Influence Of Formulation Variables On In Vitro Deposition Of Spray Dried, Respirable Particles

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Harald Pudritz
aus
Nürnberg

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung:	24.09.2009
Vorsitzender der Promotionskommission:	Prof. Dr. Eberhard Bänsch
Erstberichterstatter:	Prof. Dr. Geoffrey Lee
Zweitberichterstatter:	Prof. Dr. Hartwig Steckel

Monographs in Pharmaceutics

Band 11

Harald Pudritz

Influence Of Formulation Variables On In Vitro Deposition Of Spray Dried, Respirable Particles

D 29 (Diss. Universität Erlangen-Nürnberg)

Shaker Verlag
Aachen 2009

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek
The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at http://dnb.d-nb.de.

Zugl.: Erlangen-Nürnberg, Univ., Diss., 2009

Copyright Shaker Verlag 2009
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the publishers.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-8784-9
ISSN 1861-0382

Shaker Verlag GmbH • P.O. BOX 101818 • D-52018 Aachen
Phone: 0049/2407/9596-0 • Telefax: 0049/2407/9596-9
Internet: www.shaker.de • e-mail: info@shaker.de

Für meine Eltern

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg in der Zeit von April 2005 bis März 2009 angefertigt.

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. Geoffrey Lee für die Möglichkeit, die Promotion in seiner Arbeitsgruppe durchzuführen. Für das angenehme Arbeitsklima, Ihre Unterstützung und das freie Arbeiten danke ich Ihnen sehr.

Herrn Professor Dr. Hartwig Steckel danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens und seine - ebenso wie Pasaclae Boeglins (Copley Scientific) - unschätzbare Hilfe bei meinen ersten "Gehversuchen" mit dem Andersen-Kaskadenimpaktor.

Winfried Bauer danke ich für seine Hilfe und die Konstruktion des ersten Adapters bevor er sich in den wohlverdienten Ruhestand zurück zog. Seinem Nachfolger Josef Hubert danke ich sehr für die unbezahlbare technische Hilfe und immer gute Laune auch bei den schwierigsten Problemen. Deine Lösungen und Umsetzungen meiner Ideen verblüfften mich immer wieder, ebenso die schnellen und erfolgreichen Reparaturen. Vieles wäre ohne Dich nicht möglich gewesen.

Petra Neubarth danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei allen Verwaltungsangelegenheiten und stete Hilfsbereitschaft.

Dr. Stefan Seyferth danke ich für die Unterstützung und Ratschläge bei Problemen aller Art. Danke dass Du immer ein offenes Ohr für mich hattest.

Luise Schedl danke ich für die vielen (oft sehr kurzfristigen) REM-Bilder und die Kurzweil bei der Betreuung im Propädeutikum.

Christiane Blaha danke ich für die Beschaffung der Chemikalien und die Recherchen

bei besonderen Materialproblemen.

Mein besonderer Dank gilt Georg Straller für die sehr angenehme gemeinsame Zeit im Labor und die vielen Gespräche. Anke Saß und Eva Wulsten danke ich für die immer offene Tür - Eure Keksdose war immer nur der vorgeschobene Grund für einen Besuch bei Euch im Labor. Euch Dreien danke ich von ganzem Herzen für die vielen (und doch zu kurzen und wenigen) gemeinsamen Zeiten im Praktikum, auf Kongressen, Seminaren und auch Privat. Eure Freundschaft bedeutet mir sehr viel und ich hoffe sehr, dass sie bestehen bleibt!

Heiko Schiffter und Joanna Manegold danke ich für die kurze anfängliche gemeinsame Zeit im Labor und die Einführung in die Gepflogenheiten des Lehrstuhls.

Für die Kollegialität, das angenehme Arbeitsklima und die vielen Gespräche in Laboren und Gängen danke ich meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen Jakob Beirowski, Dr. Jürgen Bögelein, Dr. Henning Gieseler, Silja von Graberg, Dr. Peter Lassner, Elke Lorenzen, Dr. Alexander Maurer, Dr. Michael Maury, Dr. Eva Meister, Simone Reismann, Dr. Christian Rochelle, Susanne Rutzinger, Stefan Schneid, Sebastian Vonhoff, Dr. Henning Wegner und Dr. Andreas Ziegler.

Meinen Wahlpflichtfach- und Erasmusstudenten Joanna Cieslar, Julia Grießinger, Alexander Pfennig, Matthias Queisser und Katja Sommermeier danke ich ganz herzlich für Ihr unglaubliches Engagement. Auch wenn viele Eurer Ergebnisse nicht Einzug in diese Arbeit gefunden haben, so wart Ihr mir doch eine unschätzbare Hilfe. Ich wünsche Euch alles Gute und viel Erfolg auf Eurem weiteren (pharmazeutischen) Werdegang.

