

RATIONALE ENTWICKLUNG EINES INHALATIONSSYSTEMS

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT
ZU KIEL

VORGELEGT VON
CHRISTIAN FRIEBEL

KIEL 2010

Referent: Prof. Dr. Hartwig Steckel
Korreferent: Prof. Dr. Dieter Heber

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2010
Zum Druck genehmigt: 06.05.2010

gez. Prof. Dr. Lutz Kipp, Dekan

Meiner Frau Janine und meinen Eltern gewidmet.

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG | 1 |
| 1.1 | Einleitung | 1 |
| 1.2 | Pharmazeutische Produktentwicklung | 3 |
| 1.2.1 | Galenische Entwicklung | 3 |
| 1.2.2 | Entwicklung inhalativer Arzneiformen | 5 |
| 1.3 | Zielsetzung | 6 |
| 2 | KONZEPTION DES INHALATIONSSYSTEMS | 7 |
| 2.1 | Generelle Anforderungen an das Inhalationssystem | 7 |
| 2.2 | Gerätetypus | 8 |
| 2.2.1 | Inhalatoren mit Zerstäuber (Vernebler) | 9 |
| 2.2.2 | Druckgas-Dosierinhalatoren | 11 |
| 2.2.3 | Pulverinhalatoren | 13 |
| 2.2.4 | Zusammenfassung | 17 |
| 2.3 | Geräteaufbau | 17 |
| 2.3.1 | Öffnungsmechanismus | 18 |
| 2.3.2 | Luftführende Bauteile | 20 |
| 2.3.2.1 | <i>Lufteinlass</i> | 21 |
| 2.3.2.2 | <i>Desagglomerationskomponenten</i> | 23 |
| 2.3.2.3 | <i>Mundstück</i> | 28 |
| 2.3.3 | Umsetzung in ein Gesamtkonzept | 32 |
| 2.3.3.1 | <i>Entwürfe</i> | 32 |
| 2.3.3.2 | <i>Design-Studien</i> | 37 |
| 2.3.3.3 | <i>Finale Konzeption und Prototypenentwurf</i> | 39 |
| 2.4 | Formulierung | 42 |
| 2.4.1 | Wirkstoff | 42 |
| 2.4.2 | Formulierung des Wirkstoffs | 44 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | METHODEN ZUR FERTIGUNG UND UNTERSUCHUNG DES INHALATIONSSYSTEMS..... | 47 |
| 3.1 | Einleitung | 47 |
| 3.2 | Bauteil- und Prototypenfertigung..... | 47 |
| 3.3 | Untersuchung des Öffnungsmechanismus | 51 |
| 3.3.1 | Charakterisierung des Schnittvorgangs..... | 51 |
| 3.3.2 | Untersuchung der Schnittbeschaffenheit | 53 |
| 3.4 | Herstellung und Dosierung interaktiver Pulvermischungen | 53 |
| 3.4.1 | Herstellung der Pulvermischungen | 53 |
| 3.4.2 | Binäre Mischungen | 54 |
| 3.4.3 | Ternäre Mischungen | 55 |
| 3.4.4 | Mischgütebestimmung..... | 55 |
| 3.4.5 | Dosierung | 56 |
| 3.5 | Aerodynamische Charakterisierung..... | 56 |
| 3.5.1 | Gerätewiderstand..... | 56 |
| 3.5.2 | Pulverentleerung – Gravimetrische Methode..... | 58 |
| 3.5.3 | Pulverentleerung – Arzneistoffspezifische Methode | 59 |
| 3.5.4 | Desagglomerations- und Depositionsverhalten..... | 59 |
| 3.5.4.1 | <i>Wirkstoffrückstände</i> | 64 |
| 3.5.4.2 | <i>Abgegebener Anteil, Rachendeposition und Vorabscheiderdeposition</i> | 65 |
| 3.5.4.3 | <i>Partikelgrößenverteilung</i> | 66 |
| 3.6 | Multivariate Methoden..... | 67 |
| 3.6.1 | Statistische Versuchsplanung..... | 67 |
| 3.6.1.1 | <i>Faktorielle Versuchspläne</i> | 70 |
| 3.6.1.2 | <i>Optimale Versuchspläne</i> | 71 |
| 3.6.1.3 | <i>Optimierungsversuchspläne</i> | 71 |
| 3.6.2 | Statistische Versuchsauswertung | 73 |
| 4 | ÜBERPRÜFUNG DES KONZEPTS | 79 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.1 | Einleitung | 79 |
| 4.2 | Charakterisierung des Prototyp 1 | 79 |
| 4.2.1 | Untersuchung der Materialien zur Kapselöffnung und verschiedener Kapselqualitäten..... | 79 |
| 4.2.2 | Gerätewiderstand und Dichtigkeit..... | 88 |
| 4.2.3 | Kapselentleerung..... | 91 |
| 4.2.4 | Depositionsverhalten..... | 94 |
| 4.2.5 | Optimierungsmaßnahmen..... | 98 |
| 4.3 | Konzeption und Untersuchung des Prototyp 2 | 101 |
| 4.4 | Schlussfolgerungen..... | 106 |
| 5 | DIMENSIONIERUNG DER LUFTFÜHRENDEN BAUTEILE | 109 |
| 5.1 | Entwicklung und Konzeption eines modular aufgebauten Inhalators..... | 109 |
| 5.2 | Gerätewiderstand des modularen Systems | 111 |
| 5.3 | Einfluss der Dimensionierung der luftführenden Bauteile | 115 |
| 5.3.1 | Vorüberlegungen und Versuchsaufbau | 115 |
| 5.3.2 | Ergebnisse Feinpartikelfraktion..... | 116 |
| 5.3.3 | Ergebnisse Rachendeposition..... | 122 |
| 5.4 | Schlussfolgerungen und Konzeption des Prototyp 3..... | 125 |
| 6 | FORMULIERUNGSENTWICKLUNG | 127 |
| 6.1 | Qualitative und quantitative Zusammensetzung..... | 127 |
| 6.1.1 | Vorüberlegungen..... | 127 |
| 6.1.2 | Versuchsaufbau | 131 |
| 6.1.3 | Ergebnisse..... | 132 |
| 6.1.3.1 | <i>Kapselrückstand</i> | 134 |
| 6.1.3.2 | <i>Inhalatorrückstand</i> | 138 |
| 6.1.3.3 | <i>Abgegebener Anteil</i> | 140 |
| 6.1.3.4 | <i>FPF_{ABG}</i> | 142 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 6.1.3.5 | <i>FPF_{WGF}</i> | 151 |
| 6.1.3.6 | <i>Rachendeposition</i> | 152 |
| 6.1.4 | Schlussfolgerungen | 155 |
| 6.2 | Wirkstoffqualität | 156 |
| 6.2.1 | Vorüberlegungen und Versuchsaufbau | 156 |
| 6.2.2 | Ergebnisse | 158 |
| 6.2.2.1 | <i>Kapselrückstand, Inhalatorrückstand und abgegebener Anteil</i> | 159 |
| 6.2.2.2 | <i>Feinpartikelfraktion</i> | 160 |
| 6.2.3 | Schlussfolgerungen | 166 |
| 7 | ÜBERTRAGBARKEIT AUF ANDERE ARZNEISTOFFE | 169 |
| 7.1 | Vorüberlegungen und Versuchsaufbau | 169 |
| 7.2 | Ergebnisse | 171 |
| 7.2.1 | Kapsel- und Inhalatorrückstand | 172 |
| 7.2.2 | Feinpartikelfraktion | 175 |
| 7.2.3 | Rachen- und Vorabscheiderdeposition | 179 |
| 7.3 | Direkter Vergleich der Ergebnisse mit Budesonid | 181 |
| 7.3.1 | Versuchsaufbau | 181 |
| 7.3.2 | Ergebnisse | 183 |
| 7.4 | Schlussfolgerungen | 190 |
| 8 | TECHNISCHE MACHBARKEIT UND UMSETZUNG | 192 |
| 8.1 | Einleitung | 192 |
| 8.2 | Konzeption eines finalen Prototypen | 192 |
| 8.2.1 | 6-Teile-Konzept | 193 |
| 8.2.2 | 5-Teile-Konzept | 194 |
| 8.2.3 | Prototyp 4 | 195 |
| 8.3 | Vergleich des finalen Prototyps mit Prototyp 3 und Baukastensystem | 196 |
| 8.3.1 | Vorüberlegungen und Versuchsaufbau | 196 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 8.3.2 | Ergebnisse..... | 198 |
| 8.3.2.1 | <i>Vergleich der Prototypen 3 und 4.....</i> | 200 |
| 8.3.2.2 | <i>Vergleich des Prototyp 3 (PT3) mit dem Baukastensystem (BK_{alt})</i> | 201 |
| 8.3.2.3 | <i>Einfluss der Mundstückgeometrie.....</i> | 201 |
| 8.3.2.4 | <i>Einfluss des Druckabfalls.....</i> | 202 |
| 8.3.3 | Schlussfolgerungen..... | 204 |
| 9 | ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT | 207 |
| 10 | ABSTRACT..... | 211 |
| 11 | ANHANG | 215 |
| 11.1 | Verwendete Methoden..... | 215 |
| 11.1.1 | Einstellung verschiedener Luftfeuchten zur Materialkonditionierung und -lagerung..... | 215 |
| 11.1.2 | Laserdiffraktometrie | 215 |
| 11.1.3 | Bestimmung der wahren Dichte | 216 |
| 11.1.4 | Bestimmung der spezifischen Oberfläche | 216 |
| 11.1.5 | Bestimmung der dispersiven Oberflächenenergie..... | 216 |
| 11.1.6 | Rasterelektronenmikroskopie | 217 |
| 11.1.7 | Quantifizierung der Arzneistoffe | 218 |
| 11.1.7.1 | <i>Budesonid.....</i> | 218 |
| 11.1.7.2 | <i>Ipratropiumbromid.....</i> | 219 |
| 11.2 | Verwendete Materialien..... | 220 |
| 11.3 | Verwendete Symbole und Abkürzungen | 222 |
| 11.4 | Übersicht der statistischen Versuchspläne | 224 |
| 11.4.1 | Mehrstufiger Versuchsplan aus Kapitel 4.2.1 | 224 |
| 11.4.2 | 2 ⁵ vollfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 5.2..... | 226 |
| 11.4.3 | D-Optimaler Versuchsplan aus Kapitel 5.2..... | 227 |
| 11.4.4 | 2 ⁵⁻² teilfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 5.3.1 | 228 |
| 11.4.5 | 2 ⁵⁻¹ teilfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 6.1.1 | 229 |
| 11.4.6 | D-Optimaler Versuchsplan aus Kapitel 6.2.1 | 230 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 11.4.7 | 2^3 vollfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 7.1 | 231 |
| 11.5 | p-Werte der statistischen Mittelwertvergleiche des Kapitels 8.3 | 232 |
| 12 | LITERATURVERZEICHNIS | 234 |

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 Einleitung

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels, sei es eines mit neuartigem Arzneistoff oder ein Generikum, stellt hohe Anforderungen an das entwickelnde pharmazeutische Unternehmen. Es sind im Wesentlichen die Bedürfnisse fünf verschiedener Interessengruppen, welche diese Anforderungen definieren: der Entwickler und Hersteller, der Patient bzw. Anwender, der verschreibende Arzt, der Kostenträger und die zulassende Behörde.

Für das pharmazeutische Unternehmen muss in erster Linie der wirtschaftliche Erfolg im Vordergrund stehen, um die Interessen der Eigentümer, seien es Privatleute oder Aktionäre, zufrieden zu stellen und die Zukunft des Unternehmens zu sichern. Als marktwirtschaftlich agierendes Unternehmen unterliegt das Pharmaunternehmen dem Ziel der Gewinnmaximierung, welches es durch seine Preisgestaltung aber auch durch Kostenminimierung erreichen kann. Besonders schwierig gestaltet sich dabei die Gratwanderung zwischen ökonomischen Unternehmenszielen einerseits und ethischen bzw. gesellschaftlichen Forderungen andererseits. Letztere werden in der Wahrnehmung der Öffentlichkeit nur mangelhaft erfüllt, so dass das Ansehen der pharmazeutischen Industrie in Deutschland stetig sinkt (Heilig, 2009).

Aus Sicht des Patienten und des Arztes ist es in erster Linie wünschenswert, ein wirksames, nebenwirkungsarmes und sicheres Arzneimittel zu erhalten bzw. verschreiben zu können, welches weiterhin eine einfache Handhabung und fehlerfreie Applikation ermöglicht. Für den Arzt ist darüber hinaus ein möglichst geringer Aufwand zur Schulung des Patienten hinsichtlich der korrekten Anwendung des Arzneimittels wünschenswert. Im Zuge der vielfältigen Reformen des Gesundheitssystems in Deutschland wird für den direkt an den Arznei-

mittelkosten beteiligten Patienten auch der Preis seiner Medikation immer wichtiger.

Die Krankenkasse als Kostenträger ist generell an niedrigen Ausgaben interessiert. Nur so kann sie ihrer gesetzlichen Pflicht, die Gesundheit der Versicherten zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu bessern (§ 1, SGB V), trotz der demographiebedingten Herausforderungen gerecht werden. Erreicht werden kann dies nicht nur durch kurzfristige therapeutische Maßnahmen, sondern auch durch langfristige Präventionsmaßnahmen, wie zum Beispiel Impfungen und Früherkennungsdiagnostik. Die Entwicklung der letzten Jahre zeigt, dass sich die Kostenträger vornehmlich auf kurzfristige Einsparungen konzentrieren – nicht zuletzt durch rigorose Eingriffe in die Preisbildung bei Arzneimitteln (BPI, 2009; Danner *et al.*, 2009; VFA, 2009). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seit 2004 unabhängige Gutachten zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln erstellt (§ 35b, SGB V), welche die Grundlage für eine Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit und Preisbildung darstellen. Ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis ist seither ein weiterer wichtiger Teil des Anforderungsprofils neuer Arzneimittel.

Aufgabe nationaler und internationaler Zulassungsbehörden ist es, Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln für die Anwendung am Menschen oder Tier, also auch von Humanarzneimitteln, sicherzustellen. Diese drei Schlüsselkriterien stellen die Hauptanforderungen der zulassenden Behörde an ein neues Arzneimittel dar. Ökonomische Erwägungen sind der Behörde, zumindest in der Europäischen Union, ausdrücklich untersagt (EU, 2004).

Aus den oben genannten Anforderungen an ein neues Arzneimittel sticht die Forderung nach möglichst günstig zu entwickelnden und herzustellenden Medikamenten hervor, da sie einvernehmlich von mehreren der beteiligten Parteien als Grundvoraussetzung angesehen wird: vom Pharmaunternehmen, um eine Gewinnmaximierung erzielen zu

können und vom Patienten sowie Kostenträger, um die Ausgaben zu minimieren. Der Erreichung dieses Ziels stehen die stetig wachsenden Kosten im Gesundheitswesen entgegen. Ursachen hierfür sind vor allem volkswirtschaftliche Rahmenbedingungen, demographische Veränderungen der Gesellschaftsstruktur, der medizinische Fortschritt und die immer kostenintensiver werdende Entwicklung von Arzneimitteln.

1.2 Pharmazeutische Produktentwicklung

Für die forschende Pharmaindustrie bezifferte eine im Jahr 1991 veröffentlichte Studie die Kosten für die Entwicklung eines neuen Arzneistoffs bis zum zugelassenen Arzneimittel auf 230 Millionen US-Dollar (DiMasi *et al.*, 1991). In einer Studie aus dem Jahr 2003 wurde bereits ein Aufwand von 800 bis 900 Millionen US-Dollar errechnet (DiMasi *et al.*, 2003). Die forschenden Pharmaunternehmen, aber auch die GenerikaHersteller begegnen diesen Entwicklungen unter anderem mit umfassenden Restrukturierungen ihrer Geschäftsmodelle, wobei besonderes Augenmerk auf die wenig produktiven Forschungs- und Entwicklungsabteilungen gerichtet ist (Danner *et al.*, 2008; PricewaterhouseCoopers, 2009). Verschiedene Ansätze werden im Hinblick auf eine Effizienzsteigerung in der Produktentwicklung diskutiert, beispielsweise eine weitgehende Auslagerung dieser Aktivitäten (Danner *et al.*, 2008) und eine „Virtualisierung“ der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten (PricewaterhouseCoopers, 2008). Ziel ist es unter anderem, pharmakologisch und ökonomisch aussichtsreichere Arzneistoffkandidaten aus der Forschung hervorgehen zu lassen und somit nicht nur den Umfang klinischer Studien zu reduzieren, sondern auch deren Erfolgswahrscheinlichkeit zu erhöhen.

1.2.1 Galenische Entwicklung

Ein besonders wichtiger Teilaspekt der Produktentwicklung, da hauptsächlich in der kostenintensiven klinischen Phase stattfindend und für jeden Arzneistoff zwingend erforderlich, ist die galenische Entwicklung einer passenden Arzneiform. Nach wie vor ist in diesem

Bereich der Produktentwicklung das Vorgehen nach dem Prinzip „Versuch und Irrtum“ weit verbreitet. Die Daseinsberechtigung dieser Methode soll nicht bestritten werden. Sie stellt sogar häufig die Methode der Wahl dar, um bestimmten Phänomenen überhaupt auf die Spur zu kommen oder eine rationale Vorauswahl unter multiplen Möglichkeiten zu treffen. Unbestritten sind indes auch die Nachteile dieses Vorgehens wie beispielsweise großer experimenteller Aufwand und langfristig hohe Kosten bei vergleichsweise geringem Informationsgewinn. In dem Bestreben, sowohl die geeignete Arzneiform schneller zu identifizieren und zu optimieren als auch ein tiefgreifendes Verständnis für Arzneistoff und -form zu erlangen, wurden verschiedene weitere Ansätze entwickelt.

Aktuelle Richtlinien des ICH (International Committee on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) beschreiben moderne Methoden, um während der Entwicklung ein weitreichendes Verständnis des entwickelten Arzneimittels und einen möglichst großen Informationsgewinn zu erlangen (ICH, 2005; ICH, 2008; ICH, 2009). Gewährleistet werden kann dies unter anderem durch konsequente Anwendung statistischer Versuchsplanung, prozessanalytischer Technologien einschließlich multivariater Datenanalyse und risikobasierten Qualitätsmanagements. Im Gegenzug ermöglichen die Behörden flexible Möglichkeiten hinsichtlich Zulassung, Zulassungsänderung und Kontrolle des Arzneimittels. Die Folge sind verkürzte Entwicklungszeiten und -kosten sowie verringerte Kosten für z.B. Qualitätskontrollmaßnahmen (ICH, 2009). Für die Formulierungsfindung wurden beispielsweise Expertensysteme entwickelt. Diese sind in der Lage, aus Arzneistoffeigenschaften, gewünschten Produkteigenschaften sowie in einer Wissensdatenbank hinterlegten Daten, Regeln und Formeln sowohl Rezepturen als auch geeignete Herstellverfahren und -parameter vorzuschlagen (Ramani *et al.*, 1992; Stricker *et al.*, 1994). Vornehmlich für Optimierungsstudien werden artifizielle neuronale Netzwerke (Hussain *et al.*, 1991) oder die Response-Surface-Methodik (Fonner *et al.*, 1970) verwendet. Erstere repräsentieren mathematische Analoga biologischer Neuronen basierend auf den Theorien von

McCulloch und Pitts (1943) und erfordern ein erhebliches Maß an mathematischem und informationstechnologischem Wissen für die fehlerfreie und sinnvolle Anwendung. Die Response-Surface-Methodik bedient sich hingegen der Grundprinzipien der statistischen Versuchsplanung und -auswertung, welche auch für Nicht-Mathematiker vergleichsweise leicht zu erfassen sind. Generelle Vorteile der statistischen Versuchsplanung sind, dass sie für nahezu jede Problemstellung passende Ansätze liefert, so dass der experimentelle Aufwand verringert und gleichzeitig der Informationsgewinn vergrößert werden kann (Kleppmann, 2009). Die statistische Versuchsplanung ist somit als ein unverzichtbares Instrument zur Steigerung der Produktivität im Bereich der pharmazeutischen Produktentwicklung anzusehen.

1.2.2 Entwicklung inhalativer Arzneiformen

Pulmonal applizierte Aerosole stellen in gewisser Hinsicht einen Sonderfall in der pharmazeutischen Produktentwicklung dar: Es ist in jedem Fall und unabhängig davon, welche inhalative Arzneiform entwickelt wird, eine Applikationshilfe für den Patienten notwendig, welche die Dispergierung und/ oder den Transport des Aerosols sicherstellt. Für den Fall, dass ein Inhalationssystem vollständig selbst entwickelt werden soll, ist die Gestaltung einer solchen Inhalationshilfe integraler Bestandteil der galenischen Produktentwicklung. Der Galeniker muss daher nicht nur die Besonderheiten der pulmonalen Aerosolapplikation beachten, sondern auch potentielle Wechselwirkungen zwischen Formulierung und Applikationshilfe. Von außerordentlicher Bedeutung ist ferner, dass das entwickelte Produkt zumindest teilweise vor Nachahmung geschützt wird, weshalb in der Regel ein Patentschutz für die Applikationshilfe angestrebt wird. Zu guter Letzt sind alle eingangs genannten allgemeinen Anforderungen an ein Arzneimittel in die Entwicklung eines inhalativen Arzneimittels einzubeziehen. Die Komplexität der Entwicklung eines Inhalationssystems stellt folglich eine besondere Herausforderung in der pharmazeutischen Produktentwicklung dar.

1.3 Zielsetzung

Die komplexen Anforderungen an ein erfolgreiches pharmazeutisches Produkt führen zu immer weiter steigenden Kosten der Arzneimittelentwicklung. Eine effiziente und nachhaltige galenische Entwicklung kann einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die Kosten zu reduzieren und die Wahrscheinlichkeit des Projekterfolgs zu erhöhen.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand der Entwicklung eines neuen Inhalationssystems zur Therapie chronisch-obstruktiver und asthmatischer Beschwerden ein Konzept für eine systematische Vorgehensweise zur Umsetzung wichtiger Teilaspekte der Produktentwicklung erarbeitet werden. Zunächst soll das Inhalationssystem definiert werden, wobei nicht nur pharmazeutisch-technologische, sondern auch ökonomische Gesichtspunkte zu erwägen sind. Bevor mit der systematischen Untersuchung und Optimierung der Applikationshilfe begonnen werden kann, müssen Möglichkeiten der Prototypenfertigung identifiziert und entsprechende Funktionsmodelle gefertigt werden. Die Definition und Optimierung geeigneter Formulierungen bereits vermarkteter Wirkstoffe stellt ein weiteres wichtiges Teilziel dar. Im Mittelpunkt soll als wichtigstes Instrument die statistische Versuchsplanung zur systematischen und statistisch abgesicherten Beurteilung der untersuchten Parameter stehen. Idealerweise führen die Entwicklungsaktivitäten zu einer Art „Leitfaden für die Entwicklung einer inhalativen Arzneiform“, welcher einerseits effiziente Entwicklungsmethoden beschreibt, dessen Anwendung andererseits aber auch ein weitreichendes Verständnis komplexer Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen Applikationshilfe und Formulierung ermöglicht.

2 KONZEPTION DES INHALATIONSSYSTEMS

2.1 Generelle Anforderungen an das Inhalationssystem

Für die Behandlung asthmatischer und chronisch-obstruktiver Erkrankungen ist eine topische Wirkung vorzugsweise in den unteren Luftwegen der Lunge erwünscht (Kohlhäußl, 2007). Für Details zu Struktur, zellulärem Aufbau und Ventilationsverhalten der Lunge sowie zur Pathophysiologie und Therapie oben genannter Krankheitsbilder sei auf Kohlhäußl (2007) und Westmeier (2008) verwiesen. Sowohl eine Wirkstoffdeposition im Mund-Rachen-Raum als auch eine alveolare Deposition sind möglichst zu vermeiden. Um diese Ziele zu erreichen, steht in der pharmazeutischen Technologie die Einflussnahme auf die Partikelgrößenverteilung des Aerosols im Vordergrund. Die erzeugten Aerosolpartikel sollten aerodynamische Teilchendurchmesser unter $5\ \mu\text{m}$ aufweisen, da solche Partikel bevorzugt durch Impaktion und Sedimentation in den unteren Atemwegen abgeschieden werden und somit für die Therapie zur Verfügung stehen (Finlay, 2001b). Der Anteil dieser Partikel sollte demnach besonders groß sein. Größere Partikel werden vor allem durch Impaktion im Mund-Rachen-Raum und den oberen Atemwegen abgeschieden und tragen so zu unerwünschten lokalen und systemischen Wirkungen bei. Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser unter $1\ \mu\text{m}$ werden durch Sedimentation und Diffusion hauptsächlich alveolar deponiert (Heyder *et al.*, 1986) und können daher ebenfalls zu unerwünschten, vor allem systemischen Effekten führen. Aufgrund ihrer geringen Größe und der daraus resultierenden geringen Masse transportieren diese Partikel nur kleine Arzneistoffmengen (Telko und Hickey, 2005) und unterliegen durch eingeschränkte Sedimentation teilweise einer Exhalation (Stahlhofen *et al.*, 1980). Der Anteil dieser Teilchen im Aerosol sollte minimiert werden. In jedem Fall ist zu berücksichtigen, dass die aerodynamischen Eigenschaften der Aerosolpartikel sowohl von Formulierungs- und Prozessparametern als auch von der Applikationshilfe und patientenbezogenen Einflussgrößen abhängig ist (Bechtold-Peters und Luessen, 2007). Eine

umfassende und detaillierte Betrachtung der Abscheidemechanismen im Respirationstrakt unter physikalisch-anatomischen Gesichtspunkten und Möglichkeiten der Einflussnahme liefert Finlay (2001a).

Ebenso wichtig wie eine gezielte Wirkstoffdeposition ist eine hinreichende Genauigkeit des Inhalationssystems hinsichtlich der abgegebenen und lungengängigen Dosis. Wirkstoffrückstände in der Applikationshilfe sind zu minimieren, da diesen durch Wirkstoffaufschläge begegnet werden muss, was eine Steigerung der Kosten für das Arzneimittel zur Folge hat (van Campen und Venthoye, 2007). Anforderungen den Patienten und die Sicherung der Compliance betreffend sind die möglichst unauffällige und unkomplizierte Anwendung bei gleichzeitig reduzierter Wahrscheinlichkeit einer Fehlbedienung des Inhalationssystems. Hersteller und Kostenträger sind daran interessiert, dass das Inhalationssystem zu einem möglichst niedrigen Preis verfügbar ist. Die Motivation für Ersteren ist vor allem die ökonomische Wettbewerbsfähigkeit, welche das Arzneimittel einerseits für den Kostenträger attraktiv und somit verordnungs- bzw. erstattungsfähig machen, andererseits aber auch einen hohen Gewinn sicherstellen soll. In diesem Zusammenhang wäre es weiterhin für beide Parteien interessant, ein Inhalationssystem für die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneistoffe zur Verfügung zu haben, da die Therapie oben genannter Krankheiten häufig als Kombinationstherapie erfolgt. Angesichts dieser vielfältigen Anforderungen wird es kein „ideales“ System geben, sondern vielmehr einen Kompromiss. Unter Beachtung und Abwägung der genannten Schlüsselkriterien wird im Folgenden eine theoretische Konzeption des Inhalationssystems dargestellt.

2.2 Gerätetypus

Um Arzneistoffe in der Lunge für eine topische Anwendung zur Verfügung zu stellen, gibt es eine große Anzahl möglicher Inhalationssysteme, weshalb vor dem Beginn der Entwicklungsaktivitäten eine Auswahl bezüglich der verwendeten Applikationshilfe getroffen werden

muss. Das Europäische Arzneibuch beschreibt in der Monographie „Zubereitungen zur Inhalation“ drei Gerätetypen, mit denen Aerosole verabreicht werden können: Inhalatoren mit Zerstäuber, Druckgas-Dosierinhalatoren und Pulverinhalatoren (Ph.Eur., 2008b). Ein noch nicht in das Arzneibuch aufgenommenener Monographieentwurf trägt aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet inhalativer Darreichungsformen Rechnung und unterscheidet die Inhalatoren mit Zerstäuber weiterhin in Vernebler für den kontinuierlichen Betrieb und Einzeldosis-Vernebler (European Pharmacopoeia Commission, 2007).

2.2.1 Inhalatoren mit Zerstäuber (Vernebler)

Kontinuierlich arbeitende Vernebler bieten gegenüber Druckgas-Dosierinhalatoren (pMDI, „pressurised Metered Dose Inhaler“) und Pulverinhalatoren (DPI, „Dry Powder Inhaler“) eine Reihe von Vorteilen. Ihre Anwendung erfordert kein spezielles Atemmanöver, sondern erfolgt bei normaler Atmung des Patienten, was diese Systeme besonders für die Therapie bei Säuglingen, Kleinkindern und alten Menschen qualifiziert (Voshaar *et al.*, 2001; Schuepp *et al.*, 2009). Aufgrund der kontinuierlichen Aerosolproduktion ist die Applikation hoher Dosen möglich, weshalb Vernebler auch für die Therapie von Infektionen der Lunge verwendet werden (Chuchalin *et al.*, 2009). Es ist sowohl die Verwendung verschiedener Arzneistoffe als auch eine Dosisanpassung durch einfaches Mischen bzw. Verdünnen möglich (Ph.Eur., 2008b). Die Trennung von Formulierung und Gerät während der Lagerung reduziert den Entwicklungsaufwand und die regulatorischen Anforderungen. In der Regel zeigen die erzeugten Aerosole gute aerodynamische Eigenschaften, d.h. hohe Anteile an Partikeln im gewünschten Größenspektrum und geringe Deposition im Mund-Rachen-Raum. Jedoch konnte Kuhli (2009) für Suspensionsaerosole zeigen, dass durch Sedimentation im Vernebler sowohl die ausgestoßene Arzneistoffmasse als auch der inhalierbare Arzneistoffanteil stark erniedrigt werden und so die Kosteneffizienz solcher Vernebler deutlich eingeschränkt ist. Generell sind Zubereitungen zur Verneblung teurer als vergleichbare pMDI und DPI (Tashkin, 2007). Nachteilig wirkt sich weiterhin aus, dass Vernebler für

den kontinuierlichen Betrieb im Vergleich mit pMDI und DPI zumeist groß und unpraktisch sind sowie einen technisch anspruchsvollen Aufbau aufweisen (Abbildung 2.1). Darüber hinaus ist in der Regel eine lange Inhalationsdauer notwendig. Die Anwendung ist somit auf den Heimbereich oder die Behandlung immobiler Patienten beschränkt und die Entwicklungs- und Fertigungskosten sind hoch. Da die zu zerstäubende Zubereitung immer ein zumindest teilweise wässriges System darstellt, ist neben chemischen auch mit physikalischen Instabilitäten zu rechnen.

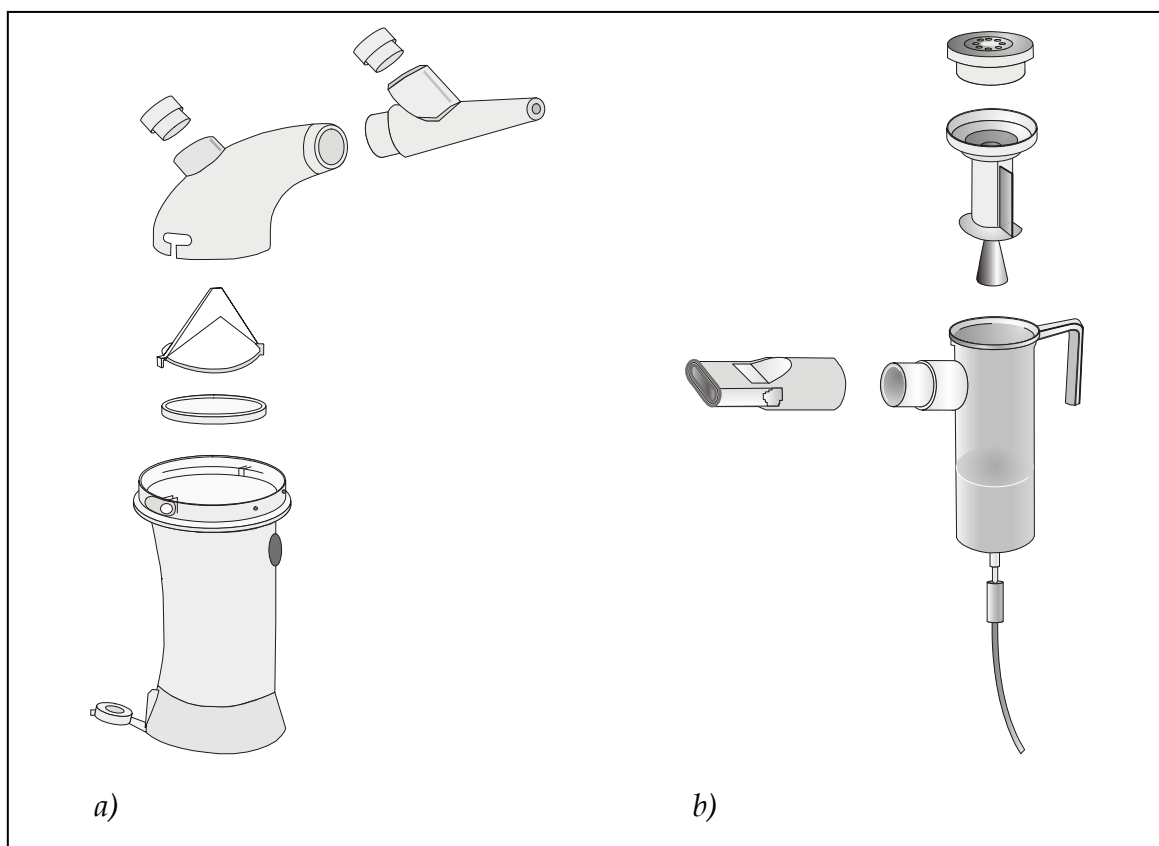


Abbildung 2.1: Kontinuierlich arbeitende Vernebler
a) Multisonic Profi (Schill GmbH & Co. KG Medizintechnik, Probstzella)
b) Pari LC Plus (Pari GmbH, Starnberg)

Gleiches gilt auch für den Respimat® Soft Mist™ Inhaler (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim), einen Einzeldosis-Vernebler, der zwar komfortabel zu transportieren und zu benutzen ist, jedoch ebenfalls einen hochkomplexen Aufbau besitzt und somit eine teure Alternative darstellt (Abbildung 2.2).

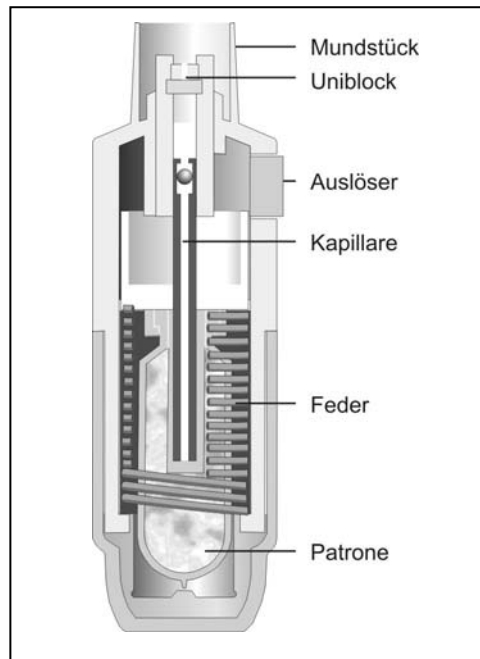


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Einzeldosis-Verneblers Respimat® Soft Mist™ Inhaler (Querschnitt)

Besonders in der stationären Behandlung und der Altenpflege sind die kontinuierlich arbeitenden Vernebler als unverzichtbare Applikationshilfe für die inhalative Therapie anzusehen. Unter Berücksichtigung der in der Zielsetzung definierten Anforderungen an das zu entwickelnde Inhalationssystem scheiden Vernebler jedoch – vor allem aufgrund ihrer Komplexität und unkomfortablen Anwendungscharakteristika – als mögliche Applikationshilfe aus.

2.2.2 Druckgas-Dosierinhalatoren

Die Dosieraerosole stellen nach wie vor eines der wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Inhalationssysteme dar (Fradley und Mahon, 2006). In Abbildung 2.3 ist ein Druckgas-Dosierinhalator (pMDI) beispielhaft dargestellt. Merkmale wie Handlichkeit, niedriger Preis, mechanische Robustheit, Unempfindlichkeit gegenüber Umwelteinflüssen und vom inspiratorischen Fluss unabhängige, reproduzierbare Dosierung und Teilchengrößenverteilung des Aerosols stellen die wichtigsten Vorteile dieser Systeme dar (Voshaar *et al.*, 2001; Newman, 2005). Ihre

Anwendung ist einfach und erfordert kaum Vorbereitung, was sie besonders zur Notfalltherapie bei akuter Atemnot qualifiziert. Dem stehen jedoch mehrere Nachteile gegenüber. Seit dem Verbot der Verwendung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) als Treibmittel mussten existierende Produkte unter Verwendung der nicht ozonschädlichen Fluorkohlenwasserstoffe (FKW) reformuliert werden, wobei die Verwendung dieser Treibmittel zu einer Vielzahl pharmazeutisch-technologischer Herausforderungen führte (Vervaet und Byron, 1999).

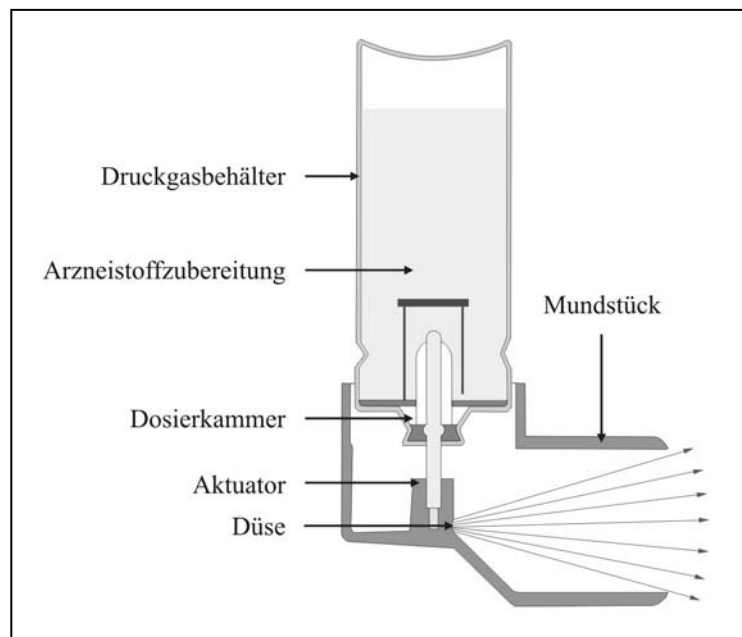


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung eines Druckgas-Dosierinhalators

Die Austrittsgeschwindigkeit des Aerosols aus der Düse ist bei pMDI hoch, was eine starke Wirkstoffdeposition im Mund-Rachen-Raum bedingt und die Ursache für lokale und systemische Nebenwirkungen sein kann. Der durch Verdunstung des Treibgases hervorgerufene Kälteeffekt im Rachen wird oft als unangenehm empfunden und kann zu einem Inhalationsabbruch, Hustenreiz oder einer Bronchokonstriktion führen (Crompton, 1982). Als schwerwiegendstes Anwendungsproblem kann die für eine konsistente Dosiszuführung notwendige, aber schwierige Koordination von Sprühstoßauslösung und Atemmanöver des Patienten betrachtet werden (Newman *et al.*, 1991b). Haltekammern (Spacer) ermöglichen durch Geschwindigkeitsreduzierung der Aerosolwolke eine niedrigere Mund-Rachen-Deposition, eliminieren den Kälteeffekt und

erleichtern die Koordination zwischen Sprühstoß und Einatmung (Newman, 2004). Allerdings schränken sie, bedingt durch ein üblicherweise großes Volumen, die Handlichkeit und unauffällige Applikation weitgehend ein. Mit atemzugausgelösten oder atemzugkoordinierten Systemen können Koordinationsprobleme ebenfalls minimiert werden (Howlett, 1998; O'Callaghan und Wright, 2002). Die dafür benötigten mechanischen oder pneumatischen Systeme weisen jedoch aufwendige Konstruktionen auf, welche die Kosteneffizienz derartiger Systeme erheblich einschränken. Ferner stellen pMDI Reservoirsysteme dar, weshalb von Seiten regulatorischer Behörden die Integration eines Dosiszählers gewünscht ist (FDA, 2003). Solche Dosiszähler werden in den Aktuator integriert, welcher entsprechend teurer als ohne Zählleinheit ist.

Die Eigenschaften der pMDI führen zu dem Schluss, dass sie hinsichtlich der eingangs definierten Anforderungen den Verneblern überlegen sind. Vor allem als Notfallmedikation stellen sie nach wie vor das Mittel der Wahl dar.

2.2.3 Pulverinhalatoren

Eine Vielzahl der anfangs diskutierten Anforderungen an eine geeignete Applikationshilfe wird von den Pulverinhalatoren (DPI) erfüllt. Von einigen Ausnahmen abgesehen sind sie handlich und einfach zu bedienen. Eine Koordination von Auslösung und Inspiration ist ebenso unnötig wie die Verwendung unhandlicher Spacer. Dosierungen von wenigen μg bis zu vielen mg können mit DPI realisiert werden (Frijlink und de Boer, 2004), während mit pMDI maximale Dosen von nur 1 - 1,5 mg pro Auslösung möglich sind (Newman, 2005). Das Fehlen flüssiger Hilfsstoffe reduziert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens chemischer Stabilitätsprobleme deutlich. Zulassungsbehörden stellen für Pulverinhalatoren geringere Anforderungen an die zur Zulassung erforderlichen Prüfungen - beispielsweise ist für DPI keine Prüfung auf „Extractables/Leachables“ erforderlich (EMA, 2006). Im Vergleich zu Verneblern und pMDI kann daher von niedrigeren Entwicklungskosten ausgegangen werden. Als generelle Nachteile der DPI seien ihre Feuchteempfind-

lichkeit (Holzner, 1995) und eingeschränkte Anwendbarkeit bei Kindern und Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion (Pedersen, 1986; Olsson und Asking, 1994) erwähnt. Anders als bei den pMDI wird bei den Pulverinhalatoren eine Vielzahl verschiedener Gerätetypen unterschieden (Tabelle 2.1), was eine detaillierte Abwägung der Vor- und Nachteile der einzelnen Typen erforderlich macht.

Tabelle 2.1: Pulverinhalationssysteme - Klassifizierung der Gerätetypen

| | Dosierung | Verpackung | Anwendung | Wiederbefüllbarkeit | Beispiel | |
|----------------------|---------------|------------|-----------|---------------------|------------------|----------------------|
| | | | | | Atemzuginduziert | Fremdenergieabhängig |
| Einzel-dosis-systeme | Vordosiert | Blister | Einfach | --- | Twincer® | |
| | Vordosiert | Blister | Mehrfach | --- | | Exubera® |
| | Vordosiert | Kapsel | Mehrfach | --- | Cyclohaler™ | |
| Mehr-dosen-systeme | Vordosiert | Blister | Mehrfach | Ja | Diskhaler® | MicroDose DPI |
| | Vordosiert | Blister | Mehrfach | Nein | Diskus® | |
| | Vordosiert | Kapsel | Mehrfach | Ja | FlowCaps® | |
| | Bei Anwendung | Reservoir | Mehrfach | Ja | Novolizer® | |
| | | Reservoir | Mehrfach | Nein | Turbohaler® | Aktiv-inhalator® |

Prinzipiell ungünstig für eine schnelle und kostengünstige Produktentwicklung sind Gerätetypen, in welche komplizierte Mechanismen integriert werden müssen. Diese bedürfen vieler Bauteile, was großen experimentellen Aufwand zur Optimierung sowie hohe Material- und Fertigungskosten bedeutet (Abbildung 2.4 a und b). Zu jenen Gerätetypen gehören beispielsweise die Mehrdosensysteme, da bei diesen die Bereitstellung der nächsten Dosis gewährleistet sein muss und Mechanismen zur Anzeige der verbleibenden Dosen benötigt werden (Ashurst *et al.*, 2000). Bei Reservoirsystemen ist neben der Notwendigkeit aufwendiger Mecha-

nismen zur Dosisabteilung auf die Entwicklung einer Formulierung zu achten, welche eine präzise Dosierung für bis zu 200 Einzeldosen sicherstellt (Palander *et al.*, 2000). Häufig geht bei Reservoirsystemen die Möglichkeit der lageunabhängigen Inhalation verloren, um eine korrekte Dosisabteilung gewährleisten zu können. Ferner lassen sich Mehrdosen-/ Reservoirsysteme oftmals nicht wieder verwenden bzw. befüllen (Smith und Parry-Billings, 2003).

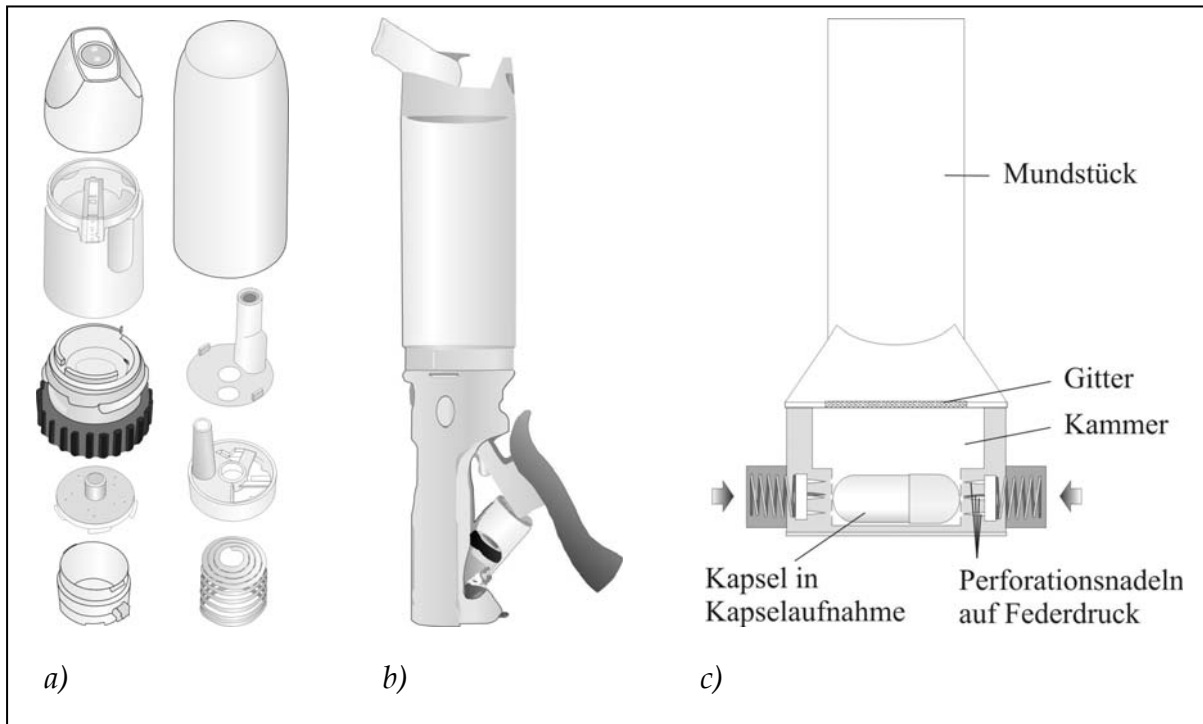


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung verschiedener Inhalatoren
 a) Bauteile des Turbohaler®; nicht geordnet; nicht vollständig (Reservoirsystem; komplexer Aufbau)
 b) Exubera® (fremdenergieabhängiges System; komplexer Aufbau)
 c) Aerolizer® (Einzeldosissystem; einfacher Aufbau)

Auch Geräte mit fremdenergieabhängigem Dispersionsprinzip weisen zumeist einen komplexen Aufbau auf (Abbildung 2.4 b). Solche Systeme benötigen zusätzlich zum Atemzug des Patienten einen Mechanismus, der in Antwort auf eine Auslösung des Inhalators eine Dispergierung und/oder Desagglomeration fördert (Crowder, 2005). Beispielsweise kann bei Inhalation zusätzlich ein Druckreservoir geöffnet werden, dessen frei werdender Druck die Desagglomeration fördert (Young *et al.*, 2004). Besonders geeignet sind solche aktiv arbeitenden Geräte für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion und Kin-

dern oder wenn eine systemische Applikation angestrebt wird (Tobyn *et al.*, 2004).

Aufgrund der dargestellten Argumente werden Mehrdosen- und Reservoirsysteme sowie Gerätetypen mit fremdenergieabhängigem Dispersionsprinzip nicht für die Entwicklung des Inhalationssystems in Erwägung gezogen. Als potentielle Applikationshilfen verbleiben demnach die Einzeldosissysteme, welche viele Vorteile aber auch Nachteile aufweisen. In der Regel sind solche Inhalatoren denkbar einfach aufgebaut und bestehen aus wenigen Bauteilen, welche einfach montiert werden können (Abbildung 2.4 c). Die Pulverformulierung liegt bereits abgeteilt vor, wobei häufig Hartkapseln Anwendung finden. Hartkapseln fanden schon in den siebziger Jahren Verwendung in der Inhalationstherapie (Bell *et al.*, 1971). Sie sind uneingeschränkt in ausreichender Qualität verfügbar und ihre Befüllung sowie die Verpackung stellen schon seit langem Standardtechnologien inhalandaproduzierender Unternehmen dar (Prime *et al.*, 1997). Als Alternative zu Hartkapseln werden Blister für Einzeldosissysteme verwendet. Hierbei werden jedoch höhere Anforderungen an die Befüllung, Versiegelung und Abteilung der Blister gestellt. Allerdings gewährleisten sie gegenüber Kapseln einen größeren Produktschutz durch Verwendung von Aluminiumfolien (Ashurst *et al.*, 2000). Diesem Nachteil der Kapseln wird bei deren Verwendung dadurch begegnet, dass die Kapselblister in einer Aluminiumverpackung versiegelt werden.

Ein weiterer potentieller Vorteil einzeldosierter Systeme ist, dass dasselbe Gerät für die Applikation verschiedener Wirkstoffe genutzt werden kann. Klinisch relevante Fehlerraten sind mit einzeldosierten Systemen nicht höher als mit alternativen Systemen. Als wichtigere Faktoren sind in diesem Zusammenhang inhalatorunabhängige Kriterien wie Schulung und Alter des Patienten sowie der Schweregrad der Erkrankung anzusehen (Wieshammer und Dreyhaupt, 2008). Einen Nachteil der Einzeldosissysteme stellt deren weniger komfortable Anwendung dar: Die Dosis muss vom Anwender immer erst in der Applikationshilfe platziert und diese vor Inhalation verschlossen

werden, was die Compliance möglicherweise ungünstig beeinflussen kann. Insgesamt werden die Vor- und Nachteile der Gerätetypen innerhalb der Gruppe der Pulverinhalatoren sehr kontrovers diskutiert, was durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Die Betrachtung und Gewichtung aller vorab definierten Anforderungen führt innerhalb der Pulverinhalatoren zu einem kapselbasierten Einzeldosis-System als am besten geeignete Applikationshilfe. Im Vergleich mit Mehrdosensystemen überwiegen die Vorteile eines einzeldosierten Systems besonders im Hinblick auf eine einfache und effiziente Entwicklung sowie spätere Fertigung.

2.2.4 Zusammenfassung

Vernebler werden für dieses Entwicklungsprojekt als Applikationshilfe abgelehnt. Insbesondere ihre Unhandlichkeit und Komplexität sowie die hohen Entwicklungs- und Fertigungskosten führen zu einer negativen Bilanz in der Bewertung der Vor- und Nachteile. Gleichfalls negativ beurteilt werden die pMDI, wobei vor allem Anwendungsprobleme wie Inspirationskoordination und Kältere reflex zu dieser Einschätzung führen. Pulverinhalatoren sind Verneblern und pMDI in vielen Kriterien überlegen. Die Diskussion der Vor- und Nachteile der verschiedenen Pulverinhalatortypen führt zu dem Schluss, dass ein kapselbasiertes Einzeldosis-System als Applikationshilfe besonders geeignet ist, wobei die vergleichsweise unkomplizierte Entwicklung und Fertigung den Ausschlag gibt.

2.3 Geräteaufbau

Nachdem eine Entscheidung hinsichtlich des Gerätetypus getroffen wurde, kann im nächsten Schritt die Konzeption der einzelnen Komponenten des Inhalators erfolgen. Es erscheint an dieser Stelle sinnvoll, direkt mit der Inhalation in Verbindung stehende Elemente zuerst zu entwerfen. Im Falle eines kapselbasierten Systems ist durch einen geeigneten Mechanismus zur Kapselöffnung sicherzustellen, dass der Kapselinhalt vom Inspirationsluftfluss erfasst und aus der Kapsel heraus transportiert

wird. Weitere Kernelemente eines Inhalators stellen der Lufteinlass, Komponenten zur Pulververteilung und -desagglomeration sowie das Mundstück dar. Letztendlich muss durch eine geeignete Vorrichtung sichergestellt werden, dass der Patient eine Kapsel in den Inhalator einlegen kann.

2.3.1 Öffnungsmechanismus

Die Entleerung des Pulvers aus der Kapsel während des Inhalationsvorgangs muss möglichst vollständig und reproduzierbar erfolgen, um Wirkstoffverluste in der Kapsel zu vermeiden und eine gleichmäßige Dosierung zu gewährleisten. Die Öffnungen in der Kapsel sollten demnach immer die gleiche Form aufweisen und dürfen sich während der Inhalation nicht verschließen. Weiterhin sollte die Desagglomeration des Pulvers vom Öffnungsmechanismus nicht negativ beeinflusst werden, während eine verbesserte Desagglomeration durchaus erwünscht ist. Zu beachten ist ferner, dass die Öffnungsgeometrie weitgehend unabhängig von der Umgebungsluftfeuchte sein sollte. In diesem Zusammenhang spielt auch die Qualität der Kapsel eine wichtige Rolle, da sich das Deformationsverhalten von Gelatine- und HPMC-Kapseln bei unterschiedlichen Luftfeuchten grundsätzlich unterscheidet (Kuentz *et al.*, 2006).

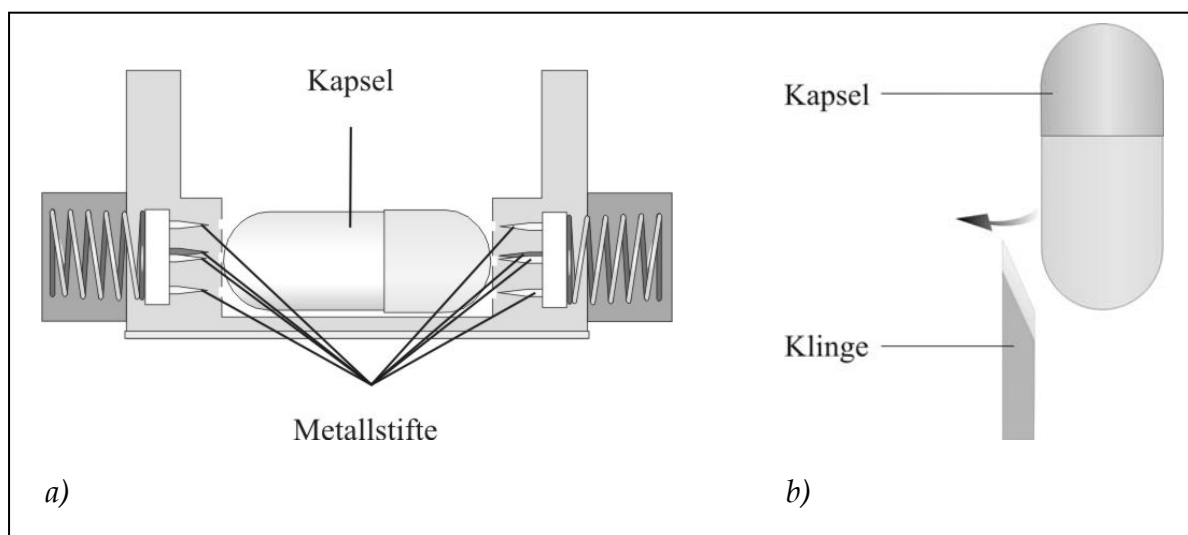


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des Öffnungsmechanismus des
 a) Aerolizer®
 b) FlowCaps®

Zur Öffnung der Kapsel finden stift- oder klingenförmige Metallteile Verwendung. Metallstifte werden beispielsweise im Aerolizer® (Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) und HandiHaler® (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim) verwendet, während im FlowCaps® (Hovione FarmaCiencia SA, Loures, Portugal) Klingen zum Anschneiden der Kapsel benutzt werden (Abbildung 2.5).

Generell kann die Größe der Öffnungen einen Einfluss auf die Desagglomeration des enthaltenen Pulvers haben. Anhand der Dispergierung sprühgetrockneten Mannitols mit einem Aerolizer® konnten Coates *et al.* (2005) zeigen, dass kleinere Öffnungen zu einer verbesserten Pulverdesagglomeration führen. Dieser Effekt ist dabei unabhängig von der Gesamtfläche der Öffnungen. Eine einzelne große Öffnung führt im Vergleich zu mehreren kleinen Öffnungen nicht zu einer verbesserten Pulverdispergierung. Im FlowCaps® ist dieser Effekt integraler Bestandteil des Desagglomerationsmechanismus (Villax *et al.*, 2002). Hier werden die Enden der Kapseln mit einer Klinge angeschnitten, so dass zwei kleine Schlitze entstehen. Der Inspirationsluftstrom des Patienten wird durch die Kapsel hindurch geleitet, wobei durch die geringe Größe der Schlitze das Pulver nicht sofort austritt, sondern innerhalb der Kapsel einer starken Turbulenz ausgesetzt wird. Bei Passage der Schlitze erfolgt eine weitere Desagglomeration. In jedem Falle ist darauf zu achten, dass trotz kleiner Austrittsöffnungen eine vollständige Entleerung der Kapsel erfolgt. Besonders relevant wird dies bei der Verwendung interaktiver Pulvermischungen, da hier vergleichsweise grobe Partikel als Arzneistoffträger Anwendung finden. Ebenfalls am Beispiel des Aerolizer® wurde der Einfluss der Öffnungsgeometrie auf die Entleerung zweier Trägerlaktosen aus HPMC-Kapseln untersucht (Plourde *et al.*, 2009). Es wurden vier verschiedene Öffnungsgeometrien mit variierender Form und Größe beschrieben, welche mit unterschiedlichen Häufigkeiten zwischen 11% und 35% auftraten. Am häufigsten wurden dabei dem Stiftdurchmesser entsprechende Löcher und wesentlich kleinere, rissähnliche Öffnungen beobachtet. Die Perforation mit Metallstiften führte somit nicht zu gleichmäßigen Öffnungen, wobei Vollständigkeit und Gleichmäßigkeit der Pulverent-

leerung hiervon jedoch unbeeinflusst waren. Nicht untersucht wurde der Einfluss der Umgebungsluftfeuchte. Bei niedrigen Luftfeuchten muss mit noch größeren Unregelmäßigkeiten der Öffnungen gerechnet werden, da Härte und Sprödigkeit der Kapseln zunehmen (Kontny und Mulski, 1989; Kuentz *et al.*, 2006). Dieses Verhalten ist besonders bei Gelatinekapseln ausgeprägt, während HPMC-Kapseln weniger empfindlich auf Änderungen der Luftfeuchte reagieren. Birchall *et al.* (2008) konnten in einer vergleichenden Studie mit einem Aerolizer® zeigen, dass beim Eindringen der Stifte in HPMC-Kapseln keine Bruchstücke gebildet werden, obwohl die Kapseln bei sehr geringer Luftfeuchte (11% rF) konditioniert wurden.

Gemäß diesen Betrachtungen wird ein klingenbasiertes System als Öffnungsmechanismus für das Inhalationssystem als vorteilhaft erachtet. Es wird angenommen, dass das Anschneiden der Kapsel im Vergleich zum Perforieren mit Metallstiften zu geringerer Splitteranfälligkeit und somit gleichmäßigeren Öffnungen führt. Zusätzlich wirkt sich ein schmaler Schlitz positiv auf die Pulverdesagglomeration aus. Wenn auch etwas teurer, sollten HPMC-Kapseln für die Entwicklung bevorzugt werden, da sie wesentlich robuster gegenüber sich ändernden Umgebungsbedingungen sind.

2.3.2 Luftführende Bauteile

Im Gegensatz zum Öffnungsmechanismus stehen die luftführenden Komponenten in direktem Zusammenhang mit dem eigentlichen Inhalationsvorgang. Dem Inspirationsluftstrom des Patienten folgend wird Luft durch den Inhalator geleitet, so dass das Pulver aus der Kapsel entleert und dispergiert wird. Das entstandene Aerosol folgt dem Luftstrom weiter, verlässt den Inhalator und erreicht den Respirationstrakt des Patienten. Die luftführenden Teile stehen untereinander in Verbindung und bilden so einen kohärenten Luftkanal. Im Luftkanal zwischen diesen Öffnungen erfolgt die Mitnahme und Dispergierung des Pulvers. Nachfolgend wird ein Konzept zur Gestaltung und Verknüpfung der luftführenden Elemente erarbeitet.

2.3.2.1 Lufteinlass

Obwohl der Lufteinlass ein essentielles Bauteil von Inhalatoren darstellt, ist sehr wenig über den Einfluss von Anzahl, Größe und Form auf das Inhalationssystem bekannt. Wahrscheinlich ist dies dem Fakt geschuldet, dass neue Inhalatoren in der Regel patentgeschützt sind und das während der Entwicklung generierte Wissen folglich nicht publiziert wird. Es ist die Aufgabe des Lufteinlasses, die inhalierte Luft zum Ort der Pulverentleerung und -dispergierung zu transportieren. Im Anschluss erfolgt die Desagglomeration des Pulvers. Demnach sollte die kinetische Energie des Luftstroms möglichst hoch sein, um die auf die Pulverpartikel wirkenden Kräfte zu maximieren (Chew *et al.*, 2002).

Anstelle der kinetischen Energie wird in der Hydrodynamik häufig die kinetische Energiedichte e_{kin} verwendet (Gleichung 2.1). Mit steigender Geschwindigkeit v der strömenden Luft nimmt deren kinetische Energiedichte zu, wobei dieser Zusammenhang nicht linear ist. Die Dichte der Luft ρ wird als konstant betrachtet, da die in pharmazeutischen Inhalatoren auftretenden Strömungen in der Regel inkompressibel sind und die Druckabhängigkeit der Dichte somit vernachlässigt werden kann (von Böckh, 2004).

$$e_{\text{kin}} = \rho \cdot v^2$$

Gleichung 2.1

Eine hohe Geschwindigkeit der Luft kann prinzipiell durch zwei Maßnahmen erreicht werden: eine Reduzierung des Strömungsquerschnitts oder eine Erhöhung des Volumenstroms. Letzteres ist nicht durch Änderungen am Lufteinlass zu beeinflussen, sondern wird vom Inspirationsverhalten des Patienten festgelegt. Der Strömungsquerschnitt kann hingegen variabel gestaltet und somit zur Beeinflussung der Luftgeschwindigkeit genutzt werden. Am Beispiel der Dispergierung sprühgetrockneten Mannitols mit einem Aerolizer® wurde von Coates *et al.* (2006) gezeigt, dass eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit durch Modifizierung des Lufteinlasses (Abbildung 2.6) zu einer höheren kinetischen Energie des Luftstroms führt. Eine verbesserte Desagglomeration

meration konnte jedoch nur bei einem Volumenstrom von 30 L/min beobachtet werden, während bei 45 L/min kein Einfluss sichtbar war. Bei 60 L/min verschlechterte sich mit größerer Strömungsgeschwindigkeit die Desagglomeration sogar wieder. Die Autoren führten dies darauf zurück, dass die Kapsel durch die höhere Luftgeschwindigkeit entleert wird, bevor sich der hochenergetische Luftstrom vollständig aufbauen und seine volle Wirkung auf das Pulver entfalten konnte.

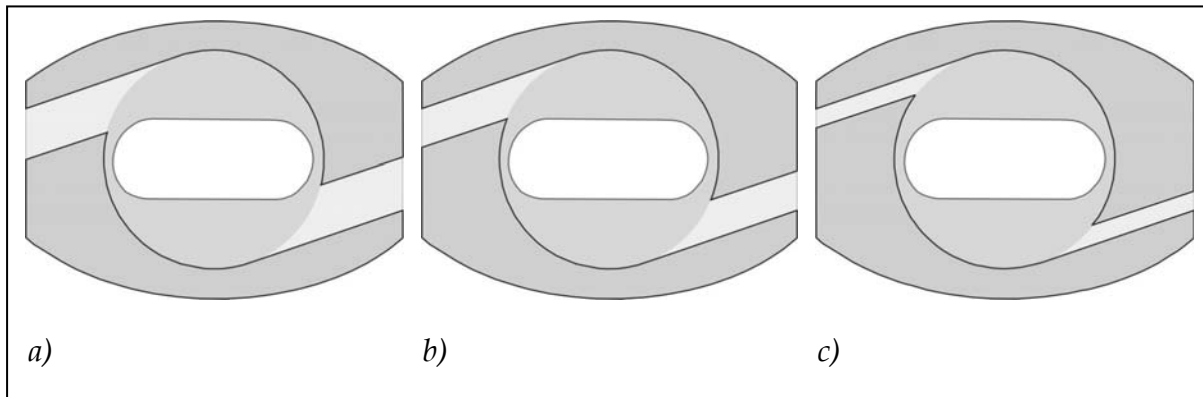


Abbildung 2.6: Modifizierte Lufteinlässe des Aerolizer®; nach Coates *et al.* (2006)
 a) normaler Lufteinlass (100% Querschnittsfläche)
 b) modifizierter Lufteinlass mit ca. 67% Querschnittsfläche
 c) modifizierter Lufteinlass mit ca. 33% Querschnittsfläche

Auch die Integration mehrerer Lufteinlässe sollte erwogen werden (Abbildung 2.7). Im Rahmen der Entwicklung des Novolizer® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg) konnten de Boer *et al.* (2006a) zeigen, dass mit steigender Anzahl der Lufteinlässe Pulveranhaftungen im Inhalator vermindert werden. Zurückgeführt wurde dies auf die Ausbildung einer Luftbarriere, welche eine Ablagerung von Partikeln mit geringer Massenträgheit verhindert.

Weiterhin zu beachten ist, dass die kinetische Energie der strömenden Luft vom Eintritt zum Ende des Luftkanals hin abnimmt, was sich in einem Druckverlust manifestiert. Dies wird durch Rohrreibungs- und Einbauteil-Druckverluste verursacht. Hierbei spielt neben durch die Bauart nicht zu beeinflussenden Parametern wiederum die Geometrie des Luftkanals eine entscheidende Rolle. Ist das Verhältnis von Länge zu Querschnitt des Luftkanals groß, steigt auch der Druckverlust. Bei turbulenten Strömungen ist außerdem zu beachten, dass mit steigender

Rauigkeit der Rohrwand der Energieverlust zunimmt. Ähnlich negativ wirken sich starke und abrupte Richtungsänderungen der Luftströmung aus. Eine genauere oder quantitative Betrachtung dieser komplexen fluidmechanischen Phänomene ist an dieser Stelle nicht möglich. Von Böckh (2004) liefert eine umfassende Abhandlung zu diesem Thema. Allgemein kann jedoch zur Vermeidung von Energieverlusten festgehalten werden, dass ein möglichst geradliniger Lufteinlass integriert und der Einfluss von Länge, Querschnitt und Rauigkeit einbezogen werden muss.

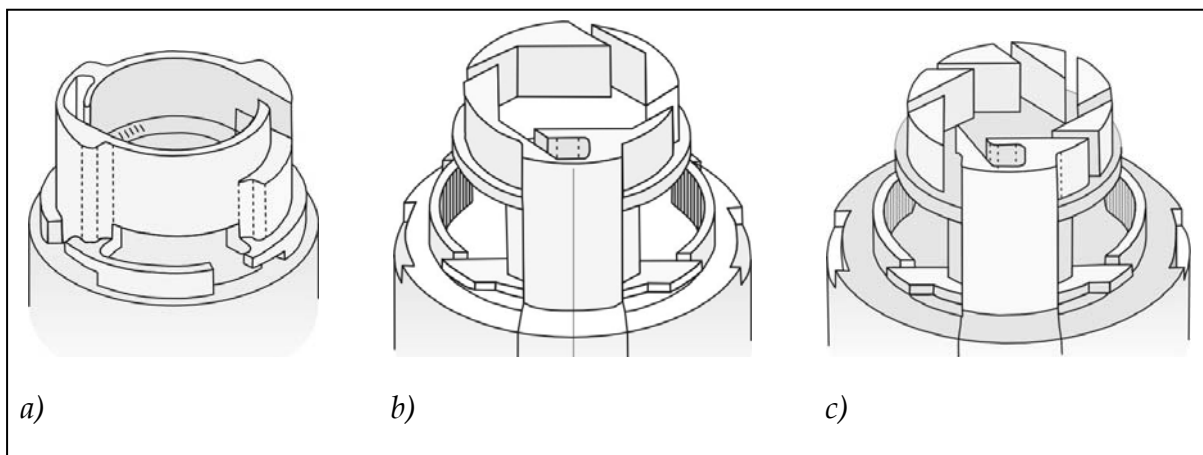


Abbildung 2.7: Desagglomerierende Einheit eines Air-classifiers (siehe Kapitel 2.3.2.2) nach de Boer et al. (2006a) mit
 a) zwei Lufteinlässen (davon ein Pulverkanal)
 b) vier Lufteinlässen (davon ein Pulverkanal)
 c) acht Lufteinlässen (davon ein Pulverkanal)

2.3.2.2 Desagglomerationskomponenten

Die folgenden Betrachtungen betreffen streng genommen nicht nur Bauteile zur Desagglomeration des Pulvers, sondern auch Elemente zur Aufnahme, Öffnung und Entleerung der Kapsel. Entscheidend für die Kapselaufnahme ist eine der Kapselgröße angepasste Kavität, in welcher die Kapsel reproduzierbar geöffnet werden kann. Abhängig von der Gestaltung der weiteren Komponenten ist die Fixierung der Kapsel in ihrer Aufnahme. Soll die Kapsel wie beispielsweise im FlowCaps® ausschließlich von Luft durchströmt werden, ist eine adäquate Fixierung notwendig. Ist jedoch eine Bewegung der Kapsel gewünscht, muss die Kavität einen entsprechenden Spielraum aufweisen, ohne dass dabei die

Reproduzierbarkeit der Öffnung in Mitleidenschaft gezogen wird (Abbildung 2.8). Daher werden im nächsten Schritt die Desagglomerationskomponenten konzipiert.

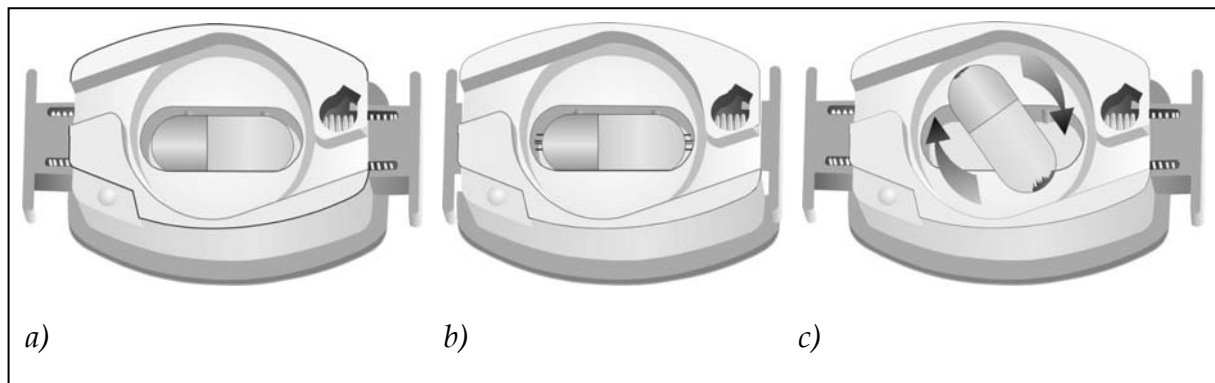


Abbildung 2.8: Zustand der Kapsel im Aerolizer®
 a) nach dem Einlegen
 b) während der Öffnung
 c) während der Inhalation

Aufgabe dieser Bauteile ist es, die entweder an einen Träger gebundenen oder als Agglomerate vorliegenden Wirkstoffpartikel weitgehend zu trennen, so dass diese in einer lungengängigen Größe vorliegen. Generell muss das Pulver zur Maximierung der Pulverdispergierung über einen möglichst langen Zeitraum großen Kräften ausgesetzt werden (Chew *et al.*, 2002; de Boer *et al.*, 2004). Es ist an dieser Stelle sinnvoll, Zeitraum und Ausmaß der wirkenden Kräfte getrennt zu betrachten. Eine Möglichkeit zur Verlängerung der Dispergierung des Pulvers wurde bereits bei der Betrachtung des Öffnungsmechanismus erläutert (Villax *et al.*, 2002). Durch kleine Öffnungen in der Kapsel wird die Entleerung des Pulvers verzögert und die durchströmende Luft kann somit länger ihre Wirkung entfalten. Nachteil dieses Systems ist, dass fast ausschließlich der in die Kapsel eindringende Luftstrom zur Pulverdesagglomeration genutzt werden kann. Hat das Pulver die Kapsel verlassen, werden die Agglomerate in nur geringem Ausmaß weiter desagglomeriert.

Zur Maximierung der Desagglomerationszeit eignen sich des Weiteren auf dem Prinzip der Windsichtung basierende Systeme, so genannte Air-classifier (de Boer *et al.*, 2003a). Sie bestehen in der Regel aus einer

zylindrischen Kammer, welche mit einem tangentialen Luft- bzw. Pulvereinlass und einem zentral angeordneten Austrittskanal ausgestattet sind (Abbildung 2.9). Durch die Zentrifugalbeschleunigung bewegen sich die Pulveragglomerate zunächst auf einer Kreisbahn und werden durch den Luftstrom, Kollisionen mit der Wand sowie Kollisionen untereinander desagglomeriert. Über die Dimensionen der Bauteile kann gesteuert werden, welche Partikel gemäß ihrer Massenträgheit dem Luftstrom aus der Kammer folgen können. So ist eine Steuerung dahingehend möglich, dass nur als lungengängig erachtete Partikel die Kammer verlassen. Größere Agglomerate werden so lange desagglomeriert, bis auch sie die Kammer verlassen können. Die Dauer der Pulverdispersion wird von der Inhalationszeit des Patienten begrenzt, welche üblicherweise im Bereich einiger Sekunden liegt. Innerhalb dieses Zeitraums sollte die Desagglomeration möglichst unabhängig vom Inspirationsvolumenstrom des Patienten abgeschlossen sein, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen.

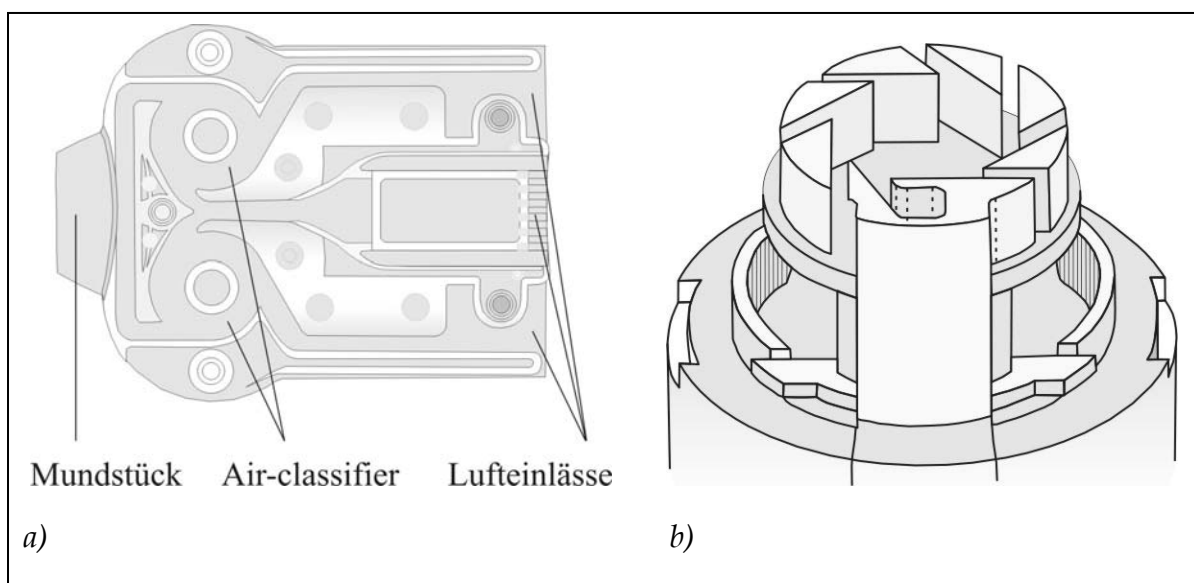


Abbildung 2.9: Windsichtungsbasierte Systeme
 a) Twincer® - zwei Air-classifier mit je 3 Lufteinlässen;
 nach de Boer et al. (2006c)
 b) Desagglomerierende Einheit des Novolizer® mit acht Lufteinlässen;
 davon ein Pulverkanal; nach de Boer et al. (2006a)

Problematisch gestaltet sich die Anwendung derartiger Systeme bei der Verwendung interaktiver Pulvermischungen. Aufgrund ihrer großen Massenträgheit folgen die Trägerpartikel dem Luftstrom nicht und ver-

bleiben in der Kammer. Der Patient müsste daher die Pulverreste nach der Inhalation entleeren, bevor die nächste Dosis inhaliert werden kann. Eine für den Patienten komfortable Anwendung wäre dadurch erheblich eingeschränkt. Dieser Fakt qualifiziert solche Systeme besonders für die Anwendung in Einweg-Inhalatoren, wie zum Beispiel dem Twincer® (de Boer *et al.*, 2006c). Es ist jedoch möglich, Systeme mit Windsichtungsprinzip derart zu modifizieren, dass auch die Trägerpartikel die Kammer verlassen. Umgesetzt wurde dies beispielsweise im Novolizer® (de Boer *et al.*, 2006a; de Boer *et al.*, 2006b).

Hinsichtlich der wirkenden Kräfte ist zuerst eine kurze Betrachtung der interpartikulären Wechselwirkungen im Pulverbett notwendig. Die wichtigsten zwischen Partikeln auftretenden Adhäsionskräfte sind die van-der-Waals-Kräfte, welche durch elektromagnetische Wechselwirkungen zwischen Protonen und Elektronen der interagierenden Moleküle hervorgerufen werden. Unterschieden werden dabei Interaktionen zwischen permanenten Dipolen und induzierten Dipolen. Von untergeordneter Bedeutung sind normalerweise durch elektrostatisch geladene Partikeloberflächen und Kapillarkondensation verursachte Kräfte (Finlay, 2001a). Eine mathematische Herleitung des Ausmaßes dieser Adhäsionskräfte ist aufgrund der komplexen Form realer Partikel nach wie vor nahezu unmöglich und auch die direkte Messung gestaltet sich schwierig (Schaefer *et al.*, 1994; Schaefer *et al.*, 1995). In diesem Zusammenhang wurde von Begat *et al.* (2004) eine viel versprechende Methode erarbeitet. Die Autoren bedienen sich einer speziellen Art der Rasterkraftmikroskopie, um das Kräfteverhältnis zwischen Partikeln gleicher und unterschiedlicher Natur zu quantifizieren. Die hierbei gemessenen Adhäsions- und Autoadhäsionskräfte pharmazeutischer Hilfs- und Wirkstoffe bewegen sich im Bereich von 10^{-8} bis 10^{-6} N. Unter Verwendung einer anderen Methodik wurden hingegen für die Adhäsionskraft zwischen Trägermaterial und Wirkstoff Werte von nur etwa 10^{-11} N gemessen (Podczeck *et al.*, 1997). Trotzdem wird mit diesen Werten als Anhaltspunkt eine Einschätzung vorgenommen, welche Art von Kräfteeinwirkung während der Pulverdesagglomeration am effektivsten ist. De Boer (2003a) nimmt eine Klassifizierung der möglichen Kräfte anhand

ihrer Proportionalität zum Partikeldurchmesser, entweder dem des Wirkstoffs oder dem des Trägermaterials, vor. Dabei werden drei Gruppen unterschieden: Zug- und Auftriebskräfte, Scher- und Reibungskräfte sowie Trägheitskräfte. Erstere stellen demnach die am wenigsten effektiven Kräfte zur Desagglomeration dar. Als effektiver werden die Scher- und Reibungskräfte, als am effektivsten wirkend die Trägheitskräfte eingeschätzt. Letztere bilden den Sammelbegriff für aus Zentrifugalbeschleunigung, Vibration und Kollision resultierende Kräfte. Finlay (2001a) wählt eine andere Unterteilung: Die Desagglomeration wird nach der Wirkung von Turbulenzen oder mechanischer Beschleunigung klassifiziert. Für die turbulente Desagglomeration werden für ein $3\ \mu\text{m}$ großes Partikel unter Einbeziehung der Turbulenzgrade in einem Inhalatorprototyp Auftriebs- und Zugkräfte im Bereich von 10^{-10} bis 10^{-9} N berechnet. Werte deutlich größer als 10^{-9} N werden im gleichen Beispiel für Kräfte aus mechanischer Beschleunigung kalkuliert. Solche Kräfte wirken unter anderem, wenn Partikel mit hoher Geschwindigkeit auf ein Hindernis auftreffen oder das Pulverbett in Vibration versetzt wird.

Die Diskrepanz der experimentell ermittelten und am Beispiel berechneten Daten lassen keine rationale Entscheidung hinsichtlich der zu bevorzugenden Desagglomerationsmechanismen zu. Bei alleiniger Betrachtung der desagglomerierenden Kräfte wird jedoch deutlich, dass eine starke Beschleunigung der Partikel die Pulverdispergierung stärker fördert als eine reine hochochturbulente Luftströmung. Basierend auf dieser Feststellung sind prinzipiell zwei Gestaltungsmöglichkeiten für die Elemente zur Desagglomeration denkbar: Entweder wird die Kapsel in Vibration versetzt wie zum Beispiel im HandiHaler® oder das Pulver, wahlweise die gesamte Kapsel, wird innerhalb einer Kammer in Rotation versetzt. Letzteres bewirkt nicht nur Impaktionen und Reibung der Agglomerate an der Wand, sondern bei Rotation der Kapsel und entsprechender Dimensionierung der Kammer zusätzlich eine Vibration der Kapsel (Coates *et al.*, 2005). Ferner können im weiteren Verlauf des Luftkanals Hindernisse vorgesehen werden, z.B. in Form von Prallplatten oder eines Gitters. Neben der desagglomerierenden Wirkung kann ein Gitter dazu beitragen, tangentialen Komponenten des Luftstroms zu redu-

zieren und so Pulverablagerungen im Mundstück zu vermindern (Coates *et al.*, 2004). Darüber hinaus ist bei kapselbasierten Inhalatoren im Normalfall ein Gitter integriert (Abbildung 2.10), um Irritationen des Mund-Rachen-Raums durch eventuelle Kapselbruchstücke vorzubeugen.

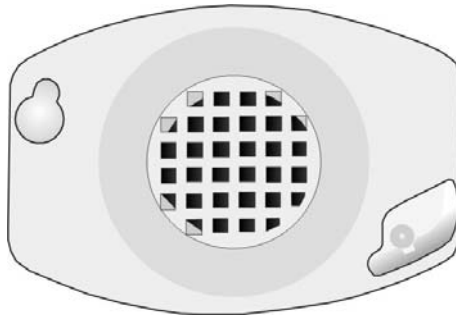


Abbildung 2.10: Integration eines Gitters – Schematische Darstellung des Aerolizer®-Mundstücks (von unten)

Werden alle obigen Betrachtungen auf das zu entwickelnde Inhalationssystem angewendet, lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Der Lufteinlass sollte tangential in eine Kammer münden. In der Kammer befindet sich die Kapselaufnahme, welche eine reproduzierbare Öffnung der Kapsel sicherstellt. Bei Inhalation muss die Kapsel aus der Aufnahme heraus in die Kammer gelangen. Folglich ist bei der Dimensionierung der Kammer darauf zu achten, dass einerseits die Kapsel durch den Luftstrom in eine Rotationsbewegung versetzt wird und andererseits die Verweilzeit des Pulvers in der Kammer maximiert wird, ohne dass nach Inhalation Pulverreste im Inhalator verbleiben. In zentraler Position über der Kammer sollte ein Auslass vorgesehen werden, in den idealerweise ein Gitter integriert wird.

2.3.2.3 Mundstück

Im Anschluss an die Desagglomerationsbauteile muss der Luftkanal weitergeführt werden, so dass das dispergierte Pulver den Inhalator in Richtung Patient verlassen kann. Eine strikte Trennung zwischen desagglomerierenden Elementen und Mundstück ist dabei nicht möglich, da auch im Mundstück Komponenten zur Desagglomeration integriert sein können. Am Beispiel des Turbohaler® (AstraZeneca GmbH, Wedel) wird

deutlich, dass dispergierende Elemente sogar vollständig im Mundstück angeordnet sein können (Abbildung 2.11).

