

Aerodynamische und physiko-chemische Eigenschaften der Aerosolpartikel aus lösungsbasierten Dosieraerosolen

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

VORGELEGT VON

SVEN STOLTE

KIEL 2012

Referent:	Prof. Dr. H. Steckel
Korreferent:	Prof. Dr. N. Urbanetz
Tag der mündlichen Prüfung:	13.12.2012
Zum Druck genehmigt:	13.12.2012

Prof. Dr. W. Duschl
(Dekan)

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. Die in dieser Arbeit verwendeten Produkte werden ohne Verwendung des Warenzeichens genannt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht in:

Stolte, S., Steckel H., Experimental analysis of formulation parameters affecting the performance of solution MDI, 6th Polish-German Symposium on pharmaceutical sciences, Düsseldorf, 2011

Stolte, S., Steckel H., Effect of Excipients on Particle Formation from Solution-based pressurized Metered Dose Inhaler, RDD 2012, Phoenix, USA, 2012

Ratlosigkeit und Unzufriedenheit sind die
ersten Vorbedingungen des Fortschritts.

(Thomas Alva Edison)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Zielsetzung	4
2	Theoretischer Teil	5
2.1	Grundlagen der pulmonalen Applikation	5
2.1.1	Anatomie und Physiologie der Lunge	5
2.1.2	Pulmonale Applikation eines Arzneistoffes	5
2.2	Pharmazeutische Aerosole.....	8
2.2.1	Systeme zur Aerosolerzeugung	8
3	Material und Methoden	19
3.1	Wirkstoffe und Hilfsstoffe	19
3.1.1	Glucocorticoide.....	19
3.1.2	Ethanol	26
3.1.3	Hydrofluoralkane	26
3.1.4	Verwendete Dosieraerosolbestandteile.....	27
3.2	Methoden	29
3.2.1	Abfüllung	29
3.2.2	Überprüfung der Dichtigkeit abgefüllter Dosieraerosole.....	30
3.2.3	Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis..	30
3.2.4	Aerodynamische Untersuchungen.....	30

3.2.5	Lichtmikroskopie.....	42
3.2.6	Rasterelektronenmikroskopie	43
3.2.7	Röntgendiffraktometrie	43
3.2.8	Differential Scanning Calorimetry	44
3.2.9	Sättigungslöslichkeit.....	44
3.2.10	Raman Mikroskopie	45
3.2.11	Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus Aerosolpartikeln mittels Franzzellen	47
3.2.12	Freisetzungsmethode des Kooperationspartners	49
3.2.13	Statistische Methoden	50
4	Ergebnisse.....	51
4.1	Marktübersicht	51
4.1.1	Beclometasondipropionat	52
4.1.2	Ciclesonid.....	66
4.1.3	Budesonid	71
4.1.4	Gesamtbewertung der Ergebnisse der Marktübersicht.....	79
4.2	Etablierung von Basismaterial und Formulierung	81
4.2.1	Ergebnisse der Impaktionsstudie zu Material und Formulierungseinflüssen	82
4.2.2	Charakterisierung der Basisformulierung.....	88
4.2.3	Variation der Zusammensetzung der Basisformulierung.....	95
4.3	Hilfsstoffuntersuchungen und Formulierungsetablierung	100

4.3.1	Erweiterung der Basisformulierung durch Zusatz von Hilfsstoffen	101
4.3.2	Aerodynamische Charakterisierung der hilfsstoffhaltigen Formulierungen.....	106
4.4	Untersuchung des Einflusses von ausgesuchten Hilfsstoffen...	109
4.4.1	Eigenschaften der ausgesuchten Hilfsstoffe.....	109
4.4.2	Glycerol	113
4.4.3	Macrogol 300	118
4.4.4	Miglyol® 812.....	124
4.4.5	Povidon 30	129
4.4.6	Aqua bidest.....	135
4.4.7	Diskussion der Hilfsstoffuntersuchungen	141
4.5	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Arzneistoffe.....	149
4.5.1	Ciclesonid.....	149
4.5.2	Budesonid	154
4.6	Freisetzungsuntersuchungen der Aerosolfraktion.....	159
4.6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Forbes et al.	159
4.6.2	Etablierung einer Freisetzungsmethode basierend auf der Methode von Forbes et al.	162
4.6.3	Kooperation mit der Universität Parma zur Bestimmung der Freisetzungsverläufe unterschiedlicher Formulierungen	173
5	Zusammenfassung der Arbeit.....	177
6	Anhang	183

6.1	Verwendete Symbole und Abkürzungen.....	183
6.2	Verwendete Substanzen.....	184
6.3	Phosphatpuffer pH 7,4.....	184
6.4	Verwendete Materialien.....	185
6.5	HPLC-Methoden	186
6.6	Literaturverzeichnis	190

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Mit der Entwicklung und Vermarktung des Medihalers im Jahre 1957 konnte erstmals ein portables System zur direkten pulmonalen Applikation eines einzelnen Arzneistoffes mit festgelegter Dosierung vorgestellt werden.



Abbildung 1.1: Fotografie des Produktes Medihaler-Iso[®], Fradley, 2006a

In den folgenden Jahren wurde das ursprüngliche Konzept mit einer Vielfalt an unterschiedlichen Formulierungen adaptiert und stellt in der inhalativen Therapie eine der häufigsten Applikationsarten dar (Fradley, 2006b). Mit dem generellen Verbot der Verwendung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW), die noch bis ins aktuelle Jahrhundert als Treibgas in Dosieraerosolen eingesetzt wurden, musste auch in der pharmazeutischen Industrie Ersatz gefunden werden (Montreal Protocol, 1987). Als Nachfolger zeigten die in geringerem Ausmaß klimaschädlichen Hydrofluoralkane (HFA) gute Charakteristika

(Dalby, 1990; Cripps, 2000). Auf Grund unterschiedlicher Eigenschaften der alten und der neuen Treibgase wurden umfangreiche Neuformulierungen notwendig (Byron, 1994). Es zeigte sich, dass, neben der Verbesserung der Mundrohrgeometrien, insbesondere die höheren Dampfdrücke der HFA zu einer erhöhten Lungendeposition führen können (van Schayk, 2004). Sowohl für FCKW (Vervaet, 1999), als auch HFA-haltige (Harris, 2003) Suspensionsdosieraerosole sind Änderungen der Kristallform des Wirkstoffs während der Lagerung beschrieben. Auch für Lösungsformulierungen konnte gezeigt werden, dass die Treibgase einen Effekt auf die Kristallform der resultierenden Partikel nehmen können (Saunders, 2008). Weitere formulierungsabhängige Veränderungen des physiko-chemischen Zustands sind in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus getreten. Vor allem ein möglicher Einfluss von Formulierungsbestandteilen und/oder deren Zusammensetzung auf die Liberation des Arzneistoffs in der Lunge ist von zunehmendem Interesse. Vielfach befassen sich diese Studien mit der Untersuchung von Pulverinhalaten. So wurde in einer Arbeit der Impaktor durch das Einlegen von Wachspapier auf den einzelnen Stufen modifiziert, bevor eine Hydrocortison-haltige Pulverformulierung analysiert wurde. Die einzelnen Fraktionen ließen sich auf dem Wachspapier anschließend in ein Freisetzungsbad überführen (Son, 2009). In einer weiteren Studie konnte anhand einer Pulvermischung mit Salbutamol als Modellarzneistoff und durch Verwendung eines modifizierten Andersen Kaskaden Impaktors gezeigt werden, dass für Fraktionen mit unterschiedlichen Abscheidedurchmessern auch unterschiedliche Freisetzungskinetiken zu beobachten sind (Cartier, 1998). Für lösungsbasierte Dosieraerosolformulierungen konnte bereits in zwei

Studien ein Einfluss der Dosieraerosolformulierung auf die Freisetzungskinetik der resultierenden Aerosolfraction gezeigt werden (Freiwald, 2005; Forbes, 2010). Diese Untersuchungen wurden allerdings mit unterschiedlich zusammengesetzten Marktformulierungen durchgeführt, so dass sich aus ihnen nur unzureichend ein direkter Hilfsstoffeinfluss auf die Freisetzungskinetik der Aerosolpartikel ableiten lässt. Dazu kommt die sehr limitierte Auswahl an verwendeten Hilfsstoffen, die eine breite Auswahl an Substanzen nicht berücksichtigt. Erste Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass es möglich ist das Freisetzungsverhalten von inhalierbaren Partikeln zu verändern (Sakagami, 2002).

1.2 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll in einem ersten Schritt eine Übersicht über das vielfältige Angebot und die Leistungsfähigkeit von lösungsbasierte Dosieraerosolformulierungen gewonnen werden. Dazu sollen unterschiedliche Marktformulierungen dreier Glucocorticoide untersucht und charakterisiert werden.

Aus den bei dieser Studie gewonnenen Erfahrungen soll eine Basisformulierung abgeleitet werden, die als Plattform für weitere Untersuchungen dienen wird. Soweit möglich wird diese durch Zugabe von unterschiedlichen Hilfsstoffen modifiziert und neben der umfassenden Aerosolanalytik dieser Formulierungen werden deren physiko-chemischen Eigenschaften analysiert. Es wird erwartet, dass sich auf Grundlage dieser vergleichbar zusammengesetzten Formulierungen unterschiedliche Eigenschaften der Hilfsstoffe deutlicher erkennen und untersuchen lassen.

Abschließend soll über die Untersuchung der Freisetzungskinetiken ausgewählter Formulierungen eine erste Abschätzung über die mögliche klinische Relevanz der Hilfsstoffeinflüsse gezeigt werden. Hierfür sollte zunächst ein Freisetzungssystem etabliert werden.

Es wird erwartet, dass sich aus den erarbeiteten Erkenntnissen neue Formulierungsstrategien für Dosieraerosolzubereitungen ableiten lassen, die zu einem System führen, mit dem die Freisetzungskinetik von aus einem lösungsbasierten Dosieraerosol entstehenden Aerosolpartikeln moduliert werden kann.

2 Theoretischer Teil

2.1 Grundlagen der pulmonalen Applikation

2.1.1 Anatomie und Physiologie der Lunge

Der menschliche Respirationstrakt dient dem Austausch von Gasen mit seiner Umgebung und bietet über seine sehr große Oberfläche direkten Kontakt des Körpers mit der Umwelt. Bei der Mundatmung wird die Luft durch den Rachenbereich vorbei am Kehlkopf durch die Luftröhre geleitet. Diese teilt sich in die zwei Stammbronchien auf, welche sich hin zu den Alveolen immer weiter verästeln. An den Alveolen mit ihrer Gesamtoberfläche von bis zu 80-90 m² kommt es schließlich zum Gasaustausch (Mutschler, 2001).

2.1.2 Pulmonale Applikation eines Arzneistoffes

Für die pulmonale Anwendung eines Arzneistoffes muss dieser in Form eines Aerosols vorliegen, das heißt als flüssige oder feste Partikel in einer Gasphase dispergiert. Erreicht ein Aerosol den Respirationstrakt scheidet es sich durch unterschiedliche Mechanismen abhängig von der aerodynamischen Partikelgröße an unterschiedlichen Depositionsorten ab (Abbildung 2.1). Die aerodynamische Partikelgröße spiegelt das Verhalten eines Partikels im Luftstrom wieder und muss nicht mit der tatsächlichen Partikelgröße übereinstimmen, da sich größere Partikel mit einer geringen Dichte vergleichbar zu kleinen soliden Partikeln verhalten können. Neben den Partikeleigenschaften können ebenfalls physiologische und pathophysiologische Gegebenheiten einen Einfluss auf die Abscheidung in der Lunge haben. Man unterscheidet drei grundsätzliche Abscheidungsarten:

1. Zur Impaktion von Partikeln kommt es durch deren Massenträgheit. Bei einem Richtungswechsel des Luftstromes sind sie nicht in der Lage, diesem zu folgen und behalten zumindest einen Teil ihrer ursprünglichen Bewegungsrichtung bei (Ilias, 1989). Sie scheiden sich durch den Aufprall auf das Hindernis ab. Große Partikel oder solche mit einer hohen kinetischen Energie im Aerosol scheiden sich dabei häufig bereits bei der Passage des Rachens ab. Partikel, die dem Luftstrom bis in die Lunge folgen können, sind dabei der Feinpartikelfraktion zuzuschreiben und sind in der Regel kleiner als 5 μm (Lippmann, 1977).
2. Die Sedimentation beschreibt das Verhalten jener Partikel in einem Größenbereich von 0,5 – 5 μm , welche in den unteren Regionen der Lunge angelangt der Schwerkraft folgen und sich absetzen. Dieser Schritt ist zeitabhängig und daraus erklärt sich die Empfehlung an die Patienten nach erfolgter Inhalation eine Atempause einzulegen, um eine möglichst vollständige Abscheidung zu erreichen (Byron, 1986; Newman, 1982).
3. Der Diffusion unterliegen Partikel zunehmend unterhalb einer Größe von 0,5 μm . Sie wird von der Brownschen Molekularbewegung hervorgerufen. Die Partikelabscheidung durch Diffusion ist ebenfalls abhängig von der Zeit (Newman, 1985).

Verweilt das Aerosol nur unzureichend lang in der Lunge, so greifen Sedimentation und Diffusion nur unvollständig und ein Teil der lungengängigen Fraktion wird wieder ausgeatmet.

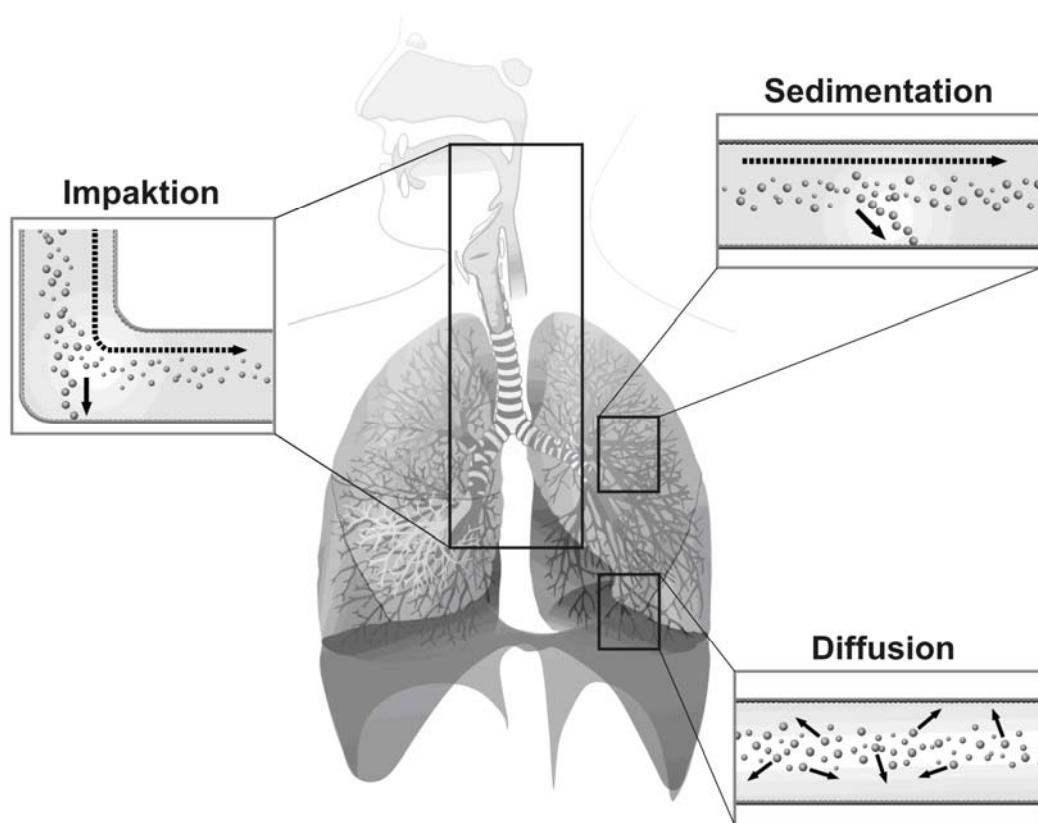


Abbildung 2.1: Abscheidemechanismen in der Lunge, modifiziert nach Meier et al., 1981

Grundsätzlich stellen alle diese Mechanismen einen Schutz des Respirationstraktes vor dem tiefen Eindringen von Fremdkörpern und Krankheitserregern dar. Nach erfolgter Abscheidung werden Partikel von der mukoziliären Clearance durch eine aufwärtsgerichtete Zilienbewegung aus der Lunge befördert.

Die Herausforderung an die Entwicklung von Inhalationssystemen besteht darin, einen möglichst hohen Anteil des Wirkstoffes reproduzierbar in die Lunge des Patienten zu applizieren (Frijlink, 2005).

2.2 Pharmazeutische Aerosole

Ein Aerosol ist nach Definition des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur. 7.4) eine Dispersion fester oder flüssiger Teilchen in einem Gas. Im Sinne einer inhalativen Therapie soll diese am Zielort Lunge eine lokale oder eine systemische Wirkung entfalten. Das Arzneibuch unterscheidet generell zwischen flüssigen Zubereitungen zur Inhalation und Pulvern zur Inhalation. Die drei Arten der flüssigen Zubereitungen zur Inhalation gliedern sich in Zubereitungen, die in Dampf überführt werden können, Flüssigkeiten zur Zerstäubung und Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren. Letztlich werden in der Monographie „Zubereitungen zur Inhalation“ drei Geräte zur Erzeugung eines Aerosols aufgezählt:

- Inhalator mit Zerstäuber
- Pulver-Inhalator
- Druckgas-Dosierinhalator

2.2.1 Systeme zur Aerosolerzeugung

Wie bereits unter 2.2 beschrieben, stehen drei grundsätzliche Systeme zur Erzeugung von Aerosolen zur Verfügung. Im Folgenden sollen die erstgenannten nur kurz Erwähnung finden, da der Fokus dieser Arbeit auf den Druckgas-Dosierinhalatoren liegt. Es soll deren Herstellung, Aufbau und Funktion ausgiebiger dargestellt werden.

2.2.1.1 Vernebler

Diese Systeme zerstäuben Lösungen oder Suspensionen mit Hilfe unterschiedlicher Prinzipien. Neben der Zerstäubung durch Druckluft beim Durchtritt einer Düse, kann das Aerosol auch über ultraschallerzeugende Piezoelemente, sowie vibrierende feine Membranen erzeugt werden. Auf dem Markt gibt es eine Vielzahl an Anbietern und Systemen. Breite Anwendung finden diese Systeme in der Therapie von Säuglingen und Kleinkindern, sowie der Behandlung von geriatrischen Patienten (Voshaar 2001). Die Vernebler zeichnet aus, dass sie in der Lage sind, eine hohe Arzneistoffdosis auch ohne gute Koordination des Inhalationsmanövers, starke Inspirationskraft oder bei beatmeten Patienten in die Lunge zu bringen. Zumeist handelt es sich aber um nicht-tragbare Geräte und somit eingeschränkter Mobilität, die zudem von einer externen Stromquelle abhängig sind.

2.2.1.2 Pulverinhalatoren

Ein breites Spektrum hinsichtlich Aufbau und Funktion findet sich bei den Pulverinhalatoren. Neben Systemen, in denen die Formulierung als Einzeldosis abgetrennt vorliegt, findet man auch Mehrdosenbehältnisse. Die Dispergierung der abgeteilten Dosis erfolgt in diesen Systemen fast ausschließlich durch den Atemstrom des Patienten. Die Wirkstoffe werden häufig durch eine Mahlung in der Luftstrahlmühle zerkleinert, was einen hohen Energieeintrag in das Produkt bedingt (Joshi, 2002), so dass die bestehende Neigung mikronisierter Wirkstoffe zur Agglomeratbildung nochmals verstärkt wird (Hickey, 1994). Um der Agglomeration entgegenzuwirken, bestehen Pulvermischungen daher häufig aus einer Mischung von mikronisiertem Arzneistoff und einem

geeigneten Trägerstoff, meist Laktose. Die Verwendung eines solchen Gemisches, auch interaktive Pulvermischung genannt, führt zu einem verbesserten Fließ –und Dosierverhalten (Telko, 2005). Während des Inhalationsvorgangs kommt es auf Grund von Scher- und Schlagkräften zu einer teilweisen Abtrennung des Arzneistoffes vom Trägermaterial, so dass dieser dann mit dem Atemstrom in die Lunge gelangen kann. Der effektive Einsatz solcher Inhalationssysteme setzt eine ausreichend hohe Inspirationskraft voraus, welche gerade von Kindern und geriatrischen Patienten nicht aufgebracht werden kann (Voshaar, 2001). Zudem kann es bei diesen Inhalationssystemen aufgrund ihres Aufbaus und ihrer Funktion zu Falschanwendungen kommen, welche dann in einer Abnahme der effektiven Lungendosis resultieren (Crompton, 2006). Im Vergleich zu Dosieraerosolformulierungen ergibt sich aus Pulverinhalaten häufig eine niedrigere lungengängige Dosis (Feddah, 2000).

2.2.1.3 Druckgas-Dosieraerosole

Seit in den späten 1950er Jahren mit dem Medihaler das erste Dosieraerosol-System von den Riker Laboratories entwickelt wurde, ist dieses Inhalationssystem durchgängig eines der am meisten verwendeten Applikationssysteme. Der häufige Einsatz dieses Systems gründet auf der einfachen und leichten Verwendbarkeit, sowie der Verlässlichkeit bei geringen Herstellungskosten. Das Druckgas-Dosieraerosol stellt ein von der Umwelt abgeschlossenes System dar, welches über die gesamte Anwendungsdauer eine reproduzierbare abgeteilte Dosis zur Verfügung stellt. Dabei ist die Arzneistoffapplikation nicht von der Inspirationskraft des Patienten abhängig. Aus diesem Vorteil erwächst aber auch die Notwendigkeit einer guten Koordination

des Inhalationsvorgangs mit der Inspiration des Patienten (Anderson, 2001). Modernere Entwicklungen sollen diesem Nachteil entgegenwirken. So finden sich auf dem Arzneimittelmarkt neben atemzug-getriggerten Dosieraerosolen auch Vorschaltkammern, die sogenannten Spacer (Kamps, 2002), die eine einfachere Anwendbarkeit bedingen sollen.

2.2.1.3.1 Aufbau

Ein Dosieraerosol besteht im Wesentlichen aus drei Hauptkomponenten (Abbildung 2.2):

- Das Dosierventil sorgt mit einer volumetrischen Dosierung für eine gleich bleibende abgegebene Dosis.
- Der Kanister enthält die Arzneistoffformulierung und ist häufig aus Aluminium. Bei besonderen Anforderungen kann dieser aber auch mit einer Polymerschicht überzogen oder durch Edelstahl ersetzt werden.
- Das Mundrohr besteht aus Kunststoff und beinhaltet die Zerstäuberdüse.

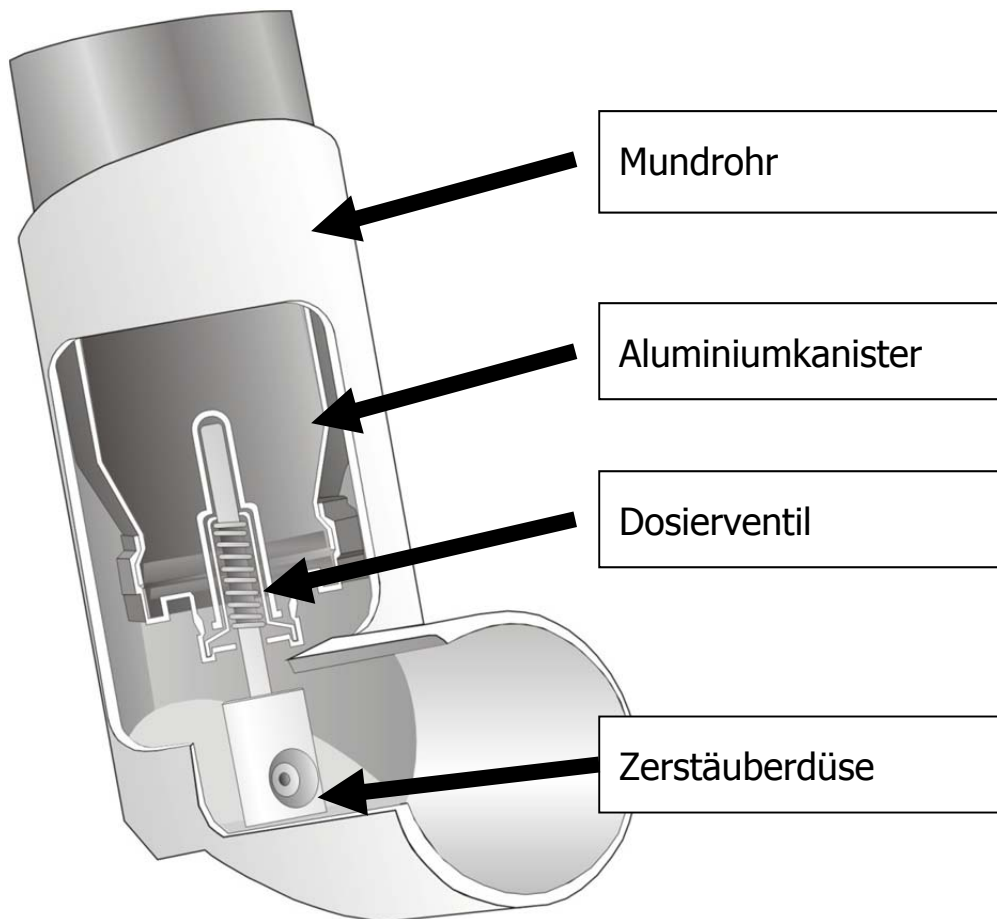


Abbildung 2.2: Schematischer Aufbau eines Dosieraerosols

2.2.1.3.2 Formulierungsoptionen

Grundsätzlich werden zwei Formulierungsansätze bei der Herstellung von Dosieraerosolen unterschieden; die Suspensions- und Lösungsformulierungen (Abbildung 2.3). Bei den in dieser Arbeit näher untersuchten lösungsbasierten Dosieraerosolen werden der Arzneistoff und gegebenenfalls der Hilfsstoff mit Hilfe von Ethanol in Lösung gebracht. Der Zusatz von Ethanol ist notwendig, da die Löslichkeit in HFA für Wirkstoffe und Hilfsstoffe nur gering ist. Dieser Ansatz wird mit einem druckverflüssigten Treibgas zu einer klaren Lösung vermischt. Diese Art der Formulierung ist für einige wenige Arzneistoffe, insbesondere die Vertreter der Substanzklasse der Glucocorticoide, möglich.

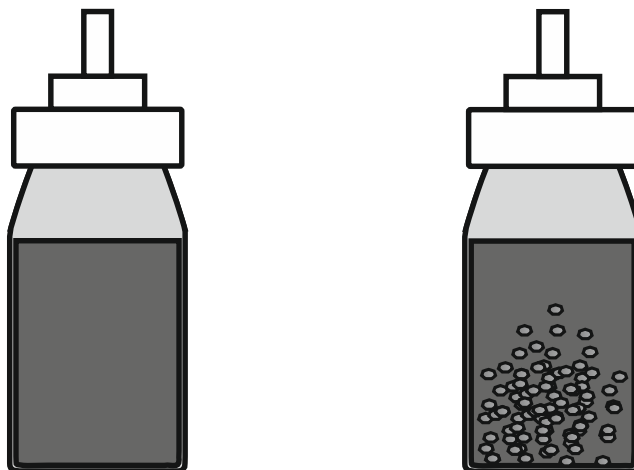


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung einer lösungsbasierte (links) und einer Suspensionsformulierung (rechts)

Neben einer ausreichenden Löslichkeit in Ethanol, ist auch eine entsprechende Stabilität der entstehenden Lösung mit dem Treibgas notwendig.

Suspensionsbasierende Dosieraerosolformulierungen sind gegenüber der vorausgehend beschriebenen Formulierungsart nicht an die Löslichkeit des Arzneistoffes in Ethanol gebunden, so dass auch sehr hydrophile Arzneistoffe auf diese Art formuliert werden können. Für diese Art der Formulierung wird der verwendete Arzneistoff üblicherweise durch Mahlung zu einem feinen Pulver zerkleinert (1-5 μm), aber auch Methoden zur in situ Ausfällung bei Zugabe des Treibgases wurden beschrieben (Steckel, 2004). An diese Art von Suspensionen werden neben einer guten Aerosolisierbarkeit vergleichbare Anforderungen wie an andere pharmazeutische Suspensionen gerichtet (Rogueda, 2005):

- langsames Aufrahmen bzw. Sedimentieren
- möglichst keine Aggregation oder Partikelwachstum
- geringe Adhäsion an Primärpackmitteln

2.2.1.3.3 Herstellung

Um ein Dosieraerosol herzustellen, sind drei Methoden beschrieben.

2.2.1.3.3.1 Gekühlte Abfüllung

Bei dieser Abfüllmethode wird das Treibgas bis unter seinen Siedepunkt abgekühlt (Abbildung 2.4). Bei dieser Temperatur lässt es sich als Flüssigkeit handhaben und dosieren. Zunächst wird der Wirkstoff oder die Wirkstofflösung in den Kanister vorgelegt und das Behältnis wird ebenfalls unter die Siedetemperatur des Treibgases abgekühlt. Anschließend kann die notwendige Menge Treibgas hinzudosiert werden. Abschließend wird der Behälter mit dem Ventil verschlossen und der Kanister langsam erwärmt. Der Innendruck sorgt dafür, dass das Treibgas druckverflüssigt bleibt. Diese Methode findet heutzutage nur noch in seltenen Fällen Anwendung, da neben dem hohen Energieverbrauch für die notwendige Kühlung auch die geringe zeitliche Effizienz des Verfahrens negativ ins Gewicht fällt.

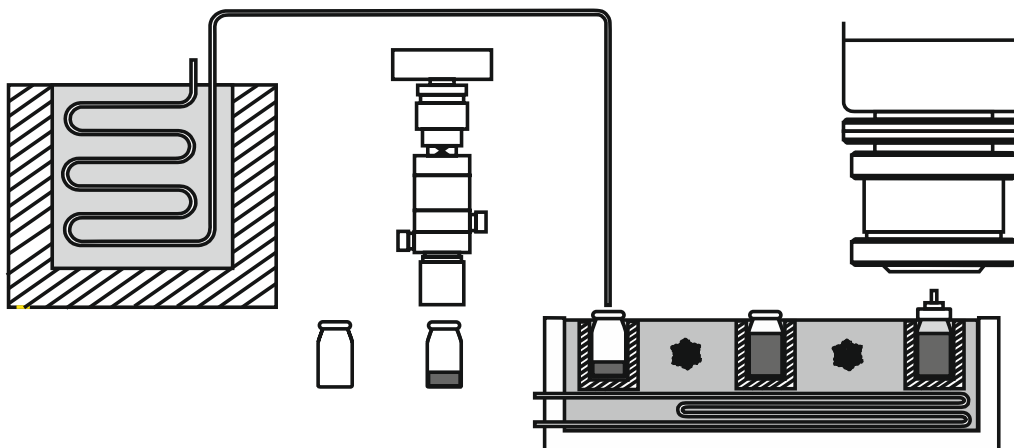


Abbildung 2.4: Abfüllung eines Dosieraerosols mit kälteverflüssigtem Treibgas

2.2.1.3.3.2 Zweistufige Abfüllung

Bei der zweistufigen Abfüllung wird zunächst der Arzneistoff, die Stammsuspension oder die Lösung in dem Kanister vorgelegt (Abbildung 2.5). Dieser wird anschließend mit dem Ventil verschlossen. Im zweiten Schritt der Abfüllung wird das druckverflüssigte Treibgas durch das Ventil in den Aerosolkanister gegeben.

Obwohl diese Methode, verglichen mit der zuvor beschriebenen Abfüllungsmethode deutlich Energie-effizienter zu bewerten ist, erzeugt man hier mit jedem abgefüllten Kanister streng genommen eine eigene Charge. Die zwei erforderlichen Wägeoperationen können jeweils mit einem Fehler behaftet sein und führen so unweigerlich zu einer jeweils leicht abweichenden Zusammensetzung der Formulierung.

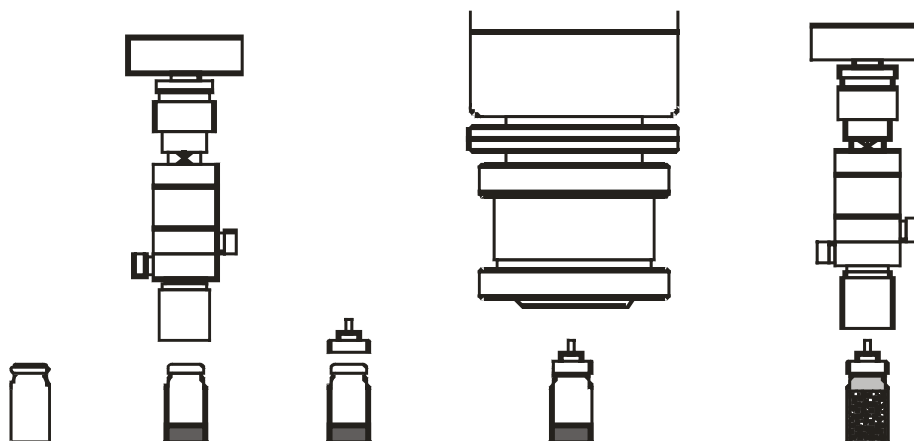


Abbildung 2.5: Abfüllung eines Dosieraerosols mit druckverflüssigtem Treibgas in einem zweistufigen Verfahren

2.2.1.3.3 Einstufige Abfüllung

Bei dieser Methode handelt es sich um die am besten geeignete Methode zur Abfüllung von Dosieraerosolen. In einem großen druckstabilen Vorratstank werden alle Einzelbestandteile der Formulierung einschließlich des Treibgases für eine Charge vorgemischt und aus diesem Gefäß werden dann die vorverschlossenen Kanister befüllt (Abbildung 2.6). Dies kann zwar zu Abweichungen im Füllgewicht der einzelnen Aerosolkanister führen, das Verhältnis aller Einzelbestandteile ist davon aber nicht betroffen.

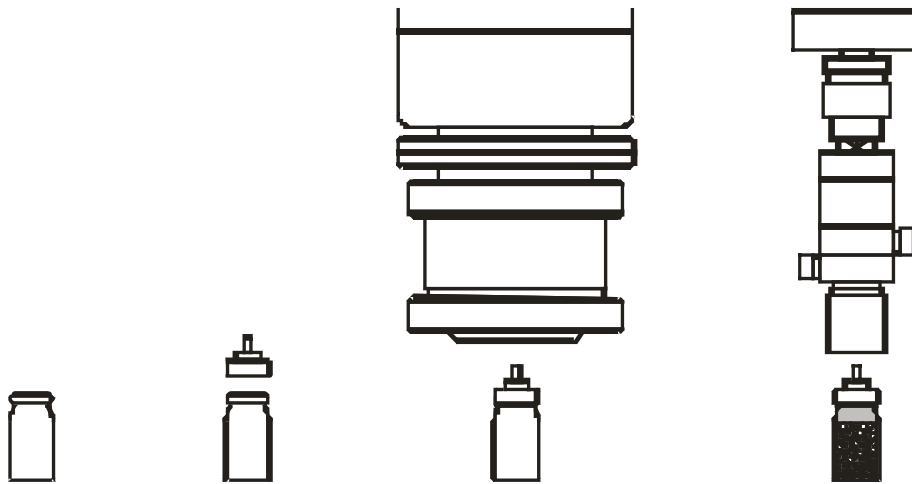


Abbildung 2.6: Abfüllung eines Dosieraerosols mit druckverflüssigtem Treibgas in einem einstufigen Verfahren

2.2.1.3.4 Aerosolentstehung aus einem lösungsbasierten Dosieraerosol

Während der Auslösung eines Dosieraerosols wird eine Verbindung zwischen der Dosierkammer und der Umgebung hergestellt, dabei wird ein durch die Dosierkammer definiertes Volumen der Formulierung abgegeben. Aufgrund des hohen Dampfdruckes der Treibgase wird die Formulierung bei Angleichung an den atmosphärischen Außendruck durch die beginnende Evaporation aus der Dosierkammer heraus gedrückt. Bei der Passage der Düsenöffnung wird die Formulierung in Primärtröpfchen zerstäubt, welche neben dem Wirkstoff und eingesetzten Hilfsstoffen noch Treibgas und Cosolvens enthalten können. Im weiteren Verlauf verdampfen auch noch die Treibgas- und Cosolvensreste und es entsteht der Sekundärpartikel (Abbildung 2.7).

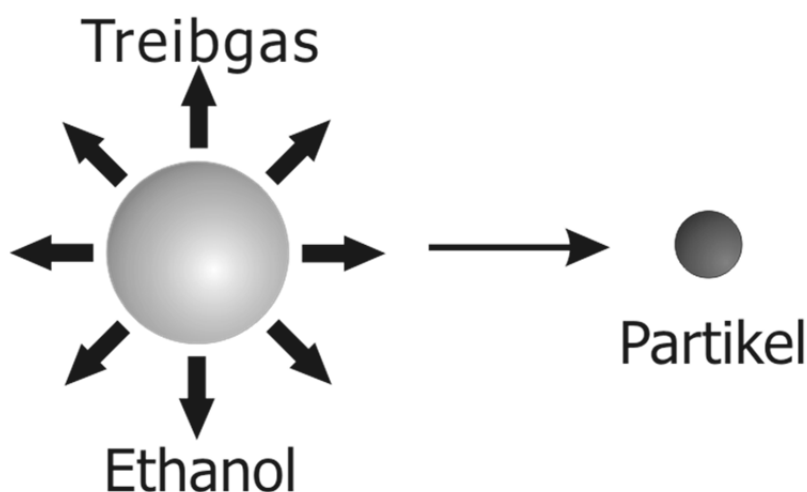


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung der Partikelentstehung ausgehend von Primärtröpfchen zu Sekundärpartikeln

Für einen flachen kreisförmigen Düsendurchmesser wurde empirisch eine Formel für die Berechnung des massebezogenen mittleren aerodynamischen Durchmessers ermittelt (Hickey, 1996).

$$MMAD = 6 \times d_0 (\text{Re}_L)^{-0,15} \quad \textbf{Formel 2.1}$$

Dabei steht d_0 für den Düsendurchmesser und Re_L für die Reynoldszahl, die sich wie folgt berechnet:

$$\text{Re} = \frac{\rho \times d_0 \times U}{\eta} \quad \textbf{Formel 2.2}$$

ρ steht für die Dichte der Zubereitung und η für ihre Viskosität. Mit U wird die lineare Geschwindigkeit bezeichnet.

Über den offensichtlichen Einfluss des Dampfdruckes auf die Formulierung hinaus, welcher direkt die lineare Geschwindigkeit beeinflusst, lassen sich aus den vorhergehend beschriebenen Formeln weitere Einflussfaktoren auf die resultierende Partikelgröße ableiten. Somit ist ebenfalls ein Effekt auf den theoretischen Partikeldurchmesser durch die Viskosität und die Dichte der Zubereitung, neben der Größe des Düsendurchmessers gegeben.

3 Material und Methoden

3.1 Wirkstoffe und Hilfsstoffe

3.1.1 Glucocorticoide

In der vorliegenden Arbeit wurden Arzneistoffe aus der Gruppe der Glucocorticoide (GC) verwendet, deren Stoffeigenschaften eine gute Formulierbarkeit zu einem Lösungsdosieraerosol bei Verwendung von Ethanol als Cosolvens ermöglicht. Aus diesem Grund existieren auch unterschiedlichste Formulierungen der einzelnen Vertreter auf dem Arzneimittelmarkt.

3.1.1.1 Pharmakologie der Glucocorticoide

Bei therapeutischer Anwendung von Glucocorticoiden nutzt man hauptsächlich die antiinflammatorische, antiproliferierende und immunsuppressive Wirkung dieser Arzneistoffklasse aus. Dabei greift das GC in mehrere Enzymreaktionen ein. Die unterschiedlichen GC unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihrer Rezeptoraffinität, der oralen Bioverfügbarkeit und der Plasmaproteinbindung. Gerade die orale Bioverfügbarkeit spielt hinsichtlich der Sicherheitsbewertung bei inhalativer Gabe eines Arzneistoffes eine große Rolle, da sich bei allen unter 2.2.1 beschriebenen Applikationsmethoden ein Teil der abgegebenen Dosis im Mund-Rachen-Bereich abscheidet. Wird dieser verschluckt, kann es bei einer hohen oralen Bioverfügbarkeit zu systemischen Nebeneffekten kommen. Darüber hinaus bedingt die Mund-Rachen-Abscheidung auch eine der häufigsten Nebenwirkungen einer GC-Therapie – den Mundsoor (Kaliner, 2005). In der vorliegenden Arbeit wurde mit drei verschiedenen GC gearbeitet, die sich hinsichtlich

ihrer pharmakologischen Kenndaten unterscheiden (Tabelle 3.1) (Winkler, 2004).

Tabelle 3.1: Pharmakodynamische und –kinetische Kenngrößen der eingesetzten Glucocorticoide, *Wert für jeweilige aktivierte Form

Arzneistoff	Rezeptoraffinität [%]		orale Bioverfügbarkeit [%]	Plasmaproteinbindung [%]
Budesonid	935	---	12	88
Beclometason Dipropionat	53	1345*	40	87
Ciclesonid	12	1200*	<1	99

Die Werte für die Rezeptoraffinität sind im Verhältnis zum Referenzstandard Dexamethason, dessen Affinität auf 100 festgelegt ist, angegeben. Für die drei Substanzen wurden hohe Werte für die Rezeptoraffinität ermittelt, wobei Ciclesonid und Beclometason-dipropionat (BDP) dafür zunächst in ihre aktive Wirkform überführt werden müssen. Ein Teil der inhalierten Dosis scheidet sich bereits im Mund-Rachen-Bereich ab und wird anschließend verschluckt. Daher ist eine geringe Bioverfügbarkeit positiv zu bewerten, und hier zeigt das Ciclesonid den günstigsten Wert. Zur Sicherheitsbewertung von Arzneistoffen wird auch häufig die Plasmaproteinbindung herangezogen, der das Bindungsvermögen an Plasmaproteine und dadurch auch direkt den Anteil an frei im Blut zirkulierendem Wirkstoff widerspiegelt. Hier zeigt Ciclesonid erneut das beste Sicherheitsprofil vor Budesonid und BDP.

3.1.1.2 Beclometasondipropionat

Bereits seit 1972 findet Beclometasondipropionat (Abbildung 3.1) Verwendung in Dosieraerosol-Formulierungen (Daley-Yates, 2001). Es ist ein Prodrug mit geringer Rezeptoraffinität, das erst durch enzymatische Umsetzung in seine potenteste Wirkform, das Beclometason-17-Monopropionat aber auch die weiteren Metabolite Beclometason-21-Dipropionat und Beclometason überführt wird (Foe, 1998).

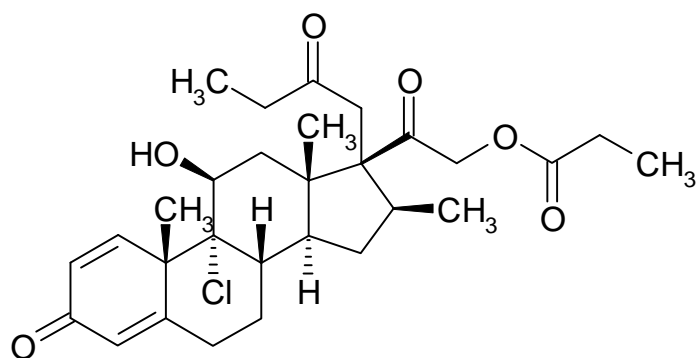


Abbildung 3.1: Strukturformel des Beclometasondipropionat

3.1.1.2.1 Pseudopolymorphie des Beclometasondipropionats

Neben der unter 3.1.1.2 beschriebenen wasserfreien Form des BDP wird auch das BDP-Monohydrat in der Literatur beschrieben (Nachtig, 1997). Es kann durch die Ausfällung aus einer ethanolischen Lösung in Wasser dargestellt werden. Unter Verwendung unterschiedlichster Verfahren können diese beiden Formen voneinander abgegrenzt werden.

Bei der kalorimetrischen Untersuchung des BDP-Monohydrats (Abbildung 3.2) findet man beginnend bei 80 °C verglichen zum BDP-Anhydrat einen Anstieg der Basislinie, der in der Literatur als langsame Entfernung des Hydratwassers aus der Substanz beschrieben wird (Nachtig, 1997).

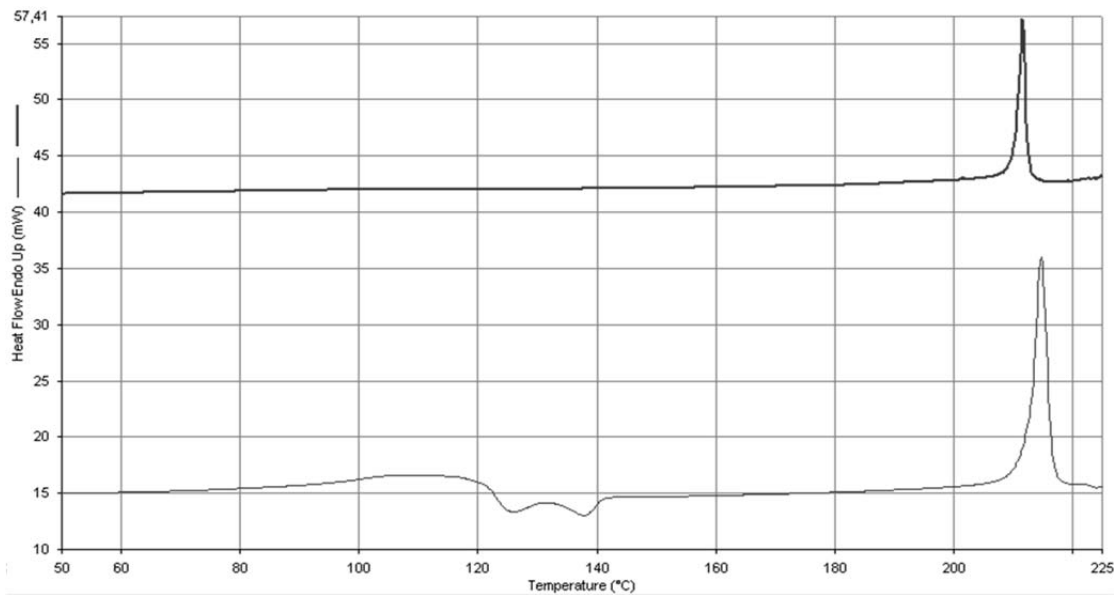


Abbildung 3.2: DSC-Verlauf des *Beclometasondipropionat Anhydrats* (oben) mit dessen *Monohydrat* (unten)

Zusätzlich findet sich ein weiteres energetisches Ereignis bei ca. 120 °C. Bei dieser Temperatur geht die durch die Entfernung des Wassers destabilisierte Kristallform in eine energetisch günstigere Form, das BDP-Anhydrat, über.

Die beiden Kristallformen unterscheiden sich auch deutlich in ihrem röntgendiffraktometrischen Spektrum (Abbildung 3.3) und erlauben so eine klare Zuordnung der jeweiligen Modifikation (Nachtigung, 1997).

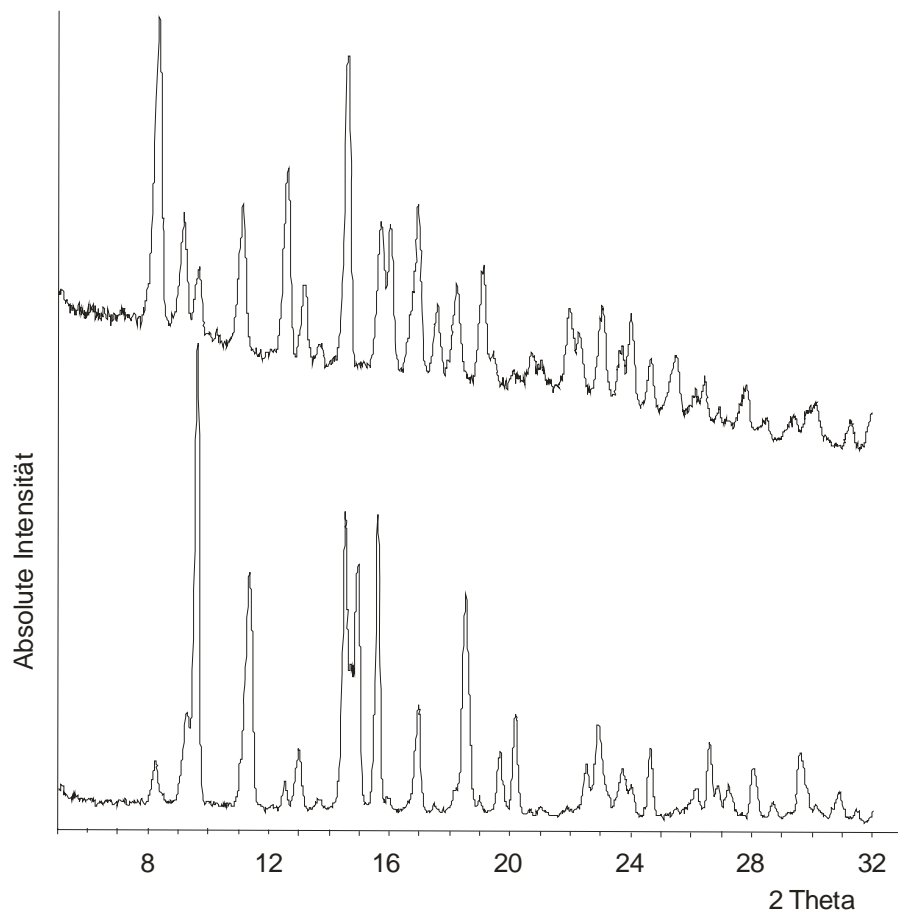


Abbildung 3.3: Vergleich der röntgendiffraktometrischen Spektren des Beclometasondipropionats (unten) mit dessen Monohydrat (oben)

Eine Unterscheidung beider Formen ist auch mittels Raman-Spektroskopie möglich, wobei sich die beiden Formen im Besonderen bei 1670 cm^{-1} und 650 cm^{-1} spezifisch voneinander unterscheiden (Abbildung 3.4).

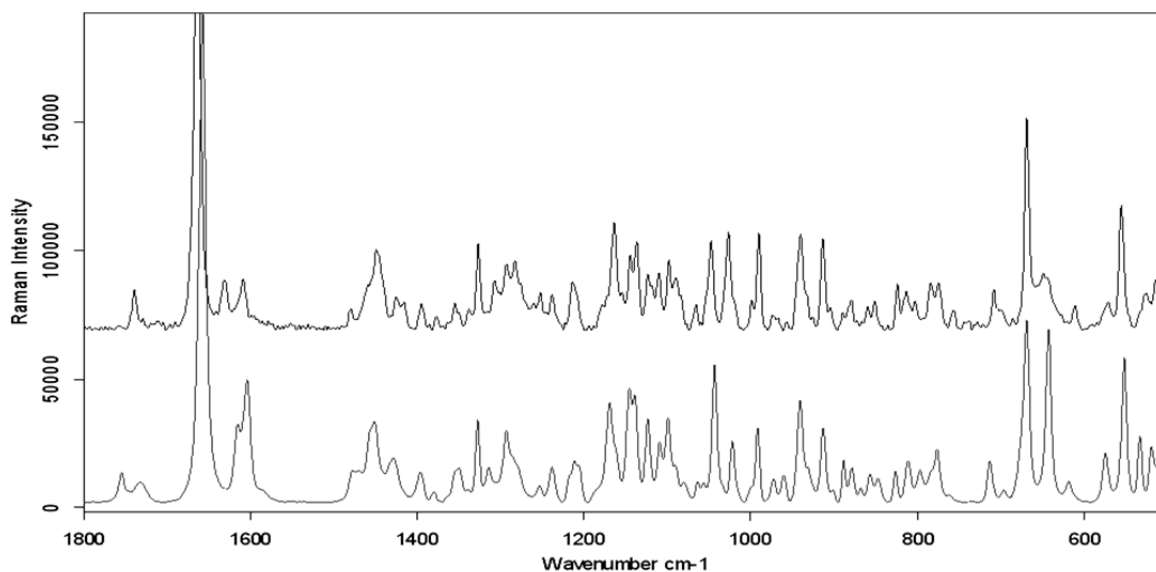


Abbildung 3.4: Vergleich der Raman-Spektren des Beclometasondipropionats (unten) mit dessen Monohydrat (oben)

3.1.1.3 Budesonid

Neben dem häufigen Einsatz in der inhalativen Therapie des Asthma bronchiale als Pulvermischung, Inhalat oder in einem Dosieraerosol, wird das Budesonid auch peroral bei Erkrankungen wie der Colitis ulcerosa oder der Therapie des Morbus Crohn eingesetzt. Das Budesonid ist ein Gemisch zweier Epimere, des 22R-Epimers und des 22S-Epimers (Abbildung 3.5).

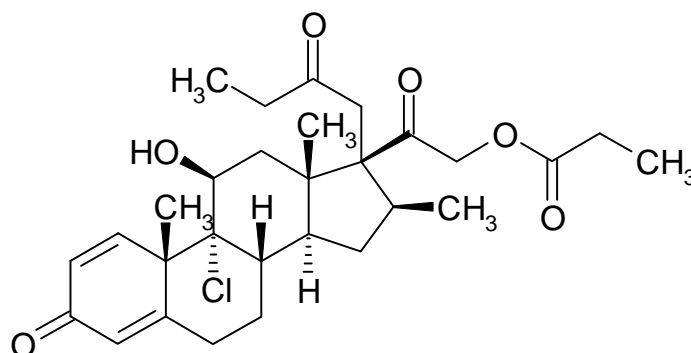


Abbildung 3.5: Strukturformel des Budesonid

Für Budesonid konnte ein Depoteffekt des Arzneistoffes durch Konjugation mit Fettsäuren im Lungengewebe nachgewiesen werden (Tunek, 1997). Budesonid besitzt trotz seiner Zusammensetzung aus zwei Epimeren einen deutlichen Schmelzpunkt (Abbildung 3.6).

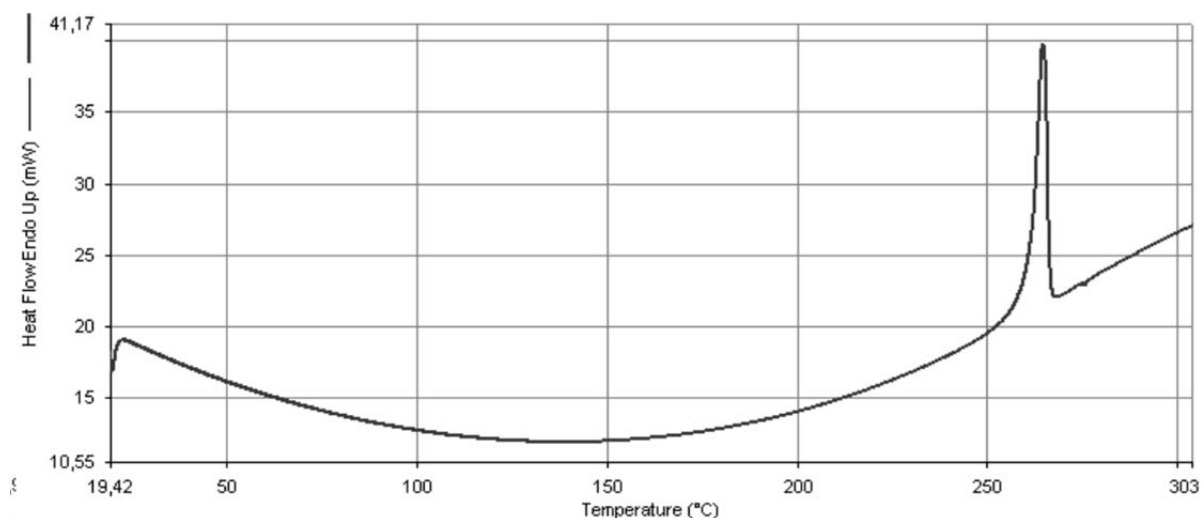


Abbildung 3.6: DSC-Verlauf des Budesonids

3.1.1.4 Ciclesonid

Ciclesonid ist verglichen mit den anderen beiden Arzneistoffen ein junges Molekül in der Therapie des Asthma bronchiale.