Johanna Wanka, Michael Meier und Gunnar Walz vom Lehrstuhl für Feststoff- und Grenzflächenverfahrenstechnik danke ich für die Unterstützung und Ratschläge im Umgang mit Mikropartikeln und die Benutzung des Laserdiffraktometers.

Meinen Eltern danke ich für die fortwährende Unterstützung in jeglicher Hinsicht und dafür, dass Ihr mir diesen Weg ermöglicht habt. Es gibt keine Worte um zu beschreiben was und wie viel ich Euch verdanke.

Parts of this thesis have been previously presented:

Pudritz, H. and Lee, G. (2008). Impaction Behaviour of Spray-Dried Methylene Blue in Mannitol or Trehalose Particles in Mixture with Respirable Lactose. *6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology* Barcelona

Pudritz, H. and Lee, G. (2008). Impaction Behaviour of Spray-Dried Trehalose. *DPhG Jahrestagung 2008* Bonn

Contents

Nomenclature xi

1 Introduction 1

2 Cascade Impaction 3

2.1 A Short History of Cascade Impaction 3

2.2 Basic Principles of Cascade Impaction 11

2.2.1 Concerning Gas Flow 11

2.2.2 Inertial Impaction 13

2.3 The Andersen Cascade Impactor 18

2.4 In Vivo - In Vitro Correlation 23

2.5 Processing Cascade Impaction Data 25

2.5.1 Compendial Methods 25

2.5.2 Non-Compendial Methods 29

3 Spray Drying 33

3.1 Spray Drying of Proteins 33

3.2 Powder stickiness 36

3.3 Droplet and Particle Sizes 43

4 Materials and Methods 49

4.1 Materials 49

4.2 Methods 50

4.2.1 Spray Drying 50

4.2.2 Cascade Impaction 51
4.2.3 UV/Vis-Photospectrometry 54
4.2.4 Laser diffractometry 56
4.2.5 Scanning Electron Microscopy 56
4.2.6 Wide Angle X-Ray Diffractometry 56
4.2.7 Differential Scanning Calorimetry 57
4.2.8 Karl-Fischer Tritration 58

5 Results and Discussion 59

5.1 Investigation of Commercial Dry Powder Inhalers 59
5.2 Influence of Methylene Blue on Mannitol-SD-Particle Morphology 68
5.3 Development of Cascade Impaction Method 78
5.4 Development of Coating Material for Impactor Stage Discs 96
5.5 Dry Powder Mixture Development 99
5.5.1 Development of a Homogeneous Mixture 99
5.5.2 Aerodynamic Performance 107
5.6 Emitted Dose Dependance 111
5.6.1 Capsule Filling 111
5.6.2 Pressure Drop 114
5.7 Mannitol Based Powders 116
5.7.1 5 % Methylene blue (95M05MB) 117
5.7.2 25 % Methylene blue (75M25MB) 120
5.7.3 5 % Methylene blue + 5 % Tween® 80 (90M05MB-T) 122
5.7.4 25 % Methylene blue + 5 % Tween® 80 (70M25MB-T) 124
5.7.5 Comparison of mannitol results 127
5.8 Trehalose Based Powders 131
5.8.1 5 % Methylene blue (95T05MB) 133
5.8.2 25 % Methylene blue (75T25MB) 135
5.8.3 5 % Methylene blue + 5 % Tween® 80 (90T05MB-T) 138
5.8.4 25 % Methylene blue + 5 % Tween® 80 (70T25MB-T) 142

5.8.5 Comparison of trehalose results 145
5.9 Sucrose Based Powders 148
5.9.1 5 % Methylene blue (95S05MB) 149
5.9.2 25 % Methylene blue (75S25MB) 151
5.9.3 5 % Methylene blue + 5 % Tween® 80 (90S05MB-T) 154
5.9.4 25 % Methylene blue + 5 % Tween® 80 (70S25MB-T) 155
5.9.5 Comparison of sucrose results 155

6 Conclusions **159**
6.1 Prospects 163

7 Summary **165**
7.1 Introduction 165
7.2 Cascade Impaction 165
7.3 Spray Drying 169
7.4 Materials and Methods 171
7.5 Results and Discussion 173
7.6 Prospects 180

