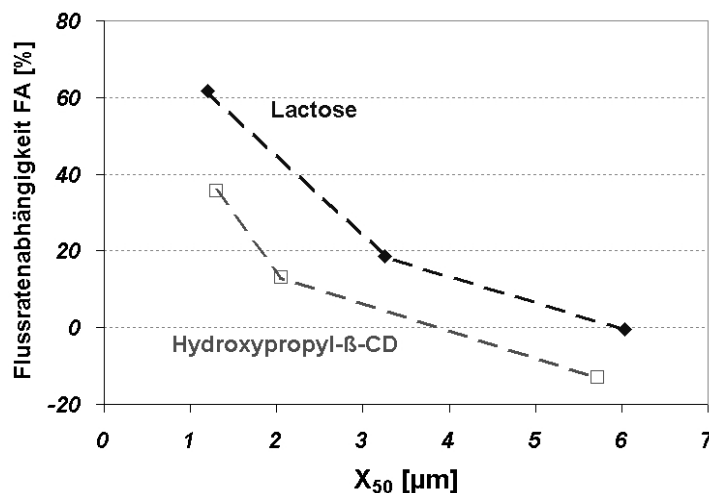


Abb. 4.38. Flussratenabhängigkeit als Funktion der mittleren geometrischen Partikelgröße. Die Flussratenabhängigkeit entspricht hierbei dem prozentualen Rückgang des FPF-Wertes, wenn die Flussrate von 39 auf 24 l/min gesenkt wird.

Der deutliche Unterschied in der „Fine Particle Fraction“ zwischen beiden Substanzen ist einerseits mit einem höheren Hohlraumvolumen und andererseits mit der Faltenstruktur der Hydroxypropyl- β -CD-Proben zu begründen. Durch ihre geringere Dichte sind diese Partikel bei gleicher geometrischer Größe aerodynamisch kleiner als die Lactosepartikel. Aufgrund der Faltenstruktur sind geringere Haftkräfte zwischen den sich berührenden Partikeln und damit eine verbesserte Dispergierbarkeit zu erwarten (Kapitel 4.3.2). Dieses günstigere Dispergierverhalten liefert auch eine Erklärung für die geringere Flussratenabhängigkeit gegenüber den kugelförmigen Lactosepartikeln (Abb. 4.38).

Die direkte Bestimmung des Dispergierverhaltens ist in Abb. 4.39 wiedergegeben. Dargestellt ist der Dispergiergrad des Inhalators für die unterschiedlichen Primärpartikelgrößen und in Abhängigkeit der Flussrate. Hierbei zeigt sich deutlich, dass die kleinsten Partikel bei der geringsten Flussrate einen signifikant geringeren Dispergiergrad gegenüber den größeren Partikeln aufweisen. Der Grund hierfür besteht darin, dass kleinere Partikel stabilere Agglomerate bilden können (Kapitel 2.3).

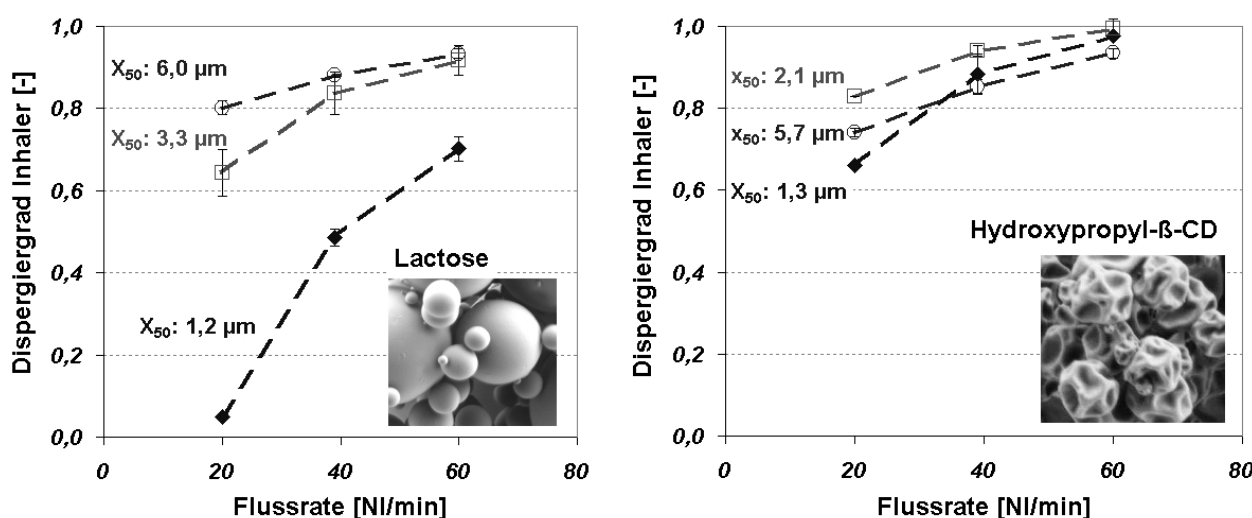


Abb. 4.39. Dispergiertgrad von Lactose (links) und Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin (rechts) durch einen Inhalator (HandiHaler® mit einer 20-mg-Inhalette). Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

Generell ist die Abhängigkeit des Dispergiertgrades von der Partikelgröße und der Flussrate bei den Hydroxypropyl-β-CD-Proben weniger stark ausgeprägt als bei den kugelförmigen Lactosepartikeln. Dies ist wiederum mit den verhältnismäßig geringeren Haftkraftkräften zwischen gefalteten Partikeln zu begründen. Allerdings ist bei diesen Proben das günstigste Dispergierverhalten bei den „mittelgroßen“ Partikeln ($x_{50} \approx 2,1 \mu\text{m}$) und nicht, wie zu erwarten, bei den größten Partikeln ($x_{50} \approx 5,7 \mu\text{m}$) zu beobachten. Als wahrscheinlichste Ursache wird hierbei ein Unterschied in der Partikelmorphologie vermutet. Zum einen sind bei größeren Partikeldurchmessern auch größere Krümmungsradien der gefalteten Oberfläche denkbar. Zum anderen werden bei dieser Probe anhand von REM-Aufnahmen verstärkt kugelförmige, aufgeplatzte Partikel und deren Bruchstücke beobachtet, die das Dispergierverhalten entsprechend beeinflussen könnten.

Darüber hinaus wurde das Dispergierverhalten dieser Proben auch in einer definierten Rohrströmung (Deagglomerator) untersucht. Die oben beschriebenen Aussagen werden im Wesentlichen durch diese deviceunabhängige Dispergiermethode bestätigt (Abb. 4.40). Auch hierbei lassen sich die Funktionen des Dispergiertgrades bei den Lactose-Proben weitestgehend voneinander getrennt darstellen, während bei den gefalteten Hydroxypropyl-β-CD-Partikeln nur eine signifikante Auftrennung bei der untersten Flussrate möglich ist.

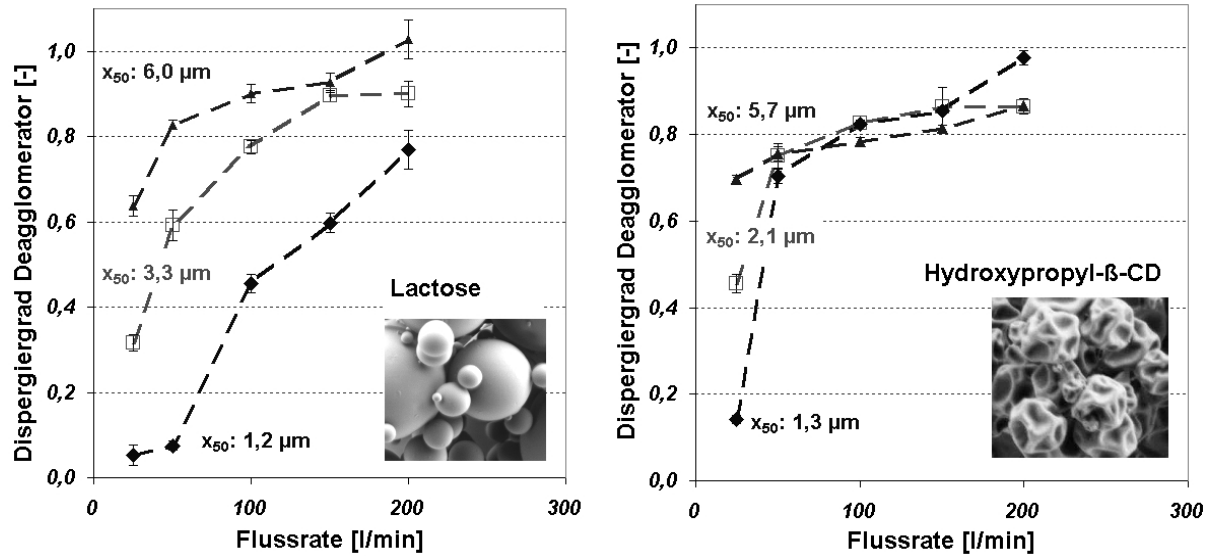


Abb. 4.40. Dispergiertgrad von Lactose (links) und Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin (rechts) durch den Deagglomerator (Kapitel 3.6.2). Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Proben.

Abschließend können die hier gemachten Beobachtungen wie folgt zusammengefasst werden: Das Depositionsverhalten inhalierbarer Feststoffpartikel hängt nicht nur von deren aerodynamischer Primärpartikelgröße, sondern auch von der Dispergierbarkeit der Pulveragglomerate ab. Da mit steigender Partikelgröße die dispergierend wirkenden Massen- und Oberflächenkräfte bei kugelförmigen Partikeln stärker ansteigen als die Partikelhaftkräfte, lassen sich größere Primärpartikel in Strömungen leichter voneinander trennen als kleinere. In Abb. 4.41 ist dieser Effekt am Beispiel unterschiedlich großer angeströmter Partikel schematisch dargestellt. Das Verhältnis aus Widerstandskraft zu Partikeltrennkraft F_w/F_{JKR} wird hierbei mit zunehmendem Partikeldurchmesser größer. Auch wenn diese beiden Kräfte vektorielle Größen darstellen, die nicht in entgegengesetzte Richtung wirken, wird ein Ablösen des angeströmten Partikels mit steigendem Kräfteverhältnis F_w/F_{JKR} immer wahrscheinlicher. Für ein Partikel mit einer gefalteten Oberfläche spielt neben der Partikelgröße auch der Krümmungsradius der Kontaktstelle eine wichtige Rolle. Für den in Abb. 4.41 betrachteten Berührungszustand wird das relativ große Kräfteverhältnis von $F_w/F_{JKR} = 2,4$ mehr durch die in Kontakt stehenden Krümmungsradien beeinflusst als durch die Partikelgröße.

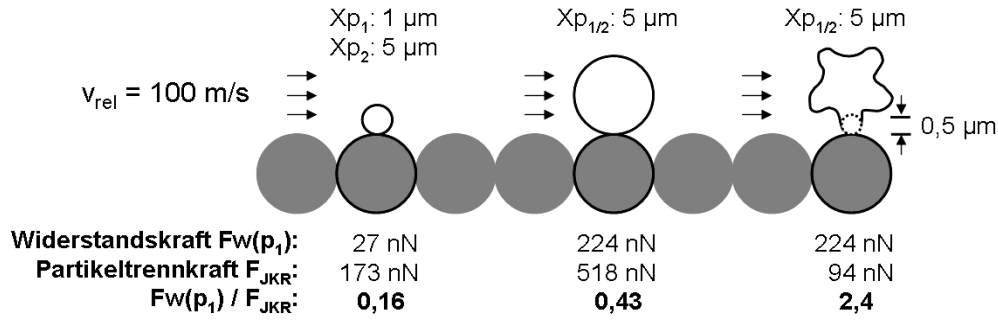


Abb. 4.41. Vergleich von strömungsbedingter Widerstandskraft F_w (Gl. 2.11) und der Haftkraft F_{JKR} (Gl. 2.29 mit $\gamma = 44 \text{ mJ/m}^2$ für amorphe Lactose) für unterschiedliche Partikelmodelle.

Weiterhin besitzen Agglomerate, die aus kleineren Primärpartikeln aufgebaut sind, insgesamt mehr Partikelkontakte als Agglomerate der gleichen Größe, die aus größeren Primärpartikeln bestehen (Abb. 4.42). In der Summe benötigt man für eine Trennung aller Kontakte auch eine höhere Dispergierspannung.

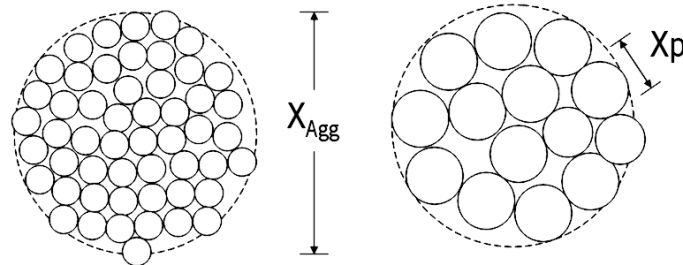


Abb. 4.42. Schematischer Vergleich zweier gleichgroßer Agglomerate des Durchmessers x_{Agg} , die aus Primärpartikeln unterschiedlicher Größe (x_p) aufgebaut sind.

Für die praktische Entwicklung von Inhalationspulvern bedeutet dies, dass es einen Partikelgrößenbereich gibt, in welchem eine hinreichend hohe Wirkstoffdeposition bei möglichst geringer Flussratenabhängigkeit gegeben ist. Dieser Größenbereich hängt allerdings von unterschiedlichen Faktoren ab. So spielt neben den Haftkräften zwischen den Partikeln auch das Dispergiervermögen durch den Inhalator bzw. durch seinen Anwender eine wichtige Rolle.

4.3.4 Dispergierverhalten monodisperser SiO₂-Partikel

In Anlehnung an die vorausgegangenen Untersuchungen mit sprühgetrockneten Partikeln (Kapitel 4.3.3) wird in diesem Abschnitt das Dispergierverhalten von monodispersen SiO₂-Kugeln (Tab. 4.13) betrachtet. Einflüsse wie die Breite bzw. das Vorhandensein einer Partikelgrößenverteilung oder eine gewisse Variationen in der Partikelmorphologie können dadurch praktisch vernachlässigt werden.

Tab. 4.13. Pulver- und Partikeleigenschaften monodisperser SiO₂ - Partikel.

SiO ₂ – Kugeln	0,97 µm (SSN03)	2,47 µm (SS04N)	5,08 µm (SS06N)
Mediandurchmesser X_{50} [µm]	0,91 ± 0,01	2,49 ± 0,05	4,87 ± 0,01
Wahre Dichte ρ_{wahr} [g/cm ³]	2,0 (Herstellerangaben)		
Stampfdichte ρ_{Stampf} [g/cm ³]	0,85 ¹⁾	0,85	0,85 ¹⁾
Porosität Pulverbett $\varepsilon_{\text{Stampf}}$ [-]	0,57 ¹⁾	0,57	0,57 ¹⁾

¹⁾ Wurde stellvertretend für alle monodispersen Glaskugeln bei SS04N ermittelt.

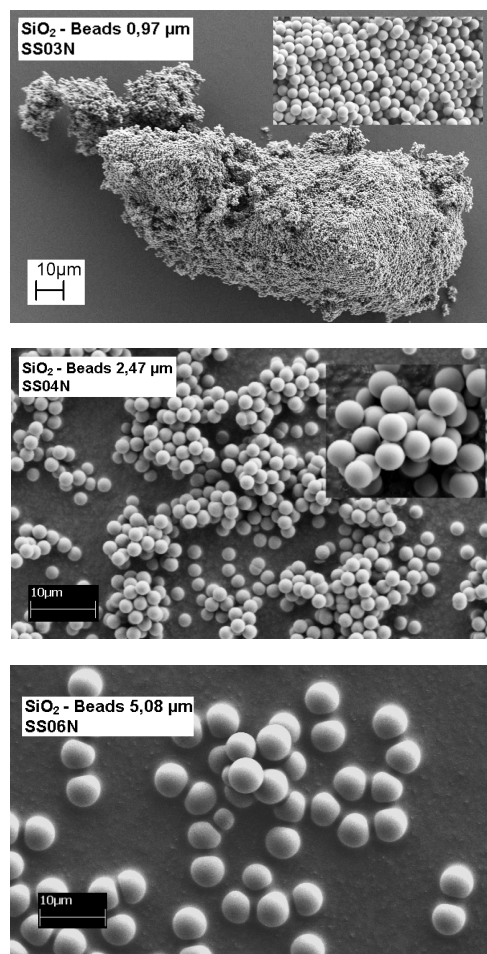


Abb. 4.43. Monodisperse Glaskügelchen unterschiedlicher Primärpartikelgröße (0,97 µm, 2,47 µm und 5,08 µm).

Dass die Agglomeratstabilität durch die Primärpartikelgröße beeinflusst wird, zeigen bereits die Aufnahmen der Rasterelektronenmikroskopie (Abb. 4.43). Während die größten Glaskugeln ($5,08\ \mu\text{m}$) auch als separate Partikel auf dem Objektträger zu sehen sind, existieren im Fall der kleinsten Kugeln ($0,97\ \mu\text{m}$) ausschließlich Agglomerate. Darüber hinaus können bei diesen Agglomeraten vereinzelt Bereiche mit einer auffallend hohen Ordnungsstruktur beobachtet werden (Abb. 4.43 oben, kleines Bild). Diese Strukturen entstehen aufgrund der einheitlichen Partikelgröße durch die Zusammenlagerung zu dichten Kugelpackungen.

In Abb. 4.44 ist der Dispergiergrad der Glaskügelchen durch den HandiHaler® und den Deagglomerator dargestellt. Beide Systeme zeigen prinzipiell die gleiche Abstufung der Dispergierfunktionen für die unterschiedlichen Partikelgrößen. So ist bei der $5\text{-}\mu\text{m}$ -Probe bei jeder betrachteten Flussrate eine vollständige Dispergierung erkennbar. Hierbei treten, vergleichbar zu der Beobachtung unter dem Rasterelektronenmikroskop, praktisch keine Agglomerate auf. Mit abnehmender Partikelgröße können, analog zu den Ergebnissen aus Kapitel 4.3.3, vermehrt Agglomerate festgestellt werden.

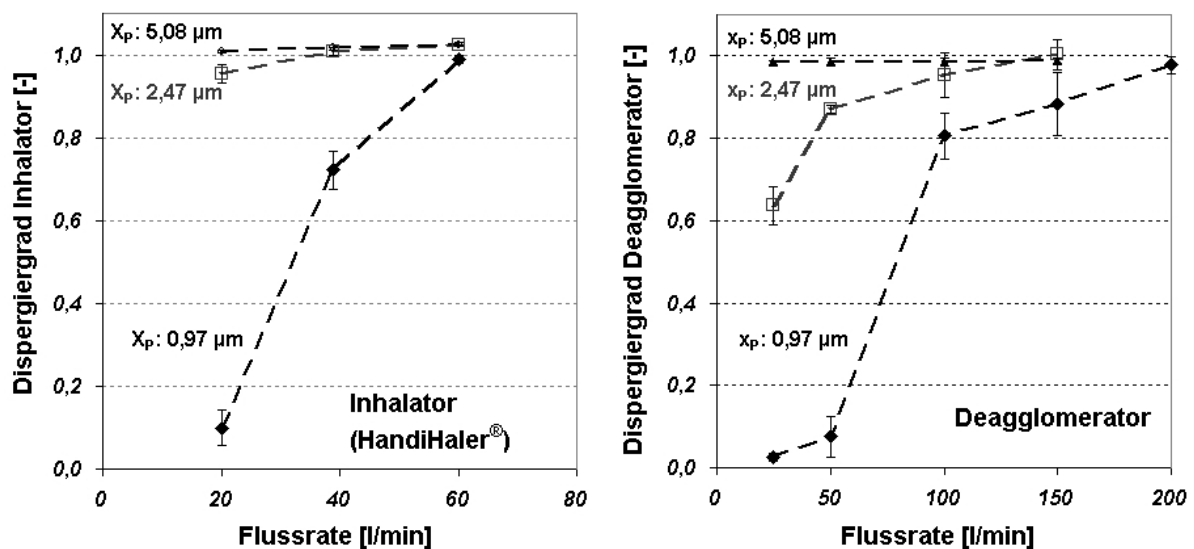


Abb. 4.44. Dispergierverhalten monodisperser SiO_2 Partikel durch einen Inhalator (linkes Bild) und in einer definierten Stromröhre (rechtes Bild).

In Abb. 4.45 ist ein Vergleich des Dispergierverhaltens der monodispersen Silicakugeln mit dem der kugelförmigen Lactosepartikel aus Kapitel 4.3.3 dargestellt. Hierbei ist der Dispergiergrad über der Partikelgröße für die zwei kleinsten Flussraten der

Dispergiersysteme (Inhalator: 20 und 39 l/min, Deagglomerator: 25 und 50 l/min) aufgetragen. Daran lässt sich eine deutlich bessere Dispergierbarkeit der SiO_2 -Partikel gegenüber den Lactose-Proben erkennen. Hierfür kommen mehrere Ursachen in Betracht. Beispielsweise können aufgrund der geringeren Materialhärte der amorphen Lactose höhere Haftkräfte durch plastische Verformungen in der Kontaktzone auftreten (Kapitel 2.3.1). Stärkere Haftkräfte werden auch aufgrund der höheren Oberflächenenergie von amorpher Lactose gegenüber SiO_2 (γ_{Lactose} : 30-57 mJ/m² [62], γ_{SiO_2} : $14 \pm 2,1$ mJ/m² [60]) nach dem JKR- bzw. dem DMT-Modell erwartet (Gl. 2.29, Gl. 2.30). Weiterhin begünstigt die höhere Dichte der Silica-Partikel (SiO_2 : 2,0 g/cm³, Lactose: 1,5 g/cm³) den Einfluss der Massenkräfte und damit den Dispergiervorgang.

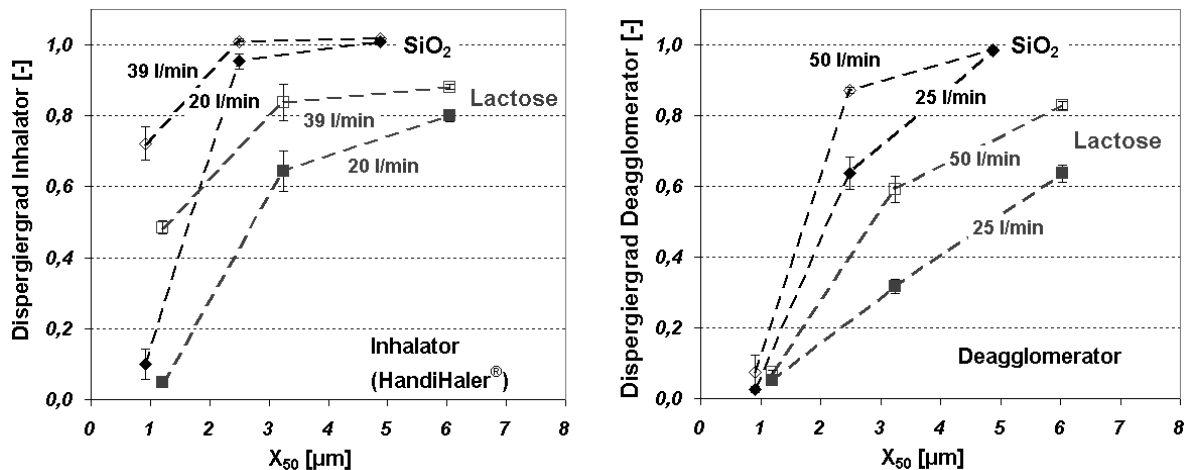


Abb. 4.45. Dispergiertgrad in Abhängigkeit der Partikelgröße x_{50} für SiO_2 -Kügelchen und sprühgetrocknete Lactose durch einen Inhalator bei 20 und 39 l/min (linkes Bild) und durch den Deagglomerator bei 25 und 50 l/min (rechtes Bild).

4.4 Modellbetrachtungen zur Stabilität von Pulveragglomeraten

4.4.1 Agglomeratbeanspruchung im Deagglomerator

In den vorangegangenen Kapiteln erfolgte die experimentelle Bestimmung des Dispergierverhaltens einerseits durch einen Pulverinhalator (HandiHaler®) und andererseits durch eine definierte Rohrströmung (Deagglomerator). Generell bietet sich im Fall eines Inhalationspulvers die Untersuchung mit dem entsprechenden Inhalator an, da hierbei praxisnahe Bedingungen gegeben sind. Für die Betrachtung der unter-

schiedlichen Deagglomerationsmechanismen und deren Wirkung auf den Zerfall von Pulveragglomeraten ist eine definierte Rohrströmung allerdings besser geeignet. Der hierfür entwickelte Deagglomerator stellt eine deviceunabhängige Methode dar, welche eine genauere Beurteilung relevanter Dispergierbereiche ermöglicht als dies innerhalb des HandiHalers® mit seiner vibrierenden Kapsel der Fall ist. In diesem Kapitel werden mit Hilfe der numerischen Strömungssimulation die Strömungsprofile im Deagglomerator charakterisiert und Bereiche höherer Agglomeratbeanspruchung identifiziert. Hierbei steht nicht die Simulation von Dispergierprozessen im Vordergrund, sondern die Ermittlung von Strömungsprofilen, die eine Abschätzung der Agglomeratbeanspruchung nach den in Kapitel 2.3.3 beschriebenen Modellen ermöglicht.

Die Charakterisierung der Strömungsprofile erfolgt bei den unterschiedlichen Flussraten mit Hilfe der Strömungssimulationssoftware COSMOS-FloWorks® (PE SP3.0, 2007). Hierzu wird dem inneren Fluidvolumen ein Rechengitter mit etwa 135.000 Zellen zugrunde gelegt (Abb. 4.46).

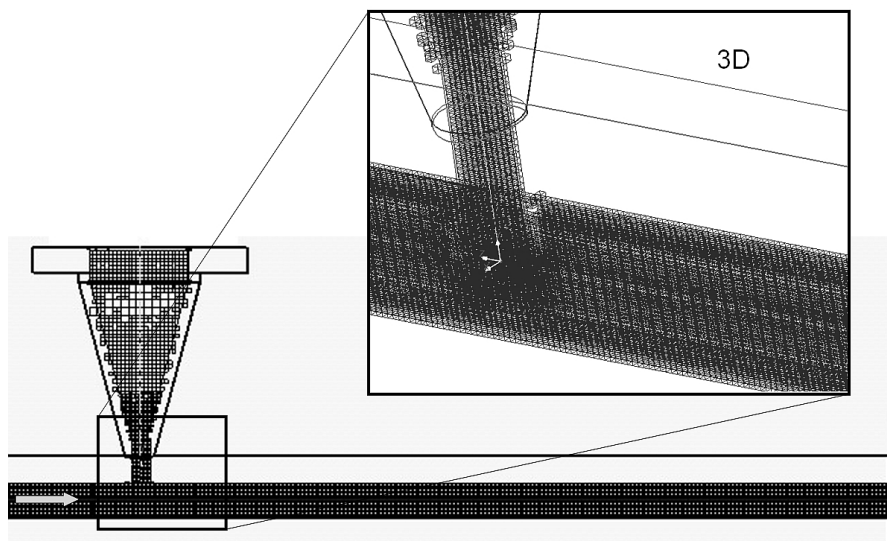


Abb. 4.46. Rechengitter zur numerischen Ermittlung von Strömungsprofilen im Deagglomerator (Fluidvolumen: 5,29 cm³; Fluidzellen: n = 135228).

Als Randbedingung wird neben den Umgebungsbedingungen, wie Raumtemperatur und Umgebungsdruck, der Eingangsmassenstrom zwischen 25 und 200 NL Luft pro Minute variiert. Weiterhin werden der Einfluss der Schwerkraft sowie die praktisch ermittelte Wandrauhigkeit von $R_z = 0,04 \mu\text{m}$ berücksichtigt (Kapitel 3.6.2).

Neben der numerischen Ermittlung der Fluidgeschwindigkeitskomponenten v_x , v_y und v_z ist auch die Berechnung der Ortskoordinaten x , y und z eines strömungsgetragenen Partikels nach der Particle-Tracing-Methode möglich [146]. Dadurch lassen sich neben der Darstellung von Partikelflugbahnen auch Daten bezüglich der ortsabhängigen Partikelgeschwindigkeit ermitteln (Abb. 4.47). Für den Massenstrom der zugeführten Partikel wird ein Wert von 10 mg/s gewählt. Die Partikeldichte wird mit 1 g/cm³ konstant gehalten.

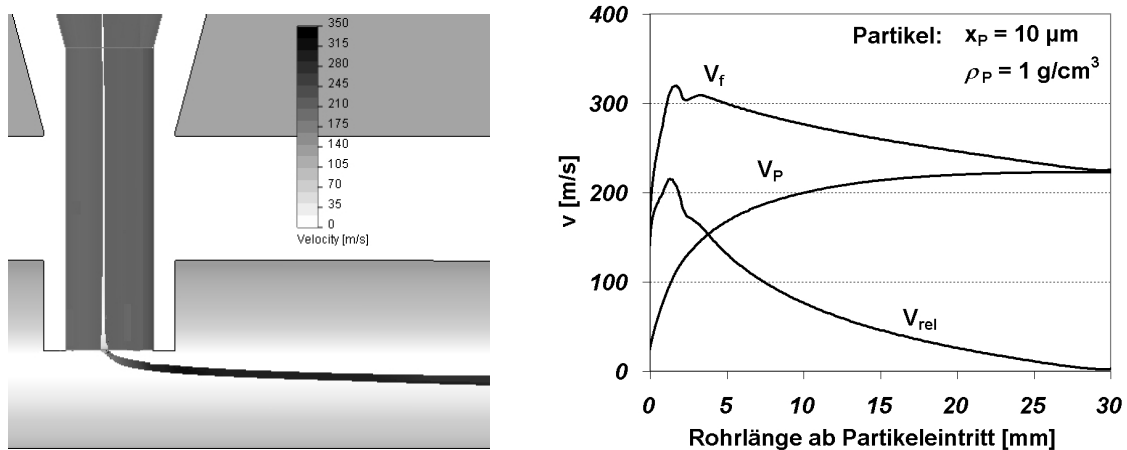


Abb. 4.47. Beispiel einer simulierten Partikelflugbahn (Flussrate: 150 NL/min) und der daraus erhaltenen Funktionen für die Partikelgeschwindigkeit (v_p), die umgebende Fluidgeschwindigkeit (v_f) und die Relativgeschwindigkeit zwischen Fluid und Partikel (v_{rel}).