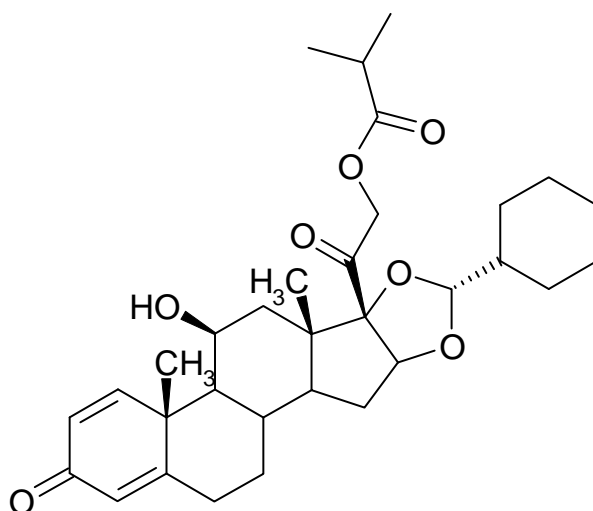


Abbildung 3.7: Strukturformel Ciclesonid

Es handelt sich wie bei BDP um ein Prodrug, das erst in der Lunge durch

Esterasen zur eigentlichen Wirkform, dem Des-Ciclesonid, aktiviert wird. Zusätzlich haben Studien eine Depotwirkung des Arzneistoffes bewiesen, die über eine Konjugation mit Fettsäuren erklärt werden kann (Nave, 2005) und zu einer deutlich verlängerten Wirkdauer führt.

Ciclesonid zeigt einen eindeutigen Schmelzpunkt, der die kristalline Form der Ausgangssubstanz belegt (Abbildung 3.8).

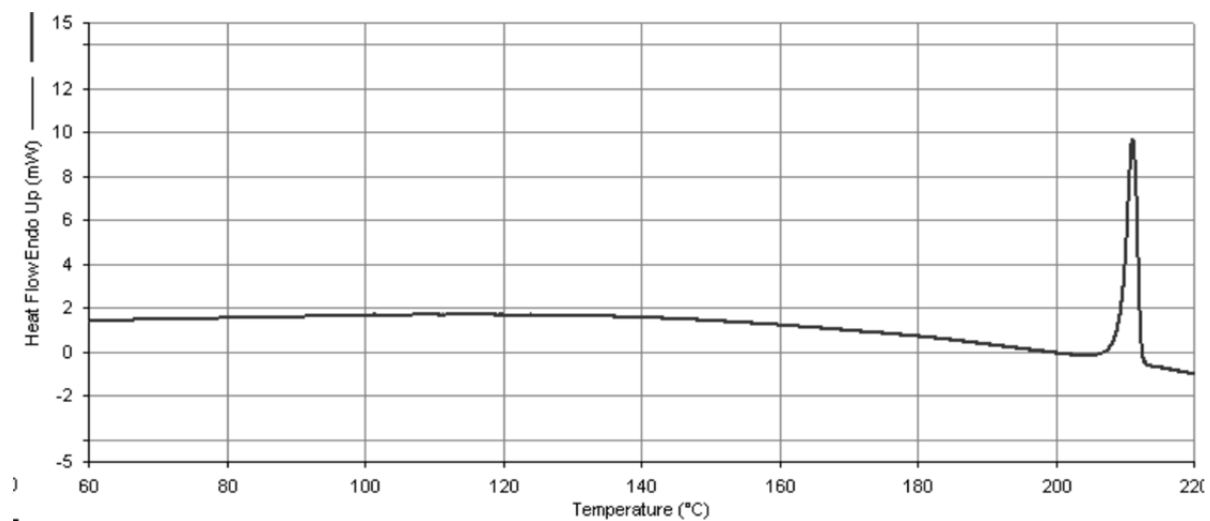


Abbildung 3.8: DSC-Verlauf des Ciclesonids

3.1.2 Ethanol

In allen Formulierungen und Löslichkeitsuntersuchungen wurde 99,9% reiner Ethanol (Merck KGaA, Darmstadt) mit HPLC Qualität verwendet.

3.1.3 Hydrofluoralkane

Aus der Klasse der Hydrofluoralkane (HFA) werden das 1,1,1,2-Tetrafluoroethan (HFA 134a), das auch unter der Bezeichnung Norfluran bekannt ist, und das 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropan (HFA 227), INN Bezeichnung Apafuran, als Treibgas verwendet. Seit dem Verbot der Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) ersetzt die Substanzklasse der HFA diese im Bereich der pharmazeutischen Anwendung. Obwohl HFA auch

als Treibhausgase zur Erderwärmung beitragen (ca. 1000-fache Potenz des Kohlendioxids), bauen sie allerdings nicht, wie die FCKW, das Ozon ab (Kerr, 2000 / Solvay, 2006).

Bei den Hydrofluoralkanen 134a und 227 handelt es sich um farblose, nicht brennbare und durch Druck verflüssigbare Gase. Werden die bei Raumtemperatur gasförmigen Substanzen durch Druck verflüssigt oder bis unterhalb ihrer Siedetemperatur abgekühlt, erhält man klare, farblose Flüssigkeiten. Beide Treibgase sind mit Ethanol frei mischbar, wobei es bei Zugabe von Ethanol zu einer Dampfdruckerniedrigung kommt.

Tabelle 3.2: Physikochemische Parameter der Treibgase HFA 134a und HFA 227

	HFA 134a	HFA 227
Siedepunkt (°C)	-26,3	-16,5
Dichte [g/cm ³] 25°C	1,2	1,4
Dampfdruck [bar] 25°C	6,6	4,5

3.1.4 Verwendete Dosieraerosolbestandteile

Wie bereits unter 2.2.1.3.1 beschrieben ist ein Dosieraerosol aus mehreren Einzelkomponenten zusammengesetzt. Im Folgenden werden die verwendeten Materialien aufgelistet.

3.1.4.1 Kanister

Soweit nicht anders beschrieben, wurden alle untersuchten Formulierungen in 14 ml fassende, unbehandelte Aluminiumkanister (Presspart GmbH, Marsberg) gefüllt.

Zur optischen Beurteilung der hergestellten Formulierungen, insbesondere beim Zusatz von Hilfsstoffen, kamen neben den Aluminiumkanistern auch noch druckstabile Glasvials (SGD Kipfenberg

GmbH, Kipfenberg) zur Anwendung.

3.1.4.2 Dosierventile

Für sämtliche Abfüllungen in Aluminiumkanister wurden 50 µl Dosierventile (bespak Ltd, Großbritannien) verwendet. Das Dichtungsmaterial bestand dabei aus Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk (EPDM).

Bei Verwendung von druckstabilen Glasvials wurden 50 µl EPDM Dosierventile (bespak) mit einer größeren Steghöhe eingesetzt.

3.1.4.3 Aktuator

Für sämtliche Untersuchungen wurden marktübliche weiß eingefärbte Standardaktuatoren (bespak Ltd) verwendet. Aus dem Sortiment wurden unterschiedliche Mundstückmodelle ausgewählt, die sich nur in den Durchmessern der Düse unterschieden.

3.2 Methoden

3.2.1 Abfüllung

Die untersuchten Formulierungen wurden alle in einem zweistufigen Prozess hergestellt, wie er unter 2.2.1.3.3.2 beschrieben wurde. Zunächst wurde dafür der verwendete Arzneistoff eingewogen, gegebenenfalls Hilfsstoff ergänzt und die Gesamteinwaage in Ethanol gelöst. Aus dem vollständig gelösten Stammsatz wurde dann die entsprechende Menge in die einzelnen Aluminiumkanister eingewogen. Die Kanister wurde direkt nach der Befüllung an der Crimpeinheit der Abfüllanlage (2005/10 Pamasol AG, Schweiz) mit dem Ventil verschlossen. An der Abfülleinheit der Anlage wurde dann Treibgas durch das Ventil hinzudosiert. So wurde für jeden einzelnen Kanister bedingt durch die Ungenauigkeit des Abfüllprozesses von Flüssigkeiten im Allgemeinen und insbesondere durch die Schwankungsbreite der HFA Abfülleinheit von $\pm 0,2$ g, ein individuelles Gemisch aus Stammlösung und Treibgas hergestellt. Da dies allerdings ein übliches Verfahren darstellt und es auch keine Möglichkeit gab, ein anderes Verfahren einzusetzen, wurde der Fehleranfälligkeit insofern entgegen gewirkt, als dass für jeden Ansatz immer mehrere Kanister befüllt wurden. Innerhalb dieses Kollektivs wurden dann diejenigen Kanister ausgewählt, die eine maximale Wägeabweichung von $\pm 5\%$ nicht überschritten. Hat keine der abgefüllten Formulierungen diese Anforderungen erfüllt, so wurde der Ansatz erneut hergestellt.

3.2.2 Überprüfung der Dichtigkeit abgefüllter Dosieraerosole

Erfolgte eine Neueinstellung der Crimp -und Abfüllanlage, wurde direkt nach der Abfüllung mit bereits abgefüllten Kanistern ein Dichtigkeitstest durchgeführt. Dazu wurden einige Kanister ausgewählt und diese in ein Becherglas, welches mit Aqua bidest. gefüllt war, getaucht. Stiegen am Übergang des Ventils zum Kanister Blasen auf, wurde die Charge verworfen und die Anlage erneut eingestellt.

Des Weiteren wurden auch ausgewählte Kanister über vier Wochen bei Raumtemperatur gelagert und in regelmäßigen Abständen deren Gewicht überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind unter 4.4.1.1 zusammengefasst.

3.2.3 Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Die Bestimmung der Dosismenge, die bei einer Auslösung aus einem Dosieraerosol abgegeben wurde, erfolgte durch eine Differenzwägung. Dazu wurde der Aerosolkanister einmal vor und einmal nach der Aktuation gewogen.

3.2.4 Aerodynamische Untersuchungen

Im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. 7.4) werden aktuell vier Apparaturen zur aerodynamischen Beurteilung feiner Teilchen beschrieben (Tabelle 3.3). Dabei ist diesen Aufbauten das grundsätzliche Abscheidungsprinzip aus dem Luftstrom gleich. Partikel, aber auch Tropfen, werden aufgrund ihrer Trägheit auf dem Weg entlang gekrümmter Bahnen abgeschieden.

Tabelle 3.3: Apparaturen zur aerodynamischen Beurteilung feiner Teilchen nach Ph. Eur. 7.4

Bezeichnung	Benennung	Abkürzung
Gerät A	Inhalationsprüfgerät aus Glas	TSI
Gerät C	Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor	MSLI
Gerät D	Andersen-Kaskadenimpaktor	ACI
Gerät E	Next Generation Pharmaceutical Impactor	NGI

Die Bahnlinie weicht dabei je nach Masse von der des Gases ab und der Partikel kann abgeschieden werden (Abbildung 3.9).

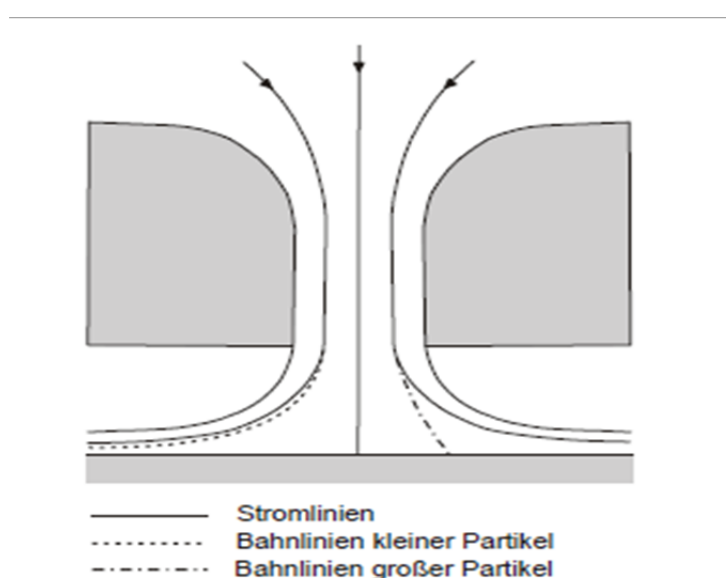


Abbildung 3.9: Strom –und Bahnlinien von Partikeln in einer Düse mit Abscheidefläche (Wachtel, 2009)

In Impaktoren wird dieses Prinzip ausgenutzt, um Teilchen nach ihrem aerodynamischen Durchmesser zu trennen.

3.2.4.1 Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI)

Der Next Generation Pharmaceutical Impactor (Ph. Eur. 7.4, 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen, Gerät E, Abbildung 3.10) stellt das modernste Gerät der

Impaktionsanalyse dar (Marple, 2003).

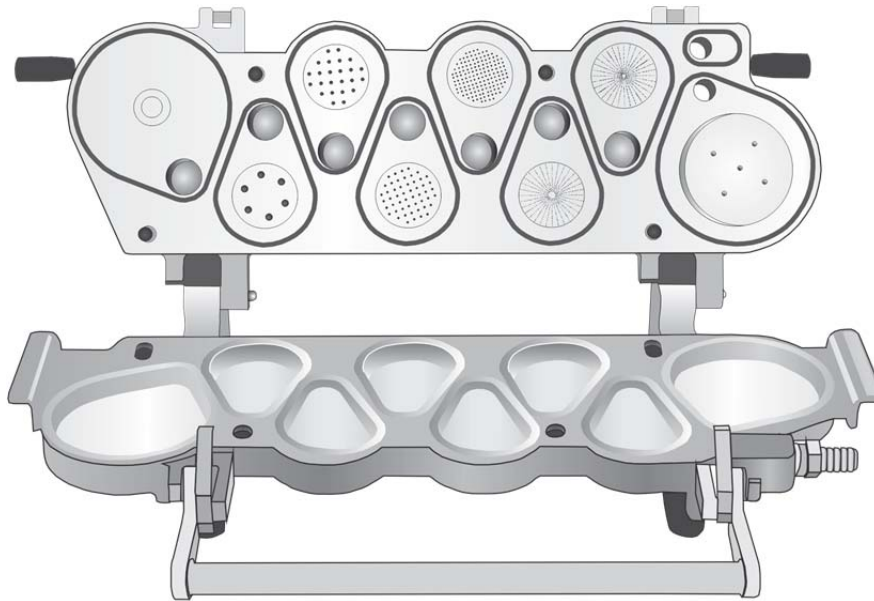


Abbildung 3.10:NGI im geöffneten Zustand; der Rachen ist nicht abgebildet

Bei der Konstruktion dieser Apparatur wurde dabei auf eine möglichst hohe Effizienz bei Durchführung einer Impaktionsanalyse geachtet. Dies spiegelt sich zum einen in einer guten Auflösung der Massenverteilung auf mehreren Stufen und zum anderen in der einfachen und schnellen Bedienbarkeit wieder.

3.2.4.1.1 Durchführung

Bei der Analyse von Dosieraerosolen unter Verwendung des NGI wird der zu untersuchende Inhalator über einen Adapter luftdicht mit dem Rachen verbunden. Die definierte Anzahl an Auslösungen erfolgt dann bei einem angelegten Volumenstrom von 30 l/min ($\pm 5\%$) in den NGI. Dabei muss das abgegebene Aerosol zunächst den 90°-Winkel des Rachens passieren, wobei sich aufgrund der hohen Austrittsgeschwindigkeit des Aerosols aus der Druckgaspackung bereits hier Wirkstoff an der Wandung abscheidet. Im Korpus des NGI wird das Aerosol dann auf sieben Stufen und dem abschließenden Mikroöffnungskollektor (MOC)

aufgetrennt (Abbildung 3.11).

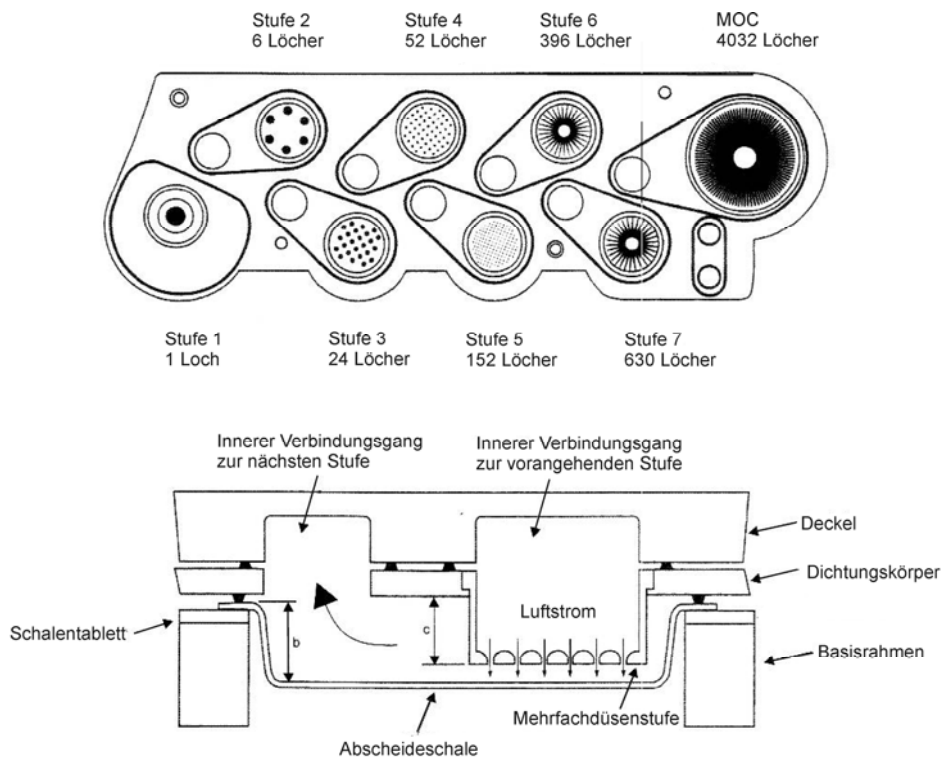


Abbildung 3.11: NGI Düsenaufteilung und Querschnitt (Ph. Eur. 7.4)

Um eine Größenverteilung gemäß des Prinzips der Massenabscheidung zu erhalten, wird der Durchmesser der Düsenöffnungen bei steigender Anzahl mit abnehmendem Abscheidedurchmesser kleiner, dadurch erhöht sich lokal die Strömungsgeschwindigkeit. Zusätzlich verringert sich der Abstand der Düse zur Oberfläche der Auffangschale, so werden von Stufe zu Stufe immer feinere Partikel abgeschieden. Der NGI ermöglicht es auch je nach Notwendigkeit bei unterschiedlichen Flussraten zu arbeiten, dabei verschiebt sich die Position der Abscheidedurchmesser auf den Abscheidestufen. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Impaktionsuntersuchungen bei 30 l/min durchgeführt. Daraus ergibt sich rechnerisch, dass der Abscheidedurchmesser von ≤ 5 μm auf der dritten Trennstufe des NGI liegt, auf der sich Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von 4 – 6,4 μm abscheiden.

Da bei der Analyse von Dosieraerosolen auf dem MOC häufig noch größere Mengen an Wirkstoff nachgewiesen werden können, wurde der NGI um einen Filterhalter am Luftauslass erweitert. So sollte eine möglichst vollständige Abtrennung der Arzneistoffdosis aus dem Luftstrom gewährleistet werden. Der Wirkstoffgehalt dieser Filterstufe wurde dem Ergebnis des MOC hinzugerechnet.

Nach erfolgten Auslösungen wurden aus den verschiedenen Teilen des NGI und des Aktuators Proben gewonnen, welche mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) vermessen wurden. Dabei wurden für die unterschiedlichen Wirkstoffe verschiedene Methanol/Wasser-Gemische verwendet (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Übersicht über die verwendeten Lösungsmittelgemische

Wirkstoff	Methanol (V/V)	Aqua bidest. (V/V)
Beclomethason diprop.	75%	25%
Budesonid	75%	25%
Ciclesonid	90%	10%

Die per HPLC bestimmten Wirkstoffgehalte stellen eine Massenverteilung dar. Unter Verwendung entsprechender Software können aus dieser mehrere aerodynamische Kenngrößen des entstandenen Aerosols abgeleitet werden (3.2.4.3).

3.2.4.2 Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor (MSLI)

Der erstmals 1966 in noch abgewandelter Form beschriebene (May, 1966) MSLI (Abbildung 3.12) besteht aus vier Trennstufen denen ein Glasfilter (GF/A, Whatman, Großbritannien) nachgeschaltet ist. Unterhalb der Düsen der Trennstufe 1-4 befinden sich Prallflächen aus gesinterten

Glasfritten in einem definierten Abstand. Wie beim NGI muss das Aerosol zunächst auch einen 90°-Winkel im Rachen passieren, der auf das Gerät aufgesetzt wird.

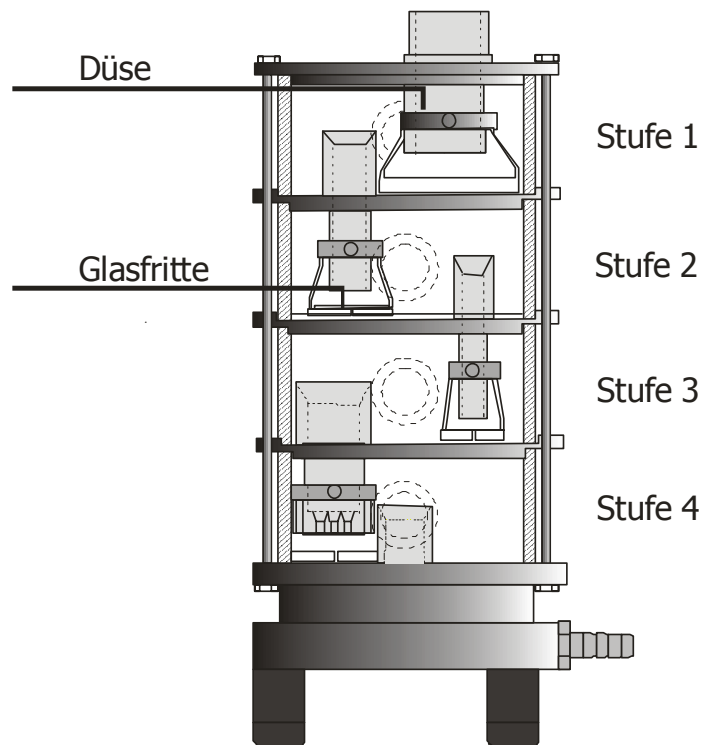


Abbildung 3.12: Schematischer Aufbau eines MSLI ohne aufgesetzten Rachen

3.2.4.2.1 Durchführung

Bei der Untersuchung von Dosieraerosolen mit Hilfe des MSLI wird das Dosieraerosol mit einem geeigneten Adapter luftdicht mit dem Rachen verbunden. Die Trennstufen 1-4 werden vor der Durchführung eines Experiments mit jeweils 20 ml eines Lösungsmittels befüllt, sodass die Glasfritten mit Flüssigkeit benetzt sind. Die definierte Anzahl an Auslösungen erfolgt dann in den angelegten Volumenstrom von 30 l/min ($\pm 5\%$). Aus den einzelnen Fraktionen wird die Arzneistoffkonzentration ermittelt, die eine Massenverteilung darstellt. Die Auswertung dieser Ergebnisse erfolgt analog zu 3.2.4.3.1-6.

3.2.4.2.2 Abwandlung der Methode und Modifikation des MSLI

3.2.4.2.2.1 Modifikation der Trennstufe 4

Für die Gewinnung geeigneter Proben für die Freisetzungsuntersuchungen mit der Franzzelle, sowie die mikroskopischen Aufnahmen und die kristallographischen Untersuchungen, wurde die Düse zwischen der dritten und vierten Stufe modifiziert. Die Modifikation wurde zwischen diesen beiden Stufen durchgeführt, da die dritte Stufe gerade noch von Partikeln passiert werden kann, deren aerodynamischer Durchmesser bei einem Volumenstrom von 30 l/min kleiner als $4,4 \mu\text{m}$ ist. Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich die an dieser Stelle gefundenen Partikel der theoretisch lungengängigen Fraktion ($<5 \mu\text{m}$) zuschreiben lassen.

Für die Freisetzungsuntersuchungen wurden Glasfilter (GF/A, Whatman) zum Auffangen der Proben verwendet. Jeweils ein Glasfilter wurde in die Düse zwischen der Stufe 3 und 4 in der Art eingesetzt, dass der

Luftstrom diese passieren muss und es somit zu einer Abscheidung des Aerosols auf dem Filter kommt (Abbildung 3.13).



Abbildung 3.13: Filter-Modifikation der Düse

Dabei kommt es mit zunehmender Belegung des Filters zu einer Erhöhung des Gerätewiderstands, so dass die Flussrate sinkt. Dieses Absinken der Flussrate lässt sich bedingt über eine Erhöhung des angelegten Flusses ausgleichen, die Anzahl der auf diese Art aufgefangenen Dosen ist allerdings limitiert.

Für die mikroskopischen Untersuchungen, sowie die Raman-Spektroskopie, wurde die Düsengeometrie verändert, um es so zu ermöglichen, auch bei einer vergleichsweise geringen Anzahl an Auslösungen ausreichend Substanz für eine anschließende Untersuchung auf einem Deckglas (Gerhard Menzel GmbH, Deutschland) zu sammeln. Dabei wurde der Abscheidedurchmesser der Trennstufe durch eine Reduktion der Düsenanzahl von fünf auf eine Düse und durch Verringerung des Abstandes der Düse zur Glasfritte auf ein Minimum

verändert (Abbildung 3.14).



Abbildung 3.14: Modifikation der Düse für eine verbesserte Abscheidung

Somit sollten auch Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner $2,4 \mu\text{m}$ aufgefangen werden, die beim Arzneibuch-konformen Aufbau des Impingers diese Trennstufe passiert hätten.

Für die thermoanalytischen Untersuchungen mussten sehr große Probenmengen gesammelt werden. Grundsätzlich wurde wie bei der Proben-sammlung für mikroskopische Untersuchungen verfahren. Die Abscheidung erfolgte soweit möglich direkt in eine Aluminiumpfanne für die DSC. Die aufgefangene Menge wurde mittels Differenzwägung ermittelt. Die hierfür benötigte Anzahl an Auslösungen überstieg den Rahmen, den das Arzneibuch setzt, dabei deutlich, doch wurde gezeigt, dass es auch bei einer Erhöhung der abgegebenen Dosis um den Faktor drei über die Vorgabe des Arzneibuches hinaus zu keiner signifikanten Beeinflussung der Wirkstoffdeposition kommt (Steckel, 1997). Daraus wurde abgeleitet, dass der Einfluss auch bei einer höheren Anzahl an

Auslösungen gering ausfallen würde und die abgeschiedene Fraktion dadurch nur geringfügig beeinträchtigt wird.

3.2.4.2.2 Verwendung des MSLI ohne Lösungsmittelbefüllung

Grundsätzlich wird der MSLI, wie unter 3.2.4.2.1 beschrieben, mit Lösungsmittel gefüllt verwendet. Dies erschien im Hinblick auf die große Anzahl an notwendigen Auslösungen, sowie den schnellen Auf- und Abbau des Impingers impraktikabel. Um den Einfluss der Flüssigkeitsbefüllung zu untersuchen wurde eine Formulierung jeweils dreimal im befüllten und im unbefüllten MSLI untersucht (Abbildung 3.15).

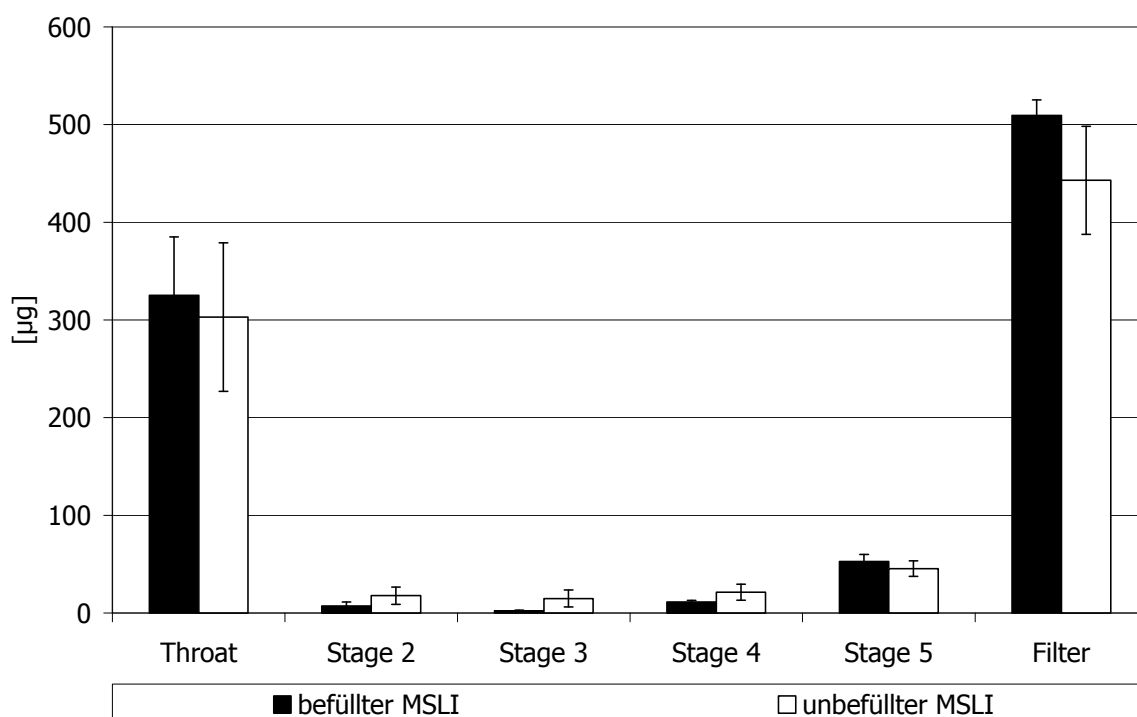


Abbildung 3.15: Vergleich der Massenverteilung im MSLI im befüllten/unbefüllten Zustand

Anhand des Depositionsvergleiches lässt sich eine Veränderung der Massenverteilung im unbefüllten MSLI gegenüber dem befüllten MSLI feststellen. Besonders auf den Abscheidestufen 2-4 kommt es im

unbefüllten Zustand zu einer höheren Wirkstoffabscheidung. Dies könnte sich durch elektrostatische Ladungen, die bei Flüssigkeitsbefüllung neutralisiert würden, erklären lassen. Der Gesamteffekt ist dabei aber nur gering ausgeprägt und das Hauptinteresse der modifizierten Methode lag auf der Gewinnung von Aerosolpartikeln, die mindestens den Grenzdurchmesser von 4,4 μm unterschreiten. Dies schien durch die unbefüllte Verwendung des MSLI möglich und so wurde in den Analysen entsprechend ohne Lösungsmittel gearbeitet.

3.2.4.3 Aerodynamische Parameter

3.2.4.3.1 Abgegebene Arzneistoffmenge

Dieser Wert beschreibt denjenigen Anteil der abgegebenen Dosis, der den Aktuator verlässt, dabei bleibt der Anteil an Wirkstoff, welcher im Mundstück verbleibt, unberücksichtigt. Er stellt den Anteil der Arzneistoffdosis dar, der bei sachgemäßer Verwendung des Dosieraerosols den Patienten erreicht.

3.2.4.3.2 Partikelgrößenverteilung

Mit Hilfe der Software CITDAS (Version 3.0, 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.

3.2.4.3.3 Massebezogener mittlerer aerodynamischer Partikeldurchmesser (MMAD)

Der MMAD wird aus der Partikelgrößenverteilung (siehe 3.2.4.3.1)

berechnet. Dabei werden die Klassenuntergrenzen der einzelnen Trennstufen logarithmisch gegen die kumulative Summenhäufigkeit umgerechnet in Probits aufgetragen. Aus dieser Auftragung wird der MMAD als 50% oder Probit 5 durch Interpolation berechnet (Abbildung 3.16).

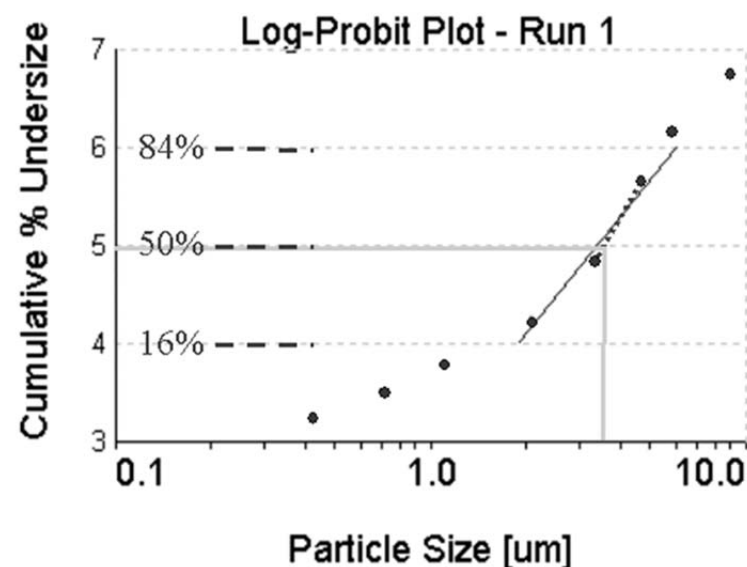


Abbildung 3.16: *Interpolation des MMAD aus Impaktionsdaten (Copley Softwarebegleitbuch)*

3.2.4.3.4 Feinpartikeldosis (FPD)

Die FPD stellt denjenigen Anteil an der abgegebenen Arzneistoffmenge dar, dessen Partikelgröße unterhalb eines definierten Abscheidedurchmessers liegt. Sie soll ein Maß für die theoretische lungengängige Fraktion sein. In der vorliegenden Arbeit wurde diejenige Arzneistoffmenge in die Kalkulation der FPD einbezogen, die einen Abscheidedurchmesser von kleiner oder gleich $5\ \mu\text{m}$ aufwies (Abbildung 3.17).

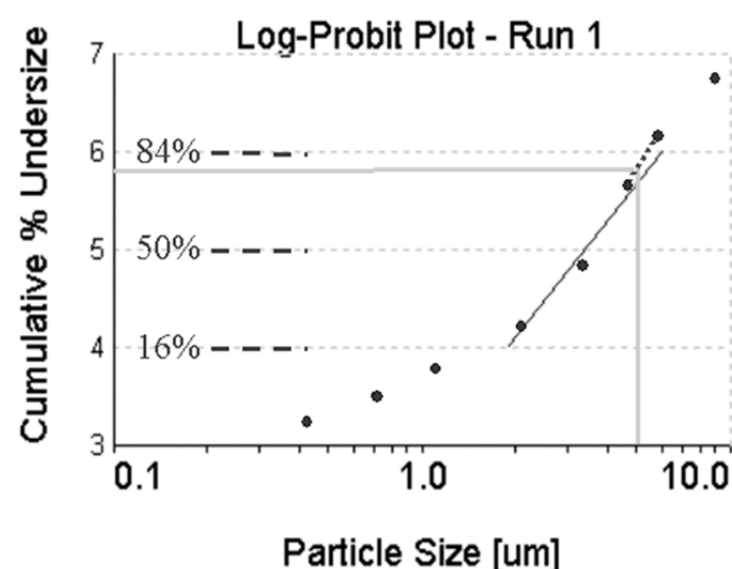


Abbildung 3.17: Berechnung der FPD aus Impaktionsdaten (Copley Softwarebegleitbuch)

3.2.4.3.5 Feinpartikelfraktion (FPF)

Aus den erhaltenen Daten der Impaktionsanalyse kann man über die FPD auch den prozentualen Anteil der lungengängigen Arzneistoffdosis an der Gesamtdosis berechnen. Dabei bezeichnet die FPF den Anteil an der abgegebenen Dosis, der theoretisch die Lunge erreichen könnte.

3.2.5 Lichtmikroskopie

Es wurde das VHX-500 Lichtmikroskop (Keyence Corp., Japan) mit einer VH-Z500-Optik eingesetzt. Für temperaturabhängige Untersuchungen wurde ein Mettler FP52-Heiztisch mit entsprechendem Mettler FP5 Steuergerät (Mettler, Greifensee, Schweiz) mit Durchlichteinheit verwendet, der es ermöglichte im Temperaturbereich von 25 – 230 °C temperaturabhängige Veränderungen in der Probe zu beobachten. Dabei wurde grundsätzlich mit einer Heizrate von 10 °C/min gearbeitet, wobei das Aufheizen der Probe für die Aufnahme eines mikroskopischen Fotos jeweils gestoppt wurde.

Die Vermessung des Düsendurchmessers der Mundrohre erfolgte

ebenfalls unter Verwendung des VHX-500 Lichtmikroskops. Die Mundrohre wurden dafür in einer Art unter dem Objektiv fixiert, die die Düsenöffnung parallel zur Linse brachte.

3.2.6 Rasterelektronenmikroskopie

Die rasterelektronischen Aufnahmen wurde mit einem Zeiss DSM 940 Rasterelektronenmikroskop (Carl Zeiss GmbH, Oberkochen) erstellt. Die Proben wurden dabei auf doppelseitig-klebende Leit-Tabs (Plani GmbH, Wetzlar) aufgetragen. Das Leit-Tab wurde dann auf einen Aluminiumprobenhalter aufgeklebt. Abschließend wurde die Probe im Sputter-Coater SCD 005 (BalTec AG, Liechtenstein) im Vakuum (50 Pa) für 65 s bei einer Stromstärke von 50 mA mit Gold beschichtet.

3.2.7 Röntgendiffraktometrie

Die Kristallinität der Proben wurden mit dem Röntgendiffraktometer Stadi P (Stoe & Cie, Darmstadt) bestimmt. An einer stationären Kupferanode entsteht bei dieser Anlage durch das Auftreffen des an der Kathode emittierten Elektronenstrahls ein Röntgenstrahl (30 mA/40 kV). Bei Passage eines Monochromators wird die Cu-Alpha1-Strahlung isoliert, die dann auf die Probe trifft. An dieser wird der Strahl charakteristisch gebeugt. Die gebeugte Röntgenstrahlung wird mit einem Proportionalzähler, der auf einem Goniometer montiert ist, detektiert. So ergibt sich ein winkelabhängiges Signal, welches das Diffraktogramm ergibt.

3.2.8 Differential Scanning Calorimetry

Die Differential Scanning Calorimetry (DSC) ist ein Verfahren, welches die energetischen Veränderungen einer Probe beim Durchlaufen eines Temperaturprogrammes aufzeichnet. Es wurde die DSC 7 (Perkin Elmer, Boston, USA) verwendet, die in einer leistungskompensierten Messung energetische Änderungen zwischen einer Proben- und einer Referenzmesszelle feststellt. Die Proben werden hierfür in Aluminiumpfännchen (40 µl, Perkin Elmer, Boston, USA) in die Probenmesszelle eingebracht. Die Proben wurden bei einer Heizrate von 10 °C/min untersucht. Der Endpunkt der Untersuchung richtete sich dabei nach dem Schmelzpunkt der untersuchten Substanzen. Die Steuerung der Anlage, sowie die Auswertung der Ergebnisse erfolgte über die Software Pyris[®] (Version 3.8, Perkin Elmer, Boston, USA).

3.2.9 Sättigungslöslichkeit

Zur Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten wurde der entsprechende Arzneistoff im Überschuss zu dem Lösungsmittel gegeben, so dass eine Suspension entstand. Anschließend wurde diese Suspension für 48 h bei Raumtemperatur auf einem Laborschüttler 3005 (GFL GmbH, Burgwedel) mit einer Frequenz von 250 min⁻¹ unter Lichtausschluss geschüttelt. Danach wurden die Proben bei 16000 U/min zentrifugiert und der Überstand durch 0,2 µm Spritzenaufsatzfilter (Minisart RC 15, Sartorius Stedim Biotech GmbH, Göttingen) filtriert. Die Proben wurden anschließend auf einen geeigneten Konzentrationsbereich verdünnt und mittels HPLC vermessen.

3.2.9.1 Löslichkeitsuntersuchung der Hilfsstoffe in Ethanol

Um die Eignung eines Hilfsstoffes zur Formulierbarkeit in einer lösungsbasierten Dosieraerosolformulierung festzustellen, wurde zunächst die Löslichkeit in Ethanol in einem bestimmten Verhältnis geprüft. Dazu wurde eine definierte Menge der Substanz in ein Schnappdeckelgefäß vorgelegt und mit einer entsprechenden Menge Ethanol überschichtet. Die Probe wurde dann für 15 Minuten auf dem Laborschüttler 3005 bei einer Frequenz von 250 min^{-1} intensiv geschüttelt. Ergab sich nach 15 Minuten noch keine vollständige Lösung der Probe, so wurde diese für nicht länger als 15 Minuten in einem Ultraschallbad behandelt.

3.2.10 Raman Mikroskopie

Mittels Senterra Raman-Mikroskop und Spektrometer (Bruker Optik GmbH, Ettlingen), einem Kombinationsgerät aus Mikroskop (Olympus BX51M Mikroskop, Hamburg) und Raman Spektrometer ist es möglich selbst kleinste Probenmengen von Substanzen zu charakterisieren. Die Technik ermöglicht neben der chemischen Charakterisierung von Substanzen und Gemischen (Bugay, 2001) aus diesen auch die Unterscheidung von polymorphen Kristallstrukturen (Braun, 2010; De Matas, 1998).

Die Raman Spektroskopie ist, wie die Infrarot(IR)-Spektroskopie, dem Oberbegriff der Schwingungsspektroskopie zuzuordnen. Bei beiden Methoden werden durch Absorption von Lichtquanten bestimmter Energien Schwingungs- und Rotationsveränderungen in einem Molekül hervorgerufen.

Die IR-Spektroskopie basiert dabei auf der Absorption von IR-Strahlung.

bei der Raman-Spektroskopie betrachtet man die Raman-Streustrahlung (3.2.10.2).

3.2.10.1 Wellenzahl $\tilde{\nu}$

Als charakteristische Größe der elektromagnetischen Strahlung wird die Wellenzahl $\tilde{\nu}$ verwendet. Sie stellt den Kehrwert der Wellenlänge λ dar und kann durch Formel 3.1. beschrieben werden. Dabei steht c für die Vakuumlichtgeschwindigkeit und ν für die Frequenz.

$$\tilde{\nu} = \frac{\nu}{c} = \frac{1}{\lambda} \quad [\text{cm}^{-1}] \quad \text{Formel 3.1}$$

Durch die Proportionalität zur Frequenz kann eine direkte Korrelation zur Energie E hergestellt werden (Formel 3.2).

$$E = h \cdot c \cdot \tilde{\nu} \quad [\text{J}] \quad \text{Formel 3.2}$$

3.2.10.2 Raman Streustrahlung

Anhand der quantenmechanischen Betrachtung lässt sich der Raman-Effekt am besten beschreiben. Bei Passage von monochromatischem Licht durch eine Probe wird der größte Teil dieser Strahlung ungehindert durch die Probe gelangen. Jener Teil der Strahlung, welcher an dem Molekül gestreut wird, kann dies auf zwei mögliche Arten tun.

1. Elastisch, also ohne Energieverlust, dadurch kommt es zu keiner Änderung der Frequenz \rightarrow Rayleigh-Streuung
2. Inelastisch, also mit einem Energieverlust, der eine Frequenzänderung bedingt \rightarrow Raman-Streuung

Die Wellenlängen und Intensitäten der inelastisch gestreuten Strahlung werden dabei gemessen und ergeben ein für jede Substanz

charakteristisches Spektrum.

3.2.11 Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus Aerosolpartikeln mittels Franzzellen

Für Freisetzungsversuche wurde mit der Franzzellapparatur (Crown Glass Company Inc., USA) gearbeitet, um die Freisetzungseigenschaften der während der Aktuation entstandenen Partikel zu untersuchen. Das Akzeptorkompartiment hat bei der verwendeten Ausführung der Franzzelle ein Volumen von 8 ml und die offene Fläche zwischen Akzeptor- und Donorkompartiment beträgt 1 cm^2 (Abbildung 3.18). In Anlehnung an die menschliche Körpertemperatur wurden alle Freisetzungsuntersuchungen bei 37 °C durchgeführt. Dabei wurde eine Temperiermanschette, die das Akzeptormedium umschloss, beständig von Wasser der Temperatur von 37 °C umspült. Eine Temperaturmessung im Akzeptormedium nach 15 minütiger Equilibrierphase ergab einen Wert von $37,2 \text{ °C}$.

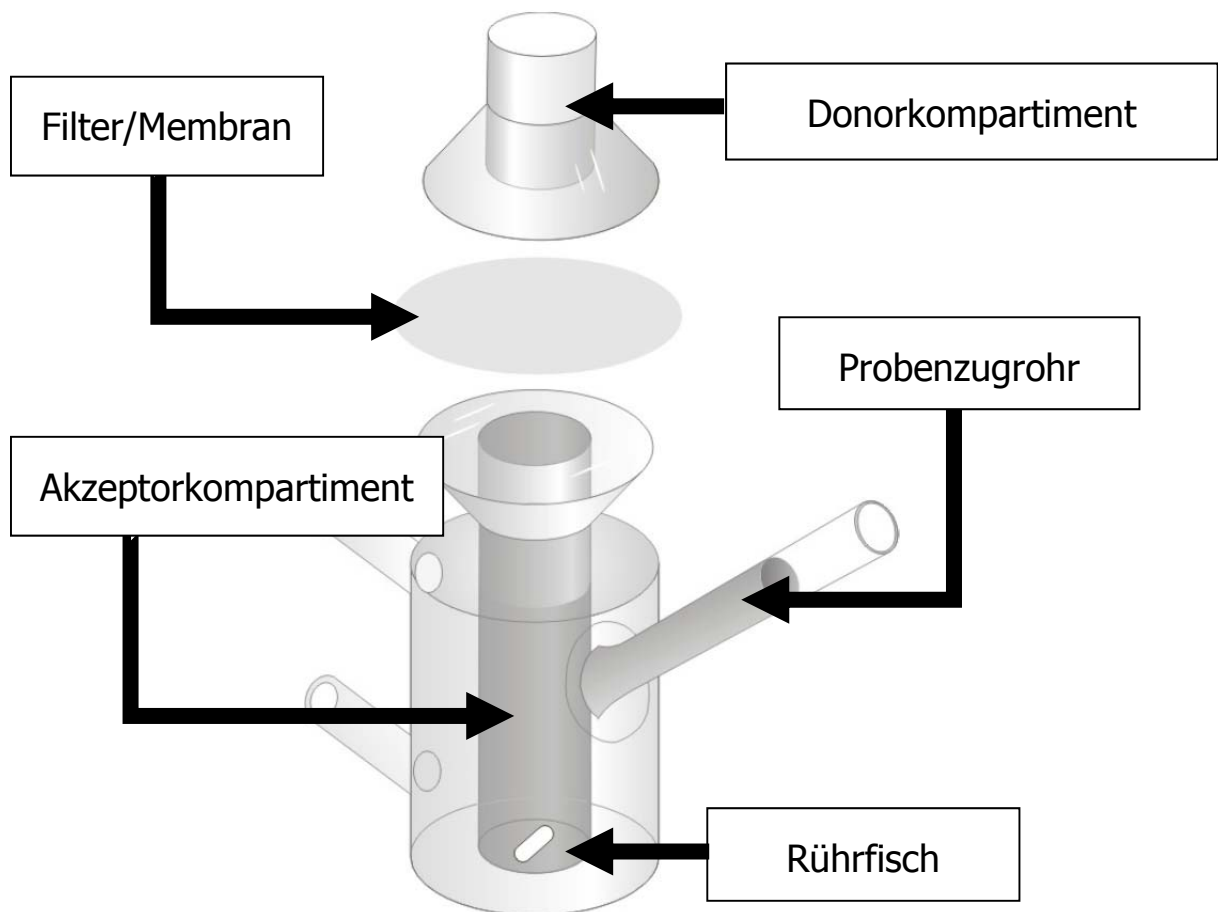


Abbildung 3.18: Schematischer Aufbau einer Freisetzungszelle nach Franz

Während der Versuche wurden alle Versuche mit $0,45\ \mu\text{m}$ Celluloseacetat (CA)-Filtern als Membran durchgeführt. Darüber hinaus wurden unterschiedlich zusammengesetzte Freisetzungsmidien verwendet, die bei den Ergebnissen der Freisetzungsuntersuchungen aufgeführt werden.

Es wurde auf zwei Arten Proben in die Franzzelle eingebracht:

1. Direkt eingewogen bzw. abgeschieden auf der verwendeten Membran
2. Ein im modifiziertem MSLI mit Partikeln beladener Glasfaserfilter (GF/A, Whatman, UK) wurde mit der Partikelseite zum Akzeptormedium gerichtet auf die Membran aufgebracht

Nach definierten Zeitabständen wurde 0,5 ml Probe aus dem Akzeptorraum entnommen und entsprechend frisches FreisetzungsmEDIUM ergänzt. Die Konzentrationen der Proben wurden unter Verwendung der HPLC-Analytik bestimmt.

3.2.12 Freisetzungsmethode des Kooperationspartners

In Kooperation mit der Universität Parma (Dr. Francesca Buttini) wurden Freisetzungsuntersuchungen der Aerosolfraktion von unterschiedlichen Dosieraerosolformulierungen mittels Franzzelle vorgenommen. Die verwendeten Formulierungen wurden dabei wie in dieser Arbeit beschrieben hergestellt. Die Aerosolfraktion wurde direkt in der modifizierten zweiten Stufe (Grainger, 2009) eines zweistufigen Flüssigkeitsimpaktors (TSI) auf einem 0,4 µm Polycarbonat-Filter (13 mm, Whatman, USA) abgeschieden. Die Formulierungen wurden 30 – 60 Mal in den TSI ausgelöst, um ca. 200 µg der Stoffmenge zu sammeln. Der Filter wurde daraufhin direkt zwischen Donor- und Akzeptorkompartiment einer Franzzelle (Diffusionsfläche 0,59 cm², Akzeptorvolumen 4,2 ml, Disa, Italien) eingelegt. Die Franzzelle war mit einer 0,5%igen (w/v) Lösung von Natriumlaurylsulfat (SDS) in simulierter Lungenflüssigkeit (Davies, 2003) befüllt, welche auf 37 ± 0,5 °C temperiert war. Zu festgelegten Zeitpunkten wurden 500 µl Probe aus der Franzzelle gezogen und das entnommene Volumen wurde durch frisches Medium ersetzt. Die Wirkstoffkonzentrationen in den Proben wurde unter Verwendung der HPLC bestimmt.

3.2.13 Statistische Methoden

Soweit nicht anders beschrieben handelt es sich bei den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen um die Mittelwerte von Dreifachbestimmungen an einer Charge. Die Standardabweichung wird entweder in den Tabellen hinter dem Symbol \pm angeführt oder in den Abbildungen durch die Dimension des Fehlerbalken dargestellt. Der Mittelwert wird anhand der folgenden Gleichung bestimmt, wobei x die jeweiligen Messwerte und n die Anzahl der Messwerte bezeichnet (Formel 3.3).

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} \quad \text{Formel 3.3}$$

Die Standardabweichung wurde mittels der nachfolgenden Formel berechnet. Sie ist ein Maß der mittleren Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{Formel 3.4}$$

Nach erfolgreicher Prüfung auf die Homogenität der Varianzen (F-Test) wurde ein zweiseitiger Signifikanztest mit den Ergebnissen durchgeführt (t-Test). Die Berechnungen wurden mit Excel ausgeführt (Microsoft Excel 2002, Microsoft, USA). Dabei wurde das Ergebnis der Auswertung nach folgenden Kriterien eingestuft:

$p \geq 0,05$	kein signifikanter Unterschied
$p \leq 0,05$	signifikanter Unterschied

4 Ergebnisse

4.1 Marktübersicht

Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt gibt es eine Vielzahl an lösungs-basierten Dosieraerosol-Formulierungen (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Übersicht lösungsbasierter Dosieraerosol-Formulierungen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt (Rote-Liste-Online, Stand 02.09.2012); *Markteinführung vorgesehen für Ende 2012, Hexalprodukte nicht in der Roten-Liste vertreten

Bezeichnung	Wirkstoff	Dosis [μg]	Hersteller	Hilfsstoffe
Junik [®]	BDP	100	Astellas Pharma	Norfluran, Ethanol
Beclometason-ratiopharm [®]	BDP	50/100/200/250	ratiopharm	Norfluran, Ethanol
Bronchocort [®] novo 100	BDP	100	Astellas Pharma	Norfluran, Ethanol
Sanasthmax [®]	BDP	250	Chiesi	Norfluran, Ethanol, Glycerol
Ventolair [®]	BDP	250	TEVA	Norfluran, Ethanol
Foster [®]	BDP/Formoterol	100/6	Chiesi	Norfluran, Ethanol, Salzsäure
INUVAIR [®]	BDP/Formoterol	100/6	Janssen-Cilag	Norfluran, Ethanol, Salzsäure
Foradil [®]	Formoterol	12	Novartis	Norfluran, Ethanol, Salzsäure
Forair [®]	Formoterol	12	Chiesi	Norfluran, Ethanol, Salzsäure
Alvesco [®]	Ciclesonid	80/160	Nycomed	Norfluran, Ethanol
Budair [®]	Budesonid	200	Chiesi	Norfluran, Ethanol, Glycerol
Budes [®] N*	Budesonid	200	Hexal	Norfluran, Ethanol, (2-sn-Phosphatidyl)-cholin
Atrovent [®] N Dosier-Aerosol	Ipratropiumbromid	20	Boehringer Ingelheim	Norfluran, Citronensäure, Ethanol, Wasser
Berodual [®] N Dosier-Aerosol	Ipra/Fenoterol-HBr	20/50	Boehringer Ingelheim	Norfluran, Citronensäure, Ethanol, Wasser

Dabei ist die Substanzklasse der Glucocorticoide am Markt in einer großen Auswahl an Formulierungen verbreitet. Insbesondere für den patentfreien Arzneistoff BDP existiert eine große Auswahl an unterschiedlichen Formulierungen. Daher wurde diese Substanzklasse für

weitere Untersuchungen ausgewählt.

4.1.1 Beclometasondipropionat

Druckgasdosieraerosol-Formulierungen mit dem Wirkstoff BDP unterliegen in Europa nicht mehr dem Patentschutz, so dass sich auf dem Markt eine Vielzahl an generischen Produkten finden lässt. Dabei existiert neben den Formulierungen, die aus einer Lösung des Arzneistoffes in einem Gemisch aus Ethanol und HFA 134a bestehen, auch eine Formulierung, das Sanasthmax[®], die zusätzlich noch Glycerol enthält. Durch den Zusatz von Glycerol, in diesem Zusammenhang als Modulite[®]-Technik bezeichnet, soll die nach Aktuation resultierende Partikelgröße moduliert werden, so dass es zu einer verbesserten Applizierbarkeit des Dosieraerosols kommen soll (Ganderton, 2002; Acerbi, 2006). Darüber hinaus wurde diese Technik auch etabliert, um über den Glycerolgehalt die aerodynamischen Eigenschaften einer HFA-haltigen Formulierung in der Art zu verändern, dass sich die Ergebnisse zu FCKW-haltigen Produkten vergleichen lassen. Es gibt am Markt zwei dominierende Dosisstärken: 100 µg und 250 µg Wirkstoff pro Auslösung.

4.1.1.1 100 µg Dosieraerosole

Drei BDP-haltige Marktprodukte mit der Dosisstärke 100 µg wurden für die weiteren Untersuchungen ausgewählt. Dabei wurden von jedem Produkt zwei Chargen in die Untersuchung einbezogen (Tabelle 4.2). Der Fokus der Untersuchungen lag auf der aerodynamischen Analyse der Formulierungen, wobei auch weitere Aspekte, wie der verwendete Düsendurchmesser und das Auslösegewicht untersucht wurden.

Tabelle 4.2: Untersuchte Marktformulierungen mit 100 µg Dosis

Ergebnisse

Bezeichnung	Charge	Hersteller	Hilfsstoffe
Beclometason-ratiopharm®	I23413 I18348	ratiopharm	Norfluran, Ethanol
Junik®	FJA015E FIJ053D	Astellas Pharma GmbH	Norfluran, Ethanol
Becllo-Sandoz	ADR48A ADT32A	Norton Waterford	Norfluran, Ethanol

4.1.1.1.1 Optische Untersuchung der Mundrohrgeometrien

Beim Vergleich der Mundrohrgeometrien fällt auf, dass sich die Produkte von ratiopharm und Sandoz in der Form des Mundstückes, das als ein an den Seiten abgeflachtes Oval beschrieben werden kann, gleichen. Das Mundstück des Produktes Junik® weist im Gegensatz dazu eine runde Ausformung auf (Abbildung 4.1).