8 Zusammenfassung **181**
8.1 Introduction 181
8.2 Cascade Impaction 181
8.3 Spray Drying 185
8.4 Materials and Methods 188
8.5 Results and Discussion 190
8.6 Prospects 197

Nomenclature

Abreviations

ΣA	USP: Total Mass Delivered From The Inhalation Devices Mouthpiece Into The Impactor
ΣB	USP: Mass Of Drug Recovered From The Impactor Stages Beneath The Uppermost Stage
A	Area
ACI	Andersen Cascade Impactor
API	Active Pharmaceutical Ingredient
$B191$	Büchi Labor Benchtop Spray Drier Model 191
CI	Cascade Impactor
CL	Coating Liquid, Applied On ACI-Impaction Discs To Prevent Particle Bounce
$Cum\%$	USP: Cumulative Percentage Of Drug Mass Less Than Stated Aerodynamic Diameter
DPI	Dry Powder Inhaler
DSC	Differential Scanning Calorimetry
ECD	Effective Cut Diameter

ED	Emitted Dose
FPD	Fine Particle Dose
FPF	Fine Particle Fraction
GSD	Geometric Standard Deviation
HH	HandiHaler®
HLB	Hydrophilic/Lipophilic Balance
IC	Index Of Crystallinity
$ICRP$	International Commision on Radiological Protection
IP	Induction Port
IW	Initial Weight
KF	Karl-Fischer Titration
LD	Laserdiffractometry
MB	Methylene Blue
$MMAD$	Mass Mean Aerodynamic Diameter
NBF	Non Ballistic Fraction
NGI	Next Generation Pharmaceutical Impactor
NTP	Normal Temperature And Pressure
PEG	Polyethylene Glycol
Ph.Eur.	European Pharmacopoeia
$PIFR$	Peak Inspiratory Flow Rate

$pMDI$	Pressurised Metered Dose Inhaler
$PMMA$	Polymethylmethacrylate
PS	Preseperator
PSD	Particle Size Distribution
PZN	Pharma Zentral Nummer; German Drug Identification Code
q_3	Mass Frequency
S	Andersen Cascade Impactor Stage
SD	Spray Drying
SEM	Scanning Electron Microscopy
USP	United States Pharmacopoeia
UV	UV/Vis-Photospectrometry
$WAXD$	Wide Angel X-Ray Diffractometry

Physical Symbols - Latin Letters

be	Cyclone: Distance Aerosol Inlet To Air Outlet
c	Concentration In Solution
CF	Contribution Factor
D	Characteristic Dimension
d	Diameter
E	Collection Efficiency
F	Cut-Point Correction Factor

f	Fraction
G	Constant In Pneumatic Nozzles Involving Nozzle Design And Liquid Properties
H	Constant In Pneumatic Nozzles Involving Nozzle Design And Liquid Properties
h	Height
he	Cyclone: Height Of The Aerosol Inlet
hi	Cyclone: Distance Powder Outlet To Air Outlet
k	Boltzmann's Constant
Kn	Knudsen Number
m	Mass
n	Number
p	Pressure
Q	Volumetric Flow Rate
R	Total Mass Collected On Stages Appropriate For Fine Particle Dose
r	Radius
ra	Cyclone: Internal Radius Of Upper Segment
rb	Cyclone: Radius Of The Powder Outlet
Re	Reynolds Number
ri	Cyclone: Internal Radius Of The Air Outlet
Stk	Stokes Number

T	Temperature
V	Volume
v	(Relative) Velocity
W	Stopping Distance
X	Cross-flow Parameter

Physical Symbols - Greek Letters

α	A Function Of Nozzle Design In Pneumatic Nozzles
β	A Function Of Nozzle Design In Pneumatic Nozzles
χ	Dynamic Shape Factor
Δ	Difference
ϵ	Mean Free Path
η	Dynamic Viscosity
λ	Wavelength
ν	Kinematic Viscosity
ρ	Density
Σ	Sum
Ab	Absorption
t	Time

Indices

0	Unity

10	10th Percentile
50	50th Percentile
90	90th Percentile
a	Air
ACI	Andersen Cascade Impactor
ae	Aerodynamic
am	Amorphous
b	Body
c	Cluster
$crys$	Crystalline
d	Droplet
eV	Equivalent Volume
g	Glass Transition
i	Any Index
j	Jet
l	Liquid
MB	Methylene Blue
mol	Molecular
n	Nozzle
NTP	Normal Temperature And Pressure

p	Particle
s	Sticky Point
su	Sugar(alcohol)
VF	Volumetric Flak
w	Water
wb	Wet Bulb