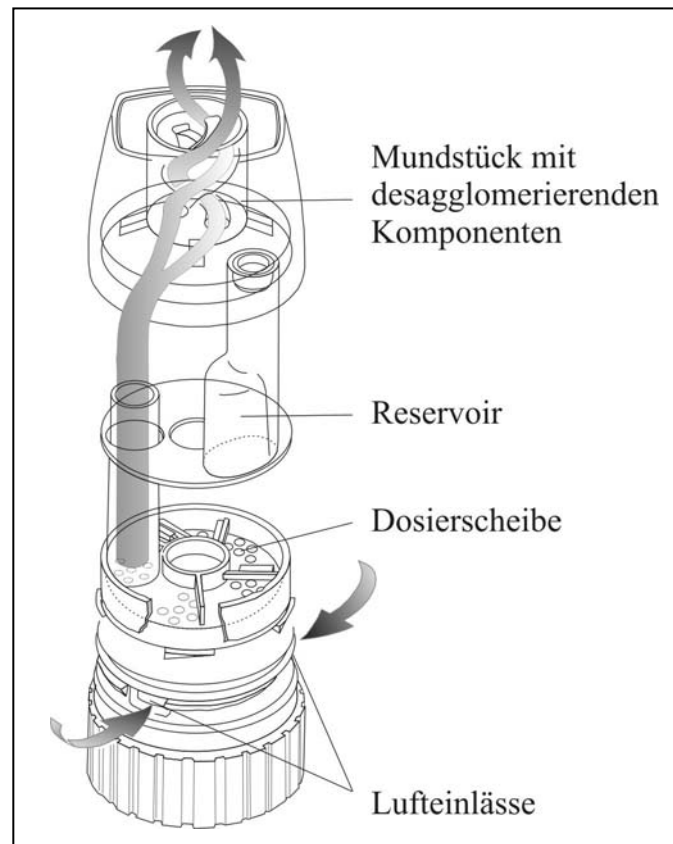


Abbildung 2.11: Turbohaler® – Luftführung durch den Inhalator und desagglomerierende Komponenten im Mundstück

Auf jeden Fall müssen äußere und innere Form bzw. Dimensionierung getrennt betrachtet werden. Für die äußere Gestaltung sind in erster Linie Patientenbedürfnisse ausschlaggebend. Das Mundstück muss komfortabel und möglichst dicht vom Mund des Patienten zu umschließen sein. Aus diesem Grund weisen die meisten Mundstücke bekannter Inhalatoren eine zumindest teilweise abgerundete Form auf. In einer vergleichenden Studie mit 30 Asthmapatienten zur Patientenakzeptanz verschiedener Inhalatoren wurde unter anderem die Akzeptanz des Mundstücks untersucht (Giner *et al.*, 2004). Verglichen wurden hierbei Diskus® (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München), Turbohaler® und Easyhaler® (Orion Pharma GmbH, Hamburg). Es zeigte sich, dass das Mundstück des Diskus® als weniger angenehm empfunden wurde, da es im Vergleich mit vielen anderen Inhalatoren wesentlich breiter ist und kaum aus dem Inhalator hervor ragt (Abbildung 2.12). Am Mund

vermittelt diese Bauweise ein weniger komfortables Gefühl während der Anwendung.

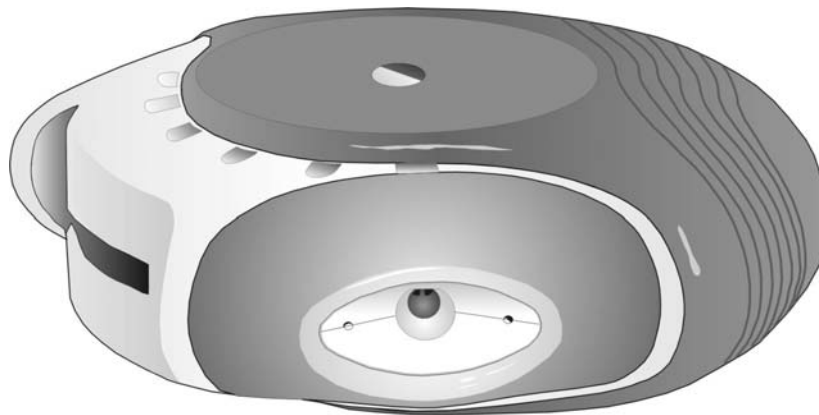


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung des Diskus®; Ansicht im geöffneten Zustand von vorn auf das Mundstück

Mit sprühgetrocknetem Mannitol und am Beispiel des Aerolizer® prüften Coates *et al.* (2004) den Einfluss der Länge des Mundstücks und wiesen nach, dass sowohl Pulverdesagglomeration als auch Rachendeposition nicht beeinflusst werden. Jedoch konnte mit kürzerem Mundstück eine signifikante Reduktion der Pulverrückstände im Inhalator gezeigt werden. Hinsichtlich der Ausmaße des Luftkanals innerhalb des Mundstücks sind zwei gegensätzlich wirkende Effekte zu erwägen. Einerseits kann das Mundstück zur weiteren Desagglomeration des Pulvers beitragen, indem beispielsweise der Querschnitt verringert und so die kinetische Energie des Luftstroms erhöht wird. Andererseits führt die folglich höhere Geschwindigkeit des Aerosols nach Verlassen des Inhalators zu einer stärkeren Deposition im Mund-Rachen-Raum des Patienten. Im Umkehrschluss wirkt sich ein großer Querschnitt des Luftkanals positiv hinsichtlich der Reduktion einer solchen Deposition aus, wodurch Nebenwirkungen vermindert werden können. Es muss also ein Kompromiss zwischen beiden Effekten gefunden werden: Denkbar wäre zum Beispiel ein sich zum Ende des Mundstücks hin erweiternder Luftkanal. Der Einfluss modifizierter Mundstücke in Verbindung mit einem Aerolizer® wurde von Coates *et al.* (2007) wiederum anhand sprühgetrockneten Mannitols untersucht. Verglichen wurden das Standardmundstück des Aerolizer® (zylindrisch)

sowie sich erweiternde Bauteile (kegelstumpfförmig), wobei das Ausmaß der Erweiterung variierte (Abbildung 2.13). Bei einem Volumenstrom von 60 L/min führten alle modifizierten Bauteile zu signifikanten Reduzierungen der *in vitro*-Rachendeposition gegenüber dem Standardmundstück. Wurde hingegen bei 100 L/min getestet, zeigten nur die Mundstücke mit der stärkeren Erweiterung Vorteile. Im zu entwickelnden System sollte trotz dieser Volumenstromabhängigkeit eine Erweiterung des Luftkanals zum Ende des Mundstücks hin umgesetzt werden.

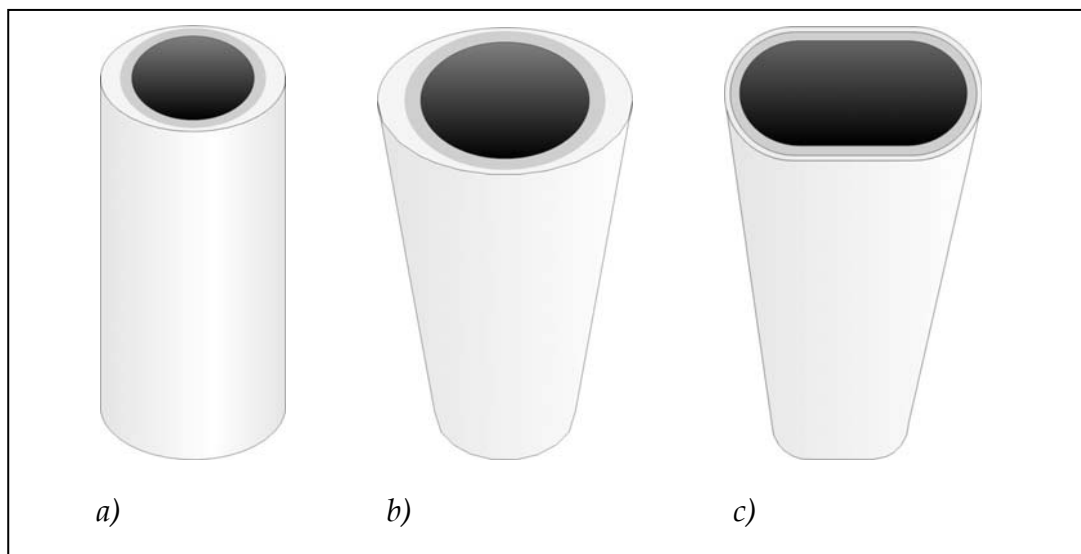


Abbildung 2.13: Modifizierte Mundstücke des Aerolizer®; nach Coates *et al.* (2007)
a) Standardmundstück ohne Erweiterung
b) Mundstück mit Erweiterung
c) Mundstück mit stärkerer Erweiterung

Weiterhin können Elemente zur Einstellung des Gerätewiderstands und der Erzeugung eines Hüllluftstroms in die Gestaltung des Mundstücks eingebunden werden. Für die Funktion des Inhalationssystems sind solche Bauteile nicht essentiell, können aber einen wichtigen Beitrag zur Patientencompliance leisten. Beispielsweise werden so genannte Bypass-Luftströme dazu benutzt, die den Inhalator verlassende Aerosolwolke zu „umhüllen“ (Abbildung 2.14) und so die Deposition im Mund-Rachen-Raum zu verringern (de Boer *et al.*, 2006a). Jede Inhalationshilfe stellt einen Widerstand für den Inspirationsluftstrom des Patienten dar. Daher werden solche Luftströme auch verwendet, um einen zu hohen

Widerstand des Inhalators so zu modifizieren, dass dem Patienten eine angenehme Inhalation möglich ist (Wetterlin, 1988).

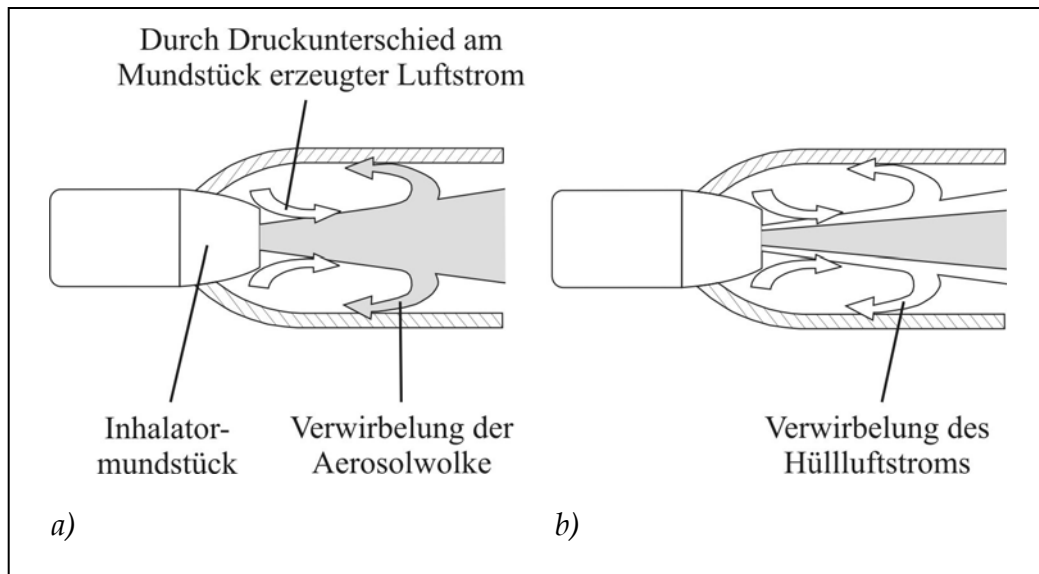


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung des Verhaltens einer den Inhalator verlassenden Aerosolwolke; nach de Boer et al. (2006a)
 a) ohne Hüllluftstrom
 b) mit Hüllluftstrom

Zusammenfassend wird festgestellt, dass das Mundstück gegenüber nicht vom Mund zu umschließenden Inhalatorteilen zumindest 1 cm herausragen und äußerlich eine abgerundete Form aufweisen sollte. Der innere Luftkanal zeigt vorzugsweise eine Erweiterung in Richtung Aerosolaustritt, wobei eine möglichst kurze Gestaltung des Kanals wünschenswert ist. Optional können Bypass-Kanäle vorgesehen werden, insbesondere wenn der Widerstand des Inhalators als zu hoch erachtet wird.

2.3.3 Umsetzung in ein Gesamtkonzept

2.3.3.1 Entwürfe

Die Betrachtungen der Kapitel 2.3.1 und 2.3.2 verdeutlichen die komplexen Zusammenhänge von luftführenden Teilen und Öffnungsmechanismus sowie der luftführenden Teile untereinander. Anhand der oben gezogenen Schlussfolgerungen wurden im nächsten Schritt handschriftliche Skizzen erstellt, welche das Aussehen und die Verknüpfung der

einzelnen Elemente veranschaulichten. Die Umsetzung dieser Skizzen in elektronische Entwürfe ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 2.15 bis Abbildung 2.18). Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass diese Zeichnungen nicht maßstabsgerecht und zumeist ohne genaue Maßangaben angefertigt wurden.

Die Kapsel soll, wie unter 2.3.2.2 beschrieben, lose in ihrer Aufnahme liegen. Daher muss die Öffnung der Kapsel von oben erfolgen. Abbildung 2.15 zeigt die prinzipielle Funktion des Öffnungsmechanismus. Dieser besteht im Wesentlichen aus zwei in einen Druckknopf integrierten Klingen. Bei Betätigung des auf Gleitschienen gelagerten Knopfes werden die Klingen in Richtung Kapsel geführt und schneiden die in der Aufnahme ruhende Kapsel an. Durch eine Feder wird sichergestellt, dass die Klingen nach dem Anschneiden wieder in ihre Ausgangsposition zurück befördert werden. Im Knopf ist andeutungsweise eine Vorrichtung erkennbar, welche einen Austausch der Klingen ermöglicht, so dass beispielsweise verschiedene Klingentypen geprüft werden können. Des Weiteren sind Klingendurchführungen skizziert, welche in die obere Begrenzung der Desagglomerationskammer eingebettet sind. Um einen Kontakt der Klingen mit der Gerätewandung zu verhindern, sind am unteren Ende der Kapselaufnahme entsprechende Aussparungen vorgesehen. In Abbildung 2.16 sind mögliche Schnittkonfigurationen dargestellt, wobei zusätzliche Anordnungen mit anderen Schnittwinkeln vorstellbar sind.

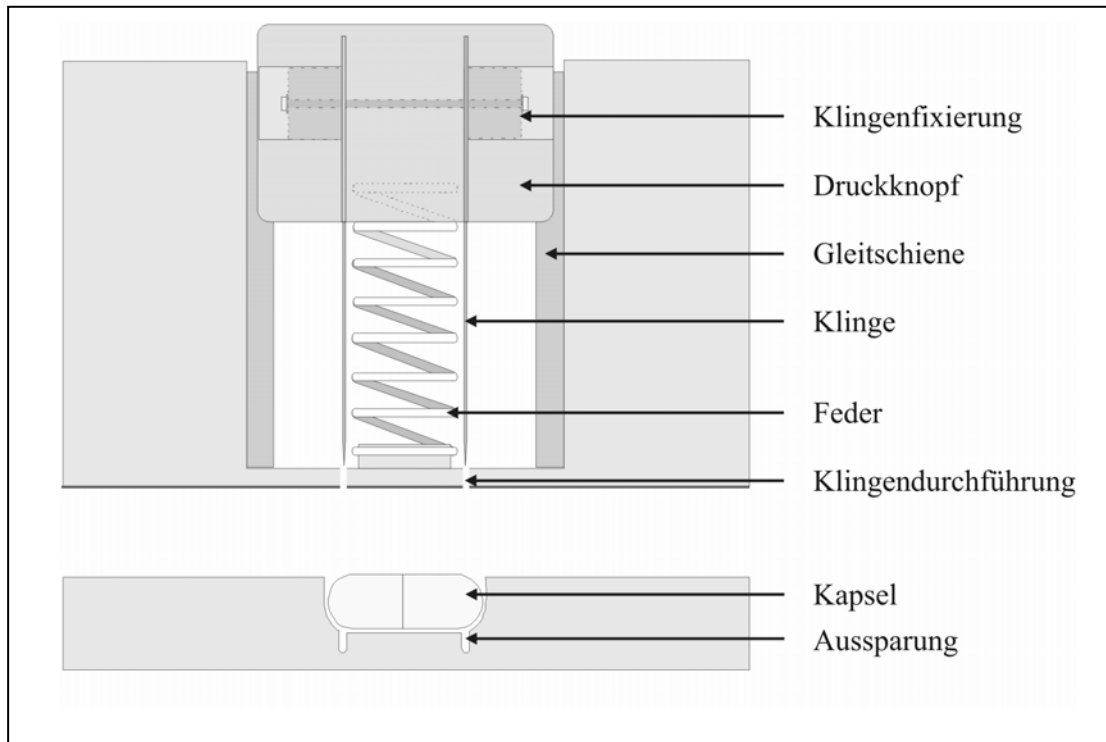


Abbildung 2.15: Schematische Darstellung eines möglichen Öffnungsmechanismus

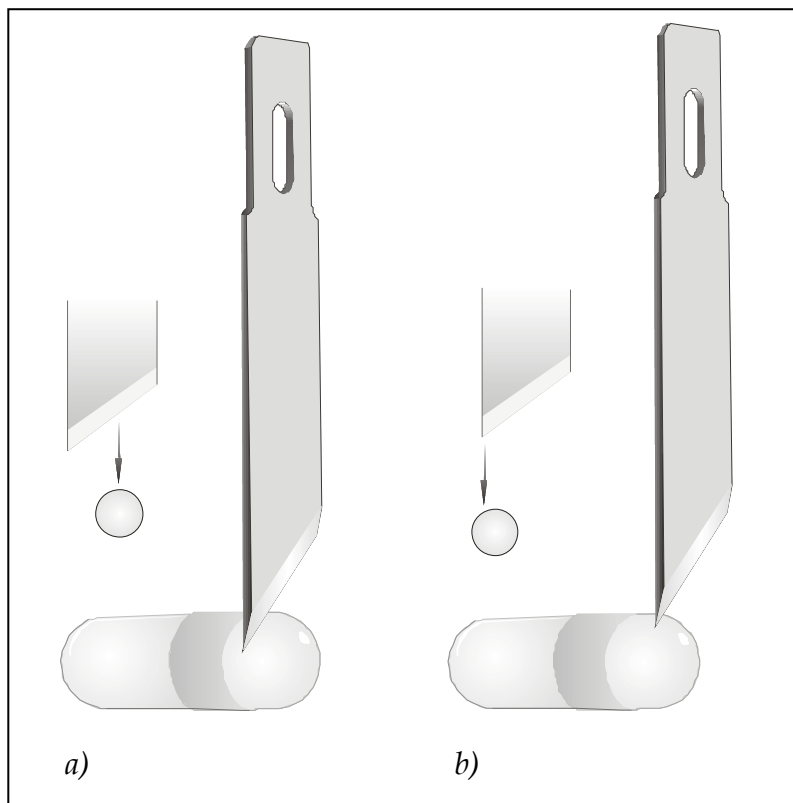


Abbildung 2.16: Schematische Darstellung möglicher Schnittkonfigurationen zur Öffnung der Kapsel
 a) Schnitt 90° zur Kapsellängsachse über gesamten Kapseldurchmesser
 b) Schnitt 90° zur Kapsellängsachse über Teildurchmesser der Kapsel

Besonders genau wurde die Dimensionierung und Lage der Lufteinlässe, der Kapselaufnahme sowie der Desagglomerationskammer festgelegt. Zunächst wurden zwei Lufteinlässe (A + B in Abbildung 2.17) vorgesehen, welche gegenüberliegend, jeweils tangential in die Kammer münden. Der genaue Verlauf der Lufteinlässe außerhalb der Kammer war Bestandteil späterer Entwurfsaktivitäten. Zentral und unterhalb der Ebene des Kammerbodens angeordnet befindet sich die Kapselaufnahme, deren Maße das Einlegen und die Positionierung einer Kapsel (C in Abbildung 2.17) der Größe 3 sicherstellen. Kapseln der Größe 3 wurden ausgewählt, da sie für die meisten vermarkteten kapselbasierten Inhalatoren verwendet werden und somit von deren Eignung ausgegangen werden kann. Darüber hinaus liegen keine Daten vor, welche eine bessere Eignung einer anderen Kapselgröße belegen. Unter Beachtung der Toleranzen des Kapselherstellprozesses erfolgte die Dimensionierung der Aufnahme derart, dass nicht nur ein reproduzierbares Öffnen sondern auch ein „Herausheben“ der Kapsel bei Inhalation möglich ist. Letzteres wird vom Luftstrom über der Kapsel und dem so erzeugten Unterdruck verursacht. Durch die tangential angeordneten Lufteinlässe wird die Kapsel in Rotation versetzt und nachfolgend entleert.

An dieser Stelle noch nicht dargestellt ist die Weiterführung des Luftkanals im Anschluss an die Kammer sowie die innere und äußere Formgebung des Mundstücks. Die mögliche Ausgestaltung dieser Komponenten ist stark vom äußeren Design des gesamten Systems abhängig, welches zu diesem Zeitpunkt noch nicht feststand. Aus diesem Grund wurde zunächst versucht, alle bisher erarbeiteten Entwürfe in ein vorläufiges Gesamtkonzept umzusetzen, welches in Abbildung 2.18 dargestellt ist. Berücksichtigung fand hier die Tatsache, dass der Patient die Kapsel vor der Inhalation in den Inhalator einlegen muss, was zum Beispiel über einen Klappmechanismus realisiert werden kann.

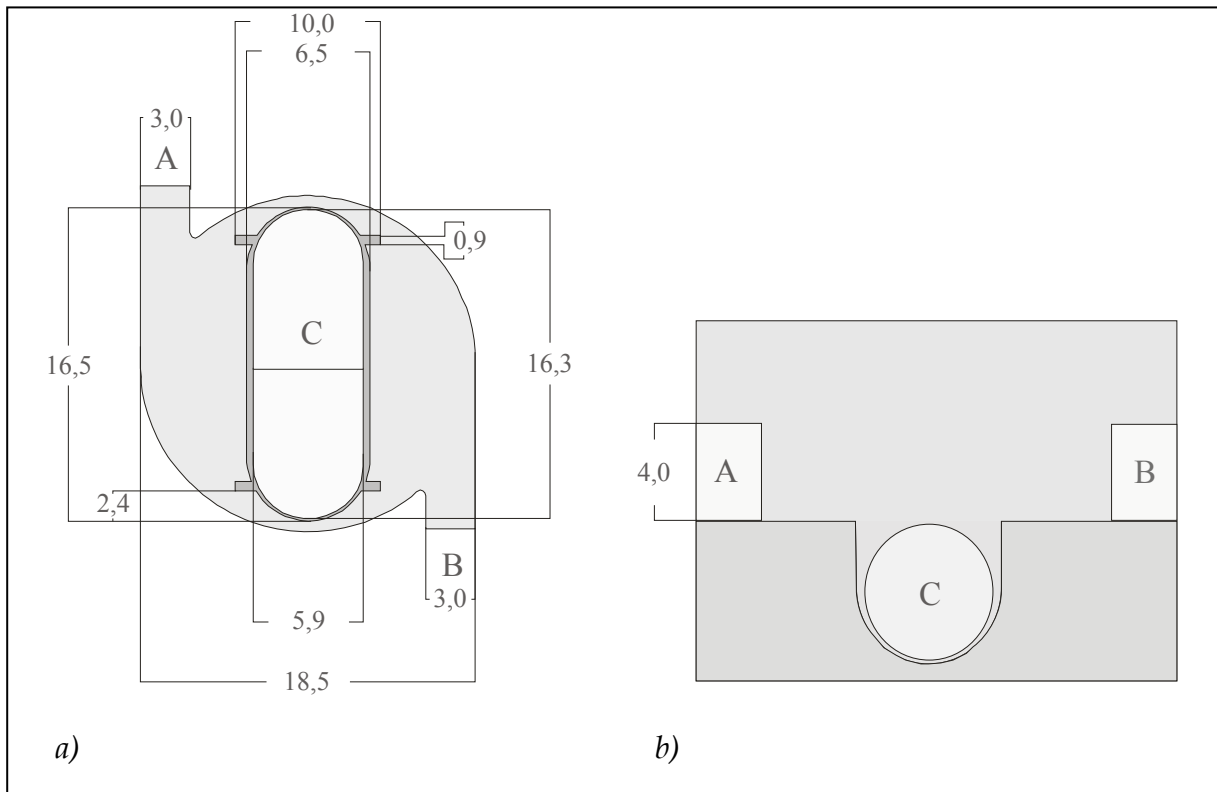


Abbildung 2.17: Schematische Darstellung der Kapselaufnahme inkl. Kapsel und der Desagglomerationskammer; Maßangaben in mm
 a) Aufsicht
 b) Querschnitt

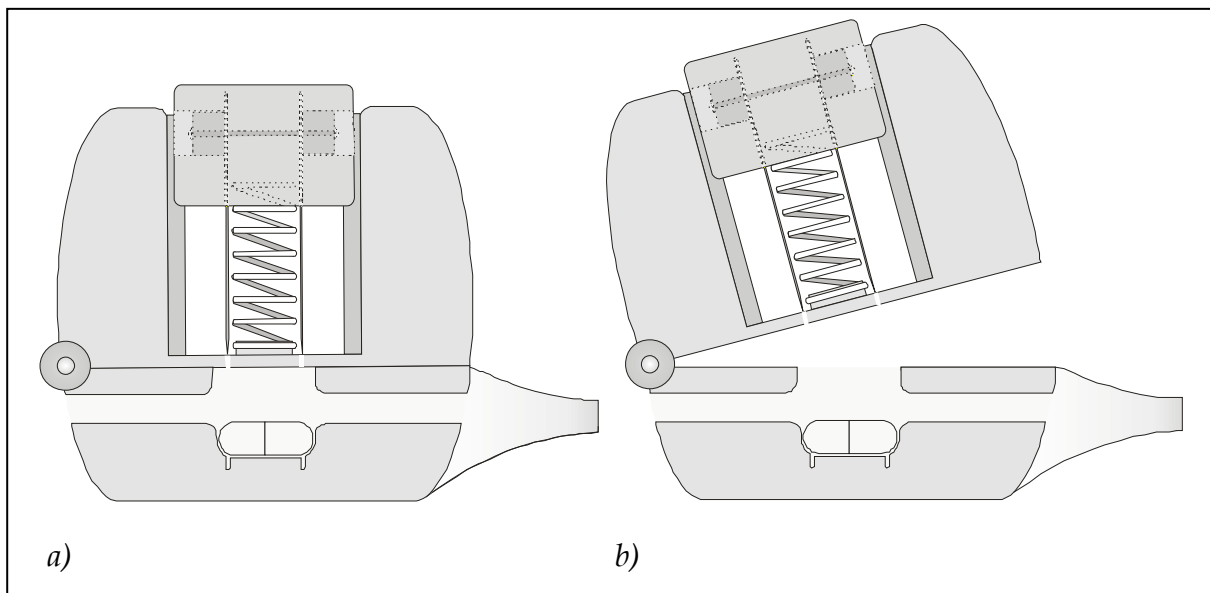


Abbildung 2.18: Schematische Darstellung des vorläufigen Gesamtkonzepts ohne Luftkanal im Mundstück
 a) geschlossen
 b) geöffnet

2.3.3.2 Design-Studien

Zur Weiterverarbeitung dieses vorläufigen Gesamtkonzepts wurden die Entwürfe an ein Designbüro (Brennwald Design, Kiel) übergeben. Des- sen Aufgabe war es, unter Beachtung aller Vorgaben mögliche Ausge- staltungen des Inhalators zu erarbeiten, wobei auch die äußere Form zur Erhöhung der Patientenakzeptanz erwogen werden sollte. In Abbildung 2.19 bis Abbildung 2.21 sind einige Vorschläge des Designbüros zur Um- setzung dargestellt.

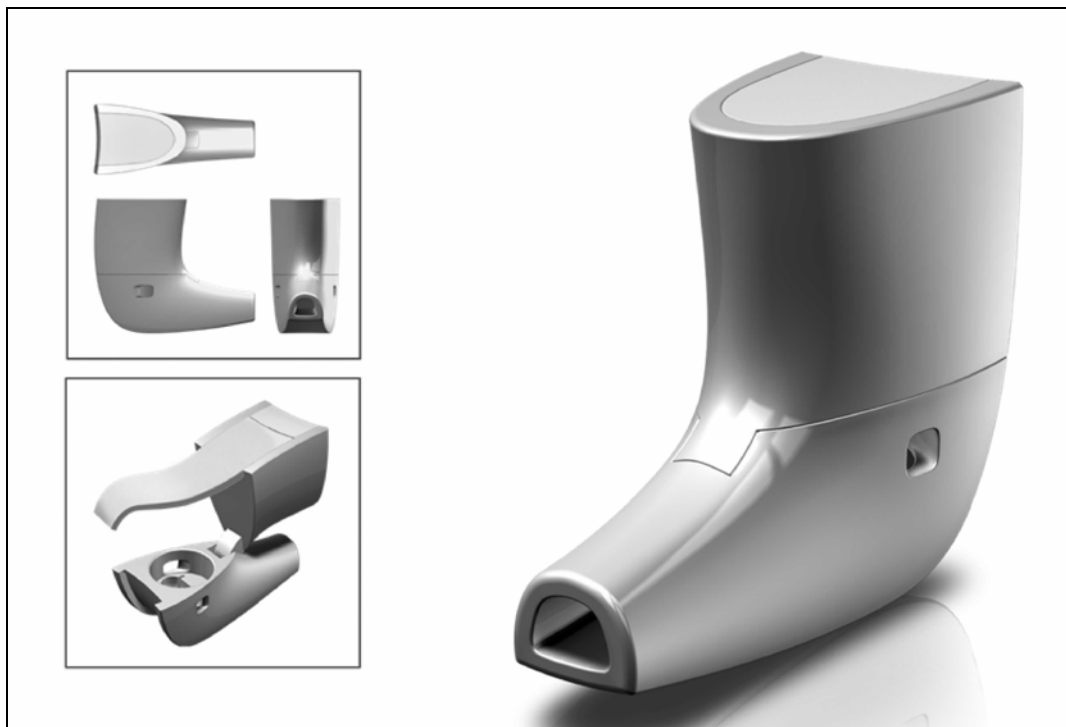


Abbildung 2.19: Designstudie 1

Designstudie 1 und 2 (Abbildung 2.19 und Abbildung 2.20) orientieren sich weitgehend an der Idee des Klappmechanismus wie in Abbildung 2.18 skizziert. Der Druckknopf ist im Oberteil integriert, die Lufteinlässe tangential in die Desagglomerationskammer mündend seitlich im Unter- teil. Die äußere Form des Mundstücks in Designstudie 1 (Abbildung 2.19) ermöglicht dem Anwender ein sicheres Umschließen des Mund- stücks und passt sich nahtlos in die geschwungene Gesamtform des In- halators ein. Im Innern des Mundstücks wurde bereits ein sich in Richtung Patient erweiternder Luftkanal vorgesehen (in Abbildung 2.19 nicht erkennbar). Sichtbar ist ein am Oberteil angebrachtes Element,

welches eine sichere und dichte Verbindung von Ober- und Unterteil nach dem Einlegen der Kapsel und während der Inhalation ermöglicht (Abbildung 2.19 links unten).

Äußerlich ist die Designstudie 2 (Abbildung 2.20) an das Erscheinungsbild eines pMDI angelehnt, ansonsten aber analog zur Designstudie 1 gestaltet. Zusätzlich dargestellt ist hier eine abnehmbare Kappe für das Gerät, welche dem Schutz des Gerätes vor Verschmutzung dient und in ähnlicher Form auch für Designstudie 1 denkbar ist.

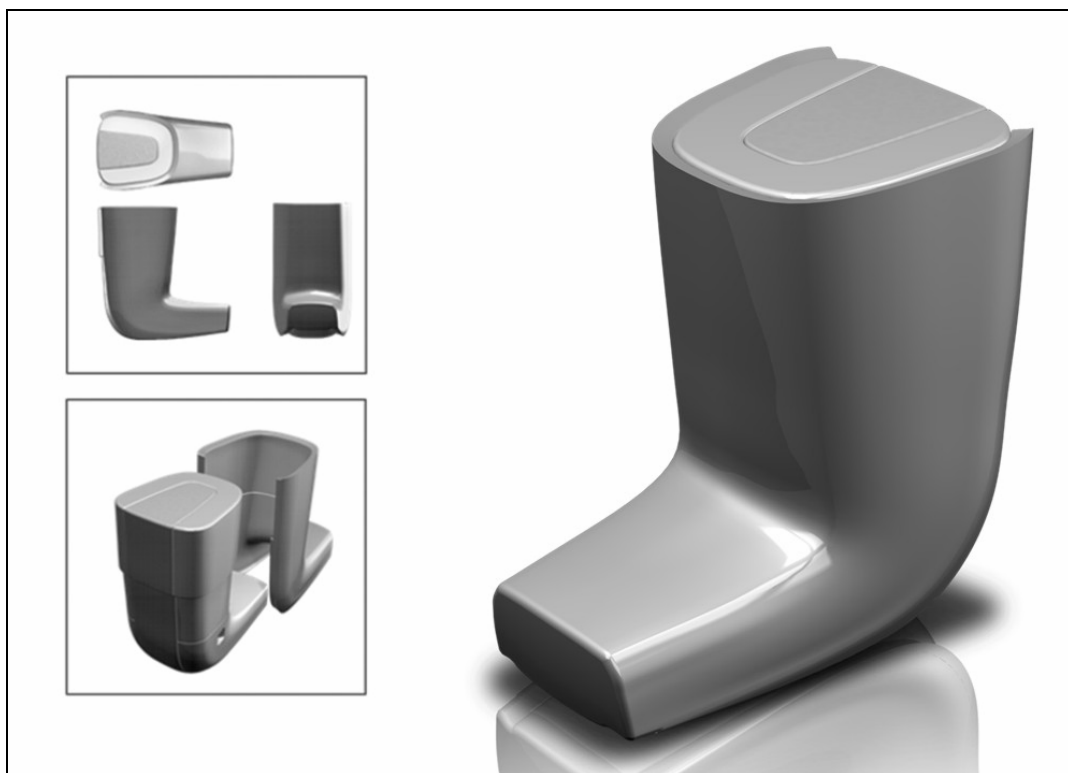


Abbildung 2.20: Designstudie 2

Ein weiteres Konzept wird in Abbildung 2.21 gezeigt. Besonderer Wert wurde dabei auf eine kompakte Gestaltung und die Verbindung von Funktions- und Schutzmechanismen gelegt. Die Schutzkappe ist hier integraler Bestandteil des Inhalators – Beim Anheben der Kappe wird das Mundstück ausgeklappt, so dass inhaliert werden kann. Schwierig gestaltet sich bei diesem Konzept die Umsetzung in die Praxis, da eine recht aufwendige Mechanik im Innern des Gerätes erforderlich ist. Während der Mechanismus zum Öffnen der Kapsel noch vergleichsweise

einfach in die Kappe zu integrieren ist, bereitet das Einlegen der Kapsel mehr Probleme. Dies erfordert zumindest eine weitere Öffnung im Gerät, welche nach Einlegen der Kapsel verschließbar sein muss. Insgesamt wurde eine Umsetzung dieses Konzepts als zu kompliziert erachtet und daher nicht weiter verfolgt.

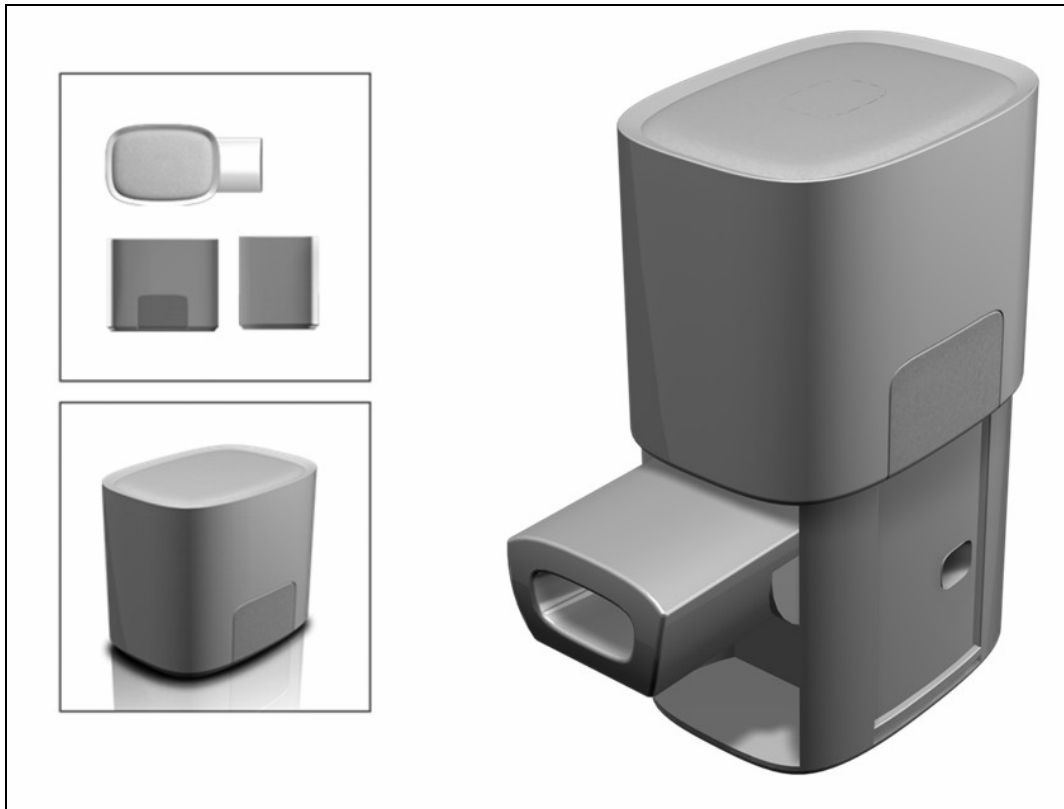


Abbildung 2.21: Designstudie 3

2.3.3.3 Finale Konzeption und Prototypenentwurf

Da optisch besonders ansprechend, wurde basierend auf Designstudie 1 ein weiteres Konzept erarbeitet. Allen oben dargestellten Designstudien gemein ist, dass die Lufteinlässe durch die seitliche Gerätewand in die Desagglomerationskammer führen. Stellt man sich vor, dass ein Patient den Inhalator während der Anwendung mit der Hand umschließt, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Lufteinlässe von der Hand des Inhalierenden verschlossen werden. Aus diesem Grund wurden die Lufteinlässe im Gesamtkonzept derart angeordnet, dass der Lufteintritt zentral von der Vorderseite des Inhalator erfolgt (Abbildung 2.22 und Abbildung 2.23 b). Die Wahrscheinlichkeit des Verschließens

mit der Hand wird so minimiert. Eine Befestigung für die Messer ist noch nicht vorgesehen, kann jedoch über eine Vorrichtung wie in Abbildung 2.15 dargestellt umgesetzt werden. Bei einer späteren industriellen Fertigung, zum Beispiel durch ein Spritzgussverfahren, können die Messer direkt in das Bauteil eingegossen werden. Zur Fixierung des Druckknopfes im Oberteil wird in diesem Konzept eine Schraube verwendet, um den oberen Bereich des Inhalators für experimentelle Zwecke zugänglich zu gestalten (Abbildung 2.23 a). Für ein marktfähiges Gerät sind jedoch auch andere Methoden zur Fixierung denkbar. Vorzugsweise könnte der Knopf durch Aufdrücken auf ein beim Hineingleiten flexibles Bauteil, welches ein anschließendes Herausgleiten verhindert, permanent im Oberteil verankert werden.

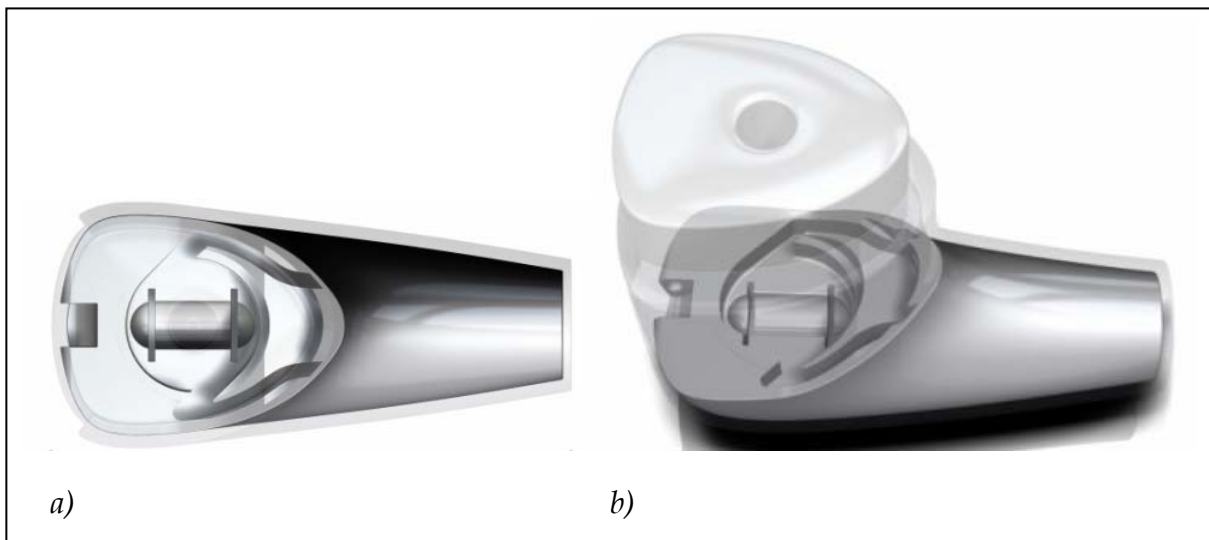


Abbildung 2.22: Gesamtkonzept
a) Aufsicht Unterteil
b) Perspektivische Darstellung des Unterteils (intransparent) mit Oberteil, Knopf und Schutzkappe (jeweils transparent)

Im Unterschied zu den Designstudien ist der Klappmechanismus zum Öffnen des Geräts an der hinteren Seite des Inhalators vorgesehen, um die Integration eines Luftkanals zwischen Kammer und Mundstück zu ermöglichen (Abbildung 2.22). Im Mundstück ist ebenfalls die kontinuierliche Erweiterung dieses Luftkanals erkennbar (Abbildung 2.23 a). Die Verbindung dieses Kanals mit der Desagglomerationskammer wurde nicht wie gewünscht zentral nach oben führend, sondern seitlich in den oberen Teil der Kammer integriert, da der Weg nach oben durch

den Öffnungsmechanismus blockiert ist (Abbildung 2.23 a). Eine solche Anordnung kann zu einer Beeinträchtigung der beabsichtigten Gerätefunktion führen. Bei nicht ausreichender Zentrifugalbeschleunigung ist es vorstellbar, dass ein Ende der Kapsel am Übergang zum Mundstück „angesaugt“ wird und keine Rotation der Kapsel stattfindet. Aus diesem Grund wurde die Orientierung des Öffnungsmechanismus nochmals überarbeitet, um eine zentrale Position des Übergangs von der Kammer zum Mundstück zu gewährleisten.

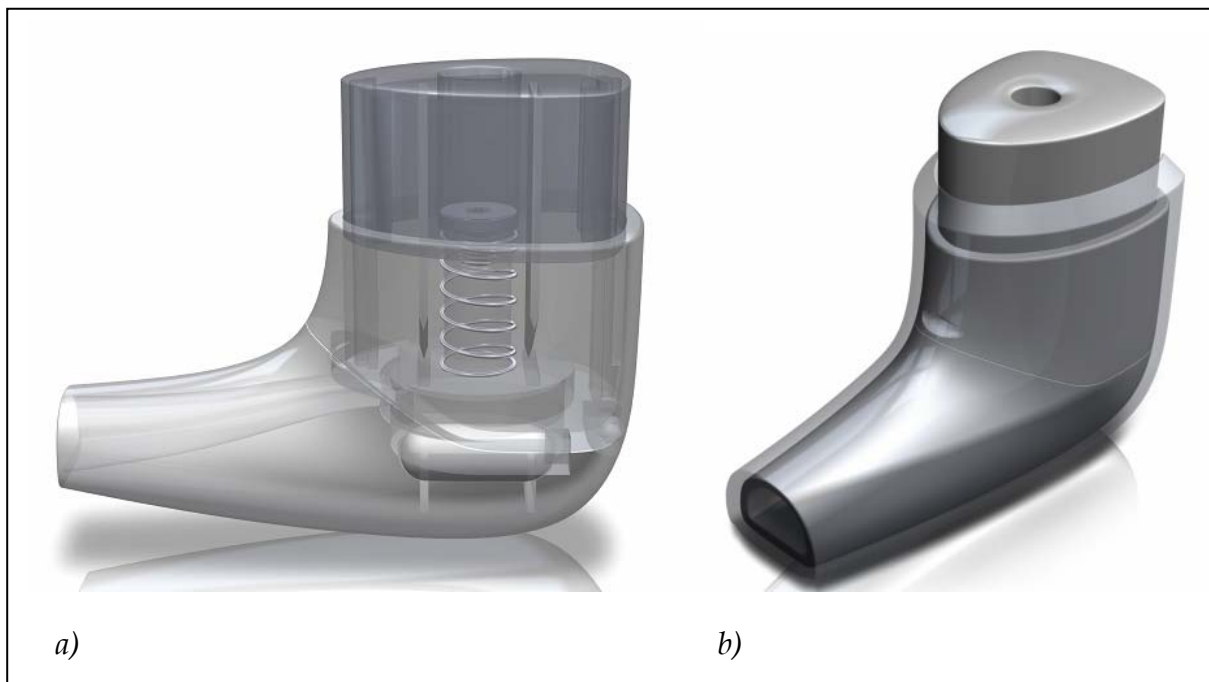


Abbildung 2.23: Finales Gesamtkonzept – Perspektivische Darstellung
 a) transparent
 b) intransparent mit Schutzkappe (transparent)

Dazu wurde der Öffnungsmechanismus inklusive Kapselaufnahme um 90° gedreht (Abbildung 2.24). Der zentrale Lufteintritt wie in Abbildung 2.23 b dargestellt musste dadurch wieder separiert werden (Abbildung 2.24 a). Der Luftkanal verlässt die Kammer nunmehr durch ein integriertes Gitter in zentraler Position nach oben in das Oberteil, beschreibt einen Bogen von 90° und führt dann zum Mundstück hin in das Unterteil des Inhalators (Abbildung 2.24 b). Dieses Konzept stellt gleichzeitig den Entwurf des ersten Funktionsmodells (Prototyp 1) dar, dessen Fertigung und Prüfung in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben wird.

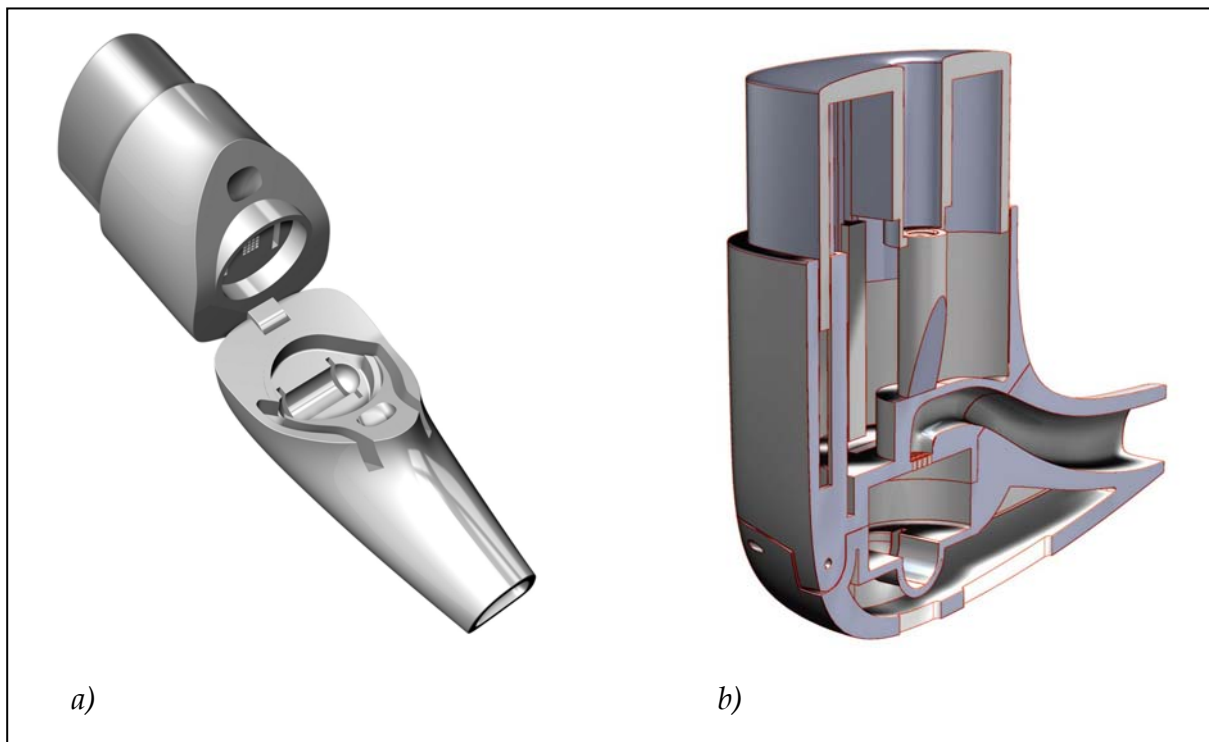


Abbildung 2.24: Prototyp 1 – Perspektivische Darstellung
a) Geöffnet
b) Querschnitt

2.4 Formulierung

Bisher noch nicht betrachtet wurde die Pulverformulierung für das Inhalationssystem, da diese als weniger wichtiger Faktor hinsichtlich der Erfüllung der anfangs definierten Anforderungen an das Inhalationssystem eingestuft wurde. Unabhängig von der Inhalationshilfe ist es möglich, eine Formulierung zu entwickeln, die heutigen Ansprüchen an eine Arzneiform genügt und trotzdem den eingangs beschriebenen Anforderungen gerecht wird. Eine Vielzahl zugelassener inhalativer Produkte, vor allem im generischen Sektor, kann als Beleg dafür herangezogen werden.

2.4.1 Wirkstoff

Für inhalative Anwendungen geeignete Partikel müssen eine Größenverteilung vorzugsweise im Bereich von etwa 1 bis 5 μm aufweisen (Kapitel 2.1). Erreicht werden kann dies durch zwei grundsätzlich ver-

schiedene Verfahren: aufbauende oder abbauende Methoden zur Partikelherstellung.

Zu Ersteren gehören Verfahren, bei denen der Arzneistoff aus molekulardisperssem Zustand in feste, entweder amorphe oder kristalline Partikel umgewandelt wird – zum Beispiel durch Sprühtrocknung oder Präzipitation. Vorteile solcher Prozesse sind unter anderem, dass hohe mechanische und thermische Belastungen weitgehend vermieden und durch Anpassung der Prozessparameter Partikel im gewünschten Größenbereich mit einer engen Verteilungsbreite produziert werden können. Daher finden derartige Prozesse häufig bei der Formulierung thermolabiler Arzneistoffe Anwendung, bei denen eine systemische Verfügbarkeit gewünscht ist (z.B. Proteine). Durch die Verwendung geeigneter Hilfsstoffe kann auch eine verzögerte bzw. kontrollierte Freisetzung des Arzneistoffs aus solchen Partikeln erzielt werden. Eine Übersicht zu diesen Verfahren und den Eigenschaften der Partikel liefern Sacchetti und van Oort (1996), Ugwoke *et al.* (2007) sowie Klingler (2009). Hinsichtlich der üblicherweise in der inhalativen Therapie von COPD und Asthma verwendeten Wirkstoffe sind die genannten Eigenschaften der aufbauenden Verfahren jedoch von untergeordnetem Interesse. Eine systemische Wirkung ist nicht erwünscht (Kapitel 2.1) und die Verteilung der Partikel soll gleichmäßig über das nicht alveolare Lungenepithel erfolgen, weshalb eine zu enge Verteilung der Partikelgröße eher negativ zu beurteilen ist (Finlay, 2001a). Des Weiteren ist eine modifizierte Freisetzung nicht notwendig, da die Wirkdauer über die Pharmakokinetik der verwendeten Arzneistoffe gesteuert werden kann.

Die Zerkleinerung von Arzneistoffen wird zumeist durch Mahlung erreicht. Mögliche Verfahren stellen die Hochdruckhomogenisation (Müller *et al.*, 1995), die Nassmahlung in einer Rührwerkskugelmühle (Merisko-Liversidge *et al.*, 2003) und die Luftstrahlmahlung dar. Bei den ersten beiden Methoden werden die Partikel in flüssigen Medien bis in den Nanometerbereich zerkleinert, so dass für eine Verwendung in Pulverinhalatoren nachfolgende Herstellschritte notwendig sind, um Partikel im inhalierbaren Größenbereich zu erhalten. Daher werden

diese Verfahren für das zu entwickelnde Inhalationssystem nicht in Erwägung gezogen. Aufgrund niedriger Kosten, unkomplizierter Prozessführung, guter Steuerbarkeit und vergleichsweise einfacher Maßstabsvergrößerung stellen Trockenmahlverfahren derzeit die Methode der Wahl zur Wirkstoffmikronisierung dar (Telko und Hickey, 2005). Für eine Vielzahl von Arzneistoffen anwendbar und seit vielen Jahrzehnten etabliert ist die Luftstrahlmahlung, bei der mittels komprimierter Luft die mehr oder weniger groben Arzneistoffpartikel aneinander geschlagen und so direkt in den gewünschten Größenbereich zerkleinert werden. Die thermische Belastung wird durch die schnell expandierende Luft trotz des hohen Energieeintrags gering gehalten. Diese Art der Mahlung weist jedoch auch einige Nachteile auf. Das mikronisierte Pulver zeigt eine große, vorwiegend hydrophobe Oberfläche, welche zu Phänomenen wie elektrostatischer Aufladung und spontaner Agglomeration der Einzelpartikel führt. Ein detaillierter Überblick zur Luftstrahlmahlung und den resultierenden Partikeleigenschaften kann Rasenack (2003) entnommen werden. Aus den genannten Eigenschaften der gemahlten Partikel folgt, dass die Pulver eingeschränkt oder gar nicht fließfähig und die gewünschten Dosen schlecht abzuteilen sind (Feeley *et al.*, 1998). Um solche Pulver zu verarbeiten und zu dosieren, wurden in der Literatur verschiedene Ansätze beschrieben, welche im Folgenden dargestellt werden.

2.4.2 Formulierung des Wirkstoffs

Im Auto-Jethaler (ratiopharm GmbH, Ulm) liegt der mikronisierte Wirkstoff in Form einer Tablette vor. Die benötigte Dosis wird vor der Inhalation von der Oberfläche der Tablette abgeschabt und unmittelbar danach inhaliert (Fleischer *et al.*, 1995). Da der für das vorliegende Inhalationssystem gewählte Gerätetyp ein vordosiertes System darstellt, scheidet eine Formulierung als Wirkstofftablette im Rahmen dieser Arbeit jedoch generell aus.

Eine weitere Möglichkeit zur Verarbeitung mikronisierter Wirkstoffe stellt die kontrollierte Agglomeration dar. Aus mikronisiertem Pulver

werden in einem Sieb- oder Extrusionsschritt „Starterpellets“ geformt, welche nachfolgend mittels Spheronisation ausgerundet werden (Trofast und Falk, 1996). Diese so genannten Softpellets können eine Größe von etwa 400 – 800 µm aufweisen und zeigen eine mechanische Festigkeit, welche einerseits Lagerung und Transport ermöglicht, andererseits aber auch die Zerteilung in inhalierbare Partikel während der Inhalation gewährleistet (Steckel, 2003). Darüber hinaus bedingt die gute Fließfähigkeit der Pellets eine hinreichend genaue Dosierbarkeit, weshalb die Pellets zum Beispiel im reservoirbasierten Turbohaler eingesetzt werden (Wetterlin, 1988). Eine Abteilung in Kapseln gestaltet sich jedoch schwierig, da die erforderlichen Dosen niedrig sind und eine ausreichende Dosiergenauigkeit nur schwer erreicht würde. Alternativ können die Softpellets mit einem mikronisierten Hilfsstoff als Füllstoff hergestellt werden, um eine genaue Dosierung der Zubereitung zu ermöglichen. Bisher können mit diesem Herstellverfahren, an industriellen Maßstäben gemessen, nur ungewöhnlich kleine Chargengrößen verarbeitet werden (Hartmann und Steckel, 2008). Auch wenn 2008 ein viel versprechender Ansatz zur Verbesserung dieser Technologie vorgestellt wurde (Hartmann, 2008; Steckel, 2009), stellt die Softpelletisierung nach wie vor keine etablierte Methode dar, sondern eher eine Spezialität weniger Firmen.

Die Methode der Wahl für das zu entwickelnde Inhalationssystem – da am weitesten verbreitet und seit langem etabliert – ist die Formulierung mikronisierter Wirkstoffe als so genannte interaktive Pulvermischung. Der Arzneistoff wird hierbei in einem Mischprozess fein verteilt auf einen gröberen Träger, meistens Laktose, aufgebracht. Andere Trägermaterialien (Steckel und Bolzen, 2004) aber auch geeignete Hilfsstoffe (Lucas *et al.*, 1998) können verwendet werden. Während des Mischens erfolgt eine weitgehende Zerteilung der Wirkstoffagglomerate in die Primärpartikel oder inhalierbare Agglomerate (Steckel, 2003). Bedingt durch den normalerweise hohen Anteil an Trägermaterial sind solche Formulierungen hervorragend dazu geeignet, in Einzeldosen abgeteilt zu werden (Seyfang, 2007).

Tabelle 2.2: *Interaktive Pulvermischungen – Übersicht wichtiger Einflussgrößen*

| | Einflussgrößen | |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Pulvereigenschaften/ Formulierung | Chemische Beschaffenheit | Oberflächenenergie |
| | Partikelgröße | Elektrostatische Aufladung |
| | Polydispersität | Hygroskopizität |
| | Partikelform | Feuchtegehalt |
| | Partikelhabitus | Kristallinität |
| | Spezifische Oberfläche | Polymorphie |
| | Oberflächenrauigkeit | Trägerbeladung |
| | Oberflächen- unregelmäßigkeiten | Ternärer Bestandteil/ Anteil |
| Prozess | Mischertyp | Chargengröße |
| | Mischzeit | Füllgrad |
| | Drehzahl/ Geschwindigkeit | Luftfeuchte |

Wird eine interaktive Mischung vom Patienten inhaliert, kommt es zu einer Ablösung der Wirkstoffpartikel von der Trägeroberfläche. Abgelöste und ausreichend kleine Arzneistoffpartikel können danach in die Lunge gelangen, während das gröbere Trägermaterial im Mund-Rachen-Raum abgeschieden wird. Aufgrund der großen Adhäsivität mikronisierter Partikel findet nur eine teilweise Ablösung vom Träger statt, wobei eine Maximierung des abgelösten Anteils wünschenswert ist (Kapitel 2.1). Das Ausmaß der Ablösung sowohl direkt nach der Herstellung als auch über den Haltbarkeitszeitraum wird dabei von einer Vielzahl von Formulierungs- und Prozessparametern beeinflusst, welche beispielhaft in Tabelle 2.2 aufgeführt sind. Für einen umfassenden Überblick sei auf Steckel (2007) sowie Telko und Hickey (2005) verwiesen. Bei der Entwicklung des Inhalationssystems muss der Fokus vor allem auf praxisrelevante Einflussgrößen gerichtet werden, um der Forderung nach möglichst effizienter Entwicklung gerecht zu werden. Die Auswahl der zu untersuchenden Faktoren wird im Kapitel 6 beschrieben.

3 METHODEN ZUR FERTIGUNG UND UNTERSUCHUNG DES INHALATIONSSYSTEMS

3.1 Einleitung

In diesem Kapitel werden Methoden von besonderer Wichtigkeit für die Entwicklung des Inhalationssystems beschrieben. Aus den theoretisch erarbeiteten Konzepten (Kapitel 2.3) müssen zunächst Prototypen (Funktionsmodelle) generiert werden. Um diesen Entwicklungsschritt kostengünstig und effizient zu gestalten, sind Fertigungsverfahren auszuwählen, welche bei niedrigem Preis kurzfristig und möglichst unkompliziert die entsprechenden Bauteile des Inhalators liefern. Weiterhin sind geeignete Methoden zur Prüfung der Schlüsselkriterien des Inhalationssystems – Freigabe und aerodynamisches Verhalten des Inhalationspulvers – zu identifizieren. Die statistische Versuchplanung bildet die Grundlage für eine systematische Untersuchung der Funktionsmodelle hinsichtlich dieser Parameter und wird daher ebenfalls erläutert. Verfahren, welche nicht unmittelbar zur Prüfung der genannten Kriterien beitragen, sind im Anhang (Kapitel 11.1) zusammengefasst und beschrieben.

3.2 Bauteil- und Prototypenfertigung

Im Prinzip kann eine Fertigung von Modellen durch drei grundsätzlich verschiedene formgebende Verfahren erreicht werden – subtraktive, formative und additive Fertigungsverfahren (Gebhardt, 2007). Subtraktive Verfahren wie Drehen oder Fräsen formen die gewünschte Geometrie durch Abtragen definierter Bereiche eines Rohstoffs oder Ausgangsbau- teils. Bei den formativen Verfahren wird dies durch Umformung eines gegebenen Volumens erreicht, zum Beispiel beim Schmieden, Spritzgießen oder Tiefziehen. Beide Fertigungsprinzipien sind seit langem etabliert, weisen aber vor allem bezüglich der Prototypenfertigung erhebliche Nachteile auf. Häufig sind für die Herstellung eines Bauteils maßgeschneiderte Werkzeuge notwendig, welche dementsprechend erst ge-

fertigt werden müssen. Darüber hinaus ist die Abbildung komplexer Geometrien, vor allem innen liegender Aussparungen und Komponenten, häufig nahezu unmöglich (Becker *et al.*, 2005). Führt man sich das oben entwickelte Konzept des Inhalators vor Augen, wird schnell klar, dass subtraktive und formative Verfahren zur Prototypenfertigung nur bedingt in Frage kommen.

Es verbleiben demnach die additiven Methoden. Diese bedienen sich des Schichtbauverfahrens, bei welchem aus aneinander gefügten Volumenelementen Schritt für Schritt die gewünschte Geometrie aufgebaut wird. Zur Veranschaulichung des Prinzips kann ein handelsübliches Schichtenpuzzle dienen. Das Modell wird in Scheiben geschnitten und diese in der richtigen Reihenfolge zusammengesetzt (Abbildung 3.1).



Abbildung 3.1: Prinzip des Schichtbauverfahrens am Beispiel eines Schichtenpuzzles

Noch einen Schritt weiter gehen die zu den additiven Verfahren zählenden generativen Fertigungsverfahren, welche das Schichtbauprinzip automatisieren. Computergesteuerte Systeme sorgen dafür, dass aus einem international einheitlichen 3D-Datensatz zunächst die einzelnen Scheiben virtuell definiert und diese nachfolgend zusammengefügt werden. Neben der Geometrie werden in solchen Prozessen simultan die Stoffeigenschaften des Modells festgelegt. Die Generierung von Bauteilen kann aus festen, flüssigen oder gasförmigen Ausgangsstoffen erfolgen. Mittlerweile steht eine große Zahl verschiedener Ausgangsmaterialien zur Verfügung. Vorteilhaft ist weiterhin, dass sowohl die Werkzeug- als auch die Spannproblematik entfällt, da keine Werkzeuge benötigt werden und das Bauteil in einer beliebigen Orientierung gebaut werden kann. Auch hochkomplexe Geometrien können problemlos erzeugt werden; beispielsweise Modelle menschlicher Körperteile (Müller und Müller, 2002). Nachteilig kann sich das Schichtbauprinzip auf die Oberflächenbeschaffenheit derartig hergestellter Bauteile auswirken – Abhängig von der Auflösung des Verfahrens sind mehr oder weniger stark ausgeprägte Treppeneffekte zu beobachten. Heutige Maschinen zur Herstellung makroskopischer Bauteile arbeiten mit Schichtdicken von 0,025 bis 0,1 mm, wodurch diese Problematik weitgehend eingeschränkt werden kann. Technische Weiterentwicklungen und die Anerkennung des enormen Potenzials dieser Verfahren haben dazu geführt, dass generative Verfahren nicht mehr ausschließlich zur Prototypenfertigung („Rapid Prototyping“), sondern im Rahmen des „Rapid Tooling“ und „Rapid Manufacturing“ auch zur Fertigung von Werkzeugen bis hin zu Fertigprodukten genutzt werden. Daher sind solche Methoden auch für spätere Serienanfertigungen als Alternativen zu konventionellen Verfahren, zum Beispiel dem Spritzguss bei der Herstellung von Inhalatoren, in Erwägung zu ziehen. An dieser Stelle soll jedoch nicht weiter ins Detail gegangen werden. Eine umfassende Übersicht zu Einteilung und Charakteristika der Verfahren, der Betrachtung des Potenzials und der Wirtschaftlichkeit kann Gebhardt (2007) entnommen werden.

In Kooperation mit der Firma nobitec Prototypen-Service GmbH (Schönkirchen) wurden alle benötigten Bauteile mit Hilfe der Stereolithographie gefertigt. Ausgangsmaterial für dieses Verfahren sind flüssige Zubereitungen photosensitiver Monomere, welche unter dem Einfluss ultravioletter Strahlung polymerisieren und sich verfestigen. Beim verwendeten Laser-Scanner-Verfahren wird mittels eines Laserstrahls der jeweilige Querschnitt in der obersten Schicht eines Bades der flüssigen Zubereitung erzeugt. Das Licht des Lasers liefert die benötigte kritische Energiedichte zur Polymerisation, so dass das Polymer an den belichteten Stellen des Bades aushärtet. Anschließend wird die im Bad befindliche Bauplattform abgesenkt und die nächste Schicht belichtet. Die Laser-Stereolithographie war 2007 das genaueste aller generativen Fertigungsverfahren: Es werden sehr hohe Maßgenauigkeiten und eine hervorragende Oberflächengüte erreicht (Gebhardt, 2007).

Zur Prototypenfertigung wurde eine Viper si2 SLA[®]-Anlage der Firma 3D Systems Corporation (Rock Hill, SC, USA) zumeist im High-Resolution-Modus (Schichthöhe: 0,05 mm) verwendet. Zwei verschiedene Materialien auf Grundlage von Epoxidharzmonomeren dienten als Baustoff für die Einzelteile: weißes Accura[®] SI 20 und graues Accura[®] Xtreme (3D Systems Corporation, Rock Hill, SC, USA). Angaben zur Zusammensetzung sind den entsprechenden Sicherheitsdatenblättern zu entnehmen. Dem Prototypenentwurf entsprechend (Kapitel 2.3.3.3) wurden für jeden Prototyp ein Oberteil, ein Unterteil und ein Druckknopf angefertigt. Da für die Prüfung der Schlüsselkriterien nicht relevant, wurde die Schutzkappe nur einmal zur Erprobung und Funktionskontrolle hergestellt. Zur Fixierung des Knopfs im Oberteil wurden handelsübliche Federn und Schrauben aus Stahl eingesetzt (Franz Schoppe Industrie- und Schiffsbedarf GmbH & Co. KG, Kiel).

3.3 Untersuchung des Öffnungsmechanismus

3.3.1 Charakterisierung des Schnittvorgangs

Eine reproduzierbare und vollständige Pulverentleerung während der Inhalation ist eine essentielle Leistungsanforderung an das zu entwickelnde Inhalationssystem (Kapitel 2.3.1). In direktem Zusammenhang mit der Pulverentleerung steht die Öffnung der Kapsel, weshalb besonderes Augenmerk auf die Untersuchung des Öffnungsmechanismus gelegt wurde. Verschiedene Klingen und Kapselqualitäten aber auch der Einfluss der Lagerungsbedingungen können die Pulverentleerung beeinflussen. Soll nicht nur die Vollständigkeit, sondern auch die Reproduzierbarkeit der Kapselentleerung geprüft werden, müssen für jede Kombination der Einflussgrößen Einzelwerte erfasst und statistisch ausgewertet werden. Folglich ist eine große Zahl an Einzelbestimmungen durchzuführen, weshalb nach zeitsparenden Methoden zur Prüfung des Öffnungsmechanismus gesucht wurde. Als leicht zugängliche Messgröße wurde die zum Anschneiden einer Kapsel aufzuwendende Kraft (Schnittkraft) identifiziert. Unter der Annahme, dass mit steigender Schnittkraft die Tendenz zu ungleichmäßigen Schnitten und zum Splintern zunimmt, kann dieser indirekte Parameter dazu dienen, Rückschlüsse auf die Gleichmäßigkeit der Pulverentleerung zu ziehen. Des Weiteren ist es wahrscheinlich, dass dauerhaft höhere Schnittkräfte zu einem stärkeren Abstumpfen der Klingenschneide führen, was wiederum weniger reproduzierbare Schnitte verursacht. Eine Beurteilung der Vollständigkeit der Entleerung ist auf diese Weise nicht möglich. Zur Vorauswahl geeigneter Klingen und Kapseln wird die Methode jedoch als ausreichend erachtet.

Eine zwicki Z2.5/TN1S Tischprüfmaschine (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm), ausgestattet mit einer speziell konzipierten Kapsel- und Klingenaufnahme, wurde zur Untersuchung verwendet (Abbildung 3.2). In der unteren Aufnahme wird eine Kapsel platziert, an der oberen werden die jeweiligen Klingen montiert. Somit ist ein beidseitiger Einschnitt der Kapsel gewährleistet. Sobald eine Messung gestartet wird, bewegt sich

die obere Aufnahme in Richtung Kapsel. Ein über die Software testXpert® (Version 10.0, Zwick GmbH & Co. KG, Ulm) gesteuerter Kraftaufnehmer an der oberen Aufnahme sorgt für die zeitabhängige Aufzeichnung aller Kraftwerte während der Messung.

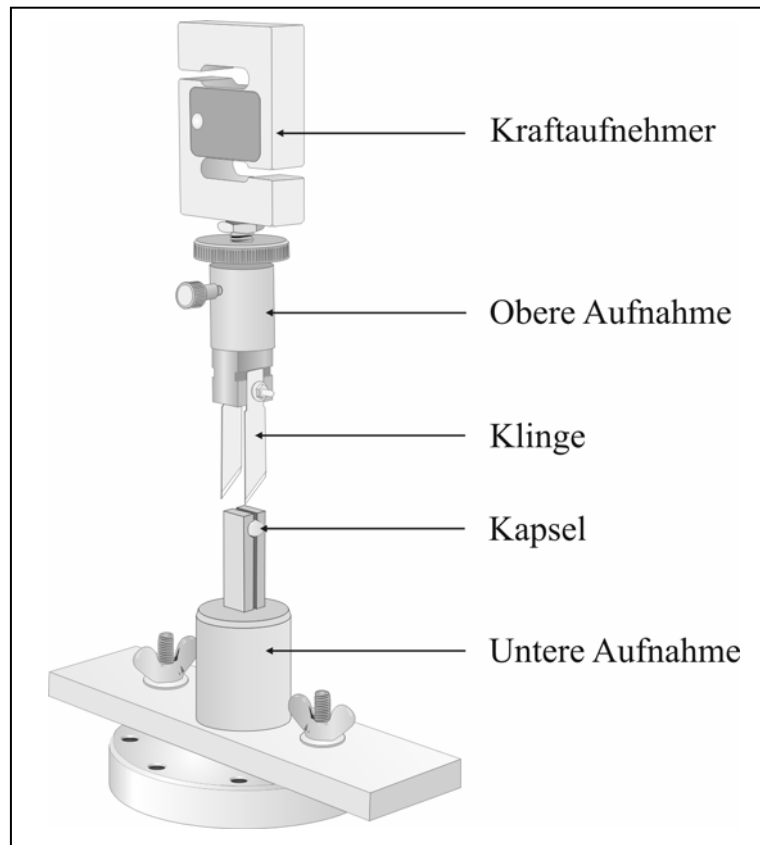


Abbildung 3.2: *Vorrichtung zur Bestimmung der Schnittkraft mit einer zwicki Z2.5/TN1S Tischprüfmaschine*

Da die Auswahl geeigneter Klingen und Kapseln zum Beginn der Entwicklung des Inhalationssystems erfolgte, stand die finale Schnittkonfiguration noch nicht fest. Als Schnittkonfiguration wurde die in Abbildung 2.16 a dargestellte Variante ausgewählt: Der Schnitt erfolgte im Winkel von 90° zur Kapsellängsachse und über den gesamten Kapseldurchmesser. Die Belastung für Klinge und Kapsel wurde bei dieser Konfiguration als am höchsten erachtet, da die Schneide der Klinge flach – und nicht mit der Spitze zuerst – auf die Kapseloberfläche auftrifft. Mit dieser Schnittkonfiguration ist daher eine Bewertung des ungünstigsten Falls möglich. Weiterhin wurden die Kapselenden nicht nur eingeschnitten, sondern komplett abgeschnitten. Zweck dieses Vorgehens war es, möglichst vollständige Kraft-Zeit-Profile des Schnitts zu erhalten, um

eine Auswertung der Fläche unter der Kurve vorzunehmen zu können. Letzteres ließ sich aufgrund der erheblich abweichenden Geometrien der verwendeten Klingen nicht in die Praxis umsetzen. Stattdessen wurde das Kraftmaximum der Kurven bestimmt und als maximale Schnittkraft ausgewertet. Die Standardabweichung mehrerer Einzelbestimmungen wurde als Maß für die Reproduzierbarkeit des Einschnitts herangezogen. Alle Messungen wurden bei maximaler Prüfgeschwindigkeit des Messsystems durchgeführt (13 mm/s), um eine größtmögliche Nähe zur zukünftigen Anwendung sicherzustellen.

3.3.2 Untersuchung der Schnittbeschaffenheit

Zur qualitativen Beurteilung der Schnittbeschaffenheit wurde ein digitales Mikroskop (Keyence VHX-500, Keyence Corporation, Osaka, Japan) verwendet. Es wurde bei 40-facher Vergrößerung gearbeitet. Stichproben der geschnittenen Kapseln wurden mit Hilfe einer plastisch verformbaren Masse auf dem Objektisch des Mikroskops derart fixiert, dass Aufnahmen der Schnittkanten von oben angefertigt werden konnten.

3.4 Herstellung und Dosierung interaktiver Pulvermischungen

3.4.1 Herstellung der Pulvermischungen

Alle Ausgangsstoffe wurden vor Verwendung mindestens 7 Tage bei Raumtemperatur und 23% rF equilibriert (zur Einstellung der Luftfeuchte siehe Anhang 11.1.1). Nach der Einwaage gemäß Versuchsplan erfolgte eine Siebung der Ausgangsstoffe (Maschenweite 300 μm). Die gesiebten Rohstoffe wurden anschließend nach unterschiedlichen Verfahren weiterverarbeitet – binäre Mischungen gemäß Kapitel 3.4.2 und ternäre Mischungen gemäß Kapitel 3.4.3. Verwendung fand dabei ein Turbula-Mischer (Typ T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz). Das Mischen erfolgte in einem speziell für Kleinchargen konzipierten Mischgefäß (Bolzen, 2001), wobei sowohl auf eine Evakuierung als auch auf eine Begasung verzichtet und die

entsprechende innen liegende Öffnung im Gefäßdeckel verschlossen wurde (Abbildung 3.3). Die Chargengröße betrug in der Regel 25 g (entsprechend einem Füllgrad von etwa 35% (V/V)), in einem Fall 18 g (entsprechend einem Füllgrad von etwa 25% (V/V)).

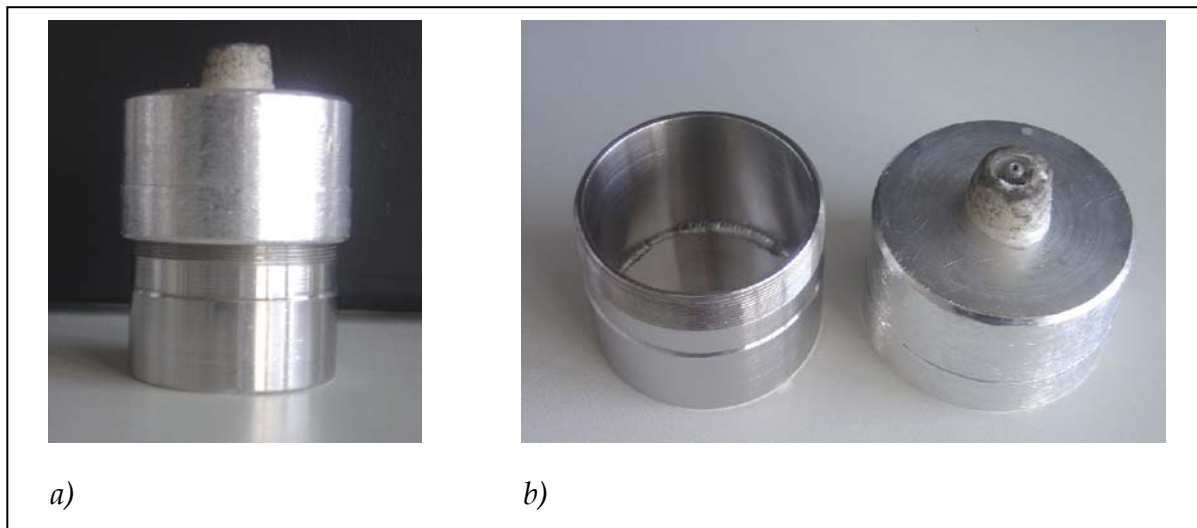


Abbildung 3.3: Mischgefäß für Kleinchargen
a) geschlossen
b) geöffnet

3.4.2 Binäre Mischungen

Etwa die Hälfte des Wirkstoffs wurde auf das Pulverbett des im Mischgefäß vorgelegten Trägers (etwa ein Drittel) gegeben und mit einem weiteren Drittel des Trägermaterials bedeckt. Der verbliebene Wirkstoff wurde auf dieses Pulverbett gegeben, mit der übrigen Menge des Trägers bedeckt und das Mischgefäß verschlossen. Nachfolgend wurde 15 Minuten lang gemischt, die Mischung anschließend entnommen und gesiebt (300 μm Maschenweite). Mischen und Siebung wurden drei Mal wiederholt und anschließend Proben zur Mischgütebestimmung (siehe Kapitel 3.4.4) gezogen. Nach dem Probenzug erfolgte der Transfer der Mischungen in ein 50 ml-HDPE-Gefäß mit Schraubdeckel, welches offen bei Raumtemperatur und 23% rF gelagert wurde.

3.4.3 Ternäre Mischungen

Zunächst wurde eine Vormischung aus Trägermaterial und ternärer Komponente hergestellt. Dazu wurde die ternäre Komponente auf das Pulverbett des im Mischgefäß vorgelegten Trägers (etwa die Hälfte) gegeben und mit der verbliebenen Menge des Trägers bedeckt und das Mischgefäß verschlossen. Nachfolgend wurde 15 Minuten lang gemischt, die Mischung anschließend entnommen und gesiebt (300 µm Maschenweite). Mischen und Siebung wurden ein Mal wiederholt, bevor diese Pulvermischung als Ausgangsstoff für die Herstellung der finalen Mischung eingewogen wurde. Im Rahmen der statistischen Versuchsplanung kann es vorkommen, dass im gleichen Versuchsplan binäre und ternäre Mischungen herzustellen sind. In diesen Fällen wurde zur Gewährleistung konstanter Versuchsbedingungen die Trägerkomponente allein der Vormischungsprozedur unterzogen. Im Anschluss wurde wie in Kapitel 3.4.2 beschrieben weiter verfahren, wobei die Vormischung das Trägermaterial darstellte.

3.4.4 Mischgütebestimmung

Aus dem nach der letzten Siebung erhaltenen Pulverbett erfolgte der Probenzug zur Mischgütebestimmung, indem mit einem Spatel zehn etwa gleich große Proben (drei von unten, vier aus der Mitte, drei von oben) genommen wurden. Besonderer Wert wurde dabei auf eine möglichst geringe Störung des Pulverbetts während des Probenzugs gelegt. Die Sollprobengröße entsprach der zur Gewährleistung der gewünschten Dosierung benötigten Kapselfüllmasse (Kapitel 3.4.5). Unter Vernachlässigung des Pulvervolumens wurden die Proben mit definierten Lösemittelvolumina aufgenommen, falls nötig dekantiert und die Arzneistoffmasse quantifiziert (HPLC-Analyse). Als Akzeptanzkriterium wurde eine relative Standardabweichung der zehn Einzelwerte von weniger als 5 % definiert.

3.4.5 Dosierung

Die Festlegung der Dosierung erfolgte gemäß Zielsetzung (Kapitel 1.3) in Anlehnung an bereits vermarktete Produkte. Aus diesem Grund ist bei sich ändernder Zusammensetzung der Mischung, wie sie normalerweise während einer Formulierungsentwicklung auftritt, eine Anpassung der (Soll-) Kapselfüllmasse vorzunehmen. Zum manuellen Einwiegen der Pulvermischungen in die Kapseln wurde eine Mikrowaage (AT106 Comparator, Mettler Toledo GmbH, Gießen) verwendet. Befüllte Kapseln wurden in unversiegelten Blistern bis zur weiteren Verwendung bei Raumtemperatur und 23% rF gelagert.

3.5 Aerodynamische Charakterisierung

3.5.1 Gerätewiderstand

Wie in Kapitel 2.3.2 erläutert, muss der Gerätewiderstand Bestandteil der Entwicklung des Inhalators sein. Eine widerstandsbedingte Änderung des inspiratorischen Flusses führt indirekt zur Beeinflussung der Entleerung, der Desagglomeration und der Deposition der interaktiven Pulvermischung (siehe Kapitel 2.3.2.2 und 2.3.2.3). Bestimmt wurde der Gerätewiderstand mit der im Europäischen Arzneibuch beschriebenen und in Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5 dargestellten Apparatur zur Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis (Ph.Eur., 2008b). Über einen Mundstückadapter, welcher Luftdichtigkeit im System garantiert, wurde der Inhalator mit dem Sammelrohr verbunden und eine leere, gemäß aktueller Schnittkonfiguration angeschnittene Kapsel in den Inhalator eingelegt. Nach Auslösung des Luftflusses (Vakuumpumpe: Model HCP5, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Großbritannien) wurde an der Messstelle P1 der Druckabfall, welcher durch den Widerstand des Inhalators verursacht wird, abgelesen (Abbildung 3.5). Als Messgerät wurde eine Copley TPK-Box (Critical Flow Controller Model TPK, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Großbritannien) verwendet.

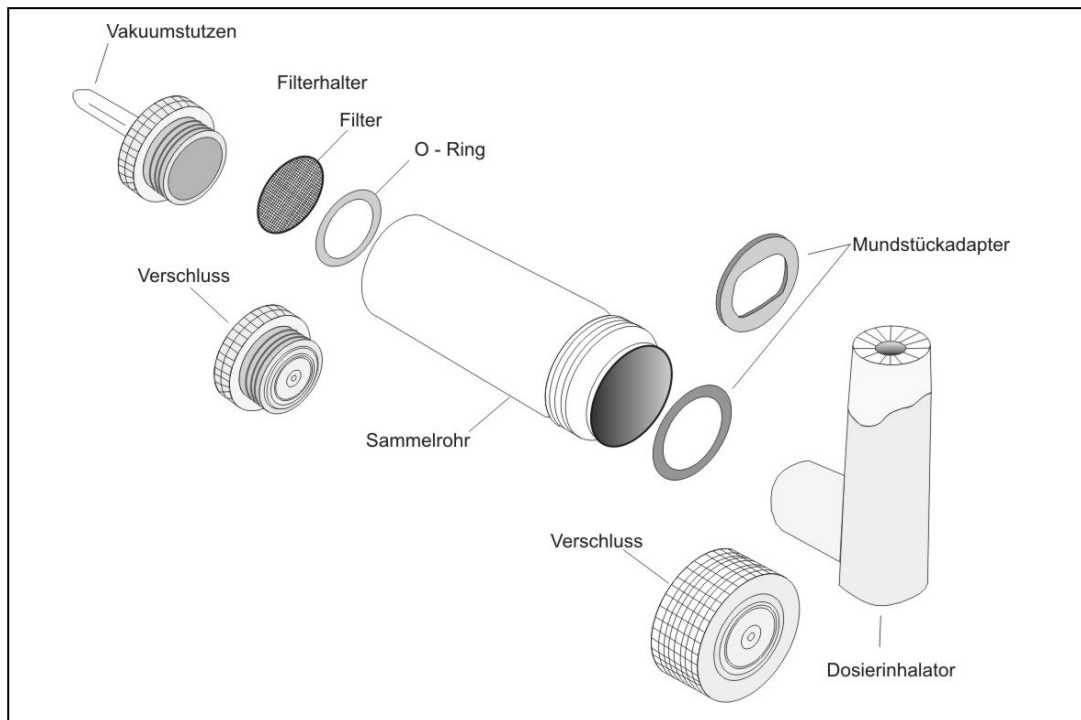


Abbildung 3.4: Gerät zur Bestimmung der abgegebenen Dosis, nach Ph.Eur. (2008b)

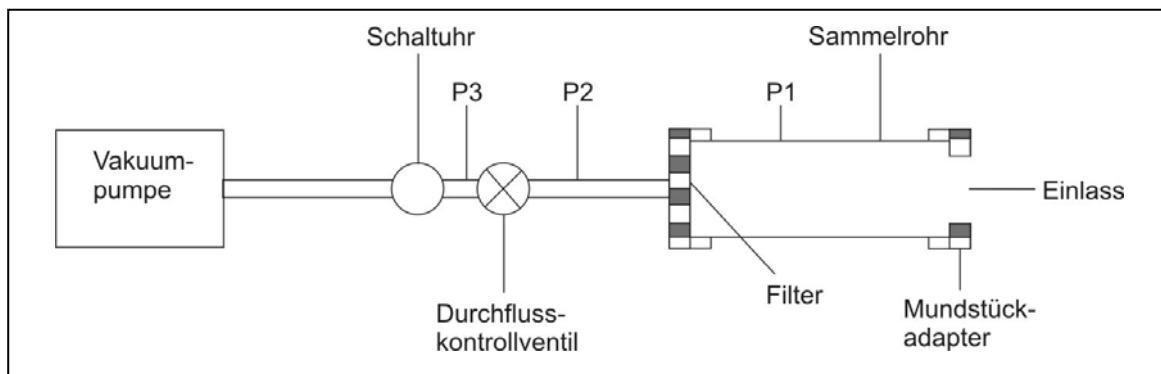


Abbildung 3.5: Apparatur zur Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis, nach Ph.Eur. (2008b)

Als Parameter zur Beurteilung des Gerätewiderstands verschiedener Inhalatoren diene bei dieser Methode die bei konstantem Druckabfall von 4 kPa gemessene Flussrate in l/min (Messgerät: Flow Meter Model DFM2, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Großbritannien). Ein Druckabfall von 4 kPa stellt dabei die Standardprüfbedingung des Arzneibuchs für Pulverinhalatoren dar. Hohe Flussraten bedeuten bei dieser Methode geringe, niedrige Flussraten hohe Widerstände.

