

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1 Arzneistoff

4.1.1 Partikeloberfläche und -form

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

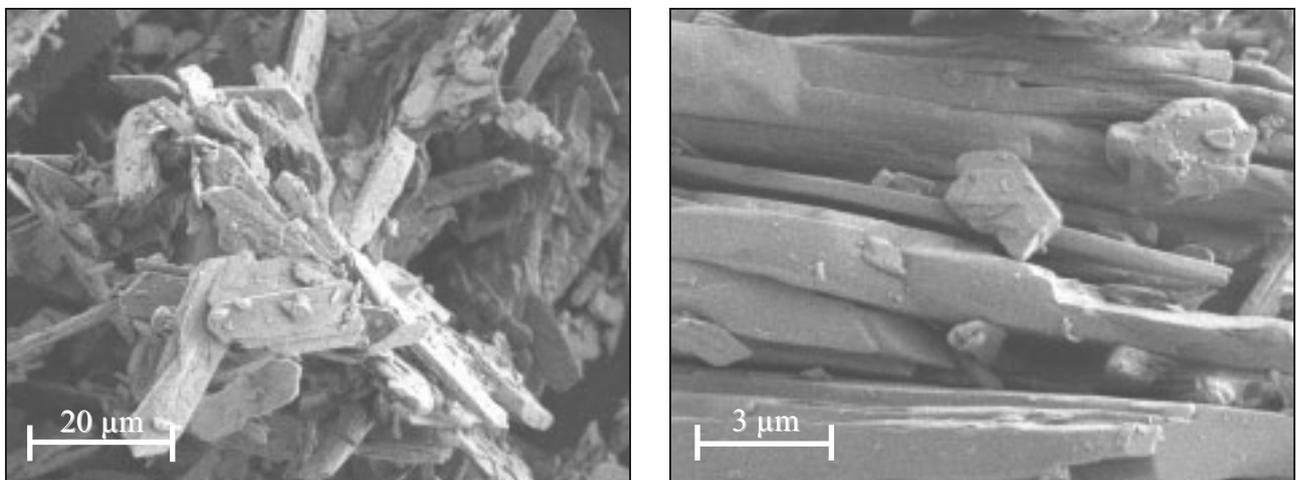


Abb. 4.1: REM-Aufnahmen des unbehandelten Arzneistoffes Salbutamolsulfat

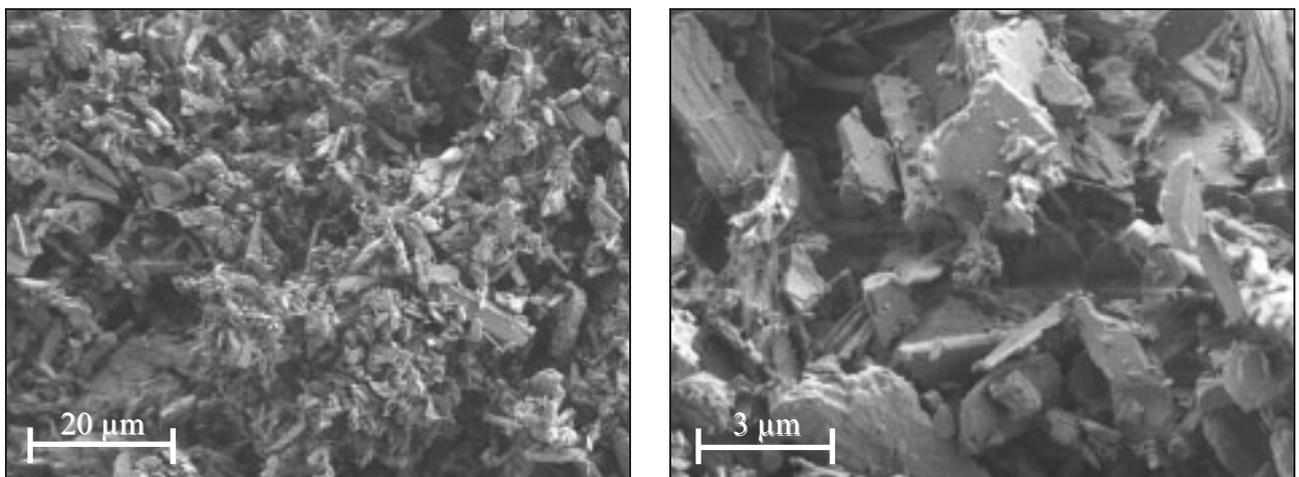


Abb. 4.2: REM-Aufnahmen des Arzneistoffes Salbutamolsulfat nach Mikronisierung mittels Luftstrahlmühle