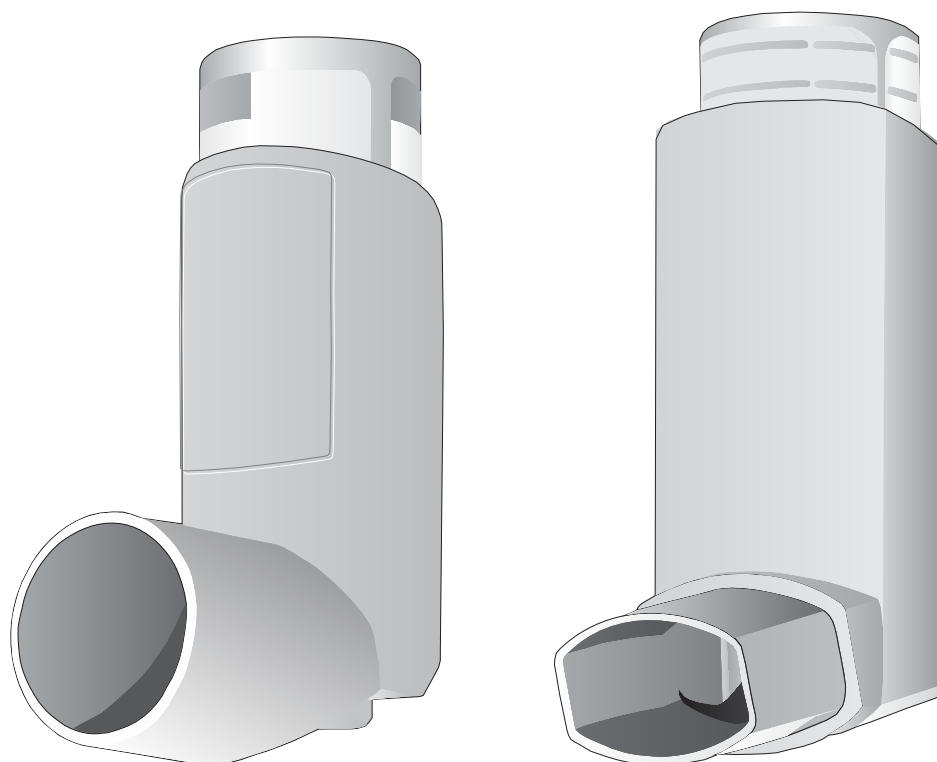


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der Mundstückegeometrien der Produkte Junik® (links) und Beclometason-ratiopharm®, sowie Becllo-Sandoz (rechts)

Die beiden Produkte zeigen auch im Durchmesser der Düse mit Werten von 360 – 370 µm deutliche Übereinstimmungen, wohingegen das

Produkt Junik[®] mit 305,9 µm einen deutlich kleineren Durchmesser aufweist (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Ergebnisse der mikroskopischen Vermessung der Düsendurchmesser

Bezeichnung	Charge	Düsendurchmesser [µm]
Beclometason-ratiopharm [®]	I23413	363 ± 5
Junik [®]	FJA015E	305 ± 16
Becllo-Sandoz	ADR48A	368 ± 1

4.1.1.1.2 Gewicht der abgegebenen Dosis

Per Differenzwägung vor und nach einer Auslösung wurde das Gewicht der abgegebenen Dosis bestimmt (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Auslösegewichte der untersuchten Chargen

Bezeichnung	Charge	Auslösegewicht [mg]
Beclometason-ratiopharm [®]	I23413	77,4 ± 1,1
	I18348	81,1 ± 0,7
Junik [®]	FJA015E	58,2 ± 1,5
	FIJ053D	60,4 ± 0,3
Becllo-Sandoz	ADR48A	81,4 ± 0,7
	ADT32A	80,1 ± 1,4

Hier finden sich ebenfalls Übereinstimmungen in der abgegebenen Formulierungsmenge für die Produkte von ratiopharm und Sandoz, die bei ca. 80 mg liegen. Das Produkt Junik[®] weicht hier mit Werten von ca. 59 mg deutlich von den Auslösegewichten der beiden anderen Produkte ab. Aus diesem Vergleich lässt sich ableiten, dass die Dosierkammer des Dosierventils beim Junik[®] ein kleineres Volumen aufweist. Für diesen Rückschluss muss davon ausgegangen werden, dass sich auf Grund des überwiegenden Anteils des Treibgases in der Formulierung, die Dichten der einzelnen Marktformulierungen nicht deutlich voneinander unterscheiden.

4.1.1.1.3 Aerodynamische Charakterisierung

Alle Formulierungen wurden mittels NGI auf ihre aerodynamischen Eigenschaften untersucht und die gefundenen Massenverteilungen mit Hilfe der Copley-Software ausgewertet (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Aerodynamische Parameter der Einzelformulierungen BDP Dosis 100 µg

Bezeichnung	Charge	Abgegebene Arzneistoffmenge [µg]	FPD [µg]	FPF [%]	MMAD [µm]
Beclometason- ratiopharm®	I23413	117,5 ± 3,18	74,7 ± 2,1	63,6 ± 1,6	0,9 ± 0
	I18348	108,37 ± 4,59	66,1 ± 0,8	61,6 ± 1,8	1,0 ± 0
Junik®	FJA015E	109,37 ± 2,33	60,2 ± 3,3	55,0 ± 2,9	0,9 ± 0,1
	FIJ053D	96,86 ± 3,65	51,8 ± 2,6	53,5 ± 0,7	0,9 ± 0,1
Beclio-Sandoz	ADR48A	114,96 ± 1,54	71,6 ± 1,7	62,3 ± 0,7	0,9 ± 0
	ADT32A	113,21 ± 0,64	70,3 ± 0,6	62,1 ± 0,6	0,9 ± 0,1

Bei der abgegebenen Arzneistoffmenge zeigen sich zwischen den Formulierungen nur geringe Unterschiede.

Bei Betrachtung der aerodynamischen Parameter fällt auf, dass sich der MMAD aller Zubereitungen nahezu gleicht, wobei sich FPD und FPF der Produkte von ratiopharm und Sandoz signifikant von den Ergebnissen des Junik® unterscheiden (Abbildung 4.2).

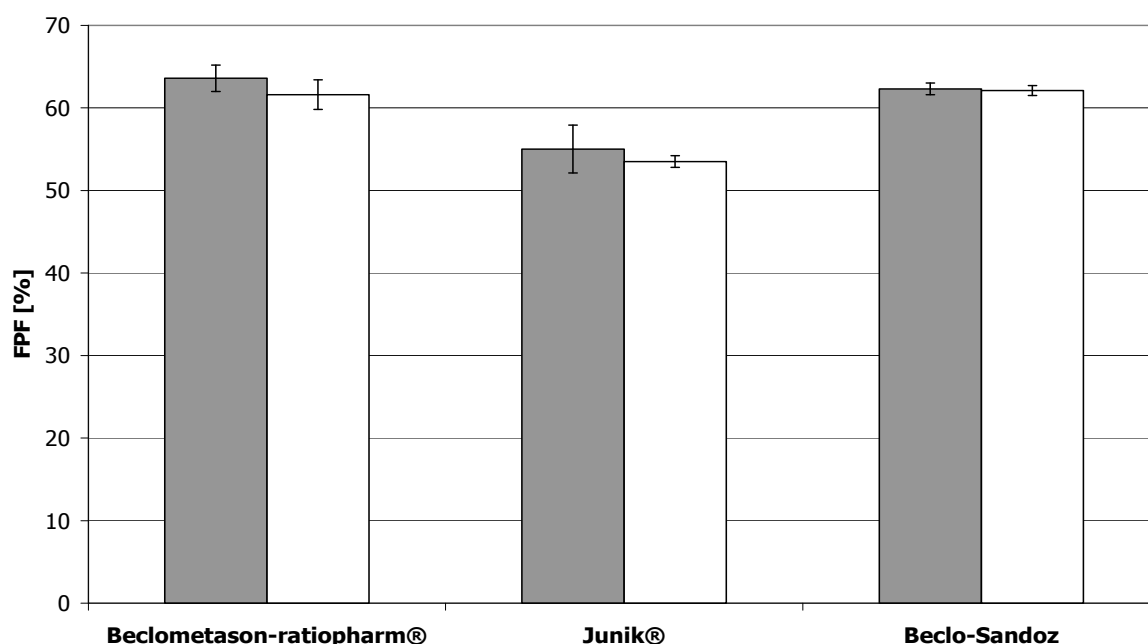


Abbildung 4.2: Vergleich der FPF Werte der untersuchten Produktchargen

Der MMAD kann zwischen den Formulierungen keinen Unterschied aufzeigen, da die prozentuale Massenverteilung auf den unteren Stufen des NGI zwischen den Produkten vergleichbar ist.

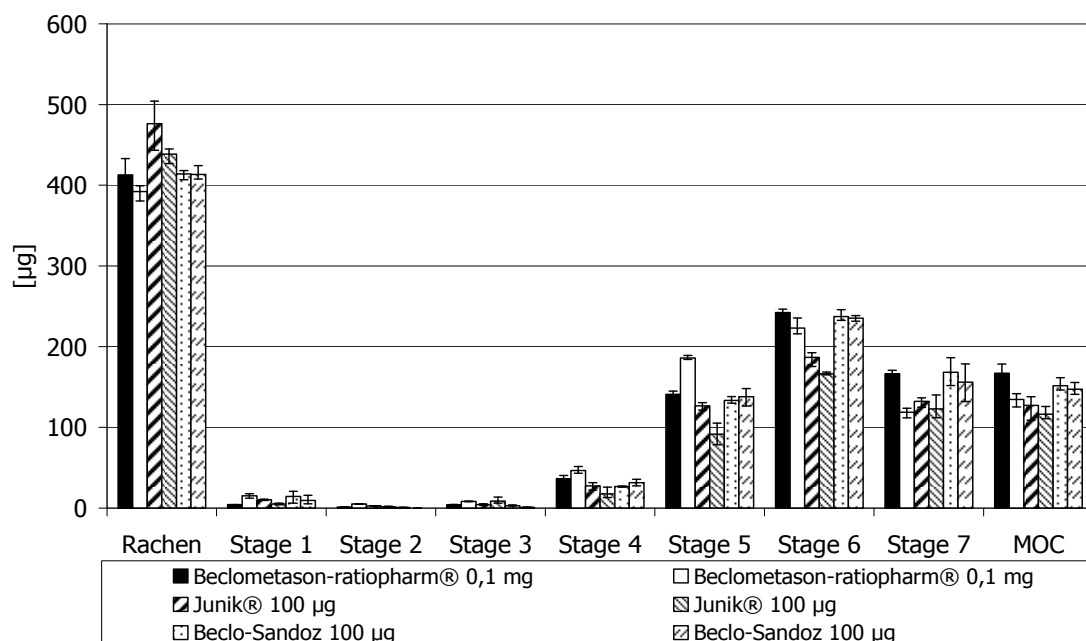


Abbildung 4.3: Depositionsprofil der untersuchten Formulierungen für 10 Auslösungen

Die Depositionsprofile des Produkts Junik® (Abbildung 4.3) zeigen allerdings eine vergleichsweise größere abgeschiedene Arzneistoffmenge im Rachen auf, welches die geringere FPD bedingt. Da die im Rachen abgeschiedene Arzneistoffmenge nicht in der Kalkulation des MMAD berücksichtigt wird, kann dieser Parameter diesen Unterschied nicht abbilden.

4.1.1.1.4 Bewertung der Ergebnisse

Basierend auf den Impaktionsdaten kann angenommen werden, dass die Produkte Beclometason-ratiopharm® und Beclometason-Sandoz äquivalente Formulierungen darstellen. Die Untersuchung der FPF liefert für die Produkte im Mittel über zwei Chargen Werte von 62,6% und 62,2%.

Darüber hinaus zeigen beide Formulierungen vergleichbare Depositionsprofile. Durch weitere Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass beide Produkte ebenfalls ein vergleichbar dimensionierte Dosierkammer, sowie die gleiche Düsenöffnungsgröße des Mundstückes besitzen.

Junik[®] 100 erreicht hingegen eine deutlich niedrigere FPF von 54,3%. Dabei unterscheidet sich das Depositionsverhalten von den anderen beiden Produkten besonders durch seine höhere Abscheidung im Rachenbereich. Erklärbar könnte dies über das andersartig gestaltete Mundrohr mit kleinerer Düsenöffnung sein, welches für Junik verwendet wurde und sich als einziges schon rein optisch von den Mundrohren der anderen getesteten Produkte abhebt. Die abweichend gestaltete Mundrohrgeometrie könnte zu einer höheren abgeschiedenen Wirkstoffdosis im Mundrohr führen, was in dieser Studie aber nicht im Einzelnen untersucht wurde. Darüber hinaus dürften auch Unterschiede in der Formulierungszusammensetzung der verglichenen Produkte eine Erklärung für die beobachteten Abweichungen sein.

4.1.1.2 250 µg Dosieraerosole

Bei den Dosieraerosolen mit 250 µg wurden ebenfalls drei Produkte mit jeweils zwei Chargen für die Untersuchungen ausgewählt (Tabelle 4.6). Die Produkte von ratiopharm und IVAX weisen vergleichbare Bestandteile der Formulierung, wie die unter 4.1.1.1 vorgestellten Produkte auf. Sanasthmax[®] unterscheidet sich, wie bereits unter 4.1.1 erwähnt, durch den zusätzlichen Rezepturbestandteil Glycerol von den beiden anderen Produkten.

Tabelle 4.6: Untersuchte Marktformulierungen mit 250 µg Dosis

Bezeichnung	Charge	Hersteller	Hilfsstoffe
Beclometason-ratiopharm®	I03880 I25746	ratiopharm	Norfluran, Ethanol
Sanasthmax®	78311 86069	Asche Chiesi GmbH	Norfluran, Ethanol, Glycerol
Ventolair®	ADT92A ADW69A	IVAX Pharma GmbH	Norfluran, Ethanol

4.1.1.2.1 Optische Untersuchung der Mundrohrgeometrien

Vergleicht man die äußere Form der Mundstücke der drei untersuchten Präparate, so liegt bei allen eine identische Form des Mundstückes vor (Abbildung 4.4).



Abbildung 4.4: Schematische Abbildung der Mundstückgeometrie aller untersuchten BDP 250 µg Präparate

Erst während der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich Unterschiede. Die Produkte von ratiopharm und IVAX besitzen mit 361,6 und 370,5 µm einen vergleichbaren Düsendurchmesser. Das Produkt von Asche Chiesi hingegen einen Düsendurchmesser von 343,7 µm (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Ergebnisse der mikroskopischen Vermessung des Düsendurchmessers

Bezeichnung	Charge	Düsendurchmesser [μm]
Beclometason-ratiopharm [®]	I03880	362 \pm 9
Sanasthmax [®]	78311	344 \pm 8
Ventolair [®]	ADT92A	371 \pm 9

4.1.1.2.2 Gewicht der abgegebenen Dosis

Per Differenzwägung wurde auch für die Produkte mit 250 μg als Dosis das Auslösegewicht bestimmt (Tabelle 4.8). Neben dem abweichenden Düsendurchmesser unterscheidet sich das Produkt Sanasthmax[®] auch bei dem Gewicht einer abgegebenen Dosis von den Produkten der Firmen ratiopharm und IVAX. Pro Auslösung wird eine deutlich geringere Menge an Formulierung abgegeben als bei den beiden Vergleichspräparaten, die untereinander vergleichbare Formulierungsmengen abgeben. Dieser Unterschied kann über unterschiedliche Dosiervolumina erklärt werden.

Tabelle 4.8: Auslösegewicht der untersuchten Chargen

Bezeichnung	Charge	Auslösegewicht [mg]
Beclometason-ratiopharm [®]	I03880	79,5 \pm 0,5
	I25746	78,7 \pm 0,7
Sanasthmax [®]	78311	56,5 \pm 1,5
	86069	55,9 \pm 0,9
Ventolair [®]	ADT92A	78,8 \pm 0,6
	ADW69A	79,8 \pm 0,2

4.1.1.2.3 Aerodynamische Charakterisierung

Alle Formulierungen wurden mittels NGI auf ihre aerodynamischen Eigenschaften untersucht und die gefundenen Massenverteilungen mit Hilfe der Copley-Software ausgewertet (Tabelle 4.9).

Tabelle 4.9: Aerodynamische Parameter der Einzelformulierungen BDP Dosis 250 µg

Bezeichnung	Charge	Abgegebene Arzneistoffmenge [µg]	FPD [µg]	FPF [%]	MMAD [µm]
Beclometason- ratiopharm®	I03880	264,76 ± 5,9	115,6 ± 5,1	43,7 ± 2,0	1,3 ± 0
	I25746	262,13 ± 10,3	118,4 ± 7,0	45,2 ± 2,6	1,4 ± 0
Sanasthmax®	78311	255,17 ± 4,3	69,1 ± 3,3	27,1 ± 1,7	2,9 ± 0,1
	86069	272,41 ± 14,0	73,5 ± 6,8	26,9 ± 2,0	3,1 ± 0,2
Ventolair®	ADT92A	277,89 ± 6,1	127,3 ± 5,1	45,8 ± 0,9	1,3 ± 0,1
	ADW69A	266,84 ± 4,3	119,5 ± 6,6	44,8 ± 2,8	1,4 ± 0,1

Ergebnisse

Betrachtet man die abgegebene Arzneistoffmenge erkennt man für alle drei Produkte einen vergleichbaren Wert. Die für die Formulierungen bestimmten aerodynamischen Parameter lassen aber deutlich erkennen, dass sich die Produkte Beclometason-ratiopharm[®] und Ventolair[®] gleichen, wohingegen Sanasthmax[®] stark davon abweicht (Abbildung 4.5).

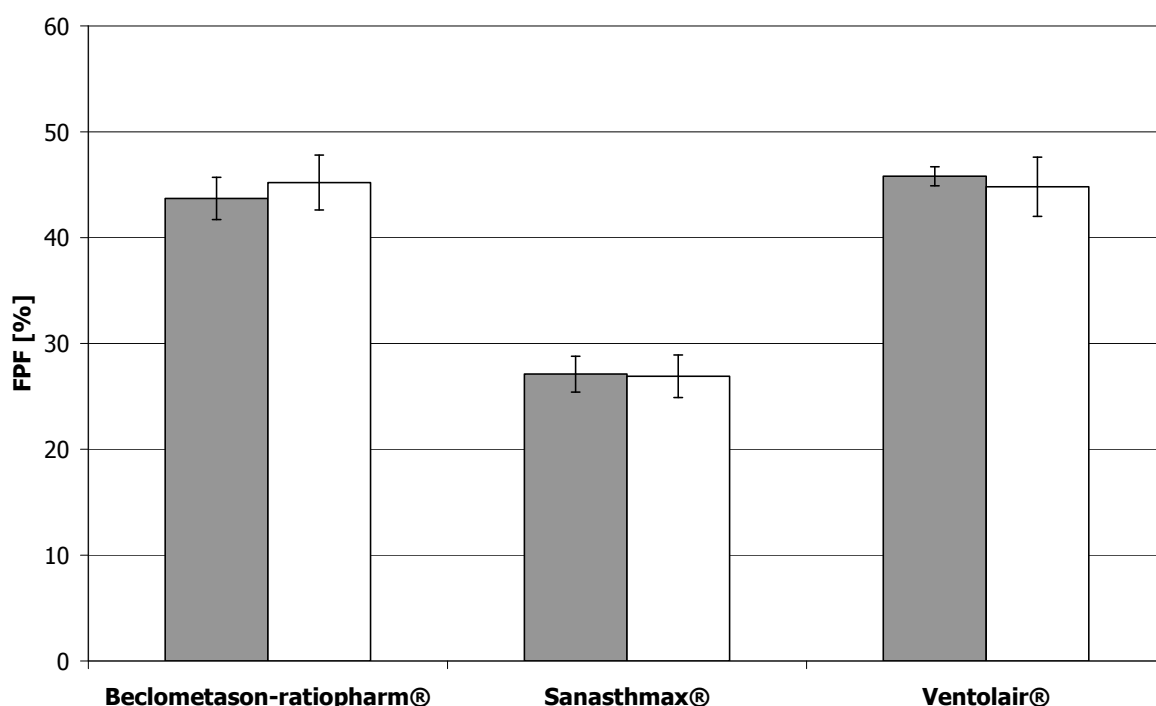


Abbildung 4.5: Vergleich der FPF Werte der untersuchten Produktchargen

Neben der geringfügig kleineren Düsenöffnung übt vermutlich die abweichende Zusammensetzung der Formulierung den entscheidenden Einfluss auf die aerodynamischen Parameter aus. Die Analyse der Massenverteilung (Abbildung 4.6) zeigt deutlich die Unterschiede zwischen den Depositionsprofilen des Sanasthmax[®] und den beiden anderen Produkten Ventolair[®] und Beclometason-ratiopharm[®], welche in ihren Depositionsprofilen deutliche Übereinstimmungen zeigen.

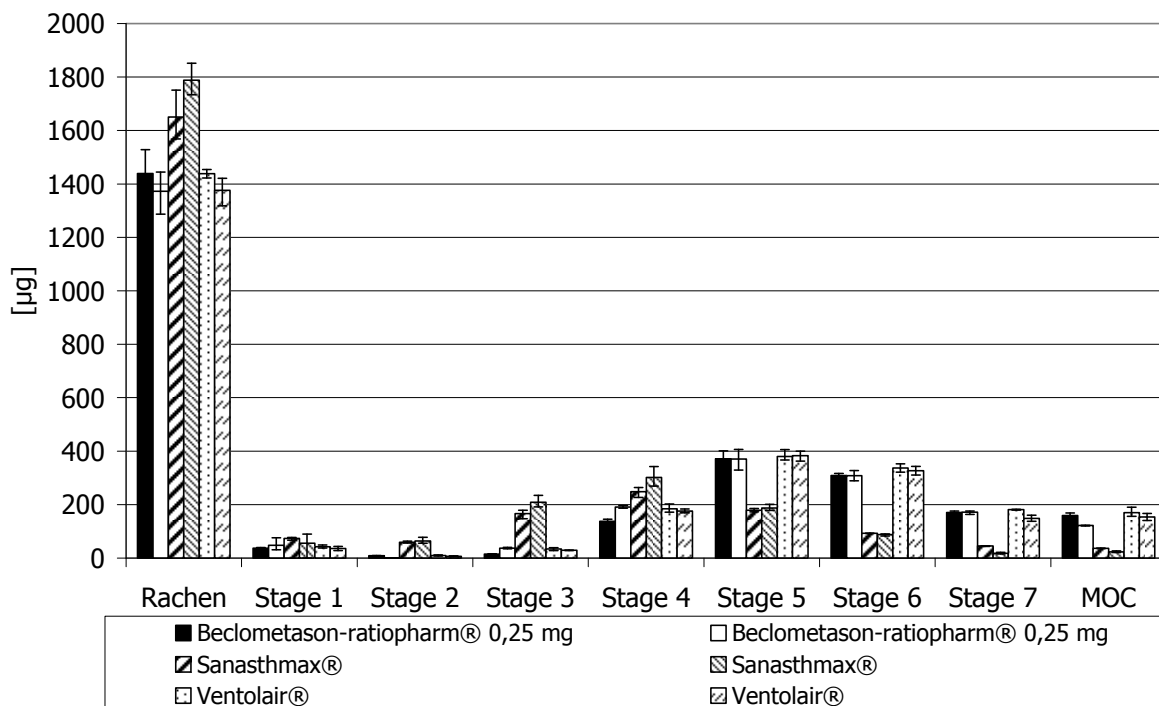


Abbildung 4.6: Depositionsprofil der untersuchten Formulierungen für 10 Auslösungen

Sanasthmax® weist eine deutlich höhere Rachenabscheidung als die beiden anderen Produkte aus. Die Massenverteilung dieser Formulierung scheint auch zu größeren Abscheidedurchmessern verschoben, was auch im stark abweichenden MMAD deutlich wird (Abbildung 4.7).

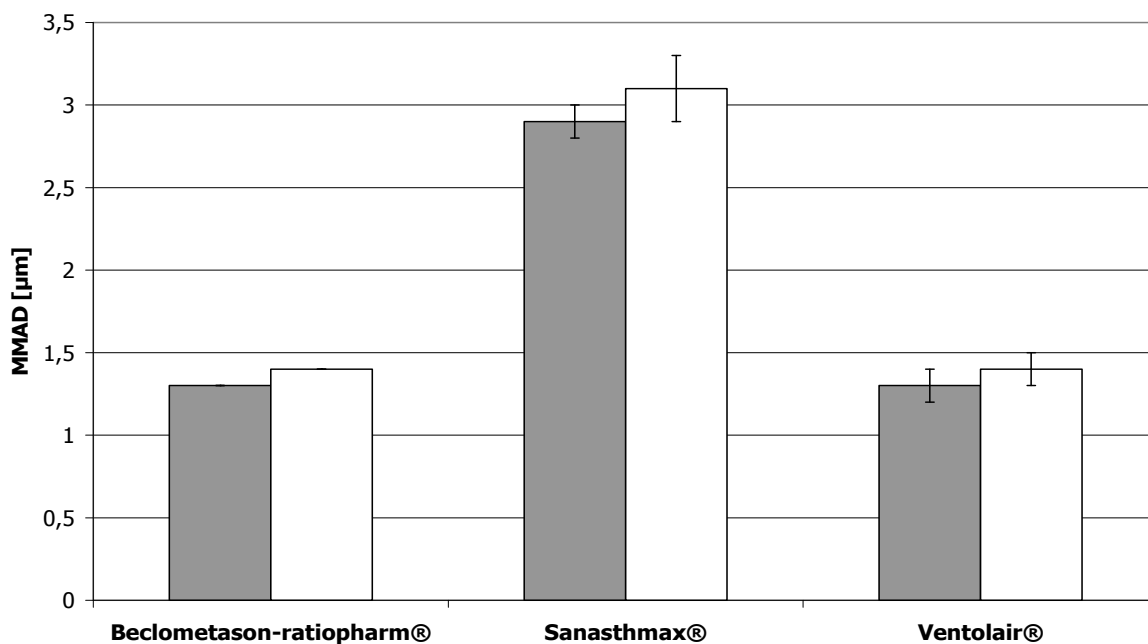


Abbildung 4.7: Vergleich der MMAD der untersuchten Produktchargen

4.1.1.2.4 Bewertung der Ergebnisse

Basierend auf den Ergebnissen der Impaktoruntersuchungen ist anzunehmen, dass die Produkte Beclometason-ratiopharm[®] und Ventolair[®] äquivalente Produkte darstellen. Die Untersuchung der FPF liefert für die Produkte im Mittel über jeweils beide Chargen einen Wert von 44,5% und 45,3%. Darüber hinaus zeigen sie ein vergleichbares Depositionsverhalten in der Impaktionsanalyse.

Durch weitere Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese beiden Produkte ein vergleichbares Dosierkammervolumen des Ventils, sowie die gleiche Düsenöffnungsgröße und gleiche äußere Form des Mundstückes besitzen.

Sanasthmax[®] erreicht eine niedrigere Feinpartikelfraktion von 27%. Dabei unterscheidet sich das Depositionsverhalten von den anderen beiden Produkten besonders durch seine höhere Abscheidung im Rachenbereich, sowie durch eine höhere Deposition auf den Impaktorstufen 1 - 4 und der niedrigeren Massenabscheidung auf den Impaktorstufen 5 - 8. Erklärbar ist dies über den Zusatz von Glycerol als nichtflüchtige Komponente in der Rezeptur von Sanasthmax[®]. Bei diesem Produkt wird die Modulite[®]-Technik angewendet, um über den Glycerolanteil die FPF und die Partikelgrößenverteilung auf einen Wert, vergleichbar mit dem alter FCKW-haltiger Suspensionszubereitungen, einzustellen (Ganderton, 2002). Des Weiteren wurde für dieses Produkt auch ein größerer Düsendurchmesser festgestellt, sowie ein abweichendes Dosiervolumen bestimmt.

4.1.1.3 Gesamtbewertung der Ergebnisse zu Beclometasondi- propionat

Betrachtet man die Gesamtergebnisse aller untersuchten Produkte (Tabelle 4.10), so findet man in den Produkten mit 100 µg wie bereits diskutiert zwei gut vergleichbare Formulierungen. Das Produkt Junik[®] weicht von den vergleichbaren Formulierungen um ~20% in der lungengängigen Fraktion nach unten ab.

Tabelle 4.10: Übersicht der Feinpartikeldosis aller untersuchten Formulierungen mit BDP, dabei wurden die Mittelwerte der jeweils untersuchten Chargen zusammengefasst

Bezeichnung	Deklarierte Wirkstoffmenge [µg]	FPD [µg]
Beclometason-ratiopharm [®]	100	70,4
Junik [®]	100	56,0
Beclometason-Sandoz	100	71,0
Beclometason-ratiopharm [®]	250	117,0
Sanasthmax [®]	250	71,3
Ventolair [®]	250	123,4

Ein ähnliches Bild ergibt sich auch bei den Formulierungen der Dosisstärke 250 µg. Neben den identisch erscheinenden Produkten Beclometason-ratiopharm[®] und Ventolair[®], weicht das Sanasthmax[®] in der FPD um ~40% nach unten ab, was bei einem Austausch der Produkte, die nominell die gleiche Dosisstärke ausweisen einen entscheidenden Einfluss auf die Therapie eines Patienten nehmen könnte.

Sanasthmax[®] lässt sich allerdings anhand der lungengängigen Dosis mit den 100 µg Dosieraerosolen von ratiopharm und Sandoz vergleichen. Eine Austauschbarkeit auf Grundlage dieser Übereinstimmung

vorzunehmen wäre aber kritisch zu beurteilen, da sich die Depositionsmuster der Formulierungen unterschiedlicher Dosisstärken stark voneinander unterscheiden. Dadurch ist damit zu rechnen, dass sich der Arzneistoff in der Lunge an unterschiedlichen Orten abscheidet.

Betrachtet man die vergleichbaren Formulierungen beider Dosisstärken so fällt auf, dass es keine Dosislinearität zu geben scheint. Obwohl nach Deklaration und den gefundenen Ergebnissen bei den Produkten mit ca. 250 µg Dosisstärke die zweieinhalbfache Menge Arzneistoff abgegeben wird, erhöht sich die FPD nur um einen Faktor von 1,7. Dies deutet darauf hin, dass eine Erhöhung des Feststoffanteils in den Formulierungen einen nachteiligen Effekt auf die Effizienz eines lösungsbasierten Dosieraerosols hat. Es entstehen, resultierend aus der höheren Konzentration an Wirkstoff, größere Partikel, die sich auf den oberen Stufen des NGI abscheiden.

4.1.2 Ciclesonid

Der Wirkstoff Ciclesonid unterliegt in weiten Teilen der Welt formuliert als lösungsbasiertes Dosieraerosol noch dem Patenschutz und wird vom Rechteinhaber Takeda Pharma GmbH (ehemals Nycomed) in den Dosisstärken 40 µg, 80 µg und 160 µg unter dem Namen Alvesco[®] angeboten. Da auf dem europäischen Markt kein Präparat mit der Dosisstärke von 40 µg zu beschaffen war, konnten nur die Dosisstärken 80 µg und 160 µg eingehender untersucht werden.

4.1.2.1 80 µg Dosieraerosol

Auf dem europäischen Arzneimittelmarkt wurden zwei Chargen des Handelsprodukts Alvesco[®] 80 µg erworben und für die folgenden Untersuchungen verwendet (Tabelle 4.11).

Tabelle 4.11: Untersuchte Marktformulierungen

Bezeichnung	Charge	Hersteller	Hilfsstoffe
Alvesco [®] 80 µg	GMJ056H GMJ056J	Nycomed	Norfluran, Ethanol

4.1.2.1.1 Optische Untersuchung der Mundrohrgeometrie

Das Mundstück dieses Produktes ist kreisförmig ausgeformt und scheint äußerlich dem unter 4.1.1.1.1 beschriebenen Mundstück des Produktes Junik[®] zu gleichen. Bei der mikroskopischen Vermessung der Düse wurde jedoch ein mit 259 µm wesentlich kleinerer Düsendurchmesser als beim Junik[®] gemessen (Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12: Ergebnisse der mikroskopischen Vermessung des Düsendurchmessers

Charge	Düsendurchmesser [μm]
GMJ056J	259 ± 4

4.1.2.1.2 Gewicht der abgegebenen Dosis

Zwischen den untersuchten Chargen gibt es nur einen geringen Unterschied in dem Wert für die abgegebene Dosis (Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13: Auslösegewicht der untersuchten Chargen

Bezeichnung	Charge	Auslösegewicht [mg]
Alvesco [®] 80 μg	GMJ056H	$59,1 \pm 0,1$
	GMJ056J	$59,0 \pm 0,0$

4.1.2.1.3 Aerodynamische Charakterisierung

Die Formulierungen wurden mittels NGI auf ihre aerodynamischen Eigenschaften untersucht und die gefundene Massenverteilung wurde mit Hilfe der Copley-Software ausgewertet (Tabelle 4.14).

Tabelle 4.14: Aerodynamische Parameter des Produktes Alvesco[®] 80 μg

Bezeichnung	Batch	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Alvesco [®] 80 μg	GMJ056H	$76,31 \pm 1,5$	$47,6 \pm 1,7$	$62,4 \pm 1,7$	$1,0 \pm 0,0$
	GMJ056J	$77,6 \pm 1,6$	$50,2 \pm 1,2$	$64,6 \pm 2,5$	$1,0 \pm 0,0$

Die zwei Chargen des Produktes liefern gute Übereinstimmungen in sämtlichen Parametern. Auch das Depositionsprofil (Abbildung 4.8) weist eine gute Vergleichbarkeit beider Chargen auf.

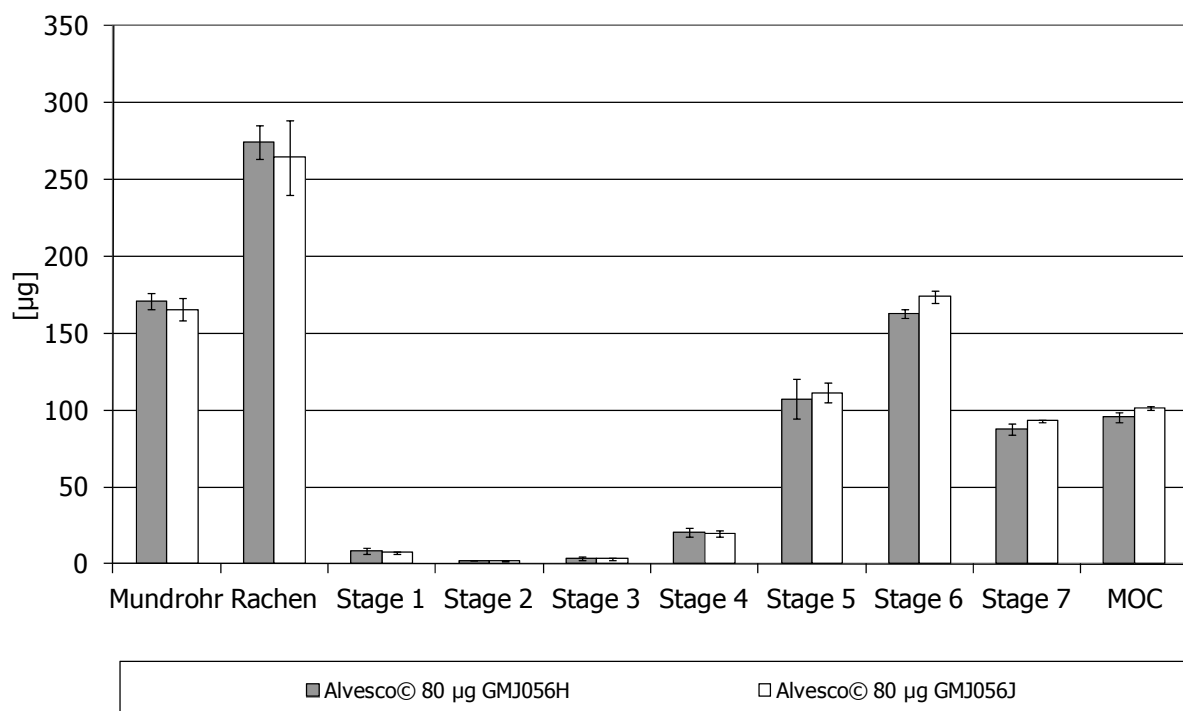


Abbildung 4.8: Depositionsprofil der untersuchten Formulierungen für 10 Auslösungen

4.1.2.2 160 µg Dosieraerosol

Auf dem europäischen Arzneimittelmarkt wurden zwei Chargen des Handelsprodukts Alvesco® 160 µg erworben und für die folgenden Untersuchungen eingesetzt (Tabelle 4.15).

Tabelle 4.15: Untersuchte Marktformulierungen

Bezeichnung	Charge	Hersteller	Hilfsstoffe
Alvesco® 160 µg	GMI090A GKF074E	Nycomed	Norfluran, Ethanol

4.1.2.2.1 Optische Untersuchung der Mundrohrgeometrie

Das Mundrohr der 160 µg Formulierung ist vom Aufbau her identisch zum 80 µg Produkt und unterscheidet sich nur durch seine braun-rote Färbung vom braunen Mundstück des 80 µg Produktes. Auch die Düsendurchmesser scheinen für beide Dosisstärken vergleichbar groß

dimensioniert zu sein (Tabelle 4.16).

Tabelle 4.16: Ergebnis der mikroskopischen Vermessung des Düsendurchmessers

Bezeichnung	Charge	Düsendurchmesser [μm]
Alvesco [®] 160 μg	GKF074E	271 \pm 6

4.1.2.2.2 Gewicht der abgegebenen Dosis

Die Auslösegewichte der untersuchten Chargen zeigen einen vergleichbares Gewicht für die abgegebene Dosis (Tabelle 4.17).

Tabelle 4.17: Auslösegewicht der untersuchten Chargen

Bezeichnung	Charge	Auslösegewicht [mg]
Alvesco [®] 160 μg	GMI090A	59,4 \pm 0,4
	GKF074E	59,6 \pm 0,2

4.1.2.2.3 Aerodynamische Charakterisierung

Die Formulierungen wurden jeweils drei Mal mittels NGI auf ihre aerodynamischen Eigenschaften untersucht und die gefundene Massenverteilung wurde mit Hilfe der Copley-Software ausgewertet (Tabelle 4.18).

Tabelle 4.18: Aerodynamische Parameter des Produktes Alvesco[®] 160 μg

Bezeichnung	Batch	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Alvesco [®] 160 μg	GMI090A	169,9 \pm 5,0	114,2 \pm 6,7	67,2 \pm 2,2	1,2 \pm 0
	GKF074E	166,8 \pm 3,7	116,2 \pm 3,7	69,7 \pm 0,7	1,3 \pm 0,2

Die zwei Chargen des Produktes liefern gute Übereinstimmungen in sämtlichen Parametern. Auch das Depositionsprofil (Abbildung 4.9) weist eine gute Vergleichbarkeit beider Chargen auf.

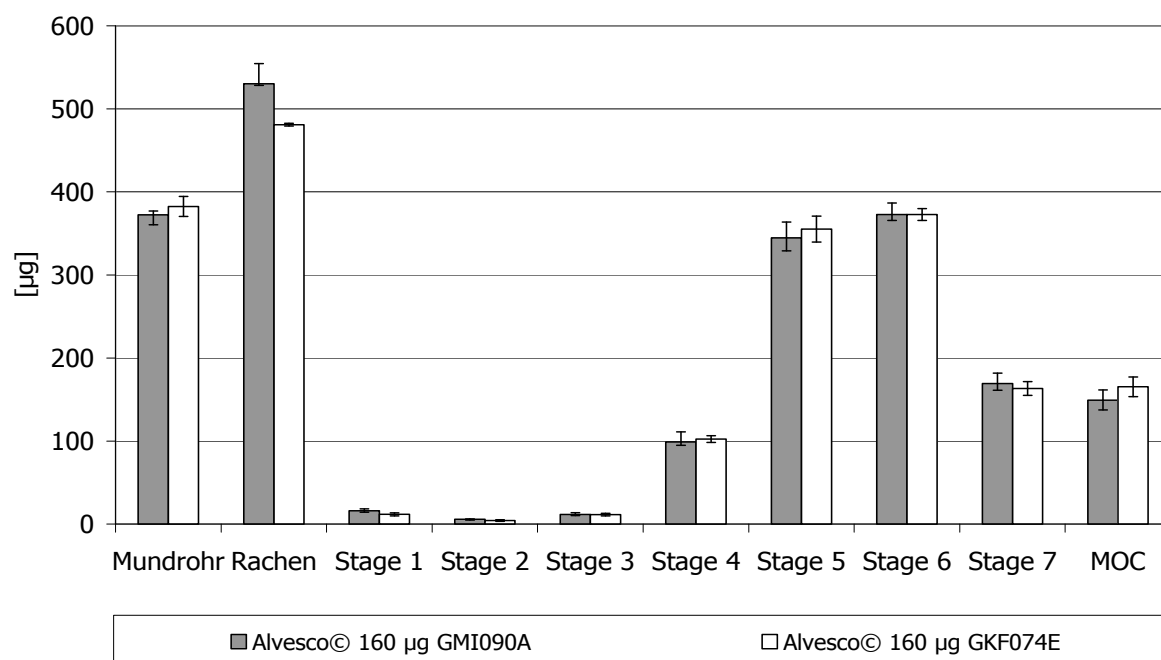


Abbildung 4.9: Depositionsprofil der untersuchten Formulierungen für 10 Auslösungen

4.1.2.3 Gesamtbewertung der Ergebnisse Alvesco® 80/160 µg

Die Untersuchung der unterschiedlichen Dosisstärken zeigt auf, dass für beide Produkte vergleichbares Material verwendet wurde. Neben dem gleichen Aufbau des Aktuators, stimmen auch die Abmessungen der Düsendurchmesser nahezu überein und auch die Auswertung des Auslösgewichtes deutet darauf hin, dass für die unterschiedlichen Dosisstärken vergleichbare Komponenten verbaut wurden.

Die Formulierung der Dosisstärke 160 µg erzeugt im Mittel eine FPD von 115,2 µg, wohingegen die 80 µg Formulierungen nur einen Wert von 48,9 µg erreichen. Wie bereits beim BDP beobachtet gibt es auch bei diesen Produkten keine direkte Dosislinearität, da die 160 µg Formulierung bei ungefähr doppelter abgegebener Arzneistoffmenge die 2,4-fache FPD abgibt.

4.1.3 Budesonid

Der Wirkstoff Budesonid unterliegt nicht mehr dem Patentschutz, daher gibt es im Augenblick zahlreiche Inhalationssysteme, bei dem dieser Wirkstoff verwendet wird. Auf dem Markt ist aktuell das lösungsbasierte Produkt Budiair[®] erhältlich. Darüber hinaus ist die erneute Markteinführung des generischen Produktes Budes[®] N für Ende 2012 geplant, welches aufgrund eines Patentstreites zunächst wieder vom Markt zurückgezogen werden musste.

4.1.3.1 Budiair[®] 200 µg

Eine Charge des Produktes Budiair[®] wurde ausgewählt und umfangreich charakterisiert (Tabelle 4.19). Der Formulierung ist, wie bereits beim ebenfalls von Chiesi vertriebenem Sanasthmax[®], Glycerol zugesetzt.

Tabelle 4.19: Untersuchte Marktformulierung Budiair[®]

Bezeichnung	Charge	Hersteller	Hilfsstoffe
Budiair [®]	124374	Chiesi	Norfluran, Ethanol, Glycerol

4.1.3.1.1 Optische Untersuchung der Mundrohrgeometrie

Bei dem Produkt Budiair[®] N findet sich eine vergleichbare Mundrohrgeometrie, wie bei den BDP-haltigen Produkten von ratiopharm, dem Produkt Ventolair[®], dem Sanasthmax[®] und dem Produkt Beclor Sandoz.

Bei der mikroskopischen Vermessung des Düsendurchmessers wurde mit 430 µm der mit Abstand größte Düsendurchmesser der bislang untersuchten Produkte gefunden (Tabelle 4.20).

Tabelle 4.20: Ergebnisse der mikroskopischen Vermessung des Düsendurchmessers

Bezeichnung	Charge	Düsendurchmesser [μm]
Budair®	124374	430 \pm 10

4.1.3.1.2 Gewicht der abgegebenen Dosis

Per Differenzwägung vor und nach einer Auslösung wurde das Gewicht einer abgegebenen Dosis bestimmt (Tabelle 4.21).

Tabelle 4.21: Auslösegewicht der untersuchten Charge

Bezeichnung	Charge	Auslösegewicht [mg]
Budair®	124374	56,7 \pm 0,1

4.1.3.1.3 Aerodynamische Charakterisierung

Das Budair® wurde mittels NGI auf seine aerodynamischen Eigenschaften untersucht und die gefundenen Massenverteilungen wurde mit Hilfe der Copley-Software ausgewertet (Tabelle 4.22).

Tabelle 4.22: Aerodynamische Parameter der Formulierung Budes® N

Bezeichnung	Charge	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Budair®	124374	187,5 \pm 3,6	27,1 \pm 0,9	14,4 \pm 0,2	2,9 \pm 0,0

Die abgegebenen Arzneistoffmenge der Formulierung wurde als 187,5 μg bestimmt, auf der Verpackung wird ein Wert von 184 μg pro Dosis benannt und somit ist das Ergebnis in guter Übereinstimmung mit dieser Angabe. Anders als bei den zuvor untersuchten Marktformulierungen gibt die Formulierung mit 14,4% eine geringe FPF ab. Das Depositionsprofil der Zubereitung zeigt eine hohe Wirkstoffabscheidung im Rachen an, was die niedrige FPF bedingt (Abbildung 4.10). Der MMAD mit einer Größe von 2,9 μm lässt sich gut mit den Werten für Sanasthmax

Ergebnisse

vergleichen. In beiden Produkten wird der MMAD durch den Glycerolzusatz in vergleichbarer Weise modifiziert.

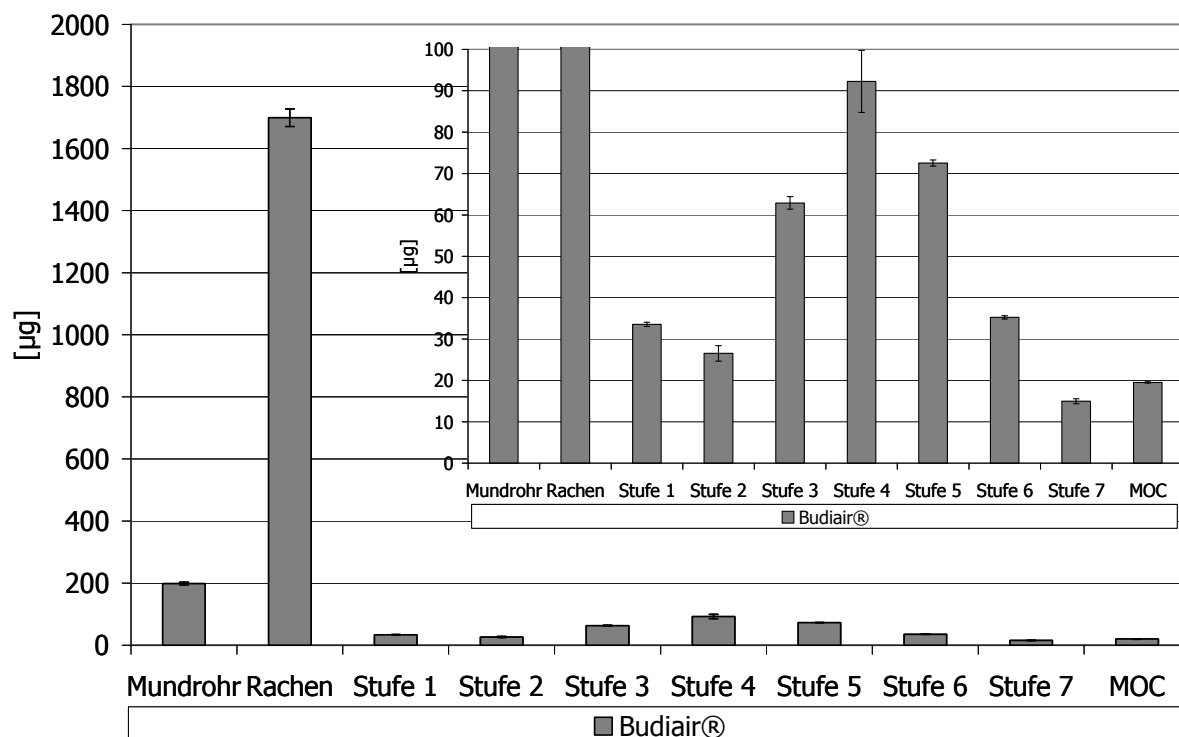


Abbildung 4.10: Depositionsprofil des Markproduktes Budiair® für 10 Auslösungen, vergrößerte Darstellung wurde eingefügt

4.1.3.2 Budes[®] N 200 µg

Untersucht wurde eine Charge des Produktes Budes[®] N (Tabelle 4.23). Die Formulierung enthält neben dem Treibgas und Ethanol noch den Hilfsstoff (2-sn-Phosphatidyl)-cholin.

Tabelle 4.23: Untersuchte Marktformulierungen Budes[®] N

Bezeichnung	Charge	Hersteller	Hilfsstoffe
Budes [®] N	YR7044	Hexal	Norfluran, Ethanol, (2-sn-Phosphatidyl)-cholin

4.1.3.2.1 Optische Untersuchung der Mundrohrgeometrie

Bei dem Produkt Budes[®] N findet sich eine vergleichbare Mundrohrgeometrie, wie sie für Budiair[®] festgestellt werden konnte.

Bei der mikroskopischen Vermessung des Düsendurchmessers wurde mit 467 µm nochmals ein größerer Düsendurchmesser als beim Budiair[®] bestimmt (Tabelle 4.24).

Tabelle 4.24: Ergebnisse der mikroskopischen Vermessung des Düsendurchmessers

Bezeichnung	Charge	Düsendurchmesser [µm]
Budes [®] N	YR7044	467 ± 5

4.1.3.2.2 *Gewicht der abgegebenen Dosis*

Per Differenzwägung vor und nach einer Auslösung wurde das Gewicht einer abgegebenen Dosis bestimmt (Tabelle 4.25).

Tabelle 4.25: Auslösegewicht der untersuchten Charge

Bezeichnung	Charge	Auslösegewicht [mg]
Budes [®] N	YR7044	68,3 ± 0,6

4.1.3.2.3 *Aerodynamische Charakterisierung*

Das Budes[®] N wurde mittels NGI auf seine aerodynamischen Eigenschaften untersucht und die gefundenen Massenverteilungen wurde mit Hilfe der Copley-Software ausgewertet (Tabelle 4.26).

Tabelle 4.26: Aerodynamische Parameter der Formulierung Budes[®] N

Bezeichnung	Charge	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Budes [®] N	YR7044	183,1 ± 1,9	27,2 ± 2,4	14,9 ± 1,2	1,1 ± 0,1

Die abgegebene Arzneistoffmenge liegt mit 183,1 μg pro Auslösung unter dem auf der Verpackung deklarierten Wert von 200 μg . Jedoch wird in der Patienteninformation darauf hingewiesen, dass auf Grund von Arzneistoffabscheidung im Mundrohr nur 190 μg als Dosis abgegeben werden. Darüber hinaus wird auch der Ethanolgehalt in der Packungsbeilage mit 22,6 Vol.-% angegeben. Die Massenverteilung des Wirkstoffes auf den Impaktorstufen zeigt eine hohe Wirkstoffabscheidung im Rachen, wo hingegen nur eine geringe Fraktion des Wirkstoffes auf tieferen Stufen abgeschieden wird (Abbildung 4.11).

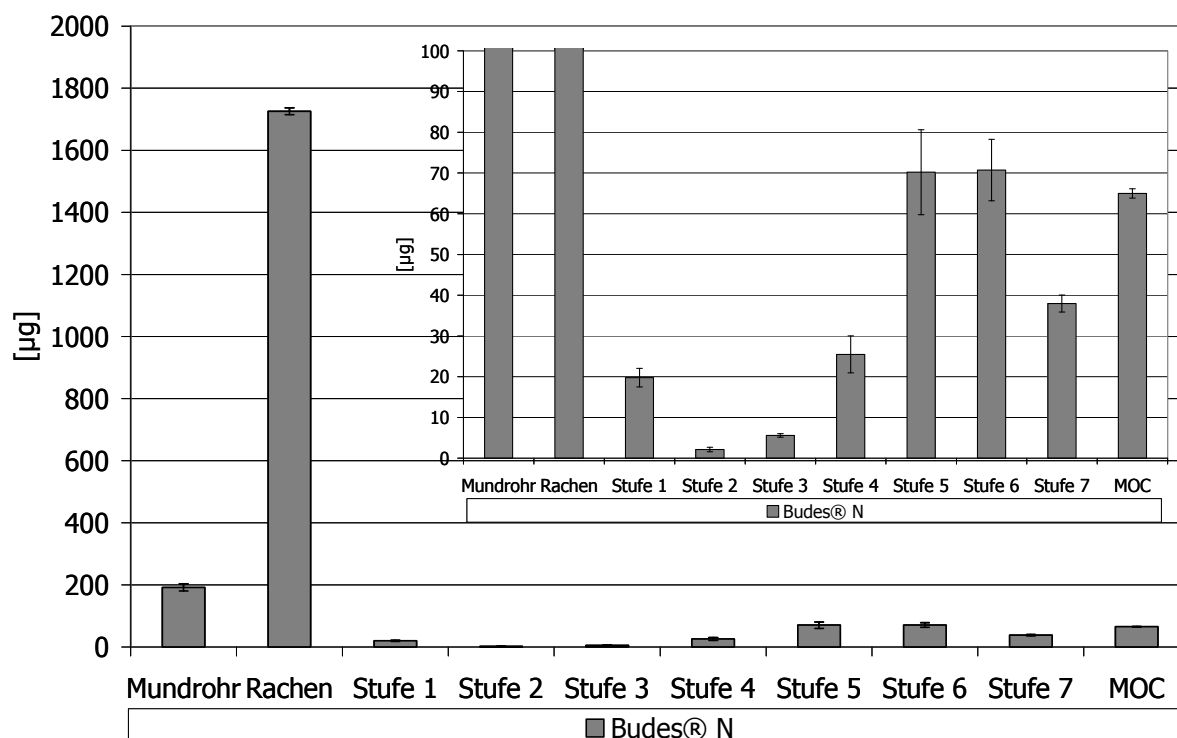


Abbildung 4.11: Depositionsprofil des Markproduktes Budes® N für 10 Auslösungen, vergrößerte Darstellung wurde eingefügt

4.1.3.3 Gesamtbewertung der Ergebnisse Budiair® und Budes® N

Beide Produkte haben eine vergleichbare Mundrohrgeometrie unterscheiden sich aber leicht in den Dimensionen ihres Düsendurchmessers, welcher für Budiair® mit 430 µm und für Budes® N mit 467 µm gemessen wurde. Die Dosierkammern beider Formulierungen sind ebenfalls ungleich, da mit einer Auslösung des Budiair® 56,7 mg Formulierung gegenüber den 68,3 mg aus dem Budes® N Produkt abgegeben werden. Basierend auf den Impaktordaten kann gezeigt werden, dass es sich bei den beiden Budesonid-haltigen Marktformulierungen um nicht äquivalente Formulierungen handelt. Während die FPF der beiden Zubereitungen mit 14,4 und 14,9% noch identisch sind, zeigen sich große Unterschiede in der Größe des MMAD

Ergebnisse

von 2,9 gegen 1,1 μm . Diese sind durch die ungleiche Massenverteilung des Wirkstoffes im NGI bedingt (Abbildung 4.12).

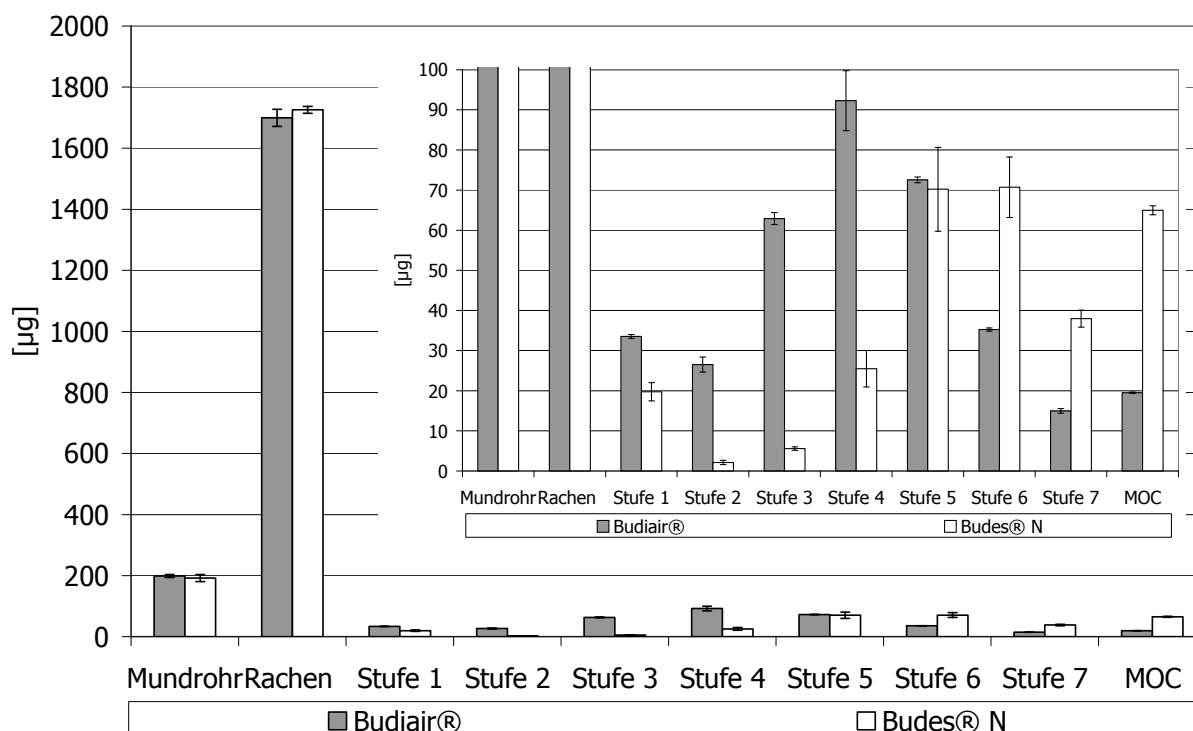


Abbildung 4.12: Vergleich der Depositionsprofile der Markprodukte Budiair und Budes® N für 10 Auslösungen, vergrößerte Darstellung wurde eingefügt

So stimmt zwar die lungengängige Fraktion der beiden Produkte überein aber aufgrund der Partikelgrößenunterschiede könnte erwartet werden, dass sich die Aerosolfraktion der beiden Zubereitungen an unterschiedlichen Orten in der Lunge abscheidet.