Ein weiterer Parameter ist der so genannte spezifische Gerätewiderstand, welcher aus der grafischen Darstellung der Abhängigkeit von

Druckabfall und resultierender Flussrate ermittelt wird (de Boer *et al.*, 1996). Dazu wurde der durch den Inhalator verursachte Druckabfall bei verschiedenen Flussraten bestimmt. Wird nun auf der x-Achse die Flussrate und auf der y-Achse die Quadratwurzel des Druckabfalls aufgetragen, entspricht der Anstieg der linearen Regression dem spezifischen Gerätewiderstand in $\text{kPa}^{0.5} \cdot \text{min}/\text{l}$ (Abbildung 3.6). Der erhaltene Wert kann zum Vergleich der Widerstände unterschiedlicher Inhalatoren herangezogen werden: Je kleiner dieser Anstieg ist, desto geringer ist auch der Widerstand des Inhalators.

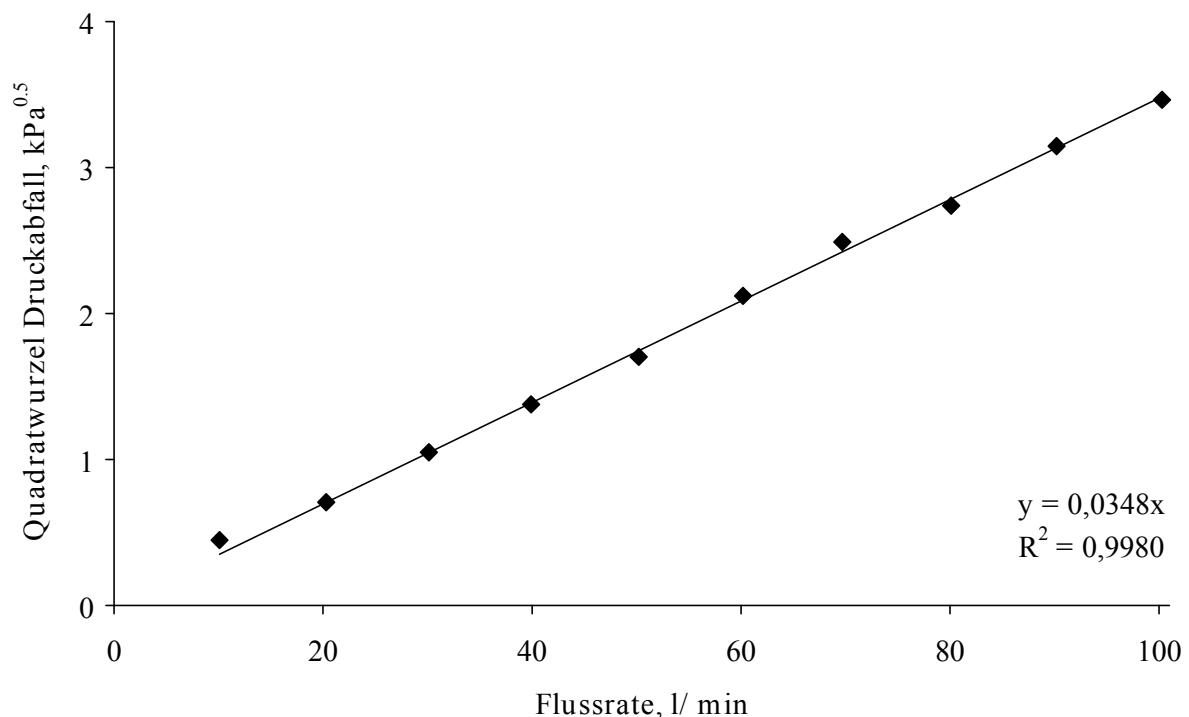


Abbildung 3.6: Beispielhafte Darstellung der mathematischen Bestimmung des spezifischen Gerätewiderstands

3.5.2 Pulverentleerung – Gravimetrische Methode

Die gravimetrische Methode wurde zur zeitsparenden Erfassung der Kapselentleerung verwendet. Anwendung fand dabei die unter 3.5.1 dargestellte Apparatur zur Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis. Gearbeitet wurde bei einem konstanten Druckabfall von 4 kPa und einer entsprechend eingestellten Flussrate. Die Tara einer Kapsel wurde mit einer Analysenwaage bestimmt, bevor das Pulver genau eingewogen wurde. Anschließend erfolgte die Öffnung der

Kapsel mit Hilfe der oben beschriebenen Vorrichtung zur Schnittcharakterisierung (Abbildung 3.2). Die so geöffnete Kapsel wurde in den Inhalator eingelegt, dieser verschlossen und mit dem Rohr der Messapparatur verbunden. Im Anschluss wurden durch Auslösung des Luftflusses 4 l Luft durch den Inhalator geleitet, wobei die Zeitsteuerung über die TPK-Box erfolgte. Die entleerte Kapsel wurde nachfolgend ausgewogen und aus der Differenz zur Tara der Rückstand sowie aus dem Verhältnis von Rückstand zu Einwaage die prozentuale, abgegebene Pulvermenge berechnet.

3.5.3 Pulverentleerung - Arzneistoffspezifische Methode

Das Vorgehen zur arzneistoffspezifischen Bestimmung der Kapselentleerung entspricht dem der gravimetrischen Methode (Kapitel 3.5.2). Im Unterschied zu dieser wurden jedoch die Arzneistoffmengen in Kapsel, Inhalator und Sammelrohr quantifiziert. Dazu wurden die zu untersuchenden Objekte zum Lösen des Wirkstoffs mit definierten Lösemittelvolumina gespült, die Proben nötigenfalls dekantiert und anschließend die Arzneistoffmasse per HPLC quantifiziert.

3.5.4 Desagglomerations- und Depositionsverhalten

Zur Charakterisierung des aerodynamischen Verhaltens eines Aerosols auf Basis einer interaktiven Pulvermischung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Zeitsparende und kostengünstige Verfahren zur Partikelgrößen- und teilweise auch Partikelmengenanalytik sind die Weißlichtaerosolspektrometrie (z.B. Inas[®], Palas[®] GmbH, Karlsruhe) und die Laserdiffraktometrie (z.B. HELOS INHALER, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld). Mit diesen Systemen werden geometrische Partikelgrößen gemessen, deren Umrechnung in aerodynamische Partikelgrößen für nicht kugelförmige Partikel schwierig, wenn nicht sogar unmöglich ist. Weiterhin können beide Methoden aufgrund der zugrunde liegenden Messprinzipien nicht zwischen Arzneistoff-, Hilfsstoff- und Trägerstoffpartikeln unterscheiden. Daraus folgt, dass eine Quantifizierung der zu analysierenden Aerosole - vor allem bei sich ändernder

Pulverformulierung – nicht oder nur mit sehr hohem Kalibrieraufwand möglich ist (Kuhli, 2009). Bei konstanter Pulverzusammensetzung können beide Methoden zur Bestimmung der geometrischen Partikelgrößenverteilung des Aerosols und somit zum Vergleich unterschiedlicher Inhalatoren angewendet werden. Nachteilig wirkt sich hingegen aus, dass derartige Systeme bei Anwendung der Standardmethodik keine Aussage über eine mögliche Wirkstoffdeposition im Mund-Rachen-Raum sowie über Wirkstoffrückstände im Inhalator oder in der Kapsel erlauben. Da zusätzlich zur aerodynamischen Partikelgrößenverteilung des Aerosols die letztgenannten Kriterien als besonders wichtig für die Entwicklung des Inhalationssystems erachtet werden, wurde im Rahmen dieser Arbeit auf den Einsatz dieser Systeme zur Aerosolcharakterisierung verzichtet.

Zur direkten Erfassung aerodynamischer Partikelgrößenverteilungen eignet sich die Kaskadenimpaktion, welche die Trägheitsabscheidung von Partikeln beim Strömen entlang gekrümmter Bahnen ausnutzt. Auf einer Abscheidefläche werden alle Partikel, welche den Stromlinien des Gases aufgrund ihrer Massenträgheit nicht folgen können, durch Impaktion abgeschieden (Abbildung 3.7). Auf diese Weise ist eine Klassierung der Partikel in mehrere (aerodynamische) Größenklassen möglich. Bei ausreichender Anzahl der Größenklassen kann eine kumulative Größenverteilung bestimmt werden, aus welcher der Feinpartikelanteil und der mittlere aerodynamische Partikeldurchmesser (Kapitel 3.5.4.3) abgeleitet werden können (Wachtel, 2009).

Ein genereller Nachteil der Kaskadenimpaktion im Vergleich mit oben genannten Methoden ist, dass der Wirkstoff chemisch quantifiziert werden muss. Daraus resultiert ein vergleichsweise hoher Material- und Zeitaufwand. Zusätzlich muss, bedingt durch die Komplexität dieser Analyseverfahren, mit einem größeren experimentellen Fehler gerechnet werden (Bonam *et al.*, 2008). Dem gegenüber steht jedoch ein enormer Informationsgewinn hinsichtlich des Verhaltens des Inhalationssystems, da auch Wirkstoffrückstände einfach quantifiziert und somit umfassende *in vitro*-Depositionsmuster erfasst werden können.

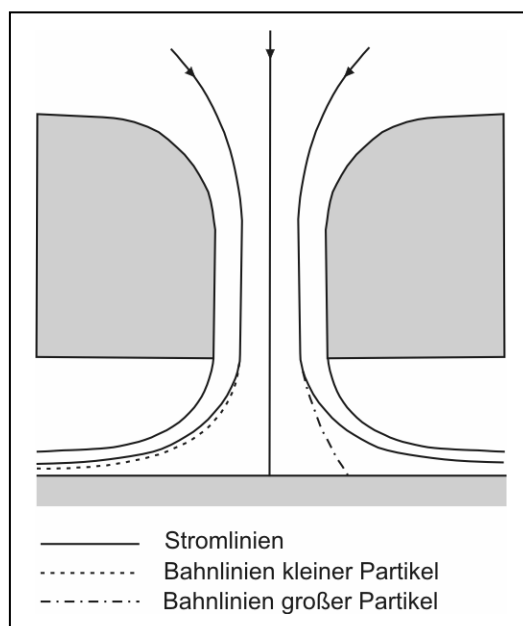


Abbildung 3.7: Stromlinien und Partikelbahnlinien in einer Düse mit Abscheidefläche, nach Wachtel (2009)

Das Arzneibuch beschreibt verschiedene Impaktoren in der Monographie 2.9.18 – „Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen“, von denen nur die Geräte C, D und E die Bestimmung von Größenverteilungen erlauben (Ph.Eur., 2008a). Gegenüber den Geräten C (Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor, MSLI) und D (Andersen-Kaskadenimpaktor, ACI) weist das Gerät E (Next Generation Pharmaceutical Impactor, NGI; Abbildung 3.8 und Abbildung 3.9) einige wesentliche Vorteile auf. Zwar kann Gerät C wie auch der NGI bei frei wählbaren Flussraten zwischen 30 und 100 l/min betrieben werden, jedoch verfügt es flussratenabhängig über nur 2 bis 3 Abscheidestufen (NGI: 4 bis 5) für Partikel mit aerodynamischen Durchmessern kleiner als 5 μm (Marple *et al.*, 2003b; Ph.Eur., 2008a). Dies ist gleichbedeutend mit einer geringen Auflösung vor allem im Bereich der feinen Partikel.

Des Weiteren werden bis heute keine Automatisierungsmöglichkeiten zum Betrieb dieses Gerätes angeboten. Für NGI und ACI sind sowohl halb- als auch vollautomatische Systeme zur Probenaufbereitung und Reinigung verfügbar, was eine verbesserte Reproduzierbarkeit der Analyse und eine effiziente Produktentwicklung ermöglicht (Produktkatalog „2010 Edition“, Copley Scientific Ltd., Nottingham, Großbritannien). Ein

Nachteil des Gerätes D ist, dass bedingt durch die Bauweise die Flussrate nicht ohne weiteres frei gewählt werden kann. Für die Prüfung von Pulverinhalatoren ist dies jedoch erforderlich, da gemäß Arzneibuch (Ph.Eur., 2008a) bei einem Druckabfall von 4 kPa geprüft wird (vgl. auch Kapitel 3.5.1). Durch seine benutzerfreundliche Auslegung ist der NGI auch im herkömmlichen, manuellen Laborbetrieb den anderen Impaktoren überlegen (Marple *et al.*, 2003b). Daher wurde dieses Gerät für die Charakterisierung des Inhalationssystems verwendet. Entwicklung, Funktionalität, Leistungscharakteristika und Kalibrierung des NGI sind ausführlich in der Literatur beschrieben (Marple *et al.*, 2003a; Marple *et al.*, 2003b; Marple *et al.*, 2004). Das Gerät besteht aus dem Probeneinlass (im Folgenden als Rachen bezeichnet), dem optionalen Vorabscheider, den Abscheidestufen 1 bis 7 (auch Stages genannt) und einem Mikroöffnungskollektor (im Folgenden als MOC bezeichnet).

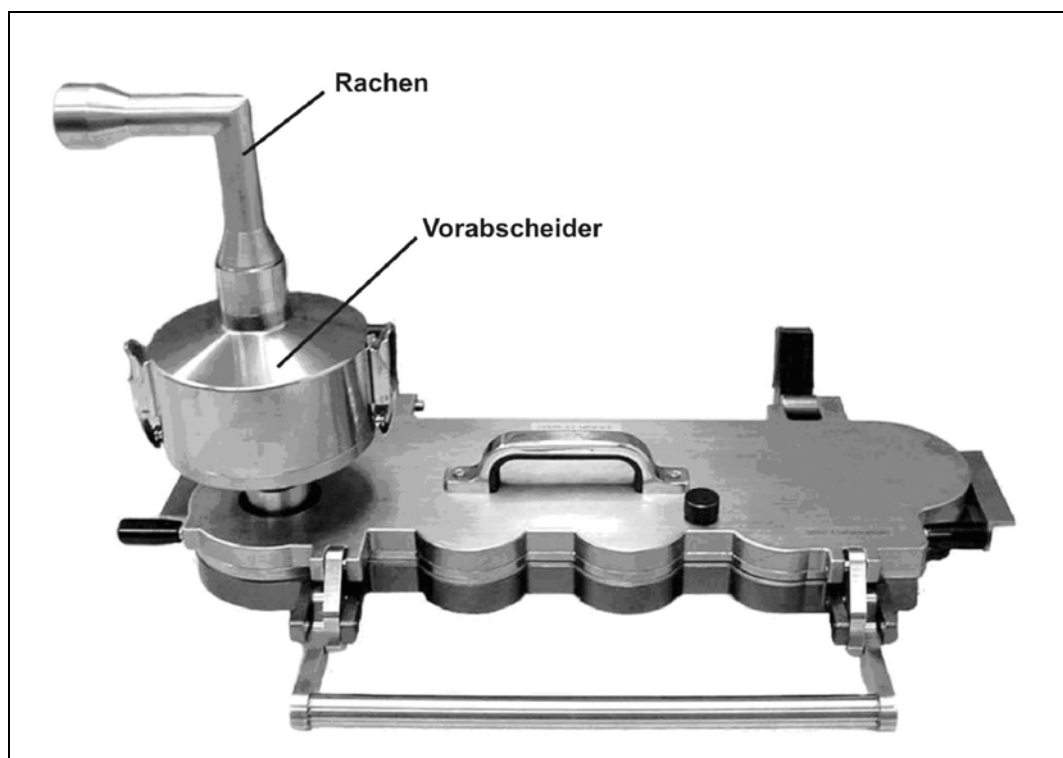


Abbildung 3.8: Gerät E – Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI), geschlossen

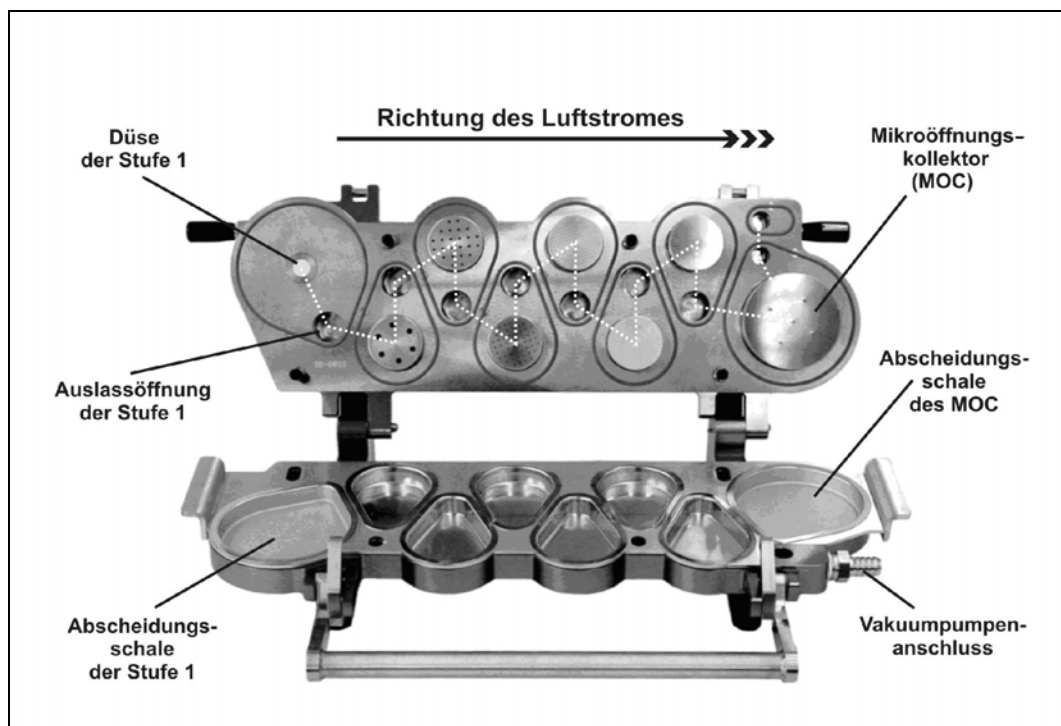


Abbildung 3.9: Gerät E – Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI), geoffnet

Die Durchführung erfolgte, von einigen Modifikationen abgesehen, nach der Arzneibuchvorschrift (Ph.Eur., 2008a) mit einem NGI (MSP Corporation, Minneapolis, MN, USA). Alle Abscheidestufen (inklusive MOC) und der Vorabscheider wurden vor der Analyse mit einem so genannten Stage Coating beschichtet, um ein Abprallen der Partikel von der jeweiligen Abscheidefläche zu verhindern. Würde dieses Abprallen nicht vermieden, verschoben sich die gemessenen Partikelgrößenverteilungen zu kleineren aerodynamischen Durchmessern. Zusammengesetzt ist das Stage Coating aus 15 Massenteilen Brij 35 und 85 Massenteilen einer Mischung aus Ethanol und Glycerol (6 + 4, m/m). Vor der Messung wird es gleichmäßig und dünn auf die Abscheidestufen aufgetragen und luftgetrocknet. Anders als im Arzneibuch gefordert wurde nicht immer bei 4 kPa Druckabfall gearbeitet, sondern die Flussrate gemäß dem im Versuchsplan definierten Druckabfall eingestellt. Ein kritischer Durchfluss $\leq 0,5$ wurde durch die Vakuumpumpe sichergestellt und vor jeder Messung kontrolliert. Definiert ist der kritische Durchfluss als Quotient der absoluten Drücke P_3 und P_2 (Abbildung 3.10). Nach der Pulverdispergierung wurden die Wirkstoffmengen in folgenden Komponenten separat per HPLC quantifiziert: Kapsel, Inhalator, Rachen, Vorabschei-

der, Abscheidestufen 1 bis 7 und MOC. Dazu wurde der Wirkstoff in definierten Lösemittelvolmina gelöst, die Proben nötigenfalls dekantiert und anschließend per HPLC quantifiziert. Aus den erhaltenen Wirkstoffmassen (m in μg) konnten nun verschiedene Parameter abgeleitet werden, deren Berechnung nachfolgend erläutert wird. Dabei stellt m_{WGF} die Summe des insgesamt wiedergefundenen Arzneistoffs dar. Alle Prozentangaben sind Masseprozent.

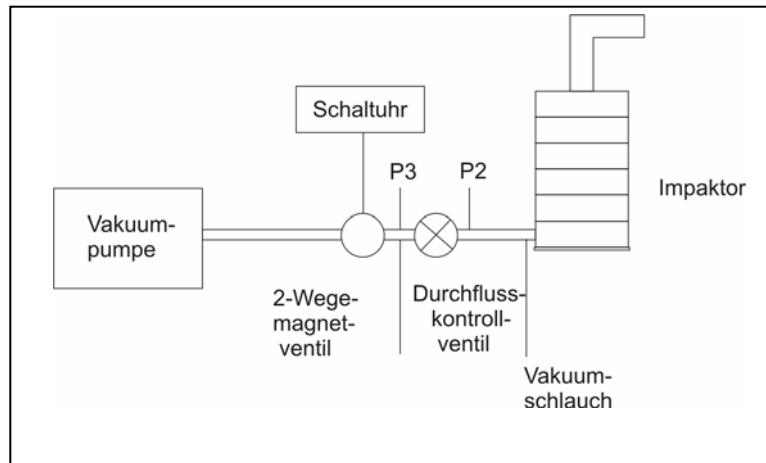


Abbildung 3.10: Versuchsanordnung zur Prüfung von Pulverinhalatoren, nach Ph. Eur. (2008a)

3.5.4.1 Wirkstoffrückstände

$$\text{Kapselrückstand in \%} = \frac{m_{\text{Kapsel}}}{m_{\text{WGF}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.1}$$

$$\text{Inhalatorrückstand in \%} = \frac{m_{\text{Inhalator}}}{m_{\text{WGF}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.2}$$

$$\text{Relativer Inhalatorrückstand in \%} = \frac{m_{\text{Inhalator}}}{m_{\text{WGF}} - m_{\text{Kapsel}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.3}$$

Die Berechnung des relativen Inhalatorrückstands (Gleichung 3.3) erweist sich als nützlich, wenn – bedingt durch die Versuchsbedingungen – stark schwankende Kapselrückstände erhalten werden. Diese gehen über m_{WGF} indirekt in die Berechnung des Inhalatorrückstands ein und führen somit potentiell zu einer Verfälschung der Werte für den Inhalatorrückstand.

3.5.4.2 Abgebener Anteil, Rachendeposition und Vorabscheiderdeposition

$$\text{Rachendeposition in \%} = \frac{m_{\text{Rachen}}}{m_{\text{WGF}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.4}$$

$$\text{Relative Rachendeposition in \%} = \frac{m_{\text{Rachen}}}{m_{\text{ABG}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.5}$$

Analog zum Inhalatorrückstand wurde auch für die Rachendeposition ein korrigierter Wert basierend auf der für eine Rachendeposition zur Verfügung stehenden Arzneistoffmenge berechnet (Gleichung 3.5). m_{ABG} stellt dabei die Summe der im NGI (inklusive Rachen und Vorabscheider) wiedergefundenen Arzneistoffmassen dar und entspricht somit der abgegebenen Dosis. Aus dieser berechnet sich auch der abgegebene Anteil (Gleichung 3.6).

$$\text{Abgebener Anteil in \%} = \frac{m_{\text{ABG}}}{m_{\text{WGF}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.6}$$

In einigen Fällen wurde auch die Vorabscheiderdeposition zur Auswertung herangezogen. Ihre Berechnung erfolgt in Analogie zur Rachendeposition wie in Gleichung 3.7 dargestellt. Auch hier ist die Berechnung eines korrigierten Wertes möglich (Gleichung 3.8).

$$\text{Vorabscheiderdeposition in \%} = \frac{m_{\text{Vorabscheider}}}{m_{\text{WGF}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.7}$$

$$\text{Relative Vorabscheiderdeposition in \%} = \frac{m_{\text{Vorabscheider}}}{m_{\text{ABG}} - m_{\text{Rachen}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.8}$$

3.5.4.3 Partikelgrößenverteilung

Mit Hilfe der Software CITDAS (Version 3.00, Copley Scientific, Nottingham, Großbritannien) wurde die Partikelgrößenverteilung des Aerosols unter Berücksichtigung der jeweiligen Flussrate bestimmt. Die Berechnung erfolgt dabei unter der Annahme, dass die Verteilung der Partikel durch eine logarithmische Normalverteilung beschrieben werden kann. Dies wird während der Berechnung geprüft. Direkt berechnete und von der Software ausgegebene Werte sind hierbei die so genannte Feinpartikeldosis (FPD in μg , Grenzdurchmesser für alle Versuche auf $5 \mu\text{m}$ festgelegt), der massebezogene mittlere aerodynamische Partikeldurchmesser (MMAD in μm) sowie die geometrische Standardabweichung (GSD). Letztere ist ein Maß für die Breite der Verteilung, welche gemäß Gleichung 3.9 aus den bei 84,13% und 15,87% der logarithmisch aufgetragenen kumulativen Arzneistoffmasse abgelesenen Partikelgrößen berechnet wird (USP, 2009).

$$\text{GSD} = \sqrt{\frac{\text{Partikelgröße}_{84,13\%}}{\text{Partikelgröße}_{15,87\%}}} \quad \text{Gleichung 3.9}$$

Aus der FPD lässt sich der Feinpartikelanteil bzw. die Feinpartikelfraktion (FPF) ableiten, indem der Anteil der FPD an einer Bezugsarzneistoffmenge errechnet wird. Von besonderer Wichtigkeit sind dabei die FPF_{ABG} (Gleichung 3.10) und die FPF_{WGF} (Gleichung 3.11). Erstere lässt eine Abschätzung zu, in welchem Ausmaß das den Impaktor erreichende Aerosol desagglomeriert ist. Würde kein Wirkstoff in Kapsel und In-

halator verloren gehen, wäre die FPF_{ABG} die mit dem verwendeten Inhalator und der zugehörigen Pulvermischung maximal erreichbare Feinpartikelfraktion. Sie ermöglicht somit einen Vergleich verschiedener Inhalatoren und Formulierungen hinsichtlich des jeweiligen Desagglomerationsverhaltens.

$$FPF_{ABG} \text{ in } \% = \frac{FPD}{m_{ABG}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.10}$$

$$FPF_{WGF} \text{ in } \% = \frac{FPD}{m_{WGF}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 3.11}$$

Häufig verbleiben nicht unerhebliche Mengen Arzneistoff in der Kapsel und im Inhalator. In der FPF_{ABG} sind diese nicht einbezogen, was zu falsch positiven Einschätzungen des Verhaltens des Inhalationssystems führen kann. Um den Effekt der Wirkstoffrückstände in Inhalator und Kapsel berücksichtigen zu können, bietet sich daher die FPF_{WGF} an. Sie erlaubt Aussagen zum Einfluss des gesamten Inhalationssystems – Kapsel, Inhalator, Formulierungsparameter – auf die Feinpartikelfraktion.

3.6 Multivariate Methoden

3.6.1 Statistische Versuchsplanung

In der heutigen Produktentwicklung und Fertigung steht zunehmend die Effizienzsteigerung zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit im Vordergrund. Ziel der statistischen Versuchsplanung ist es, mit möglichst geringen Kosten und niedrigem Zeitaufwand die gewünschte Information zu erhalten (Kleppmann, 2009, Kap. 1). Was die gewünschte Information ist, hängt dabei von der Problemstellung ab. Im Rahmen dieser Arbeit von besonderem Interesse ist zum Beispiel die Frage, welche Parameter die Leistungscharakteristika des zu entwickelnden Inhalationssystems in welchem Ausmaß beeinflussen.

Am Anfang einer jeden – nicht nur statistischen – Versuchsplanung steht daher zunächst die Definition des Versuchsziels, welches normalerweise nur einen Teilaspekt der langfristigen Zielsetzung abdeckt. Mit dem Versuchsziel als Basis können geeignete Zielgrößen und Faktoren festgelegt werden (Tabelle 3.1). Weiterhin sind möglichst viele weitere Einflussgrößen zu identifizieren, um deren potentiellen Einfluss auf die Zielgrößen abschätzen und sie gegebenenfalls konstant halten zu können (Kleppmann, 2009, Kap. 3). Bis an diese Stelle unterscheiden sich statistische und herkömmliche Versuchsplanung kaum.

Tabelle 3.1: *Begriffe in der statistischen Versuchsplanung, nach Kleppmann (2009, Kap. 2, 7 und 11)*

| Begriff | Bedeutung |
|---------------------------------|---|
| Zielgrößen | Beschreiben das Versuchsergebnis |
| Einflussgrößen | Beeinflussen (potentiell) das Versuchsergebnis |
| Störgrößen | Einflussgrößen, welche nicht eingestellt werden können oder unbekannt sind |
| Steuergrößen | Einflussgrößen, welche auf einen bestimmten Wert eingestellt und (weitgehend) konstant gehalten werden können |
| Faktoren | Einflussgrößen, welche für den jeweiligen Versuch ausgewählt wurden |
| Qualitativ (Kategorial) | Können nur bestimmte Werte annehmen, zum Beispiel „An“ und „Aus“ oder „Wirkstoff 1“ und „Wirkstoff 2“ |
| Quantitativ (Kontinuierlich) | Können beliebige Werte innerhalb eines Wertebereichs annehmen, z.B. Temperatur, Druck oder Anteil |
| Faktorstufen | Werte, welche die Faktoren im Versuch annehmen sollen |
| Effekte | Einfluss (Wirkung) der Faktoren auf die Werte der Zielgrößen |

Ein wichtiger Vorteil der statistischen Versuchsplanung gegenüber herkömmlichen Methoden ist, dass durch die gezielte Kombination mehrerer Faktoren und deren Stufen Versuche eingespart werden können und zur gleichen Zeit der Informationsgewinn – zum Beispiel

durch die Abschätzung von Wechselwirkungen zwischen den Faktoren – maximiert wird. Da vor Beginn der Versuche sowohl die Faktoren als auch deren Stufen definiert sein müssen, wird ein Vorgehen nach dem Prinzip „einfach mal ausprobieren“ vermieden. Weiterhin ist bereits vor Beginn der Versuche eine Analyse der Kosten und des Nutzens möglich. Bedingt durch die systematische Darstellung der Ergebnisse lassen sich Schlussfolgerungen leichter ableiten und das Wissen einfacher transferieren. Weitere Vorteile können Kleppmann (2009, Kap. 1) entnommen werden. Somit stellt die statistische Versuchsplanung ein unverzichtbares Mittel zur effizienten Produktentwicklung dar und wird im Rahmen dieser Arbeit bevorzugt eingesetzt. Im Folgenden werden einige wichtige zu beachtende Grundprinzipien dieser Methode erläutert.

Die wichtigsten und häufig auch die am schwierigsten zu erreichenden Voraussetzungen für den Einsatz der statistischen Versuchsplanung sind die Definition des Versuchsziels, der Zielgrößen, der Faktoren und deren Stufen sowie konstant zu haltender Steuergrößen. Bei der Auswahl der Faktoren ist besonders darauf zu achten, dass diese unabhängig voneinander variiert werden können. Verursacht zum Beispiel eine Temperaturänderung als Faktor im Versuchsplan gleichzeitig eine Änderung des Druckes, kann der Druck nicht als Faktor im Versuchsplan verwendet werden. Durch die gezielte Planung von Versuchswiederholungen (nicht Wiederholungsmessungen) kann der interexperimentelle Fehler abgeschätzt und in die Auswertung einbezogen werden. Ebenso wichtig ist die Randomisierung der Versuchsreihenfolge, welche eine gleichmäßige Streuung systematischer Fehler über alle Versuche ermöglicht. Würde dies nicht berücksichtigt, könnte der Einfluss systematischer Fehler fälschlicherweise als Effekt eines Faktors interpretiert werden. Des Weiteren wird eine möglichst symmetrische Anordnung der Versuchspunkte (Orthogonalität) im Versuchsraum angestrebt, wodurch die mathematische Auswertung erleichtert und Über- bzw. Unterbewertungen bestimmter Versuche vermieden werden. Eine detaillierte Übersicht liefern Kessler (2007) und Kleppmann (2009, Kap. 3). Nachfolgend werden die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Versuchsplantypen vorgestellt.

3.6.1.1 Faktorielle Versuchspläne

Diese Art des Versuchsplans bildet die Grundlage der statistischen Versuchsplanung. Verwendung finden faktorielle Versuchspläne vor allem zur Identifizierung wichtiger Faktoren und deren Wechselwirkungen untereinander. Dazu werden die Faktoren in der Regel auf nur zwei Stufen - „niedrig“ und „hoch“ - variiert (Kleppmann, 2009, Kap. 7). Die Anzahl der Versuche berechnet sich demnach als 2^k , wobei k die Anzahl der Faktoren im Versuchsplan angibt (Abbildung 3.11).

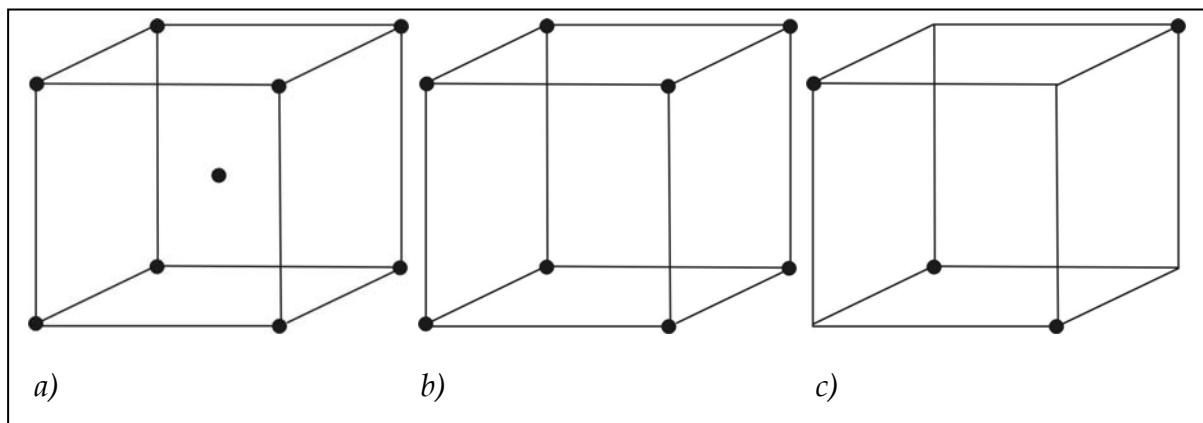


Abbildung 3.11: Schematische Darstellung des Versuchsraumes für verschiedene faktorielle Versuchspläne mit drei Faktoren:

- | | |
|---|-------------|
| a) vollständig faktoriell mit Zentralpunkt | (2^3+1) |
| b) vollständig faktoriell ohne Zentralpunkt | (2^3) |
| c) teilfaktoriell ohne Zentralpunkt | (2^{3-1}) |

Aus der Zweistufigkeit folgt, dass nur lineare Effekte der Faktoren auf die Zielgrößen berechnet werden können. Durch die Einbindung eines so genannten Zentralpunkts (Abbildung 3.11 a) ist jedoch eine Abschätzung dahingehend möglich, ob eine Nichtlinearität der Effekte vorliegt. Am Zentralpunkt werden alle im Versuchsplan enthaltenen Faktoren auf ihren mittleren Wert eingestellt. Weicht das Ergebnis dieses Zentralpunkts signifikant von den linearen Effekten ab, kann von einer Nichtlinearität ausgegangen werden. In DesignExpert® entspricht dies einem signifikanten „Curvature“-Wert. Nicht möglich ist hingegen eine Aussage dazu, welche Faktoren die Nichtlinearität verursachen. Soll die Nichtlinearität quantifiziert werden, muss auf Versuchspläne mit mehr als zwei Faktorstufen zurückgegriffen werden (siehe Kapitel 3.6.1.3). Weiterhin verwendet man den Zentralpunkt häufig zur Schätzung des interexperimentellen Fehlers, indem dieser Versuch mehrfach ausgeführt

wird (Kessler, 2007). Von besonderer Wichtigkeit ist ferner, dass durch gezielte Reduzierung des Versuchsplans (und gezielten Verzicht auf bestimmte Informationen) die Versuchsanzahl vermindert werden kann (Abbildung 3.11 c). Allerdings ist bei diesem Vorgehen Vorsicht geboten, da durch so genannte Vermengung einige der möglichen Effekte nicht mehr zweifelsfrei identifiziert werden können (Kleppmann, 2009, Kap. 8).

3.6.1.2 *Optimale Versuchspläne*

Ausgehend von einem vollständigen faktoriellen Versuchsplan kann durch die Definition von Nebenbedingungen eine Einschränkung des Versuchsraumes erreicht werden, zum Beispiel wenn klar ist, dass bestimmte Faktorkombinationen nicht funktionieren oder keine sinnvollen Ergebnisse liefern werden. Steht bereits fest, dass bestimmte Wechselwirkungen zwischen den Faktoren nicht auftreten, kann durch Reduzierung des Versuchsplans ein hinsichtlich des gewünschten Regressionsmodells optimierter Versuchsplan erstellt werden. Dies erfolgt durch iterative Auswahl von Einzelversuchen derart, dass im Falle eines D-optimalen Versuchsplans das Volumen des gemeinsamen Vertrauensbereichs für die Regressionskoeffizienten so klein wie möglich ist (Kleppmann, 2009, Kap. 11). Neben der Reduzierung der Versuchsanzahl ist die Einbindung von mehr als zweistufigen kontinuierlichen und kategorialen Faktoren möglich. Dies ist besonders dann vorteilhaft, wenn beispielsweise mehr als zwei verschiedene Qualitäten eines Hilfs- oder Arzneistoffs geprüft werden sollen.

3.6.1.3 *Optimierungsversuchspläne*

Häufig verursachen Faktoren nichtlineare Änderungen der Zielgröße, welche durch lineare Modelle nicht ausreichend genau beschrieben werden können. Aus diesem Grund wurden Versuchspläne mit mehr als zwei Faktorstufen entwickelt – so genannte Optimierungs- oder auch Response-Surface-Versuchspläne. Basierend auf mindestens drei Faktorstufen können so auch nichtlineare mathematische Modelle zur Beschreibung der experimentellen Daten gebildet werden. Das Ergebnis können dementsprechend auch gekrümmte Responseflächen sein. Am häufig-

sten eingesetzt werden solche Versuchspläne wenn bekannt ist, dass bestimmte Faktoren nichtlineare Änderungen der Zielgröße hervorrufen oder auch wenn die quantitative Abhängigkeit der Zielgrößen von wenigen Faktoren im Detail untersucht werden soll. Somit eignen sie sich besonders zur Optimierung, wenn zum Beispiel Maxima oder Minima der Zielgrößen gesucht werden.

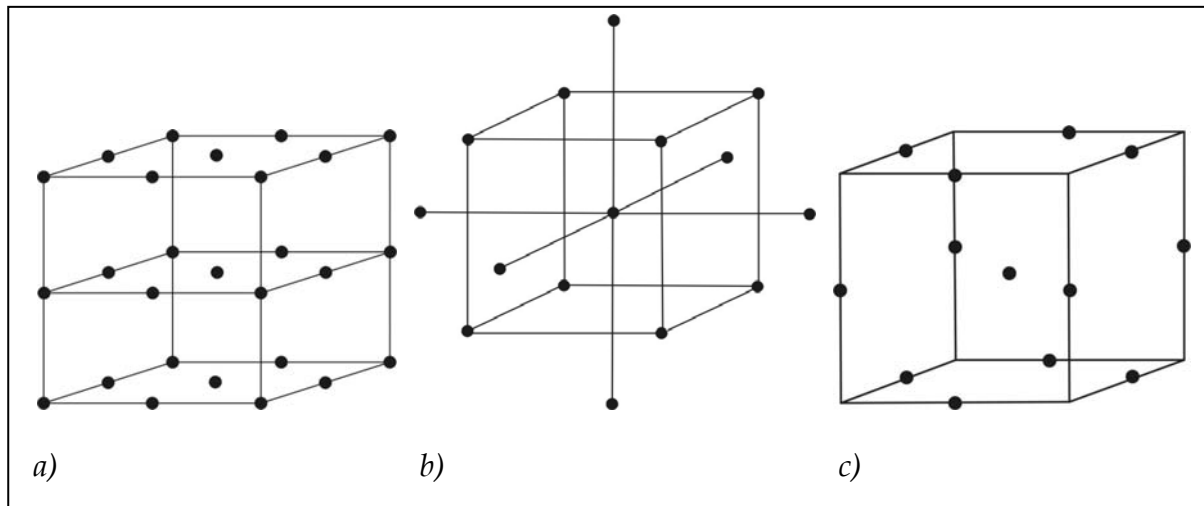


Abbildung 3.12: Schematische Darstellung des Versuchsraumes für verschiedene Optimierungsversuchspläne mit drei Faktoren:
a) dreistufig vollständig faktoriell (3^3)
b) Central Composite Design
c) Box-Behnken-Versuchsplan

Anwendung finden dabei drei- oder mehrstufige faktorielle, optimale, zentral zusammengesetzte und Box-Behnken-Versuchspläne (Abbildung 3.12) – jeder Typ mit seinen spezifischen Vor- und Nachteilen. Innerhalb dieser Untertypen können weitere Subtypen unterschieden werden und auch Reduzierungen ähnlich den faktoriellen Plänen sind möglich. Im Rahmen dieser Arbeit wurden in nur geringem Umfang hauptsächlich modifizierte Varianten dieser Pläne eingesetzt, welche in den entsprechenden Kapiteln erläutert werden. Details zu dieser Art von Versuchsplänen sind Kessler (2007) und Kleppmann (2009, Kap. 11) zu entnehmen.

3.6.2 Statistische Versuchsauswertung

Zu Beginn der Auswertung eines statistischen Versuchsplans muss eine Plausibilitätsprüfung der erzeugten Daten stehen. Ausreißer, welche auf Fehler zum Beispiel bei der Versuchsdurchführung zurückzuführen sind, stellen die gesamte Auswertung in Frage. In derartigen Fällen sollte wenn möglich a) der Versuch wiederholt oder b) das Ergebnis neu berechnet und korrigiert oder c) das Ergebnis in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt werden. Große Vorsicht ist bei der letztgenannten Option geboten, denn ein scheinbarer Ausreißer kann auch auf wichtige bisher unbekannte Effekte hinweisen.

Nach der Plausibilitätsprüfung kann mit der eigentlichen Auswertung begonnen werden. Alle Versuchspläne und -auswertungen wurden im Rahmen dieser Arbeit mit der Software DesignExpert® (englische Version 7.1.6, Stat-Ease Inc., Minneapolis, MN, USA) erstellt. Auf Basis des zugrunde liegenden Versuchsplans und der eingegebenen Versuchsergebnisse wird mit Hilfe der multiplen linearen bzw. nicht-linearen Regression ein empirisches mathematisches Modell gebildet, welches die vorliegenden Daten möglichst gut beschreibt. Im Regelfall erfolgte die Auswahl der Effekte für das Modell über die so genannte Rückwärtsregression, wobei zunächst alle möglichen Effekte im Modell enthalten sind und dann schrittweise die nicht signifikanten Effekte entfernt werden. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha < 0,05$ bzw. $p < 0,05$ definiert. Es resultiert eine Regressionsgleichung (= Modellgleichung), mit deren Hilfe jeder Punkt im untersuchten Versuchsraum berechnet werden kann. Wie gut das Modell die Daten beschreibt oder wie präzise Werte vorhergesagt werden können, wird über eine Vielzahl statistischer Parameter und deren grafische Darstellung beurteilt. Jedes in den nachfolgenden Kapiteln diskutierte Modell wurde hinsichtlich dieser Parameter überprüft, weshalb eine kurze Erläuterung folgt.

Tabelle 3.2: *Parameter zur Prüfung der Güte des Modells mit DesignExpert®*

| Parameter | Bedeutung |
|---------------------------------------|--|
| ANOVA | |
| Model p-value | Kleine Werte zeigen, dass die Effekte im Modell einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße haben |
| Lack of Fit p-value | Kleine Werte zeigen, dass das gebildete Modell die Daten nicht ausreichend gut beschreibt |
| Adequate Precision | Große Werte zeigen, dass der Bereich der vorhergesagten Werte im Vergleich zum Vorhersagefehler groß ist (= gutes Signal-Rausch-Verhältnis) |
| Adjusted R-squared | Große Werte zeigen, dass das Ausmaß der Streuung der tatsächlichen Messwerte um die vorhergesagten Werte gering ist |
| Predicted R-squared | Große Werte zeigen, dass das Modell Werte möglicher zukünftiger Versuche gut vorhersagt; Große Differenz zu Adjusted R-squared zeigt, dass entweder das Modell oder die Daten fragwürdig sind |
| DIAGNOSTICS | |
| Normal plot of residuals | Lässt eine Prüfung hinsichtlich der geforderten Normalverteilung der Residuen zu |
| Residuals vs. predicted plot | Lässt eine Prüfung hinsichtlich der geforderten konstant verteilten Varianz der Residuen zu |
| Residuals vs. run plot | Lässt eine Prüfung hinsichtlich des Einflusses unbekannter Größen über den Zeitraum der Experimente zu |
| Predicted vs. actual plot | Ermöglicht die Identifizierung einzelner oder mehrerer Datenpunkte, welche nicht ausreichend genau vom Modell vorhergesagt werden |
| Box-Cox plot | Ermöglicht die Auswahl einer geeigneten Datentransformation |
| Residuals vs. factor plot | Ermöglicht die Identifizierung potentieller Effekte, welche noch nicht im Modell enthalten sind |
| Externally studentized residuals plot | Lässt eine Prüfung auf mögliche Ausreißer zu |
| Leverage vs. run plot | Ermöglicht die Identifizierung von Datenpunkten, welche einen großen Einfluss auf das gebildete Modell haben |
| DFFITs vs. run plot | Lässt eine Prüfung auf mögliche Ausreißer zu |
| DFBETAs vs. run plot | Lässt eine Prüfung auf mögliche Ausreißer zu |
| Cook's distance plot | Lässt eine Prüfung auf mögliche Ausreißer zu |

Tabelle 3.2 zeigt eine Übersicht der zur Güteprüfung des Modells herangezogenen Parameter und deren Bedeutung. Unterschieden werden dabei aus den ANOVA- und DIAGNOSTICS-Funktionen der Software abgeleitete Parameter. Zur Beurteilung dieser Parameter sind geeignete Akzeptanzkriterien erforderlich, welche in Tabelle 3.3 zusammengefasst sind.

Werden einzelne oder mehrere Kriterien nicht erfüllt, ist eine Untersuchung der Daten auf mögliche Ausreißer – zum Beispiel durch Tippfehler – durchzuführen. Auch eine mathematische Transformation der Daten kann sinnvoll sein und wird gegebenenfalls von der Software vorgeschlagen. Eine Darstellung weiterer Details und der Berechnung der einzelnen Parameter würde an dieser Stelle zu weit führen. Für eine fehlerfreie und wissenschaftlich fundierte Interpretation der statistischen Modelle sind die genannten Parameter und deren Akzeptanzkriterien hervorragend geeignet. Für Details sei auf Stat-Ease (2006) und die DesignExpert®-Hilfedatei verwiesen.

Bei der Interpretation der Grafiken muss zwischen tatsächlich gemessenen Punkten und auf Basis des empirischen mathematischen Modells berechneten Punkten unterschieden werden. Die Abbildung 3.13 liefert dazu eine Hilfestellung. Fehlerbalken repräsentieren in diesen Grafiken immer das 95%-Konfidenzintervall. In den häufig verwendeten dreidimensionalen Grafiken ist eine Responsefläche dargestellt, welche auf Basis des empirischen mathematischen Modells berechnet wird. Messpunkte können entweder oberhalb (grau) oder unterhalb (schwarz) dieser Fläche liegen.

Tabelle 3.3: Akzeptanzkriterien zur Prüfung der Güte des Modells mit DesignExpert®

| Parameter | Kriterium |
|---------------------------------------|---|
| ANOVA | |
| Model p-value | Signifikant |
| Lack of Fit p-value | Nicht signifikant |
| Adequate Precision | > 4 |
| Adjusted R-squared | So groß wie möglich |
| Predicted R-squared | So groß wie möglich; Differenz zu Adjusted R-squared < 0.2 |
| DIAGNOSTICS | |
| Normal plot of residuals | Moderate Streuung der Punkte um die Linie, keine Muster |
| Residuals vs. predicted plot | Zufällige Streuung der Punkte |
| Residuals vs. run plot | Zufällige Streuung der Punkte |
| Predicted vs. actual plot | Punkte gleichmäßig um die Linie verteilt |
| Box-Cox plot | Datentransformation empfohlen oder nicht |
| Residuals vs. factor plot | Zufällige Streuung der Punkte für jeden Faktor |
| Externally studentized residuals plot | Alle Punkte innerhalb der markierten Grenzen, keine einzelnen abweichenden Punkte |
| Leverage vs. run plot | Alle Punkte unterhalb der markierten Grenze |
| DFFITS vs. run plot | Alle Punkte innerhalb der markierten Grenzen, keine einzelnen abweichenden Punkte |
| DFBETAS vs. run plot | Alle Punkte innerhalb der markierten Grenzen, keine einzelnen abweichenden Punkte |
| Cook's distance plot | Alle Punkte unterhalb der markierten Grenze, keine einzelnen abweichenden Punkte |

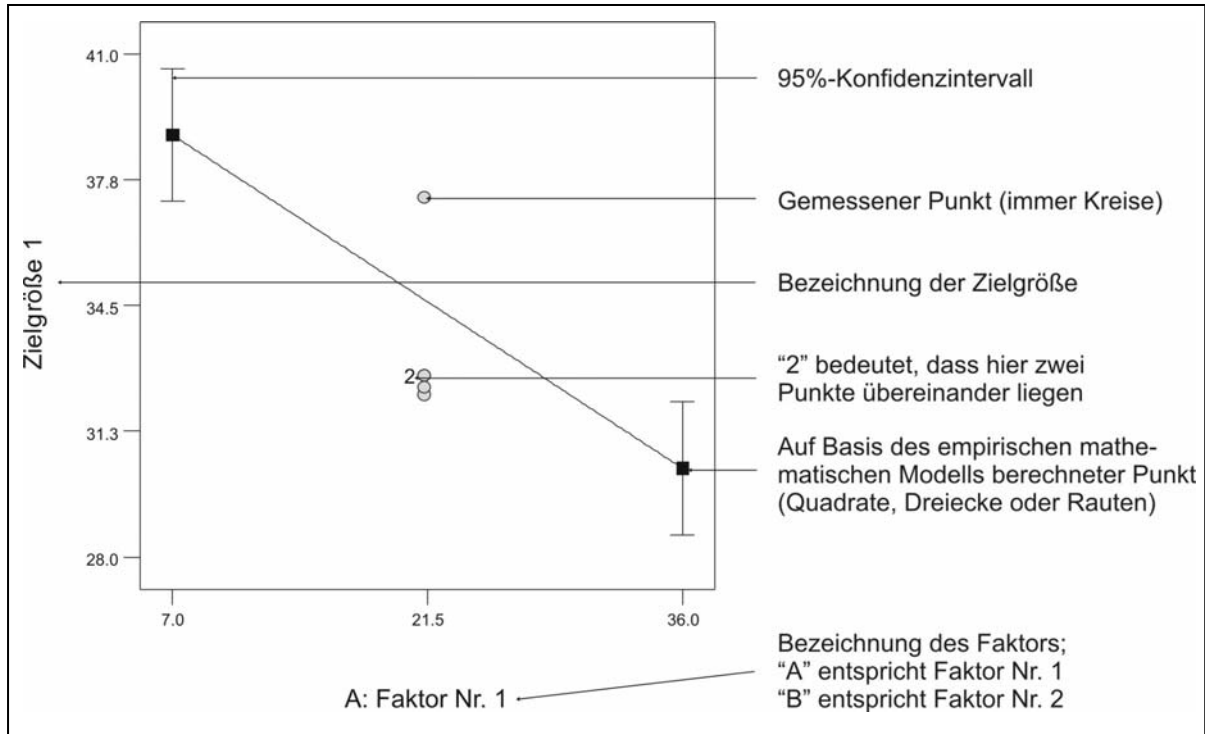


Abbildung 3.13: Beispielhafte Darstellung einer zweidimensionalen Grafik aus DesignExpert® mit Erläuterungen

4 ÜBERPRÜFUNG DES KONZEPTS

4.1 Einleitung

Nachdem der in Kapitel 2.3.3.3 entworfene erste Prototyp zur Verfügung stand, musste zunächst eine eingehende Untersuchung der grundlegenden Funktionen und Eigenschaften dieses Inhalators vorgenommen werden. Zu diesen gehören eine akzeptable Pulverentleerung und -desagglomeration, aber auch eine Beurteilung des Gerätewiderstands. Die Identifizierung und Charakterisierung möglicher Materialien zur Kapselöffnung sowie geeigneter Kapseln sind ebenfalls Bestandteil dieser Erstuntersuchungen. Die bei einer Erstprüfung mit hoher Wahrscheinlichkeit auftretenden Probleme sind durch geeignete Verbesserungsmaßnahmen zu minimieren oder zu beseitigen. Erst dann ist eine systematische Weiterentwicklung des Inhalationssystems sinnvoll.

4.2 Charakterisierung des Prototyp 1

4.2.1 Untersuchung der Materialien zur Kapselöffnung und verschiedener Kapselqualitäten

Verwendung fanden sieben verschiedene handelsübliche Industrieklingen der Firma Martor KG (Solingen). Die Auswahl sollte einen möglichst weiten Bereich an möglichen Klingformen und Schneidwinkeln abdecken (Tabelle 4.1) sowie verschiedene Schnittkonfigurationen ermöglichen. Bedingt durch die Dimensionen der Klingen sind zum Beispiel Schnitte über die gesamte Breite der Kapsel möglich. Sobald eine geeignete Schnittkonfiguration identifiziert wurde, sollte die Größe der Klingen für ein marktfähiges Produkt entsprechend angepasst werden.

Vier verschiedene farblose, transparente Kapseltypen wurden zur Untersuchung herangezogen. Ausgewählt wurden je eine Gelatine- und eine HPMC-Kapselqualität zweier etablierter Kapselhersteller (Tabelle

4.2). Eingesetzt wurden Kapseln der Größe 4, da zu Beginn der Experimente nur diese in ausreichender Menge vorhanden waren. Der mögliche Einfluss der Kapselgröße wurde jedoch als vernachlässigbar eingestuft, da die Kapselgrößen 3 und 4 nur geringfügig voneinander abweichen.

Tabelle 4.1: Spezifikationen der eingesetzten Klingen;
Klingentyp entspricht der Bezeichnung im Produktkatalog








| Klingen- typ | Form | Länge, mm | Breite, mm | Tiefe, mm | Besonderheiten |
|-----------------|---|--------------|---------------|--------------|---|
| 27 |  | 44 | 9 | 0,63 | Schneide zweiseitig geschliffen |
| 28 |  | 47 | 9 | 0,63 | Schneide zweiseitig geschliffen |
| 29 |  | 46 | 9 | 0,65 | Schneide zweiseitig geschliffen |
| 30 |  | 47 | 9 | 0,63 | Schneide zweiseitig geschliffen |
| 31 |  | 46 | 9 | 0,63 | Schneide zweiseitig geschliffen |
| 827 |  | 44 | 9 | 0,63 | Schneide zweiseitig geschliffen Titanitrid-beschichtet |
| 2733 |  | 44 | 9 | 0,63 | Schneide einseitig geschliffen |

Tabelle 4.2: Verwendete Kapseltypen

| Handelsname | Material | Hersteller | Bezeichnung |
|-------------|----------|--------------------------------|-------------|
| Posilok® | Gelatine | Qualicaps, Alcobendas, Spanien | GEL_Q |
| Coni-Snap® | Gelatine | Capsugel, Colmar, Frankreich | GEL_C |
| QualiV® | HPMC | Qualicaps, Alcobendas, Spanien | HPMC_Q |
| Vcaps® | HPMC | Capsugel, Colmar, Frankreich | HPMC_C |

Des Weiteren wurden die geschlossenen Kapseln vor den Messungen bei Raumtemperatur und unterschiedlichen Luftfeuchten über mindestens zwei Wochen konditioniert (zur Konditionierung siehe Kapitel 11.1.1). Anschließend erfolgte die Bestimmung der maximalen Schnittkraft mit der in Abbildung 3.2 dargestellten Apparatur wie im Kapitel 3.3.1 be-

schrieben. Geprüft wurde dabei jede Kombination von Klingentyp, Kapseltyp und Luftfeuchte, wobei jede Messung fünfmal durchgeführt wurde.

In Abbildung 4.1 sind die Ergebnisse der Messungen zusammengefasst. Deutlich sichtbar ist der Einfluss der Luftfeuchte auf die maximale Schnittkraft, welcher bei Gelatine- und HPMC-Kapseln unterschiedlich ausgeprägt ist. Gelatinekapseln weisen ein Schnittkraftmaximum bei mittleren Luftfeuchten auf, während mit HPMC-Kapseln bei niedrigen bis mittleren Luftfeuchten sich kaum ändernde und erst bei höheren Luftfeuchten abnehmende Schnittkräfte gemessen werden. Hinsichtlich der Schnittreproduzierbarkeit ist dies ein Vorteil gegenüber Gelatine-kapseln, da über einen weiten Luftfeuchtebereich keine Änderung des Schnittvorgangs auftritt. Niedrige Schnittkräfte der Gelatine-kapseln gehen indes häufig mit einem Splintern der Kapsel einher, was als Nachteil dieses Kapseltyps zu bewerten ist (Abbildung 4.4 am Ende dieses Abschnitts). Die insgesamt niedrigsten Schnittkräfte konnten mit HPMC-Kapseln der Firma Capsugel beobachtet werden. Die Klingentypen 28 und 30 zeigen generell die geringsten Schnittkräfte. Erwartungsgemäß führt ein großer Schneidenwinkel – der Winkel der Schneide relativ zur Waagerechten – zu niedrigeren Schnittkräften. Der Vorgang der Kapselöffnung ähnelt hierbei einem echten „Aufschneiden“, während bei kleinen Winkeln erst nach einem initialen „Drücken“ der eigentliche Schnitt erfolgt. Um diesen Effekt genauer zu untersuchen, wurde der Schneidenwinkel der Klingentypen 28 ($67,2^\circ$), 27 ($35,1^\circ$), und 31 (0°) bestimmt und als kontinuierlicher Faktor unter Einbeziehung des Kapseltyps (kategorial) und der Luftfeuchte (kontinuierlich) mit DesignExpert® ausgewertet. Hierbei konnten aussagekräftige und vertrauenswürdige Modelle gebildet werden, welche die Zusammenhänge der Faktoren ausgezeichnet beschreiben (Abbildung 4.2). Zusätzlich zu den bereits diskutierten Einflüssen wird ein nichtlinearer Effekt ($p < 0,0001$) des Schneidenwinkels deutlich: Mit größer werdenden Winkeln ist eine überproportionale Abnahme der Schnittkraft zu beobachten. Des Weiteren ist die Wechselwirkung von Kapseltyp und Schneidenwinkel nicht signifikant. Der Einfluss des Schneidenwinkels ist

somit unabhängig vom verwendeten Kapseltyp. In Abbildung 4.1 waren diese Effekte nicht sichtbar, was den Vorteil einer statistischen Versuchsauswertung verdeutlicht.

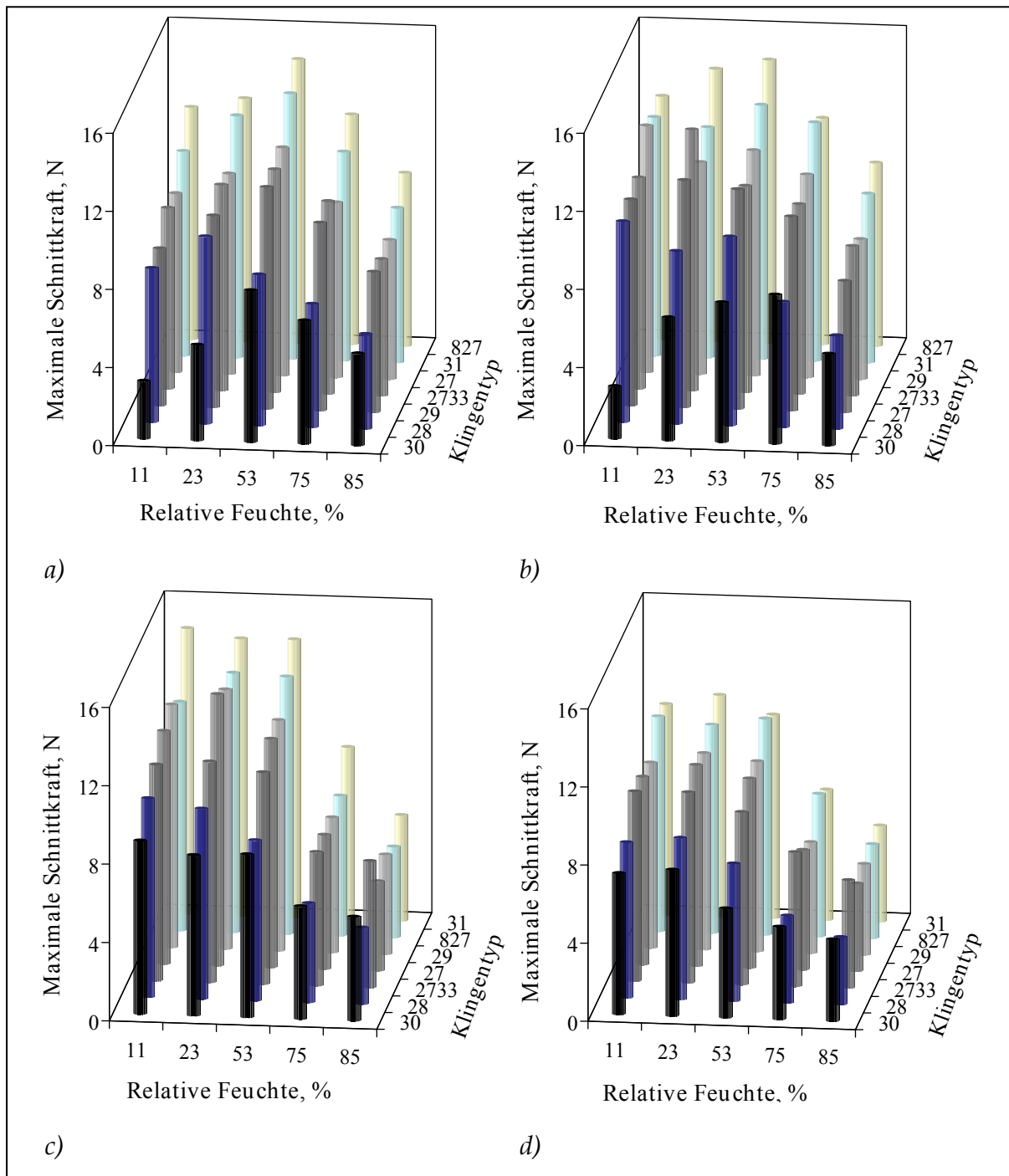


Abbildung 4.1: Einfluss des Kapseltyps, der Lagerungsbedingungen und des Klingentyps auf die maximale Schnittkraft
 a) Gelatinekapseln Qualicaps
 b) Gelatinekapseln Capsugel
 c) HPMC-Kapseln Qualicaps
 d) HPMC-Kapseln Capsugel

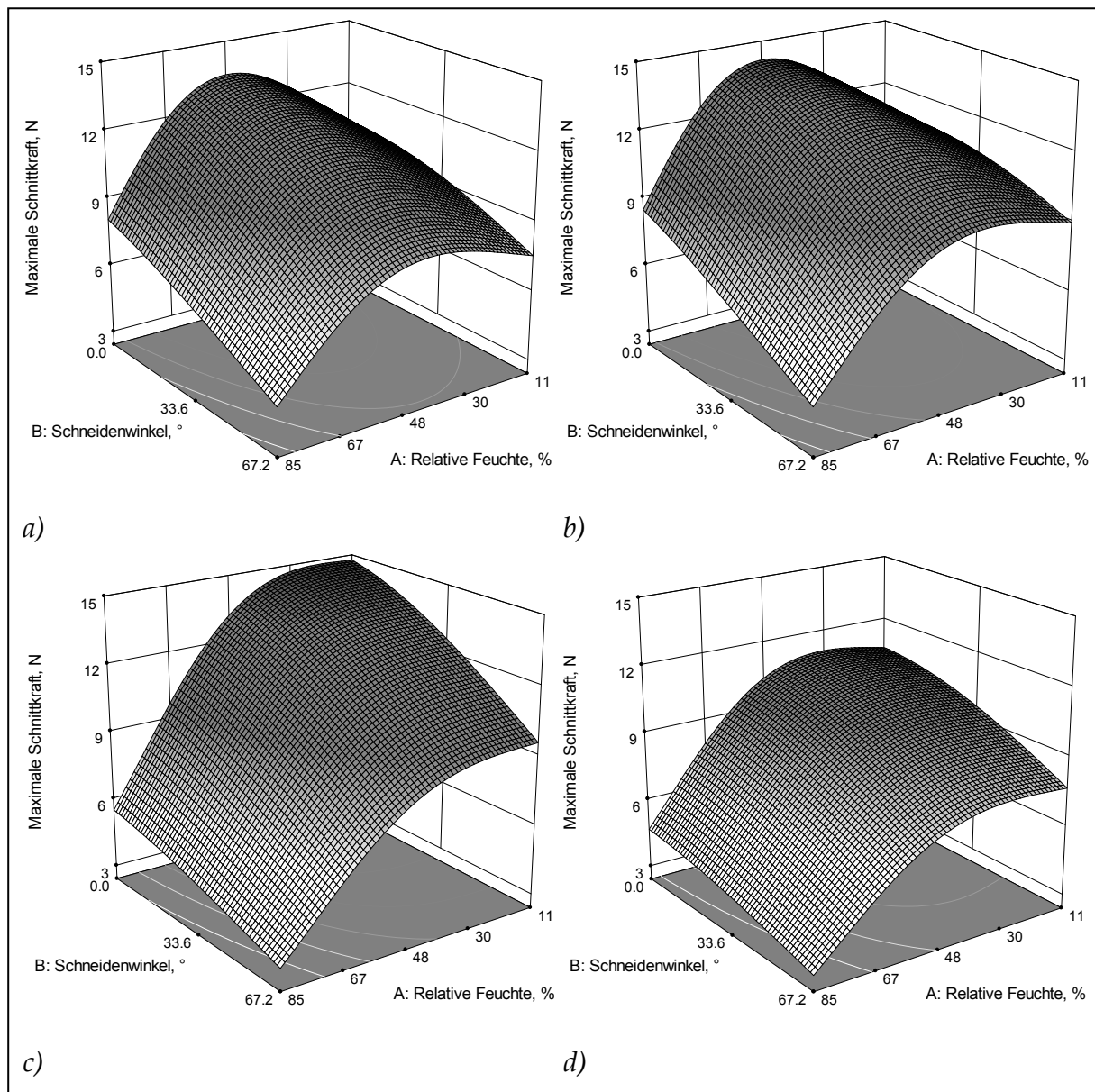


Abbildung 4.2: Einfluss des Kapseltyps, der Lagerungsbedingungen und des Schneidenwinkels auf die maximale Schnittkraft; Modell: hochsignifikant ($p < 0,0001$), R -squared adjusted: 0,8685, R -squared predicted: 0,8585, Lack of Fit: nicht signifikant
 a) Gelatinecapseln Qualicaps
 b) Gelatinecapseln Capsugel
 c) HPMC-Kapseln Qualicaps
 d) HPMC-Kapseln Capsugel

Auch wenn das gebildete Modell von nicht so hoher Qualität ist, kann für die Standardabweichung der Schnittkräfte im Gegensatz zur Auswertung der maximalen Schnittkraft kein Einfluss des Schneidenwinkels gezeigt werden. Hier dominiert wiederum ein für alle Kapseltypen ähnlich ausgeprägter nichtlinearer Effekt der Luftfeuchte. Die HPMC-

Kapseln gewährleisten eine geringere Schwankungsbreite der Schnittkräfte als Gelatinekapseln, wobei die Verwendung der HPMC-Kapseln von Capsugel zu den geringsten Standardabweichungen und daher zu den am besten zu reproduzierenden Schnitten führt (Abbildung 4.3).

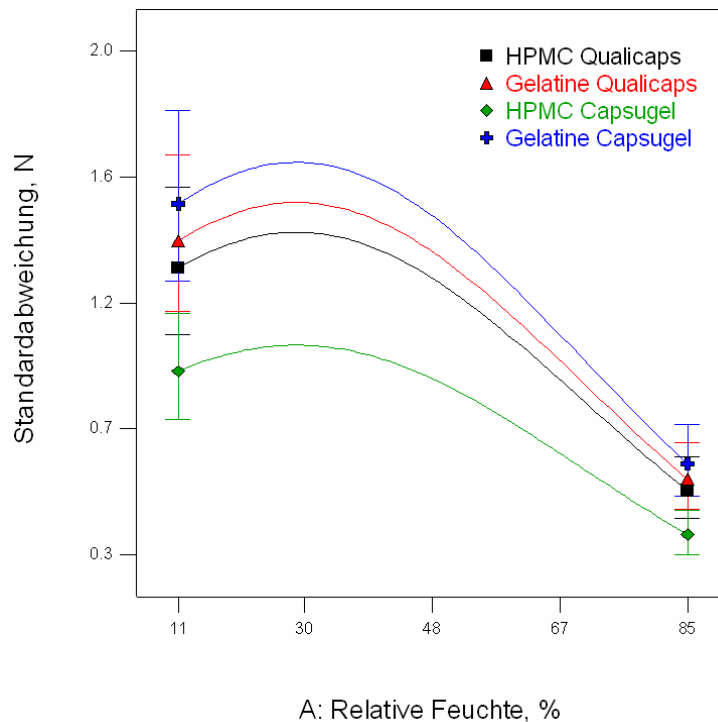


Abbildung 4.3: Einfluss der Lagerungsbedingungen und des Kapseltyps auf die Standardabweichung der maximalen Schnittkraft; Modell: hochsignifikant ($p < 0,0001$), R -squared adjusted: 0,4965, R -squared predicted: 0,4311, Lack of Fit: nicht signifikant

Auch im Hinblick auf die Splitterneigung sind die HPMC-Kapseln den Gelatinekapseln überlegen. Basierend auf einer visuellen Beurteilung der mikroskopischen Aufnahmen und einer halbquantitativen Auswertung („gesplittert“ oder „nicht gesplittert“, $n = 14$) wurde festgestellt, dass die HPMC-Kapseln unabhängig vom Hersteller und Klingentyp bei Lagerungsluftfeuchten von 11 bis 23% rF am wenigsten zum Splittern neigen (Tabelle 4.3). Gelatinekapseln splittieren bei niedrigen Luftfeuchten hingegen zwei- bis dreimal so häufig. Bei höheren Luftfeuchten gelagerte Gelatinekapseln splittieren deutlich weniger oft, während bei den HPMC-Kapseln eine weniger stark ausgeprägte Veränderung beobachtet werden kann. Demnach werden die Eigenschaften der HPMC-Kapseln von den Lagerungsbedingungen weniger stark beeinflusst. Für eine genaue

Quantifizierung der Splitteranfälligkeit ist diese Methode nicht aussagekräftig genug, sie verdeutlicht aber eindrucksvoll die Größenordnung der Splitterneigung. Abbildung 4.4 zeigt beispielhaft typische Schnittbeschaffenheiten einer gesplitterten Gelatinekapsel und einer nicht gesplitterten HPMC-Kapsel.

Tabelle 4.3: *Splitterneigung der verwendeten Kapseltypen; Angaben in Prozent „gesplittert“; Auswertung unabhängig vom Klingentyp*

| Luftfeuchtebereich | Gelatine | | HPMC | |
|--------------------|-----------|----------|-----------|----------|
| | Qualicaps | Capsugel | Qualicaps | Capsugel |
| 11 bis 23 % rF | 79 % | 93 % | 36 % | 29 % |
| 53 bis 85 % rF | 29 % | 24 % | 14 % | 29 % |

Zusammenfassend wird festgestellt, dass HPMC-Kapseln den Gelatine-kapseln überlegen und somit für die weitere Entwicklung zu bevorzugen sind. Besonders die geringere Neigung zum Splitteln ebenso wie die generell schwächer ausgeprägte Abhängigkeit der Schnittkräfte von den Lagerungsbedingungen führen zu diesem Schluss. HPMC-Kapseln der Firma Capsugel zeichnen sich gegenüber denen der Firma Qualicaps durch insgesamt niedrigere Schnittkräfte sowie Standardabweichungen der Schnittkräfte aus. Nachteilig wirkt sich hingegen das Aussehen dieses Kapseltyps aus – die Kapseln sind nicht vollständig transparent, sondern weisen eine deutliche Trübung auf (andeutungsweise erkennbar in Abbildung 4.4 b). Heutigen Anforderungen an die „Pharmaceutical Excellence“ wird eine solche Kapsel nicht gerecht, besonders wenn sie bei inhalativer Anwendung zumeist als transparente Version verwendet wird. Darüber hinaus war dieser Kapseltyp in Größe 3 für weitere Entwicklungsaktivitäten nicht verfügbar, weshalb mit den HPMC-Kapseln der Firma Qualicaps fortgefahren wurde.

Weiterhin ist ein großer Schneidenwinkel zu bevorzugen (Klingentypen 28 und 30). Grenzen werden dem jedoch durch die äußeren Maße des Inhalators gesetzt, da bei Verwendung eines großen Schneidenwinkels entsprechend viel Raum unterhalb der Kapselaufnahme vorzusehen ist.

Ferner wären die an der Kapselaufnahme vorgesehenen Aussparungen für die Klingen (siehe Kapitel 2.3.3.3) sehr tief und würden einen Totraum für bei der Kapselöffnung potentiell aus der Kapsel fallendes Pulver bilden. Daher wurden für die weiteren Versuche die Klingen des Typs 27 (mittlerer Schneidenwinkel) verwendet. Diese stellen einen Kompromiss zwischen minimiertem Totvolumen und großem Schneidenwinkel dar.

Im Vergleich zum Einfluss der Lagerungsfeuchte sind sowohl Kapseltyp als auch Schneidenwinkel von untergeordneter Bedeutung, weshalb für alle weiteren Aktivitäten eine konstante Lagerungsfeuchte auch für die mit Pulvermischung gefüllten Kapseln definiert wurde. Analog zu den Pulvermischungen wurden auch die gefüllten Kapseln bei 23% rF gelagert, was einen ausreichenden Schutz des Produkts vor Feuchtigkeit sicherstellt. Da die HPMC-Kapseln im Bereich niedriger Luftfeuchten keine ausgeprägten Veränderungen der Schnittkräfte und -beschaffenheiten zeigen, ist diese Lagerungsfeuchte auch aus diesem Blickwinkel zu rechtfertigen.

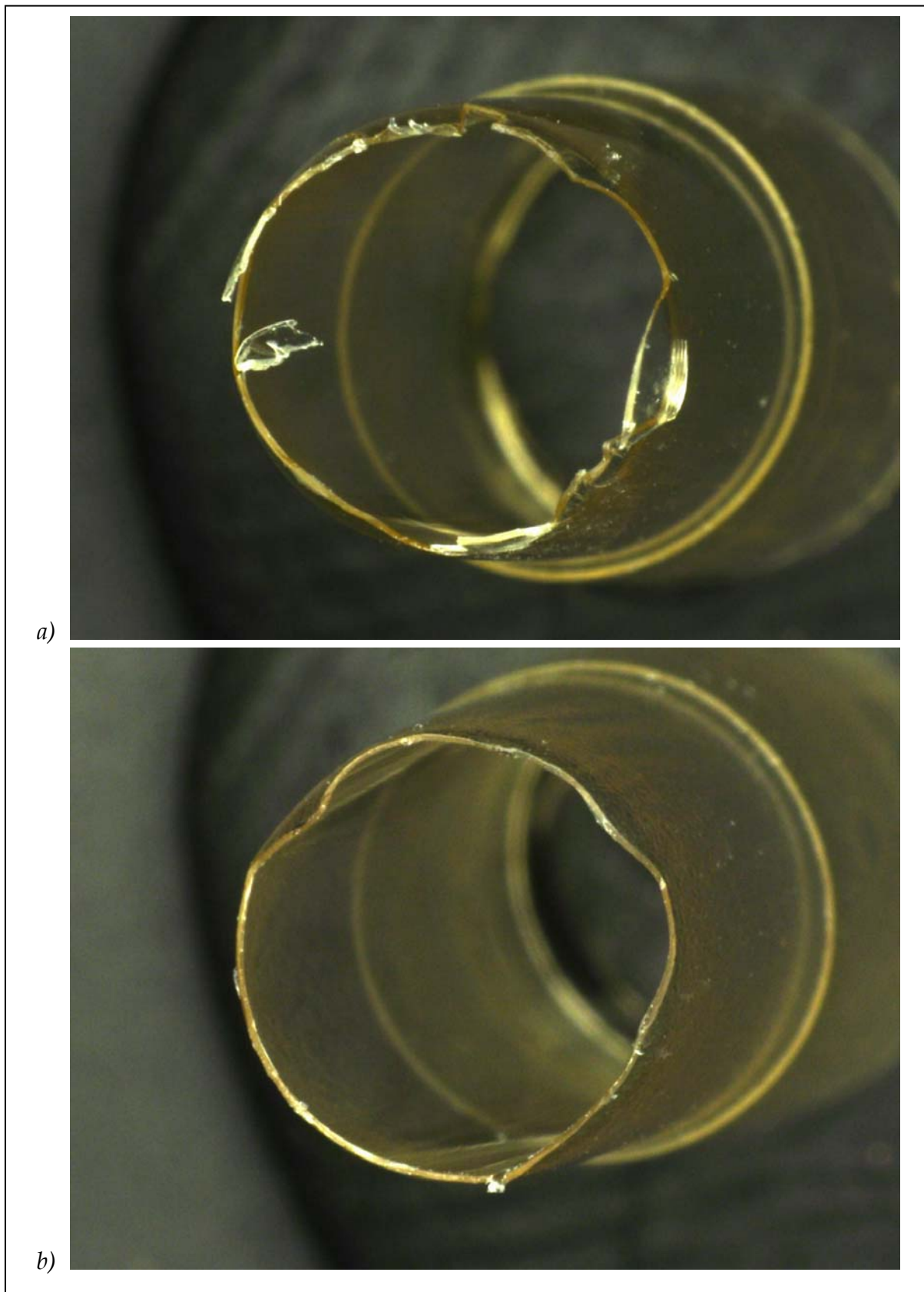


Abbildung 4.4: *Beispielhafte Darstellung typischer Schnittbeschaffheiten bei 11% rF; 40-fache Vergrößerung; Klingentyp 31*
a) *Gelatinekapsel (Qualicaps)*
b) *HPMC-Kapsel (Capsugel)*

4.2.2 Gerätewiderstand und Dichtigkeit

Zur Bestimmung des Gerätewiderstands wurde, wie im Kapitel 3.5.1 beschrieben, unter Verwendung der in Abbildung 3.5 dargestellten Apparatur verfahren. Für die Messungen wurde eine leere Kapsel (transparent, farblos, Größe 3, HPMC, Qualicaps) in den Prototyp 1 eingelegt, um praxisnahe Bedingungen zu gewährleisten und eine akustische Beurteilung der Kapselbewegung vornehmen zu können. Zusätzlich wurden verschiedene Modifizierungen am Prototyp vorgenommen, welche eine Einschätzung des Einflusses fertigungsbedingter Undichtigkeiten sowie unterschiedlicher Gestaltungen des oberen Kammerabschlusses ermöglichen sollten (Tabelle 4.4). Dazu wurde der Inhalator an verschiedenen Positionen mit tesafilm® (tesa SE, Hamburg) abgedichtet (Abbildung 4.5), das Kammeroberteil mit einem passenden Einsatz versehen (Abbildung 4.6) oder ein Lufteinlass mit Silikon verschlossen.

Tabelle 4.4: *Modifizierungen am Prototyp 1 zur Untersuchung des Gerätewiderstands*

| Geräteteil | Beschreibung der Modifizierung |
|-------------------------|--|
| Druckknopf/ Oberteil | Abdichtung des Übergangs Druckknopf-Oberteil (Abbildung 4.5 a oben) |
| Ober-/ Unterteil | Abdichtung der Verbindung zwischen Ober-und Unterteil (Abbildung 4.5 a unten) |
| Lufteinlass | Anzahl der Lufteinlässe; stark gekrümmter Lufteinlass (siehe Abbildung 4.5 b) wurde mit Silikon verschlossen |
| Desagglomerationskammer | Nicht modifiziert |
| | Perforierter Einsatz mit Klingendurchführung (Abbildung 4.6 a) |
| | Offener Einsatz mit Klingendurchführung (Abbildung 4.6 b) |
| | Einsatz ohne Klingendurchführung (Abbildung 4.6 c) |
| | Klingenabdichtung (Abbildung 4.5 b) |

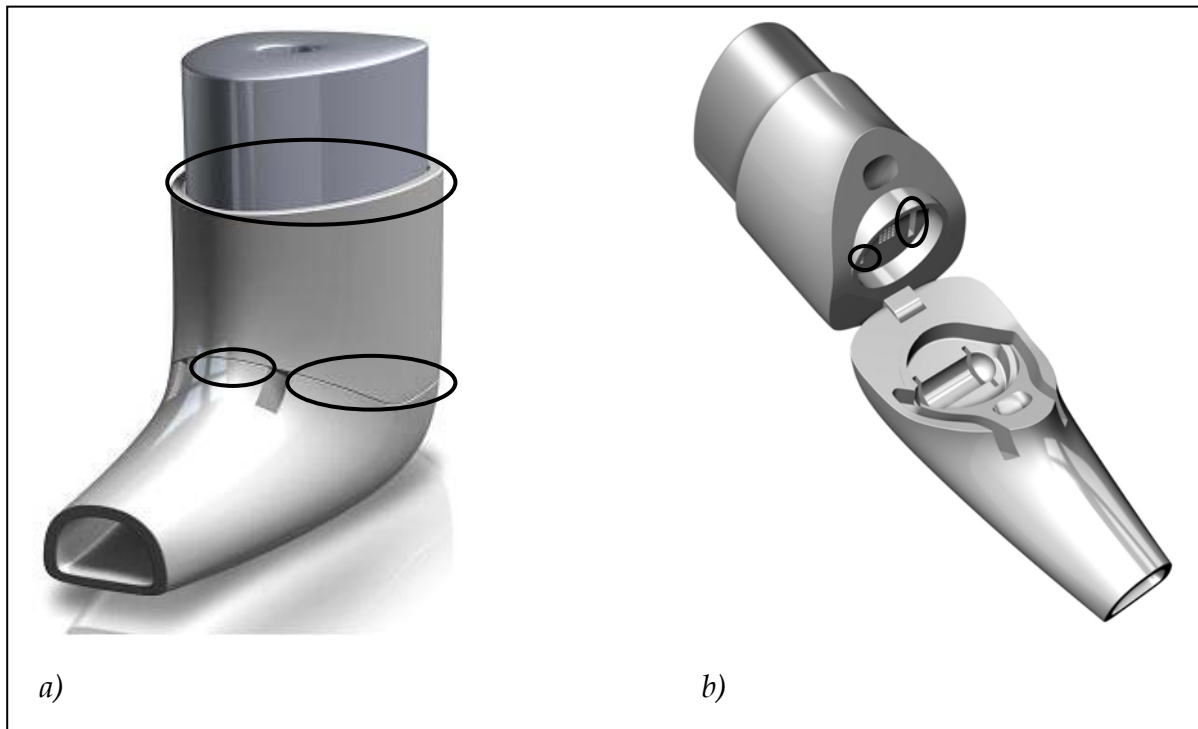


Abbildung 4.5: Positionen der Abdichtung (schwarze Linien)
 a) Seiten und Knopfabdichtung
 b) Klingenabdichtung

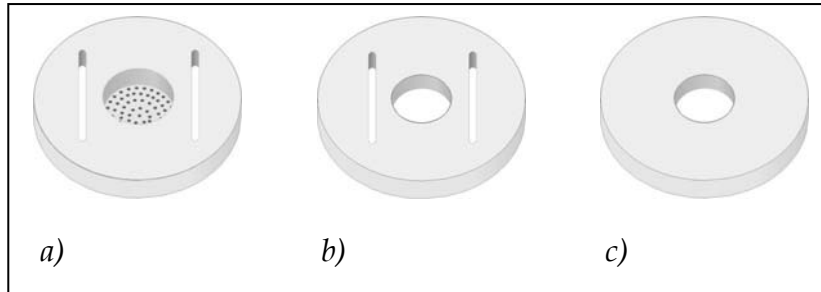


Abbildung 4.6: Zur Untersuchung des Gerätewiderstands verwendete Einsätze
 a) perforiert mit Klingendurchführung
 b) offen mit Klingendurchführung
 c) offen ohne Klingendurchführung

Der Prototyp 1 weist unabhängig von der Modifizierung einen mittleren bis hohen Gerätewiderstand auf (Abbildung 4.7). Mit nur einer Ausnahme bewegt sich der spezifische Gerätewiderstand in einem Bereich von $0,0311$ bis $0,0379 \text{ kPa}^{0,5} \cdot \text{min}/\text{l}$, was Flussraten von etwa 53 bis $64 \text{ l}/\text{min}$ bei 4 kPa Druckabfall entspricht. Beim Vergleich der unterschiedlichen Kombinationen der Modifizierungen ließ sich kein klarer Trend ableiten. Wird der Inhalator hingegen vollständig abgedichtet und nur ein Lufteinlass verwendet, erhöht sich der Gerätewiderstand

sprunghaft auf $0,047 \text{ kPa}^{0,5} \cdot \text{min}/\text{l}$ (entspricht einer Flussrate von $43 \text{ l}/\text{min}$ bei 4 kPa Druckabfall). Weiterhin erwies sich die Verwendung von nur einem Lufteinlass als vorteilhaft, da die Kapsel hörbar gleichmäßiger im Inhalator rotierte. Die starke Krümmung des zweiten Lufteinlasses bedingt ein nicht tangenciales Eintreten des Luftstroms in die Kammer, was die Wirbelbewegung der Luft in der Kammer stört. Eine weniger homogene Luftströmung in der Kammer sowie eine ungleichmäßige Rotation der Kapsel sind die Folge. Eine gleichmäßigere Bewegung der Kapsel war auch zu beobachten, wenn der Prototyp stärker abgedichtet wurde. Offensichtlich ist der zirkulierende Luftstrom besser ausgeprägt wenn störende Luftströme – bedingt durch mangelnde Dichtigkeit – fehlen. Wurde der Inhalator nicht modifiziert verwendet, hörte die Kapsel in einigen Fällen sogar auf zu rotieren. Offensichtlich ist die Kammer dann zu hoch, so dass die Kapsel in der Kammer verkanten und stecken bleiben kann.