In Kapitel 2.3.3 wurde eine Abschätzung der Agglomeratbeanspruchung durch die folgenden vier Mechanismen in einer einfachen Rohrströmung durchgeführt:

- A) Vergleichsspannung während der Beschleunigung (σ_v)
- B) Rotationsspannung in einer Scherströmung (σ_R)
- C) Turbulente Schubspannung (τ_t)
- D) Turbulente Stossspannung (τ_s)

Unter der vereinfachten Annahme, dass beim Eintritt eines Partikels in eine Gasströmung eine maximale Relativgeschwindigkeit in Höhe der Gasgeschwindigkeit auftritt, ergibt sich danach die höchste Agglomeratbeanspruchung durch die Vergleichsspannung σ_v . Dem gegenüber sind geringere Beanspruchungen aufgrund von Turbu-

lenzbildung und Teilchenrotation erkennbar (Abb. 2.19). Die turbulente Stoßspannung kann wegen des deutlich geringeren Einflusses gegenüber der turbulenten Schubspannung vernachlässigt werden.

Diese vereinfachte Betrachtung kann aufgrund der abweichenden Geometrie des Deagglomerators von einer linearen Stromröhre nicht übertragen werden. Beispielsweise gelangen hierbei die Pulveragglomerate über einen Trichter in das Zentrum der Rohrströmung. Dadurch entstehen zusätzliche Turbulenz- und Scherbereiche, die im Folgenden für die relevanten Beanspruchungsmechanismen A bis C genauer betrachtet werden:

A) Vergleichsspannung während der Beschleunigung

Die Vergleichsspannung σ_v entspricht der Widerstandskraft eines umströmten Körpers bezogen auf seine Oberfläche und verhält sich bei hohen Reynoldszahlen proportional zur Relativgeschwindigkeit v_{rel} im Quadrat (Gl. 2.35). Anhand der Particle-Tracing-Methode wird der Verlauf der Relativgeschwindigkeit ab dem Partikeleintritt in Form von sog. „particle studies“ numerisch ermittelt (Abb. 4.48). Dabei zeigt sich, dass die höchsten Relativgeschwindigkeiten etwa 1 bis 2 mm nach dem Partikeleintritt in die Rohrströmung auftreten. Größere Partikel werden aufgrund der höheren Massenträgheit langsamer beschleunigt (Kapitel 2.2.1) und sind daher höheren Relativgeschwindigkeiten ausgesetzt.

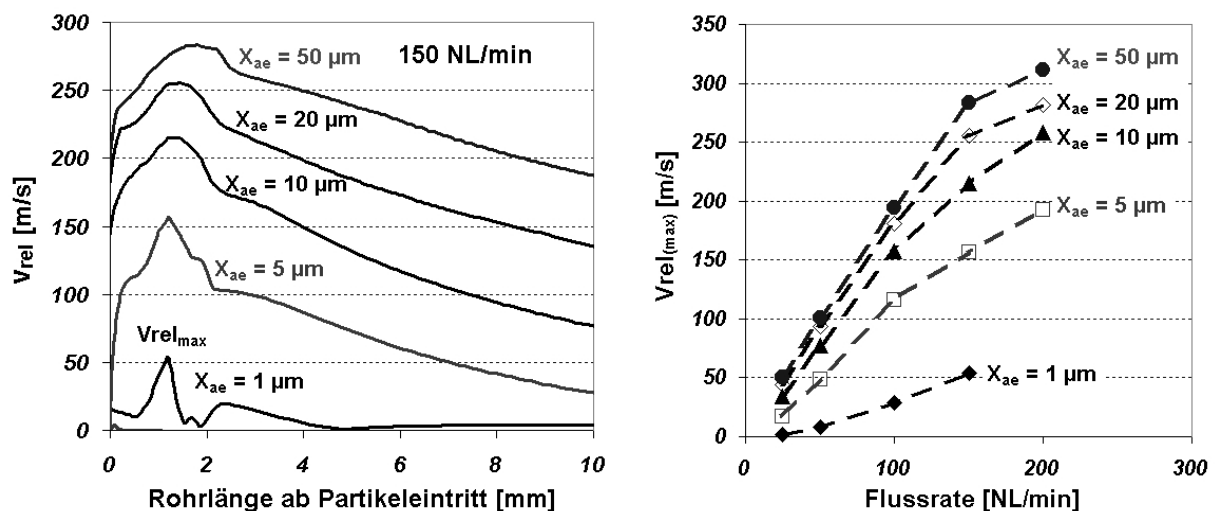


Abb. 4.48. Relativgeschwindigkeit von Partikeln mit aerodynamischen Durchmessern zwischen 1 und 50 μm nach Eintritt in die Deagglomeratorströmung bei 150 NL/min (linkes Bild). In der rechten Abbildung sind die maximalen Relativgeschwindigkeiten $v_{rel(max)}$ für alle ermittelten Flussraten aufgetragen.

In Abb. 4.49 ist die Vergleichsspannung nach Gl. 2.35 für Flussraten zwischen 25 und 200 NL/min und aerodynamischen Partikeldurchmessern zwischen 1 und 50 μm dargestellt. Für die Berechnung wird die maximale Relativgeschwindigkeit gemäß Abb. 4.48 verwendet. Die in der Deagglomerationszone herrschende Fluidichte ρ_f liegt gemäß den Daten der Strömungssimulation zwischen 1,2 kg/m³ (bei 25 NL/min) und 1,54 kg/m³ (bei 200 NL/min). Der Widerstandsbeiwert (c_w) wird anhand von Gl. 2.12 und Gl. 2.13 berechnet. Da mit steigender Partikelgröße der c_w -Wert stärker sinkt als v_{rel}^2 wächst, ergeben sich für die größeren Partikeldurchmesser trotz höherer Relativgeschwindigkeit die kleineren Vergleichsspannungen. Für die Partikeldurchmesser 1, 5 und 10 μm kompensieren sich die beiden Einflüsse, so dass keine signifikanten Unterschiede in der Vergleichsspannung erkennbar sind. Weiterhin kann die Abhängigkeit der Vergleichsspannung von der Flussrate in dem betrachteten Bereich als linear angenommen werden.

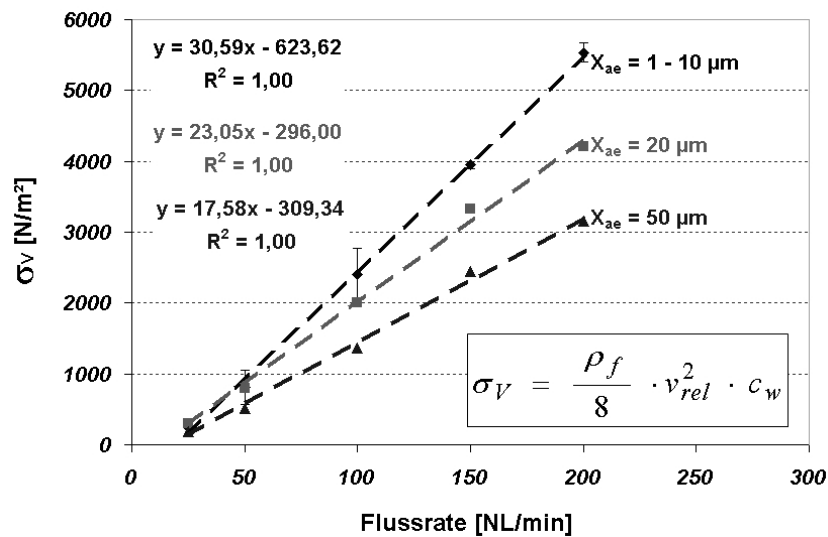


Abb. 4.49. Maximale Vergleichsspannung σ_V im Deagglomerator nach Gl. 2.35. Da die Partikelgrößen 1, 5 und 10 μm ($\rho_p = 1 \text{ g/cm}^3$) keine signifikanten Unterschiede aufweisen, werden die berechneten Werte zu einer Funktion zusammengefasst und der Mittelwert mit Standardabweichung (Fehlerbalken) angegeben.

B) Rotationsspannung in einer Scherströmung

Das größte Geschwindigkeitsgefälle passieren die zugeführten Partikel beim Übergang aus der Trichtermündung in die horizontale Rohrströmung. Die dadurch erzeugte Partikelrotation verursacht die sog. Rotationsspannung σ_R (Gl. 2.36). Hierbei ist der Teilchendurchmesser und das Geschwindigkeitsgefälle in der zweiten Potenz

proportional zu σ_R . Im linken Bild von Abb. 4.50 ist das Geschwindigkeitsgefälle im Bereich der Trichtermündung bei einer Flussrate von 150 NL/min dargestellt (Ausschnitt aus Abb. 3.28). Die y-Achse entspricht hierbei dem Durchmesser der Deagglomeratorströmung von 4,3 mm. In der mittleren Abbildung ist die Fluidgeschwindigkeit in Strömungsrichtung (x) wiedergegeben, die entlang der aus dem Trichter heraustretenden Achse vorherrscht. Das Geschwindigkeitsgefälle $dv_{(x)}/dy$ ergibt sich aus der Steigung dieser Funktionen und ist im rechten Diagramm wiedergegeben.

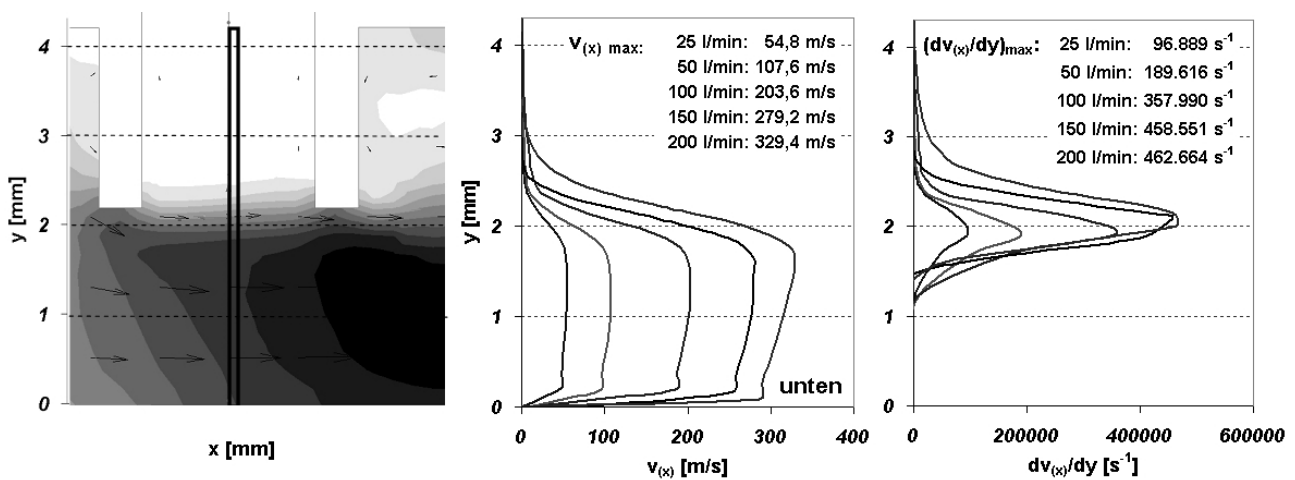


Abb. 4.50. Geschwindigkeitsprofil (Mitte) und Schergefälle (rechts) in Strömungsrichtung x über den gesamten Rohrquerschnitt im Mündungsbereich des Einlasstrichters (links).

Eine Steigerung des Schergefälles bei einer Erhöhung der Flussrate von 150 auf 200 NL/min ist hierbei nicht mehr zu erkennen. Die maximalen Schergefälle treten etwa 0,1 – 0,2 mm unterhalb der Trichteröffnung auf und werden für alle eintretenden Agglomerate als erreichbar angenommen. Der Zusammenhang zwischen dem maximalen Schergefälle und der Flussrate ist in Abb. 4.51 dargestellt.

Für eine Abschätzung der Rotationsspannung wird der mittels FloWorks® ermittelte Maximalwert des Geschwindigkeitsgefälles $(dv_{(x)}/dy)_{max}$ aus Abb. 4.50 verwendet. Mit einer Partikeldichte von 1 g/cm³ ergeben sich die in Abb. 4.52 dargestellten Abhängigkeiten. Größere Agglomerate werden hierbei aufgrund des relativ großen Einflusses der Partikelgröße stärker beansprucht.

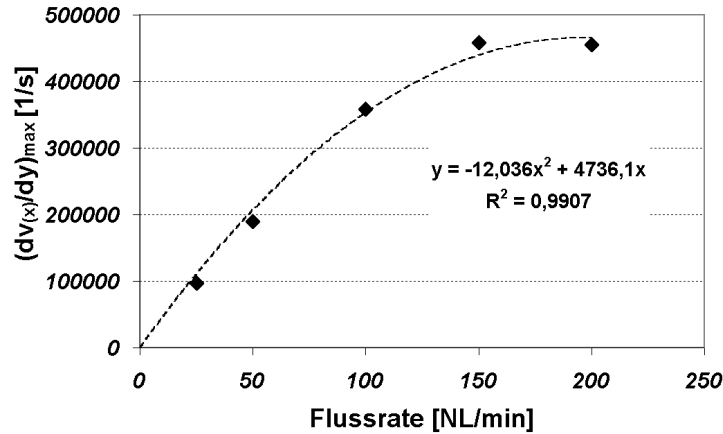


Abb. 4.51. Maximalwert des Geschwindigkeitsgefälles $(dv_{(x)}/dy)_{\max}$ in Abhängigkeit der Flussrate des Deagglomerators. Für praktische Zwecke kann die Abschätzung des Schergefälles anhand der angegebenen polynomischen Näherungsfunktion erfolgen.

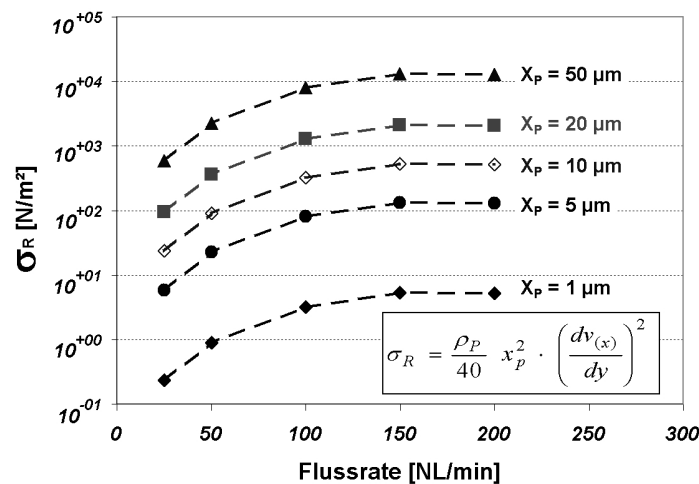


Abb. 4.52. Maximale Rotationsspannung σ_R im Deagglomerator nach Gl. 2.36 für unterschiedliche Partikeldurchmesser ($\rho_P = 1 \text{ g/cm}^3$).

C) Turbulente Schubspannung

In turbulenten Strömungen entstehen zunächst größere Wirbel, die kaskadenähnlich in kleinere Wirbel zerfallen und schließlich in Wärme umgewandelt (dissipiert) werden. Die Dissipationsrate ε entspricht hierbei der kinetischen Leistung der Wirbel, die je Fluideinheit in Wärme umgewandelt wird (Kapitel 2.3.3). Sie stellt somit ein Maß für die Agglomeratbeanspruchung dar und lässt sich mittels COSMOS FloWorks[®] numerisch ermitteln. In Abb. 4.53 ist ein Beispiel für die Verteilung der Dissipationsrate in der Querschnittsebene des Deagglomerators bei 150 NL/min wiedergegeben. Darüber hinaus ist die Dissipationsrate entlang der mit 1 bis 3 gekennzeichneten Li-

nien in den darunter abgebildeten Diagrammen dargestellt. Hierbei entspricht Fall 1 der Dissipationsrate die innerhalb einer herkömmlichen Rohrströmung auftritt. Unter der Annahme bestimmter Vereinfachungen kann die mittlere Dissipationsrate nach Gl. 2.41 abgeschätzt werden (Kapitel 2.3.3). Für den Rohrdurchmesser des Deagglomerators von 4,3 mm und einer mittleren Strömungsgeschwindigkeit von 120 m/s (bei 150 NL/min) ergibt sich ein Wert von $\bar{\varepsilon} \approx 4,6 \cdot 10^6$ W/kg, der im Wesentlichen mit den Daten der Strömungssimulation übereinstimmt.

Bedingt durch die Partikelzuführung über den Einlasstrichter entstehen zusätzliche Turbulenzen, die direkt unterhalb der Trichtermündung einen Bereich erhöhter Energiedissipation verursachen. Zugeführte Agglomerate müssen in jedem Fall diese Zone durchqueren. Um eine mittlere Dissipationsrate beim Partikeleintritt in die Deagglomeratorströmung abzuschätzen, wird hierzu die ε -Verteilung entlang der Linie 2 in Abb. 4.53 betrachtet. Vergleichbar zu der Verteilung des Schergefalles sind auch hierbei die Maximalwerte für die Agglomeratbeanspruchung direkt unterhalb der Trichtermündung gegeben. Zwar treten im weiteren Strömungsverlauf Bereiche vergleichbarer Energiedissipation auf (Fall 3 in Abb. 4.53), die aber einerseits nicht zwangsläufig von einem Partikel passiert werden und andererseits der eigentlichen Deagglomerationszone nachgeschaltet sind.

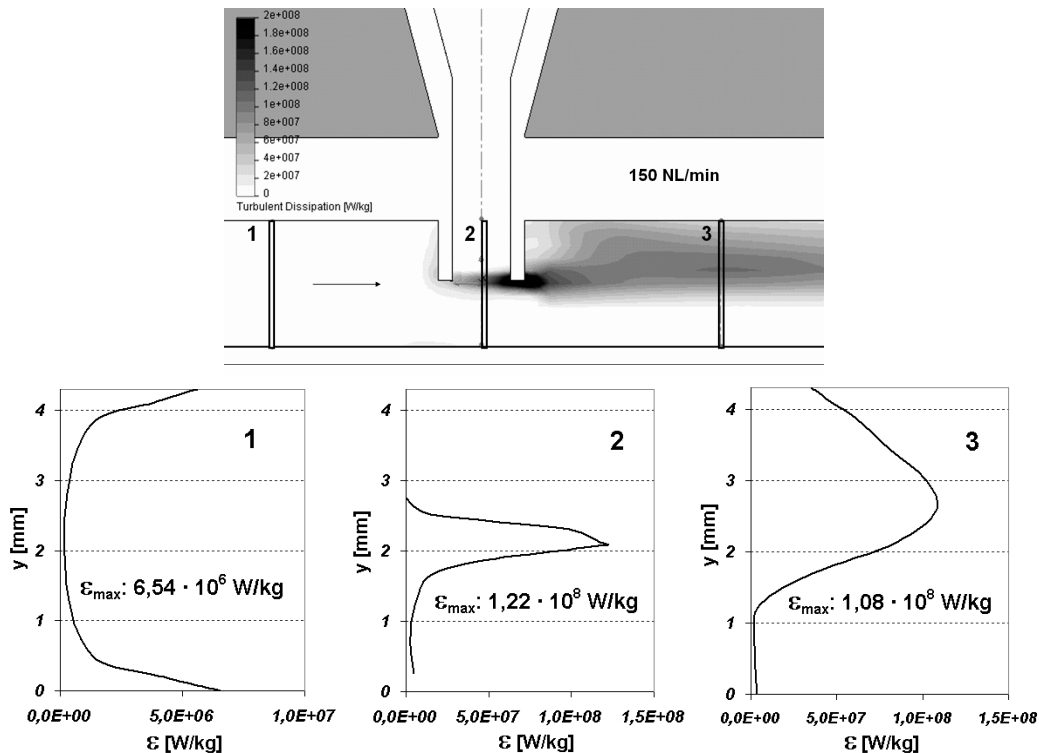


Abb. 4.53. Verteilung der Dissipationsrate ε über die mit 1 bis 3 gekennzeichneten Bereiche des Rohrquerschnittes bei einer Flussrate von 150 NL/min.

Da die turbulente Beanspruchung von Agglomeraten hauptsächlich durch Wirbel der gleichen Größenordnung erfolgt, wird die Berechnung der turbulenten Schubspannung innerhalb des Längenmaßstabes der Mikroturbulenz l_D (Kolmogorov-Maßstab) in unterschiedliche Gültigkeitsbereiche eingeteilt (Tab. 2.1). Für die Berechnungen nach Gl. 2.45 bis Gl. 2.47 wird der Maximalwert der Dissipationsrate $\varepsilon_{\max}$ entlang von Linie 2 und die in der Deagglomerationszone herrschende Fluidichte ρ_f mittels COSMOS FloWorks® ermittelt. Die kinematische Viskosität ν_{kin} ergibt sich aus dem Quotient der dynamischen Viskosität (für Luft im Bereich von 1 bis 5 bar: $\eta = 18,5 \mu\text{Pa}\cdot\text{s}$) und der Fluidichte ρ_f . Weiterhin wird der Kolmogorov-Maßstab l_D nach Gl. 2.44 berechnet (Tab. 4.14). Die erhaltenen Werte für die turbulente Schubspannung sind in Abhängigkeit des Partikeldurchmessers x und der Flussrate des Deagglomerators in Abb. 4.54 wiedergegeben.

Tab. 4.14. Physikalische Größen zur Abschätzung der turbulenten Schubspannung τ_t im Deagglomerator.

Flussrate [NL/min]	$\varepsilon_{(\max)}$ [kW/kg]	ρ_f [kg/m ³]	ν_{kin} [m ² /s]	l_D [μm]
25	1162	1,21	1,53E-05	7,4
50	7871	1,22	1,52E-05	4,6
100	49198	1,23	1,50E-05	2,9
150	121745	1,26	1,47E-05	2,3
200	125175	1,54	1,20E-05	1,9

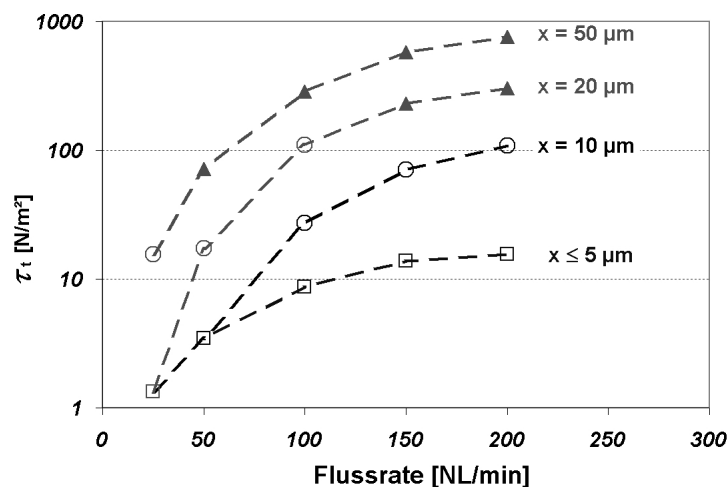


Abb. 4.54. Turbulente Schubspannung τ_t entsprechend den Rechenmodellen für den jeweiligen Gültigkeitsbereich des Kolmogorov-Maßstabes aus Tab. 2.1 ($\square$: Gl. 2.45; $\circ$: Gl. 2.46; $\blacktriangle$: Gl. 2.47).

Ein Vergleich der drei Beanspruchungsmechanismen ist für die beiden Agglomeratgrößen 5 und 50 μm in Abb. 4.55 dargestellt. Danach haben die Vergleichsspannung σ_V und die Rotationsspannung σ_R den größten Einfluss, wobei σ_V bei kleineren und σ_R bei größeren Agglomeraten relevant ist. Trägt man die Agglomeratbeanspruchung für unterschiedliche Flussraten über der Agglomeratgröße auf, ist zu erkennen, dass oberhalb von etwa 30 μm die Rotationsspannung gegenüber der Vergleichsspannung an Bedeutung gewinnt (Abb. 4.56).

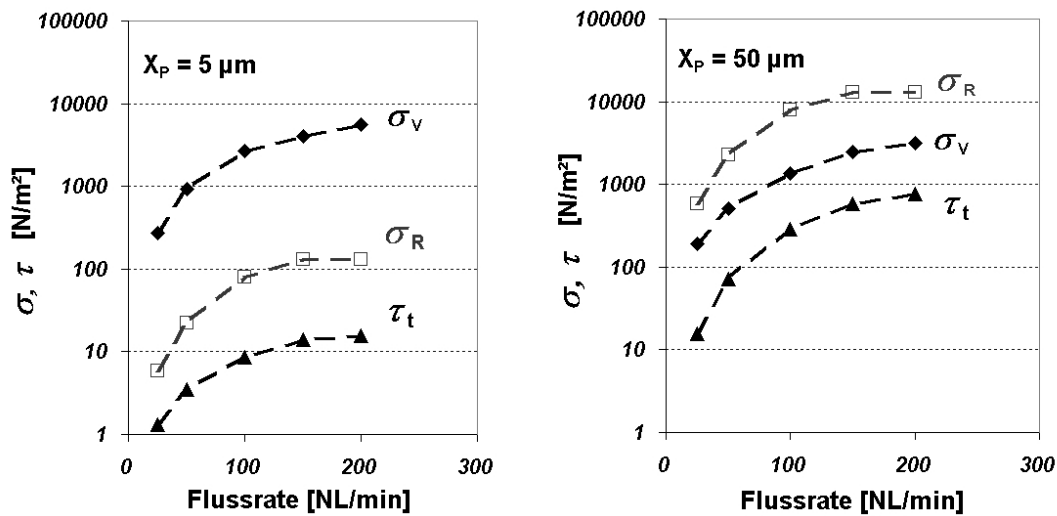


Abb. 4.55. Beanspruchungsmechanismen im Deagglomerator in Abhängigkeit der Flussrate für die Partikeldurchmesser 5 μm (links) und 50 μm (rechts).

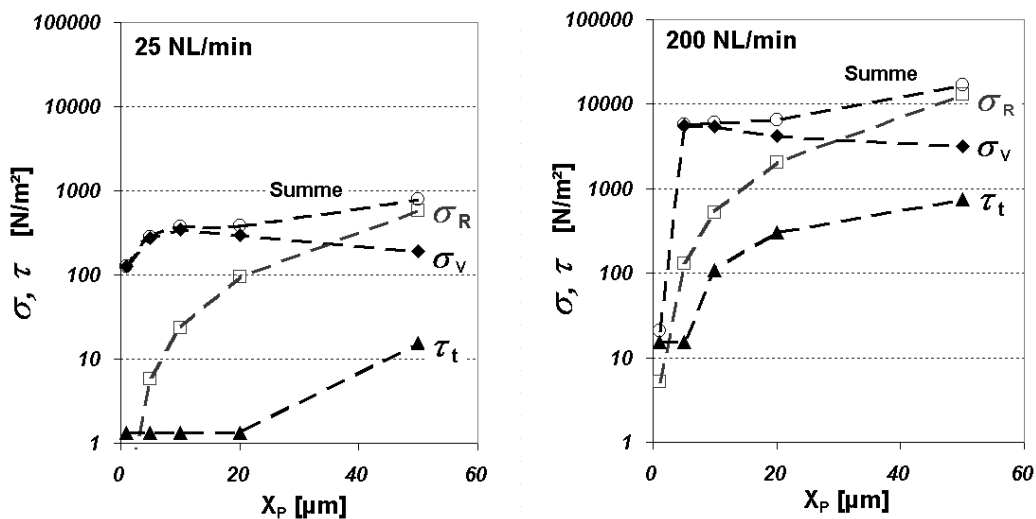


Abb. 4.56. Beanspruchungsmechanismen im Deagglomerator in Abhängigkeit des Partikeldurchmessers für die Flussraten 25 NL/min (links) und 200 NL/min (rechts).

Anhand der Simulationsdaten kann gezeigt werden, dass sich direkt unterhalb der Trichtermündung des Deagglomerators ein kleiner Bereich mit höchster Agglomeratbeanspruchung befindet. Darin wird ein Agglomerat mehr oder weniger gleichzeitig in Rotation versetzt, schlagartig beschleunigt und turbulenten Wirbeln ausgesetzt. Inwieweit hierbei ein Zerfall schrittweise oder schlagartig stattfindet, lässt sich hier, aufgrund der Komplexität dieser Überlagerungen ebenso wenig beantworten wie die Frage, in welchem Umfang sich diese Beanspruchungsmechanismen addieren oder synergistische Effekte hervorrufen. Eine völlig getrennte Betrachtung der einzelnen Spannungen erscheint allerdings wenig realistisch. In Abb. 4.56 ist daher zusätzlich die Summe der betrachteten Spannungen eingetragen. Die turbulente Schubspannung τ_t liefert hierbei einen vernachlässigbar kleinen Beitrag. Für die weiteren Betrachtungen der Agglomeratbeanspruchung innerhalb des Deagglomerators wird daher die Summe aus Vergleichs- und Rotationsspannung verwendet.

Die Vergleichsspannung ergibt sich hierbei in Abhängigkeit der aerodynamischen Agglomeratdurchmesser gemäß Abb. 4.49 nach Gl. 4.7 bis Gl. 4.9. Zwischengrößen müssen hierbei durch Interpolation ermittelt werden.

$$\sigma_{V(x_{ae}:1-10\mu m)} = 30,6 \cdot \text{Flussrate} [NL / \text{min}] - 623,6 \quad \text{Gl. 4.7}$$

$$\sigma_{V(x_{ae}:20\mu m)} = 23,1 \cdot \text{Flussrate} [NL / \text{min}] - 296,0 \quad \text{Gl. 4.8}$$

$$\sigma_{V(x_{ae}:50\mu m)} = 17,6 \cdot \text{Flussrate} [NL / \text{min}] - 309,3 \quad \text{Gl. 4.9}$$

Die Rotationsspannung lässt sich anhand von Gl. 4.10 und der Näherungsfunktion aus Abb. 4.51 (Gl. 4.11) bis 200 NL/min wie folgt abschätzen:

$$\sigma_R = \frac{\rho_P}{40} x_P^2 \cdot \left(\frac{dv_{(x)}}{dy} \right)^2 \quad \text{Gl. 4.10}$$

$$\left(\frac{dv_{(x)}}{dy} \right) = -12,04 \cdot \text{Flussrate}^2 [NL / \text{min}] + 4736,1 \cdot \text{Flussrate} [NL / \text{min}] \quad \text{Gl. 4.11}$$

Gegenüber der vereinfachten Betrachtung der Deagglomerationsmechanismen in Kapitel 2.3.3 bietet die Anwendung der Strömungssimulation die Möglichkeit der Identifizierung und Quantifizierung von relevanten Scher- und Turbulenzzonen. Auch wenn in der verhältnismäßig einfachen Rohrströmung eine realitätsnahe Erfassung der Strömungsverhältnisse durch die hier verwendete Simulationssoftware angenommen werden kann, liegen auch ihr gewisse Modellvereinfachungen zugrunde. Einschränkungen können hierbei durch die Auswahl des Rechenmodells, der Auflösung des Rechengitters, der Anzahl der numerischen Rechenschritte oder aufgrund von vereinfachten Randbedingungen gegeben sein. Beispielsweise berücksichtigt das $k\varepsilon$ -Modell von COSMOS FloWorks[®] keine Veränderungen, die durch die Anwesenheit der luftgetragenen Partikel in der Strömung verursacht werden. COSMOS FloWorks[®] wurde hierbei als einfaches Werkzeug zur Charakterisierung von stationären Strömungszuständen sowie zur Ermittlung von Relativgeschwindigkeiten luftgetragener Modellpartikel eingesetzt. Auf eine Überprüfung durch praktische Beobachtungen oder Messungen wurde daher verzichtet. Eine einfache Überprüfung wie die manuelle Berechnung der zu erwartenden Strömungsgeschwindigkeit durch den Eingangsmassenstrom des Fluids liefert eine einwandfreie Nachvollziehbarkeit der Simulationsdaten.