Darüber hinaus wird bei Betrachtung der isolierten Rachendeposition deutlich, dass der größte Teil der Dosis sich bereits an dieser Stelle abscheidet (Abbildung 4.13)

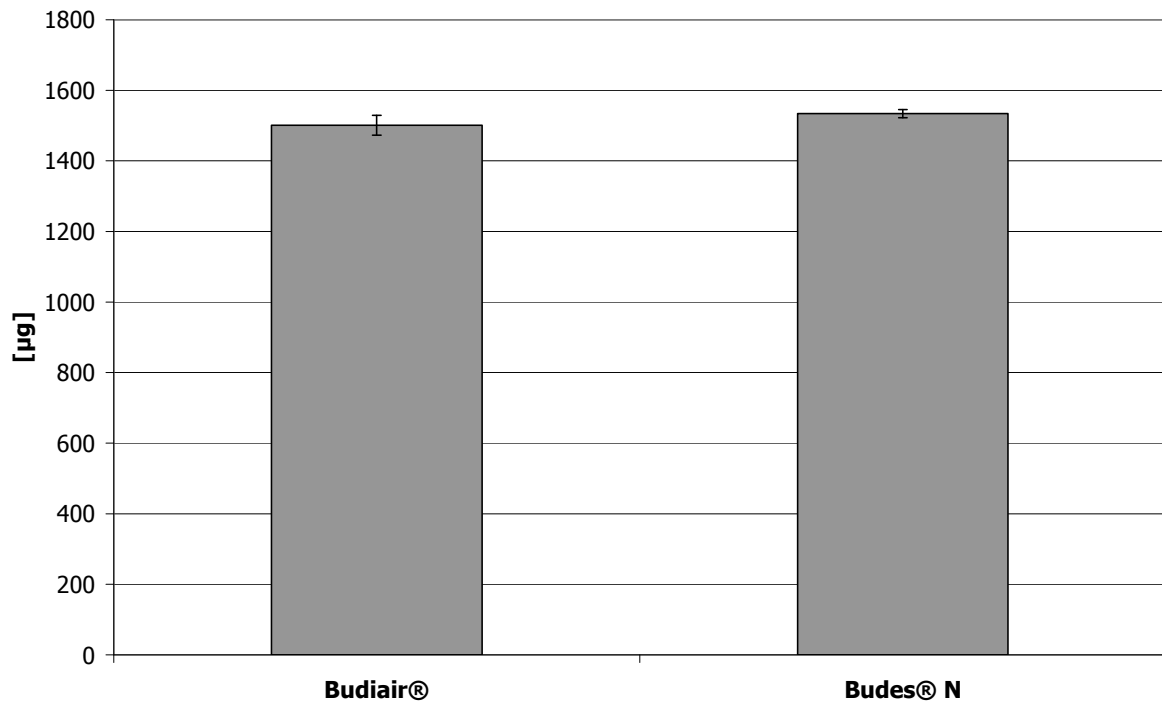


Abbildung 4.13: Vergleich der Werte der im Rachen abgeschiedenen Arzneistoffmengen für 10 Auslösungen

4.1.4 Gesamtbewertung der Ergebnisse der Marktübersicht

Insgesamt wurden in dieser Studie lösungsbasierte Dosieraerosolformulierungen mit drei unterschiedlichen Wirkstoffen untersucht. Für das BDP wurde die breiteste Auswahl an Zubereitungen untersucht. Innerhalb der Dosisstärken konnten Unterschiede zwischen den Formulierungen gezeigt werden, so war die FPF in der Auswahl der 100 µg Formulierungen für das Junik[®] mit ca. 54% niedriger, als die FPF der anderen beiden Produkte mit ca. 62%. Das Sanasthmax[®] unterschied sich mit einer FPF von 27% am deutlichsten von der durchschnittlichen FPF der anderen Produkte im Bereich der 250 µg Dosieraerosole mit ca. 45%.

Beide Dosisstärken der Alvesco[®]-Produkte erreichen eine FPF zwischen 60 und 70%. Die Effizienz dieser Formulierungen lässt sich mit den Ergebnissen der 100 µg Formulierungen des BDP vergleichen, insbesondere mit den Ergebnissen der Produkte Beclorathion[®] und Beclorathion-Sandoz. Dabei erzeugt das 160 µg Marktprodukt des Ciclesonids trotz der 1,6-fach höheren Arzneistoffmenge in der Zubereitung eine vergleichbare FPF, was sich über den kleineren verwendeten Düsendurchmesser und über einen anderen Ethanolgehalt erklären lässt. Der Ethanolgehalt der Zubereitungen war allerdings nicht bekannt und wurde nicht experimentell bestimmt.

Die Budesonid-haltigen Marktformulierungen weichen deutlich von den Ergebnissen der bisher untersuchten Wirkstoffe ab. Beide Produkte weisen eine FPF von ca. 15% auf, was die niedrigste lungengängige Fraktion aller untersuchten Produkte darstellt. Dabei scheidet sich nahezu 85% der Dosis im Rachenbereich und im Mundstück ab.

Insbesondere die hohe Abscheidung im Rachenbereich kann zu lokalen Nebenwirkungen wie der Entstehung eines Mundsoors führen (Kaliner, 2005). Dies ist für den verwendeten Wirkstoff Budesonid kritisch zu bewerten, da dieser im Gegensatz zu den beiden anderen untersuchten GC direkt in seiner Wirkform vorliegt und nicht erst enzymatisch aktiviert werden muss und somit direkt am Depositionsort einen Effekt zeigt. Die hohe Rachenabscheidung ist zum einen durch den größten verwendeten Düsendurchmesser aller untersuchten Marktformulierungen zu erklären, muss darüber hinaus aber auch durch die Ethanolkonzentration und den Hilfsstoffanteil in der Zubereitung bedingt sein, welche nicht bekannt waren.

Somit ergibt sich ein gemischtes Bild für die auf dem Arzneimittelmarkt erhältlichen lösungsbasierten Dosieraerosole. So gibt es zwischen den Wirkstoffen und ihren verschiedenen Dosisstärken durchaus gute Vergleichbarkeiten, wobei die Ergebnisse der Budesonid-haltigen Produkte deutlich von denen der anderen Wirkstoffe abweichen. Selbst innerhalb der Dosisstärken einer Substanzklasse zeigen sich Unterschiede in der FPF und teilweise auch im MMAD, wie besonders bei den BDP-haltigen Produkten zu beobachten war. Selbst austauschbare Formulierungen, wie die Budesonid-haltigen Formulierungen unterscheiden sich in ihrer resultierenden Partikelgröße.

Für eine aussagekräftige Analyse der Einflüsse von Hilfsstoffen scheint es bei dieser Vielzahl an abweichenden Parameter notwendig zunächst eine Formulierungsplattform zu entwickeln, um ausgehend von dieser unter vergleichbaren Bedingungen die Effekte einer Formulierungsänderung direkt vergleichend untersuchen zu können.

4.2 Etablierung von Basismaterial und Formulierung

Ausgehend von den Erfahrungen, die bei der Auswertung der Marktübersicht erlangt wurden, sollte im Folgenden ein geeignetes Mundstück ausgesucht und eine Basisformulierung für unterschiedliche Arzneistoffe etabliert werden. Dadurch sollte für spätere Versuche eine einheitliche Basis geschaffen werden, die bei Marktformulierungen nicht verfügbar war. Besonderes Augenmerk sollte bei der Etablierung auf eine möglichst hohe Feinpartikelfraktion gelegt werden, um ausreichend Substanz für weitere Untersuchungen zu erhalten. Für die Untersuchungen wurden drei Formulierungen mit dem Arzneistoff Ciclesonid hergestellt, in denen der Ethanolgehalt variiert wurde (Tabelle 4.27). Dabei wurde durch die Abfüllung der Formulierungen zunächst in druckstabile Glaskanister sichergestellt, dass die Lösung auch nach Zugabe des Treibgases stabil blieb und keine Präzipitation des Wirkstoffes in der Druckgaspackung erfolgte.

Tabelle 4.27: Zusammensetzung der verwendeten Formulierungen

Resultierender Ethanolgehalt	5%	7,5%	10%
Ethanol [g]	0,41	0,60	0,78
Ciclesonid [mg]	25,02	24,98	25,08
HFA 134a [g]	7,58	7,48	7,52

Wie bereits unter 2.2.1.3.4 beschrieben, hat insbesondere der Düsendurchmesser des Mundstücks einen großen Einfluss auf die Entstehung des Aerosols. Daher wurden die Formulierungen unter Verwendung baugleicher Mundstücke (bespak Ltd, United Kingdom) mit unterschiedlichen Düsendurchmessern (0,22/0,3/0,33 mm) in einer Impaktionsstudie untersucht. Die verwendeten Düsendurchmesser

wurden ausgewählt, da sie im Größenbereich der untersuchten Marktformulierungen liegen. Der Aufbau der Mundstücke ist bis auf den Unterschied im Düsendurchmesser identisch.

4.2.1 Ergebnisse der Impaktionsstudie zu Material und Formulierungseinflüssen

Der MMAD der einzelnen Formulierungen unterscheidet sich nur geringfügig und es lässt sich weder ein Trend für die Abhängigkeit vom Ethanolgehalt der Formulierungen noch vom Düsendurchmesser erkennen (Tabelle 4.28).

Tabelle 4.28: Übersicht über die Werte für den MMAD der unterschiedlichen Zubereitungen und Düsendurchmesser

MMAD	5%	7,5%	10%
0,22 mm	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0
0,3 mm	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0
0,33 mm	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,0	1,3 ± 0,0

Im Gegensatz dazu machen die Ergebnisse für die FPD deutlich Unterschiede zwischen den Formulierungen und verwendeten Mundstücken sichtbar (Tabelle 4.29). So nimmt für alle untersuchten Düsendurchmesser die Fraktion der feinen Partikel mit zunehmendem Ethanolgehalt ab. Die verwendete Ethanolkonzentration beeinflusste dabei über eine Änderung des Dampfdruckes die Bildung der Primärtröpfchen und deren Geschwindigkeit nach Düsenpassage. Der Durchmesser der Düse hat ebenfalls einen Effekt auf die Bildung der Primärtröpfchen.

Tabelle 4.29: Übersicht über die Werte für die FPD der unterschiedlichen Zubereitungen und Düsendurchmesser

FPD [μg]	5%	7,5%	10%
0,22 mm	135,8 \pm 5,2	123,8 \pm 1,1	118,3 \pm 3,7
0,3 mm	120,2 \pm 2,0	88,0 \pm 1,2	79,1 \pm 0,6
0,33 mm	107,8 \pm 3,9	86,1 \pm 1,0	75,0 \pm 4,2

Betrachtet man exemplarisch das Depositionsprofil für die Formulierungen bei Verwendung eines Düsendurchmessers von 0,33 mm (Abbildung 4.14), so erkennt man die durch Variation des Ethanolgehaltes verursachten Änderungen. Resultierend aus dem Anstieg der im Rachen abgeschiedenen Arzneistoffmengen kommt es bei einer Erhöhung des Ethanolgehaltes zu einer Abnahme der Fraktionen, die die unteren Stufen des Impaktors erreichen.

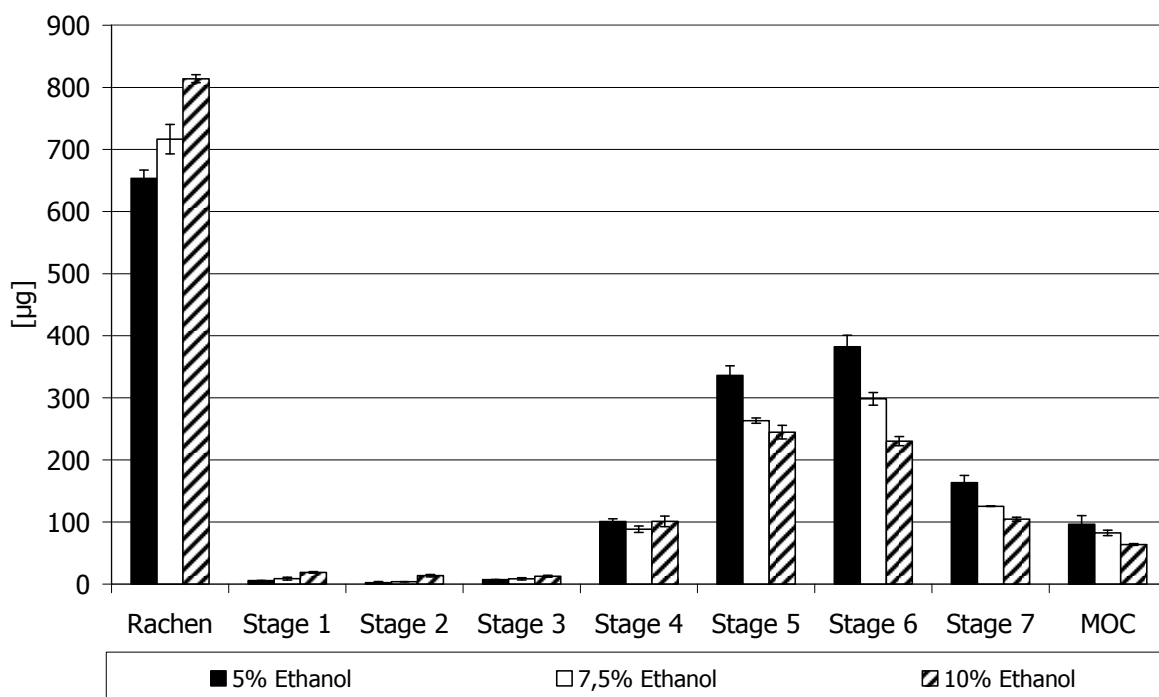


Abbildung 4.14: Depositionsprofil 0,33 mm Düsendurchmesser verschiedene Ethanolkonzentrationen

Trägt man die FPD gegen den verwendeten Düsendurchmesser auf (Abbildung 4.15), so erkennt man für alle drei Formulierungen die

bereits beschriebene Abnahme der FPD bei Zunahme des Düsendurchmessers.

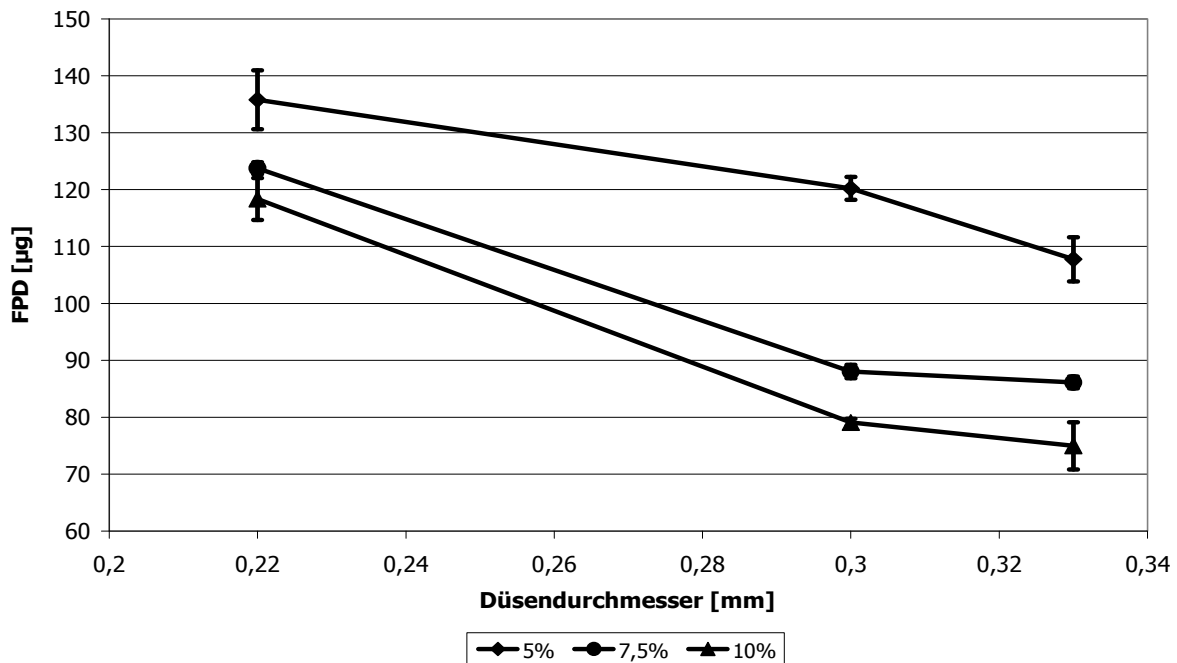


Abbildung 4.15: Korrelation der FPD mit dem Düsendurchmesser unter Verwendung unterschiedlicher Ethanolkonzentrationen

Dabei ist für die Formulierungen mit hohen Ethanolkonzentrationen der Einfluss des Düsendurchmessers auf die FPD zwischen 0,22 und 0,3 mm mit Abnahmen von 35,8 und 39,2 µg am stärksten. Die 5% Formulierung weist im Gegensatz dazu zwischen 0,22 und 0,3 mm mit 15,6 µg eine deutlich geringere Abnahme auf.

Betrachtet man die Unterschiede in der FPD der Formulierungen für die Düsendurchmesser 0,3 – 0,33 mm, fällt auf, dass bei dieser Variation des Düsendurchmessers die Formulierung mit 5% eine deutlich stärkere Abnahme der FDP erfährt, als die anderen Formulierungen.

Es liegt für alle Formulierungen eine nicht lineare Abhängigkeit der FPD vom Faktor Düsendurchmesser vor. Des Weiteren scheint die Formulierung mit 5% geringfügiger durch Änderung des

Ergebnisse

Düsendurchmessers beeinflusst, was in der absoluten Abnahme der FPD um 28 μm zwischen dem 0,22 und 0,33 mm Mundstück im Vergleich zu den anderen Formulierungen deutlich wird (Tabelle 4.30).

Tabelle 4.30: Absolute Abnahme der FPD zwischen unterschiedlichen Düsendurchmessern

FPD Differenz [μg]	5%	7,5%	10%
0,22 - 0,3 mm	15,6	35,8	39,2
0,3 - 0,33 mm	12,4	1,9	4,1
0,22 - 0,33 mm	28	37,8	43,3

Bei der Betrachtung der FPD-Abhängigkeit vom Düsendurchmesser erkennt man für alle untersuchten Aktuatoren einen vergleichbaren Kurvenverlauf (Abbildung 4.16).

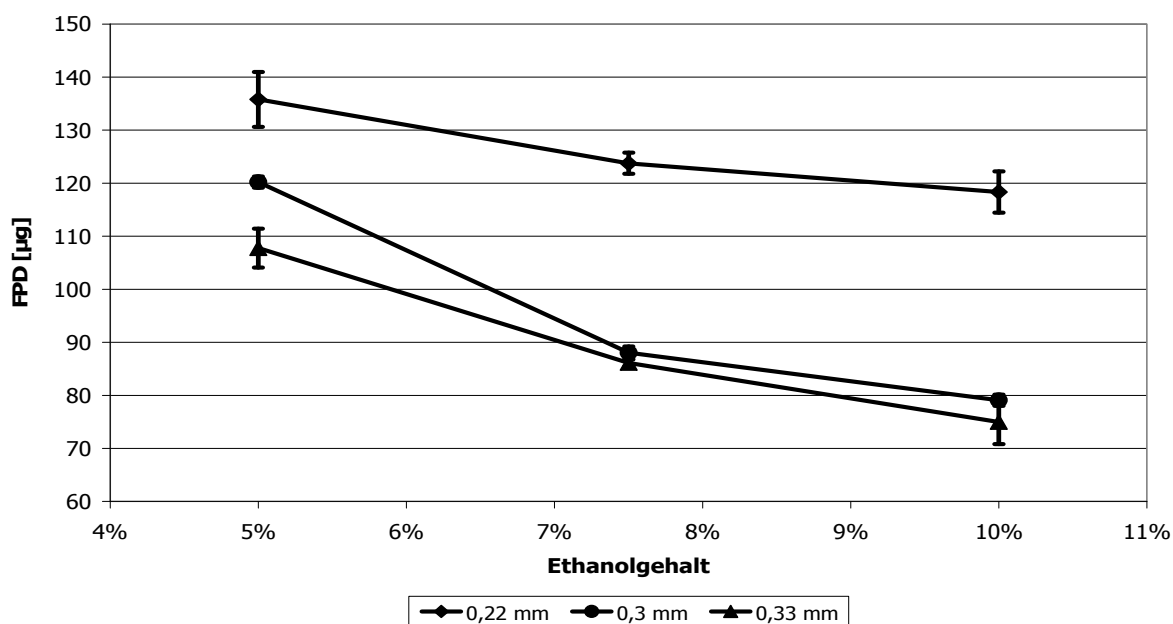


Abbildung 4.16: Korrelation der FPD mit der Ethanolkonzentration bei Verwendung unterschiedlicher Düsendurchmesser

Bei allen untersuchten Mundstücken zeigt sich die größte absolute Differenz in der FPD zwischen der Konzentration 5 und 7,5%, während die FPD zwischen 7,5 und 10% deutlich geringer abnimmt (Tabelle 4.31). Mit einer Abnahme um 17,5 μg zwischen den Formulierungen mit

5 und 10% Ethanolkonzentration weist der Aktuator mit einem Düsendurchmesser von 0,22 mm die geringste Änderung der aerodynamischen Parameter durch die Veränderung des Ethanolgehaltes auf. Dies ist auf die effektivste Zerstäubung am kleinsten Düsendurchmesser zurückzuführen, der auch in der Lage ist bei steigenden Ethanolkonzentration in der Formulierung noch ausreichend kleine Primärtropfen zu erzeugen.

Tabelle 4.31: Absolute Differenzen der FPD beim Vergleich unterschiedlicher Düsendurchmesser

FPD Differenz [µg]	5% - 7,5%	7,5% - 10%	5% - 10%
0,22 mm	12	5,5	17,5
0,3 mm	32,2	8,9	41,1
0,33 mm	21,7	11,1	32,8

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei Verwendung der Formulierung mit 5% Ethanolgehalt und des Mundstückes mit einem Düsendurchmesser von 0,22 mm der größte Feinanteil erzeugt wird (Abbildung 4.17).

Contour Graph 4

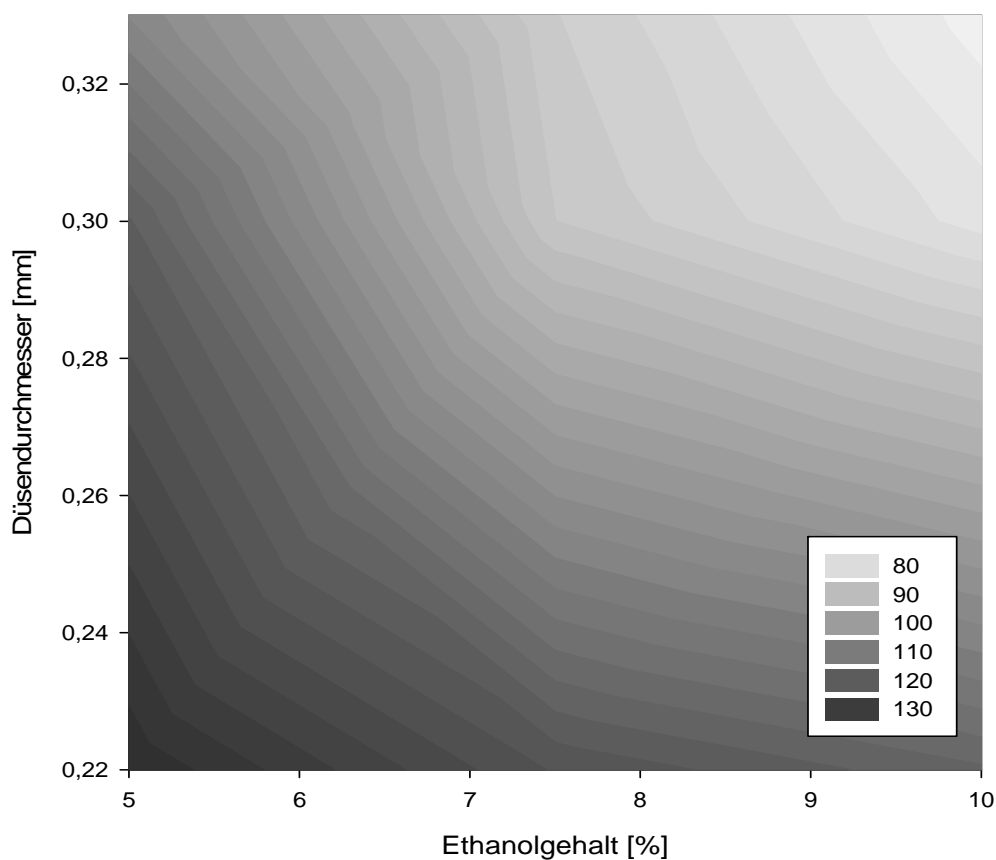


Abbildung 4.17: Flächenplot der FPD [μg] Abhängigkeit vom Ethanolgehalt und Düsendurchmesser, die Zwischenwerte wurden interpoliert

Da es aber hinsichtlich einer verbesserten Formulierbarkeit mit Hilfsstoffen ratsam erschien, einen möglichst hohen Anteil an Cosolvens in der Formulierung zu verwenden, wurde in den weiteren Versuchen das 0,22 mm Mundstück in Kombination mit der 10% Ethanol enthaltenden Formulierung eingesetzt, da der Einfluss des Ethanolgehaltes bei Verwendung des 0,22 mm Mundstückes zur geringsten Abweichung in der FPD führt (Tabelle 4.31).

4.2.2 Charakterisierung der Basisformulierung

4.2.2.1 Aerodynamische Charakterisierung der Basisformulierung

Ausgehend von der unter 4.2.1 etablierten Basisformulierung (Tabelle 4.32) wurde der Wirkstoffgehalt so gewählt, dass die resultierende abgegebene Wirkstoffdosis im Bereich der Marktprodukte mit BDP und Ciclesonid waren, da dieser Dosierungsbereich bei den untersuchten Formulierungen die breiteste Produktpalette umfasste. Aufgrund der höher dosierten Formulierungen mit Budesonid und BDP wurde angenommen, dass es bei Verwendung dieser Konzentration zu keinen Formulierungsproblemen kommen würde.

Tabelle 4.32: Zusammensetzung der Basisformulierung

	Einwaage [g]	Anteil [%]
Wirkstoff	0,028	0,25
Ethanol	1,144	10,04
HFA 134a	10,22	89,71

Als Wirkstoff wurde für die Charakterisierung der Basisformulierung das BDP gewählt, da dieser Arzneistoff in ausreichender Menge zur Verfügung stand. Mittels NGI wurden die aerodynamischen Parameter der Formulierung ermittelt (Tabelle 4.33).

Tabelle 4.33: Vergleich der aerodynamischen Parameter der Basisformulierung mit den Ergebnissen der Marktübersicht

Bezeichnung	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Basis	126,4 \pm 5,7	91,7 \pm 6,6	72,4 \pm 2,0	1,2 \pm 0,0
Beclometason-ratiopharm®	117,5 \pm 3,2	74,7 \pm 2,1	63,6 \pm 1,6	0,9 \pm 0,0

Ergebnisse

Im Vergleich der Formulierungen Basis gegen Beclometason-ratiopharm[®] kann man erkennen, dass das primäre Ziel der Formulierungsentwicklung erreicht wurde. Im Vergleich geben beide Zubereitungen vergleichbare Arzneistoffmengen ab, wobei die Formulierung Basis mit einer FPF von 72,4% gegenüber dem Marktprodukt mit 63,6% eine deutlich größere lungengängige Fraktion erzeugt. Der MMAD der Basiszubereitung ist mit 1,2 μm leicht höher als mit 0,9 μm bei der Handelsformulierung. Vergleicht man aber die Depositionsprofile der beiden Formulierungen, so wird ersichtlich, dass es durch eine deutlich höhere Massenabscheidung für die Basisformulierung auf den Stufen 5 und 6 bei ähnlichen Wirkstoffmengen auf Stufe 7 und dem MOC zu dieser Änderung im MMAD kommt (Abbildung 4.18).

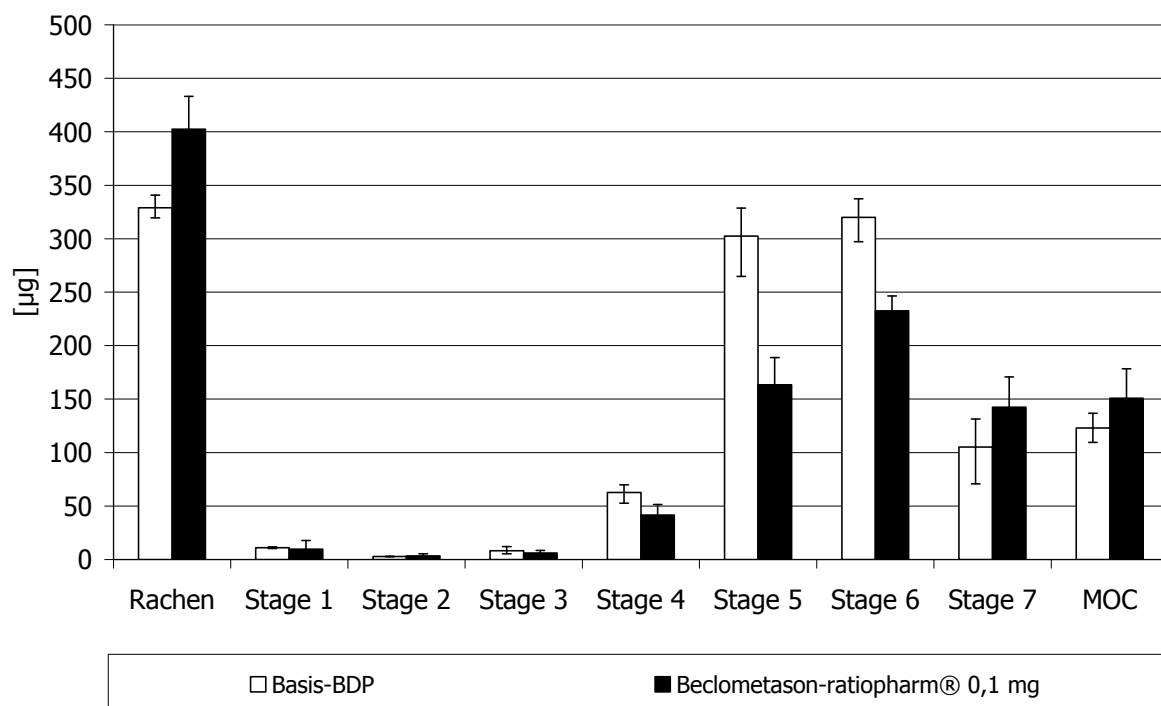


Abbildung 4.18: Vergleich der Depositionsprofile der Basisformulierung und des Marktproduktes Beclometason-ratiopharm[®]

4.2.2.2 Mikroskopische Untersuchung der Basisformulierung

Sammelt man mittels modifiziertem MSLI, wie unter 3.2.4.2.2.1 beschrieben, Proben für eine mikroskopische Betrachtung der Aerosolpartikel aus der Fraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$, so findet man rundlich geformte Partikel (Abbildung 4.19).

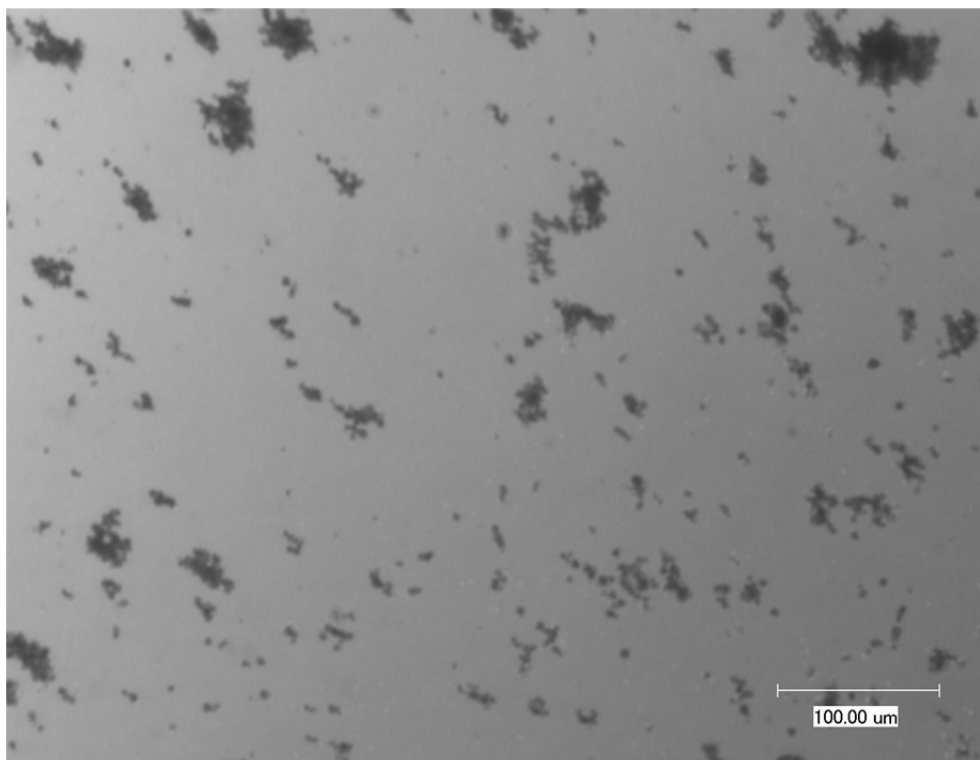


Abbildung 4.19: Mikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Basisformulierung

Die Einzelpartikel sind noch deutlicher auf den rasterelektronischen Bildern zu erkennen (Abbildung 4.20). Auf der Aufnahme sind kugelförmige, feste Partikel unterschiedlichsten Durchmessers zu sehen, die eine unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheit aufweisen. Die Veränderung der Oberfläche könnte aber erst während der Präparation entstanden sein, so dass dies nicht weiter bewertet werden soll.

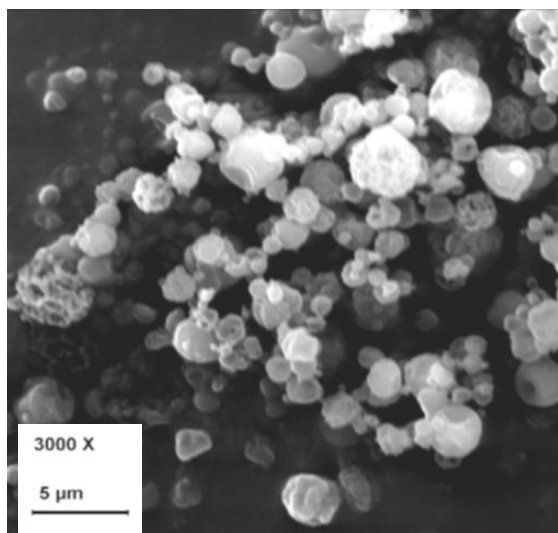


Abbildung 4.20: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Basisformulierung

4.2.2.3 Kristallografische Untersuchung der Aerosolfraktion

Im Vergleich zum DSC-Kurvenverlauf der Ausgangssubstanz BDP findet sich bei den Aerosolpartikeln ein zusätzliches exothermes Ereignis beginnend bei $120 \text{ }^\circ\text{C}$ (Abbildung 4.21). Diese Veränderung der Kristallstruktur wurde bereits für FCKW-haltige Dosieraerosol bei Lagerung von Wirkstoffkristallen im Treibgas beschrieben (Vervaet, 1999) und wurde als FCKW-BDP-Solvat benannt.

Auch für lösungsbasierte Marktformulierungen, die bereits die HFA verwenden, wurde dieses Verhalten beschrieben und ebenfalls als ein Solvat oder eine Einschlussverbindung charakterisiert (Saunders, 2008). Bei der Erwärmung der Probe kommt es bei Entfernung des eingeschlossenen Treibgases zu einer Rekristallisation als BDP-Anhydrat, welches das exotherme Ereignis bei $120 \text{ }^\circ\text{C}$ erklärt.

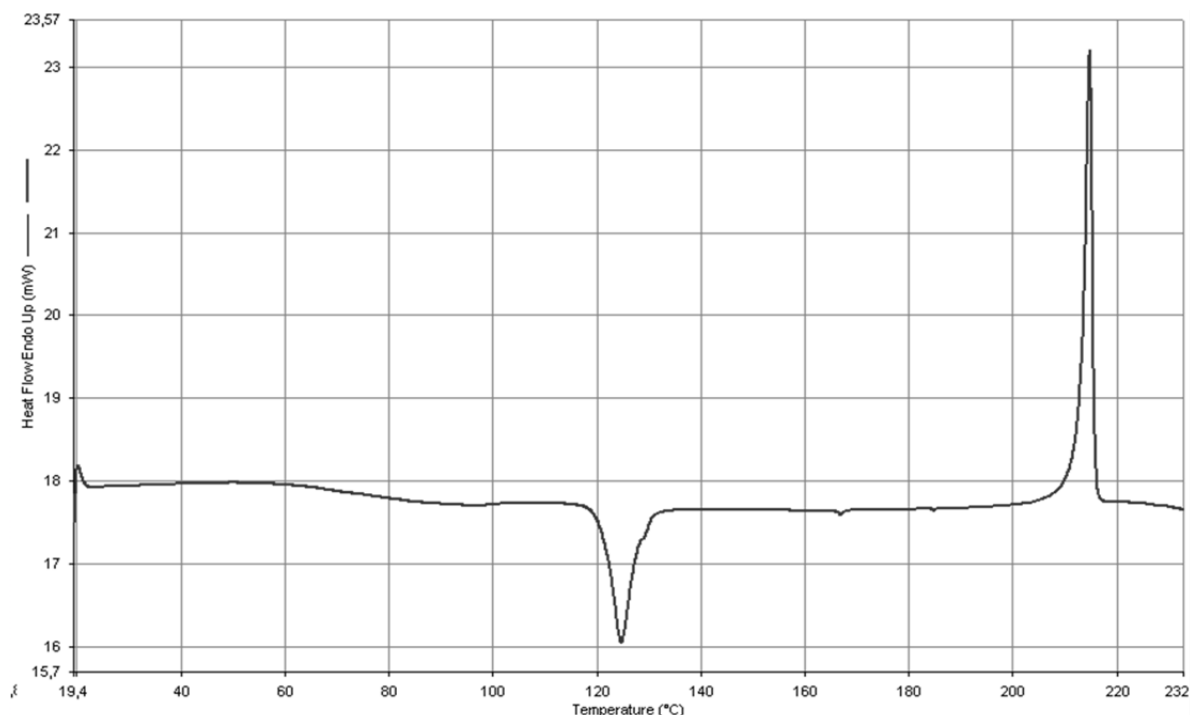


Abbildung 4.21: DSC-Kurvenverlauf der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Basisformulierung

Die thermischen Ereignisse, die mittels DSC gemessen wurden, konnten auch mittels Heiztisch unter dem Mikroskop sichtbar gemacht werden. Unterwirft man die Probe einem Temperaturprogramm mit der Heizrate $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, so kann man ausgehend von festen Partikeln im Temperaturverlauf bei $\sim 120 \text{ }^\circ\text{C}$ eine Verflüssigung von einem Teil der Aerosolfraktion erkennen (Abbildung 4.22).

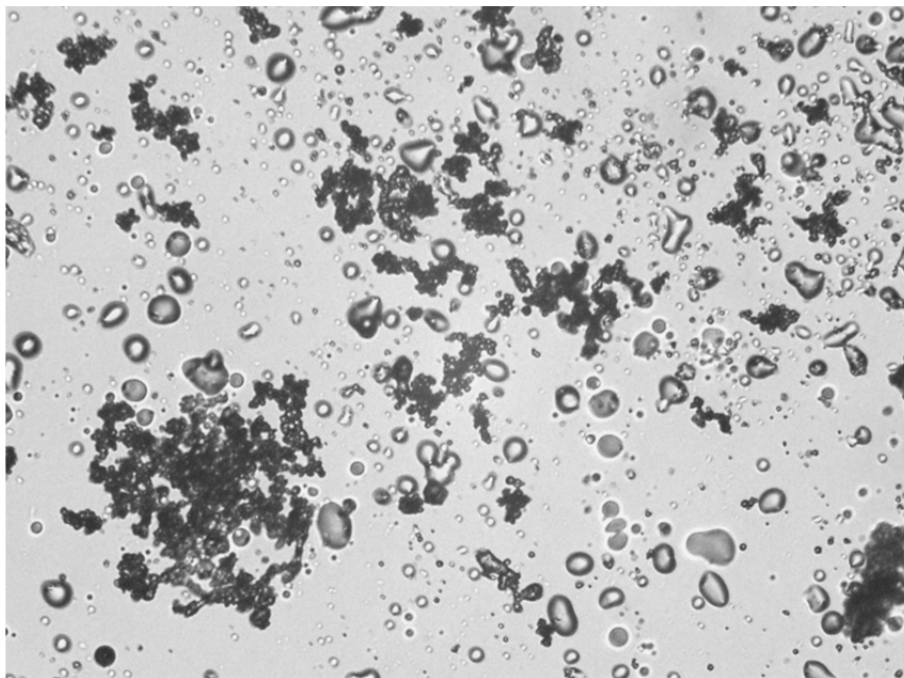


Abbildung 4.22: Mikroskopisches Bild der Aerosolfraction der Basis Formulierung bei 120 °C

Im weiteren Verlauf der Thermoanalyse rekristallisiert dieser Teil wieder (Abbildung 4.23), um letztlich bei ca. 210 °C komplett zu schmelzen.

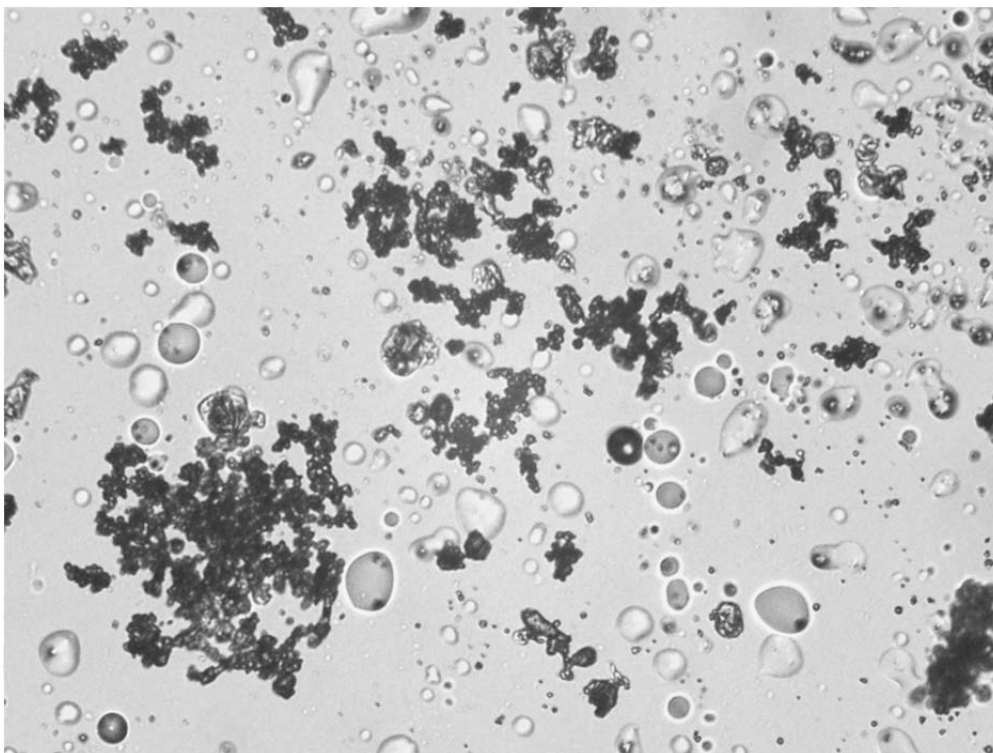


Abbildung 4.23: Mikroskopisches Bild der Aerosolfraction der Basis Formulierung bei 180 °C

Diese Beobachtungen sind in guter Übereinstimmung mit der von Forbes (Forbes, 2010) beschriebenen Ausbildung einer HFA 134a Einschlussverbindung während der Partikelformierung im BDP. Bei Erwärmung kollabieren diese Partikel und rekristallisieren als BDP-Anhydrat, welches dann bei ca. 210 °C schmilzt.

Mittels Raman-Spektroskopie gelang es zwei Kristallformen des BDP zu unterscheiden. Beim Vergleich der Raman-Spektren der Partikel der Aerosolfraktion mit den unter 3.1.1.2.1 beschriebenen Referenzspektren, lässt sich das gefundene Spektrum dem Anhydrat des BDP zuordnen (Abbildung 4.24).

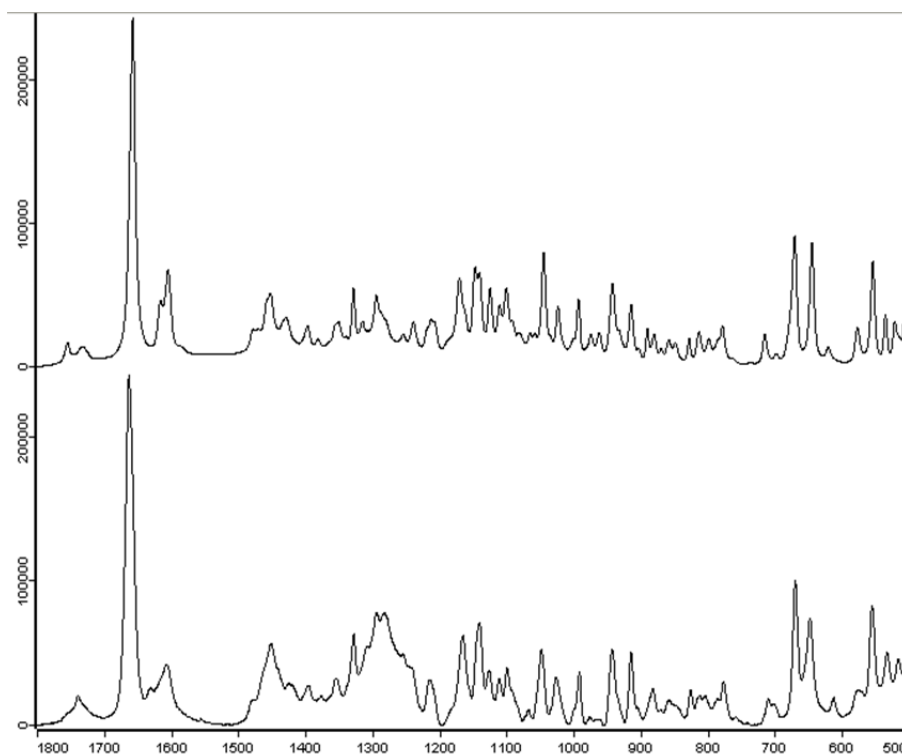


Abbildung 4.24: Raman-Spektrum des Beclometasondipropionat Anhydrats (oben) im Vergleich zum Spektrum der Aerosolpartikel der Basisformulierung (unten)

Wie bereits bei der mikroskopischen Untersuchung der Partikel bei kontrollierter Heizrate gezeigt wurde, liegt nur ein Teil der Fraktion als Solvat oder Einschlussverbindung vor. Ein Teil der Probe scheint direkt

als BDP-Anhydrat aus der Formulierung zu rekristallisieren.

4.2.3 Variation der Zusammensetzung der Basisformulierung

Nach Etablierung der Basisformulierung sollte in einer Versuchsreihe ein generelles Verständnis über die Auswirkungen von Änderungen an der Formulierung erlangt werden. Dabei wurden der Einfluss des Treibgases, des Ethanolgehaltes und der Einfluss der Wirkstoffmenge auf die aerodynamischen Parameter untersucht.

4.2.3.1 Verwendung eines alternativen Treibgases

Das, soweit nicht anders beschrieben, bei allen Versuchen und Formulierungen verwendete HFA 134a wurde in der Basisformulierung gegen das Treibgas HFA 227 ausgetauscht. Dabei kommt es zu keiner wesentlichen Veränderung, der aerodynamischen Kenngrößen (Tabelle 4.34).

Tabelle 4.34: Vergleich der aerodynamischen Parameter der Basisformulierung mit HFA 134a und HFA 227 als Treibgas

Bezeichnung	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Basis	126,4 \pm 5,7	91,7 \pm 6,6	72,4 \pm 2,0	1,2 \pm 0,0
Basis HFA 227	133,6 \pm 2,4	96,9 \pm 3,8	72,5 \pm 1,6	1,5 \pm 0,0

Ein leichter Unterschied in der abgegebenen Arzneistoffmenge, schlägt sich auch im Ergebnis der FPD wieder. Vergleicht man aber die FPF, so lässt sich erkennen, dass beide Formulierungen vergleichbare Arzneistoffmengen in die Lunge eines Patienten bringen würden. Ein deutlicher Unterschied im MMAD deutet allerdings auf eine Verschiebung der Partikelgrößenverteilung hin, die auch im Vergleich der Depositionsprofile zu erkennen ist (Abbildung 4.25). Bei der Formulierung mit HFA 227 scheiden sich bereits auf Stufe 4 und 5

höhere Anteile an Wirkstoff ab.

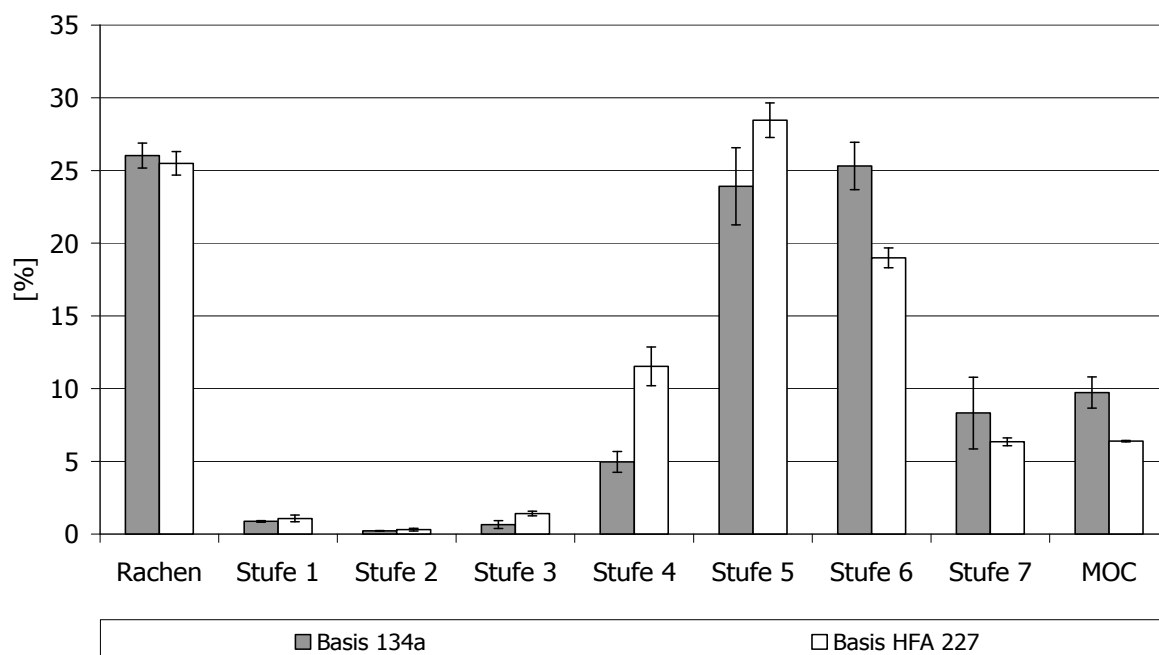


Abbildung 4.25: Prozentualer Vergleich der Depositionsprofile der Basisformulierung mit HFA 134a und HFA 227 als Treibgas

Erklärbar ist dies über den unterschiedlichen Dampfdruck der beiden Treibgase. Der Dampfdruck ist die treibende Kraft der Zerstäubung und somit führt ein niedriger Dampfdruck zu größeren Ausgangstropfen. Aus der Formulierung mit HFA 227, welches bei 25 °C einen Dampfdruck von 4,5 bar hat, ergeben sich somit gegenüber der Formulierung mit HFA 134a, welches einen Dampfdruck von 6,6 bar hat, größere Partikel.

4.2.3.2 Änderung des Ethanolgehaltes und der Wirkstoffmenge

Neben der Untersuchung des Treibgaseinflusses der Einfluss einer stark erhöhten Ethanolkonzentration, sowie der Wirkstoffkonzentration, auf die aerodynamischen Parameter untersucht. Dabei wurden mit dem Wirkstoff BDP Formulierungen hergestellt, die zum einen, verglichen zur Basisformulierung, einen doppelten Ethanolgehalt aufweisen, sowie eine weitere Formulierung die neben dem verdoppelten Ethanolgehalt auch die doppelte Menge an Wirkstoff enthielt (Tabelle 4.35).

Tabelle 4.35: Soll Einwaagen der untersuchten Formulierungen

	Basis	2×EtOH	2×WS
Ethanol [g]	1,14	2,56	2,56
Ethanol [%]	10	20	20
BDP [mg]	28,00	28,00	56,00
HFA 134a [g]	10,22	10,22	10,22

Vergleicht man die Impaktionsdaten der Zubereitungen (Tabelle 4.36), so fällt zunächst auf, dass im Vergleich zur Basisformulierung die erhöhte Ethanolkonzentration zu einer deutlichen Abnahme der FPF führt (Abbildung 4.26).

Tabelle 4.36: Vergleich der aerodynamischen Parameter der Basisformulierung mit den Ergebnissen Basisformulierung mit dem Treibgas HFA 227

Bezeichnung	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Basis	126,4 \pm 5,7	91,7 \pm 6,6	72,4 \pm 2,0	1,2 \pm 0,0
2×EtOH	116,7 \pm 11,7	56,4 \pm 5,8	48,5 \pm 5,3	1,3 \pm 0,0
2×WS	225,1 \pm 8,4	110,4 \pm 5,2	49,0 \pm 0,6	1,6 \pm 0,0

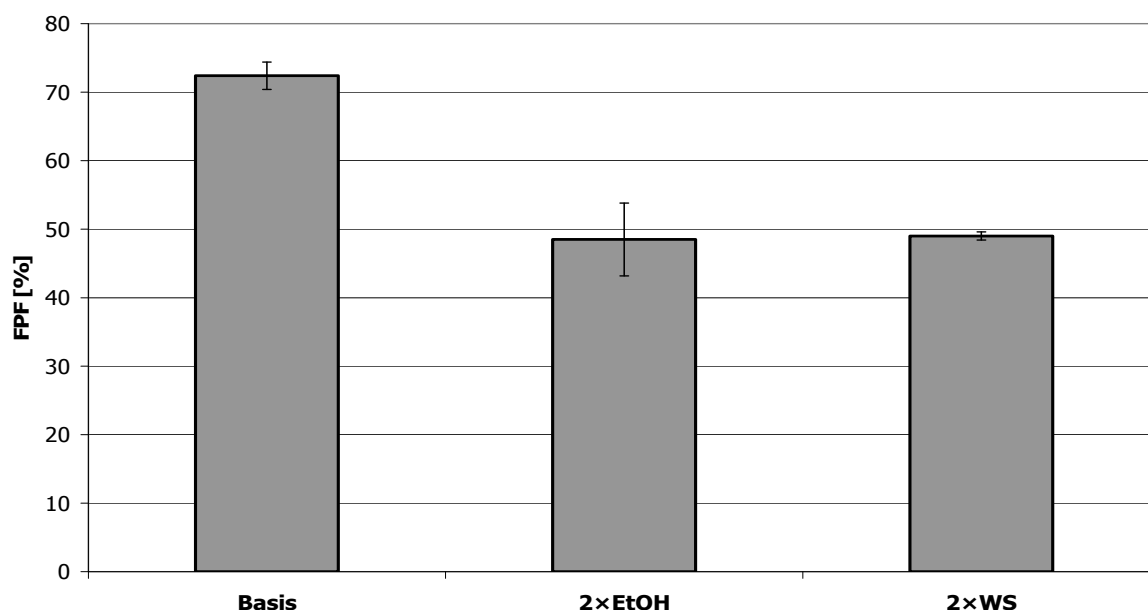


Abbildung 4.26: Vergleich der FPF der untersuchten Formulierungen

Die Abnahme auf ca. 49% ist dabei für beide Formulierungen mit einem Ethanolgehalt von 20% vergleichbar. Die Formulierung 2xWS weist neben einer verdoppelten abgegebenen Arzneistoffmenge auch eine verdoppelte FPD im Vergleich zur Formulierung 2xEtOH auf. Diese Dosierungslinearität wurde unter 4.1.1 beim Vergleich der Marktprodukte BDP mit 100 µg und 250 µg Wirkstärke nicht festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei den Produkten von ratiopharm um unterschiedlich zusammengesetzte Formulierungen handelt, da prinzipiell eine Dosislinearität möglich ist.