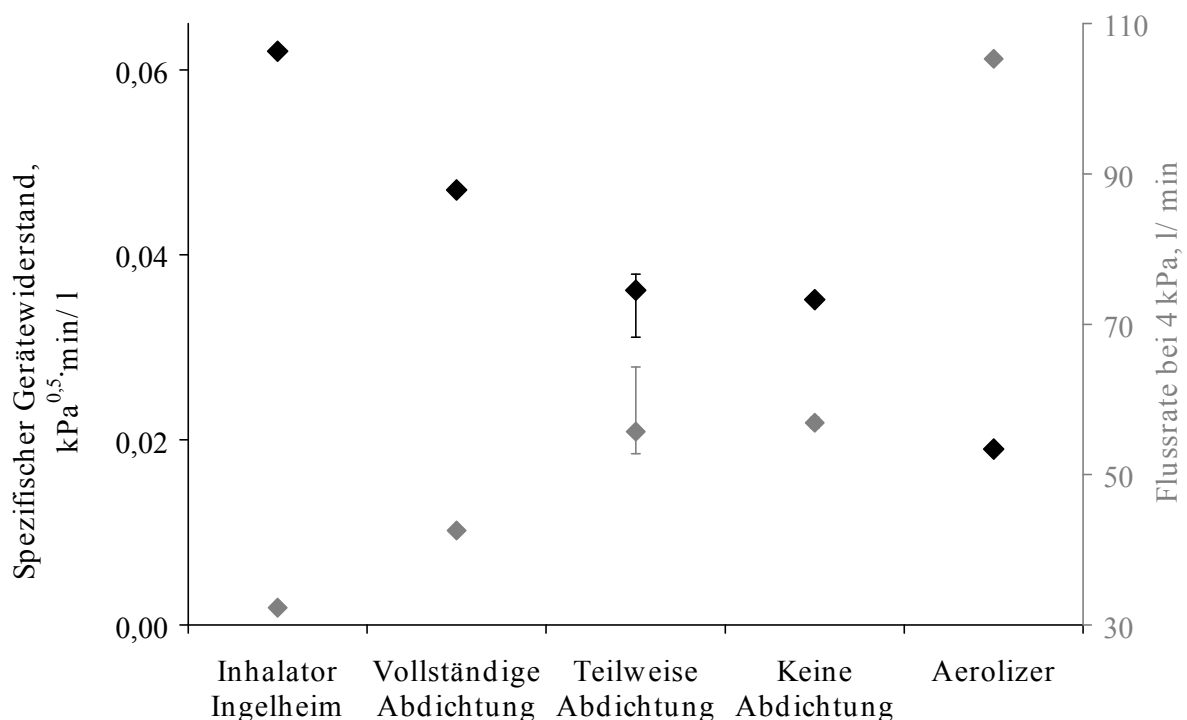


Abbildung 4.7: Prototyp 1 – Einfluss der Abdichtung auf den spezifischen Gerätewiderstand und die resultierende Flussrate bei 4 kPa Druckabfall; Fehlerbalken geben Minimum und Maximum an; Vergleichswerte aus der Literatur für Inhalator® Ingelheim (hoher Widerstand) und Aerolizer® (niedriger Widerstand), nach Frijlink und de Boer (2004)

Für weitere Versuche bleibt festzuhalten, dass nur ein Lufteinlass verwendet und eine Abdichtung in Erwägung gezogen werden sollte. Beide Maßnahmen tragen ohne wesentlichen Einfluss auf den Geräte-widerstand zu einer gleichmäßigen Kapselbewegung und folglich zu einer reproduzierbaren Pulverentleerung bei. Eine mögliche Methode, diese Effekte zu quantifizieren, würde die Messung der Rotationsgeschwindigkeit der Kapsel mit einer Hochgeschwindigkeitskamera in einem transparenten Prototypen bieten. Im Rahmen dieser Arbeit war dieses Vorgehen jedoch nicht möglich. Auch die Verwendung eines Kammereinsatzes wird als sinnvoll erachtet. Der perforierte Einsatz wurde für die folgenden Versuche als Standardeinsatz definiert, da er durch die Perforationen eine Art Gitter simuliert und somit eine weitgehende Praxisnähe gewährleistet.

4.2.3 Kapselentleerung

Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe der gravimetrischen Methode (Kapitel 3.5.2) der Einfluss verschiedener Schnittkonfigurationen auf die Pulverentleerung von Lactohale® LH200 geprüft. Zur Öffnung der Kapseln (transparent, farblos, Größe 3, HPMC, Qualicaps) wurde die in Kapitel 3.3.1 beschriebene Apparatur eingesetzt. Der Anschnitt erfolgte dabei derart, dass die Kapseln nicht über die gesamte Breite, jedoch über die gesamte Höhe angeschnitten wurden. Variiert wurden der Klingentyp (27 und 30), der Kammereinsatz (ohne und mit Standardeinsatz) und die Klingendistanz (11 bis 13 mm). Erfolgte der Schnitt mit Klingentyp 30, wurde die Kapsel in der Mitte angeschnitten und die Schnitttiefe so eingestellt, dass diese äquivalent zu der mit Klingentyp 27 war. Als alternative Öffnungsmechanismen wurden die Aerolizer®- und die FlowCaps®-Technik (Abbildung 4.8 b) untersucht. Die Kapsel wurde für erstere in einem Aerolizer®, für letztere von Hand mit Klingentyp 28 geöffnet und in den Prototyp (mit Standardeinsatz) transferiert. Der Prototyp war mit nur einem Lufteinlass ausgestattet. Vorversuche ergaben, dass bei Verwendung einer seitlichen Abdichtung eine deutliche Pulverablagerung im Spalt zwischen Ober- und Unterteil des Prototyps stattfindet. Verursacht wird dies wahrscheinlich durch die

wirbelnde Pulverbewegung in der Kammer und den fehlenden Luftstrom von außen, welcher diese Ablagerungen verhindern würde. Als Abdichtung wurde daher für alle Versuche die Knopfabdichtung gewählt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.9 dargestellt.

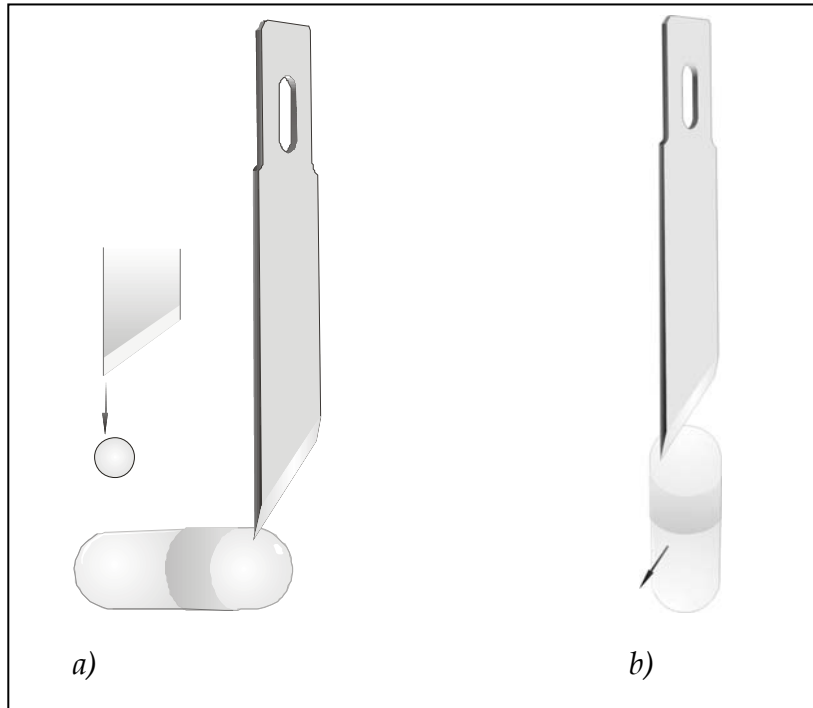


Abbildung 4.8: *Verwendete Schnittkonfigurationen*
 a) Schnitt im Winkel von 90° zur Kapsellängsachse
 b) FlowCaps®-Technik

Bedingt durch den großen Schneidenwinkel führen Schnitte mit Klingentyp 30 zu sehr kleinen Öffnungen in der Kapsel. Das Pulver wird während der Rotation in die Kapselenden befördert, ohne dass dabei eine nennenswerte Entleerung stattfindet (Abbildung 4.9). Bei Verwendung des Klingentyps 27 wird generell eine bessere Pulverentleerung beobachtet. Die vergleichsweise großen Öffnungen ermöglichen es dem Luftstrom, in die Kapsel einzudringen und das Pulver mitzureißen. Eine nochmalige Verbesserung der Vollständigkeit der Pulverentleerung wird durch die Verwendung des Einsatzes erreicht. Der nun stärker ausgeprägte zirkulierende Luftstrom (siehe auch Kapitel 4.2.2) verursacht innerhalb der Kapsel größere Turbulenzen, welche eine Mitnahme des Pulvers erleichtern. Wird nun noch die Distanz zwischen den Klingen erhöht, resultiert zusätzlich zur nahezu vollständigen Entleerung auch eine besser reproduzierbare Pulverentleerung. Wahrscheinlich werden

Rückstände in der Kapsel hauptsächlich von in die Kapselenden gepresstem Pulver verursacht, da die Kapselenden der stärksten Zentrifugalbeschleunigung ausgesetzt sind und durch ihre Krümmung Totvolumina für den Luftstrom bilden können. Bei großer Klingendistanz befinden sich die Öffnungen näher an den Kapselenden, wodurch der Luftstrom besser in diese Räume eindringen kann und die Ablagerung von Pulverresten weitgehend vermieden wird.

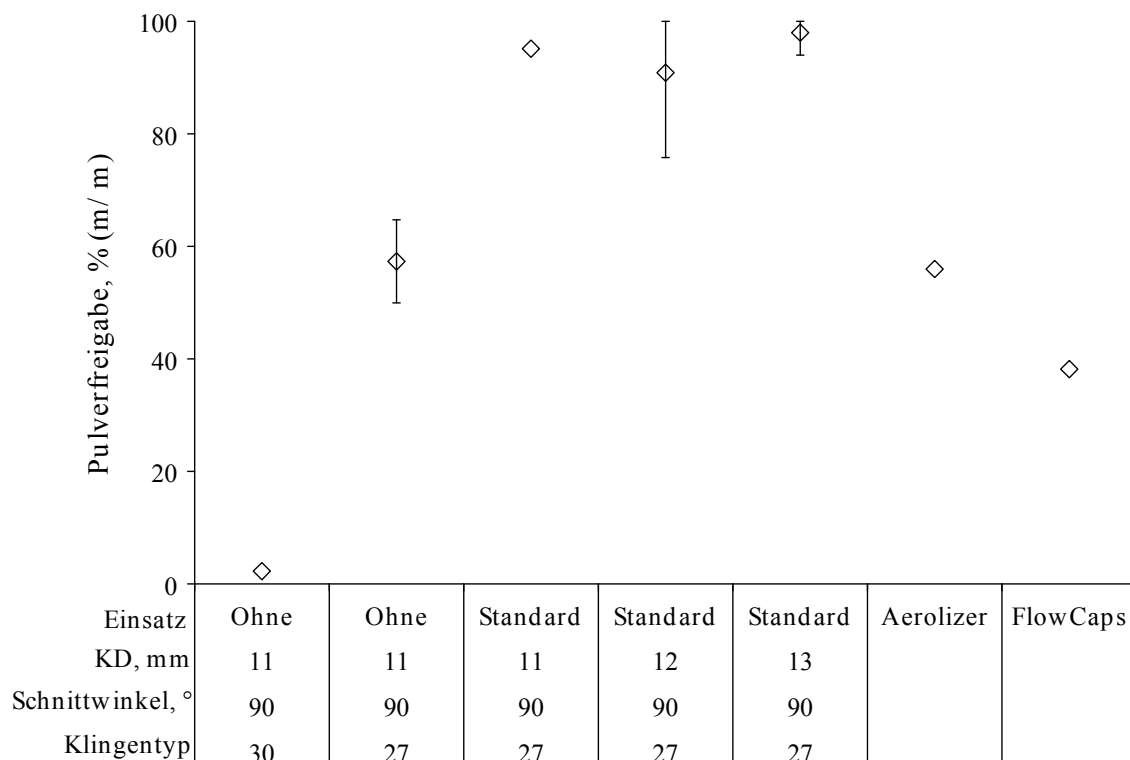


Abbildung 4.9: Einfluss von Klingentyp und -distanz (KD), Einsatz und Öffnungstechnik (Aerolizer®- und FlowCaps®-Technik) auf die Pulverfreigabe; Punkte ohne Fehlerbalken: $n=1$, Punkte mit Fehlerbalken: $n=3$, Fehlerbalken geben Minimum und Maximum an

Die beiden alternativen Schnitttechniken erweisen sich in Kombination mit Prototyp 1 als nicht geeignet. Durch den niedrigen Gerätewiderstand des Aerolizer® sind für einen Druckabfall von 4 kPa deutlich höhere Flussraten notwendig als mit dem Prototyp 1 (Abbildung 4.7). Wahrscheinlich ist bei Anwendung der Aerolizer®-Technik zur Kapselöffnung eine Mindestflussrate erforderlich, unterhalb derer eine Pulverentleerung nur teilweise erfolgt. Bei der Öffnung mit Hilfe der FlowCaps®-Technik wirkt sich negativ aus, dass die Klinge direkt mit der Schneide

auf die Kapsel auftrifft (Abbildung 4.8 b). Die Schnittkanten sind somit eher in Richtung Kapselinneres gewölbt und setzen entweichenden Partikeln ein Hindernis entgegen. Im FlowCaps®-Inhalator ist dieses Problem jedoch von untergeordneter Bedeutung, da die geöffnete Kapsel direkt von der Luft durchströmt wird. Hier ist die Barrierefunktion des Schnittes sogar erwünscht, damit die Pulverentleerung verlangsamt wird (Villax *et al.*, 2002).

Für die nachfolgenden Versuche zum Depositionsverhalten wurden basierend auf den Ergebnissen dieses und der vorhergehenden Kapitel folgende Parameter festgelegt: Prototyp 1 mit einem Lufteinlass, Standardeinsatz und Knopfabdichtung, Kapselanschnitt gemäß Abbildung 4.8 a im 90°-Winkel über die gesamte Höhe, nicht jedoch die gesamte Breite der Kapsel mit einer Klingendistanz von 13 mm.

4.2.4 Depositionsverhalten

Zur Untersuchung des Depositionsverhaltens wurde eine interaktive Pulvermischung mit mikronisiertem Budesonid und Lactohale® LH200 (Friesland Foods Domo, Zwolle, Niederlande) nach der in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Methode hergestellt und mit dem Prototyp 1 unter Anwendung der oben beschriebenen Parameter geprüft. Die Zusammensetzung der Mischung und die Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Rohstoffe können Tabelle 4.5 und Abbildung 4.10 entnommen werden. Abweichend von der in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Herstellungsmethode wurde nur zweimal gemischt (jeweils 30 Minuten) und gesiebt (Maschenweite 355 μm). Zur aerodynamischen Charakterisierung wurde der NGI wie in Kapitel 3.5.4 beschrieben verwendet. Es wurden drei Messungen mit jeweils zehn Kapseln (transparent, farblos, Größe 3, HPMC, Qualicaps) bei 54 l/min (entspricht 4 kPa Druckabfall) durchgeführt. Da die im Prototyp 1 vorgesehenen Klingendurchführungen auf die bisher verwendeten Klingen abgestimmt und somit sehr groß sind, ist eine Pulverdeposition im Inhalatoroberteil nicht auszuschließen. Daher wurde der Inhalatorrückstand separat für Ober- und Unterteil bestimmt.

Tabelle 4.5: Zusammensetzung der interaktiven Pulvermischung (Charge: 009-B13)

| Rohstoff | Qualität | Anteil % (m/m) | Menge pro | |
|-----------------------|---------------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | | Charge g | Kapsel mg |
| Budesonid (CHF022) | mikronisiert | 2,15 | 0,386 | 0,22 |
| Laktose | Lactohale® LH200 | 97,85 | 17,535 | 10,00 |

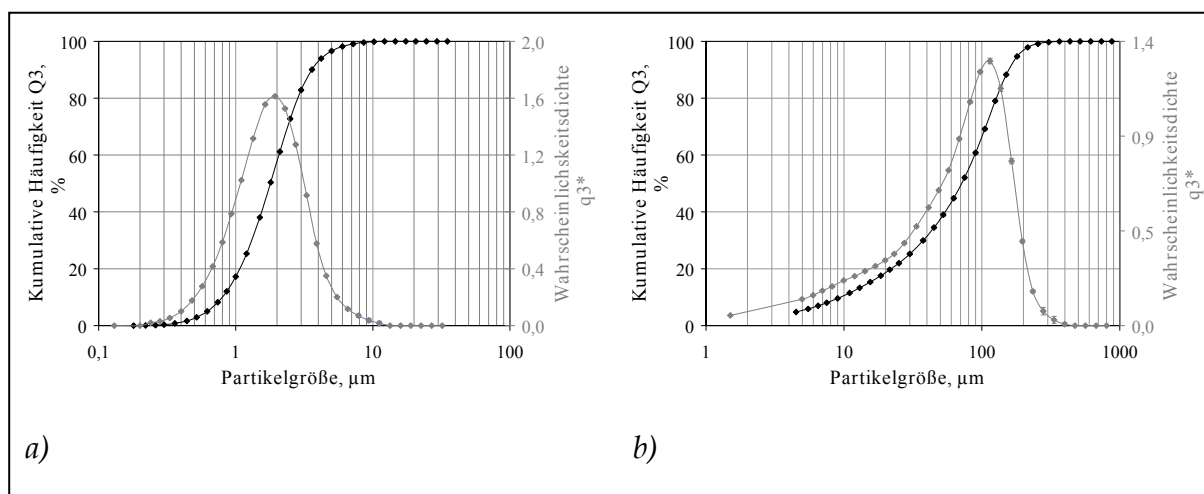


Abbildung 4.10: Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Rohstoffe
 a) Budesonid, HELOS CUVETTE, Linse R1, $n = 3$
 Daten nach Hartmann (2008); nicht selbst bestimmt
 b) Trägerlaktose, HELOS RODOS, Linse R5, $n = 6$

Die Pulvermischung weist eine gute Homogenität auf: Aus der Mischgütebestimmung (siehe Kapitel 3.4.4) wurde eine relative Standardabweichung von 2,40% bei einem Gehalt von 98,22% des Sollgehalts ermittelt.

Ein Wert von $50,7 \pm 0,9\%$ (MW \pm Standardabweichung) für die FPF_{ABG} bedeutet eine gute Desagglomerationswirkung des Prototyp 1. Die theoretischen Vorüberlegungen des Kapitels 2.3 haben schon beim ersten Prototyp mit einer nicht optimierten Formulierung zu einem funktionierenden Inhalationssystem mit akzeptablen Desagglomerations-eigenschaften geführt. Deutlicher Optimierungsbedarf wird jedoch offensichtlich, wenn die FPF_{WGF} ($28,0 \pm 1,4\%$) betrachtet wird. Hohe Wirkstoff-

rückstände in Kapsel und Inhalator führen zu einer großen Differenz zwischen FPF_{ABG} und FPF_{WGF} (Abbildung 4.11).

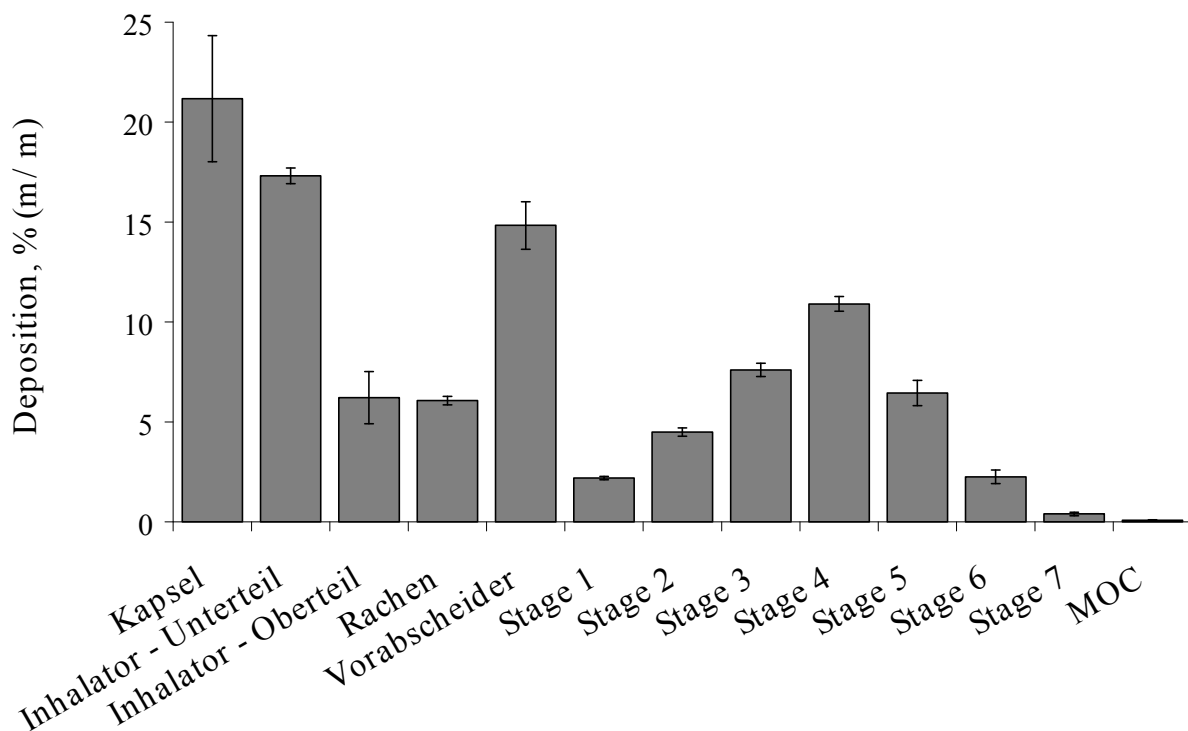


Abbildung 4.11: Prototyp 1 – Depositionsmuster der NGI-Analyse mit Pulvermischung 009-B13; Fehlerbalken geben Standardabweichungen an

In der Kapsel verbleiben bereits mehr als 20% des gesamten Wirkstoffs. Auf eine unvollständige Pulverentleerung kann dies nicht allein zurückgeführt werden, da in Kapitel 4.2.3 eine nahezu vollständige Pulverentleerung bei den angewendeten Bedingungen gezeigt werden konnte. Hauptursache für diese Beobachtung muss demnach an den Innenwänden und potentiell auch an den Außenwänden der Kapsel anhaftender Wirkstoff sein, welcher nicht mehr an die Trägerlaktose gebunden ist. Bei visueller Begutachtung konnte speziell an den Kapselenden eine dünne, weißliche Schicht beobachtet werden, welche vermutlich aus abgelagerten Partikeln gebildet wurde. Dies führt zu dem Schluss, dass ein Schnittwinkel von 90° nicht optimal für die Kapselentleerung ist. Mit einem Schnitt im Winkel von 0° könnte die Pulverdeposition in den Kapselenden minimiert werden. Weiterhin ist eine große Standardabweichung des Kapselrückstands erkennbar, was indirekt auf eine nicht gleichmäßige Kapselentleerung oder Wirkstoffablagerung in der Kapsel

hinweist. Trotz nachgewiesener vollständiger und reproduzierbarer Pulverentleerung mit der bisherigen Schnitttechnik kann dies für die Wirkstoffabgabe nicht gewährleistet werden. Auch aus diesem Grund muss die Schnitttechnik Bestandteil weiterer Optimierungsmaßnahmen unter Verwendung einer arzneistoffspezifischen Methode sein. Weiterhin denkbar ist ein Einfluss der Kapselqualität. Deshalb sollte untersucht werden, ob der Einsatz von Gelatinekapseln zu anderen Ergebnissen führt als die Verwendung von HPMC-Kapseln.

Auch die Wirkstoffdeposition im Inhalatorunterteil ist hoch. Da nahezu keine Reste des Trägermaterials im Inhalator beobachtet wurden, ist auch hier davon auszugehen, dass bereits vom Träger abgelöster Wirkstoff an den Wänden des Inhalators anhaftet. Mögliche Ursachen für den hohen Rückstand sind eine große Innenoberfläche des Inhalators, fertigungsbedingte Unregelmäßigkeiten der Inhalatoroberfläche (siehe Kapitel 3.2) oder die Pulverformulierung selbst. In weiteren Versuchen ist zu klären, ob mit einem vermarkteten Inhalator ähnlich hohe Rückstände beobachtet werden und ob durch Oberflächenglättung eine Verbesserung erzielt werden kann.

Besonders kritisch ist die Wirkstoffdeposition im Inhalatoroberteil zu beurteilen. Im schlimmsten Fall kann das dort abgelagerte Pulver akkumuliert werden und bei nachfolgenden Inhalationen zu Fehldosierungen führen. Die wahrscheinlichste Ursache für diese Ablagerung sind die großen Klingendurchführungen. Auch wenn der Luftstrom die Kammer durch die zentrale Öffnung verlässt, kann durch die räumliche Nähe der Durchführungen leicht Pulver ins Oberteil gelangen. Die Knopfabdichtung verstärkt diesen Effekt offensichtlich noch, da ein durch Undichtigkeiten bedingter Luftstrom mit „Barrierefunktion“ aus dem Oberteil fehlt. Nachfolgende Versuche sind somit ohne Knopfabdichtung durchzuführen.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass der Prototyp 1 eine gute Desagglomeration der interaktiven Pulvermischung gewährleistet. Inakzeptabel ist hingegen die Wirkstoffdeposition im Inhalatoroberteil. Auch die

Wirkstoffablagerung in Kapsel und Inhalatorunterteil muss weiter untersucht und wenn möglich reduziert werden.

4.2.5 Optimierungsmaßnahmen

Basierend auf den Schlussfolgerungen des Kapitels 4.2.4 wurde mit der gleichen interaktiven Pulvermischung (Charge: 009-B13) unter Verwendung der arzneistoffspezifischen Methode (siehe Kapitel 3.5.3) der Einfluss mehrerer Parameter geprüft. Zusätzlich zum bisher verwendeten Standardeinsatz wurden zwei weitere Einsätze mit kleineren Klingendurchführungen – wie sie auch in einem zukünftigen Inhalator gestaltet sein könnten – eingesetzt (Abbildung 4.12).

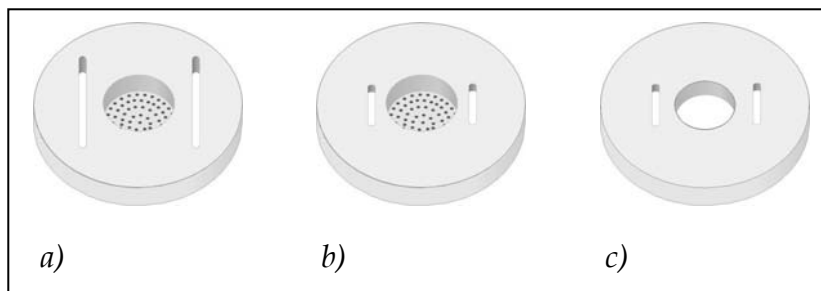


Abbildung 4.12: Zur Optimierung verwendete Einsätze
a) Standardeinsatz gemäß Abbildung 4.6 a
b) perforiert mit kleiner Klingendurchführung
c) offen mit kleiner Klingendurchführung

Auch eine neue Schnittkonfiguration mit einem Schnittwinkel von 0° wurde geprüft (Abbildung 4.13 b). Zur Kapselöffnung diente dabei eine modifizierte Apparatur, welche in Abbildung 4.13 c dargestellt ist. Darüber hinaus wurden HPMC-Kapseln (transparent, farblos, Größe 3, Qualicaps) und Gelatine-Kapseln (transparent, grün, Größe 3, Qualicaps) untersucht. Auf eine Abdichtung wurde generell verzichtet. Die prinzipielle Eignung der neuen Schnittkonfiguration wurde mit Hilfe der gravimetrischen Methode überprüft. Die Klingendistanz wurde auf 12 mm festgelegt, um ausreichend große Schnitte zu gewährleisten. Sogar im Vergleich mit der bisher als optimal ermittelten Schnittkonfiguration (90° , 13 mm) zeigt sich eine noch bessere Reproduzierbarkeit der Pulverfreigabe (Abbildung 4.14).

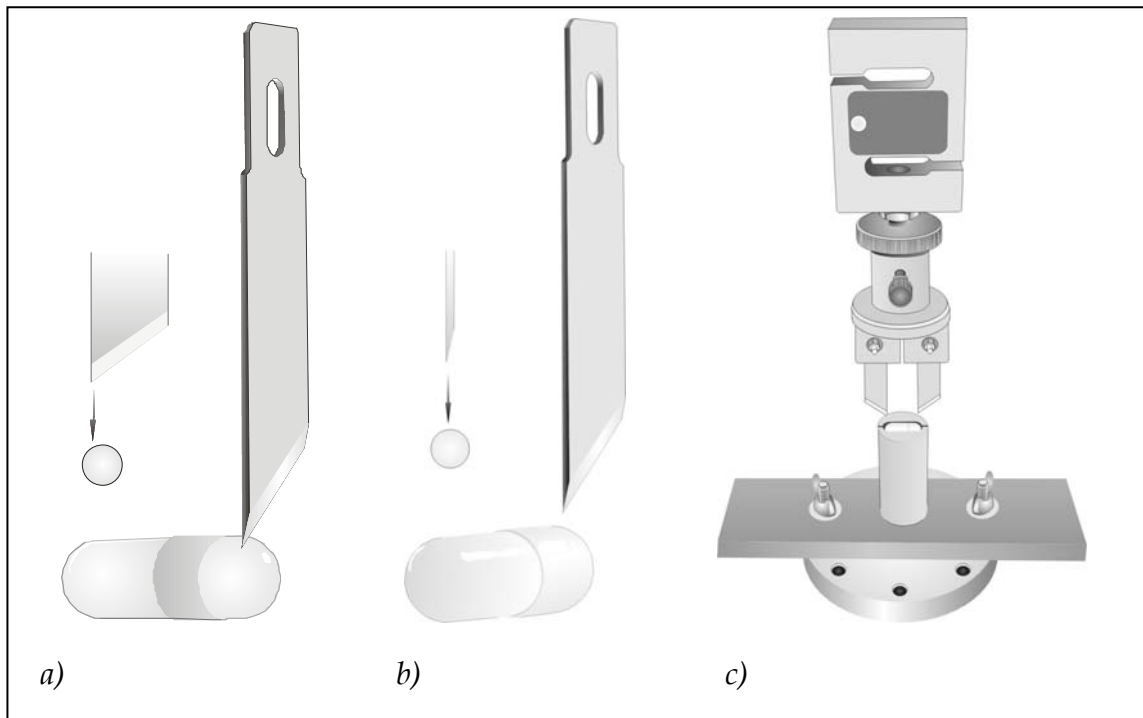


Abbildung 4.13: Schnittkonfigurationen
 a) Schnitt im Winkel von 90° zur Kapsellängsachse
 b) Schnitt im Winkel von 0° zur Kapsellängsachse
 c) Apparatur zur Kapselöffnung gemäß Abbildung 4.13 b

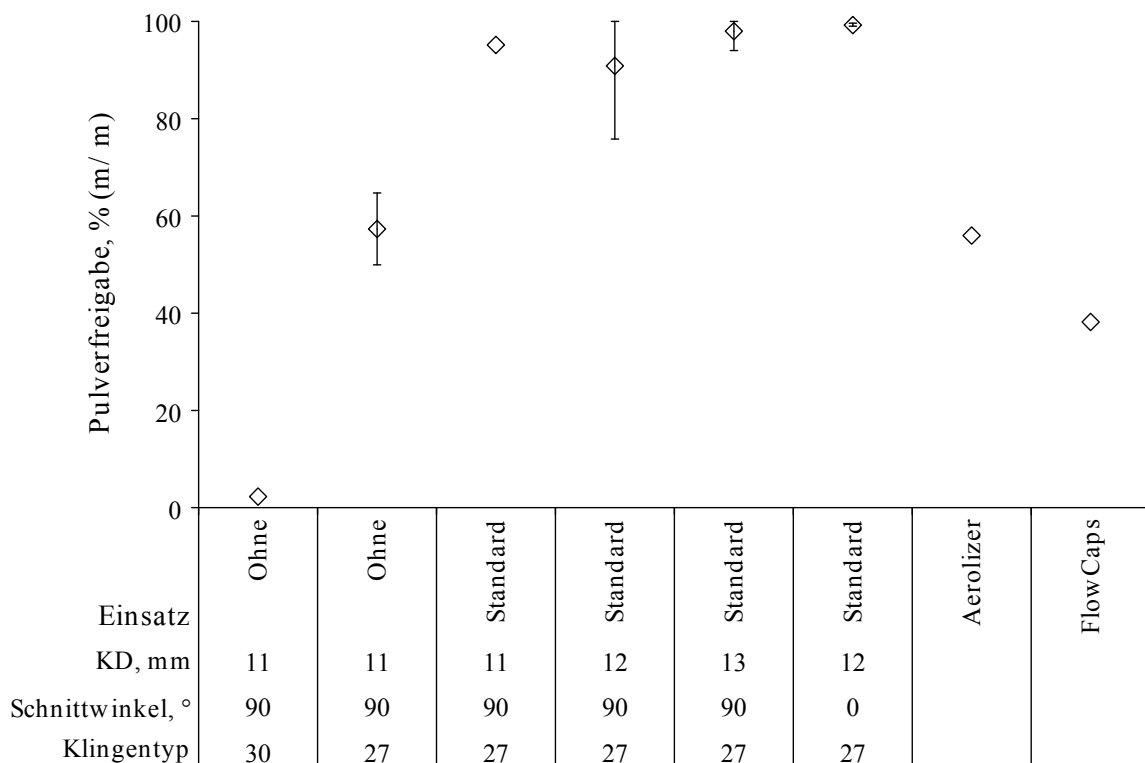


Abbildung 4.14: Einfluss von Klingentyp und -distanz (KD), Einsatz und Öffnungstechnik (Aerolizer®- und FlowCaps®-Technik) auf die Pulverfreigabe; Punkte ohne Fehlerbalken: n=1, Punkte mit Fehlerbalken: n=3, Fehlerbalken geben Minimum und Maximum an

Ein Unterschied zwischen den beiden Kapseltypen kann nicht festgestellt werden (Abbildung 4.15). Unabhängig von den weiteren Parametern führt ein Schnittwinkel von 0° zu einem niedrigeren Kapselrückstand. Durch die Platzierung des Schnitts am Ort der größten Zentrifugalbeschleunigung wird die Pulverdeposition in diesem Bereich reduziert, was zu einem insgesamt niedrigeren Wirkstoffrückstand in der Kapsel führt. Allerdings schlägt sich dies bei Verwendung des Einsatzes mit großen Klingendurchführungen (Abbildung 4.12 a) nicht in einer Erhöhung des abgegebenen Anteils nieder, da mehr Wirkstoff im Inhalatorunterteil zurückgehalten wird. Verständlich wird dies, wenn man die fehlende Abdichtung berücksichtigt. Der Luftstrom durch den Inhalator wird aufgrund der zusätzlichen undichtigkeitsbedingten Luftströme abgeschwächt. Dies wiederum bedingt, dass einerseits Wirkstoff leichter abgelagert wird und andererseits bereits anhaftender Wirkstoff durch geringere Turbulenzgrade in der Kammer schlechter abgelöst wird.

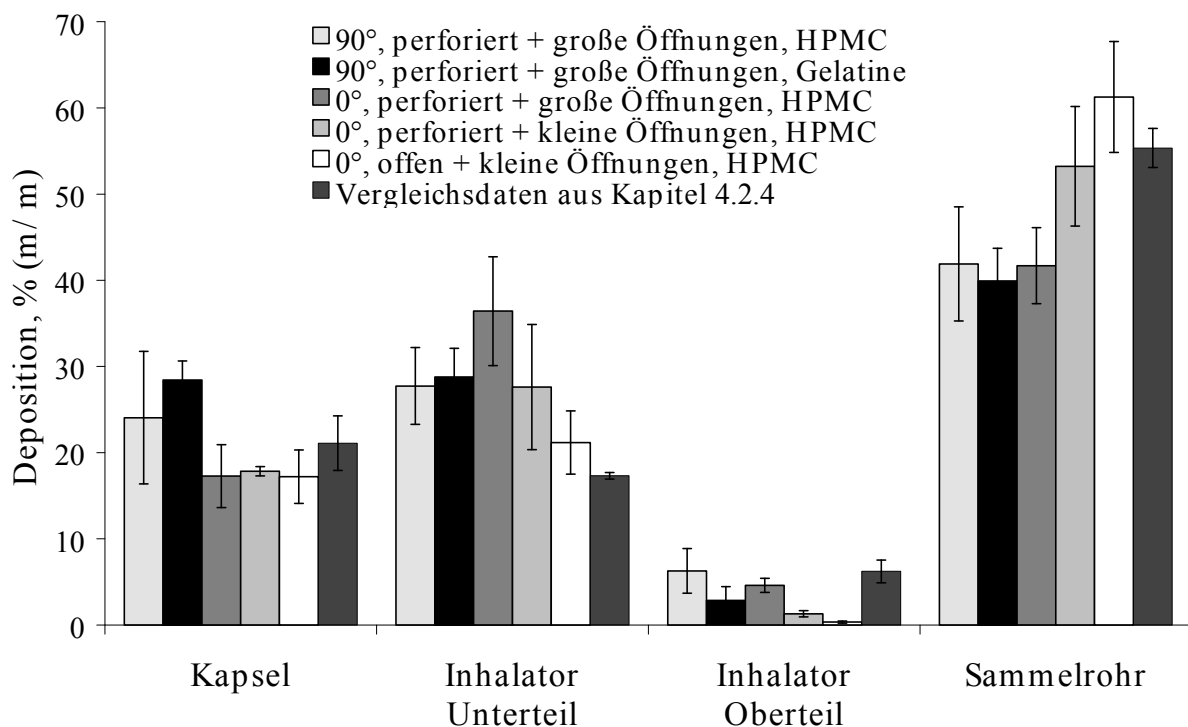


Abbildung 4.15: Einfluss der Schnittkonfiguration, des Einsatzes und der Kapselqualität auf die Wirkstoffdeposition; Vergleichswerte basieren auf den NGI-Versuchen des Kapitels 4.2.4; Wert für das Sammelrohr entspricht der Summe der im Rachen, auf dem Vorabscheider und auf den Stages gefundenen Arzneistoffmasse

Ebenso ist keine Reduktion des im Inhalatoroberteil abgelagerten Wirkstoffs erkennbar. Erst wenn zusätzlich zum Schnittwinkel von 0° kleine Klingendurchführungen (Abbildung 4.12 b) verwendet werden, wird der Wirkstoffrückstand im Oberteil deutlich auf etwa 1% reduziert und der abgegebene Anteil erhöht sich entsprechend. Die durch die Undichtigkeiten zwischen Knopf und Oberteil verursachten Luftströme weisen durch den kleineren Strömungsquerschnitt eine größere Geschwindigkeit auf und stellen daher eine bessere Barriere gegen eindringende Partikel dar. Weiter verbessern lässt sich die Wirkstofffreigabe nur, wenn anstatt des perforierten ein offener Einsatz verwendet wird (Abbildung 4.12 c). Da das Pulver die Kammer viel schneller verlassen kann, ist die Wahrscheinlichkeit einer Pulverablagerung verringert. Ebenfalls in diese Richtung deutet dabei die Beobachtung, dass der Kapselrückstand von diesem Parameter nicht beeinflusst wird. Indirekt kann daraus weiterhin geschlossen werden, dass Kapselrückstände hauptsächlich von innerhalb der Kapsel abgelagertem Wirkstoff verursacht werden. Bei der Verwendung des offenen Einsatzes müsste die verringerte Kontaktzeit des Pulvers mit dem Kapseläußeren zu einem geringeren Kapselrückstand führen, was offensichtlich nicht der Fall ist.

Für die nachfolgenden Versuche kann festgehalten werden, dass ein Schnittwinkel von 0° und kleine Klingendurchführungen verwendet werden sollten. Zu beachten ist dabei, dass im Unterschied zur FlowCaps®-Technik (ebenfalls 0° Schnittwinkel) die Kapsel zuerst mit der Spitze der Klinge in Kontakt kommt.

4.3 Konzeption und Untersuchung des Prototyp 2

Zu diesem Zeitpunkt erschien es sinnvoll, die bisher erarbeiteten Maßnahmen zur Optimierung des Prototyp 1 in einem neuen Prototyp umzusetzen. Die Änderungen wurden wiederum in Zusammenarbeit mit der Firma Brennwald Design (Kiel) vorgenommen. Der neue Prototyp 2 unterscheidet sich in einigen wesentlichen Merkmalen vom Prototyp 1:

- Nur ein Lufteinlass (Abbildung 4.16 a).
- Anpassung der Aussparungen an der Kapselaufnahme und den Klingendurchführungen an die neue Schnittkonfiguration (Abbildung 4.16 a und b).
- Reduzierung der Kammerhöhe auf die des Prototyp 1 mit Einsatz
- Vergrößerung des zentralen Auslasses der Kammer, um eine vollständigere Pulverentleerung und geringere Wirkstoffrückstände zu erreichen (Abbildung 4.16 b).
- Integration eines Gitters in den Kammerauslass (nicht dargestellt).

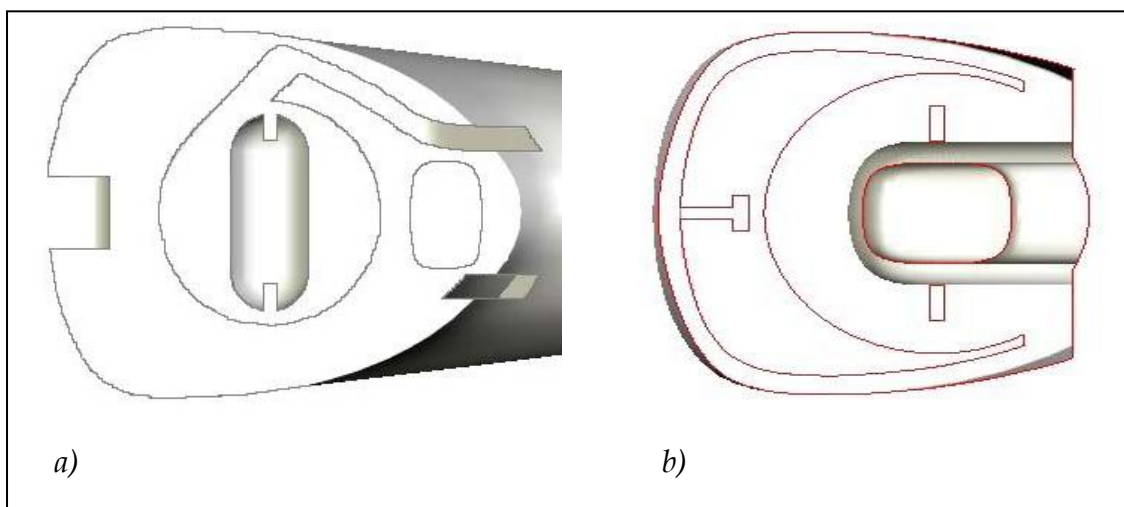


Abbildung 4.16: Prototyp 2
a) Teilaufsicht Unterteil
b) Querschnitt Oberteil (von unten)

Auf Basis der Schlussfolgerungen des Kapitels 4.2.4 wurden die Eigenschaften des Prototyp 2 hinsichtlich des Einflusses der Pulverformulierung und der Oberflächenbeschaffenheit im Vergleich mit dem Cyclohaler® (baugleich mit dem bisher verwendeten Aerolizer®) untersucht. Als Pulverformulierungen fanden die bisher eingesetzte Mischung (Charge: 009-B13) und eine Marktformulierung (Miflonide® 200 µg, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) Verwendung. Zum Ausschluss des Einflusses der sich unterscheidenden Kapselmaterialien wurde die Miflonide®-Formulierung in die bisher verwendeten HPMC-Kapseln transferiert. Darüber hinaus wurden alle inneren Oberflächen des Prototyp 2 unter Verwendung zweier Polierpasten – Unipol® (Lippert-Unipol GmbH, Haan) und xerapol® (E.V.I. GmbH, Neuried) – manuell nachbehandelt und vor Weiterverwendung intensiv gereinigt. Das Polier-

ergebnis wurde nicht quantifiziert, sondern nach visueller Begutachtung als ausreichend beurteilt, wenn die vorher matte Oberfläche glänzte und durch weiteres Polieren keine Verstärkung des Glanzes erzielt werden konnte. Es wurden vollständige Depositionsmuster nach der im Kapitel 3.5.4 beschriebenen Methodik mit Hilfe des NGI (drei Bestimmungen mit je fünf Kapseln) ermittelt, wobei die Kapseln gemäß neuer Schnittkonfiguration mit der in Abbildung 4.13 c dargestellten Apparatur geöffnet wurden.

Bei Verwendung der Pulvermischung 009-B13 ist im Vergleich mit den Ergebnissen des Prototyp 1 aus Kapitel 4.2.4 ein deutlich reduzierter Kapselrückstand erkennbar (Abbildung 4.17). Dabei kann zusätzlich eine kleinere Standardabweichung beobachtet werden, welche indirekt auf eine gleichmäßige Wirkstofffreigabe aus der Kapsel schließen lässt. Auch der Rückstand im Inhalatorunterteil ist wesentlich niedriger. Der Rückstand im Oberteil konnte reproduzierbar auf weniger als 1% gesenkt werden. Diese Beobachtungen belegen die Wirksamkeit der im neuen Prototyp umgesetzten Optimierungsmaßnahmen.

Zwischen poliertem und nicht poliertem Inhalator können formulierungsunabhängig nur geringfügige Unterschiede festgestellt werden. Entweder beeinflusst die Oberflächenbeschaffenheit den Wirkstoffrückstand nur wenig oder das Polieren war nicht effektiv genug, um einen möglichen Effekt sichtbar zu machen.

Erhebliche Unterschiede konnten hingegen zwischen den beiden Pulverformulierungen gezeigt werden. Die Verwendung von Miflonide® führt – unabhängig vom verwendeten Inhalator – zu deutlich reduzierten Wirkstoffrückständen sowohl in der Kapsel als auch im Inhalator. Da die Formulierung dieses Marktprodukts nicht bekannt ist, wird an dieser Stelle auf eine Diskussion verzichtet. Allerdings sind diese Ergebnisse ein klarer Beleg dafür, welche enorme Wirkung die Formulierung auf das Verhalten des Inhalationssystems zeigen kann. Eingehend werden diese Einflüsse in Kapitel 6 diskutiert.

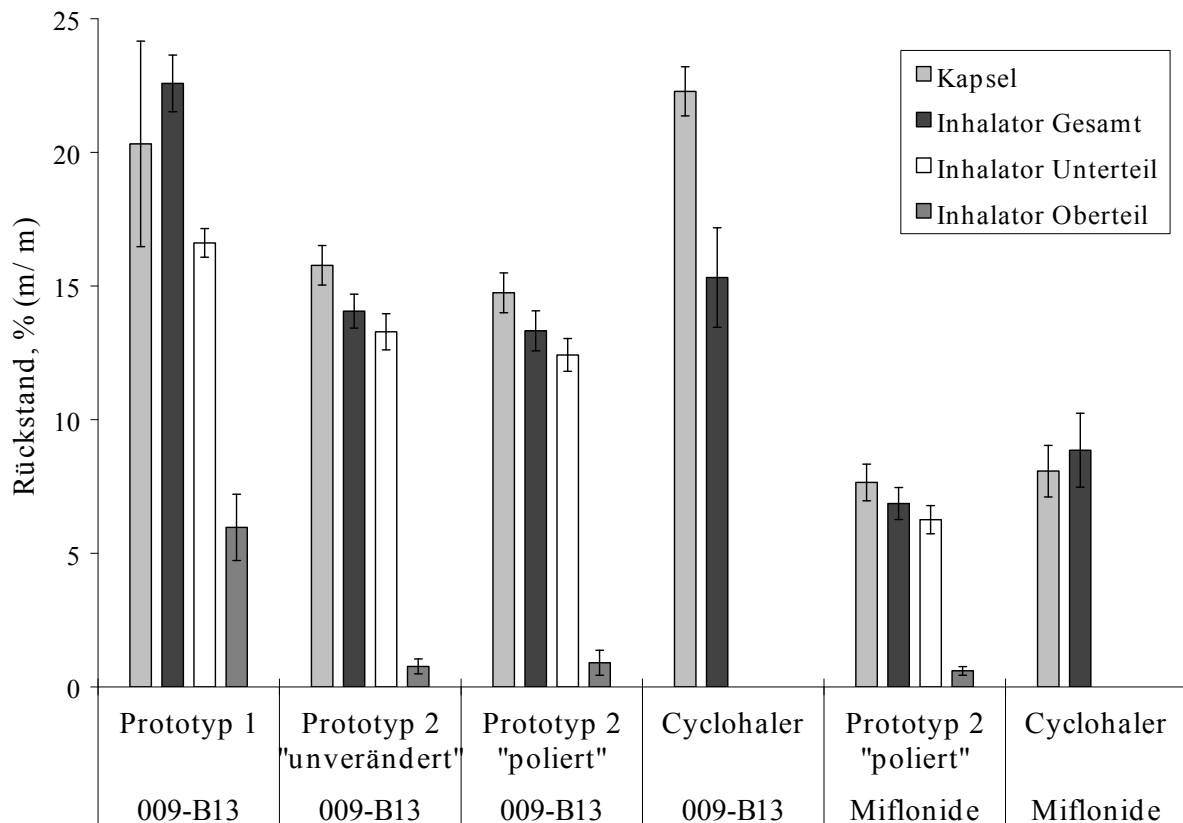


Abbildung 4.17: Prototyp 2 – Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit und der Formulierung auf die Wirkstoffrückstände

Wird der Cyclohaler® verwendet, sind prinzipiell höhere Wirkstoffrückstände zu beobachten. In Kombination mit Miflonide® schwächt sich dieser Effekt jedoch deutlich ab. Dass diese höheren Rückstände trotz der fertigungsbedingt sehr glatten Oberflächen des Cyclohaler® zu beobachten ist, deutet auf eine untergeordnete Rolle der Oberflächenbeschaffenheit im Hinblick auf Wirkstoffrückstände hin. Wahrscheinlicher ist, dass der für die Fertigung des Cyclohaler® verwendete Kunststoff Partikelanhaftungen begünstigt. Über derartige Unterschiede zwischen verschiedenen Kunststoffen wurde zum Beispiel von Podczeck (1998) berichtet. Im Cyclohaler® werden die Kapselenden zur Öffnung auf jeder Seite mit vier Metallstiften perforiert. Zwischen diesen Perforationen kann folglich ein geringeren Turbulenzen und erhöhter Zentrifugalbeschleunigung ausgesetzter Raum entstehen, in welchem vermehrt Partikel abgelagert oder zurückgehalten werden können (siehe Kapitel 4.2.4 und 4.2.5). Des Weiteren wird der Cyclohaler® aufgrund seines niedrigen Gerätewiderstands bei 100 l/min geprüft (Prototyp 2: 58 l/min), was

vermutlich zu einer Verstärkung der Ablagerungen im Bereich zwischen den Perforationen beiträgt. Die in der Kapsel befindlichen Trägerpartikel erfahren bei höherer Flussrate eine stärkere Beschleunigung, impaktieren mit größerer Geschwindigkeit an den Kapselwänden und bedingen somit höhere Andrückkräfte für die beim Aufprall abgelagerten Wirkstoffpartikel. Darüber hinaus kann sich durch die abweichende Öffnungsgeometrie der Perforationen ein völlig anderes Strömungsbild im Innern der Kapsel entwickeln als in den angeschnittenen Kapseln, was ebenfalls zu einer weniger effektiven Wirkstoffentleerung oder einer stärkeren Ablagerung beitragen könnte. Es ist ferner möglich, dass der Prozess der Wirkstofffreigabe zeitabhängig ist. Da immer 4 l Luft durch den Inhalator geleitet werden, resultiert für den Cyclohaler® eine Auslösezeit von nur 2,4 s (Prototyp 2: 4,1 s). Möglicherweise kann innerhalb dieses Zeitraums der Wirkstoff nicht vollständig aus der Kapsel entleert beziehungsweise anhaftender Wirkstoff nicht wieder von der Kapsel abgelöst werden.

Der zum Vergleich dargestellte Prototyp 1 ist hinsichtlich der desagglomerierenden Wirkung sowohl dem Prototyp 2 als auch dem Cyclohaler® überlegen (FPF_{ABG} in Abbildung 4.18). Als potentielle Ursachen kommen die möglicherweise leicht vom Prototyp 1 abweichende Kammerhöhe, die Vergrößerung des zentralen Kammerauslasses und die Integration des Gitters in Frage, da diese Bauteile in direktem Zusammenhang mit der Luftführung stehen. Eine Beurteilung, wodurch genau die veränderten Eigenschaften zustande kommen, ist an dieser Stelle nicht möglich. Bei Betrachtung der FPF_{WGF} wird deutlich, dass mit Prototyp 2 – durch die wesentlich geringeren Wirkstoffrückstände – eine absolut höhere Feinpartikelfraktion erzeugt wird. Es sind keine Unterschiede zwischen poliertem und unbehandeltem Prototyp erkennbar. Dies war zu erwarten, da sich die Rückstände bei beiden Varianten nicht unterschieden. Im Vergleich mit beiden Prototypen weist der Cyclohaler® bei Analyse der FPF_{ABG} unabhängig von der Formulierung eine schlechtere Desagglomerationswirkung auf. Durch die im Cyclohaler® generell höheren Wirkstoffrückstände schlägt sich dies in einer noch größeren Differenz der Werte für die FPF_{WGF} nieder. Die Formulierung zeigt den größten Ein-

fluss auf die Feinpartikelfraktion: Miflonide® führt in jedem Fall zu deutlich niedrigeren Werten für die FPF_{ABG} . Allerdings bedingen die weniger stark ausgeprägten Wirkstoffrückstände eine vergleichsweise kleine Differenz zwischen FPF_{ABG} und FPF_{WGF} .

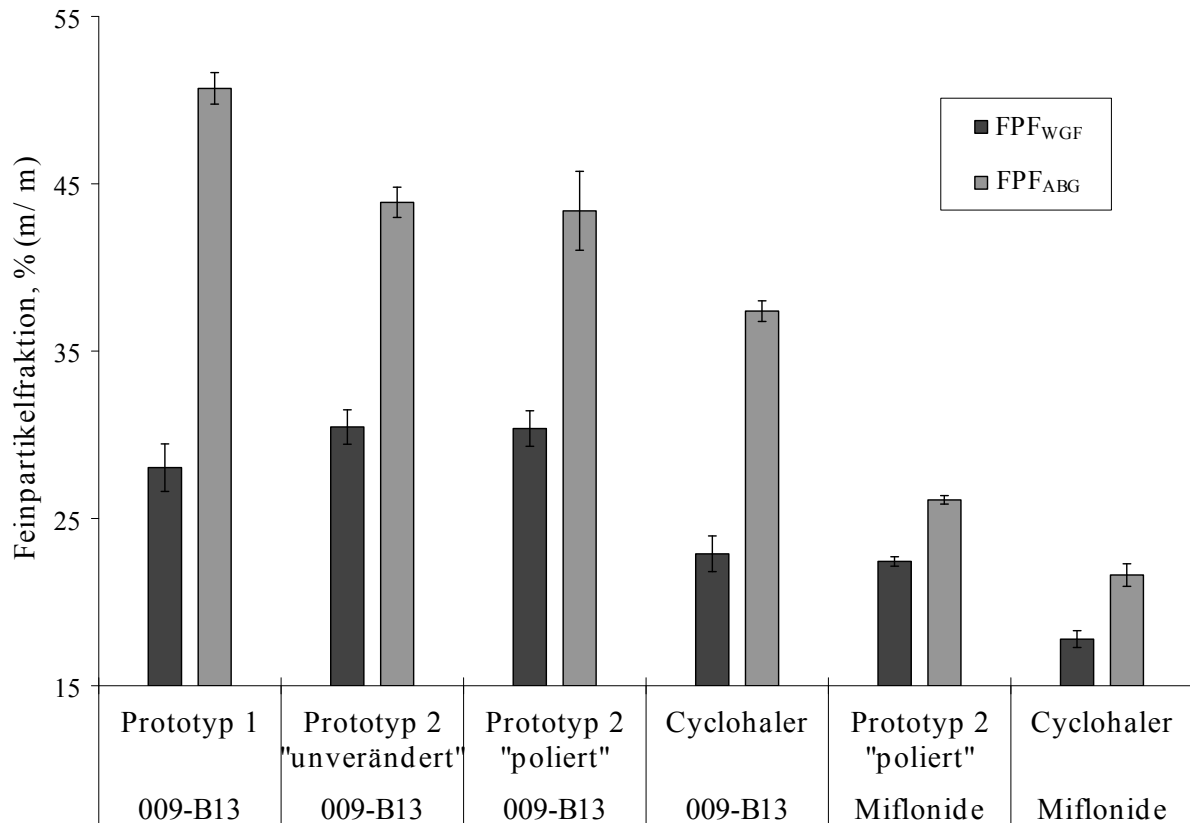


Abbildung 4.18: Prototyp 2 – Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit und der Formulierung auf die Feinpartikelfraktion

4.4 Schlussfolgerungen

Die neue Schnittkonfiguration mit einem Winkel von 0° hat wiederholt zu geringeren Kapselrückständen geführt und wird für alle weiteren Experimente als Standardöffnungsmethode festgelegt. Die am Prototyp 1 erarbeiteten und im Prototyp 2 implementierten Veränderungen haben sich vor allem hinsichtlich der Wirkstoffrückstände als nützlich erwiesen, weshalb weitere Entwicklungen auf dieser Konfiguration aufbauen sollten. Die Ursachen der geringeren Desagglomerationswirkung müssen in nachfolgenden Untersuchungen geklärt werden, wobei hierbei die Dimensionierung der luftführenden Bauteile im Vordergrund stehen

sollte. Ebenso wichtig ist die Entwicklung einer geeigneten Pulverformulierung, da deren Einfluss offensichtlich von außerordentlicher Bedeutung ist.

5 DIMENSIONIERUNG DER LUFTFÜHRENDEN BAUTEILE

5.1 Entwicklung und Konzeption eines modular aufgebauten Inhalators

Die systematische Untersuchung der Dimensionierung der luftführenden Bauteile eines Prototyps stellt eine Herausforderung dar, da im Prinzip für jede Kombination der Dimensionen ein separater Prototyp erforderlich ist. Bei Untersuchung mehrerer verschiedener Bauteile führt dies schnell zu einer großen Anzahl benötigter Prototypen. Daher wurde speziell für diese Fragestellung in Kooperation mit dem Designbüro (Brennwald Design, Kiel) ein System entwickelt, welches eine einfache und kosteneffiziente Kombination der unterschiedlich dimensionierten Bauteile ermöglicht. Es wurden miteinander kombinierbare Bauteile konzipiert, welche modular je nach Bedarf zu einem funktionierenden Inhalator zusammengesetzt werden können (Abbildung 5.1). Im Folgenden wird dieses System auch als Baukasten bezeichnet. Alle Bauteile wurden mit Hilfe der Stereolithographie gefertigt (siehe Kapitel 3.2).

Da nur die innen liegenden Elemente von Interesse sind, wurde das Äußere der Bauteile derart gestaltet, dass ein guter Formschluss und Luftdichtigkeit gewährleistet sind. Die inneren Komponenten des Baukastens entsprechen hinsichtlich der Form denen des Prototyp 2, sind jedoch so aufgebaut, dass die zur Untersuchung ausgewählten Faktoren unabhängig voneinander kombiniert werden können. Mit der Absicht, einen möglichen Einfluss besser sichtbar zu machen, wurde der Querschnitt des Luftkanals im Mundstück abweichend von den bisherigen Prototypen erst zum Ende hin erweitert.

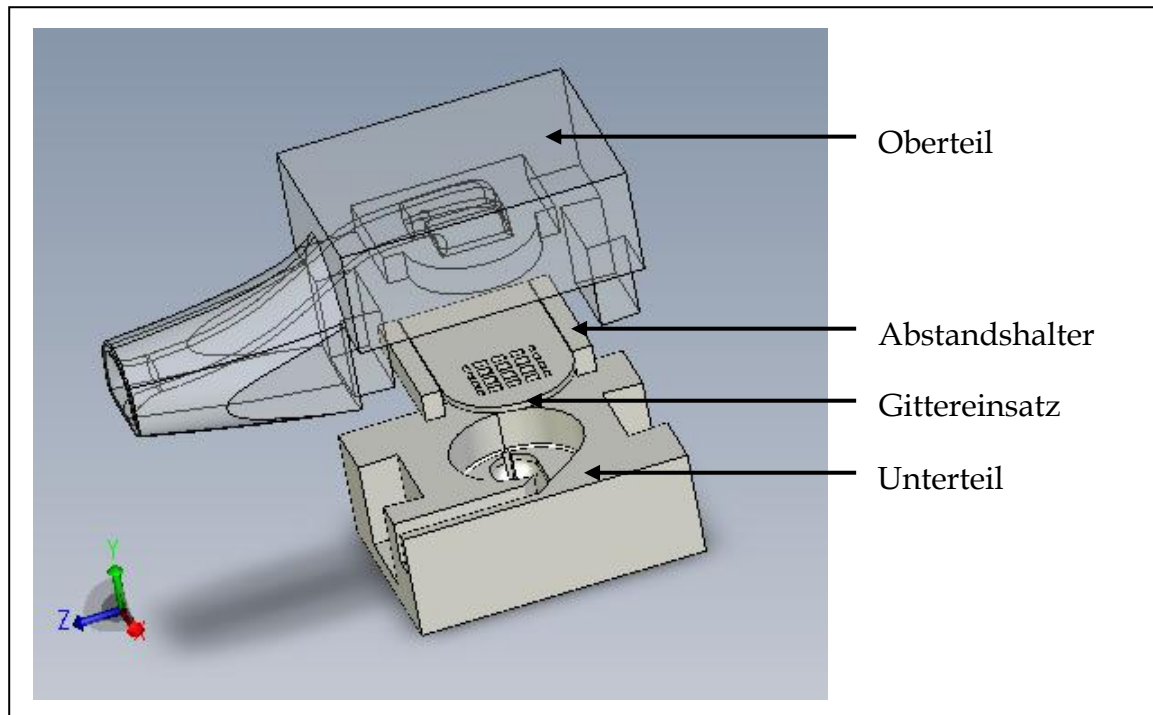


Abbildung 5.1: Konzept des modularen Baukastensystems - Explosionsdarstellung

Auf Basis der Schlussfolgerungen des vorherigen Kapitels wurden die Kammerhöhe und die freie Gitterfläche (im Folgenden „Gitterfläche“) als zu untersuchende Parameter ausgewählt. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Gestaltung des Lufteinlasses (Coates *et al.*, 2006) sowie der Gitterstäbe und des Mundstücks (Coates *et al.*, 2004; Coates *et al.*, 2007) die Eigenschaften eines Inhalators beeinflussen können. Sowohl für den Lufteinlass als auch für das Mundstück wurde die Querschnittsfläche des Bauteils als Faktor festgelegt. Schwieriger gestaltete sich die Definition der Gitterstäbe als Faktor. Um eine Untersuchung unabhängig von der Gitterfläche sicherzustellen, wurde die Gitterstabbreite als Faktor ausgewählt. Eine gleichbleibende Gitterfläche bei sich ändernder Breite der Gitterstäbe wird durch eine entsprechende Anpassung der Anzahl der Gitterstäbe gewährleistet. Mit dieser Methode ist ebenfalls die Untersuchung der Gitterstabbreite bei variierender Gitterfläche sichergestellt.

Die Festlegung der Faktorstufen (Tabelle 5.1) für Lufteinlass und Mundstück erfolgte durch Orientierung an bereits vermarkteten Inhalatoren. So ist zum Beispiel der kleine Querschnitt des Mundstücks an die Maße des HandiHaler® angelehnt. Ausgehend von den bisherigen Erfah-

rungen mit den Prototypen 1 und 2 wurden die Stufen für die Kammerhöhe festgelegt, während die Gitterdimensionierung auf einer sinnvollen Unterbringung einer Mindestanzahl Gitterstäbe basiert.

Tabelle 5.1: *Baukastensystem – Dimensionen der luftführenden Bauteile*

| Bauteil | Parameter | Größe | | |
|-------------------------|-------------------------------------|-------|--------|-------|
| | | klein | mittel | groß |
| Lufteinlass | Querschnittsfläche, mm ² | 11,82 | 17,70 | 23,57 |
| Desagglomerationskammer | Höhe, mm | 7 | 8 | 9 |
| Gitter | Breite der Gitterstäbe, mm | 0,42 | 0,86 | 1,30 |
| Gitter | Freie Gitterfläche, mm ² | 20,71 | 35,76 | 50,80 |
| Mundstück | Querschnittsfläche, mm ² | 7,06 | 21,30 | 35,54 |

Die in Tabelle 5.1 aufgelisteten Dimensionen der Bauteile – ausgenommen die Kammerhöhe – wurden nach der Fertigung mit Hilfe eines digitalen Mikroskops (Keyence VHX-500, Keyence Corporation, Osaka, Japan) bestimmt. Nach Kalibrierung des Mikroskops mit einem Mikrometermaßstab wurden Kontrastbilder der betreffenden Querschnittsflächen aufgenommen und vermessen. Die Bestimmung der Gitterstabbreite erfolgte manuell durch multiples Anlegen von Messbalken und Berechnung des Mittelwerts der erhaltenen Maße. Da der Aufbau der Kammer während der Fertigung senkrecht zum Kammerboden erfolgt, wurde hinsichtlich der Kammerhöhe davon ausgegangen, dass bei 0,05 mm Schichthöhe während der Stereolithographie eine ausreichende Genauigkeit durch den Herstellprozess sichergestellt ist. Für die Kammerhöhe wird daher generell auf die Angabe der Nachkommastellen verzichtet.

5.2 Gerätewiderstand des modularen Systems

Nachdem alle Bauteile zur Verfügung standen wurde zunächst der Einfluss der Dimensionierung auf den Gerätewiderstand geprüft. Für die Untersuchung wurde ein vollständig faktorieller Versuchsplan mit fünf

Faktoren und Zentralpunkt verwendet (Versuchsplantabelle im Anhang 11.4.2). Als einzige Zielgröße diente die bei 4 kPa Druckabfall resultierende Flussrate. Alle Bestimmungen erfolgten mit einer leeren, angeschnittenen Kapsel zur Wahrung größtmöglicher Praxisnähe.

Die statistische Auswertung führte unter Einbeziehung aller Werte (= keine Ausreißer) und ohne Datentransformation zu einem komplexen Modell von exzellenter Qualität (Tabelle 5.2). Mit Ausnahme der Gitterstabbreite zeigten alle Faktoren einen hochsignifikanten Einfluss ($p < 0,0001$) auf die Zielgröße. Des Weiteren beinhaltet das Modell viele signifikante Wechselwirkungen. Sogar Vier-Faktor-Wechselwirkungen, welche normalerweise selten auftreten, sind als signifikante Terme in der Modellgleichung enthalten. Allerdings tragen diese komplexen Wechselwirkungen nur geringfügig zur Beschreibung der Daten bei.

Tabelle 5.2: Modellparameter der Versuchspläne zum Gerätewiderstand

| Parameter | Werte | |
|---------------------|---------------------------|-----------|
| | 2 ⁵ faktoriell | D-optimal |
| Model p-value | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Lack of Fit p-value | 0,4275 | 0,2292 |
| Adequate Precision | 171,247 | 104,846 |
| Adjusted R-squared | 0,9995 | 0,9983 |
| Predicted R-squared | 0,9975 | 0,9970 |

Den mit Abstand größten Einfluss auf die Flussrate üben das Mundstück und in geringerem Ausmaß der Lufteinlass aus (Abbildung 5.2). Wie schon in Kapitel 2.3.2 erwähnt, führt eine Verengung des Strömungsquerschnitts zu einer Erhöhung des Widerstands und somit zu einer geringeren Flussrate bei 4 kPa Druckabfall. Die Lage der Zentralpunkte lässt auf eine ausgeprägte Nichtlinearität der Effekte schließen. Dies bedeutet, dass ein lineares Modell für die korrekte Bestimmung der Ausprägung der Effekte zwischen den Faktorstufen „hoch“ und „niedrig“ nicht geeignet ist. Hierfür ist ein nichtlineares Modell erforderlich, welches auf Basis eines zweistufigen Versuchsplans nicht gebildet

werden kann. Zur ausreichend genauen Beschreibung der Einflüsse der Faktoren zwischen zwei Faktorstufen ist ein auf mindestens drei Faktorstufen beruhender Response-Surface-Versuchsplan notwendig. Daher wurde ein D-optimaler Versuchsplan aufgestellt, welcher eine korrekte Beschreibung der Krümmung in der Responsefläche ermöglicht (Versuchsplantabelle im Anhang 11.4.3). Durch gezielten Verzicht auf Informationen zu Drei-, Vier- und Fünf-Faktor-Wechselwirkungen konnte die Versuchsanzahl deutlich auf 31 Bestimmungen reduziert werden. Die statistische Auswertung der Ergebnisse lieferte wie im Falle des faktoriellen Plans ein hervorragendes Modell (Tabelle 5.2), welches trotz geringerer Komplexität die Daten ausgezeichnet beschreibt.

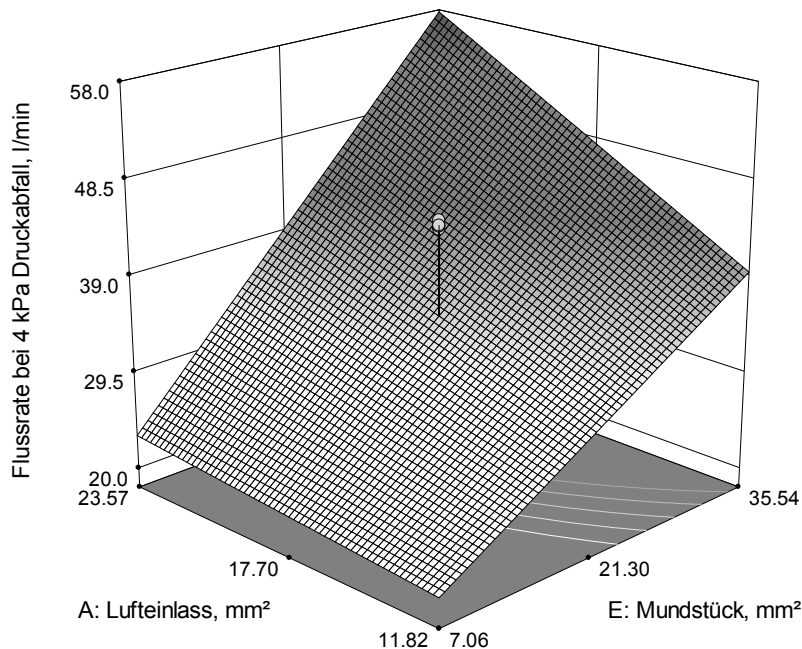


Abbildung 5.2: Faktorieller Versuchsplan – Einfluss des Mundstücks und des Lufteinlasses auf die resultierende Flussrate; andere Faktoren auf mittlerem Wert

Wieder zeigen alle Faktoren – ausgenommen die Gitterstabbreite – einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$). Eine Veränderung der Breite der Gitterstäbe führt nicht zu einer Querschnittsveränderung und somit auch nicht zu einer Beeinflussung des Gerätewiderstands. Die Reihenfolge des Ausmaßes der Effekte ist analog zu der mit dem faktoriellen Plan ermittelten: Mundstück > Lufteinlass > Gitterfläche > Kammerhöhe. Auch wenn die Kammerhöhe den Strömungsquerschnitt nicht direkt beeinflusst,

setzt ein kleineres Kammervolumen der strömenden Luft einen größeren Widerstand entgegen. Im Vergleich mit den anderen Faktoren ist das Ausmaß dieses Effekts jedoch gering, was sich in einem größeren p-Wert von 0,0144 manifestiert. Die Einflüsse der verbleibenden signifikanten Faktoren sind vorrangig auf sich ändernde Strömungsquerschnitte zurückzuführen. Wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben, ist der Strömungswiderstand jedoch keine ausschließliche Funktion des Querschnitts sondern auch der Länge des betreffenden Bauteils. Bedingt durch die große Länge des Luftkanals im Mundstück zeigt dieses den mit Abstand größten Einfluss. In Abbildung 5.3 wird deutlich, dass das Mundstück die Hauptursache für die gekrümmte Responsefläche darstellt. Weiterhin sichtbar ist die starke Wechselwirkung zwischen Mundstück und Lufteinlass: Bei kleinem Mundstück ist der Effekt des Lufteinlasses sehr viel geringer ausgeprägt als bei großem Mundstück. Darüber hinaus ist diese Wechselwirkung bei kleiner Gitterfläche wesentlich geringer ausgeprägt als bei großer Gitterfläche. In der Modellgleichung wird dieser Zusammenhang durch die hochsignifikante Drei-Faktor-Wechselwirkung von Mundstück, Lufteinlass und Gitterfläche abgebildet.

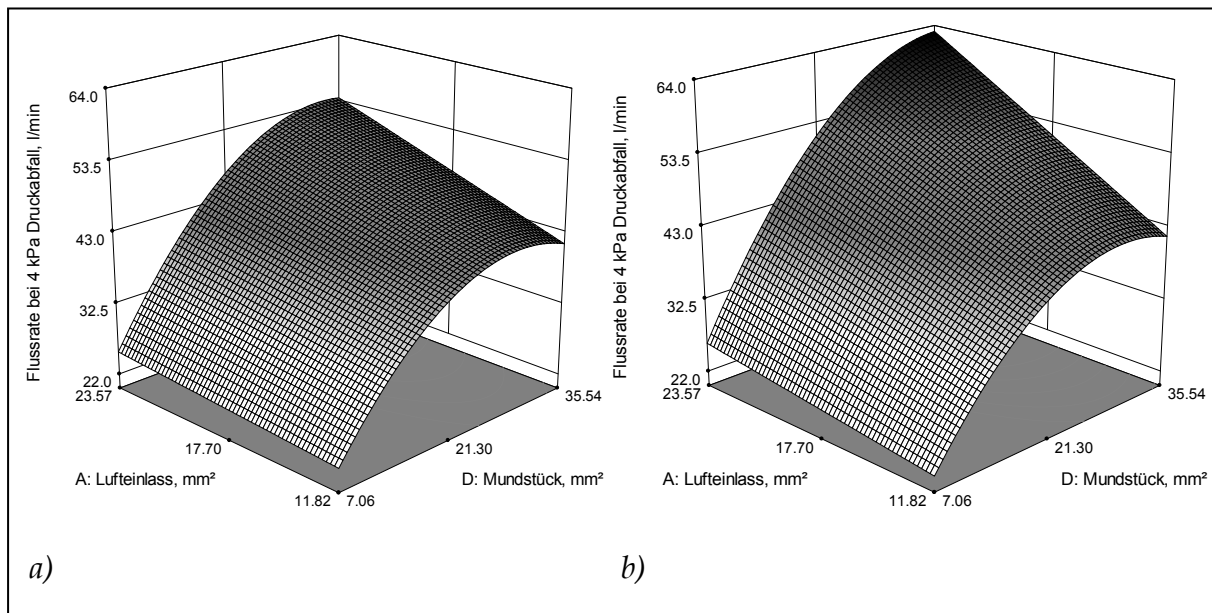


Abbildung 5.3: *D-optimaler Versuchsplan – Einfluss des Mundstücks und des Lufteinlasses auf die resultierende Flussrate; Gitterstabbreite und Kammerhöhe auf mittlerem Wert*
 a) *Gitterfläche klein*
 b) *Gitterfläche groß*

Es kann festgehalten werden, dass der Gerätewiderstand und somit auch die für einen Druckabfall von 4 kPa benötigte Flussrate am stärksten durch das Mundstück beeinflusst werden. Von den fünf geprüften Faktoren dominieren drei (Mundstück, Lufteinlass und Gitterfläche) die resultierende Flussrate bei einem Druckabfall von 4 kPa. Da basierend auf dem Modell des D-optimalen Versuchsplans für jede beliebige Kombination der Bauteildimensionen die resultierende Flussrate vorhergesagt werden kann, ist eine maßgeschneiderte Konzeption zukünftiger Prototypen und eines finalen Inhalators möglich.

5.3 Einfluss der Dimensionierung der luftführenden Bauteile

5.3.1 Vorüberlegungen und Versuchsaufbau

Ziel der Versuche dieses Kapitels ist es, mit Hilfe des modularen Systems dimensionsbedingte Effekte der luftführenden Bauteile auf das Depositionsverhalten des Inhalators zu untersuchen. Vor dem Hintergrund, dass Wechselwirkungen zwischen Inhalator und Formulierung auftreten können, wäre es sinnvoll, auch die Pulverformulierung in diesen Entwicklungsschritt einzubeziehen. Die Vielzahl der möglichen Formulierungsparameter (siehe Kapitel 2.4) würde jedoch zu einer großen Zahl an Faktoren und folglich einer enormen Anzahl an Versuchen führen. Daher wurde entschieden, die Formulierungsentwicklung mit separaten Versuchen durchzuführen. Eine Rechtfertigung für dieses Vorgehen bietet nachfolgende Argumentation: Die Dimensionierung der luftführenden Elemente wird sich primär auf die Luftgeschwindigkeiten, die Turbulenzgrade und folglich auf die kinetische Energie des Luftstroms auswirken (siehe Kapitel 2.3.2). Eine Veränderung dieser Parameter sollte formulierungsunabhängig zu einem sich ändernden Depositionsverhalten führen. Das Ausmaß der Effekte kann dabei für verschiedene Formulierungen durchaus unterschiedlich sein, die Richtung der Effekte sollte hingegen die gleiche sein.

Des Weiteren ist aufgrund der stark variierenden Gerätewiderstände die Arbeit bei einer konstanten Flussrate nicht sinnvoll. Eine bessere Mög-

lichkeit bietet ein konstanter Druckabfall, welcher zumindest teilweise realistische Bedingungen garantiert und zusätzlich einen Vergleich der Ergebnisse ermöglicht (Brindley *et al.*, 1994). Daher wurde die Standardprüfbedingung des Arzneibuchs (4 kPa) als Konstante definiert und die Flussrate entsprechend angepasst. Daraus resultierten Flussraten von 20,8 bis 61,2 l/min.

Unter der Annahme, dass ähnlich wie beim Gerätewiderstand nur einige Faktoren einen deutlichen Einfluss zeigen, wurde ein teilfaktorieller Versuchsplan mit fünf Faktoren und Zentralpunkt (2^{5-2} , Versuchsplantabelle im Anhang 11.4.4) erstellt. Das Depositionsverhalten wurde mit Hilfe des NGI (je fünf Kapseln, Öffnung mit Standardöffnungsmethode gemäß Kapitel 4.3) unter Verwendung der Pulvermischung 009-B13 (siehe Kapitel 4.2.4) untersucht. Anstelle von Dreifachbestimmungen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, da die bisherigen Versuche eine gute Reproduzierbarkeit der Analysen ergaben. Der Zentralpunkt wurde zur genaueren Quantifizierung des experimentellen Fehlers sechsmal bestimmt. Als Zielgrößen wurden die Wirkstoffrückstände in Kapsel und Inhalator, der abgegebene Anteil, die Feinpartikelfraktion und die Rachendeposition untersucht.

5.3.2 Ergebnisse Feinpartikelfraktion

Für die Wirkstoffrückstände und den abgegebenen Anteil konnten keine geeigneten Modelle gefunden werden (Tabelle 5.3). Signifikante Modelle konnten hingegen für die Feinpartikelfraktion und die Rachendeposition gebildet werden, wobei die Modelle qualitativ weniger hochwertig als die bisher betrachteten sind. Bedingt wird dies durch eine entgegen den Erwartungen hohe interexperimentelle Streuung, welche sich in vergleichsweise kleinen R-squared-Werten niederschlägt.

Erstmals wurden Ausreißer identifiziert und von der Analyse ausgeschlossen, da ihnen keine erkennbare Ursache zugeordnet werden konnte. Trotz dieser Umstände gewährleisteten die Modelle eine akzeptable Beschreibung der Daten, da ein ausreichendes Signal-Rausch-

Verhältnis (Adequate Precision > 4), ein nicht signifikanter „Lack of Fit“ (p-Wert > 0,05) und eine genügend kleine Differenz zwischen „R-squared adjusted“ und „R-squared predicted“ (< 0,2) vorliegen. Eine wissenschaftlich fundierte Auswertung der Ergebnisse ist somit sichergestellt.

Tabelle 5.3: Modellparameter der untersuchten Zielgrößen

| Zielgröße | p-value | | | R-squared | | Ausreißer Run Nr. |
|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------|-----------|-----------|----------------------|
| | Model | Lack of Fit | Adequate Precision | Adjusted | Predicted | |
| Kapsel- rückstand | Kein geeignetes Modell gefunden | | | | | |
| Inhalator- rückstand | Kein geeignetes Modell gefunden | | | | | |
| Abgegebener Anteil | Kein geeignetes Modell gefunden | | | | | |
| FPF _{WGF} | 0,0002 | 0,0867 | 10,540 | 0,6761 | 0,5071 | 2, 7 |
| FPF _{ABG} | 0,0002 | 0,5752 | 10,732 | 0,6878 | 0,5933 | 2, 7 |
| Relative Rachen- deposition | < 0,0001 | 0,5773 | 11,240 | 0,7021 | 0,6517 | 2 |
| Rachen- deposition | 0,0008 | 0,6994 | 6,554 | 0,4104 | 0,3377 | |

Unabhängig von der Zielgröße wurden nur lineare Modelle gefunden – eine signifikante Abweichung von der Linearität wurde nicht festgestellt. Die Gitterstabbreite zeigte keine signifikanten Einflüsse auf die Zielgrößen, während das Mundstück generell den größten Effekt zeigte. Außer der Gitterstabbreite zeigen alle Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Feinpartikelfraktion. Dargestellt sind die Effekte in Abbildung 5.4 am Beispiel der FPF_{ABG}. Für die FPF_{WGF} wurden analoge Effekte gefunden. Eine höhere Feinpartikelfraktion wird hierbei immer dann erzielt, wenn das betreffende Bauteil groß dimensioniert ist.