Weiterhin beziehen sich die ermittelten Näherungsfunktionen auf die in der Deagglomerationszone maximal zu erwartende Beanspruchung. Diese wird nach Eintritt eines Agglomerates in die Querströmung des Deagglomerators innerhalb einer etwa 2 mm langen Flugstrecke durchlaufen. Eine anfängliche „Vorzerkleinerung“ oder ein kaskadenähnlicher Zerfall bis zum Erreichen der maximalen Beanspruchung wird hierbei nicht berücksichtigt. Allerdings beträgt die Zeit zum Durchlaufen dieser 2-mm-Zone bei einer Flussrate von 150 NL/min für ein 10- μ m-Partikel mit der Dichte von 1 g/cm³ lediglich 0,05 ms, so dass in erster Näherung von einer schlagartigen Deagglomeration ausgegangen werden kann.

Aufgrund der Vielzahl der hier beschriebenen Einflüsse ist es schwierig, die Ergebnisse der einzelnen Beanspruchungsmechanismen einer Fehleranalyse zu unterziehen. Sie sind daher als Richtwerte zu interpretieren, die innerhalb der angegebenen Größenordnung liegen und die Abhängigkeit der wichtigsten Einflussgrößen wiedergeben. Ein Vergleich zwischen der hier beschriebenen Agglomeratbeanspruchung und der theoretisch abgeschätzten Dispergierspannung aus dem Modell zur vollständigen Deagglomeration (Kapitel 2.3.4) ist im folgenden Kapitel erläutert.

4.4.2 Vergleich von Agglomeratbeanspruchung im Deagglomerator und der Dispergierspannung

In Kapitel 2.3.4 wird ein Modell zur Beschreibung einer vollständigen Dispergierung von Agglomeraten vorgestellt. Die dabei ermittelte Dispergierspannung entspricht der Kraft, die bezogen auf die Agglomeratoberfläche notwendig ist, um alle im Agglomerat vorhandenen Kontakte unter idealisierten Bedingungen zeitgleich zu trennen. Die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Spannungen stellen dagegen die strömungsbedingten Kräfte dar, die auf die Oberfläche einer Kugel (Agglomerat) ausgeübt werden. In diesem Kapitel werden diese beiden Spannungen für Agglomerate, die aus kugelförmigen Primärpartikeln bestehen, abgeschätzt und miteinander verglichen. Für die Bestimmung der Dispergierspannung σ_{disp} werden neben dem Agglomerat- und Primärpartikeldurchmesser (x_{Agg} und x_P) die Agglomeratporosität ε , die Koordinationszahl k und die mittlere Partikel-Partikel-Haftkraft $\bar{F}_H$ benötigt. Zur besseren Übersicht ist die Modellgleichung hier nochmals angegeben (Gl. 4.12).

$$\sigma_{\text{disp}} = \frac{\bar{F}_H (1 - \varepsilon) k}{2\pi \cdot x_{\text{Agg}}^2} \cdot \left(\frac{x_{\text{Agg}}^3}{x_P^3} - \frac{4f}{b^2} \right) \quad \text{Gl. 4.12}$$

$$\text{mit } b = \frac{x_P}{(x_{\text{Agg}} - x_P)} \quad \text{und} \quad f = 1 - \frac{\arccos(b)}{180^\circ}$$

Weiterhin wurden kugelförmige Lactose- und SiO₂-Partikel bezüglich ihrer Partikel- und Pulvereigenschaften charakterisiert und ihr Dispergierverhalten in der Deagglomeratorströmung untersucht (Kapitel 4.3.3 und Kapitel 4.3.4). Unter der Annahme, dass Dichte und Porosität einer verdichteten Pulverschüttung der Dichte und der Porosität eines Pulveragglomerates entsprechen, ergeben sich die in Tab. 4.15 aufgelisteten Werte. Als weitere Partikeleigenschaften sind die Oberflächenenergie γ und die daraus ermittelte Kraft zur Trennung zweier kugelförmiger Primärpartikel nach dem JKR- bzw. DMT- Modell angegeben. Hierbei wird für die starren SiO₂-Kugeln das DMT-Modell und für die weichen Lactosepartikel das JKR-Modell verwendet (Kapitel 2.3.1). Diese Trennkräfte entsprechen nicht der mittleren Trennkraft $\bar{F}_H$ der Dispergierspannung, da innerhalb eines Agglomerates die Ausrichtung der Bindungen nicht zwangsläufig mit der Zugrichtung übereinstimmt. F_{JKR} bzw. F_{DMT} können bei der Berechnung der Dispergierspannung als die minimal mögliche Trennkraft

interpretiert werden, die nur dann gegeben ist, wenn die auf ein Agglomerat wirkenden Kräfte verlustfrei zur Trennung aller Primärpartikelkontakte bei idealer Zugrichtung umgesetzt werden. Unter dieser Voraussetzung lässt sich die Dispergierspannung mit den in Tab. 4.15 angegebenen Werten nach Gl. 4.12 berechnen.

Tab. 4.15. Pulver- und Partikeleigenschaften massiver und kugelförmiger Lactose- und SiO₂ - Partikel.

Lactose, sprühgetrocknet	$x_{50} = 1,2 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,3 \mu\text{m}$	$x_{50} = 6,0 \mu\text{m}$
Primärpartikeldurchmesser ¹ X_P [μm]	$1,20 \pm 0,02$	$3,25 \pm 0,03$	$6,04 \pm 0,15$
Agglomeratdichte ρ_{Agg} [-]	$0,36 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01$
Agglomeratporosität ε [-]	$0,76 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,01$
Koordinationszahl k (Gl. 2.57) [-]	4,1	4,6	4,8
Oberflächenenergie γ [mJ/m^2]	44 ± 14 (amorphe Lactose nach [62])		
Partikeltrennkraft F_{JKR} (Gl. 2.29) [nN]	124 ± 39	337 ± 107	626 ± 199
SiO ₂ – Kugeln	$x_{50} = 0,9 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,5 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,9 \mu\text{m}$
Primärpartikeldurchmesser ¹ X_P [μm]	$0,91 \pm 0,01$	$2,49 \pm 0,05$	$4,87 \pm 0,01$
Agglomeratdichte ρ_{Agg} [-]	$0,85^2$	0,85	$0,85^2$
Agglomeratporosität ε [-]	$0,57^2$	0,57	$0,57^2$
Koordinationszahl k (Gl. 2.57) [-]	$5,5^2$	5,5	$5,5^2$
Oberflächenenergie γ [mJ/m^2]	$14 \pm 2,1$ (nach [60])		
Partikeltrennkraft F_{DMT} (Gl. 2.30) [nN]	40 ± 6	110 ± 17	214 ± 32

¹ Entspricht dem x_{50} der Rodos-Dispergierung.

² Wird stellvertretend für alle monodispersen SiO₂-Proben nur bei SS04N bestimmt.

Das mit dem Deagglomerator untersuchte Dispergierverhalten der Lactose- und SiO₂-Partikel ist in Abb. 4.57 nochmals wiedergegeben. Im Unterschied zu der bisher verwendeten Darstellung (Abb. 4.40, Abb. 4.44), wird eine logarithmische Skalierung verwendet. Der Dispergiergrad lässt sich dadurch als linearisierte Funktion darstellen und anhand der Steigung beurteilen. Zusätzlich sind die mittleren Agglomeratdurchmesser $x_{50(\text{Agg})}$ der größten Agglomerate eingetragen, die den Deagglomerator bei entsprechend geringen Flussraten verlassen. Theoretisch liegt eine vollständige Dispergierung dann vor, wenn die Funktion den Dispergiergrad von 1 erreicht, d.h. $x_{50(\text{Agg})}$ gleich x_P ist. Für praktische Messungen wird eine Dispergierung als vollständig betrachtet, wenn der Dispergiergrad mindestens 0,95 beträgt. Die dabei vorliegende Flussrate wird für die weiteren Betrachtungen als Endflussrate bezeichnet.

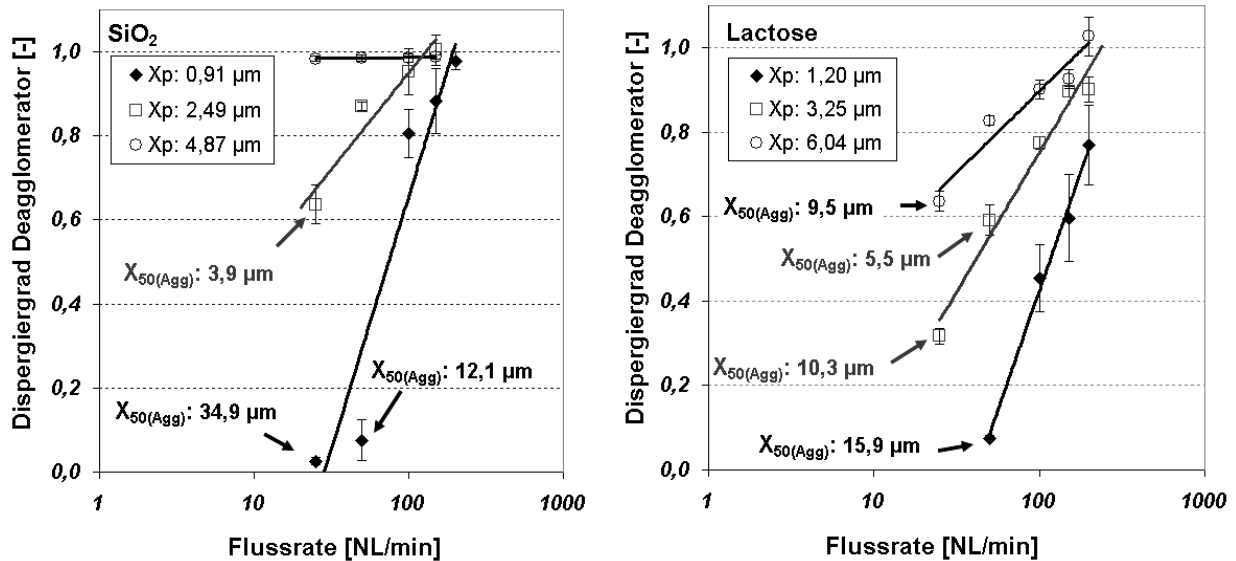


Abb. 4.57. Dispergiertgrad von SiO₂- (links) und Lactosepartikeln (rechts) in logarithmischer Darstellung.

In Kapitel 4.4.1 wird gezeigt, dass die Agglomeratbeanspruchung im Deagglomerator vorwiegend durch die Vergleichsspannung σ_v und die Rotationsspannung σ_R erfolgt. Um nun die Agglomeratbeanspruchung zu ermitteln, die bei einem Agglomerat gerade ausreicht, um eine vollständige Dispergierung zu bewirken, ist die Bestimmung der Vergleichs- und der Rotationsspannung bei der jeweiligen Endflussrate nötig. Dies kann mit Hilfe von Gl. 4.7 bis Gl. 4.11 für Endflussraten bis 200 NL/min erfolgen. Hierzu müsste die Größe der Agglomerate bekannt sein, ehe sie in die Deagglomerationszone eintreten. Da lediglich die Agglomeratgröße am Auslass des Deagglomerators ermittelt wird, ist jene nicht bekannt. Aus diesem Grund wird die Differenzbeanspruchung zu den Agglomeraten gebildet, die bei einer geringeren Flussrate den Deagglomerator verlassen und deren Größe daher bekannt ist. Im Einzelnen gliedert sich diese Vorgehensweise wie folgt:

1. Es wird die mittlere Agglomeratgröße $x_{50(\text{Agg})}$ bei 25 NL/min ermittelt (z.B. $x_{50(\text{Agg})} = 34,9 \mu\text{m}$ bei den SiO₂-Kugeln mit $x_p = 0,91 \mu\text{m}$).
2. Da auch diese Agglomerate eine gewisse Beanspruchung bei 25 NL/min erfahren, wird diese in erster Näherung als sog. Vorbeanspruchung aus der Summe von σ_v und σ_R für deren Agglomeratgröße ermittelt. Der erhaltene Wert stellt einen „Leerwert“ dar, der später von der Hauptbeanspruchung wieder abgezogen wird.
3. Die Hauptbeanspruchung wird zunächst aus der Summe von σ_v und σ_R bei der Endflussrate und für die mittlere Agglomeratgröße bei 25 NL/min gebildet und der Wert für die Vorbeanspruchung abgezogen.

Die dadurch erhaltene Nettobeanspruchung ist in Tab. 4.16 für ein SiO_2 - und ein Lactoseagglomerat dargestellt. Im Vergleich dazu ist die Dispergierspannung angegeben, die unter der Annahme einer gleichzeitigen Trennung von allen im Agglomerat vorhandenen Kontakten nach Gl. 4.12 theoretisch aufzubringen ist.

Tab. 4.16. Abschätzung der Agglomeratbeanspruchung im Deagglomerator (Gl. 4.7 bis Gl. 4.11) und Vergleich mit der Dispergierspannung (Gl. 4.12) unter Annahme einer schlagartigen Deagglomeration.

	SiO_2	Lactose
X_P [μm]	0,91	3,25
$X_{50(\text{Agg})}$ bei 25 NL/min [μm]	34,9	10,3
$X_{50(\text{Agg})}$ aerody. (Gl. 2.22) [μm]	32,2	7,0
Endflussrate Deagglomerator [NL/min]	176	199
Vorbeanspruchung bei 25 NL/min		
Vergleichsspannung σ_V [N/m^2]	324	141
Rotationsspannung σ_R [N/m^2]	243	12
$\sigma_V + \sigma_R$ [N/m^2]	567	153
Agglomeratbeanspruchung bei Endflussrate		
Vergleichsspannung σ_V [N/m^2]	3215	5467
Rotationsspannung σ_R [N/m^2]	5488	256
$\sigma_V + \sigma_R$ [N/m^2]	8703	5723
Nettobeanspruchung [N/m^2]	8136	5570
Dispergierspannung σ_{disp} (Gl. 4.12) [N/m^2]	662209	19288

Die Dispergierspannung ist hierbei um ein Vielfaches höher als die im Deagglomerator abgeschätzte Maximalbeanspruchung. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass innerhalb des Deagglomerators keine strömungsbedingte Beanspruchung auftritt, die groß genug ist, um eine gleichzeitige Trennung aller Partikelkontakte zu ermöglichen. Da eine vollständige Dispergierung jedoch praktisch gemessen werden kann, ist ein kaskadenartiger Zerfall der Agglomerate anzunehmen. Die innerhalb der Deagglomerationszone wirkende Spannung wird sozusagen „portionsweise“ auf ein Agglomerat übertragen. In der Summe ist letztlich die Kraft zur Trennung aller Einzelkontakte gegeben. Von einer schlagartigen Dispergierung, wie sie in Kapitel 4.4.1 für den Deagglomerator angenommen wird, kann offensichtlich nicht ausgegangen werden. Daher ist eine genauere Unterteilung des Agglomeratzerfalls innerhalb der Deagglomerationszone notwendig. Anhand der Simulationsergebnisse des vorangegangenen Kapitels lässt sich ein kaskadenartiger Agglomeratzerfall gemäß Abb. 4.58 ableiten. Danach erfolgt bereits eine Zerlegung größerer Agglomerate durch Rotation

und turbulente Wirbelbildung innerhalb der Scherströmung auf Höhe der Trichtermündung. Aufgrund der verhältnismäßig hohen Beanspruchung größerer Agglomerate durch die Rotationsspannung spielt diese dabei eine bedeutende Rolle. Dieser anfängliche Zerfall wird vorwiegend an Kontaktstellen mit geringerer Haftkraft (Sollbruchstellen) stattfinden. Eine weitere Zerlegung ist dann während der Agglomeratbeschleunigung durch die Vergleichsspannung zu erwarten.

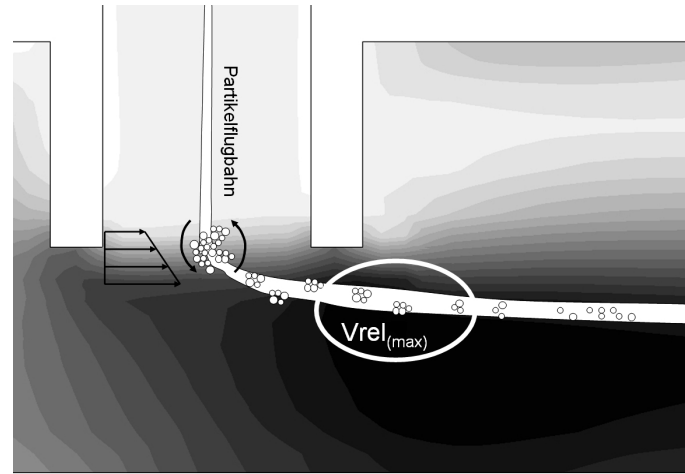


Abb. 4.58. Schematische Darstellung einer stufenweisen Dispergierung im Deagglomerator. Ein zentral eintretendes Agglomerat wird danach vorwiegend durch Rotation in Unteragglomerate zerlegt. Eine finale Dispergierung erfolgt anschließend bei Erreichen der höchsten Relativgeschwindigkeit $v_{rel(max)}$ durch die Dispergierspannung.

Die größten Relativgeschwindigkeiten ($v_{rel(max)}$) treten dabei etwa 1 bis 2 mm nach Agglomerateintritt in die Querströmung auf (eingekreister Bereich in Abb. 4.58). Agglomerate, die bis zum Eintritt in diesen Bereich noch nicht vollständig dispergiert sind, sind demnach relativ klein und überwiegend frei von sog. Sollbruchstellen. Agglomerate, die diesen Bereich verlassen, werden vermutlich innerhalb des Deagglomerators nicht weiter zerkleinert. Für den Fall, dass eine vollständige Dispergierung erfolgt, kann ggf. eine gleichzeitige Trennung der noch vorhandenen Kontaktstellen mit Erreichen von $v_{rel(max)}$ angenommen werden. Allerdings ist eine Beschreibung mit dem Modell einer vollständigen Dispergierung (Gl. 4.12) aufgrund der verhältnismäßig kleinen Agglomerate bzw. aufgrund eines kleineren Verhältnisses von x_{Agg}/x_P hierbei nicht mehr sinnvoll (Kapitel 2.3.4).

Anhand der Vorstellung einer stufenweisen Dispergierung kommt innerhalb des Deagglomerators der Vergleichsspannung im Bereich der maximalen Relativgeschwindigkeit die größte Bedeutung zu. Ob eine vollständige Deagglomeration erfolgt,

hängt letztlich von der dort wirkenden Spannung ab. Unter der Voraussetzung, dass die vordispersierten Agglomerate bei der entsprechenden Endflussrate mit einer Agglomeratgröße zwischen 1 und 10 μm in diesen Bereich eintreten, kann die dabei wirkende Vergleichsspannung σ_v nach Gl. 4.7 abgeschätzt werden (Abb. 4.59). Agglomerate, die aus kleineren Primärpartikeln bestehen, sind stabiler und benötigen daher eine größere Vergleichsspannung als Agglomerate mit größeren Primärpartikeln (Kapitel 4.3.3). Die geringeren Werte der SiO_2 -Partikel sind hauptsächlich auf die kleinere Oberflächenenergie und die damit verbundene geringere Partikeltrennkraft zurückzuführen.

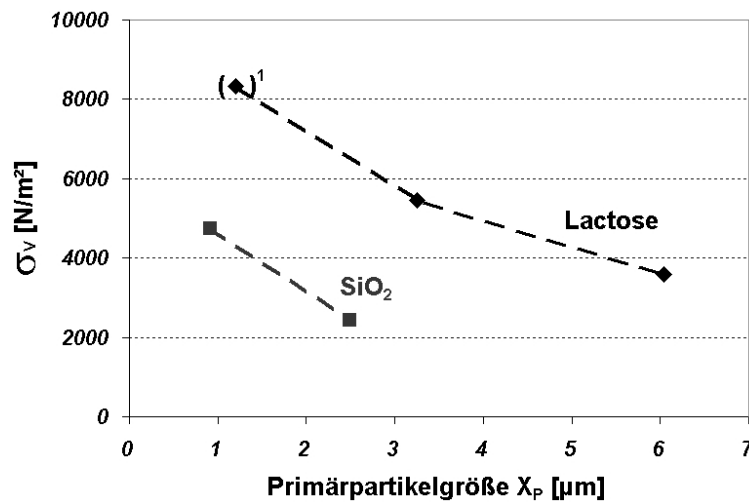


Abb. 4.59. Vergleichsspannung σ_v , die im Deagglomerator bei Agglomeraten im Größenbereich von 1 bis 10 μm zu einer vollständigen Dispergierung führt (Gl. 4.7). Der eingeklammerte Wert wurde durch Extrapolation für eine Endflussrate >200 NL/min bestimmt.

Durch die ermittelte Agglomeratbeanspruchung ist neben einer qualitativen Einteilung unterschiedlicher Proben auch eine quantitative Beurteilung ihrer Agglomeratstabilität denkbar. Dabei stellt sich die Frage, ob sich anhand der Dispergierspannung eine Aussage bezüglich der im Agglomerat vorhandenen Kontaktstellen machen lässt bzw. ob eine Korrelation zu der Partikeltrennkraft (F_{DMT} bzw. F_{JRK}) möglich ist. Zur Beantwortung dieser Fragen sollen folgende Überlegungen dienen:

Unter den getroffenen Annahmen entspricht die Vergleichsspannung der strömungsbedingten Kraft, die auf die Oberfläche eines vordispersierten Kugelagglomerates der Größe 1 bis 10 μm einwirkt und zur vollständigen Dispergierung, d.h. zur Trennung aller Kontaktstellen führt. Durch Multiplikation von σ_v mit der Agglomeratoberfläche ergibt sich der Betrag für die auf die Agglomeratoberfläche wirkende Kraft. Die-

se entspricht hier der Widerstandskraft F_w des Agglomerates bei $v_{rel(max)}$. Bezieht man diese auf die Partikeltrennkraft (F_{JKR} bzw. F_{DMT}), ergibt sich die Anzahl der Einzelkontakte, die theoretisch bei vollständiger Umsetzung der Dispergierspannung gleichzeitig getrennt werden können. Diese Abschätzung wurde für die SiO_2 - und die Lactose-Proben unter der Annahme eines 10- μm -Agglomerates durchgeführt (Tab. 4.17).

Tab. 4.17. Abschätzung der Agglomerat- und Primärpartikelbeanspruchung bei Erreichen der Endflussrate durch die Vergleichsspannung σ_V im Deagglomerator.

	SiO ₂ -Kugeln		Lactose-Kugeln		
X_P [μm]	0,91	2,49	1,20	3,25	6,04
Endflussrate [NL/min]	176	100	293	199	137
σ_V (Gl. 4.7) [N/m ²]	4747	2440	(8329) ¹	5467	3579
$F_{JKR/DMT}$ (Tab. 4.15) [nN]	40	110	124	337	626
Agglomerat mit $x_{Agg} = 10 \mu m$:					
F_w [nN]	1491	767	2617	1717	1124
$F_w/F_{JKR/DMT}$ (theor. Kontakte)	37,3	7,0	21,1	5,1	1,8
Primärpartikel mit x_P :					
$F_{w(xp)}$ [nN]	12,3	47,5	37,7	181,4	410,2
$F_{w(xp)}/F_{JKR/DMT}$ [nN]	0,31	0,43	0,30	0,54	0,66

¹ Extrapolierter Wert bei einer Flussrate > 200 NL/min.

Die dabei erhaltene Anzahl an theoretischen Kontakten liegt in einer realistischen Größenordnung. Beispielsweise wird ein 10- μm -Lactoseagglomerat mit einer Primärpartikelgröße von 6 μm lediglich aus etwa zwei Partikeln bestehen und somit auch nur eine Kontaktstelle besitzen. Bei kleineren Primärpartikeln besteht ein 10- μm -Agglomerat aus entsprechend mehr Partikeln und weist damit auch mehrere Kontaktstellen auf, die bei einer vollständigen Dispergierung getrennt werden müssen. Allerdings kann aus dieser Abschätzung nicht zwangsläufig abgeleitet werden, dass eine gleichzeitige Trennung mehrerer Partikelbindungen tatsächlich erfolgt. Selbst wenn entsprechend hohe Spannungen in einer Strömung gegeben sind, können diese nacheinander getrennt werden. Eine sichere Aussage bezüglich der Anzahl der Kontaktstellen innerhalb eines Agglomerates vor seiner finalen Zerlegung durch die Vergleichsspannung ist somit nicht möglich.

Als Mindestbeanspruchung soll daher die Vergleichsspannung bei der Endflussrate betrachtet werden, die bei der kleinsten Agglomerateinheit (Zwei-Kugel-Modell) gegeben ist. Da nicht mehr von einem kugelförmigen Agglomerat ausgegangen wer-

den kann, hängt die angeströmte Fläche und damit die Widerstandskraft von der Ausrichtung in der Strömung ab (Abb. 4.60). Für den Fall, dass hierbei eine Ausrichtung längs zur Strömungsrichtung besteht, kann von der Widerstandskraft eines Primärpartikels ausgegangen werden. Bei einer Ausrichtung quer zur Strömung ist die angeströmte Fläche und damit die Widerstandskraft doppelt so groß.

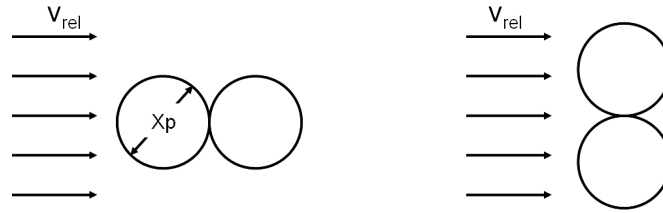


Abb. 4.60. Ausrichtung eines Modellagglomerates in Strömungsrichtung (links) und quer zur Strömungsrichtung (rechts).

In der Literatur existieren unterschiedliche Modelle, die unter Einbeziehung unterschiedlicher Partikelgrößenverhältnisse bzw. des Anströmwinkels die Kraft zur Trennung zweier Kugeln (Dispergierkraft) theoretisch beschreiben [147, 148]. Eine genauere Betrachtung dieser Ansätze soll hier nicht weiter verfolgt werden. Stattdessen wird lediglich die Widerstandskraft eines Primärpartikels (Abb. 4.60, linker Fall) als Maß für die Beanspruchung betrachtet und in Bezug auf die Partikeltrennkraft $F_{JKR/DMT}$ gesetzt. Für die untersuchten Proben liegt dieses Verhältnis in einem Bereich von $0,45 \pm 0,18$ (Tab. 4.17). Mit anderen Worten ist demnach eine strömungsbedingte Trennung zweier Partikel zu erwarten, wenn die Widerstandskraft eines Primärpartikels etwa die Hälfte der Partikeltrennkraft entspricht. Die Widerstandskraft F_w des Primärpartikels ergibt sich hierbei aus der Vergleichsspannung σ_v (Gl. 4.7) bei der jeweiligen Endflussrate nach Gl. 4.13:

$$F_w = \sigma_v \cdot x_p^2 \cdot \pi \quad \text{Gl. 4.13}$$

Die Korrelation zwischen diesen beiden Kräften ist in Abb. 4.61 wiedergegeben. Die Partikeltrennkraft der SiO_2 -Kugeln leitet sich aus experimentellen AFM-Messungen ab (Kapitel 3.2.2). Für die Lactosepartikel wurde anhand der literaturbekannten Oberflächenenergie ($44 \pm 14 \text{ mJ/m}^2$) die Partikeltrennkraft nach Gl. 2.29 ermittelt. Die Fehlerbalken entsprechen der Abweichung dieser Literaturangaben.

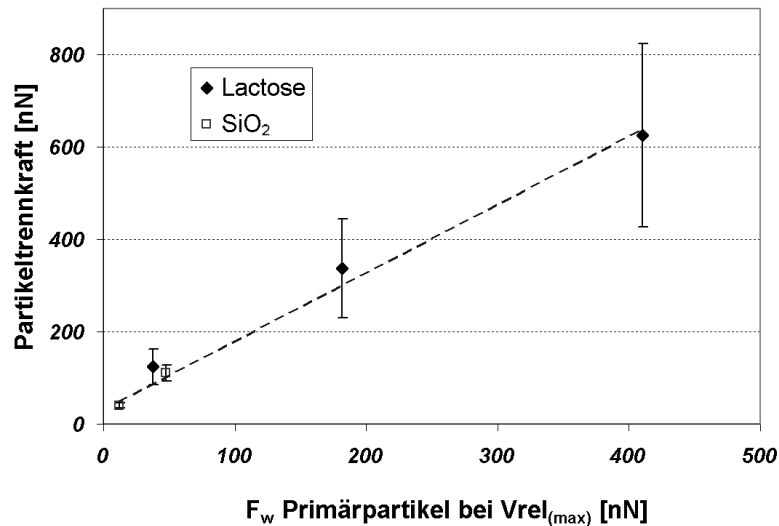


Abb. 4.61. Korrelation zwischen der Partikeltrennkraft und der Widerstandskraft eines Primärpartikels bei maximaler Relativgeschwindigkeit, die im Deagglomerator bei der Endflussrate für Partikel im Größenbereich von 1 bis 10 μm nach Gl. 4.7 gegeben ist.

Anhand dieser Daten ist eine lineare Beziehung zwischen der Widerstandskraft eines Primärpartikels bei der Endflussrate im Deagglomerator und der Trennkraft zweier Partikel erkennbar. Hierbei stellt sich die Frage, ob das Dispergierprinzip des Deagglomerators durch eine entsprechende Kalibrierung mit Standardpartikeln als Konventionsmethode geeignet ist, um eine mittlere Haftkraft oder eine mittlere Oberflächenenergie von sphärischen Partikeln abzuschätzen. Im Gegensatz zu Messungen an Einzelpartikeln wäre diese Methode deutlich weniger aufwendig und würde sich durch die gemittelte Betrachtung einer Vielzahl von Agglomeraten an den Gegebenheiten der Pulverinhalation orientieren. Aufgrund der geringen Datenbasis kann diese Frage hier jedoch nicht beantwortet werden. Für weiterführende Arbeiten ist eine Untersuchung weiterer Referenzpartikel unterschiedlicher Materialien und Größen sinnvoll.