Der prozentuale Vergleich der Massenverteilung der drei Zubereitungen zeigt, dass sich die niedrigere FPF der Zubereitungen mit einem Ethanolzusatz von 20% über eine deutlich stärkere Abscheidung im Rachenteil des NGI erklären lassen (Abbildung 4.27).

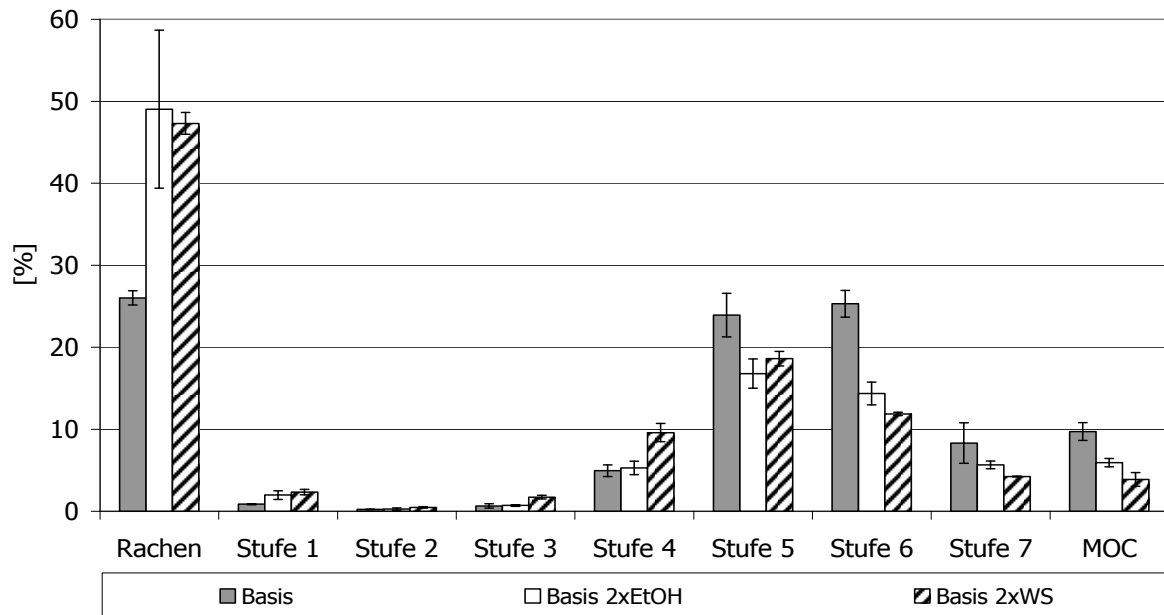


Abbildung 4.27: Prozentualer Vergleich der Depositionsprofile der Basisformulierungen mit den veränderten Formulierungen

Dieser ethanolabhängige Effekt konnte bereits unter 4.2.1 beim Einfluss des Ethanolgehaltes beobachtet werden und lässt sich auf eine größere Ausgangspartikelgröße an der Düse zurückführen (Gupta, 2003). Neben diesen Ähnlichkeiten der beiden veränderten Basisformulierungen, kann man einen deutlichen Unterschied im MMAD zwischen den Formulierungen feststellen (Abbildung 4.28).

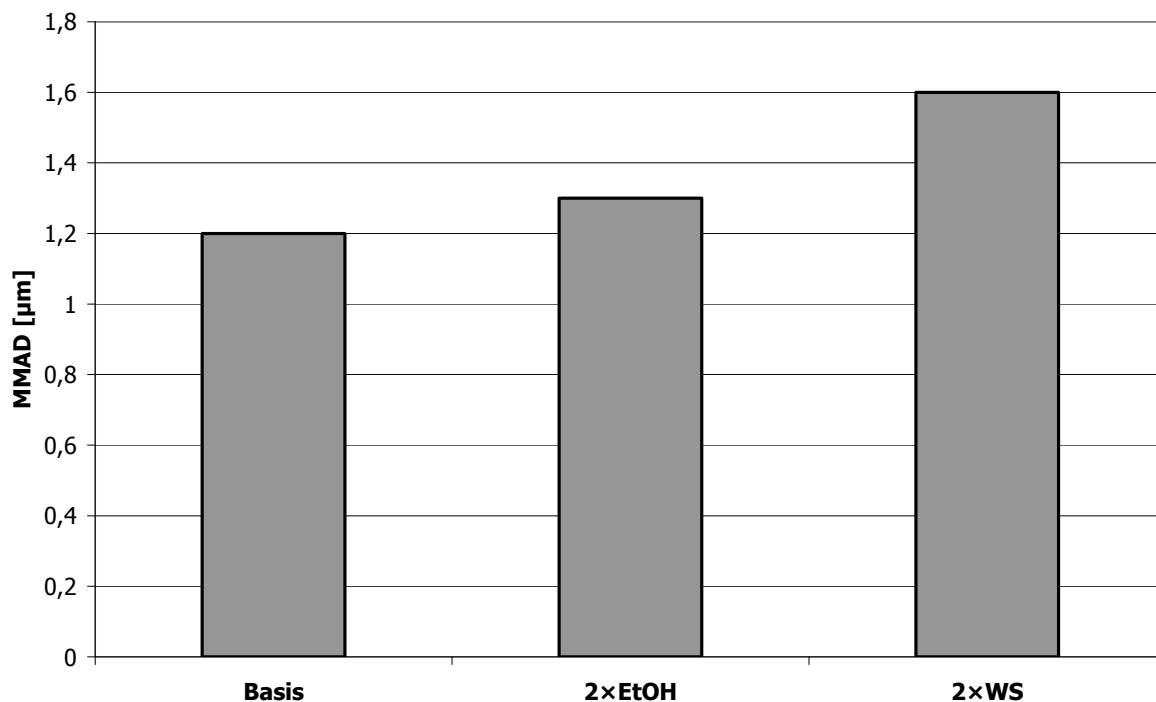


Abbildung 4.28: Vergleich des MMAD der untersuchten Formulierungen

Die doppelte Wirkstoffeinwaage wirkt sich dabei auf die resultierende aerodynamische Partikelgröße aus, so dass es bei dieser Formulierung zu einer Verschiebung der Massenverteilung zu größeren Abscheidedurchmessern kommt. Dies spiegelt sich in höheren MMAD wider. Im Vergleich des MMAD aller drei Formulierungen kann man erkennen, dass der geänderte Ethanolgehalt verglichen zur erhöhten Wirkstoffeinwaage einen geringeren Einfluss auf die aerodynamische Massenverteilung nimmt, da bei höher doppelter Wirkstoffeinwaage auch in jedem Tropfen zweifache Konzentration des Arzneistoffes vorliegt. Während der Evaporation der anderen Lösungsbestandteile bleibt so eine Partikel mit doppelter Arzneistoffmenge zurück, der sich in seinen Dimensionen deutlich von den Partikeln der einfachen Wirkstoffeinwaage unterscheidet.

4.3 Hilfsstoffuntersuchungen und Formulierungs-

etablierung

4.3.1 Erweiterung der Basisformulierung durch Zusatz von Hilfsstoffen

Ausgehend von der Basisformulierung sollten neue, aber auch bereits etablierte Hilfsstoffe wie das Glycerol oder Macrogole in diese Formulierung eingearbeitet werden. Dabei wurden die Formulierungen so zusammengesetzt, dass immer ein Vielfaches der Wirkstoffeinwaage als Hilfsstoff hinzugefügt wurde. Der Bereich der zugegebenen Hilfsstoffmenge wurde dabei an die bekannt Glycerolkonzentration von 1,3% im Marktprodukt Sanasthmax[®] angelehnt (Zusammensetzung bekannt aus Forbes, 2010). Die Formulierung wurde dabei insofern angepasst, dass der Ethanolgehalt der Gesamtformulierung auch bei Hilfsstoffzugabe immer 10% betrug, um einen Einfluss der Ethanolkonzentration, wie er unter 4.2.1 gezeigt werden konnte auszuschließen (Tabelle 4.37).

Tabelle 4.37: Basisrezepturen für hilfsstoffhaltige Formulierungen

Rezepturen	Wirkstoff	Hilfsstoff	Ethanol	HFA 134a
Basis [g]	0,028	---	1,144	10,22
Basis [%]	0,25	---	10,04	89,71
1:1 [g]	0,028	0,028	1,145	10,22
1:1 [%]	0,25	0,25	10,03	89,48
1:3 [g]	0,028	0,084	1,15	10,22
1:3 [%]	0,24	0,73	10,02	89,01
1:5 [g]	0,028	0,14	1,156	10,22
1:5 [%]	0,24	1,21	10,01	88,53
1:7 [g]	0,028	0,196	1,162	10,22
1:7 [%]	0,24	1,69	10,01	88,06

4.3.1.1 Löslichkeit der Hilfsstoffe in Ethanol

In einer ersten Eignungsprüfung wurden die Substanzen auf ihre Löslichkeit in Ethanol untersucht, da dies ein wichtiger Schritt für die Formulierung eines lösungsbasierten Dosieraerosols ist. Eine breite Auswahl an Stoffen wurde in diese Untersuchung einbezogen. Neben bereits in der inhalativen Therapie etablierten Substanzen, wie z.B. Glycerol (Ganderton, 2002), wurden auch Substanzen, die bislang nur in niedrigen Konzentrationen und anderer Funktion in Dosieraerosolen enthalten waren untersucht. Beispiele für Letztere sind, Ölsäure, Macrogole oder Povidon. Darüber hinaus wurden auch Substanzen einbezogen, die aufgrund ihrer Struktur oder Funktion hinsichtlich eines Effekts auf die Formulierung aussichtsreich erschienen. Dabei wurde in diesen Untersuchungen die Einwaagen der Formulierung 1:5 zu Grunde gelegt, da diese zunächst in der Planung der Versuche die Formulierung mit dem höchsten Hilfsstoffanteil darstellte. Erst im späteren Verlauf der Versuche, wurden auch Formulierungen mit dem Verhältnis 1:7 hergestellt und untersucht. Die Probenvorbereitung erfolgte wie im Methodenteil beschrieben. Die Untersuchungen wurden alle ohne Wirkstoff durchgeführt, da davon ausgegangen wurde, dass dieser die Löslichkeit der Substanzen nur geringfügig beeinträchtigen würde. Anhand der Ergebnisse kann man erkennen, dass nicht alle getesteten Substanzen in diesem Verhältnis in Ethanol löslich sind (Tabelle 4.38).

Tabelle 4.38: Ergebnisübersicht der Ethanollöslichkeiten von ausgesuchten Hilfsstoffen

Bezeichnung	Anmerkungen
Glycerol	klare Lösung
Povidon 30	klare Lösung
Povidon 90F	klare Lösung
Povidon CL	nicht vollständig gelöst
Povidon VA 64	klare Lösung
Macrogol 300	klare Lösung
Macrogol 1500	löst sich bei moderater Erwärmung
Macrogol 6000	nicht vollständig gelöst
Polysorbat 80	klare Lösung
Span 20	klare gelbliche Lösung
Span 85	Phasentrennung
Miglyol 812	klare Lösung
Propylenglycol	klare Lösung
Ethylenglycol	klare Lösung
Glycerolmonostearat	nicht vollständig gelöst
Aqua bidest.	klare Lösung
Cholesterol	nicht vollständig gelöst
Cremophor A25	klare Lösung
Lanette O	klare Lösung
Solutol HS 15	klare Lösung
Poloxamer 188	nicht vollständig gelöst
Ölsäure	klare Lösung
Ethylcellulose	nicht vollständig gelöst

Die erhaltenen Lösungen wurde im Weiteren auf ihre Mischbarkeit mit dem Treibgas HFA 134a untersucht.

4.3.1.2 Löslichkeit der Hilfsstoffe in einem Gemisch aus Ethanol und HFA 134a

Die unter 4.3.1.1 als geeignet befundenen Substanzen wurden mit BDP zusammen nach der Rezeptur für die Formulierung 1:5 in Ethanol gelöst.

Diese Lösung wurde in ein druckstabiles Glasvial gefüllt, welches mit einem Ventil verschlossen wurde. Durch das Ventil wurde der Zubereitung das Treibgas HFA 134a zugemischt. Die erhaltene Mischung wurde optisch kontrolliert und bewertet (Tabelle 4.39).

Tabelle 4.39: Ergebnisse der optischen Begutachtung der abgefüllten hilfsstoffhaltigen Dosieraerosolformulierungen

Bezeichnung	Anmerkungen
Glycerol	klare Lösung
Povidon 30	klare Lösung
Povidon 90F	klare Lösung
Povidon VA 64	klare Lösung
Macrogol 300	klare Lösung
Macrogol 1500	klare Lösung
Polysorbat 80	klare Lösung
Span 20	Phasentrennung
Miglyol 812	klare Lösung
Propylenglycol	klare Lösung
Ethylenglycol	klare Lösung
Aqua bidest.	klare Lösung
Cremophor A25	Ausfall kleiner Partikel
Lanette O	Starker weißer Ausfall
Solutol HS 15	klare Lösung
Ölsäure	klare Lösung

Die meisten Lösungen bleiben auch nach der Zugabe des Treibgases stabil.

Eine Besonderheit konnte bei der Zubereitung mit Aqua bidest. festgestellt werden. So kam es nach Zugabe des Treibgases zunächst zu einem Ausfall des Arzneistoffes in plättchenförmigen Kristallen, die sich aber nach einminütiger Ultraschallbehandlung wieder auflösten. Die Formulierungen wurden anschließend für 28 Tag bei Raumtemperatur gelagert und zeigten sich über diesen Zeitraum stabil. Der relativ hohe Anteil von Wasser in dieser Zubereitung scheint direkt bei der Mischung einen Ausfall der Substanz zur Folge zu tragen, da es zu einer Übersättigung des BDP in der Lösung kommt. Nach vollständiger Durchmischung und dem Eintrag von Energie löst sich der Wirkstoff wieder komplett.

Drei Substanzen zeigten bei Zugabe von HFA 134a eine Inkompatibilität. Span 20 zeigte eine Phasenseparation aus der Lösung. Bei Zugabe des Treibgases ändern sich die Polaritäten im entstehenden Gemisch, dabei kommt es zur Übersättigung des Hilfsstoffes in der Lösung und somit zur Phasenseparation. Bei der Formulierung mit Cremophor A25 kam es ebenso zu einer Ausfällung in kleinen Flocken. Lanette O zeigte die deutlichste Ausfällung des Hilfsstoffes mit einem tiefweißen Niederschlag bei Zugabe des Treibgases.

Somit konnten mehrere Hilfsstoffe identifiziert werden, die in weiteren Versuchen eingehender untersucht und charakterisiert werden sollen.

4.3.2 Aerodynamische Charakterisierung der hilfsstoffhaltigen Formulierungen

4.3.2.1 Vergleich der Rezepturen 1:5

Vergleicht man die unterschiedlichen Formulierungen miteinander (Tabelle 4.40), so unterscheiden sich einige der Zubereitungen in den aerodynamischen Parametern signifikant von den Anderen.

Tabelle 4.40: Vergleich der aerodynamischen Parameter der hilfsstoffhaltigen Formulierungen in der Rezepturzusammenstellung 1:5

Bezeichnung	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Basis	126,4 \pm 5,7	91,7 \pm 6,6	72,4 \pm 2,0	1,2 \pm 0,0
Glycerol	128,8 \pm 0,9	80,3 \pm 2,4	62,4 \pm 1,5	2,4 \pm 0,0
Povidon 30	125,8 \pm 1,2	66,9 \pm 1,8	53,2 \pm 1,9	2,6 \pm 0,0
Povidon 90F		keine Verdüsung möglich		
Povidon VA 64	129,8 \pm 20,8	62,4 \pm 5,7	48,4 \pm 3,4	2,5 \pm 0,1
Macrogol 300	146,3 \pm 4,5	75,1 \pm 7,0	51,3 \pm 3,1	2,5 \pm 0,1
Macrogol 1500	136,2 \pm 8,9	76,3 \pm 9,3	55,9 \pm 3,2	2,3 \pm 0,1
Polysorbat 80	121,8 \pm 3,2	68,8 \pm 3,1	56,5 \pm 1,1	2,4 \pm 0,1
Miglyol 812	119,9 \pm 7,8	68,5 \pm 9,2	57,1 \pm 4,2	2,2 \pm 0,2
Propylenglycol	130,3 \pm 9,1	75,3 \pm 11,5	57,6 \pm 4,8	1,9 \pm 0,1
Ethylenglycol	131,3 \pm 2,7	74,5 \pm 0,9	56,8 \pm 1,8	2,3 \pm 0,0
Aqua bidest.	134,7 \pm 9,9	86,5 \pm 3,8	64,3 \pm 1,9	1,2 \pm 0,0

Das Povidon 90F lässt sich zwar als lösungsbasiertes Dosieraerosol formulieren, löst man allerdings den Sprühstoß aus, erhält man kein Aerosol sondern einen Strahl. Es ist davon auszugehen, dass die Viskosität der Formulierung durch den Hilfsstoffzusatz so stark erhöht wurde, dass die eingetragene Kraft nicht mehr ausreicht, um diese beim Düsendurchtritt mittels Kavitation zu zerstäuben. Die Viskosität der Zubereitung ließ sich aber auf Grund des hohen Dampfdruckes der Mischung nicht bestimmen.

Die Formulierungen, die Glycerol und Aqua bidest. enthalten, unterscheiden sich in der FPF signifikant von den anderen

Zubereitungen, wobei sie sich untereinander wiederum stark in ihrem MMAD unterscheiden. Erklärungen dafür bietet der Vergleich der Depositionsprofile (Abbildung 4.29). Durch Zusatz von Glycerol verschiebt sich die Massenverteilung stark zu höheren Stufen, bleibt dabei allerdings mit der Hauptfraktion der Massenverteilung unterhalb des Abscheidendurchmessers von 5 μm . So ist zu erklären, dass bei deutlich höherem MMAD die FPF verglichen zur Basisformulierung nur geringfügig kleiner ist. Die Formulierung mit Aqua bidest. unterscheidet sich durch eine höhere Abscheidung im Rachenbereich von der Basiszubereitung, verhält sich aber auf den restlichen Stufen des NGI vergleichbar.

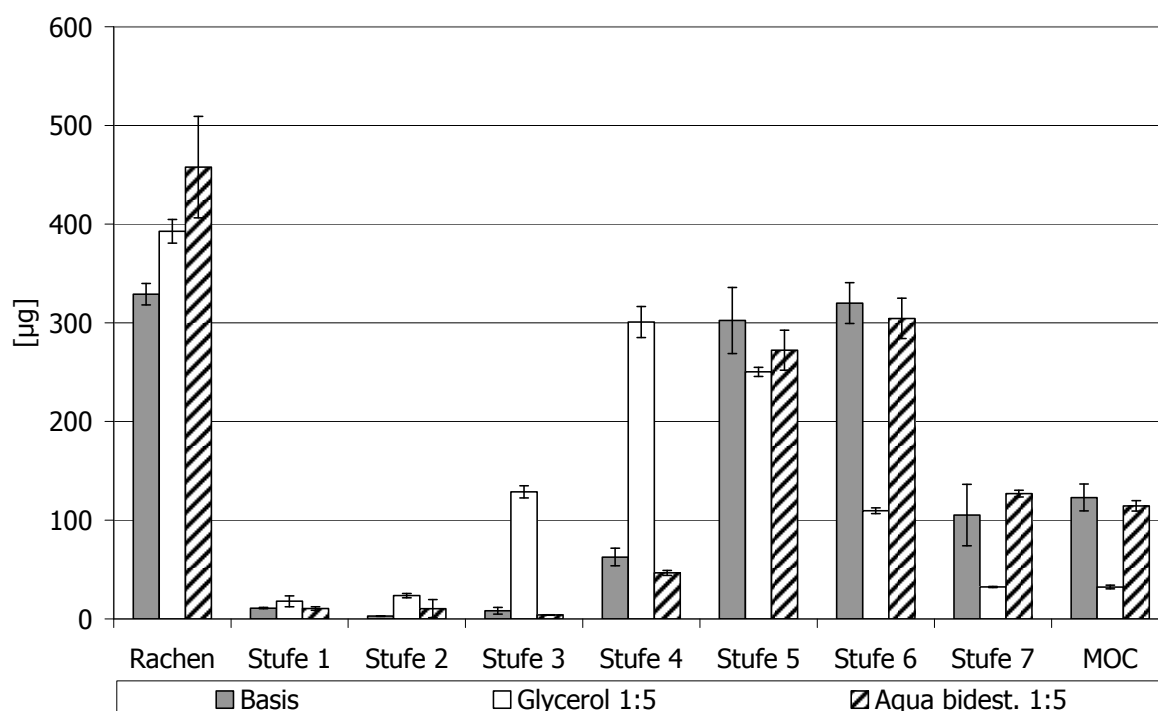


Abbildung 4.29: Vergleich der Depositionsprofile der Basisformulierungen mit Glycerol- und Aqua bidest.-haltigen Formulierungen 1:5

Das abweichende Verhalten gegenüber den anderen Hilfsstoff-haltigen Formulierungen ist dadurch allerdings nicht zu erklären. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Glycerol aufgrund stofflicher Eigenschaften während der Partikelbildung einen Einfluss auf die resultierende

Partikelgröße nimmt. Beim Vergleich der Depositionsmuster einiger ausgewählter Formulierungen (Abbildung 4.30) kann man erkennen, dass bei der Glycerol-haltigen Formulierung ein geringerer Anteil, im Rachen impaktiert, als bei den anderen Hilfsstoff-haltigen Formulierungen, für die kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

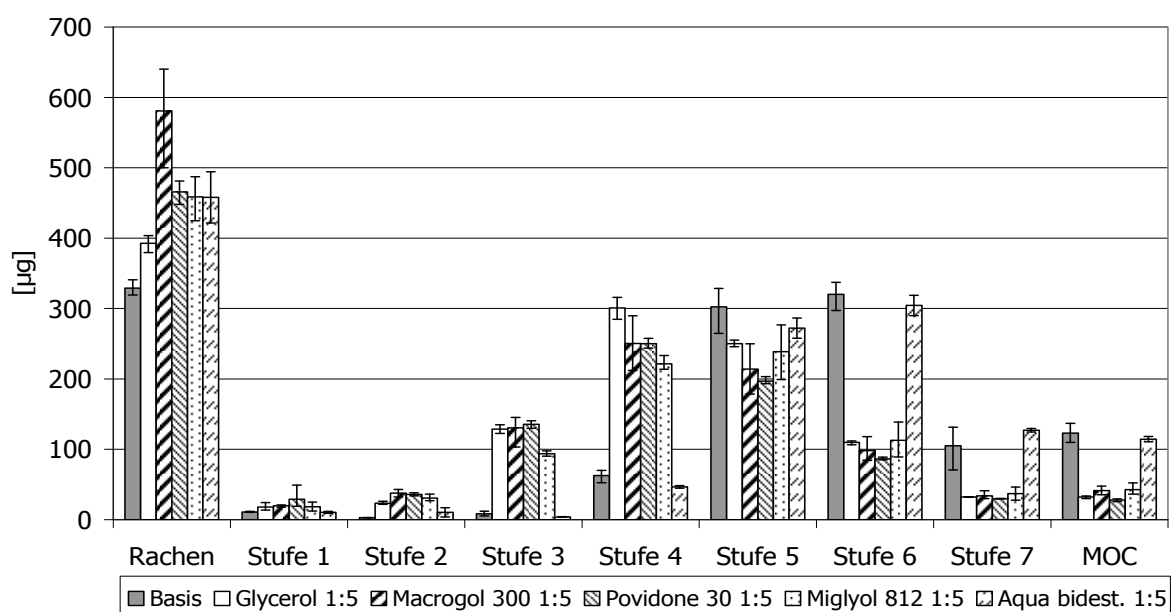


Abbildung 4.30: Prozentualer Vergleich der Depositionsprofile der Basisformulierungen mit den veränderten Formulierungen

4.4 Untersuchung des Einflusses von ausgesuchten Hilfsstoffen

Ausgehend von den unter 4.3.2.1 untersuchten Formulierungen wurden einige Hilfsstoffe (Tabelle 4.41) ausgewählt, mit denen weiterführende Versuche durchgeführt wurden. Neben einer konzentrationsabhängigen Impaktionsstudie wurden kristallographische Untersuchungen der Aerosolpartikel, sowie mikroskopische Untersuchungen derselben durchgeführt.

Tabelle 4.41: Übersicht über die untersuchten Hilfsstoffe

Bezeichnung	Aggregatzustand bei 25°C	lipophil/hydrophil
Glycerol	flüssig	hydrophil
Povidon 30	fest	hydrophil
Macrogol 300	flüssig	hydrophil
Miglyol 812	flüssig	lipophil
Aqua bidest.	flüssig	hydrophil

Für die konzentrationsabhängige Impaktionsstudie wurden die ausgewählten Hilfsstoffe in den Verhältnissen 1:1, 1:3, 1:5 und wo möglich 1:7 einer Dosieraerosolformulierung zugesetzt, wie unter 4.3.1 bereits beschrieben.

4.4.1 Eigenschaften der ausgesuchten Hilfsstoffe

Die Sättigungslöslichkeit für BDP in den ausgesuchten Hilfsstoffen wurde soweit möglich bestimmt und die Werte der Dichten und des Dampfdruckes wurden der Literatur entnommen (Fiedler, 2012).

Tabelle 4.42: Übersicht der Hilfsstoffeigenschaften ausgesuchter Hilfsstoffe, * Glomme, 2004

Untersuchung des Einflusses von ausgesuchten Hilfsstoffen

Bezeichnung	Sättigungslöslichkeit BDP [mg/g]	Dichte [g/cm ³]	Dampfdruck [Pa]
Povidon 30	---	1.69	0
Glycerol	0.1901	1.26	<0,1
Macrogol 300	7.103	1.13	<100
Miglyol 812	2.5372	0.95	<0,0001
Aqua bidest.	0,0005*	0.998	3170

4.4.1.1 Dichtigkeits- und Kompatibilitätsuntersuchung der hilfsstoffhaltigen Formulierungen

Es konnte zu Beginn dieser Experimente nicht ausgeschlossen werden, dass es beim Einsatz von bislang nicht verwendeten Hilfsstoffen in der Formulierung zu Inkompatibilitäten mit dem Dichtungsmaterial kommen könnte. Daher wurden Formulierungen mit den unter 4.4 ausgewählten Hilfsstoffen über drei Monate auf ihre Dichtigkeit untersucht. Es wurden jeweils zwei Kanister der Formulierung auf dem Kopf stehend bei 40 °C eingelagert, wodurch die Formulierung über den gesamten Lagerzeitraum im Kontakt zum Dichtungsmaterial stand. Die Temperatur wurde gewählt, um ablaufende Reaktionen zu beschleunigen. Es wurde angenommen, dass eine Zersetzung bzw. die Auflösung von Dichtungsmaterial über eine Massenabnahme des befüllten Kanisters erkennbar sein würde. Beim Vergleich der prozentualen Massenabnahme beobachtet über drei Monate kann man keinen der Hilfsstoffe eine signifikante Abnahme der Masse feststellen (Abbildung 4.31) Somit kann davon ausgegangen werden, dass die verwendeten Hilfsstoffe keinen nachteiligen Einfluss auf die Dichtigkeit der Druckgaspackung über den beobachteten Zeitraum haben und es konnte gezeigt werden, dass bei der Herstellung des Dosieraerosols ein vollständiger Verschluss erfolgt.

Ergebnisse

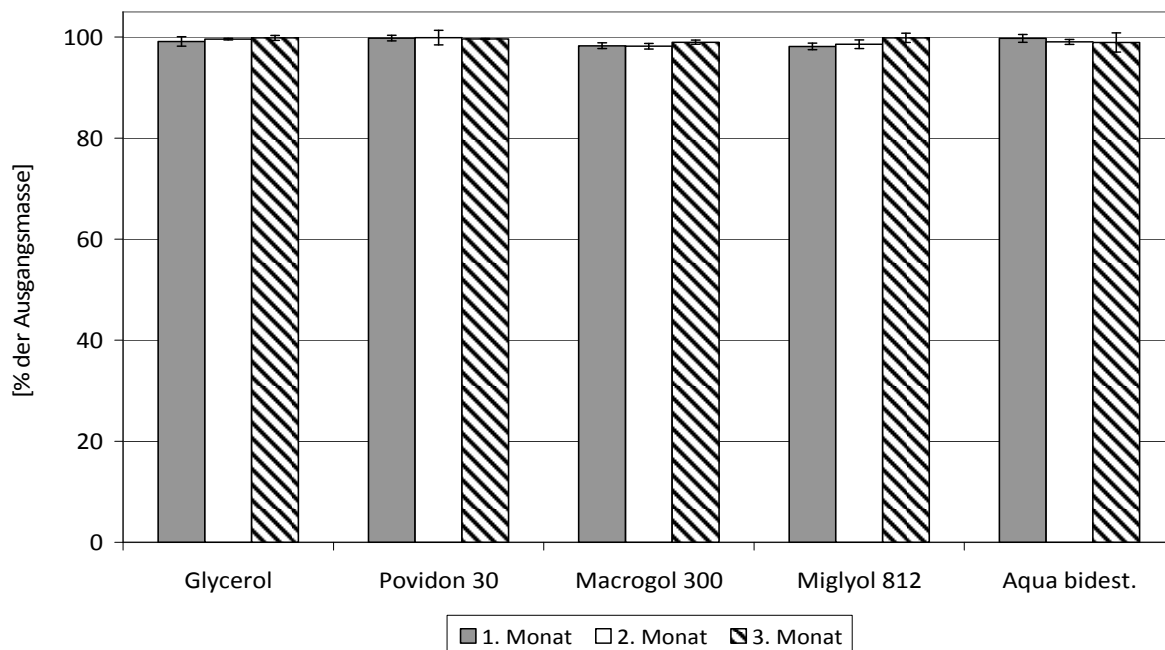


Abbildung 4.31: Prozentualer Vergleich der Massenänderungen über 3 Monate aufgeteilt nach Hilfsstoffen

Über die Untersuchung der Gewichtsveränderung hinaus wurde nach drei Monaten auch jeweils ein Kanister geöffnet und der Zustand des Dichtungsmaterials und der Innenwandung optisch inspiziert (Tabelle 4.43).

Tabelle 4.43: Ergebnisse der visuellen Kontrolle der Kanisterbestandteile

Ergebnisse der visuellen Kontrolle	Dichtungen	Kanister
Glycerol	keine Veränderungen	keine Veränderungen
Povidon 30	keine Veränderungen	keine Veränderungen
Macrogol 300	keine Veränderungen	keine Veränderungen
Miglyol 812	keine Veränderungen	keine Veränderungen
Aqua bidest.	keine Veränderungen	Oxidschicht

Für das verwendete Dichtungsmaterial lassen sich optische keine Unterschiede feststellen. Bis auf die Aqua bidest.-haltige Formulierung zeigt keine Zubereitung eine Veränderung der Innenwandung des Kanisters. Das Wasser in der Formulierung führt zur Oxidation des Wandungsmaterials, welche sich optisch durch eine dunkle Belegung der

Innenwandung zeigt. Da keiner der ansonsten verwendeten Formulierungsbestandteile größere Menge Wasser enthält, tritt dieser Effekt bei den anderen Zubereitungen nicht auf. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Oxidation einen Einfluss auf die Wirkstoffstabilität hat.

4.4.2 Glycerol

Der flüssige Hilfsstoff Glycerol findet bereits Anwendung in einer Formulierung, dem Sanasthmax[®], welches unter 4.1.1.2 näher charakterisiert wurde. Über den Einfluss auf das aerodynamische Verhalten einer Formulierung (Ganderton, 2002) hinaus, konnten mittlerweile auch Einflüsse auf physiko-chemische Eigenschaften (Bouhrouma, 2010) und auf eine veränderte Freisetzung gezeigt werden (Freiwald, 2005; Forbes, 2010).

4.4.2.1 Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Wie unter 4.3.1 beschrieben ist, wurde die Rezeptur 1:5 anhand der Glycerolkonzentration des Handelsproduktes Sanasthmax[®] abgeleitet. Somit schien gewährleistet, dass der Hilfsstoff Glycerol keinen nachteiligen Effekt auf die Ventilfunktion ausüben würde und daher erfolgte keine direkte Überprüfung des Auslösegewichtes über den gesamten Dosisbereich der Formulierung. Indirekt wurde aber über eine Differenzwägung vor und nach den für die Aerosolanalytik erfolgten Auslösungen sichergestellt, dass es zu keiner Minderabgabe an Formulierungsmenge kam.

4.4.2.2 Aerodynamischer Einfluss der Glycerolkonzentration

Die bei der Testung im NGI gefundenen Ergebnisse zeigen einen nicht linearen Zusammenhang des Anteils nichtflüchtiger Komponenten und des MMAD auf (Abbildung 4.32).

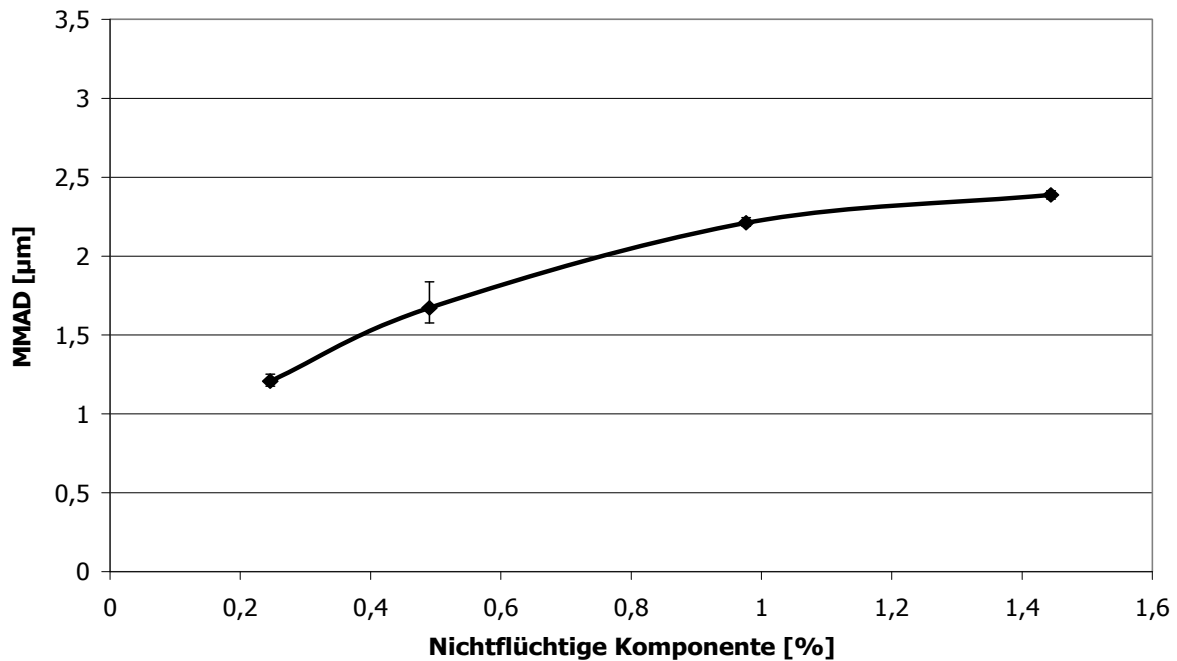


Abbildung 4.32: Konzentrationsabhängige Änderung des MMAD bei Verwendung unterschiedlicher Glycerol Konzentrationen in der Formulierung

Bei zunehmendem Glycerolanteil in der Formulierung verringert sich die Zunahme des MMAD. Eine Zubereitung mit einem höheren Glycerolanteil, wie z.B. 1:7, konnte nicht hergestellt werden, da die Glycerollöslichkeit im Gesamtsystem dafür nicht ausreichend war und es beim Vermischen mit HFA 134a zur Phasenseparation kam.

4.4.2.3 Mikroskopische Untersuchungen der Glycerol-haltigen Formulierung

Wie unter 3.2.4.2.2.1 beschrieben, wurden Proben der Formulierung 1:5 gesammelt und mittels digitaler Auflichtmikroskopie fotografiert (Abbildung 4.33). Vergleichbar zur Basisformulierung wurden auch bei dieser Formulierung rundliche Partikel gefunden.

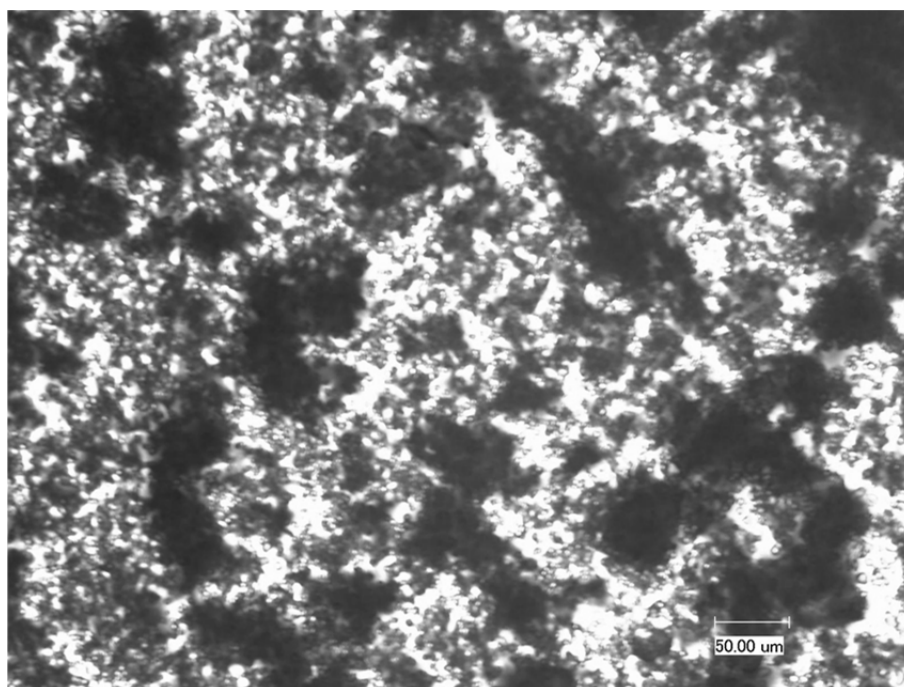


Abbildung 4.33: Mikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Glycerol-haltigen Formulierung 1:5

Unterwirft man die aufgefangenen Partikel einem Scherstress, so kann man bei der Formulierung 1:5 deutlich ein Austreten des Glycerols aus den Partikeln beobachten, welches bei niedrigeren Konzentrationen des Glycerols nicht in dieser Deutlichkeit zu beobachten ist. Die Partikel der Aerosolfraktion wurden ebenfalls, wie unter 3.2.6 beschrieben, präpariert und unter dem Rasterelektronenmikroskop betrachtet (Abbildung 4.34).

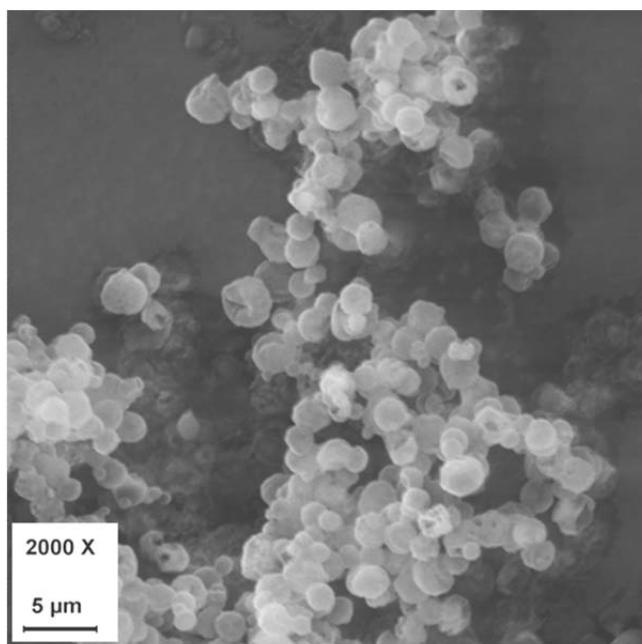


Abbildung 4.34: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Glycerol-haltigen Formulierung

Es finden sich wie bereits bei der Basisformulierung kugelförmige Partikel unterschiedlichen Durchmessers.

4.4.2.4 Kristallographische Untersuchung der Aerosolfraktion

Der DSC-Kurvenverlauf zeigt im Gegensatz zu den gewonnenen Aerosolpartikeln der Basisformulierung ein starkes endothermes Ereignis zwischen 120 und 140 °C, welches dem Glycerol zuzuordnen ist. Dieses überlagert andere thermische Ereignisse (Abbildung 4.35). Eindeutig erkennbar ist aber die Absenkung des Schmelzpunktes des BDP auf 180 °C was durch den Weichmachereffekt des Glycerols erklärt werden kann. Durch Einbau des Glycerols in das Kristallgitter kommt es zu einer Absenkung der für ein Schmelzen notwendigen Energie.

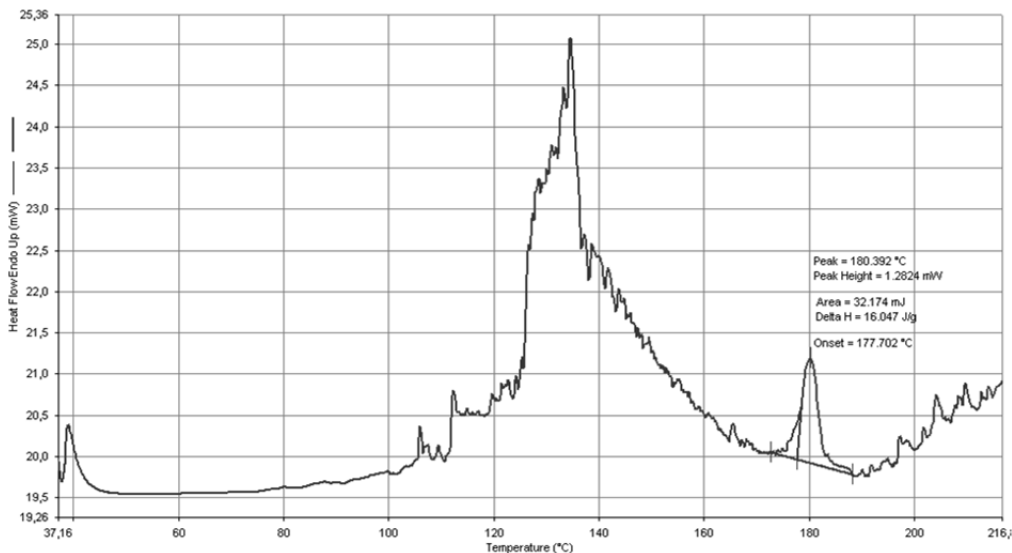


Abbildung 4.35: DSC-Kurvenverlauf der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Glycerol-haltigen Formulierung 1:5

Vergleicht man das Spektrum der erhaltenen Aerosolpartikel mit den möglichen polymorphen Formen des BDP, so findet man deutliche Übereinstimmungen bei den Wellenzahlen 1670 cm^{-1} und 650 cm^{-1} für das BDP-Monohydrat (Abbildung 4.36).

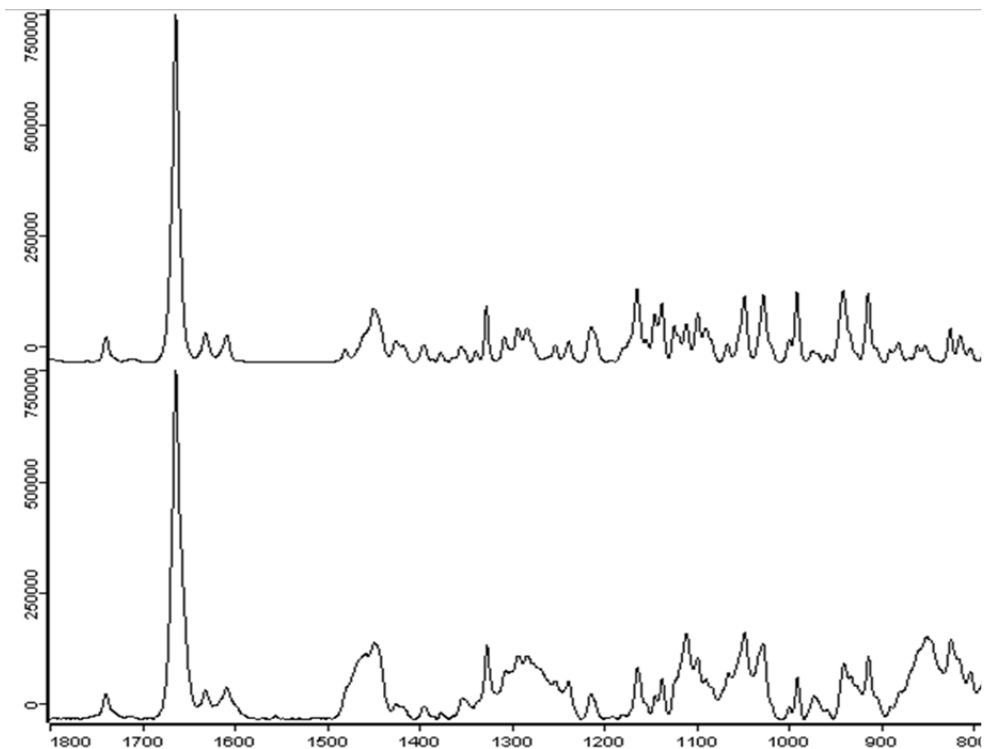


Abbildung 4.36: Raman-Spektrum des BDP-Monohydrats (oben) im Vergleich zum Spektrum der Glycerol-haltigen Aerosolpartikel (unten) der Formulierung 1:5

4.4.3 Macrogol 300

Macrogole sind weit verbreitete Hilfsstoffe in der pharmazeutischen Industrie. Sie finden Verwendung in den unterschiedlichsten Arzneiformen, unter anderem auch in Suspensionsdosieraerosolen, wie z.B. dem Intal[®] N Aerosol (Macrogol 400, Rote Liste Online, Stand 08.09.2012) und scheinen somit für eine Anwendung im Respirationstrakt geeignet.

4.4.3.1 Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Obwohl die Macrogole bereits in Dosieraersolformulierungen Verwendung finden, konnte eine mögliche Inkompatibilität zwischen Ventilmaterial und Formulierung nicht ausgeschlossen werden, da die eingesetzte Konzentration des Macrogols in den Marktformulierungen nicht bekannt war. Es sollte über die Analyse des Auslösegewichts ausgeschlossen werden, dass es durch Einwirkung des Hilfsstoffes zu Funktionsfehlern des Ventils bzw. eines Produktaufbaus an der Düsenöffnung kommt.

Die Formulierung nimmt auch bei wiederholter Auslösung keinen Einfluss auf die abgegebene Formulierungsmenge (Abbildung 4.37). Über 150 Auslösungen können mit einer gleich bleibenden Dosismenge durch das Ventil abgeteilt werden. Zum Ende der Untersuchung fällt das Auslösgewicht ab, da der Formulierungsspiegel absinkt und die Dosierkammer des Ventils nicht mehr vollständig befüllt wird.

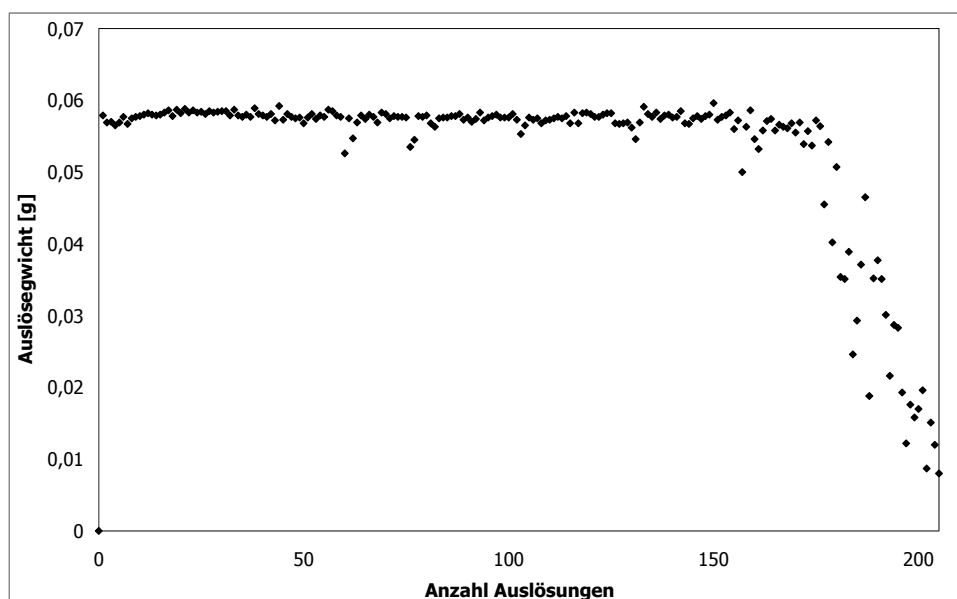


Abbildung 4.37: Auftragung der Auslösegewichte über die gesamte Dosiszahl eines Kanisters der Macrogol 300 Formulierung 1:5

4.4.3.2 Aerodynamischer Einfluss der Macrogol 300 Konzentration

In einer konzentrationsabhängigen Impaktionsstudie wurden die Macrogol 300-haltigen Formulierungen untersucht. Die Ergebnisse für die Abhängigkeit des MMAD von der Hilfsstoffkonzentration zeigen im Vergleich zu den Glycerol-haltigen Formulierungen einen ähnlichen Verlauf (Abbildung 4.38).

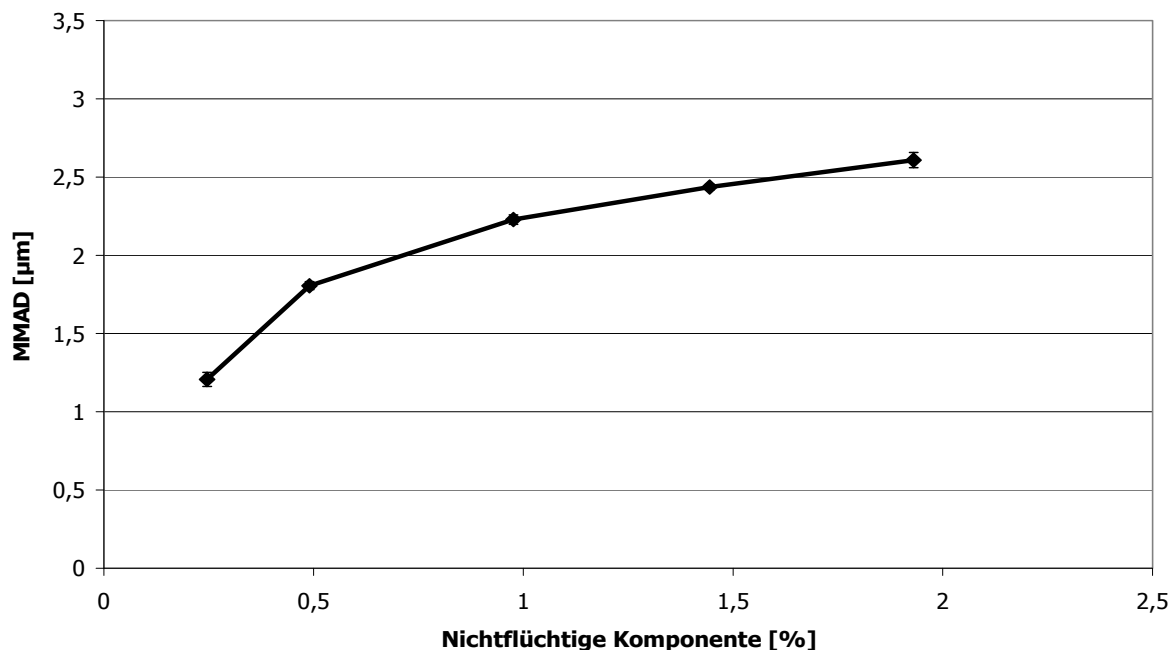


Abbildung 4.38: Konzentrationsabhängige Änderung des MMAD bei Verwendung unterschiedlicher Macrogol 300-Formulierungen

Wie bereits für die Glycerol-haltigen Formulierungen beschrieben, flacht die Zunahme des MMAD bei steigendem Feststoffgehalt ab.

4.4.3.3 Mikroskopische Untersuchung der Macrogol 300 Formulierung

Bei mikroskopischer Betrachtung der Aerosolpartikel aus der Macrogol 300 Formulierung erkennt man abweichend zu den zuvor analysierten Proben einen deutlichen Unterschied (Abbildung 4.39).

Abbildung 4.39: Mikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Macrogl 300 Formulierung 1:5

Die vorliegenden Kristalle haben einen nadelförmigen Habitus und liegen in einer Flüssigkeit suspendiert vor. Die Einzelkristalle sind teilweise über $20 \mu\text{m}$ lang und somit auch deutlich größer als der definierte Abscheidedurchmesser von $\leq 4,4 \mu\text{m}$. Dies deutet auf eine Rekristallisation aus einer Lösung nach oder während der Abscheidung hin.

Aufgrund der Abweichung des Depositionsmusters von den Ergebnissen der Glycerol-haltigen Formulierungen, wurde eine Probe der Aerosolfraktion auf einem 10% Hydroxypropylmethylcellulose-Gel (HPMC 4000) aufgefangen, welches ein einfaches Mucus-Modell darstellen sollte. Dies diente dem Ziel, durch die Gelstruktur und den Wassergehalt des Geles den primären Impaktionsstatus zu konservieren (Abbildung 4.40) und so eine Erklärung für das abweichende mikroskopische Bild des Depositionsmusters zu finden.

Abbildung 4.40: Mikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Macrogol 300 1:5 Formulierung aufgefangen auf einem 10%igen HPMC-Gel

Betrachtet man das durch das Hydrogel stabilisierte primäre Depositionsmuster der Formulierung, so kann man erkennen, dass sich feine Tropfen aus dem Aerosol abscheiden. Zusätzlich sind keine länglichen nadelförmigen Kristalle in der gesamten Probe sichtbar. So konnte geklärt werden, dass das mikroskopische Bild des Depositionsmuster auf einer reinen Glasfläche nicht den tatsächlichen Zustand widerspiegelt.

4.4.3.4 Kristallografische Untersuchung der Aerosolfraktion

Eine thermoanalytische Untersuchung der Aerosolfraktion dieser Formulierung wurde durch die Anwesenheit des Macrogol 300 in einem Maß gestört, dass eine Auswertung der DSC-Kurven nicht möglich war. Der kristalline Zustand der Aerosolfraktion wurde mittels Raman-Spektroskopie untersucht (Abbildung 4.41).