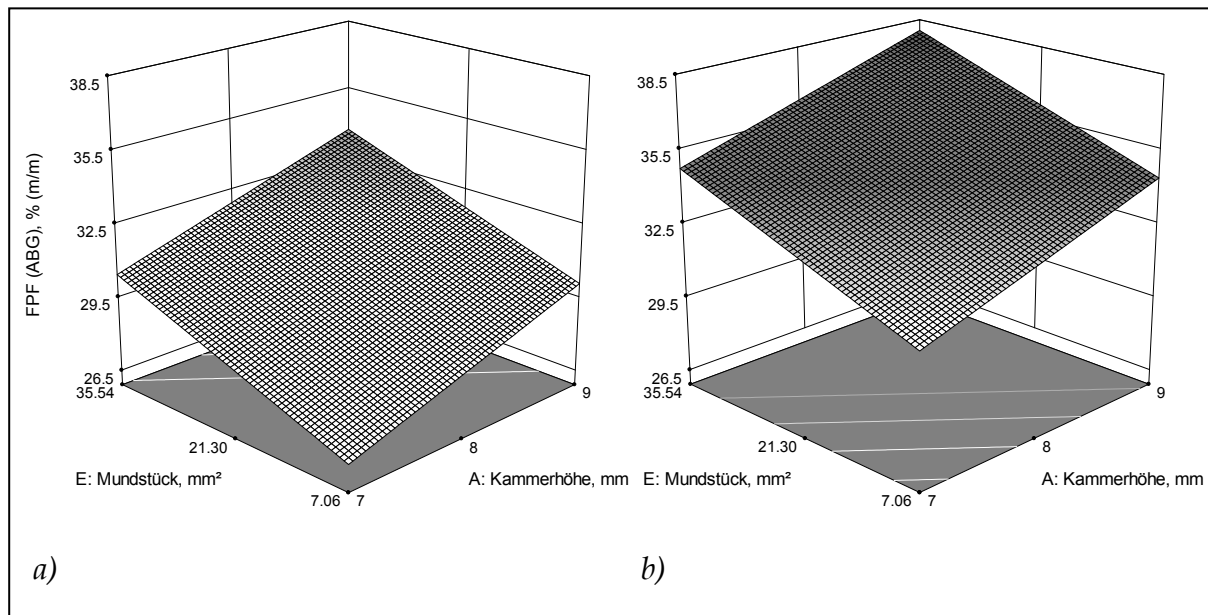


Abbildung 5.4: Einfluss der Dimensionierung luftführender Bauteile auf die FPF_{ABG} ; Gitterstabbreite auf mittlerem Wert
 a) Lufterinlass und Gitterfläche klein
 b) Lufterinlass und Gitterfläche groß

Teilweise kann dies bei Betrachtung des Einflusses der signifikanten Faktoren auf die bei 4 kPa resultierende Flussrate erklärt werden. Wird die Prüfflussrate mit der Feinpartikelfraktion korreliert, wird wie zu erwarten deutlich, dass eine höhere Flussrate zu einer signifikant erhöhten Feinpartikelfraktion führt ($p = 0,0003$ für FPF_{WGF} und $p = 0,0012$ für FPF_{ABG} ; Abbildung 5.5).

Auffällig ist der verhältnismäßig große Einfluss der Kammerhöhe, da diese den Gerätewiderstand und folglich die Flussrate nur geringfügig beeinflusst (Kapitel 5.2). Demnach wird die bessere Desagglomeration in einer höheren Kammer nicht ausschließlich durch die Flussrate verursacht. Da das Strömungsbild und die Turbulenzgrade in der Kammer nicht bekannt sind, kann für dieses Phänomen keine adäquate Erklärung abgeleitet werden. Eine plausible mögliche Ursache liefert die Betrachtung des Versuchsplans. Aufgrund der starken Reduzierung des Plans sind die Haupteffekte mit Zwei-Faktor-Wechselwirkungen vermengt. Da die Kammerhöhe mit der Wechselwirkung von Gitterfläche und Lufterinlass vermengt ist, könnte es auch diese Wechselwirkung sein, welche den signifikanten Effekt verursacht. Beide Faktoren – Gitterfläche und Lufterinlass – zeigen einen signifikanten Einfluss, weshalb durchaus eine

Wechselwirkung zwischen diesen denkbar ist. Außerdem zeigen diese beiden Faktoren einen viel stärker ausgeprägten Effekt auf die Flussrate als die Kammerhöhe.

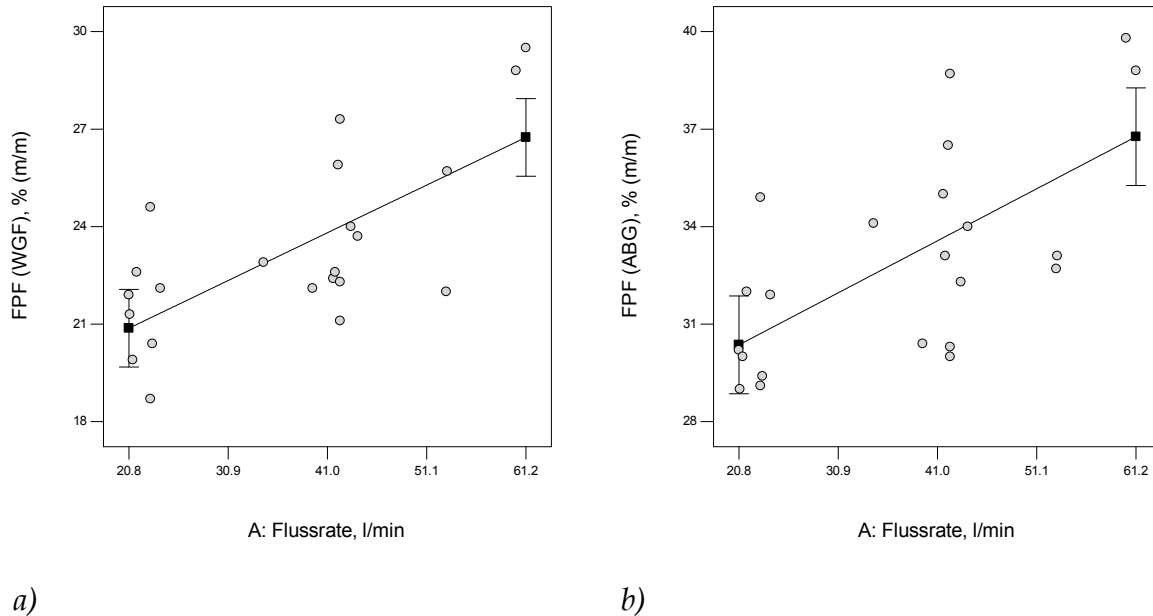


Abbildung 5.5: Einfluss der Flussrate auf die Feinpartikelfraktion
 a) FPF_{WGF}
 b) FPF_{ABG}

Wie im Kapitel 5.2 gezeigt wurde, ist eine Beeinflussung der Flussrate in erster Linie auf den Effekt des Mundstücks zurückzuführen. Mit dieser einfachen Korrelation ist es jedoch nicht möglich, die einzelnen Effekte der Bauteile zu beurteilen. Daher wurde versucht, die Effekte anhand der Luftgeschwindigkeiten und Turbulenzgrade zu erfassen.

$$v_{\text{Bauteil}} = \frac{Q \cdot 1000}{A_{\text{Bauteil}} \cdot 60} \quad \text{Gleichung 5.1}$$

Q für den Versuch verwendete Flussrate in l/min

A_{Bauteil} Querschnittsfläche des betreffenden Bauteils in mm²

Die Luftgeschwindigkeit v_{Bauteil} in m/s kann für Lufteinlass, Gitter und Mundstück unter Berücksichtigung der Flussrate und des Strömungsquerschnitts näherungsweise berechnet werden (Gleichung 5.1). Für die

Kammer ist dies nicht möglich: hierzu bedürfte es einer geeigneten Software, welche die komplexe zirkulierende Luftströmung in der Kammer hinreichend genau beschreiben kann (z.B. ANSYS FLUENT, ANSYS Inc., Canonsburg, PA, USA). Zur weiteren Betrachtung ist es statthaft, diese Luftgeschwindigkeiten als unabhängige Faktoren im Rahmen einer statistischen Auswertung zu behandeln, da bei geeigneter Dimensionierung der Bauteile jede beliebige Kombination der Luftgeschwindigkeiten erzeugt werden könnte (siehe Kapitel 5.2). Aufgrund der fehlenden Orthogonalität ist bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch größte Vorsicht geboten: Streng genommen darf nur der Bereich an Luftgeschwindigkeiten betrachtet werden, in welchem auch tatsächlich Versuche durchgeführt wurden. Alle vorhergesagten Werte außerhalb dieses Bereichs stellen eine Extrapolation dar, welche auf keinen Fall durchgeführt werden darf. Als signifikant detektierte Effekte dürfen hingegen als solche angenommen werden, wenn die Güteparameter des Modells dies zulassen. Hinsichtlich der FPF_{ABG} konnte ein vertrauenswürdiges Modell von eingeschränkter Qualität mit einem R-squared adjusted von 0,5344 und einem R-squared predicted von 0,3376 gebildet werden. Mundstück und Lufteinlass zeigen die wichtigsten Effekte: je größer die Luftgeschwindigkeit, desto höher ist die resultierende Feinpartikelfraktion. Eine höhere Luftgeschwindigkeit und die folglich größere kinetische Energie des Luftstroms sorgen für eine verbesserte Ablösung des Wirkstoff vom Träger (siehe auch Kapitel 2.3.2).

Im Unterschied zur Berechnung der Luftgeschwindigkeit ist eine korrekte Beschreibung des Turbulenzgrades des Luftstroms wesentlich komplexer. Hier bieten sich wiederum computergestützte Methoden zur Analyse der Fluidodynamik („Computational Fluid Dynamics“; z.B. Software ANSYS FLUENT) für eine detaillierte Untersuchung an, wie es bereits mehrfach in der Literatur beschrieben wurde (z.B. Coates *et al.*, 2004; Coates *et al.*, 2006). Mangels Zugang zu geeigneter Software konnten im Rahmen dieser Arbeit keine derartigen Untersuchungen durchgeführt werden. Eine Quantifizierung von Turbulenzen ist weiterhin über die Berechnung der integralen Längenskalen, der Zeitskalen und der so genannten Kolmogorov-Skalen möglich. Einen umfassenden

Überblick hierzu liefert Finlay (Kap. 9, 2001a). Da viele der für solche Berechnungen benötigten Parameter in der vorliegenden Arbeit unbekannt waren, konnte auch diese Methode nicht angewendet werden. Ein leicht zugänglicher Parameter, welcher Turbulenzen zumindest indirekt beschreibt, ist die Reynoldszahl (Gleichung 5.2). Deren Berechnung ist wiederum für Lufteinlass, Gitter und Mundstück möglich. Unter Beachtung der bereits zur Luftgeschwindigkeit definierten Voraussetzungen wurde der Einfluss der Reynoldszahl – als indirektes Maß für den Turbulenzgrad – auf die Feinpartikelfraktion geprüft.

$$\text{Re} = \frac{\rho \cdot v_{\text{Bauteil}} \cdot L_{\text{Bauteil}}}{\eta} \qquad \text{Gleichung 5.2}$$

| | |
|----------------------|--|
| ρ | Dichte der Luft bei 23°C und Standarddruck = 1,1925 g/l |
| v_{Bauteil} | Luftgeschwindigkeit gemäß Gleichung 5.1 |
| L_{Bauteil} | Durchmesser des querschnittsflächengleichen Kreises des betreffenden Bauteils |
| η | Dynamische Viskosität der Luft bei 23°C und Standarddruck = $1,84 \cdot 10^{-5}$ kg/(m·s) |

Die statistische Auswertung lieferte wiederum akzeptable Modelle, welche für FPF_{ABG} und FPF_{WGF} das gleiche Ergebnis zeigten: eine größere Reynoldszahl in Lufteinlass und Mundstück führt zu einer höheren Feinpartikelfraktion (Abbildung 5.6). Es liegt daher die Vermutung nahe, dass eine Erhöhung des flussraten- und luftgeschwindigkeitsabhängigen Turbulenzgrades im Inhalator einen positiven Effekt auf die Ablösung des Wirkstoffs vom Träger ausübt.

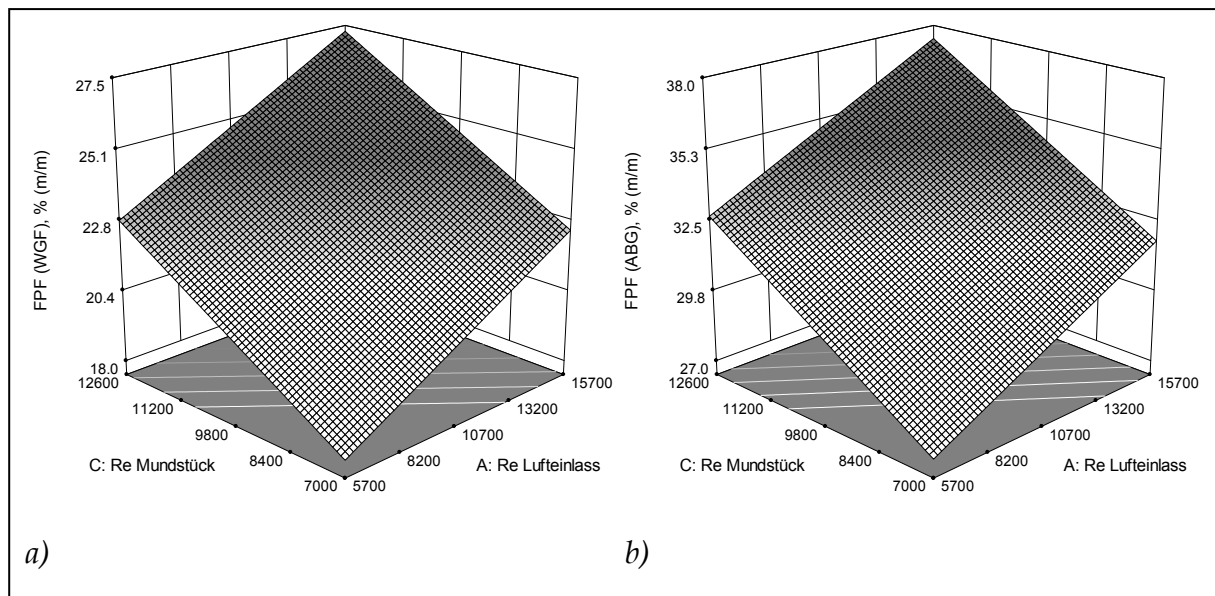


Abbildung 5.6: Einfluss der Reynoldszahl auf die Feinpartikelfraktionen;
 Reynoldszahl Gitter auf mittlerem Wert
 a) FPF_{WGF} und
 b) FPF_{ABG}

5.3.3 Ergebnisse Rachendeposition

Einflüsse der Dimensionen der luftführenden Bauteile auf die Rachendeposition werden am Beispiel der relativen Rachendeposition erläutert, da diese nicht von der hohen interexperimentellen Streuung der Kapsel- und Inhalatorrückstände beeinflusst ist.

Das Modell für die relative Rachendeposition (Tabelle 5.3) beinhaltet nur einen signifikanten Faktor: das Mundstück ($p < 0,0001$). Je größer der Querschnitt des Mundstücks ist, desto geringer ist die Rachendeposition (Abbildung 5.7 a). In direktem Zusammenhang mit dieser Beobachtung steht das oben diskutierte Ergebnis, dass die Desagglomeration mit einem großen Mundstück verbessert wird. Wenn bereits ein größerer Teil des Wirkstoffs von der Trägeroberfläche abgelöst ist, können diese Wirkstoffpartikel dem Luftstrom im NGI-Rachen folgen, während auf der Oberfläche verbliebener Wirkstoff durch Impaktion der Trägerpartikel zumindest teilweise im Rachen abgeschieden wird. Selbst wenn sich die impaktierten Trägerpartikel wieder von der Rachenoberfläche lösen, wird dieser Teil des Partikelkollektivs auf dem Vorabscheider abgeschieden. Somit ist auch dies eine wichtige potentielle Zielgröße, welche je-

doch nicht an dieser Stelle sondern im Kapitel 6 diskutiert wird. Der Effekt einer besseren Desagglomeration auf die Rachendeposition durch eine erhöhte Flussrate ist auch bei Korrelation der beiden Parameter erkennbar ($p < 0,0001$; Abbildung 5.7 b). Fragwürdig erscheint dieser Zusammenhang, da eine größere Flussrate auch zu einer Erhöhung der Luftgeschwindigkeit und folglich zu einer stärker ausgeprägten Impaktion und Wirkstoffabscheidung im Rachen führen müsste (Gleichung 5.1). Sehr hohe Flussraten werden allerdings nur erreicht, wenn sich der Strömungsquerschnitt vergrößert. Dies bedingt gemäß Gleichung 5.1 eine Verringerung der Luftgeschwindigkeit. Der Effekt der höheren Flussrate wird dabei übertroffen, was bei steigender Flussrate unabhängig von den Dimensionen der anderen Bauteile zu abnehmenden Luftgeschwindigkeiten im Mundstück führt (Abbildung 5.8).

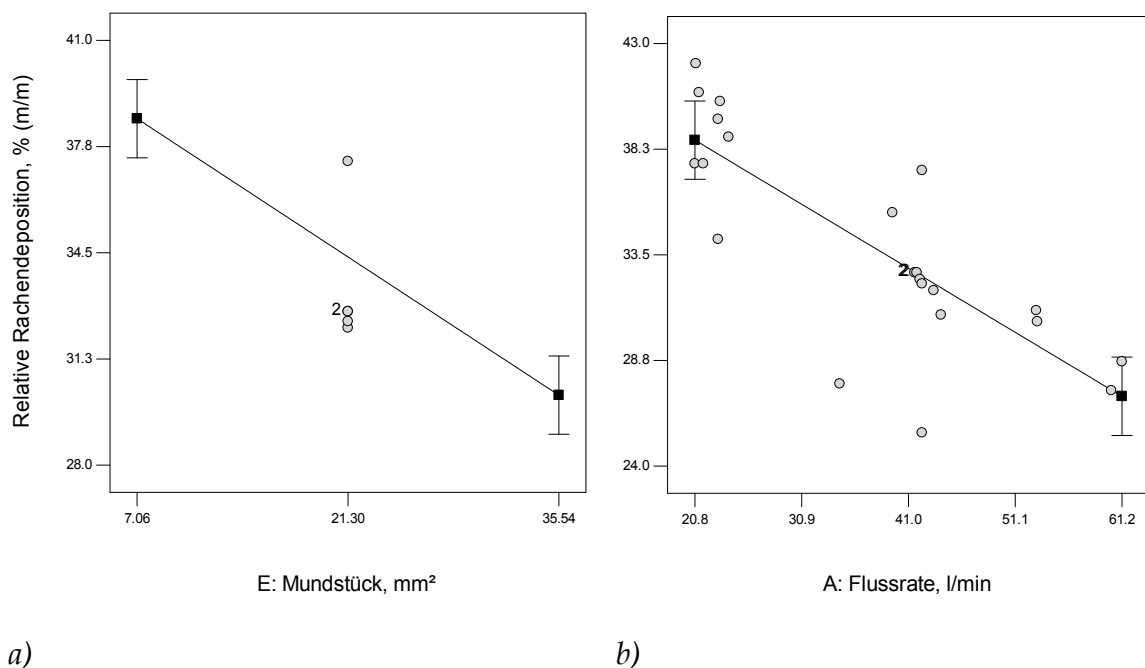


Abbildung 5.7: Abhängigkeit der relativen Rachendeposition von
 a) dem Mundstückquerschnitt
 b) der Flussrate

Wird nun die Luftgeschwindigkeit mit der Rachendeposition korreliert, zeigt sich, dass eine größere Luftgeschwindigkeit tatsächlich eine höhere Wirkstoffdeposition im Rachen bewirkt ($p < 0,0001$; Abbildung 5.9 a). Im Gegensatz dazu wird bei Betrachtung des Turbulenzgrades – beschrieben durch die über Lufteinlass, Gitter und Mundstück gemittelte

Reynoldszahl – wieder der positive Effekt der besseren Desagglomeration sichtbar ($p < 0,0001$; Abbildung 5.9 b).

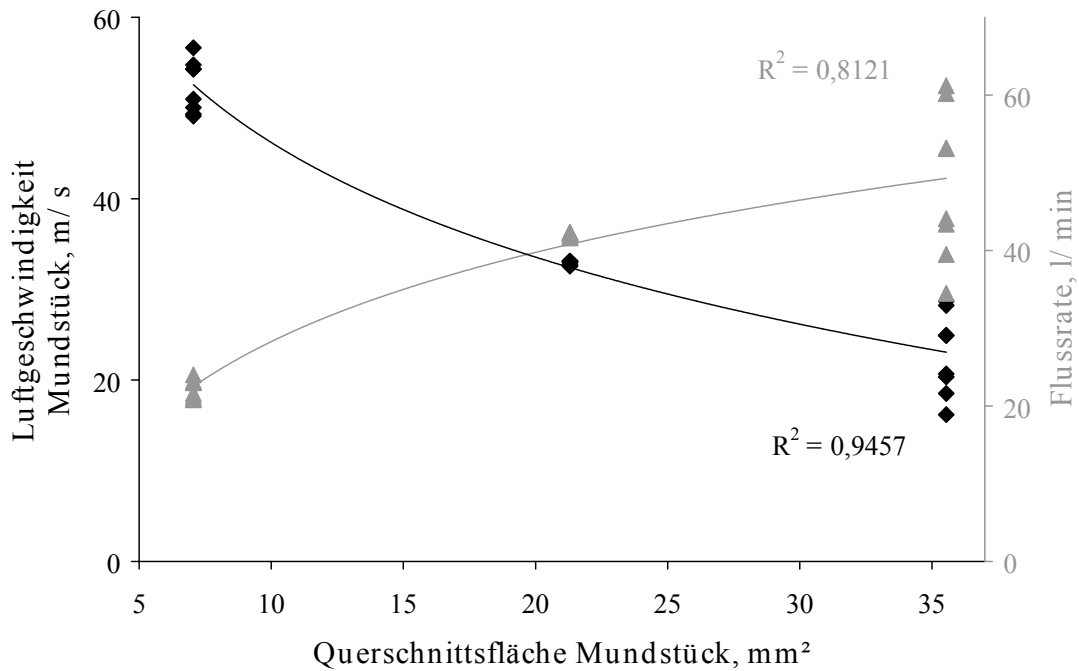
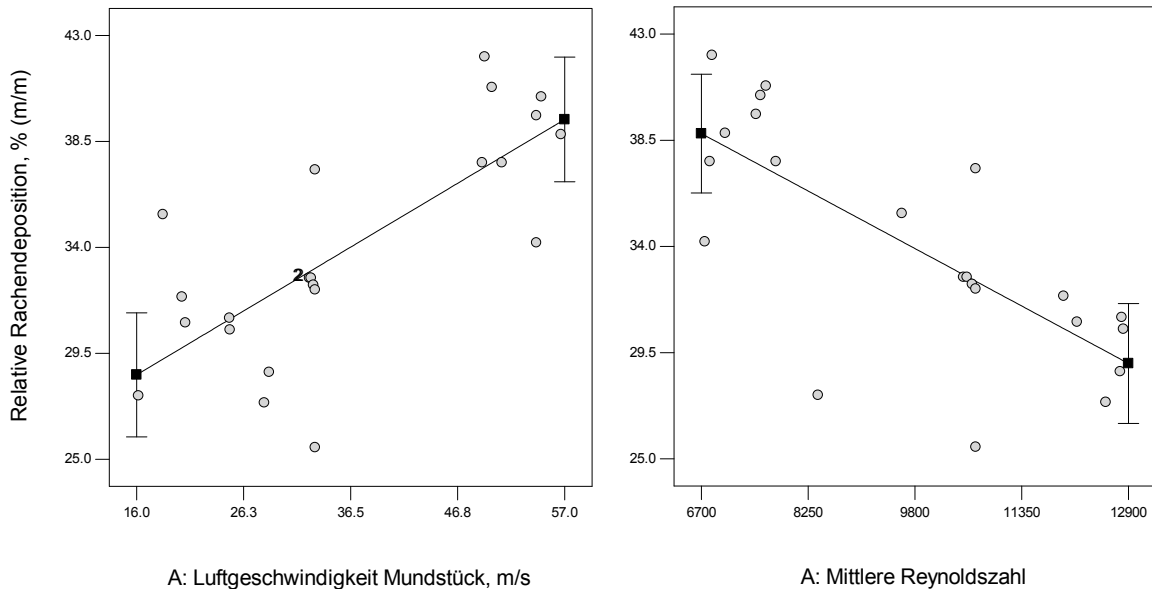


Abbildung 5.8: Einfluss der Querschnittsfläche des Mundstücks auf die resultierende Flussrate (grau) bzw. Luftgeschwindigkeit (schwarz), Trendlinien und Bestimmtheitsmaße basieren auf logarithmischer (\ln) Regression



a)

b)

Abbildung 5.9: Abhängigkeit der relativen Rachendeposition von der a) Luftgeschwindigkeit im Mundstück und b) der mittleren Reynoldszahl

5.4 Schlussfolgerungen und Konzeption des Prototyp 3

Das Konzept des modularen Systems hat sich als kosteneffiziente und nützliche Methode zur systematischen Untersuchung der inneren Dimensionen eines Prototyp-Inhalators erwiesen. Auf der Basis statistischer Modelle ist es möglich, Gerätewiderstände sehr genau vorherzusagen und somit einen den jeweiligen Bedürfnissen angepassten Inhalator zu entwerfen. Der großen interexperimentellen Streuung muss in nachfolgenden Versuchen durch eine Standardisierung der NGI-Analytik, welche deutlich über die bisherige hinausgeht, begegnet werden. Für nachfolgende NGI-Bestimmung werden daher standardisierte Lösezeiten sowie Verschluss-, Schüttel- und Pipettierprozeduren etabliert. Darüber hinaus werden die NGI-Bestimmungen in einer Klimakammer (Imtech Deutschland GmbH & Co. KG) bei konstanter Temperatur (23°C) und Luftfeuchte (23% rF) durchgeführt. Die Desagglomerationseigenschaften werden vom Einfluss des Mundstücks dominiert, doch auch Gitterfläche und Lufteinlass zeigen deutliche Effekte. Ein möglicher Einfluss der Kammerhöhe konnte hingegen nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Für die Breite der Gitterstäbe konnte in keinem Fall ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Als Hauptursache für eine verbesserte Desagglomeration konnten eine höhere Flussrate und die daraus resultierenden höheren Luftgeschwindigkeiten sowie Turbulenzgrade identifiziert werden. Positiv wirkt sich dabei immer ein großer Strömungsquerschnitt des Bauteils aus. Darüber hinaus wirkt sich beim Mundstück eine mit großem Querschnitt abnehmende Luftgeschwindigkeit bei gleichzeitig hoher Flussrate positiv auf die Rachendeposition aus. Es könnte daher sogar auf eine Untersuchung des Querschnitts des Mundstücks verzichtet werden. Wenn die äußere Dimension des Mundstücks festgelegt wurde, sollte der innere Querschnitt maximiert werden. Allerdings ist dabei darauf zu achten, dass der Widerstand des Inhalators trotzdem noch im gewünschten Bereich liegt. Anderenfalls sind die Dimensionen der weiteren luftführenden Bauteile zur Anpassung des Gerätewiderstands so zu verkleinern, dass eine möglichst geringe Beeinflussung der Desagglomerationseigenschaften resultiert.

Auf Grundlage der Ergebnisse der Kapitel 5.2 und 5.3 sollte die Dimensionierung des nächsten Prototyps wie in Abbildung 5.10 dargestellt gestaltet werden. Konstruktionsbedingt weichen die dargestellten Maße minimal von den gewünschten ab. Die Breite der Gitterstäbe kann frei gewählt werden, da kein Einfluss auf Gerätewiderstand und Desagglomerationsverhalten nachgewiesen wurde. In jedem Fall tragen geringe Breiten dazu bei, mögliche Kapselbruchstücke in der Kammer zurückzuhalten, da die Öffnungen des Gitters bei gleichbleibender Gesamtfläche kleiner werden. Die Gitterfläche wurde klein gewählt, da dies zu einer verlangsamten Kammerentleerung und besseren Desagglomeration beitragen kann, ohne dass durch den höheren Gerätewiderstand eine sehr viel kleinere Flussrate resultieren würde. Nach obigen Ergebnissen sollte die Kammerhöhe 9 mm betragen. Vereinzelt kam es bei den Versuchen mit dieser Kammerhöhe zu einer Unterbrechung der Kapselrotation – ähnlich wie es schon Kapitel 4.2.2 beschrieben wurde. Die Kammerhöhe von 8 mm stellt somit einen Kompromiss dar.

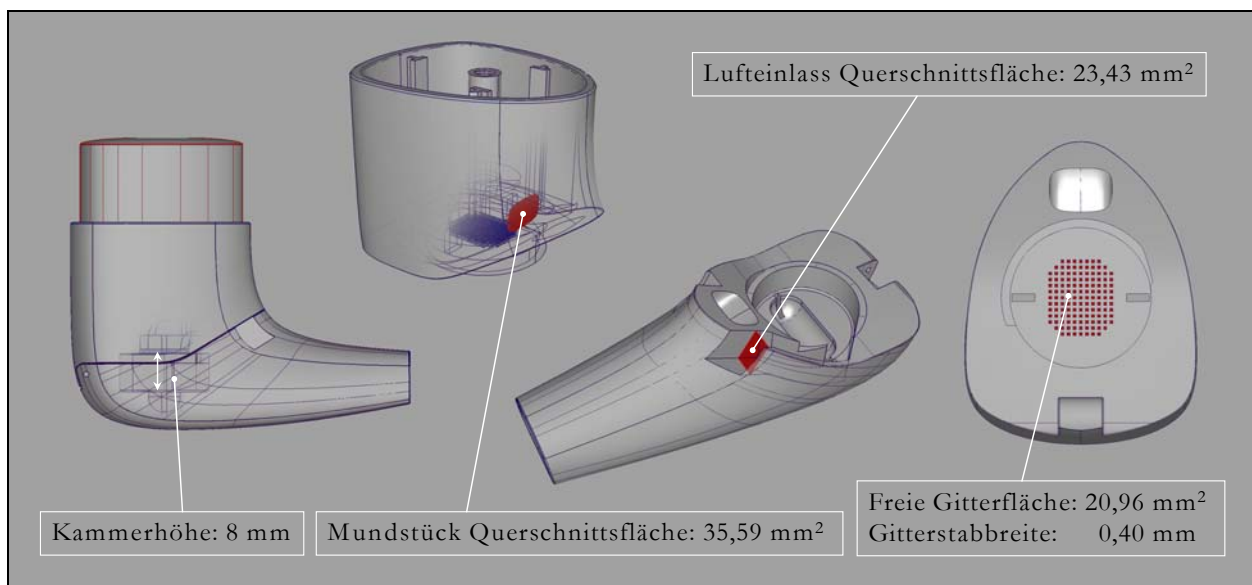


Abbildung 5.10: Prototyp 3 – Darstellung der Bauteile einschließlich Dimensionierung

6 FORMULIERUNGSENTWICKLUNG

6.1 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

6.1.1 Vorüberlegungen

Am Anfang dieses Teils der Entwicklung des Inhalationssystems stand eine Vielzahl vorab zu beantwortender Fragestellungen. Zu klären war insbesondere, welche der möglichen Einflussgrößen als Faktoren berücksichtigt werden sollten (siehe Kapitel 2.4.2, Tabelle 2.2). Die Auswahl dieser beruht unter anderem auf rein praktischen Erwägungen. Von einem Einfluss des Trägermaterials ist in jedem Fall auszugehen. Es existiert eine große Zahl an Studien, welche den Einfluss verschiedener Trägerarten, deren Partikelgrößenfraktionen (z.B. Islam *et al.*, 2004a) und Oberflächenbeschaffenheiten (z.B. Steckel und Müller, 1997; de Boer *et al.*, 2003b) sowie der Adhäsionskräfte (z.B. Adi *et al.*, 2007) auf die Desagglomeration zeigen konnten. Dabei fanden häufig artifiziell hergestellte Trägermaterialien Verwendung. Im Hinblick auf die Entwicklung eines zukünftigen Produkts erschien es jedoch nicht sinnvoll, derartig hergestellte bzw. modifizierte Trägermaterialien in die Untersuchungen einzubeziehen. Die Untersuchung im Handel erhältlicher Träger wurde als eher zielführend erachtet. Der mögliche Einfluss prozessbedingter Chargeninhomogenitäten kann im Rahmen einer Formulierungsoptimierung untersucht und durch entsprechend enge Spezifikationskriterien minimiert werden. Zu beachten ist, dass die Trägerqualität als kategoriale Variable in den Versuchsplan eingeht und somit zu einer größeren Versuchszahl führt. Aus diesem Grund wurden nur zwei – sich möglichst stark unterscheidende – Laktosequalitäten als Trägermaterialien ausgewählt: die bisher verwendete, gemahlene Qualität Lactohale® LH200 sowie die gesiebte Qualität Lactohale® LH100 (jeweils Friesland Domo Foods, Zwolle, Niederlande; Tabelle 6.1, Abbildung 6.1 a).

Auch die Verwendung eines mikronisierten Hilfsstoffs kann sich positiv auf das Verhalten der Formulierung auswirken (Ganderton und Kassem,

1991; Lucas *et al.*, 1998). Die Art des verwendeten Hilfsstoffs scheint dabei weniger wichtig als dessen reine Anwesenheit zu sein (Tee *et al.*, 2000). Ebenfalls von Bedeutung ist die Partikelgröße des mikronisierten Hilfsstoffs: Es konnte gezeigt werden, dass kleinere Partikelgrößen stärker zu einer Verbesserung der Desagglomeration beitragen (Zeng *et al.*, 1998; Stewart *et al.*, 2005). Darüber hinaus ist der Anteil des mikronisierten Stoffs zu beachten, da ein zu großer Anteil eine Abnahme der Feinpartikelfraktion bewirken kann (Islam *et al.*, 2004b). Daher wurde eine mikronisierte, kristalline Laktose (Lactohale® LH300; Friesland Domo Foods, Zwolle, Niederlande) als Hilfsstoff ausgewählt und der Anteil dieses Hilfsstoffs von 0 bis 5% (m/m) als kontinuierlicher Faktor untersucht (Tabelle 6.1, Abbildung 6.1 c).

Tabelle 6.1: Charakteristische Partikelgrößen der verwendeten Rohstoffe; MW \pm 95% KI; Analysenparameter in Abbildung 6.1

| Rohstoff | x_{10} , μm | x_{50} , μm | x_{90} , μm |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Lactohale® LH100 | 57,54 \pm 0,87 | 130,30 \pm 1,24 | 214,91 \pm 3,01 |
| Lactohale® LH200 | 9,46 \pm 0,14 | 71,44 \pm 0,79 | 158,07 \pm 1,35 |
| Budesonid (CHF028) | 0,39 \pm 0,03 | 1,99 \pm 0,04 | 8,53 \pm 0,14 |
| Lactohale® LH300 | 0,59 \pm 0,02 | 3,19 \pm 0,07 | 8,77 \pm 0,21 |

Dass die Wirkstoffqualität ein wichtiger Formulierungsparameter ist, steht außer Frage (siehe Kapitel 2.4). Auch dieser Faktor ginge als kategoriale Variable in den Versuchsplan ein, was in Verbindung mit einer weiteren nicht-kontinuierlichen Variable (Laktosequalität) zu einer noch größeren Versuchsanzahl führen würde. Darüber hinaus kann der vermutlich große Einfluss der Wirkstoffqualität Effekte der anderen Faktoren überdecken. Es wurde daher entschieden, vorerst mit einer Wirkstoffqualität zu arbeiten und diesen Parameter unter Einbeziehung der wichtigsten Formulierungsparameter separat zu untersuchen. Der Anteil des Wirkstoffs lässt sich hingegen als kontinuierlicher Faktor leichter in den Versuchsplan einbinden. Um für inhalative Anwendungen übliche Kapselfüllmengen zu erzielen und ausreichende Mischhomogenitäten sicherzustellen, wurde der Wirkstoffanteil in einem Bereich von 1 bis

4% (m/m) geprüft. Zur Wahrung der Vergleichbarkeit zwischen Chargen mit verschiedenen Anteilen mikronisierten Hilfsstoffs wurde der Wirkstoffanteil bezogen auf die in der Mischung enthaltene Masse an Trägermaterial berechnet. Das bisher verwendete Budesonid stand in nicht ausreichender Menge zur Verfügung, weshalb eine andere Qualität verwendet wurde. Diese Budesonidqualität ist für eine inhalative Anwendung nur bedingt geeignet. Ein x_{50} von 1,99 μm lässt zunächst auf eine gute Eignung schließen (Tabelle 6.1). Betrachtet man jedoch den x_{90} von 8,53 μm und die Partikelgrößenverteilung (Abbildung 6.1 b), wird eine sehr breite, bimodale Verteilung erkennbar. Nur etwa 75% der Partikel weisen einen Durchmesser kleiner als 5 μm auf. Im Vergleich mit den bisherigen Ergebnissen ist daher mit deutlich geringeren Feinpartikelfractionen zu rechnen.

Auch mit dem Mischprozess in Verbindung stehende Einflussgrößen wie Chargengröße, Reihenfolge der Zugabe der Stoffe, Art des Mixers, Mischintensität und Mischzeit können das Verhalten der Formulierung beeinflussen (z.B. Zeng *et al.*, 1999; Dickhoff *et al.*, 2003). Diese Parameter werden im Rahmen der Formulierungsentwicklung nicht untersucht, sollten aber Bestandteil einer späteren Prozessoptimierung sein, wenn eine geeignete Formulierung definiert wurde. Hierbei stünden andere Fragestellungen, vor allem die Robustheit des Herstellprozesses gegenüber sich verändernden Einflussgrößen, im Vordergrund.

Eine weitere mögliche Einflussgröße ist die relative Luftfeuchtigkeit, deren Effekt auf die interpartikulären Bindungen und das Verhalten der Formulierung vielfach untersucht wurde (z.B. Maggi *et al.*, 1999; Price *et al.*, 2002). Besonders kritisch sind hohe Luftfeuchten (> 60% rF) zu bewerten. Da alle Rohstoffe, Pulvermischungen sowie leere und gefüllte Kapseln bei 23% rF konditioniert wurden und während der Einwaage und Analyse nur kurzfristig in Kontakt mit der Umgebungsluftfeuchte waren, ist ein Einfluss sehr unwahrscheinlich. Die Luftfeuchte wird daher als Konstante angesehen.

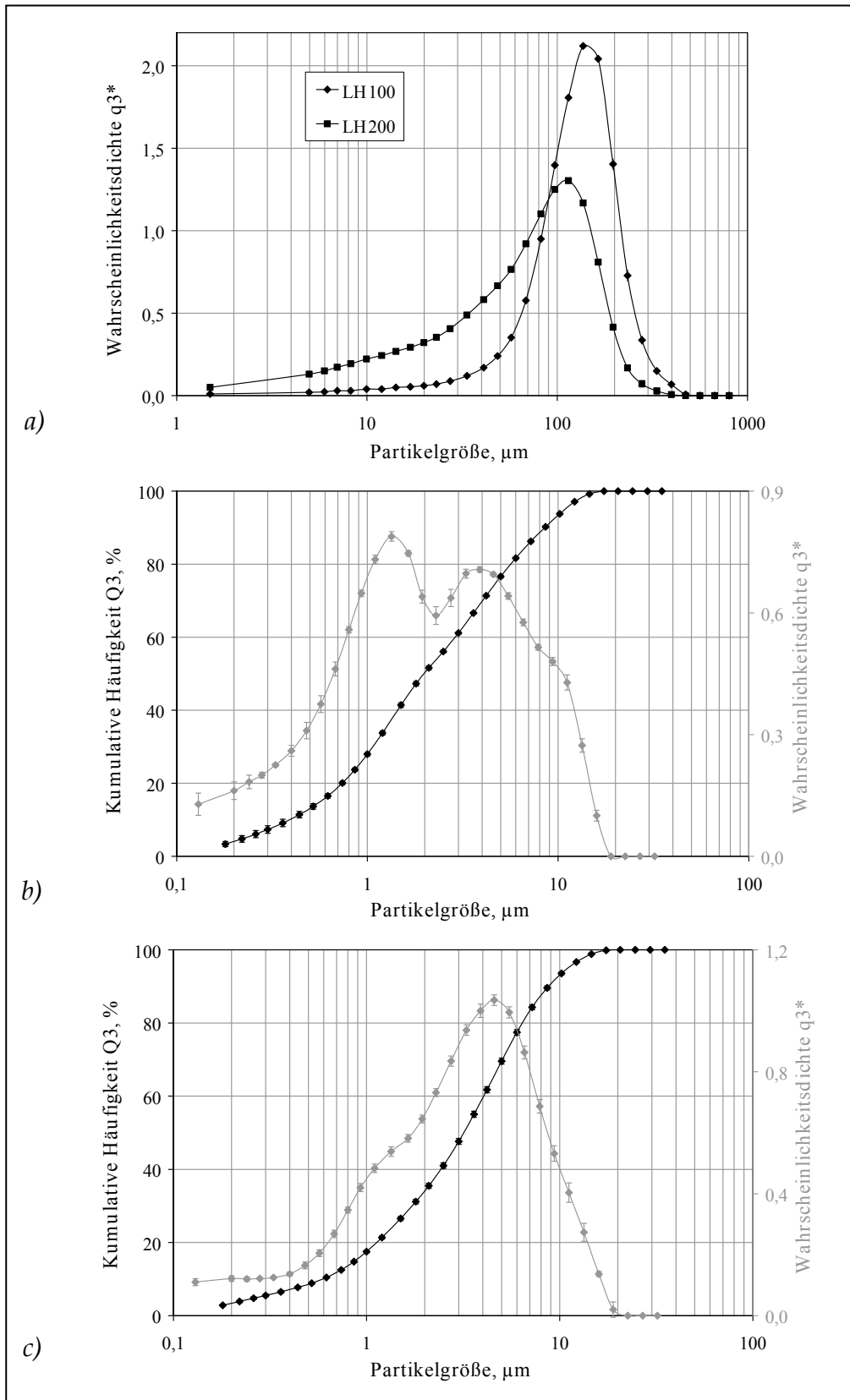


Abbildung 6.1: Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Rohstoffe
 a) Trägerlaktosen, HELOS RODOS, Linse R5, n = 6
 b) Budesonid CHF028, HELOS RODOS, Linse R1, n = 6
 c) Lactohale® LH300, HELOS RODOS, Linse R1, n = 6

Die Gitterstabbreite wurde nochmals in den Versuchsplan aufgenommen, da ein möglicher Effekt durch stark variierende Flussraten und die Dominanz des Mundstücks im vorherigen Versuchsplan eventuell überdeckt wurde. Daher wurde wiederum das Baukastensystem in der in Kapitel 5.4 definierten Zusammensetzung verwendet.

Ebenfalls bekannt ist die Abhängigkeit des Depositionsverhaltens atemzugabhängiger Inhalatoren von der Inspirationsflussrate (z.B. Newman *et al.*, 1991a). Es ist möglich, dass verschiedene Formulierungen unterschiedlich stark ausgeprägte Abhängigkeiten zeigen, weshalb die Flussrate in die Formulierungsentwicklung einbezogen werden sollte. Auf diese Weise könnte eine möglichst wenig von der Flussrate beeinflusste Formulierung identifiziert werden. Ein großer Nachteil der Untersuchung der Flussrate ist, dass verschiedene Inhalatoren nicht miteinander verglichen werden können, da – bedingt durch unterschiedliche Gerätewiderstände – variierende Druckabfälle erzielt werden. Der Druckabfall selbst ist jedoch ein geeigneter Parameter, eine solche Vergleichbarkeit sicherzustellen (Brindley *et al.*, 1994). Zur Festlegung der Faktorstufen wurde eine Studie von Clark und Hollingworth (1993) herangezogen, in welcher der Gerätewiderstand verschiedener Inhalatoren und dessen Einfluss auf die resultierende maximale und komfortable Inspirationsflussrate von gesunden Probanden bestimmt wurde. Bei Verwendung des Turbohaler®, dessen Gerätewiderstand in etwa mit dem der vorliegenden Prototypen vergleichbar ist, wurde ein Druckabfall von circa 2 kPa im Falle der komfortablen und von circa 7 kPa im Falle der maximalen Einatmung erzielt. Da ein Druckabfall von 4 kPa als Zentralpunkt und Standardprüfbedingung beibehalten werden sollten, wurden die Stufen auf 2 und 6 kPa festgelegt. Daraus leiten sich Prüfflussraten von 37 l/min (2 kPa), 51 l/min (4 kPa) und 68 l/min (6 kPa) ab.

6.1.2 Versuchsaufbau

Da besonders wichtige Faktoren ausgewählt wurden, bestand Grund zu der Annahme, dass die meisten der untersuchten Faktoren einen Einfluss zeigen würden. Daher wurde ein teilfaktorieller Versuchsplan mit

fünf Faktoren und Zentralpunkt (2^{5-1} , Versuchsplantabelle im Anhang 11.4.5) erstellt, welcher die unvermengte Schätzung aller Haupteffekte ermöglicht. Die Zwei-Faktor-Wechselwirkungen sind ausschließlich mit eher unwahrscheinlichen Drei-Faktor-Wechselwirkungen vermengt. Die Aufstellung des Plans erfolgte dabei derart, dass die drei Formulierungsfaktoren – Laktosequalität, Anteil an Lactohale® LH300 (im Folgenden „LH300“) und Wirkstoffanteil – im Sinne eines 2^3 faktoriellen Plans auf jeder Stufe kombiniert wurden. Zur Reduzierung des Plans wurden der Druckabfall und die Gitterstabbreite herangezogen. Es ergeben sich somit acht Pulvermischungen als Eckpunkte des Plans und ein Zentralpunkt je Laktosequalität. Um den experimentellen Fehler der Herstellung zu quantifizieren, wurden die Zentralpunkte je dreimal hergestellt.

Das Depositionsverhalten wurde mit Hilfe des NGI (je fünf Kapseln, Öffnung mit Standardöffnungsmethode des Kapitels 4.3) unter Verwendung der Pulvermischungen gemäß Versuchsplan untersucht. Anstelle von Dreifachbestimmungen wurden wiederum Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Zentralpunkte wurden zur genaueren Quantifizierung des experimentellen Fehlers der NGI-Analytik je dreimal bestimmt. Anders als im Versuchsplan des Kapitels 5.3 darf nicht jede NGI-Messung als Einzelwert zur Auswertung verwendet werden. Wenn jeder Einzelwert in die Auswertung einbezogen wird, würde eine vermeintlich größere Anzahl an Pulvermischungen vorgetäuscht und die Analyse verfälscht. Es dürfen daher nur die Mittelwerte der Mehrfachbestimmungen ausgewertet werden. Lediglich die Zentralpunkte als tatsächliche Versuchswiederholungen gehen mit jeweils 3 Mittelwerten in die Auswertung ein. Als Zielgrößen wurden die Wirkstoffrückstände in der Kapsel und im Inhalator, der abgegebene Anteil, die Feinpartikelfraktion und die Rachendeposition untersucht.

6.1.3 Ergebnisse

Alle Pulvermischungen zeigten eine gute Homogenität: Aus der Mischgütebestimmung (siehe Kapitel 3.4.4) wurden mit Ausnahme von zwei Mischungen (je 3,3%) relative Standardabweichungen von weniger als

3% ermittelt. Die Gehalte betragen dabei 92,5 bis 104,7% des Sollgehalts. Wie erwartet sind die erzielten Feinpartikelfractionen wesentlich niedriger als bei Verwendung der bisher verwendeten, feineren Budesonidqualität. Die Reproduzierbarkeit der NGI-Analytik konnte gegenüber der des Kapitels 5.3 jedoch deutlich verbessert werden (dargestellt am Beispiel der FPF_{WGF} in Abbildung 6.2). Die Maßnahmen zur Standardisierung der Methode waren demnach erfolgreich. Dies schlägt sich unmittelbar in den Güteparametern der gefundenen Modelle nieder, welche von exzellenter Qualität sind (Tabelle 6.2). Die Modelle gewährleisteten nicht nur eine sehr gute Anpassung an die Daten sondern besitzen auch eine vertrauenswürdige Vorhersagekraft, wie die geringen Differenzen zwischen R-squared adjusted und R-squared predicted zeigen. Es wurden nur wenige Ausreißer von der Auswertung ausgeschlossen: der Versuch Nr. 42 bei den Feinpartikelfractionen und der Versuch Nr. 2 beim abgegebenem Anteil und den Inhalatorrückständen.

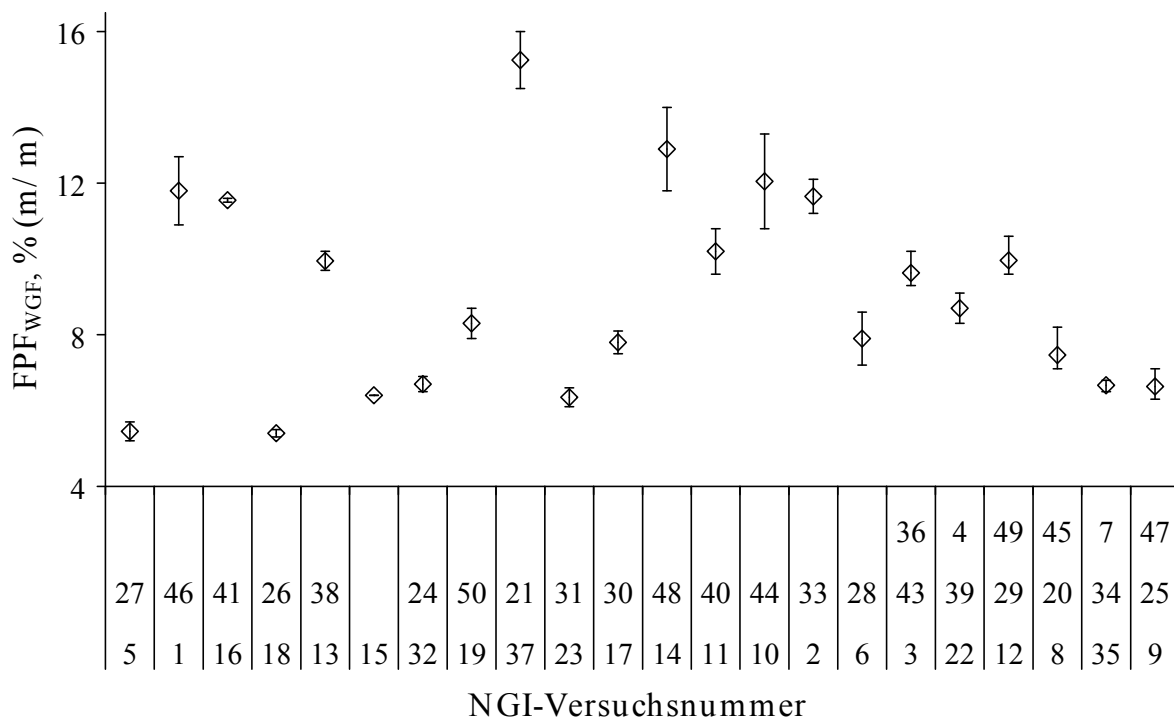


Abbildung 6.2: Reproduzierbarkeit der NGI-Analysen am Beispiel der FPF_{WGF} ; Ausreißer nicht dargestellt; Fehlerbalken geben Minimum und Maximum an

Tabelle 6.2: Modellparameter der untersuchten Zielgrößen

| Zielgröße | Datentransformation | p-value | | | R-squared | |
|------------------------------|------------------------------|----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | | Model | Lack of Fit | Curvature | Adjusted | Predicted |
| Kapselrückstand | | < 0,0001 | 0,5522 | 0,0236 | 0,9777 | 0,9470 |
| Inhalatorrückstand | Natürlicher Logarithmus | < 0,0001 | 0,3717 | 0,0307 | 0,9186 | 0,8904 |
| Relativer Inhalatorrückstand | Natürlicher Logarithmus | < 0,0001 | 0,4048 | 0,0121 | 0,9432 | 0,9241 |
| Abgegebener Anteil | Potenz ($\lambda = 2,86$) | < 0,0001 | 0,2901 | 0,0028 | 0,9777 | 0,9589 |
| FPF _{WGF} | Quadratwurzel | < 0,0001 | 0,4458 | 0,0014 | 0,9439 | 0,8973 |
| FPF _{ABG} | | < 0,0001 | 0,6540 | 0,0001 | 0,9710 | 0,9439 |
| Rachendeposition | Potenz ($\lambda = -1,67$) | < 0,0001 | 0,4247 | < 0,0001 | 0,9825 | 0,9410 |
| Relative Rachendeposition | | < 0,0001 | 0,2545 | < 0,0001 | 0,9038 | 0,8379 |

6.1.3.1 Kapselrückstand

Alle fünf Faktoren zeigen einen signifikanten Einfluss auf den Kapselrückstand. Am deutlichsten ausgeprägt ist dieser für die Laktosequalität, den Wirkstoffanteil und den LH300-Anteil. Die Verwendung von Lactohale® LH100 (im Folgenden „LH100“) führt im Vergleich mit Lactohale® LH200 (im Folgenden „LH200“) generell zu einem höheren Kapselrückstand (Abbildung 6.3). LH100 weist einen größeren Anteil grober Partikel auf als LH200 (siehe Abbildung 6.1). Es könnten demnach diese groben, mit Wirkstoff beladenen Trägerpartikel in der Kapsel zurückgeblieben sein, wenn diese größenbedingt nicht durch die Öffnung in der Kapsel „passen“ würden. Die visuelle Inspektion der Kapseln nach der NGI-Bestimmung ergab jedoch im Falle beider Laktosen keinerlei verbliebene Trägerpartikel in der Kapsel, weshalb diese Erklärung eher unwahrscheinlich ist. Allerdings erfahren die größeren

LH100-Partikel aufgrund ihrer Massenträgheit eine höhere Zentrifugalbeschleunigung, können dem Luftstrom weniger gut folgen und impaktieren folglich mit größerer Wahrscheinlichkeit auf der Innenseite der Kapselwand. Infolgedessen kann auch mehr Wirkstoff abgelagert werden.

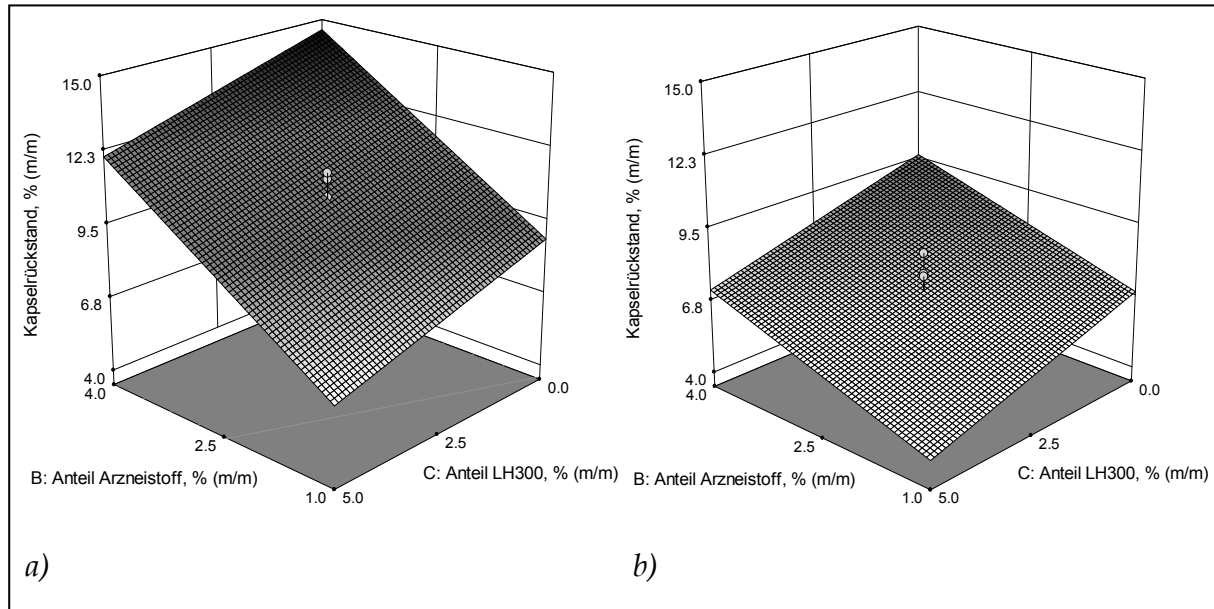


Abbildung 6.3: Einfluss der Laktosequalität, des Arzneistoffanteils und des LH300-Anteils auf den Kapselrückstand; andere Faktoren auf mittlerem Wert
 a) LH100
 b) LH200

Auch der Wirkstoffanteil zeigt einen deutlichen Effekt auf den Kapselrückstand (Abbildung 6.3). Je höher der Anteil des Arzneistoffs ist, desto höher ist auch der Kapselrückstand. Es liegt die Vermutung nahe, dass mit steigendem Wirkstoffanteil dieser besser vom Träger abgelöst und somit bei Impaktion der Trägerpartikel leichter an der Kapselinnenseite abgelagert wird. Tatsächlich konnte ein positiver Effekt des Arzneistoffanteils auf die FPF_{ABG} nachgewiesen werden (siehe Kapitel 6.1.3.4, Abbildung 6.10), was diese Vermutung stützt. Des Weiteren ist die Ausprägung des Einflusses vom verwendeten Träger abhängig: beim Einsatz von LH100 ist eine wesentlich größere Abhängigkeit zu beobachten. Auch hier kann vermutet werden, dass bessere Desagglomerations-eigenschaften zu dieser Beobachtung beitragen. Sollten mit LH100 höhere FPF_{ABG} erzielt werden, trüge die verbesserte Ablösung des Wirkstoffs stärker zu einem höheren Kapselrückstand bei. Bei Betrachtung der

FPF_{ABG} kann auch dieser Effekt bestätigt werden: LH100 bewirkt eine bessere Desagglomeration des Wirkstoffs (siehe Kapitel 6.1.3.4, Abbildung 6.9). Bei der Bewertung dieser Zwei-Faktor-Wechselwirkung zwischen Wirkstoffanteil und Laktosequalität ist die Vermengung mit der möglichen Drei-Faktor-Wechselwirkung von Gitterstabbreite, Druckabfall und Anteil LH300 zu beachten. Dass Letztere den Effekt verursacht, wird als unwahrscheinlich eingeschätzt. Es sind ausschließlich die Faktoren mit den geringsten Einflüssen in die Drei-Faktor-Wechselwirkung involviert, während die Zwei-Faktor-Wechselwirkung von den bedeutendsten Faktoren, Laktosequalität und Wirkstoffanteil, verursacht wird.

Mit steigendem LH300-Anteil kann ein abnehmender Kapselrückstand beobachtet werden (Abbildung 6.3). Die mikronisierte Laktose löst sich gleichzeitig mit dem Wirkstoff bei der Impaktion der Trägerpartikel von deren Oberfläche. Bei großem LH300-Anteil steigt die Wahrscheinlichkeit, dass LH300 anstatt des Wirkstoffs abgelagert wird, da die Anzahl der LH300-Partikel relativ zur Anzahl der Wirkstoffpartikel groß ist. Darüber hinaus ist es möglich, dass nicht einzelne Partikel, sondern Agglomerate aus Wirkstoff und LH300 an der Kapseloberfläche abgelagert werden. Diese können bedingt durch ihre Größe leichter vom Luftstrom mitgerissen werden (Finlay, 2001a, Kap. 9), was ebenfalls zu einer Verringerung des Rückstands führen würde.

Auch der Druckabfall zeigt einen signifikanten Einfluss auf den Kapselrückstand. Bei höherem Druckabfall und folglich größerer Flussrate wird der Rückstand in der Kapsel kleiner (Abbildung 6.4). Die höhere kinetische Energie des Luftstroms bei hohem Druckabfall bewirkt eine bessere Ablösung des in der Kapsel abgelagerten Wirkstoffs. In Abbildung 6.4 ist für LH100 weiterhin eine stärkere Abhängigkeit des Kapselrückstands vom Druckabfall als bei LH200 erkennbar. Es kann vermutet werden, dass der prinzipiell höhere Kapselrückstand bei Verwendung von LH100 hierfür ursächlich ist. Ist schon eine größere Anzahl an Wirkstoffpartikeln abgelagert, steigt mit zunehmendem Druckabfall die Wahrscheinlichkeit, dass mehr Partikel wieder abgelöst werden. Auch bei dieser

Wechselwirkung muss die Vermengung mit einer Drei-Faktor-Wechselwirkung beachtet werden. Da die Zwei-Faktor-Wechselwirkung jedoch plausibel erklärt werden kann, wird diese als wahrscheinlicher angenommen.

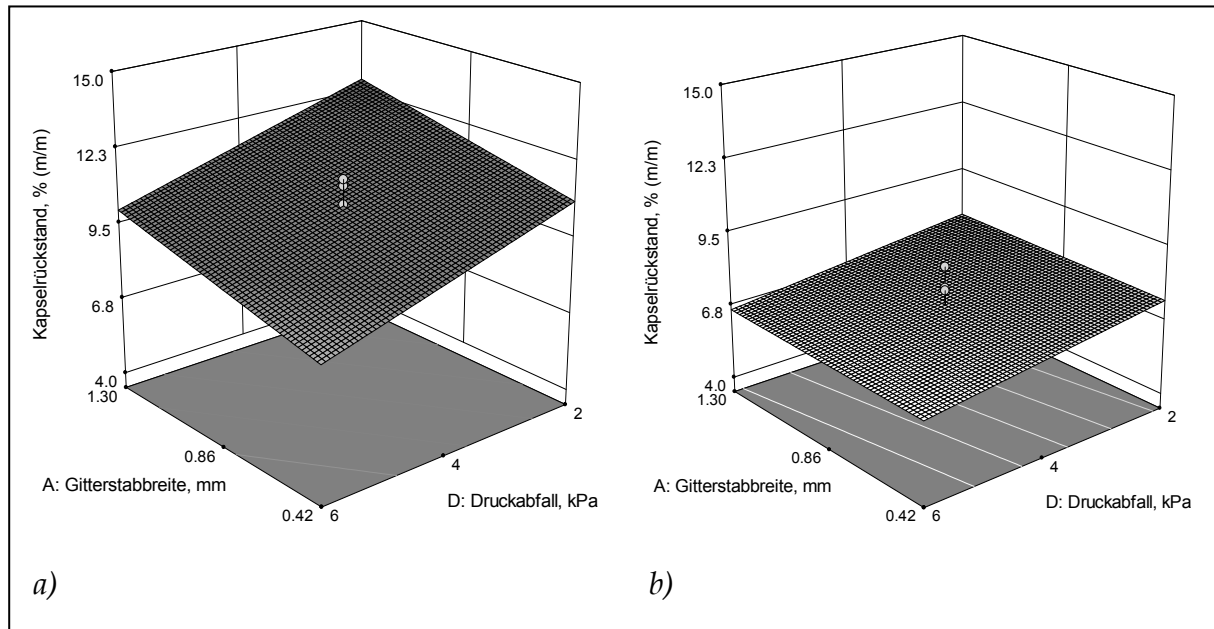


Abbildung 6.4: Einfluss der Laktosequalität, der Gitterstabbreite und des Druckabfalls auf den Kapselrückstand; andere Faktoren auf mittlerem Wert
 a) LH100
 b) LH200

Interessant ist der geringe, aber signifikante Effekt der Gitterstabbreite. Eine kleinere Breite der Gitterstäbe führt zu einem geringeren Kapselrückstand (Abbildung 6.4). Eine Interpretation fällt schwer, da dieser Faktor – anders als die bisher diskutierten – keinen direkten Einfluss auf Prozesse innerhalb der Kapsel haben kann. Im Falle der schmalen Gitterstäbe besteht das Gitter aus vielen kleinen Öffnungen (Abbildung 6.5 a). In diesem Gitter stellen die schmalen Gitterstäbe der Luftströmung ein leichter zu umströmendes Hindernis entgegen als im Gitter mit den breiten Gitterstäben (Abbildung 6.5 b). Es ist daher vorstellbar, dass die Luft durch ein Gitter wie in Abbildung 6.5 a dargestellt gleichmäßiger entweicht als durch das in Abbildung 6.5 b illustrierte. Daraus kann ein sich änderndes Strömungsbild in der Kammer folgen, welches mit breiten Gitterstäben zu lokal höheren Luftgeschwindigkeiten in der Kammer und demzufolge auch größeren Beschleunigungen der Kapsel führt. Je stärker die Kapsel beschleunigt wird, desto stärker wirkt sich auch die

Massenträgheit der Trägerpartikel aus, was sich in mehr Impaktionen auf der Kapselinnenseite und folglich einem zunehmenden Kapselrückstand äußert. Diese Argumentation würde auch den stärkeren Einfluss der Gitterstabbreite im Falle der LH100 erklären, da sich deren gröbere Partikel und größere Massenträgheit entsprechend stärker auswirken als bei LH200.

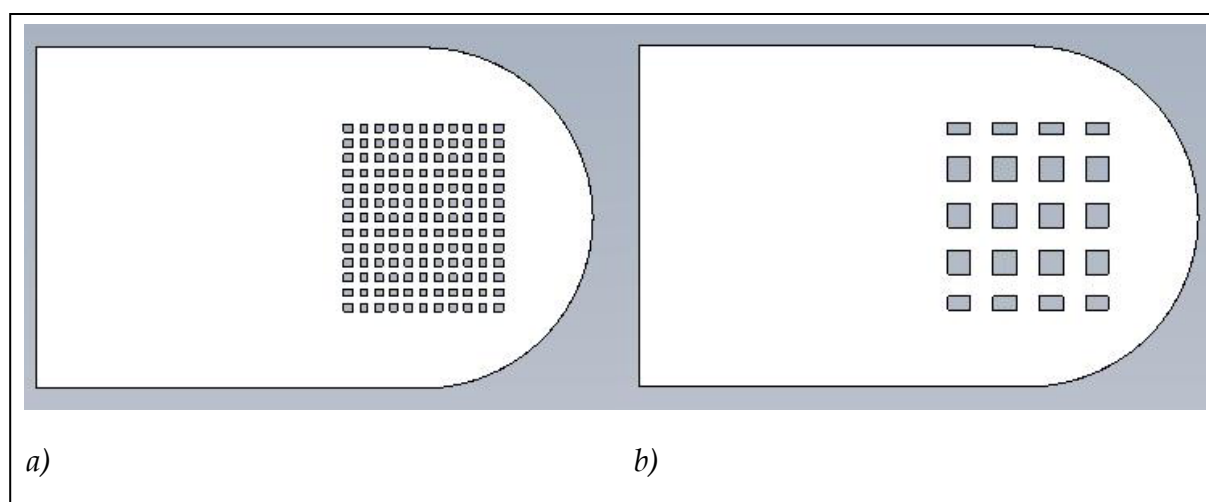


Abbildung 6.5: Gitterstruktur bei konstanter freier Gitterfläche
a) 0,42 mm Gitterstabbreite
b) 1,30 mm Gitterstabbreite

6.1.3.2 Inhalatorrückstand

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass der Baukasten hinsichtlich des Inhalatorrückstands als schlechtesten Fall angesehen werden kann. Die im Vergleich mit den Prototypen luftdichtere Gestaltung und die modulare Bauweise führen zu Pulverablagerungen speziell an den Verbindungsflächen zwischen Gitter, Abstandshalter und Baukastenoberteil (Abbildung 6.6). In einem zukünftigen Inhalator wären diese Flächen nicht vorhanden, weshalb insgesamt niedrigere Inhalatorrückstände zu erwarten sind. Für die korrekte Bewertung der vorliegenden Ergebnisse ist diese Vorbetrachtung jedoch notwendig.

Die für die beiden Inhalatorrückstände gefundenen Modelle sind weniger komplex als das oben diskutierte für den Kapselrückstand. Nur zwei signifikante Faktoren konnten identifiziert werden: der Wirkstoffanteil und der Druckabfall. Beide Modelle beinhalten die gleichen Effekte mit

geringfügig variierender Ausprägung. Die Ergebnisdarstellung und die Diskussion erfolgen am Beispiel des relativen Inhalatorrückstands. Bedingt durch die logarithmische Datentransformation werden leicht gekrümmte Responseflächen erhalten.

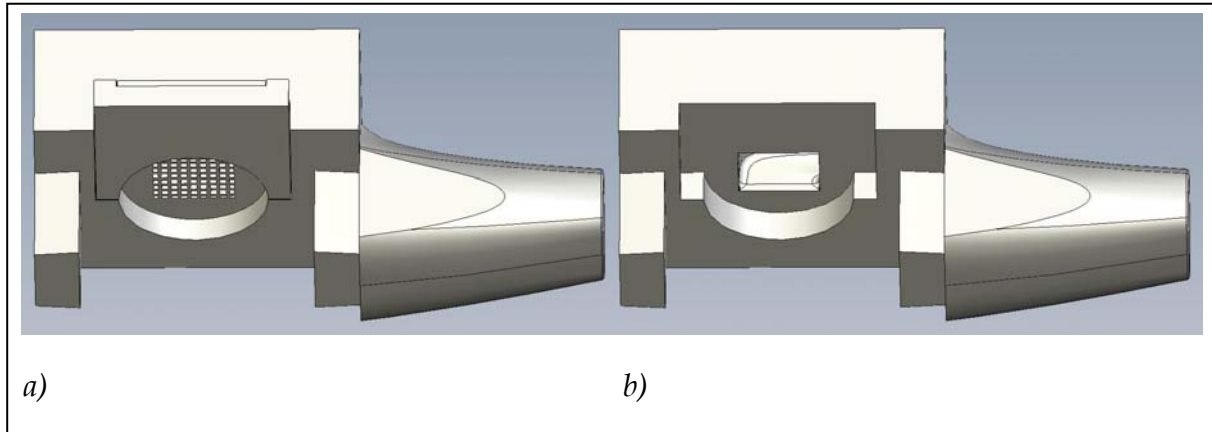


Abbildung 6.6: *Perspektivische Darstellung des Baukastenoberteils*
a) mit Gitter und Abstandshalter
b) ohne Gitter und Abstandshalter

Ein höherer Wirkstoffanteil führt, wie auch beim Kapselrückstand, zu einem höheren Inhalatorrückstand (Abbildung 6.7). Die Laktosequalität ist hierbei nicht von Bedeutung. Dies lässt darauf schließen, dass anders als beim Kapselrückstand die Rückstände im Inhalator in geringerem Ausmaß von impaktierenden Trägerpartikeln verursacht werden. Wahrscheinlicher ist die Annahme, dass diese von an den Verbindungsflächen im Baukasten abgelagerten Trägerpartikeln herrühren (siehe erster Absatz dieses Kapitels und Abbildung 6.6). Die Anzahl der auf diese Weise abgelagerten Wirkstoffpartikel und demnach auch der Inhalatorrückstand erhöhen sich mit steigendem Wirkstoffanteil, da die Anzahl der Trägerpartikel bei sonst identischen Versuchsbedingungen gleich bleibt.

Bei steigendem Druckabfall können abnehmende Inhalatorrückstände beobachtet werden (Abbildung 6.7). Analog zum Kapselrückstand führt eine größere Flussrate in stärkerem Ausmaß zur Mitnahme bereits abgelagerter Träger- oder Wirkstoffpartikel. Ebenfalls erkennbar ist eine schwach ausgeprägte, jedoch signifikante Nichtlinearität der Effekte für LH100 (Abbildung 6.7 a). Durch welchen der Faktoren diese hervorgerufen wird, kann anhand des verwendeten zweistufigen Versuchsplans

nicht festgestellt werden. Deshalb ist auch keine Diskussion dahingehend möglich, warum dieser Effekt nur für LH100, nicht jedoch für LH200, gefunden wird.

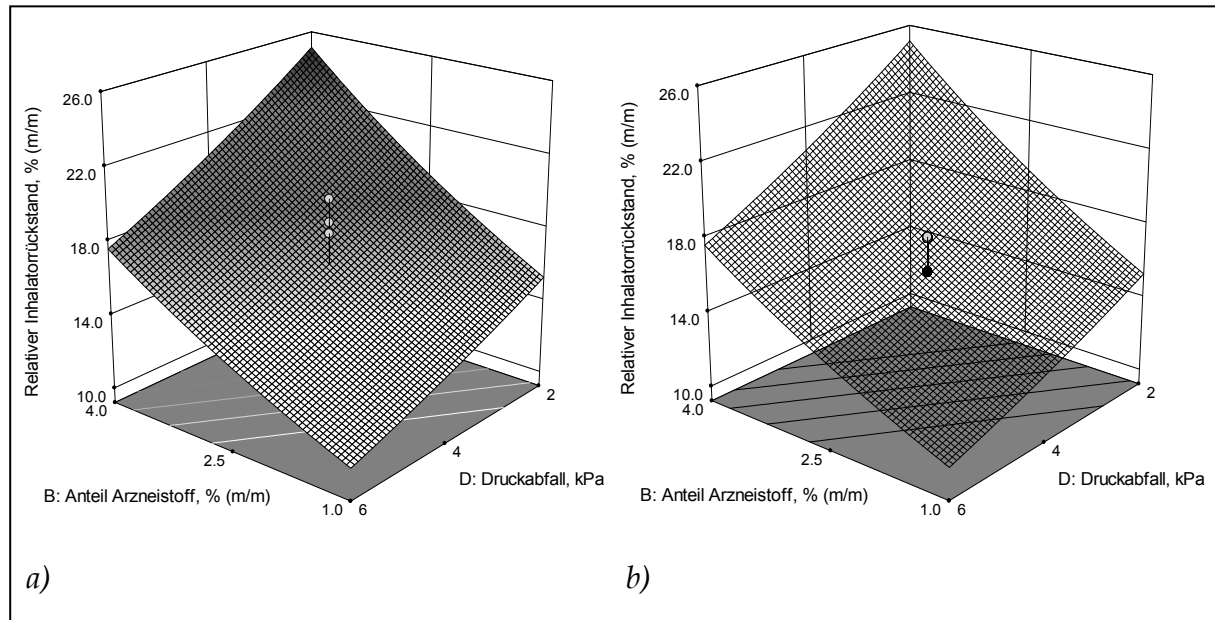


Abbildung 6.7: Einfluss der Laktosequalität, des Arzneistoffanteils und des Druckabfalls auf den relativen Inhalatorrückstand; andere Faktoren auf mittlerem Wert
 a) LH100
 b) LH200

6.1.3.3 Abgebener Anteil

Der abgegebene Anteil repräsentiert einen aus Kapsel- und Inhalatorrückstand resultierenden Parameter. Durch den additiven Effekt des Wirkstoffanteils auf den Kapsel- und den Inhalatorrückstand stellt dieser den mit Abstand wichtigsten Faktor hinsichtlich des abgegebenen Anteils dar. So werden unabhängig von der Wahl der anderen Faktoren bei niedrigem Wirkstoffanteil etwa 10% mehr Wirkstoff abgegeben als bei hohem Anteil (Abbildung 6.8).

Den zweitwichtigsten Faktor – ebenfalls durch einen additiven Effekt bedingt – stellt der Druckabfall dar. Es ist jedoch anders als beim Kapselrückstand kein Einfluss des Trägermaterials zu erkennen (Abbildung 6.8). Der Effekt des Druckabfalls ist für beide Laktosen gleichermaßen stark ausgeprägt.

Im Unterschied dazu äußert sich der Einfluss der Laktosequalität auf den Kapselrückstand auch bei Betrachtung des abgegebenen Anteils. Bei der Verwendung von LH200 wird signifikant mehr Arzneistoff abgegeben als beim Einsatz von LH100 (Abbildung 6.8). Der fehlende Effekt des Trägers auf den Inhalatorrückstand führt zu dem Schluss, dass die Laktosequalität den abgegebenen Anteil deutlich weniger beeinflusst als der Wirkstoffanteil und der Druckabfall.

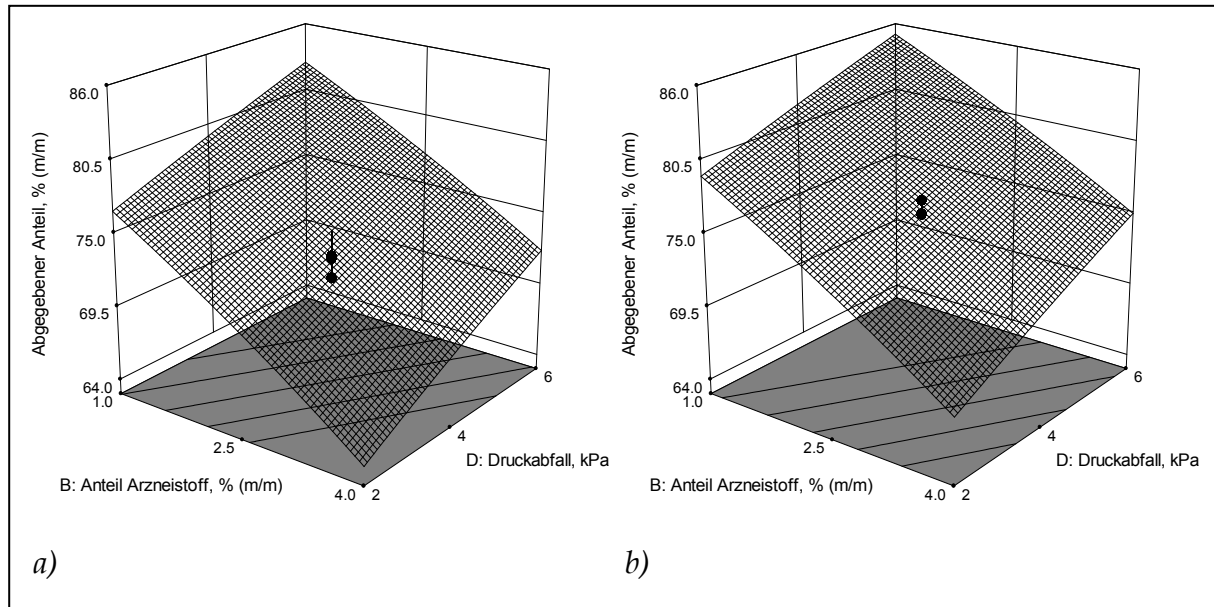


Abbildung 6.8: Einfluss der Laktosequalität, des Arzneistoffanteils und des Druckabfalls auf den abgegebenen Anteil; andere Faktoren auf mittlerem Wert
 a) LH100
 b) LH200

Auch der Effekt des LH300-Anteils auf den Kapselrückstand findet sich als gering ausgeprägter, jedoch signifikanter Einfluss im abgegebenen Anteil wieder. Durch die mit steigendem LH300-Anteil kleineren Kapselrückstände erhöht sich gleichzeitig der abgegebene Anteil geringfügig (nicht dargestellt).

Die Breite der Gitterstäbe führt trotz signifikanten Einflusses auf den Kapselrückstand nicht zu einer Beeinflussung des abgegebenen Anteils. Der schon beim Kapselrückstand sehr kleine Effekt wird von den dominierenden Faktoren Wirkstoffanteil und Druckabfall überdeckt.

6.1.3.4 FPF_{ABG}

Alle fünf untersuchten Faktoren zeigen einen signifikanten Effekt auf die FPF_{ABG} . Die Ergebnisse für LH100 sind hierbei von einer starken Nichtlinearität geprägt („Curvature“ $p = 0,0001$). Für LH200 konnten hingegen keine Abweichungen von der Linearität gefunden werden, da die Zentralpunkte sowohl über- als auch unterhalb der Responsefläche liegen. Als wichtigste Faktoren wurden die Laktosequalität, der Druckabfall und der LH300-Anteil identifiziert, während die Gitterstabbreite und der Wirkstoffanteil von untergeordneter Bedeutung sind.

Ein größerer Druckabfall und die damit einhergehende höhere Flussrate führen wie erwartet zu einem Anstieg der FPF_{ABG} (Abbildung 6.9). Die mit steigender Flussrate größer werdende kinetische Energie des Luftstroms bewirkt eine verbesserte Ablösung der am Trägermaterial anhaftenden Arzneistoffpartikel. Es ist dabei unerheblich, welche Laktosequalität Verwendung findet. Die Ausprägung des Effekts ist für beide Qualitäten gleich groß und unabhängig von der Wahl der anderen Faktoren. Dies bedeutet, dass die Entwicklung einer weniger flussratenabhängigen Formulierung mit den verwendeten Trägermaterialien nicht möglich ist.

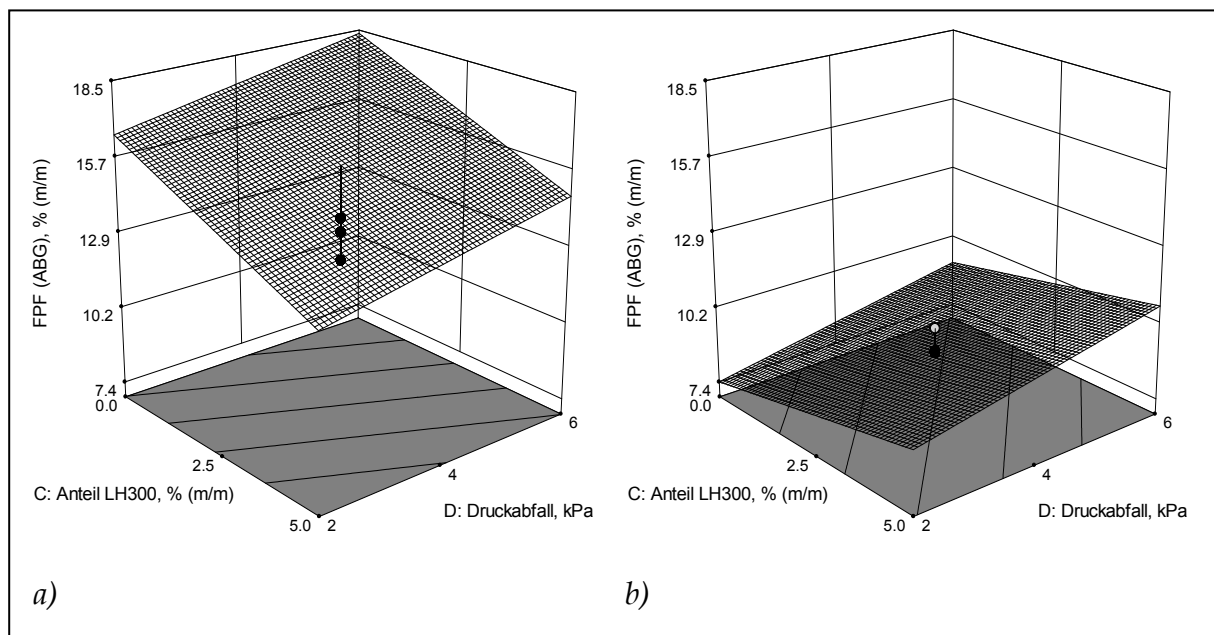
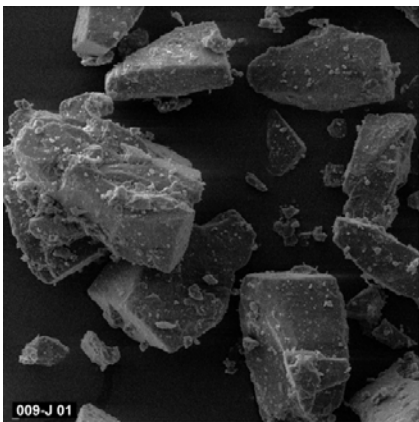
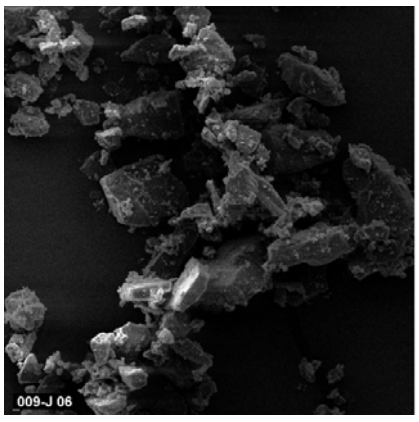
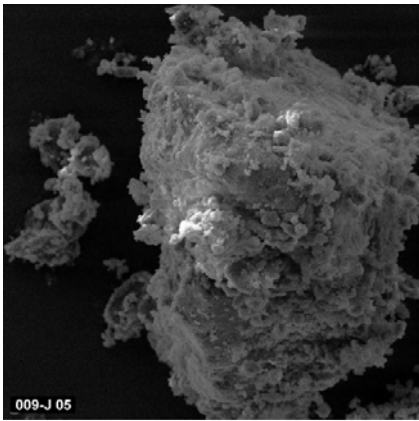
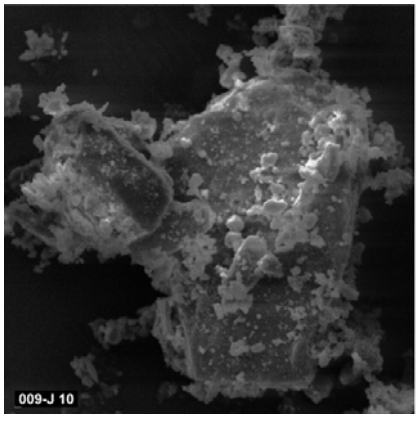


Abbildung 6.9: Einfluss der Laktosequalität, des LH300-Anteils und des Druckabfalls auf die FPF_{ABG} ; andere Faktoren auf mittlerem Wert
 a) LH100
 b) LH200

Allerdings ist die Qualität des Trägermaterials von entscheidender Bedeutung für die resultierende FPF_{ABG} . Wird LH100 als Träger verwendet, können im Vergleich zu LH200 wesentlich höhere Feinpartikelfractionen erzielt werden (Abbildung 6.9). Zur Interpretation dieser Beobachtung ist eine detaillierte Analyse der Eigenschaften der beiden Laktosen notwendig. Dazu liefert Tabelle 6.3 eine Übersicht der potentiell mit den Desagglomerationseigenschaften in Verbindung stehenden Eigenschaften der Laktosequalitäten. Die beiden Laktosen unterscheiden sich vor allem aufgrund unterschiedlicher Herstellprozesse. Nach der Kristallisation und Aufreinigung wird LH100 durch eine Siebung gewonnen, während das Rohmaterial zur Gewinnung der LH200 einer Mahlung unterzogen wird. Daraus folgen grundlegend unterschiedliche Eigenschaften der Trägerpartikel. Der Mahlprozess führt bei LH200 zu einer breiteren Partikelgrößenverteilung (siehe Abbildung 6.1 a), was sich in einem größeren Span manifestiert (Tabelle 6.3, zur Definition des Span siehe Anhang 11.1.2). Auf diese Weise hergestellte Laktosen enthalten prozessbedingt einen höheren Anteil feiner Partikel, welche durch den Bruch größerer Laktosekristalle während der Mahlung entstehen. Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass sich ein solcher intrinsischer Feinanteil positiv auf die Desagglomeration des Wirkstoffs auswirken kann (Islam *et al.*, 2004a). Basierend auf der Arbeit von Hersey (1975) wird dabei eine Sättigung von Zonen hoher Bindungsenergie („active sites“) auf den Trägerkristallen diskutiert, an welche der Feinanteil der Laktose bevorzugt gebunden wird. Somit stehen den hinzukommenden Wirkstoffpartikeln vornehmlich Zonen mit geringerer Bindungsenergie zur Anlagerung zur Verfügung. Infolgedessen werden die Wirkstoffpartikel leichter wieder abgelöst. Demnach sollten mit LH200 höhere Feinpartikelfractionen erhalten werden. Für die vorliegenden Daten trifft dies aber offensichtlich nicht zu (Abbildung 6.9), weshalb eine andere Ursache für die bessere Desagglomeration bei Verwendung von LH100 verantwortlich sein muss.