4.1.2 Partikelgröße und -größenverteilung

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

4.2 Trägermaterial

4.2.1 Einleitung

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

4.2.2 Partikeloberfläche und -form

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

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

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

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

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

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

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

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

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

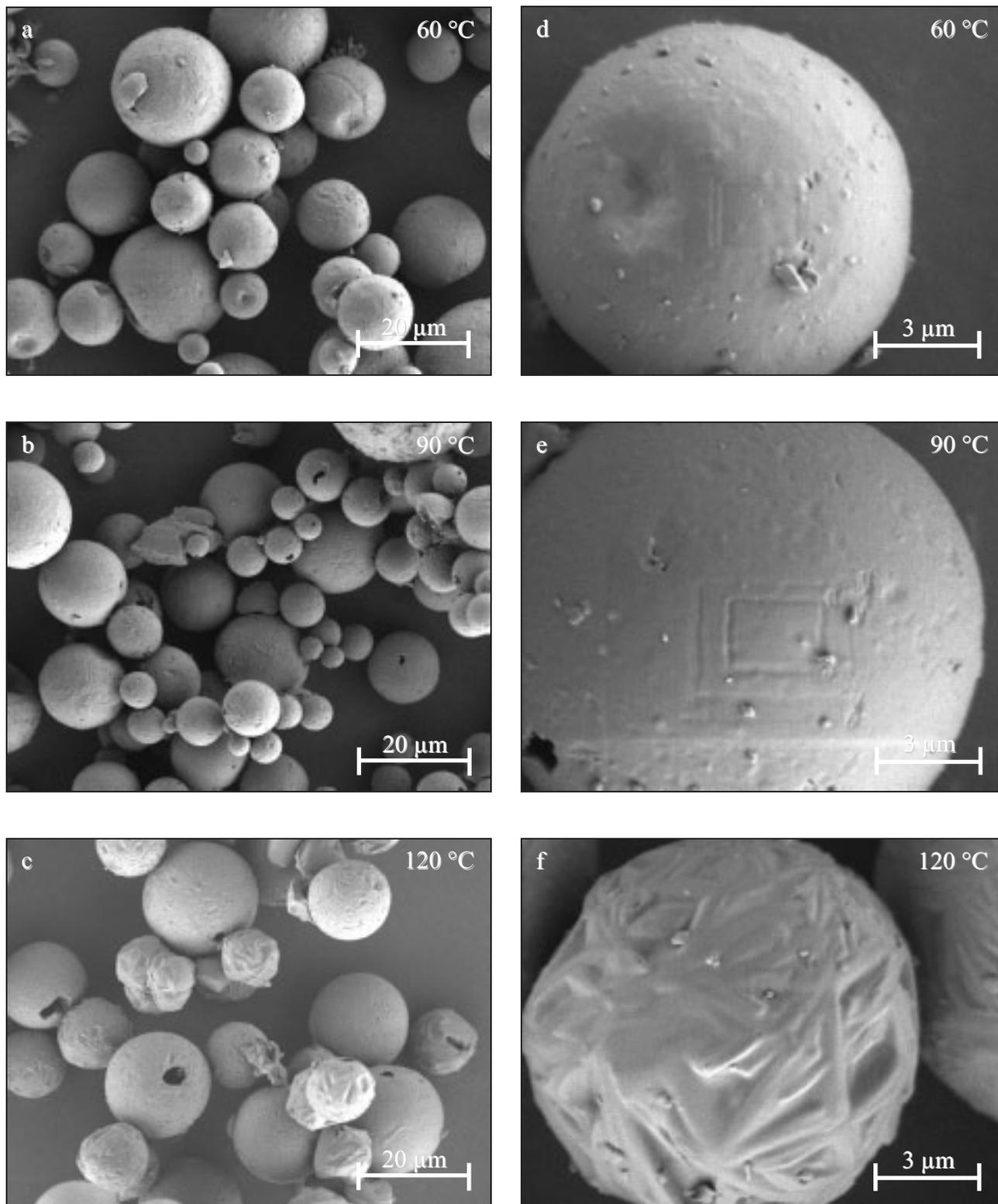


Abb. 4.3: *REM-Aufnahmen sprühgetrocknetes Mannitol, 40 °C Speisetemperatur, 15 % Speisekonzentration, 60 °C Auslasstemperatur (a und d), 90 °C Auslasstemperatur (b und e), 120 °C Auslasstemperatur (c und f)*