Abschließend lassen sich die Ergebnisse aus den Dispergierversuchen mit dem Deagglomerator für die betrachteten sphärischen Partikel wie folgt zusammenfassen: Ein schlagartiger Zerfall entsprechend dem Modell zur vollständigen Dispergierung (Kapitel 2.3.4) kann für Agglomerate mit einem Größenverhältnis von $x_{\text{Agg}}/x_p > 3$ nicht abgeleitet werden. Für kleinere Verhältnisse ist eine zeitgleiche Trennung mehrerer Bindungen durch die Deagglomeratorströmung theoretisch gegeben. Eine sinnvolle Beschreibung durch das Modell ist dann aufgrund der geringen Anzahl an Primärpartikeln nicht mehr möglich.

Weiterhin lässt sich aus diesen Betrachtungen ableiten, dass die Beanspruchungsdauer bzw. die Beanspruchungsstrecke das Dispergierergebnis beeinflusst. Das Modell zur Ermittlung der Dispergierspannung stellt hierbei den Grenzfall einer extrem kurzen Deagglomerationszeit dar. Inwieweit dieser Grenzfall für weitere Anwendungen der Pulverdispergierung (z.B. in Schockwellen) oder gar bei Pulverinhalatoren eine Rolle spielt, kann hier nicht beantwortet werden.

Innerhalb der Deagglomeratorströmung kann von einer kaskadenartigen Dispergierung ausgegangen werden. Für die untersuchten Agglomerate sind eine Vorzerkleinerung vorwiegend aufgrund von Rotation und eine finale Dispergierung kleinerer Agglomerate durch deren Widerstandskraft anzunehmen. Als Richtwert kann hierbei mit einer vollständigen Dispergierung gerechnet werden, wenn die Widerstandskraft eines Primärpartikels in der Strömung mindestens die Hälfte der Kraft erreicht, die zur Trennung zweier Primärpartikel notwendig ist.

4.5 Wirkstoffeinbettung in ausgewählte Hilfsstoffe

4.5.1 Thermische Charakterisierung der verwendeten Wirkstoffe

Im Vorfeld der Einbettungsversuche wurden die drei Wirkstoffe Salbutamolsulfat, Ipratropiumbromid-Monohydrat und Budesonid mittels TMDSC in ihrem kristallinen und amorphen Zustand charakterisiert (Abb. 4.62 bis Abb. 4.64). Dargestellt ist hierbei der DSC-Wärmestrom (Heat Flow) für das kristalline Material, welches für die Sprüheinbettung verwendet wurde. Für eine bessere Identifizierung des Glasüberganges ist bei der amorphen Form zusätzlich die Änderung der Wärmekapazität aus dem reversen Wärmesignal (RevCp) angegeben. Im Fall von Salbutamolsulfat erfolgte die Amorphisierung durch Sprühtrocknung des reinen Wirkstoffes (Kapitel 4.3.1). Ipratropiumbromid-Monohydrat und Budesonid wurden durch Aufschmelzen im DSC-Tiegel und sofortiges Abkühlen (quenchen) amorphisiert.

Kristallines Salbutamolsulfat weist einen endothermen Peak bei ca. 170°C (onset) auf. Daran schließt sich ein zweiter endothermer Peak mit einem Maximum bei etwa 260°C an. Aufgrund von thermogravimetrischen und mikroskopischen Untersuchungen sind beide Ereignisse auf eine thermische Wirkstoffzersetzung zurückzuführen [149]. Im amorphen Zustand besitzt Salbutamolsulfat eine Glasstufe bei etwa 119°C. Ab etwa 150°C deutet sich eine exotherme Rekristallisation an, die ab etwa 165°C in die Wirkstoffzersetzung übergeht.

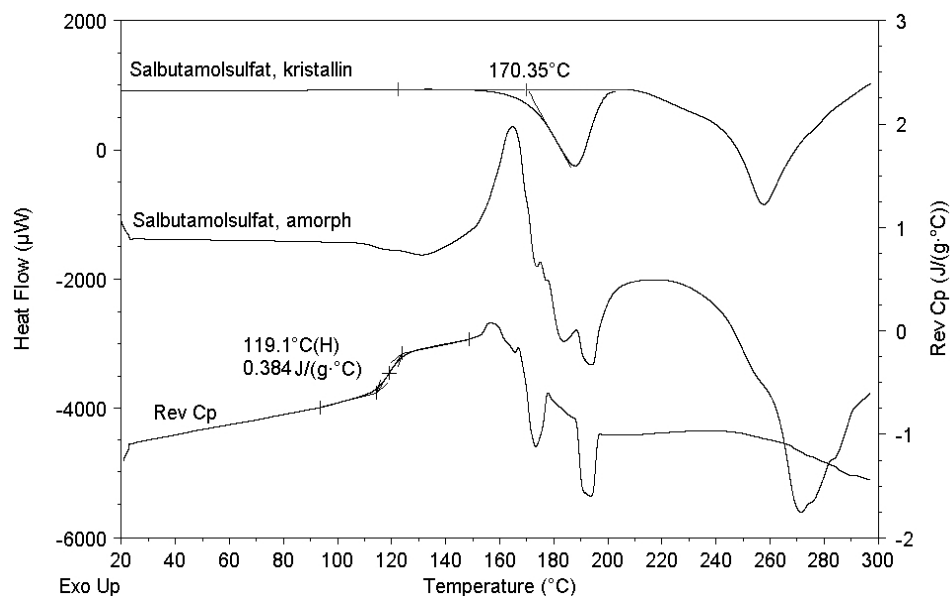


Abb. 4.62. TMDSC–Diagramm von kristallinem und amorphem (sprühgetrocknetem) Salbutamolsulfat (Heizrate 2 K/min).

Kristallines Ipratropiumbromid-Monohydrat besitzt einen endothermen Peak bei 100°C (onset), der auf eine Abgabe des äquimolar gebundenen Kristallwassers zurückzuführen ist. Oberhalb von 120°C liegt Ipratropiumbromid als Anhydrat vor und beginnt ab etwa 220°C zu schmelzen. Für die amorphisierte Substanz wurde eine Glasübergangstemperatur von 78°C ermittelt.

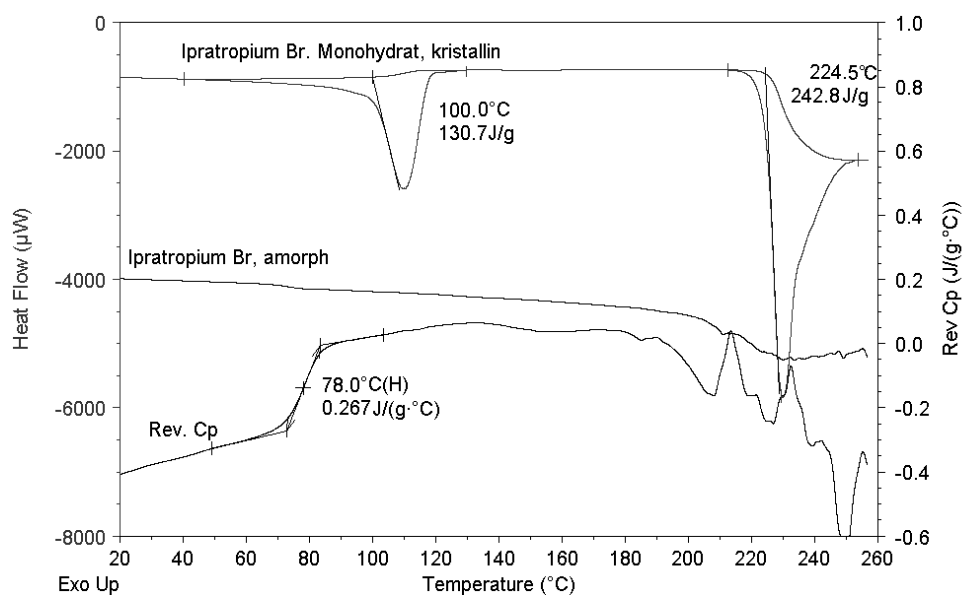


Abb. 4.63. TMDSC–Diagramm von Ipratropiumbromid (Heizrate 2 K/min). Durch Aufschmelzen und rasches Abkühlen (Quenchen) wurde aus der kristallinen Probe die amorphe Form erzeugt.

Im Fall von kristallinem Budesonid konnte ein Schmelzpeak bei 255°C (onset) und in der gequenchten amorphen Substanz ein Glasübergang bei etwa 96°C ermittelt werden.

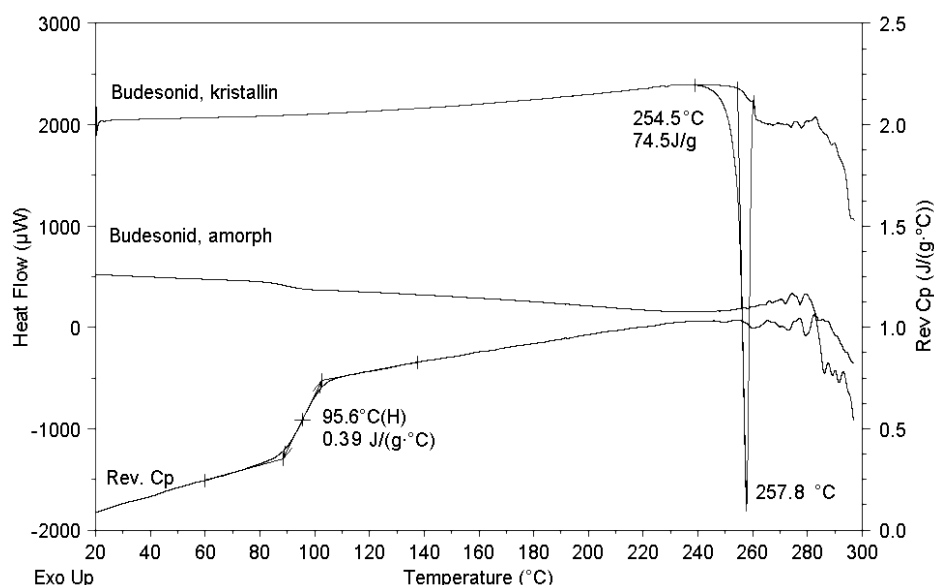


Abb. 4.64. TMDSC – Diagramm von Budesonid (Heizrate 2 K/min). Durch Aufschmelzen und rasches Abkühlen (Quenchen) wurde aus der kristallinen Probe die amorphe Form erzeugt.

4.5.2 Niedrig dosierte Formulierungen mit Cyclodextrin

Von den betrachteten Hilfsstoffen bietet sich vor allem Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HP- β -CD) aufgrund seiner günstigen physikalischen Stabilität für eine Wirkstoffeinlagerung an (Kapitel 4.1). Weiterhin lassen sich mit diesem Hilfsstoff Sprühtrocknungspartikel generieren, die aufgrund ihrer gefalteten Oberfläche günstige Dispergier- und Depositionseigenschaften besitzen (Kapitel 4.3.2). In diesem Kapitel werden Formulierungsbeispiele beschrieben, die durch Co-Sprühtrocknung mit HP- β -Cyclodextrin aus einer Lösung hergestellt wurden. Einerseits soll hierbei die Eignung des Hilfsstoffes bewertet werden, unterschiedliche Wirkstoffe im amorphen Zustand aufzunehmen, ohne dabei die günstigen aerodynamischen Eigenschaften und die physikalische Stabilität zu verlieren. Andererseits soll die Möglichkeit einer Kombinationsformulierung bewertet werden, die alle drei Wirkstoffe enthält. Da für die betrachteten Wirkstoffe die maximale Dosis pro Anwendung 0,5 mg beträgt, ist eine Wirkstoffeinbettung im Bereich von $\leq 10\%$ ausreichend (Kapitel 3.1). Daher wurde zunächst jeder Wirkstoff mit HP- β -Cyclodextrin im Verhältnis 1:9 gelöst und sprüh-

getrocknet (Tab. 4.18). Als Wirkstoffkombination wurden Budesonid, Ipratropiumbromid-Monohydrat und Salbutamolsulfat im Verhältnis 3:2:2 mit HP- β -Cyclodextrin sprühgetrocknet. Der Gesamtwirkstoffgehalt beträgt hierbei 14% der Hilfsstoffmenge. In 5 mg Pulver sind somit typische Wirkstoffdosen von 300 μ g Budesonid und je 200 μ g Ipratropiumbromid-Monohydrat bzw. Salbutamolsulfat enthalten.

Tab. 4.18. Sprühtrocknungsparameter* (Büchi B-191, modifiziert) zur Herstellung von Einbettungspartikeln.

Probe	Feststoffe	Feststoffkonz. in Sprühlösung	T _{out} [°C]
10% Ipr-CD	Ipratropiumbr. : HP- β -CD (1:9)	3,5% in H ₂ O	97 $\pm$ 3
10% Sal-CD	Salbutamolsulfat : HP- β -CD (1:9)	3,5% in H ₂ O	97 $\pm$ 3
10% Bud-CD	Budesonid : HP- β -CD (1:9)	5% in EtOH	109 $\pm$ 3
14% BIS-CD	Bud. : Iprat. : Sal. : HP- β -CD (3:2:2:43)	4,4% in EtOH:H ₂ O (7,5:1)	106 $\pm$ 3°C

*) Konstante Parameter: T_{in}: 150 $\pm$ 2°C; Trockengasdurchsatz: 33 $\pm$ 5 m³/h; Düsengasüberdruck: 5,5-6 bar; Düsengasdurchsatz: 40 $\pm$ 2 NL/min, Lösungsdurchsatz: 12 $\pm$ 2 g/min.

Anhand der TMDSC-Analysen lassen sich bei allen Proben keine signifikanten thermischen Effekte bis etwa 180°C feststellen (Abb. 4.65). Oberhalb davon sind Glasstufen in Form eines Wärmekapazitätsanstieges zu erkennen. Danach deutet ein Signalabfall auf thermische Zersetzung hin.

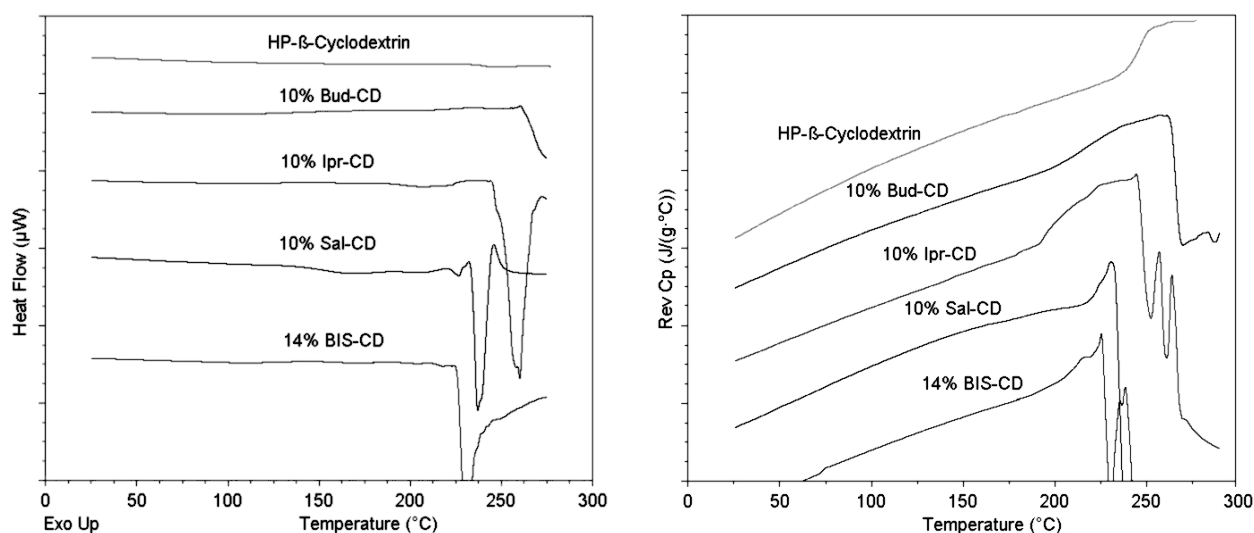


Abb. 4.65. DSC-Wärmestromsignal (links) und RevCp-Signal (rechts) von HP- β -Cyclodextrin mit einem maximalen Wirkstoffanteil von 14% (Heizrate 2 K/min).

Wie nach der Gordon-Taylor-Beziehung (Kapitel 2.1.3) zu erwarten, liegt der Glasübergang der Formulierungen unterhalb der des reinen HP- β -Cyclodextrins. Bei den Proben, die Salbutamolsulfat enthalten, wird die Glasstufe von der thermischen Zersetzung überlagert. Hinweise auf kristalline Anteile können aus dieser Thermoanalyse nicht abgeleitet werden. Weitere Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometrie weisen keinerlei Reflexe auf, die auf eine Kristallstruktur schließen lassen (Anhang, Abb. 6.3).

Weiterhin wurden die Proben bezüglich ihrer Morphologie und ihrer Pulvereigenschaften charakterisiert (Tab. 4.19, Abb. 4.66).

Tab. 4.19. Pulvercharakterisierung sprüheingebetteter Wirkstoffe in HP- β -Cyclodextrin.

	10% Ipr-CD	10% Sal-CD	10% Bud-CD	14% BIS-CD
Mediandurchmesser x_{50} [μm]	$2,22 \pm 0,04$	$2,14 \pm 0,01$	$1,34 \pm 0,01$	$1,45 \pm 0,01$
Volumenspez. Oberfl. S_v [m^2/cm^3]	$3,37 \pm 0,07$	$3,51 \pm 0,01$	$5,04 \pm 0,01$	$4,79 \pm 0,02$
Massenspez. Oberfl. S_m [m^2/g]	$3,99 \pm 0,12$	$3,98 \pm 0,10$	$5,30 \pm 0,15$	$4,13 \pm 0,01$
S_m/S_v [cm^3/g]	1,18	1,13	1,05	0,86

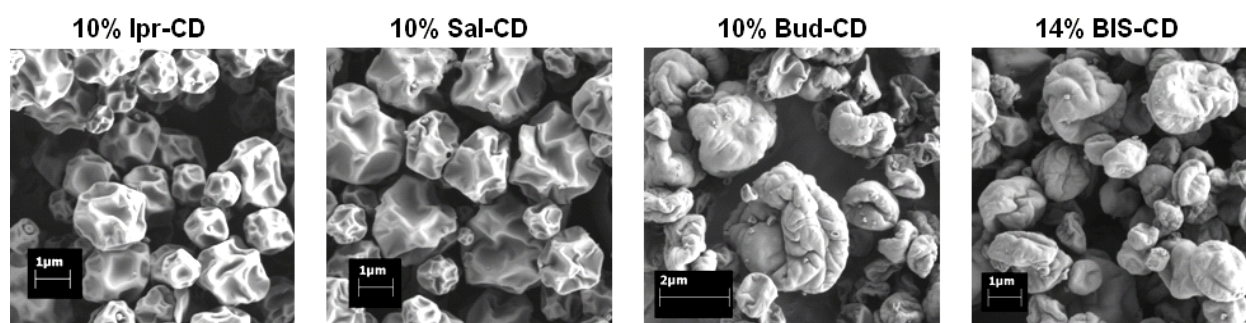


Abb. 4.66. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Co-Sprühtrocknungsversuchen mit HP- β -Cyclodextrin und einem Wirkstoffgehalt von maximal 14%.

Für die aus wässriger Lösung sprühgetrockneten Proben (10% Ipr-CD und 10% Sal-CD) ist im Wesentlichen kein Unterschied zu der wirkstofffreien Probe (HP- β -CD S_m/S_v : 1,20, Kapitel 4.3.2) zu erkennen. Diese drei Proben weisen eine vergleichbare Partikelgröße (x_{50} : $2,1 \pm 0,1 \mu\text{m}$) und ähnlich gefaltete Oberflächen auf. Auch können die flussratenabhängigen Funktionen des Dispergiergrades als praktisch deckungsgleich bezeichnet werden (Abb. 4.67, linkes Bild).

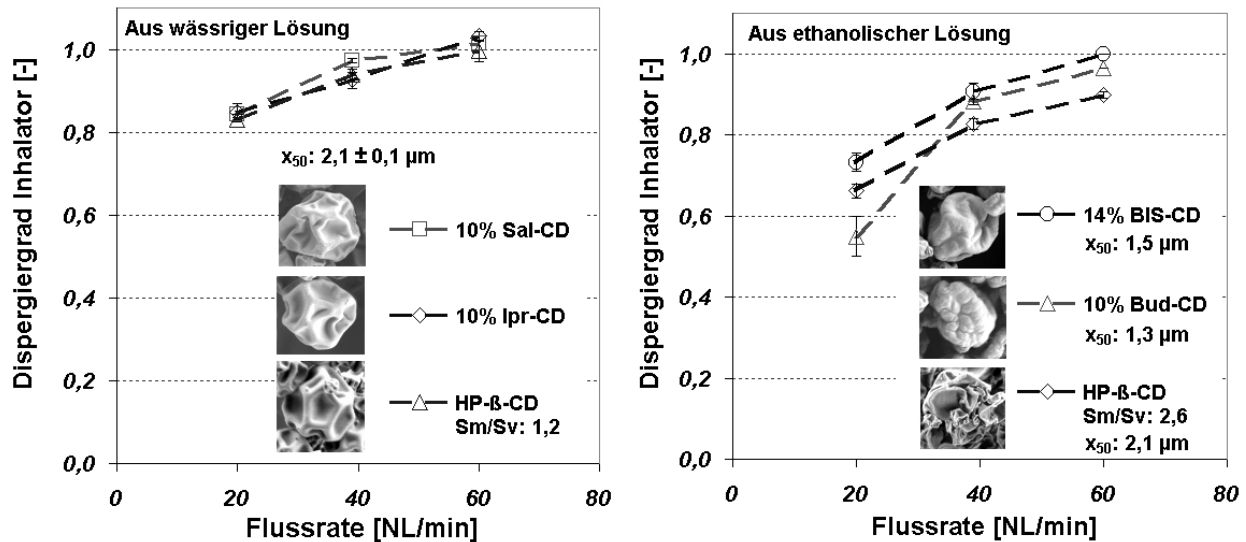


Abb. 4.67. Dispergiergrad sprüheingebetteter Wirkstoffe in HP-β-Cyclodextrin im Vergleich zu wirkstofffreiem HP-β-Cyclodextrin.

Die Proben, die wasserunlösliches Budesonid enthalten, wurden aus ethanolischer (10% Bud-CD) bzw. ethanolisch-wässriger Lösung (14% BIS-CD) sprühgetrocknet. Hierbei sind Unterschiede zu der wirkstofffreien Probe (HP-β-CD S_m/S_v : 2,57, Kapitel 4.3.2) festzustellen. Die Co-Sprühtrocknungspartikel weisen keine stark gefaltete Oberfläche mehr auf und haben dadurch ein deutlich kleineres Oberflächenverhältnis von $S_m/S_v = 1,0 \pm 0,1$. Aufgrund der kleineren Partikelgröße von $x_{50} = 1,4 \pm 0,1 \mu\text{m}$ gegenüber $2,1 \mu\text{m}$ ist von überwiegend massiven Partikeln auszugehen. Offensichtlich beeinflusst Budesonid den Trocknungsverlauf derart, dass die Bildung einer Polymerhülle verzögert wird und zunächst eine weitere Feststoffkonzentrierung innerhalb des Tropfens stattfindet. Im weiteren Trocknungsverlauf ist die Entstehung einer inhomogenen oder ungleichmäßig dicken Polymerhülle denkbar, die nach dem Kollabieren wulstartige Strukturen bildet. Bei Flussraten $\geq 39 \text{ l/min}$ liegt der Dispergiergrad für alle drei Proben oberhalb von 80%. Bei 20 l/min lässt sich vor allem die 10% Bud-CD-Probe aufgrund der verhältnismäßig geringen Partikelgröße und der Morphologie deutlich schlechter dispergieren.

In Abb. 4.68 ist das In-vitro-Depositionsverhalten (Kaskadenimpaktor) der Proben bei Flussraten von 24 und 39 l/min dargestellt. Analog zu den Untersuchungen mit Hilfsstoffpartikeln wird die Füllmenge von 20 mg pro Inhalette beibehalten (Kapitel 3.7). Die Ausbringung entspricht hier dem Pulveranteil, der den Inhalator bei der jeweiligen Flussrate verlässt. Dieser ist aufgrund der höheren Strömungsgeschwindigkeit bei 39 l/min für alle Proben größer als bei 24 l/min. Die „fine particle fracti-

on“ (FPF) entspricht dem prozentualen Anteil der ausgebrachten Pulvermasse der unterhalb von $x_{ae} = 5 \mu\text{m}$ deponiert. Die „fine particle dose“ (FPD) entspricht der Wirkstoffmasse, die sich rechnerisch aus der entsprechenden Formulierungszusammensetzung und der unterhalb von $x_{ae} = 5 \mu\text{m}$ deponierten Pulvermasse ergibt.

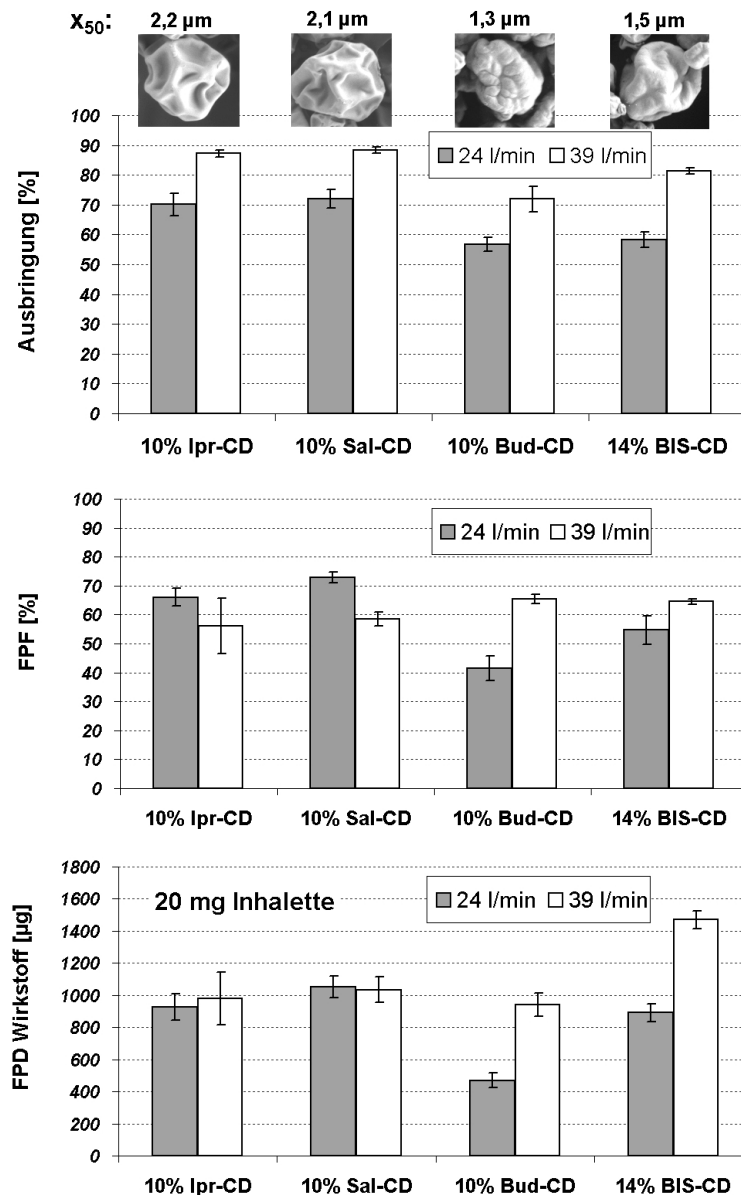


Abb. 4.68. Aerodynamische Kenngrößen sprüheingebetteter Wirkstoffe in HP- β -Cyclodextrin nach Kapitel 3.7 bei Raumbedingungen ($22 \pm 3^\circ\text{C}$, $40 \pm 10\%$ r.F.). Die FPD entspricht der Wirkstoffmasse, die sich rechnerisch aus der Rezepturzusammensetzung ergibt. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Kapseln.

Die aus ethanolischer Lösung hergestellten Proben weisen hierbei geringere Werte auf. Dies lässt sich durch eine größere Adhäsionshaftung der kleineren und weniger

stark gefalteten Partikel an den Oberflächen von Kapsel und Inhalator erklären. Die signifikant geringere „Fine Particle Fraction“ (FPF) und „Fine Particle Dose“ (FPD) bei 24 l/min gegenüber 39 l/min bestätigen bei diesen Proben die unvollständige Dispergierung bei geringeren Flussraten (Abb. 4.67, rechts).

Für die aus wässriger Lösung getrockneten Proben ist dagegen kein flussratenabhängiger Unterschied in der „Fine Particle Dose“ zu erkennen. Trotz einer geringeren Ausbringung bei 24 l/min ist die Wirkstoffabscheidung unterhalb einer aerodynamischen Größe von 5 μm nicht geringer als bei 39 l/min. Ggf. ist bei der relativ großen Kapselfüllmasse von 20 mg eine Obergrenze erreicht, so dass noch größere Beladungen die Pulverabscheidung nicht wesentlich erhöhen. Da die „Fine Particle Fraction“ dem Verhältnis aus FPD und Ausbringung entspricht, ist der FPF-Wert für diese Proben bei 24 l/min etwas höher als bei 39 l/min.

Der FPD-Wert entspricht hier dem rechnerischen Anteil des Wirkstoffes, welcher in der Pulverfraktion $x_{\text{ae}} \leq 5 \mu\text{m}$ enthalten ist. Bei den Proben mit 10% Wirkstoffanteil und einer Kapselfüllmasse von 20 mg entspricht dies bei einer Flussrate von 39 l/min etwa 1000 μg . Da die übliche Wirkstoffdosierung bei der Asthma- bzw. COPD-Therapie deutlich niedriger ist (Budesonid: $\approx 300 \mu\text{g}$, Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat: $\approx 200 \mu\text{g}$), kann die Kapselfüllmenge noch deutlich reduziert werden bzw. der Wirkstoffanteil bei der Co-Sprühtrocknung weiter verringert werden. Für die Kombinationsformulierung 14%-BIS-CD betragen die Wirkstoffdosierungen bei 39 l/min 630 μg Budesonid und je 420 μg Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat. Auch hierbei ist eine Reduzierung um Faktor 2 – 3 noch möglich. Weiterhin ist eine Optimierung der Flussratenabhängigkeit bei den budesonidhaltigen Proben durch eine Erhöhung der Partikelgröße auf etwa 2 μm (z.B. durch einen geringeren Düsen-gasdruck) denkbar.