Tabelle 6.3: Vergleich physikochemischer und mikroskopischer Eigenschaften der Trägerlaktosen und deren interaktiver Mischungen

| | LH100 | LH200 |
|-------------------------------|--|---|
| Allgemein | Gesiebt Weniger „hydrophobe“ Oberflächen Weniger hochenergetische Zonen | Gemahlen Stärker „hydrophobe“ Oberflächen Mehr hochenergetische Zonen |
| Partikelgrößenverteilung | Größer (Abbildung 6.1 a) Enger (Span = $1,21 \pm 0,01$; MW $\pm 95\%$ KI, n = 6) | Feiner (Abbildung 6.1 a) Breiter (Span = $2,08 \pm 0,02$; MW $\pm 95\%$ KI, n = 6) |
| Spezifische Oberfläche | $0,096 \pm 0,001 \text{ m}^2/\text{g}$ MW $\pm 95\%$ KI, n = 4 | $0,253 \pm 0,003 \text{ m}^2/\text{g}$ MW $\pm 95\%$ KI, n = 4 |
| Dispersive Oberflächenenergie | $38,61 \pm 0,09 \text{ mJ}/\text{m}^2$ MW $\pm 95\%$ KI, n = 6 | $41,26 \pm 0,26 \text{ mJ}/\text{m}^2$ MW $\pm 95\%$ KI, n = 6 |
| REM |  <p>LH100, 1% Budesonid, 0% LH300</p> |  <p>LH200, 1% Budesonid, 0% LH300</p> |
| |  <p>LH100, 4% Budesonid, 5% LH300</p> |  <p>LH200, 4% Budesonid, 5% LH300</p> |

Es könnte vermutet werden, dass die geringere Partikelgröße der LH200 zur weniger ausgeprägten Desagglomeration des Wirkstoffs beiträgt. Mit

geringerer Partikelgröße nimmt die spezifische Oberfläche zu (Tabelle 6.3). Somit stünden bei gleichbleibender Konzentration des Wirkstoffs mehr potentielle Bindungsstellen für diesen zur Verfügung, was zu einer schlechteren Desagglomeration beitragen könnte. Ein direkter Vergleich der beiden Materialien ist in diesem Zusammenhang aufgrund der unterschiedlichen Herstellprozesse jedoch nur bedingt möglich. Am Beispiel von Budesonid (Steckel und Müller, 1997) und Salmeterolxinafoat (Islam *et al.*, 2004b) konnte für verschiedene Partikelgrößenfraktionen der Trägerlaktose der Einfluss der Trägerpartikelgröße zweifelsfrei nachgewiesen werden. In der Studie von Islam *et al.* (2004a) konnte jedoch auch gezeigt werden, dass bei fehlender Sättigung der hochenergetischen Zonen die Partikelablösung vom Trägermaterial nahezu unabhängig von dessen Partikelgröße ist. Es bleibt festzuhalten, dass die unterschiedliche Partikelgröße der beiden verwendeten Laktosen zwar zu den beobachteten Effekten beitragen kann, jedoch nicht als alleinige Ursache in Betracht kommt.

Durch den Mahlprozess bei der Herstellung der LH200 werden an den Partikeln neue Oberflächen geschaffen. Bei der Schaffung dieser Oberflächen erfolgt der Bruch des Kristalls an den schwächsten Stellen im Gitter. Solche befinden sich häufig in Kristallbereichen mit hydrophoben Wechselwirkungen, weshalb in zerkleinerten Substanzen oftmals hydrophobe Bruchkanten und -flächen beobachtet werden. Diese bilden für eine mikronisierte Substanz eine hervorragende Bindungsstelle und können folglich „active sites“ darstellen. Es ist davon auszugehen, dass bei Verwendung von LH200 mehr „active sites“ an den Kristallen vorhanden sind, da die LH100 keinem Mahlprozess unterzogen wird. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass bei einer hydrophilen Substanz wie Laktose der Begriff „hydrophob“ nur relativ gebraucht werden kann. Die entstehenden Bruchflächen der LH200 können einen hydrophoberen Charakter als die Oberflächen der LH100 zeigen, ohne dabei hydrophob im eigentlichen Sinn zu sein. Als Parameter, welcher indirekt einen Schluss auf die Hydrophobizität einer Oberfläche zulässt, kann die dispersive Oberflächenenergie herangezogen werden. Die Bestimmung dieses Parameters erfolgt mit Hilfe der inversen Gaschro-

matographie, wobei das zu untersuchende Material – in diesem Fall die Trägerlaktose – als Säulenmaterial verwendet wird. Aus der Quantifizierung der Wechselwirkungen des Säulenmaterials mit einer homologen Reihe von Alkanen wird die dispersive Oberflächenenergie abgeleitet. Je größer diese ist, desto stärker sind die Bindungskräfte zwischen Säulenmaterial und Kohlenwasserstoff. Diese sind aufgrund des unpolaren Charakters der Alkane primär auf van-der-Waals-Wechselwirkungen zurückzuführen. Wie in Kapitel 2.3.2.2 erläutert wurde, sind vor allem diese Kräfte ausschlaggebend für die Adhäsion mikronisierter Partikel am Trägermaterial. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass Materialien mit größerer dispersiver Oberflächenenergie bei sonst gleichen Bedingungen zu einer stärkeren Bindung mikronisierter Partikel führen. Tatsächlich konnte eine signifikant höhere dispersive Oberflächenenergie für LH200 gemessen werden (Tabelle 6.3, p-Wert des Zweistichproben t-Tests $< 0,0001$). Dies kann auf eine stärkere Bindung der Wirkstoffpartikel an den Oberflächen der LH200 hindeuten und folglich zu den generell niedrigeren Feinpartikelfractionen bei Verwendung dieser Laktosequalität beigetragen haben.

Steigende LH300-Anteile führen bei Verwendung von LH200 zu einer höheren FPF_{ABG} , während mit LH100 niedrigere Werte erzielt werden (Abbildung 6.9). Durch die signifikant niedrigere spezifische Oberfläche der LH100 (Tabelle 6.3, p-Wert des Zweistichproben t-Tests $< 0,0001$) liegen auf deren Oberfläche im Vergleich mit LH200 mehr mikronisierte Partikel pro Flächeneinheit vor. Dies kann bei hohem LH300-Anteil zu einer Übersättigung der Oberfläche führen, so dass es auf dieser zu einer Agglomeratbildung kommt. Ein Indiz dafür liefert der Vergleich der REM-Aufnahmen in Tabelle 6.3. Im Falle der LH100 ist bei hohem LH300-Anteil und hohem Wirkstoffanteil eine stark mit Partikeln beladene Oberfläche mit Agglomeratbildung erkennbar. Auch von Stewart *et al.* (2005) konnten bereits ähnliche Phänomene gezeigt werden. Schwach beladene Bereiche existieren hingegen kaum noch. Wie bereits beim Kapselrückstand diskutiert können Agglomerate mikronisierter Partikel leichter von Oberflächen abgelöst werden. Unwahrscheinlich ist hingegen, dass nach der Ablösung eine vollständige Zerteilung in die

Primärpartikel erfolgt. Als Beleg dafür können zum Beispiel die im Turbohaler® verwendeten und ausschließlich aus mikronisierten Bestandteilen bestehenden Softpellets dienen. Diese werden während der Inhalation weitgehend desagglomeriert, eine vollständige Desagglomeration in die Primärpartikel ist dabei jedoch nicht möglich (Burnell *et al.*, 2001). Ausgehend von diesen Betrachtungen führt die Existenz der Agglomerate über zwei denkbare Mechanismen zu einer geringeren FPF_{ABG} bei der Verwendung von LH100 als Trägermaterial. Sind die Agglomerate beim Verlassen des Inhalators noch an den Träger gebunden, würden sie zumindest teilweise bei der Impaktion der Trägerpartikel im Rachen abgelagert und so die Rachendeposition erhöhen. In der Tat kann bei Betrachtung der Rachendeposition für die LH100 mit steigendem LH300-Anteil ein Anstieg beobachtet werden (Abbildung 6.13). Noch deutlicher ist dieser Effekt bei der relativen Rachendeposition (nicht dargestellt) ausgeprägt, da diese nicht vom Kapsel- und Inhalatorrückstand beeinflusst ist. Sind die Agglomerate beim Verlassen des Inhalators bereits vom Träger abgelöst, würden sie durch ihren im Vergleich mit den Primärpartikeln größeren aerodynamischen Durchmesser wenigstens zum Teil auf dem Vorabscheider abgelagert. Auch die Analyse der Vorabscheiderdeposition (nicht dargestellt) liefert dafür einen Beleg. Ein zunehmender Anteil an LH300 führt im Falle der LH100 zu einer signifikanten Zunahme der relativen Vorabscheiderdeposition. Bei Betrachtung der (absoluten) Vorabscheiderdeposition ist der Effekt nicht mehr sichtbar, da sich die additiven Einflüsse des Kapsel- und Inhalatorrückstands sowie der Rachendeposition zu stark störend auswirken.

Wird die LH200 als Trägermaterial verwendet, kehren sich alle beobachteten Effekte um. Mit steigendem LH300-Anteil werden höhere Werte für die FPF_{ABG} erzielt (Abbildung 6.9), während die Rachendeposition (Abbildung 6.14), die relative Rachendeposition und die relative Vorabscheiderdeposition (beide nicht dargestellt) abnehmen. Dies ist wahrscheinlich auf eine zunehmende Sättigung der hochenergetischen Zonen auf der Oberfläche der LH200 zurückzuführen. Die LH300 wird während des ersten Mischschrittes zugefügt und belegt die „active sites“. Dadurch stehen nach Zugabe des Wirkstoffs weniger Zonen mit hoher Bin-

dungskraft zur Verfügung, weshalb der Wirkstoff besser wieder abgelöst werden kann und eine höhere FPF_{ABG} erreicht wird. Eine Agglomeratbildung, wie für die LH100 beschrieben, kann bei Verwendung der LH200 nicht beobachtet werden (REM-Aufnahmen in Tabelle 6.3). Beim Verlassen des Inhalators noch nicht abgelöste Partikel werden daher bei Impaktion der Trägerpartikel im Rachen in geringerem Ausmaß abgelagert, da sie im Unterschied zu den Agglomeraten weniger stark von der Trägeroberfläche abgelöst werden. Bereits abgelöste Partikel weisen im Vergleich mit den Agglomeraten einen kleineren aerodynamischen Durchmesser auf und führen somit zu einer verminderten Vorabscheiderdeposition.

Statistisch signifikant aber weniger deutlich ausgeprägt als die Effekte von Druckabfall, Laktosequalität und LH300-Anteil ist der Einfluss des Arzneistoffanteils. Ein höherer Anteil an Wirkstoff führt unabhängig vom verwendeten Trägermaterial zu einer höheren FPF_{ABG} (dargestellt am Beispiel der LH200 in Abbildung 6.10). Mit zunehmendem Wirkstoffanteil kommt es analog zum Effekt der LH300 zu einer stärkeren Sättigung hochenergetischer Zonen, so dass mehr Wirkstoffpartikel in Bereichen mit niedriger Bindungskraft am Trägerpartikel anhaften. Diese werden besser wieder abgelöst und führen zu einer höheren FPF_{ABG} .

Hinsichtlich der LH200 kann diese Erklärung als uneingeschränkt gültig angesehen werden. Widersprüchlich erscheint in diesem Zusammenhang jedoch, dass der Einfluss des Wirkstoffanteils bei Verwendung von LH100 unabhängig vom LH300-Anteil gleich bleibt. Auf Basis der oben diskutierten Phänomene wäre zu erwarten gewesen, dass mit diesem Trägermaterial bei steigendem LH300-Anteil der Effekt des Wirkstoffs noch stärker ausgeprägt ist. Wenn bei hohem Anteil der LH300 ein hoher Anteil an Wirkstoff hinzukommt, sollte eine stärkere Agglomeratbildung erfolgen, welche zu einer stärkeren Erniedrigung der FPF_{ABG} führt als bei geringem LH300-Anteil. Eine solche Wechselwirkung konnte jedoch nicht gezeigt werden. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf das Mengenverhältnis von Wirkstoff zum LH300. Islam *et al.* (2004b) konnten am Beispiel von Salmeterolxinafoat zeigen, dass die Feinpartikelfraktion mit

zunehmendem Verhältnis der Anzahl der Wirkstoffpartikel zur Anzahl der Partikel des mikronisierten Hilfsstoffs abnimmt. Die Autoren führen diese Beobachtung auf die Bildung weniger dichter und somit leichter zu desagglomerierender Agglomerate in Anwesenheit des mikronisierten Hilfsstoffs zurück. Bei geringer Konzentration des mikronisierten Hilfsstoffs würden sich demnach fast ausschließlich aus Wirkstoff bestehende Agglomerate bilden, deren Kohäsivität größer ist als die der gemischten Agglomerate aus Wirkstoff und mikronisiertem Hilfsstoff. Wird diese Methode analog auf die vorliegenden Daten angewendet, ergibt sich der in Abbildung 6.11 dargestellte Zusammenhang. Die Berechnung der Partikelanzahlen erfolgte hierbei aus den volumenbasierten mittleren Partikeldurchmessern der Stoffe und deren wahrer Dichte unter der Annahme kugelförmiger Partikel. Es wurde ferner von einer geringen Porosität der Partikel ausgegangen und die Differenz zwischen wahrer und scheinbarer Dichte vernachlässigt.

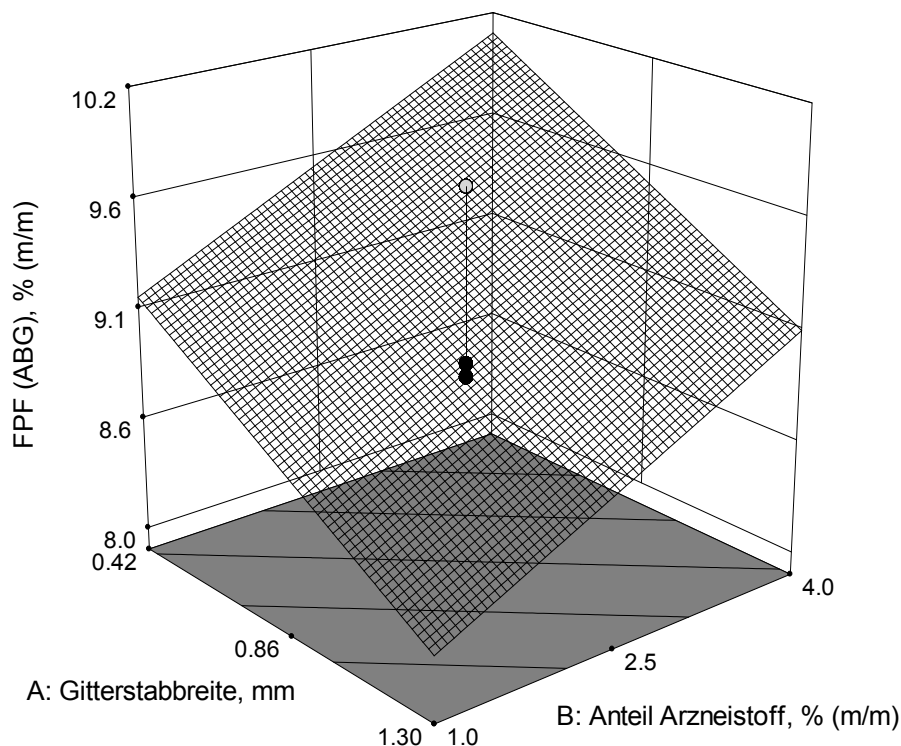


Abbildung 6.10: Einfluss der Gitterstabbreite und des Arzneistoffanteils auf die FPF_{ABG} ; Laktose: LH200; andere Faktoren auf mittlerem Wert

Anhand des in Abbildung 6.11 abgebildeten Zusammenhangs wird klar, dass sich das Verhältnis n_{WS}/n_{LH300} bei geringem LH300-Anteil mit

zunehmender Wirkstoffkonzentration schneller erhöht als bei hohem LH300-Anteil. Es kann somit festgehalten werden, dass sich bei hohem Wirkstoffanteil mit steigendem LH300-Anteil wahrscheinlich mehr Agglomerate bilden. Diese sind jedoch leichter zu desagglomerieren als Agglomerate, welche sich bei niedrigem Wirkstoffanteil mit steigendem LH300-Anteil bilden. Die zu erwartende stärkere Erniedrigung der FPF_{ABG} durch einen hohen LH300-Anteil könnte somit von der leichteren Desagglomeration der entstehenden Agglomerate kompensiert werden, so dass der Effekt des Wirkstoffs unabhängig vom LH300-Anteil ausgeprägt ist.

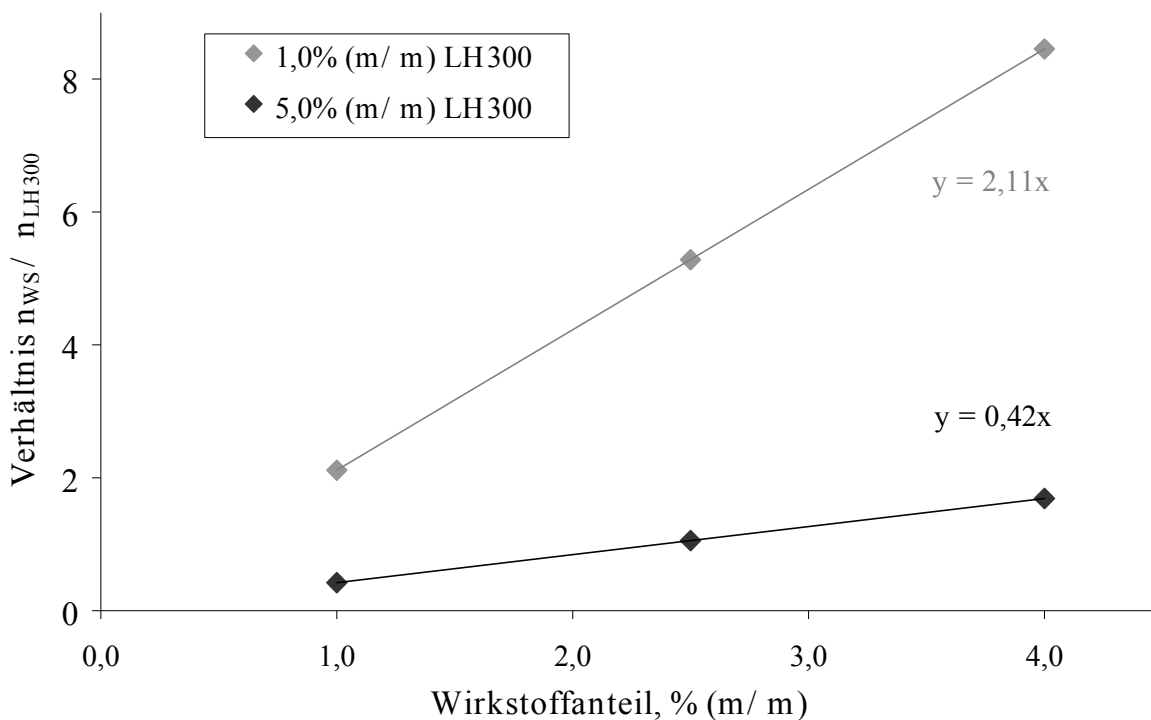


Abbildung 6.11: Einfluss des Wirkstoffanteils auf das Verhältnis der Anzahl der Wirkstoffpartikel (n_{WS}) zur Anzahl der LH300-Partikel (n_{LH300}) bei niedrigem (1%) und hohem (5%) LH300-Anteil

Weniger komplex ist die Interpretation des Effekts der Gitterstabbreite. Eine geringere Breite führt unabhängig von der Wahl der anderen Faktoren zu einer höheren FPF_{ABG} . Die Verwendung schmaler Gitterstäbe bedingt eine größere Anzahl der Gitterstäbe bei kleineren Öffnungen im Gitter, weshalb die Wahrscheinlichkeit einer Impaktion der Trägerpartikel erhöht ist. Aus der größeren Anzahl an Impaktionen resul-

tiert eine bessere Ablösung des Wirkstoffs vom Trägermaterial und folglich eine höhere FPF_{ABG} . Anhand computerbasierter Simulationen mit einem modifizierten Aerolizer®-Gitter konnte eine größere Anzahl an Impaktionen beim Vorhandensein von mehr Gitterstäben bereits nachgewiesen werden (Coates *et al.*, 2004). In der betreffenden Studie äußerte sich dies jedoch nicht in einer erhöhten FPF_{ABG} . Ein möglicher Grund dafür ist die Verwendung sprühgetrockneten Mannitols anstelle einer interaktiven Pulvermischung. Die Effektivität einer Desagglomeration durch Impaktion ist deutlich größer, wenn vergleichsweise schwere Trägerpartikel auf eine Oberfläche auftreffen (Finlay, 2001a, Kap. 9).

6.1.3.5 FPF_{WGF}

Die Betrachtung des Modells für die FPF_{WGF} spiegelt weitgehend die subtraktiven und additiven Einflüsse der bereits bei den vorherigen Zielgrößen diskutierten Faktoren wider. Der mit Abstand wichtigste Faktor ist wiederum die Laktosequalität, wobei bei Verwendung von LH100 generell höhere Werte für die FPF_{WGF} erzielt werden (Abbildung 6.12). Da der Einfluss des Trägermaterials bereits für die FPF_{ABG} von größter Bedeutung war (siehe Kapitel 6.1.3.4), überträgt sich dieser Effekt analog auf die FPF_{WGF} , auch wenn diese von den Wirkstoffrückständen beeinflusst wird.

Zweitwichtigster Faktor ist der Druckabfall: Wie auch bei der FPF_{ABG} führt ein größerer Druckabfall zu einer höheren FPF_{WGF} (Abbildung 6.12). Im Unterschied zur FPF_{ABG} ist dieser Effekt hier jedoch deutlicher ausgeprägt. Erklärte der Druckabfall im Modell für die FPF_{ABG} nur etwa 5% der Variabilität, sind es im Modell für die FPF_{WGF} schon circa 16%. Berechnet wurden diese Werte aus dem Verhältnis der durch den Druckabfall erklärten Variabilität („Sum of Squares“ Druckabfall) zu der durch das gesamte Modell erklärten Variabilität („Sum of Squares“ Model). Ein höherer Druckabfall bewirkt nicht nur eine verbesserte Desagglomeration (siehe Kapitel 6.1.3.4), sondern auch reduzierte Wirkstoffrückstände in der Kapsel und im Inhalator (siehe Kapitel 6.1.3.1 und 6.1.3.2). Infolgedessen ist sein Einfluss auf die FPF_{WGF} stärker als auf die

FPF_{ABG} , da in Erstere auch der Kapsel- und der Inhalatorrückstand eingehen.

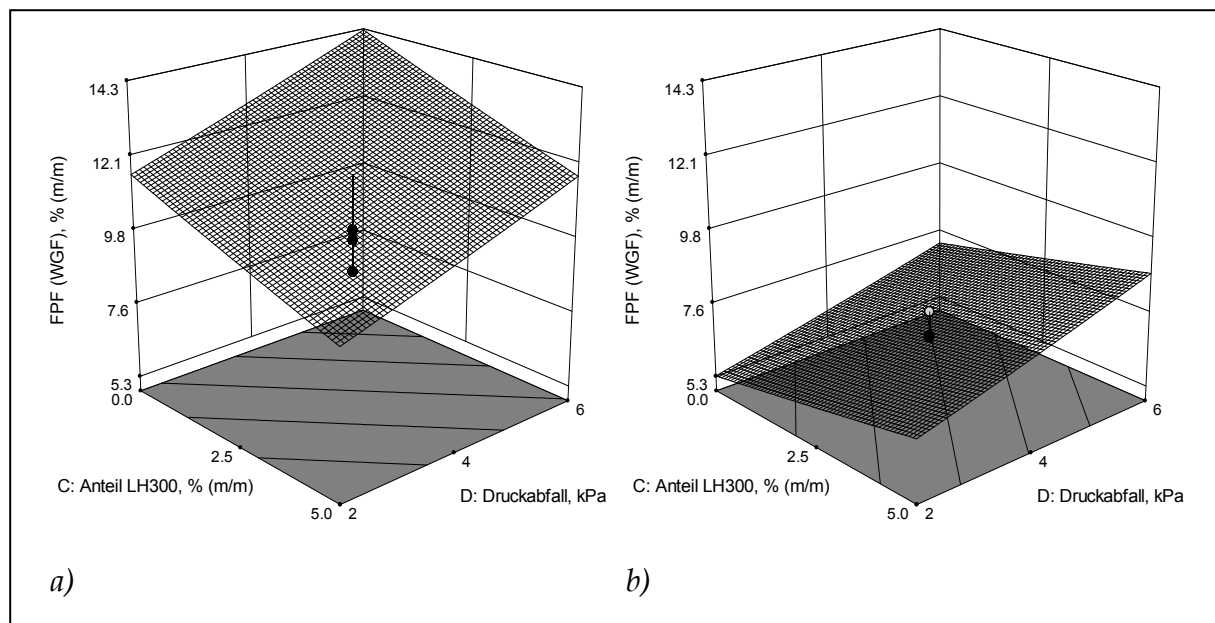


Abbildung 6.12: Einfluss der Laktosequalität, des LH300-Anteils und des Druckabfalls auf die FPF_{WGF} ; andere Faktoren auf mittlerem Wert
 a) LH100
 b) LH200

Auch die Wechselwirkung zwischen Laktosequalität und LH300-Anteil ist ähnlich wie bei der FPF_{ABG} ausgeprägt (Abbildung 6.12). Zur Interpretation sei auf Kapitel 6.1.3.4 verwiesen. Weiterhin konnte die Gitterstabbreite als signifikanter Faktor nachgewiesen werden, wobei die FPF_{WGF} mit schmaleren Gitterstäben in ähnlichem Ausmaß wie bei der FPF_{ABG} zunimmt (nicht dargestellt). Der Wirkstoffanteil tritt hingegen nicht mehr als signifikanter Einfluss in Erscheinung (nicht dargestellt). Die gegensätzlichen Einflüsse dieses Faktors auf die Wirkstoffrückstände einerseits (siehe Kapitel 6.1.3.1 und 6.1.3.2) und die Desagglomeration andererseits (siehe Kapitel 6.1.3.4) führen offensichtlich zu einer gegenseitigen Aufhebung der Effekte.

6.1.3.6 Rachendeposition

Für die Rachendeposition konnte ein komplexes Modell mit zahlreichen Zwei-Faktor-Wechselwirkungen gebildet werden. Da diese potentiell mit Drei-Faktor-Wechselwirkungen vermengt sind und jene nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können, erfolgt an dieser Stelle ausschließ-

lich eine Diskussion der wichtigsten und folglich auch wahrscheinlichsten Wechselwirkungen. Den größten Einfluss auf die Rachen-deposition übt das Trägermaterial aus. Mit LH100 als Trägerlaktose resultieren deutlich niedrigere Werte als mit LH200 (Abbildung 6.13 und Abbildung 6.14). Bei Verwendung der LH200 erreichen – bedingt durch deren schlechtere Desagglomerationseigenschaften – stärker mit Wirkstoff beladene Partikel den Rachen. Dementsprechend kann bei der Impaktion der Trägerpartikel auf der Rachenwand eine stärkere Wirkstoffdeposition stattfinden. Dies ist selbst dann der Fall, wenn im Vergleich mit der LH100 relativ gesehen eine schlechtere Desagglomeration erfolgt, da die LH200-Partikel mit einer absolut gesehen größeren Menge an Wirkstoff beladen sind. Die im Kapitel 6.1.3.4 diskutierte Wechselwirkung zwischen Laktosequalität und LH300-Anteil führt dazu, dass mit steigendem LH300-Anteil bei Verwendung von LH100 höhere, im Falle von LH200 jedoch niedrigere Rachen-depositionen erhalten werden (Abbildung 6.13 und Abbildung 6.14).

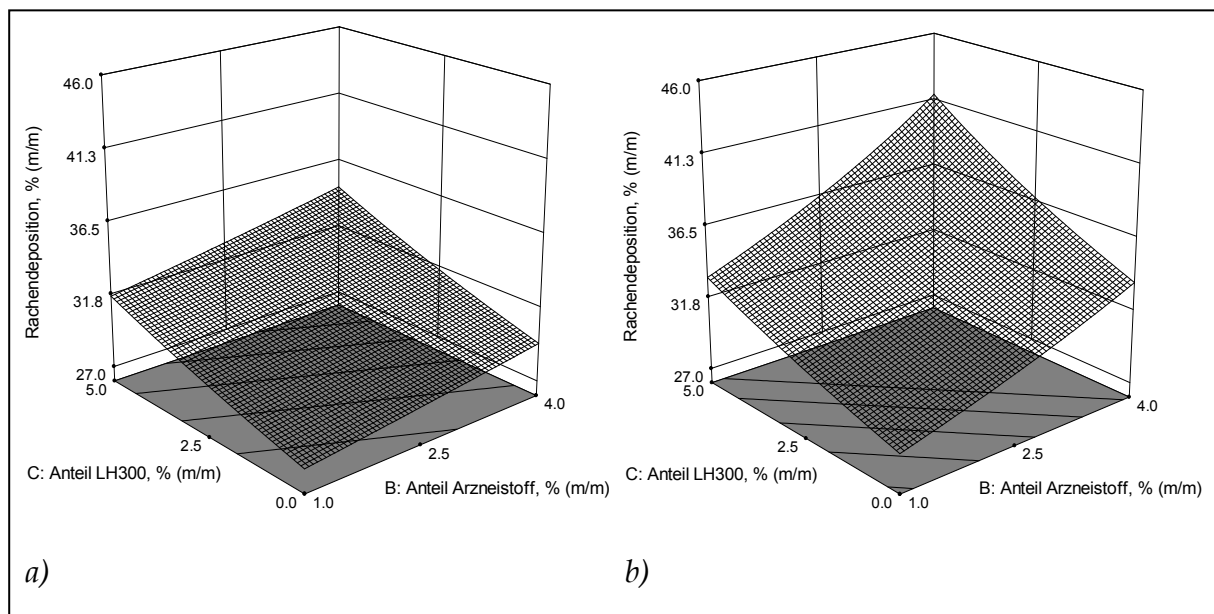


Abbildung 6.13: Einfluss des LH300-Anteils und des Arzneistoffanteils auf die Rachen-deposition; Trägerlaktose: LH100; Gitterstabbreite auf mittlerem Wert
 a) Druckabfall 2 kPa
 b) Druckabfall 6 kPa

Bei der Betrachtung des Effekts des Wirkstoffanteils schlägt sich die bei höherem Wirkstoffanteil verbesserte Desagglomeration des Wirkstoffs in einer höheren Rachen-deposition nieder (Abbildung 6.13 und Abbildung

6.14). Zur Interpretation sei auf die Kapitel 6.1.3.1 und 6.1.3.2 verwiesen. Dieser Effekt wurde für beide Laktosequalitäten gleichermaßen nachgewiesen und im Kapitel 6.1.3.4 diskutiert.

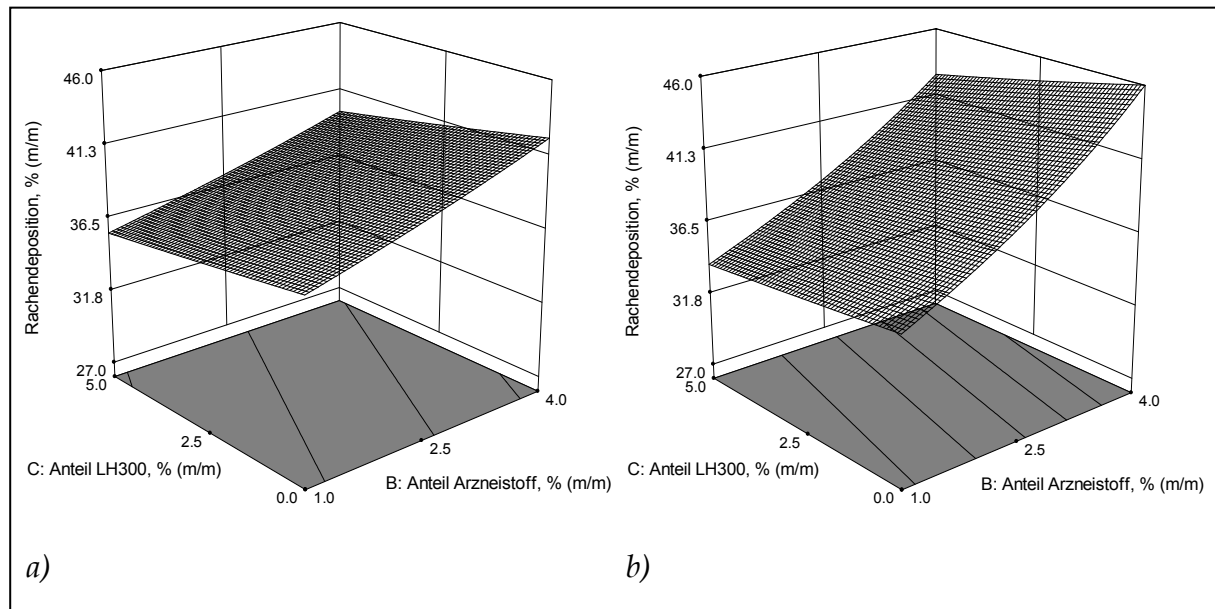


Abbildung 6.14: Einfluss des LH300-Anteils und des Arzneistoffanteils auf die Rachen-deposition; Trägerlaktose: LH200; Gitterstabbreite auf mittlerem Wert
 a) Druckabfall 2 kPa
 b) Druckabfall 6 kPa

Auch der Druckabfall zeigt erneut einen signifikanten Einfluss: Je höher der Druckabfall ist, desto höher ist die resultierende Rachende-position (Abbildung 6.13 und Abbildung 6.14). Bei steigender Flussrate erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für die Impaktion der Trägerpartikel, da diese dem Luftstrom weniger gut folgen können als bei niedriger Flussrate. Dies kann letztlich zu einer stärkeren Wirkstoffablagerung führen. Darüber hinaus impaktieren die Trägerpartikel bei steigendem Druckabfall mit größerer Geschwindigkeit. Infolgedessen treten bei der Impaktion höhere (negative) Beschleunigungen der Partikel auf, was zusätzlich zur Wirkstoffablagerung beitragen kann (Finlay, 2001a, Kap. 9). Dieser Fakt kann auch für die Erklärung der signifikanten Wechselwirkung zwischen Wirkstoffanteil und Druckabfall herangezogen werden. Die mit hohem Wirkstoffanteil bessere Desagglomeration verstärkt sich bei hoher Flussrate weiter, so dass bei hohem Druckabfall für beide Laktosequalitäten ein stärker ausgeprägter Effekt des Wirkstoffanteils beobachtet werden kann.

6.1.4 Schlussfolgerungen

In einer möglichen Pulverformulierung für das Inhalationssystem sollte Lactohale® LH100 als Trägerlaktose verwendet werden. Mit dieser Qualität werden unabhängig von den weiteren geprüften Faktoren höhere Feinpartikelfractionen und geringere Rachendepositionen erzielt. Ein Nachteil dieser Laktosequalität ist, dass mehr Wirkstoff in der Kapsel verbleibt und somit auch der abgegebene Anteil geringer als bei der Verwendung von Lactohale® LH200 ist, wobei dieser Nachteil jedoch deutlich von den Vorteilen kompensiert wird.

Der Wirkstoffanteil der Formulierung sollte 1% (m/m) betragen. Die Nachteile größerer Anteile – höherer Kapsel- und Inhalatorrückstand sowie höhere Rachendeposition – können nicht von der geringfügig verbesserten Desagglomeration aufgewogen werden.

Der Einsatz des mikronisierten Lactohale® LH300 kann basierend auf den vorliegenden Daten bei der Verwendung von Lactohale® LH100 als Trägerlaktose nicht empfohlen werden. Der geringfügig verminderte Kapselrückstand geht mit deutlich niedrigeren Feinpartikelfractionen und höheren Rachendepositionen einher. Die Gültigkeit der komplexen Zusammenhänge beim Einsatz von Lactohale® LH300 sollten jedoch im Rahmen der Untersuchung unterschiedlicher Wirkstoffqualitäten geprüft werden (siehe Kapitel 6.2).

Es konnte für keine Formulierung eine geringer ausgeprägte Abhängigkeit von der Prüfflussrate gezeigt werden. Daher ist keine Formulierungsoptimierung hinsichtlich dieses Parameters möglich. Erneut konnte gezeigt werden, dass schmale Gitterstäbe zu bevorzugen sind. Die beobachteten Einflüsse sind nicht sehr stark ausgeprägt, stellen jedoch auf keinen Fall einen Nachteil für die Pulverformulierung oder das gesamte Inhalationssystem dar (siehe auch Kapitel 5.4).

6.2 Wirkstoffqualität

6.2.1 Vorüberlegungen und Versuchsaufbau

Wie eingangs des Kapitels 6.1 diskutiert, wird der Einfluss der Qualität des Wirkstoffs in separaten Versuchen unter Einbeziehung der wichtigsten im Kapitel 6.1 identifizierten Faktoren untersucht. Zu diesen gehören die Laktosequalität und der Anteil der mikronisierten Laktose. Für beide Faktoren soll geprüft werden, ob die beobachteten, teilweise sehr komplexen Effekte auf andere Wirkstoffqualitäten übertragbar sind. Es wurden drei sich möglichst stark unterscheidende Budesonidqualitäten ausgewählt. In Tabelle 6.4 und Abbildung 6.15 sind die Eigenschaften der verwendeten Wirkstoffqualitäten vergleichend dargestellt.

Tabelle 6.4: *Vergleich physikochemischer Eigenschaften der verwendeten Budesonidqualitäten; Details zu den Herstellern im Anhang 11.2*

| | CHF028 | CHF034 | CHF037 |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Partikelgrößenverteilung (Abbildung 6.15) | bimodal sehr breit | monomodal breit | monomodal eng |
| $x_{10} \pm 95\% \text{ KI in } \mu\text{m}$ | $0,39 \pm 0,03$ | $0,41 \pm 0,02$ | $0,36 \pm 0,03$ |
| $x_{50} \pm 95\% \text{ KI in } \mu\text{m}$ | $1,99 \pm 0,04$ | $1,35 \pm 0,01$ | $1,26 \pm 0,01$ |
| $x_{90} \pm 95\% \text{ KI in } \mu\text{m}$ | $8,53 \pm 0,14$ | $3,70 \pm 0,04$ | $2,48 \pm 0,05$ |
| $x_{99} \pm 95\% \text{ KI in } \mu\text{m}$ | $14,32 \pm 0,12$ | $5,95 \pm 0,08$ | $3,82 \pm 0,22$ |
| Span $\pm 95\% \text{ KI}$ | $4,09 \pm 0,12$ | $2,44 \pm 0,03$ | $1,69 \pm 0,04$ |
| Spezifische Oberfläche, m^2/g | $2,781 \pm 0,074$ (n = 6) | $5,802 \pm 0,142$ (n = 7) | $5,289 \pm 0,185$ (n = 6) |
| Dispersive Oberflächenenergie, mJ/m^2 | $47,29 \pm 0,40$ (n = 3) | $50,94 \pm 0,12$ (n = 3) | $40,91 \pm 0,05$ (n = 3) |

Als Referenz wurde die nur bedingt geeignete und im Kapitel 6.1 verwendete Qualität (im Folgenden „CHF028“) ausgewählt. Verwendung fand weiterhin die Wirkstoffqualität CHF034, welche auf Basis der Partikelgröße deutlich besser geeignet sein sollte als CHF028. Darüber hinaus wurde die Wirkstoffqualität CHF037 in die Untersuchungen einbezogen. Diese zeichnet sich durch einen hohen Anteil an Partikeln im Größen-

bereich von 1 bis 3 μm und eine besonders enge Partikelgrößenverteilung aus. Ferner wurde für diesen Wirkstoff die niedrigste dispersive Oberflächenenergie (zur Bedeutung siehe Kapitel 6.1.3.4) bestimmt.

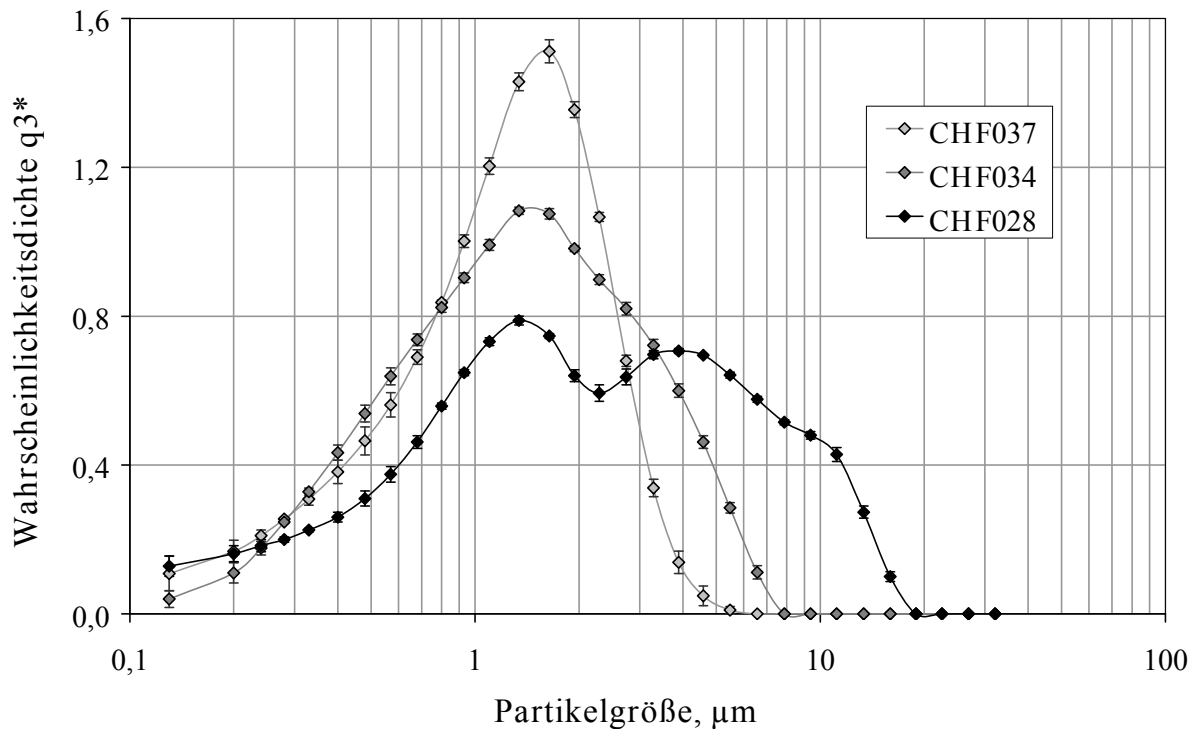


Abbildung 6.15: Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Budesonidqualitäten; HELOS RODOS, Linse R1, $n = 6$

Bei der Auswahl eines geeigneten Versuchsplans musste berücksichtigt werden, dass der Einfluss von zwei kategorialen Variablen – Laktosequalität (zwei Stufen) und Wirkstoffqualität (drei Stufen) – zu untersuchen war. Im Kapitel 6.1 waren die Effekte der Faktoren häufig von einer Nichtlinearität geprägt, weshalb an dieser Stelle weiterhin geprüft werden sollte, ob der LH300-Anteil zumindest teilweise für diese Nichtlinearität verantwortlich ist. Es wurde daher ein D-optimaler Versuchsplan aufgestellt, welcher die unvermengte Schätzung aller Haupteffekte, der Zwei- und Drei-Faktor-Wechselwirkungen sowie des quadratischen Effekts des kontinuierlichen Faktors erlaubt (Versuchsplantabelle im Anhang 11.4.6). Als Konstanten wurden in die Untersuchung nicht einbezogen: der Druckabfall (4 kPa), die Gitterstabbreite (0,42 mm) und der Arzneistoffanteil (1% (m/m)). Die Zusammensetzung des Baukastens sowie das Vorgehen zur Herstellung und Charakterisierung der 17 Pulver-

mischungen entsprach dem im Kapitel 6.1.1 beschriebenen. Ebenfalls analog zu diesem Kapitel erfolgte die statistische Auswertung der Zielgrößen auf Basis der Mittelwerte der NGI-Doppelbestimmungen.

6.2.2 Ergebnisse

Es konnten erneut aussagekräftige und qualitativ hochwertige Modell für die Zielgrößen gebildet werden (Tabelle 6.5). Dabei wurden nur die in Tabelle 6.5 aufgeführten Ausreißer von der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 6.5: Modellparameter der untersuchten Zielgrößen

| Zielgröße | Daten- transfor- mation | p-value | | | R-squared | | Aus- reißer Run Nr. |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------|-----------|----------------|---------------------------|
| | | Model | Lack of Fit | Adequate Precision | Adjusted | Pre- dicted | |
| Kapsel- rückstand | | Kein geeignetes Modell gefunden | | | | | |
| Inhalator- rückstand | | < 0,0001 | 0,9386 | 13,633 | 0,8399 | 0,7784 | 9 |
| Abgege- bener Anteil | | < 0,0001 | 0,2576 | 10,221 | 0,7707 | 0,7242 | 14 |
| FPF _{WGF} | ln | < 0,0001 | 0,4188 | 15,921 | 0,8833 | 0,8359 | |
| FPF _{ABG} | ln | < 0,0001 | 0,3912 | 12,868 | 0,8302 | 0,7814 | |
| Rachen- deposition | | < 0,0001 | 0,5803 | 27,327 | 0,9652 | 0,9415 | |
| Relative Rachen- deposition | Potenz ($\lambda = 1,94$) | < 0,0001 | 0,2999 | 34,162 | 0,9795 | 0,9648 | |
| Vorab- scheider- deposition | | 0,0035 | 0,7448 | 9,815 | 0,8285 | 0,6414 | |
| MMAD | | < 0,0001 | 0,0874 | 37,372 | 0,9800 | 0,9536 | 17 |
| GSD | | Kein geeignetes Modell gefunden | | | | | |

Für keine Zielgröße konnte ein quadratischer Effekt des LH300-Anteils gefunden werden. Die im Kapitel 6.1 beobachteten nichtlinearen Zusam-

menhänge sind offensichtlich nicht auf den Anteil an LH300 zurückzuführen.

6.2.2.1 Kapselrückstand, Inhalatorrückstand und abgegebener Anteil

Für den Kapselrückstand wurde kein geeignetes Modell gefunden. Die im Kapitel 6.1.3.1 noch signifikanten Einflüsse der Laktosequalität und des LH300-Anteil sind hier nicht mehr erkennbar. Die Aussagen des Kapitels 6.1.3.1 besitzen somit nur für die Wirkstoffqualität CHF028 Gültigkeit, nicht jedoch für CHF034 und CHF037.

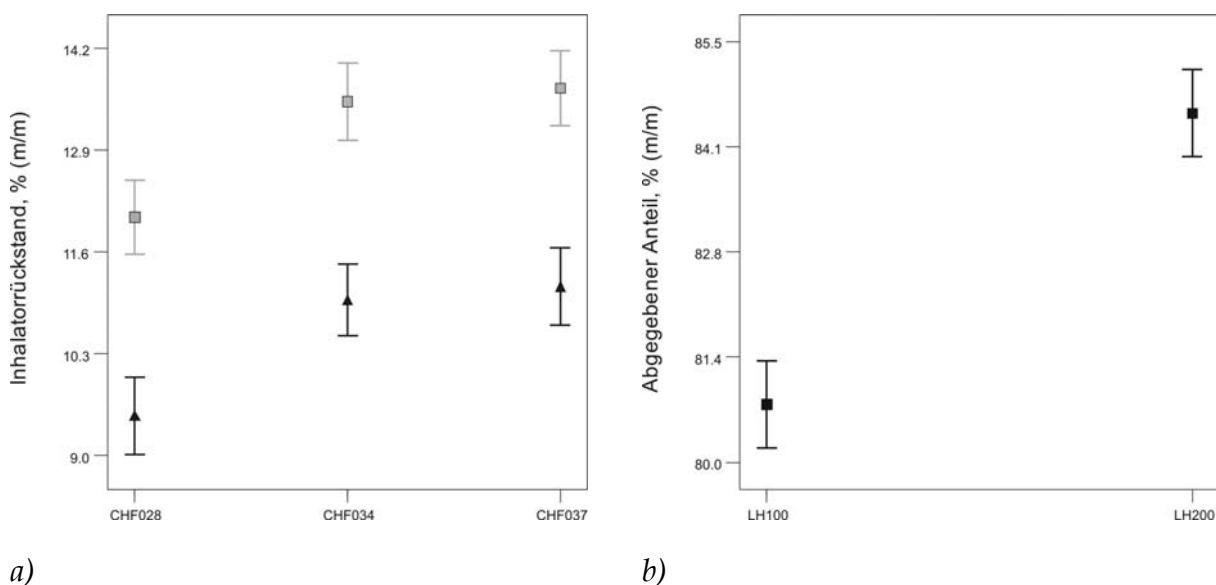


Abbildung 6.16: a) Einfluss der Laktose- und der Wirkstoffqualität auf den Inhalatorrückstand; grau: LH100, schwarz: LH200
 b) Einfluss der Laktosequalität auf den abgegebenen Anteil

Im Unterschied dazu wird bei der Betrachtung des Inhalatorrückstands ein Effekt der Laktosequalität sichtbar, wobei die Verwendung der LH100 zu einer geringfügigen Erhöhung des Rückstands um etwa 2,5% führt (Abbildung 6.16 a). Im Kapitel 6.1.3.2 konnte dies nicht beobachtet werden. Dort dominierten die Faktoren Druckabfall und Arzneistoffanteil mit sehr großen Einflüssen, was zu einer Überlagerung des jetzt detektierten, geringen Effekts der Laktose geführt haben könnte. Dieser ist vermutlich auf die unterschiedliche Desagglomeration des Wirkstoffs von den Trägerlaktosen zurückzuführen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass zumindest bei Verwendung des Wirkstoffs CHF028 mit der LH100 eine bessere Desagglomeration erreicht wird. Somit kann bei

sonst identischen Versuchsbedingungen mehr Wirkstoff an den Inhalatorwänden abgelagert werden. Bedingt durch die geringe Ausprägung des Effekts ist der Einfluss der Laktosequalität jedoch von untergeordneter Bedeutung für die Praxis.

Ferner kann ein signifikanter Effekt der Wirkstoffqualität beobachtet werden, welcher jedoch noch geringer ausgeprägt ist als der der Laktosequalität. Gegenüber dem gröberen Wirkstoff CHF028 zeigen die beiden feineren Qualitäten einen höheren Inhalatorrückstand (Abbildung 6.16 a). Es kann vermutet werden, dass die feineren Wirkstoffe besser vom Träger abgelöst werden als CHF028 und so zu einem geringfügig höheren Rückstand führen. Sollte dies nicht der Fall sein, ist ebenso ein Effekt des Luftstroms denkbar. Da die mit den feineren Budesonidqualitäten abgelagerten Partikel größenbedingt weniger gut vom Luftstrom wieder abgelöst werden können (Finlay, 2001a, Kap. 9), bleibt ein höherer Anteil an den Inhalatorwänden haften. Auch dieser Effekt ist aufgrund seines geringen Ausmaßes wenig praxisrelevant.

In guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für den Inhalatorrückstand ist das Modell für den abgegebenen Anteil. Bei Verwendung von LH200 kann ein geringfügig höherer abgegebener Anteil erzielt werden (Abbildung 6.16 b). Der Effekt der Wirkstoffqualität kann hier nicht mehr beobachtet werden, wahrscheinlich durch den störenden Einfluss der Kapselrückstände.

6.2.2.2 *Feinpartikelfraktion*

Wie erwartet zeigt sich der starke Einfluss der Wirkstoffqualität im Hinblick auf die Feinpartikelfraktion. Sowohl bei der FPF_{ABG} als auch bei der FPF_{WGF} bedingt in erster Linie die Wirkstoffqualität die resultierende Feinpartikelfraktion (Abbildung 6.17 und Abbildung 6.18). Im Unterschied zum gröberen CHF028 verfügen die feineren Wirkstoffqualitäten über einen wesentlich größeren Anteil an Partikeln mit einem aerodynamischen Partikeldurchmesser kleiner $5 \mu\text{m}$. Würde bei der Verwendung der feineren Wirkstoffe die gleiche Masse an Partikeln vom Träger abgelöst wie beim gröberen Wirkstoff, wäre die resultierende Feinpartikel-

fraktion immer noch deutlich höher. Gegenüber dem Wirkstoff CHF034 werden bei Verwendung von CHF037 nochmals deutlich höhere Feinpartikelfractionen erhalten. Wahrscheinlich ist dies primär auf den noch geringeren Anteil grober Partikel des Wirkstoffs CHF037 zurückzuführen. Einen zusätzlichen Beitrag könnte die im Vergleich mit CHF034 signifikant niedrigere dispersive Oberflächenenergie geleistet haben (Tabelle 6.4).

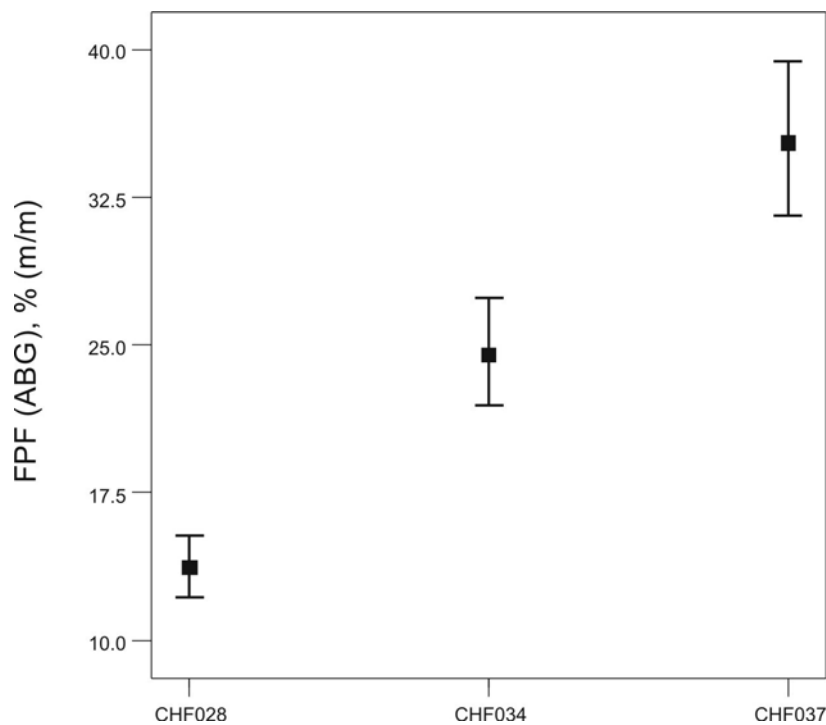
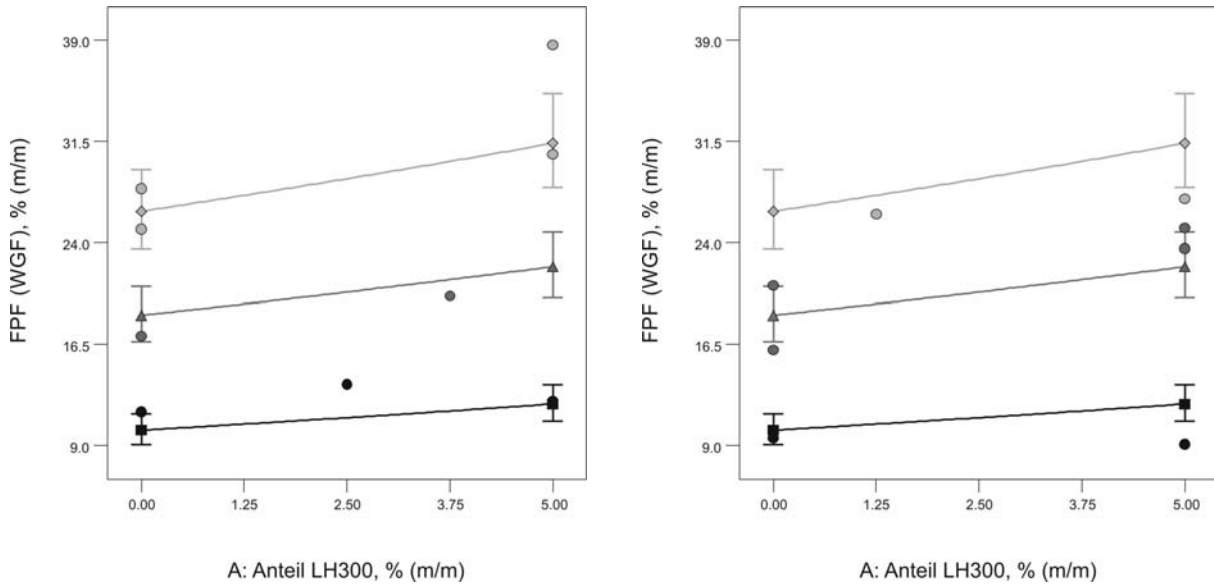


Abbildung 6.17: Einfluss der Wirkstoffqualität auf die FPF_{ABG}

Der in den Kapiteln 6.1.3.4 und 6.1.3.5 deutlich ausgeprägte Effekt der Laktosequalität kann nicht mehr nachgewiesen werden (dargestellt am Beispiel der FPF_{WGF} in Abbildung 6.18). Vermutlich heben sich einige der die Feinpartikelfraktion beeinflussenden Parameter gegenseitig auf, denn indirekt ist die bessere Desagglomeration der LH100 durchaus nachzuweisen. So liefert diese Laktose im Vergleich mit LH200 unabhängig von der Wahl der Wirkstoffqualität die niedrigsten Rachenpositionen (Abbildung 6.19). Zur Bedeutung einer niedrigeren Rachenposition hinsichtlich der Desagglomerationseigenschaften der Trägerlaktose sei auf Kapitel 6.1.3.4 verwiesen. Weiterhin wird mit der LH100 bei sonst identischen Versuchsbedingungen immer ein kleinerer MMAD erzielt als mit der LH200 (Abbildung 6.21). Während der Desagglomera-

tion lösen sich im Falle der LH100 nicht nur insgesamt mehr Partikel, sondern auch ein größerer Teil der schlechter abzulösenden kleinen Partikel, weshalb der resultierende MMAD des Aerosols kleiner ist als bei Verwendung der LH200.



a)

b)

Abbildung 6.18: Einfluss der Laktosequalität, der Wirkstoffqualität und des LH300-Anteils auf die FPF_{WGF} ; hellgrau: CHF037, grau: CHF034, schwarz: CHF028
 a) LH100
 b) LH200

Ferner konnte ein signifikanter Einfluss des LH300-Anteils auf die FPF_{WGF} gezeigt werden: Mit steigendem LH300-Anteil nimmt die Feinpartikelfraktion zu (Abbildung 6.18). Dieser Effekt des LH300-Anteils ist im Modell für die FPF_{ABG} zwar nicht signifikant ($p = 0,0787$), der Trend ist bei Berücksichtigung des Faktors im Modell jedoch der gleiche. Obwohl ein Effekt auf Basis der Modellschätzung auch bei der Verwendung von LH200 vorliegt, scheint dieser etwas weniger stark ausgeprägt zu sein. Die jeweils zwei Messpunkte für die Wirkstoffqualitäten CHF028 und CHF037 lassen keinen Einfluss des LH300-Anteils erkennen (Abbildung 6.18 b). Auch die Betrachtung der Rachendeposition deutet in diese Richtung: Mit steigendem LH300-Anteil ist keine durch eine verbesserte Desagglomeration bedingte Verminderung erkennbar

(Abbildung 6.19 b). Wird die LH100 verwendet, kommt es sogar zu einer geringfügigen Zunahme der Rachendeposition (Abbildung 6.19 a).

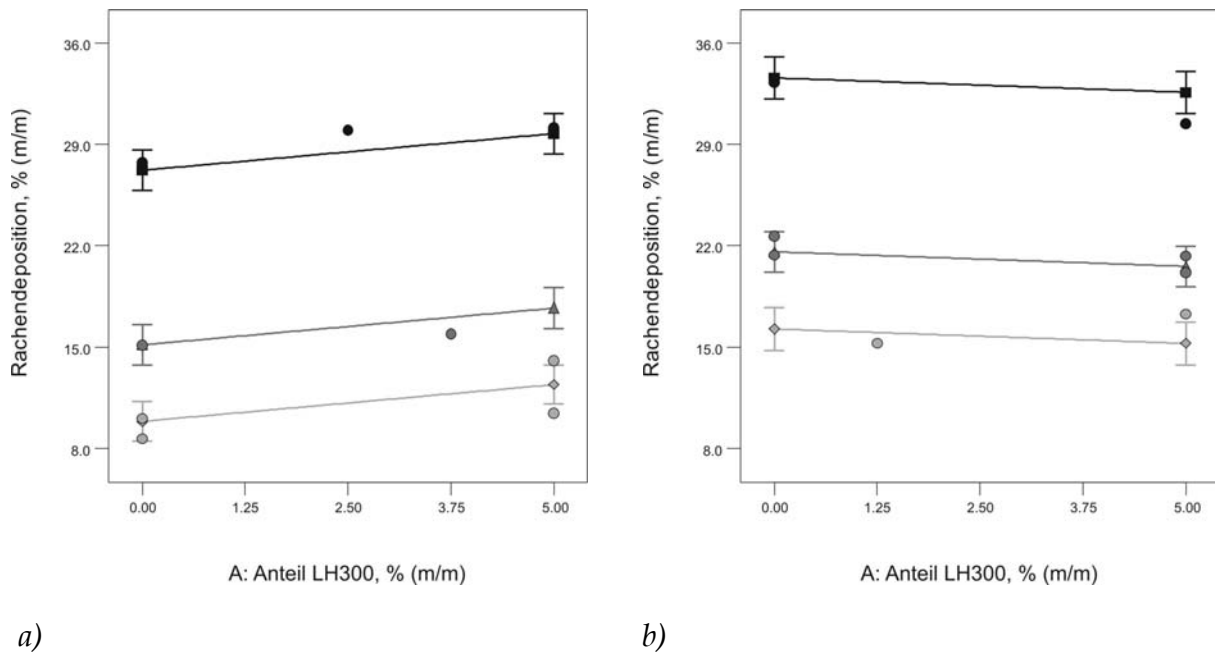


Abbildung 6.19: Einfluss der Laktosequalität, der Wirkstoffqualität und des LH300-Anteils auf die Rachendeposition; hellgrau: CHF037, grau: CHF034, schwarz: CHF028
a) LH100
b) LH200

Eine Interpretation kann auf Grundlage der in Kapitel 6.1.3.4 diskutierten Effekte erfolgen. Mit steigendem LH300-Anteil kommt es zu einer zunehmenden (LH200) oder vollständigen (LH100) Sättigung der „active sites“, wodurch die Wirkstoffpartikel bei beiden Laktosequalitäten insgesamt weniger stark gebunden vorliegen, besser abgelöst werden und so zu einer höheren Feinpartikelfraktion führen. Steigt nun der LH300-Anteil weiter, können sich auf der Trägeroberfläche Agglomerate aus Wirkstoff und LH300 bilden. Diese werden bei der Impaktion der Trägerpartikel leichter abgelöst als Einzelpartikel und können so zu einer höheren Rachendeposition beitragen. Bedingt durch die geringere spezifische Oberfläche der LH100 setzt bei dieser die Agglomeratbildung eher ein als bei der LH200. Zusätzlich trägt die größere Massenträgheit der LH100-Partikel zu einer stärkeren Ablösung der Agglomerate bei, weshalb mit dieser Laktosequalität ein geringfügiger Anstieg der Rachendeposition beobachtet wird (Abbildung 6.19 a). Im Unterschied dazu

nimmt – bei Verwendung der feineren Wirkstoffqualitäten – mit zunehmendem LH300-Anteil die Vorabscheiderdeposition deutlich ab (Abbildung 6.20). Die den Vorabscheider erreichenden Trägerpartikel sind offensichtlich weniger mit Wirkstoff beladen, was auf eine durch die LH300 bedingte bessere Desagglomeration schließen lässt. Bei der Verwendung von LH100 ist dieser Effekt stärker ausgeprägt als beim Einsatz von LH200. Dies ist im Einklang mit der Beobachtung, dass die Verwendung von LH300 in Kombination mit der LH100 eine stärkere Wirkung entfaltet als mit der LH200 (Abbildung 6.18).

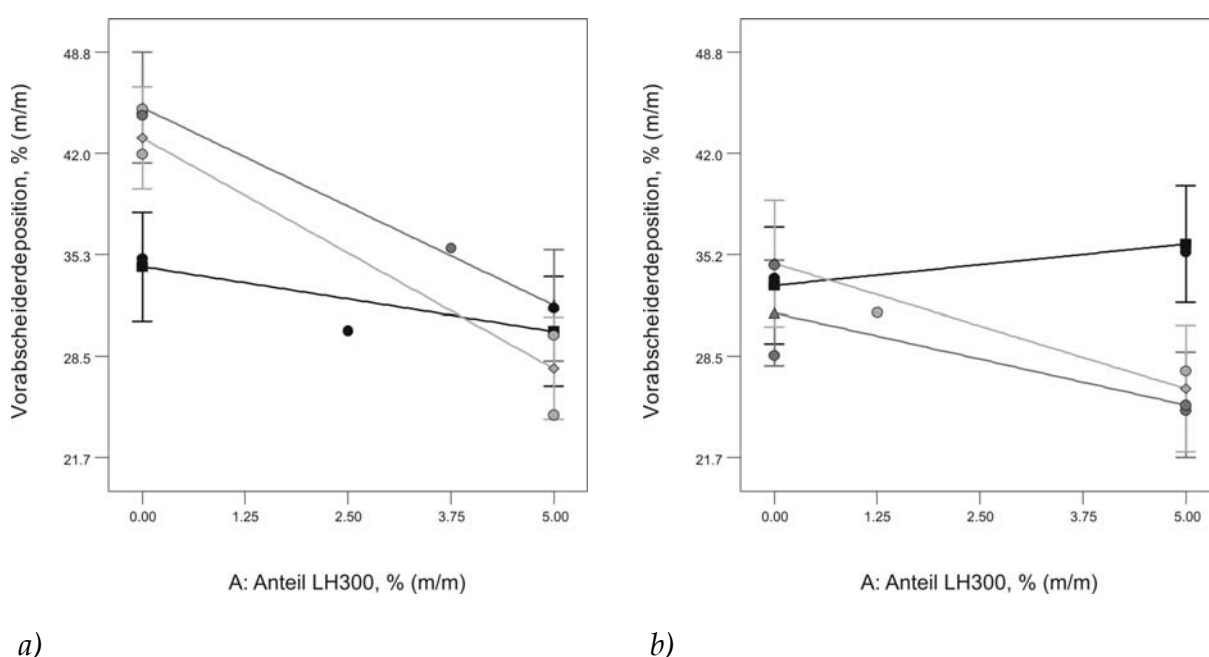


Abbildung 6.20: Einfluss der Laktosequalität, der Wirkstoffqualität und des LH300-Anteils auf die Vorabscheiderdeposition; hellgrau: CHF037, grau: CHF034, schwarz: CHF028
a) LH100
b) LH200

Ein weiteres Indiz für die beschriebene Wirkung der LH300 liefert die Betrachtung der Ergebnisse für den MMAD: mit steigendem LH300-Anteil nimmt der MMAD generell zu (Abbildung 6.21). Durch die verbesserte Desagglomeration bei hohem LH300-Anteil werden wesentlich mehr Partikel vom Träger abgelöst, was zur höheren Feinpartikelfraktion führt. Diese vermehrt abgelösten Partikel erreichen die NGI-Stages jedoch offensichtlich nicht als Einzelpartikel, sondern als Agglomerat aus LH300 und Wirkstoff. Die Partikelgrößenverteilung des Aerosols

verschiebt sich demnach und der MMAD wird größer. Mit der größeren Partikelgröße geht jedoch keine verringerte Feinpartikelfraktion einher, da der Großteil der die NGI-Stages erreichenden Partikel eine aerodynamische Partikelgröße unterhalb des Grenzdurchmessers von 5 μm aufweist. Dies ist auch der Grund dafür, dass der MMAD nicht uneingeschränkt zur Abschätzung der Höhe einer lungengängigen Fraktion, wohl aber zur vergleichenden Einschätzung des Desagglomerationsverhaltens von Pulverformulierungen geeignet ist.

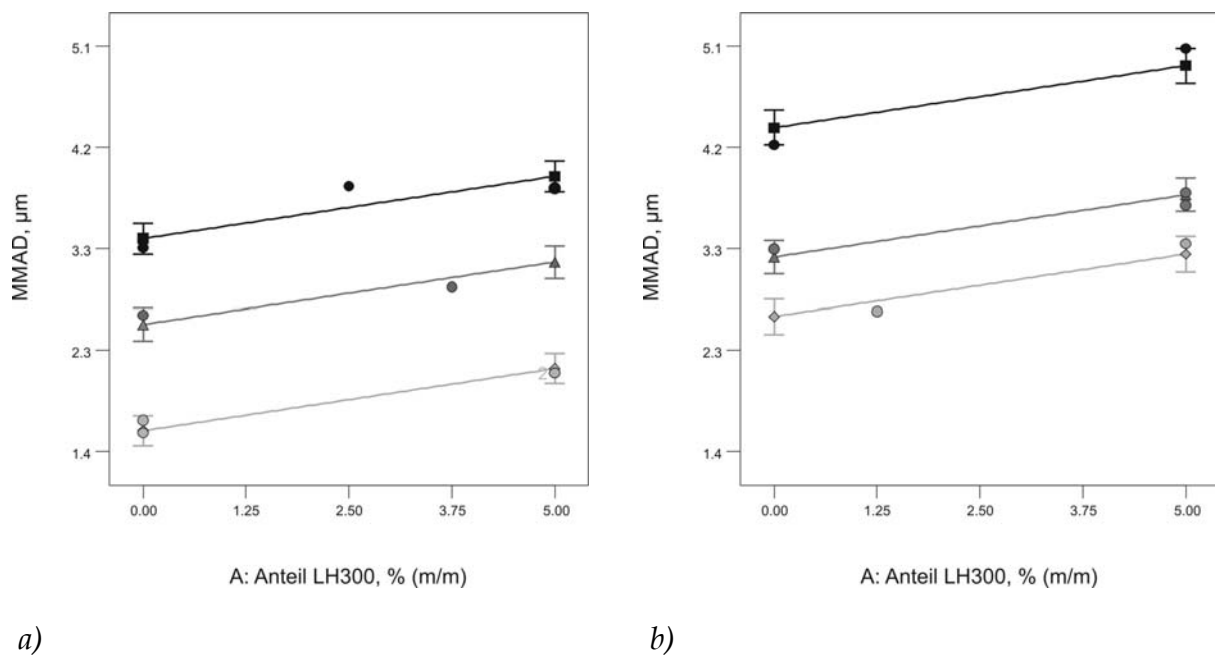


Abbildung 6.21: Einfluss der Laktosequalität, der Wirkstoffqualität und des LH300-Anteils auf den MMAD; hellgrau: CHF037, grau: CHF034, schwarz: CHF028
a) LH100
b) LH200

Der im Kapitel 6.1 verwendete Wirkstoff CHF028 verhält sich im Hinblick auf den Einfluss des LH300-Anteils grundlegend anders als die beiden feineren Wirkstoffe. So ist unabhängig von der verwendeten Laktosequalität kaum ein Effekt auf die Feinpartikelfraktion und die Vorabscheiderdeposition erkennbar. Diese Wirkstoffqualität unterscheidet sich sehr stark von den weiteren verwendeten Qualitäten (Tabelle 6.4, Abbildung 6.15). Eine Beurteilung dahingehend, welche Phänomene zu dem sehr unterschiedlichen Verhalten geführt haben, ist daher an dieser Stelle nicht möglich.

6.2.3 Schlussfolgerungen

Die Effekte der Budesonidqualität auf die Wirkstoffrückstände und den abgegebenen Anteil sind von untergeordneter Bedeutung für die Definition einer geeigneten Formulierung. Von außerordentlicher Wichtigkeit ist die Wahl der Wirkstoffqualität hinsichtlich der Depositionseigenschaften der Pulverformulierung. Die Wirkstoffqualität CHF028 muss als Wirkstoff für eine Pulverformulierung zur inhalativen Anwendung abgelehnt werden – zu gering sind die erreichbaren Feinpartikelfraktionen und zu hoch die Deposition im Rachen und auf dem Vorabscheider. Zwei Budesonidqualitäten – CHF034 und CHF037 – sind für eine inhalative Anwendung geeignet. Mit diesen Wirkstoffqualitäten werden akzeptable Feinpartikelfraktionen sowie Rachen- und Vorabscheiderdepositionen erzielt, ohne dass die Wirkstoffrückstände deutlich beeinflusst werden. Der Wirkstoff CHF037 zeichnet sich durch die besten Depositionseigenschaften aus. Feinpartikelfraktionen von etwa 30% (FPF_{WGF}) sind ebenso möglich wie Rachendepositionen von weniger als 10%. Vermutlich stehen diese vorteilhaften Eigenschaften in direkter Verbindung mit der kleinen Partikelgröße, der sehr engen Partikelgrößenverteilung und der geringen dispersiven Oberflächenenergie dieses Wirkstoffs. Es muss demnach das Ziel einer Produktentwicklung im inhalativen Bereich sein, möglichst früh eine geeignete Wirkstoffqualität zu definieren und durch enge Spezifikationsgrenzen eine große Robustheit der zu optimierenden Pulverformulierung zu gewährleisten.

Weiterhin kann wiederum Lactohale® LH100 als Trägerlaktose empfohlen werden. Zwar ist ihr Einfluss auf die Feinpartikelfraktion unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht nachweisbar, es werden jedoch deutlich geringere Rachendeposition erzielt als mit Lactohale® LH200. Wird zusätzlich mit einem hohen Anteil an Lactohale® LH300 gearbeitet, können höhere Feinpartikelfraktionen und eine erhebliche Senkung der auf dem Vorabscheider abgeschiedenen Arzneistoffmenge erreicht werden. Da Letztere ebenso wie die Rachendeposition zur potentiellen gesamten oropharyngealen Deposition beiträgt, sollte die Pulverformulierung einen Anteil an Lactohale® LH300 von 5% aufweisen. Ob eine wei-

tere Steigerung zu einer weiteren Verbesserung der Eigenschaften der Formulierung führt, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Es ist möglich, dass mit weiter steigendem Anteil an Lactohale® LH300 eine noch bessere Partikelablösung von der Trägeroberfläche stattfindet. Vermutlich würde dieser Effekt aber irgendwann von der wachsenden Größe der Aerosolpartikel kompensiert, so dass eine weitere Steigerung der Feinpartikelfraktion eher fraglich ist.

7 ÜBERTRAGBARKEIT AUF ANDERE ARZNEISTOFFE

7.1 Vorüberlegungen und Versuchsaufbau

In diesem Kapitel soll überprüft werden, ob die bisherigen Ergebnisse auf andere Arzneistoffe übertragbar sind. Im Hinblick auf die Formulierungsentwicklung ist davon auszugehen, dass dies nicht der Fall ist und für jeden Arzneistoff unter Berücksichtigung der im Kapitel 6.1.1 genannten Faktoren separate Untersuchungen durchgeführt werden müssen. Daher ist die Formulierung nicht Gegenstand dieses Kapitels. Bei der Dimensionierung der luftführenden Bauteile wurde hingegen davon ausgegangen, dass die gefundenen Effekte analog auf andere Arzneistoffe anwendbar sind (Kapitel 5.3). Diese Annahme soll in diesem Kapitel überprüft werden.

Als Arzneistoff wurde Ipratropiumbromid ausgewählt, da dessen chemische Eigenschaften deutlich von denen des Budesonids abweichen. Durch den ionischen Charakter dieses Moleküls ist ein verändertes Desagglomerationsverhalten nicht auszuschließen, da die Adhäsion der Wirkstoffpartikel auf einer abweichenden Ausprägung der Wechselwirkungen mit der Oberfläche des Trägermaterials beruhen kann. Nach der im Kapitel 3.4.2 beschriebenen Methode wurde eine Pulvermischung hergestellt, welche mit Ausnahme des Arzneistoffs qualitativ und quantitativ an die im Kapitel 4.2.4 beschriebene und auch im Kapitel 5.3 verwendete angelehnt war (Tabelle 7.1, Abbildung 7.1).

Tabelle 7.1: Zusammensetzung der interaktiven Pulvermischung

| Rohstoff | Qualität | Anteil % (m/m) | Menge pro | |
|------------------------|---------------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | | Charge g | Kapsel mg |
| Ipratropium- bromid | mikronisiert | 2,11 | 0,387 | 0,22 |
| Laktose | Lactohale® LH200 | 97,89 | 17,937 | 10,20 |

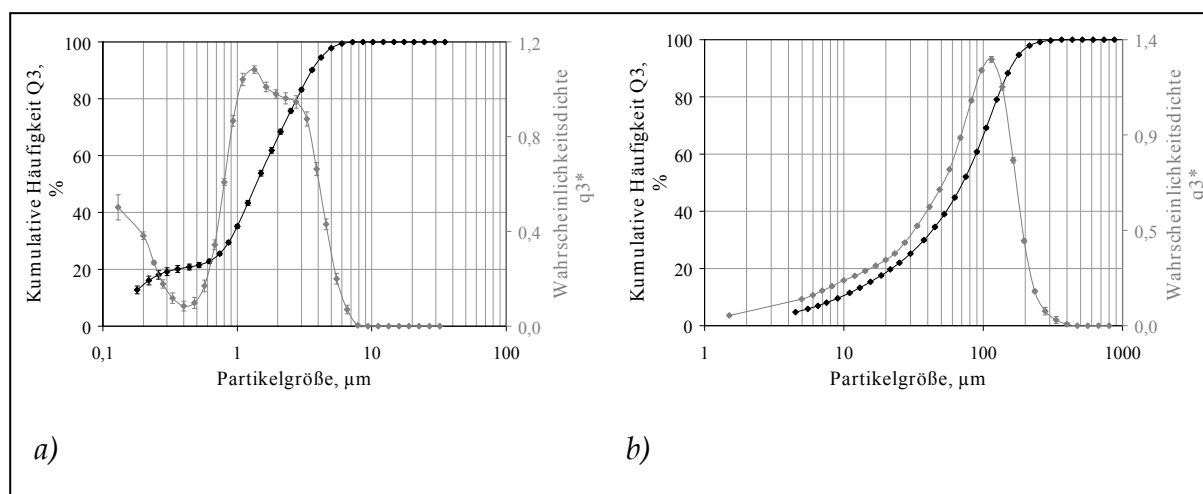


Abbildung 7.1: Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Rohstoffe
 a) Ipratropiumbromid; RODOS HELOS, Linse R1, $n = 6$
 b) Trägerlaktose; RODOS HELOS, Linse R5, $n = 6$

Verwendung fand wiederum das Baukastensystem, wobei die Faktoren Gitterstabbreite und Querschnitt des Mundstücks von der Untersuchung ausgeschlossen wurden. Da für Ersteren im Kapitel 5.3 kein Effekt gezeigt werden konnte, kann angenommen werden, dass ein möglicher Einfluss zu gering ausgeprägt ist und eine Untersuchung somit nicht sinnvoll wäre. Der Einfluss der Dimensionierung des Mundstücks konnte zweifelsfrei belegt werden. Bei einer Vergrößerung werden nicht nur höhere Feinpartikelfractionen sondern auch niedrigere Rachendepositionen erreicht, während bei einer Verkleinerung beide Effekte umgekehrt werden. Somit ist in jedem Fall ein großer Querschnitt zu verwenden und die Untersuchung dieses Faktors nicht sinnvoll. Zusätzlich wird durch den fehlenden Effekt des Mundstücks dessen dominierender Ein-

fluss eingeschränkt, so dass eine deutlichere Ausprägung der Effekte der verbleibenden Faktoren zu erwarten ist. Die Gitterstabbreite (0,42 mm) und der Mundstückquerschnitt (35,54 mm²) wurden daher konstant gehalten, während die Querschnitte des Lufteinlasses und der Gitterfläche sowie die Kammerhöhe in einem vollständig faktoriellen Versuchsplan mit Zentralpunkt (Versuchsplantabelle im Anhang 11.4.7) untersucht wurden. Das Vorgehen zur aerodynamischen Charakterisierung der Pulvermischung entsprach dabei dem im Kapitel 5.3.1 beschriebenen. Es wurde bei einem konstanten Druckabfall von 4 kPa gearbeitet. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Baukastens entsprach dies Prüfflussraten im Bereich von 37,0 bis 61,3 l/min.

7.2 Ergebnisse

Die Pulvermischung zeigte eine gute Homogenität: Aus der Mischgütebestimmung (siehe Kapitel 3.4.4) wurde eine relative Standardabweichung von 1,66% ermittelt. Der Gehalt betrug dabei 97,01% des Sollgehalts.

Es konnten statistische Modelle von ausreichender Qualität gebildet werden (Tabelle 7.2). Eine NGI-Bestimmung (Versuch Nr. 1) wurde generell von der Analyse ausgeschlossen, zwei weitere von der Auswertung des Kapselrückstands. Trotz erfolgreicher Standardisierung der NGI-Analytik (siehe Kapitel 5.4 und 6.1.3) sind die Modelle von einer vergleichsweise großen interexperimentellen Streuung geprägt, was sich in prinzipiell niedrigen R-squared-Werten äußert.

Tabelle 7.2: Modellparameter der untersuchten Zielgrößen

| Zielgröße | p-value | | | R-squared | | Ausreißer Run Nr. |
|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------|-----------|-----------|----------------------|
| | Model | Lack of Fit | Adequate Precision | Adjusted | Predicted | |
| Kapselrückstand | 0,0003 | 0,9111 | 6,695 | 0,4766 | 0,3899 | 1, 6, 23 |
| Inhalatorrückstand | 0,0002 | 0,3682 | 9,534 | 0,5913 | 0,4360 | 1 |
| Relativer Inhalator- rückstand | 0,0006 | 0,2641 | 6,746 | 0,4935 | 0,3439 | 1 |
| Abgegebener Anteil | Kein geeignetes Modell gefunden | | | | | |
| FPF _{WGF} | Kein geeignetes Modell gefunden | | | | | |
| FPF _{ABG} | 0,0014 | 0,7983 | 8,521 | 0,5217 | 0,3308 | 1 |
| Rachendeposition | 0,0001 | 0,7315 | 6,562 | 0,5100 | 0,4160 | 1 |
| Relative Rachendeposition | 0,0008 | 0,6399 | 5,924 | 0,3932 | 0,3038 | 1 |
| Vorabscheider- deposition | < 0,0001 | 0,1624 | 9,228 | 0,6302 | 0,5272 | 1 |

7.2.1 Kapsel- und Inhalatorrückstand

Im Vergleich mit Budesonid können geringere Kapselrückstände beobachtet werden. Betrag der Mittelwert aller Kapselrückstände der im gleichen Flussratenbereich durchgeführten Versuche aus dem Kapitel 5.3 noch 10,1%, sind es für Ipratropiumbromid nur noch 4,0%. Dies könnte ein erster Hinweis auf eine wesentlich bessere Desagglomeration dieses Arzneistoffs sein. Zwar würde der Wirkstoff dadurch auch in stärkerem Ausmaß in der Kapsel abgelagert, es fände aber parallel eine verbesserte Ablösung der bereits abgelagerten Partikel von der Kapseloberfläche statt, was zu insgesamt geringeren Kapselrückständen beitrüge.

Es konnte ein geringfügiger, aber signifikanter Effekt der Gitterfläche auf den Kapselrückstand nachgewiesen werden: Mit größerer Gitterfläche nimmt der Kapselrückstand in geringem Ausmaß zu (Abbildung 7.2). Ein Effekt der Flussrate als Ursache ist unwahrscheinlich, da diese deutlich stärker vom Querschnitt des Lufteinlasses als von dem der Gitter-

fläche abhängt (siehe Kapitel 5.2). Als Konsequenz einer größeren Gitterfläche weist das Gitter eine geringere Anzahl an Öffnungen mit größeren Dimensionen auf. Es kann vermutet werden, dass dies bei analoger Anwendung der Diskussionen des Kapitels 6.1.3.1 ein weniger gleichmäßiges Entweichen der Luft aus der Kammer und einen höheren Kapselrückstand zur Folge haben kann. Der Effekt ist aufgrund seiner geringen Ausprägung jedoch als wenig praxisrelevant anzusehen.