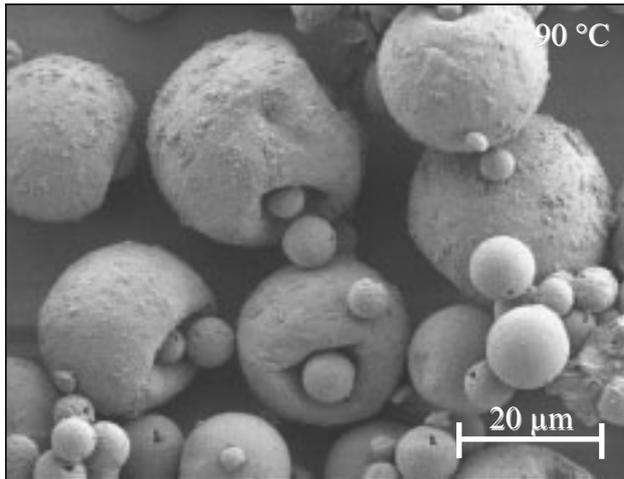


Abb. 4.4: REM-Aufnahme der in die Oberflächen großer Partikel eingelagerten kleinen Partikel sprühgetrockneten Mannitols, 40 °C Speisetemperatur, 15 % Speisekonzentration, 90 °C Auslasstemperatur

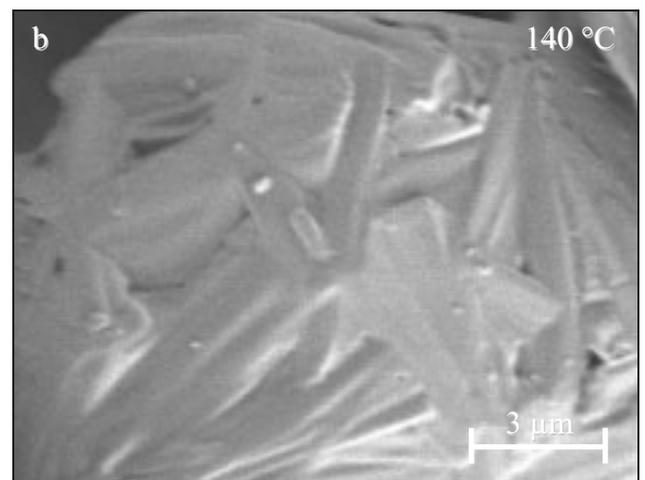
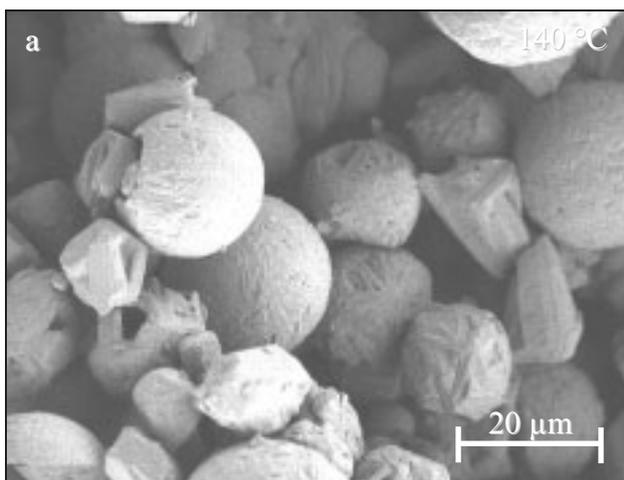


Abb. 4.5: REM-Aufnahmen sprühgetrocknetes Mannitol, 40 °C Speisetemperatur, 15 % Speisekonzentration, 140 °C Auslasstemperatur (a und b)

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

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

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

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