Für eine Stabilitätsabschätzung dieser Formulierungen wurden alle Proben bei 25°C und 60% r.F. sowie bei 40°C und 75% r.F. über einen Zeitraum von 4 Wochen in einem Glasgefäß offen gelagert. Anschließend wurden Kapseln von Hand abgefüllt und die aerodynamischen Kenngrößen bei der geringeren Flussrate von 24 l/min in Abhängigkeit der Lagerbedingungen bestimmt (Abb. 4.69). Für alle Proben ist selbst nach vierwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% Luftfeuchte lediglich ein tendenzieller Rückgang der „Fine Particle Dose“ erkennbar, der aufgrund der Standardabweichung nur bei 10% Sal-CD und 14% BIS-CD als signifikant bezeichnet werden kann. Jedoch weist ein Anstieg der Ausbringung und ein FPF-Abfall auf signifikante Veränderungen bei allen Proben hin. Beide Effekte lassen sich durch Partikelwachstum bzw. einem Rückgang der Dispergierfähigkeit erklären. Da sich größere Partikel

einerseits besser aus einem Inhalator ausbringen lassen, andererseits aber die „Fine Particle Fraction“ reduzieren, kompensieren sich beide Effekte zugunsten einer gleich bleibenden „Fine Particle Dose“.

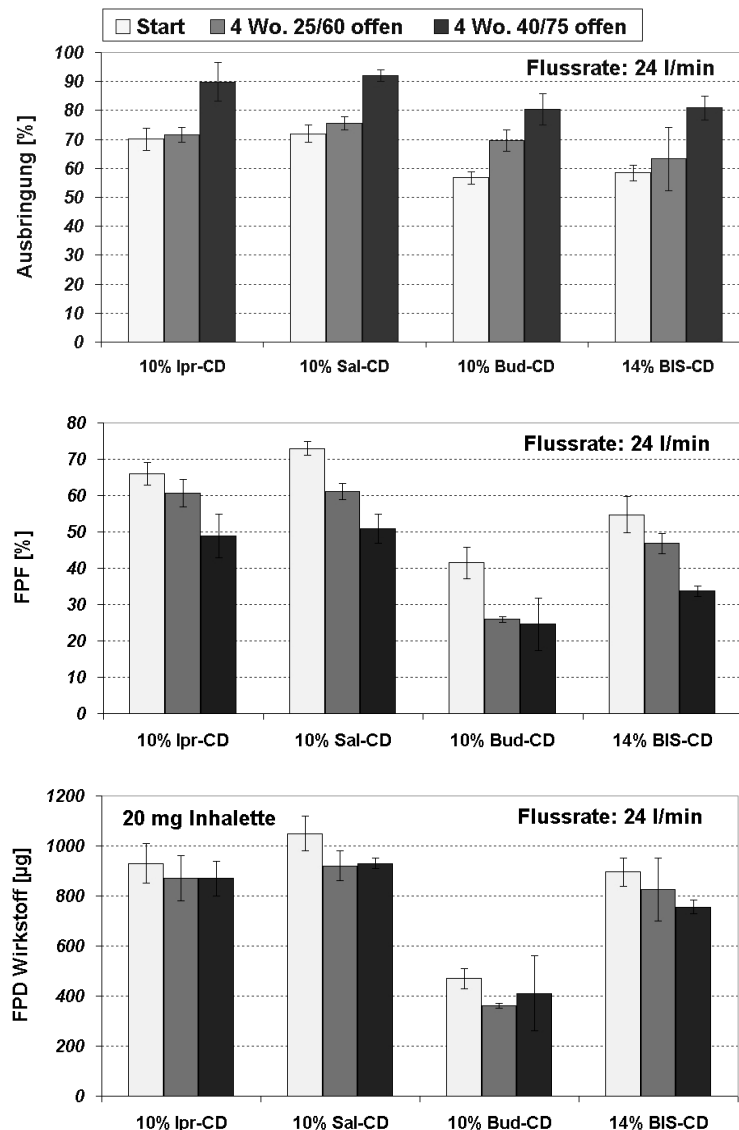


Abb. 4.69. Aerodynamische Kenngrößen sprüheingebetteter Wirkstoffe in Abhängigkeit der Lagerbedingungen bei einer Flussrate von 24 l/min. Die FPD entspricht der Wirkstoffmasse, die sich rechnerisch aus der Rezepturzusammensetzung ergibt. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Kapseln.

Für hygroscopische bzw. amorphe Formulierungen stellt dieser Stresstest generell extrem ungünstigen Lagerbedingungen dar. Beispielsweise ist bei den betrachteten Proben mit einem Rückgang der Glasübergangstemperatur auf etwa 60°C zu rechnen (Kapitel 4.1.4). Bei keiner der vier Proben kann eine morphologische Veränderung

anhand von REM-Aufnahmen festgestellt werden. Auch die Untersuchungen der Röntgenbeugung weisen nach Stresslagerung weiterhin auf einen amorphen Feststoffzustand hin (Anhang, Abb. 6.3). Die beobachteten Veränderungen der aerodynamischen Eigenschaften sind daher als verhältnismäßig moderat zu bezeichnen. In Verbindung mit einem geeigneten Packmittel bzw. einem zusätzlichen Trockenmittel ist bei allen vier Formulierungen mit einer physikalischen Stabilität zu rechnen, die eine sinnvolle Produktlaufzeit für ein Pulverinhalativum ermöglichen könnte.

4.5.3 Hochdosis-Formulierungen mit Cyclodextrin

Auch wenn im Fall der verwendeten Wirkstoffe nur relativ geringe Dosierungen therapeutisch sinnvoll sind, werden im Folgenden höhere Wirkstoffanteile für Salbutamolsulfat und Budesonid betrachtet (Tab. 4.20). Dadurch lassen sich Möglichkeiten und Grenzen von Sprühtrocknungsformulierungen mit HP- β -Cyclodextrin besser bewerten.

Tab. 4.20. Sprühtrocknungsparameter* (Büchi B-191, modifiziert) zur Herstellung von Einbettungspartikeln mit einem Wirkstoffgehalt $\geq 10\%$.

Probe	Feststoffe	Feststoffkonz. in Sprühlösung	T _{out} [°C]
10% Sal-CD	Salbutamolsulfat : HP- β -CD (1:9)	3,5% in H ₂ O	97 $\pm$ 3
20% Sal-CD	Salbutamolsulfat : HP- β -CD (2:8)	3,5% in H ₂ O	97 $\pm$ 3
60% Sal-CD	Salbutamolsulfat : HP- β -CD (6:4)	3,5% in H ₂ O	97 $\pm$ 3
10% Bud-CD	Budesonid : HP- β -CD (1:9)	5% in EtOH	109 $\pm$ 3
40% Bud-CD	Budesonid : HP- β -CD (4:6)	4,4% in EtOH:H ₂ O (1:1)	87 $\pm$ 3°C

*) Konstante Parameter: T_{in}: 150 $\pm$ 2°C; Trockengasdurchsatz: 33 $\pm$ 5 m³/h; Düsengasüberdruck: 5,5-6 bar; Düsengasdurchsatz: 40 $\pm$ 2 NL/min, Lösungsdurchsatz: 12 $\pm$ 2 g/min.

Bei einer Steigerung der Wirkstoffkonzentration von Salbutamolsulfat sind keine Unterschiede anhand der thermischen Analyse (Abb. 4.70) zwischen 10% Sal-CD und 20% Sal-CD erkennbar. Bei einem Anteil von 60% Salbutamolsulfat ist eine Glasstufe bei etwa 130°C als Anstieg der Wärmekapazität aus dem reversen Signal der TMDSC erkennbar. Die Glasübergangstemperatur von amorphem Salbutamolsulfat liegt mit T_g $\approx$ 119°C um ca. 11°C darunter. Die Ergebnisse der Röntgendiffraktometrie weisen nach Sprühtrocknung bei allen drei Wirkstoffkonzentrationen auf einen röntgenamorphen Feststoffzustand hin (Anhang, Abb. 6.4).

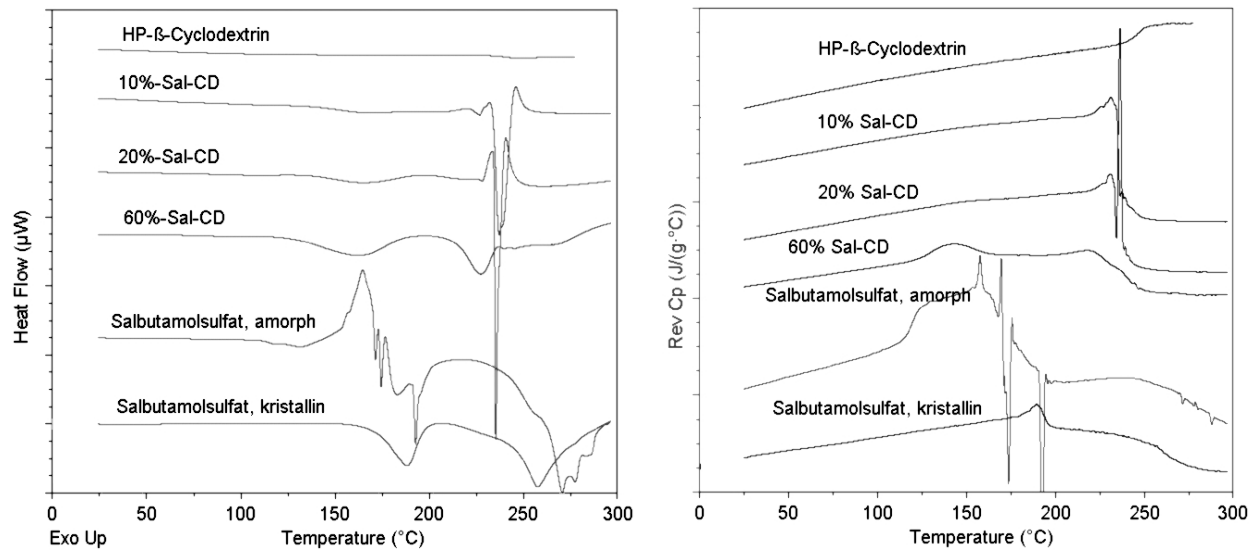


Abb. 4.70. DSC-Wärmestromsignal (links) und RevCp-Signal (rechts) von HP-β-Cyclodextrin, Salbutamolsulfat und deren Co-Sprühtrocknungsproben (Heizrate: 2 K/min).

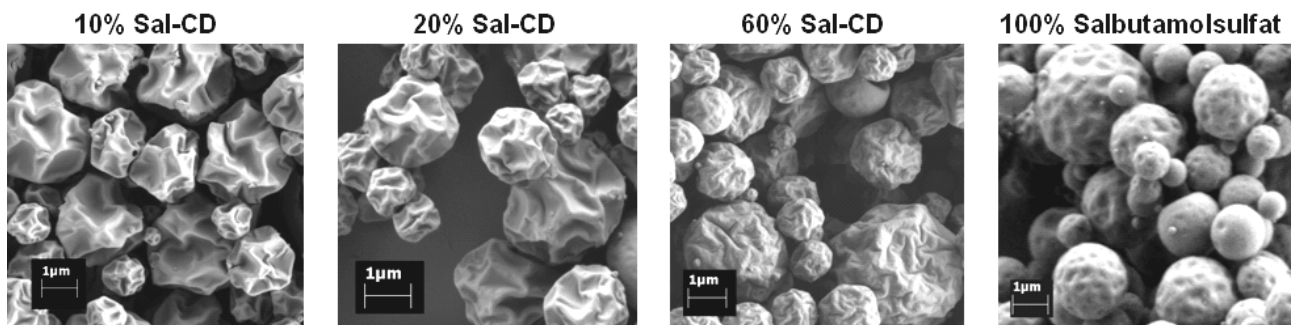


Abb. 4.71. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Co-Sprühtrocknungsversuchen mit HP-β-Cyclodextrin und Salbutamolsulfat im Vergleich zu Salbutamolsulfat, sprühtrocknet.

Tab. 4.21. Pulvercharakterisierung von Co-Sprühtrocknungsversuchen mit HP-β-Cyclodextrin und Salbutamolsulfat im Vergleich zu Salbutamolsulfat, sprühtrocknet.

	10% Sal-CD	20% Sal-CD	60% Sal-CD	100% Sal.
Mediandurchmesser x_{50} [μm]	$2,14 \pm 0,01$	$2,04 \pm 0,02$	$1,94 \pm 0,02$	$1,53 \pm 0,02$
Volumenspez. Oberfl. S_v [m ² /cm ³]	$3,51 \pm 0,01$	$3,66 \pm 0,05$	$3,87 \pm 0,04$	$4,63 \pm 0,05$
Massenspez. Oberfl. S_m [m ² /g]	$3,98 \pm 0,10$	$3,75 \pm 0,04$	$2,81 \pm 0,09$	$2,87 \pm 0,01$
S_m/S_v [cm ³ /g]	1,13	1,02	0,73	0,62

Weiterhin ist mit einem zunehmenden Salbutamolsulfatgehalt ein Rückgang der Faltentiefe in der Oberfläche und damit eine Annäherung an die morphologische Gestalt der hilfsstofffreien Partikel zu beobachten (Abb. 4.71). Auch die Reduzierung des Oberflächenverhältnisses von $S_m/S_V = 1,13$ auf $S_m/S_V = 0,62$ weist auf eine zunehmende Glättung der Oberflächenstruktur hin (Tab. 4.21).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Dispergierbarkeit kann bei den Co-Sprühtrocknungspartikeln nicht festgestellt werden (Abb. 4.72). Offensichtlich ist die Haftkraftreduzierung aufgrund der Oberflächenfaltung hierbei unabhängig von der Art der Faltenstruktur. Ggf. können kleinere Falten geringere Krümmungsradien aufweisen bzw. weniger zu Verzahnung oder formschlüssigen Bindungen führen. Die geringeren Werte für den Dispergiergrad von reinem Salbutamolsulfat sind mit der geringeren Partikelgröße und der unterschiedlichen Oberflächenmorphologie zu erklären und wirken sich auch in einer erhöhten Flussratenabhängigkeit bei den aerodynamischen Kenngrößen aus (Abb. 4.73). Hierbei ist auch bei diesen Proben eine höhere Ausbringung bei der größeren Flussrate messbar. Unabhängig von ihrem Wirkstoffgehalt und der Flussrate besitzen die co-sprühgetrockneten Proben eine „Fine Particle Fraction“ von $70 \pm 10\%$. Entsprechend ihrer Wirkstoffkonzentration liegen damit FPD-Werte zwischen 1 und 7 mg vor. Im Vergleich hierzu besitzt die reine Wirkstoffprobe bei 24 l/min keine höhere „Fine Particle Dose“. Bei 39 l/min wird aufgrund der hohen Flussratenabhängigkeit der reinen Wirkstoffprobe ein FPD-Wert von etwa 11 mg erzielt.

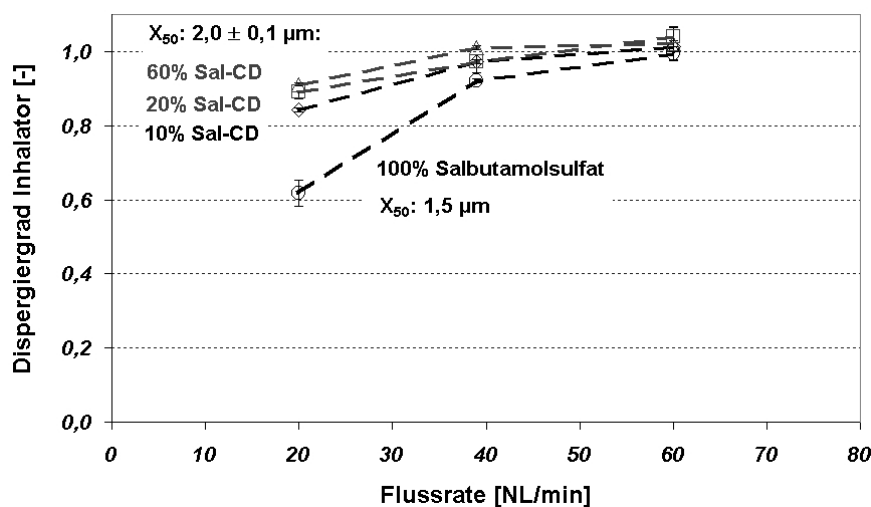


Abb. 4.72. Dispergiergrad von Co-Sprühtrocknungspartikeln mit Salbutamolsulfat und HP- β -Cyclodextrin im Vergleich zu Salbutamolsulfat, sprühgetrocknet.

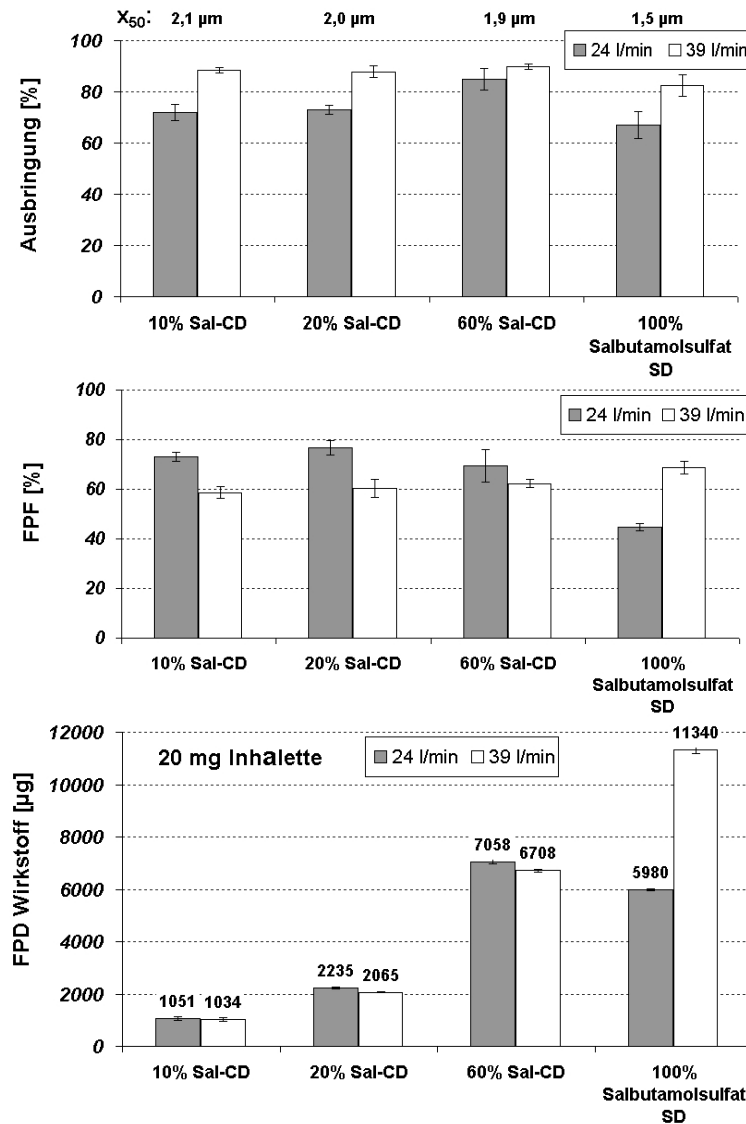


Abb. 4.73. Aerodynamische Kenngrößen von Co-Sprühtrocknungspartikeln mit Salbutamolsulfat und HP- β -Cyclodextrin nach Kapitel 3.7 bei Raumbedingungen ($22 \pm 3^\circ\text{C}$, $40 \pm 10\%$ r.F.). Die FPD entspricht der Wirkstoffmasse, die sich rechnerisch aus der Rezepturzusammensetzung ergibt. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Kapseln.

In einem weiteren Versuch mit Budesonid wird die Möglichkeit einer kristallinen Wirkstoffeinbettung in amorphes HP- β -Cyclodextrin untersucht. Budesonid wird hierzu in einem Ethanol-Wasser-Gemisch zusammen mit dem Hilfsstoff gelöst. Durch den geringeren Sättigungsdampfdruck von Ethanol verdampft dieser während der Sprühtrocknung zuerst, so dass mit einer Vielzahl von ausgefallenen Kristallen des wasserunlöslichen Budesonids in dem verbleibenden Wassertropfen zu rechnen ist. Aufgrund der guten Wasser- und Ethanol-Löslichkeit von HP- β -Cyclodextrin wird dieses im Idealfall eine amorphe Matrix mit der Glasübergangstemperatur des

reinen Hilfsstoffes von $T_g = 243^\circ\text{C}$ bilden können. Ein Stabilitätsvorteil würde darin bestehen, dass Budesonid in seiner thermodynamisch stabilen kristallinen Form vorliegt und keine T_g -Absenkung bewirken kann, wie es bei einer gemeinsamen amorphen Feststoffmischung der Fall wäre. Weiterhin könnte die amorphe Matrix die Oberflächenmorphologie für eine verbesserte Dispergierbarkeit liefern.

In Abb. 4.74 sind die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen dieser Probe im Vergleich zu der aus reinem Ethanol sprühgetrockneten Probe (10% Bud-CD) dargestellt.

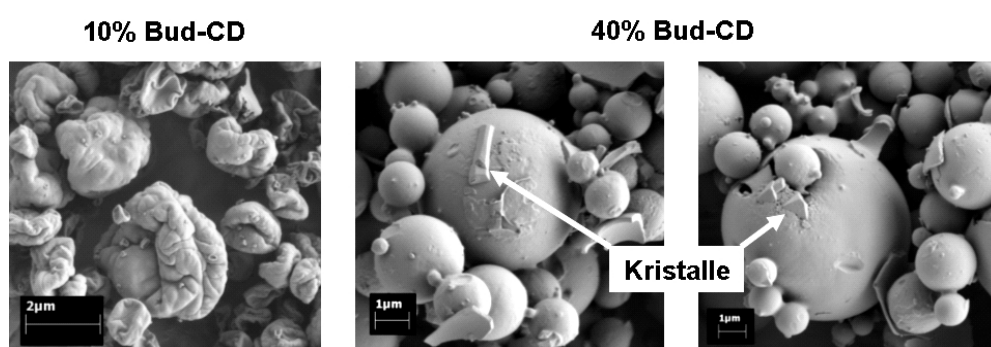


Abb. 4.74. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Co-Sprühtrocknungsversuchen mit HP- β -Cyclodextrin und Budesonid nach Tab. 4.20.

Hierbei fällt zunächst auf, dass die Partikel der 40% Bud-CD Probe kugelförmig sind. Die Vorteile bezüglich der günstigen Dispergiereigenschaften gefalteter Oberflächen sind damit nicht zu erwarten. Aufgrund der zahlreichen aufgebrochenen Partikel bzw. deren Schalenfragmente liegen zumindest teilweise Hohlpartikel mit einer geringeren Dichte vor. Dies kann unter anderem ein Grund für den höheren x_{50} -Wert gegenüber der Probe 10% Bud-CD sein (Tab. 4.22). Eine Beurteilung der Oberflächenstruktur anhand des Oberflächenverhältnisses S_m/S_v ist nicht möglich, da hierbei eine vergleichbare Partikeldichte gegeben sein muss.

Tab. 4.22. Pulvercharakterisierung von Co-Sprühtrocknungspartikeln mit 10% und 40% Budesonid in HP- β -Cyclodextrin.

	10% Bud-CD	40% Bud-CD
Mediandurchmesser x_{50} [μm]	$1,34 \pm 0,01$	$1,91 \pm 0,03$
Volumenspez. Oberfl. S_v [m^2/cm^3]	$5,04 \pm 0,01$	$3,90 \pm 0,06$
Massenspez. Oberfl. S_m [m^2/g]	$5,30 \pm 0,15$	$3,70 \pm 0,12$
S_m/S_v [cm^3/g]	1,05	0,95

Weiterhin sind vereinzelt Kristalle an der Partikeloberfläche, aber auch amorphe Feststoffbrücken zwischen den Partikeln zu beobachten. Die Daten der Röntgenbeugung lassen nach Sprühtrocknung jedoch keine Reflexe erkennen, die auf einen kristallinen Feststoff hinweisen. Offenbar sind die kristallinen Anteile zu gering oder ggf. entstandene Kristallisationskeime zu klein, um röntgenanalytisch erfasst zu werden (Anhang, Abb. 6.5).

Anhand der TMDSC-Analyse ist aus dem reversen Signal ein C_p -Anstieg zwischen 90°C und 100°C erkennbar, auf den unmittelbar ein exothermes Signal des DSC-Wärmesignals (Heat-Flow) folgt (Abb. 4.75). Da diese C_p -Stufe bei der Glasübergangstemperatur des gequenchten Budesonids liegt, können in dieser Probe u. U. auch separate Bereiche mit amorphem Budesonid vorliegen. Weiterhin deutet sich bei 40% Bud-CD ein Schmelzbeginn von kristallinem Budesonid an, der allerdings im weiteren Verlauf in thermische Zersetzung übergeht.

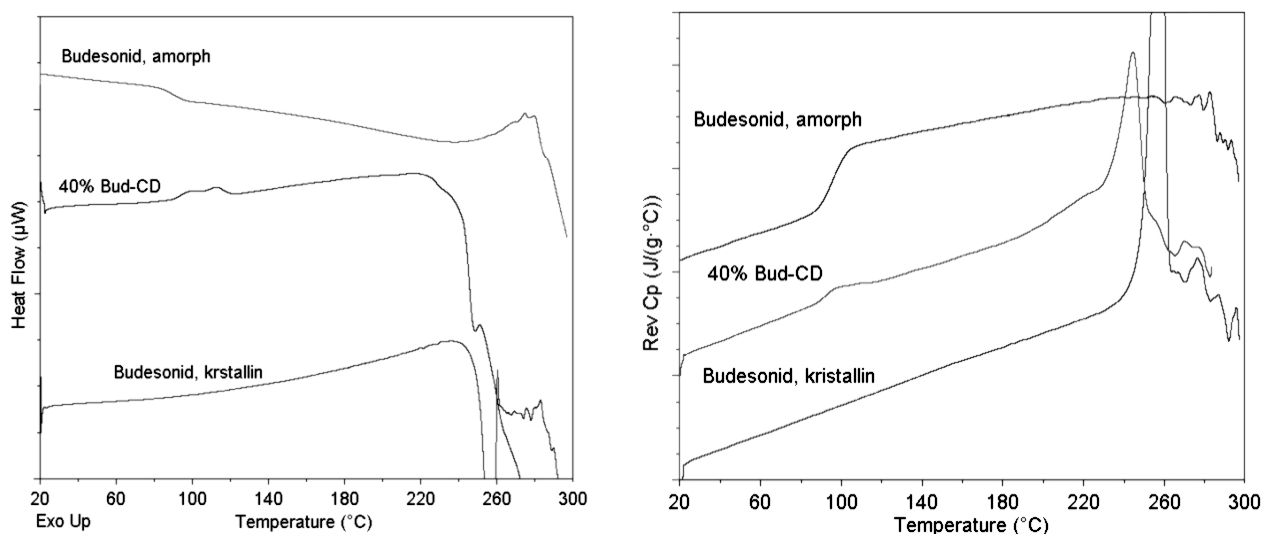


Abb. 4.75. DSC-Wärmestromsignal (links) und RevCp-Signal (rechts) von 40% Bud-CD im Vergleich zu amorphem und kristallinem Budesonid (Heizrate: 2 K/min).

Die beschriebenen morphologischen Unterschiede erklären die signifikant niedrigeren Werte für den Dispergiergrad und die „Fine Particle Fraction“ gegenüber der Probe mit 10% Budesonid (Abb. 4.76, Abb. 4.77). Auch innerhalb der „Fine Particle Dose“ ist dieser Effekt erkennbar. Obwohl die höher beladene Probe die vierfache Wirkstoffmenge besitzt, wird nur die zweieinhalb- bis dreifache Wirkstoffmenge unterhalb der aerodynamischen Größe von 5 µm im Kaskadenimpaktor abgeschieden.

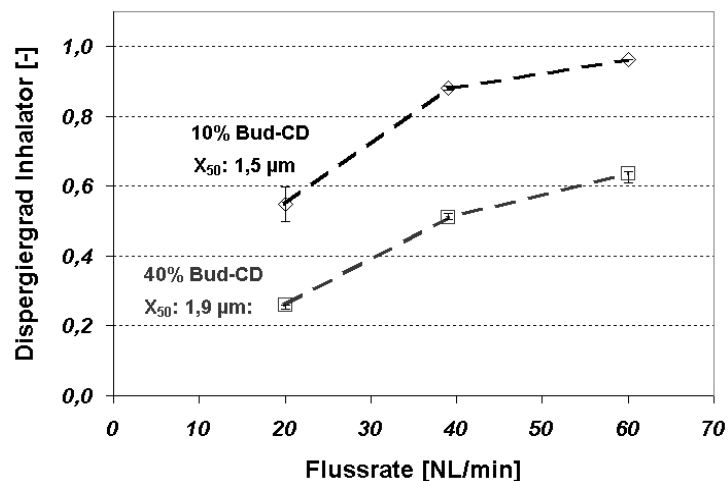


Abb. 4.76. Dispergiertgrad von Co-Sprühtrocknungspartikeln mit Budesonid und HP-β-Cyclodextrin.

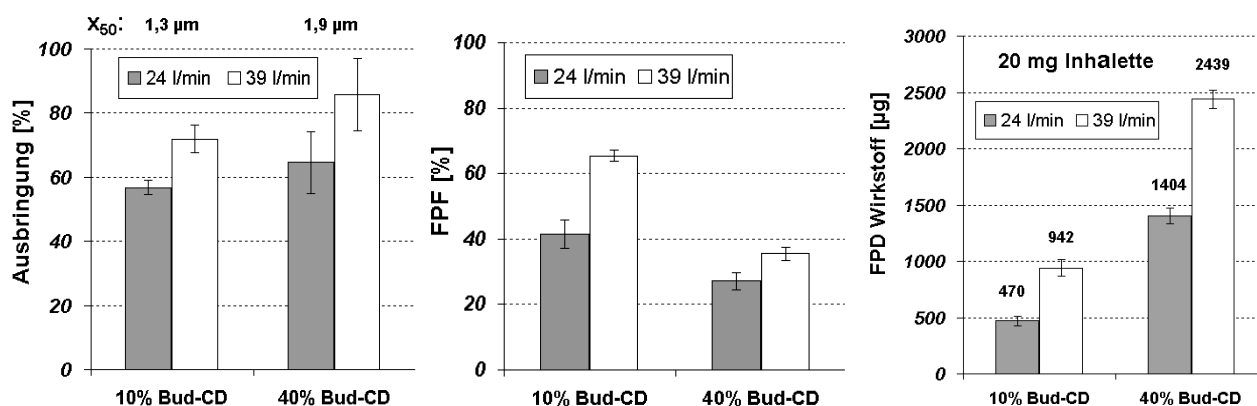


Abb. 4.77. Aerodynamische Kenngrößen von Co-Sprühtrocknungspartikeln mit Budesonid und HP-β-Cyclodextrin bei Raumbedingungen ($22 \pm 3^\circ\text{C}$, $40 \pm 10\%$ r.F.). Die FPD entspricht der Wirkstoffmasse, die sich rechnerisch aus der Rezepturzusammensetzung ergibt. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Kapseln.