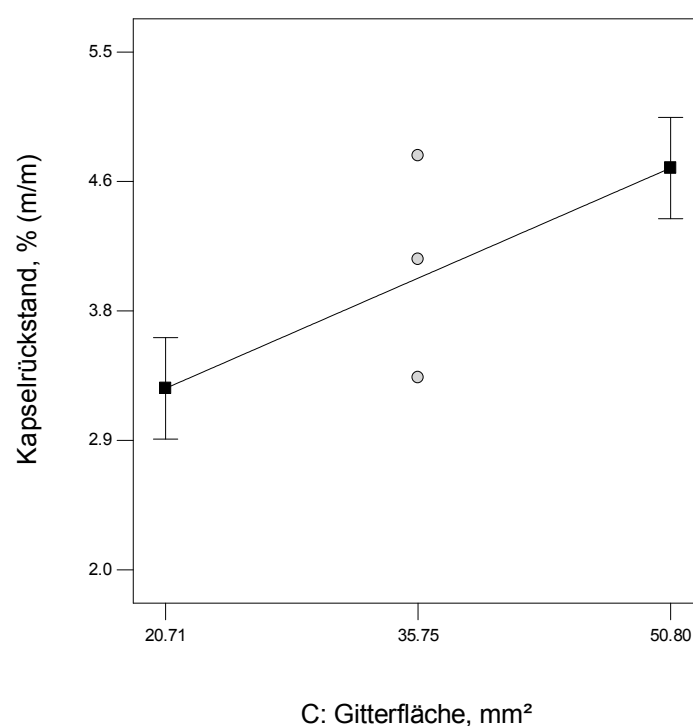


Abbildung 7.2: Einfluss der Gitterfläche auf den Kapselrückstand; andere Faktoren auf mittlerem Wert

Auch der Inhalatorrückstand ist bei der Verwendung von Ipratropiumbromid (MW: 17,2%) etwas geringer als bei den vergleichbaren Versuchen mit Budesonid (MW: 20,6%). Dies kann wie der niedrigere Kapselrückstand als Indiz für generell bessere Desagglomerationseigenschaften des Ipratropiumbromids angesehen werden. Alle drei untersuchten Faktoren zeigen einen signifikanten Einfluss auf den Inhalatorrückstand. Den geringsten Einfluss zeigt dabei die Gitterfläche, wobei eine größere Gitterfläche zu geringeren Inhalatorrückständen führt (Abbildung 7.3). Vermutlich basiert dieser Effekt auf der signifikanten Beeinflussung des Kapselrückstands. Da mit zunehmender Gitterfläche mehr Wirkstoff in

der Kapsel zurückbleibt, steht folglich weniger Wirkstoff zur Deposition im Inhalator zur Verfügung, was zu einem abnehmenden Inhalatorrückstand führt. Den Beweis liefert die Betrachtung des relativen Inhalatorrückstands, welcher um den Kapselrückstand korrigiert ist. Hier verschwindet der signifikante Effekt der Gitterfläche (Abbildung 7.4).

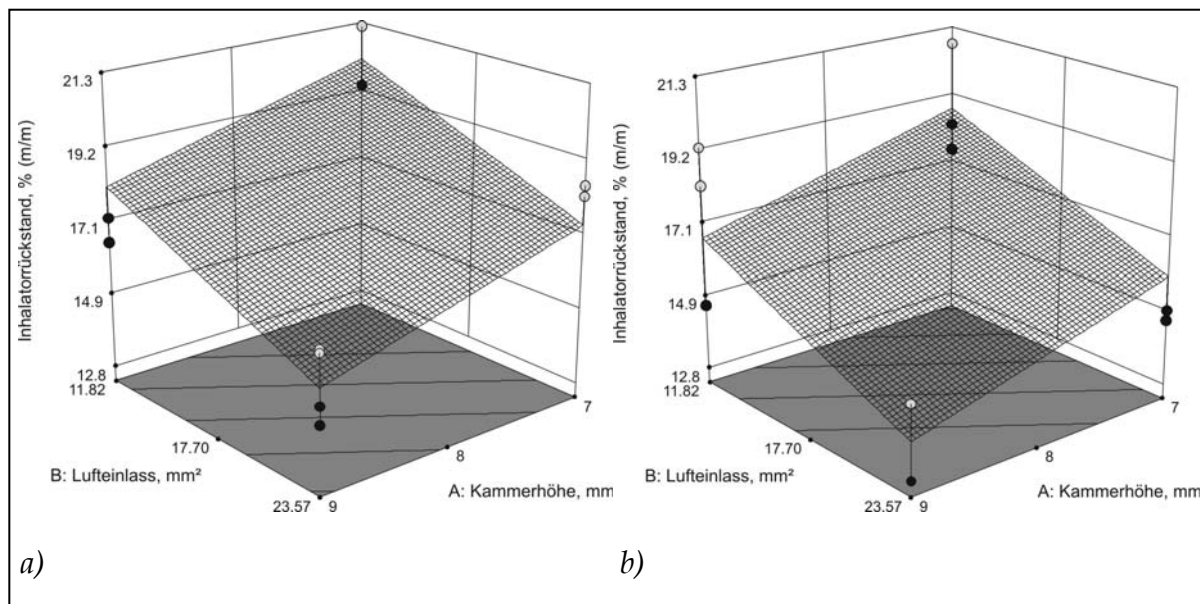


Abbildung 7.3: Einfluss des Lufteinlasses und der Kammerhöhe auf den Inhalatorrückstand; graue Punkte oberhalb, schwarze Punkte unterhalb der Responsefläche

- a) Gitterfläche klein
b) Gitterfläche groß

Mit zunehmendem Querschnitt des Lufteinlasses ebenso wie mit einer höheren Kammer werden niedrigere Inhalatorrückstände erzielt (Abbildung 7.3 und Abbildung 7.4). Je größer die Kammer und der Lufteinlass gestaltet werden, desto größer ist auch die resultierende Flussrate bei 4 kPa Druckabfall. Dies führt in stärkerem Ausmaß zur Mitnahme bereits abgelagerter Träger- oder Wirkstoffpartikel. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass der Effekt der Kammerhöhe allein darauf zurückzuführen ist. Die Kammerhöhe bedingt eine noch geringere Änderung der Flussrate als die Gitterfläche (siehe Kapitel 5.2), welche hier keinen Einfluss auf den Inhalatorrückstand zeigt. Folgende Effekte können vermutet werden: Bei kleiner Kammerhöhe hat die Kapsel während der Rotation kaum Spielraum in der Kammer. Dementsprechend ergibt sich auch ein gleichmäßiges Strömungsbild des Luftstroms in der Kammer.

In einer größeren Kammer könnte sich ein weniger linearer, stärker von Richtungsänderungen geprägter und turbulenterer Luftstrom ausbilden, welcher eine bessere Ablösung von an der Inhalatorwand abgelagerten Partikeln bewirken kann. Zur Veranschaulichung solcher Phänomene bieten sich wiederum Methoden der „Computational Fluid Dynamics“ an (siehe auch Kapitel 5.3.2), welche im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Verfügung standen.

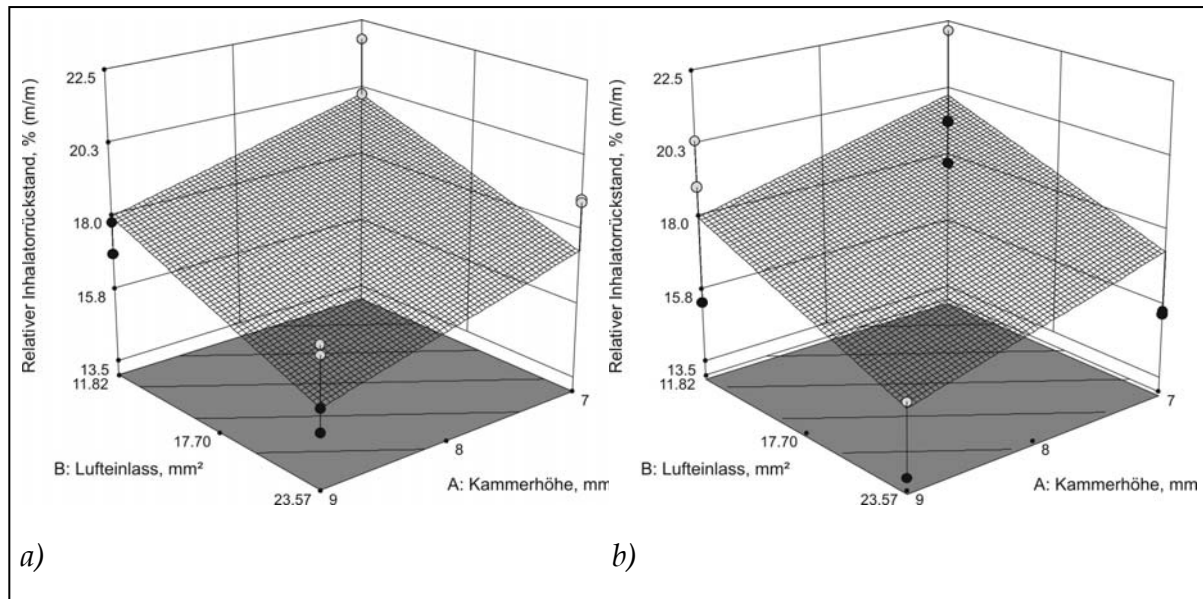


Abbildung 7.4: Einfluss des Lufteinlasses und der Kammerhöhe auf den relativen Inhalatorrückstand; graue Punkte oberhalb, schwarze Punkte unterhalb der Responsefläche
 a) Gitterfläche klein
 b) Gitterfläche groß

7.2.2 Feinpartikelfraktion

Für die FPF_{WGF} konnte kein geeignetes Modell gebildet werden. Im Modell der FPF_{ABG} sind hingegen wieder alle drei untersuchten Faktoren als signifikante Effekte vorhanden. Weiterhin konnte eine signifikante Wechselwirkung zwischen Kammerhöhe und Gitterfläche identifiziert werden: Bei großer Gitterfläche ist der Einfluss der Kammerhöhe nicht mehr nachweisbar (Abbildung 7.5). Ebenso verliert sich der Effekt der Gitterfläche bei großer Kammerhöhe (Abbildung 7.8).

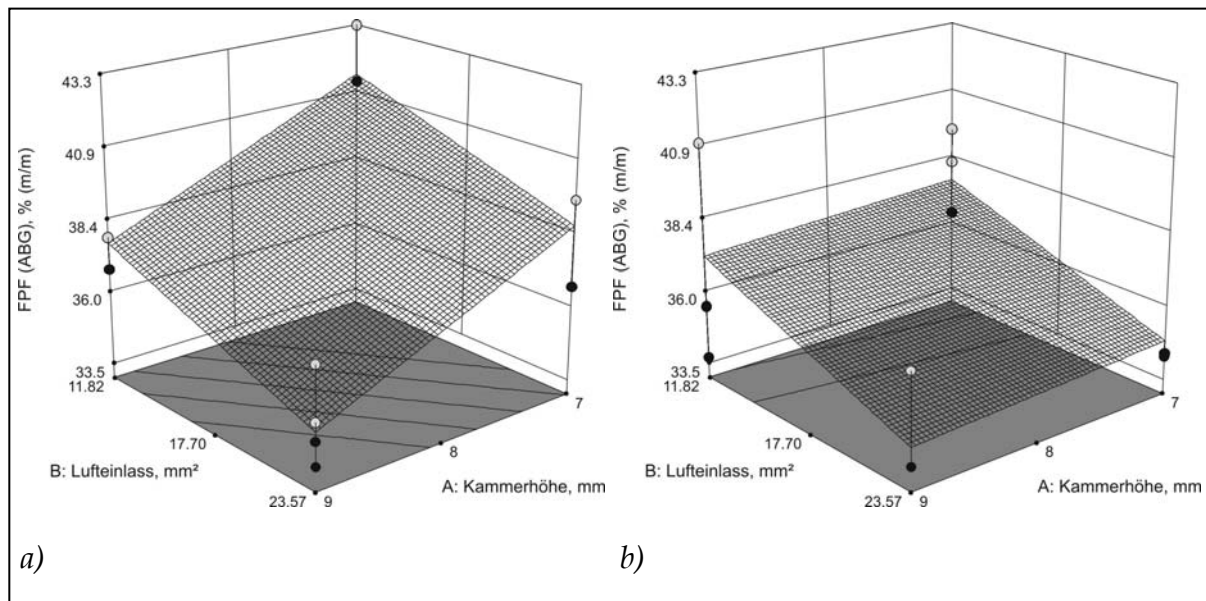


Abbildung 7.5: Einfluss des Lufteinlasses und der Kammerhöhe auf die FPF_{ABG} ; graue Punkte oberhalb, schwarze Punkte unterhalb der Responsefläche
 a) Gitterfläche klein
 b) Gitterfläche groß

Die Richtung des Einflusses ist für jeden Faktor gleich: Je kleiner das betreffende Bauteil gewählt wird, desto höher ist die resultierende Feinpartikelfraktion (Abbildung 7.5). Diese Beobachtung steht in direktem Widerspruch zu den Erkenntnissen des Kapitels 5.3. Dort wurde gefolgert, dass die mit zunehmender Größe des Bauteils steigenden Turbulenzgrade im Inhalator zu einer verbesserten Desagglomeration des Wirkstoffs vom Trägermaterial führen. Zwei mögliche Ursachen können für diese Diskrepanz verantwortlich sein. Entweder verhält sich Ipratropiumbromid hinsichtlich der Desagglomeration grundlegend anders als Budesonid oder es wurden im Kapitel 5.3 nicht die richtigen Schlüsse gezogen. Da die mit Budesonid erzielten Ergebnisse nicht direkt auf den hier vorliegenden Versuchsplan übertragen werden können, wird ein Vergleich der beiden Substanzen in separaten Versuchen vorgenommen (siehe Kapitel 7.3). Dass die Schlussfolgerungen des Kapitels 5.3 auf falsch interpretierten Ergebnissen beruhen, kann weitgehend ausgeschlossen werden, da ein Einfluss der Flussrate und der Reynoldszahl des Luftstroms zweifelsfrei belegt wurde. Es ist allerdings denkbar, dass die Schlussfolgerungen nur dann zutreffen, wenn das Mundstück als Faktor im Versuchsplan enthalten ist. Bedingt durch den großen Einfluss des Mundstücks auf den Gerätewiderstand zeigt es den mit Abstand

größten Einfluss auf die Flussrate, die Luftgeschwindigkeit und die Reynoldszahl des Luftstroms. Dies trifft nicht nur für das Mundstück selbst, sondern auch für die anderen Bauteile zu. Wird der Querschnitt des Mundstücks hingegen konstant gehalten, ergeben sich veränderte Verhältnisse. Am Beispiel des Lufteinlasses ist dies in Abbildung 7.6 verdeutlicht. Wurden unter den Bedingungen des Kapitels 5.3 mit steigender Flussrate noch zunehmende Luftgeschwindigkeiten und Reynoldszahlen im Lufteinlass erreicht (Abbildung 7.6 a), ist dies unter den im vorliegenden Kapitel angewendeten Bedingungen nicht mehr der Fall. Mit zunehmender Flussrate ändert sich die Reynoldszahl nur geringfügig, während die Luftgeschwindigkeit sogar abnimmt (Abbildung 7.6 b). Eine Erklärung dafür liefern die im Kapitel 5.3 durchgeführten Betrachtungen zum Einfluss des Strömungsquerschnitts des Mundstücks auf die resultierende Flussrate und die Luftgeschwindigkeit (siehe Abbildung 5.8). Unter Beachtung dieser Zusammenhänge wird auch der Einfluss des Lufteinlasses auf die Feinpartikelfraktion verständlich. Mit abnehmendem Querschnitt werden zwar niedrigere Flussraten, aber höhere Luftgeschwindigkeiten erreicht. Der in die Kammer eintretende Luftstrom weist demnach eine höhere kinetische Energie auf, was zu einer stärkeren Desagglomeration der Wirkstoffpartikel von der Trägeroberfläche führt.

Am Gitter sind die genannten Phänomene nicht so stark ausgeprägt. Weder die Reynoldszahl noch die Luftgeschwindigkeit werden wesentlich von der Flussrate beeinflusst (nicht dargestellt). Hier kommt wahrscheinlich ein anderer Effekt zum Tragen. Eine kleinere Gitterfläche kann zu einer verlangsamten Entleerung der Kammer führen, woraus ein verlängertes Einwirken des desagglomerierenden Luftstroms und somit eine höhere Feinpartikelfraktion resultieren (siehe auch Kapitel 2.3.2.2, 4.2.5 und 4.3).

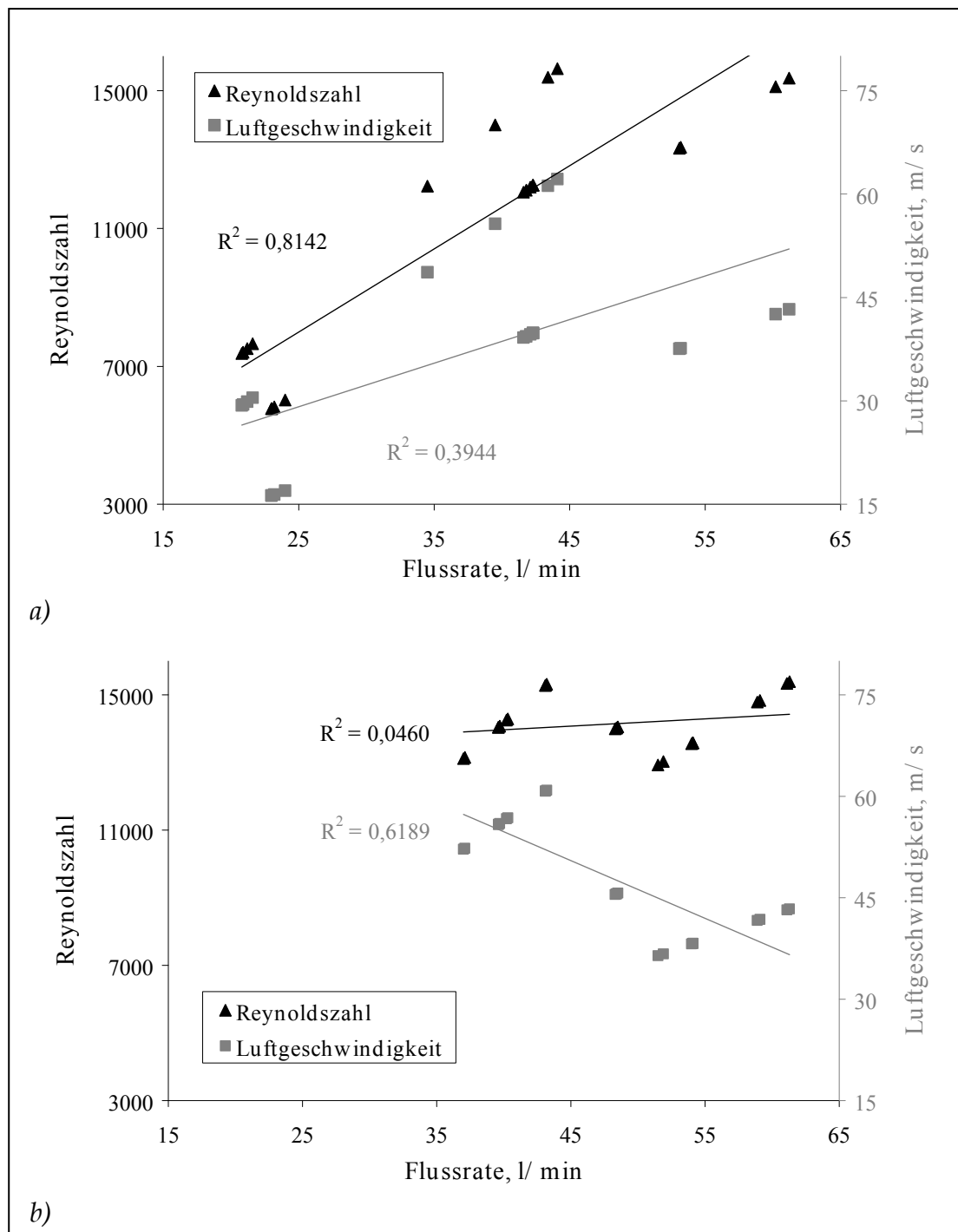


Abbildung 7.6: Korrelation der Prüfflussrate mit der Reynoldszahl und der Luftgeschwindigkeit am Lufteinlass auf Basis der Prüfbedingungen
a) des Kapitels 5.3
b) des Kapitels 7.2

Auch der Einfluss der Kammerhöhe könnte mit diesem Effekt zusammenhängen. Da bei gleicher Flussrate mit kleiner Kammerhöhe und dem folglich verringerten Kammervolumen ein verminderter (virtueller) Strömungsquerschnitt zur Verfügung steht, werden höhere Luftgeschwin-

digkeiten erreicht. Die Partikel können durch die größere Zentrifugalbeschleunigung länger auf ihrer Kreisbahn gehalten werden, was die Kammerentleerung verzögern sowie Intensität und Anzahl der Impaktionen der Trägerpartikel mit der Inhalatorwand erhöhen kann. Beide Effekte würden zu einer höheren Feinpartikelfraktion führen. Darüber hinaus stellt die rotierende Kapsel in einer kleineren Kammer ein größeres Hindernis dar, was zusätzlich zu einer verlangsamten Kammerentleerung beitragen kann. Plausibel erscheint in diesem Zusammenhang auch die signifikante Wechselwirkung zwischen Kammerhöhe und Gitterfläche. Bei größerer Gitterfläche könnte die Kammer so schnell entleert werden, dass sich der Einfluss einer reduzierten Kammerhöhe nicht mehr ausbilden kann. Umgekehrt würde bei großer Kammerhöhe der Effekt der Gitterfläche weniger zum Tragen kommen.

7.2.3 Rachen- und Vorabscheiderdeposition

Nur einer der drei Faktoren zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Rachendeposition. Ein größerer Lufteinlass führt zu einer größeren Wirkstoffabscheidung im NGI-Rachen (Abbildung 7.7), wobei dieser Effekt von einer starken Nichtlinearität geprägt ist. Ein größerer Lufteinlass bedingt eine schlechtere Desagglomeration (siehe Kapitel 7.2.2) ebenso wie eine flussratenbedingte Zunahme der Luftgeschwindigkeit im Mundstück. Beide Effekte führen zu einer höheren Rachendeposition. Die Lage der Zentralpunkte lässt den Schluss zu, dass erst mit einem Querschnitt größer als 17,70 mm² eine Zunahme der Wirkstoffdeposition im Rachen erfolgt.

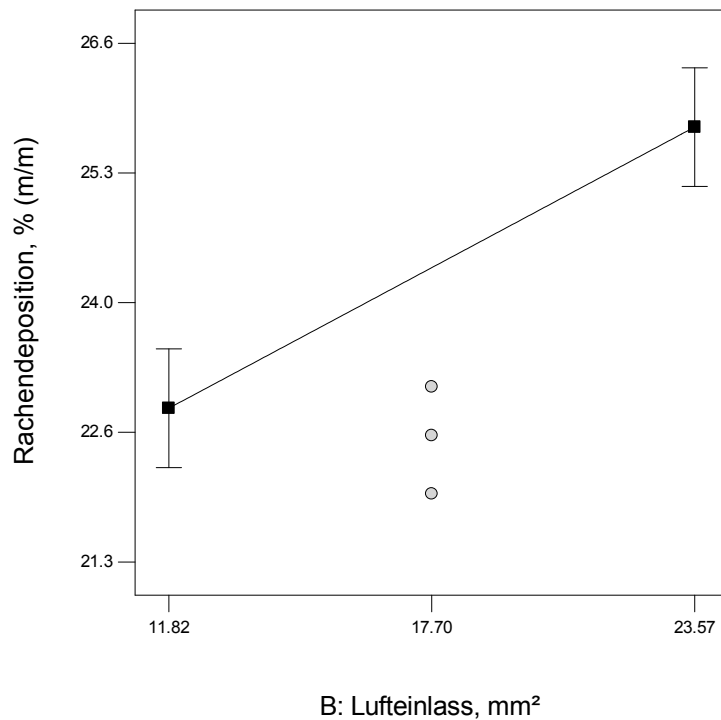


Abbildung 7.7: Einfluss des Lufteinlasses auf die Rachendeposition; andere Faktoren auf mittlerem Wert

Bei der Betrachtung der Vorabscheiderdeposition treten die Einflüsse der Gitterfläche und der Kammerhöhe in den Vordergrund, während der Lufteinlass nicht mehr als signifikanter Effekt in Erscheinung tritt. Eine kleinere Gitterfläche und eine niedrigere Kammer führen jeweils zu einer geringeren Deposition auf dem Vorabscheider (Abbildung 7.8 a). Es kann vermutet werden, dass diese Beobachtung in direkter Verbindung mit der besseren Desagglomeration bei kleiner Gitterfläche und niedriger Kammer steht, da die Wechselwirkung zwischen den beiden Faktoren bei der Vorabscheiderdeposition in der gleichen Weise ausgeprägt ist wie bei der FPF_{ABG} (Abbildung 7.8 a und b).

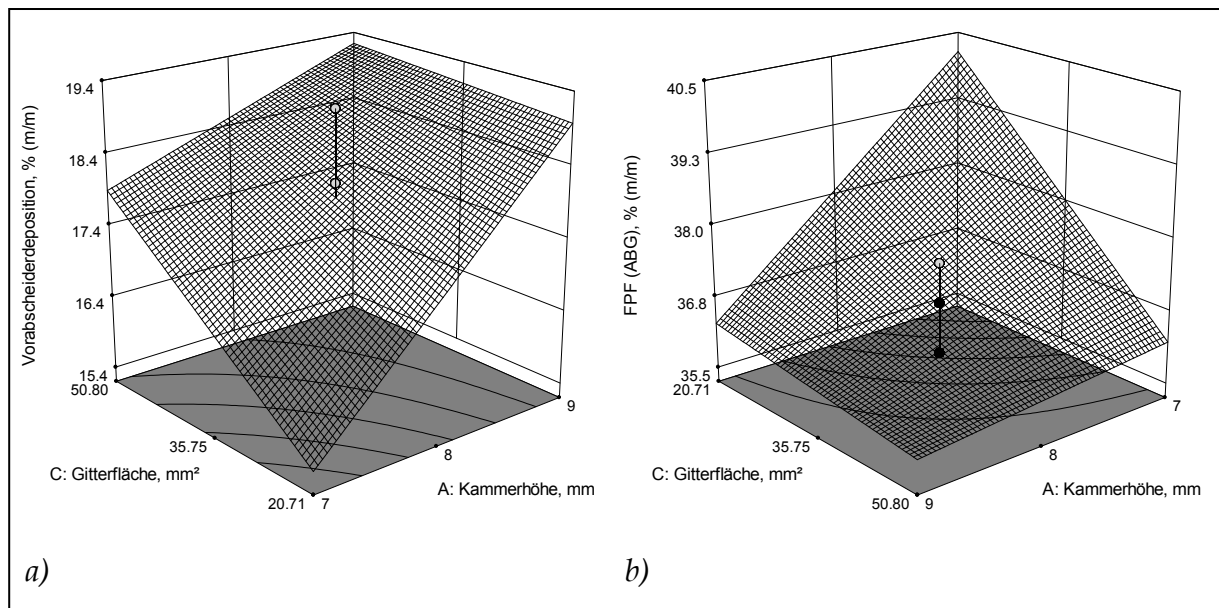


Abbildung 7.8: Einfluss der Gitterfläche und der Kammerhöhe auf die
 a) Vorabscheiderdeposition
 b) FPF_{ABG}
 Lufteinlass auf mittlerem Wert

7.3 Direkter Vergleich der Ergebnisse mit Budesonid

7.3.1 Versuchsaufbau

Zur Klärung, ob die oben diskutierten Effekte auf den verwendeten Wirkstoff zurückzuführen sind, wurde eine weitere Pulvermischung mit Budesonid (Tabelle 7.3, Abbildung 7.9) wie oben beschrieben hergestellt und charakterisiert. Dazu wurde jedoch nicht der gesamte Versuchsplan durchgeführt, sondern nur die Faktorstufen, welche von besonderem Interesse waren. Dies ist einerseits die Kombination der drei Bauteile in der jeweils großen Ausführung sowie andererseits die Kombination mit den jeweils kleinen Dimensionen. Mit diesem Vorgehen werden die im Kapitel 5.3 ebenso wie die im Kapitel 7.2 als optimal gefundenen Dimensionierungen der Bauteile berücksichtigt. Weiterhin erleichtert dies die Auswertung der Daten, da diese zwei Kombinationen als kategorialer Faktor behandelt werden können. Im Folgenden werden diese als „Gerätewiderstand niedrig“ und „Gerätewiderstand hoch“ bezeichnet, wobei die Kombination aus den jeweils großen Bauteilen dem „Gerätewiderstand niedrig“ und umgekehrt entspricht. Als zweiter kategorialer

Faktor geht der Wirkstoff – „Ipratropiumbromid“ oder „Budesonid“ – in die Auswertung ein. Die Analyse der Daten erfolgt im Sinne eines zweistufigen faktoriellen Versuchsplans (Tabelle 7.4). Die Daten für Ipratropiumbromid wurden nicht neu erhoben, sondern entsprechen denen des oben diskutierten Versuchsplans. Analog zum Vorgehen des Kapitels 7.2 wurden das große Mundstück sowie die kleine Gitterstabbreite verwendet und die NGI-Bestimmungen bei 4 kPa Druckabfall durchgeführt. Dies entsprach im Falle des „Gerätewiderstand niedrig“ einer Prüfflussrate von 61,3 l/min, im Falle des „Gerätewiderstand hoch“ einer Prüfflussrate von 37,0 l/min.

Tabelle 7.3: Zusammensetzung der interaktiven Pulvermischung mit Budesonid

| Rohstoff | Qualität | Anteil | Menge pro | |
|-----------------------|---------------------|---------|-----------|--------|
| | | | Charge | Kapsel |
| | | % (m/m) | g | mg |
| Budesonid (CHF034) | mikronisiert | 2,10 | 0,385 | 0,22 |
| Laktose | Lactohale® LH200 | 97,90 | 17,926 | 10,24 |

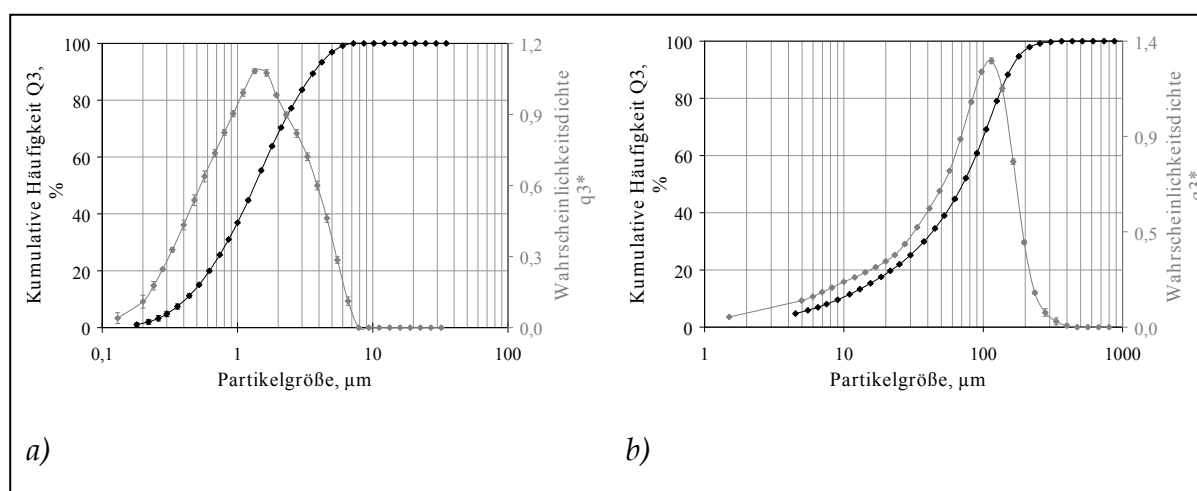


Abbildung 7.9: Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Rohstoffe
 a) Budesonid, HELOS RODOS, Linse R1, $n = 6$
 b) Trägerlaktose, HELOS RODOS, Linse R5, $n = 6$

Tabelle 7.4: *Versuchsplan zur Untersuchung des Wirkstoffeffekts bei unterschiedlichen Gerätewiderständen*

| Std | Run | Wirkstoff | Gerätewiderstand |
|-----|-----|-------------------|------------------|
| 6 | 1 | Ipratropiumbromid | Hoch |
| 2 | 2 | Ipratropiumbromid | Niedrig |
| 1 | 3 | Ipratropiumbromid | Niedrig |
| 7 | 4 | Ipratropiumbromid | Hoch |
| 3 | 5 | Budesonid | Niedrig |
| 8 | 6 | Budesonid | Hoch |
| 4 | 7 | Budesonid | Niedrig |
| 9 | 8 | Budesonid | Hoch |
| 5 | 9 | Budesonid | Niedrig |
| 10 | 10 | Budesonid | Hoch |

7.3.2 Ergebnisse

Die Pulvermischung zeigte eine gute Homogenität: Aus der Mischgütebestimmung (siehe Kapitel 3.4.4) wurde eine relative Standardabweichung von 1,60% ermittelt. Der Gehalt betrug dabei 99,48% des Sollgehalts. Es wurden aussagekräftige statistische Modelle von guter Qualität gefunden (Tabelle 7.5).

Die Ergebnisse für den Kapselrückstand und den Inhalatorrückstand bestätigen die bisherigen Erkenntnisse in vollem Umfang. Mit Budesonid werden deutlich höhere Kapselrückstände und zumindest bei hohem Gerätewiderstand geringfügig höhere Inhalatorrückstände erhalten (Abbildung 7.10). Weiterhin bestätigt sich der direkte Einfluss einer steigenden Flussrate: Mit niedrigem Gerätewiderstand werden geringere Rückstände erzielt, wobei das Ausmaß des Einflusses beim Inhalatorrückstand größer ist (Abbildung 7.10 b). Die Effekte sind für beide Wirkstoffe gleichermaßen ausgeprägt und scheinen sich – von den absoluten Werten abgesehen – nicht zu unterscheiden.

Tabelle 7.5: Modellparameter der untersuchten Zielgrößen

| Zielgröße | p-value | | | R-squared | | Ausreißer Run Nr. |
|---------------------------------------|----------|----------------|-----------------------|-----------|-----------|----------------------|
| | Model | Lack of Fit | Adequate Precision | Adjusted | Predicted | |
| Kapselrückstand | < 0,0001 | 0,8768 | 24,623 | 0,9731 | 0,9568 | 8 |
| Inhalatorrückstand | < 0,0001 | 0,0581 | 14,633 | 0,9218 | 0,8914 | |
| Relativer Inhalator- rückstand | < 0,0001 | 0,0656 | 14,555 | 0,9209 | 0,8666 | |
| Abgegebener Anteil | 0,0003 | 0,1498 | 12,813 | 0,8695 | 0,7911 | |
| FPF _{WGF} | < 0,0001 | k.A. | 19,667 | 0,9644 | 0,9101 | |
| FPF _{ABG} | < 0,0001 | k.A. | 25,534 | 0,9786 | 0,9453 | |
| Rachendeposition | < 0,0001 | k.A. | 31,807 | 0,9859 | 0,9752 | 8 |
| Relative Rachendeposition | < 0,0001 | k.A. | 29,649 | 0,9833 | 0,9706 | |
| Vorabscheider- deposition | < 0,0001 | 0,3018 | 20,906 | 0,9476 | 0,9124 | |
| Relative Vorab- scheiderdeposition | < 0,0001 | k.A. | 15,891 | 0,9439 | 0,8801 | |

Eine Ausnahme bildet der Inhalatorrückstand, welcher für Budesonid bei geringer Flussrate etwas höher ist als für Ipratropiumbromid. Die Wechselwirkung ist im Modell zwar nicht signifikant, die Beobachtung könnte jedoch einen ersten Hinweis auf ein unterschiedliches Verhalten der beiden Arzneistoffe darstellen. Einen weiteren Hinweis in diese Richtung liefert die Betrachtung des relativen Inhalatorrückstands und des abgegebenen Anteils (Abbildung 7.11). Obwohl die Wechselwirkung auch für diese beiden Zielgrößen nicht signifikant ist, sind doch geringfügige Unterschiede zwischen den Arzneistoffen erkennbar. So erhöht sich zum Beispiel der relative Inhalatorrückstand mit höherem Geräte-widerstand beim Budesonid stärker als beim Ipratropiumbromid (Abbildung 7.11 a), was sich analog auch beim abgegebenen Anteil beobachten lässt (Abbildung 7.11 b).

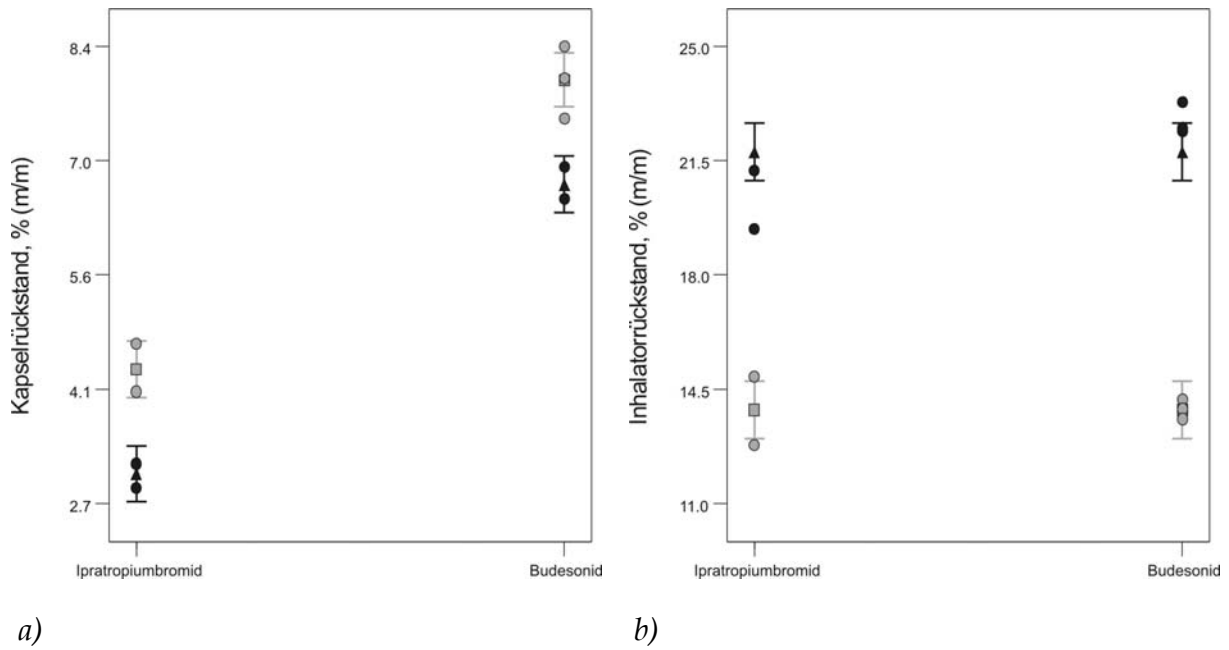


Abbildung 7.10: Einfluss des Wirkstoffs und des Gerätewiderstands (grau: niedrig, schwarz: hoch) auf den
 a) Kapselrückstand
 b) Inhalatorrückstand

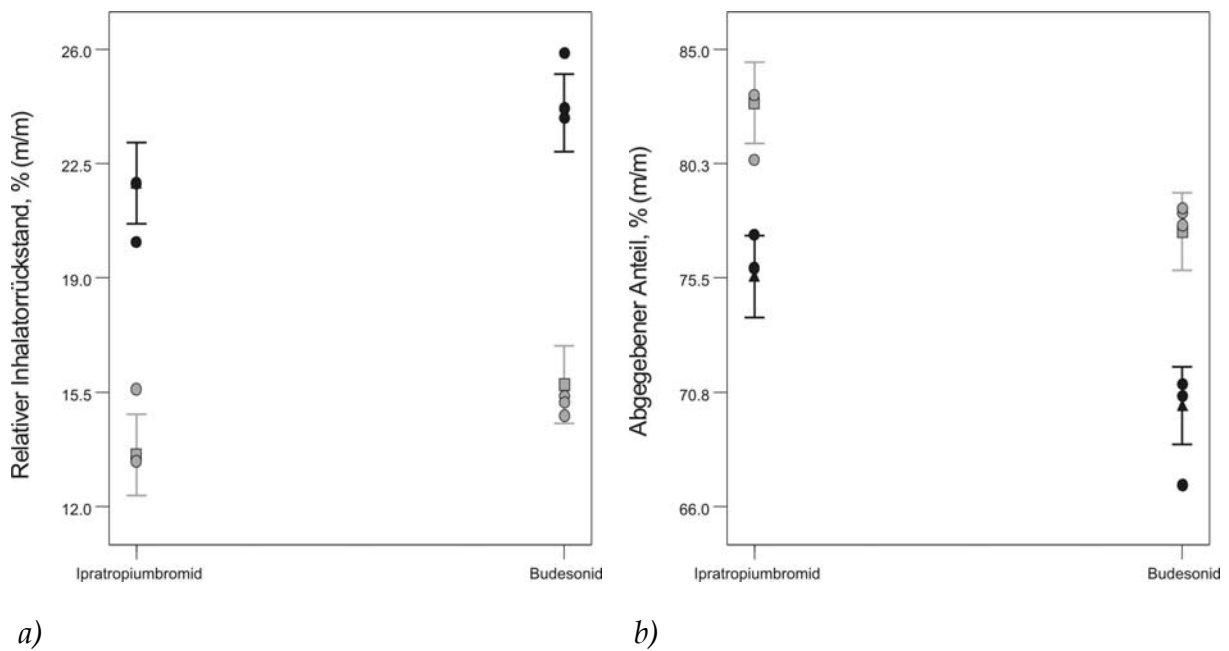
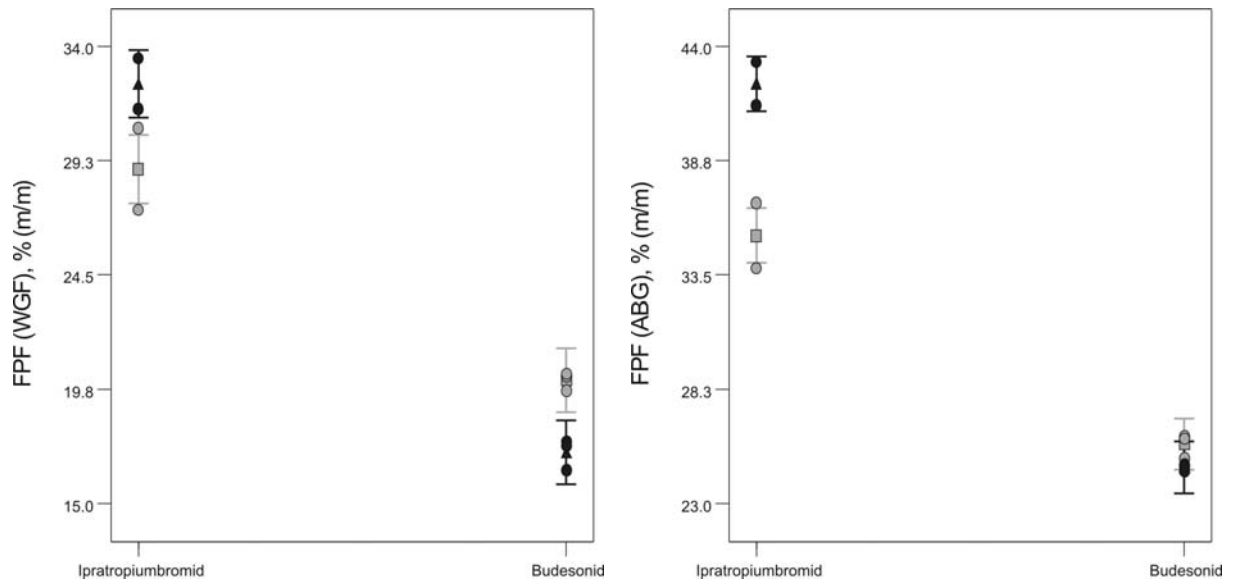


Abbildung 7.11: Einfluss des Wirkstoffs und des Gerätewiderstands (grau: niedrig, schwarz: hoch) auf den
 a) relativen Inhalatorrückstand
 b) abgegebenen Anteil

Werden die Feinpartikelfractionen betrachtet, ist ein unterschiedliches Verhalten der Wirkstoffe zu beobachten. Mit Budesonid werden höhere Feinpartikelfractionen bei geringem Gerätewiderstand und folglich hoher Flussrate erzielt, während bei Ipratropiumbromid höhere Flussraten zu einer geringeren Feinpartikelfraction führen (Abbildung 7.12). Der Widerspruch zwischen den Ergebnissen des Kapitels 5.3 und denen des Kapitels 7.2 ist demnach auf ein verändertes Desagglomerationsverhalten bei der Verwendung eines anderen Arzneistoffs zurückzuführen. Die Betrachtungen zu den Parametern Flussrate, Luftgeschwindigkeit und Reynoldszahl behalten ihre generelle Gültigkeit. Eingeschränkt werden muss jedoch die Annahme einer Übertragbarkeit auf andere Arzneistoffe. Für Ipratropiumbromid kann zum Beispiel die Luftgeschwindigkeit im Lufteinlass und somit die kinetische Energie des Luftstroms mit einer verbesserten Desagglomeration des Wirkstoffs in Verbindung gebracht werden (Abbildung 7.13 a). Bei Budesonid ist dies nicht der Fall. Hier führen steigende Reynoldszahlen des Luftstroms im Lufteinlass zu einer verbesserten Desagglomeration (Abbildung 7.13 b). Worauf dieses grundlegend unterschiedliche Verhalten beruht, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.



a)

b)

Abbildung 7.12: Einfluss des Wirkstoffs und des Gerätewiderstands (grau: niedrig, schwarz: hoch) auf die
a) FPF_{WGF}
b) FPF_{ABG}

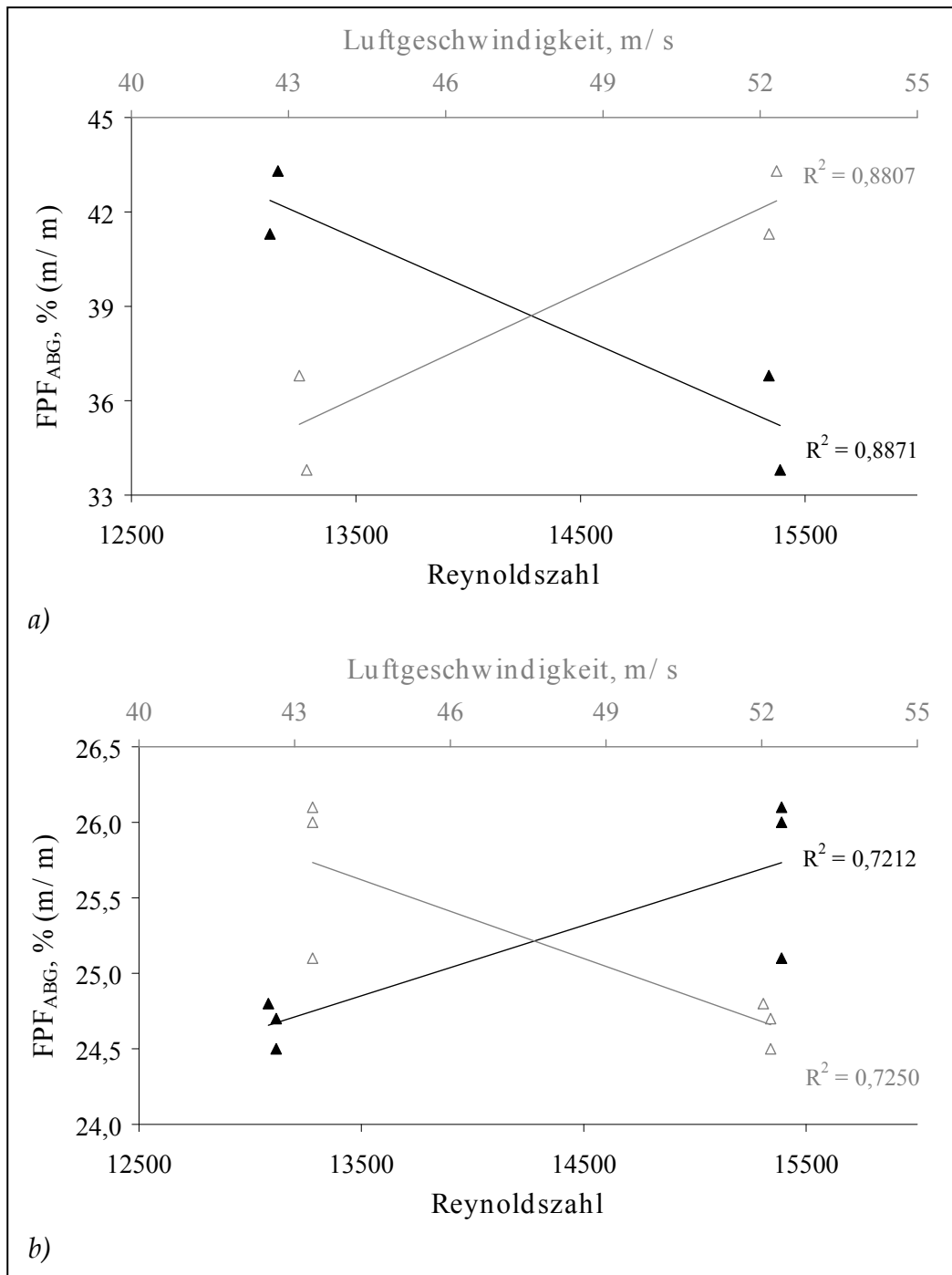


Abbildung 7.13: Korrelation der FPF_{ABG} mit der Reynoldszahl (schwarze, geschlossene Symbole) und der Luftgeschwindigkeit (graue, offene Symbole) im Lufterlass für
 a) Ipratropiumbromid
 b) Budesonid

Die oben beschriebenen Phänomene finden sich bei der Betrachtung der relativen Rachendeposition wieder. Obwohl ein höherer Gerätewiderstand zu einer niedrigeren Flussrate und somit zu einer geringeren Abscheidung im NGI-Rachen führt, kann bei der Verwendung von Budeso-

nid durch die schlechtere Desagglomeration eine höhere Rachendeposition beobachtet werden (Abbildung 7.14 a). Bei der (absoluten) Rachendeposition ist der Effekt nicht sichtbar, da durch die bei kleiner Flussrate größeren Rückstände weniger Arzneistoff zur Abscheidung zur Verfügung steht (Abbildung 7.14 b).

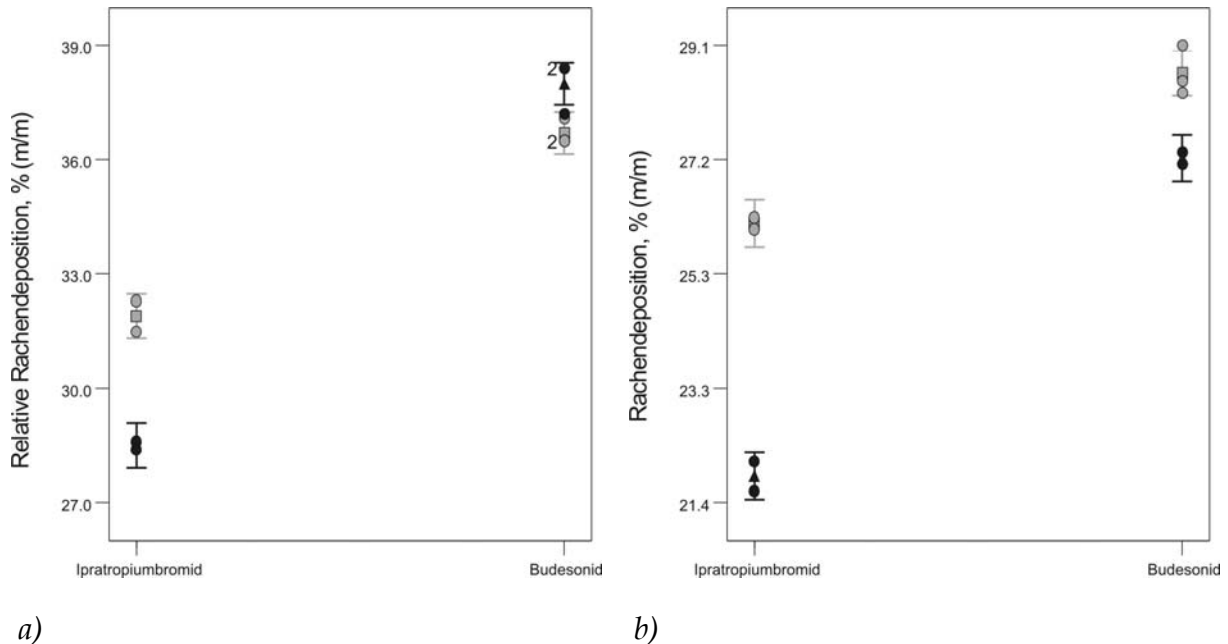


Abbildung 7.14: Einfluss des Wirkstoffs und des Gerätewiderstands (grau: niedrig, schwarz: hoch) auf die
 a) relative Rachendeposition
 b) Rachendeposition

In noch geringerem Ausmaß sind die Effekte bei der Vorabscheiderdeposition zu erkennen. Zumindest bei der relativen Vorabscheiderdeposition ist der Trend noch andeutungsweise erkennbar (Abbildung 7.15 a), während dies bei der (absoluten) Vorabscheiderdeposition nicht mehr der Fall ist (Abbildung 7.15 b).

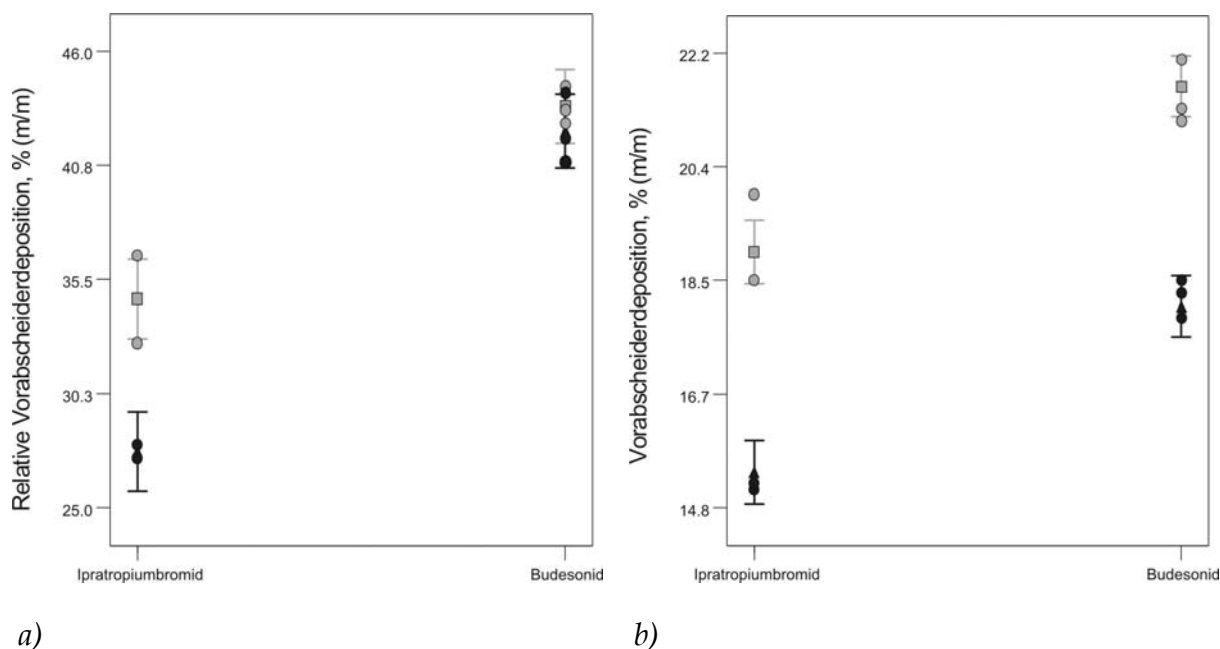


Abbildung 7.15: Einfluss des Wirkstoffs und des Gerätewiderstands (grau: niedrig, schwarz: hoch) auf die
 a) relative Vorabscheiderdeposition
 b) Vorabscheiderdeposition

7.4 Schlussfolgerungen

In diesem Kapitel wurde festgestellt, dass sich das Desagglomerationsverhalten verschiedener Arzneistoffe deutlich unterscheiden kann. Wenn die Dimensionen eines Inhalators für mehrere Wirkstoffe optimiert werden sollen, ist dies nur unter Einbeziehung verschiedener Arzneistoffe möglich. Dass eine andere Qualität des gleichen Wirkstoffs zu anderen Ergebnissen führt, ist auf Grundlage der Ergebnisse dieses und des Kapitels 5.3 als eher unwahrscheinlich anzusehen. Die Verwendung zweier verschiedener Budesonidqualitäten führte zu grundsätzlich gleichen Erkenntnissen. Es ist jedoch auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussage dazu möglich, inwiefern sich ein anderes Trägermaterial oder der Einsatz eines mikronisierten Hilfsstoffs auf die beobachteten Effekte auswirkt.

Auch wenn die Ergebnisse und Schlussfolgerungen des Kapitels 5.3 letztlich bestätigt werden konnten, sollte bei der Untersuchung der Dimensionierung der luftführenden Bauteile eines Inhalators darauf geach-

tet werden, dass jedes zu prüfende Bauteil einen möglichst gleich großen Effekt auf den Gerätewiderstand ausübt. Die Einbeziehung eines dominierenden Faktors – wie in den vorliegenden Untersuchungen der Querschnitt des Mundstücks – ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Da die Verwendung von Budesonid zu generell niedrigeren Feinpartikelfractionen, aber auch zu einer deutlich höheren potentiellen oropharyngealen Deposition führt, erscheint es sinnvoll, das Inhalationssystem für diesen Arzneistoff zu optimieren. Daher wird an der im Kapitel 5.4 definierten Dimensionierung der luftführenden Bauteile festgehalten. Diese gewährleisten beim Einsatz von Budesonid eine größtmögliche Feinpartikelfraktion, reduzierte Wirkstoffrückstände in der Kapsel und im Inhalator sowie eine minimierte Rachen- und Vorabscheiderdeposition. Wird Ipratropiumbromid unter diesen Bedingungen verwendet, werden dennoch akzeptable Desagglomerations- und Depositionseigenschaften erzielt.

8 TECHNISCHE MACHBARKEIT UND UMSETZUNG

8.1 Einleitung

In den vorherigen Kapiteln wurden unter anderem der Öffnungsmechanismus, die inneren Dimensionen und mögliche Pulverformulierungen für das zu entwickelnde Inhalationssystem untersucht und definiert. Als ein letzter Schritt in Richtung marktfähiges Produkt ist die Anpassung des Inhalationssystems an die Anforderungen eines industriellen Fertigungsprozesses anzusehen. Auch wenn die generativen Fertigungsverfahren das Potenzial für die Anwendung zur Massenanfertigung von Kunststoffbauteilen mit sich bringen (Kapitel 3.2), stellt das Spritzgießen nach wie vor den Prozess der Wahl für die industrielle Fertigung von Inhalatoren bzw. deren Bauteilen dar. Alle derzeit kommerziell verfügbaren Inhalatoren werden in Stückzahlen von mehreren Millionen pro Jahr mit einem Spritzgussverfahren hergestellt. Folglich ist das Inhalationssystem so zu konzipieren, dass eine Fertigung mit Hilfe des Spritzgießens möglich ist. Das Konzept des Prototyp 3 (Kapitel 5.4) muss also gegebenenfalls modifiziert werden. Sind Modifizierungen notwendig, ist zu untersuchen, inwiefern sich die Eigenschaften des modifizierten Systems von denen des Prototyp 3 unterscheiden und wie kritisch eventuelle Abweichungen einzuschätzen sind.

8.2 Konzeption eines finalen Prototypen

Die Darstellung der komplexen Geometrie im Innern des Inhalators stellt eine Herausforderung für eine Fertigung mit Hilfe des Spritzgießens dar. Beim Spritzgießen wird erhitzter, flüssiger Kunststoff unter Druck in durch entsprechende Metallwerkzeuge geformte Kavitäten geleitet. Damit nach dem Erstarren des Kunststoffs das Bauteil aus der Kavität entfernt werden kann, müssen die Metallwerkzeuge während der so genannten Entformung das fertige Bauteil freigeben können. Es ist leicht vorstellbar, dass dies bei starken Krümmungen bzw. Winkeln im Bauteil, wie sie im Prototyp 3 vorliegen, schwierig zu erreichen ist. In Zusam-

menarbeit mit den Firmen Brennwald Design (Kiel) und 5d design (Konstruktionsbuero Fitzke + Dann GmbH, Olsberg) wurden daher zwei Konzepte zur Gestaltung spritzgussfähiger Inhalatorbauteile erarbeitet. In keinem der beiden Konzepte kann das Gitter direkt integriert werden. Dieses muss als separates Teil angefertigt und beim Zusammenbau des Inhalators an der Kammeroberseite befestigt werden.

8.2.1 6-Teile-Konzept

In diesem Konzept werden das Oberteil und das Unterteil des Inhalators jeweils längs in zwei Hälften geteilt (Abbildung 8.1 a). Diese Gestaltung ermöglicht den vollständigen Erhalt der innen liegenden Geometrien des Inhalators, bringt aber auch einige Nachteile mit sich.

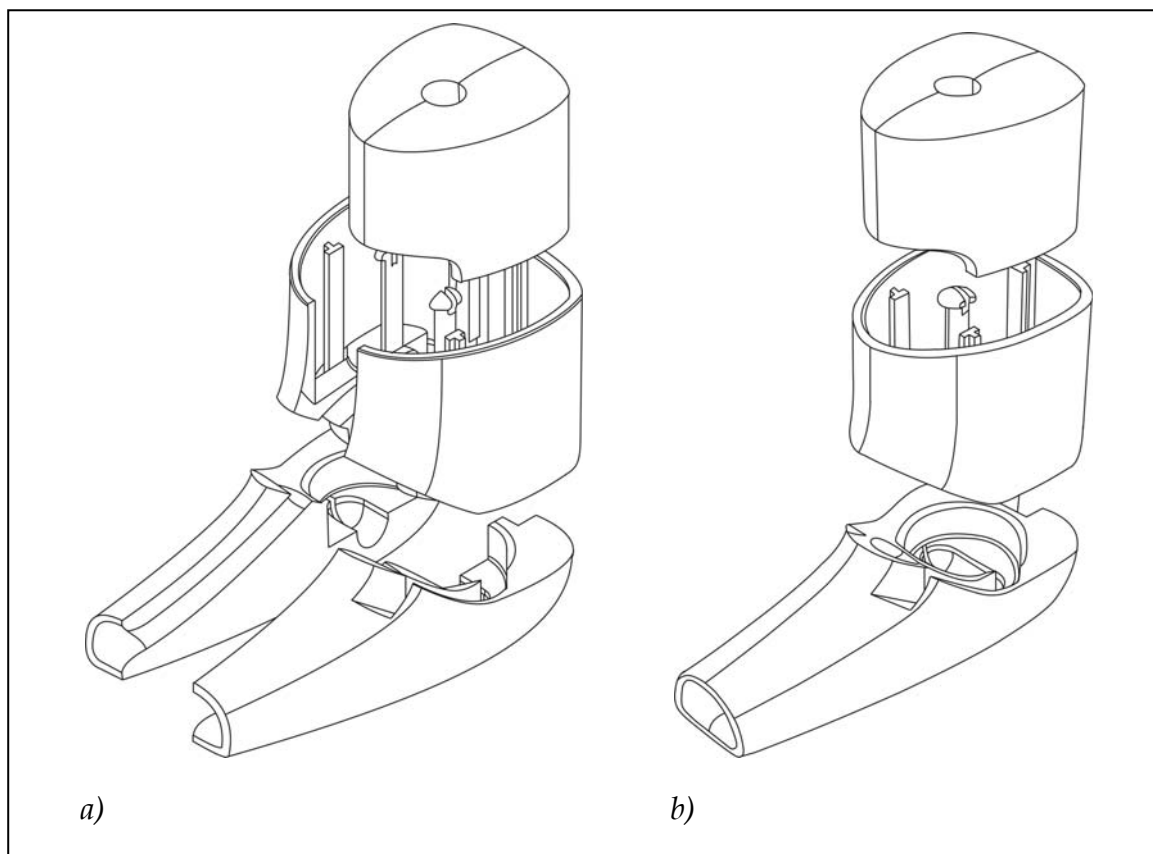


Abbildung 8.1: Finaler Prototyp – Konzepte
a) 6-Teile-Modell
b) 5-Teile-Modell

Gegenüber dem 5-Teile-Konzept (Kapitel 8.2.2) wird ein Bauteil mehr benötigt, was unmittelbar höhere Kosten nicht nur für benötigte Materialien sondern auch im Hinblick auf den Zusammenbau des Inhalators be-

deuten kann. Weiterhin sind alle Bauteile funktionsrelevant, weshalb ein Höchstmaß an Fertigungsgenauigkeit erforderlich wäre. Es konnte in den bisherigen Kapiteln gezeigt werden, dass die Luftdichtigkeit des Inhalators einen Einfluss auf dessen Depositionsverhalten haben kann. Selbst bei maximaler Fertigungsgenauigkeit muss bei diesem Konzept damit gerechnet werden, dass an der Verbindung zwischen den spiegelbildlichen Bauteilhälften Unebenheiten und Luftundichtigkeiten auftreten. Besonders problematisch wird dies vor allem dann, wenn diese Undichtigkeiten fertigungsbedingt nicht reproduzierbar auftreten.

8.2.2 5-Teile-Konzept

Wird der Inhalator nach diesem Konzept gestaltet, bleibt die grundsätzliche Aufteilung des Inhalators in Unterteil und Oberteil erhalten, ohne dass diese Komponenten geteilt werden müssen. Allerdings erfordert die Abbildung der innen liegenden Luftkanäle den Einsatz von so genannten Schieberwerkzeugen. Bei der Entformung müssen die Werkzeugschieber entweder in einer geradlinigen Richtung oder entlang eines exakten Kreisbogens herausgefahren werden. Zur Vermeidung hoher Reibungskräfte müssen die Seitenwände in Ausziehrichtung zusätzlich einen Öffnungswinkel von mindestens 1° aufweisen (Information des Designbüros Brennwald Design). Es sind also in jedem Fall Änderungen an der bisherigen Geometrie vorzunehmen. Vorteilhaft ist hingegen, dass die Luftkanäle innen glatt sind und keinerlei Luftundichtigkeiten aufweisen können. Des Weiteren wird ein Bauteil weniger benötigt als beim 6-Teile-Konzept. Eines der Bauteile ist nicht funktionsrelevant, was einen Spielraum für die Verwendung verschiedener Materialien und Farben oder auch für das Anbringen von Produktnamen und Markenzeichen eröffnet (Abdeckblende in Abbildung 8.2). Auch wenn das 5-Teile-Konzept Änderungen der Geometrie mit sich bringt, überwiegen die Vorteile dieses Konzepts deutlich dessen Nachteile. Auf der Basis dieses Konzepts wurde daher der Prototyp 4 konzipiert und mit Hilfe der Stereolithographie angefertigt, um einen Vergleich mit dem Prototyp 3 zu ermöglichen.

8.2.3 Prototyp 4

Der finale Prototyp ist in Abbildung 8.2 dargestellt. Besonderer Wert wurde bei der Darstellung auf die Schieberwerkzeuge gelegt. Werkzeug A wird für die Fertigung des Unterteils benötigt, während die Werkzeuge B und C bei der Herstellung des Oberteils Verwendung finden. Hier wird ersichtlich, weshalb das Gitter nicht direkt integriert werden kann: Es würde die Entformung des Werkzeugs C stören. Gegenüber dem Prototyp 3 ergibt sich nur eine wesentliche Änderung der Geometrie bei sonst identischen Dimensionen der luftführenden Bauteile. Durch das Ineinandergreifen der Werkzeuge B und C entsteht eine Kante oberhalb des Kammerauslasses am Übergang zum Mundstück. Ansonsten wurden nur geringfügige Anpassungen der Krümmungsradien der Luftkanäle vorgenommen, um eine einwandfreie Funktion der Schieberwerkzeuge zu gewährleisten.

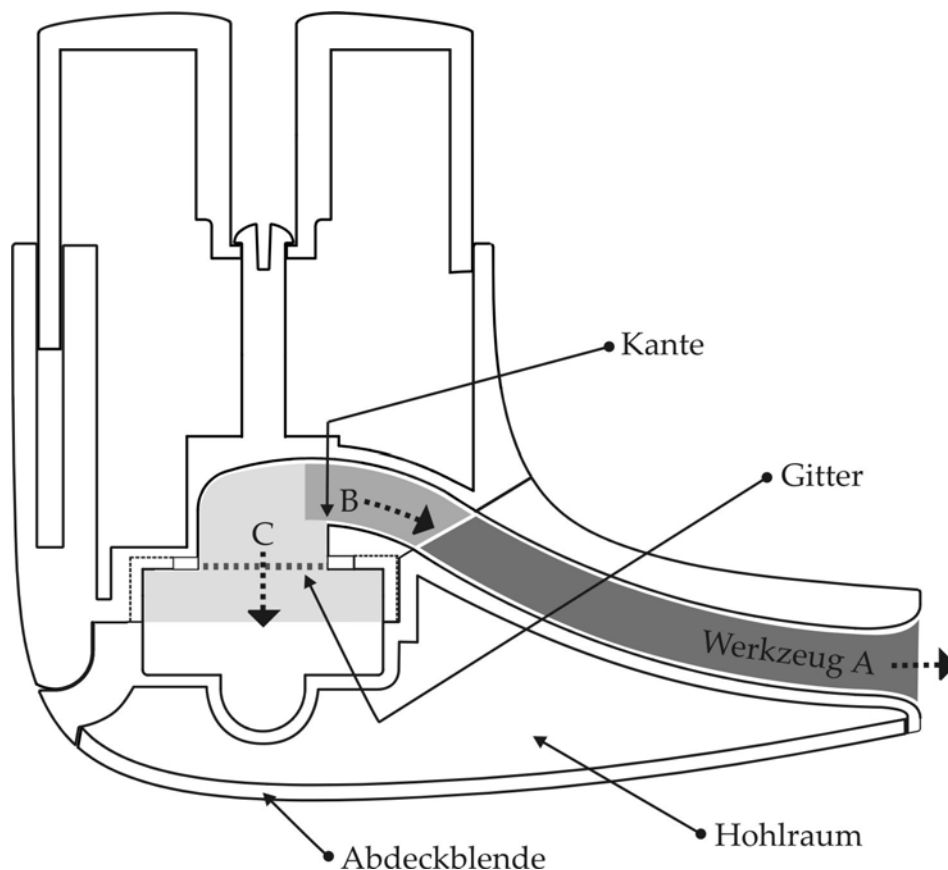


Abbildung 8.2: Prototyp 4 – Querschnitt; A, B und C bezeichnen die Schieberwerkzeuge und deren Bewegung während der Entformung beim Spritzgießen

Ebenfalls erkennbar ist die nicht funktionsrelevante Abdeckblende, welche separat gefertigt wird und beim Zusammensetzen des Inhalators dem Verschluss der Unterseite dient. Darüber hinaus ist in diesem Prototyp ein Mechanismus zur Fixierung des Knopfes im Oberteil vorgesehen. Nach dem Hineindrücken des Knopfes in das Oberteil während des Zusammenbaus verhindert dieser, dass der Knopf wieder aus dem Oberteil gleiten kann. Nicht dargestellt sind an dieser Stelle die Feder und die Klingen.

8.3 Vergleich des finalen Prototyps mit Prototyp 3 und Baukastensystem

8.3.1 Vorüberlegungen und Versuchsaufbau

Mit diesen Versuchen soll unter anderem geprüft werden, in welchem Ausmaß die geringfügig unterschiedlichen Geometrien der Prototypen 3 und 4 einen Einfluss auf deren Depositionsverhalten ausüben. Bedingt durch die von den Prototypen abweichende Luftdichtigkeit des Baukastensystems kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein verändertes Depositionsverhalten ergibt. Daher wird weiterhin ein Vergleich der Prototypen mit dem Baukastensystem vorgenommen. Darüber hinaus weisen die Prototypen 3 und 4 eine von den Prototypen 1 und 2 (Kapitel 2.3.3 und 4.3) abweichende Gestaltung des Luftkanals im Mundstück auf, weshalb an dieser Stelle auch der mögliche Einfluss dieses Parameters untersucht wird. Aus Kostengründen wurde zu diesem Zweck kein weiterer Prototyp, sondern nur ein Baukastenoberteil mit der entsprechenden Mundstückgeometrie angefertigt und geprüft. Der Querschnitt dieses Mundstücks entspricht vom Kammerauslass bis zum Übergang in das Mundstück denen der anderen drei Inhalatoren, erweitert sich dann jedoch gleichmäßig bis zum Ende des Mundstücks. Dementsprechend werden mit diesen Versuchen vier verschiedene Inhalatoren untersucht: die Prototypen 3 und 4 (im Folgenden „PT3“ und „PT4“), der Baukasten mit gleicher Mundstückgeometrie wie in den Prototypen 3 und 4 (im Folgenden „BK_{alt}“) sowie der Baukasten mit der Mundstückgeometrie der Prototypen 1 und 2 (im Folgenden „BK_{neu}“). Der Querschnitt des

Lufteinlasses, die Kammerhöhe, die Gitterfläche und die Gitterstabbreite sind bei allen zu prüfenden Inhalatoren gleich groß dimensioniert.

Als Standardprüfbedingung wurde zunächst ein Druckabfall von 4 kPa für alle zu prüfenden Inhalatoren festgelegt. Darüber hinaus sollte der Einfluss möglicher Fertigungstoleranzen bei der Herstellung des Inhalators untersucht werden. Dazu wurde die für einen Druckabfall von 4 kPa benötigte Flussrate für den Prototyp 4 bestimmt. Zunächst wurde der Prototyp 4 wie geliefert verwendet und eine Flussrate von 61,5 l/min gemessen. Danach wurde der Prototyp 4 mit tesafilm® (tesa SE, Hamburg) an den Seiten abgedichtet, ohne dabei den Lufteinlass zu verschließen, und anschließend eine Flussrate von 55,5 l/min bei 4 kPa Druckabfall bestimmt. Die Differenz zwischen beiden Messwerten könnte in ähnlicher Weise auftreten, wenn fertigungsbedingt entweder ein – relativ betrachtet – undichter oder dichter Inhalator hergestellt wird. Es kann jedoch nicht mit einem artifiziell abgedichteten Inhalator gearbeitet werden, da durch die fehlenden Luftströme von außen Pulverablagerungen an der Verbindungsfläche zwischen Ober- und Unterteil zu erwarten sind. Daher wurde die mit dem abgedichteten Prototyp 4 gemessene Flussrate eingestellt und der Druckabfall über den nicht abgedichteten Prototyp 4 bestimmt. Der gemessene Wert von 3,4 kPa wurde zusätzlich zur Standardprüfbedingung (4,0 kPa) als Prüfbedingung für einen relativ luftdichten Inhalator definiert. Daraus ergeben sich die Prüfflussraten für die weiteren zu prüfenden Inhalatoren (Tabelle 8.1). Es sei darauf hingewiesen, dass dieses Vorgehen keinesfalls einen direkten Vergleich eines luftdichten mit einem weniger luftdichten Inhalator erlaubt. Es sind jedoch Aussagen dazu möglich, wie sich geringfügig unterschiedliche Gerätewiderstände, welche auf abweichenden Herstellprozessen beruhen, auf die Depositionseigenschaften des Inhalationssystems auswirken können.

Zur Untersuchung wurde eine Pulvermischung verwendet, welche auf Basis der Schlussfolgerungen des Kapitels 6.2.3 als optimal betrachtet werden kann (Tabelle 8.2). Da die Wirkstoffqualität CHF037 nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand, wurde die Qualität CHF034 ver-

wendet. Das Vorgehen zur aerodynamischen Charakterisierung der Pulvermischung entsprach dabei dem im Kapitel 5.3.1 beschriebenen. Es wurde bei den in Tabelle 8.1 aufgeführten Prüfflussraten gearbeitet und jeder Inhalator bei 3,4 und 4,0 kPa Druckabfall geprüft. Dabei wurden jeweils drei NGI-Bestimmungen, für den BK_{alt} jeweils vier NGI-Bestimmungen durchgeführt.

Tabelle 8.1: Prüfflussrate in l/min bei den definierten Druckabfällen

| Inhalator | Druckabfall | |
|-------------------|-------------|---------|
| | 3,4 kPa | 4,0 kPa |
| PT3 | 55,6 | 61,5 |
| PT4 | 55,5 | 60,3 |
| BK _{alt} | 48,7 | 52,4 |
| BK _{neu} | 57,3 | 64,5 |

Tabelle 8.2: Zusammensetzung der interaktiven Pulvermischung

| | Rohstoff | Qualität | Anteil % (m/m) | Menge pro | |
|-----------------|-----------------------|------------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | | | Charge g | Kapsel mg |
| Vormischung | mikronisierte Laktose | Lactohale® LH300 | 5,00 | 1,25 | --- |
| | Trägerlaktose | Lactohale® LH100 | 95,00 | 23,75 | --- |
| Finale Mischung | Budesonid | mikronisiert | 0,94 | 0,23 | 0,22 |
| | Vormischung | --- | 99,06 | 24,00 | 23,16 |

8.3.2 Ergebnisse

Die Pulvermischung zeigte eine gute Homogenität: Aus der Mischgütebestimmung (siehe Kapitel 3.4.4) wurde eine relative Standardabweichung von 1,01% ermittelt. Der Gehalt betrug dabei 94,17% des Sollgehalts. Einen ersten Überblick der weiteren Resultate liefert deren grafische Darstellung (Abbildung 8.3 und Abbildung 8.4). Es sind teilweise deutliche Unterschiede zwischen den Inhalatoren zu erkennen, während

der Druckabfall von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint. Zur genauen Identifizierung statistisch signifikanter Unterschiede wurden die Mittelwerte mit Hilfe der Software DesignExpert® verglichen (Tabelle 8.3 und Tabelle 8.4).

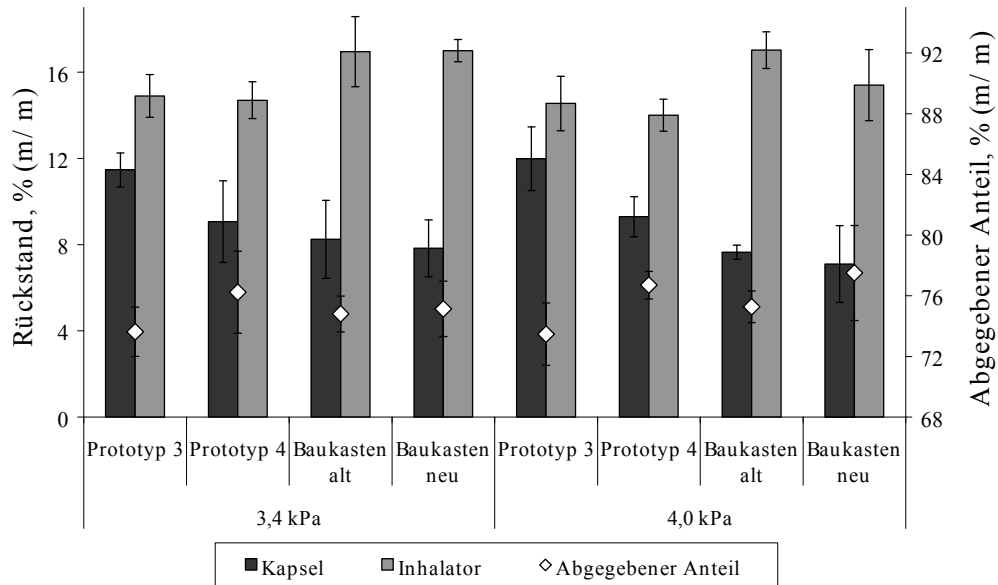


Abbildung 8.3: Einfluss des Inhalators und des Druckabfalls auf Kapselrückstand, Inhalatorrückstand und abgegebenen Anteil

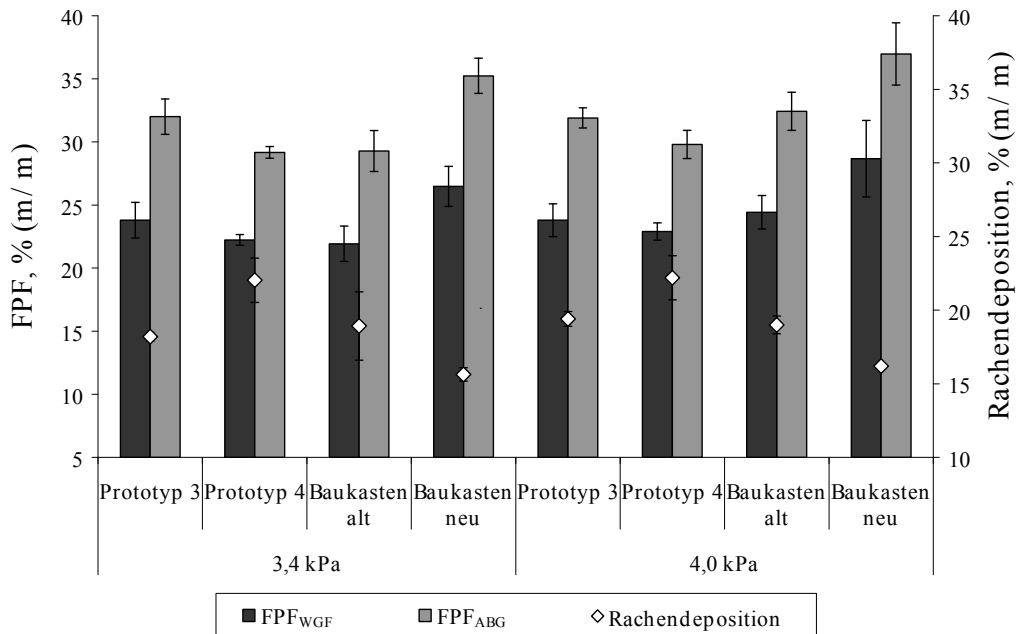


Abbildung 8.4: Einfluss des Inhalators und des Druckabfalls auf die Feinpartikelfractionen und die Rachendeposition

Tabelle 8.3: Statistische Vergleiche der Mittelwerte der Zielgrößen zwischen jeweils zwei Inhalatoren bei 3,4 kPa und 4,0 kPa Druckabfall; Signifikanztest mit DesignExpert® (p-Werte in Tabelle 11.1 im Anhang)

| Parameter | Druck- abfall | PT4 und PT3 | PT4 und BK _{alt} | PT4 und BK _{neu} | PT3 und BK _{alt} | PT3 und BK _{neu} | BK _{alt} und BK _{neu} |
|--------------------|------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Kapselrückstand | 3,4 kPa | o | o | o | * | * | o |
| | 4,0 kPa | o | o | o | ** | ** | o |
| Inhalatorrückstand | 3,4 kPa | o | * | * | ** | * | o |
| | 4,0 kPa | o | ** | o | ** | o | o |
| Abgegebener Anteil | 3,4 kPa | o | o | o | o | o | o |
| | 4,0 kPa | o | o | o | o | o | o |
| FPF _{WGF} | 3,4 kPa | o | o | ** | o | * | ** |
| | 4,0 kPa | o | o | ** | o | ** | ** |
| FPF _{ABG} | 3,4 kPa | * | o | ** | * | * | ** |
| | 4,0 kPa | o | * | ** | o | ** | ** |
| Rachendeposition | 3,4 kPa | * | * | ** | o | o | * |
| | 4,0 kPa | ** | ** | *** | o | ** | ** |

PT3 = Prototyp 3, PT4 = Prototyp 4, BK_{alt} = Baukasten alt, BK_{neu} = Baukasten neu; o = kein signifikanter Unterschied; signifikante Unterschiede: * 0,05 > p ≥ 0,01, ** 0,01 > p ≥ 0,0001, *** p < 0,0001

8.3.2.1 Vergleich der Prototypen 3 und 4

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen PT3 und PT4 können lediglich für die FPF_{ABG} bei 3,4 kPa und die Rachendeposition beobachtet werden (Tabelle 8.3). Der PT3 scheint eine geringfügig bessere Desagglomeration zu gewährleisten als der PT4 (Abbildung 8.4). Bestätigt wird dies durch die bei der Verwendung des PT4 höheren Rachendepositionen. Da sich die Gerätewiderstände dieser beiden Inhalatoren nicht unterscheiden (Tabelle 8.1), kann diese Beobachtung nur auf der oben beschriebenen, veränderten Geometrie der luftführenden Bauteile beruhen (Kapitel 8.2.3, Abbildung 8.2). Durch die geringfügig unterschiedliche Luftführung könnten sich am Gitter und am Übergang zum Mundstück abweichende Strömungsverhältnisse ausbilden, welche zu einer veränderten Desagglomeration des Wirkstoffs vom Trägermaterial führen. Allerdings beträgt die Differenz der FPF_{ABG} zwischen PT3 und PT4

bei 3,4 kPa Druckabfall nur 2,8% und die der Rachendeposition nur 3,8%. Bei 4 kPa Druckabfall werden die Differenzen sogar noch geringer. Die zwar nicht signifikanten, aber erkennbaren Differenzen der Kapselrückstände (Abbildung 8.3) führen letztlich dazu, dass beim Vergleich der FPF_{WGF} keine Unterschiede zwischen den beiden Prototypen nachgewiesen werden können (Tabelle 8.3). Es kann somit von einem weitgehend identischen Depositionsverhalten der Prototypen 3 und 4 ausgegangen werden.