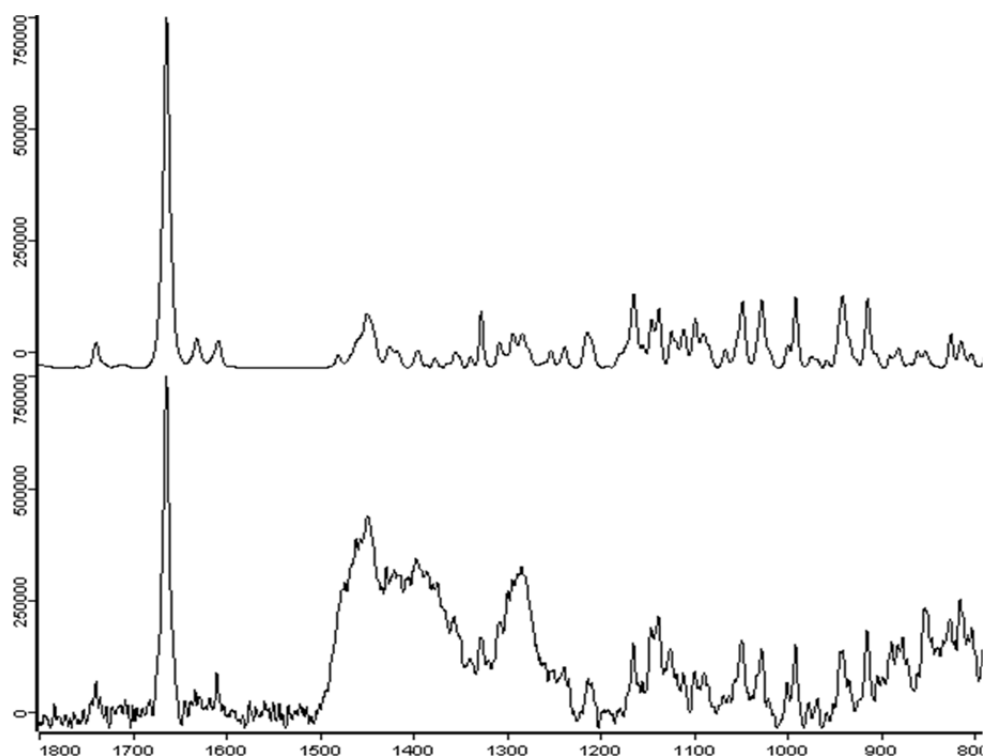


Abbildung 4.41: Raman-Spektrum des BDP-Monohydrats (oben) im Vergleich zum Spektrum der Aerosolpartikel einer Formulierung mit Magrogol 300 1:5 (unten)

Anhand der Vergleichsmessungen konnten die nadelförmigen Kristalle dem Spektrum des BDP-Monohydrats zugeordnet werden. Das in der Probe flüssig vorliegende Macrogol 300 stört dabei die Messung und sorgt gerade im Wellenzahlbereich zwischen 1500 – 800 cm⁻¹ für Störsignale. Die charakteristischen Peaks bei 1670 und 650 cm⁻¹ lassen sich jedoch deutlich erkennen und zuordnen.

4.4.4 Miglyol® 812

Miglyol® 812 stellt im Kontrast zum Glycerol und dem Macrogol 300 eine ausgesprochen lipophile Substanz dar. Miglyol® 812 ist im Ph. Eur. Unter der Sammelmonografie mittelkettige Triglyceride beschrieben, weshalb zur besseren Abgrenzung in dieser Arbeit der Handelsname verwendet wird. Das teilsynthetische Triglycerid ist eng verwandt mit körpereigenen Triglyceriden. Die Produktinformation listet unter dem Punkt „Inhalatives Gefahrenpotential“ kein Gefährdungspotential auf und für die LD₅₀ bei einer intraperitonealen Gabe des Hilfsstoffes in eine Maus wird ein Wert von >2g/kg ausgewiesen. Darauf basierend wird von einer guten Verträglichkeit der geringen Hilfsstoffsmenge, die in die Lunge eingebracht wird, ausgegangen.

4.4.4.1 Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Auch für das Miglyol® 812 lagen keine Erfahrungen bezüglich der Kompatibilität mit den Ventilkomponenten vor. Daher wurde über die gesamte Dosenanzahl eines Formulierungskanisters jede Einzelauslösung gewogen (Abbildung 4.42). Die Formulierung weist bis über die 140. Auslösung hinaus eine geringe Variation in den Auslösegewichten auf. Dies zeigt, dass das Miglyol® 812 keinen Einfluss auf die Ventilfunktion nimmt. Das deutliche Absinken der Auslösegewichte zum Ende der untersuchten Aktuation lässt sich über das Absinken des Formulierungsspiegels im Kanister und damit einhergehend eine nicht mehr vollständige Befüllung der Dosierkammer erklären.

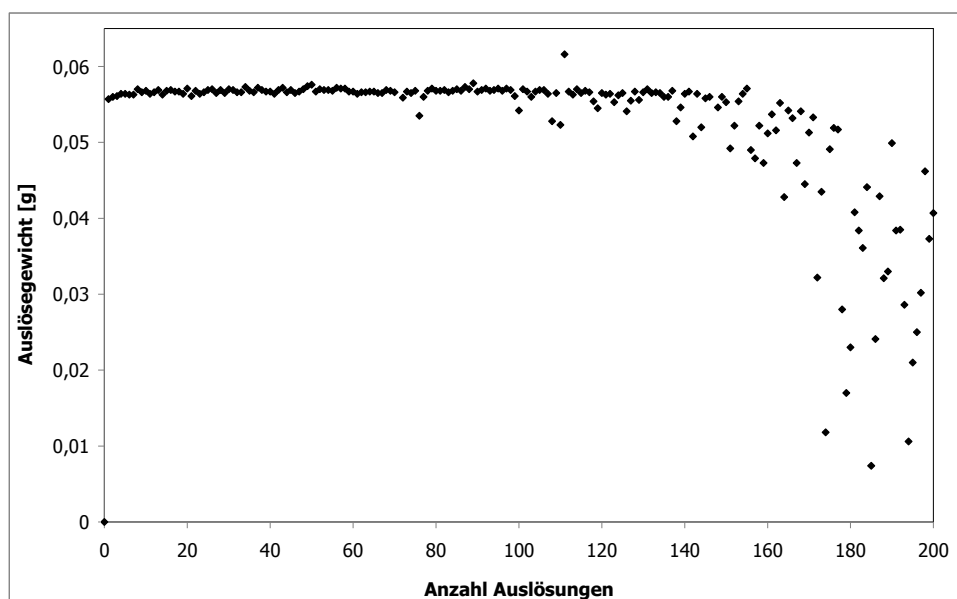


Abbildung 4.42: Auftragung der Auslösegewichte über die gesamte Dosiszahl eines Kanisters der Miglyol® 812 Formulierung 1:5

4.4.4.2 Aerodynamischer Einfluss der Miglyol® 812 Konzentration

Auch für Miglyol® 812 lässt sich eine vergleichbare Abhängigkeit des MMAD von der Hilfsstoffkonzentration beobachten (Abbildung 4.43) wie bei Verwendung von Glycerol und Macrogol 300.

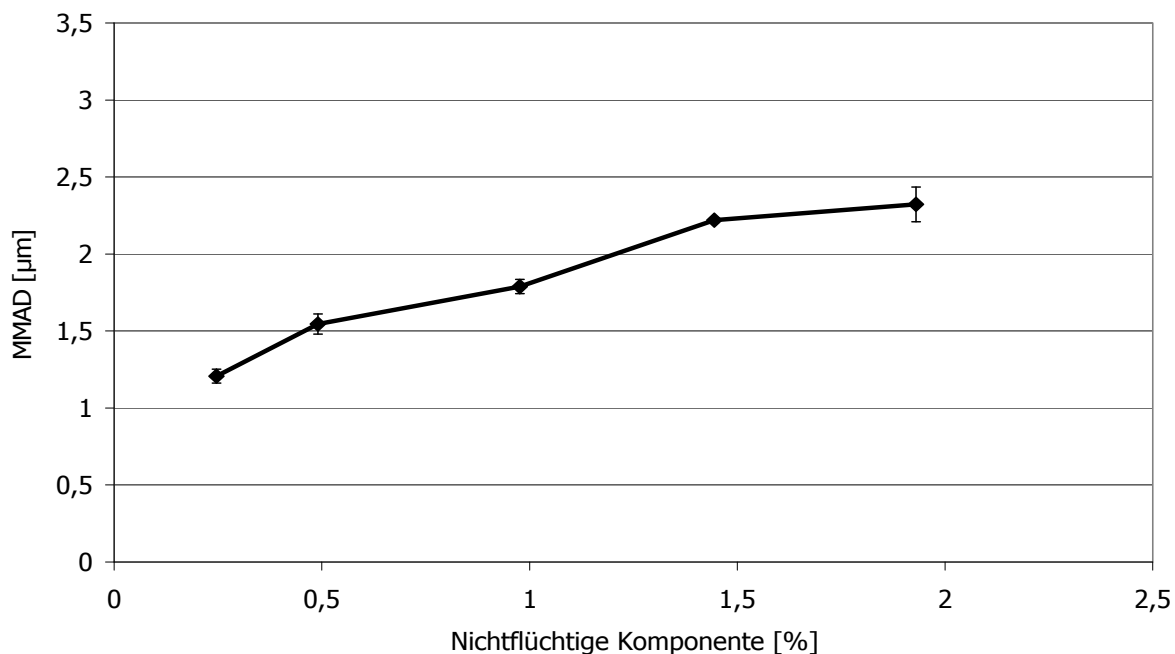


Abbildung 4.43: Konzentrationsabhängige Änderung des MMAD bei Verwendung unterschiedlicher Miglyol® 812 Konzentrationen in den Formulierungen

Die absolute Zunahme des MMAD nimmt bei steigenden Hilfsstoffkonzentrationen in der Zubereitung ab.

4.4.4.3 Mikroskopische Untersuchung der Miglyol® 812 Formulierung

Betrachtet man die Aerosolfraction der Formulierung mit Miglyol® 812 im Verhältnis 1:5 unter dem Mikroskop, so fällt die Ähnlichkeit zum Depositionsmuster der Macrogol 300-haltigen Formulierung auf (Abbildung 4.44).

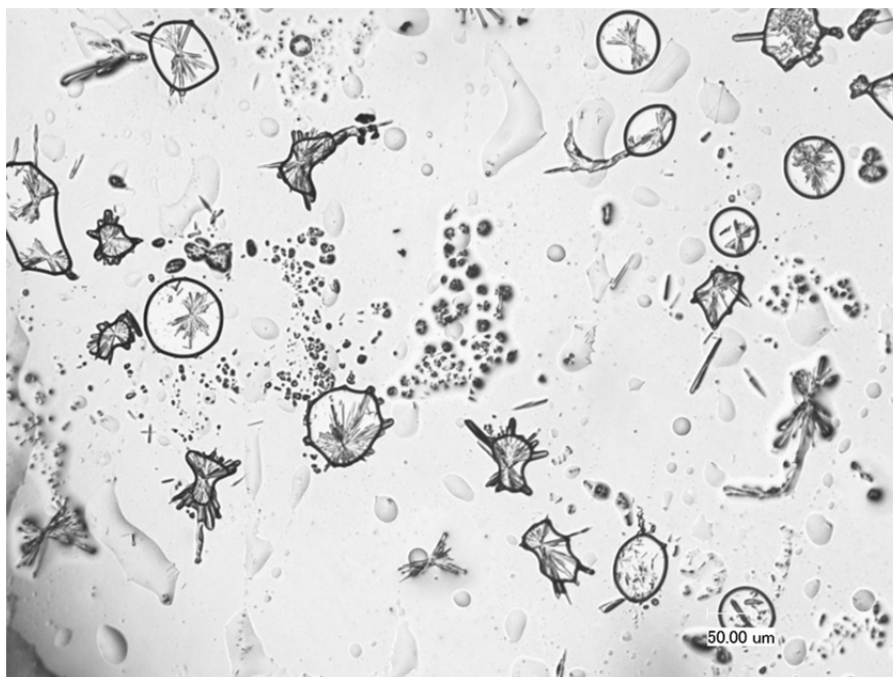


Abbildung 4.44: Mikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Formulierung mit Miglyol® 812 1:5

Es lassen sich ebenfalls nadelförmige Kristalle ausmachen, die in Flüssigkeitstropfen vorliegen. Wie bereits unter 4.4.3.3 beobachtet, sind die Nadel in der Länge bis zu $20 \mu\text{m}$ groß. Eine Untersuchung mittels Deposition auf ein HPMC-Gel wurde nicht durchgeführt, da sich die Miglyol® 812 Tropfen aufgrund der Lipophilie der Substanz nicht mit dem hydrophilen Gel mischen würden. Die Abscheidung auf einem Aerosil-Lipogel oder auf weißer Vaseline führte zu keinem auswertbaren Ergebnis, da die jeweiligen Substanzen die mikroskopische Auswertung störten.

4.4.4.4 Kristallografische Untersuchung der Aerosolfraktion

Auch für diese Formulierung wurde auf eine thermoanalytische Untersuchung der Formulierung verzichtet, da wie bei der Macrogol 300-haltigen Formulierung davon ausgegangen werden konnte, dass die Kristalle erst nach dem Auftreffen auf der Glasfläche rekristallisiert sind.

Zudem stört das flüssige Miglyol® die Untersuchung.

Der kristalline Zustand der nadelförmigen Partikel wurde mit der Raman-Spektroskopie bestimmt (Abbildung 4.45).

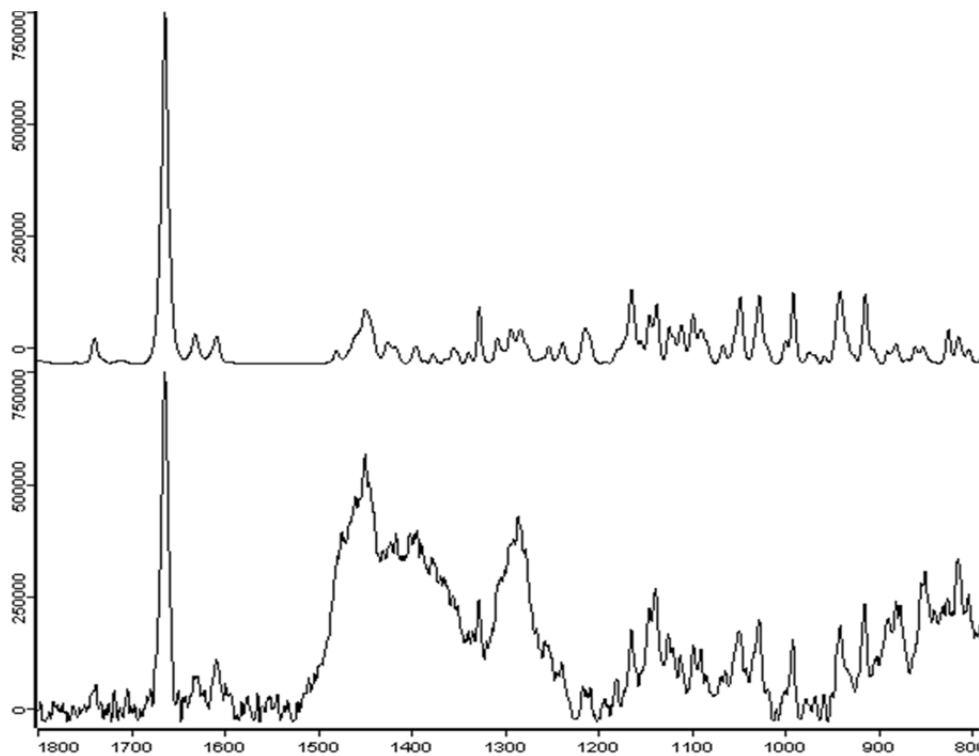


Abbildung 4.45: Raman-Spektrum des Beclometasondipropionat-Monohydrats (oben) im Vergleich zum Spektrum der Aerosolpartikel einer Formulierung mit Zusatz von Miglyol® 812 (unten)

4.4.5 Povidon 30

Das Povidon 30 stellt in dieser Untersuchung den einzigen festen Hilfsstoff dar. Der Zahlenwert des Hilfsstoffes steht dabei für den Wert der intrinsischen Viskosität, einer Stoffkonstanten, die im Zusammenhang mit dem Molekulargewicht steht. Sie gibt den Einfluss von gelöstem Hilfsstoff auf die Viskosität des Lösungsmittels an. Verwendet man höherzahlige Povidone, so ergeben sich daraus höherviskose Zubereitungen (Bühler, 2009). Der Hilfsstoff wird in vielfältiger Weise in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt. Auch in inhalativen Zubereitungen, wie z.B. dem Intal[®] N Suspensionsdosieraerosol, wird Povidon 30 eingesetzt, um die Viskosität der äußere Phase zu erhöhen und so die Stabilität der Suspension zu verbessern. Darüber hinaus macht die Verwendung von Povidon bei der Sprühtrocknung diese Substanz interessant. So ist es möglich mit Povidon eine Sprüheinbettung durchzuführen, die entweder in einer festen Dispersion oder einer festen Lösung resultiert, die zu einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Stoffe führen können (Voigt, 2000). Es konnte gezeigt werden, dass über die Variation des Hilfsstoffgehaltes in der Sprühlösung das Freisetzungsverhalten von Wirkstoffen beeinflusst werden kann (Thybo, 2008).

4.4.5.1 Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Mit dem Povidon 30 wurde erneut ein neuer Hilfsstoff verwendet, zu dem es keine Erfahrungen hinsichtlich der Kompatibilität mit den Ventilkomponenten in der eingesetzten Konzentration gab. Über die Rückwaage der einzelnen Auslösegewichte sollten überprüft werden, ob

das Povidon 30 einen negativen Einfluss auf die Dosiergenauigkeit oder die Funktion des Ventils hat (Abbildung 4.46).

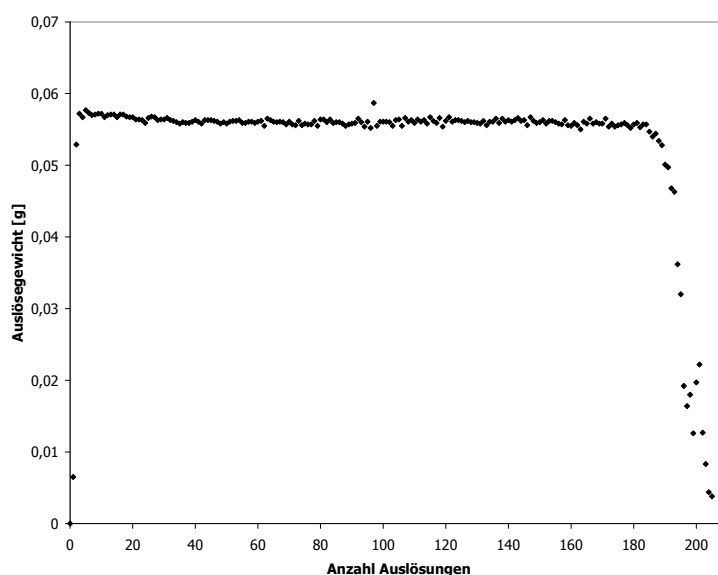


Abbildung 4.46: Auftragung der Auslösegewichte über die gesamte Dosiszahl eines Kanisters der Povidon 30 Formulierung 1:5

Bis zur 180 Auslösungen wird bei dieser Formulierung eine gleich bleibende Dosis abgegeben.

4.4.5.2 Aerodynamischer Einfluss der Povidon 30 Konzentration

Abweichend von den für die Hilfsstoffe Glycerol, Macrogol 300 und Miglyol[®] 812 gemachten Beobachtungen, verändert sich der MMAD bei Zusatz von unterschiedlichen Konzentrationen Povidon 30 in einem nahezu linearen Verhältnis (Abbildung 4.47).

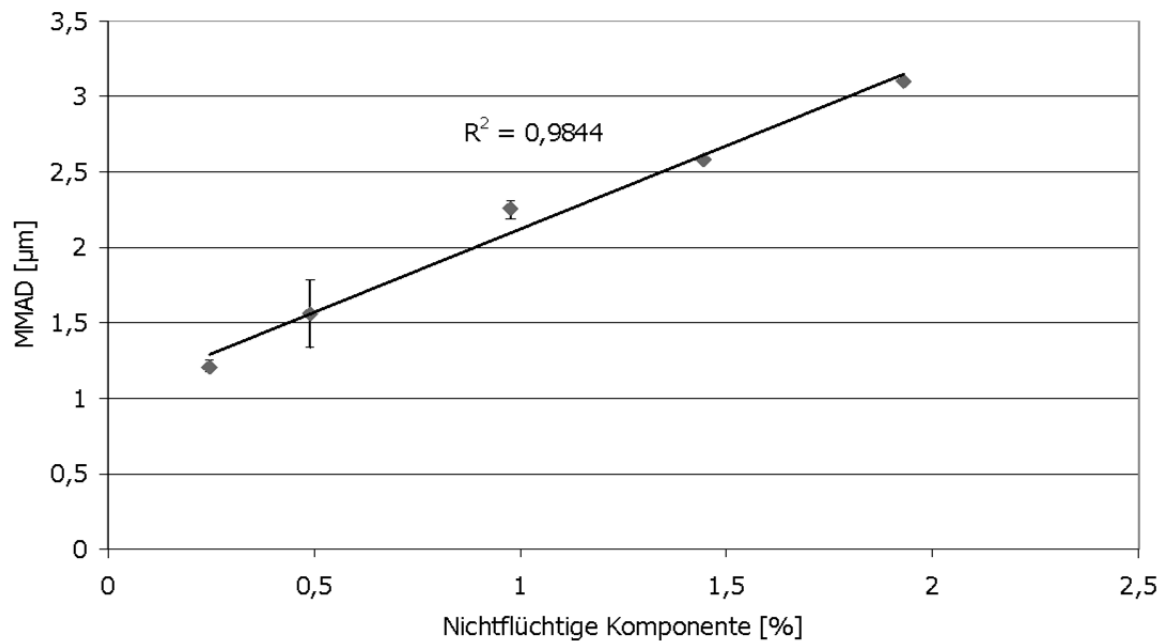


Abbildung 4.47: Konzentrationsabhängige Änderung des MMAD bei Verwendung unterschiedlicher Povidon 30-Konzentrationen in der Formulierung, lineare Ausgleichsgerade

4.4.5.3 Mikroskopische Untersuchung der Povidon 30 Formulierung

Im mikroskopischen Bild ergeben sich für die Formulierung mit Povidon 30 kleine Partikel (Abbildung 4.48).

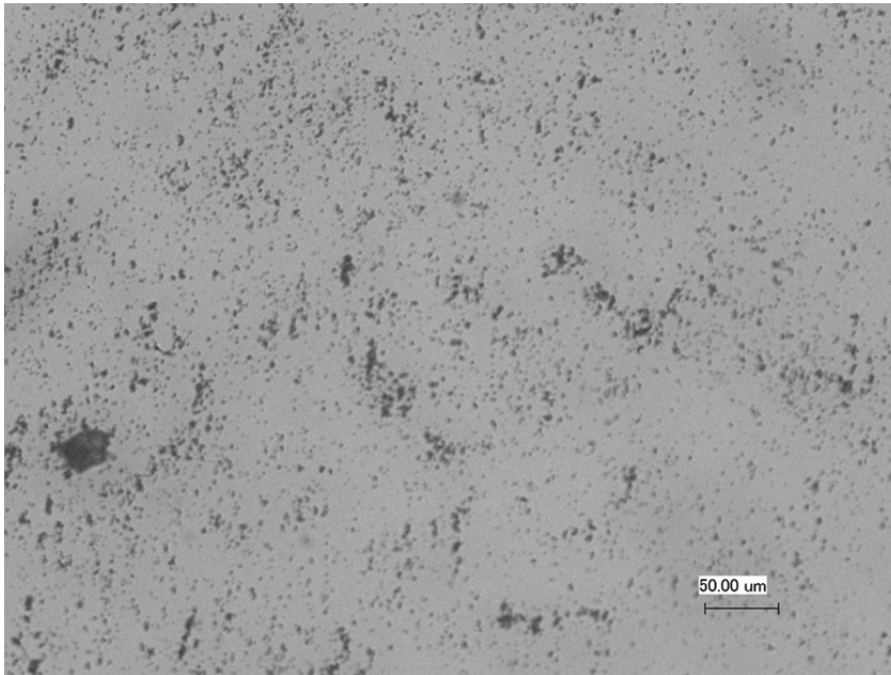


Abbildung 4.48: Mikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion kleiner 4,4 µm der Povidon 30 Formulierung 1:5

Die Aufnahme mittels Rasterelektronenmikroskop zeigt deutlich kleine runde Partikel, die sich in ihrem Durchmesser unterscheiden (Abbildung 4.49).

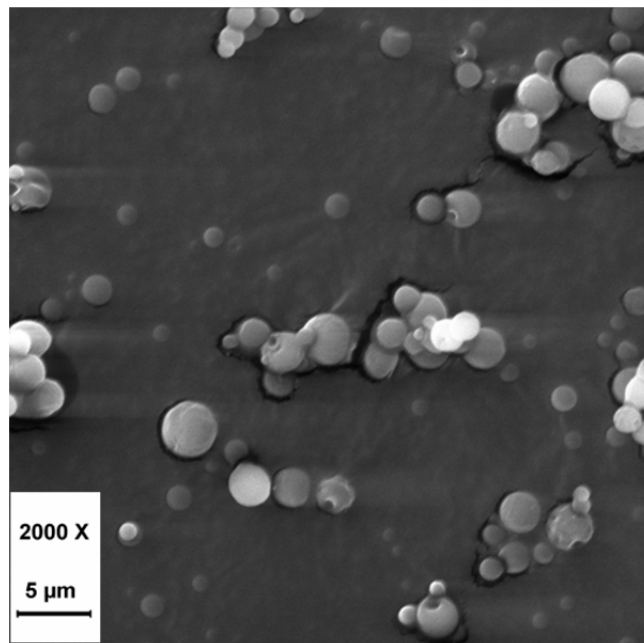


Abbildung 4.49: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion kleiner 4,4 µm der Povidon 30-haltigen Formulierung

Im Gegensatz zu den bisher untersuchten Formulierungen zeigen sich auf der Aufnahme aber ausschließlich Partikel mit glatter Oberfläche. Dies könnte bereits ein Indiz dafür sein, dass es sich um ein Mischpartikel handelt, in dem der Wirkstoff im Hilfsstoff eingebettet wurde.

4.4.5.4 Kristallografische Untersuchung der Aerosolfraktion

Die Aerosolfraktion der der Povidon-haltigen Formulierung 1:5 wurde mittels DSC untersucht (Abbildung 4.50).

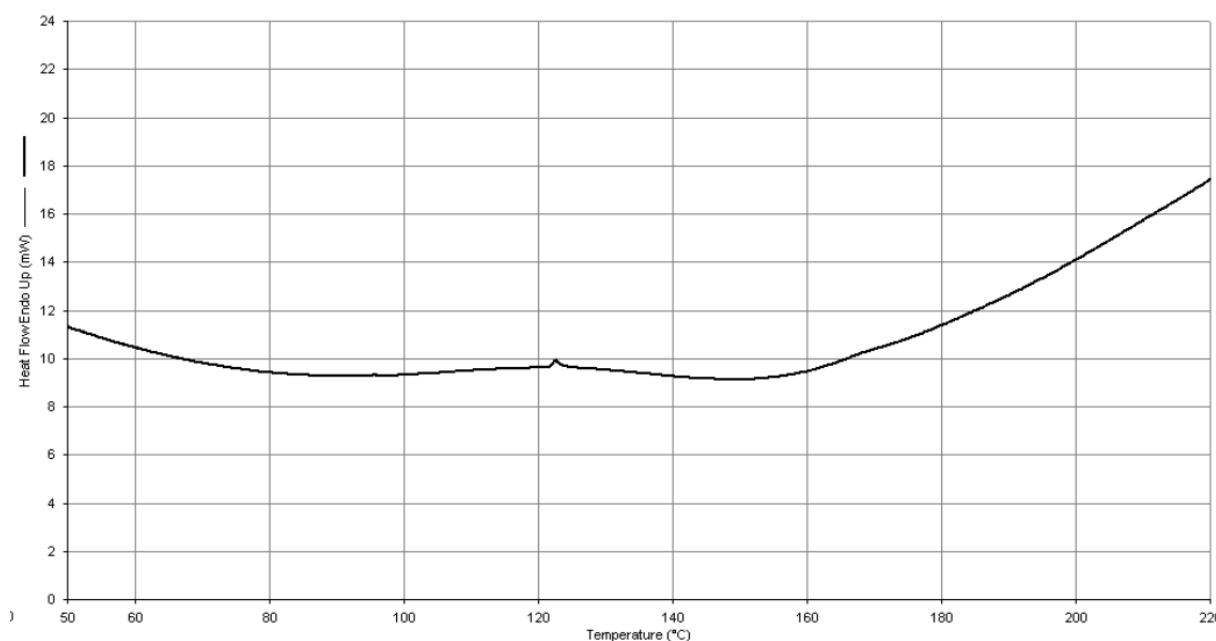


Abbildung 4.50: DSC-Kurvenverlauf der Aerosolfraktion kleiner 4,4 µm der Povidon 30-haltigen Formulierung 1:5

Im Kurvenverlauf findet sich kein Schmelzpeak mehr bei ca. 210 °C für den Wirkstoff BDP. Das deutet darauf hin, dass der Arzneistoff im Aerosolpartikel molekular-dispers eingebettet wurde. Somit ist er nicht in der Lage ein Kristallgitter auszubilden.

Die Ergebnisse der Raman-Spektroskopie untermauern die Annahme,

dass während der Aktuation Povidon 30-Partikel entstanden sind, in denen die Wirkstoffmoleküle molekular-dispers in einer Hilfsstoffmatrix verteilt vorliegen (Abbildung 4.51).

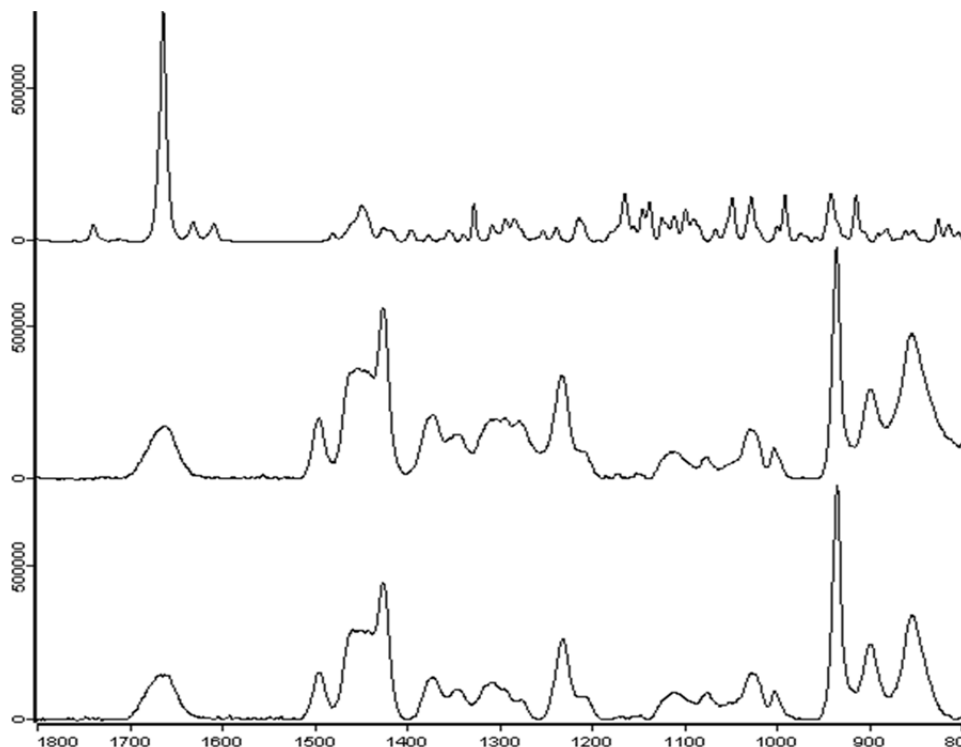


Abbildung 4.51: Raman-Spektrum des Beclometasondipropionat Monohydrats (oben) im Vergleich zum Spektrum der Aerosolpartikel einer Povidon 30-haltigen Formulierung 1:5 (mitte) und einem Referenzspektrum des reinen Hilfsstoffes Povidon 30 (unten)

Vergleicht man das Spektrum der Partikel der Aerosolfraction mit dem BDP-Monohydrat und dem des reinen Hilfsstoffes, so lässt sich eine deutliche Übereinstimmung mit dem Spektrum des Hilfsstoffes feststellen. Dagegen ist selbst der stark ausgeprägte Peak des BDP-Monohydrats bei 1670 cm^{-1} nicht mehr sichtbar. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass der Wirkstoff molekular-dispers im Povidon 30 vorliegt.

4.4.6 Aqua bidest.

Aqua bidest. ist verglichen zu den anderen verwendeten Hilfsstoffen ein kleines Molekül mit ausgeprägter Hydrophilie. Als physiologisch vorhandene Substanz werden bei der Anwendung in der Lunge keine Probleme erwartet. Dennoch ist die Verwendung von Aqua bidest. in diesen Formulierungen nur als Modell für ein hydrophiles kleines Molekül zu verstehen. Neben eines erwarteten Einflusses auf die Wirkstoffstabilität konnte bereits unter 4.4.1.1 eine Inkompatibilität mit dem Kanistermaterial gezeigt werden. Ebenfalls kann ein Einfluss auf die Ventilfunktion nicht ausgeschlossen werden (Williams, 1998).

4.4.6.1 Bestimmung der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Im Verlauf der Prüfung der abgegebenen Masse für die Aqua bidest.-haltige Formulierung kann man erkennen, dass grundsätzlich eine gleichmäßige Abgabe der Dosis vorliegt (Abbildung 4.52). Die Werte, die in dem Bereich bis zur 100. Auslösung abweichen, könnten durch Messungenauigkeiten bei der Rückwaage nach Aktuierung erklärbar sein. Ab der 155. Auslösung beginnen die Werte rasch abzunehmen, da der Füllstand der verbliebenen Formulierungsmenge nicht mehr ausreicht, um die Dosierkammer des Ventils vollständig zu füllen.

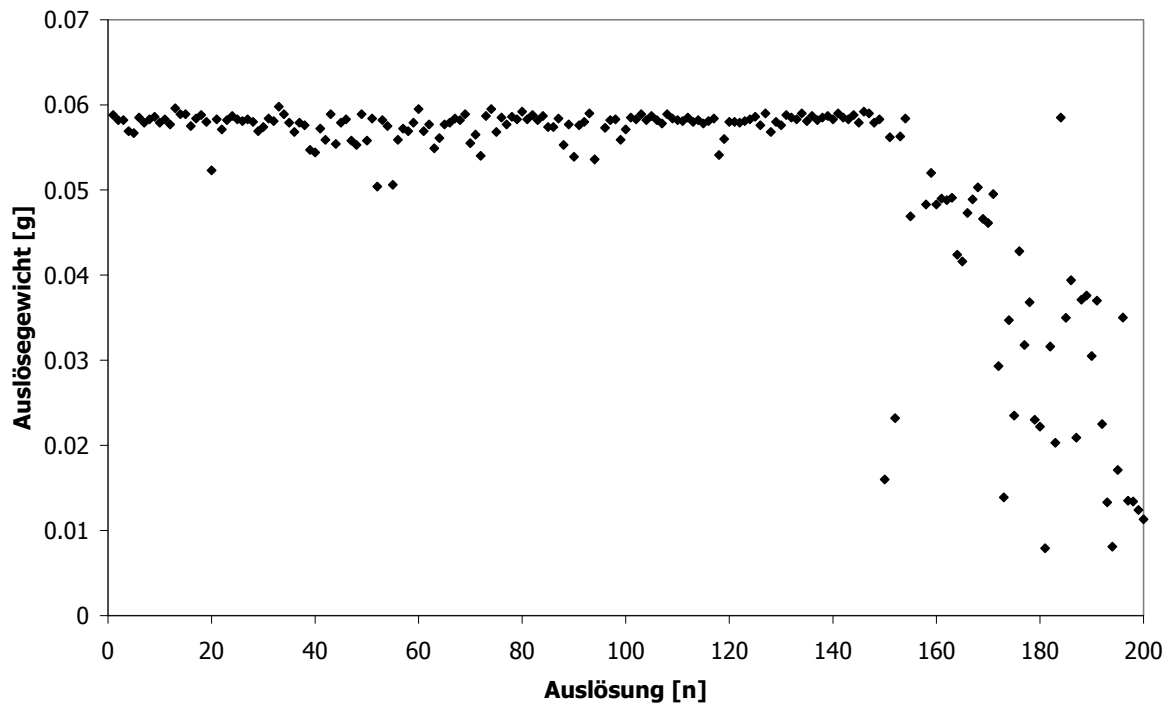


Abbildung 4.52: Auftragung der Auslösegewichte über die gesamte Dosenzahl eines Kanisters der Aqua bidest. Formulierung 1:5

4.4.6.2 Aerodynamischer Einfluss der Aqua bidest. Konzentration

Im Gegensatz zu den vorangehend untersuchten Substanzen führt der Zusatz von unterschiedlichen Mengen an Aqua bidest. in der Formulierung zu keiner deutlichen Veränderung des MMAD (Abbildung 4.53).

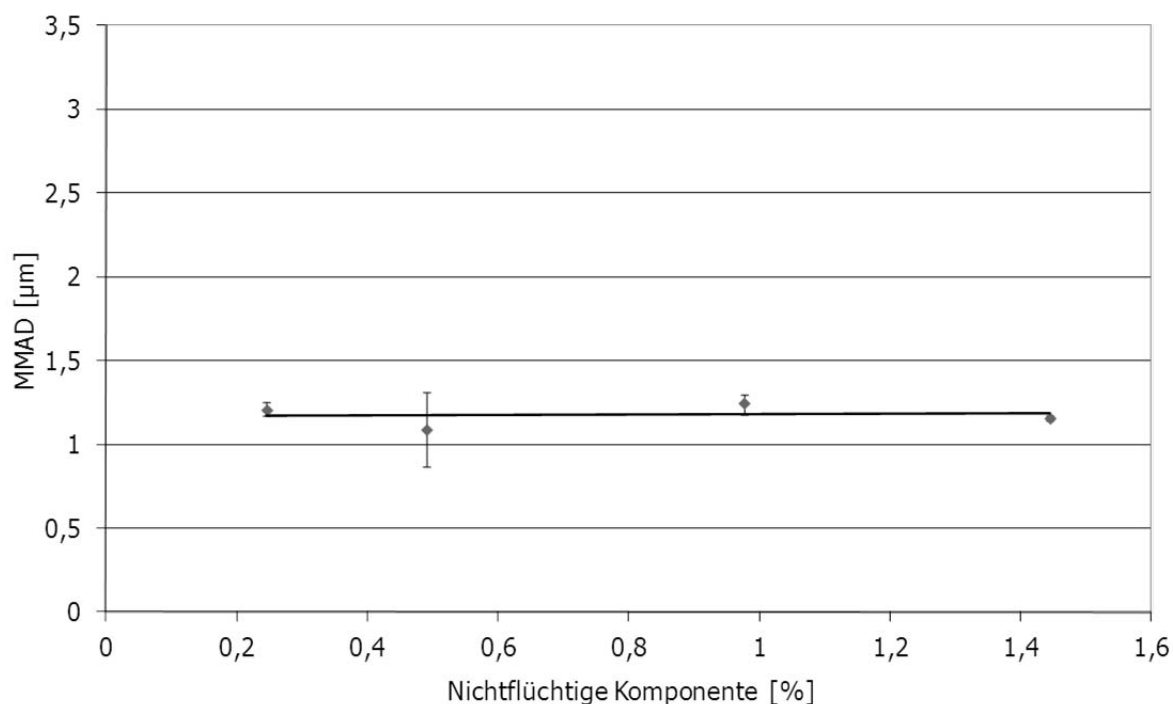


Abbildung 4.53: Konzentrationsabhängige Änderung des MMAD bei Verwendung unterschiedlicher Aqua bidest.-Konzentrationen in der Formulierung, lineare Ausgleichsgerade

Der MMAD bleibt dabei für alle Konzentrationen auf dem Niveau der Basisformulierung und unterscheidet sich nicht signifikant von den Ergebnissen.

4.4.6.3 Mikroskopische Untersuchung der Aqua bidest. Formulierung

Im mikroskopischen Bild der Aerosolfraktion lassen sich kleine Partikel erkennen (Abbildung 4.54).

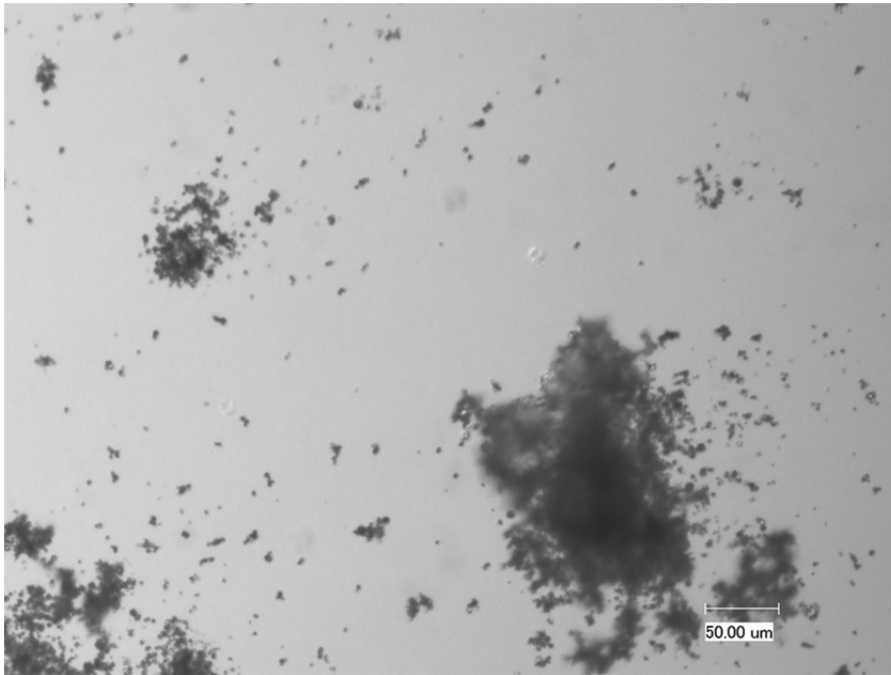


Abbildung 4.54: Mikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion kleiner 4,4 µm der Formulierung mit Aqua bidest. 1:5

Diese erweisen sich in der rasterelektronischen Aufnahme als runde Partikel mit unterschiedlichen Durchmessern (Abbildung 4.55). Die Partikel weisen überwiegend eine raue Oberfläche auf.

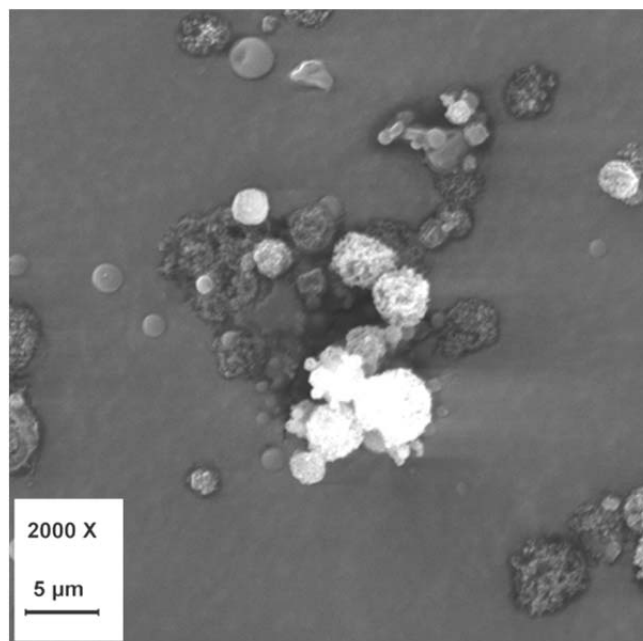


Abbildung 4.55: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Aerosolfraktion kleiner 4,4 µm der Formulierung mit Aqua bidest. 1:5

4.4.6.4 Kristallografische Untersuchung der Aerosolfraktion

Die Aerosolfraktion der Aqua bidest.-haltigen Formulierung 1:5 wurde mittels DSC untersucht (Abbildung 4.56).

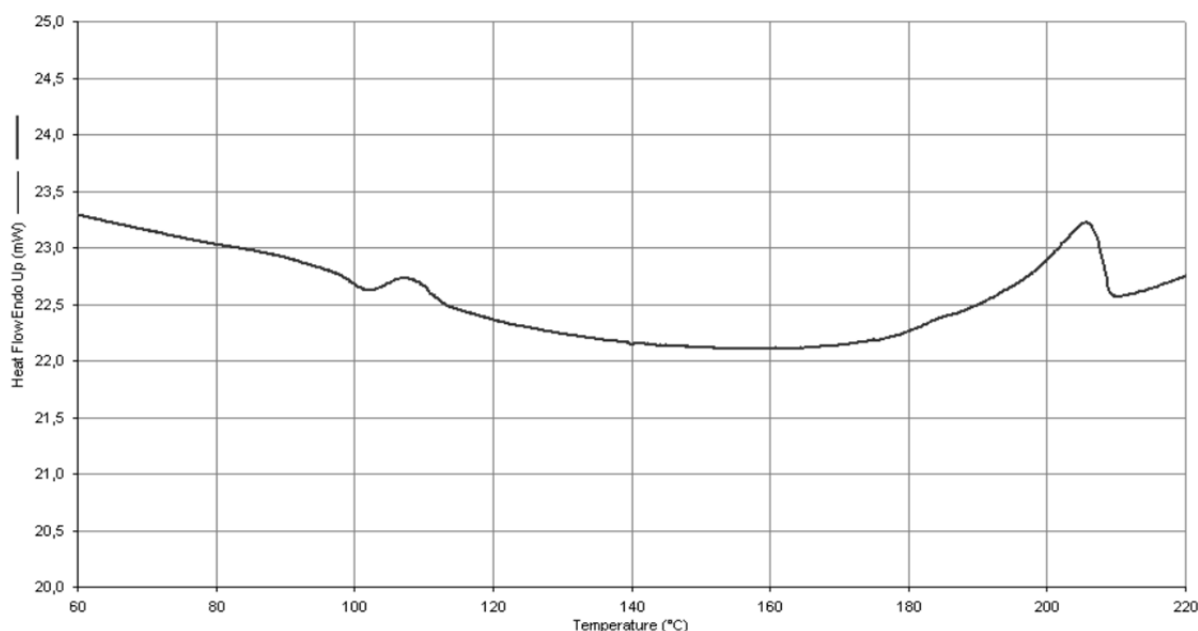


Abbildung 4.56: DSC-Kurvenverlauf der Aerosolfraktion kleiner 4,4 µm der Aqua bidest.-haltigen Formulierung 1:5

Die Thermoanalyse zeigt für die Zubereitung ein endothermes Ereignis beginnend bei 180 °C, der sich bis ca. 210 °C ausdehnt. Zusätzlich kann bei ca. 100 °C ein weiteres thermisches Ereignis beobachtet werden. Bei dieser Temperatur ist zu vermuten, dass Hydratwasser aus den Partikeln entfernt wird

Bei der Gegenüberstellung der Raman-Spektren der Aerosolfraktion mit dem Spektrum des BDP-Monohydrats kann man deutliche Übereinstimmungen der Spektren erkennen (Abbildung 4.57). Insbesondere die Peaks bei den Wellenzahlen von 1670 cm^{-1} und 650 cm^{-1} charakterisieren dabei die pseudopolymorphe Form.

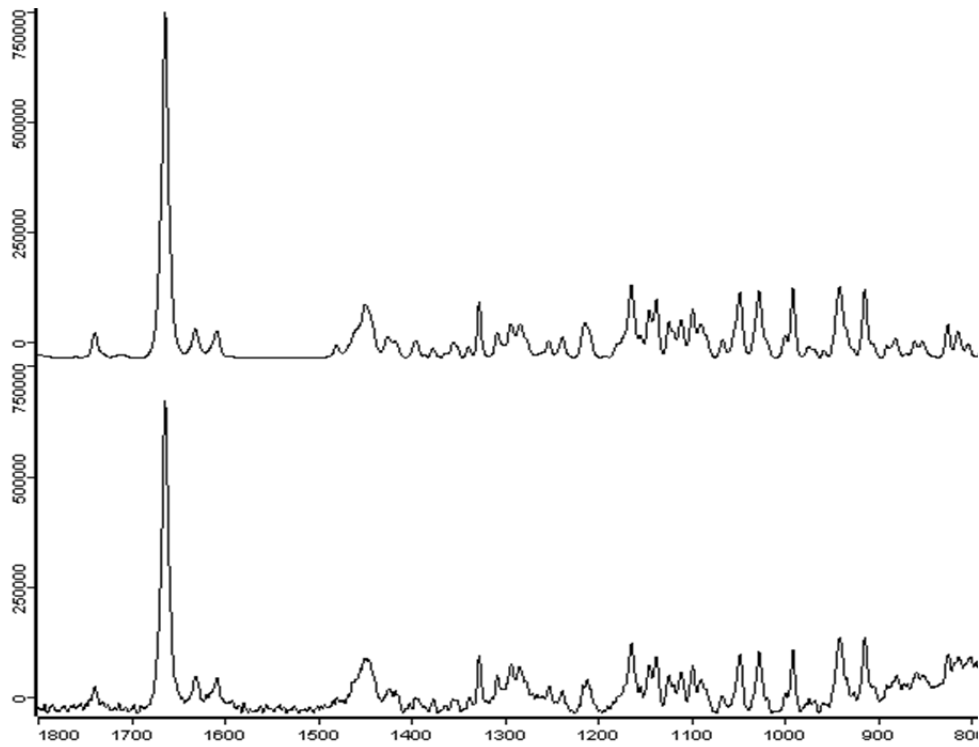


Abbildung 4.57: Raman-Spektrum des Beclometasondipropionat Anhydrats (oben) im Vergleich zum Spektrum der Aerosolpartikel der Formulierung mit Aqua bidest. 1:5

4.4.7 Diskussion der Hilfsstoffuntersuchungen

Die Überprüfung der Auslösegewichte zeigte für keine der untersuchten Formulierungen einen nachteiligen Einfluss auf die Funktion des Ventils bei Zugabe des Hilfsstoffes.

Betrachtet man die Unterschiede des mikroskopischen Bildes der abgeschiedenen Aerosolfraktionen der einzelnen Formulierungen, so kann man grundsätzlich zwei unterschiedliche Formen erkennen. Bei den Hilfsstoffen Glycerol, Aqua bidest. und Povidon 30 haben sich vergleichbar zur Basisformulierung feste Partikel abgeschieden. Ein abweichendes Verhalten weisen die beiden Hilfsstoffe Macrogol 300 und Miglyol[®] 812 auf, deren abgeschiedene Aerosolfraktionen aus nadelförmigen Kristallen bestehen, die in einer Flüssigkeit vorliegen. Nach Abwandlung der Partikelabscheidemethode durch den Einsatz eines HPMC-Gels konnte für die Formulierung mit Macrogol 300 gezeigt werden, dass sich ubiquitär kleine Tropfen abscheiden. Das Ergebnis dieser Untersuchung liefert ebenfalls Aufschluss über die Vorgänge, die nach der Aktuation in der Formulierung mit Miglyol[®] 812 ablaufen, wobei es hier nicht gelang direkt das primäre Depositionsmuster zu stabilisieren. Direkt nach der Auslösung des Dosieraersols entstehen zunächst Tröpfchen, die sämtliche Formulierungsbestandteile enthalten. Rasch erfolgt die Evaporation des Treibgases und des Ethanol bedingt durch die große Oberfläche der Aerosoltröpfchen und des hohen Dampfdruckes der beiden Substanzen. Zurück bleibt ein Tropfen der Hilfsstoff und Wirkstoff enthält. Wie unter 4.4.1 gezeigt, unterscheiden sich die Sättigungslöslichkeiten des BDP in den eingesetzten Substanzen deutlich voneinander. Beim Einsatz von Macrogol 300 und Miglyol[®] 812,

die mit 7,1 mg/g und 2,5 mg/g die größte Menge an Wirkstoff in Lösung halten können, scheinen nach der Evaporation des Treibgases und des Ethanols zunächst übersättigte Tropfen zu existieren, die im flüssigen Zustand den Impinger passieren. Erst nach erfolgter Impaktion kommt es zum Zusammenlaufen der wirkstoffhaltigen Tropfen und zur Rekristallisation des BDP aus der Lösung in nadelförmige BDP-Monohydrat Kristalle. Somit kann ausgeschlossen werden, dass die Anwesenheit der großen länglichen Kristalle in der Aerosolfraktion kleiner 4,4 µm auf ihre Ausrichtung im Luftstrom zurückzuführen ist.

Verglichen zu diesen beiden Substanzen besitzt BDP in Glycerol mit 0,2 mg/g eine deutlich geringere Sättigungslöslichkeit. Diese resultiert bei Evaporation des Treibgases und des Ethanols in einer raschen Rekristallisation des Arzneistoffes. Dieser liegt ebenfalls in der Modifikation des BDP-Monohydrates vor. Dabei wird offensichtlich ein großer Teil des Hilfsstoffes inkorporiert, da nicht, wie bei Macrogol 300 und Miglyol[®] 812, nach der Deposition ein Flüssigkeitsspiegel um die Partikel beobachtet werden konnte. Erst durch Scherung dieser Partikel kommt es zu einer Abgabe des Glycerols ab einem Verhältnis von 1:5. In niedriger dosierten Formulierungen ist der Hilfsstoff anscheinend fester gebunden. Das lässt darauf schließen, dass Glycerol in den Wirkstoffpartikel inkorporiert wird. Bei der Formulierung 1:5 ist der Glycerolanteil dabei so groß, dass der Hilfsstoff nicht komplett durch das enthaltene BDP umschlossen werden kann.

Eine Sonderstellung unter den flüssigen Hilfsstoffen nimmt das Aqua bidest. ein. Abgeschieden finden sich in der Aerosolfraktion feste runde Partikel wieder, die sich über die Raman-Messung dem BDP-Monohydrat zuordnen lassen. Aufgrund der geringsten Sättigungslöslichkeit für das

Ergebnisse

BDP unter den verwendeten Hilfsstoffen scheint ein der Glycerol-haltigen Formulierung ähnliches Verhalten bei der Partikelentstehung naheliegend. Vergleicht man allerdings das aerodynamische Verhalten der Formulierungen beider Hilfsstoffe, so zeigt sich ein komplett anderes Verhalten für die beiden Zubereitungen (Abbildung 4.58).

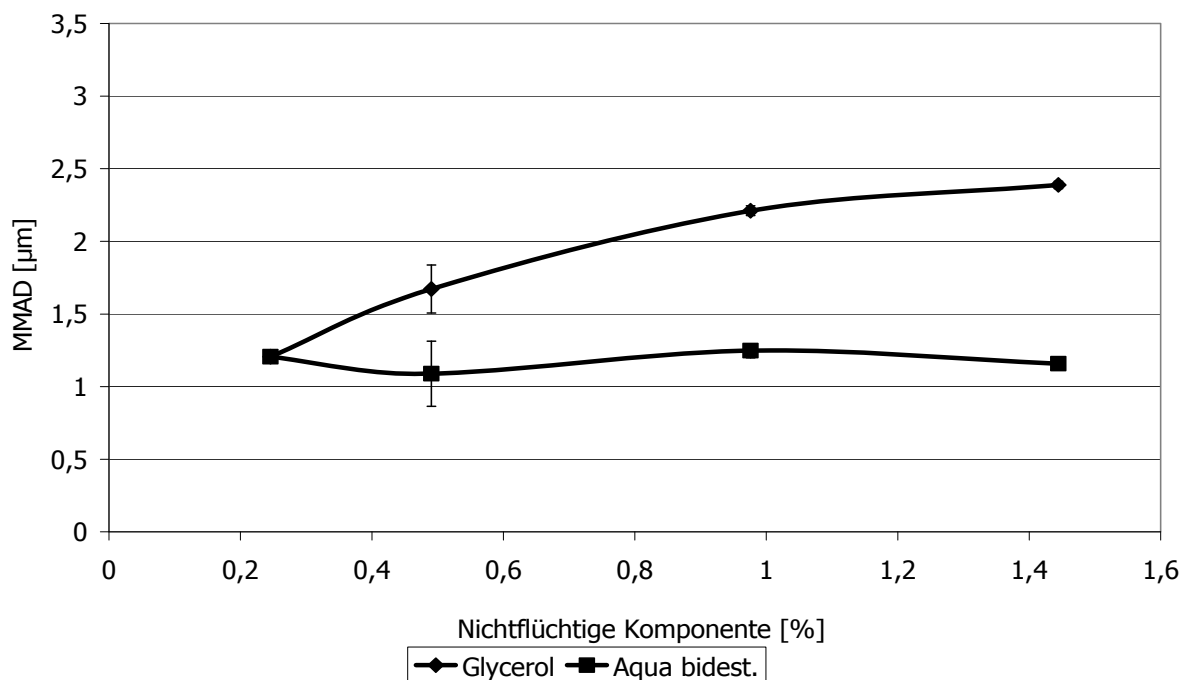


Abbildung 4.58: Vergleich der konzentrationsabhängigen MMAD Änderungen für Zubereitungen mit den Hilfsstoffen Glycerol und Aqua bidest., interpolierter Kurvenverlauf

Während sich die Größenänderung des MMAD bezogen auf die nichtflüchtige Komponente der Glycerol-haltigen Formulierungen mit einem abflachenden Kurvenverlauf beschreiben lässt, scheint der MMAD der Aqua bidest.-haltigen Formulierung bei steigendem Hilfsstoffgehalt keiner Änderung unterworfen zu sein. Dies lässt wiederum Rückschlüsse auf die Partikelentstehung aus dieser Formulierung zu. Es wird davon ausgegangen, dass Aqua bidest. aufgrund seines verglichen zu den anderen Hilfsstoffen mit 3170 Pa deutlich höheren Dampfdrucks nach

der Aktuaton in der Lage ist mit dem HFA 134a und dem Ethanol zu verdampfen (Tabelle 4.42). Somit nimmt es keinen ausgeprägten Einfluss mehr auf die Größe der resultierenden Partikel und die aerodynamischen Parameter der Formulierung. Der Zusatz von Aqua bidest. führt aber im Gesamtsystem zu einem insgesamt niedrigeren Dampfdruck, der eine langsamere Evaporation der flüchtigen Formulierungsbestandteile bedingt. Über diesen Effekt könnte die, gegenüber der Basiszubereitung, erhöhte Rachendeposition erklärt werden.