Im Gegensatz zu den niedrig dosierten Formulierungen zeigen die höheren Wirkstoffkonzentrationen nach vierwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. teilweise deutliche Veränderungen. So hat sich die pulverförmige Probe mit 60% Salbutamolsulfat verflüssigt. Bei einem Salbutamolsulfatgehalt von 20% ist ein Rückgang der „Fine Particle Dose“ von 2,2 mg auf 0,6 mg gegeben (Abb. 4.78). Allerdings zeigen beide Proben bei 25°C und 60% r.F. keine signifikante Veränderung in der FPD und haben ihren röntgenamorphen Zustand nicht verloren (Anhang, Abb. 6.4). Durch einen geeigneten Produktschutz (Packmittel, Trockenmittel) ist ggf. eine ausreichende Produktstabilität bei einem 20%igen Wirkstoffgehalt denkbar.

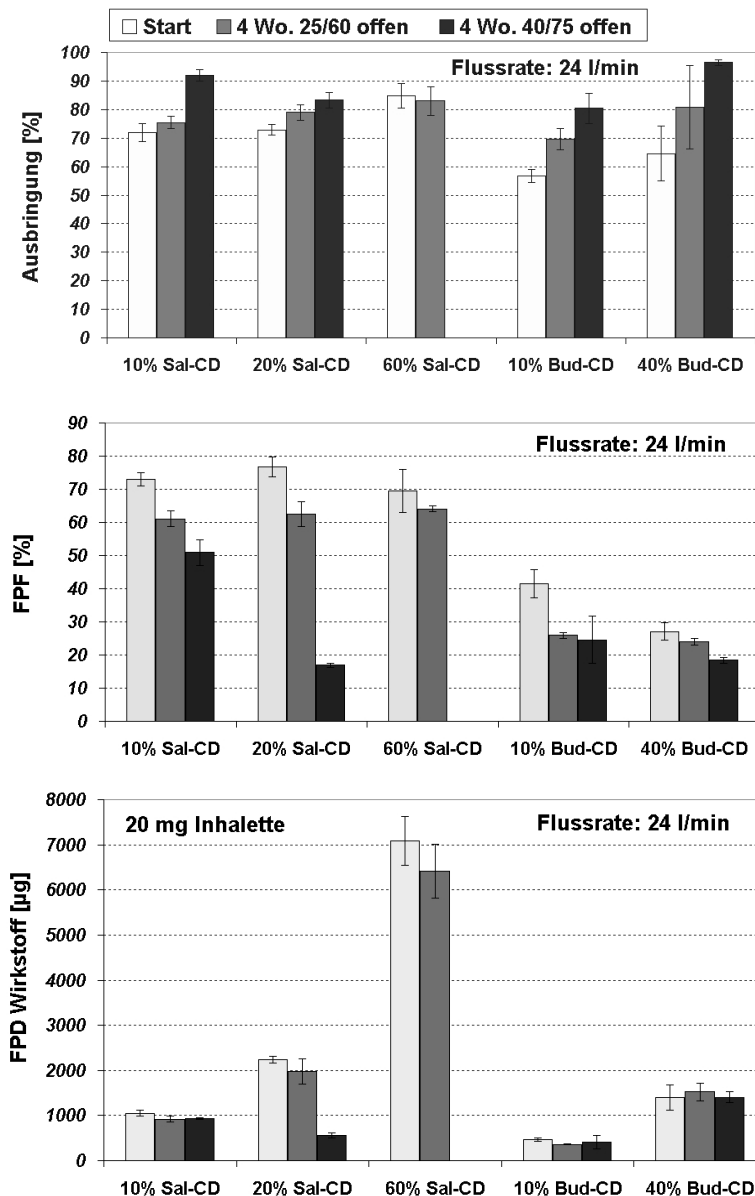


Abb. 4.78. Aerodynamische Kenngrößen sprüheingebetteter Formulierungen mit unterschiedlicher Wirkstoffkonzentration und in Abhängigkeit der Lagerbedingungen bei einer Flussrate von 24 l/min. Die FPD entspricht der Wirkstoffmasse die sich rechnerisch aus der Rezepturzusammensetzung ergibt. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Kapseln.

Im Fall der zu 40% mit Budesonid beladenen Probe sind während der Lagerung bei 40°C und 75% r.F. Kristallisationsprozesse abgelaufen, die zum einen durch die budesonidspezifischen Röntgenreflexe (Anhang, Abb. 6.5) und zum anderen anhand der REM-Aufnahmen erkennbar sind (Abb. 4.79). Aufgrund der Lagerbedingungen erfolgt eine Annäherung der Glasübergangstemperatur des amorphen Feststoffes an die Raumtemperatur. Dabei steigt die Molekularmobilität an. Offensichtlich sind Kristallisationskeime bzw. Moleküle von Budesonid dadurch in der Lage, sich innerhalb der

amorphen HP- β -Cyclodextrinmatrix zu bewegen und innerhalb von Wochen Kristalle zu bilden bzw. diese zu vergrößern. Auffällig an den REM-Aufnahmen ist, dass löchrige Strukturen vermehrt bei größeren Partikeln auftreten und kleinere Partikel mit verhältnismäßig großen Kristallen belegt sind. Weiterhin ist die „Fine Particle Dose“ durch dieses Kristallwachstum nicht signifikant verändert. Jedoch sind Veränderungen in der Ausbringung und der „Fine Particle Fraction“ zu beobachten, die allerdings nicht eindeutig den Kristallisationsprozessen zuzuordnen sind, da sie auch bei rein amorphen Formulierungen beobachtet werden (Abb. 4.69).

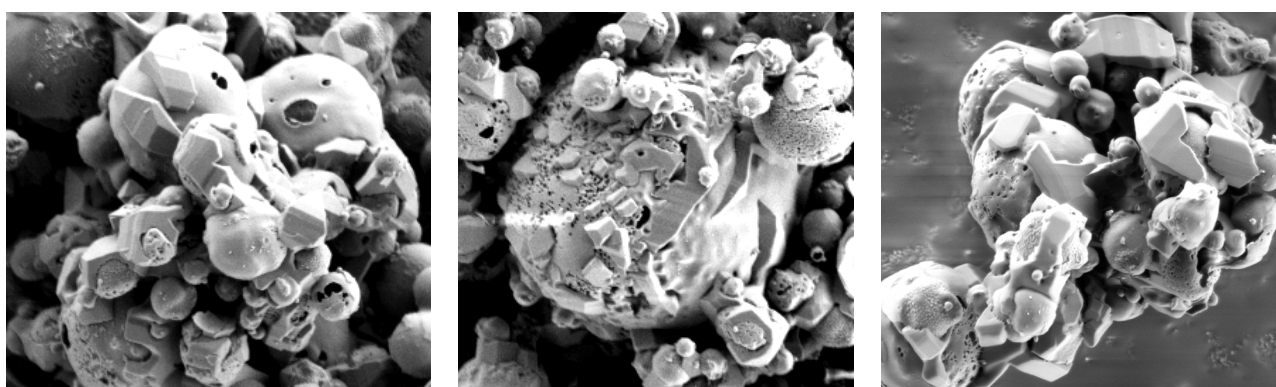


Abb. 4.79. Kristallisation von Budesonid aus einer amorphen HP- β -Cyclodextrinmatrix durch vierwöchige Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F.

Die hier beobachteten Kristallisationsvorgänge stellen ein gutes Beispiel für die Eigenschaften eines amorphen Feststoffes im Sinne einer „erstarrten“ Flüssigkeit dar. Die Löslichkeit von Budesonid in HP- β -Cyclodextrin ist hierbei offensichtlich überschritten. Ein Ausfallen dieser übersättigten Feststofflösung läuft ggf. ähnlich wie in einer Flüssigkeit, jedoch kinetisch gehemmt ab. Eine detaillierte Aufklärung dieser Kristallisationsvorgänge wird in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt. Sie wird jedoch als sinnvoll betrachtet, da diese kontrollierbar ablaufende Kristallisation die Grundlage für ein neuartiges Verfahren zur Herstellung teilkristalliner, stabiler Pulverformulierungen bilden kann. Zum einen liegt hierbei der thermodynamisch stabilere kristalline Zustand des Wirkstoffes vor. Zum anderen ist eine Verminderung der Haftkraft zwischen den mit Kristallen überzogenen Partikeloberflächen denkbar.

4.5.4 Einbettung in kristallines Mannitol

Wie in Kapitel 4.2 gezeigt wurde, ist die Herstellung von kugelförmigen Mannitolpartikeln in der stabilen Kristallmodifikation I und im lungengängigen Größenbereich mittels Sprühtrocknungstechnik prinzipiell machbar. Um eine möglichst vollständige Kristallisation der strömungsgetragenen Partikel zu erzielen, sind Sprühtrocknungsparameter zu Gunsten einer möglichst langen Trocknungszeit zu wählen. Aufgrund von Vorversuchen mit Salbutamolsulfat und Ipratropiumbromid hat sich gezeigt, dass diese Wirkstoffe eine Verzögerung der Kristallisation von Mannitol und damit ein Verklumpen der Primärpartikel bewirken. In diesem Kapitel soll die prinzipielle Machbarkeit einer kristallinen Wirkstoffeinbettung in Mannitol am Beispiel von Budesonid geprüft werden. Im Unterschied zu den beiden genannten Wirkstoffen ist Budesonid in Wasser unlöslich. Eine Co-Sprühtrocknung mit Mannitol aus ethanologisch-wässriger Lösung sollte durch das vorzeitige Verdunsten von Ethanol während der Trocknung ein Ausfallen (Kristallisieren) von Budesonid zur Folge haben. Eine Kristallisationsverzögerung durch gelöste Budesonidmoleküle könnte damit verringert bzw. vermieden werden. Hierzu wurden nacheinander drei Formulierungen gemäß Tab. 4.23 hergestellt. Als Beurteilungskriterium wurde neben REM-Aufnahmen und der mittleren Partikelgröße x_{50} (Abb. 4.80) das Dispergierverhalten in Verbindung mit dem HandiHaler[®] herangezogen (Abb. 4.81).

Tab. 4.23. Sprühtrocknungsparameter* (Büchi B-191, modifiziert) zur Herstellung von kristallinen Wirkstoffpartikeln mit Mannitol.

Probe	Feststoffe	Feststoffkonz. in Sprühlösung	T _{in} [°C]	T _{out} [°C]
10% Bud-M	Budesonid : Mannitol (1:9)	5% in EtOH:H ₂ O (1:1)	130 ± 2	62 ± 2
10% Bud-M(S)	Budesonid : Mannitol (1:9)	5% in EtOH:H ₂ O (1:2)	130 ± 2	60 ± 2
5% Bud-M(S)	Budesonid : Mannitol (1:19)	10% in EtOH:H ₂ O (1:4)	120 ± 2	52 ± 2

**) Konstante Parameter: Trockengasdurchsatz: 24 ± 3 m³/h; Düsengasüberdruck: 5,5 ± 0,2 bar; Düsengasdurchsatz: 40 ± 2 NL/min, Lösungsdurchsatz: 15 ± 2 g/min.*

S): Wurde als Suspension verarbeitet, da die Budesonidlöslichkeit überschritten ist.

Ausgehend von dem ersten Versuch (10% Bud-M) wurde durch schrittweise Anpassung der Versuchsparameter eine Formulierung erzeugt, deren Partikel weitestgehend frei von Feststoffbrücken sind und sich dadurch besser dispergieren lassen (5% Bud-M(S)). Im Einzelnen umfassen diese Optimierungsmaßnahmen:

- Erhöhung der H_2O -Konzentration in Lösung (Verringerung der Budesonidlöslichkeit (Suspension) und früheres Ausfallen während der Tropfentrocknung).
- Reduzierung der Wirkstoffkonzentration (Reduzierung der kristallisationsverzögernden Komponente).
- Absenken von Ein- und Ausgangstemperatur (Verlängerung der Trocken- bzw. Kristallisationszeit).
- Erhöhung der Feststoffkonzentration der Lösung (ggf. wird dadurch die Dauer der Trocknung bzw. der Kristallisation im zweiten und dritten Trocknungsabschnitt erhöht).

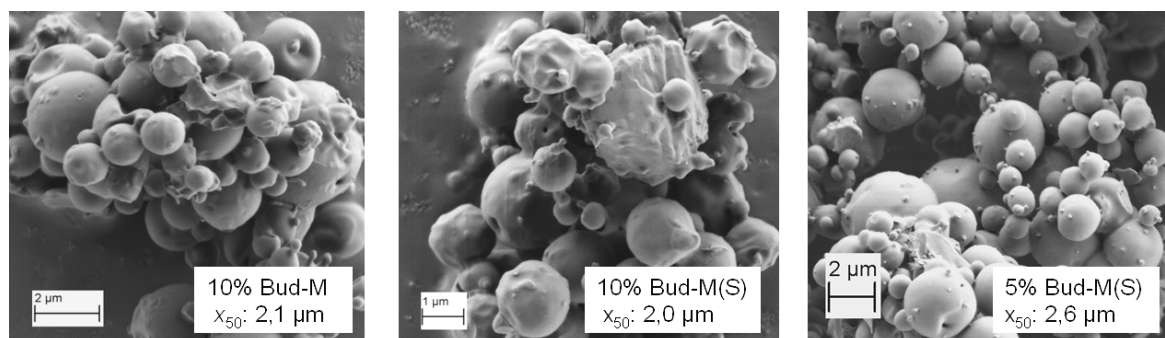


Abb. 4.80. REM-Aufnahmen von Co-Sprühtrocknungsversuchen mit Mannitol und Budesonid.

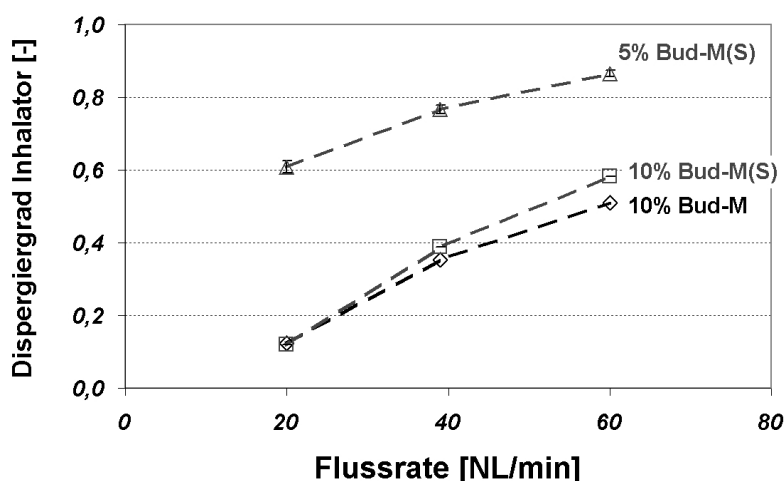


Abb. 4.81. Dispergiertgrad von Co-Sprühtrocknungspartikeln mit Budesonid und Mannitol.

Für die Probe 5% Bud-M(S) werden weiterhin eine einwöchige Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. sowie aerodynamische und physiko-chemische Untersuchungen

durchgeführt. Die ungelagerte Probe besitzt hierbei eine „Fine Particle Fraction“ von ca. 30%, was bei einer Ausbringung im Bereich von 90% einer „Fine Particle Dose“ von 270 mg je 20-mg-Inhalette entspricht (Abb. 4.82).

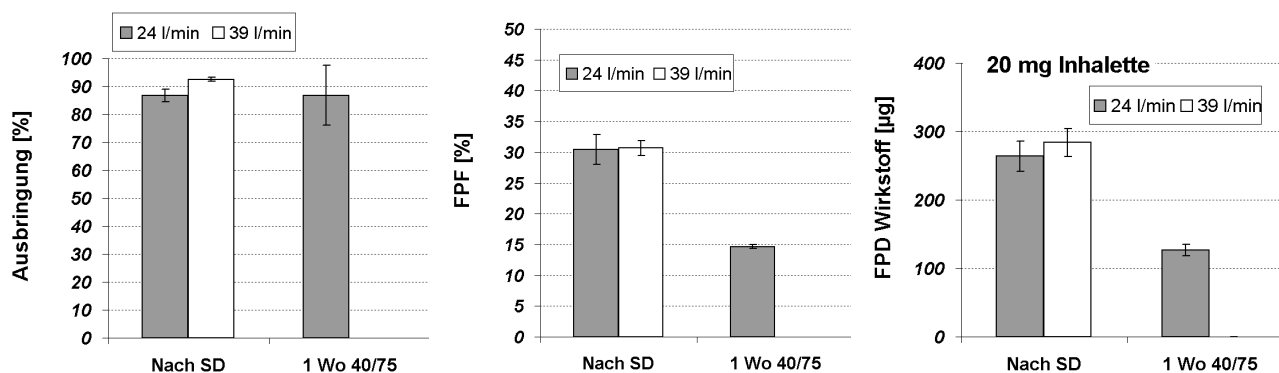


Abb. 4.82. Aerodynamische Kenngrößen von 5% Bud-M(S) nach Sprühtrocknung und nach einwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. Die FPD entspricht der Wirkstoffmasse, die sich rechnerisch aus der Rezepturzusammensetzung ergibt. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus mindestens drei Kapseln.

Dabei ist bei allen Kenngrößen keine signifikante Flussratenabhängigkeit festzustellen. Allerdings ist nach der Offenlagerung bei 40°C und 75% r. F. ein Rückgang von FPF und FPD auf 15% bzw. auf 127 mg bei einer Flussrate von 24 l/min zu verzeichnen. Möglicherweise liegen nach der Sprühtrocknung immer noch amorphe Anteile vor, die erst unter den klimatischen Bedingungen der Stresslagerung rekristallisiert sind.

Morphologische Veränderungen sind anhand von REM-Aufnahmen nicht sichtbar. Da auch die TMDSC-Analyse weder eine Glasstufe noch Kristallisationseffekte zeigt, liegen hier offenbar nur relativ geringe amorphe Anteile vor (Abb. 4.83). Der endotherme Schmelzpeak bei 165°C (onset) ist charakteristisch für die D-Mannitol-Modifikationen I und II [135].

Auch anhand der Röntgenpulver-Analyse ist kein Unterschied zwischen der gelagerten und der ungelagerten Probe zu erkennen (Anhang, Abb. 6.8). Beide Proben weisen Reflexe aus den beiden kristallinen Substanzen D-Mannitol (Mod. I) und Budesonid auf. Darüber hinaus sind weitere Reflexe vorhanden (z.B. bei 9.5, 25 oder 27 2 θ). Diese weisen auf das Vorliegen einer weiteren Kristallmodifikation (Mod. II) von D-Mannitol hin [135].

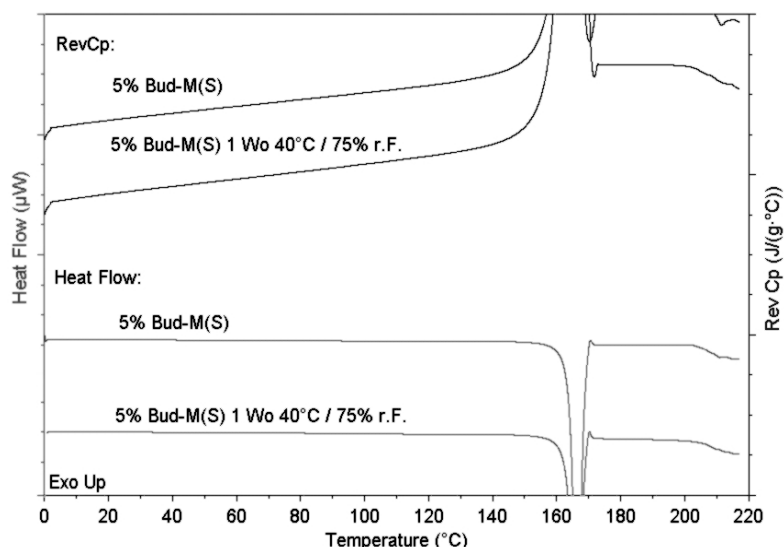


Abb. 4.83. TMDSC-Diagramm von 5% Bud-M(S) nach Sprühtrocknung und nach einwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. (Heizrate: 2 K/min).

Die durchgeführten Versuche machen einerseits die Komplexität einer kristallinen Sprühtrocknungsformulierung deutlich. Andererseits zeigen sie auch Möglichkeiten der Beeinflussung von Kristallisationsprozessen auf, die innerhalb von Sekundenbruchteilen bei der Sprühtrocknung ablaufen. Für nachfolgende Arbeiten ist eine weitere Optimierung durch unterschiedliche Maßnahmen möglich. So können die bisher variierten Sprühtrocknungsparameter noch weiter in die entsprechende Richtung reguliert werden. Darüber hinaus sind auch kristallisationsfördernde Zusätze oder die Verlängerung der Aufenthaltszeit der strömungsgetragenen Partikel (Querschnittsvergrößerung oder Verlängerung der Trockenturmgeometrie) mit einer zusätzlichen Nachtrocknungszone denkbar.

4.5.5 Schlussbetrachtungen zur Wirkstoffeinbettung

Das Ziel der durchgeführten Versuche bestand darin, mittels Sprühtrocknung leicht dispergierbare und physiko-chemisch stabile Partikel zur inhalativen Behandlung von Lungenkrankheiten zu erzeugen. Gegenüber gängigen Wirkstoffmischungen mit einem Trägerstoff bietet eine Co-Sprühtrocknungsformulierung gewisse Vorteile. So lässt sich durch die Wahl von Prozess- und Formulierungsparametern die Partikelmorphologie gezielt beeinflussen. Haftkräfte zwischen Partikeln können dadurch reduziert und die Dispergierbarkeit erhöht werden. Vor allem kugelförmige, gefaltete Partikel besitzen hierbei günstige Dispergiereigenschaften. Für den Inhalationsvor-

gang bedeutet dies, dass ein nahezu vollständiger Zerfall von Pulveragglomeraten weitestgehend unabhängig von der Inspirationsflussrate stattfindet. Anhand der beschriebenen Formulierungsbeispiele kann gezeigt werden, dass auch bei einer relativ geringen Flussrate von 24 l/min bis etwa 70% der, aus dem Inhalator austretenden Pulvermasse, eine aerodynamische Partikelgröße kleiner 5 μm besitzt und somit als „lungengängig“ betrachtet werden kann. Derartige Formulierungen besitzen das Potential, auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion oder bei Kindern unter 4 Jahren eingesetzt zu werden, da von einer optimalen Dispergierung auch schon bei einem Atemstrom von 30 l/min ausgegangen werden kann [6]. Besonders im Fall von Wirkstoffkombinationen ist eine geringe Flussratenabhängigkeit co-sprühgetrockneter Formulierungen gegenüber einer Mehr-Komponenten-Pulvermischung zu erwarten. Da bei der Co-Sprühtrocknung alle Komponenten aus einer homogenen Flüssigkeit hergestellt werden, unterscheiden sich die einzelnen Partikel nicht in ihrer Zusammensetzung. Dagegen können bei einer Pulvermischung eine inhomogene Wirkstoffverteilung bzw. eine flussratenabhängige Wirkstoffzusammensetzung aufgrund der unterschiedlichen Interaktionsmöglichkeiten der beteiligten Komponenten auftreten.

Ob eine ausreichende physiko-chemische Stabilität einer Sprühtrocknungsformulierung gegeben ist, hängt überwiegend von den Feststoffeigenschaften der verwendeten Substanzen ab. Typischerweise liegt nach Sprühtrocknung der metastabile amorphe Feststoffzustand vor. Besitzt ein amorpher Wirkstoff günstige Eigenschaften wie z.B. eine hohe Glasübergangstemperatur und eine geringe Hygroskopizität, kann die Sprühtrocknung des reinen Wirkstoffes ein stabiles Inhalationspulver ergeben. Unter Umständen können hierbei gegenüber einer strahlgemahlenen kristallinen Formulierung sogar Stabilitätsvorteile bestehen, wenn beispielsweise polymorphe Veränderungen in der Kristallstruktur durch den Mahlprozess hervorgerufen werden. Für empfindliche Wirkstoffe ist eine Einbettung in einen entsprechend stabileren Hilfsstoff möglich. Für die hier betrachteten Wirkstoffe ist darüber hinaus auch der Einsatz eines Hilfsstoffes notwendig, um die geringen Wirkstoffmengen von $\leq 300 \mu\text{g}$ überhaupt dosieren zu können. Der zur Inhalation zugelassene und hierzu fast ausschließlich verwendete Hilfsstoff Lactose ist in seinem amorphen Zustand kristallisationsempfindlich und besitzt damit ungünstige Eigenschaften für eine Wirkstoffeinbettung. Aufgrund guter Stabilitäts- und Lösungseigenschaften wurde Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin als ein möglicher Hilfsstoff für Co-Sprühtrocknungsformulierungen ausgewählt. Wirkstoffeinbettungen im Bereich von 10% bis 20% zeigen hierbei keine bzw. nur verhältnismäßig geringe Veränderungen nach vierwöchiger Offen-

lagerung bei 40°C und 75% relativer Feuchte. In Verbindung mit einem geeigneten Pack- bzw. Trockenmittel ist bei diesen Formulierungen mit einer ausreichenden Produktstabilität zu rechnen.

Weiterhin kann am Beispiel des Hilfsstoffes Mannitol gezeigt werden, dass auch eine Wirkstoffeinbettung in eine kristalline Struktur prinzipiell möglich ist, wenn eine ausreichend lange Trocknungs- bzw. Kristallisationszeit verwirklicht werden kann. Hierzu sind weiterführende Arbeiten zu empfehlen, die sich vor allem mit der weiteren Modifizierung des hier beschriebenen Sprühtrocknungsprozesses beschäftigen. Als besonders sinnvoll wird dabei eine Parameterwahl erachtet, die zunächst eine „unvollständige“ Trocknung und damit eine längere Kristallisationszeit der Partikel ermöglicht. Durch eine zusätzliche Trockengasströmung, die am Ende des Sprühturmes zugeführt wird, lässt sich dann eine vollständige Trocknung noch vor der Partikelabscheidung gewährleisten. Darüber hinaus kann eine Partikelkristallisation durch das Zuführen eines Nicht-Lösungsmittels in einer Dreistoffdüse oder durch die Verwendung von Suspensionen unterstützt werden. Auch eine nachträgliche Kristallisation des Wirkstoffes kann innerhalb von sprühgetrockneten Partikeln ein teilkristallines Inhalationspulver ergeben. Dies kann am Beispiel von amorphen Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin-Trägerpartikeln gezeigt werden, die nach Feuchtkonditionierung eine Kristallisation des enthaltenen Wirkstoffes Budesonid an der Partikeloberfläche zeigen. Eine Reduzierung der „Fine Particle Dose“ wurde durch den Kristallisationsprozess nicht beobachtet. Das Potential dieser kristallinen Formulierungen liegt vor allem in der Erzeugung des thermodynamisch stabileren Zustandes, ohne dabei auf die Vorteile der Sprühtrocknung wie Particle-Design oder Wirkstoffkombinationsmöglichkeiten verzichten zu müssen.

Abschließend ist noch zu bemerken, dass sich die hier getroffenen Aussagen auf niedermolekulare chemisch synthetisierte Wirkstoffe beziehen. Der Schwerpunkt der Arbeit geht hierbei auf verfahrenstechnische und physiko-chemische Überlegungen zurück, mit dem Ziel, prinzipielle Möglichkeiten zur Erzeugung stabiler Sprühtrocknungsformulierungen aufzuzeigen. Weitere Aspekte wie z.B. Wirkstoffzersetzung oder Wirkstoffinkompatibilität hängen hauptsächlich von der chemischen Aktivität der individuellen Reaktionspartner ab und wurden daher nicht weiter betrachtet.

5 Zusammenfassung

Inhalationspulver zur Behandlung von Lungenkrankheiten werden typischerweise aus gemahlenden Wirkstoffen hergestellt, die dann mit einem Trägerhilfsstoff gemischt und durch einen Pulverinhalator ausgebracht werden. Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von lungengängigen Feststoffpartikeln bildet die Sprühtrocknung. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen z.B. in der guten Steuerbarkeit der Partikelmorphologie oder in der gleichzeitigen Verarbeitung mehrerer Wirkstoffe zu einem Kombinationsarzneimittel. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Möglichkeiten der Sprühtrocknung für die Generierung von Inhalationspulvern zur Therapie von Lungenkrankheiten zu nutzen. Die Verwendung des zur Inhalation zugelassenen Hilfsstoffes Lactose ist hierbei kritisch zu bewerten, da dieser nach Sprühtrocknung in einem kristallisationsempfindlichen amorphen Zustand vorliegt. Daher sind neue potentielle Hilfsstoffe zu betrachten, die einerseits eine ausreichende physikalische Stabilität einer Formulierung bewirken und andererseits die Herstellung leicht dispergierbarer Partikel ermöglichen.

Die Glasübergangstemperatur kann unter bestimmten Voraussetzungen als Maß für die physikalische Stabilität eines amorphen pharmazeutischen Feststoffes betrachtet werden. Je höher diese über einer definierten Lagertemperatur liegt, desto geringer ist die Molekularbeweglichkeit und damit die Reaktivität des Feststoffes.

Ein gutes Lungendepositionsverhalten setzt eine aerodynamische Partikelgröße im Bereich von 1 bis 5 μm und geringe Haftkräfte zwischen den Partikeln voraus. Vor allem Van-der-Waals- und Kapillarkräfte führen bei derart kleinen Partikelgrößen zur Bildung von Agglomeraten.

Die Deagglomeration findet dann in der Luftströmung eines Pulverinhalators statt. Durch theoretische Abschätzungen kann gezeigt werden, dass vor allem die Vergleichsspannung während der Agglomeratbeschleunigung eine wichtige Rolle spielt. Weitere relevante Dispergiermechanismen beruhen auf Rotation und turbulenter Wirbelbildung.

Als mögliche Hilfsstoffe werden neben Lactose, Raffinose und Mannitol auch Dextrane unterschiedlicher Kettenlänge sowie Methyl- β -Cyclodextrin und Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin betrachtet. Als Modellwirkstoffe werden Salbutamolsulfat, Ipratropiumbromid sowie Budesonid eingesetzt. Zur Partikelgenerierung wird ein modifizierter Laborsprühtrockner (Büchi B-191) verwendet. Die Charakterisierung

der amorphen Feststoffe bezüglich der Glasübergangstemperatur T_g , der Fragilität und des Relaxationsverhaltens erfolgt mit Hilfe einer temperaturmodulierten DSC. Außerdem werden die Partikel charakterisiert durch die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung, des Wasserdampfsorptionsverhaltens, der spezifischen Oberfläche (BET), der wahren, Schütt- und Stampfdichte, des Dispergier- und In-vitro-Depositionsverhaltens mit einem modifizierten Andersen-Kaskadenimpaktor in Verbindung mit dem Pulverinhalator HandiHaler[®] und durch Rasterelektronenmikroskopie. Zur Untersuchung eines deviceunabhängigen Dispergierverhaltens wird eine Stromröhre (Deagglomerator) entwickelt, die eine bessere Abschätzung der strömungsbedingten Agglomeratbeanspruchungen in Verbindung mit kommerziell erhältlicher CFD-Software (COSMOS FloWorks[®]) gestattet.