8.3.2.2 *Vergleich des Prototyp 3 (PT3) mit dem Baukastensystem (BK_{alt})*

Beim Vergleich der Inhalatoren mit identischer innerer Geometrie – PT3 und BK_{alt} – zeigen sich vor allem Unterschiede zwischen den Wirkstoffrückständen (Tabelle 8.3). Mit dem Baukastensystem werden geringere Kapselrückstände, aber höhere Inhalatorrückstände beobachtet (Abbildung 8.3). Die Erkenntnisse der Kapitel 4.2.5 und 6.1.3.2 liefern die Erklärungen für dieses Verhalten. Auch wenn durch die größere Luftdichtigkeit des Baukastensystems bei dessen Verwendung geringere Kapselrückstände erzielt werden, bedingen die Verbindungsflächen zwischen Gitter, Abstandshalter und Baukastenoberteil generell höhere Inhalatorrückstände. Hinsichtlich der Wirkstoffdesagglomeration unterscheiden sich PT3 und BK_{alt} nur geringfügig: Ausschließlich bei 3,4 kPa wurde eine signifikant niedrigere FPF_{ABG} für den BK_{alt} gefunden, wobei die Differenz nur 2,7% beträgt. Durch die sich gegenseitig aufhebenden Effekte der Kapsel- und Inhalatorrückstände bei nahezu identischem Desagglomerationsverhalten können keinerlei Unterschiede der FPF_{WGF} nachgewiesen werden. Der Prototyp 3 und das Baukastensystem mit identischer Gestaltung der innen liegenden Elemente können demnach ebenfalls als weitgehend gleichwertig im Hinblick auf das Depositionsverhalten betrachtet werden. Dies verdeutlicht die Eignung des Baukastensystems zur einfachen und kostengünstigen Untersuchung der inneren Dimensionen eines Inhalators.

8.3.2.3 *Einfluss der Mundstückgeometrie*

Wird eine andere Mundstückgeometrie verwendet (BK_{neu}), zeigen sich im Vergleich mit dem BK_{alt} deutlich unterschiedliche Depositionseigen-

schaften. Während die Wirkstoffrückstände und folglich auch der abgegebene Anteil wie zu erwarten bei beiden Inhalatoren gleich sind (Tabelle 8.3, Abbildung 8.3), werden mit dem BK_{neu} höhere Feinpartikelfraktionen und niedrigere Rachenpositionen als mit dem BK_{alt} erzielt (Tabelle 8.3, Abbildung 8.4). In ähnlicher Weise sind diese Effekte auch beim Vergleich des BK_{neu} mit den Prototypen ausgeprägt. Der BK_{neu} zeichnet sich offensichtlich durch eine verbesserte Desagglomeration aus, welche vermutlich auf dem geringeren Gerätwiderstand und der folglich höheren Prüfflussrate (Tabelle 8.1) beruht. Im Kapitel 6.1.3.4 konnte gezeigt werden, dass eine sich erhöhende Flussrate bei sonst identischen Versuchsbedingungen unmittelbar zu einer Erhöhung der Feinpartikelfraktion führt. Damit einher geht eine verminderte Rachenposition, welche auch hier beobachtet werden kann. Vermutlich ist die bessere Desagglomeration jedoch nicht die alleinige Ursache für die deutlich geringere Rachenposition. Mit steigender Flussrate nimmt die Wahrscheinlichkeit für eine Impaktion der Trägerpartikel zu, was eine höhere Rachenposition zur Folge haben (siehe Kapitel 6.1.3.6) und den Effekt der besseren Desagglomeration zumindest teilweise aufheben kann. Der sich zum Ende des Mundstücks hin gleichmäßig erweiternde Luftkanal im BK_{neu} bedingt eine stärkere Abnahme der Luftgeschwindigkeit im Mundstück als bei der Geometrie mit konstantem Querschnitt bis kurz vor dem Ende des Mundstücks (PT3, PT4, BK_{alt}). Das den BK_{neu} verlassende Aerosol weist dementsprechend eine geringere Geschwindigkeit auf, was zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit und Intensität der Impaktion der Trägerpartikel und somit zu einer weniger starken Abscheidung des Wirkstoffs im NGI-Rachen führt.

8.3.2.4 Einfluss des Druckabfalls

Wie eingangs der Diskussion erwähnt, scheint der Einfluss des Druckabfalls von untergeordneter Bedeutung für die Depositionseigenschaften der Inhalatoren zu sein. In Abbildung 8.3 und Abbildung 8.4 sind bei steigendem Druckabfall Tendenzen zu minimal niedrigeren Rückständen und geringfügig höheren Feinpartikelfraktionen erkennbar. Der statistische Vergleich der Mittelwerte bei 3,4 und 4,0 kPa Druckabfall für den jeweiligen Inhalator ermöglicht eine genauere Beurteilung (Tabelle

8.4). Für den PT4 ebenso wie für den BK_{neu} konnten keinerlei Unterschiede zwischen hohem und niedrigem Druckabfall festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied wurde für die Rachendeposition des PT3 nachgewiesen, wobei ein größerer Druckabfall zu einer höheren Deposition führt. Allerdings ist die absolute Differenz wiederum niedrig. Für die Rachendeposition des PT3 sind dies nur 1,2%, welche aufgrund der geringen Streuung der Einzelwerte als signifikante Differenz gefunden werden. Dieser Effekt kann daher als vernachlässigbar angesehen werden. Etwas deutlicher ausgeprägt sind die Unterschiede der Feinpartikelfraktionen für den BK_{alt} . Ein steigender Druckabfall bedingt dabei erwartungsgemäß höhere Feinpartikelfraktionen. Die Differenzen betragen für die FPF_{WGF} 2,5% und für die FPF_{ABG} 2,9%. Beim BK_{neu} ist dieser Trend ebenfalls erkennbar, auch wenn keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden. Die Differenzen betragen für den BK_{neu} 2,2% (FPF_{WGF}) und 1,8% (FPF_{ABG}). Anders verhält es sich bei den Feinpartikelfraktionen der Prototypen. Die maximale Differenz zwischen 3,4 und 4,0 kPa Druckabfall beträgt für diese nur 0,7%. Ein Anstieg der Flussrate verursacht im Falle der Prototypen nicht ausschließlich eine größere Luftgeschwindigkeit durch die luftführenden Bauteile des Inhalators, da durch die größeren Undichtigkeiten ein Teil des Flussratenanstiegs entzogen wird. Somit wird im Unterschied zum Baukastensystem bei den Prototypen ein Flussratenanstieg nicht in vollem Umfang in eine Erhöhung der kinetischen Energie des Luftstroms im Inhalator umgesetzt. Die Luftundichtigkeiten der Prototypen tragen dementsprechend zu einer ausgeprägten Robustheit gegenüber sich geringfügig ändernden Flussraten bei.

Tabelle 8.4: Statistische Vergleiche der Mittelwerte der Zielgrößen bei einer Erhöhung des Druckabfalls von 3,4 auf 4,0 kPa; Signifikanztest mit DesignExpert® (p-Werte in Tabelle 11.2 im Anhang)

| Parameter | Prototyp 3 | Prototyp 4 | Baukasten alt | Baukasten neu |
|--------------------|------------|------------|---------------|---------------|
| Kapselrückstand | o | o | o | o |
| Inhalatorrückstand | o | o | o | o |
| Abgegebener Anteil | o | o | o | o |
| FPF _{WGF} | o | o | * | o |
| FPF _{ABG} | o | o | * | o |
| Rachendeposition | * | o | o | o |

o = kein signifikanter Unterschied; signifikante Unterschiede: * $0,05 > p \geq 0,01$, ** $0,01 > p \geq 0,0001$, *** $p < 0,0001$

8.3.3 Schlussfolgerungen

Es wurde unter Erwägung fertigungsbedingter Anforderungen und ökonomischer Aspekte ein Inhalator konzipiert, welcher aus fünf Bauteilen besteht und in dieser Form mit Hilfe des Spritzgießens gefertigt werden kann. Der Vergleich eines nach diesem Konzept stereolithografisch gefertigten Prototyps (Prototyp 4) mit dem Prototyp 3 zeigte nur minimale Unterschiede hinsichtlich der erzielten Feinpartikelfraktionen und Rachendepositionen. Die geringen Differenzen können jedoch als vernachlässigbar angesehen und die Prototypen als nahezu äquivalent betrachtet werden.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass das Baukastensystem eine einfache und kosteneffiziente Untersuchung der Dimensionierung der luftführenden Bauteile ermöglicht. Systematische Abweichungen von den Ergebnissen der Prototypen waren zu erwarten und konnten nachgewiesen werden. Das Ausmaß dieser Abweichungen ist jedoch so gering, dass die mit dem Baukastensystem erlangten Erkenntnisse weitgehend auf die Prototypen übertragen werden können.

Die Geometrie des Luftkanals im Mundstück hat sich als Parameter von besonderer Bedeutung erwiesen. Erfolgt eine frühzeitige Aufweitung des

Querschnitts im Anschluss an den Kammerauslass, können einerseits höhere Feinpartikelfraktionen, andererseits aber auch geringere Rachen-depositionen erzielt werden. Dies sollte in einem zukünftigen Inhalator berücksichtigt werden. Fertigungsbedingte Probleme würden bei einer solchen Geometrie nicht auftreten, da die während der Konzeption des Prototyp 4 definierten Kriterien erfüllt würden. Dem geometriebedingten geringeren Widerstand eines derart gestalteten Inhalators kann gegebenenfalls durch die Anpassung eines der luftführenden Elemente begegnet werden. Dazu böte sich in erster Linie eine Verkleinerung des Gitters an. Der somit höhere Widerstand ginge mit einer höheren Luftgeschwindigkeit am Gitter und einer langsameren Entleerung der Kammer einher. Beide Effekte tragen höchstwahrscheinlich zu einer verbesserten Desagglomeration des Wirkstoffs von der Trägeroberfläche und folglich zu insgesamt vorteilhaften Eigenschaften des Inhalationssystems bei.

Sollten geringfügige Änderungen des Gerätewiderstands bei einer industriellen Fertigung des Inhalators auftreten, kann von einer weitgehenden Robustheit des Inhalationssystems gegenüber solchen Abweichungen ausgegangen werden. Bei Änderungen der Flussrate von etwa 5 l/min konnten für den Prototyp 4 keine statistisch signifikanten Änderungen der Zielgrößen nachgewiesen werden.

9 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

In der vorliegenden Arbeit wird ein Konzept für eine systematische Vorgehensweise zur Umsetzung wichtiger Teilaspekte der Produktentwicklung am Beispiel der Entwicklung eines Inhalationssystems zur Therapie chronisch-obstruktiver und asthmatischer Erkrankungen beschrieben. Dabei wurden neben pharmazeutisch-technologischen auch ökonomische Anforderungen definiert. Auf Grundlage dieser Anforderungen wurde eine Kombination aus kapselbasiertem Pulverinhalator und interaktiver Pulvermischung als am besten geeignetes Inhalationssystem identifiziert. Umfassende theoretische Betrachtungen zur Gestaltung einer Inhalationshilfe führten zur anschließenden Konzeption eines Inhalatorprototyps. Nach erfolgreicher Identifizierung geeigneter Methoden zur Fertigung und Charakterisierung des Prototyps wurden zunächst dessen grundlegende Funktionen und innere Dimensionen hinsichtlich der *in vitro*-Depositionseigenschaften eines Arzneistoffs optimiert.

Bestandteil dieser Untersuchungen war unter anderem die Konzeption eines modular aufgebauten Inhalators zur kostengünstigen und systematischen Prüfung des Einflusses unterschiedlicher Dimensionen der luftführenden Bauteile auf den Gerätwiderstand und die Depositionseigenschaften des Inhalationssystems. Durch die Dimensionierung der inneren Bauteile kann erheblicher Einfluss auf die Eigenschaften des Inhalators genommen werden, so dass eine Optimierung des Inhalationssystems hinsichtlich der Depositionseigenschaften ebenso möglich ist wie eine frei wählbare Anpassung des Gerätwiderstands über einen weiten Bereich. Diese Aussage besitzt jedoch nur eingeschränkte Gültigkeit. Es konnte gezeigt werden, dass für einen anderen Arzneistoff eine abweichende Dimensionierung der inneren Bauteile als optimal betrachtet werden kann. Dieser Umstand erschwert die Optimierung eines Inhalators für die gleichzeitige Verwendung verschiedener Arzneistoffformulierungen, unmöglich wird dies dadurch jedoch nicht.

Während der Formulierungsentwicklung mit Budesonid konnte eine Vielzahl an Einflussgrößen identifiziert und deren Effekte quantifiziert werden. Die Auswahl einer geeigneten Wirkstoffqualität stellt das mit Abstand wichtigste Kriterium bei der Entwicklung einer interaktiven Pulvermischung dar. Zunächst sollten demnach geeignete Qualitäten der Wirkstoffe, für welche das Inhalationssystem entwickelt werden soll, ausgewählt werden. Idealerweise verfügen diese Qualitäten über eine sehr enge Partikelgrößenverteilung mit einem möglichst hohen Anteil an Partikeln im Größenbereich von 1 bis 3 μm , einem geringen Anteil kleiner als 1 μm und nahezu keinen Partikeln größer als 5 μm . Weiterhin ist auf eine möglichst geringe dispersive Oberflächenenergie der Wirkstoffe zu achten. Darüber hinaus ist es von außerordentlicher Bedeutung, die Qualität der Wirkstoffe durch restriktive Spezifikationsgrenzen innerhalb enger Bereiche zu kontrollieren. Der Einfluss einer weniger gut geeigneten Wirkstoffqualität kann teilweise durch die Wahl eines geeigneten Trägermaterials und die Optimierung der Arzneistoff- und Hilfsstoffanteile kompensiert werden. Besonders günstig haben sich der Einsatz von Lactohale[®] LH100 (Friesland Foods Domo, Zwolle, Niederlande), eine geringe Arzneistoffbeladung des Trägermaterials und die Verwendung eines mikronisierten Hilfsstoffs erwiesen. Der positive Effekt des mikronisierten Hilfsstoffs lässt sich mit zunehmendem Anteil an der Formulierung verstärken.

Als Schlüsselmethode fand in allen Untersuchungen die statistische Versuchsplanung und -auswertung Verwendung. Diese hat sich als wichtiges Werkzeug für eine effiziente und erfolgreiche Produktentwicklung erwiesen. Sie ermöglicht ein statistisch abgesichertes Erkennen auch komplexer Zusammenhänge bei überschaubarem Versuchsaufwand sowie eine wissenschaftlich fundierte Interpretation der gefundenen Einflüsse und trägt somit zur Erlangung eines nachhaltigen Verständnisses des Inhalationssystems bei.

Abschließend wurde der optimierte Prototyp derart weiterentwickelt, dass nur fünf Kunststoffbauteile benötigt werden und deren Fertigung mit Hilfe des Spritzgießens möglich ist. Ein Vergleich der mit Hilfe des

fertigungsfähigen Prototyps erzielten Depositionseigenschaften des Aerosols mit denen des zuvor verwendeten Prototyps ergab geringfügige Unterschiede, welche bedingt durch eine nur geringe Ausprägung als nicht praxisrelevant betrachtet werden konnten. Darüber hinaus konnte eine akzeptable Robustheit des Systems gegenüber fertigungsbedingt schwankenden Gerätewiderständen nachgewiesen werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit erarbeiteten Vorgehensweisen können in Verbindung mit den gewonnenen Erkenntnissen als eine Art Leitfaden für die Umsetzung wichtiger Schritte während der Entwicklung kapselbasierter Inhalationssysteme auf der Grundlage interaktiver Pulvermischungen betrachtet werden. Abweichend von den in dieser Arbeit beschriebenen Verfahrensweisen sollten bei ähnlichen Fragestellungen die folgenden Punkte beachtet werden. Alle für die Optimierung der inneren Dimensionen ausgewählten Faktoren sollten einen möglichst gleich großen Effekt auf den Gerätewiderstand ausüben. Die Integration eines Gitters mit einer minimierten Breite der Gitterstäbe erweist sich in jedem Fall als sinnvoll und muss daher bei der Dimensionierung der luftführenden Bauteile nicht in die Untersuchungen einbezogen werden. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass die Öffnungen im Gitter potentielle Kapselbruchstücke zurückhalten können und deshalb ausreichend klein gestaltet werden. Ebenso kann eine Untersuchung der inneren Querschnittsfläche des Mundstücks entfallen. Sind die äußeren Dimensionen dieses Bauteils festgelegt, sollte dessen innere Querschnittsfläche maximiert werden. In Verbindung mit einer ausreichenden Länge des Mundstücks trägt dies zur Reduzierung der Geschwindigkeit des Aerosols und somit zur Minimierung einer möglichen oropharyngealen Wirkstoffdeposition bei. Demgegenüber scheint die Einbeziehung von Formulierungsparametern bereits an dieser Stelle der Entwicklung sinnvoll. Ist eine Entwicklung des Inhalationssystems für mehrere Wirkstoffe beabsichtigt, sollten die Wirkstoffe im Idealfall schon bei der Dimensionierung der luftführenden Bauteile in die Untersuchungen einbezogen werden. Da während der Formulierungsentwicklung teilweise komplexe Effekte im Zusammenhang mit dem

verwendeten Trägermaterial nachgewiesen wurden, sollte auch die Einbeziehung dieses Faktors an früherer Stelle der Entwicklungsaktivitäten erwogen werden.

Letztlich konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Entwicklung eines kostengünstigen Pulverinhalationssystems bei akzeptablem experimentellem Aufwand möglich ist, während gleichzeitig ein weitreichendes Verständnis des entwickelten Inhalationssystems erlangt werden kann.

10 ABSTRACT

This thesis describes a systematic approach for the realisation of important aspects during the development of an inhalation system for the treatment of asthmatic and chronic obstructive pulmonary diseases. For this purpose, both pharmaceutical and economic requirements were defined for the inhalation system. Based on these requirements, the combination of a capsule-based dry powder inhaler and an interactive powder mixture was identified as the most appropriate inhalation system. Comprehensive theoretical considerations regarding the design of an inhaler led to the conception of a prototype inhaler. The successful identification and utilisation of appropriate methods for manufacturing and characterising the prototype enabled the optimisation of the basic functions and the dimensions of the air-ducting parts of the prototype with respect to the *in vitro* deposition of an active ingredient.

Part of these investigations was the design of a modular inhaler to facilitate a cost-effective and systematic evaluation of the influence of differently dimensioned air-ducting parts on the inhaler's resistance to air flow and its deposition characteristics. It was shown that different dimensions of the air-ducting parts can substantially alter the properties of the inhaler. Consequently, this approach enables the optimisation of the inhalation system regarding drug deposition characteristics as well as the arbitrary adjustment of the air flow resistance over a wide range. However, it was also shown that for a different active ingredient other dimensions of the air-ducting parts can be regarded as optimal. This complicates, but does not circumvent the optimisation of one inhaler for several drug formulations.

During formulation development for budesonide, various influence factors could be identified and their magnitude of effect was quantified. The selection of an appropriate drug quality is of utmost importance for the development of an interactive powder mixture. Thus, the first step during formulation development should be the identification of suitable qualities of the drugs, which the inhalation system is intended to be de-

veloped for. These qualities ideally exhibit a very tight particle size distribution with a majority of particles in the size range between 1 and 3 μm , a low amount of particles smaller than 1 μm and almost no particles larger than 5 μm . Furthermore, a minimised dispersive surface energy of the drugs is desired. In addition, the quality of the drugs needs to be controlled within a tight range by restrictive specification limits. The effect of a less appropriate drug quality can partly be compensated by the choice of a suitable carrier material and the optimisation of the fractions of drug and excipient in the powder mixture. The carrier material Lactohale® LH100 (Friesland Foods Domo, Zwolle, The Netherlands), a small fraction of drug and the utilisation of a micronised excipient have been shown to be advantageous. The positive effect of the micronised excipient can be strengthened by increasing amounts in the powder mixture.

Statistical design and evaluation of experiments provided the basis for all investigations and proved to be an important tool for an efficient and successful product development. It enables a statistically confirmed identification of complex effects and facilitates a sound scientific interpretation of these effects. Thus, it aids the attainment of a sustainable understanding of the inhalation system.

Eventually, the optimised prototype was modified to consist of only five plastic parts, which can be manufactured by an injection moulding process. A comparison of the deposition characteristics of this final prototype to those obtained with the formerly used prototype revealed slight differences. Due to their marginal extent, however, these differences could be considered as negligible. Furthermore, potential variations in the air flow resistance caused by the manufacturing process do not induce remarkably different deposition properties of the inhalation system.

The obtained knowledge in conjunction with the approaches described in this thesis can be regarded as a guideline for the execution of important activities during development of capsule-based inhalation systems

using interactive powder mixtures. Besides the procedures described, some points should be considered when similar activities are intended to be performed. Factors chosen for the investigation of the dimensions of the air-ducting parts should equally influence the resulting resistance to air flow. The integration of a grid exhibiting a minimised grid bar width is advantageous in either case and need not be included during the experiments related to the inner dimensions of the inhaler. However, it should be kept in mind that the grid openings are small enough to prevent potential capsule parts from being released to the patient's mouth. Similarly, an investigation of the cross-sectional area of the mouthpiece is not necessary. Once the outer dimensions of the mouthpiece are defined, the inner cross-sectional area should be maximised. In conjunction with a sufficient length of the mouthpiece, such an approach contributes to a reduced velocity of the aerosol leaving the inhaler and, hence, to a decreased potential oropharyngeal drug deposition. In contrast, the inclusion of formulation factors should already be considered in this phase of development. In case it is intended to develop the inhalation system for more than one drug simultaneously, different drugs should be included into the investigations of the inner dimensions of the inhaler. As complex effects related to different carrier materials were observed during formulation development, it could also be beneficial to investigate the influence of this factor at an earlier point of the development process.

In this thesis, it could finally be shown that the cost-effective development of a dry powder inhalation system with acceptable experimental effort is possible, whereas the attainment of profound knowledge of the inhalation system can simultaneously be achieved.

11 ANHANG

11.1 Verwendete Methoden

11.1.1 Einstellung verschiedener Luftfeuchten zur Materialkonditionierung und -lagerung

Zur Konditionierung und Lagerung der verwendeten Materialien bei konstanter Luftfeuchte wurden Exsikkatoren verwendet, in denen sich gesättigte Salzlösungen befanden. Auf Basis der Daten von Greenspan (1977) wurden folgende Salze zur Einstellung der Luftfeuchte bei Raumtemperatur verwendet:

- Lithiumchlorid 11% rF
- Kaliumacetat 23% rF
- Magnesiumnitrat 53% rF
- Natriumchlorid 75% rF
- Kaliumchlorid 85% rF

11.1.2 Laserdiffraktometrie

Zur Bestimmung der volumenbasierten Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Substanzen wurde ein HELOS Laserdiffraktometer in Kombination mit dem RODOS Trockendispergiermodul (jeweils Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) verwendet. Die Proben wurden mit Druckluft bei 2 bar (Trägerlaktosen) bzw. 4 bar (mikronisierte Substanzen) dispergiert und in den Messspalt geblasen. Die optische Mindestkonzentration zur Auslösung einer Messung betrug 1%. Vor jeder Messung wurde eine Referenzmessung mit Druckluft für 10 s durchgeführt. Zur Auswertung wurde die Windox-Software (Version 5.4.2.0, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) verwendet. Für jede Substanz wurden mindestens sechs Einzelmessungen ausgewertet. Die Werte für x_{10} , x_{50} , x_{90} und x_{99} werden direkt von der Software berechnet, während der Span manuell gemäß Gleichung 11.1 berechnet wurde.

$$\text{Span} = \frac{X_{90} - X_{10}}{X_{50}}$$

Gleichung 11.1

11.1.3 Bestimmung der wahren Dichte

Die Bestimmung der wahren Dichte erfolgte unter Verwendung von Helium 5.0 als Messgas mit dem Gaspyknometer Accupyc 1330 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA). Die Proben wurden vor der Bestimmung für mindestens sieben Tage bei Raumtemperatur und 23% rF konditioniert. Aus dem ermittelten Probenvolumen wurde mit Hilfe der genau gewogenen Probenmasse die wahre Dichte berechnet. Jede Einzelbestimmung bestand aus zehn Messdurchläufen. Für jede Probe wurden mindestens drei Einzelbestimmungen durchgeführt.

11.1.4 Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Die spezifische Oberfläche wurde mit einem Gemini 2360 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) nach der BET-Methode mit Stickstoff als Messgas bei -196°C bestimmt. In einer Aufbereitungsstation (VacPrep 61, Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA) wurden die Proben unter Vakuum für 60 min bei 40°C temperiert, anschließend bei Raumtemperatur für 15 min mit Stickstoff begast und danach genau gewogen. Zum Volumenausgleich wurde das Referenzgefäß mit Glaskugeln gefüllt, wobei die benötigte Menge der Glaskugeln mit Hilfe der wahren Dichte des zu analysierenden Stoffs berechnet wurde (Formel zur Berechnung in der Gerätedokumentation). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Mehr-Punkt-BET-Methode. Für jede Probe wurden mindestens drei Einzelbestimmungen durchgeführt.

11.1.5 Bestimmung der dispersiven Oberflächenenergie

Zur Bestimmung der dispersiven Oberflächenenergie wurde ein inverser Gaschromatograph (Surface Measurement Systems, London, Großbritan-

nien) verwendet. Die Steuerung des Systems wurde durch die Software IGC Control v1.6 (Surface Measurement Systems) und GC Chemstation (Rev. A.09.03[1417], Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, USA) sichergestellt. Zum Befüllen der Säulen wurden silanisierte Glaszylinder verwendet, deren Länge 30 cm und Durchmesser 4 mm (bei Messung der Trägerlaktosen) bzw. 3 mm (bei Messung mikronisierter Substanzen) betrug. Silanisierte Glaswolle diente der Fixierung des Probenmaterials in der Säule. Nach dem Einfüllen der genau gewogenen Probe in den Glaszylinder wurde dieser für 10 min mit einem Column Packer (Surface Measurement Systems) gestampft und anschließend mit silanisierter Glaswolle verschlossen und die fertige Säule in die im Säulenofen befindliche Fixierung eingebaut. Die Analyse wurde bei folgenden Parametern durchgeführt:

- Temperatur Säulenofen: 30°C
- Temperatur Eluentenofen: 35°C
- Trägergas: Helium 5.0
- Eluenten: Hexan, Heptan, Oktan, Nonan, Dekan
- Referenzeluent: Methan 4.5
- Flussrate: 10 ml/min
- Partialdruck p/p_0 : 0,04
- Detektion: FID, Wasserstoff 5.0 und gereinigte, trockene Druckluft

Die Auswertung der Analysen erfolgte mit der Software IGC Standard Analysis Suite v1.3 und IGC Advanced Analysis Suite v1.21 (jeweils Surface Measurement Systems). Für jede Probe wurden mindestens zwei Einzelbestimmungen durchgeführt.

11.1.6 Rasterelektronenmikroskopie

Zunächst wurden Aluminiumträger mit doppelseitig klebender, leitfähiger Folie (Leit-Tabs, Plano GmbH, Wetzlar) beklebt. Auf diese wurden die Proben aufgestreut und anschließend unter Argon-Atmosphäre (50 Pa) für 65 s mit Gold beschichtet (Sputter Coater, Bal-Tec AG, Balzers, Liechtenstein). Es wurde ein Rasterelektronenmikroskop der Firma Carl Zeiss MicroImaging GmbH (Jena) bei einer Spannung von 15 kV

verwendet und bei Vergrößerungen im Bereich von 200 bis 500-fach gearbeitet.

11.1.7 Quantifizierung der Arzneistoffe

Die Arzneistoffe wurden mit Hilfe einer Agilent 1100 Series HPLC-Anlage (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, USA) quantifiziert. Alle Analysen erfolgten isokratisch bei 25°C bei den nachfolgend aufgelisteten Parametern:

11.1.7.1 *Budesonid*

NGI-Bestimmungen

| | |
|------------------------|--|
| Stationäre Phase: | LiChroCART® 125-4 LiChroSpher® 100 RP-18 (5 µm) LiChroCART® 4-4 LiChroSpher® 100 RP-18 (5 µm) |
| Mobile Phase: | 68% Methanol 32% Aqua bidestillata |
| Flussrate: | 1,0 ml/min |
| Injektionsvolumen: | 20 µl |
| Detektionswellenlänge: | 248 nm |

Mischgütebestimmungen

| | |
|------------------------|--|
| Stationäre Phase: | LiChroCART® 125-4 LiChroSpher® 100 RP-18 (5 µm) LiChroCART® 4-4 LiChroSpher® 100 RP-18 (5 µm) |
| Mobile Phase: | 75% Methanol 25% Aqua bidestillata |
| Flussrate: | 1,0 ml/min |
| Injektionsvolumen: | 100 µl |
| Detektionswellenlänge: | 248 nm |

11.1.7.2 *Ipratropiumbromid*

| | |
|------------------------|---|
| Stationäre Phase: | LiChroCART® 125-4 LiChroSpher® 100 CN (5 µm) LiChroCART® 4-4 LiChroSpher® 100 RP-18 (5 µm) |
| Mobile Phase: | 45% Methanol 55% Natriumheptansulfonatlösung (1,42 g/l in Aqua bidestillata) |
| Flussrate: | 1,2 ml/min |
| Injektionsvolumen: | 20 µl |
| Detektionswellenlänge: | 248 nm |

Die erhaltenen Chromatogramme wurden mit der Software Chemstation LC 3D (Rev. A.10.02[1757], Agilent Technologies, Inc.) ausgewertet. Die Berechnung der Arzneistoffgehalte der Proben erfolgte aus der linearen Regression einer Verdünnungsreihe (sechs Punkte; 0,5 bis 20 µg/ml) eines externen Standards.

11.2 Verwendete Materialien

| Material | Hersteller |
|--|--|
| Accura® SI 20 | 3D Systems Corporation, Rock Hill, USA |
| Accura® Xtreme | 3D Systems Corporation, Rock Hill, USA |
| Aqua bidestillata | Frisch hergestellt mit hauseigener Anlage FinnAqua 75, San Asalo – Sohlberg Corp., Helsinki, Finnland |
| Brij 35 | ICI Specialty Chemicals, Essen |
| Budesonid | |
| Charge: nicht bekannt (CHF022) | Nicht bekannt |
| Charge: Bd 080903 (CHF028) | Tianjin Tianyao Pharmaceuticals Co., Ltd., Tianjin, China |
| Charge: nicht bekannt (CHF034) | Shanghai Hengtian Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai, China |
| Charge: 0019427 (CHF037) | Farmabios, Gropello Cairoli, Italien |
| Dekan HPLC-Qualität | SIGMA-ALDRICH, Inc., St. Louis, USA |
| Ethanol 96% reinst | Merck KGaA, Darmstadt |
| Gelatinekapseln | Qualicaps, Alcobendas, Spanien |
| Gelatinekapseln | Capsugel, Colmar, Frankreich |
| Glycerol | Merck KGaA, Darmstadt |
| Helium 5.0 | Air Liquide, Paris, Frankreich |
| Heptan HPLC-Qualität | SIGMA-ALDRICH, Inc., St. Louis, USA |
| Hexan HPLC-Qualität | SIGMA-ALDRICH, Inc., St. Louis, USA |
| HPMC-Kapseln | Qualicaps, Alcobendas, Spanien |
| HPMC-Kapseln | Capsugel, Colmar, Frankreich |
| Ipratropiumbromid Charge: nicht bekannt (CHF036) | Nicht bekannt |

| Material | Hersteller |
|---------------------------|---|
| Lactohale® LH100 | Friesland Foods Domo, Zwolle, Niederlande |
| Lactohale® LH200 | Friesland Foods Domo, Zwolle, Niederlande |
| Lactohale® LH300 | Friesland Foods Domo, Zwolle, Niederlande |
| Klingen | Martor KG, Solingen, Deutschland |
| Methan 4.5 | Air Liquide, Paris, Frankreich |
| Methanol HPLC-Qualität | J.T. Baker, Deventer, Niederlande |
| Miflonide® 200 µg | Novartis Pharma GmbH, Nürnberg |
| Natriumheptansulfonat | SIGMA-ALDRICH, Inc., St. Louis, USA |
| Nonan HPLC-Qualität | SIGMA-ALDRICH, Inc., St. Louis, USA |
| Oktan HPLC-Qualität | SIGMA-ALDRICH, Inc., St. Louis, USA |
| Phosphorsäure 85% | Merck KGaA, Darmstadt |
| Stickstoff 5.0 | Air Liquide, Paris, Frankreich |
| Wasserstoff 5.0 | Air Liquide, Paris, Frankreich |

11.3 Verwendete Symbole und Abkürzungen

| | |
|-----------------|---|
| BPI | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CPMP | Committee for Proprietary Medicinal Products |
| DPI | Dry Powder Inhaler |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | U.S. Food and Drug Administration |
| FID | Flammenionisationsdetektor |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography |
| HPMC | Hydroxypropylmethylcellulose |
| iGC | Inverse Gaschromatographie |
| IW-Consult | Institut der deutschen Wirtschaft Köln Consult GmbH |
| k.A. | keine Angabe |
| KI | Konfidenzintervall |
| ln | Logarithmus naturalis |
| MMAD | massebezogener mittlerer aerodynamischer Teilchendurchmesser |
| MW | Mittelwert |
| pMDI | pressurised Metered Dose Inhaler |
| PTFE | Polytetrafluorethylen |
| REM | Rasterelektronenmikroskopie |
| rF | relative Luftfeuchtigkeit |
| Run | Versuchsnummer |
| Std | Nummer der Standardreihenfolge |
| VFA | Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. |
| x ₁₀ | 10%-Quantil einer Partikelgrößenverteilung |
| x ₅₀ | 50%-Quantil einer Partikelgrößenverteilung |

| | |
|----------|--|
| x_{90} | 90%-Quantil einer Partikelgrößenverteilung |
| x_{99} | 99%-Quantil einer Partikelgrößenverteilung |

11.4 Übersicht der statistischen Versuchspläne

11.4.1 Mehrstufiger Versuchsplan aus Kapitel 4.2.1

| Std | Run | Relative Feuchte % | Schneidenwinkel ° | Kapseltyp |
|-----|-----|-----------------------|----------------------|--------------------|
| 1 | 41 | 11 | 0,0 | Gelatine Capsugel |
| 2 | 42 | 11 | 35,1 | Gelatine Capsugel |
| 3 | 43 | 11 | 67,2 | Gelatine Capsugel |
| 4 | 44 | 23 | 0,0 | Gelatine Capsugel |
| 5 | 45 | 23 | 35,1 | Gelatine Capsugel |
| 6 | 11 | 23 | 67,2 | Gelatine Capsugel |
| 7 | 12 | 53 | 0,0 | Gelatine Capsugel |
| 8 | 13 | 53 | 35,1 | Gelatine Capsugel |
| 9 | 14 | 53 | 67,2 | Gelatine Capsugel |
| 10 | 15 | 75 | 0,0 | Gelatine Capsugel |
| 11 | 21 | 75 | 35,1 | Gelatine Capsugel |
| 12 | 22 | 75 | 67,2 | Gelatine Capsugel |
| 13 | 23 | 85 | 0,0 | Gelatine Capsugel |
| 14 | 24 | 85 | 35,1 | Gelatine Capsugel |
| 15 | 25 | 85 | 67,2 | Gelatine Capsugel |
| 16 | 46 | 11 | 0,0 | Gelatine Qualicaps |
| 17 | 47 | 11 | 35,1 | Gelatine Qualicaps |
| 18 | 48 | 11 | 67,2 | Gelatine Qualicaps |
| 19 | 49 | 23 | 0,0 | Gelatine Qualicaps |
| 20 | 50 | 23 | 35,1 | Gelatine Qualicaps |
| 21 | 1 | 23 | 67,2 | Gelatine Qualicaps |
| 22 | 2 | 53 | 0,0 | Gelatine Qualicaps |
| 23 | 3 | 53 | 35,1 | Gelatine Qualicaps |
| 24 | 4 | 53 | 67,2 | Gelatine Qualicaps |
| 25 | 5 | 75 | 0,0 | Gelatine Qualicaps |
| 26 | 26 | 75 | 35,1 | Gelatine Qualicaps |
| 27 | 27 | 75 | 67,2 | Gelatine Qualicaps |
| 28 | 28 | 85 | 0,0 | Gelatine Qualicaps |
| 29 | 29 | 85 | 35,1 | Gelatine Qualicaps |
| 30 | 30 | 85 | 67,2 | Gelatine Qualicaps |
| 31 | 51 | 11 | 0,0 | HPMC Capsugel |
| 32 | 52 | 11 | 35,1 | HPMC Capsugel |
| 33 | 53 | 11 | 67,2 | HPMC Capsugel |
| 34 | 54 | 23 | 0,0 | HPMC Capsugel |
| 35 | 55 | 23 | 35,1 | HPMC Capsugel |

| Std | Run | Relative Feuchte % | Schneidenwinkel ° | Kapseltyp |
|-----|-----|-----------------------|----------------------|----------------|
| 36 | 6 | 23 | 67,2 | HPMC Capsugel |
| 37 | 7 | 53 | 0,0 | HPMC Capsugel |
| 38 | 8 | 53 | 35,1 | HPMC Capsugel |
| 39 | 9 | 53 | 67,2 | HPMC Capsugel |
| 40 | 10 | 75 | 0,0 | HPMC Capsugel |
| 41 | 31 | 75 | 35,1 | HPMC Capsugel |
| 42 | 32 | 75 | 67,2 | HPMC Capsugel |
| 43 | 33 | 85 | 0,0 | HPMC Capsugel |
| 44 | 34 | 85 | 35,1 | HPMC Capsugel |
| 45 | 35 | 85 | 67,2 | HPMC Capsugel |
| 46 | 56 | 11 | 0,0 | HPMC Qualicaps |
| 47 | 57 | 11 | 35,1 | HPMC Qualicaps |
| 48 | 58 | 11 | 67,2 | HPMC Qualicaps |
| 49 | 59 | 23 | 0,0 | HPMC Qualicaps |
| 50 | 60 | 23 | 35,1 | HPMC Qualicaps |
| 51 | 16 | 23 | 67,2 | HPMC Qualicaps |
| 52 | 17 | 53 | 0,0 | HPMC Qualicaps |
| 53 | 18 | 53 | 35,1 | HPMC Qualicaps |
| 54 | 19 | 53 | 67,2 | HPMC Qualicaps |
| 55 | 20 | 75 | 0,0 | HPMC Qualicaps |
| 56 | 36 | 75 | 35,1 | HPMC Qualicaps |
| 57 | 37 | 75 | 67,2 | HPMC Qualicaps |
| 58 | 38 | 85 | 0,0 | HPMC Qualicaps |
| 59 | 39 | 85 | 35,1 | HPMC Qualicaps |
| 60 | 40 | 85 | 67,2 | HPMC Qualicaps |

11.4.2 2⁵ vollfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 5.2

| Std | Run | Lufteinlass mm ² | Kammerhöhe mm | Gitterstabbreite mm | Gitterfläche mm ² | Mundstück mm ² |
|-----|-----|--------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 16 | 1 | 23,57 | 9 | 1,30 | 50,80 | 7,06 |
| 11 | 2 | 11,82 | 9 | 0,42 | 50,80 | 7,06 |
| 7 | 3 | 11,82 | 9 | 1,30 | 20,71 | 7,06 |
| 36 | 4 | 17,70 | 8 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 38 | 5 | 17,70 | 8 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 23 | 6 | 11,82 | 9 | 1,30 | 20,71 | 35,54 |
| 34 | 7 | 17,70 | 8 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 4 | 8 | 23,57 | 9 | 0,42 | 20,71 | 7,06 |
| 2 | 9 | 23,57 | 7 | 0,42 | 20,71 | 7,06 |
| 29 | 10 | 11,82 | 7 | 1,30 | 50,80 | 35,54 |
| 24 | 11 | 23,57 | 9 | 1,30 | 20,71 | 35,54 |
| 27 | 12 | 11,82 | 9 | 0,42 | 50,80 | 35,54 |
| 26 | 13 | 23,57 | 7 | 0,42 | 50,80 | 35,54 |
| 10 | 14 | 23,57 | 7 | 0,42 | 50,80 | 7,06 |
| 5 | 15 | 11,82 | 7 | 1,30 | 20,71 | 7,06 |
| 31 | 16 | 11,82 | 9 | 1,30 | 50,80 | 35,54 |
| 21 | 17 | 11,82 | 7 | 1,30 | 20,71 | 35,54 |
| 18 | 18 | 23,57 | 7 | 0,42 | 20,71 | 35,54 |
| 37 | 19 | 17,70 | 8 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 12 | 20 | 23,57 | 9 | 0,42 | 50,80 | 7,06 |
| 22 | 21 | 23,57 | 7 | 1,30 | 20,71 | 35,54 |
| 3 | 22 | 11,82 | 9 | 0,42 | 20,71 | 7,06 |
| 14 | 23 | 23,57 | 7 | 1,30 | 50,80 | 7,06 |
| 9 | 24 | 11,82 | 7 | 0,42 | 50,80 | 7,06 |
| 15 | 25 | 11,82 | 9 | 1,30 | 50,80 | 7,06 |
| 30 | 26 | 23,57 | 7 | 1,30 | 50,80 | 35,54 |
| 28 | 27 | 23,57 | 9 | 0,42 | 50,80 | 35,54 |
| 25 | 28 | 11,82 | 7 | 0,42 | 50,80 | 35,54 |
| 1 | 29 | 11,82 | 7 | 0,42 | 20,71 | 7,06 |
| 33 | 30 | 17,70 | 8 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 17 | 31 | 11,82 | 7 | 0,42 | 20,71 | 35,54 |
| 35 | 32 | 17,70 | 8 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 19 | 33 | 11,82 | 9 | 0,42 | 20,71 | 35,54 |
| 13 | 34 | 11,82 | 7 | 1,30 | 50,80 | 7,06 |
| 39 | 35 | 17,70 | 8 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 20 | 36 | 23,57 | 9 | 0,42 | 20,71 | 35,54 |
| 8 | 37 | 23,57 | 9 | 1,30 | 20,71 | 7,06 |
| 32 | 38 | 23,57 | 9 | 1,30 | 50,80 | 35,54 |
| 6 | 39 | 23,57 | 7 | 1,30 | 20,71 | 7,06 |

11.4.3 D-Optimaler Versuchsplan aus Kapitel 5.2

| Std | Run | Lufteinlass mm ² | Kammerhöhe mm | Gitterfläche mm ² | Mundstück mm ² | Gitterstabbreite mm |
|-----|-----|--------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 10 | 1 | 23,57 | 7 | 50,80 | 21,30 | 0,42 |
| 8 | 2 | 23,57 | 9 | 50,80 | 35,54 | 1,30 |
| 13 | 3 | 23,57 | 7 | 20,71 | 7,06 | 0,42 |
| 29 | 4 | 11,82 | 9 | 50,80 | 21,30 | 0,42 |
| 2 | 5 | 11,82 | 8 | 50,80 | 7,06 | 1,30 |
| 20 | 6 | 23,57 | 9 | 20,71 | 35,54 | 0,86 |
| 1 | 7 | 23,57 | 9 | 20,71 | 7,06 | 1,30 |
| 4 | 8 | 11,82 | 7 | 35,76 | 7,06 | 0,42 |
| 22 | 9 | 23,57 | 9 | 20,71 | 7,06 | 0,42 |
| 15 | 10 | 11,82 | 9 | 50,80 | 21,30 | 0,42 |
| 16 | 11 | 11,82 | 8 | 50,80 | 35,54 | 0,42 |
| 24 | 12 | 11,82 | 9 | 20,71 | 7,06 | 1,30 |
| 11 | 13 | 11,82 | 7 | 20,71 | 7,06 | 1,30 |
| 19 | 14 | 23,57 | 7 | 50,80 | 35,54 | 0,86 |
| 26 | 15 | 11,82 | 9 | 20,71 | 35,54 | 0,42 |
| 17 | 16 | 17,70 | 7 | 20,71 | 35,54 | 0,42 |
| 28 | 17 | 23,57 | 9 | 50,80 | 35,54 | 1,30 |
| 12 | 18 | 23,57 | 7 | 20,71 | 35,54 | 1,30 |
| 27 | 19 | 17,70 | 8 | 35,76 | 21,30 | 1,30 |
| 21 | 20 | 23,57 | 7 | 50,80 | 7,06 | 1,30 |
| 3 | 21 | 17,70 | 8 | 35,76 | 21,30 | 1,30 |
| 25 | 22 | 23,57 | 9 | 50,80 | 7,06 | 1,30 |
| 23 | 23 | 23,57 | 7 | 20,71 | 7,06 | 1,30 |
| 9 | 24 | 11,82 | 9 | 20,71 | 7,06 | 0,42 |
| 14 | 25 | 11,82 | 9 | 20,71 | 35,54 | 1,30 |
| 7 | 26 | 23,57 | 9 | 50,80 | 7,06 | 0,42 |
| 31 | 27 | 23,57 | 9 | 35,76 | 35,54 | 0,42 |
| 6 | 28 | 23,57 | 9 | 35,76 | 35,54 | 0,42 |
| 5 | 29 | 11,82 | 7 | 50,80 | 35,54 | 1,30 |
| 18 | 30 | 17,70 | 7 | 50,80 | 7,06 | 0,42 |
| 30 | 31 | 23,57 | 7 | 50,80 | 21,30 | 0,42 |

11.4.4 2⁵⁻² teilfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 5.3.1

| Std | Run | Kammerhöhe mm | Lufteinlass mm ² | Gitterstabbreite mm | Gitterfläche mm ² | Mundstück mm ² |
|-----|-----|------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 7 | 1 | 9 | 23,57 | 0,42 | 50,80 | 7,06 |
| 20 | 2 | 8 | 17,70 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 2 | 3 | 7 | 11,82 | 0,42 | 50,80 | 35,54 |
| 15 | 4 | 9 | 23,57 | 1,30 | 50,80 | 35,54 |
| 8 | 5 | 9 | 23,57 | 0,42 | 50,80 | 7,06 |
| 10 | 6 | 7 | 11,82 | 1,30 | 50,80 | 7,06 |
| 22 | 7 | 8 | 17,70 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 12 | 8 | 9 | 11,82 | 1,30 | 20,71 | 35,54 |
| 19 | 9 | 8 | 17,70 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 21 | 10 | 8 | 17,70 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 16 | 11 | 9 | 23,57 | 1,30 | 50,80 | 35,54 |
| 3 | 12 | 9 | 11,82 | 0,42 | 20,71 | 7,06 |
| 11 | 13 | 9 | 11,82 | 1,30 | 20,71 | 35,54 |
| 4 | 14 | 9 | 11,82 | 0,42 | 20,71 | 7,06 |
| 1 | 15 | 7 | 11,82 | 0,42 | 50,80 | 35,54 |
| 5 | 16 | 7 | 23,57 | 0,42 | 20,71 | 35,54 |
| 9 | 17 | 7 | 11,82 | 1,30 | 50,80 | 7,06 |
| 14 | 18 | 7 | 23,57 | 1,30 | 20,71 | 7,06 |
| 18 | 19 | 8 | 17,70 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 13 | 20 | 7 | 23,57 | 1,30 | 20,71 | 7,06 |
| 17 | 21 | 8 | 17,70 | 0,86 | 35,76 | 21,30 |
| 6 | 22 | 7 | 23,57 | 0,42 | 20,71 | 35,54 |

11.4.5 2^{5-1} teilfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 6.1.1

| Std | Run | Gitterstabbreite mm | Anteil Arzneistoff % (m/m) | Anteil LH300 % (m/m) | Druckabfall kPa | Laktose- qualität |
|-----|-----|------------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|
| 1 | 1 | 0,42 | 1,0 | 0,0 | 2 | LH200 |
| 2 | 2 | 1,30 | 1,0 | 0,0 | 2 | LH100 |
| 3 | 3 | 0,42 | 4,0 | 0,0 | 2 | LH100 |
| 4 | 4 | 1,30 | 4,0 | 0,0 | 2 | LH200 |
| 5 | 5 | 0,42 | 1,0 | 5,0 | 2 | LH100 |
| 6 | 6 | 1,30 | 1,0 | 5,0 | 2 | LH200 |
| 7 | 7 | 0,42 | 4,0 | 5,0 | 2 | LH200 |
| 8 | 8 | 1,30 | 4,0 | 5,0 | 2 | LH100 |
| 9 | 9 | 0,42 | 1,0 | 0,0 | 6 | LH100 |
| 10 | 10 | 1,30 | 1,0 | 0,0 | 6 | LH200 |
| 11 | 11 | 0,42 | 4,0 | 0,0 | 6 | LH200 |
| 12 | 12 | 1,30 | 4,0 | 0,0 | 6 | LH100 |
| 13 | 13 | 0,42 | 1,0 | 5,0 | 6 | LH200 |
| 14 | 14 | 1,30 | 1,0 | 5,0 | 6 | LH100 |
| 15 | 15 | 0,42 | 4,0 | 5,0 | 6 | LH100 |
| 16 | 16 | 1,30 | 4,0 | 5,0 | 6 | LH200 |
| 17 | 17 | 0,86 | 2,5 | 2,5 | 4 | LH100 |
| 18 | 18 | 0,86 | 2,5 | 2,5 | 4 | LH100 |
| 19 | 19 | 0,86 | 2,5 | 2,5 | 4 | LH100 |
| 20 | 20 | 0,86 | 2,5 | 2,5 | 4 | LH200 |
| 21 | 21 | 0,86 | 2,5 | 2,5 | 4 | LH200 |
| 22 | 22 | 0,86 | 2,5 | 2,5 | 4 | LH200 |

11.4.6 D-Optimaler Versuchsplan aus Kapitel 6.2.1

| Std | Run | Anteil LH300 % (m/m) | Arzneistoff- qualität | Laktosequalität |
|-----|-----|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| 12 | 1 | 5,00 | CHF037 | LH100 |
| 15 | 2 | 0,00 | CHF034 | LH100 |
| 10 | 3 | 5,00 | CHF028 | LH100 |
| 13 | 4 | 0,00 | CHF028 | LH100 |
| 5 | 5 | 0,00 | CHF037 | LH100 |
| 2 | 6 | 3,75 | CHF034 | LH100 |
| 8 | 7 | 2,50 | CHF028 | LH100 |
| 3 | 8 | 5,00 | CHF037 | LH100 |
| 17 | 9 | 0,00 | CHF037 | LH100 |
| 16 | 10 | 5,00 | CHF028 | LH200 |
| 11 | 11 | 5,00 | CHF037 | LH200 |
| 14 | 12 | 5,00 | CHF034 | LH200 |
| 1 | 13 | 0,00 | CHF028 | LH200 |
| 4 | 14 | 0,00 | CHF034 | LH200 |
| 6 | 15 | 1,25 | CHF037 | LH200 |
| 9 | 16 | 5,00 | CHF034 | LH200 |
| 7 | 17 | 0,00 | CHF034 | LH200 |

11.4.7 2^3 vollfaktorieller Versuchsplan aus Kapitel 7.1

| Std | Run | Kammerhöhe mm | Lufteinlass mm ² | Gitterfläche mm ² |
|-----|-----|------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 18 | 1 | 8 | 17,70 | 35,76 |
| 6 | 2 | 7 | 23,57 | 20,71 |
| 11 | 3 | 9 | 11,82 | 50,80 |
| 1 | 4 | 7 | 11,82 | 20,71 |
| 13 | 5 | 7 | 23,57 | 50,80 |
| 8 | 6 | 9 | 23,57 | 20,71 |
| 4 | 7 | 9 | 11,82 | 20,71 |
| 15 | 8 | 9 | 23,57 | 50,80 |
| 9 | 9 | 7 | 11,82 | 50,80 |
| 3 | 10 | 9 | 11,82 | 20,71 |
| 16 | 11 | 9 | 23,57 | 50,80 |
| 7 | 12 | 9 | 23,57 | 20,71 |
| 2 | 13 | 7 | 11,82 | 20,71 |
| 17 | 14 | 8 | 17,70 | 35,76 |
| 14 | 15 | 7 | 23,57 | 50,80 |
| 5 | 16 | 7 | 23,57 | 20,71 |
| 10 | 17 | 7 | 11,82 | 50,80 |
| 19 | 18 | 8 | 17,70 | 35,76 |
| 12 | 19 | 9 | 11,82 | 50,80 |
| 20 | 20 | 8 | 17,70 | 35,76 |
| 21 | 21 | 9 | 23,57 | 20,71 |
| 22 | 22 | 9 | 11,82 | 50,80 |
| 23 | 23 | 7 | 11,82 | 50,80 |
| 24 | 24 | 9 | 23,57 | 20,71 |

11.5 p-Werte der statistischen Mittelwertvergleiche des Kapitels 8.3

Tabelle 11.1: *p*-Werte der statistischen Vergleiche der Mittelwerte der Zielgrößen bei 3,4 kPa und 4,0 kPa Druckabfall, Vergleich: PT3 (Prototyp 3), PT4 (Prototyp 4), BK alt (Baukasten alt) und BK neu (Baukasten neu), Signifikanztest mit DesignExpert® (General Factorial Design mit einer kategorialen Variable auf 4 Stufen)

| Parameter | Druck- abfall | PT4 und PT3 | PT4 und BK alt | PT4 und BK neu | PT3 und BK alt | PT3 und BK neu | BK alt und BKneu |
|--------------------|------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Kapselrückstand | 3,4 kPa | 0,0997 | 0,4851 | 0,3305 | 0,0248 | 0,0187 | 0,7189 |
| | 4,0 kPa | 0,0601 | 0,1486 | 0,0803 | 0,0037 | 0,0026 | 0,6112 |
| Inhalatorrückstand | 3,4 kPa | 0,6543 | 0,0212 | 0,0259 | 0,0095 | 0,0122 | 0,952 |
| | 4,0 kPa | 0,7077 | 0,0024 | 0,1043 | 0,0013 | 0,0559 | 0,0517 |
| Abgegebener Anteil | 3,4 kPa | 0,2047 | 0,266 | 0,4167 | 0,7889 | 0,6183 | 0,7889 |
| | 4,0 kPa | 0,1793 | 0,3183 | 0,5925 | 0,6288 | 0,0752 | 0,1334 |
| FPF _{WGF} | 3,4 kPa | 0,1394 | 0,746 | 0,002 | 0,0687 | 0,0257 | 0,0008 |
| | 4,0 kPa | 0,4965 | 0,2471 | 0,0018 | 0,6425 | 0,0052 | 0,0074 |
| FPF _{ABG} | 3,4 kPa | 0,0244 | 0,9135 | 0,0002 | 0,0215 | 0,0117 | 0,0002 |
| | 4,0 kPa | 0,1142 | 0,0442 | 0,0002 | 0,6512 | 0,0022 | 0,0029 |
| Rachendeposition | 3,4 kPa | 0,0125 | 0,0255 | 0,0006 | 0,5305 | 0,0719 | 0,0197 |
| | 4,0 kPa | 0,0013 | 0,0003 | <0,0001 | 0,4992 | 0,0005 | 0,0008 |

Tabelle 11.2: p-Werte der statistischen Vergleiche der Mittelwerte der Zielgrößen für die verwendeten Inhalatoren, Vergleich: 3,4 kPa gegen 4,0 kPa, Signifikanztest mit DesignExpert® (General Factorial Design mit einer kategorialen Variable auf 2 Stufen)

| Parameter | Prototyp 3 | Prototyp 4 | Baukasten alt | Baukasten neu |
|--------------------|------------|------------|---------------|---------------|
| Kapselrückstand | 0,7660 | 0,8389 | 0,5453 | 0,5519 |
| Inhalatorrückstand | 0,2230 | 0,2921 | 0,9387 | 0,1430 |
| Abgegebener Anteil | 0,9212 | 0,7642 | 0,5765 | 0,2701 |
| FPF _{WGF} | 1,0000 | 0,1789 | 0,0438 | 0,2766 |
| FPF _{ABG} | 0,9373 | 0,3610 | 0,0320 | 0,2959 |
| Rachendeposition | 0,0123 | 0,8852 | 0,9531 | 0,0779 |

12 LITERATURVERZEICHNIS

- European Pharmacopoeia Commission, *Preparations for inhalation*, Pharmeuropa 19.3, 2007
- Adi, H., Larson, I. und Stewart, P. J., *Adhesion and redistribution of salmeterol xinafoate particles in sugar-based mixtures for inhalation*, Int J Pharm 337 2007: 229-238
- Ashurst, I. I., Malton, A., Prime, D. und Sumby, B., *Latest advances in the development of dry powder inhalers*, Pharm Sci Technolo Today 3 2000: 246-256
- Bechtold-Peters, K. und Luessen, H. (Hrsg.), *Pulmonary Drug Delivery - Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2007
- Becker, R., Grzesiak, A. und Henning, A., *Rethink Assembly Design*, Assembly Automation 25 2005: 262-266
- Begat, P., Morton, D. A., Staniforth, J. N. und Price, R., *The cohesive-adhesive balances in dry powder inhaler formulations I: Direct quantification by atomic force microscopy*, Pharm Res 21 2004: 1591-1597
- Bell, J. H., Hartley, P. S. und Cox, J. S., *Dry powder aerosols. I. A new powder inhalation device*, J Pharm Sci 60 1971: 1559-1564
- Birchall, J. C., Jones, B. E., Morrissey, A. und Jones, B. E., *A comparison of the puncturing properties of gelatin and hypromellose capsules for use in dry powder inhalers*, Drug Dev Ind Pharm 34 2008: 870-876
- Bolzen, N., *Pulver zur Inhalation - Physicochemische Charakterisierung, Herstellung und Optimierung*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2001
- Bonam, M., Christopher, D., Cipolla, D., Donovan, B., Goodwin, D., Holmes, S., Lyapustina, S., Mitchell, J., Nichols, S., Pettersson, G., Quale, C., Rao, N., Singh, D., Tougas, T., Van Oort, M., Walther, B. und Wyka, B., *Minimizing Variability of Cascade Impaction Measurements in Inhalers and Nebulizers*, AAPS PharmSciTech 9 2008: 404-413
- BPI, *Pharma-Daten 2009*, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Berlin, 2009
- Brindley, A., Sumby, B. S. und Smith, I. J., *The characterisation of inhalation devices by an inhalation simulator: The Electronic Lung*, J Aerosol Med 7 1994: 197-200
- Burnell, P. K. P., Small, T., Doig, S., Johal, B., Jenkins, R. und Gibson, G. J., *Ex-vivo product performance of DiskusTM and TurbuhalerTM Inhalers using inhalation profiles from patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*, Respiratory Medicine 95 2001: 324-330

- Chew, N. Y. K., Chan, H.-K., Bagster, D. F. und Mukhraiya, J., *Characterization of pharmaceutical powder inhalers: estimation of energy input for powder dispersion and effect of capsule device configuration*, Journal of Aerosol Science 33 2002: 999-1008
- Chuchalin, A., Amelina, E. und Bianco, F., *Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: Beyond respiratory improvements*, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 22 2009: 526-532
- Clark, A. R. und Hollingworth, A. M., *The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers - implications for in vitro testing*, J Aerosol Med 6 1993: 99-110
- Coates, M. S., Chan, H. K., Fletcher, D. F. und Chiou, H., *Influence of mouthpiece geometry on the aerosol delivery performance of a dry powder inhaler*, Pharm Res 24 2007: 1450-1456
- Coates, M. S., Chan, H. K., Fletcher, D. F. und Raper, J. A., *Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 2: Air inlet size*, J Pharm Sci 95 2006: 1382-1392
- Coates, M. S., Fletcher, D. F., Chan, H. K. und Raper, J. A., *Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 1: Grid structure and mouthpiece length*, J Pharm Sci 93 2004: 2863-2876
- Coates, M. S., Fletcher, D. F., Chan, H. K. und Raper, J. A., *The role of capsule on the performance of a dry powder inhaler using computational and experimental analyses*, Pharm Res 22 2005: 923-932
- Crompton, G. K., *Problems patients have using pressurized aerosol inhalers*, Eur J Respir Dis Suppl 119 1982: 101-104
- Crowder, T. M., *Highly reproducible powder aerosolisation for lung delivery using powder-specific electromechanical vibration*, Expert Opin Drug Deliv 2 2005: 579-585
- Danner, S., Hosseini, M. und Biecheler, P., *What's next? Innovating the concept of innovation in the pharmaceutical industry*, Roland Berger Strategy Consultants, Berlin, 2009
- Danner, S., Ruzicic, A. und Biecheler, P., *Pharma at the crossroads*, Roland Berger Strategy Consultants, Berlin, 2008
- de Boer, A. H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J. und Frijlink, H. W., *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation. Part 1. Introduction of a novel force distribution concept (FDC) explaining the performance of a basic air classifier on adhesive mixtures*, Int J Pharm 260 2003a: 187-200
- de Boer, A. H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J. und Frijlink, H. W., *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 3. Design and development of an air classifier family for the Novolizer® multi-dose dry powder inhaler*, Int J Pharm 310 2006a: 72-80
- de Boer, A. H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J. und Frijlink, H. W., *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 4. Performance of air classifier technology in the Novolizer® multi-dose dry powder inhaler*, Int J Pharm 310 2006b: 81-89
-

- de Boer, A. H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J., Kussendrager, K. D. und Frijlink, H. W., *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation. Part 2. The effect of lactose carrier surface properties on the drug-to-carrier interaction in adhesive mixtures for inhalation*, Int J Pharm 260 2003b: 201-216
- de Boer, A. H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Lambregts, D., Irngartinger, M. und Frijlink, H. W., *The rate of drug particle detachment from carrier crystals in an air classifier-based inhaler*, Pharm Res 21 2004: 2158-2166
- de Boer, A. H., Hagedoorn, P., Westerman, E. M., Le Brun, P. P., Heijerman, H. G. und Frijlink, H. W., *Design and in vitro performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer) for high powder doses*, Eur J Pharm Sci 28 2006c: 171-178
- de Boer, A. H., Winter, H. M. I. und Lerk, C. F., *Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers Part 1. Inhalation characteristics, work of breathing and volunteers' preference in dependence of the inhaler resistance*, Int J Pharm 130 1996: 231-244
- Dickhoff, B. H., de Boer, A. H., Lambregts, D. und Frijlink, H. W., *The effect of carrier surface and bulk properties on drug particle detachment from crystalline lactose carrier particles during inhalation, as function of carrier payload and mixing time*, Eur J Pharm Biopharm 56 2003: 291-302
- DiMasi, J. A., Hansen, R. W. und Grabowski, H. G., *The price of innovation: new estimates of drug development costs*, J Health Econ 22 2003: 151-185
- DiMasi, J. A., Hansen, R. W., Grabowski, H. G. und Lasagna, L., *Cost of innovation in the pharmaceutical industry*, J Health Econ 10 1991: 107-142
- EMA, *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products*, European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006: 1-27
- EU, *Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency*, Official Journal of the European Union L 136 2004: 1-33
- FDA, *Guidance for Industry - Integration of Dose-Counting Mechanisms into MDI Drug Products*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2003:
- Feeley, J. C., York, P., Sumbly, B. S. und Dicks, H., *Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation*, International Journal of Pharmaceutics 172 1998: 89-96
- Finlay, W. H., *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols: An Introduction*, Academic Press, San Diego - London, 2001a
- Finlay, W. H., *Particle deposition in the respiratory tract in: The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols*, Academic Press, 2001b

- Fleischer, W., Pabst, J., Heide, H., Burgschat, H. und Oschmann, R., *The Maghaler - a real novel multiple dry powder device in: Poster sessions new concepts in aerosol therapy*, J Aerosol Med 8 1995: 87-105
- Fonner, D. E., Jr., Buck, J. R. und Banker, G. S., *Mathematical optimization techniques in drug product design and process analysis*, J Pharm Sci 59 1970: 1587-1596
- Fradley, G. und Mahon, G., *Trends in Device Selection for Inhalation Markets - Abstracts from The Aerosol Society Drug Delivery to the Lungs XVI*, J Aerosol Med 19 2006: 221-241
- Frijlink, H. W. und de Boer, A. H., *Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery*, Expert Opin Drug Deliv 1 2004: 67-86
- Ganderton, D. und Kassem, N. M., *Aerosol Carriers*, Weltweites Patent WO 91/11179, 1991
- Gebhardt, A., *Generative Fertigungsverfahren: Rapid Prototyping - Rapid Tooling - Rapid Manufacturing*, Carl Hanser Verlag, München, 2007
- Giner, J., Torrejón, M., Ramos, A., Casan, P., Granel, C., Plaza, V., Belda, J. und Sanchis, J., *Patient Preference in the Choice of Dry Powder Inhalers*, Archivos de Bronconeumologia 40 2004: 106-109
- Greenspan, L., *Humidity Fixed Points of Binary Saturated Aqueous Solutions*, J Res Natl Inst Stand Technol 81A 1977: 89-96
- Hartmann, T., *Agglomeration feiner Pulver - Ein neues Verfahren zur Softpellet-Produktion*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2008
- Hartmann, T. und Steckel, H., *Soft-pelletization of micronized substances: development of a novel, continuous production process*, Proceedings Drug Delivery to the Lungs 19 2008: 135-138
- Heilig, C., *Pharmaunternehmen im Spannungsfeld von Shareholdern und Stakeholdern in: Gesundheitsversorgung zwischen Solidarität und Wettbewerb*, 2009: 159-173
- Hersey, J. A., *Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice*, Powder Technology 11 1975: 41-44
- Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C. F. und Stahlhofen, W., *Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 [μ]m*, Journal of Aerosol Science 17 1986: 811-825
- Holzner, P., *Pharmazeutische Aerosole - Methoden zur Erzeugung, Charakterisierung und Bewertung*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 1995
- Howlett, D., *Devices to assist patient co-ordination with pMDIs: a review*, Proceedings of Drug Delivery to the Lungs IX 1998: 184-187
- Hussain, A. S., Yu, X. und Johnson, R. D., *Application of Neural Computing in Pharmaceutical Product Development*, Pharmaceutical Research 8 1991: 1248-1252

-
- ICH, *ICH Harmonised Tripartite Guideline - Quality Risk Management Q9*, International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2005: 1-19
- ICH, *ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmaceutical Quality System Q10*, International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2008: 1-17
- ICH, *ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmaceutical Development Q8(R2)*, International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2009: 1-24
- Islam, N., Stewart, P., Larson, I. und Hartley, P., *Effect of carrier size on the dispersion of salmeterol xinafoate from interactive mixtures*, J Pharm Sci 93 2004a: 1030-1038
- Islam, N., Stewart, P., Larson, I. und Hartley, P., *Lactose surface modification by decantation: are drug-fine lactose ratios the key to better dispersion of salmeterol xinafoate from lactose-interactive mixtures?*, Pharm Res 21 2004b: 492-499
- Kessler, W., *Statistische Versuchsplanung - Design of Experimentents (DoE), Unterlagen zum Kursus am 7./8. Februar 2007 bei der Lilly Forschung GmbH Hamburg*, Steinbeis-Hochschule-Berlin GmbH, Berlin, 2007
- Kleppmann, W., *Taschenbuch Versuchsplanung - Produkte und Prozesse optimieren*, Carl Hanser Verlag, München Wien, 2009
- Klingler, C., *Mikro- und Nanopartikel zur pulmonalen Applikation*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2009
- Kohlhäufl, M., *Understanding Clinical Aerosol Therapy: Physiological Aspects of the Respiratory System and Current Inhalation Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma* in: *Pulmonary Drug Delivery - Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics*, K. Bechtold-Peters und H. Luessen (Hrsg.), Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2007:
- Kontny, M. J. und Mulski, C. A., *Gelatin capsule brittleness as a function of relative humidity at room temperature*, International Journal of Pharmaceutics 54 1989: 79-85
- Kuentz, M., Rothenhausler, B. und Rothlisberger, D., *Time domain 1H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells*, Drug Dev Ind Pharm 32 2006: 1165-1173
- Kuhli, M., *Entwicklung von Aufgabesystemen zur Charakterisierung pharmazeutischer Aerosole mit einem optischen Partikelzähler*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2009
- Lucas, P., Anderson, K. und Staniforth, J. N., *Protein deposition from dry powder inhalers: fine particle multiplets as performance modifiers*, Pharm Res 15 1998: 562-569
- Maggi, L., Bruni, R. und Conte, U., *Influence of the moisture on the performance of a new dry powder inhaler*, Int J Pharm 177 1999: 83-91
-

- Marple, V. A., Olson, B. A., Santhanakrishnan, K., Mitchell, J. P., Murray, S. C. und Hudson-Curtis, B. L., *Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part II: Archival calibration*, J Aerosol Med 16 2003a: 301-324
- Marple, V. A., Olson, B. A., Santhanakrishnan, K., Roberts, D. L., Mitchell, J. P. und Hudson-Curtis, B. L., *Next generation pharmaceutical impactor: a new impactor for pharmaceutical inhaler testing. Part III. extension of archival calibration to 15 L/min*, J Aerosol Med 17 2004: 335-343
- Marple, V. A., Roberts, D. L., Romay, F. J., Miller, N. C., Truman, K. G., Van Oort, M., Olsson, B., Holroyd, M. J., Mitchell, J. P. und Hochrainer, D., *Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design*, J Aerosol Med 16 2003b: 283-299
- McCulloch, W. und Pitts, W., *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*, Bull Math Biophys 5 1943: 115-133
- Merisko-Liversidge, E., Liversidge, G. G. und Cooper, E. R., *Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 18 2003: 113-120
- Müller, D. H. und Müller, H., *Rapid Prototyping Verfahren - Eigenschaften, Anwendung und Verbreitung*, verfügbar unter: http://www.ppc.biba.uni-bremen.de/projects/rp/Download/Eignung_RPV.pdf, [Stand: 26.02.2010]
- Müller, R. H., Peters, K., Becker, R. und Kruss, B., *Nanosuspensions - a novel formulation for the i.v. administration of poorly soluble drugs in: Proceedings of 1st World Meeting APGI/APV, Budapest, 1995: 491-492*
- Newman, S. P., *Spacer devices for metered dose inhalers*, Clin Pharmacokinet 43 2004: 349-360
- Newman, S. P., *Principles of metered-dose inhaler design*, Respir Care 50 2005: 1177-1190
- Newman, S. P., Moren, F., Trofast, E., Talae, N. und Clarke, S. W., *Terbutaline sulfate Turbuhaler: effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy*, International Journal of Pharmaceutics 74 1991a: 209-213
- Newman, S. P., Weisz, A. W., Talae, N. und Clarke, S. W., *Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique*, Thorax 46 1991b: 712-716
- O'Callaghan, C. und Wright, P., *The metered-dose inhaler in: Drug delivery to the lung*, H. Bisgaard, C. O'Callaghan und G. C. Smaldone (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 2002: 337-370
- Olsson, B. und Asking, L., *Critical aspects of the function of inspiratory flow driven inhalers*, J Aerosol Med 7 1994: 543-47
- Palander, A., Mattila, T., Karhu, M. und Muttonen, E., *In vitro Comparison of Three Salbutamol-Containing Multidose Dry Powder Inhalers: Buventol*

-
- Easyhaler, Inspiryl Turbuhaler and Ventoline Diskus*, Clinical Drug Investigation 20 2000: 25-33
- Pedersen, S., *How to use a rotahaler*, Arch Dis Child 61 1986: 11-14
- Ph.Eur., 2.9.18 *Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen*, Europäisches Arzneibuch 6.0, amtliche deutsche Ausgabe, 2008a: 364-378
- Ph.Eur., *Zubereitungen zur Inhalation - Inhalanda*, Europäisches Arzneibuch 6.0, amtliche deutsche Ausgabe, 2008b: 1048-1053
- Plourde, R., Bovet, J.-M., Boyce, C. M., Ewing, K. und Richardson, M., *Performance of Hypromellose (V-Caps®) Capsules for Unit Dose Dry Powder Inhalation Devices*, Proceedings Respiratory Drug Delivery Europe 2009: 289-292
- Podczeck, F., *Evaluation of the adhesion properties of salbutamol sulphate to inhaler materials*, Pharm Res 15 1998: 806-808
- Podczeck, F., Newton, J. M. und James, M. B., *Influence of Relative Humidity of Storage Air on the Adhesion and Autoadhesion of Micronized Particles to Particulate and Compacted Powder Surfaces*, Journal of Colloid and Interface Science 187 1997: 484-491
- Price, R., Young, P. M., Edge, S. und Staniforth, J. N., *The influence of relative humidity on particulate interactions in carrier-based dry powder inhaler formulations*, Int J Pharm 246 2002: 47-59
- PricewaterhouseCoopers, *Virtual R&D, Pharma* 2020, PricewaterhouseCoopers International Limited, 2008
- PricewaterhouseCoopers, *Executive Summary, Pharma* 2020, PricewaterhouseCoopers International Limited, 2009
- Prime, D., Atkins, P. J., Slater, A. und Sumby, B., *Review of dry powder inhalers*, Advanced Drug Delivery Reviews 26 1997: 51-58
- Ramani, K. V., Patel, M. R. und Patel, S. K., *An Expert System for Drug Preformulation in a Pharmaceutical Company*, Interfaces 22 1992: 101-108
- Rasenack, N., *Optimierung physikochemischer Arzneistoffeigenschaften durch Verfahren zur kontrollierten Kristallisation*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2003
- Sacchetti, M. und van Oort, M., *Spray-Drying and Supercritical Fluid Particle Generation Techniques in: Inhalation Aerosols*, A. Hickey (Hrsg.), Marcel Dekker, New York, 1996: 337-384
- Schaefer, D. M., Carpenter, M., Gady, B., Reifenberger, R., Demejo, L. P. und Rimai, D. S., *Surface roughness and its influence on particle adhesion using atomic force techniques*, Journal of Adhesion Science and Technology 9 1995: 1049-1062
- Schaefer, D. M., Carpenter, M., Reifenberger, R., Demejo, L. P. und Rimai, D. S., *Surface force interactions between micrometer-size polystyrene spheres and silicon substrates using atomic force techniques*, Journal of Adhesion Science and Technology 8 1994: 197-210
-

- Schuepp, K. G., Devadason, S. G., Roller, C., Minocchieri, S., Moeller, A., Hamacher, J. und Wildhaber, J. H., *Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma*, *Respiratory Medicine* 103 2009: 1738-1745
- Seyfang, K., *Fill and Finish of Pulmonary Powder Formulations in: Pulmonary Drug Delivery - Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics*, K. Bechtold-Peters und H. Luessen (Hrsg.), Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2007: 176-195
- Smith, I. J. und Parry-Billings, M., *The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today*, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 16 2003: 79-95
- Stahlhofen, W., Gebhart, J. und Heyder, J., *Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract*, Taylor & Francis, 41 1980: 385 - 398
- Stat-Ease, *Handbook for Experimenters - Version 07.3*, Stat-Ease Inc., Minneapolis, 2006
- Steckel, H., *Inhalationspulver – Neuere Entwicklungen bei Pulverinhalatoren*, PZ PRISMA 10 2003: 145-157
- Steckel, H., *Excipients in: Pulmonary Drug Delivery - Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics*, K. Bechtold-Peters und H. Luessen (Hrsg.), Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2007: 162-175
- Steckel, H., *Continuous agglomeration of micronized powders*, Vortrag im Rahmen der Management Forum Conference "Dry Powder Inhalers" am 2./3. Juli, London, 2009
- Steckel, H. und Bolzen, N., *Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations*, *Int J Pharm* 270 2004: 297-306
- Steckel, H. und Müller, B. W., *In vitro evaluation of dry powder inhalers II: influence of carrier particle size and concentration on in vitro deposition* *International Journal of Pharmaceutics* 154 1997: 31-37
- Stewart, P. J., Adi, H. und Larson, I., *Dry powder inhaler formulations - simple two component powder mixtures or a multi-particulate nightmare*, *Proceedings Drug Delivery to the Lungs* 16 2005: 81-84
- Stricker, H., Fuchs, S., Haux, R., Rössler, R., Rupperecht, B., Schmelmer, V. und Wiegel, S., *Das Galenische Entwicklungs-System Heidelberg - Systematische Rezepturentwicklung* *Pharm Ind* 56 1994: 641-647
- Tashkin, D. P., *The role of nebulizers in airways disease management*, *US Respiratory Disease* 3 2007: 27-31
- Tee, S. K., Marriott, C., Zeng, X. M. und Martin, G. P., *The use of different sugars as fine and coarse carriers for aerosolised salbutamol sulphate*, *International Journal of Pharmaceutics* 208 2000: 111-123
- Telko, M. J. und Hickey, A. J., *Dry powder inhaler formulation*, *Respir Care* 50 2005: 1209-1227

- Tobyn, M., Staniforth, J. N., Morton, D., Harmer, Q. und Newton, M. E., *Active and intelligent inhaler device development*, Int J Pharm 277 2004: 31-37
- Trofast, E. und Falk, E., *Agglomeration of finely divided powders*, US Patent 5551489, 1996
- Ugwoke, M., Vereyken, I. und Luessen, H., *Microparticles and liposomes as pulmonary drug delivery systems: what are the recent trends?* in: *Pulmonary Drug Delivery - Basics, Applications and Opportunities for Small Molecules and Biopharmaceutics*, K. Bechtold-Peters und H. Luessen (Hrsg.), Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2007: 308-331
- USP, *Aerosols, Nasal Sprays, Metered-Dose Inhalers, and Dry Powder Inhalers <601>*, The United States Pharmacopeia USP 32, The National Formulary NF 27, 2009: 204-224
- van Campen, L. und Venthoye, G., *Inhalation: Dry Powder* in: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* J. Swarbrick (Hrsg.), Informa Healthcare USA, Inc., 2007: 2077-2091
- Vervaet, C. und Byron, P. R., *Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations*, International Journal of Pharmaceutics 186 1999: 13-30
- VFA, *Statistics 2009: Die Arzneimittelindustrie in Deutschland*, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Berlin, 2009
- Villax, P., Brito, V. und Steckel, H., *Development of a new simple dry powder inhaler operating at low airflow rates* in: *Proceedings of Respiratory Drug Delivery VIII*, Tucson, Arizona, 2002: 459-462
- von Böckh, P., *Fluidmechanik*, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2004
- Voshaar, T., App, E. M., Berdel, D., Buhl, R., Fischer, J., Gessler, T., Haidl, P., Heyder, J., Kohler, D., Kohlhauf, M., Lehr, C. M., Lindemann, H., Matthys, H., Meyer, T., Olschewski, H., Paul, K. D., Rabe, K., Raschke, F., Scheuch, G., Schmehl, T., Schultze-Werninghaus, G., Ukena, D. und Worth, H., *Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung*, Pneumologie 55 2001: 579-586
- Wachtel, H., 2.9.18: *Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen* in: *Arzneibuch-Kommentar*, H. Böhme, K. Hartke, H. Hartke, M. Wichtl und F. Bracher (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2009:
- Westmeier, R., *Inhalative Kombinationspräparate durch Co-Präzipitation*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2008
- Wetterlin, K., *Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways*, Pharm Res 5 1988: 506-508
- Wieshammer, S. und Dreyhaupt, J., *Dry Powder Inhalers: Which Factors Determine the Frequency of Handling Errors?*, Respiration 75 2008: 18-25
- Young, P. M., Thompson, J., Woodcock, D., Aydin, M. und Price, R., *The development of a novel high-dose pressurized aerosol dry-powder device*

(PADD) for the delivery of pumactant for inhalation therapy, J Aerosol Med 17 2004: 123-128

Zeng, X. M., Martin, G. P., Tee, S.-K. und Marriott, C., *The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulphate in an air stream in vitro, International Journal of Pharmaceutics 176 1998: 99-110*

Zeng, X. M., Martin, G. P., Tee, S. K., Ghoush, A. A. und Marriott, C., *Effects of particle size and adding sequence of fine lactose on the deposition of salbutamol sulphate from a dry powder formulation, Int J Pharm 182 1999: 133-144*

DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich meine volle Aufmerksamkeit und Konzentration dem wahrscheinlich am wenigsten wissenschaftlichen aber wohl meist gelesenen Teil dieser Arbeit widmen. Wer sich also entweder erfolgreich bis hierhin durchgeschlagen oder auch die Arbeit erst an dieser Stelle aufgeschlagen hat, kann den folgenden Zeilen entnehmen, wem ich im Hinblick auf diese Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet bin.

Zunächst bin ich in der ungewöhnlichen Situation, zwei Betreuern gleichermaßen für Ihre Unterstützung bei der Bearbeitung dieses hochinteressanten und herausfordernden Themas danken zu können. Prof. Dr. Dr. h. c. B. W. Müller danke ich ganz besonders dafür, dass er mich in die Arbeitsgruppe aufgenommen und diese Arbeit durch wissenschaftliche Anregungen sowie unbürokratische Hilfe jeglicher Art bis zum Abschluss begleitet hat. Ein ebenso großes Dankeschön geht an Prof. Dr. Hartwig Steckel, der meine Arbeit mit großem Interesse verfolgt hat und mit einem jederzeit offenen Ohr für wissenschaftliche Diskussionen bereit stand. Beiden ist es zu verdanken, dass ich einerseits dieses Thema kreativ gestalten und nach meinen eigenen Vorstellungen verwirklichen konnte, andererseits aber auch bei verschiedenen Gelegenheiten einen weiten Blick über den Horizont des eigenen Themas hinaus werfen konnte.

Auch der Firma Brennwald Design, insbesondere den Herren Chang-Chin Hwang und Jörg Brennwald, gebührt ein besonderes Dankeschön. Mit Ihrer kreativen Arbeit haben Sie maßgeblich zu einer meines Erachtens außerordentlich gelungenen Symbiose aus Wissenschaft, Technik und Design beigetragen.

Ich danke weiterhin der Firma Rafarma in Moskau und Ihrem Direktor Herrn V. Ageev für die Bereitstellung ausreichender Mengen an Wirkstoffen.

Von der großen Zahl neuer Kollegen bei meinem Start in Kiel sind mir ganz besonders Claudia und Marieke ans Herz gewachsen – Ihr habt es mir sehr leicht gemacht, mich in neuer Umgebung schnell wohl zu fühlen und standet mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite, sei es durch die Korrektur der Arbeit oder die Diskussion schwieriger Interpretationen gewesen. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei Regina und Maren bedanken, die mir stets ein offenes Ohr bei problematischen Überlegungen geschenkt haben und meine Arbeit kritisch hinterfragt haben. Sven danke ich für seinen enormen Einsatz bei der Bearbeitung unseres gemeinsamen Projekts. Du hast mir damit ganz entscheidend den Rücken für den Abschluss der Arbeit frei gehalten. Dem Meister des hochenergetischen Elektronenstrahls (Jan) sei für exzellente REM-Aufnahmen gedankt.

Rüdi, auch wenn wir trotz vieler Stunden mit TurboCAD auf dem Weg zum ersten Prototyp letztendlich beim Lübecker Holstentor stecken geblieben sind (It's a long way to Tipperary), hast Du doch auf vielfältige Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, wofür ich Dir ganz herzlich danken möchte. Gleiches gilt für Dich, Herr Böhme. Mit Deinem Erfindungsreichtum und Geschick hast auch Du maßgeblich zum Erfolg beigetragen. Ein großes Dankeschön geht an Maren und Hanna, die mir vor allem im HPLC-Labor so manche Arbeit abgenommen und sich mit großem Engagement in das hochkomplexe Thema der Methodenvalidierung eingearbeitet haben. Auch Arne und Detlef gilt mein Dank, da Sie immer und insbesondere kurzfristig dafür gesorgt haben, dass mir die benötigten informationstechnologischen Ressourcen zur Verfügung standen. Allen weiteren Kollegen sei gesagt, dass Ihr neben den vielen kleinen tagtäglichen Hilfen für ein ausgesprochen angenehmes Arbeitsklima in der Technologie gesorgt habt, so dass jeder einzelne von Euch ein Dankeschön verdient hat.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz besonders bei meinen ehemaligen Kollegen Christian, Michael, Marga, Petra und Jens bedanken. Während unserer Zeit bei Lilly habt Ihr Eure umfangreichen Kenntnisse und

Erfahrungen an mich weitergegeben, was mir die Arbeit am Institut an so vielen Stellen erheblich erleichtert hat.

Meinen Eltern danke ich für Ihre stetige und allumfassende Unterstützung nicht nur während meiner Promotionszeit. Zudem möchte ich meiner Mutti, aber auch meinen Schwiegereltern sowie meiner Schwester ein großes Dankeschön für Ihren moralischen Rückhalt in den vielen Frustsituationen aussprechen.

Ich hätte nicht gedacht, dass meine Frau Janine sich als der kritischste Korrekturleser überhaupt entpuppen würde. Da spielten sich wahrhaft großartige Grabenkämpfe um sprachliche Formulierungen ab, wenn sich Geistes- und Naturwissenschaftler scheinbar unversöhnlich gegenüberstanden. So ist durch Dich, mein Schatz, aus einer zunächst ziemlich holperigen eine wirklich runde Sache geworden. Auch mit Deiner sagenhaften Geduld in dieser nicht immer einfachen Zeit hast Du maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Für alles möchte ich Dir von ganzem Herzen danken.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

| | |
|---------------------|----------------|
| Nachname | FriebeI |
| Vorname | Christian |
| Geburtsdatum | 26.02.1978 |
| Geburtsort | Saalfeld/Saale |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

Schulbildung

| | |
|-------------|---|
| 1984 - 1989 | Polytechnische Oberschule „Wilhelm Pieck“ Saalfeld |
| 1989 - 1996 | Sportgymnasium „Pierre de Coubertin“ Erfurt |
| 1996 | Abitur |

Wehrdienst

1996 - 1997

Studium der Pharmazie

| | |
|-------------|---|
| 1997 - 2001 | Friedrich-Schiller-Universität Jena |
| 1999 | 1. Staatsexamen |
| 2001 | 2. Staatsexamen |
| 2001 - 2002 | Pharmaziepraktikant Igel-Apotheke Saalfeld |
| 2002 | Pharmaziepraktikant Lilly Forschung GmbH Hamburg |
| 2002 | 3. Staatsexamen und Approbation |

Berufliche Tätigkeit

| | |
|-------------|---|
| 2002 - 2007 | Wissenschaftlicher Angestellter Lilly Forschung GmbH Hamburg |
|-------------|---|

Promotion

| | |
|-----------|---|
| seit 2007 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
|-----------|---|

Erklärung nach § 9 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 9 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden und wurde bei keiner anderen Universität zur Begutachtung eingereicht.

Christian Friebel