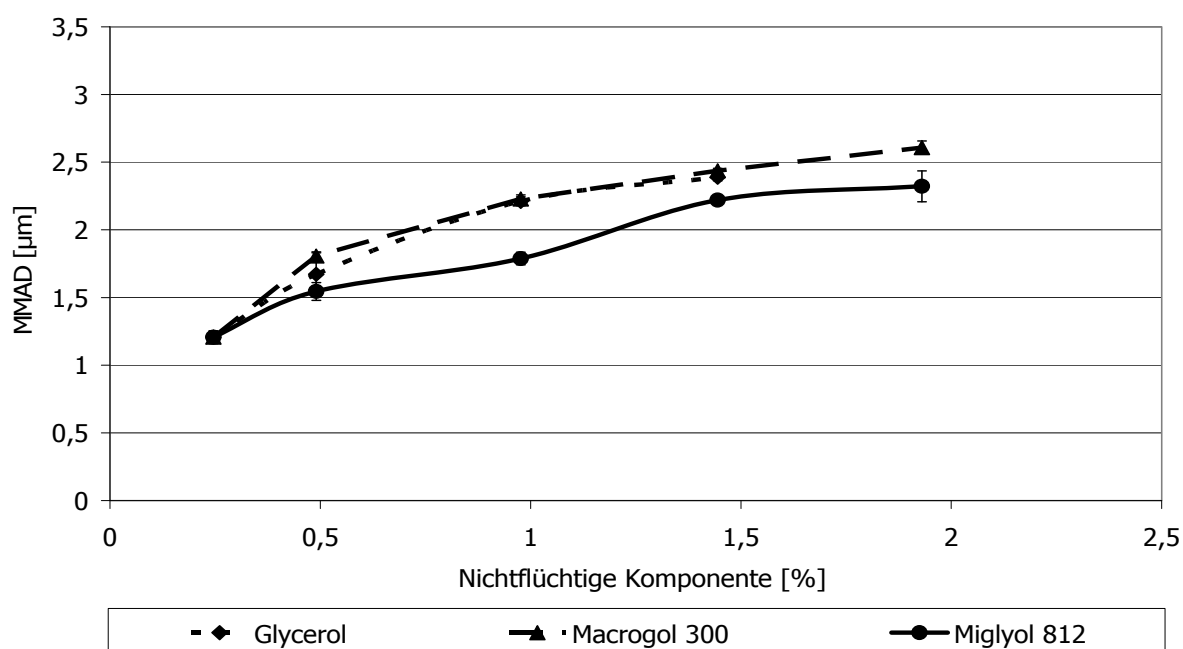


Abbildung 4.59: Vergleich der konzentrationsabhängigen MMAD Änderungen für Zubereitungen mit den Hilfsstoffen Glycerol, Macrogol 300 und Miglyol® 812

Dies scheint in guter Vereinbarkeit mit den von Ganderton et al. (2002) gemachten Beobachtungen (Abbildung 4.60). Dabei handelte es sich in dessen Untersuchungen streng genommen um keine homologe Formulierungsreihe, da die Ergebnisse unterschiedlicher Hilfsstoffe (Glycerol und Macrogol 400) bei nicht exakt gleichem Ethanolgehalt verglichen wurden. Darüber hinaus wurde von Stein et al. (2004) ein

Ergebnisse

vergleichbarer Verlauf für unterschiedliche Einwaagen an Polymilchsäure in ein HFA 134a-haltiges Dosieraerosol gezeigt.

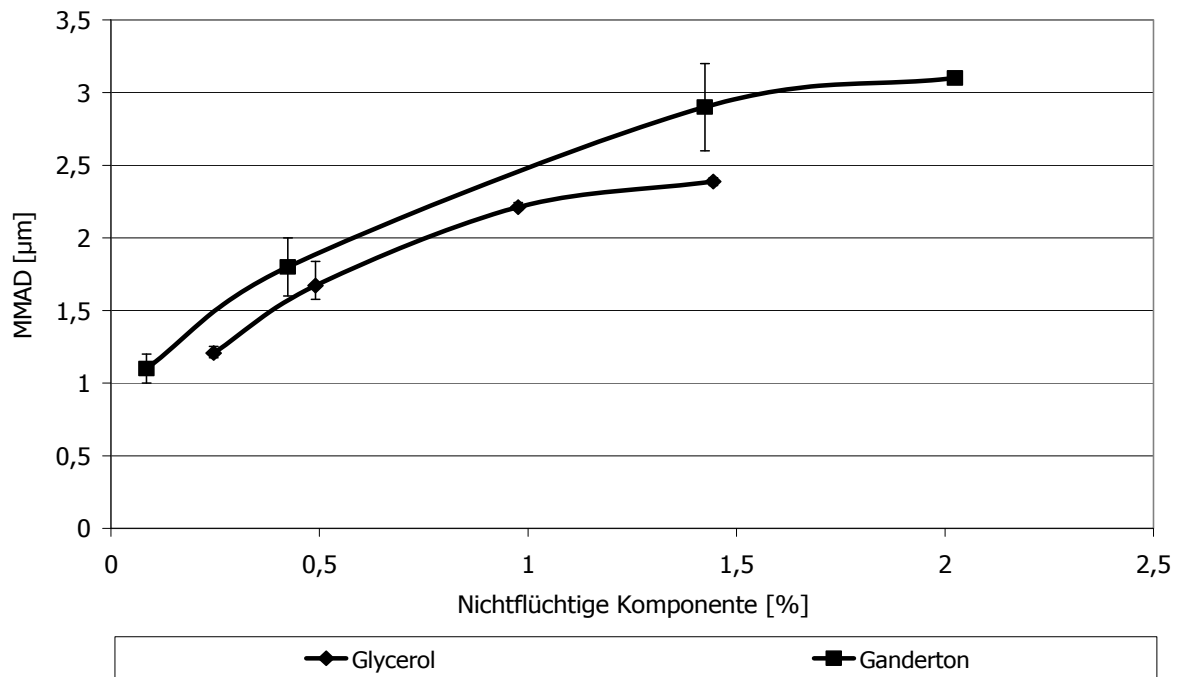


Abbildung 4.60: Effekt des nichtflüchtigen Anteils auf den MMAD aus Ganderton et al. (2002) verglichen mit den Ergebnissen der Glycerol-haltigen Formulierungen, , interpolierter Kurvenverlauf

Vergleicht man die Ergebnisse der Glycerol-haltigen Zubereitungen mit den von Ganderton et al. gemachten Beobachtungen, so fällt die gute Vergleichbarkeit der Abhängigkeit des MMAD von der Hilfsstoffkonzentration auf. Die Kurven scheinen parallel verschoben, welches sich auf die Unterschiede der verwendeten Materialien zurückführen lässt. Insbesondere der Düsendurchmesser von 0,33 mm weicht deutlich von den in dieser Arbeit verwendeten 0,22 mm ab und wie unter 4.2.1 gezeigt, kann dieser Parameter einen Einfluss auf die Massenverteilung einer Formulierung im Impaktor nehmen. Darüber hinaus enthalten die Formulierungen unterschiedliche Konzentrationen an Ethanol, welches ebenfalls die Lage des MMAD beeinflussen kann.

Formulierungen, die Macrogol 300 und Miglyol[®] 812 enthalten, weisen einen vergleichbaren Verlauf auf. Wie bereits für diese drei Hilfsstoffe beschrieben wurde, wird angenommen, dass nach der Evaporation des Treibgases und des Ethanol zunächst ein mit Wirkstoff übersättigter Hilfsstofftropfen entsteht, der idealisiert die Form einer Kugel hat. Der abknickende Verlauf der MMAD-Werte bei steigendem Anteil nichtflüchtiger Komponente ist dabei gut über die Abhängigkeit des Durchmessers vom Volumen einer Kugel zu erklären (Abbildung 4.61).

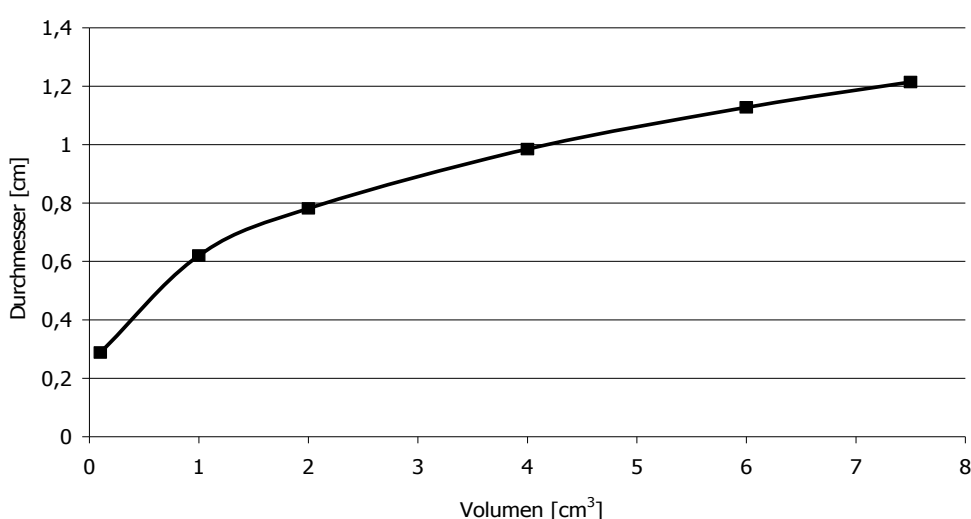


Abbildung 4.61: Mathematische Abhängigkeit des Durchmesser vom Volumen einer Kugel, interpolierter Kurvenverlauf

Das Kugelvolumen steigt mit der dritten Potenz der Radien, so dass sich bei steigenden Werten für das Volumen eine Abflachung des Kurvenverlaufes ergibt, der mit den erzielten MMAD Abhängigkeiten der unterschiedlichen Hilfsstoffformulierung gut übereinstimmt. Darüber hinaus wurden für Versuche bei der Sprühtrocknung mit unterschiedlichem Feststoffanteil ähnliche Ergebnisse erzielt (Elversson, 2003). Somit konnte durch diese Beobachtung die Annahme der Tröpfchenbildung weiter untermauert werden.

Bei Verwendung von Povidon 30 in den Formulierungen stellt sich die

Ergebnisse

Abhängigkeit des MMAD vom Anteil der nichtflüchtigen Komponente anders dar, als bei allen vorhergehend beschriebenen Substanzen (Abbildung 4.62).

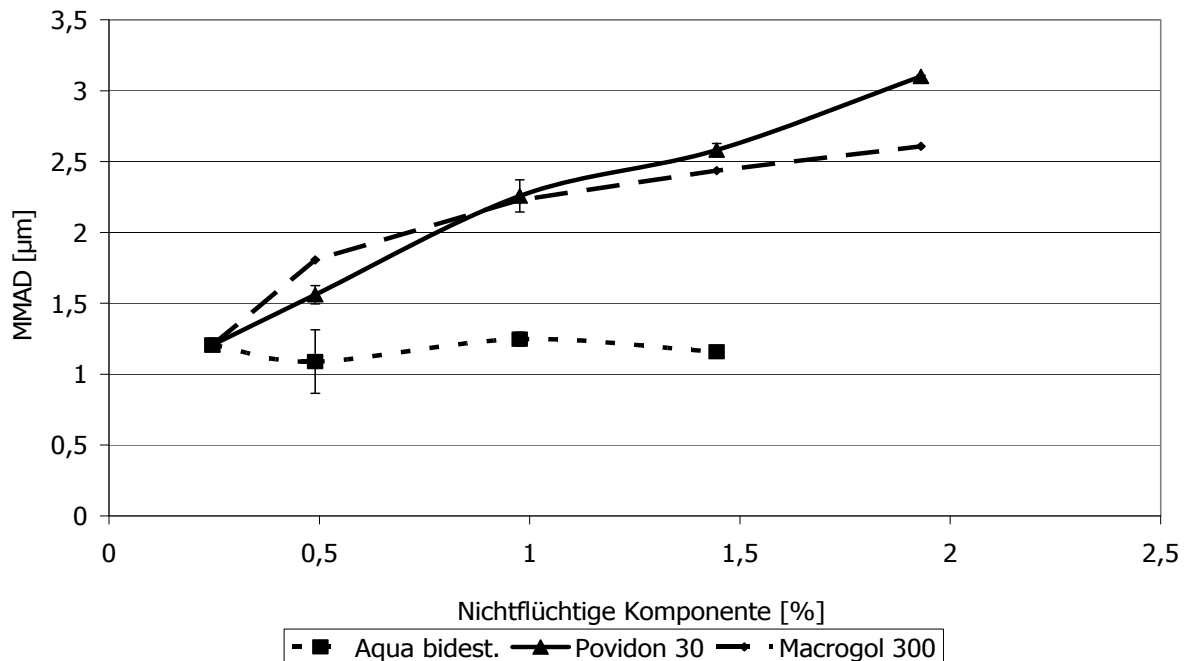


Abbildung 4.62: Vergleich der konzentrationsabhängigen MMAD Änderungen für Zubereitungen mit den Hilfsstoffen Macrogol 300, Aqua bidest. und Povidon 30

Während bei Aqua bidest. kein Anstieg des MMAD festzustellen ist, wurde der abflachende Verlauf der verbleibenden flüssigen Hilfsstoffe schon eingehend beschrieben. Der Povidon 30-Zusatz in unterschiedlichen Konzentrationen führt zu einem annähernd linearen Anstieg in diesem Konzentrationsbereich. Dieses abweichende Verhalten muss in den Eigenschaften des Povidon 30 begründet liegen. Wie unter 4.3.2.1 beschrieben, kommt es bei der Verwendung von Povidon 90F in einer Zubereitung 1:5 nach der Auslösung nicht zur Abgabe eines Aerosols, sondern eines Strahles. Dies wurde durch die hohe Viskosität des Hilfsstoffes erklärt. Obwohl bis zu einem Verhältnis 1:7 aerosolisierbar, wird auch das Povidon 30 einen Einfluss auf die

Viskosität der Formulierung nehmen. Erhöht man den Hilfsstoffanteil in der Zubereitung, so kommt es auch zu einem Anstieg der Viskosität. Dieser Anstieg der Viskosität führt zur Ausformung von größeren Primärtropfen bei Passage der Düse, wie es auch bei der Sprühtrocknung zu beobachten ist (Tonon, 2008). Größere Ausgangstropfen wiederum enthalten eine größere Menge an Formulierungsbestandteilen, woraus nach erfolgter Evaporation der flüchtigen Bestandteile größere Partikel resultieren. Dieser Einfluss scheint im gewählten Konzentrationsbereich zu einem linearen Anstieg des MMAD zu führen.

Fasst man die beschriebenen Ergebnisse zusammen, so ergeben sich durch die Anwendung von Hilfsstoffen vielfältige Möglichkeiten die physiko-chemische Form der entstehenden Partikel zu beeinflussen. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass je nach verwendetem Hilfsstoff möglich ist, neben Partikeln, auch Tropfen in denen der Wirkstoff gelöst vorliegt oder Mischpartikel zu erzeugen (Abbildung 4.63).

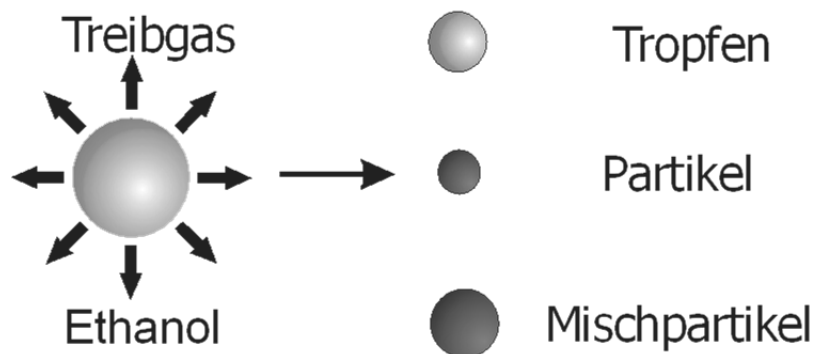


Abbildung 4.63: Schematische Darstellung der möglichen Formen resultierend aus den Primärpartikeln.

4.5 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Arzneistoffe

4.5.1 Ciclesonid

Die unter 4.3 gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses der Hilfsstoffe auf die Eigenschaften der jeweiligen Formulierungen eröffnen neue Ansätze, um lösungsbasierte Dosieraerosole zu formulieren. Idealerweise lassen sich die gemachten Eigenschaften auch auf andere GC übertragen. Zunächst wurde hierbei der Wirkstoff Ciclesonid (CIC) untersucht.

4.5.1.1 Übertragbarkeit der aerodynamischen Ergebnisse auf Ciclesonid-haltigen Formulierungen

Aus den unter 4.4 verwendeten Hilfsstoffen wurden diejenigen Substanzen in einer Impaktionsanalyse untersucht, die zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führten. Dabei wurde auf die Verwendung von Aqua bidest. verzichtet, da es zwar als Modellsubstanz interessant aber von keinem marktrelevanten Interesse ist. Des Weiteren wurde die Substanz Miglyol[®] 812 nicht in diese Untersuchung einbezogen, da sie in den Ergebnissen im Wesentlichen mit denen der Macrogol 300-Formulierung übereinstimmte. Es wurden nach den unter 4.3.1 beschriebenen Rezepturen eine Ciclesonid-haltige Basisformulierung und Hilfsstoff-haltige Formulierung im Verhältnis 1:5 hergestellt. Diese wurden im NGI analysiert. Anhand der Ergebnisse kann man deutliche Übereinstimmungen zwischen den Formulierungen erkennen (Tabelle 4.44).

Tabelle 4.44: Ergebnisse der Aerosolanalytik

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Arzneistoffe

Bezeichnung	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Basis-BDP	126,4 \pm 5,7	91,7 \pm 6,6	72,4 \pm 2,0	1,2 \pm 0,0
Basis-CIC	121,7 \pm 0,9	82,3 \pm 3,6	67,6 \pm 2,2	1,2 \pm 0,0
Glycerol-BDP	128,8 \pm 0,8	80,3 \pm 2,5	62,4 \pm 1,5	2,4 \pm 0,0
Glycerol-CIC	125,9 \pm 0,4	73,0 \pm 3,1	57,9 \pm 2,3	2,5 \pm 0,0
Macrogol 300-BDP	143,7 \pm 3,5	71,1 \pm 3,1	49,5 \pm 1,5	2,5 \pm 0,1
Macrogol 300-CIC	139,5 \pm 1,0	69,9 \pm 1,1	50,1 \pm 0,4	2,6 \pm 0,1
Povidon 30-BDP	125,8 \pm 1,3	66,9 \pm 1,4	53,2 \pm 1,6	2,6 \pm 0,1
Povidon 30-CIC	115,7 \pm 1,0	57,4 \pm 2,3	49,6 \pm 1,6	2,6 \pm 0,0

Der Wirkstoff scheint somit keinen ausgeprägten Einfluss auf die aerodynamischen Parameter zu nehmen, wobei dies aufgrund des identischen strukturellen Grundgerüsts auch nicht erwartet wurde. Anhand des Vergleiches der MMAD kann man erkennen, dass sich die Formulierungen mit den unterschiedlichen Wirkstoffen stark ähneln (Abbildung 4.64).

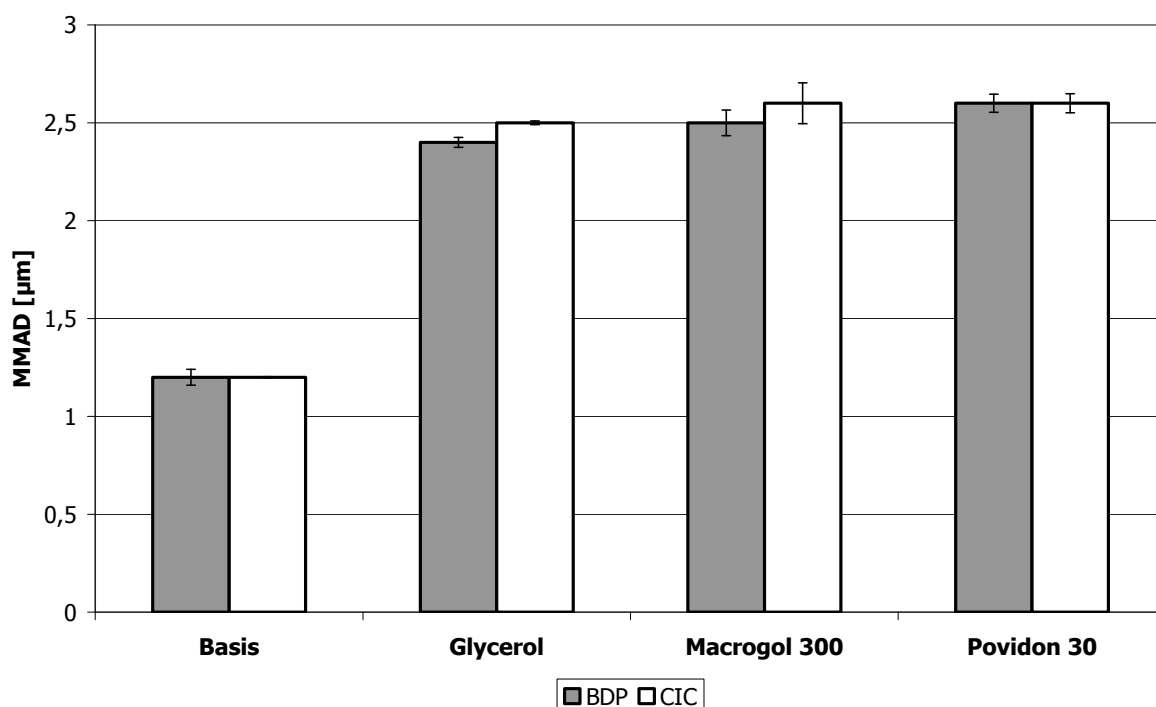


Abbildung 4.64: Vergleich des MMAD unterschiedlicher Formulierungen bei Verwendung der Wirkstoffe BDP und CIC

Beim Vergleich der FPF zeigen sich Unterschiede zwischen einigen Formulierungen. Diese sind aber nicht stark ausgeprägt und könnten

über den Schwankungsbereich der Impaktionsanalyse erklärt werden.

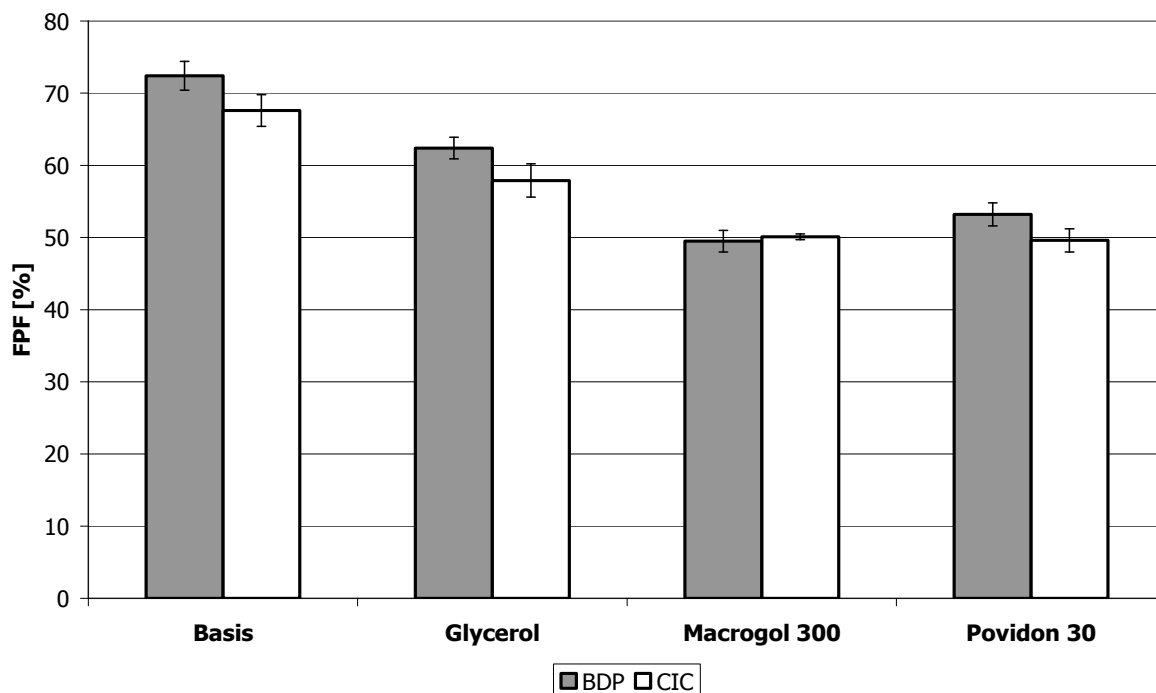


Abbildung 4.65: Vergleich der FPF unterschiedlicher Formulierungen bei Verwendung der Wirkstoffe BDP und CIC

4.5.1.2 Mikroskopische Untersuchungen der Ciclesonid-haltigen Formulierungen

Durch die mikroskopische Untersuchung der Aerosolfraktion der Ciclesonid-haltigen Formulierungen, konnten Erkenntnisse zu ihrem Depositionsmuster gewonnen werden (Tabelle 4.45).

Tabelle 4.45: Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung

Bezeichnung	Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung
Basis-CIC	runde Partikel im unteren Mikrometerbereich
Glycerol-CIC	runde Partikel im unteren Mikrometerbereich
Macrogol 300-CIC	große Tropfen mit nadelförmigen länglichen Kristallen
Povidon 30-CIC	runde Partikel im unteren Mikrometerbereich

Mit Ausnahme der Macrogol 300-haltigen Formulierungen wurden für die untersuchten Zubereitungen runde feste Partikel in der abgeschiedenen Aerosolfraktion gefunden. Bei Verwendung von Macrogol 300 in der

Rezeptur finden sich große abgeschiedene Tropfen in denen der Wirkstoff nadelförmig rekristallisiert. Es konnte über die Abscheidung auf ein 10% HPMC-Gel gezeigt werden, dass sich primär Tröpfchen aus dem Luftstrom abscheiden, die erst auf der Glasfläche zusammenlaufen.

Die gemachten Beobachtungen sind damit in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die für BDP-haltige Formulierungen beobachtet werden konnten.

4.5.1.3 Kristallografische Untersuchungen der Aerosolfraktion

Die Aerosolfraktion der Ciclesonid-haltigen Basisformulierung wurde mittels DSC untersucht (Abbildung 4.66).

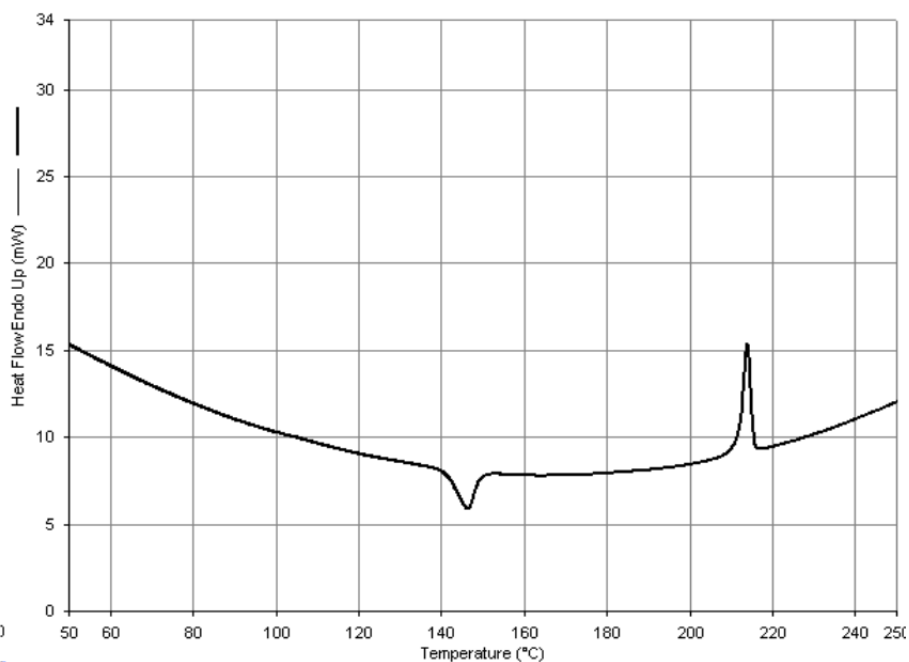


Abbildung 4.66: DSC-Kurvenverlauf der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Ciclesonid-haltigen Basisformulierung

Im Kurvenverlauf zeigt sich, wie bereits für den Wirkstoff BDP unter 4.2.2.3 beschrieben, dass gegenüber dem reinen Ausgangsstoff ein weiteres exothermes Ereignis zu beobachten ist. Es wird davon

ausgegangen, dass es sich auch hierbei um ein Solvat oder eine Einschlussverbindung des Treibgases handelt, die bei der raschen Rekristallisation des Wirkstoffes nach der Aktuierung entsteht.

Mittels Raman-Spektroskopie wurde nur bei der Untersuchung der Aerosolpartikel der Formulierungen ein dem eingesetzten Wirkstoff entsprechendes Spektrum gemessen. Nur die Formulierung mit Povidon 30 zeigt ein abweichendes Spektrum. Dieses ließ sich dem Spektrum des verwendeten Hilfsstoffes zuordnen.

4.5.2 Budesonid

Um den Wirkstoff Budesonid untersuchen zu können war eine Anpassung der Rezeptur notwendig, da der bislang verwendete Ethanolgehalt von 10% nicht ausreichte, um den Wirkstoff in Lösung zu halten. Bereits eine Erhöhung des Ethanolgehaltes auf 15% erbrachte eine stabile Lösung. Diese wurde gegen die BDP-haltige Formulierung mit einem 10%igen Ethanolgehalt verglichen, da in diesen Untersuchungen nur die grundsätzliche Übertragbarkeit der zuvor mit BDP gefundenen Effekte gezeigt werden sollte.

4.5.2.1 Übertragbarkeit der aerodynamischen Ergebnisse auf Budesonid-haltige Formulierungen

Wie bereits unter 4.2.3.2 beschrieben hat eine Änderung des Ethanolgehaltes in der Basisformulierung einen direkten Einfluss auf die aerodynamischen Eigenschaften der Zubereitung. Betrachtet man die Ergebnisse der Formulierungen für die Wirkstoffe BDP und BUD, so lässt sich der Unterschied in den Ethanolgehalten klar im Vergleich der FPD und der FPF erkennen (Tabelle 4.46).

Tabelle 4.46: Ergebnisse der Aerosolanalytik

Bezeichnung	Abgegebene Arzneistoffmenge [μg]	FPD [μg]	FPF [%]	MMAD [μm]
Basis-BDP	126,4 \pm 5,7	91,7 \pm 6,6	72,4 \pm 2,0	1,2 \pm 0,0
Basis-BUD	120,4 \pm 3,5	63,7 \pm 0,9	53,0 \pm 1,1	1,5 \pm 0,0
Glycerol-BDP	128,8 \pm 0,8	80,3 \pm 2,5	62,4 \pm 1,5	2,4 \pm 0,0
Glycerol-BUD	112,9 \pm 0,7	53,8 \pm 0,6	47,6 \pm 0,3	2,5 \pm 0,0
Macrogol 300-BDP	143,7 \pm 3,5	71,1 \pm 3,1	49,5 \pm 1,5	2,5 \pm 0,1
Macrogol 300-BUD	120,9 \pm 1,8	43,9 \pm 1,2	36,3 \pm 0,6	2,6 \pm 0,0
Povidon 30-BDP	125,8 \pm 1,3	66,9 \pm 1,4	53,2 \pm 1,6	2,6 \pm 0,1
Povidon 30-BUD	121,8 \pm 3,2	44,6 \pm 0,4	36,7 \pm 0,9	2,6 \pm 0,1

Durch Verwendung des erhöhten Ethanolgehaltes kommt es zu einer

Ergebnisse

erhöhten Wirkstoffabscheidung im Rachenbereich (4.2.1). Somit nimmt die FPD und FPF der Formulierung ab. Der MMAD zeigt für die Basisformulierung und die Formulierung mit Glycerol einen signifikanten Unterschied im MMAD (Abbildung 4.67).

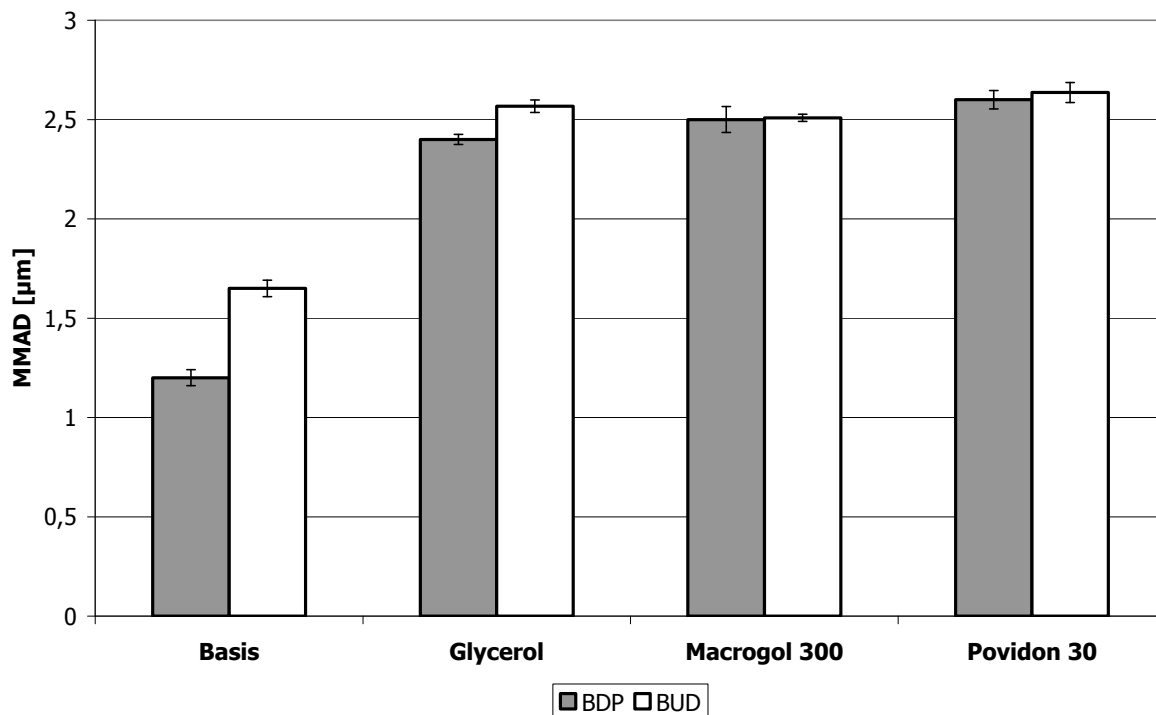


Abbildung 4.67: Vergleich des MMAD unterschiedlicher Formulierungen bei Verwendung der Wirkstoffe BDP und BUD

Dadurch wird deutlich, dass es bei diesen Formulierungen zu einer Verschiebung der Massenverteilungskurve kommt, der für die Basisformulierung stärker ausgeprägt zu sein scheint, als bei der Glycerol-haltigen Formulierung.

Vergleicht man die FPF der Zubereitungen, so werden die Unterschiede zwischen den Formulierungen unterschiedlicher Wirkstoffe deutlicher (Abbildung 4.68).

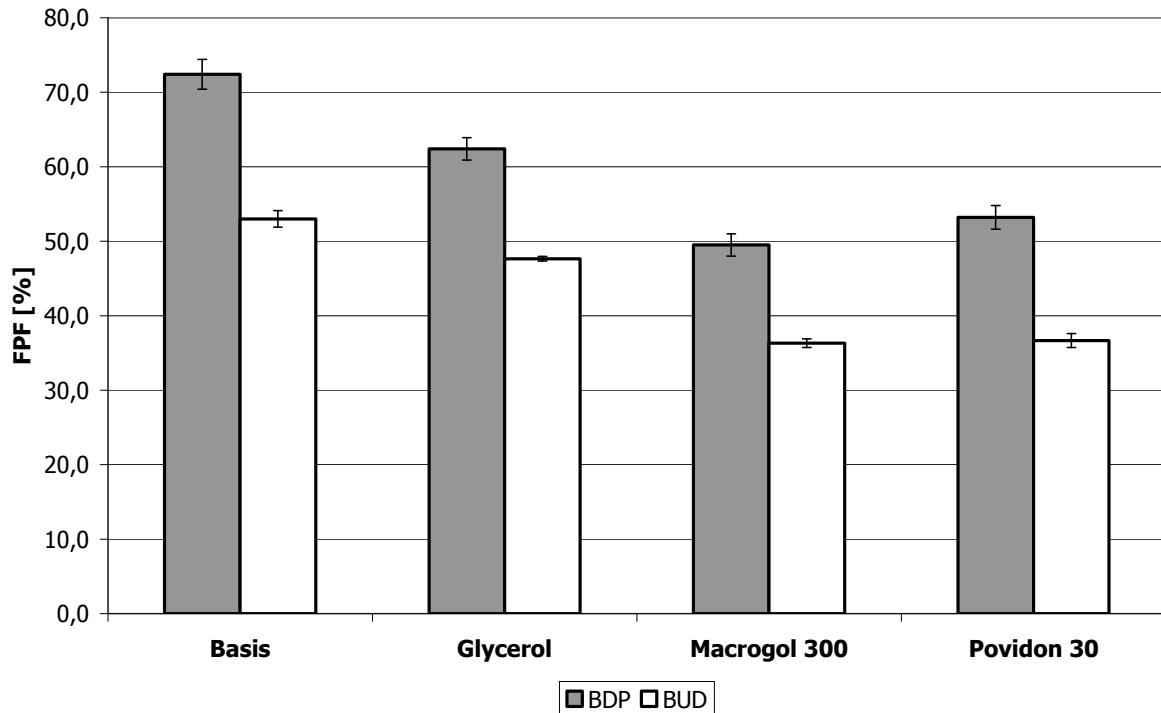


Abbildung 4.68: Vergleich der FPF unterschiedlicher Formulierungen bei Verwendung der Wirkstoffe BDP und BUD

4.5.2.2 Mikroskopische Untersuchungen der Budesonid-haltigen Formulierungen

Die abgeschiedene Aerosolfraction der Budesonid-haltigen Formulierungen wurden unter dem Mikroskop betrachtet (Tabelle 4.47).

Tabelle 4.47: Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung

Bezeichnung	Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung
Basis-BUD	runde Partikel im unteren Mikrometerbereich
Glycerol-BUD	runde Partikel im unteren Mikrometerbereich
Macrogol 300-BUD	große Tropfen mit großflächigen Kristallen
Povidon 30-BUD	runde Partikel im unteren Mikrometerbereich

Im Gegensatz zu den drei anderen Formulierungen zeigt die Macrogol 300-haltige Formulierung die Abscheidung in großen Tropfen, in denen großflächige Kristalle rekristallisieren. Der primäre Depositionszustand konnte auch für diese Formulierung mit der

Abscheidung auf einem 10%igem HPMC-Gel als initial tröpfchenförmig festgestellt werden. Die zunächst kleinen abgeschiedenen Tropfen fließen dann nach erfolgter Impaktion zu größeren Tropfen zusammen. Anhand der gefundenen Ergebnisse konnte auch hier die Übertragbarkeit der bereits für BDP-haltige Formulierungen gefundenen Ergebnisse bestätigt werden.

4.5.2.3 Kristallografische Untersuchungen der Aerosolfraktion

Die Aerosolfraktion der Basisformulierung mit Budesonid wurde ebenfalls mittels DSC untersucht (Abbildung 4.69). Dabei war es schwierig für diese Formulierung ausreichend Substanz zu sammeln, obwohl deutlich über 100 Auslösungen in den modifizierten MSLI abgegeben wurden, so dass nur ein geringes Signal detektiert werden konnte.

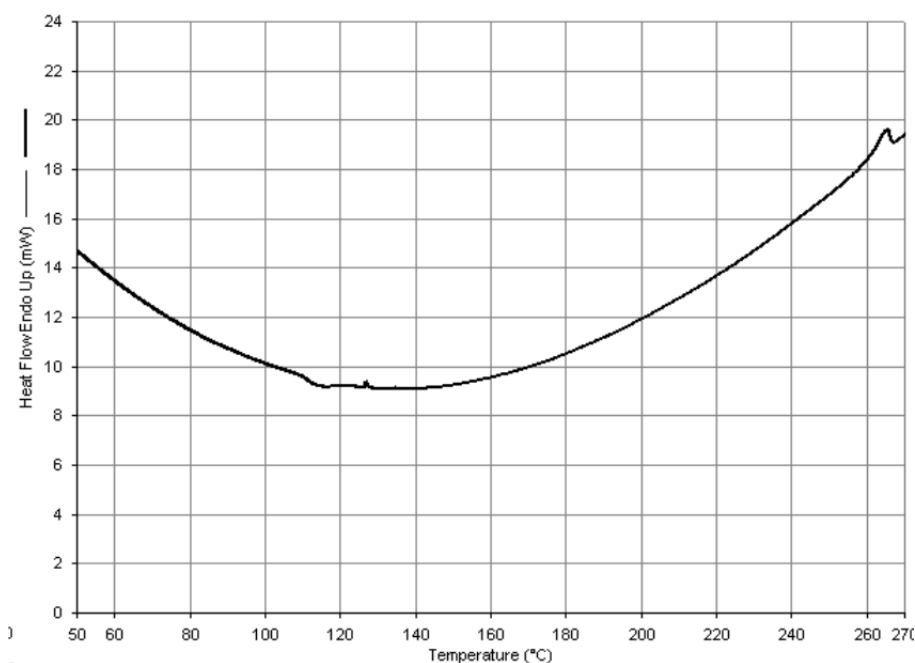


Abbildung 4.69: DSC-Kurvenverlauf der Aerosolfraktion $\leq 4,4 \mu\text{m}$ der Budesonid-haltigen Basisformulierung

Dabei konnte für diese Formulierung gegenüber der Reinsubstanz ein

zusätzliches exothermes Ereignis festgestellt werden. Bei ca. 120 °C kommt es, wie bereits bei der BDP-haltigen Basisformulierung, wahrscheinlich zu einer Entfernung von Treibgasmolekülen aus den Partikeln.

Mittels Raman-Spektroskopie wurde nur bei der Untersuchung der Aerosolpartikel der Formulierung mit Povidon 30 ein abweichendes Spektrum erhalten. Dieses ließ sich dem Spektrum des verwendeten Hilfsstoffes zuordnen.

4.6 Freisetzungsuntersuchungen der Aerosolfraktion

Wie in 1.1 bereits beschrieben, ist das Freisetzungsverhalten von inhalativen Formulierungen über die letzten Jahre immer mehr in das Interesse der Forschung gerückt (Arora, 2010). Für BDP-haltige Marktformulierungen konnte bereits *in vitro* ein Unterschied in der Freisetzungskinetik bei verschiedenen zusammengesetzten Produkten gezeigt werden (Freiwald, 2005; Forbes, 2010).

4.6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Forbes et al.

Forbes et al. untersuchten die Aerosolfraktion ausgewählter Marktformulierungen die auf der zweiten Stufe des TSI direkt auf einem 0,45 µm Cellulosenitratfilter abgeschieden wurden (Tabelle 4.48). Dabei sollten ca. 1 mg der Aerosolpartikel gesammelt werden, was zwischen 70 – 120 Auslösungen benötigte. Die Freisetzungsuntersuchungen wurden dabei an der Universität Parma (Dr. Buttini) durchgeführt. Clenil Modulite[®] ist die internationale Produktbezeichnung für das deutsche Marktprodukt Sanasthmax[®] und unterscheidet sich nicht in der Zusammensetzung von diesem.

Tabelle 4.48: Zusammensetzung der untersuchten Marktformulierungen (Forbes, 2010), FF = Formoterol Fumarat

Marktprodukt	Dosis/Auslösung [µg]		Anteile (m/v%)	
	BDP	FF	Ethanol	Glycerol
Qvar [®]	100	0	8	0
BDP extrafine	100	0	12	0
Foster/Fostair [®]	100	6	12	0
Clenil Modulite [®]	250	0	15	1,3

Aus der Analyse ergaben sich für die Marktformulierungen

unterschiedliche Freisetzungsverläufe (Abbildung 4.70).

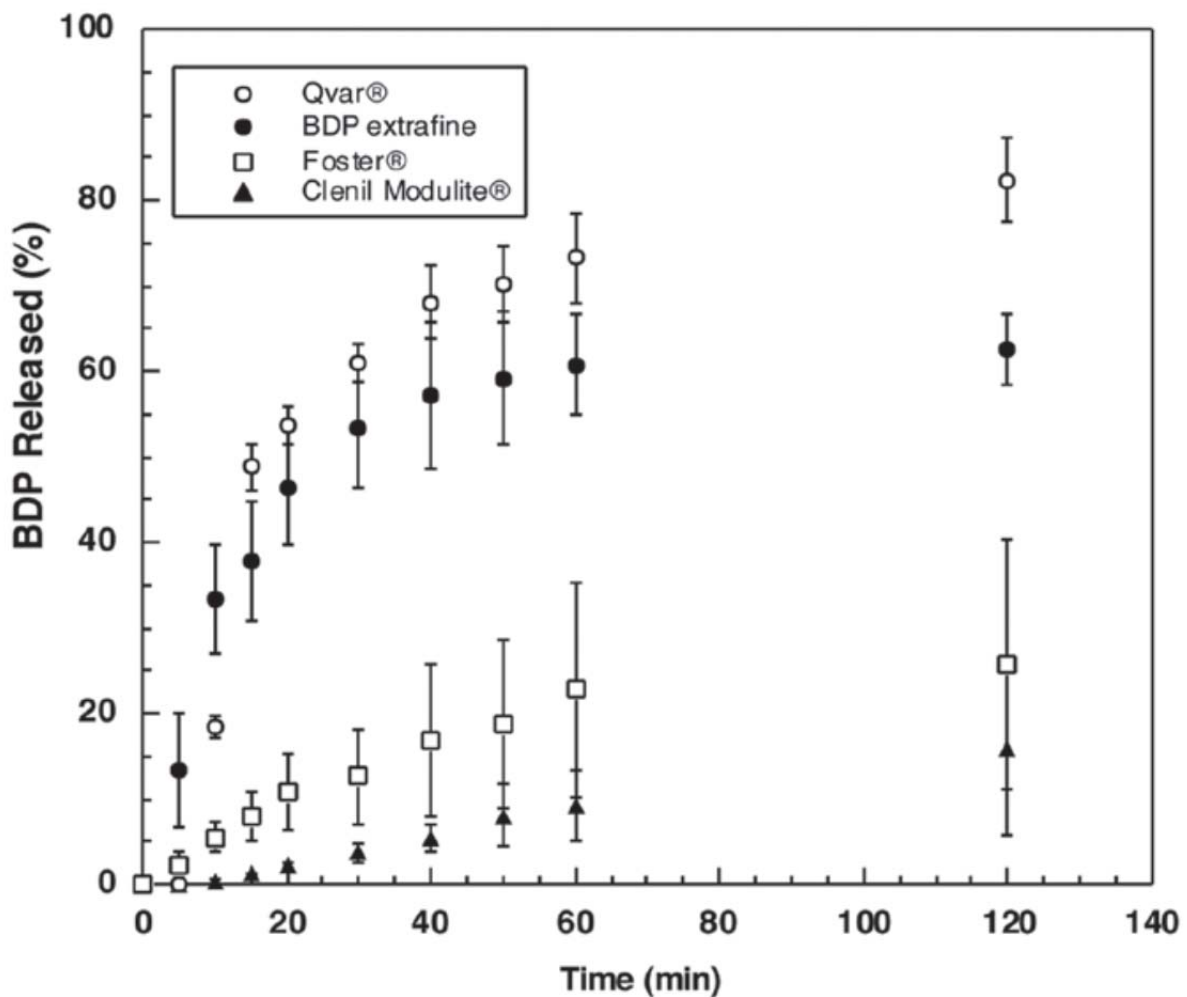


Abbildung 4.70: Freisetzungsverlauf aus Partikeln der Aerosolfraction unterschiedlicher Marktformulierungen, (Forbes, 2010)

Besonders deutlich weichen hierbei die Freisetzungsverläufe der Formulierungen Qvar® und BDP extrafine von den Verläufen der Zubereitungen Foster® und Clenil Modulite® ab. Während Qvar® und BDP extrafine keine weiteren Hilfsstoffe zugesetzt wurden, enthalten die beiden anderen eine weitere Komponente. Die hilfsstofffreien Zubereitungen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Ethanolgehaltes um 4%. Ob sich hierdurch das abweichende Freisetzungsverhalten erklären lässt, kann nicht eindeutig geklärt werden. Unter 4.2.3.2 konnte gezeigt werden, dass selbst Änderungen der Ethanolkonzentration um 10% nur

einen geringfügigen Einfluss auf den MMAD nehmen, so dass sich das geänderte Freisetzungverhalten nicht über einen Unterschiede der Partikeldurchmesser erklären lassen sollte. Der MMAD ist, wie bereits unter 3.2.4.3.3 beschrieben, kein realer Durchmesser, kann aber ausgehend von den gewonnen Erkenntnissen unter 4.4 näherungsweise für das Verhältnis der realen Partikelgrößen der Formulierungen herangezogen werden.

Die Formulierung Foster[®], der zusätzlich eine geringe Menge Formoterol Fumarat (FF) zugesetzt ist, zeigt verglichen zu den Produkten Qvar[®] und BDP extrafine einen deutlich nach unten abweichenden Freisetzungverlauf. Der Zusatz von FF, einer ausgeprägt lipophilen Substanz, führt vermutlich zu einem resultierenden Partikel, der schlechter benetzbar ist, als die Partikel der Formulierungen ohne Komponentenbeimischung.

Am langsamsten setzt das Produkt Clenil Modulite[®] frei, welches sich durch die 2,5-fach höhere Arzneistoffdosis, einem Ethanolgehalt von 15% und durch den Glycerolzusatz von 1,3% deutlich von den anderen Produkten unterscheidet. Unter 4.2.1 und 4.3.2.1 konnte der Einfluss dieser Parameter auf die aerodynamischen Parameter gezeigt werden, die bei dieser Formulierung zu einem deutlichen größeren MMAD führen.

Eine generelle Aussage ist aus den gemachten Beobachtungen schwierig zu erlangen, da die resultierenden Partikelgrößenverteilungen nicht in der Studie berücksichtigt wurden. Dieser Wert beeinflusst allerdings die Lösungsgeschwindigkeit (Tinke, 2005). Diese Abhängigkeit wird durch die Noyes-Whitney Gleichung beschrieben. Zudem sind die untersuchten Formulierungen nur unzureichend vergleichbar zusammengesetzt.

Die grundsätzliche Beobachtung, dass die Aerosolfraction des Clenil Modulite[®] deutlich langsamer freisetzt, als die Partikel einer Hilfsstofffreien Zubereitung, sind in gutem Einklang mit den von Freiwald et al. veröffentlichten Ergebnissen. In dieser Untersuchung konnte darüber hinaus auch im REM-Bild gezeigt werden, dass die Partikel der Aerosolfraction des Clenil Modulite[®]/Sanasthmax[®] bei Kontakt zu einem FreisetzungsmEDIUM anscheinend eine Umkristallisation zu einer anderen Partikelform durchlaufen. Dieser Effekt konnte im näheren noch nicht eindeutig geklärt werden.

4.6.2 Etablierung einer Freisetzungsmethode basierend auf der Methode von Forbes et al.

Forbes et al. verwenden in ihren Freisetzungsversuchen die Partikel der Aerosolfraction und analysieren diese unter Verwendung einer Franzzelle. Dies scheint eine diskriminierende Methode für die *in vitro* Untersuchung des Einflusses von Rezepturbestandteilen auf die Freisetzungskinetiken der Aerosolfraction darzustellen. In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse der Adaption dieser Methode auf die im Haus vorhandenen Franzzellen dargestellt werden. Mit der zunächst etablierten Methode sollten dann Freisetzungsuntersuchungen der selbst hergestellten Formulierungen vorgenommen werden. Die eingesetzten Franzzellen weichen dabei in ihrem Aufbau und Dimensionen von den von Forbes et al. verwendeten Franzzellen ab, da keine baugleichen Typen für die Untersuchungen zur Verfügung standen (Tabelle 4.49).

Tabelle 4.49: Vergleich der unterschiedlichen Franzzellparameter

Parameter	Forbes et al.	Verwendet
Volumen [ml]	4,2	8
Diffusionsfläche [cm ²]	0,59	1

Zusätzlich sollte die Sammlung der Aerosolfraction im Hinblick auf eine einfachere Handhabung und Reproduzierbarkeit modifiziert werden.

4.6.2.1 Modifikation und Testung der Methode zur Sammlung der Aerosolfraction

Forbes et al. verwenden für die Abscheidung der Aerosolfraction den zweistufigen Flüssigkeitsimpaktor (TSI), um die Partikel direkt auf einem 0,45 µm Cellulose-Nitrat-Filter abzuscheiden. Auf diese Weise ist eine Anzahl an Auslösungen > 70 notwendig, um die für die Freisetzung benötigte Wirkstoffmenge von 1 mg auf dem Filter zu sammeln. In einem Versuch die Effizienz der Methode zur Abscheidung der Aerosolfraction zu steigern, wurde der MSLI, wie unter 3.2.4.2.2.1 beschrieben modifiziert. Mittels eines Glasfaserfilters (GF/A, Whatman), den der Luftstrom zwischen der dritten und vierten Stufe passieren musste, wurde die Aerosolfraction < 4,4 µm aufgefangen. Es war optisch zu erkennen, dass sich die Partikel auf der Oberfläche des Filters aufbauend abschieden. Diese Modifikation ermöglichte, mit einer geringeren Anzahl an Auslösungen eine reproduzierbare Menge an Aerosolpartikeln zu sammeln (*Tabelle 4.50*).

Tabelle 4.50: Ergebnisse der wieder gefundenen Arzneistoffmenge bei unterschiedlicher Anzahl an Auslösungen

Anzahl der Auslösungen	wiedergefundene Arzneistoffmenge [μg]
3	171,5 \pm 14,6
5	283,4 \pm 12,8
10	560,1 \pm 11,6

Obwohl sich das Material aufbauend auf dem Filter abscheidet, verhält sich die wieder gefundene Arzneistoffmenge annähernd linear zur Anzahl der Auslösungen im Bereich zwischen 3 und 10 Auslösungen.

4.6.2.2 Charakterisierung des Freisetzungsmediums

Für die Freisetzungsuntersuchungen der hergestellten Formulierungen sollte wie in der Methode von Forbes et al. beschrieben eine Lösung aus Natriumlaurylsulfat (SDS) in Puffer pH 7,4 (siehe Anhang) verwendet werden. Um eine ungefähre Abschätzung über die einzusetzenden Konzentrationen zu erlangen, wurde die Sättigungslöslichkeit von BDP in Abhängigkeit von der SDS-Konzentration im Puffer pH 7,4 bei 37 °C bestimmt (Abbildung 4.71).