Von den betrachteten amorphen Hilfsstoffen wurden je ein Dextran, ein Cyclodextrin sowie ein Di- und Trisaccharid bezüglich ihrer Fragilität und der Relaxationszeitkonstante τ untersucht. Alle Substanzen besitzen einen Angellparameter von $D < 10$ und können daher als fragile Glasbildner bezeichnet werden. Bei typischen Lagertemperaturen ist die größte Relaxationszeitkonstante und damit die geringste Molekularbeweglichkeit bei der Substanz zu erwarten, welche die höchste Glasübergangstemperatur besitzt. Dies ist bei Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HP- β -CD) mit $T_g = 243^\circ\text{C}$ der Fall. Aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit zeigen alle Hilfsstoffe im amorphen Zustand ein stark hygroskopisches Verhalten. In Feuchtatmosphäre findet deshalb eine Absenkung von T_g gemäß der Gordon-Taylor-Beziehung statt. Auch hier besitzt HP- β -CD aufgrund der hohen Glasübergangstemperatur die beste physikalische Stabilität und lässt keine morphologischen Veränderungen nach vierwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% relativer Feuchte erkennen.

Sprühgetrocknete Partikel weisen im Vergleich zu luftstrahlgemahlenen Partikeln ein signifikant besseres Dispergier- und Depositionsverhalten auf. Dies ist vorrangig auf größere Berührungsflächen zwischen strahlgemahlenen Partikeln zurückzuführen, während die kugelförmigen sprühgetrockneten Partikel geringere Haftkräfte aufgrund einer punktförmigen Berührung besitzen. Versuche mit unterschiedlich stark gefalteten Partikeloberflächen weisen auf geringere Haftkräfte hin, wenn sich die Partikel an Stellen geringerer Krümmungsradien berühren. Größere kugelförmige Partikel lassen sich in einer Luftströmung leichter dispergieren als kleinere, da ihre Widerstandskraft mit zunehmender Anströmfläche stärker wächst als ihre Haftkraft. Weiterhin verfügen Agglomerate, die aus kleineren Primärpartikeln aufgebaut sind, über insgesamt mehr Partikelkontakte als Agglomerate der gleichen Größe, die aus größeren Primärpartikeln bestehen.

Dispergierversuche in einer definierten Rohrströmung (Deagglomerator) weisen auf einen kaskadenartigen Agglomeratzerfall hin. Aus Strömungssimulationsdaten ergibt sich, dass eine Vordispergierung hauptsächlich auf Partikelrotation und eine finale Dispergierung überwiegend auf Partikelbeschleunigung zurückzuführen ist.

Abschließend erfolgt eine Sprüheinbettung der drei Wirkstoffe zu je 10% in HP- β -Cyclodextrin sowie zu 14% als Dreierkombination im Verhältnis Budesonid : Salbutamolsulfat : Ipratropiumbromid 3 : 2 : 2. Alle vier Formulierungen weisen eine „Fine Particle Fraction“ im Bereich von 40% bis 75% auf. Eine vierwöchige Offenlagerung bei 40°C und 75% relativer Feuchte lässt einen Anstieg der Ausbringung und einen Rückgang der „Fine Particle Fraction“ erkennen. Eine Veränderung der unter 5 μ m abgeschiedenen Wirkstoffdosis kann nur tendenziell beobachtet werden. In Verbindung mit einem geeigneten Packmittel bzw. einem zusätzlichen Trockenmittel, ist hierbei mit einer physikalischen Stabilität zu rechnen, die eine sinnvolle Produktlaufzeit eines Inhalationspulvers ermöglicht. Formulierungen mit höheren Wirkstoffkonzentrationen weisen dagegen stärkere Veränderungen nach Stresslagerung auf. Eine kristalline Sprühtrocknungsformulierung mit Mannitol und Budesonid weist bei 24 und 39 l/min eine vergleichbare „Fine Particle Fraction“ von 30% auf. Nach einwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. ist jedoch ein Rückgang der aerodynamischen Parameter zu erkennen.

6 Anhang

A. 1 Röntgenpulverdiffraktogramme

Die nachfolgenden Röntgenpulverdiffraktogramme wurden mit einem STADI P Röntgendiffraktometer (Fa, STOE, Darmstadt) mit ortsempfindlichem Detektor unter Verwendung einer monochromatischen $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 15,406 \text{ nm}$) zwischen 3° und $40^\circ 2\Theta$ aufgenommen.

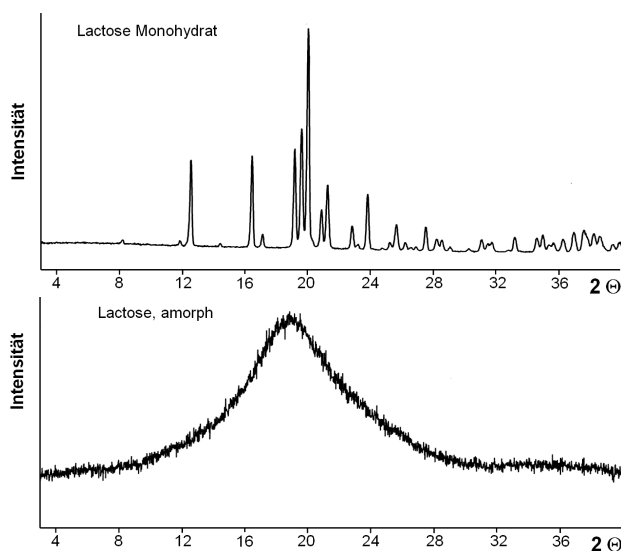


Abb. 6.1. Röntgenpulverdiffraktogramm von Lactose vor und nach Sprühtrocknung.

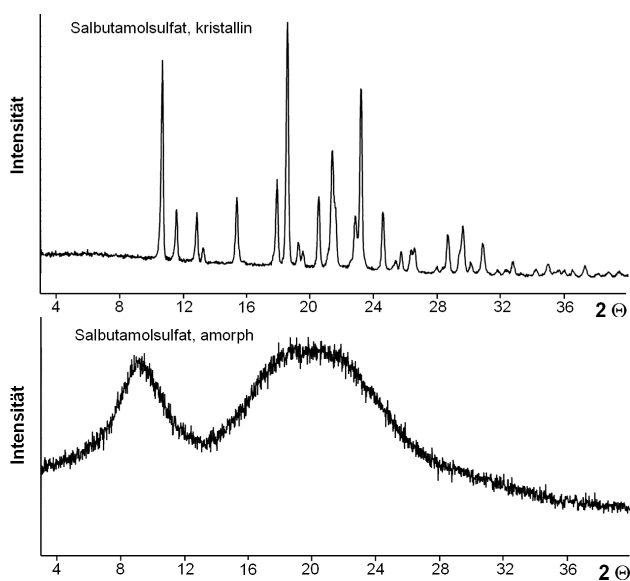


Abb. 6.2. Röntgenpulverdiffraktogramm von Salbutamolsulfat vor und nach Sprühtrocknung.

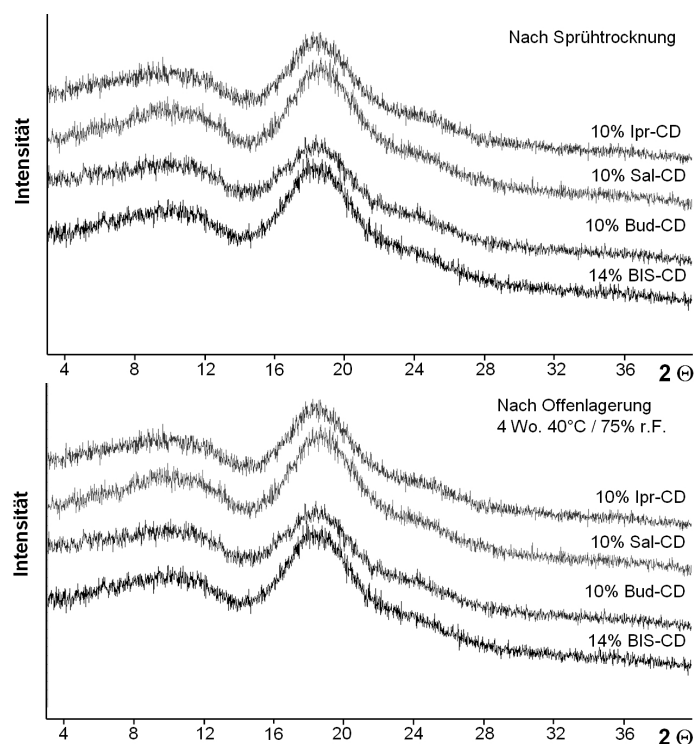


Abb. 6.3. Röntgenpulverdiffraktogramm sprüheingebetteter Wirkstoffe in HP- β -Cyclodextrin mit einem Wirkstoffgehalt von maximal 14% direkt nach Sprühtrocknung (oben) und nach vierwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F (unten).

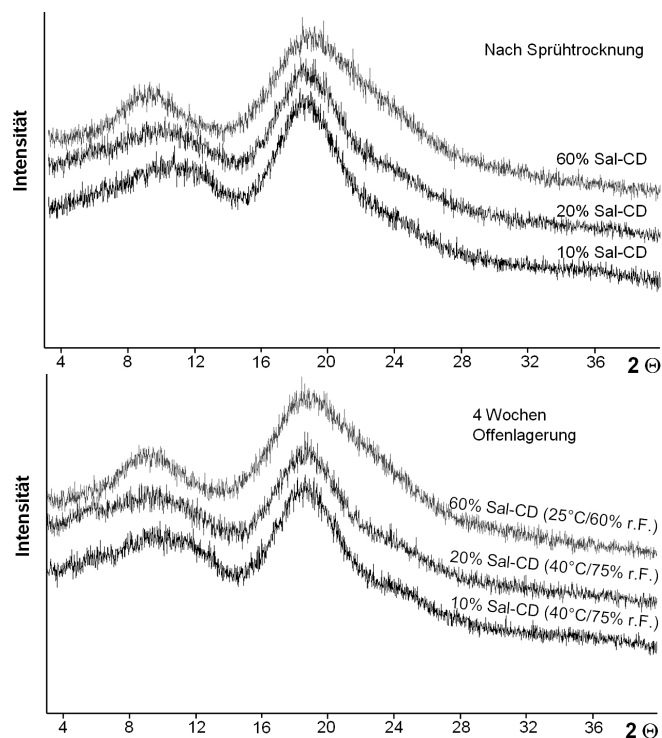


Abb. 6.4. Röntgenpulverdiffraktogramm von Co-Sprühtrocknungsversuchen mit unterschiedlichem Salbutamolsulfatgehalt direkt nach Sprühtrocknung (oben) und nach vierwöchiger Offenlagerung (unten).

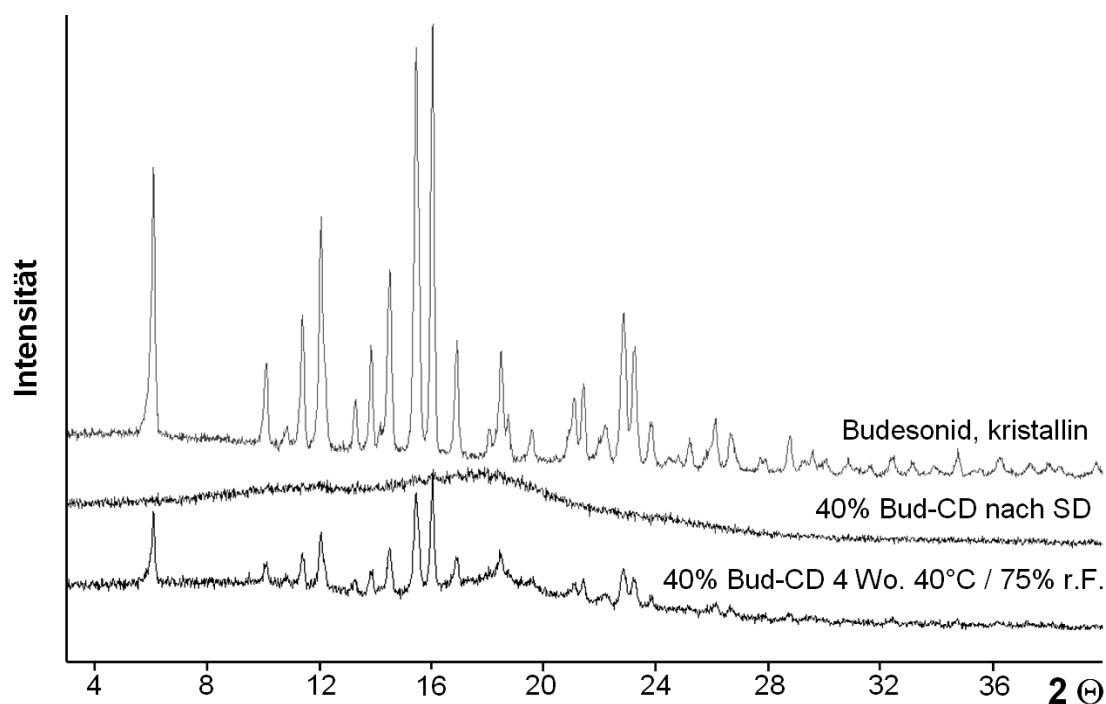


Abb. 6.5. Röntgenpulverdiffraktogramm von kristallinem Budesonid im Vergleich zu einer Co-Sprühtrocknung mit HP- β -Cyclodextrin direkt nach Sprühtrocknung und nach vierwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F.

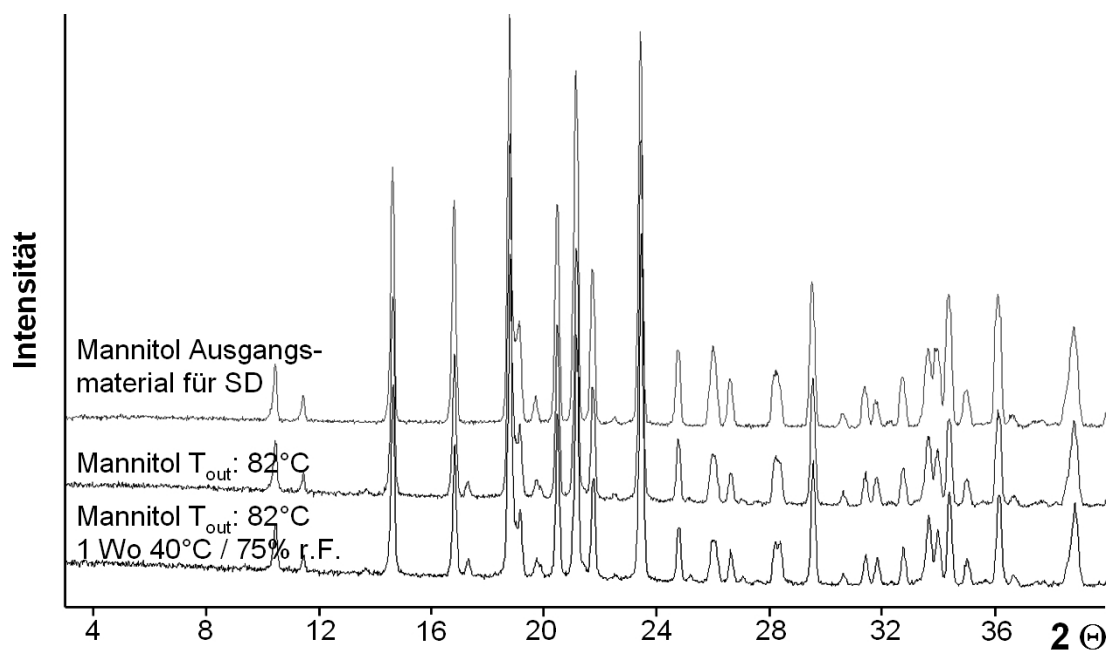


Abb. 6.6. Röntgenpulverdiffraktogramm von kristallinem Mannitol vor und nach Sprühtrocknung sowie nach einwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F.

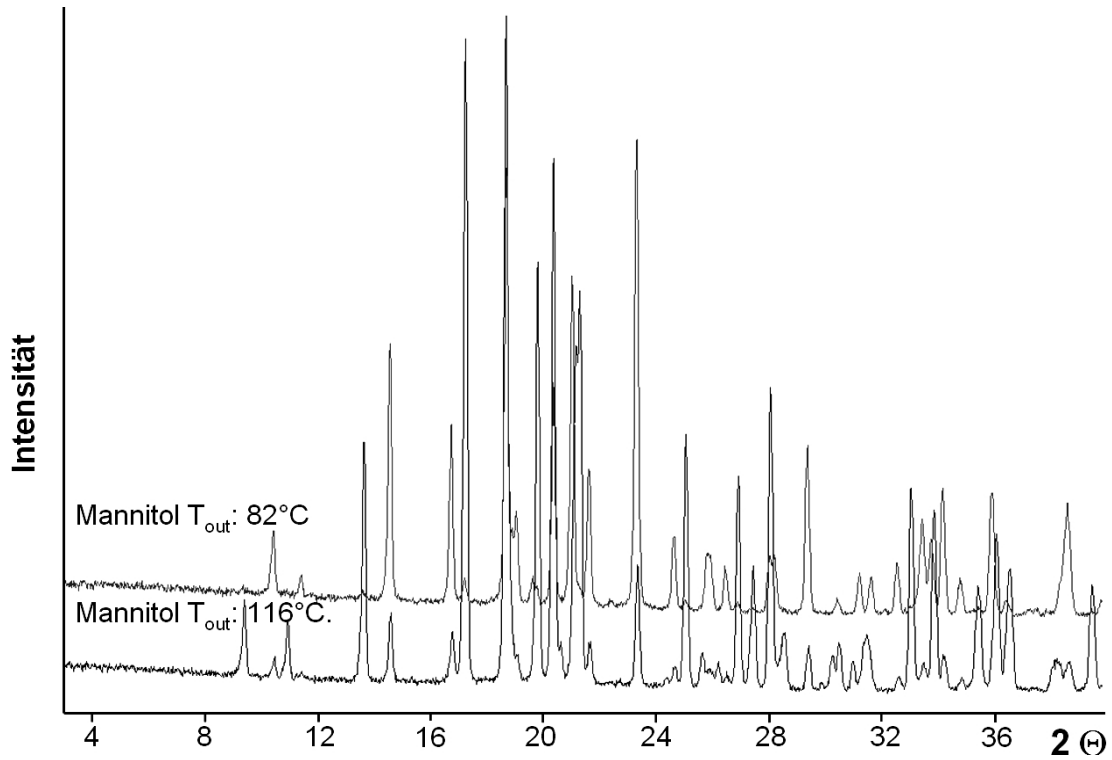


Abb. 6.7. Röntgenpulverdiffraktogramm von kristallinem Mannitol $T_{out} = 82^{\circ}\text{C}$ im Vergleich zu $T_{out} = 116^{\circ}\text{C}$.

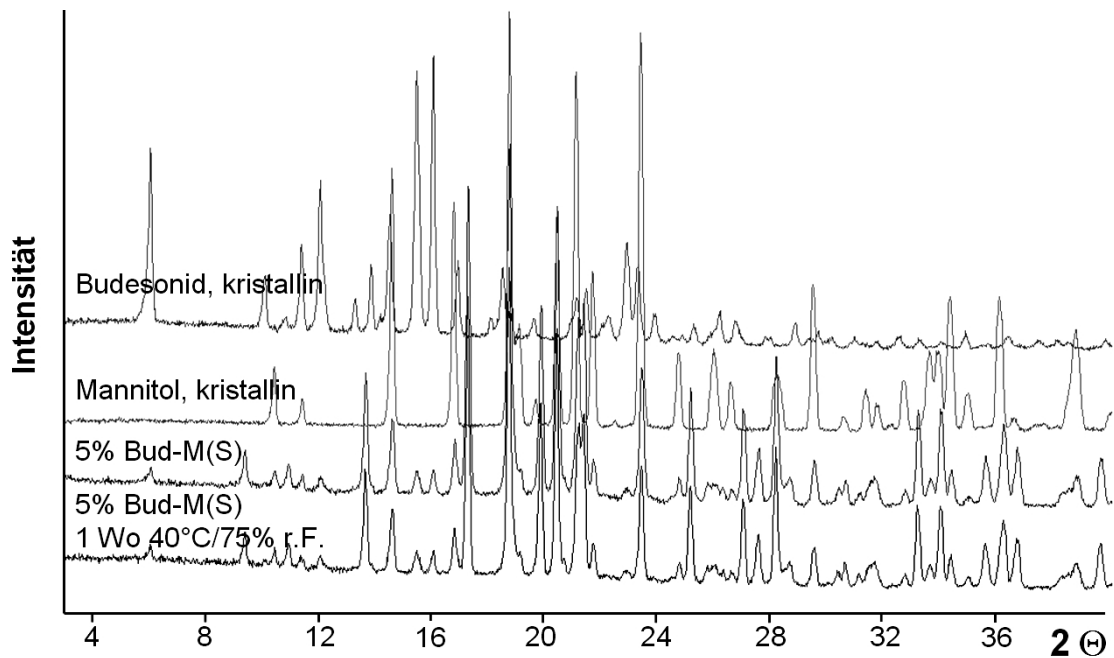


Abb. 6.8. Röntgenpulverdiffraktogramm von 5% Bud-M(S) im Vergleich zu kristallinem Budesonid und kristallinem D-Mannitol Modifikation I.

A. 2 Korrelation zwischen $Q_{(5,0)}$ und $Qae_{(5,0)}$

Die meisten der in dieser Arbeit erzeugten Sprühtrocknungspartikel wurden mit dem HandiHaler® bei 39 l/min ausgebracht, um einerseits die geometrische Partikelgrößenverteilung mittels Laserbeugungsverfahren (Kapitel 3.6.1) und andererseits die „Fine Particle Fraction“ (FPF) mittels Kaskadenimpaktor zu bestimmen (Kapitel 3.7). Der FPF-Wert entspricht hier dem Massenanteil der aus dem Inhalator austretenden Partikel, die im Kaskadenimpaktor unterhalb der aerodynamischen Größe von $5\text{ }\mu\text{m}$ abgeschieden werden. Er kann daher auch als $Qae_{(5,0)}$ bezeichnet werden. Aus der Partikelgrößenverteilung des Laserbeugungsverfahrens kann der Volumenanteil der ausgebrachten Partikel ermittelt werden, der kleiner als die geometrische Größe von $5\text{ }\mu\text{m}$ ist ($Q_{(5,0)}$). Für den Fall, dass eine Partikeldichte von 1 g/cm^3 existiert, ist theoretisch eine Übereinstimmung von $Qae_{(5,0)}$ und $Q_{(5,0)}$ zu erwarten.

In Abb. 6.9 ist die Korrelation zwischen diesen beiden Größen für die hier untersuchten Proben dargestellt. Tendenziell steigt mit zunehmendem $Qae_{(5,0)}$ – Wert auch der $Q_{(5,0)}$ – Wert an, eine systematische Korrelation ist jedoch für alle Proben aufgrund der relativ starken Streuung nicht erkennbar.

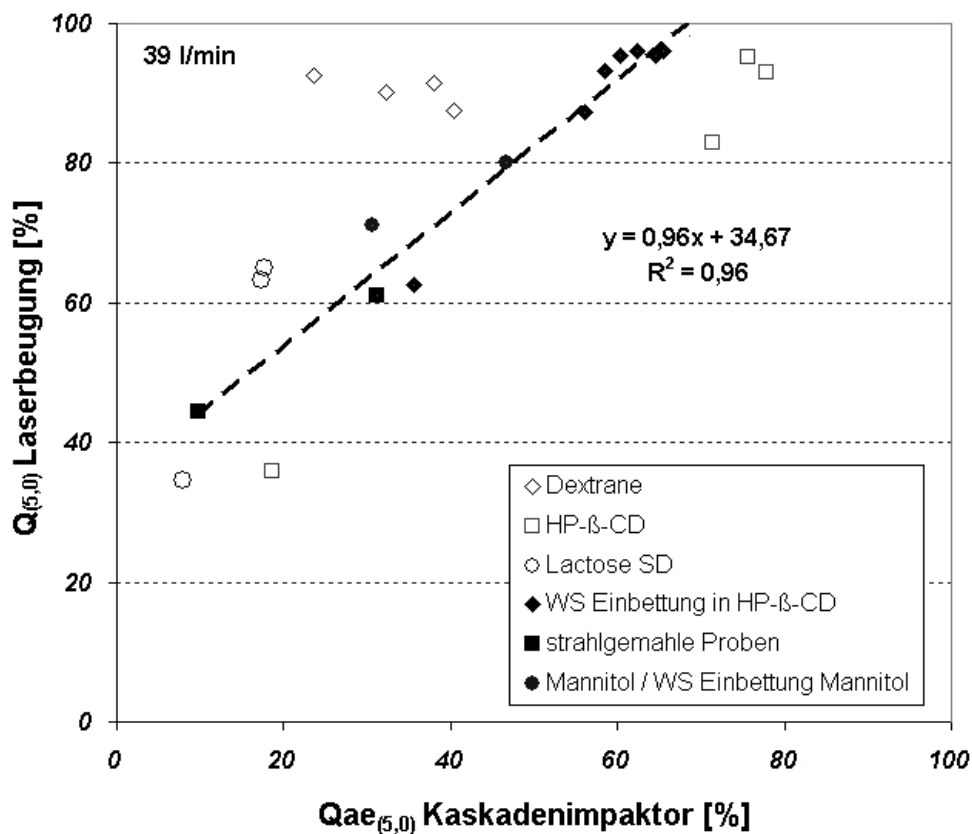


Abb. 6.9. Korrelation zwischen $Q_{(5,0)}$ (Laserbeugung) und $Qae_{(5,0)}$ (Kaskadenimpaktor).

Diese Variabilität ist in erster Linie auf die unterschiedliche Partikeldichte zurückzuführen. Werden ähnliche Partikel in Gruppen zusammengefasst, ergeben sich lineare Abhängigkeiten. So lassen sich beispielsweise die in Abb. 6.9 mit ausgefüllten Symbolen dargestellten Gruppen entlang einer linearen Achse anordnen. Parallel dazu befinden sich die gefalteten Partikel der HP- β -CD-Proben. Da diese Werte nach rechts, in Richtung höherer $Qae_{(5,0)}$ – Werte verschoben sind, ist von einer geringeren Partikeldichte der HP- β -CD-Proben auszugehen. Dem gegenüber zeigt die Gruppe der Dextrane ein abweichendes Verhalten. Diese Partikel besitzen eine vergleichbare geometrische Größe (x_{50} : $2,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$) und lassen sich bei 39 l/min auch in vergleichbarer Weise nahezu vollständig durch den HandiHaler[®] dispergieren (Abb. 4.29). Daher besitzen sie auch einen vergleichbaren $Q_{(5,0)}$. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrem Grad der Oberflächenfaltung. Da die Korrelationswerte mit zunehmender Partikelfaltung in Richtung höherer $Qae_{(5,0)}$ – Werte zunehmen, ist von einer geringeren Partikeldichte mit zunehmender Oberflächenfaltung auszugehen. Gegenüber den gefalteten HP- β -CD Partikeln besitzen sie jedoch immer noch eine deutlich höhere Partikeldichte und damit geringere FPF-Werte (Abb. 4.32).

Des Weiteren entspricht die in Abb. 6.9 eingetragene Regressionsgerade keiner Ursprungsgeraden, wie es theoretisch bei Partikeln mit der Dichte von 1 g/cm^3 zu erwarten wäre. Möglicherweise ist daher die Dichte dieser Partikel $>1 \text{ g/cm}^3$. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass aufgrund der verhältnismäßig hohen Kapselbeladung von 20 mg ein gewisser Verlustanteil innerhalb des Kaskadenimpaktors (z.B. im Präseparator) auftritt, welcher bei der berührungsfreien Methode der Laserbeugung nicht erfasst wird.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Köhler, D.; Fleischer, W.: Theorie und Praxis der Inhalationstherapie. Arcis Verlag München (2000).
- [2] O'Connor, B.J.: The ideal inhaler: Design and characteristics to improve outcomes. Respiratory Medicine (2004) Supplement A, 10-16.
- [3] Cochrane, Mac G.; Bala, M.V.; Downs, K.E.; Mauskopf, J.; Ben-Joseph, R.H.: Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Chest (2000) Vol. 117, 542-550.
- [4] Haidl, P.; Köhler, D.: Bewertungskriterien von Literaturdaten für Pulverinhalationssysteme am Beispiel des Diskus. Atemw.-Lungenkrkh. (2002) Vol. 38, Nr. 5, 238-245.
- [5] Dunbar, C.; Scheuch, G.; Sommerer, K.; DeLong, M.; Verma, A.; Batycky, R.: In vitro and in vivo dose delivery characteristics of large porous particles for inhalation. Int. J. Pharm. (2002) Vol. 245, 179-189.
- [6] Grützmann, R.; Schmidt, P.C.: Pulverinhalatoren und Dosieraerosole richtig anwenden. Pharmazeutische Zeitung online (2004) Vol. 24.
- [7] Urbanetz, N.A.: Pulverinhalatoren: Physikalische Einflüsse steuern die pulmonale Deposition. Pharmazeutische Zeitung online (2006) Vol. 40.
- [8] Mykhaylova, V.; Schmitz, A.; Urbanetz, N.A.: New concepts of dry powder inhalation: Powder blends of drug microparticles and nanoparticles acting as spacers. 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2006) 27.-30.03 / Genf, CH.
- [9] Vehring, R.: Pharmaceutical particle engineering via spray drying. Pharm. Res. (2008) Vol. 25, No. 5, 999-1022.
- [10] Patton, J.: Pulmonary delivery of insulin. Current Medical Research and Opinion (2006) Vol. 22 (SUPPL. 3), 5-11.
- [11] Chawla, A.; Taylor, K.M.G.; Newton, J.M.; Johnson, M.C.R.: Production of spray dried salbutamol sulfate for use in dry powder aerosol formulation. Int. J. Pharm. (1994) Vol. 108, 233-240.
- [12] Woolfe, A.J.; Zing, X.M.; Langford, A.: Spray dried powders for pulmonary or nasal administration. US Patent Application (2002) No. 20020081266.

-
- [13] Vidgren, M.T.; Vidgren, P.A.; Paronen, T.P.: Comparison of physical and inhalation properties of spray-dried and mechanically micronized disodium cromoglycate. *Int. J. Pharm.* (1987) Vol. 35, No. 1-2, 130-144.
- [14] Corrigan, D.O.; Corrigan, O.I.; Healy, A.M.: Physicochemical and in vitro deposition properties of salbutamol sulfate/ipratropium bromide and salbutamol sulphate/excipient spray dried mixtures for use in dry powder inhalers. *Int. J. Pharm.* (2006) Vol. 322, 22-30.
- [15] Foster, L.C.; Kuo, M.-C.; Billingsley, S.R.: Stable glass state powder formulations. European Patent (2003) Publication No. EP1342469.
- [16] Kautzmann, W.: The nature of the glassy state and the behavior of liquids at low temperatures. *Chem. Rev.* (1948) No. 43, 219-256.
- [17] Schatt, W.; Worch, H.: *Werkstoffwissenschaften*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2002) 9. Auflage.
- [18] Hüttenrauch, R.: *Molekulargalenik als Grundlage moderner Arzneiformen*. Acta Pharmaceutica Technologica, APV-Informationsdienst (1987) Supplement 6.
- [19] Shamblin, S.L.; Tang, X.; Chang, L.; Hancock, B.C.; Pikal, M.J.: Characterization of the time scales of molecular motion in pharmaceutically important glasses. *J. Phys. Chem. B* (1999), No. 103, 4113-4121.
- [20] Böhmer, R.; Ngai, K.L.; Angell, C.A.; Plazek, D.J.: Nonexponential relaxations in strong and fragile glass formers. *J. Chem. Phys.* (1993) No. 99 (5), 4201-4209.
- [21] Hatley, R.H.M.: Glass fragility and the stability of pharmaceutical preparations-excipient selection. *Pharmaceutical Development and Technology*, (1997) No. 2(3), 257-264.
- [22] Bauchard, J.-P.; Biroli, G.: On the Adam-Gibbs-Kirkpatrick-Thirumalai-Wolynes scenario for the viscosity increase in glasses. *J. Chem. Phys.* (2004) No. 121 (15), 7347-7354.
- [23] Angell, C.A.: Formation of glasses from liquids and biopolymers. *Science*, (1995) No. 267, 1924-1935.
- [24] Angell, C.A.: Entropy and fragility in supercooling liquids. *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* (1997) No. 102, 171-185.

- [25] Angell, C.A.: Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals – strong/fragile patterns and problems. *Journal of Non-Crystalline Solids* (1991) No. 131-133, 13-31.
- [26] Hodge, I.M.: Strong and fragile liquids - a brief critique. *Journal of Non-Crystalline Solids* (1996) No. 202 164-172.
- [27] Craig, D.Q.M.; Barsnes, M.; Royall, P.G.; Kett, V.L.: An evaluation of the use of modulated temperature DSC as a means of assessing the relaxation behaviour of amorphous lactose. *Pharm. Res.* (2000) Vol. 17, No. 6, 696-700.
- [28] Aso, Y.; Yoshioka, S.; Kojima, S.: Relationship between the crystallization rates of amorphous nifedipine, phenobarbital and flopropione and their molecular mobility as measured by their enthalpy relaxation and ¹H NMR relaxation times. *J. Pharm. Sci.* (2000) Vol. 89, No. 3, 408-416.
- [29] Hilden, L.R.; Morris, K.R.: Prediction of the relaxation behavior of amorphous pharmaceutical compounds. I. Master curves concept and practice. *J. Pharm. Sci.* (2003) Vol. 92, No. 7, 1464-1472.
- [30] Tanaka, H.: Possible resolution of the Kauzmann paradox in supercooled liquids. *Phys. Rev. E* (2003), No. 68, 011505-1 - 011505-8.
- [31] Shamblin, S.L.; Hancock, B.C.; Dupuis, Y.; Pikal, M.J.: Interpretation of relaxation time constants for amorphous pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci.* (2000) Vol. 89, No. 3, 417-427.
- [32] Hancock, B.C.; Shamblin, S.L.; Zografi, G.: Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. *Pharmaceutical Research* (1995) Vol. 12, No. 6, 799-805.
- [33] Duddu, S.P.; Zhang, G.; Dal Monte, P.R.: The relationship between protein aggregation and molecular mobility below the glass transition temperature of lyophilized formulations containing a monoclonal antibody. *Pharmaceutical Research* (1997) Vol. 14, No. 5, 596-600.
- [34] Gordon, M.; Taylor, J.S.: Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. I. Non-crystalline copolymers. *J. appl. Chem.* (1952) No. 2, 493-500.
- [35] Simha, R.F.; Boyer, R.F.: On a general relation involving the glass temperature and coefficients of expansion of polymers. *Journal of Chemical Physics.* (1962) Vol. 37, No. 5, 1003-1008.
- [36] Fox, T.G.: *Bull. Am. Phys. Soc.* (1956) Vol. 1, 123.

-
- [37] Couchman, P.R.; Karasz, F.E.: A classical thermodynamic discussion of the effect of composition on glass-transition temperatures. *Macromolecules* (1978) Vol. 11, 117-119.
 - [38] Kwei, T.K.: The effect of hydrogen bonding on glass transition temperatures of polymer mixtures. *J. Polym. Sci. Pol. Lett. Ed.* (1984) Vol. 22, 307-313.
 - [39] Schneider, H.A.: Glass transition behaviour of compatible polymer blends. *Polymer* (1989) Vol. 30, 771-779.
 - [40] Royall, P.G.; Craig, D.Q.M.; Doherty, C.: Characterisation of moisture uptake effects on the glass transition behaviour of an amorphous drug using modulated temperature DSC. *International Journal of Pharmaceutics* (1999) No. 192, 39-46.
 - [41] Hancock, B.C.; Zografi, G.: The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharmaceutical Research*, Vol. 11, No. 4, 1994.
 - [42] Johari, G. P.; Hallbrucker, A.; Mayer, E.: The glass-liquid transition of hyperquenched water. *Nature* (1987) Vol. 330 S. 552-553.
 - [43] Schubert, Heinrich: *Handbuch der Mechanischen Verfahrenstechnik*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2003) Band 1.
 - [44] Rumpf, H.; Raasch, J.: *Desagglomeration in Strömungen*. 1. Europäisches Symp. Zerkleinern, Frankfurt. Verlag Chemie, Weinheim und VDI-Verlag, Düsseldorf (1962) 151-159.
 - [45] Hinds, W.C.: *Aerosol Technology*. John Wiley & Sons, Inc. (1999).
 - [46] Brain, J.D.; Valberg, P.A.: Deposition of aerosol in the respiratory tract. *American Review of Respiratory Disease* (1979) Vol. 130, 1325-1373.
 - [47] Langguth, P.; Fricker, G.; Wunderli-Allenspach, H.: *Biopharmazie*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2004).
 - [48] Oberdörster, G.; Oberdörster, E.; Oberdörster, J.: Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives* (2005) Vol. 113, No. 7, 823-839.
 - [49] Schubert, Helmar: *Grundlagen des Agglomerierens*. *Chem.-Ing.-Tech.* (1979) Vol. 51, Nr. 4, 266-277.
 - [50] Visser, J.: Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. *Powder Technology* (1989) Vol. 58, 1-10.

- [51] Krupp H.: Particle adhesion – theory and experiment. *Advan. Colloid Interface Sci.* (1967) Vol. 1, 111-239.
- [52] Kuchling H.: *Taschenbuch der Physik*. Thun und Frankfurt/Main. Verlag Harri Deutsch (1991).
- [53] Weiler, C.; Wolkenhauer, M.; Trunk, M.; Langguth, P.: Dry powder deagglomeration of spherical, submicron particles. *Partec* (2007) International Congress on Particle Technology, 27-29.03.2007, Nürnberg.
- [54] Tsai, C.-J.; Pui, D.Y.H.; Liu, B.Y.H.: Elastic flattening and particle adhesion. *Aerosol Science and Technology* (1991) Vol. 15, No. 4, 239-255.
- [55] Price, R.; Young, P.M.; Edge, S.; Staniforth, J.N.: The influence of relative humidity on particulate interactions in carrier-based dry powder inhaler formulations. *Int. J. Pharm.* (2002) Vol. 246, 47-59.
- [56] Schütz, W.; Schubert, H.: Einfluss der Umgebungsfeuchte auf die Partikelhaftung. *Chem-Ing.-Techn.* (1980) Vol. 52, Nr. 5, 451-453.
- [57] Podczek, F.; Newton, J.M.; James, M.B.: Influence of relative humidity of storage air on adhesion and autoadhesion of micronized particles to particulate and compacted powder surfaces. *J. Colloid Interface Sci.* (1997) Vol. 187, 484-491.
- [58] Visser, J. in Matijevic, E, (ed.): *Adhesion of colloidal particles*. Surface and Colloid Science, Wiley, New York (1976) Vol. 8, 3-84.
- [59] Farshchi-Tabrizi, M.; Kappl, M.; Cheng, Y.; Gutmann, J.; Butt, H.-J.: On the adhesion between fine particles and nanocontacts: An atomic force microscopic study. *Langmuir* (2006) Vol. 22, 2171-2184.
- [60] Heim, L.-O.; Blum, J.; Preuss, M.; Butt, H.-J.: Adhesion and friction between spherical micrometer-sized particles. *Phys. Rev. Lett.* (1999) Vol. 83, Nr. 16, 3328-3331.
- [61] Lewin, M.; Mey-Marom, A.; Frank, R.: Surface free energies of polymeric materials, additives and minerals. *Polymers for advanced technologies* (2005) Vol. 16, 429-441.
- [62] Zhang, J.; Ebbens, S.; Chen, X.; Jin, Z.; Luk, S.; Madden, C.; Patel, N.; Roberts, C.J.: Determination of the surface free energy of crystalline and amorphous lactose by atomic force microscopy adhesion measurement. *Pharm. Res.* (2006) Vol. 23, No. 2, 401-407.

-
- [63] Rumpf, H.: Grundlagen und Methoden des Granulierens. Chem-Ing.-Techn. (1958) Vol. 30, Nr. 3, 144-158.
- [64] Pietsch, W.; Rumpf, H.: Haftkraft, Kapillardruck, Flüssigkeitsvolumen und Grenzwinkel einer Flüssigkeitsbrücke zwischen zwei Kugeln. Chem-Ing.-Techn. (1967) Vol. 39, Nr. 15, 885-893.
- [65] Eichas, K.: Triboelektrische Sortierung im Feinstkornbereich. Dissertation der Technischen Universität Clausthal (1993).
- [66] Wagner, W.: Strömung und Druckverlust. Vogel Verlag, Kamprath-Reihe 3. Auflage (1992).
- [67] Neeße, T.; Mühle, K.; Ivanauskas.: Zur physikalische begründeten Modellierung des Flockungsprozesses Teil V: Flockenaufbruch und Flockenerosion in turbulenter Strömung. Chem-Ing.-Techn. (1987) Vol. 39, Nr. 7, 292-295.
- [68] Perason, B.R.; Yousef, T.A.; Haugen, N.E.L.; Brandenburg, A.; Krogstad, P.-A.: Delayed correlation between turbulent energy injection and dissipation. Phys. Rev. E (2004) No. 70, 056301-1 – 056301-6.
- [69] Biechele, P.: Stochastische Simulation der Dreidimensionalen Turbulenz. Dissertation der Albert-Ludwig-Universität Freiburg i. Br. (2000).
- [70] Mühle, K.; Domasch, K.; Neeße, T.: Zur physikalische begründeten Modellierung des Flockungsprozesses Teil I: Der Mikroprozeß der Teilchenhaftung durch interpartikulare Wechselwirkungskräfte. Chem-Ing.-Techn. (1982) Vol. 34, Nr. 1, 14-18.
- [71] Rajathurai, A. M., Roth, P., Fissan, H.: A shock and expansion wave-driven powder disperser. Aerosol Science and Technology (1990) Vol. 12, No. 3, 613-619.
- [72] Tech, D.; Rumpf, H.: Zur Theorie der Zugfestigkeit von Agglomeraten bei Kraftübertragung an Kontaktpunkten. Chem-Ing.-Techn. (1970) Vol. 42, Nr. 8, 538-540.
- [73] Stieß, M.: Mechanische Verfahrenstechnik 2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1994).
- [74] Schmidt, P.; Walzel, P.: Zerstäuben von Flüssigkeiten. Chem.-Ing.-Tech. (1980) Vol. 52, Nr. 4, 304-311.
- [75] Bauckhage, K.: Das Zerstäuben als Grundverfahren. Chem.-Ing.-Tech. (1990) Vol. 62, Nr. 8, 613 - 625.

- [76] Walzel, P.: Zerstäuben von Flüssigkeiten. Chem.-Ing.-Tech. (1990) Vol. 62, Nr. 12, 983 - 994.
- [77] Richter, T.: Zerstäuben von Flüssigkeiten – Düsen und Zerstäuber in Theorie und Praxis. Expert Verlag, Renningen (2004) Kontakt & Studium Band 660.
- [78] Hickey, A.J.: Inhalation aerosols: Physical and biological basis for therapy. Marcel Dekker, New York (1996).
- [79] Lin, J.-C.; Gentry, J.W.: Spray drying drop morphology: Experimental study. Aerosol Science and Technology (2003) Vol. 37, 15-32.
- [80] Walton, D.E.; Mumford, C.J.: The morphology of spray-dried particles. Trans IChemE (1999) Vol. 77, Part A, 442-460.
- [81] Marshall, W.R.; Selzer, E.: Principles of spray drying Part I – Fundamentals of spray-dryer operation. Chemical Engineering Progress (1950) Vol. 46, No. 10, 501-508.
- [82] Hein, J.-C.; Rafflenbeul, R.; Beckmann, M.: Fortschritte in der Zerstäubungstrocknungs-Technologie (1982) Chem.-Ing.-Tech. Vol. 54, Nr. 9, 787-792.
- [83] Masters, K.: Spray Drying Handbook (1979) 3. Ed. Georg Godwin.
- [84] Miller, R.S.; Harstad, K.; Bellan, J.: Evaluation of equilibrium and non-equilibrium evaporation models for many-droplet gas-liquid flow simulations. Int. J. Multiph. Flow. (1998) Vol. 24, 1025-1055.
- [85] Römpp - Lexikon der Chemie (2006) Thieme Verlag Onlineversion www.roempp.com.
- [86] Hunnius - Pharmazeutisches Wörterbuch de Gruyter Verlag, Berlin New York (1997) Onlineversion der 8. Auflage Version 1.0.
- [87] Steckel H.; Bolzen, N.: Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalation. International Journal of Pharmaceutics (2004) No. 270, 297-306.
- [88] Boer de, A.H.; Molema, G.; Frijlink, H.W.: Pulmonary Drug Delivery: Delivery to and through the lung. Drug Targeting Organ-Specific Strategies (2001) Wiley-VCH Verlag GmbH.
- [89] Garcia-Contreras, L.; Smyth, H.D.C.: Liquid-spray or dry-powder systems for inhaled delivery of peptide and proteins. American Journal of Drug Delivery (2005) Vol. 3 No. 1, 29-45.

-
- [90] American Conference of Governmental Industrial Hygienists: 1992 – 1993 Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Technical Information Office, 6500 Glenway Ave., Bldg. D-7, Cincinnati, OH 45211-4438.
- [91] Effros, R.M.; Mason, G.R.: Measurements of pulmonary epithelial permeability in vivo. *American Review of Respiratory Disease* (1983) Vol. 127, No. 5, 59-65.
- [92] Patton, J.S.: Mechanisms of macromolecules absorption by the lungs. *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) Vol. 19, 3-36.
- [93] Enna, S.J.; Schanker, L.S.: Absorption of saccharides and urea from the rat lung. *American Journal of Physiology* (1972) Vol. 222, No. 2, 409-414.
- [94] Schanker, L.S.; Hemberger, J.A.: Relation between molecular weight and pulmonary absorption rate of lipid-insoluble compounds in neonatal and adult rats. *Biochemical Pharmacology* (1983) Vol. 32, No. 17, 2599-2601.
- [95] Byron, P.R.; Patton, J.S.: Drug delivery via the respiratory tract. *Journal of Aerosol Medicine* (1994) Vol. 7, No. 1, 49-75.
- [96] Rowe, R.C.; Sheskey, P.J.; Owen, S.C.: Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association (2005). Onlineversion www.medicinescomplete.com/mc/excipients.
- [97] Bauer, H.K.; Frömming, K.-H.; Führer, C.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2002).
- [98] Anderson, S.D.; Brannan, J.; Spring, J.; Spalding, N.; Rodwell, L.T.; Chan, K.; Gonda, I.; Walsh, A.; Clark, A.R.: A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (1997) Vol. 156, 758-765.
- [99] Glover, W.; Chang, H.-K.; Eberl, S.; Daviskas, E.; Anderson, S.: Lung deposition of mannitol powder aerosol in healthy subjects. *Journal of Aerosol Medicine: Deposition, Clearance, and Effects in the Lung* (2006) Vol. 19, No. 4, 522-532.
- [100] Yu, L.; Mishra, D.S.; Rigsbee, D.: Determination of the glass properties of D-mannitol using sorbitol as an impurity. *Journal of Pharmaceutical Science* (1998) Vol. 87, No. 6, 774-777.

- [101] Bierend, H.; Trunk, M.; Steckel, H.: Crystallization behaviour of amorphous mannitol. DPhG Joint Meeting (2007), Erlangen, Germany.
- [102] Chew, Y.K.; Chan, H.-K.: Influence of particle size, air flow and inhaler device on the dispersion of mannitol powders as aerosols. *Pharmaceutical Research* (1999) Vol. 16, No. 7, 1098-1103.
- [103] Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 DK-4300 Holbaek, Denmark.
- [104] Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe. ECV Editio Cantor Verlag / Aulendorf (2002) Version 2.0.
- [105] McPhillips, H.; Craig, D.Q.M.; Royall, P.G.; Hill, L.: Characterisation of the glass transition of HPMC using modulated temperature differential scanning calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics* (1999) No. 180, 83-90.
- [106] Mettler Toledo GmbH, Gießen: UserCom Juni 98 Heft 7 (1998).
- [107] Hill, V.L.; Craig, D.Q.M.; Feely, L.C.: Characterisation of spray dried Lactose using modulated differential scanning calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics* (1998) No. 161, 95-107.
- [108] Kawakami, K.; Pikal, M.J.: Calorimetric investigation of the structural relaxation of amorphous materials. Evaluating Validity of Methodologies. *J. Pharm. Sci.* (2005) Vol. 94, No. 5, 948-965.
- [109] Tong, P.; Zografi, G.: Solid-state characteristics of amorphous sodium indomethacin relative to its free acid. *Pharmaceutical Research* (1999) Vol. 16, No. 8, 1186 – 1192.
- [110] Aso, Y.; Yoshioka, S.; Kojima, S.: Explanation of the crystallization rate of amorphous nifedipine and phenobarbital from their molecular mobility as measured by ¹³C NMR relaxation time and the relaxation time obtained from the heating rate dependence of the glass transition temperature. *Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 90, No. 6, June 2001, 798-806.
- [111] Moynihan, C.T.; Easteal, A.J.; Wilder, J.; Tucker, J.: Dependence of the glass transition temperature on heating and cooling rate. *Journal of Physical Chemistry* (1974) Vol. 78, No. 26, 2673-2677.
- [112] Cowie, J.M.G.; Ferguson, R.: Physical aging studies in poly(vinyl methyl ether). 1. Enthalpy relaxation as a function of aging temperature. *Macromolecules* (1989) No. 22, 2307-2312.

-
- [113] International Standards ISO 13320-1:1999(E). Particle size analysis - Laser diffraction methods - Part 1: General principles. International Organization for Standardization Case postale 56, CH-1211 20, Switzerland.
- [114] Etzler, F.M.; Deanne, R.: Particle size analysis: A comparison of various methods II. Particle & particle systems characterization (1997) Vol. 14, No. 6, 278-282.
- [115] Stieß, M.: Mechanische Verfahrenstechnik 1. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1992).
- [116] Reimer, L.: Scanning Electron Microscopy – Physics of image formation and microanalysis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1998).
- [117] Schmidt, P.F.: Praxis der Rasterelektronenmikroskopie und Mikrobereichsanalyse. Expert Verlag Renningen-Malmsheim (1994).
- [118] Eckert, R.: Sehen heißt wissen. Das Rasterelektronenmikroskop im FehleranalySELabor. E. Kurz & Co., Stuttgart (1998).
- [119] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim.
- [120] de Koning, J.P.; van der Mark, Th.W.; Coenegracht, P.M.J.; Tromp, Th.F.J.; Frijlink, H.W.: Effect of an external resistance to airflow on the inspiratory flow curve. Int. J. Pharm. (2002) Vol. 234, 257-266.
- [121] European Pharmacopoeia 5.2 / 2.9.18. Preparation for Inhalation: Aerodynamic assessment of fine particles (www.online6vm58.edqm.eu).
- [122] United States Pharmacopeia, USP 24 <601>: Aerosols / Physical Tests. Port City Press, Baltimore, ISBN 1-889788-47-3 (2007).
- [123] Andersen, A.A.: New sampler for the collection, sizing, and enumeration of viable airborne particles. J Bacteriol (1958) Vol. 76, 471-481.
- [124] Chodosh, S.; Flanders, J.S.; Kersten, S.; Serby, C.W.; Hochrainer, D.; Witek, T.J.: Effektive delivery of particles with the HandiHaler[®] dry powder inhalation system over range of chronic obstructive pulmonary disease severity. Journal of Aerosol Medicine (2001) Vol. 14, No. 3, 309-315.
- [125] Graseby Andersen Limited, River House, 97 CRAY Avenue, ST Mary, Orpington, Kent BR5 4 AA, UK.
- [126] Nichols, S.C.: Andersen cascade impactor. Calibration and mensuration issues for the standard and modified impactor. Pharmeuropa (2000) Vol. 12, No. 4.

- [127] Elias, H.-G.: Makromoleküle Band 2: Physikalische Strukturen und Eigenschaften. Wiley-VCH Verlag Weinheim (2001) 6. Auflage.
- [128] Hancock, B.C.; Dalton, C.R.; Pikal, M.J.; Shamblin, S.L.: A pragmatic test of a simple calorimetric method for determining the fragility of some amorphous pharmaceutical materials. *Pharmaceutical Research* (1998) Vol. 15, No. 5, 762 – 767.
- [129] Yoshioka, S.; Aso, Y.: Glass transition-related changes in molecular mobility below glass transition temperature of freeze-dried formulations, as measured by dielectric spectroscopy and solid state nuclear magnetic resonance. *J. Pharm. Sci.* (2005) Vol. 94, No. 2, 275-287.
- [130] Corrigan, D.O.; Corrigan, O.I.; Healy, A.M.: Predicting the physical state of spray dried composites: Salbutamol sulfate/lactose and salbutamol sulfate/polyethylene glycol co-spray dried systems. *Int. J. Pharm.* (2004) Vol. 273, 171-182.
- [131] Andronis, V.; Zografi, G.: The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity. *Pharm. Res.* (1998) Vol. 15, No. 6, 835-842.
- [132] Crowley, K.J.; Zografi, G.: The use of thermal methods for predicting glass-former fragility. *Thermochimica Acta* (2001) Vol. 380, 79-93.
- [133] VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen: VDI Wärmeatlas: Berechnungsblätter für den Wärmeübergang. Springer Verlag (1997) 8. Auflage, Dfc 3.
- [134] Ibach, A.; Kind, M.: Crystallization kinetics of amorphous lactose, whey-permeate and whey powders. *Carbohydrate Research* (2007) Vol. 342, 1357-1365.
- [135] Burger, A.; Henck, J.-O.; Hetz, S.; Rollinger, J.M.; Weissnicht, A.A.; Stöttner, H.: Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2000) Vol. 89, No. 4, 457-468.
- [136] Harjunen, P.; Lehto, V.-P.; Väliisaari, J.; Lankinen, T.; Paronen, P.; Järvinen, K.: Effects of ethanol to water ratio in feed solution on the crystallinity of spray-dried lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* (2002) Vol. 28 No. 8, 949-955.

-
- [137] Chawla, A.; Taylor, K.M.G.; Newton, J.M.; Johnson, M.C.R.: Production of spray dried salbutamol sulfate for use in dry powder aerosol formulation. *Int. J. Pharm.* (1994) Vol. 108, 233-240.
- [138] Hancock, B.C.; Zografi, G.: Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1997) Vol. 86, No. 1, 1-12.
- [139] Chew, N.Y.K.; Chan, H.-K.: Use of solid corrugated particles to enhance powder aerosol performance. *Pharm. Res.* (2001) Vol. 18, No. 11, 1570-1577.
- [140] Chew, N.Y.K.; Tang, P.; Chan, H.-K.; Raper, J.A.: How much particle surface corrugation is sufficient to improve aerosol performance of powders? *Pharm. Res.* (2005) Vol. 22, No. 1, 148-152.
- [141] Lechuga-Ballesteros, D.; Charan, C.; Stults, C.L.M.; Stevenson, C.L.; Miller, D.P.; Vehring, R.; Tep, V.; Kuo, M.-C.: Trileucine improves aerosol performance and stability of spray dried powders for inhalation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2008) Vol. 97, No. 1, 287-302.
- [142] Adia, S.; Adia H.; Tanga, P.; Trainia, D.; Chana, H.; Young, P.M.: Micro-particle corrugation, adhesion and inhalation aerosol efficiency. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2008) Vol. 35, No. 1-2, 12-18.
- [143] Adi, H.; Traini, D.; Chan, H.; Young, P.M.: The influence of drug morphology on aerosolisation efficiency of dry powder inhaler formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2008) Vol. 97, No. 97, 2780-2788.
- [144] Rumpf, H.: Die Wissenschaft des Agglomerierens. *Chem-Ing.-Techn.* (1974) Vol. 48, Nr.1, 1-11.
- [145] Meyer, K.; Zimmermann, I.: Effect of glidants in binary powder mixtures. *Powder Technology* (2004) Vol. 139, 40-54.
- [146] Knieling, N.B.: Gekoppelte fluidmechanische Modelle für Desinfektionsvorgänge und deren Effizienz in UV-Reaktoren. *Lehrstuhl Wassertechnik und Siedlungswasserbau der Brandenburgischen Technischen Universität Cottbus* (2006), ISBN 3-934294-16-2.
- [147] Kousaka, Y.; Okuyama, K.; Shimizu, A.; Yoshida, T.: Dispersion mechanism of Aggregate particles in air. *Journal of Chemical Engineering of Japan* (1979) Vol. 12, No. 2, 152-159.

- [148] Niedballa, S.: Dispergierung von feinen Partikelfractionen in Gasströmungen – Einfluss von Dispergierbeanspruchung und oberflächenmodifizierender Zusätze. Dissertation der Technischen Universität Bergakademie Freiberg (1999).
- [149] 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.* (2003) Vol. 257, 283-296.

Publikationen

Weiler, C; Trunk, M.; Langguth, P.: Stability estimation of fragile amorphous solids using relaxation time calculation. 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 27.-30.03.06 / Genf, CH.

Weiler, C; Trunk, M.; Langguth, P.: Relaxation time measurements of amorphous powders for Inhalation. DPhG Joint Meeting of the Czech, German and Hungarian Pharmaceutical Societies, 04.-07.10.06, Marburg.

Weiler, C; Trunk, M.; Langguth, P.: Bestimmung des Hohlraumvolumens sprühgetrockneter Partikel zur Inhalation. XI. Deutsches Aerosol-Therapie-Seminar, 10.-11.11.2006, Marburg.

Weiler, C; Trunk, M.; Langguth, P.: Differenzierung und Charakterisierung sprühgetrockneter pharmazeutischer Partikel anhand der wahren Dichte. XIII. Workshop über die Charakterisierung von feinteiligen und porösen Festkörpern. 14.-15.11.2006, Bad Soden/Ts.

Weiler, C; Wolkenhauer M; Trunk, M.; Langguth, P.: Dry powder deagglomeration of spherical, submicron particles. Partec 2007, International Congress on Particle Technology 27 – 29.03.2007, Nürnberg.

Weiler, C; Trunk, M.; Langguth, P.: Dispersibility of spray dried powders for inhalation. Jahrestagung der DPhG 2007, 10.-13.10.07, Erlangen.

Weiler, C; Egen, M.; Trunk, M.; Langguth, P.: Dispersibility of jet milled vs. spray dried powders. RDD 2008, Respiratory Drug Delivery Book 2, 571-575.

Kurzfassung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Möglichkeiten der Sprühtrocknung für die Generierung von Inhalationspulvern zur Therapie von Lungenkrankheiten zu nutzen. Die Erzeugung von physikalisch stabilen und leicht dispergierbaren Partikeln steht hierbei im Vordergrund.

Aufgrund von physiko-chemischen Untersuchungen (Glasübergangstemperatur, Fragilität, Relaxationsverhalten, Hygroskopizität) unterschiedlicher amorpher Hilfsstoffe (Lactose, Raffinose, Dextrane, Cyclodextrine) ist für Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin das größte Potential für die Stabilisierung eines Wirkstoffes innerhalb einer amorphen Matrix erkennbar.

Sprühgetrocknete Partikel weisen im Vergleich zu strahlgemahlenen Partikeln günstigere Dispergier- und Depositionseigenschaften auf. Dies ist vorrangig auf größere Berührungsflächen zwischen strahlgemahlenen Partikeln zurückzuführen. Kugelförmige sprühgetrocknete Partikel besitzen dagegen aufgrund einer punktförmigen Berührung geringere Haftkräfte. Versuche mit unterschiedlich stark gefalteten Partikeloberflächen weisen auf geringere Haftkräfte hin, wenn sich die Partikel an Stellen geringerer Krümmungsradien berühren. Dispergierversuche in einer definierten Rohrströmung (Deagglomerator) lassen auf einen kaskadenartigen Agglomeratzerfall schließen.

Durch Sprüheinbettung unterschiedlicher Modellwirkstoffe (Salbutamolsulfat, Ipratropiumbromid, Budesonid) in Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin konnten sowohl Einzelformulierungen als auch eine Kombinationsformulierung mit allen drei Wirkstoffen erzeugt werden. Diese weisen bei einem Wirkstoffgehalt bis max. 14% selbst nach vierwöchiger Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. keine bzw. nur geringfügige Veränderungen in der „Fine Particle Dose“ (FPD) auf. Die „Fine Particle Fraction“ (FPF) liegt bei diesen Formulierungen im Bereich von 40% bis 75%. In Verbindung mit einem geeigneten Pack- bzw. Trockenmittel, ist hierbei mit einer physikalischen Stabilität zu rechnen, die eine sinnvolle Produktlaufzeit eines Inhalationspulvers ermöglicht. Formulierungen mit höheren Wirkstoffkonzentrationen zeigen dagegen stärkere Veränderungen nach Stresslagerung. Als Beispiel einer kristallinen Sprühtrocknungsformulierung konnte ein Pulver bestehend aus Mannitol und Budesonid erzeugt werden.