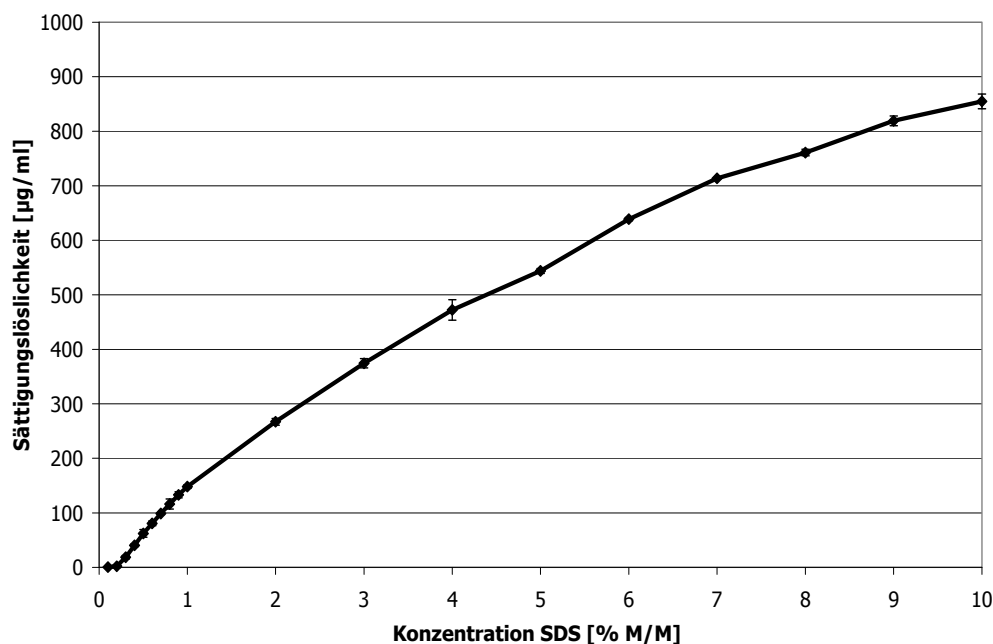


Abbildung 4.71: Sättigungslöslichkeit von BDP in unterschiedlich konzentrierten SDS-Puffer pH 7,4 Mischungen bei 37 °C, n = 2

4.6.2.3 Stabilität des BDP im Freisetzungsmedium

Zur Prüfung der Wirkstofffreisetzung aus BDP-haltigen Partikeln unter Verwendung der Franzzelle musste eine ausreichende Stabilität des Wirkstoffes während der Freisetzunguntersuchung gewährleistet sein. Dazu wurde eine Franzzelle mit einer Stammlösung des BDP, gelöst in 5% SDS Puffer pH 7,4, befüllt. Aus dieser wurden in regelmäßigen Abständen über 48 Stunden Proben entnommen und mittels HPLC der Arzneistoffgehalt quantifiziert (Abbildung 4.72).

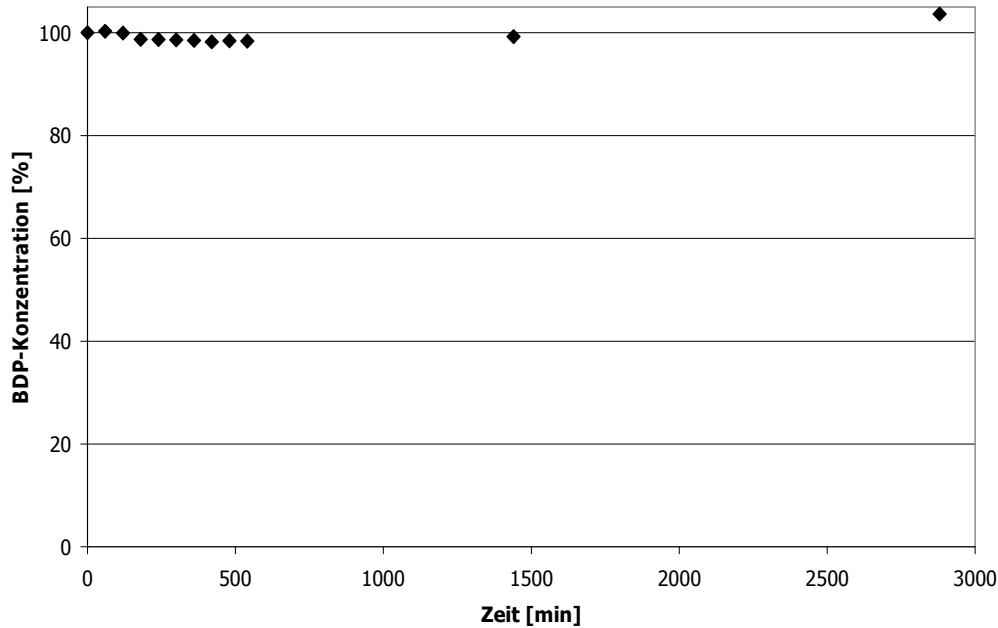


Abbildung 4.72: BDP-Stabilität in einer 5%igen SDS-Puffer-Lösung über 48 Stunden, $n=1$

Neben leichten Schwankungen, die durch die Analytik bedingt sein können, zeigt der Wirkstoff über 48 Stunden eine ausreichende Stabilität. Somit konnte auch im Freisetzungsexperiment davon ausgegangen werden, dass der Wirkstoff über den Untersuchungszeitraum stabil blieb.

4.6.2.4 Überprüfung der Reproduzierbarkeit

In einem ersten Versuch wurde zunächst ca. 1 mg mikronisiertes BDP auf drei 0,45 μm CA-Filter eingewogen. Das Akzeptorkompartiment der Franzzelle wurde mit 1%iger Puffer-Lösung befüllt und der Filter wurde mit der Partikelseite nach oben aufgelegt. Die Donorkammer wurde aufgesetzt und die freigesetzte Arzneistoffmenge wurde in regelmäßigen Abständen bestimmt (Abbildung 4.73).

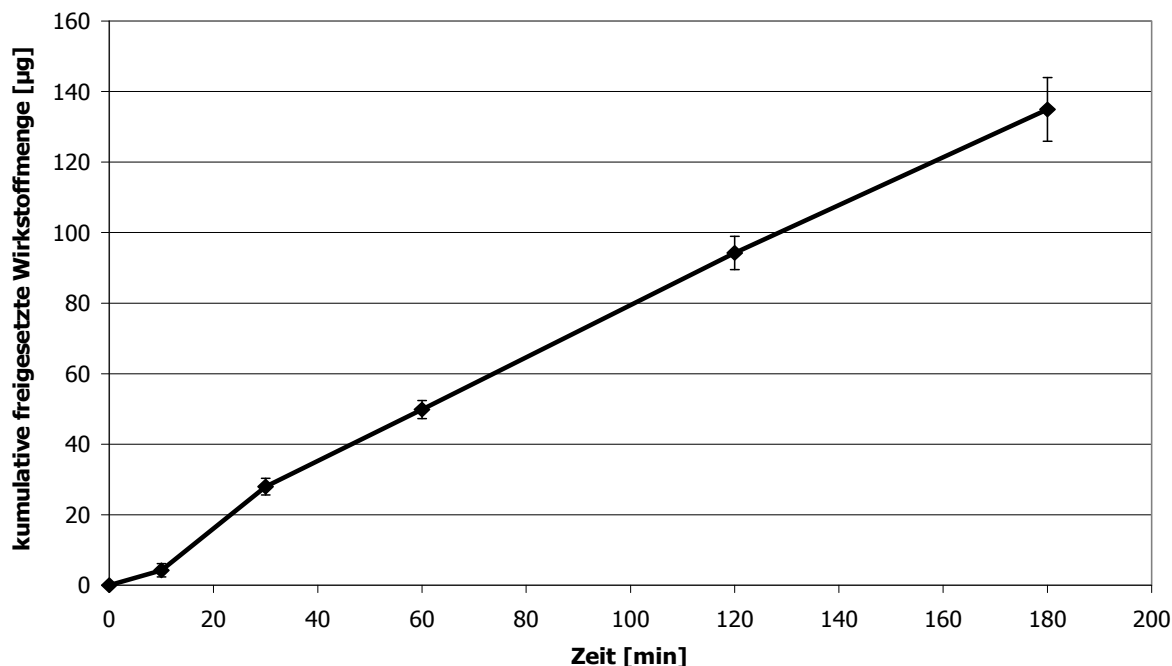


Abbildung 4.73: Darstellung des kumulativen Freisetzungsverlaufes von *BDP Bulkware*, $n=3$

Aus der Freisetzungskurve und den eingetragenen Fehlerbalken wird deutlich, dass die Ergebnisse der drei untersuchten Ansätze übereinstimmen. Nach 180 Minuten sind dabei allerdings erst 140 µg der aufgetragenen 1000 µg freigesetzt, so dass für eine vollständige Freisetzung eine deutlich längere Freisetzungsdauer notwendig gewesen wäre.

4.6.2.5 Freisetzungsforschungen der Basisformulierung – Abscheidung auf Glasfaserfilter

Wie unter 4.6.2.1 beschrieben wurde eine ausreichende Anzahl an Auslösungen der unterschiedlichen Formulierungen auf einem Glasfaserfilter gesammelt, um insgesamt ca. 500 µg der Aerosolpartikel zu erhalten. Dieser Filter wurde dann mit der Partikelseite nach unten auf einen 0,45 µm CA-Filter, der bereits auf dem Akzeptorkompartiment der Franzzelle auflag, überführt.

4.6.2.5.1 Einfluss der SDS-Konzentration auf den Freisetzungsverlauf

Zunächst wurde zunächst die Basisformulierung mit unterschiedlichen Freisetzungsmitteln untersucht (Abbildung 4.74). Es wurde wie bei Forbes et al. mit einer 1%igen und darüber hinaus mit einer 5 und einer 10%igen SDS-Konzentration im Puffer pH 7,4 freigesetzt.

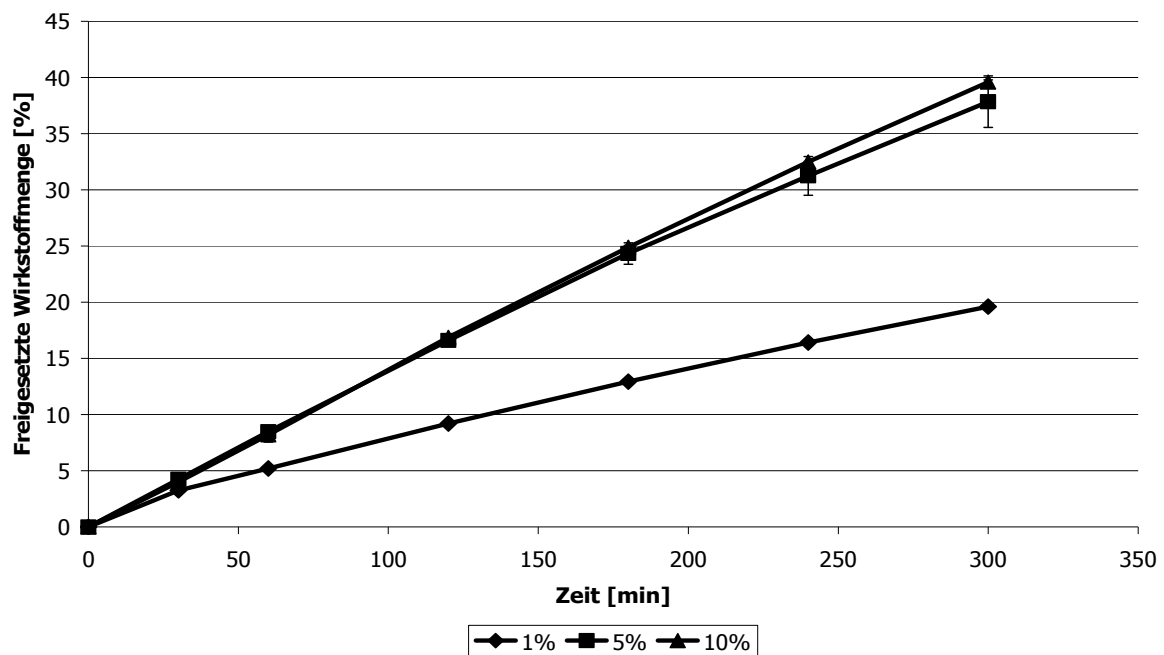


Abbildung 4.74: Freisetzungsverlauf der Partikel aus der Aerosolfraction der Basisformulierung, $n = 2$

Durch die Erhöhung der SDS-Konzentration im Freisetzungsmitteln von 1% auf 5% kommt es zu einer Beschleunigung der Freisetzung. Eine weitere Erhöhung auf 10% führt allerdings zu keiner weiteren Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit. Es konnte gezeigt werden, dass das grundsätzliche Prinzip der Partikelabscheidung und des Transfers auf einem Glasfilter funktioniert. Über den beobachteten Zeitraum führte es auch zu reproduzierbaren Ergebnissen. Die Verläufe der Freisetzungskurven im untersuchten Zeitintervall deuten auf eine

Freisetzungen nullter Ordnung hin, wobei nach fünf Stunden erst zwischen 20 und 40% des Wirkstoffes freigesetzt sind. Im Vergleich zu den von Forbes et al. publizierten Ergebnissen fällt allerdings auf, dass in ihren Experimenten für die hilfsstofffreien Formulierungen bereits nach zwei Stunden eine freigesetzte Arzneistoffmengen von 80 bzw. 60% ermittelt wurde und dies bei einem Zusatz von 1% SDS. Des Weiteren lag für die hilfsstofffreien Formulierungen in der Studie kein Freisetzungsverlauf nullter Ordnung vor.

4.6.2.5.2 Vergleich des Freisetzungsverlaufes unterschiedlicher Formulierungen

Es wurden die Aerosolpartikel der Basisformulierung und der Formulierung Glycerol 1:5 wie unter 4.6.2.5.1 beschrieben präpariert. Die Freisetzung wurde mit 1%igem und 10%igem SDS-Zusatz durchgeführt (Abbildung 4.75).

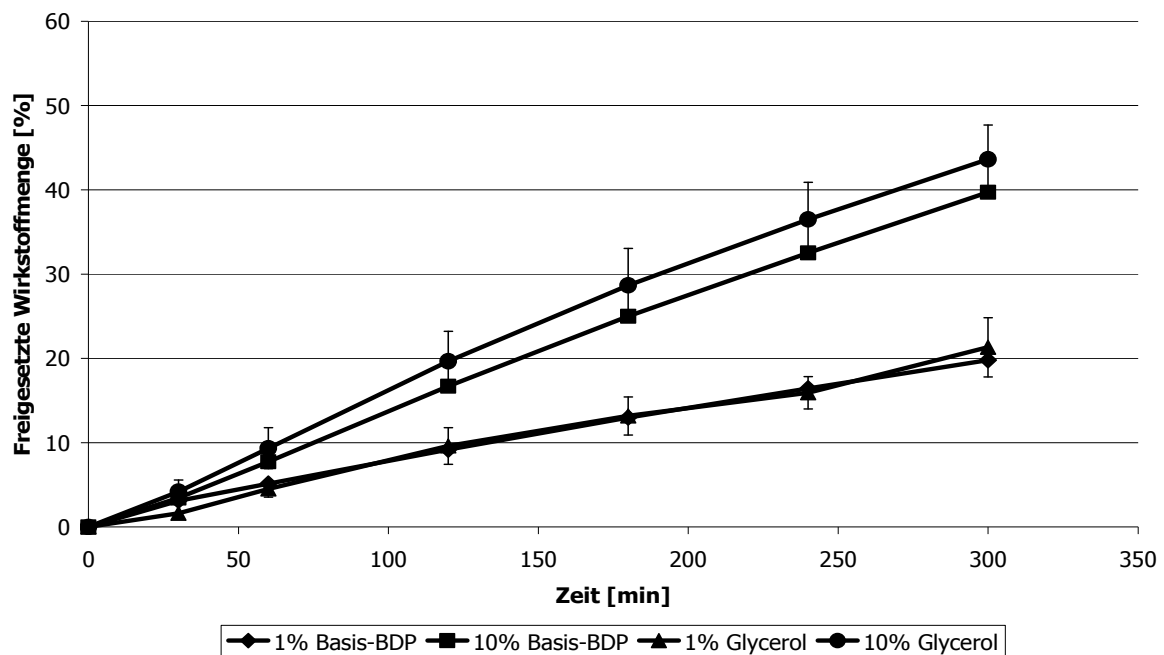


Abbildung 4.75: Freisetzungsvorlauf unterschiedlicher Formulierungen und SDS-Konzentrationen, $n = 2$

Zwischen den Formulierungen war kein signifikanter Unterschied festzustellen, wobei dies basierend auf den Ergebnissen von Forbes et al. erwartet wurde. Die Freisetzung der Partikel der jeweiligen Formulierungen war bei Verwendung einer 1%igen SDS-Konzentration nahezu identisch und setzte bei 10%igem Zusatz nur geringfügig schneller frei. Die Verwendung einer niedrigeren SDS-Konzentration als 1% wurde nicht in Erwägung gezogen, da sich dadurch die freigesetzte Wirkstoffmenge pro Zeiteinheit weiter erniedrigt hätte und die

Freisetzungszeit damit deutlich angestiegen wäre.

Insbesondere die langsamere Freisetzungsrates und der abweichende Freisetzungsverlauf verglichen zu der Untersuchung von Forbes et al. deuten darauf hin, dass der als Vehikel für die Aerosolpartikel verwendete Glasfaserfilter einen nachteiligen Effekt auf die Freisetzung von BDP ausübt.

4.6.2.6 Vergleich des Freisetzungsverlaufes unterschiedlicher Formulierungen bei direkter Abscheidung auf einem Filter

Obwohl hervorragend geeignet, um reproduzierbar Aerosolpartikel aus dem Luftstrom aufzufangen, wurde angenommen, dass die Verwendung eines Glasfaserfilters als Vehikel für die abgeschiedenen Partikel die Freisetzungsvorgänge beeinflusst. Da es nicht möglich war, mit der modifizierten Methode Unterschiede zwischen den Formulierungen zu zeigen, wurde versucht, wie in der Ursprungsmethode, die Aerosolpartikel direkt auf einen 0,45 µm CA-Filter abzuscheiden. Der Filter wurde dann auf die Franzzelle übertragen. Für eine noch bessere Vergleichbarkeit wurden für diese Untersuchungen Marktformulierungen eingesetzt, die konzeptionell denen der bereits von Forbes et al., sowie Freiwald et al. untersuchten Produkte glichen. Clenil Modulite[®] und Sanasthmax[®] stellen dabei äquivalente Produkte dar, während Beclo-ratiopharm[®] annähernd mit den Produkten Qvar[®] und BDP extrafein vergleichbar sein sollte, obwohl näheres zu der Vergleichbarkeit nicht bekannt war.

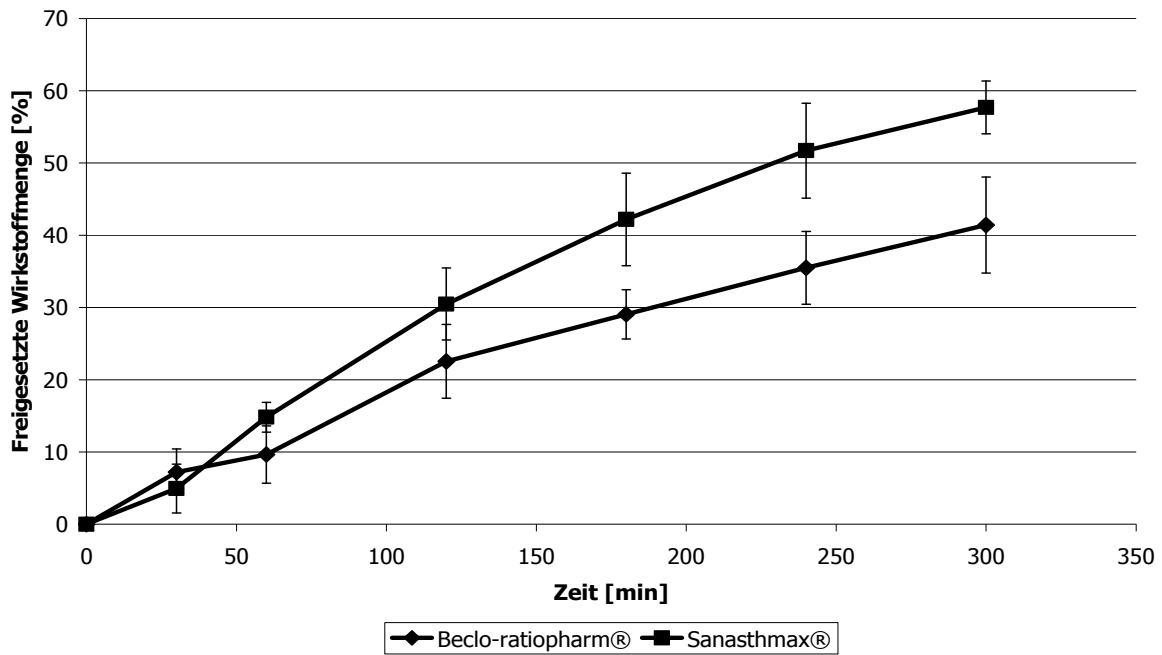


Abbildung 4.76: Freisetzungsverlauf unterschiedlicher Formulierungen mit 1%igem SDS-Zusatz

Bei direkter Abscheidung der Aerosolfraction auf dem CA-Filter lässt sich mit einem 1%igem SDS-Zusatz ein Unterschied zwischen den Formulierungen ausmachen (Abbildung 4.76). Entgegen der von Forbes et al. und Freiwald et al. gemachten Beobachtung setzt die Glycerolhaltige Formulierung allerdings geringfügig schneller frei, als das Produkt ohne zugesetzte Hilfsstoffe. Durch die direkte Abscheidung der Aerosolfraction auf dem Filter ergab sich insgesamt eine Beschleunigung der Freisetzung, so dass nach 5 Stunden zwischen 40 und 60% der Formulierung freigesetzt wurden.

So konnte zwar im Experiment gezeigt werden, dass es möglich ist mit der übernommenen Methode für verschieden zusammengesetzte Marktformulierungen einen Unterschied der Freisetzungsverläufe zu zeigen; allerdings lassen die Ergebnisse keine Vergleichbarkeit mit den bereits publizierten Ergebnissen zu. Ein Grund hierfür kann die grundsätzlich unterschiedliche Konzeption der jeweilig eingesetzten

Franzzelltypen bzw. Freisetzungsmethode genannt werden. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen hängt bei der Freisetzung mittels Franzzelle von einer Vielzahl an Parametern ab. Neben offensichtlichen Parametern, wie der Diffusionsfläche, dem Freisetzungsvolumen oder dem Freisetzungsmedium, spielen auch nicht direkt vergleichbare Parameter, wie z.B. die nicht bewegte Freisetzungsmediumschicht, eine Rolle (Henning, 2009). Diese hängt neben der Franzzellgeometrie auch von der Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührfisches und der Viskosität des Freisetzungsmediums ab. Da sich parallel zu diesen gemachten Untersuchungen die Möglichkeit einer Kooperation mit der Universität Parma ergab, wurde nicht weiter an der Adaption der Methode gearbeitet.

4.6.3 Kooperation mit der Universität Parma zur Bestimmung der Freisetzungsverläufe unterschiedlicher Formulierungen

Da es nicht gelang, die beschriebene Methode zu etablieren, wurden in einer Kooperation mit der Universität Parma (Dr. Buttini) vier selbst hergestellte Formulierungen mit der Methode von Forbes et al. untersucht. Neben der Verwendung vergleichbarer Mundrohre in allen Untersuchungen wurden auch alle hilfsstoffhaltigen Formulierungen nach der Rezeptur 1:5 hergestellt. Die Auswahl umfasste neben Glycerol und Povidon 30 auch die Formulierung mit Aqua bidest.. Die jeweiligen Freisetzungsverläufe für die unterschiedlichen Formulierungen konnten im Experiment bestimmt werden (Abbildung 4.77).

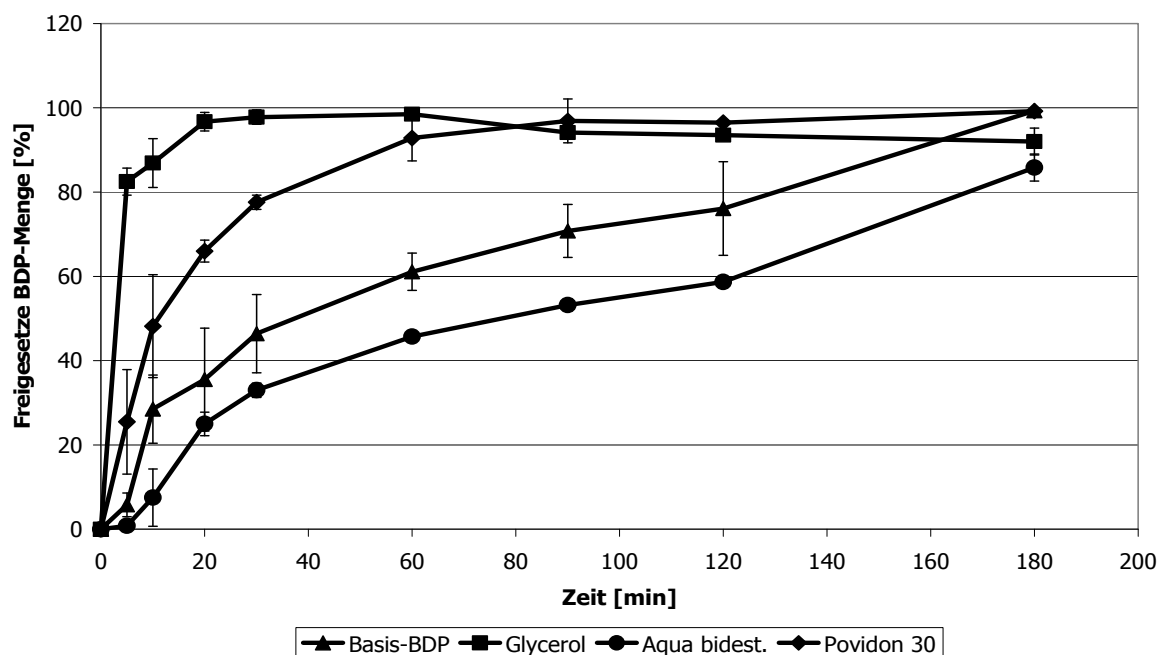


Abbildung 4.77: Freisetzungsverlauf aus Partikeln der Aerosolfraktion unterschiedlicher Zubereitungen

Die Ergebnisse des Kurvenverlaufes für die Freisetzung der Partikel aus der Basisformulierung lassen sich gut mit den Ergebnissen für die Freisetzungsverläufe von Qvar[®] (Abbildung 4.70) vergleichen. Verglichen zu diesen weicht die Freisetzungskurve der Aqua bidest.-Formulierung nach unten ab, obwohl für beide Formulierungen vergleichbare MMAD bestimmt wurden. Diese Unterschiede könnten sich über die verschiedenen resultierenden Kristallmodifikationen erklären lassen, da für die Basisformulierung mittels Raman-Spektroskopie Übereinstimmungen mit dem Spektrum des BDP-Anhydrats gefunden wurden, wohingegen die Aqua bidest.-haltige Formulierung die Charakteristika des BDP-Monohydrats aufweist. Diese beiden polymorphen Formen könnten sich in ihrer Lösungsgeschwindigkeit unterscheiden.

Im Gegensatz zu den vorhergehend behandelten Formulierungen zeigen die Rezepturen mit einem Zusatz von Glycerol und Povidon 30 eine

schnellere Freisetzung des Wirkstoffes, wobei die Glycerol-haltige Formulierung noch einmal deutlich schneller freisetzt, als die Povidon 30-haltige Formulierung. Dies steht im deutlichen Kontrast zu den von Forbes et al. gemachten Beobachtungen bezüglich der geringen Freisetzungsrates aus einer Glycerol-haltigen Marktformulierung, dem Clenil Modulite[®]. Unter der Annahme, dass, wie unter 4.4.7 dargestellt, Glycerol in den Wirkstoffpartikel inkorporiert ist, kann es im Verhältnis 1:5 formuliert einen positiven Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ausüben. Der hydrophile Hilfsstoff könnte dabei zu einer besseren Benetzung, sowie über seinen Einbau in den Partikel zu einer insgesamt größeren Oberfläche des Partikels führen. Im Glycerol-haltigen Marktprodukt ist das Verhältnis zwischen Wirk- und Hilfsstoff hingegen kleiner, so dass bei der Partikelentstehung das Glycerol vollständig vom BDP umschlossen werden kann. An diesem Punkt würden weitere konzentrationsabhängige Freisetzungsforschungen Glycerol-haltiger Formulierungen eine Möglichkeit bieten den Einfluss des Glycerols genauer zu klären, was im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich war.

Betrachtet man die Ergebnisse unter 4.4.5 für den Hilfsstoff Povidon 30, so liegt bei Aerosolpartikeln dieser Formulierung der Wirkstoff molekular dispers verteilt in der Hilfsstoffmatrix vor. Povidon 30 ist gut wasserlöslich und setzt bei seiner Auflösung den Wirkstoff frei, ohne dass dabei die Solvatationsenergie aufgebracht werden muss. Die verglichen zum Glycerol langsamere Freisetzung könnte sich über eine durch Povidon 30 hervorgerufene Viskositätserhöhung und somit behinderten Diffusion des Wirkstoffes durch die Membran erklären lassen. Auch für ein besseres Verständnis dieser Beobachtungen wären

weitere konzentrationsabhängige Freisetzungsuntersuchungen notwendig, die im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden konnten. Durch den vergleichbaren Aufbau der Hilfsstoff-haltigen Formulierungen gelang es aber ein grundsätzlich besseres Verständnis des Einflusses von Hilfsstoffen auf die Freisetzungskinetik zu erlangen.

5 Zusammenfassung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, ein tiefergehendes Verständnis von Einflussfaktoren auf die aerodynamischen und physiko-chemischen Eigenschaften der Aerosolfraktion von Lösungsdosieraerosolen zu erlangen. Im Besonderen lag der Fokus auf dem Einfluss von zugesetzten Hilfsstoffen.

In einer Marktübersichtsstudie, die für drei Glucocorticoide durchgeführt wurde, konnten teils deutliche Unterschiede zwischen den Formulierungen gezeigt werden. Neben den offensichtlichen Dosisunterschieden zwischen den verwendeten Glucocorticoiden wurden auch Abweichungen in der Höhe der lungengängigen Fraktion festgestellt. Für den Wirkstoff Budesonid wurde dabei verglichen zu den beiden anderen Glucocorticoiden ein deutlich niedriger Wert für diesen Parameter festgestellt. Unter den Produkten eines Wirkstoffes konnte für unterschiedliche Dosisstärke keine Dosislinearität gezeigt werden. Auch innerhalb gleicher Dosisstärke wurde für die Produkte Budair[®] und Budes[®] N zwar vergleichbare lungengängige Fraktion nachgewiesen, doch unterscheiden sich die Formulierungen deutlich in ihrer aerodynamischen Partikelgröße. Für das Produkt Sanasthmax[®] konnte ebenfalls ein deutlicher Unterschied zu anderen Produkten der gleichen Dosisstärke gezeigt werden, welcher auf den Zusatz von Glycerol zur Formulierung beruht.

Aus der beschränkten Vergleichbarkeit der Marktprodukte wurde die Notwendigkeit abgeleitet, eine eigene Basisformulierung zu etablieren, dafür wurde der Wirkstoff Beclometasondipropionat (BDP) verwendet. Diese wurde dann gezielt modifiziert und analysiert, um aus den

Ergebnissen dieser Untersuchungen beeinflussende Größen ableiten zu können. Neben unterschiedlichen Düsendurchmessern wurden hierbei auch unterschiedliche Ethanolkonzentrationen untersucht. Eine Vielzahl an Hilfsstoffen wurde der Basisformulierung zu gesetzt und obwohl diese unterschiedlichster chemischer Natur waren, konnten nur leichte Einflüsse auf die aerodynamischen Parameter der Formulierungen festgestellt werden.

Ausgesuchte Hilfsstoffe wurden eingehender analysiert. Diese wurden unter Verwendung von Standardmaterialien auf ihre Kompatibilität mit den verwendeten Ventilen und Aluminiumdosen, sowie einen möglichen Einfluss auf die abgegebene Dosis untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Hilfsstoffe mit Ausnahme von Wasser zu keiner manifesten Inkompatibilität führen. Die mikroskopische Untersuchung der erzeugten Partikel zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Formulierungen. Neben der für alle untersuchten Marktformulierungen üblichen partikulären Form der Aerosolfraktion konnte in den Hilfsstoffhaltigen Formulierungen auch eine Abscheidung in Form von Hilfsstofftröpfchen gezeigt werden. Bei der Untersuchung der Auswirkung der Hilfsstoffmenge auf die aerodynamischen Eigenschaften konnte für die Formulierungen mit Glycerol, Miglyol[®] 812 und Macrogol 300 eine abflachende Abhängigkeitskurve für den MMAD gezeigt werden. Dem gegenüber wichen die Ergebnisse von Wasser, einer volatilen Komponente, und Povidon 30 ab. Kristallographisch wurde den aus Hilfsstoffhaltiger Formulierung erhaltenen Aerosolpartikeln die Modifikation des BDP-Monohydrats zugeordnet mit Ausnahme der aus der Basisformulierung erhaltenen, die dem Spektrum nach die BDP-Anhydratform aufwiesen und der Povidonhaltigen, bei dem der

Arzneistoff in einer amorphen Hilfsstoffmatrix eingebettet ist.

Ausgehend von den für BDP gemachten Beobachtungen konnten Teile dieser Ergebnisse als übertragbar auf andere Wirkstoffe gezeigt werden.

Abschließend wurde der Effekt der Formulierungsbestandteile auf das Freisetzungverhalten der Aerosolpartikelfraktion untersucht. Anhand der Ergebnisse konnte für die Glycerol-haltige Formulierung, entgegen bereits publizierter Ergebnisse für Glycerol-haltige Marktformulierungen, die schnellste Freisetzung der untersuchten Hilfsstoffe gezeigt werden. Aber auch Povidon 30 in der Formulierung führt zu einer deutlich beschleunigten Freisetzung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zum besseren Verständnis des Einflusses von Hilfsstoffen und Formulierungsbestandteilen auf die Aerosolfraktion und Eigenschaften der erzeugten Partikel bei und sollten bei der Entwicklung von lösungs-basierten Dosieraerosolen Beachtung finden.

Summary

The aim of this study was to gain a deeper understanding of the parameters influencing aerodynamic and physico-chemical properties of particles produced by solution-based, pressurised metered dose inhalers (pMDI). The main focus was on the influence of added excipients.

A comparison between marketed products containing three different glucocorticoids revealed clear differences between some of the formulations. Besides different doses, clear variations in the fine particle fraction (FPF) could be observed. Compared to the other glucocorticoids, the pMDIs containing budesonide generated a significant lower FPF. No dose-linearity could be shown for the tested products. Though the products Budair[®] and Budes[®] N have the same dose and comparable fine particle fractions, the aerodynamic particle size of the generated particles differs clearly. A similar deviation could be shown for Sanasthmax[®], resulting from the addition of glycerol as excipient.

As the marketed products have a limited comparability, it was necessary to develop an own basic formulation. This formulation, using beclometasone dipropionate (BDP) as model drug, was systematically modified and analysed to get information about influencing parameters. Different nozzle diameters and ethanol concentrations were tested. Various excipients were added to the basic formulation and though their chemistry was very different, only a slight influence on the aerodynamic parameters of the resulting particles could be detected.

Some of the excipients were analysed in more detail. First of all the compatibility with standard pMDI container/closure materials and a potential influence on the emitted dose was examined. None of the

excipients – except for purified water – caused an incompatibility. Distinct differences could be detected upon examination of microscopic pictures of the emitted aerosol particles. Beneath the usual particulate shape as observed for all of the marketed products, a deposition of excipient droplets could be detected for the excipient-containing formulations. A study on the influence of excipients on the aerodynamic behaviour showed a non-linear dependence of the amount of excipient on the aerodynamic diameter for the formulations containing glycerol, Miglyol[®] 812 and Macrogol 300, while purified water, a volatile component, and Povidone 30 showed a different behaviour between MMAD and amount of excipient. The particles gained from most of the excipient-containing formulations were identified as BDP monohydrate, whereas the particles produced from the excipient-free formulation gave the BDP-anhydrate. In the particles gained from the Povidone-containing formulation the API is embedded in the amorphous matrix of the excipient.

Based on the observations made for BDP, some of the results could be transferred to other APIs.

Finally, the effect of excipients on the drug release from the aerosol particles was investigated. Opposite to prior publications, the tested formulations containing glycerol showed a rapid drug release. This indicates that an examination of comparable formulations is necessary to investigate the effect of single formulation components on the physico-chemical and aerodynamical properties of the resulting particles.

The present study gives valuable information on the influence of excipients on the spray cloud and particle properties as emitted from

solution-based pressurized pMDIs and results are very helpful for formulations scientists who should consider these findings in future product development.

6 Anhang

6.1 Verwendete Symbole und Abkürzungen

Aqua bidest. – Aqua bidestillata – Doppelt destilliertes Wasser

BDP – Beclometasondipropionat

BUD - Budesonid

CIC – Ciclesonid

DSC – Differential Scanning Calorimetry - Differentiale-Vergleichs-Kalorimetrie

EPDM - Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk

FPD – Feinpartikeldosis

FPF – Feinpartikelfraktion

GC – Glucocorticoid

HPLC – High Performance Liquid Chromatography

HPMC – Hydroxypropylmethylcellulose

MMAD – Mittlerer Massenbezogener Aerodynamische Durchmesser

MSLI – Multi Stage Liquid Impinger – Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor

NGI – Next Generation Pharmaceutical Impactor

TSI – Twin Stage Impinger – zweistufiger Flüssigkeitsimpaktor

6.2 Verwendete Substanzen

Substanz	Hersteller	Batch
Acetonitril	Poch S.A.	---
Aqua bidest.	FinnAqua 75-E-4	frisch hergestellt
Brij 35	Specialty Chemicals	AB-857
Cremophor A 25	BASF	2017
Ethanol	Merck	---
Ethylcellulose	Hercules	nicht bekannt
Glycerol	Caelo	11305103
Glycerolmonostearat	Danisko	86ES02
Lanette O	Henkel	25027
Macrogol 1500	Clariant	DEGE046103
Macrogol 300	BASF	89360197V0
Macrogol 6000	Acros Organics	A013000101
Methanol	Avantor Performance Materials	---
Miglyol 812	Condea	980708
Monoethylenglykol	Walter CMP	nicht bekannt
Ölsäure	Merck	K21012871511
Poloxamer 188	BASF	51633115
Polysorbat 80	Goldschmidt	ES6381474
Povidon 30	BASF	12119647G0
Povidon 90 F	BASF	49-6939
Povidon CL	BASF	46878868EO
Povidon VA 64	BASF	82-4083
Propylenglykol	Sigma-Aldrich	SZBA1520
Span 20	Croda	SDR0501
Span 85	nicht bekannt	nicht bekannt
Beclometason- dipropionat	Fahrhaus Pharma	FP02142B
Budesonid	Farmabios	unbekannt
Ciclesonid	NewChem	M1620M

6.3 Phosphatpuffer pH 7,4

modifizierter 0,05 M Phosphatpuffer pH 7,4 USP 33

27,6 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ werden in 1000 ml Aqua bidest. gelöst. 50 ml dieser Lösung werden mit 39,1 ml 0,2 M NaOH Lösung versetzt.

Anschließend wird auf 200 ml aufgefüllt.

6.4 Verwendete Materialien

Produkt	Spezifikation	Hersteller	Batch
Actuator	633E06P - 0,22	bespak Ltd	BK0319214
Actuator	0,3	bespak Ltd	BK0307979
Actuator	0,33	bespak Ltd	BK0319479
Ventil	BK700 50 μ l EPDM	bespak Ltd	BK0415239
Aluminium-kanister	14 ml plain	Presspart GmbH	PP80002206
Glaskanister	15 ml	SGD Kipfenberg GmbH	unbekannt

6.5 HPLC-Methoden

Beclometasondipropionat

Mobile Phase:

37% Aqua bidest 63% Acetonitril

Flussrate:

1.2 ml/min

Säule:

LiChroCART 125-4, LiChrospher 100 RP-18, 5µm mit Vorsäule

Wellenlänge:

237 nm

Bereich der Kalibriergeraden:

0.5-100 µg/ml

Injektionsvolumen:

100 µL

Proben wurden in einem Gemisch aus Wasser und Methanol aufgenommen (25:75, V/V %)

Beclometasondipropionat Methode Buttini

Mobile Phase:

40% Aqua bidest 60% Acetonitril

Flussrate:

0,8 ml/min

Säule:

LichroCART 150-4,6, Pehomex RP-18

Säulenofentemperatur

30 °C

Wellenlänge:

258 nm

Ciclesonid

Mobile Phase:

15% Aqua bidest 85% Methanol

Flußrate:

1 ml/min

Säule:

LichroCART 125-4, LiChrospher 100 RP-18, 5µm mit Vorsäule

Wellenlänge:

243 nm

Bereich der Kalibriergeraden:

0.5-100 µg/ml

Injektionsvolumen:

100 µL

Proben wurden in einem Gemisch aus Wasser und Methanol aufgenommen (10:90, V/V %)

Budesonid

Mobile Phase:

25% Aqua bidest 75% Methanol

Flußrate:

1 ml/min

Säule:

LichroCART 125-4, LiChrospher 100 RP-18, 5µm mit Vorsäule

Wellenlänge:

248 nm

Bereich der Kalibriergeraden:

0.5-100 µg/ml

Injektionsvolumen:

100 µL

Proben wurden in einem Gemisch aus Wasser und Methanol aufgenommen (25:75, V/V %)

6.6 Literaturverzeichnis

Acerbi, D., et al., Advances in asthma and COPD management: Delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite[®] technology, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2006, Vol. 20: 290 – 303

Anderson, P., et al., Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. Chest, 2001, Vol. 120, Supplement 3: 89-93

Arora, D., et al., In Vitro Aqueous Fluid-Capacity-Limited Dissolution Testing of Respirable Aerosol Drug Particles Generated from Inhaler Products, Pharmaceutical Research, 2010, Vol. 27, No. 10: 786 – 795

Bouhroum, A, et al., An assessment of beclomethasone dipropionate clathrate formation in a model suspension metered dose inhaler, International Journal of Pharmaceutics, 2010, Vol. 391, No. 1-2: 98 - 106

Braun, D., et al, Simultaneous quantitative analysis of ternary mixtures of d-mannitol polymorphs by FT-Raman spectroscopy and multivariate calibration models, International journal of pharmaceutics, 2010, Vol. 385: 29 - 36

Brewster, M.E., et al.; An intravenous toxicity study of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a useful drug solubilizer , in rats and monkeys,

International Journal of Pharmaceutics, 1990, Vol. 59: 231–243

Bühler, V., Kollidon[®] Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry, BASF, 2009

Bugay, D. E., et al., Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques, Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, Vol. 1: 43-65

Byron, P. et al., Some aspects of alternative propellant solvency, Respiratory Drug Delivery IV, 1994, Vol. 1: 231-242

Byron, P., et al., Prediction of drug residence times in regions of the human respiratory tract following aerosol inhalation, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1986, Vol. 75, No. 5: 433 - 438

Cartier, R., et al., In vitro System to assess the size-dependent dissolution profile of inhalable aerosols, Konferenzbeitrag DDL19, 2008

Cripps, A., et al., Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers, Respiratory medicine, 2000, Vol. 94 Supplement B: S3 – S9

Crompton, G, et al. The need to improve inhalation technique in Europe:

A report from the Aerosol Drug Management Improvement Team, Respiratory medicine, 2006, Vol. 100: 1479 - 1494

Dalby, R. et al., CFC propellant substitution: P-134a as a potential replacement for P-12 in MDIs, Pharmaceutical Technologie, Vol. 14, No. 3: 26-33

Daley-Yates, P., et al., Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man, British journal of Clinical Pharmacology, 2001, Vol. 51: 400 - 409

Davies, N., et al., A novel method for assessing dissolution of aerosol inhaler products, International Journal of Pharmaceutics, 2003, Vol. 255, No. 1-2: 175 - 187

De Matas, M., et al., FT-Raman spectroscopic investigation of a pseudopolymorphic transition in caffeine hydrate, Journal of Molecular Structure, 1998, Vol. 440: 97-104

Elversson, J., et al., Droplet and Particle Size Relationship and Shell Thickness of Inhalable Lactose Particles during Spray Drying, Journal of pharmaceutical Sciences, 2003, Vol. 92: 900 – 910

Feddah, M. R., Brown, K. F., Gipps, E. M. und Davies, N. M., In-Vitro Characterisation of Metered Dose Inhalers Versus Dry Powder Inhaler Glucocorticoid Products: Influence Of Inspiratory Flow Rates, J Pharm Pharmaceut Sci, 3 (2000) 317-324

Fiedler– Encyclopedia of Excipients, Online Stand 04.02.2012

Foe, K., et al., Degradation products of beclomethasone dipropionate in human plasma, Drug Metabolism and Disposition, 1998, Vol. 26, No. 2: 132 - 137

Forbes, B., et al., Important Considerations Regarding the Bioequivalence of Particles Emitted from Beclometasone Dipropionate Solution Metered Dose Inhalers in: Proceedings of Respiratory Drug Delivery 2010, Orlando, Florida, 2010: 609-613

Fradley, G., et al., Fifty years of the pressurized metered dose inhaler – building on a golden heritage, Future drug delivery 2006a

Fradley, G., et al., Living in Harmony – pMDIs & DPIs in the 21st Century, Drug delivery technology, 2006b, Vol. 6: 32 – 35

Freiwald, M, et al., Monitoring the initial pulmonary absorption of two different beclomethasone dipropionate aerosols, *Respiratory research*, 2005, Vol. 6, No. 21: 1 - 13

Frijlink, H., et al., Trends in the technology-driven development of new inhalation devices, *Drug Discovery Today*, 2005, Vol. 2: 47 - 57

Ganderton, D., et al., Modulite®: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers, *Respiratory Medicine*, 2002, Vol. 96, Supplement 4: 3 - 8

Glomme, A, *Biorelevante Löslichkeit schwerlöslicher Arzneistoffe*, Cuvillier Verlag, 2004

Grainger, C., et al., The permeability of large molecular weight solutes following particle delivery to air-interfaced cells that model the respiratory mucosa, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, Vol. 71, No. 2: 318 - 324

Gupta, A., et al., Balancing Ethanol Cosolvent Concentration with Product Performance in 134a-Based Pressurized Metered Dose Inhalers, *Journal of aerosol medicine*, 2003, Vol. 16, No. 2: 167 - 174

Henning, A., et al., European Journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics, 2009, Potential pitfalls in skin permeation experiments: Influence of experimental factors and subsequent data evaluation, 2009, Vol. 9: 324 – 331

Hickey, A. J., et al., Factors Influencing the dispersion of Dry Powders as Aerosols, Pharm Technol, (1994) 58-64

Hickey, A., Inhalation Aerosols - Physical and biological basis of therapy, Marcel Dekker Inc, 1996

Ilias, S., et al., Inertial impaction of aerosol particles on cylinders at intermediate and high Reynolds numbers, Chemical engineering Science, 1989, Vol. 44, No. 1: 81 - 99

Joshi, V., et al., Increase in the specific surface area of budesonide during storage postmicronisation, Pharm. Res., 19 (2002) 7-12

Kaliner, M. et al. Impact of Inhaled Corticosteroid-Induced Oropharyngeal Adverse Effects on Treatment Patterns and Costs in Asthmatic Patients: Results from a Delphi Panel, P&T[®], 2005, Vol. 30, No. 10: 573-601

Kamps, A., et al., Determinants of correct inhalation technique in children attending a hospital-based asthma clinic, Acta Pädiatr, 2002, Vol. 91: 159 - 163

Kerr, R, et al., Can the Kyoto climate treaty be saved from itself?, *Science*, 2000, Vol. 290: 920 - 921

Lippmann, M., et al. Regional deposition of particles in the human respiratory tract, *Handbook of Physiology, Reaction to Environmental Agents: American Physiological Society*, 1977

Marple, V., et al. Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design, *Journal of Aerosol. Medicine*, 2003, Vol. 16, No. 3: 283 - 299

May, K., et al., Multistage liquid impinger, *Bacteriological reviews*, 1966, Vol. 30, No. 3: 559 - 570

Meier, J., et al., *Biopharmazie*, Georg Thieme Verlag, 1981

Montreal Protocol, *Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer*, 1987

Mutschler, E., et al., *Arzneimittelwirkung – Lehrbuch der Pharmakologi und Toxikologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001

Nachtigung, N., *Solid state characterization of beclomethasone dipropionate solvates and polymorphs. Doktorarbeit an der Purdue*

Nave, R.; et al., Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide, 2005, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics Vol. 18: 390-396

Newman, S., et al., The effects of changes in metered volume propellant vapour pressure on the deposition of pressurized inhalation aerosols, International journal of pharmaceutics, 1982, Vol. 11: 337 – 344

S.P. Newman, et al., The effects of changes in metered volume and propellant vapour pressure on the deposition of pressurized inhalation aerosols, Int. J. Pharm. 11 (1982) 337–344

Newman, S., et al., Aerosol Deposition Considerations in Inhalation Therapy, CHEST Journal, 1985, Vol. 88, Supplement 2: 152S – 160S

Ph. Eur. 7.0, 4. Nachtrag, amtliche deutsch Ausgabe, 2012

Rogueda, P., et al., Novel hydrofluoroalkane suspension formulations for respiratory drug delivery, Expert Opinion on Drug Delivery, 2005, Vol. 2, No. 4, 625 - 638

Rote Liste Online 2012, rote-liste.de Stand: 02/09/2012

Sakagami, M., et al., Mucoadhesive beclomethasone microspheres for powder inhalation: their pharmacokinetics and pharmacodynamics evaluation, *Journal of controlled release*, 2002, Vol 80: 207 – 218

Saunders, M., et al., Characterisation of Particles Emitted from Beclomethasone Dipropionate Solution Metered Dose Inhalers, Konferenzbeitrag DDL19, 2008

Solvay, Solkane 227 pharma and Solkane 134a Pharma – HFA propellants for medical use, 2006, Solvay Fluor & Derivate

Son, Y.-J., et al., Development of a standardized dissolution test method for inhaled pharmaceutical formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, Vol. 1-2: 15-22

Steckel, H., Entwicklung und Charakterisierung FCKW-freier Darreichungsformen zur pulmonalen Applikation, Doktorarbeit, 1997

Steckel, H., Müller, B.W., Metered-dose inhaler formulations with beclomethasone-17,21-dipropionate using the ozone friendly propellant

R 134a, European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 1998,
Vol 46: 77 – 83

Steckel, H., Wehle, S., A novel formulation technique for metered dose
inhaler (MDI) suspensions, International Journal of Pharmaceutics, 2004,
Vol. 284, No. 1-2: 75 - 82

Stein, S., et al., A theoretical and experimental analysis of formulation
and device parameters affecting solution MDI size distributions, Journal
of Pharmaceutical Sciences, 2004, Vol. 93:2158–2175

Tinke, A., et al., A new approach in the prediction of the dissolution
behavior of suspended particles by means of their particle size
distribution, Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2005,
Vol. 39: 900 - 907

Telko, M., et al., Dry Powder Inhaler Formulation, Respiratory care,
2005, Vol. 50, No. 9, 1209 - 1227

Thybo, P., et al., Characterization and Physical Stability of Spray Dried
Solid Dispersions of ProbucoI and PVP-K30, Pharmaceutical Development
and Technology, Vol. 13: 375-386, 2008

Tonon, R., et al., Influence of process conditions on the physicochemical properties of acai (*Euterpe oleraceae* Mart.) powder produced by spray drying, *Journal of food engineering*, Vol. 88: 411-418, 2008

Tunek A., et al., Reversible Formation of Fatty Acid Esters of Budesonide, an Antiasthma Glucocorticoid, in Human Lung and Liver Microsomes, *Drug Metabolism and Disposition*, 1997, Vol. 25, No. 11:1311 - 1371

Van Schayk, C., Donell D., The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane-beclometasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (part 1): an update of clinical experience in adults, *International Journal of clinical practice*, 2004, Vol. 58, No. 7: 678 - 688

Vervaet, C., et al., Drug–surfactant–propellant interactions in HFA-formulations, *International journal of pharmaceutics*, 1999, Vol. 186: 13 – 30

Voigt, R, *Pharmazeutische Technologie* (Vol. 9), Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2000

Voshaar, Th., Empfehlung für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung, *Pneumologie* 2001, Vol. 55: 579 - 586

Wachtel, H., et al., 2.9.18: Zubereitungen zur Inhalation : Aerodynamische Beurteilung feiner Tröpfchen, Arzneibuch-Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2009

Williams, R.; et al., Influence of Propellant Composition on Drug Delivery from a Pressurized Metered-Dose Inhaler, Drug development and industrial pharmacy, 1998, Vol. 24, No. 8: 763 - 770

Winkler, J., et al., How the lung handles drugs, Proceedings of the American thoracic society, 2004, Vol. 1: 356-363

Danksagung

Hier die letzten Seiten meiner Dissertation, doch nehme ich an, dass sie von vielen Lesern zuerst aufgeschlagen werden.

An dieser Stelle sollen all jene Erwähnung finden, die direkt und indirekt an der Entstehung meiner Doktorarbeit beteiligt waren.

Für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Überlassung dieser interessanten Thematik möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hartwig Steckel, bedanken. Ihm danke ich im Besonderen für die Freiheiten, die er mir bei der Ausgestaltung dieser Arbeit gab, wobei er jederzeit für eine kritische Diskussion der Ergebnisse und seinem unerschöpflichen Vorrat an Ideen zur Verfügung stand. Auch in unzähligen Meetings und Telefonkonferenzen durfte ich eine Menge von dir lernen.

Der zentralen Person ist gedankt aber wie jetzt fortfahren? Wen explizit erwähnen? Eine Wertung fällt hier schwer und ist auch kaum möglich!

Rüdi hat mit seinen Illustrationen diese Arbeit bereichert und mich nebenbei auch in dem ein oder anderen Flurgespräch einen Blick über den Tellerrand werfen lassen.

Dirk sei gedankt für die vielfältigen kleinen Konstruktionen die er meist in Rekordzeit für mich in meiner Zeit am Lehrstuhl angefertigt hat und dabei meine Idee meistens noch verbessert hat.

Hanna, Maren und Regina sei für ihren unermüdlichen Einsatz am NGI, der HPLC und anderen Analytiken gedankt.

Arne, Detlef und neuerdings Volkmar möchte ich für die ausgesprochen gute IT-Arbeitsumgebung danken.

Frau Dr. Francesca Buttini bin ich dankbar für die fruchtbare Kooperation im Bereich der Aerosolpartikelfreisetzung.

Mit Herrn Kuhr (bespak) und Herrn Jannick (Solvay) hatte ich zuverlässige Partner aus der Industrie die mich freundlicherweise mit Material für meine Untersuchungen versorgten.

Katha, Kirsten und Claudia sei für das kritische Korrekturlesen dieser Arbeit gedankt, ohne ihren Einsatz würde der Leser wohl an mancher Stelle noch im Dunklen tappen. Katha sei auch für die gemeinsame „Leidenszeit“ in Raum 208 gedankt, dich ich immer als sehr angenehm empfunden habe.

Bei Jan P., Lars und Gereon bedanke ich mich für die Zeit, die sie für die Untersuchung meiner Partikel mittels REM aufgebracht haben.

Ich möchte auch alle ehemaligen und aktuellen Kollegen des Arbeitskreises nicht unerwähnt wissen, da sie auf eine Vielzahl an Arten Einfluss auf die Entstehung dieser Arbeit genommen haben. Eine Aufzählung von Namen und Erlebnissen würde hier sicherlich noch ein paar Seiten füllen, doch unter dem Strich habe ich mich in der Technologie immer sehr wohl gefühlt und hoffe das geschlossene Freundschaften auch meine Zeit an diesem Institut überdauern werden. Allen am Institut verbleibenden Kollegen wünsche ich für ihren zukünftigen Weg viel Erfolg und die nötige Ausdauer, die es manchmal braucht, um fertig zu werden.

Meinen Eltern möchte ich für ihre stete Unterstützung und Förderung danken, die mir so vieles ermöglicht hat.

Claudia, du warst in der Zeit meiner Promotion immer an meiner Seite, ob als Diskussionspartner, ruhiger Pol oder Antreiber, stets hast du mir

gezeigt, dass du immer für mich da bist, egal was passiert. Ohne dich könnte ich jetzt wahrscheinlich nicht den letzten Satz meiner Dissertation schreiben.

Lebenslauf

Name	Sven Stolte
Geburtsdatum	10.09.1981
Geburtsort	Kiel
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1988-1992	Grundschule Gettorf
1992-2001	Gymnasium Kronshagen
Juni 2001	Abitur

Studium

2003-2007	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
März 2005	1. Staatsexamen
Mai 2007	2. Staatsexamen

Praktische Ausbildung

Juli 2007 – Dezember 2007	Anfertigung einer Diplomarbeit am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Januar 2008 – Juni 2008	Ansgar Apotheke, Kiel
Februar 2008	Diplom-Pharmazeut
Juli 2008	3. Staatsexamen
Juli 2008	Approbation zum Apotheker

Promotion

seit August 2008	Am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
------------------	--

Erklärung nach § 8 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 8 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.

Sven Stolte